



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
Discipline ou spécialité : Chimie - Biologie - Santé

Présentée et soutenue par *Damien VEAU*
Le 31 mai 2013

Titre :

*Synthèse de nouveaux composés N-polyhétéroaromatiques fusionnés
basés sur les motifs granulatimide et triazolophthalazine
pour leurs propriétés anticancéreuses ou antituberculeuses*

JURY

<i>Dr. Rachid BENHIDA, Directeur de recherches CNRS, Nice</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>Dr. Félix CALDERON, Principal Scientist GlaxoSmithKline, Très Cantos (Espagne)</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>Pr. Jean-Marc WEIBEL, Professeur Université de Strasbourg, Strasbourg</i>	<i>Examineur</i>
<i>Dr. Samir MESSAOUDI, Chargé de recherches CNRS, Châtenay-Malabry</i>	<i>Examineur</i>
<i>Pr. Françoise NEPVEU, Professeur Université Paul Sabatier, Toulouse</i>	<i>Présidente du jury</i>
<i>Pr. Vania BERNARDES-GENISSON, Professeur Université Paul Sabatier, Toulouse</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Dr. Michel BALTAS, Directeur de recherches CNRS, Toulouse</i>	<i>Directeur de thèse</i>
<i>Dr. Evelyne DELFOURNE, Chargée de recherches CNRS, Toulouse</i>	<i>Directrice de thèse</i>

Ecole doctorale : *Ecole Doctorale Sciences de la Matière*

Unité de recherche : *Laboratoire de Synthèse et de Physico-Chimie des Molécules d'Intérêt Biologique (UMR CNRS 5068)*

Directeurs de Thèse : *Michel Baltas, Evelyne Delfourne*

Damien VEAU

**SYNTHESE DE NOUVEAUX COMPOSES N-POLYHETEROAROMATIQUES FUSIONNES
BASES SUR LES MOTIFS GRANULATIMIDE ET TRIAZOLOPHthalAZINE POUR LEURS
PROPRIETES ANTICANCEREUSES OU ANTITUBERCULEUSES**

2013



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par *l'Université Toulouse III - Paul Sabatier*
Discipline ou spécialité : *Chimie - Biologie - Santé*

Présentée et soutenue par *Damien VEAU*
Le 31 mai 2013

Titre :

*Synthèse de nouveaux composés N-polyhétéroaromatiques fusionnés
basés sur les motifs granulatimide et triazolophthalazine
pour leurs propriétés anticancéreuses ou antituberculeuses*

JURY

<i>Dr. Rachid BENHIDA, Directeur de recherches CNRS, Nice</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>Dr. Félix CALDERON, Principal Scientist GlaxoSmithKline, Très Cantos (Espagne)</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>Pr. Jean-Marc WEIBEL, Professeur Université de Strasbourg, Strasbourg</i>	<i>Examineur</i>
<i>Dr. Samir MESSAOUDI, Chargé de recherches CNRS, Châtenay-Malabry</i>	<i>Examineur</i>
<i>Pr. Françoise NEPVEU, Professeur Université Paul Sabatier, Toulouse</i>	<i>Présidente du jury</i>
<i>Pr. Vania BERNARDES-GENISSON, Professeur Université Paul Sabatier, Toulouse</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Dr. Michel BALTAS, Directeur de recherches CNRS, Toulouse</i>	<i>Directeur de thèse</i>
<i>Dr. Evelyne DELFOURNE, Chargée de recherches CNRS, Toulouse</i>	<i>Directrice de thèse</i>

Ecole doctorale : *Ecole Doctorale Sciences de la Matière*

Unité de recherche : *Laboratoire de Synthèse et de Physico-Chimie des Molécules d'Intérêt
Biologique (UMR CNRS 5068)*

Directeurs de Thèse : *Michel Baltas, Evelyne Delfourne*

Remerciements

Ce travail de thèse a été effectué au sein du laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique (SPCMIB) et a été hébergé à l'Institut des Technologies Avancées en Sciences du Vivant (ITAV).

Tout d'abord, je remercie le Dr. Michel Baltas, directeur du SPCMIB, de m'avoir accueilli dans son laboratoire et le remercie de m'avoir accordé la bourse du président de l'Université Paul Sabatier de Toulouse qui lui avait été allouée.

Je tiens à remercier le Dr. Evelyne Delfourne et le Dr. Michel Baltas, mes directeurs de thèse, de m'avoir dirigé respectivement sur la partie granulatimide et sur la partie triazolphtalazine ainsi que pour l'ensemble des conseils donnés tout au long de la thèse.

Je suis très reconnaissant et tiens à remercier solennellement le Dr. Félix Calderon, principal scientist à GlaxoSmithKline Madrid et le Dr. Ravhid Benhida, directeur de recherches du CNRS à Nice, d'avoir accepté de juger ce travail de thèse en leur qualité de rapporteur et m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je remercie également le Pr. Jean-Marc Weibel, professeur à l'Université de Strasbourg, le Dr. Samir Messoudi, chargé de recherches du CNRS à Châtenay-Malabry, le Pr. Françoise Nepveu, professeur l'Université Paul Sabatier de Toulouse et le Pr. Vania Bernardes-Genisson, professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je tiens à exprimer toute ma gratitude à l'ensemble des membres du jury pour le temps qu'ils ont consacré à évaluer ce travail et toutes les suggestions et remarques faites lors de ma soutenance.

De profonds remerciements sont tout particulièrement adressés au Dr. Stefan Chassaing, maître de conférences à l'Université Paul Sabatier de Toulouse qui, pendant l'ensemble de ce travail m'a encadré. Merci aussi de m'avoir poussé, cadré, encouragé, recadré, passionné, aidé, pistonné, re-interressé, canalisé, perfectionné...

Je tiens à remercier le Pr. Bernard Ducommun, directeur de l'ITAV, pour tout son soutien. Bon courage pour la suite de ce beau projet qui avait été créé politiquement et qui maintenant éclo scientifique.

Je voudrais également remercier l'ensemble des membres du SPCMIB qui, bien que me voyant peu souvent, m'ont toujours considéré comme l'un des leurs. Une pensée particulière va à Nathalie qui a dû jongler avec les adresses de livraison du fait de mon éloignement.

Je voudrais de même remercier tous ceux qui sont venus petit à petit peupler ce grand bâtiment neuf et vide, autant côté publique que côté obscur. Que de cafés, de déjeuners, de gâteaux et de rires sans lesquels on ne peut venir à bout d'une thèse !!

Merci à la « team chimie » : continuez comme ça !! Bon courage à ceux qui commencent des thèses autant qu'à ceux qui cherchent un emploi sérieux.

Merci surtout à Annabelle, Annaïck, Anne, Aurélien, Bernard, Camille, Cécile, Céline, Chidérick, Claire, Corinne, Denis, Etienne, Florence, Franck, Gwenaële, Jacques, Laure, Laurence, Laurène, Marie-Laure, Marine, Martine, Mathieu, Maud, Maxime, Nadine, Odile, Philippe, Pierre, Raphaël, Rémy, Sandrine, Sébastien, Simon, Solène, Stéphanie, Sylvie, Thibault, Tifène, Valérie.

Merci aux Albigeois pour les bouffées d'oxygènes que représentaient les pauses là-bas.

Merci Papa, Merci Maman.

Et enfin, merci à toi qui va râler d'être remerciée sur un document publié à la fois en papier et sur internet... Merci pour tes rires. Merci d'aimer te moquer des gens. Merci pour ton riz au lait. Merci de comprendre ma zombiphilie. Merci de m'emmener à la librairie puis à l'Envie. Merci aussi pour les soirées télé. Merci d'être à mes côtés.

*A ceux qui sont fiers aujourd'hui,
A ceux qui l'auraient été.*

Sommaire

SOMMAIRE	1
LISTE DES ABREVIATIONS ET NOTATIONS PARTICULIERES	7
PREMIERE PARTIE : VERS LA SYNTHESE DE NOUVEAUX ANALOGUES A BASE GRANULATIMIDE ET ISOGRANULATIMIDE	9
A. Mise au point bibliographique	11
1. Le cancer	11
a) Généralités	11
b) Traitements utilisés	12
(1) La chirurgie	12
(2) La radiothérapie	13
(3) La chimiothérapie	13
(a) Les antimétabolites	13
(b) Les agents alkylants	14
(c) Les inhibiteurs de la topoisomérase I	14
(d) Les inhibiteurs de la topoisomérase II	15
(e) Les agents intercalants	15
(f) Les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline	16
(g) Les inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline	16
2. Cycle cellulaire et checkpoints	17
a) Notions cycle cellulaire	17
b) Mécanismes biochimiques induisant les checkpoints	18
(1) Checkpoint G ₁ /S	19
(2) Checkpoint intra-S	20
(3) Checkpoint G ₂ /M	20

(4)	Checkpoints au cours de la mitose	21
3.	L'inhibition de la Chk1 comme nouvelle option thérapeutique	22
a)	Abrogation des checkpoints G ₂ /M et S par l'inhibition de la Chk1	22
b)	Inhibiteurs de Chk1 en essais clinique ²⁹ ,	24
(1)	UCN-01	24
(2)	AZD7762	25
(3)	PF-00477736	27
(4)	XL-844	28
(5)	SCH 900776	28
4.	Les pyrrolocarbazoles inhibiteurs de la Chk1	30
a)	Pyrrolocarbazoles fusionnés à un noyau indole analogues de la staurosporine et de la rebeccamycine.	30
b)	La granulatimide et ses analogues naturels et synthétiques	32
(1)	Analogues synthétiques de la granulatimide	33
(2)	Voies de synthèses utilisées pour la synthèse de la granulatimide et de ses analogues	36
(a)	Exemples de synthèses empruntant la voie rétrosynthétique A	37
(b)	Exemples de synthèses empruntant la voie rétrosynthétique B	38
(c)	Exemples de synthèses empruntant la voie rétrosynthétique C	40
B.	Vers de nouveaux analogues de la granulatimide et de l'isogranulatimide C.	43
1.	Positionnement du sujet	43
2.	Vers une plateforme de type granulatimide	45
a)	Synthèse totale de la granulatimide	45
(1)	Préparation du synthon imidazolique 48	46
(2)	Synthèse du synthon indolique 66	47
(3)	Préparation de l'intermédiaire imidazole-indole 50	48
(4)	Synthèse du synthon dibromomaléimide protégé 57 .	50
(5)	Synthèse du produit naturel granulatimide 20	51
b)	Vers une plateforme amine de la granulatimide	52
(1)	Synthèse du synthon indolique 79	53
(2)	Vers une plateforme aminogranulatimine	53
3.	Vers une plateforme amine de l'isogranulatimide C 65	54
a)	Utilisation d'un synthon indoloimidazole nitré	54
b)	Utilisation d'un synthon 5-amino-2-imidazoindole dibenzylé	56
4.	Synthèse d'analogues de l'isogranulatimide C	58
5.	Conclusions et perspectives	58

SECONDE PARTIE : NOUVEAUX COMPOSES A BASE TRIAZOLOPHTHALAZINE : SYNTHESE ET EVALUATIONS BIOLOGIQUES.

61

A.	Mise au point bibliographique	63
1.	Le contexte de la tuberculose	63
a)	La tuberculose jusqu'à la fin du XXe siècle	63
b)	La tuberculose au début du XXI ^e siècle	65
2.	Guérir la tuberculose	67
a)	Modes d'action des antituberculeux actuellement utilisés'	67
(1)	Antituberculeux ciblant la paroi bactérienne	68
(2)	Antituberculeux inhibant la traduction de l'ARN	75
(3)	Antituberculeux ciblant l'ADN lors de sa transcription ou de sa réplication	78
b)	Traitement et résistances	82
c)	Pipeline ¹¹⁹	83
d)	Recherche de nouveaux composés polycycliques polyazotés	89
(1)	Squelette quinoxaline	90
(2)	Squelette benzimidazole	91
(3)	Squelette imidazo[1,2-a]pyridine	94
(4)	Squelettes imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles	96
(5)	Squelette 1,2,3-benzotriazole	99
(6)	Squelette purine	104
(7)	Squelette 1,2,4-triazole fusionné	109
B.	Dérivés à base triazolophthalazine : synthèse de bibliothèques et évaluation biologique	115
1.	Synthèse de bibliothèques	115
a)	Ancienne voie de synthèse	115
b)	Optimisation via l'utilisation de micro-ondes	118
(1)	Optimisation de l'étape d'estérification	119
(2)	Optimisation de l'étape de formation du noyau triazolophthalazine – constitution en une étape d'une première bibliothèque de dérivés.	119
(3)	Synthèse assistée par micro-ondes de dérivés styryltriazolophthalazine géranylés et farnésylés.	124
c)	Développement d'une nouvelle voie de synthèse de styryltriazolophthalazines.	128
(1)	Synthèse de styryltriazolophthalazines porteuses de fonctions phénoliques libres.	128
(2)	Utilisation de la styryltriazolophthalazine monophénolique 259 comme plateforme de diversification.	130
(3)	Obtention d'une plateforme de diversification cyclopropyle dérivée de la <i>p</i> -hydroxystyryltriazolophthalazine 259 .	134
d)	Bilan	135
2.	Evaluation de l'activité antimycobactérienne des composés triazolophthalazine	137
a)	Historique et résultats antérieurs	137
(1)	Détermination de la CMI	137

(2) Inhibition de la biosynthèse des acides mycoliques	138
b) Détermination de la CMI des nouveaux composés triazolophthalazine antimycobactériens	139
c) Essais d'identification de la cible	143
(1) Inhibition de l'arylamine N-acétyltransférase (NAT)	143
(2) Génération de souches mutantes	146
3. Autres activités biologiques	147
a) Activité cytotoxique	147
b) Activité antiathérogène	150
(1) Définition	150
(a) Oxydation des LDLs et théorie oxydative de l'athérosclérose	150
(2) Mécanismes antioxydants des systèmes phénoliques	151
(3) Motifs cinnamoylés et benzaldéhydes phénoliques (travaux antérieurs et actuels)	153
(a) Les différents tests utilisés	153
(b) Résultats	154
C. Vers de nouveaux analogues et/ou squelettes	159
1. Accès aux analogues Z-styryltriaazolophthalazine par photoisomérisation des dérivés E-styryltriaazolophthalazine.	159
2. Identification et accès au fragment 3-éthynyltriaazolophthalazine 296	164
D. Conclusions et Perspectives	167
1. Conclusions et perspectives synthétiques	167
2. Conclusions et perspectives biologiques	171
 CONCLUSION GENERALE	 173
 PARTIE EXPERIMENTALE	 177
A. Généralités	179
A. Partie Granulatimide	183
B. Partie Triazolophthalazine	203

TABLES DES ILLUSTRATIONS	254
A. Table des Figures	256
B. Table des Schémas	258
C. Table des Tableaux	260
BIBLIOGRAPHIE	262

Liste des abréviations et notations particulières

δ	Déplacement chimique	d	Doublet
Δ	Chauffage à reflux	dd	Doublet de doublets
aq.	Aqueux	DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
AcOEt	Acétate d'éthyle	DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
AcOH	Acide acétique	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
Ar	Aryle	DMAP	4-Diméthylaminopyridine
ADN	Acide désoxyribonucléique	DME	Diméthoxyéthane
ARN	Acide ribonucléique	DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
ATM	<i>Ataxia Teleangiectasia Mutated kinase</i>	DMSO	Diméthylsulfoxyde
ATP	Adénosine triphosphate	DS	<i>Drug sensitive</i>
ATR	<i>ATM and Rad-3 related kinase</i>	EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
Bn	Benzyle	EMB	Ethambutol
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle	éq.	équivalent
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyle	EP	Ether de pétrole
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyle	ESI	<i>Electrospray ionization</i>
cat.	Catalytique	Et	Ethyle
CDK	<i>Cyclin Dependant Kinase</i>	ETH	Ethinamide
CCM	Chromatographie sur Couche Mince	Et ₂ O	Diéthyléther
Chk1	<i>Checkpoint Kinase 1</i>	g	Gramme
CMI	Concentration minimale d'inhibition		

hv	Photo-irradiation	μW	Irradiation micro-ondes
HOBt	Hydroxybenzotriazole	NAT	Arylamine <i>N</i> -acétyltransférase
HR	Haute Résolution	NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
Hz	Hertz	O/N	<i>Overnight</i>
IC ₅₀	Concentration d'Inhibition à 50 %	Pf	Point de Fusion
INH	Isoniazide	Ph	Phényle
IR	Infra-Rouge	ppm	Partie par million
IS	Index de sélectivité	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyle
IUPAC	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée	<i>i</i> PrOH	isopropanol
<i>J</i>	constante de couplage exprimée en Hertz	PZA	Pyrazinamide
LDL	<i>Low density lipoprotéin</i>	q	Quadruplet
m	multiplet	quant.	Quantitatif
M	mol.L ⁻¹	Rf	Rapport frontal
M ₀	mélange CH ₂ Cl ₂ /AcOEt (8 : 2)	RIF	Rifampicine
m/z	Rapport masse sur charge en SM	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
MDR	<i>Multi Drug Resistant</i>	SM	Spectrométrie de Masse
Me	Méthyle	t	Triplet
MeOH	Méthanol	t. amb.	Température ambiante
mL	Millilitre	TB	Tuberculose
mmol	Millimole	TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
mol	Mole	TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
MOM	Méthoxyméthyle	TEA	Triéthyleamine
MS	Spectrométrie de masse	TFA	Acide trifluoroacétique
MTT	3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2,5-diphényltétrazoliumbromure	THF	Tétrahydrofurane
		TMS	Triméthylsilyle
		XDR	<i>Extensively Drug Resistant</i>

Première Partie :
Vers la synthèse de nouveaux
analogues à base granulatimide et
isogranulatimide

A. Mise au point bibliographique

1. Le cancer

a) Généralités

On estime à 13 millions le nombre de nouveaux cas de cancer détectés chaque année et à 7.6 millions le nombre de décès associés (**figure 1**).¹ En France, un homme sur deux et une femme sur trois se verront diagnostiquer un cancer avant l'âge de 85 ans et le taux de guérison est de 60 %.² Le cancer reste la première cause de décès prématuré avant 65 ans chez l'homme (38 % des décès) et la femme (47 % des décès).³

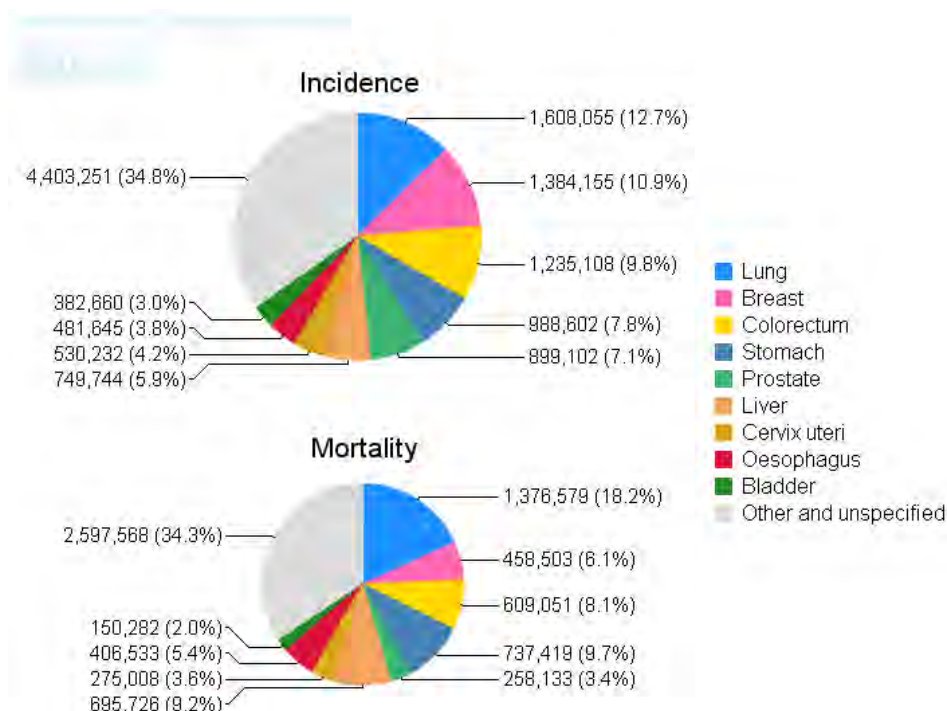


Figure 1 : Statistiques de l'incidence et de la mortalité mondiale en fonction des différents types de cancer.¹

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules, cette prolifération anormale étant liée au fait que celles-ci échappent aux mécanismes de régulation qui assurent le développement harmonieux de notre organisme. En se multipliant de façon anarchique, les cellules cancéreuses donnent naissance à des tumeurs qui se développent en envahissant puis en détruisant les organes qui les entourent. De plus les cellules tumorales peuvent également se disséminer

¹ Agence Internationale de Recherche sur le Cancer. <http://globocan.iarc.fr/> (accédé le 16 mars 2013).

² La ligue contre le cancer. <http://www.ligue-cancer.net> (accédé le 16 mars 2013).

³ Institut National du Cancer. La situation du cancer en France en 2012. **Décembre 2012**. ISSN : 1959-6324.

dans l'organisme en empruntant les voies de circulation sanguine et lymphatique créant d'autres foyers tumoraux, les métastases.

Le passage d'une cellule différenciée saine à un amas cellulaire indifférencié et incontrôlé se fait en plusieurs étapes (**Figure 2**). Dans la première phase, dite phase d'hyperplasie, une cellule va se diviser immodérément suite à une mutation génétique et former un amorçage tumoral. La seconde phase, phase de dysplasie, va voir les cellules filles se multiplier elles aussi et former une tumeur localisée. A partir de là, la croissance rapide de la tumeur va entraîner le développement d'un réseau vasculaire secondaire permettant d'apporter nutriments et oxygène. C'est la phase d'angiogénèse.

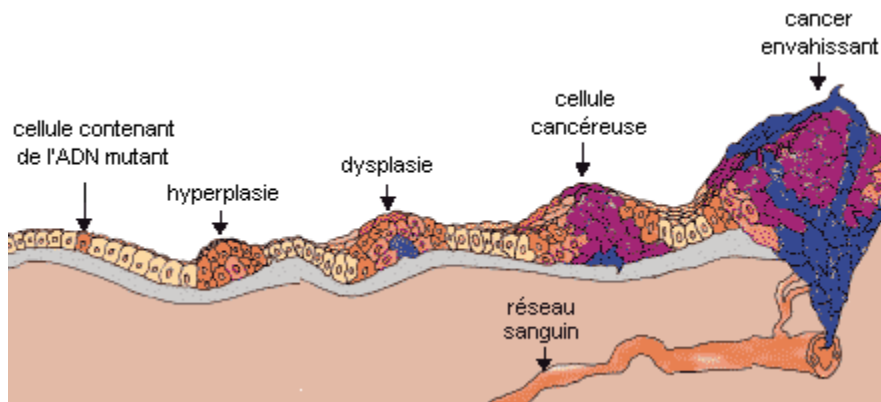


Figure 2 : Illustration du développement cancéreux.

b) Traitements utilisés

La mise en place d'un traitement anticancer doit être adaptée au patient et dépend de nombreux facteurs (âge et antécédents du patient, localisation et taille de la tumeur, présence éventuelle de métastases...). On distingue les traitements physiques et les traitements chimiques dont les modes d'actions pour éradiquer la ou les tumeurs diffèrent. Ces différentes techniques de traitement sont souvent associées pour leur caractère complémentaires afin d'obtenir de meilleurs résultats.

(1) La chirurgie⁴

La chirurgie peut servir à poser ou confirmer un diagnostic. Elle est également utilisée comme traitement local visant à enlever la tumeur, les ganglions associés et les éventuelles métastases.

Pendant longtemps, la chirurgie a été le seul traitement contre le cancer. Aujourd'hui, elle reste le principal traitement et peut être utilisée seule ou en association avec d'autres traitements.

⁴ **CancerInfo.** <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/chirurgie/types-et-objectifs> (accédé le 16 mars 2013).

(2) La radiothérapie⁵

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste en l'utilisation de radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. De nos jours, plus de la moitié des patients sont traités par radiothérapie.

Il convient de distinguer trois formes de radiothérapie. La première est la radiothérapie externe consistant en l'irradiation de la zone tumorale par un faisceau de rayons produit par un appareil placé près du patient. La seconde est la curiethérapie qui consiste en l'implantation par voie chirurgicale de sources radioactives dans le patient à proximité des tissus à traiter. Enfin, la dernière forme est la radiothérapie métabolique consistant en l'administration par voie orale ou injection intraveineuse de substances radioactives se fixant de manière préférentielle sur les cellules cancéreuses.

Le principal inconvénient lié à la radiothérapie vient de l'irradiation des tissus sains environnant les cellules cancéreuses, ce qui entraîne de lourds effets secondaires.

(3) La chimiothérapie⁶

La chimiothérapie est un traitement faisant intervenir des molécules chimiques cytotoxiques ou modificatrices de la réponse biologique afin de détruire les cellules cancéreuses. Ces composés n'agissent pas tous selon le même mode d'action et nous allons brièvement en détailler chaque classe.

(a) Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des analogues structuraux des acides nucléiques qui vont s'incorporer à l'ADN lors de sa réplication à la place des bases puriques et pyrimidiniques ou inhiber les voies de biosynthèse de ces bases *via* l'inhibition de la synthèse de l'acide folique. Ces composés induisent un blocage du cycle cellulaire en phase S.

Parmi ces composés, on trouve entre autres les antiprimidiniques 5-fluorouracile **1**, cytarabine **2** et gemcitabine **3** (**Figure 3**).

⁵ **CancerInfo**. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/radiotherapie/quest-ce-que-cest-> (accédé le 16 mars 2013).

⁶ **Monassier, L.** Chapitre 22 : Chimiothérapie anticancéreuse. In *Pharmacologie Clinique DCEM3*. Université de Strasbourg. **2012**. http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap22-chimio_anticancreuse_2012.pdf (accédé le 16 mars 2013).

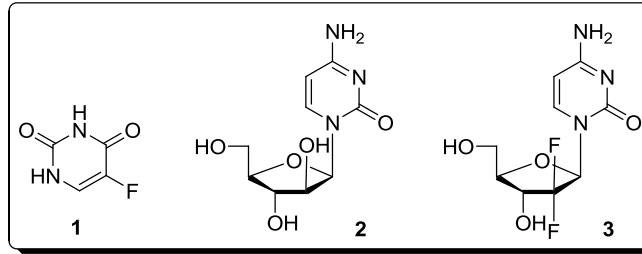


Figure 3 : Structures du 5-fluorouracile 1, de la cytarabine 2 et de la gemcitabine 3.

(b) Les agents alkylants

Les agents alkylants sont des composés extrêmement réactifs, capables de se lier de manière covalente aux brins d'ADN, entravant ainsi les processus de réplication et de transcription de l'ADN.

Parmi ces composés, on trouve entre autres le cisplatine 4 et la cyclophosphamide 5 (Figure 4).

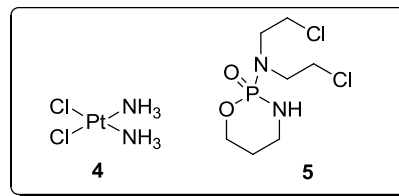


Figure 4 : Structures du cisplatine 4 et de la cyclophosphamide 5.

(c) Les inhibiteurs de la topoisomérase I

La topoisomérase I est une enzyme essentielle à la transcription et à la réplication de l'ADN. Elle est responsable de cassures monobrans transitoires de l'ADN, permettant au brin intact de se dénouer⁷. Les inhibiteurs de la topoisomérase I entraînent des collisions entre la topoisomérase I et la fourche de réplication, ce qui conduit à des ruptures double brins de l'ADN irréversibles.⁸ Les cellules restent donc bloquées en phase S.

L'irinotécan 6 et le topotécan 7 sont deux analogues hémisynthétiques de la camptothécine naturelle 8 utilisés en thérapie.

⁷ Champoux, J.J. *Annu. Rev. Biochem.*, **2001**, 70, 369-413.

⁸ Rothenberg, M.L. *Ann. Oncol.*, **1997**, 8, 837-855.

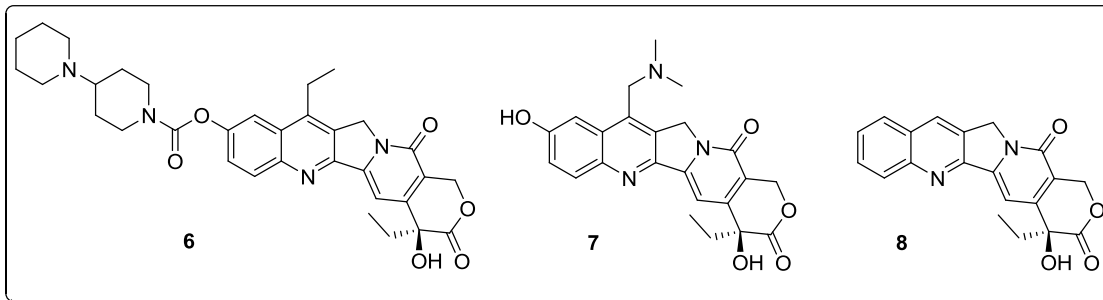


Figure 5 : Structures de l'irinotécan 6, du topotécan 7 et de la camptothécine 8.

(d) Les inhibiteurs de la topoisomérase II

La topoisomérase II est une enzyme essentielle à la réplication de l'ADN. Elle induit la coupure transitoire des deux brins d'ADN pour permettre le passage d'ADN désenroulé dans la boucle de réplication mais également pour favoriser l'enroulement de manière convenable après la boucle en supprimant les contraintes de torsions.⁷ (voir page 74). Les inhibiteurs de la topoisomérase II perturbent l'action de la topoisomérase II en limitant son action de cassure double brins de l'ADN à une cassure monobrin, empêchant l'apparition d'une fourche de réplication viable et conduisant au blocage des cellules en phase S.⁹

L'étoposide 9 est l'inhibiteur de la topoisomérase II le plus connu et utilisé.

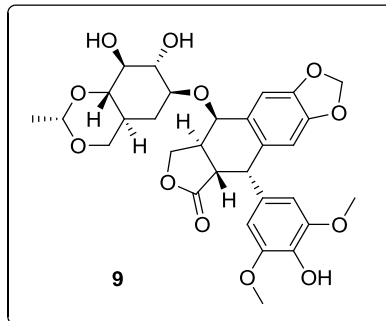


Figure 6 : Structure de l'étoposide 9.

(e) Les agents intercalants

Les agents intercalants sont des composés se plaçant dans le sillon de l'ADN pour former un complexe trimérique avec l'ADN et la topoisomérase II. La formation de cette structure stable entraîne le blocage de la transcription.

Parmi ces composés, on trouve entre autres la doxorubicine 10 une anthracycline naturelle isolée à partir d'une souche de bactéries *Streptomyces* de la mer Adriatique.

⁹ Wang, H.-K., Morris-Natschke, S.L., Lee, K.-H. *Med. Res. Rev.*, 1997, 17, 367-425.

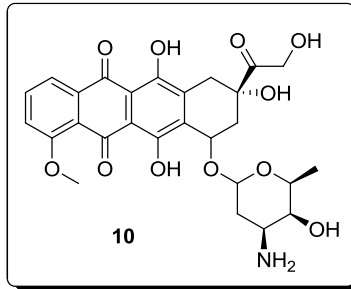


Figure 7 : Structure de la doxorubicine **10**.

(f) Les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline

Ces composés ont la capacité de se lier aux dimères de tubuline et empêchent sa polymérisation. De ce fait, les cellules se retrouvent bloquées en métaphase de la mitose. Les composés les mieux connus de cette famille sont des dérivés de la vinblastine naturelle **11** isolée de la pervenche de Madagascar.

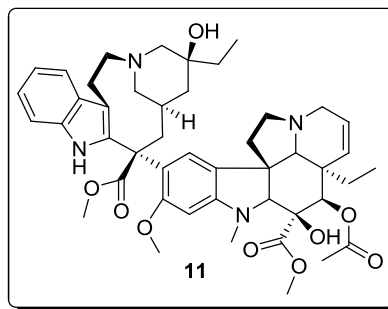


Figure 8 : Structure de la vinblastine **11**.

(g) Les inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline

Le mécanisme d'action opposé existe en effet : l'inhibition de la dépolymérisation de la tubuline entraîne le blocage de la mitose en télophase. Ce mode d'action est notamment celui des taxanes dérivés du produit naturel taxol **12**.

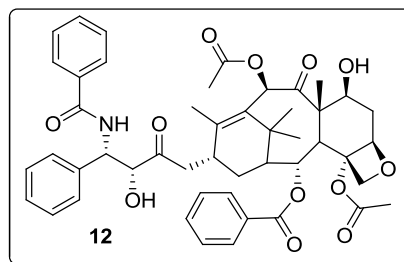


Figure 9 : Structure du taxol **12**.

L'ensemble de ces modes d'action entraîne de nombreux effets secondaires souvent très lourds. C'est pour cela que de nouveaux composés agissant selon de nouveaux modes d'action sont extrêmement recherchés. Parmi ces nouveaux modes d'action, l'abrogation des checkpoints s'avère très prometteur.

2. Cycle cellulaire et checkpoints

a) *Notions cycle cellulaire*¹⁰

Le cycle cellulaire est l'ensemble des étapes qui constituent la vie d'une cellule en division. Cet enchaînement d'événements parfaitement maîtrisé peut être décrit comme la succession de cinq phases distinctes G₀, G₁, S, G₂ et M.

La phase G₀ est l'état de quiescence des cellules qui correspond à un état non réplicatif dans lequel les cellules restent jusqu'à ce qu'elles reçoivent l'ordre de se diviser. L'entrée dans le cycle cellulaire des cellules est amorcée par l'effet des facteurs de croissance.¹¹ La cellule entre alors dans la phase G₁ pendant laquelle elle va se préparer à répliquer son ADN, notamment en doublant de taille et en synthétisant les enzymes intervenant dans ce processus. La phase suivante est la phase S au cours de laquelle chaque chromosome sera dupliqué afin d'obtenir le doublement du matériel génétique. La cellule entre alors dans une nouvelle phase de préparation, la phase G₂, servant à mettre en place les outils nécessaires à la division cellulaire.

La dernière phase est celle de la mitose qui peut elle-même être décomposée en quatre actes successifs : la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase. Au cours de la prophase, l'enveloppe nucléaire se dissipe tandis que l'ADN diffus se compacte en chromosomes à deux chromatides et la tubuline s'assemble en microtubules à partir des deux centrosomes. Les chromosomes s'accrochent au niveau de leur centromère aux microtubules. Lorsque chaque chromosome est attaché aux microtubules, la cellule entre en métaphase : les centrosomes s'écartent l'un de l'autre, tendant ainsi les microtubules en un fuseau. Les chromosomes se retrouvent alors alignés sur un même plan à égale distance entre les centrosomes. Les deux chromatides sœurs de chaque chromosome sont séparées et entraînées chacune à un pôle de la cellule sur le fuseau de microtubules : c'est l'anaphase. La télophase correspond au processus inverse de la prophase : le fuseau mitotique est dépolymérisé en tubuline, une nouvelle enveloppe nucléaire se forme autour de chaque jeu de chromosomes qui vont se décompacter en ADN diffus et la paroi cellulaire va se refermer pour former deux cellules filles qui vont se séparer.

¹⁰ **Cooper, G.M., Hausman, R.E.** The eukaryotic cell cycle. In *The Cell : a molecular approach*. 4th edition, Geoffrey, M. Cooper (Ed.) ISBN : 978-0-87893-219-1, Sinauer Associates, 2007.

¹¹ **Schafer, K.A.** *Vet. Pathol.*, **1998**, *35*, 461-478.

A l'issue de la mitose, la cellule se retrouve en phase G_1 et va pouvoir, selon les besoins de l'organisme, effectuer un nouveau cycle de division, retourner en phase de quiescence G_0 ou se différencier.

Le passage d'une de ces phases à la suivante est contrôlé par la formation de complexes spécifiques formés de composés cellulaires dont la concentration varie au cours du cycle cellulaire (les cyclines) et de kinases dépendantes de ces cyclines (CDK) (**Figure 10**). La production de quantités suffisantes de ces complexes au bon moment permet à la cellule de progresser le long du cycle cellulaire.

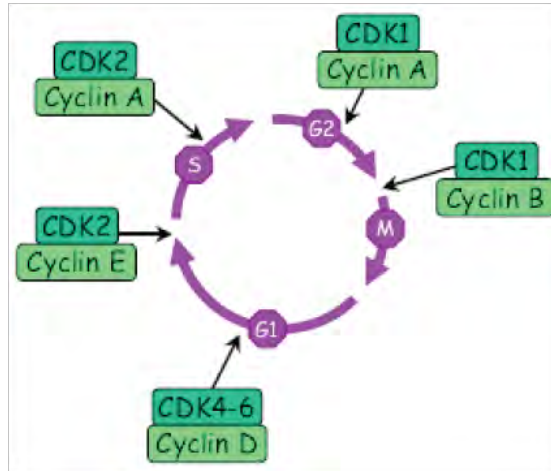


Figure 10 : La régulation du cycle cellulaire par les complexes CDK-cyclines.

Une transmission précise de l'information génétique d'une cellule mère aux cellules filles nécessite non seulement une extrême précision de la réplication de l'ADN et de la répartition des chromosomes mais requiert également la faculté de survivre à des dommages spontanés ou induits de l'ADN. Or, on estime que chaque cellule humaine est affectée chaque jour par près de 5000 cassures simple brin et 50 cassures double brins.¹² Les organismes ont donc dû mettre en place au cours de l'évolution plusieurs mécanismes de contrôle placés à des moments stratégiques du cycle pour prévenir ou réparer les accidents pouvant survenir : les checkpoints. L'activation de ces checkpoints permet de retarder voire d'arrêter la progression du cycle cellulaire afin de disposer d'un temps suffisant pour réparer l'ADN ou d'induire la mort des cellules trop endommagées.

b) Mécanismes biochimiques induisant les checkpoints

Les checkpoints sont initiés par l'activation de deux kinases principales de la classe des phosphatidylinositol-3-kinase-related kinases : l'ATM (pour *ataxia teleangiectasia mutated kinase*), répondant aux cassures double brins de l'ADN, et l'ATR (pour *ATM and Rad3-related kinase*), répondant à toute lésion générant des cassures simple brin de l'ADN. Cette activation entraîne le déclenchement de

¹² Vilenchick, M.M., Knudson, A.G. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2003**, 100, 12871-12876.

réactions enzymatiques jusqu'à perturber la formation des complexes entre les CDK et les cyclines (Figure 11).¹³

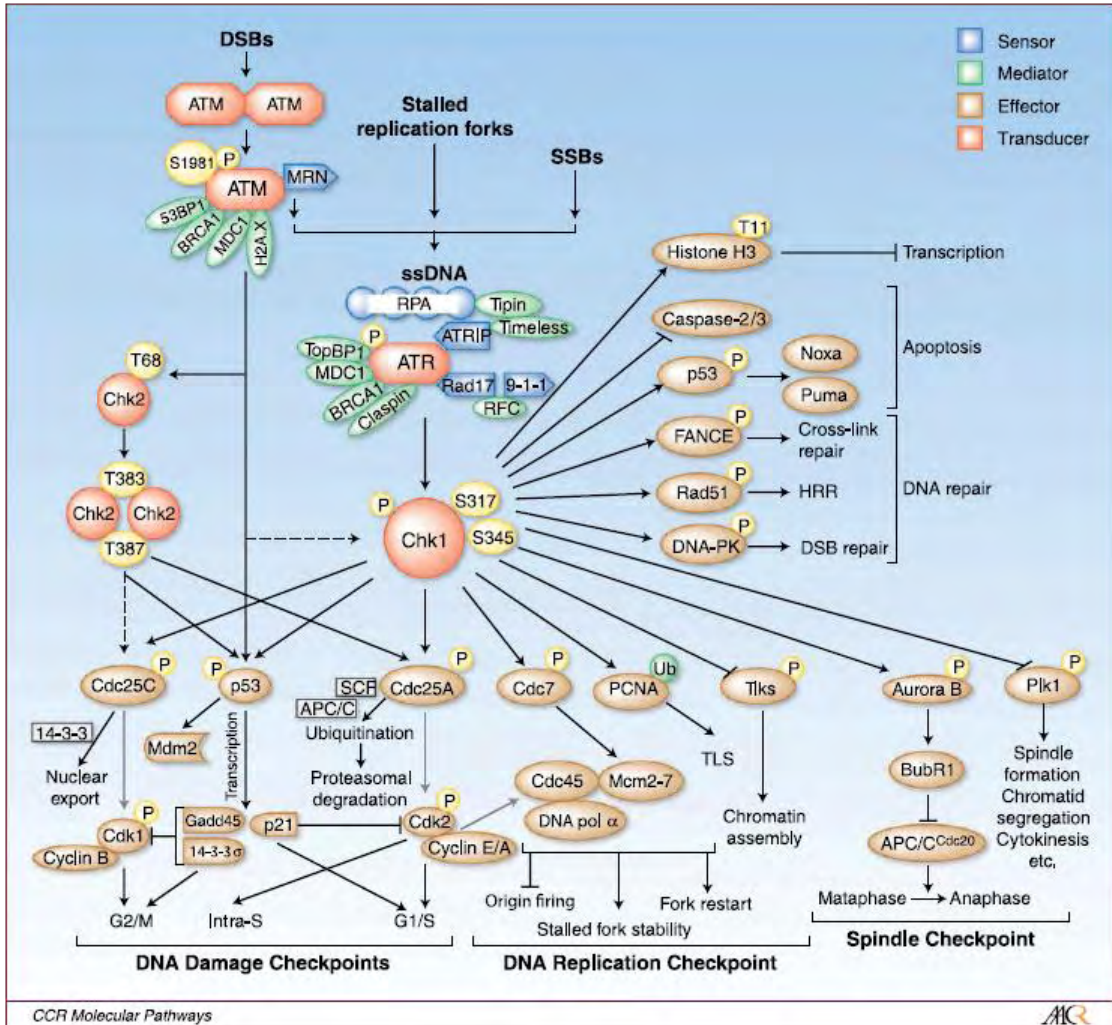


Figure 11 : Voies de signalisation des checkpoints.¹⁴

(1) Checkpoint G₁/S

Lorsque l'ADN est endommagé, la cellule prévient l'entrée en phase S. Pour cela, la cellule dispose de deux mécanismes : un permettant d'initier l'arrêt du cycle en phase G₁ et un permettant de l'y maintenir.¹⁵

L'arrêt est initié par l'activation par phosphorylation de la *Checkpoint Kinase 2* (Chk2) par l'ATM ou de la *Checkpoint Kinase 1* (Chk1) par l'ATR selon la nature des dommages de l'ADN. Les kinases Chk1

¹³ Medema, R.H., Macûrek, L. *Oncogene*, 2012, 31, 2601-2613.

¹⁴ Dai, Y., Grant, S. *Clin. Cancer Res.*, 2010, 16, 376-383.

¹⁵ Skladanowski, A., Bozko, P., Sabisz, M. *Chem. Rev.*, 2009, 109, 2951-2973.

ou Chk2 activées peuvent alors phosphoryler à leur tour la phosphatase Cdc25A, la rendant inactive et forçant sa dégradation.¹⁶ Cela entraîne l'accumulation de CDK2 inactive donc incapable de s'associer aux cyclines A et E pour former les complexes initiant la réplication de l'ADN.¹⁷

Le maintien de l'arrêt du cycle cellulaire est assuré par la protéine p53. Celle-ci est phosphorylée soit par ATM ou ATR soit indirectement par les kinases Chk1 ou Chk2 activées. Cette phosphorylation inhibe la dégradation de p53, conduisant à l'augmentation de son activité transcriptrice et à une surproduction des protéines p21 et p16, qui sont des inhibiteurs de CDK. Ces deux protéines se lient respectivement aux complexes CDK2-Cycline E et CDK4/6-Cycline D, empêchant l'initiation de la phase S.¹⁵

(2) Checkpoint intra-S

Au cours de la phase S, la progression de la réplication de l'ADN peut être interrompue suite à la détection d'une cassure double brin ou d'un blocage de la fourche de réplication. L'initiation du checkpoint intra-S est similaire à celle du checkpoint G₁/S et implique la dégradation consécutive à sa phosphorylation de Cdc25A par Chk1/2 activées par ATM/ATR.¹⁷ Des études montrent que Chk1 et Chk2 coopèrent pour phosphoryler Cdc25A mais que Chk2 n'est capable de phosphoryler que trois des quatre sites de phosphorylation et que l'action de Chk1 est primordiale.¹⁸ Chk1 peut s'acquitter des phosphorylations sur les quatre sites, pourtant la présence de Chk2 semble nécessaire afin d'obtenir une réaction assez rapide pour pouvoir stopper le cycle cellulaire.

La différence majeure avec le checkpoint G₁/S est la non implication de p53 pour maintenir l'arrêt.¹⁹ La cellule ne bénéficie donc que d'un court laps de temps non prolongeable pour réparer les lésions de l'ADN. Si les réparations n'ont pas pu être achevées à l'issue du temps imparti, les cellules seront arrêtées au niveau du checkpoint G₂.

(3) Checkpoint G₂/M

Il est intéressant de noter de prime abord que le checkpoint G₂ sert majoritairement à effectuer les réparations qui n'ont pas pu être effectuées lors du checkpoint intra-S et que la plupart des lésions apparues au cours de la phase G₂ ne seront réparées qu'au cycle suivant, après une nouvelle phase S.¹⁵

A nouveau, ce checkpoint repose sur deux voies de signalisations distinctes : l'une indépendante de p53 indispensable à l'initiation du checkpoint et une dépendante de p53 et servant à son maintien.

¹⁶ Molinari, M., Mercurio, C., Dominguez, J., Goubin, F., Draetta, G.F. *EMBO rep.*, **2000**, *1*, 71-79.

¹⁷ Falck, J., Mailand, N., Syljuåsen, R.G., Bartek, J., Lukas, J. *Nature*, **2001**, *410*, 842-847.

¹⁸ Sørensen, C.S., Syljuåsen, R.G., Falck, J., Schroeder, T., Rønnstrand, L., Khanna, K.K., Zhou, B.-B., Bartek, J., Lukas, J. *Cancer Cell*, **2003**, *3*, 247-258.

¹⁹ Bartek, J., Lukas, C., Lukas, J. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2004**, *5*, 792-804.

De manière identique à précédemment, les kinases Chk1/2 sont activées par ATR/ATM et vont pouvoir phosphoryler une phosphatase de type Cdc25²⁰, dans ce cas-ci il s'agit de Cdc25C.²¹ L'activation de Cdc25C la rend à la fois incapable de participer à la formation du complexe CDK1-Cycline B1 qui initie le passage en mitose.²¹ et entraîne également son transport hors du noyau par la protéine transmembranaire 14-3-3ε.²² L'activation de Chk1 permet également de phosphoryler la kinase Wee1 qui, à son tour, permet la phosphorylation de CDK1 et donc sa désactivation.

Le maintien du checkpoint par p53 est un processus relativement lent et établi de la même manière que lors du checkpoint G₁/S.

(4) Checkpoints au cours de la mitose

Récemment il a été mis en évidence deux réponses capables d'arrêter la progression de la mitose en empêchant son passage en anaphase.

La première de ces réponses, similaire à celles vues précédemment, repose sur un arrêt initié selon une voie dépendante de Chk1 consécutivement à l'endommagement de l'ADN.²³

L'autre réponse repose sur un checkpoint alternatif, dit checkpoint du fuseau, dont la principale fonction est de veiller au bon accrochage des centrosomes sur les fuseaux mitotiques et à la bonne ségrégation des deux chromatides de chaque chromosome vers les deux pôles de la cellule.²⁴ Ce checkpoint cible la protéine Cdc20 dont l'association avec le complexe promoteur de l'anaphase permet de dissocier les deux chromatides. Cette inhibition de Cdc20 est obtenue par sa séquestration par le complexe du checkpoint mitotique constitué de trois protéines essentielles : Mad2, BubR1 et Bub3. L'implication de ces protéines au niveau des kinétochores ainsi que leur assemblage en complexe est catalysé par la kinase Aurora-B. Cette kinase joue également un rôle dans l'arrêt de la mitose en cas de mauvaise liaison entre microtubules et kinétochores ou d'absence de tension dans le fuseau.²⁴

Il a été prouvé que ce checkpoint du fuseau n'était pas déclenché par ATM et était indépendant de p53.²⁵ Cependant, des études ont montré l'implication essentielle de Chk1 dans l'établissement de ce checkpoint pour sa régulation de BubR1 et d'Aurora-B.²⁶

²⁰ Furnari, B., Rhind, N., Russell, P., *Science*, **1997**, 277, 1495-1497.

²¹ Sanchez, Y., Wong, C., Thoma, R.S., Richman, R., Wu, Z., Piwnica-Worms, H., Elledge, S.J. *Science*, **1997**, 277, 1497-1501.

²² Peng, C.-Y., Graves, P.R., Thoma, R.S., Wu, Z., Shaw, A.S., Piwnica-Worms, H. *Science*, **1997**, 277, 1501-1505.

²³ Royou, A., Macias, H., Sullivan, W. *Curr. Biol.*, **2005**, 15, 334-339.

²⁴ Musacchio, A., Salmon, E.D. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2007**, 8, 379-393.

²⁵ Mikhailov, A., Cole, R.W., Rieder, C.L. *Curr. Biol.*, **2002**, 12, 1797-1806.

²⁶ Zachos, G., Black, E.J., Walker, M., Scott, M.T., Vagnarelli, P., Earnshaw, W.C., Gillespie, D.A.F. *Dev. Cell*, **2007**, 12, 247-260.

Les checkpoints sont donc des éléments clé de la transmission du patrimoine génétique et de la survie cellulaire. Une interférence avec les mécanismes d'initiation de ces checkpoints devrait conduire au développement de nouveaux composés ciblant particulièrement les cellules à fort taux de multiplication telles que les cellules cancéreuses.

3. L'inhibition de la Chk1 comme nouvelle option thérapeutique

a) Abrogation des checkpoints G₂/M et S par l'inhibition de la Chk1

La plupart des traitements non chirurgicaux reposant sur des dommages causés à l'ADN, les processus de réparation permis par les différents checkpoints contraignent à l'utilisation de doses massives de rayonnement ou de composés chimiothérapeutiques, ce qui contribue à l'augmentation des effets secondaires et à la diminution des chances de succès des traitements.

Dans plus de 50 % des cas de cancer diagnostiqués, on observe une mutation du gène codant pour la protéine p53 (**Figure 12**). A ce jour, 32010 mutations ont pu être compilées par l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer et, dans plus de 90 % des cas, les mutations observées codent pour une protéine p53 non fonctionnelle.²⁷ Les cellules mutées ne peuvent donc pas se reposer sur les mécanismes de checkpoint dans lesquels intervient p53 pour maintenir la transmission pérenne de leur matériel génétique.

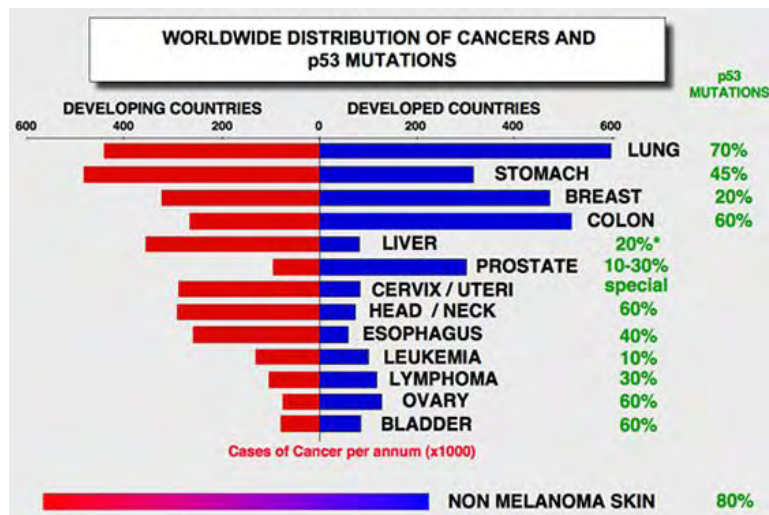


Figure 12 : Distribution des types de cancer et mutations observées de la protéine p53²⁸

²⁷ WHO – IARC. IARC TP53 database. <http://www-p53.iarc.fr/> (accédé le 16 mars 2013)

²⁸ Soussi, T. http://p53.free.fr/p53_info/image_info/cancer_p53_1.jpg (accédé le 16 mars 2013)

Dans ce contexte, le développement de thérapies basées sur l'abrogation de ces checkpoints, utilisées en complément des traitements déjà existants est une nouvelle piste thérapeutique qui est l'objet de beaucoup d'attention depuis une quinzaine d'années.

La Chk1 est rapidement ressortie comme une cible de choix étant donné son implication ubiquitaire dans les voies de signalisation des checkpoints et son rôle prépondérant dans les checkpoints S et G₂/M (**Figure 13**). Au cours d'une thérapie anticancéreuse classique (chimio- ou radiothérapie), les cellules cancéreuses et saines subiront des dommages qui pourront être réparés par la mise en place des checkpoints. L'inhibition de checkpoints *via* l'inhibition de la Chk1 pourrait permettre de n'impacter que les cellules cancéreuses. En effet, celles-ci, dont le checkpoint G₁ est non fonctionnel, n'auront aucun moyen de réparer leur ADN ce qui entraînera leur mort, contrairement aux cellules saines qui pourront se réparer *via* leur checkpoint G₁ fonctionnel. Au cours de la dernière décennie plusieurs inhibiteurs de Chk1 ont été rapportés et plusieurs ont fait l'objet d'études cliniques.

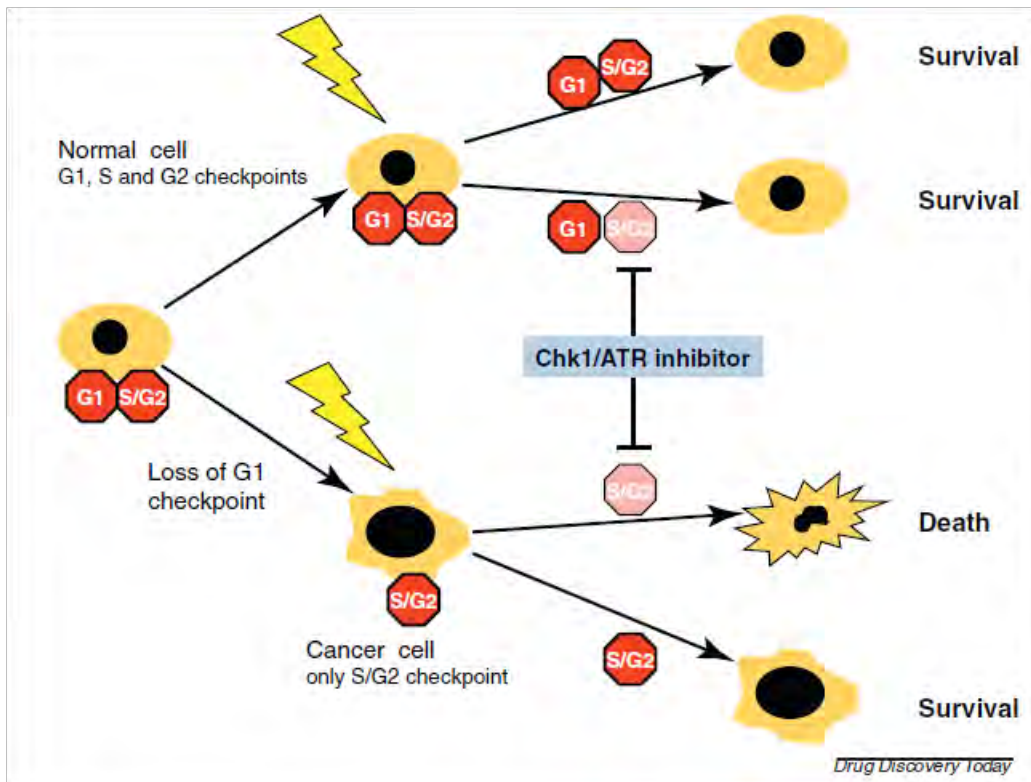


Figure 13 : Illustration de l'action des inhibiteurs de Chk1²⁹

²⁹ Chen, T., Stephens, P.A., Middleton, F.K., Curtin, N.J. *Drug Discov. Today*, 2012, 17, 194-202.

b) Inhibiteurs de Chk1 en essais clinique^{29,30}

(1) UCN-01

Le premier composé avoir été identifié comme inhibiteur de la Chk1 et encore le plus étudié à ce jour est l'UCN-01 (**13**). L'UCN-01 est un analogue hydroxylé de la staurosporine (**14**) isolé pour la première fois en 1987 à partir d'une souche de *Streptomyces* provenant d'échantillons de sol collectés dans la préfecture de Yamaguchi par une équipe du groupe pharmaceutique japonais Kyowa Hakko Kogyo au cours d'une campagne d'identification de nouveaux inhibiteurs de la protéine kinase C.³¹ L'UCN-01 s'avère légèrement moins actif que la staurosporine vis-à-vis de la Chk1 (IC₅₀ 4.1 nM et 2.7 nM respectivement) mais plus sélectif vis-à-vis de la protéine kinase A (IC₅₀ 42 nM et 8.2 nM respectivement) et de la protéine kinase spécifique de la tyrosine (IC₅₀ 45 nM et 6.4 nM respectivement). UCN-01 s'est également avéré cytotoxique vis-à-vis des cellules cancéreuses humaines HeLa (IC₅₀ 8.5 nM).³² Des études complémentaires menées sur d'autres lignées cellulaires humaines et murines ont permis de montrer que même si l'activité *in vitro* d'UCN-01 est inférieure à celle de la staurosporine, son activité *in vivo* égale sur plusieurs modèles les activités des composés couramment utilisés en clinique.³³

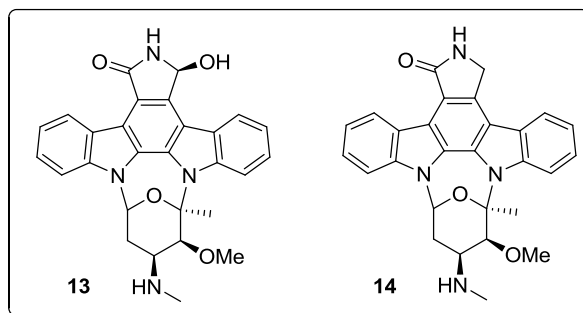


Figure 14 : Structures de l'UCN-01 **13** et de la staurosporine **14**.³¹

O'Connor *et al.* ont été les premiers à montrer que les effets de l'UCN-01 étaient dus à une abrogation du checkpoint G₂.³⁴ De plus leurs résultats ont permis de montrer que l'augmentation de l'activité du cisplatine (**4**) lors de son administration conjointe avec l'UCN-01 était plus marquée vis-à-vis de cellules ayant une protéine p53 déficiente. Cependant, le mécanisme d'action était alors toujours incompris et il faudra attendre 2000 pour voir les premières preuves biochimiques de l'inhibition de Chk1 par UCN-01,³⁵ preuves qui seront confirmées par la suite par la co-cristallisation de la kinase et de l'UCN-

³⁰ Garrett, M.D., Collins, I. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2011**, *32*, 308-316.

³¹ Takahashi, I., Kobayashi, E., Asano, K., Yoshida, M., Nakano, H. *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, 1782-1784.

³² Takahashi, I., Saitoh, Y., Yoshida, M., Sano, H., Nakano, H., Morimoto, M., Tamaoki, T. *J. Antibiot.*, **1989**, *42*, 571-576.

³³ Akinaga, S., Gomi, K., Morimoto, M., Tamaoki, T., Okabe, M. *Cancer Res.*, **1991**, *51*, 4888-4892.

³⁴ Wang, Q., Fan, S., Eastman, A., Worland, P.J., Sausville, E.A., O'Connor, P.M. *J. Nat. Cancer Inst.*, **1996**, *88*, 956-965.

³⁵ Graves, P.R., Yu, L., Schwarz, J.K., Gales, J., Sausville, E.A., O'Connor, P.M., Piwnica-Worms, H. *J. Biol. Chem.*, **2000**, *275*, 5600-5605.

01.³⁶ Ce dernier se révèle sélectif vis-à-vis de plusieurs kinases avec une valeur de la constante d'affinité K_i de 5.6 nM avec Chk1 contre des valeurs de 95 nM, 30 nM et 3600 nM vis-à-vis de CDK1, CDK2 et CDK4 respectivement.

Ces résultats ont conduit à étudier les effets de l'UCN-01 de manière plus approfondie sous la forme de 22 essais cliniques différents³⁷ en monothérapie^{38,39,40} ou en association avec d'autres composés anticancéreux (cisplatine,⁴¹ carboplatine, fluorouracile,⁴² gemcitabine, cytarabine, fludarabine,⁴³ irinotécan,⁴⁴ topotécan⁴⁵ et prednisone). Aucun de ces essais ne s'est révélé concluant et certaines études ont même dû être arrêtées avant leur complétion à cause de sévères effets secondaires observés, notamment d'hyperglycémie.⁴²

(2) AZD7762

Après un criblage haut débit de l'ensemble de leur chimiothèque (750 000 molécules) pour l'inhibition de Chk1 suivi par la détermination de l'IC₅₀ des 6000 composés les plus prometteurs, la compagnie pharmaceutique AstraZeneca a identifié le motif thiophène carboxamide urée (**15**) comme une classe prometteuse d'inhibiteurs de Chk1 avec d'excellentes propriétés de solubilité, de métabolisation et de pharmacocinétique.⁴⁶ Après plusieurs phases de chimie médicinale guidée par les relations structure activité ayant découlées du criblage, le composé AZD7762 (**16**) a été découvert. Ce

³⁶ Zhao, B., Bower, M.J., McDevitt, P.J., Zhao, H., Davis, S.T., Johanson, K.O., Green, S.M., Concha, N.O., Zhou, B.-B.S. *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 46609-46615.

³⁷ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=UCN-01&pg=1> (accédé le 20 janvier 2013)

³⁸ Sausville, E.A., Arbuck, S.G., Messmann, R., Headlee, D., Bauer, K.S., Lush, R.M., Murgo, A., Figg, W.D., Lahusen, T., Jaken, S., Jing, X.-X., Roberge, M., Fuse, E., Kuwabara, T., Senderowicz, A.M. *J. Clin. Oncol.*, **2001**, *19*, 2319-2333.

³⁹ Dess, E.C., Baker, S.D., O'Reilly, S., Rudek, L.A., Davidson, S.B., Aylesworth, C., Elza-Brown, K., Carducci, M.A., Donhower, R.C. *Clin. Cancer Res.*, **2005**, *11*, 664-671.

⁴⁰ Li, T., Christensen, S.D., Frankel, P.H., Margolin, K.A., Agarwala, S.S., Luu, T., Mack, P.C., Jara, P.N.Jr., Gandara, D.R. *Invest. New Drugs*, **2012**, *30*, 741-748.

⁴¹ Perez, R.P., Lewis, L.D., Beelen, A.P., Olszanski, A.J., Johnston, N., Rhodes, C.H., Beaulieu, B., Ernstoff, M.S., Eastman, A. *Clin. Cancer Res.*, **2006**, *12*, 7079-7085.

⁴² Kormansky, J., Shah, M.A., Weyerbacher, A., Yi, S., Tong, W., Sowers, R., Gonen, M., O'Reilly, E., Kemeny, N., Ilson, D.I., Saltz, L.B., Maki, R.G., Kelsen, D.P., Schwartz, G.K. *J. Clin. Oncol.*, **2005**, *23*, 1875-1884.

⁴³ Marti, G.E., Stetler-Stevenson, M., Grant, N.D., White, T., Figg, W.D., Tohnya, T., Jaffe, E.S., Dunleavy, K., Janik, J.E., Steinberg, S.M., Wilson, W.H. *Leuk. Lymphoma*, **2011**, *52*, 2284-2292.

⁴⁴ Fracasso, P.M., Williams, K.J., Chen, R.C., Picus, J., Ma, C.X., Ellis, M.J., Tan, B.R., Pluard, T.J., Adkins, D.R., Naughton, M.J., Rader, J.S., Arquette, M.A., Fleshman, J.W., Creekmore, A.N., Goodner, S.A., Wright, L.P., Guo, Z., Ryan, C.E., Tao, Y., Soares, E.M., Cai, S.-R., Lin, L., Dancey, J., Rudek, M.A., McLeod, H.L., Piwnica-Worms, H. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2011**, *67*, 1225-1237.

⁴⁵ Welch, S., Hirte, H.W., Carey, M.S., Hotte, S.J., Tsao, M.-S., Brown, S., Pond, G.R., Dancey, J.E., Oza, A.M. *Gynecol. Oncol.*, **2007**, *106*, 305-310.

⁴⁶ Zabudoff, S.D., Deng, C., Grondine, M.R., Sheehy, A.M., Ashwell, S., Caleb, B.L., Green, S., Haye, H.R., Horn, C.L., Janetka, J.W., Liu, D., Mouchet, E., Ready, S., Rosenthal, J.L., Queva, C., Scharz, G.K., Taylor, K.J., Tse, A.N., Walker, G.E., White, A.M. *Mol. Cancer Ther.*, **2008**, *7*, 2955-2966.

composé inhibe la Chk1 et la Chk2 de manière équipotente (IC₅₀ 5 nM) et est sélectif vis-à-vis des autres kinases.

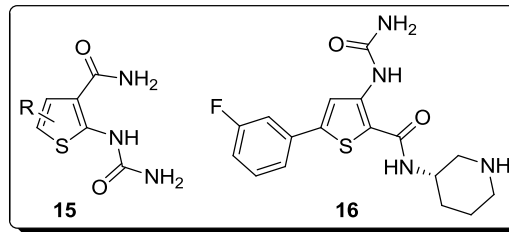


Figure 15 : Structure de l'AZD7762 16.

Des essais *in vitro* ont montré que l'AZD7762 supprimait le checkpoint G₂/M induit par la camptothécine ou l'irinotécan ainsi que le checkpoint S induit par la gemcitabine et qu'il augmentait l'activité de chacune de ces drogues.⁴⁶ Les auteurs ont également montré l'augmentation des effets de la gemcitabine et du SN-38, métabolite actif de l'irinotécan, *in vivo* chez des souris xénotransplantées. Il a par la suite été montré *in vitro* et *in vivo* chez la souris xénotransplantée que l'AZD7762 augmentait les effets de l'irradiation.⁴⁷ Une étude ultérieure a démontré l'efficacité de l'association de l'AZD7762 avec la gemcitabine **3** et l'irradiation vis-à-vis des xénotransplants de tumeurs du pancréas prélevées sur des patients (Figure 16).⁴⁸

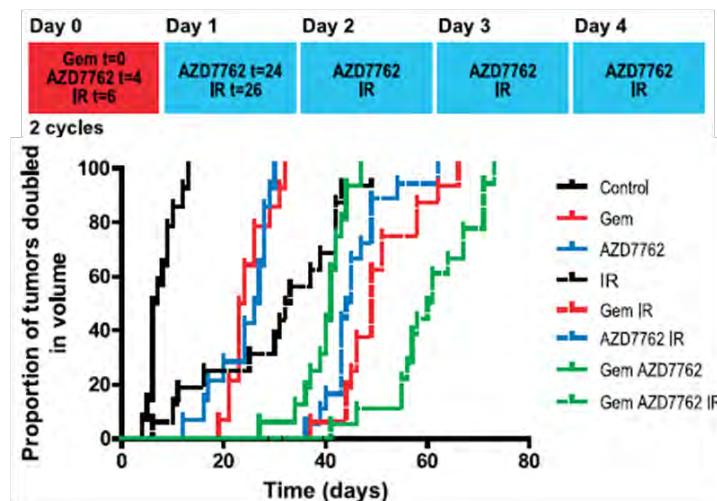


Figure 16 : Effet de l'association entre l'AZD7762 16, la gemcitabine 3 et l'irradiation sur la croissance de xénotransplants de tumeurs de cancer du pancréas humain.⁴⁸

⁴⁷ Michell, J.B., Choudhuri, R., Fabre, K., Sowers, A.L., Citrin, D., Zabludoff, Cook, J.A. *Clin. Cancer Res.*, 2010, 16, 2076-2084.

⁴⁸ Morgan, M.A., Parsels, L.A., Zhao, L., Davis, M.A., Hassan, M.C., Arumugarajah, S., Hylander-Gans, L., Morosini, D., Simeone, D.M., Canman, C.E., Normolle, D.P., Zabludoff, S.D., Maybaum, J., Lawrence, T.S. *Cancer Res.*, 2010, 70, 4972-4981.

L'ensemble de ces résultats prometteurs a conduit à la mise en place d'essais cliniques de phase I pour l'administration en monothérapie et en association avec la gemcitabine⁴⁹ ou l'irinotécan⁵⁰ ayant fait l'objet de communications.

Cependant, au cours des essais cliniques des effets secondaires sévères à graves (neutropénie, hyperglycémie, ischémie cardiaque) ont été observés et le développement de ce composé a dû être arrêté au cours de l'année 2011.⁵¹

(3) PF-00477736

Les laboratoires Pfizer ont identifié le composé PF-00477736 (**17**) comme étant un inhibiteur de Chk1 (IC₅₀ 0.49 nM) sélectif vis-à-vis de CDK1 (IC₅₀ 10 µM) et de Chk2 (IC₅₀ 47 nM).⁵² PF-00477736 supprime le checkpoint G₂/M causé par la camptothécine et le checkpoint S causé par la gemcitabine. Les auteurs ont également étudié la potentialisation de l'activité *in vivo* de cinq agents chimiothérapeutiques ayant des modes d'action différents (gemcitabine, SN-38, carboplatine, doxorubicine, mytomicine) vis-à-vis de six lignées cancéreuses dont la protéine p53 est déficiente (HT29, Colo205, PC-3, MDA-MB-231, K562). Ces essais ont montré des synergies intéressantes.

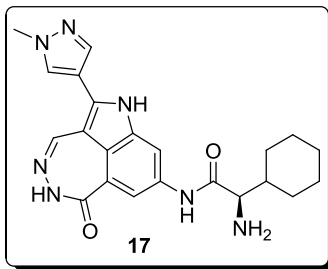


Figure 17 : structure du PF-00477736.⁵²

Une étude complémentaire a permis de montrer *in vivo* chez des souris xéno greffées que PF-00477736 augmente l'efficacité du docétaxel en supprimant le checkpoint du fuseau et celui des dommages à l'ADN et en entraînant les cellules cancéreuses en apoptose.⁵³

⁴⁹ Sausville, E.A., LoRusso, P., Carducci, M.A., Barker, P.N., Agbo, F., Oakes, P., Senderowicz, A.M. *J. Clin. Oncol.*, **2011**, *29*, suppl. abstr. 3058.

⁵⁰ Ho, A.L., Bendell, J.C., Cleary, J.M., Schwartz, G.K., Burris, H.A., Oakes, P., Agbo, F., Barker, P.N., Senderowicz, A.M., Shapiro, G. *J. Clin. Oncol.*, **2011**, *29*, suppl. Abstr. 3033.

⁵¹ http://www.astrazeneca-annualreports.com/2011/documents/pdfs/b4050b4ef4e84ec6a700f6cf9011bd52/development_pipeline.pdf (accédé le 20 janvier 2013)

⁵² Blasina, A., Hallin, J., Chen, E., Arango, M.E., Kravnov, E., Register, J., Grant, S., Ninkovic, S., Chen, P., Nichols, T., O'Connor, P., Anderes, K. *Mol. Cancer Ther.*, **2008**, *7*, 2394-2404.

⁵³ Zhang, C., Yan, Z., Painter, C.L., Zhang, Q., Chen, E., Arango, M.E., Kuszpit, K., Zasadny, K., Haillin, M., Haillin, J., Wong, A., Buckman, D., Sun, G., Qiu, M., Anderes, K., Christensen, J.G. *Clin. Cancer Res*, **2009**, *15*, 4630-4640.

PF-00477736 a fait l'objet d'une étude clinique de phase I en administration conjointe avec la gemcitabine qui a été arrêtée en avril 2011 pour manque d'efficacité.⁵⁴

(4) XL-844

La firme pharmaceutique Exelixis Inc. a développé un inhibiteur de Chk1 et Chk2 prometteur avec des valeurs de K_i de 2.2 nM et 0.07 nM respectivement.⁵⁵ La structure de ce composé connu sous la dénomination XL-844 n'a pas été rendue publique.

Ce composé n'a pas montré d'activité significative lors de son utilisation seul *in vitro* et dans des modèles de souris xénogreffées.⁵⁵ Son utilisation conjointe avec la gemcitabine entraîne une accumulation de Chk1 phosphorylée et une diminution de la destruction de Cdc25A induite par sa phosphorylation par Chk1, ce qui conduit à une suppression du checkpoint S *in vitro*. De plus, des essais chez la souris d'administration conjointe de XL-844 et de gemcitabine ont montré une stagnation du volume tumoral pendant la période du traitement et une très nette augmentation de l'activité en comparaison avec l'effet de la gemcitabine seule.⁵⁵ Par ailleurs, une étude a montré que l'association de XL-844 avec des rayonnements γ permet une suppression du checkpoint G₂/M et conduit la cellule à une catastrophe mitotique.⁵⁶

XL-844 a été évalué en essais cliniques de phase I à la fois en monothérapie et en combinaison avec la gemcitabine contre les tumeurs avancées et contre la leucémie lymphoïde chronique.⁵⁷ Bien que des communications intermédiaires aient fait état de la bonne tolérabilité du XL-844, ces deux études ont été stoppées et le développement de ce composé a été suspendu par Exelixis.⁵⁸

(5) SCH 900776

Grâce à une large campagne de chimie médicinale visant à synthétiser de nouveaux composés pyrazolo[1,5-a]pyrimidine inhibiteurs sélectif de la Chk1, la compagnie pharmaceutique Merck a identifié le composé SCH 900776 qui présente une IC₅₀ de 3 nM vis-à-vis de la Chk1 *in vitro* et une bonne sélectivité vis-à-vis de CDK2 (IC₅₀ 160 nM).⁵⁹

⁵⁴ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00437203?term=pf-00477736> (accédé le 20 janvier 2013)

⁵⁵ Matthews, D.J., Yakes, F.M., Chen, J., Tadano, M., Bornheim, L., Clary, D.O., Tai, A., Wagner, J.M., Miller, N., Kim, Y.D., Robertson, S., Murray, L., Karnitz, L.M. *Cell Cycle*, 2007, 6, 104-110.

⁵⁶ Riester, O., Matsumoto, F., Wang, L., Pickett, J., Molkentine, D., Giri, U., Milas, L., Raju, U. *Invest. New Drugs*, 2011, 29, 514-522.

⁵⁷ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=XL844> (accédé le 20 janvier 2013).

⁵⁸ Carrassa, L., Damia, G. *Cell Cycle*, 2011, 10, 2121-2128.

⁵⁹ Labroli, M., Paruch, K., Dwyer, M.P., Alvarez, C., Keertikar, K., Poker, C., Rossman, R., Duca, J.S., Fischmann, T.O., Madison, V., Parry, D., Davis, N., Seghezzi, W., Wiswell, D., Guzi, T.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, 471-474.

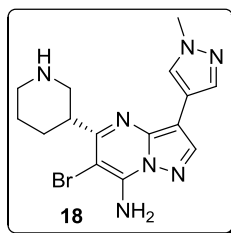


Figure 18 : Structure du SCH 900776.

Des études complémentaires ont permis de montrer la bonne activité *in vitro* de SCH 900776 sur l'arrêt du cycle cellulaire et *in vivo* chez des souris xéno greffées en association avec la gemcitabine.⁶⁰

SCH 900776 a fait l'objet de deux études cliniques de phase I en association respectivement avec la gemcitabine et la cytarabine, qui ont été complétées en 2011.^{61,62} Le composé devrait rapidement entrer en phase II, compte tenu des bons résultats obtenus.

Malgré les déceptions suscitées par les arrêts du développement de plusieurs composés en cours d'essais cliniques, la recherche de nouveaux inhibiteurs de la Chk1 est toujours d'actualité. De nombreux composés sont actuellement en essais pré-cliniques et certaines familles de composés attirent toujours l'attention des chimistes médicaux. C'est le cas notamment des nouveaux analogues de la staurosporine **14** et des composés structurellement proches tels que la rebeccamycine **19** et la granulatimide **20**.

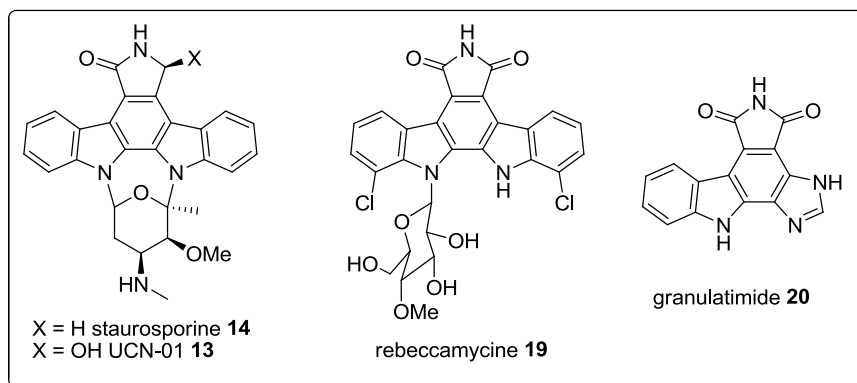


Figure 19 : Structures des pyrrolocarbazoles staurosporine **14**, UCN-01 **13**, rebeccamycine **19** et granulatimide **20**.

⁶⁰ Guzi, T.J., Paruch, K., Dwyer, M.P., Labroli, M., Shanahan, F., Davis, N., Taricani, L., Wiswell, D., Seghezzi, W., Penafior, E., Bhagwat, B., Wang, W., Gu, D., Hsieh, Y., Lee, S., Liu, M., Parry, D. *Mol. Cancer Ther.*, **2011**, *10*, 591-602.

⁶¹ Daud, A., Springett, G.M., Mendelson, D.S., Munster, P.N., Goldman, J.W., Strosberg, J.R., Kata, G., Nesheiwat, T., Isaacs, R., Rosen, L.S. *J. Clin. Oncol.*, **2010**, *28*, suppl. abstract. 3064.

⁶² Karp, J.E., Thomas, B.M., Greer, J.M., Sorge, C., Gore, S.D., Pratz, K.W., Smith, B.D., Flatten, K.S., Peterson, K., Schneider, P., Mackey, K., Freshwater, T., Levis, M.J., McDevitt, M.A., Carraway, H.E., Gladstone, D.E., Showel, M.M., Loechner, S., Parry, D.A., Horowitz, J.A., Isaacs, R., Kaufmann, S.H. *Clin. Cancer Res.*, **2012**, *18*, 6723-6731.

4. Les pyrrolocarbazoles inhibiteurs de la Chk1

La staurosporine **14**, la rebeccamycine **19** et la granulaticide **20** font partie des pyrrolocarbazoles (**Figure 20**).

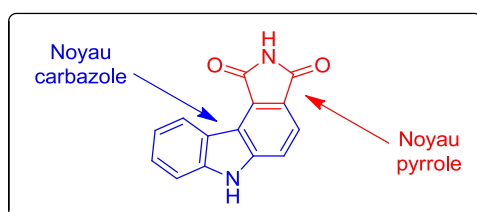


Figure 20 : Structure du motif pyrrolocarbazole.

De nombreux travaux ayant été menés sur ces motifs, tout ne peut être listé dans ce manuscrit et nous nous restreindrons ici à une présentation succincte de quelques exemples afin de montrer l'étendue des modifications apportées sur ce noyau et ayant conduits à des inhibiteurs potentiels de la Chk1. Des informations plus complètes sur les pyrrolocarbazoles sont disponibles à travers deux revues récentes sur le sujet.^{63,64}

a) Pyrrolocarbazoles fusionnés à un noyau indole analogues de la staurosporine et de la rebeccamycine.

La staurosporine **14** et la rebeccamycine **19** sont des pyrrolocarbazoles fusionnés à un noyau indole. Tous les deux possèdent également un résidu glycosidique soit porté uniquement par un atome d'azote carbazolique (cas de la rebeccamycine), soit ponté entre les deux azotes (cas de la staurosporine).

A l'instar de la staurosporine, la rebeccamycine est un métabolite naturel produit par une bactérie, la *Saccharothrix aerocolonigenes*.⁶⁵ Alors que ce sont tous les deux des inhibiteurs de la Chk1, la rebeccamycine a également une action antitumorale intrinsèque due à des propriétés d'inhibiteur de topoisomérase I.⁶⁶ Cette propriété pourrait permettre de développer de nouveaux composés ayant une

⁶³ Deslandes, S., Chassaing, S., Delfourne, E. *Mar. Drugs*, **2009**, *7*, 754-786.

⁶⁴ Henon, H., Conchon, E., Hugon, B., Messaoudi, S., Golsteyn, R.,M., Prudhomme, M. *Anti-cancer Agents Med. Chem.*, **2008**, *8*, 577-597.

⁶⁵ Bush, J.A., Long, B.H., Catino,, J.J., Bradner, W.T. *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, 668-678.

⁶⁶ Bailly, C., Riou, J.-F., Colson, P., Houssier, C., Rodrigues-Pereira, E. Prudhomme, M. *Biochemistry*, **1997**, *36*, 3917-3929.

activité duale et permettant donc d'envisager son utilisation en monothérapie, le composé causant lui-même les dommages à l'ADN.

Dans ce contexte, Prudhomme *et al.* ont développé une série de nouveaux analogues de la rebeccamycine à activité duale cytotoxique et abrogative de checkpoint.⁶⁷ Parmi les composés synthétisés, le composé **21** a de très bonnes activités d'inhibition de la Chk1 (IC₅₀ 2.8 nM) avec une très bonne sélectivité vis-à-vis d'un large panel d'autres kinases. De plus, ce composé induit de nombreuses coupures de l'ADN, lui conférant une cytotoxicité prometteuse (220 nM vis-à-vis de cellules de leucémie murine L1210 et 160 nM vis-à-vis de cellules de cancer du côlon humain HT29). Des études complémentaires ont montré les capacités d'abrogation du checkpoint G₂/M sur des cellules cancéreuses humaines traitées par le SN-38 ou la camptothécine.⁶⁸

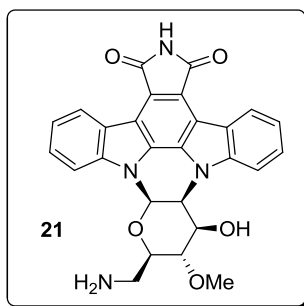


Figure 21 : Composé à action duale développé par Prudhomme *et al.*⁶⁷

D'autre part, Gribble *et al.* ont rapporté la synthèse de l'ICP-103 **22**, un nouvel indolocarbazole dépourvu de résidu glycosidique.⁶⁹ Ce composé a été décrit pour ses propriétés inhibitrices des checkpoints S et G₂ à partir de 30 nM. Cependant, les études biologiques n'ont pas été publiées à ce jour.

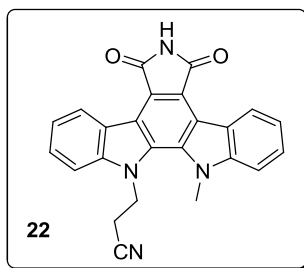


Figure 22 : Structure du composé ICP-103 décrit par Gribble *et al.*⁶⁹

⁶⁷ Marminon, C., Anizon, F., Moreau, P., Pfeiffer, B., Pierré, A., Golsteyn, R.M., Peixoto, P., Hildebrand, M.-P., David-Cordonnier, M.-H., Lozach, O., Meijer, L., Prudhomme, M. *Mol. Pharmacol.*, **2008**, 74,1620-1629.

⁶⁸ Ferry, G., Studeny, A., Bossard, C., Kubara, P.M., Zeyer, D., Renaud, J.-P., Casara, P., de Nanteuil, G., Wierzbicki, M., Pfeiffer, B., Prudhomme, M., Leonce, S., Pierré, A., Boutin, J.A., Golsteyn, R.M. *Life Sci.*, **2011**, 89, 259-268.

⁶⁹ Roy, S., Eastman, A., Gribble, G.W. *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 595-601.

Mérour *et al.* ont pour leur part développé une série de composés pyrrolocarbazoles fusionnés à un noyau 5-azaindole sans résidu glycosidique avec une activité duale cytotoxique et inhibitrice de la Chk1.⁷⁰ Parmi ces composés, le composé **23** a montré à la fois une activité cytotoxique (IC₅₀ 3.3 µM sur cellules de leucémie murine L1210) et une inhibition de la Chk1 (IC₅₀ 14 nM).

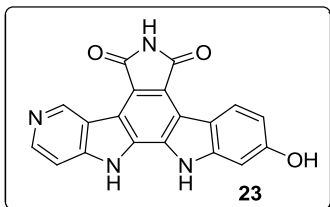


Figure 23 : Dérivé 5-azaindole de pyrrolocarbazole décrit par Mérour *et al.*⁷⁰

b) La granulitimide et ses analogues naturels et synthétiques

La granulitimide **20** est un alcaloïde marin issu de l'ascidie *Didemnum granulatum*, consistant en un motif pyrrolocarbazole portant un noyau imidazole fusionné. La granulitimide **20** a été isolée conjointement avec son isomère isogranulitimide **24** par Roberge *et al.* suite au criblage d'extraits marins ciblant l'inhibition du checkpoint G2 (IC₅₀ 2 µM et 3 µM respectivement).⁷¹ Ces deux composés sont des inhibiteurs de la Chk1 (IC₅₀ 0.1 µM et 0.25 µM respectivement) relativement sélectifs vis-à-vis des autres kinases, exception faite de la glycogène synthase kinase-3β (GSK-3) (IC₅₀ 2 µM et 0.5 µM respectivement).⁷²

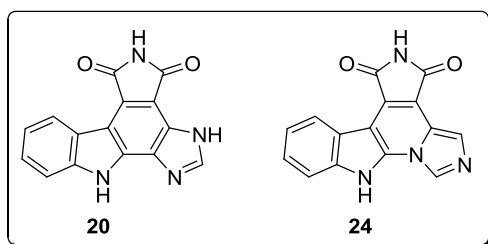


Figure 24 : Structures des composés naturels granulitimide **20** et isogranulitimide **24**.

⁷⁰ Lefoix, M., Coudert, G., Routier, S., Pfeiffer, B., Caignard, D.-H., Hickman, J., Pierré, A., Golsteyn, R.M., Léonce, S., Bossard, C., Mérour, J.-Y. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 5303-5321.

⁷¹ Roberge, M., Berlinck, R.G.S., Xu, L., Anderson, H.J., Lim, L.Y., Curman, D., Stringer, C.M., Friend, S.H., Davies, P., Vincent, I., Haggarty, S.J., Kelly, M.T., Britton, R., Piers, E., Andersen, R.J. *Cancer Res.*, **1998**, *58*, 5701-5706.

⁷² Jiang, X., Zhao, B., Britton, R., Lim, L.Y., Sanghera, J.S., Zhou, B.-B., S., Piers, E., Andersen, R.J., Roberge, M. *Mol. Cancer Ther.*, **2004**, *3*, 1221-1227.

(1) Analogues synthétiques de la granulatinide

Le développement de nouveaux analogues de la granulatinide a porté sur la nature des (hétéro)cycles D et E ainsi que sur la substitution du cycle A. Au cours de ce paragraphe, nous avons choisi de nous focaliser uniquement sur les variations de la nature du cycle D.

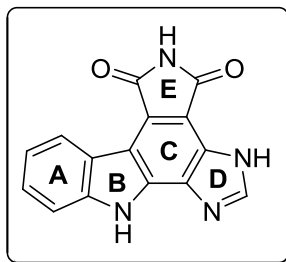


Figure 25 : Numérotation des cycles des analogues de la granulatinide.

Un des premiers analogues non naturel à avoir été décrit pour ses bonnes activités biologiques est l'isogranulatinide C **25**. Cet isomère de synthèse, décrit pour la première fois par Piers *et al.*,⁷³ est un inhibiteur de la Chk1 (IC₅₀ 0.65 μM) qui s'est révélé aussi actif que l'isogranulatinide naturelle **24** vis-à-vis de l'inhibition du checkpoint G₂ (IC₅₀ 3 μM).⁷² De plus, son activité dix fois inférieure vis-à-vis de la GSK-3 en comparaison avec l'isogranulatinide **24** la rend très attractive.

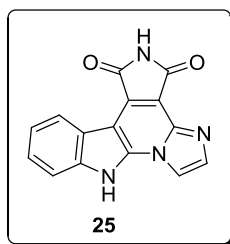


Figure 26 : Structure de l'isogranulatinide C.

Les premières modifications de la nature du cycle D ont été menées par Prudhomme *et al.* qui ont remplacé le cycle imidazole par différents carbocycles aliphatiques ou aromatiques (**Figure 27**).⁷⁴ Ainsi, le cycle D a été remplacé par des pentanones (**26** et **27**), une hexanone (**28**), des phénols (**29** et **30**) et une quinone (**31**). Par ailleurs, deux de ces composés (**30b** et **31b**) sont également substitués en position 4 de l'indole par un substituant hydroxyle.

Les deux composés de ces séries les plus actifs vis-à-vis de l'inhibition de la Chk1 sont justement les composés **30b** et **31b** substitués en position 4 sur le noyau indole, avec des IC₅₀ de 23 nM et 27 nM respectivement. Ces composés possèdent également une légère activité cytotoxique vis-à-vis des cellules

⁷³ Piers, E., Britton, R., Andersen, R.J. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 530-535.

⁷⁴ Conchon, E., Anzion, F., Aboab, B., Prudhomme, M. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 4669-4680.

de leucémie murine L1210 (IC_{50} 1.4 μ M et 8.4 μ M respectivement). Il est à noter que le composé **27** présente une activité inhibitrice de la Chk1 légèrement inférieure (IC_{50} 43 nM) mais se révèle moins cytotoxique vis-à-vis des cellules L1210 (IC_{50} 58 μ M).

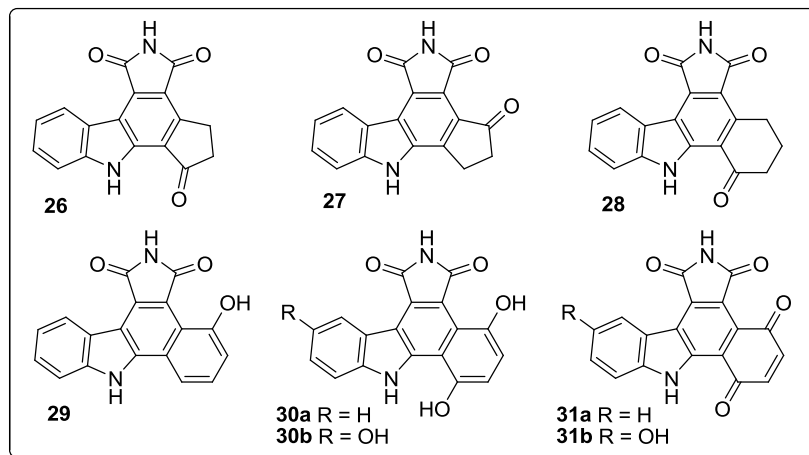


Figure 27 : variations du cycle D de la granulatimide décrites par Prudhomme *et al.*⁷⁴

Cette même équipe a également rapporté une série de composés de type pyrrolocarbazole fusionné à un noyau maléimide, parmi lesquels les composés **32a** et **32b** suscitent le plus d'intérêt.⁷⁵ Ces deux composés ont montré une bonne inhibition *in vitro* de la Chk1 (IC_{50} 17 nM et 2 nM respectivement). De plus, ces composés se sont révélés faiblement cytotoxiques vis-à-vis d'une série de lignées cellulaires tumorales humaines et murines (IC_{50} > 32 μ M et > 54 μ M respectivement). Enfin, le composé **32a** a été testé vis-à-vis d'un panel de 15 kinases et a démontré une bonne sélectivité vis-à-vis de la Chk1. Tous ces éléments rendent cette classe d'analogues particulièrement intéressante pour le développement de nouveaux inhibiteurs de checkpoint.

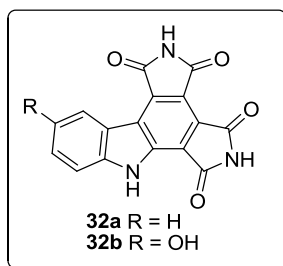


Figure 28 : Dérivés bis-imidecarbazoles décrits par Prudhomme *et al.*⁷⁵

⁷⁵ Hénon, H., Messaoudi, S., Anizon, F., Aboab, B., Kucharczyk, N., Léonce, S., Golsteyn, R.M., Pfeiffer, B., Prudhomme, M. *Eur. J. Pharmacol.*, **2007**, 554, 106-112.

Un dernier exemple de modification du cycle D de la granulatinide par Prudhomme *et al.* a consisté au remplacement du cycle imidazole par un noyau pyrrole.⁷⁶ Les composés **33a**, **33b** et **33c** présentent tous les trois de bonnes activités d'inhibition de la Chk1 (IC₅₀ 24 nM, 16 nM et 66 nM respectivement) et une cytotoxicité modérée vis-à-vis des cellules de leucémie murine L1210 (IC₅₀ 3.1 μM, 4.5 μM et 12.5 μM respectivement). Le dérivé bromé **33c** étant le moins cytotoxique, il a également été testé vis-à-vis d'un panel de 14 autres kinases et n'a pas montré d'inhibition significative, en faisant un composé très intéressant pour des développements ultérieurs.

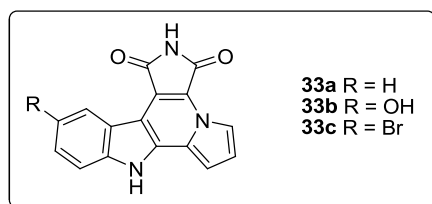


Figure 29 : Dérivés pyrroles décrits par Prudhomme *et al.*⁷⁶

Au sein de notre laboratoire, l'intérêt pour la granulatinide a conduit au développement de deux séries de nouveaux analogues pyrazoles.⁷⁷ Ces composés, bien que conçus pour l'inhibition de la Chk1 n'ont malheureusement pas encore pu être testés directement sur l'enzyme Chk1 purifiée. Cependant, ils ont pu être testés dans un test cellulaire pour leur inhibition du checkpoint G₂/M et le composé **34a** a montré une activité modérée, comparable à celle de la granulatinide dans les conditions utilisées. Ces composés ont également été testés vis-à-vis d'un panel de huit lignées cellulaires cancéreuses, certaines ayant une protéine p53 mutée et d'autres non.⁷⁸ Les composés **34** dont un des atomes d'azote est positionné à la jonction des cycles se sont révélés nettement plus cytotoxiques que les composés **35**.

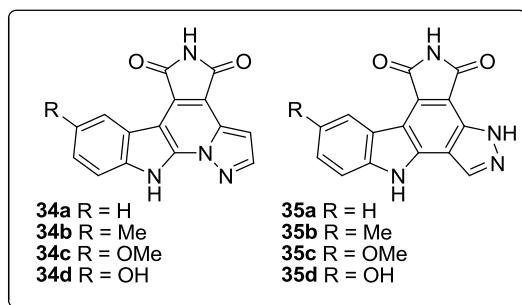


Figure 30 : Séries pyrazoles décrits par Delfourne *et al.*⁷⁷

⁷⁶ Hugon, B., Anizon, F., Bailly, C., Golsteyn, R.M., Pierré, A., Léonce, S., Hickman, J., Pfeiffer, B., Prudhomme, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 5965-5980.

⁷⁷ Deslandes, S., Chassaing, S., Delfourne, E. *Tetrahedron lett.*, **2010**, *51*, 5640-5642.

⁷⁸ Deslandes, S., Lamoral-Theys, D., Frongia, C., Chassaing, S., Bruyère, C., Lozach, O., Meijer, L., Ducommun, B., Kiss, R., Delfourne, E. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *54*, 626-636.

(2) Voies de synthèses utilisées pour la synthèse de la granulaticimide et de ses analogues

La granulaticimide et ses analogues modifiés au niveau du cycle D ont été synthétisés selon trois voies rétrosynthétiques distinctes (**schéma 1**). La voie A est la voie historique ayant menée à l'élucidation structurale de la granulaticimide et de l'isogranulaticimide.⁷⁹ Elle est basée sur la formation de l'hétérocycle E suivi d'une réaction de fermeture du cycle C entre la position 2 indolique et le cycle D.

La voie B, introduite par *Yoshida et al.*,⁸⁰ est à ce jour l'unique alternative pour la synthèse des produits naturels et a également été utilisée depuis pour la synthèse de plusieurs séries d'analogues. Cette voie est basée sur l'accrochage en deux temps du cycle maléimide E sur le motif tricyclique issu de la condensation du cycle D sur de l'indole au niveau de la position 2.

Enfin, la voie C a été développée par Prudhomme *et al.* pour la synthèse de plusieurs familles d'analogues.⁷⁴ Cette dernière voie repose sur une réaction de Diels-Alder pour construire le cycle benzénique central, le cycle D jouant le rôle de diénophile et le diène étant issu de l'accrochage du maléimide en position 3 de l'indole.

⁷⁹ Berlinck, R.G.S., Britton, R., Piers, E., Lim, L., Roberge, M., da Rocha, R.M., Andersen, R.J. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9850-9856.

⁸⁰ Yoshida, T., Nishiyachi, M., Nakashima, N., Murase, M., Kotani, E. *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, *50*, 872-876.

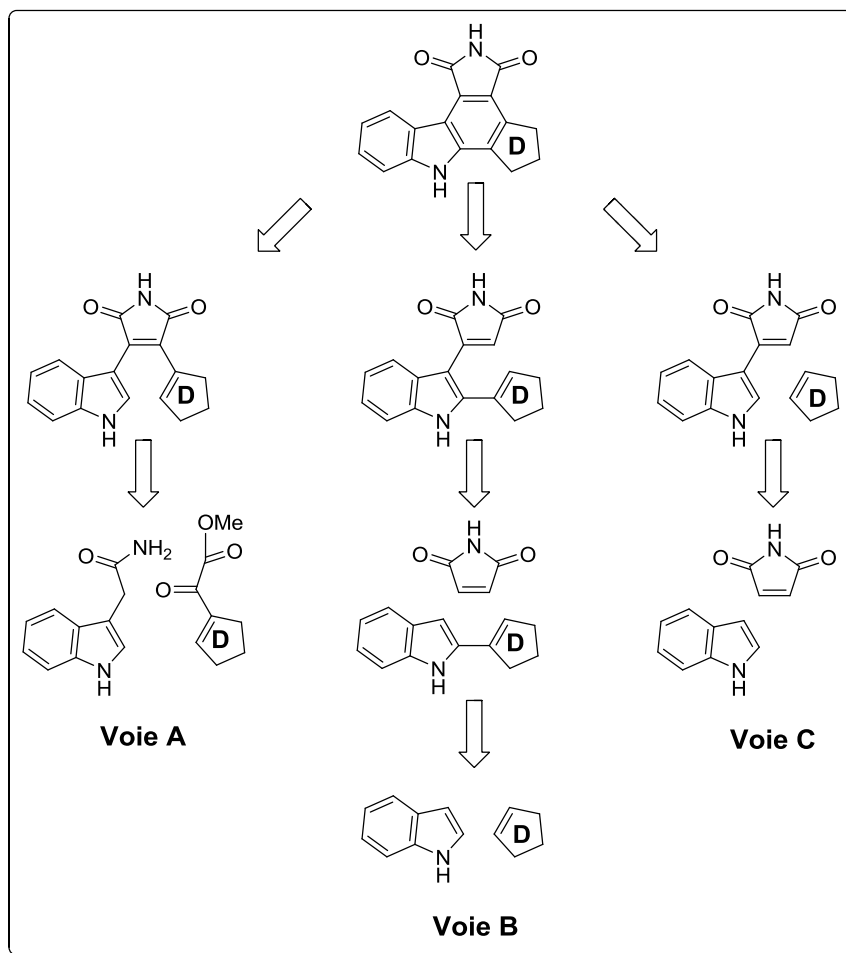


Schéma 1 : Voies rétrosynthétiques utilisées pour l'obtention de la granulatumide et de ses analogues.

(a) Exemples de synthèses empruntant la voie rétrosynthétique A

La première synthèse totale de la granulatumide à avoir été décrite est celle de Berlinck *et al.* (Schéma 2).⁷⁹ Le traitement de l'imidazole diprotégé **36** par le butyl lithium dans le THF, suivi par la réaction de l'intermédiaire lithié avec l'oxalate de diméthyle, conduit au composé α -cétoester **37**. La condensation de **37** avec l'indole acétamide **38** en présence de *tert*-butanolate de potassium conduit au composé tétracyclique **39**. Les groupements protecteurs thiophényle et méthoxyméthyle sont clivés de manière successive, respectivement sous l'action du nickel de Raney et du tribromure de bore pour conduire au composé naturel didemnimide A **41**. La photocyclisation de **41** conduit au produit naturel granulatumide **20** désiré avec un rendement de 91 %. Cette dernière étape conduit également à la formation minoritaire d'isogranulatumide **24**. Au bilan, cette synthèse procède en cinq étapes avec un rendement global de 35 % à partir des composés **36** et **38** non commerciaux.

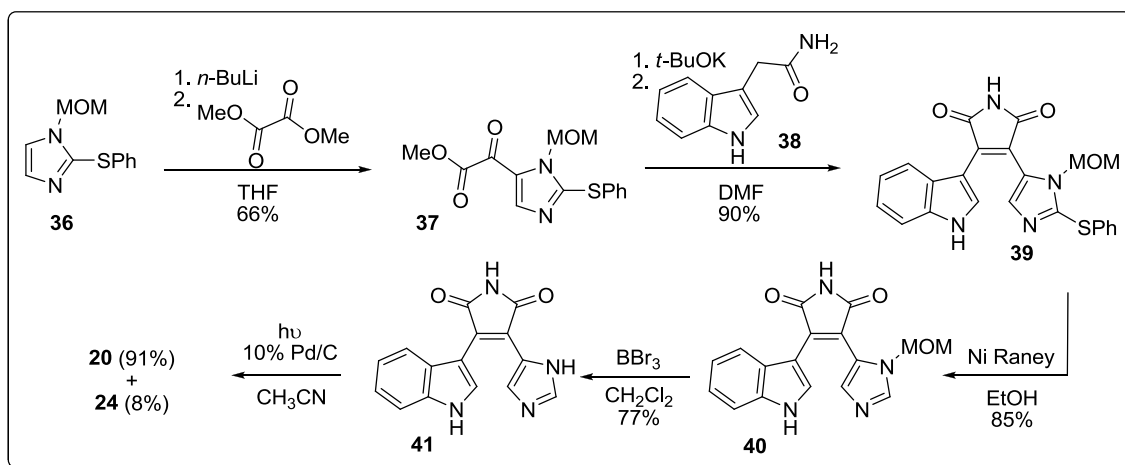


Schéma 2 : Synthèse totale de la granulatiimide selon Berlinck *et al.*⁷⁹

Par ailleurs, cette voie a conduit peu de temps après à la synthèse de l'isogranulatiimide C **25** simplement en utilisant comme composé de départ l'imidazole **42** non thiolé en position 2 (Schéma 3).⁷³ C'est cette position plus réactive qui sera lithiée et réagira avec l'oxalate de diméthyle pour former le cétoester **43**. La suite de la synthèse est identique à celle du produit naturel. Le rendement global de cette synthèse en 4 étapes est de 21 % à partir de **42** et **38** (non commerciaux).

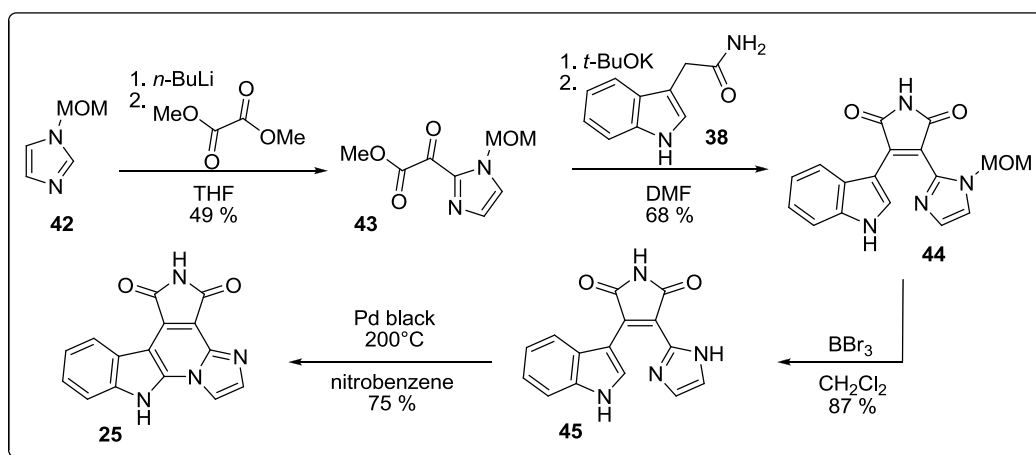


Schéma 3 : synthèse de l'isogranulatiimide C selon Piers *et al.*⁷³

(b) Exemples de synthèses empruntant la voie rétrosynthétique B

Cette voie de synthèse a été développée par Yoshida *et al.* pour la synthèse de la granulatiimide **20**. Leur approche utilise un couplage de Stille et l'addition 1,4 d'un grignard sur le dibromomaléimide **52** comme étapes clés (Schéma 4).

Tout d'abord, l'indole N-méthoxylé **46** est soumis à une lithiation régiosélective de la position 2 puis à une réaction de transmétalement avec le chlorure de tributyl étain pour former le dérivé 2-

stannylindole **47** qui est engagé sans purification dans une réaction de couplage palladocatalysé de Stille avec le 4-iodo-1-(méthoxyméthyl)imidazole **48** pour conduire au composé **49**. La déprotection du groupement méthoxyle par action du magnésium dans le méthanol permet d'obtenir le composé **50**. La réaction entre **50** et le bromure d'éthylmagnésium conduit au grignard **51**, dont la condensation sur le dibromomaléimide **52** donne le composé tétracyclique **53**. La photocyclisation de **54** dans l'acétonitrile puis le clivage du groupement protecteur méthoxyméthyle conduit exclusivement au produit naturel granulatumide **20**. Le produit naturel a ainsi pu être obtenu en 5 étapes avec un rendement global de 9 %.

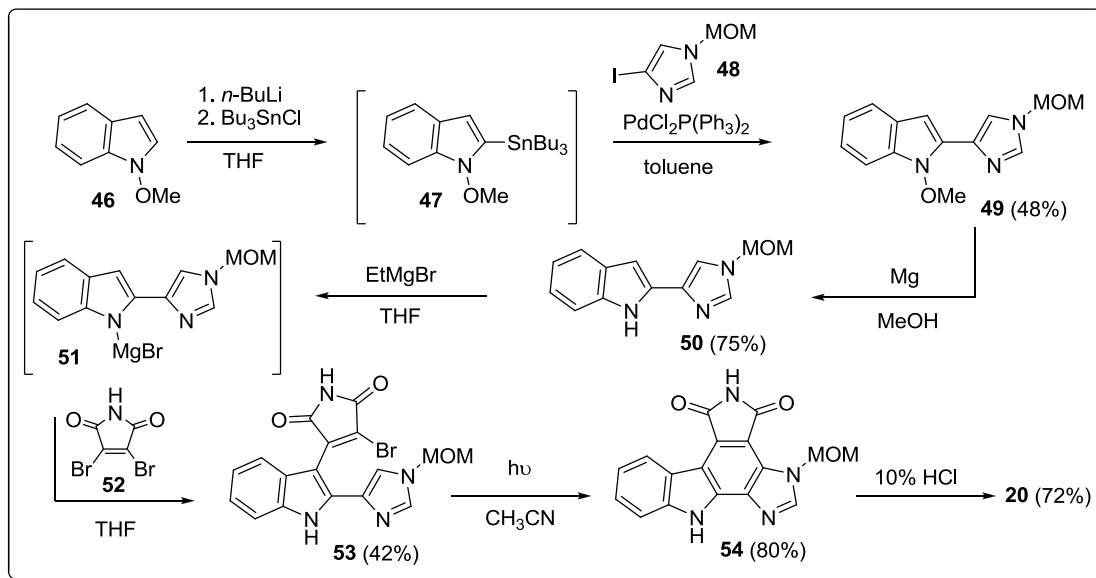


Schéma 4 : Synthèse totale de la granulatumide selon Yoshida *et al.*⁸⁰

Cette voie de synthèse a récemment été utilisée au sein de notre laboratoire pour réaliser la synthèse de l'isogranulatumide C dans des conditions ne nécessitant pas l'emploi de métaux de transition (schéma 5).⁸¹

Le couplage entre le chloroindole **55** et l'imidazole sans solvant ni métal permet d'obtenir de manière efficace le 2-(imidazol-1-yl)indole **56**. L'accrochage du dibromomaléimide protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle **57** est réalisé *via* la formation d'un intermédiaire organolithié par action de l'hexaméthylidisilazane de lithium sur **56** pour conduire au composé tétracyclique **58**. L'isogranulatumide C **25** peut alors être obtenue par photocyclisation de **58** dans l'acétonitrile. Le rendement global est de 41 % à partir du 3-chloroindole commercial **55**.

⁸¹ Delfourne, E. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 6560-6561.

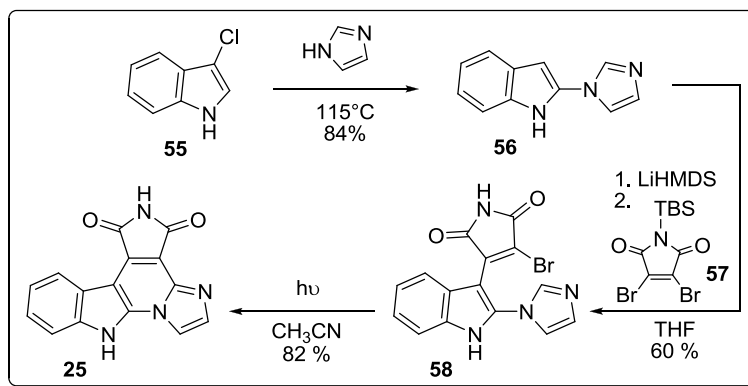


Schéma 5 : synthèse de l'isogranulatimide C selon Delfourne⁸¹

(c) Exemples de synthèses empruntant la voie rétrosynthétique C

Cette voie de synthèse n'ayant servi qu'à la synthèse d'analogues bien particuliers, elle semble moins attrayante. Pourtant plusieurs exemples ont été décrits dont notamment des synthèses de petites bibliothèques d'analogues obtenus selon une voie simple et ne nécessitant pas l'emploi de groupements protecteurs.

Un exemple illustrant les possibilités offertes par cette voie a été tiré de la thèse de E. Conchon (Schéma 6).⁸² Dans un premier temps, le diène **60** est formé en deux étapes qui consistent en l'addition de l'indole **50** sur le maléimide en conditions acides, à chaud, puis en l'oxydation par le DDQ de l'adduit **51** formé. Ce diène a été engagé avec divers diénophiles dans des réactions de Diels-Alder (illustrées ici par l'exemple de la cyclopenténone et de la cyclohexénone). Des oxydations à l'aide du DDQ permettent d'obtenir l'aromatisation du cycle C et de conduire aux composés **26** et **28**.

⁸² Conchon, E. Synthèse de nouveaux carbazoles inhibiteurs de la Chk1. Etude de leurs propriétés biologiques. Thèse de doctorat, Université de Clermont-Ferrand, France. 2006. <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/71/73/38/PDF/2006CLF21711.pdf> (accédé le 16 mars 2013).

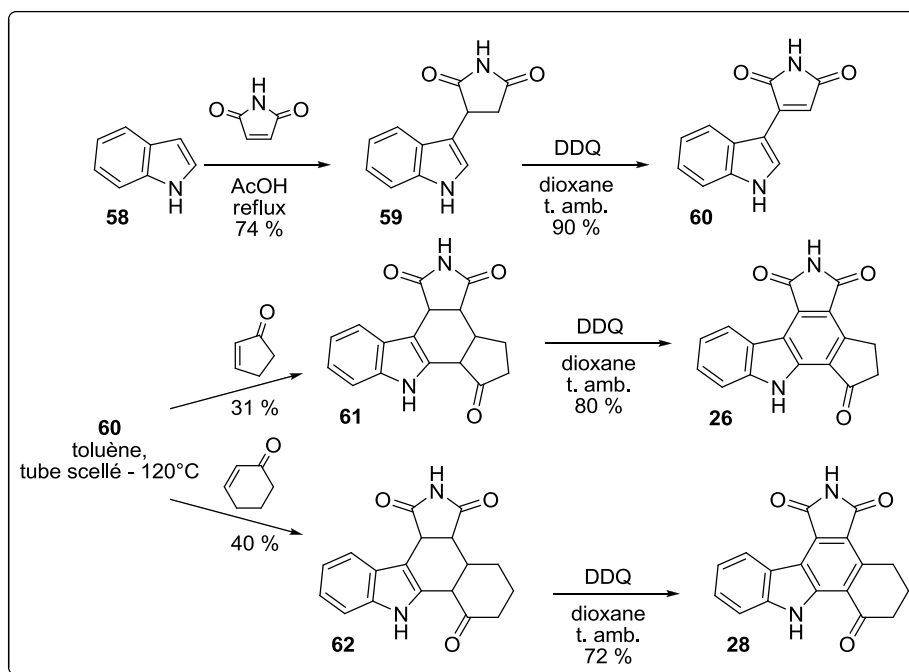


Schéma 6 : exemple de synthèse d'analogues de la granulatimide par une réaction de Diels-Alder selon Conchon.⁸²

B. Vers de nouveaux analogues de la granulatinide et de l'isogranulatinide C.

1. Positionnement du sujet

Au cours de sa thèse au sein de notre équipe, Sébastien Deslandes a utilisé une approche *in silico* afin de concevoir de manière rationnelle de nouveaux inhibiteurs de la Chk1 dérivés de la granulatinide.⁸³ En effet, en 2000, la structure de la Chk1 a été résolue par diffraction des rayons X (**Figure 31**).⁸⁴ Peu de temps après, la structure du cocrystal de la Chk1 avec l'isogranulatinide **24** a notamment été décrite.⁷² A ce jour, plus d'une quinzaine de composés a été rapportée dans la littérature pour son activité inhibitrice de la Chk1 et cocrystallisée avec celle-ci.⁸³ A partir de ces données, notre équipe a entrepris des études de modélisation moléculaire afin d'appréhender la géométrie de ce site catalytique et de comprendre comment s'y positionnaient les divers inhibiteurs.

Le site actif de l'enzyme se présente sous la forme d'une « gorge » relativement profonde (voir sur la **figure 32 A** que l'isogranulatinide y est bien au large, coordonnées non publiées), par contre cette gorge est relativement étroite, ce qui va imposer aux différents ligands d'avoir une géométrie plane (**Figure 32 B**). On peut voir sur la **figure 31** comment se fait l'ancrage du ligand au niveau du site ATP de l'enzyme. Ainsi deux liaisons hydrogènes entre le NH du maléimide et le CO du Glu⁸⁵ (3.0 Å) d'une part et entre le CO en position 9 du maléimide et le NH de la Cys⁸⁷ (2.8 Å) d'autre part ont pu être mises en évidence, de plus on note une autre interaction entre l'azote basique de l'imidazole en position 15 et le CO de la chaîne latérale du Glu¹⁷.

⁸³ Deslandes, S. Synthèses et évaluations biologiques anti-cancéreuses d'analogues des alcaloïdes marins granulatinide et isogranulatinide, inhibiteurs potentiels du checkpoint G₂. Thèse de doctorat, Université de Toulouse, France. 2010.

⁸⁴ Chen, P., Luo, C., Deng, Y., Ryan, K., Register, J., Margosiak, Tempczyk-Russell, A., Nguyen, B., Myers, P., Lundgren, K., Kan, C.-C., O'Connor, P.M. *Cell*, 2000, 100, 681-692.

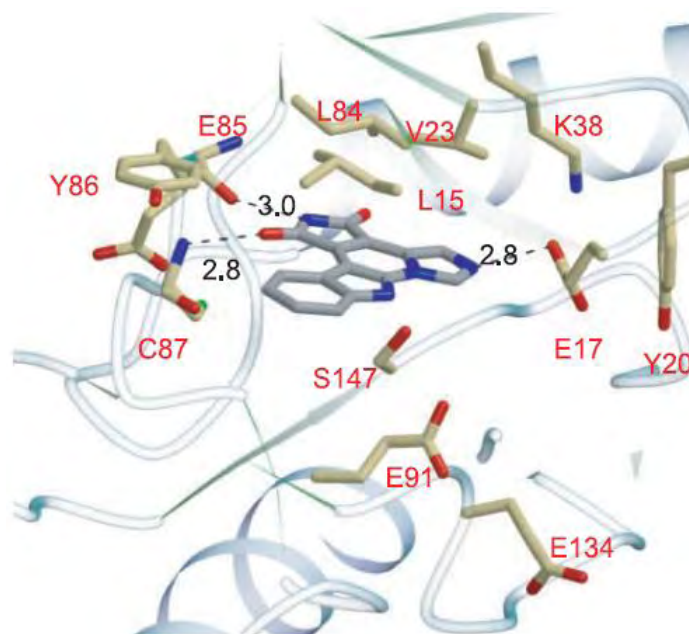


Figure 31 : Liaison de l'isogranulatimide 24 dans le site actif de la Chk1.⁷²

Si on s'intéresse au ligand **63** proposé par les laboratoires Merck qui est un meilleur inhibiteur de Chk1 ($IC_{50} = 0.3$ nM) et qu'on le superpose avec la granulatinimide, on voit que son cœur hétérocyclique plan se superpose à celui de l'isogranulatimide, par contre les substituants de part et d'autre de ce cœur hétérocyclique provoquent une meilleure occupation de l'espace du site actif (**figure 32**).

Ces résultats suggèrent que si l'on souhaite définir de meilleurs inhibiteurs de Chk1 analogues des produits naturels, il conviendrait d'introduire des substituants capables d'optimiser l'occupation de l'espace sur une plateforme de type granulatinimide/isogranulatimide.

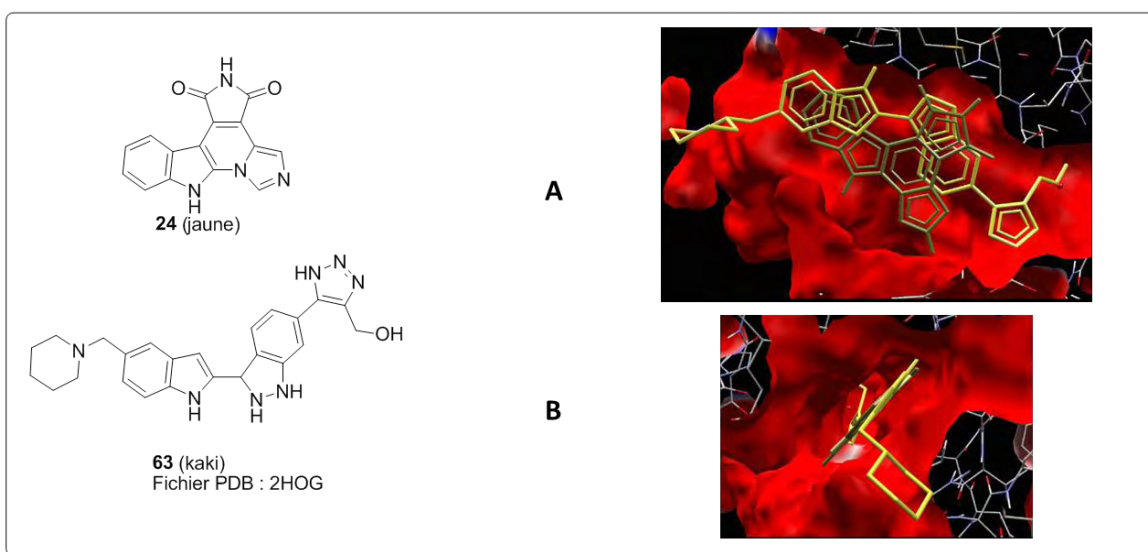


Figure 32 : Superposition de l'isogranulatimide (jaune) et du ligand Merck (kaki) dans le site actif de la Chk1.⁸³

Dans ce travail, afin d'obtenir de nouvelles séries de dérivés inhibiteurs de la Chk1 selon une voie orientée vers la diversité, nous nous sommes intéressés de manière parallèle à deux plateformes : la 5-aminogranulatimide **64** et la 5-aminoisogranulatimide C **65**. A partir de ces deux plateformes, diverses séries basées sur des motifs alkylamine, dialkylamine ou amide pourraient être obtenues en une seule étape (**Schéma 7**).

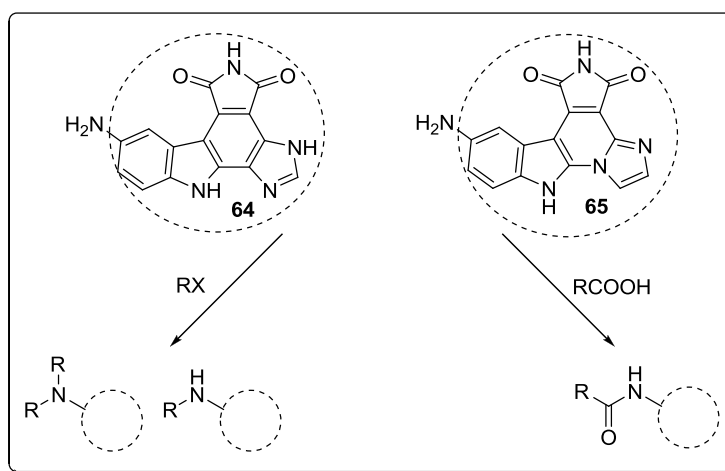


Schéma 7 : Plateformes envisagées et potentielles séries en découlant.

2. Vers une plateforme de type granulatimide

a) Synthèse totale de la granulatimide

En préambule à l'élaboration de la plateforme 5-aminogranulatimide, nous avons optimisé la voie de synthèse de la granulatimide **20** par Yoshida *et al.* Cette groupe a obtenu la granulatimide en cinq étapes avec un rendement global de seulement 9 % (voir **Schéma 4**). Ce faible rendement est majoritairement dû aux faibles rendements de deux étapes, à savoir le couplage de Stille entre le dérivé stannylé **47** et l'iodomaléimide (48 %) et la condensation du dibromomaléimide sur l'adduit obtenu après clivage du OMe (42 %). Nos efforts se sont donc focalisés sur ces deux étapes.

L'analyse rétrosynthétique est analogue à celle conçue par Yoshida *et al.* avec l'utilisation d'un couplage pallado-catalysé de Suzuki-Miyaura comme alternative au couplage de Stille (voir les **schémas 4** et **8**). Cette modification se justifie par notre désir d'éviter l'utilisation à grosse échelle de dérivés stanniques dont la toxicité est reconnue et dont les sous-produits sont souvent difficiles à éliminer. De plus, le dérivé trifluoroborate **66** est nettement plus stable que son analogue stannane **47**. Par ailleurs,

conformément aux travaux de Meggers *et al.* indiquant de meilleurs rendements dans ce type de couplage,⁸⁵ nous avons aussi choisi de protéger l'azote du dibromomaléimide par un groupement silylé **57** en espérant que l'ajout d'une étape de clivage du groupement fonctionnel sera compensé par l'augmentation du rendement de l'étape de condensation.

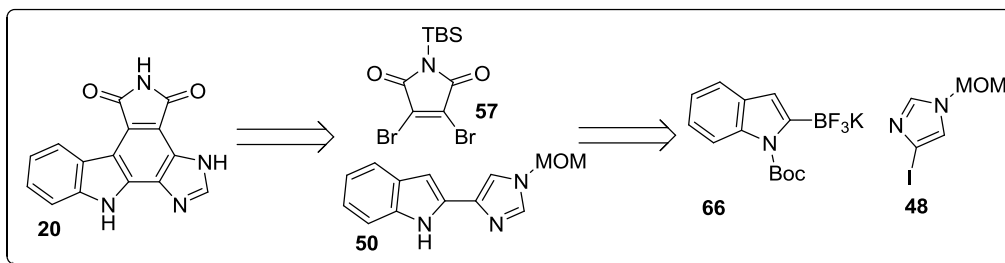


Schéma 8 : Analyse rétrosynthétique envisagée pour la synthèse de la granulitimide 20.

(1) Préparation du synthon imidazolique **48**

Pour la synthèse du 4-iodo-1-méthoxyméthylimidazole, nous avons repris une méthode précédemment décrite par Lovely *et al.*⁸⁶ Le diiodoimidazole **67** est obtenu en une étape à partir de l'imidazole par action de l'iode dans une solution basique d'iodure de potassium avec un rendement de 80 %. **67** est ensuite protégé par un groupement méthoxyméthyle (-MOM) par action d'une solution de chlorure de méthoxyméthyle⁸⁷ en présence d'hydruide de sodium dans le THF. Le composé protégé **68** est ensuite régiosélectivement monodiodé par action d'un composé de type Grignard. Pour des questions de disponibilité, nous avons remplacé l'EtMgBr par de l'*i*-PrMgCl/LiCl. L'échange halogène-métal est dirigé par le groupe méthoxyméthyl et procède *via* l'intermédiaire **69** dont l'hydrolyse permet d'obtenir le composé monoiodé **48** désiré avec un rendement de 76 %. Cette séquence a été validée à l'échelle de la dizaine de grammes.

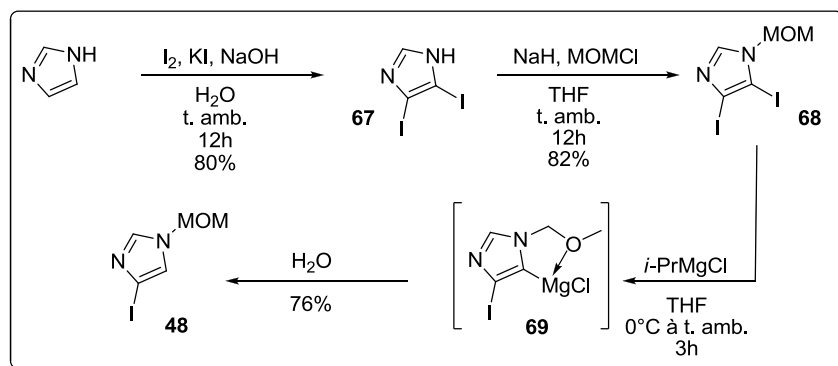


Schéma 9 : Synthèse du synthon imidazole **48**.

⁸⁵ Pagano, N., Maksimoska, J., Bregman, H., Williams, D.S., Webster, R.D., Xue, F., Meggers, E. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1218-1227.

⁸⁶ Lovely, C.J., Du, H., Dias, H.V.R. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1319-1322.

⁸⁷ Berliner, M., Belecki, K. *Org. Synth.*, **2007**, *84*, 102-110.

(2) Synthèse du synthon indolique 66

Bien que les partenaires nucléophiles classiques du couplage de Suzuki-Miyaura soient des acides boroniques RB(OH)_2 , notre choix s'est porté sur des partenaires de type organotrifluoroborate de potassium RBF_3K pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, les acides boroniques sont souvent difficiles à purifier du fait de leur état de solides cireux tandis que les organotrifluoroborates sont des sels faciles à purifier par simple filtration. Ces sels sont stables à l'air, non hygroscopiques et peuvent être stockés à température ambiante sans précaution particulière.^{88,89}

De plus, les acides boroniques sont connus pour être en équilibre avec leur forme trimérique cyclique de type boroxine $(\text{RBO})_3$, la présence de cet équilibre rendant difficile la maîtrise de la stœchiométrie du couplage (voir schéma 10).^{88,89} Ce comportement explique d'ailleurs l'utilisation courante du partenaire acide boronique en excès dans les couplages de Suzuki-Miyaura.

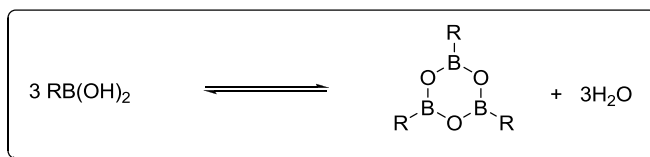


Schéma 10 : Equilibre acide boronique / boroxine.

Enfin, les divers acides boroniques hétéroaromatiques, notamment ceux dont le groupe boronique est en position α d'un atome d'azote, sont décrits pour être instables du fait de leur aptitude à se dégrader par protodéboration durant le couplage.⁹⁰ C'est le cas du partenaire de couplage acide 2-indolylboronique **70** qui, dans les conditions de couplage de Suzuki-Miyaura, forme une quantité importante de N-*tert*-butoxycarbonylindole **71** (Schéma 11).

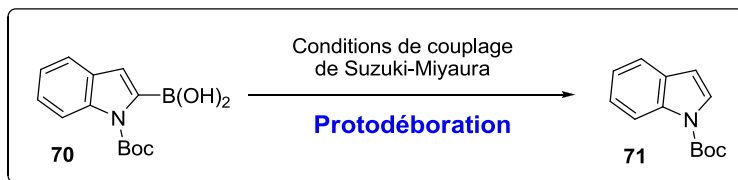


Schéma 11 : Illustration de la protodéboration de l'acide boronique 70.

⁸⁸ Molander, G.A., Ellis, N. *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 275-286.

⁸⁹ Darses, S., Genêt, J.-P. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 288-325.

⁹⁰ Kassis, P., Bénêteau, V., Mérour, J.-Y., Routier, S. *Synthesis*, **2009**, *14*, 2447-2453.

Dans un premier temps, l'azote de l'indole est protégé par un groupement *tert*-butoxycarbonyl (-Boc) par action du di-*tert*-butyldicarbonate (Boc_2O) en présence de 4-(diméthylamino)-pyridine (DMAP) avec un bon rendement pour donner le composé **71** (Schéma 12). Ce dernier est alors transformé en l'acide boronique **70** via une étape d'ortholithiation assistée par la base non nucléophile (N, N, N', N')-tétraméthylpipéridine de lithium formée *in situ* par l'action du *n*-BuLi sur la (N,N,N',N')-tétraméthylpipéridine (TMP). L'acide boronique **70** obtenu est engagé sans purification dans l'étape de trifluoration pour donner l'organotrifluoroborate **66** désiré, récupéré pur par une simple filtration avec un bon rendement de 90 %. Le composé **66** a ainsi été préparé en trois étapes à partir de l'indole avec un rendement global de 81 %. Cette séquence a été validée à l'échelle du gramme.

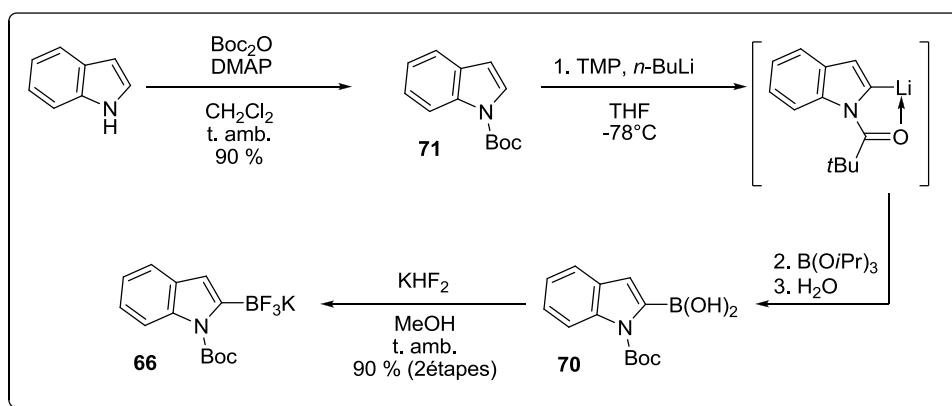


Schéma 12 : Synthèse du synthon trifluoroborate **66**.

(3) Préparation de l'intermédiaire imidazole-indole **50**

Pour la préparation du 2-imidazolylindole **50**, nous nous sommes inspirés des récents travaux de Routier *et al.*⁹⁰ et de Meggers *et al.*⁸⁵ qui ont décrit l'utilisation du trifluoroborate **66** comme partenaire de couplage de Suzuki-Miyaura avec divers halohétérocycles comme des bromothiophènes ou des halopyridines (schéma 13).

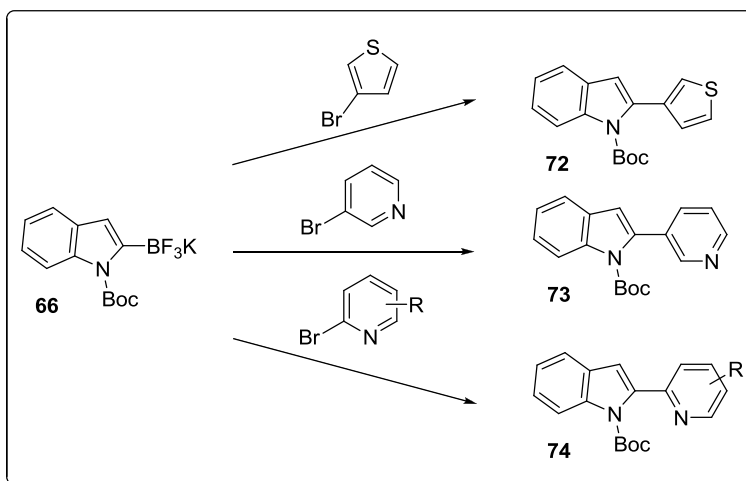


Schéma 13 : Utilisation du synthon trifluoroborate **66** selon Routier *et al.*⁹⁰ et Meggers *et al.*⁸⁵

Dans un premier temps, nous avons appliqué les conditions catalytiques employées par ces deux groupes au couplage de **66** avec **48**. Dans ces conditions, trois produits ont été identifiés : le produit de couplage attendu **75**, le produit de couplage déprotégé **50** ainsi que le produit de déboration **71** (tableau **1 entrée 1**). Par ailleurs, les produits **50** et **71** étaient systématiquement pollués par des phosphines issues du catalyseur, les rendant difficilement purifiables.

Suite à ce premier résultat encourageant mais non optimal, nous avons décidé d'optimiser cette étape clé en faisant varier les différents paramètres de la réaction : la nature de l'espèce catalytique (couple catalyseur/ligand), la base, voire le mode d'activation. Les résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau 1**.



Entrée	Partenaire boré	Partenaire iodoimidazole	Système catalytique	Base	Conditions	Ratio ^a (75/50) : 71	Rendement ^b
1	66 (1 éq.)	1,2 éq.	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	DME-H ₂ O 85°C, nuit	3 : 1	68 % ^c
2	70 (1 éq.)	1,2 éq.	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	DME-H ₂ O 85°C, nuit	1 : 1	36 % ^c
3	66 (1 éq.)	1,2 éq.	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	MeOH 65°C, nuit	0 : 1	-
4	66 (1 éq.)	1,2 éq.	Pd(dppf)Cl ₂	Et ₃ N	MeOH 65°C, nuit	1,6 : 1	56%
5	66 (1,05 éq.)	1 éq.	Pd(OAc) ₂ RuPhos	Na ₂ CO ₃	EtOH 85°C, nuit	1,4 : 1	52%
6	66 (1,05 éq.)	1 éq.	Pd(dppf)Cl ₂	Et ₃ N	EtOH, μW 110°C, 1h	4 : 1	64%
7	66 (1,05 éq.)	1 éq.	Pd(OAc) ₂ RuPhos	Na ₂ CO ₃	EtOH, μW 110°C, 1h	nd	56%

^aRatio déterminé par analyse RMN 1H du brut réactionnel; ^bRendement en mélange **75/50** après purification sur colonne de silice; ^cRendement évalué par RMN d'un mélange **75/50**.

Tableau 1 : Optimisation de l'étape-clé de couplage de Suzuki-Miyaura.

Nous avons tout d'abord vérifié que l'acide boronique **70** était un moins bon partenaire de couplage que le trifluoroborate **66** (**entrées 1 et 2 tableau 1**) ce qui nous a amené à poursuivre notre étude avec le composé trifluoroborate **66** comme prévu.

Nous avons ensuite engagé notre couple de réactifs **66** et **48** dans plusieurs conditions décrites par le groupe de Molander comme plus appropriées aux organotrifluoroborates sensibles (**entrées 3 à 5**).^{91,92} L'utilisation de Pd(OAc)₂ en présence de K₂CO₃ dans le méthanol à 65 °C⁹¹ n'a conduit qu'à la formation du produit de déboration **71**, aucune de trace de produit de couplage n'ayant été détectée dans de telles conditions. Par contre, les systèmes catalytiques Pd(dppf)Cl₂ en présence de triéthylamine **entrée 4**⁹¹ et Pd(OAc)₂/RuPhos en présence de Na₂CO₃ (**entrée 5**)⁹² ont tous deux conduit à la formation du produit de couplage souhaité sous forme de mélange **75/50** facilement purifiable et dans des rendements acceptables. Toutefois les temps de réaction jusqu'à conversion complète étant relativement longs, nous avons tenté d'utiliser les mêmes conditions catalytiques sous irradiation micro-ondes (**entrées 6 et 7**). Dans les deux cas, les temps de réaction ont été largement diminués, la conversion étant complète après 1h d'irradiation. De plus, il est à noter que les rendements ont été légèrement améliorés par rapport aux versions thermiques correspondantes (**entrées 6 et 4 et entrées 7 et 5**).

A la vue de ce tableau, nous devons convenir que les conditions initialement utilisées sont légèrement plus efficaces en terme de rendement (**entrée 1**), cependant, le gain est largement défavorable compte tenu de l'extrême difficulté d'obtenir un produit sans contamination.

Les conditions de l'**entrée 6** ont été validées à l'échelle du gramme.

Le produit déprotégé **50** est obtenu quantitativement par simple traitement du mélange **75/50** par du carbonate de potassium dans le méthanol à reflux, des conditions non acides ayant été privilégiées afin d'éviter le clivage du groupement protecteur MOM (**Schéma 14**).

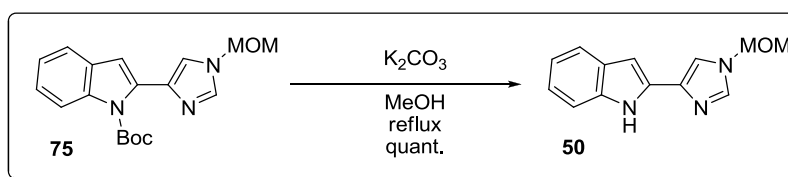


Schéma 14 : Clivage sélectif du groupement protecteur Boc.

(4) Synthèse du synthon dibromomaléimide protégé **57**.

L'azote du dibromomaléimide commercial **52** a été protégé par un groupement *t*-butyldiméthylsilyle par action du chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine à température ambiante dans le dichlorométhane avec un rendement de 88 %.

⁹¹ Molander, G.A., Biolatto, B. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4302-4314.

⁹² Molander, G.A., Canturk, B., Kennedy, L.E. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 973-980.

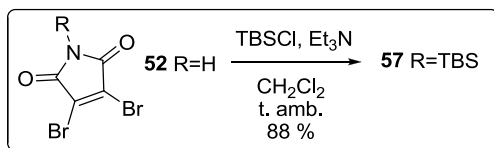


Schéma 15 : Synthèse du synthon dibromomaléimide protégé 57.

(5) Synthèse du produit naturel granulaticide **20**

La base conjuguée du composé **20**, générée par déprotonation par le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium à $-30\text{ }^\circ\text{C}$ dans le THF, est additionnée au dérivé N-*t*-butyldiméthylsilyldibromomaléimide **57** pour fournir avec un bon rendement l'intermédiaire bromé acyclique **76** (Schéma 16). Le composé **76** a alors été engagé dans une réaction de photocyclisation dans les conditions décrites par Yoshida *et al.*, à savoir l'irradiation du composé **76** (45 mg) en solution dans l'acétonitrile à une concentration de 12.5 mM pendant 7 heures,⁸⁰ pour fournir de manière quantitative la granulaticide diprotégée **77**.

Lors d'essais suivants, où la réaction a été effectuée sur une plus grosse quantité de matière (de l'ordre de 350 mg), la réaction n'a jamais pu être menée jusqu'à conversion complète et a conduit à un mélange complexe de produits difficiles à purifier, le produit désiré étant obtenu avec des rendements de l'ordre de 10 % seulement. Parmi les nombreux composés formés, nous avons pu détecter par LC-MS la présence des produits de désilylation des composés **76** et **77**. Sans ce groupement, ces composés sont insolubles dans la plupart des solvants organiques à l'exception du DMF et du DMSO, rendant délicate toute purification. La réalisation de cette étape de photocyclisation à l'échelle du gramme reste donc un élément limitant de notre voie de synthèse avec les moyens techniques à notre disposition au laboratoire, à savoir un appareil de type « Rayonet » de la société Southern New England Ultraviolet company,⁹³ équipé de 16 lampes de puissance 8 W irradiant à 350 nm.

A partir de l'intermédiaire **77**, le produit naturel est obtenu *via* une séquence de deux étapes de déprotection : le groupement TBS est clivé par reflux dans une solution aqueuse d'HCl 10 % et le groupement MOM est enfin clivé par l'action du fluorure de *t*-butylammonium en conditions acides dans le dichlorométhane. Les données spectroscopiques du produit **20** obtenu sont en accord avec celles du produit naturel,⁷⁹ confirmant ainsi la structure du produit préparé.

⁹³ <http://www.rayonet.org/> (accédé le 15 mars 2013).

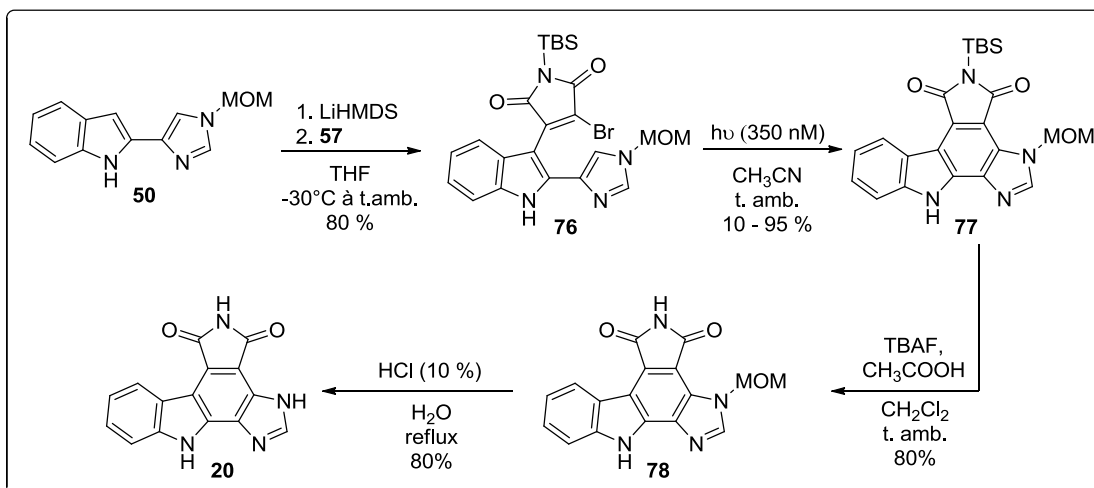


Schéma 16 : Synthèse de la granulitimide 20.

Au bilan, nous avons mis au point une synthèse totale de la granulitimide en 6 étapes et avec un rendement global de 31 % à partir de l'indole trifluoroborate de potassium **66** (lui-même obtenu en 3 étapes à partir de l'indole) et de l'iodoimidazole **48** (obtenu en 3 étapes à partir de l'imidazole). Ceci représente une amélioration notable par rapport à la synthèse décrite par Yoshida *et al.* qui procède avec un rendement de 9 % mais avec une étape de moins à partir de l'indole stannylé **47** (2 étapes à partir de l'indole) et de l'iodoimidazole **48**.

b) Vers une plateforme amine de la granulitimide

En partant de notre voie de synthèse, nous avons souhaité préparer la plateforme 5-aminogranulitimide **64** ce qui revient à utiliser le synthon dibenzylaminoindole **79** comme partenaire du couplage de Suzuki-Miyaura (**Schéma 17**). La préparation de ce dernier est envisagée à partir du nitroindole **80**. Le choix du groupement protecteur benzyle a été fait pour son orthogonalité vis-à-vis des deux groupes protecteurs TBS et MOM. En effet, le clivage sélectif des benzyles par réduction permettrait d'obtenir le dérivé **81** qui, selon notre expérience, présentera une solubilité suffisante grâce au groupement *tert*-butyldiméthylsilyl pour que son utilisation soit envisagée comme plateforme de diversification.

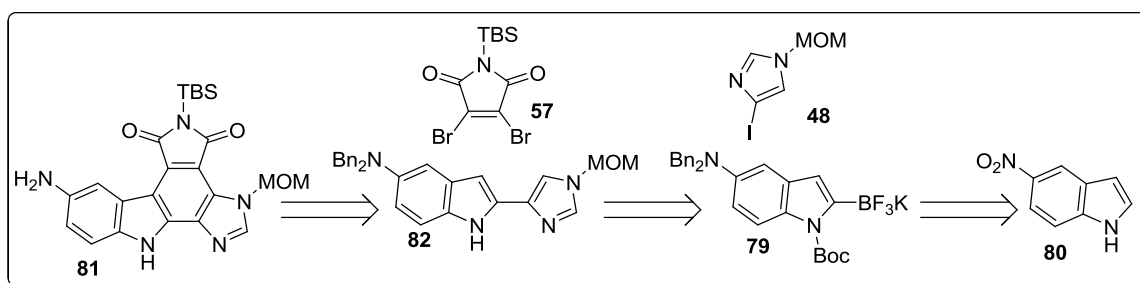


Schéma 17 : Analyse rétrosynthétique envisagée pour la synthèse de la plateforme 5-aminogranulitimide 81.

(1) Synthèse du synthon indolique **79**

Le synthon **79** a été préparé en cinq étapes à partir du 5-nitroindole **80** commercial (**Schéma 18**). Dans un premier temps, **80** est réduit en 5-aminoindole **83** par action du formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon à reflux de l'éthanol. Le dérivé amine **83** est ensuite bisbenzylé par le bromure de benzyle en présence de carbonate de potassium pour former le composé **84** de manière quantitative. La protection de l'azote indolique de **84** par un groupement Boc permet d'obtenir le composé **85** avec un bon rendement de 92 %. Le synthon trifluoroborate **79** est finalement obtenu en deux étapes à partir de **85** sans purification intermédiaire de l'acide boronique **86**, comme décrit préalablement pour la synthèse de **66**, avec un rendement de 51 %.

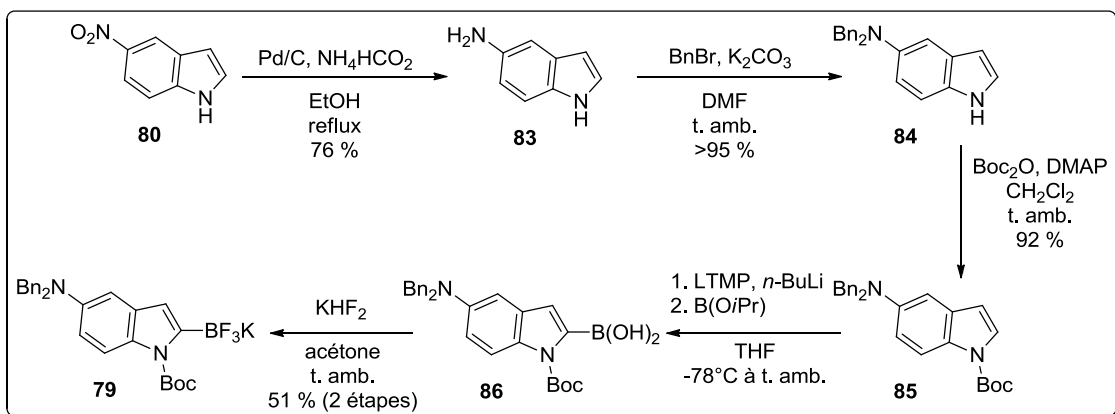


Schéma 18 : synthèse du synthon trifluoroborate **79**.

(2) Vers une plateforme aminogranulatimine

Les conditions de couplage de Suzuki-Miyaura précédemment étudiées ont été appliquées au couplage entre le dérivé trifluoroborate **79** et le dérivé iodé **48** pour fournir l'unité indole-imidazole **87** dont la déprotection sélective du groupement *tert*-butoxycarbonyle en conditions basiques conduit au composé **82** avec un rendement de 55 % sur deux étapes (**Schéma 19**). L'accrochage du dibromomaléimide N-silylé **57** a été réalisé avec un bon rendement de 75 % dans les mêmes conditions que précédemment.

Malheureusement, la photocyclisation du composé **88** dans les conditions déterminées précédemment n'a pas conduit au produit attendu. Une alternative reste encore de cliver le groupement benzyle avant d'effectuer cette cyclisation.

Nous ne disposons pas à ce jour de plateforme de diversification de type 5-aminogranulatimide.

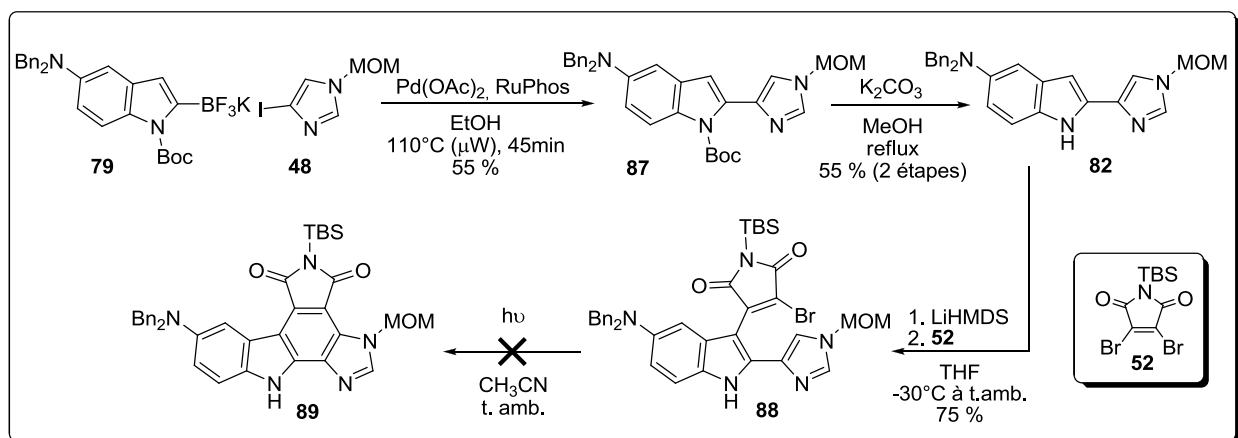


Schéma 19 : Vers la formation de la plateforme 5-aminoisogranulatimide 89.

3. Vers une plateforme amine de l'isogranulatimide C 65

Pour préparer la plateforme 5-aminoisogranulatimide C 65, nous avons choisi de nous baser sur la voie de synthèse récemment décrite par Evelyne Delfourne pour la synthèse de l'isogranulatimide C (voir schéma 5).⁸¹ Nous avons envisagé cette synthèse *via* l'accrochage du dibromomaléimide protégé par un groupement silylé 57 sur le composé tricyclique nitré 90 obtenu par condensation du 3-chloro-5-nitroindole 91 et de l'imidazole (Schéma 20).

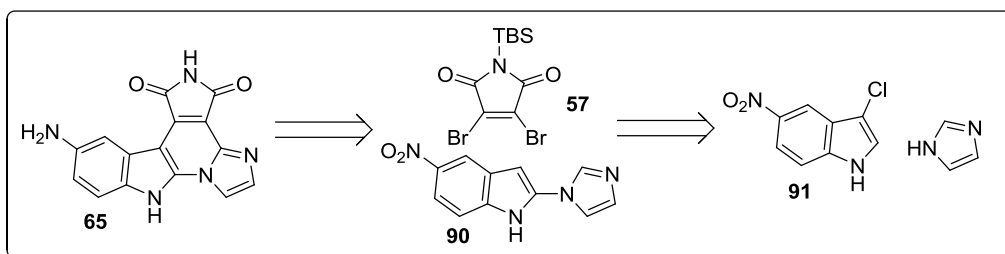


Schéma 20 : Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse d'une plateforme amine de l'isogranulatimide C 65.

a) Utilisation d'un synthon indoloimidazole nitré

L'action du *N*-chlorosuccinimide à froid dans le DMF conduit à l'obtention du composé 3-chloro-5-nitroindole 91 avec un rendement de 95 % (Schéma 21). Le produit est directement engagé dans la réaction suivante car sa purification par voie chromatographique conduit à sa dégradation. Le couplage entre le dérivé 91 et l'imidazole à chaud a été réalisé dans les conditions sans métal et sans solvant précédemment décrites.⁸¹ De plus, le composé 90 étant insoluble dans l'acétonitrile contrairement aux deux réactifs, une simple trituration permet de le récupérer sans purification chromatographique avec un rendement de 70 %.

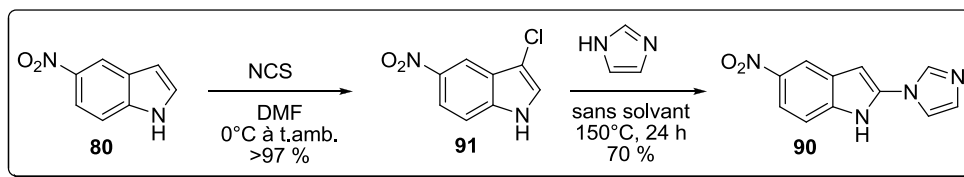


Schéma 21 : Obtention du composé tricyclique 90.

En nous inspirant des conditions de couplage décrites par Poirier *et al.* pour des réactions analogues,⁹⁴ nous avons voulu voir si l'utilisation des micro-ondes pouvait permettre d'optimiser cette réaction. Les auteurs ont en effet montré que la réaction entre l'imidazole et des dérivés 2-chloroindole **92** ou 3-chloroindole **55** conduisaient à des composés de type 2-imidazole par voie thermique (Schéma 22). De plus, la réaction entre l'imidazole et le dérivé 2-chloroindole **92** a été réalisée à la fois par voie thermique et irradiation micro-ondes, la seconde voie permettant de considérablement réduire le temps de réaction. Les auteurs expliquent la légère augmentation du rendement en suggérant que la diminution du temps de réaction diminue la dégradation des produits et réactifs.

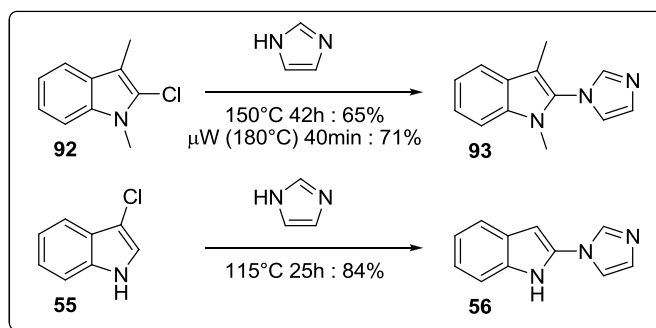


Schéma 22 : Couplages entre des dérivés 2- et 3-chloroindoles et l'imidazole selon Poirier *et al.*⁹⁴

La réaction entre le 3-chloro-5-nitroindole **91** et un large excès d'imidazole conduit effectivement au produit **90** attendu avec un rendement comparable en seulement 20 minutes.

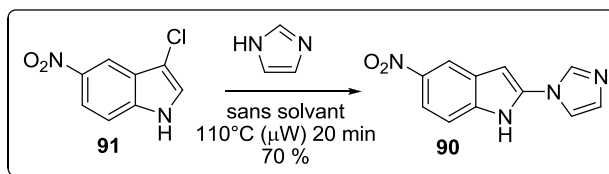


Schéma 23 : obtention du dérivé 90 par irradiation micro-ondes

La faible solubilité de **90**, qui a été un avantage pour sa purification, a cependant mis un arrêt à la voie de synthèse que nous avons envisagée. En effet, l'étape qui consiste à mettre en réaction ce

⁹⁴ Poirier, M., Goudreau, S., Poulin, J., Savoie, J., Beaulieu, P.L. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2334-2337.

composé avec le dibromomaléimide protégé **57** pour former le composé tétracyclique **94** n'a pas fonctionnée du fait de l'insolubilité de **90** dans le THF (**Schéma 24**). Nous avons donc été contraints de modifier notre approche.

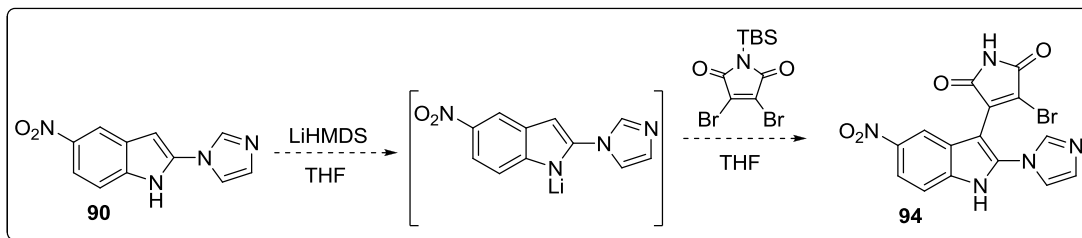


Schéma 24 : Accrochage envisagé du dibromomaléimide.

Nous avons alors opté pour la conversion du groupement nitro en amine et comme précédemment cette dernière a été protégée sous forme de dibenzylamine. De plus, ce groupement doit permettre d'augmenter de manière significative la solubilité des synthons intermédiaires dans les solvants organiques usuels.

b) Utilisation d'un synthon 5-amino-2-imidazoindole dibenzylé

Le composé **90** a été hydrogéné en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon, conduisant au 5-amino-2-(1H-imidazol-1-yl)indole **95** avec un rendement de 90 % (**Schéma 25**). La double alkylation de la fonction amine par le bromure de benzyle en présence de carbonate de potassium conduit au produit dibenzylé attendu **96** avec un rendement de 63 %.

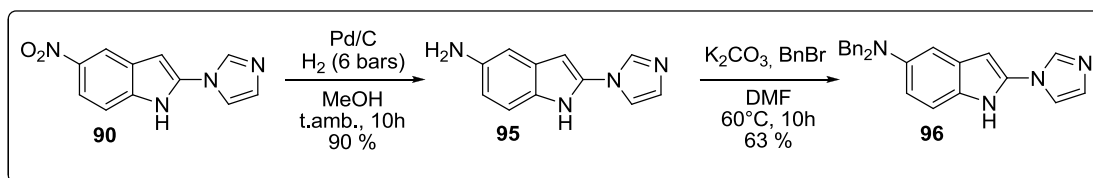


Schéma 25 : Obtention du composé tricyclique sous forme de dibenzylamine.

Le composé **96** a pu être solubilisé dans le THF sans difficulté notable, même à basse température. Nous l'avons ensuite engagé dans l'étape de formation de l'organolithien intermédiaire, suivie de l'addition 1,4 sur le N-*t*-butyldiméthylsilyldibromomaléimide **57** pour conduire au composé polycyclique **97** attendu (**Schéma 26**).

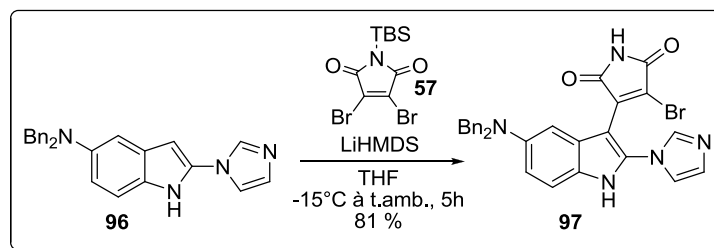


Schéma 26 : Obtention du composé tétracyclique 97 par accrochage du dibromomaléimide.

Le composé **97** a alors été soumis aux conditions de photocyclisation décrites précédemment,⁸¹ aucune cyclisation n'a été observée, même après plusieurs jours de réaction.

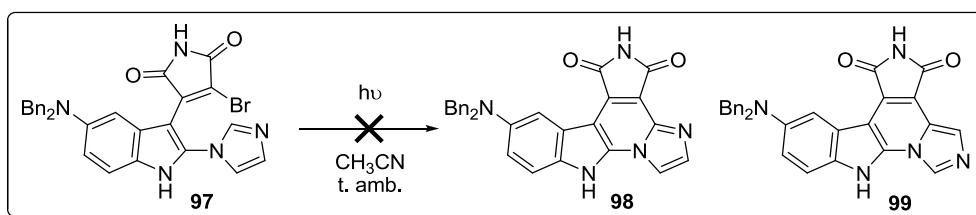


Schéma 27 : Tentative de photocyclisation du composé 97.

Il semble qu'aussi bien pour la plateforme de type granulatimide que pour celle de type isogranulatimide C, le fait que la fonction NH₂ en 5 soit substituée par un NBn₂ soit préjudiciable pour la cyclisation (**Schéma 28**). Là encore, une alternative serait de voir si le fait de cliver ce groupement dibenzyle permettrait de rendre cette cyclisation possible.

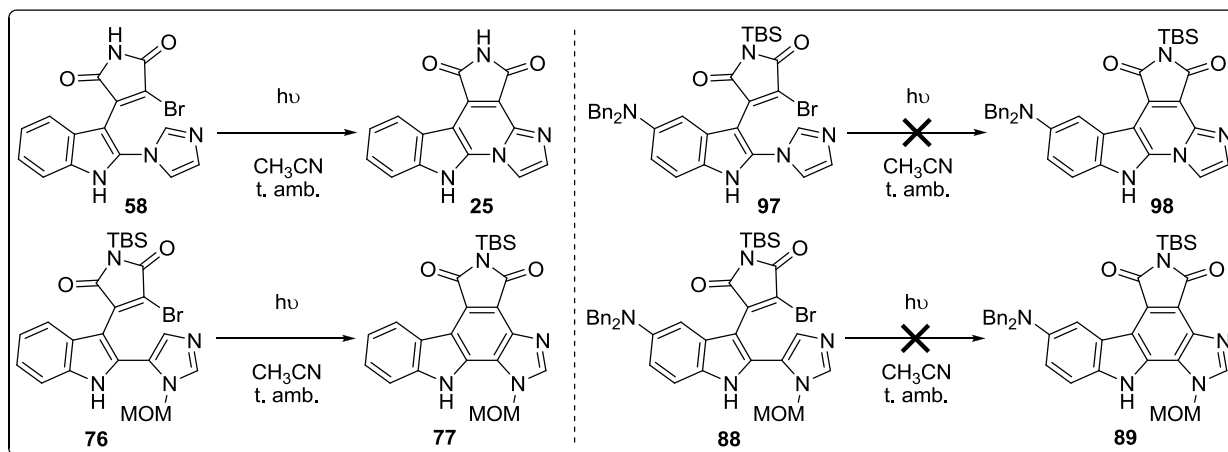


Schéma 28 : Influence d'une substitution 5-dibenzylamine sur la cyclisation de la granulatimide et de l'isogranulatimide C.

Il est toutefois à noter que, même si nous avons obtenues les plateformes amines **64** et **65** désirées, le fait que l'étape de cyclisation ne puisse pas être réalisée sur une quantité importante de matière remet également en cause l'utilisation de **64** et **65** comme plateformes de diversification pour la synthèse de bibliothèques d'analogues.

4. Synthèse d'analogues de l'isogranulatimide C

Une autre option, compte-tenu de la difficulté d'obtention de la plateforme aminogranulatimide C, est d'apporter la diversité moléculaire au niveau du synthon 5-amino-2-iminoindole **95**. L'utilisation de substituants amides ou alkyles aliphatiques a été privilégiée. Cette voie a fait l'objet d'une étude préliminaire au sein de notre équipe qui a permis d'obtenir les composés de cyclisation **96** attendus ainsi que leurs isomères analogues de l'isogranulatimide **97**, formés de manière concomitante (**Schéma 29**). D'autres composés sont actuellement en cours de synthèse pour compléter la série et pouvoir ensuite réaliser une évaluation biologique des composés.

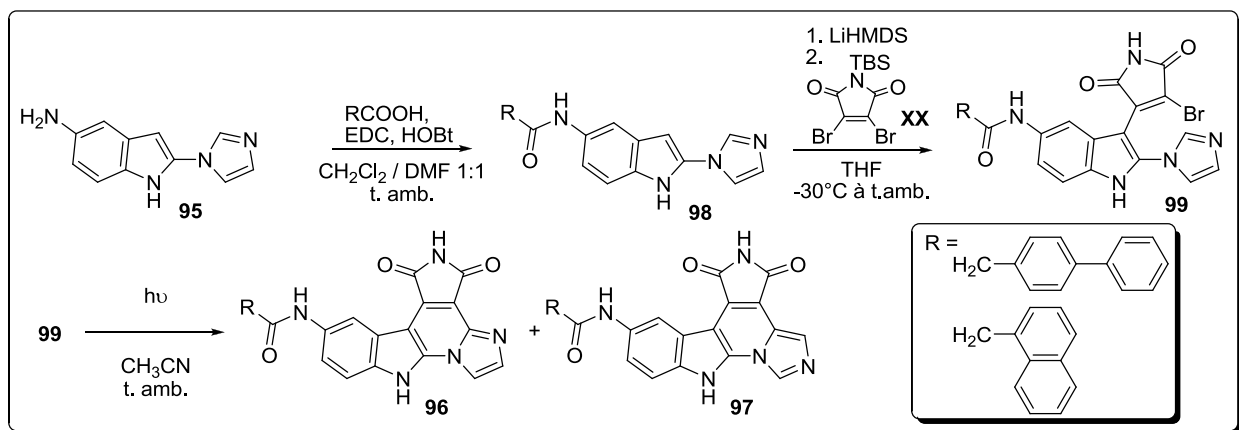


Schéma 29 : Synthèse de dérivés 5-amide de l'isogranulatimide C **96** et de l'isogranulatimide **97** à partir de **95**.

5. Conclusions et perspectives

Nos travaux nous ont permis d'optimiser la synthèse totale du produit naturel granulatimide selon une voie de synthèse inspirée par les travaux de Yoshida *et al.* utilisant un couplage pallado-catalysé de Suzuki-Miyaura entre un dérivé organotrifluoroborate et un dérivé halohétéroaromatique comme étape clé. Cette synthèse a été réalisée en six étapes à partir du synthon trifluoroboré **66** avec un rendement global de 31 %.

Pour obtenir des analogues de type granulatimide et isogranulatimide C substitués en position 5, nous avons sans succès envisagé la synthèse des plateformes 5-amino de ces composés. Néanmoins, en

série isogranulatimide C, il a été possible de mettre au point une voie d'accès aux composés cibles en réalisant la diversification beaucoup plus tôt dans la voie de synthèse. De plus, l'intérêt de cette voie de synthèse est qu'elle permet deux fois plus de diversité du fait que la cyclisation finale conduise à deux régioisomères qu'il a été possible de séparer.

Seconde Partie :

**Nouveaux composés à base
triazolophthalazine :**

Synthèse et évaluations biologiques.

A. Mise au point bibliographique

1. Le contexte de la tuberculose

a) *La tuberculose jusqu'à la fin du XXe siècle*

La tuberculose est un fléau auquel l'humanité a toujours été confrontée. Il est avancé que *Mycobacterium tuberculosis*⁹⁵, l'agent pathogène responsable de la tuberculose, a tué plus que n'importe quel autre agent microbien au cours de l'histoire.⁹⁶ *M. tuberculosis* est une eubactérie du sous-ordre des *Corynebacteriaceae* de l'ordre des actinomycètes.

Depuis le milieu des années 80, les chercheurs s'accordent sur l'hypothèse que le genre *Mycobacterium* serait apparu il y a plus de 150 millions d'années. En effet, des souches identiques de *M. ulcerans* ont été isolées de patients situés dans des zones géographiques et climatiques suffisamment éloignées pour écarter toute probabilité de vectorisation *via* des animaux ou tout autre moyen physique.⁹⁷ *M. ulcerans* étant par ailleurs reconnu pour sa faible capacité de propagation entre divers foyers endémiques, il a été avancé que l'apparition de cette mycobactérie soit antérieure à l'explosion de Pangée et la dérive des continents. L'apparition de *M. tuberculosis* est pour sa part estimée à seulement 15 à 20 mille ans, assertion basée sur sa faible vitesse de mutation.⁹⁸ *M. tuberculosis* a du reste été identifiée dans des poumons de momies égyptiennes⁹⁹ et péruviennes¹⁰⁰, preuve de l'existence d'infection des populations antiques de part et d'autre de l'océan Atlantique par cette mycobactérie.

Jusqu'à la révolution, la nature de la maladie est restée incomprise en Europe occidentale où elle est considérée comme héréditaire¹⁰¹ et dont le seul traitement est le « toucher royal », consistant en l'apposition des mains du roi sur des malades afin qu'ils soient guéris par la grâce des pouvoirs divins du monarque¹⁰², et qui a été pratiqué en France du début du Moyen-Age sous le règne de Clovis I^{er} jusqu'en 1739 sous le règne de Louis XV. Ce n'est que bien plus tard, en 1854, avec l'ouverture du premier sanatorium par Herman Brehmer dans la ville de Göbersdorf en Pologne que s'opèrera la première avancée dans la lutte contre la tuberculose.¹⁰³ Selon H. Brehmer, l'amélioration de l'état de santé des patients est due à l'association de l'altitude (Göbersdorf est situé dans les montagnes de Silésie, à 518 m d'altitude), d'un régime alimentaire riche accompagné d'alcool et de l'exercice au grand air sous

⁹⁵ *M. tuberculosis* est une eubactérie Gram-positif du sous-ordre des *Corynebacteriaceae* de l'ordre des actinomycètes.

⁹⁶ Daniel, T.M. *Resp. Med.*, **2006**, 100, 1862-1870.

⁹⁷ Hayman, J. *Lancet*, **1984**, 324(8410), 1015-1016.

⁹⁸ Kapur, V., Whittam, T.S., Musser, J.M. *J. Infect. Dis.*, **1994**, 170(5), 1348-1349.

⁹⁹ Nerlich, A.G., Haas, C.J., Zink, A., Szeimies, U., Hagedorn, H.G. *Lancet*, **1997**, 350, 1404.

¹⁰⁰ Salo, W.L., Aufderheide, A.C., Buikstra J., Holcomb, T.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, 91, 2091-2094.

¹⁰¹ Bariety, M. *Bull. Acad. Nat. Med.*, **1965**, 149, 761-767.

¹⁰² *The New York Times*, **1879**, 26 octobre.

¹⁰³ McCarthy, O.R., *J. Roy. Soc. Med.*, **2001**, 94, 413-417.

supervision médicale. Les résultats de ce traitement surpassent tous les traitements précédents et de tels établissements se multiplient en Europe et en Amérique du Nord à partir de 1876.¹⁰³

C'est également au cours du XIX^e siècle que s'opèrent de significatives avancées scientifiques avec la preuve de la nature infectieuse de la tuberculose par Jean-Antoine Villemin en 1865^{101,104} et la découverte par Robert Koch en 1882 du bacille *M. tuberculosis* responsable de la tuberculose.^{105,106} En 1907, les travaux de Clemens Von Pirquet sur la tuberculine, extrait protéique isolé du bacille par Koch en 1890, permettront de développer une première méthode de diagnostic de la tuberculose. Cependant, cette méthode donnera de nombreux faux négatifs et ce n'est qu'au début des années 1930 que sera mise au point une méthode de diagnostic plus fiable et encore utilisée de nos jours reposant sur l'utilisation d'un dérivé de la tuberculine purifié par Florence Seibert.⁹⁶

Il faudra cependant attendre 1944 et l'isolement de la streptomycine (**100**) de *Streptomyces griseus* par Waksman *et al.*¹⁰⁷ pour voir apparaître le premier antibiotique efficace vis-à-vis de *M. tuberculosis* (**Figure 33**).¹⁰⁸ Suivront ensuite l'isoniazide (**101**), petite molécule synthétisée pour la première fois en 1912¹⁰⁹ et rapportée en 1952 pour ses bienfaits en tant qu'agent antituberculeux assimilable par voie orale,^{110,111} puis la rifamycine B (**102**), isolée en 1957 à partir d'*Amycolatopsis mediterranei* par une équipe de la société pharmaceutique italienne Gruppo Lepetit.¹¹²

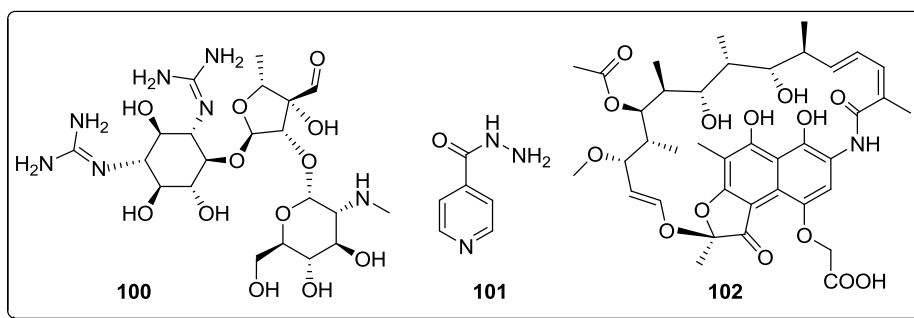


Figure 33 : Structures de la streptomycine (**100**), de l'isoniazide (**101**) et de la rifamycine B (**102**).

Toutefois, la rifamycine B s'est rapidement révélée être inactive à l'état natif vis-à-vis des cellules bactériennes, l'activité étant en réalité due à la rifamycine SV (**103**, voir figure **34**) qui se forme *in vivo* à partir de **102**. La rifamycine SV a été utilisée en thérapie dès 1962.¹¹³ Suite à un accord entre les sociétés

¹⁰⁴ Herard, M. *Boston ed. Surg. J.* **1866**, 74, 212-214.

¹⁰⁵ Koch R. *Berliner Klinische Wochenschrift*, **1882**, 19, 221-230.

¹⁰⁶ Daniel, T.M. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **2005**, 9(11), 1181-1182.

¹⁰⁷ Schatz, A., Bugie, E., Waksman, S.A. *Proc. Exp. Biol. Med.*, **1944**, 55, 66-69.

¹⁰⁸ Schatz, A., Waksman, S.A. *Proc. Exp. Biol. Med.*, **1944**, 57, 244-248.

¹⁰⁹ Meyer, H., Mally, J. *Monatsh. Chem. Verw. Tl.*, **1912**, 33, 393-414.

¹¹⁰ *Brit. Med. J.*, **1952**, 2, 735-746.

¹¹¹ *Brit. Med. J.*, **1952**, 2, 764-765.

¹¹² Sensi, P. *Rev. Infect. Dis.*, **1983**, 5, S402-S406.

¹¹³ Riva, S., Silvestri, R.G. *Annu. Rev. Microbiol.*, **1972**, 26, 199-224.

Dow-Lepetit Research et Ciba-Geigy, plusieurs centaines de dérivés de rifamycines ont été produits par hémisynthèse, la rifampicine (**104**) apparaissant comme le dérivé le plus actif par voie orale et le moins toxique.¹¹⁴ La rifampicine sera approuvée par les autorités sanitaires italiennes et françaises en 1968 et par la Food and Drug Administration en 1971.

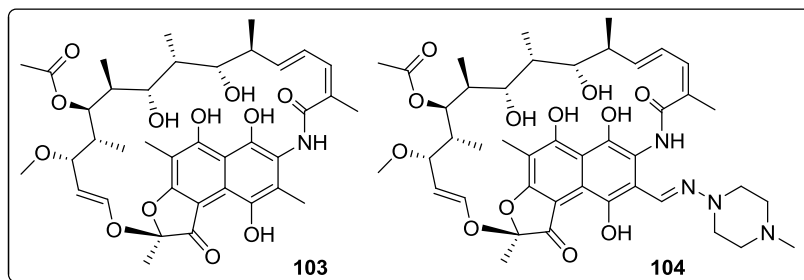


Figure 34 : Structures de la rifamycine SV (**103**) et de la rifampicine (**104**).

b) La tuberculose au début du XXI^e siècle

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé à 8.8 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose pour la seule année 2010¹¹⁵, faisant de ce début de siècle la période de l'humanité avec la plus forte incidence mondiale jamais enregistrée, avec une apogée de l'apparition de nouveaux cas en 2004 (**Figure 35**).¹¹⁶

En termes de décès, la tuberculose a été responsable de 1.4 millions de décès en 2010, faisant d'elle la deuxième cause mondiale de mortalité par maladie infectieuse, juste derrière le virus de l'immunodéficience humaine VIH (estimé à 1.8 millions de décès pour la même année 2010). Il est important de noter que le taux de mortalité associé à la tuberculose a toutefois chuté de 40 % depuis 1990 et l'OMS est confiante dans l'atteinte de son objectif de diminution de 50 % pour 2015 (figure 35).¹¹⁵

¹¹⁴ Maggi, N., Pasqualucci, C.R., Ballotta, R., Sensi, P. *Chemotherapia*, **1966**, 285-292.

¹¹⁵ a) WHO. Global tuberculosis control 2011. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, **2011**. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/en/index.html (accédé le 16 mars 2013). b) WHO. 2011/2012 tuberculosis global facts. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, **2011**. http://www.who.int/tb/publications/2011/factsheet_tb_2011.pdf (accédé le 16 mars 2013).

¹¹⁶ Lawn, S.D., Zumla, A.I. *The Lancet*. **2011**, 378, 57-72.

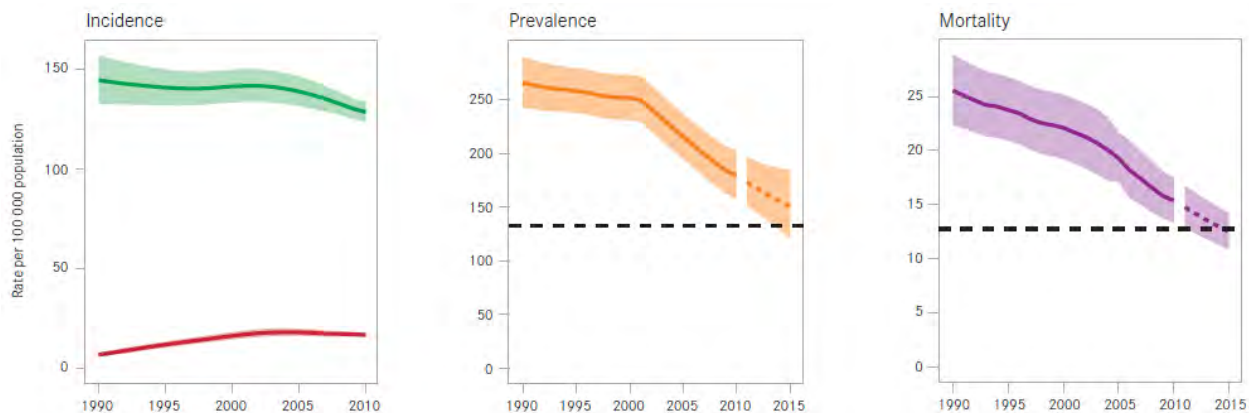


Figure 35 : Incidence, prévalence et mortalité de la tuberculose (données 2010).^{115a}

A l'heure actuelle, un autre souci majeur est l'abondante co-infection par la tuberculose de patients infectés par le VIH. En 2010, plus de 1 million des nouveaux cas de tuberculose ont été diagnostiqués chez des personnes VIH-positives, soit 12 % des nouveaux cas.¹¹⁷ En parallèle, l'OMS a estimé qu'au moins un tiers des 34 millions de personnes vivant avec le VIH est infecté par la tuberculose, le risque de contracter la tuberculose étant plus de 20 fois supérieur pour une personne VIH-positif que pour une personne VIH-négative. Chaque année, la tuberculose est responsable de 350 000 morts rapportés parmi la population séropositive.¹¹⁵ Ce chiffre est bien inférieur à la réalité car la tuberculose est une des principales causes de décès associées au VIH, ces causes n'étant pas renseignées dans de nombreux pays. Dans ce cadre, il est clair que la population séropositive mérite d'être surveillée avec une attention toute particulière. Les actions de l'OMS commencent à porter leurs fruits car pour l'année 2010, 34 % des patients infectés par la tuberculose ont pu être testés pour le VIH et 58 % des patients infectés par le VIH ont pu être testés pour la tuberculose, un quart de ces derniers ayant été placés sous traitement préventif d'isoniazide.

Par ailleurs, les médicaments couramment employés étant sur le marché depuis maintenant près d'une cinquantaine d'années, des souches résistantes aux traitements sont de plus en plus fréquemment observées.

Outre ce problème de résistance aux traitements, la lutte contre la tuberculose reste entravée par les problèmes d'accès aux tests de dépistage et aux soins : 95 % des morts étant recensés dans des pays en développement. L'action de l'OMS se focalise actuellement sur une liste de 22 pays dits « à lourd fardeau » recensant 82 % des nouveaux cas (Figure 36).¹¹⁸

¹¹⁷ WHO. TB / HIV facts 2011-2012. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 2011. http://www.who.int/tb/publications/TBHIV_Facts_for_2011.pdf (accédé le 16 mars 2013).

¹¹⁸ Afghanistan, Bangladesh, Brésil, Cambodge, Chine, RD Congo, Ethiopie, Inde, Indonésie, Kenya, Mozambique, Myanmar, Nigéria, Pakistan, Philippines, Russie, Afrique du Sud, Thaïlande, Uganda, Tanzanie, Vietnam, Zimbabwe.

Estimated TB incidence rates, 2010

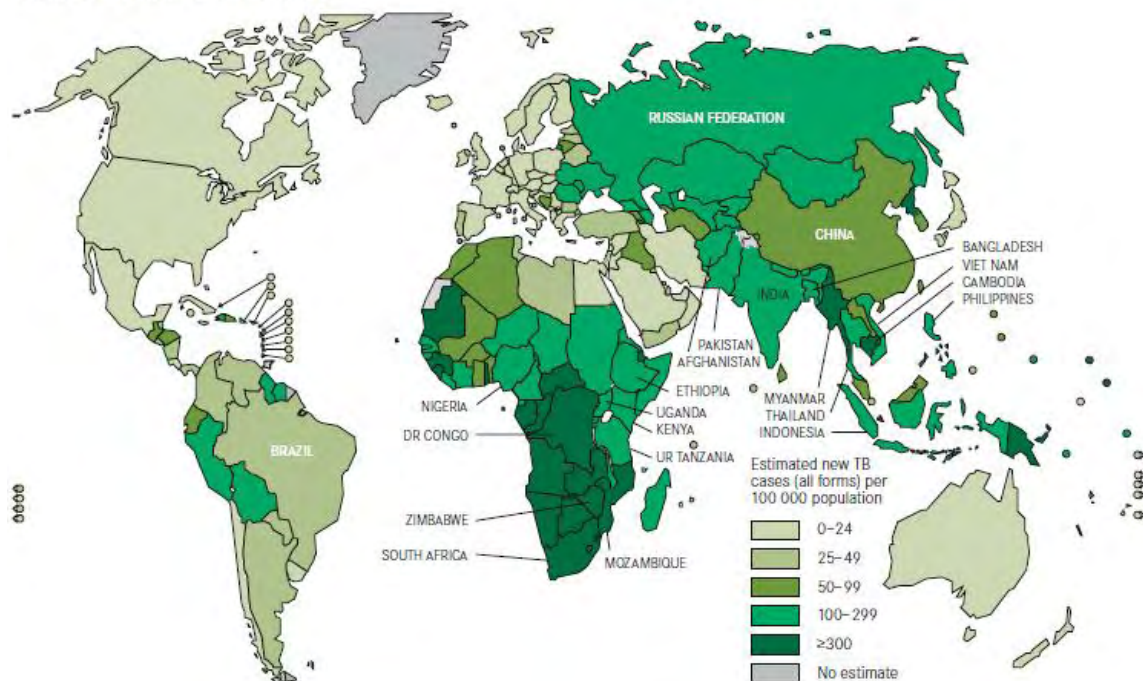


Figure 36 : Estimation de l'incidence des cas de tuberculose en 2010.^{115a}

2. Guérir la tuberculose

a) Modes d'action des antituberculeux actuellement utilisés^{119,120}

Depuis le milieu des années 40 et la découverte de la streptomycine (Figure 33), de nombreux composés organiques ont été rapportés pour tuer de manière efficace les bacilles de *M. tuberculosis*. Nous allons nous intéresser ici brièvement à leur découverte (isolement ou synthèse) ainsi qu'à leur mode d'action. A ce jour, trois principaux modes d'action sont exploités pour traiter les cas de tuberculose : la perturbation de la paroi de la mycobactérie, l'inhibition de la traduction de l'ARN en protéine et l'inhibition de la transcription de l'ADN.

¹¹⁹ Kolyva, A.S., Karakousis, P.C. Old and new TB drugs : mechanisms of action and resistance. In *Understanding Tuberculosis - New Approaches to Fighting Against Drug Resistance*, Pere-Joan Cardona (Ed.), ISBN: 978-953-307-948-6, InTech, 2012.

¹²⁰ Koumba Yoya, G. Synthèse d'analogues cinnamiques : inhibiteurs potentiels contre *Mycobacterium Tuberculosis*. Thèse de doctorat, Université de Toulouse, France. 2010.

(1) Antituberculeux ciblant la paroi bactérienne

La paroi cellulaire de *M. tuberculosis* est constituée de trois couches distinctes :¹²¹ la membrane plasmique, le squelette qui est constitué d'un complexe covalent de peptidoglycane, d'arabinogalactane et d'acide mycolique et enfin la couche externe de type capsule qui est riche en polysaccharides et protéines.¹²²

Les bactéries de la branche des *Corynebacteriaceae* produisent une paroi cellulaire entourant leur membrane plasmique ayant une structure unique, dite de chémotype IV, ayant à la fois des caractéristiques de bactéries Gram-positives et de bactéries Gram-négatives.¹²² La paroi cellulaire de *M. tuberculosis* est formée d'un peptidoglycane constitué d'un polysaccharide basé sur la répétition d'un hétérodimère de sucres qui est lié de manière transversale à des peptides de petite taille (**Figure 37**). Dans le cas de *M. tuberculosis*, le polysaccharide concerné est un polymère où la *N*-acétyl- β -D-glucosylamine (NAG) et de l'acide *N*-acétyl-muramique (NAM) sont successivement liés *via* des liaisons glycosidiques $\beta(1,4)$. Quant au peptide, il s'agit d'un térapeptide, le *L*-alanyl-*D*-isoglutaminy-*méso*-diaminopiméyl-*D*-alanine qui permet l'assemblage de deux polysaccharides *via* des liens peptidiques avec la fonction acide du NAM.¹²³ Ce sont les chaînes térapeptidiques qui assurent la rigidité du peptidoglycane et donc des cellules bactériennes *via* l'interaction interpeptidique entre deux résidus acide *méso*-diaminopimélique (*méso*-DAP) ou entre un résidu acide *méso*-DAP et un résidu *D*-alanine (**Figure 37**).¹²⁴

¹²¹ Rastogli, N., Frehel, C., David, H.L., *Curr. Microbiol.*, **1986**, *13*, 237-242.

¹²² Brennan, P.J., Nikaido, H. *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, *64*, 29-63.

¹²³ Wietzerbin, J., Das, B.C., Petit, J.-F., Lederer, E., Leyh-Bouille, M., Ghuysen, J.-M. *Biochemistry*, **1974**, *13*, 3471-3476.

¹²⁴ Crick, D.C., Mahapatra, S., Brennan, P.J. *Glycobiology*, **2001**, *11*, 107R-118R.

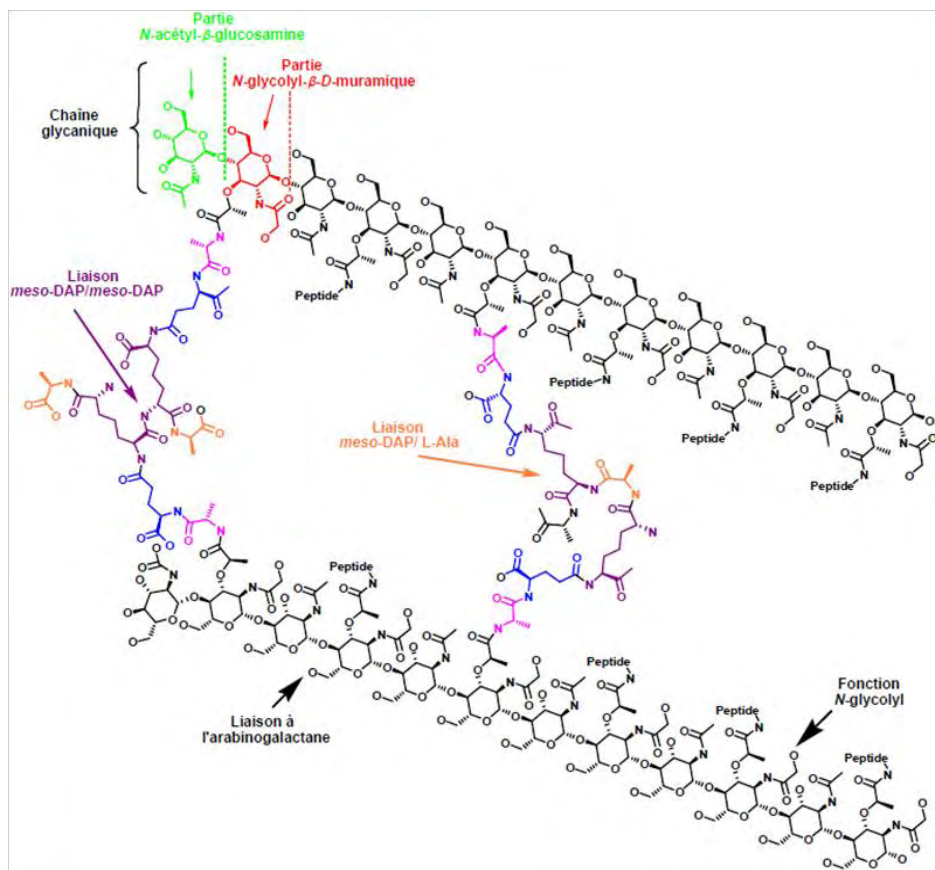


Figure 37 : Structure du peptidoglycane.¹²⁰

Par ailleurs, il est établi que 10 à 12 % des résidus NAM sont également substitués par des chaînes arabinogalactanes branchées,¹²⁵ cette liaison s'effectuant *via* un lien phosphodiester en position 6 du résidu NAM (**Schéma 38**).¹²⁶ Les arabinogalactanes sont des hétéropolysaccharides constitués d'une alternance d'arabinoses et de galactoses tous deux exclusivement sous forme furanose¹²⁷ et leur arrangement présente certains motifs récurrents qui ont pu être mis en évidence.¹²⁸ En effet, il a été ainsi observé que la chaîne galactane, colonne vertébrale de l'arabinogalactane, est un arrangement linéaire de 23 unités alternées de 5- et 6-β-D-galactoses. Sur chaque chaîne galactane, deux à trois chaînes arabinianes constituées de 23 résidus arabinoses se terminant par des clusters spécifiques de type hexaarabinofuranosyl. Il a également été démontré que deux tiers des clusters avaient leurs quatre arabinoses terminaux acylés par un résidu mycolique, les acides mycoliques étant des acides gras α-

¹²⁵ Misaki, A., Seto, N., Azuma, I. *J. Biochem.*, **1974**, 76, 15-27.

¹²⁶ McNeil, M., Daffe, M., Brennan, P.J. *J. Biol. Chem.*, **1990**, 265, 18200-18206.

¹²⁷ Brennan, P.J. *Tuberculosis*, **2003**, 83, 91-97.

¹²⁸ Daffe, M., Brennan, P.J., McNeil, M. *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 6734-6743.

alkylés- β -hydroxylés de haut poids moléculaire présents chez tous les membres de la classe des *Corynebacteriaceae*.¹²⁹

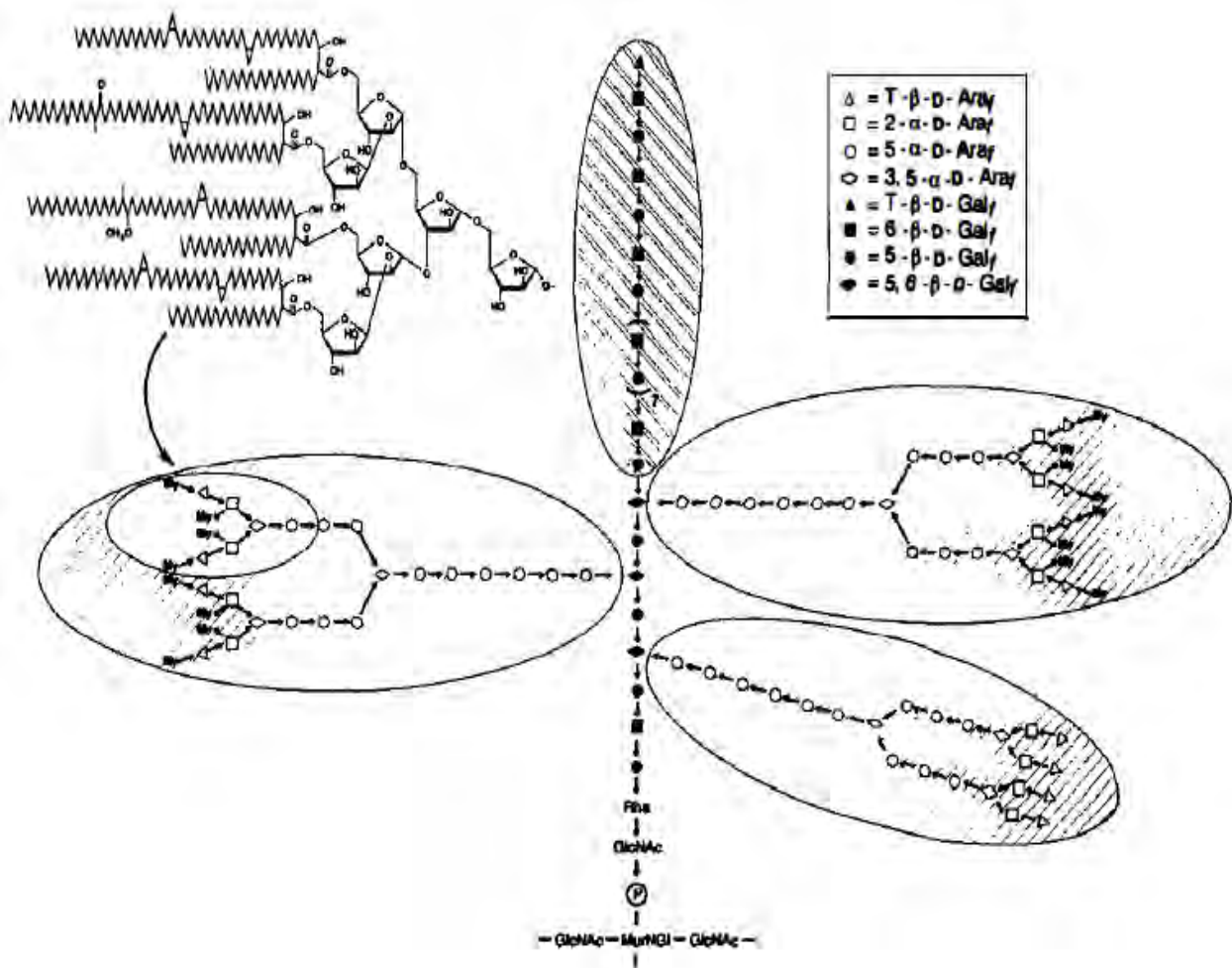


Figure 38 : Représentation de la structure chimique du complexe mycolyl-arabinogalactane-peptidoglycane.¹²²

D'un point de vue structural, il est à noter que les acides mycoliques mycobactériens se distinguent des acides mycoliques des autres membres des *Corynebacteriaceae* par leur taille plus importante (entre 70 et 90 atomes de carbone) et par la taille de leur résidu α -alkyle (chaîne α) également plus importante (entre 20 et 26 atomes de carbone) ; on se réfère au résidu portant la fonction hydroxyle sous la dénomination de chaîne *méro*. Les acides mycoliques des mycobactéries sont également les plus fonctionnalisés, à la fois par des groupements polaires et apolaires (Figure 39).¹³⁰ Ces modulations sont à l'origine de leur dénomination et sont exclusivement des doubles liaisons *cis*, des

¹²⁹ McNeil, M., Daffe, M., Brennan, P.J. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 13217-13223.

¹³⁰ Barry, C.E.3rd, Lee, R.E., Mdluli, K., Sampson, A.E., Schroeder, B.G., Slayden, R.A., Yuan, Y. *Prog. Lipid Res.*, 1998, 37, 143-179.

cyclopropanes *cis*, des doubles liaisons *trans* α -méthylées, des cyclopropanes *trans* α -méthylés, des résidus α -méthoxyméthyles (acides M-mycoliques), des résidus α -méthoxycétones (acides K-mycoliques), des α -méthoxyesters (acides WE-mycoliques) et des α -méthoxyépoxydes (acides E-mycoliques) (figure 39). Ces fonctionnalisations surviennent en deux points de la chaîne *méro*, la divisant grossièrement en tiers sauf dans le cas des chaînes *méro* courtes (acides α' -mycoliques) qui sont monofonctionnalisées et dans le cas des chaînes ω -1-méthoxylés (acides ω -1-M-mycoliques) de souches à prolifération rapide qui sont fonctionnalisées trois fois. Les acides mycoliques les plus répandus sont les acides α -mycoliques dont la chaîne *méro* est fonctionnalisée par des doubles liaisons *cis* et/ou des résidus cyclopropyl *cis*. Chez *M. tuberculosis*, plus de 500 acides mycoliques différents ont été identifiés, dont uniquement des acides mycoliques de type α , M et K.¹³⁰

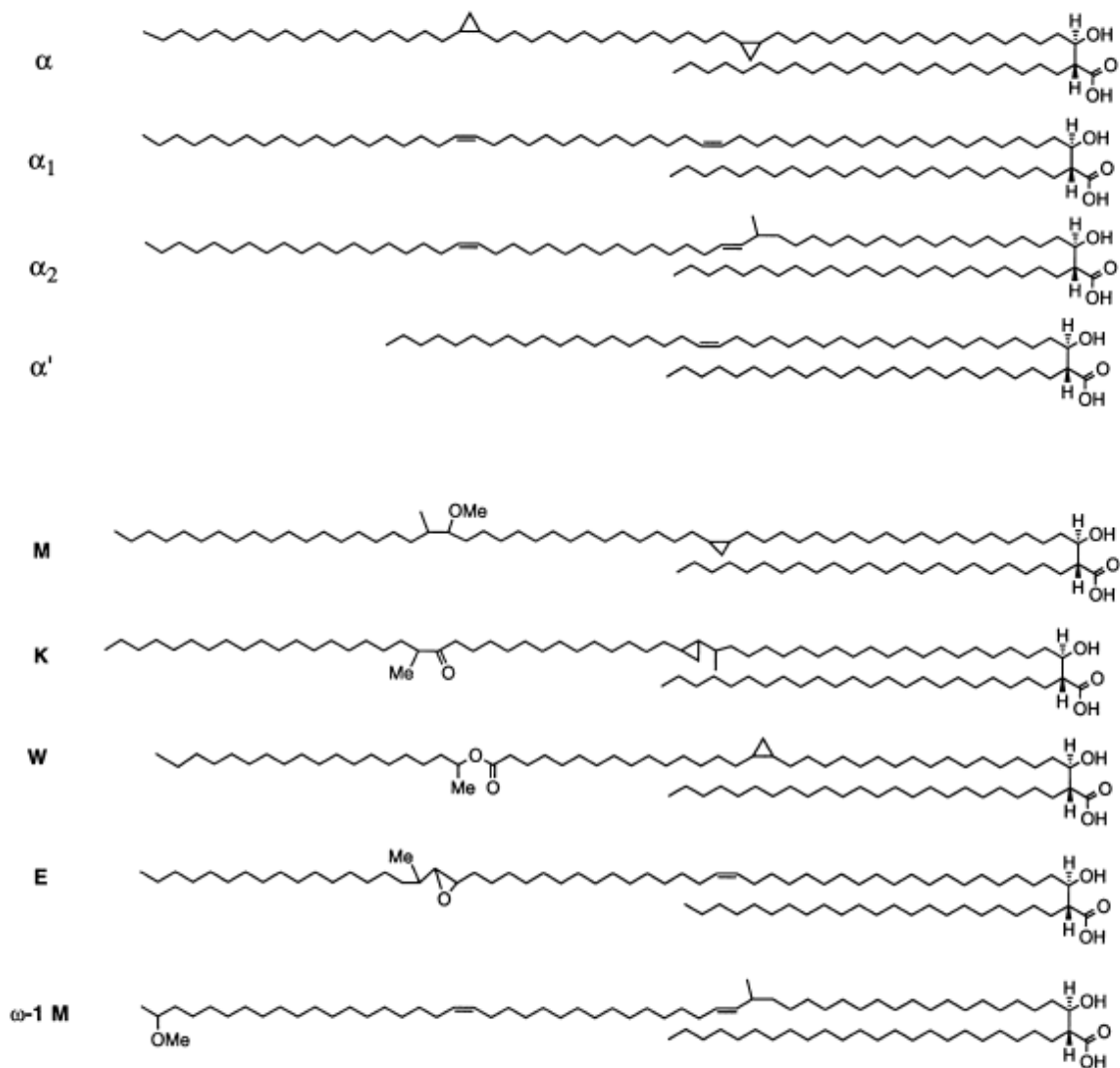
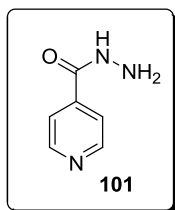


Figure 39 : Exemples représentatifs d'acides mycoliques.¹³⁰

Dans ce contexte, l'inhibition de la biosynthèse de chacun des constituants (acides mycoliques, arabinogalactanes, peptidoglycane) du complexe mycolyl-arabinogalactane-peptidoglycane, considéré

comme l'armure de la mycobactérie, est une cible thérapeutique largement exploitée, comme le témoignent les cinq composés suivants, actuellement utilisés en thérapeutique.

- **Isoniazide (INH, 101)** (CMI 0.15 μM vis-à-vis de $H_{37}\text{Rv}$)¹³¹



Première molécule de synthèse à être utilisée pour soigner la tuberculose (1952)¹¹⁰, l'INH interfère avec la biosynthèse des acides mycoliques en ciblant l'InhA, une ényl-ACP réductase essentielle à l'élongation des acides gras. D'un point de vue moléculaire, l'INH est une acylhydrazine de petite taille et de structure très simple.

L'INH est une pro-drogue nécessitant une étape préliminaire d'activation oxydante *in vivo* par la peroxydase *KatG* de *M. tuberculosis* (**Figure 40**). L'implication de *KatG* a été mise en évidence par l'observation de sa perte d'activité dans des souches résistantes à l'INH¹³² puis confirmée par des études génétiques.¹³³ Le radical acyl formé se lie de manière covalente au cycle nicotinamide de la coenzyme NAD¹³⁴ induisant dissociation du NAD de l'InhA, menant à l'arrêt de la synthèse des acides mycoliques puis à une lyse cellulaire.¹³⁵

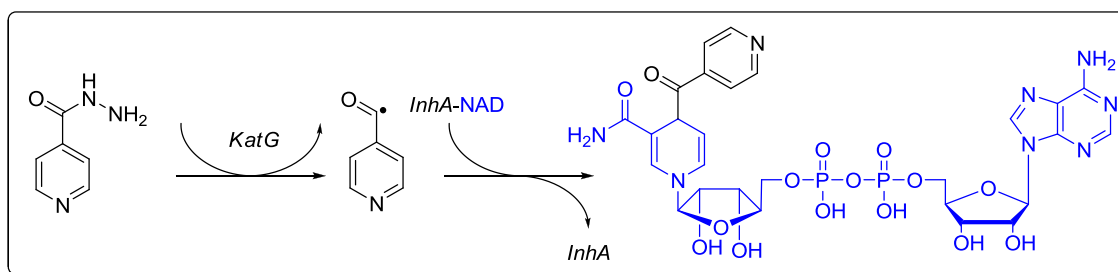
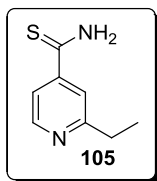


Figure 40 : Activation et action de l'INH.

- **Ethionamide (ETH, 105)** (CMI 1.5 μM vis-à-vis de $H_{37}\text{Rv}$)¹³¹



L'ETH est un composé de synthèse découvert en 1956 pour ses propriétés antituberculeuses,¹³⁶ très proche de l'INH à la fois par sa structure et par son mode d'action. En effet, après activation opérée dans ce cas par la monooxygénase *EthA*¹³⁷, l'ETH se lie avec *InhA* et inhibe la biosynthèse des acides mycoliques selon le même

¹³¹ Rastogli, N., Labrousse, V., Goh, K.S. *Curr. Microbiol.*, **1996**, 33, 167-173.

¹³² Middlebrook, G., Cohn, M.L., Schaefer, W.B., *Am. Rev. Tuberc.*, **1954**, 70, 852-872.

¹³³ Zhang, Y., Heym, B., Allen, B., Young, Stewart, C. *Nature*, **1992**, 358, 591-593.

¹³⁴ a) Banerjee, A., Dubnau, E., Quemard, A., Balasubramanian, V., Um, K.S., Wilson, T., Collins, D., de Lisle, G., Jacobs, W.R.Jr. *Science*, **1994**, 263, 227-230. b) Broussy, S., Bernardes-Genisson, V., Gornitzka, H., Bernardou, J., Meunier, B. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 666-669. c) Broussy, S., Bernardes-Genisson, Quemard, A., Meunier, B., Bernardou, J. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 10502-10510.

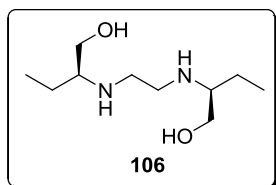
¹³⁵ Dessen, A., Quemard, A., Blanchard, J.S., Jacobs, W.R.Jr., Sacchettini, J.C. *Science*, **1995**, 267, 1638-1641.

¹³⁶ Liebermann, D., Moyeux, M., Rist, N., Grumbach, F. *CR Hebd. Acad. Sci.*, **1956**, 242, 2409-2412.

¹³⁷ Vannelli, T.A., Dykman, A., Ortiz de Montellano, P.R. *J. Biol. Chem.*, **2002**, 277, 12824-12829.

processus que l'INH.¹³⁴ L'ETH est complémentaire de l'INH, une résistance à l'INH n'induisant pas forcément de résistance à l'ETH.

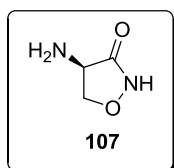
- **Ethambutol (EMB, 106)** (CMI 2.4 μM vis-à-vis de H₃₇Rv)¹³¹



L'EMB a été synthétisé en 1961 par la compagnie américaine Lederle Laboratories et rapporté pour ses propriétés antituberculeuses sur souches sensibles et résistantes à l'INH ainsi que pour sa faible toxicité.^{138, 139}

L'EMB interfère avec la synthèse de l'arabinogalactane *via* l'inhibition de la polymérisation de l'arabinose en arabinane, donnant naissance à des chaînes tronquées dépourvues des clusters terminaux sur lesquels se fixent les acides mycoliques (**Figure 38**).¹⁴⁰ L'utilisation d'EMB sur des souches sensibles entraîne une accumulation significative de décapyrénylphosphoarabinose, un donneur d'arabinose impliqué dans la biosynthèse de l'arabinane.¹⁴¹ Il a donc été suggéré que le mode d'action de l'EMB reposait sur l'inhibition d'une arabinosyltransférase précisément responsable de la polymérisation de l'arabinose. Cette hypothèse est d'ailleurs renforcée par l'obtention de preuves génétiques et biochimiques ayant mis en évidence, dans des lignées de mutants résistants à l'EMB, des mutations sur les gènes EmbA et EmbB codant pour l'arabinosyltransférase concernée.¹⁴²

- **Cyclosérine (107)** (CMI 150 μM vis-à-vis de H₃₇Rv)¹³¹



La cyclosérine (**107**), analogue cyclique de la D-alanine, présentant des propriétés antibiotiques à large spectre, est un métabolite de *Streptomyces orchidaceus* découvert simultanément en 1955 par des chercheurs de Merck^{143a),c)} et de Lilly^{143b)}.

Il a été établi que **107** interrompt la biosynthèse du peptidoglycane *via* l'inhibition des enzymes D-alanine racémase (AlrA) et D-alanine : D-alanine ligase (Ddl), deux enzymes respectivement impliquées dans l'isomérisation de la L-alanine en D-alanine et dans la formation d'un dipeptide de D-alanine essentiel à la formation d'un précurseur pentapeptidique du peptidoglycane.¹⁴⁴

¹³⁸ Wilkinson, R.G., Sheperd, R.G., Thomas, J.P., Baughan, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 2212-2213.

¹³⁹ Thomas, J.P., Baughn, C.O., Wilkinson, R.G., Sheperd, R.G. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1961**, 83, 891-893.

¹⁴⁰ Mikusova, K., Slayden, R.A., Besra, G.S., Brennan, P.J. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1995**, 39, 2484-2489.

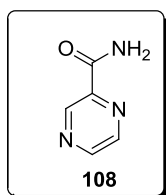
¹⁴¹ Wolucka, B.A., McNeil, M.R., de Hoffman, E., Chojnacki, T., Brennan, P.J. *J. Biol. Chem.*, **1994**, 269, 23328-23335.

¹⁴² Belanger, A.E., Besra, G.S., Ford, M.E., Mikusova, K., Belisle, J.T., Brennan, P.J., Inamine, J.M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, 93, 11919-11924.

¹⁴³ a) Kuehl, F.A.Jr., Wolf, F.J., Peck, F.J., Trenner, N.J., Peck, R.L., Buhs, R.P., Howe, E., Putter, I., Hunnewell, B.D., Ormond, R., Downing, G., Lyons, J.E., Newstead, E., Chalet, L., Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 2344-2345.

b) Hidy, P.H., Hodge, E.B., Young, V.V., Harned, R.L., Brewer, G.A., Philips, W.F., Runge, W.F., Stavely, H.E., Pohland, A., Boaz, H., Sullivan, H.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 2345-2346. c) Stammer, C.H., Wilson, A.N., Holly, F.W., Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 2346-2347.

- **Pyrazinamide (PZA, 108)** (CMI < 50 µM)¹⁴⁵



Depuis sa découverte en 1952 par Yeager et al.,¹⁴⁶ l'utilisation du PZA a largement contribué au raccourcissement des traitements, particulièrement grâce à son action vis-à-vis de bacilles semi-dormants contre lesquels les autres drogues sont inefficaces.¹⁴⁷

Bien que ciblant la paroi mycobactérienne, le PZA n'inhibe la synthèse d'aucun de ses constituants mais agit selon un mode d'action non conventionnel et encore mal compris. En effet, dans les conditions de cultures classiques, dans lesquelles le pH est neutre, le PZA n'est pas actif vis-à-vis de *M. tuberculosis*. Le PZA ne s'avère efficace que dans des conditions de pH acide correspondant aux conditions des processus inflammatoires caractéristiques des conditions de survie des bacilles semi-dormants.¹⁴⁸

Il a toutefois été démontré que le PZA est en réalité une pro-drogue, qui se convertit en acide pyrazinoïque (**109**) sous l'action de l'enzyme pyrazinamidase (PZase) (**Figure 41**). Afin d'expliquer l'effet du PZA, Il est proposé que le PZA désénergise la membrane en abaissant les potentiels membranaires par accumulation de charges (protons) provenant de l'acide pyrazinoïque **109** généré.¹⁴⁹ Les potentiels membranaires étant essentiels à la formation de l'ATP,¹⁵⁰ leur diminution contribue alors à l'appauvrissement énergétique des bacilles et réduit *in fine* leur viabilité.

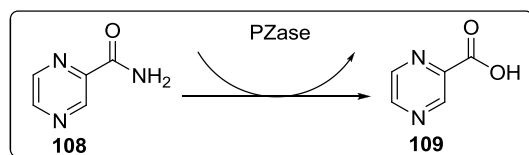


Figure 41 : Activation du PZA.

Par ailleurs, il a été montré que l'acide pyrazinoïque inhibait également de manière simultanée la synthèse de protéines et la synthèse d'ARN.¹⁴⁹ En utilisant des composés radio-marqués, les auteurs ont pu démontrer que cet arrêt de la machinerie cellulaire était dû à une réduction très significative de l'entrée dans la cellule de méthionine et d'uracile indispensables à la synthèse de protéines et d'ARN.

¹⁴⁴ Caceres, N.E. Harris, N.B, Wellehan, J.F., Feng, Z., Kapur, V., Barletta, R.G. *J. Bacteriol.*, **1997**, 179, 5046-5055.

¹⁴⁵ Salfinger, M., Heifets, L.B. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **1988**, 32, 1002-1004.

¹⁴⁶ Yeager, R.L., Munroe, W.G.C., Dessau, F.I. *Am. Rev. Tuberc.*, **1952**, 65, 523-546.

¹⁴⁷ Zhang, Y., Mitchison, D. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **2003**, 7 (1), 6-21.

¹⁴⁸ Zhang, Y., Scorpio, A., Nikaido, H., Sun, Z. *J. Bacteriol.*, **1999**, 181, 2044-2049.

¹⁴⁹ Zhang, Y., Wade, M.M., Scorpio, A. Zhang, H., Sun, Z. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, 52, 790-795.

¹⁵⁰ Kaim, G., Dimroth, P. *FEBS lett.*, **1998**, 434, 57-60.

(2) Antituberculeux inhibant la traduction de l'ARN

Un autre mode d'action reconnu et exploité dans le cas de nombreux antibiotiques utilisés consiste au blocage de la synthèse protéique au niveau du ribosome bactérien.

Pour rappel, les ribosomes sont parmi les plus gros complexes enzymatiques naturels. Ils sont présents dans toutes les cellules vivantes (eucaryotes ou procaryotes) et sont impliqués dans la synthèse des nouvelles protéines.¹⁵¹ Bien que quelques variations existent selon les organismes, les ribosomes possèdent généralement plus d'une cinquantaine de constituants (protéines ribosomiques et ARN ribosomiques (ARNr)) répartis en deux sous-unités (une petite et une grosse) qui, une fois assemblées, forment un ribosome fonctionnel. Chaque sous-unité est caractérisée par son coefficient de sédimentation qui, dans le cas des bactéries, sont respectivement 30S et 50S. La sous-unité 50S, d'une masse totale d'environ 1.6 MDa, contient deux molécules d'ARNr (23S et 5S) et 34 protéines tandis que la sous-unité (30S), d'une masse totale d'environ 0.8 MDa, contient une molécule d'ARNr (16S) et 20 protéines.¹⁵¹ Leur assemblage conduit à un ribosome 70S.

Le déplacement à travers le ribosome de l'ARN messager (ARNm) et des ARN de transfert (ARNt) permet la synthèse de chaînes polypeptidiques selon un mécanisme très précis en trois phases basé sur l'appariement entre des triplets successifs de nucléotides (ou codons) de l'ARNm et d'anticodons de l'ARNt auquel est lié un acide aminé *via* une liaison ester.^{152,153} La synthèse peptidique débute par une phase d'initiation, lorsqu'un codon d'initiation d'un ARNm se lie à un complexe constitué de la sous-unité 30S et d'un ARNt d'initiation porteur d'une méthionine. Le nouveau complexe s'associe alors à la sous-unité 50S pour constituer le ribosome (**Figure 42**). La paire codon-anticodon est alors localisée dans un site dit peptidyl-ARNt (site P). La phase d'élongation peut alors commencer : le codon suivant, positionné dans le site dit aminoacyl ARNt (site A), est alors lui aussi apparié à l'anticodon correspondant d'un ARNt porteur d'un acide aminé. A ce stade, on observe une étape de transpeptidation, au cours de laquelle la fonction amine libre de l'acide aminé porté par l'ARNt du site A effectue une attaque nucléophile sur la fonction carboxyle estérifiée de l'acide aminé porté par l'ARNt du site P, suivie d'une étape de translocation au cours de laquelle l'ARNm se décale d'un codon, positionnant ainsi l'ARNt porteur du dipeptide du site A au site P. L'ARNt désacylé se retrouve alors déplacé du site P au site de sortie (ou exit, site E) où il se dissocie du ribosome. Le troisième codon se trouve alors dans le site A et le processus peut se répéter, la chaîne peptidique en croissance émergeant à l'arrière du ribosome après avoir emprunté le tunnel traversant la sous-unité 50S.¹⁵¹ L'étape d'élongation se poursuit jusqu'à l'apparition d'un codon stop dans le site A. Dans ce cas, une protéine (EF6) se lie au codon et catalyse la saponification de la liaison peptide-ARNt, libérant la chaîne polypeptidique.¹⁵³ La sous-unité 50S se dissocie finalement de la sous-unité 30S et de l'ARNm.

¹⁵¹ **Poehlsgaard, J., Douthwaite, S.** *Nature Rev. Microbiol.*, **2005**, 3, 870-881.

¹⁵² **Ramakrishnan, V.** *Cell*, **2002**, 108, 557-572.

¹⁵³ **Balch, W.E., Pollard, T.D.** Synthèse et repliement des protéines dans le cytoplasme. In *Biologie cellulaire*, Rouquette, M.-J., Trémeaux, A. (Ed.), ISBN : 2-842999-571-6, Elsevier, 2004.

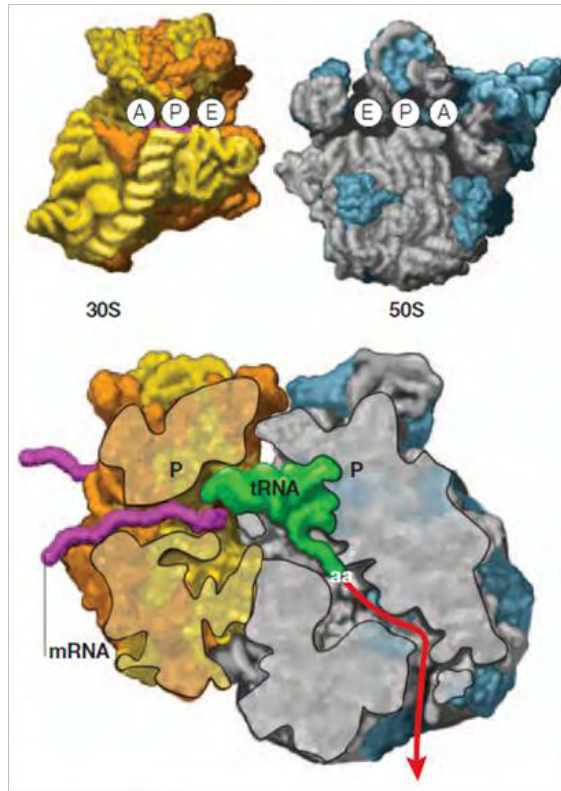
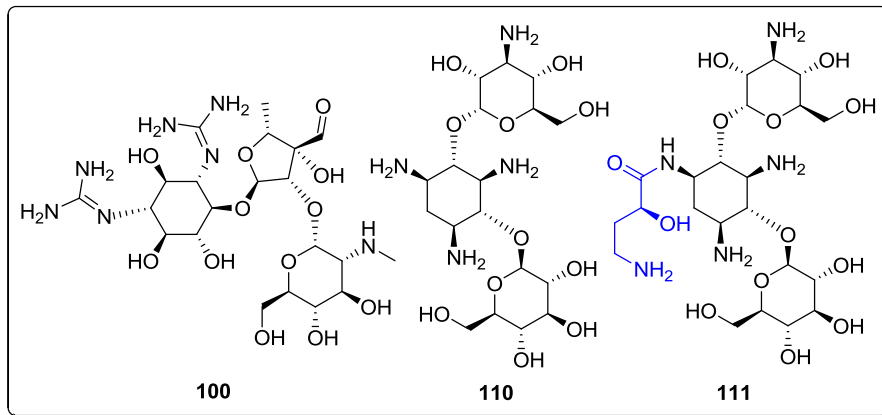


Figure 42 : Structure et fonctionnement du ribosome.¹⁵¹

En interférant avec cet arrangement tridimensionnel complexe, certains antibiotiques permettent de stopper totalement la machinerie cellulaire de synthèse protéique, conduisant la cellule à sa mort.¹⁵⁴

- **Les aminoglycosides** (streptomycine **100** (CMI 1.7 vis-à-vis de H₃₇Rv), kanamycine **110** (CMI 4.1 μM vis-à-vis de H₃₇Rv), amikacine **111** (CMI 0.9 μM vis-à-vis de H₃₇Rv))¹³¹



L'isolation en 1944 de la streptomycine **100**¹⁰⁷ a été la première avancée tangible dans la lutte contre la tuberculose. Plus tard, en 1957, la kanamycine **110** a été isolée par Umezawa *et al.* à partir d'une souche de

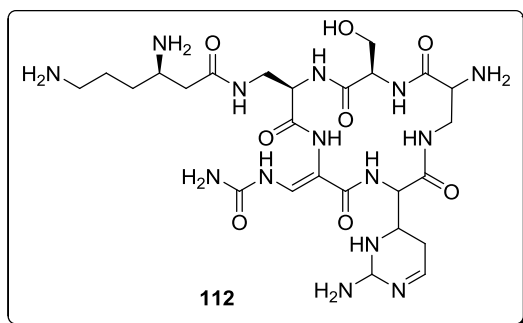
¹⁵⁴ Spahn, C.M.T., Prescott, C.D. *J. Mol. Med.*, 1996, 74, 423-439.

Streptomyces kanamyceticus.¹⁵⁵ Enfin, en 1972, la firme pharmaceutique Bristol-Banyu a décrit l'amikacine **111**, un dérivé hémisynthétique de la kanamycine.¹⁵⁶

Ces trois composés aminoglycosidiques inhibent la synthèse polypeptidique en se liant à l'ARNr 16S de la sous-unité 30S, empêchant ainsi la traduction de l'ARN.^{157,158} Les souches résistantes au traitement par ces composés portent généralement des mutations sur 16S au niveau du site de liaison des aminoglycosides ou sur la protéine ribosomique 12S qui interagit intimement avec 16S dans une région voisine du site de liaison des aminoglycosides.¹⁵⁹

Il est à noter qu'une résistance croisée est souvent observée entre la kanamycine et l'amikacine,¹⁶⁰ alors qu'aucune résistance croisée entre la streptomycine et les deux autres n'a pour l'instant été notée, suggérant des mécanismes de résistance légèrement différents.¹⁶¹

- **Capréomycine (112)** (CMI 3 μ M vis-à-vis de H₃₇Rv)¹³¹



La capréomycine est un polypeptide macrocyclique isolé de *Streptomyces capreolus* en 1959 par une équipe des laboratoires Lilly.¹⁶² Ce composé agit en inhibant la synthèse des protéines en se liant de manière covalente et conjointement aux sous-unités ribosomales 30S et 50S. Des études ont montré en effet que la capréomycine interagissait simultanément avec l'ARNr 16S (au niveau de l'hélice 44) et avec l'ARN 23S (au niveau de l'hélice 69).¹⁶³

Or ces deux hélices sont impliquées dans la formation d'une structure dite pont inter sous-unités B2a, résultant des interactions entre l'ARNr 23S et l'ARNr 16S lors de l'association des sous-unités 30S et 50S pour former le ribosome fonctionnel.¹⁶⁴

Le pont inter sous-unités B2a est situé au centre de l'interface entre les deux sous-unités et matérialise la démarcation entre les sites A et P du ribosome (**Figure 42**). Une perturbation de la formation de ce pont interfère à la fois en agissant comme une barrière au passage de l'ARNt et en

¹⁵⁵ Begg, E.J., Barclay, M.L. *Brit. J. Pharmacol.*, **1995**, *39*, 597-603.

¹⁵⁶ Kawaguchi, H., Naito, T., Nakagawa, S., Fujisawa, K.-E. *J. Antibiot.*, **1972**, *25*, 695-708.

¹⁵⁷ Shaila, M.S., Gopinathan, K.P., Ramakrishnan, T. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1973**, *4*, 205-213.

¹⁵⁸ Moazed, D., Noller, H.F. *Nature*, **1987**, *327*, 389-394.

¹⁵⁹ Wong, S.Y., Lee, J.S., Kwak, H.K., Via, L.E., Boshoff, H.I.M., Barry, C.B.3rd. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2011**, *55*, 2515-2522.

¹⁶⁰ Allen, B.W., Mitchison, D.A., Chan, Y.C., Yew, W.W., Allan, W.G., Girling, D.J. *Tubercle*, **1983**, *64*, 111-118

¹⁶¹ McClatchy, J.K., Kanes, W., Davidson, D.T., Moulding, T.S. *Tubercle*, **1977**, *58*, 29-34.

¹⁶² Herr, E.B., Haney, M.E., Pittenger, G.E. *Proc. Indiana Acad. Sci.*, **1959**, *69*, 134.

¹⁶³ Johansen, S.K., Maus, C.E., Plikaytis, B.B., Douthwaite, S. *Mol. Cell*, **2006**, *23*, 173-182.

¹⁶⁴ Schuwirth, B.S., Borovinskaya, M.A., Hau, C.W., Zhang, W., Vila-Sanjurjo, A., Holton, J.M., Doudna Cate, J.H., *Science*, **2005**, *310*, 827-834.

augmentant l'association entre les deux sous-unités, ce qui a pour conséquence de réduire les mouvements de translocation.¹⁶³

(3) Antituberculeux ciblant l'ADN lors de sa transcription ou de sa réplication

L'ADN est impliqué directement dans deux processus fondamentaux pour la survie de toute cellule, la transcription et la réplication, qui ont tous deux été envisagés comme cibles pour combattre *M. tuberculosis*.

La transcription est la première étape permettant l'expression génétique et consiste en la copie de l'ADN, garant de l'information génétique. Cette étape fondamentale se déroule dans le noyau et est catalysée par des enzymes ARN polymérase.

Alors que les eucaryotes possèdent trois types d'ARN polymérase spécialisées, les procaryotes ne possèdent qu'un unique type d'ARN polymérase.¹⁶⁵ D'un point de vue structural, l'ARN polymérase bactérienne est composée de cinq sous-unités catalytiques (α^I , α^{II} , β , β' et ω) s'associant selon une structure en forme de pince de crabe suffisamment large pour insérer un double brin d'ADN prêt à être transcrit.¹⁶⁶ Avant d'initier toute transcription, l'ARN polymérase s'associe à une sous-unité régulatrice σ pour former une holoenzyme qui pourra se lier à une séquence d'ADN particulière placée en début de gène, cette séquence étant précisément la séquence promotrice (ou promoteur). Plusieurs facteurs σ distincts ont été rapportés dans la littérature (13 dans le cas de *M. tuberculosis*¹⁶⁷), chacun d'eux ne pouvant reconnaître qu'un seul type de promoteur conférant une certaine spécificité à l'ARN polymérase. La concentration des différents facteurs σ permet ainsi à la bactérie de réguler la quantité des différents ARN présents en son sein et permettent ainsi par exemple de répondre à des stimuli environnementaux ou de contrôler des facteurs de virulence.¹⁶⁸

L'holoenzyme ainsi formée désenroule la double hélice de l'ADN pour faciliter l'accès à un gène. L'holoenzyme se lie alors au promoteur adéquat pour former un complexe dit « complexe fermé » avec le double brin d'ADN. L'ARN polymérase dissocie, par hydrolyse de liaisons phosphate de l'ATP, les deux brins d'ADN sur une plage d'une quinzaine de nucléotides entourant le site du début de transcription et rendant ainsi accessible l'information génétique en favorisant la formation d'un nouveau complexe dit « complexe ouvert ». C'est alors que commence la synthèse de l'ARN proprement dite par formation de liaisons phosphodiester entre les nucléotides d'ARN complémentaires de ceux de la séquence d'ADN, cet événement étant catalysé par l'ARN polymérase. Le complexe holoenzyme/promoteur est maintenu pendant l'association des 9 à 11 premiers nucléotides d'ARN puis l'ARN polymérase se dissocie du promoteur et du facteur σ et commence à se transloquer le long du brin d'ADN sous forme d'un

¹⁶⁵ Clancy, S. *Nature Education*, 2008, 1, 1.

¹⁶⁶ Zhang, G., Campbell, E.A., Minakhin, L., Richter, C., Severinov, K., Darst, S.A. *Cell*, 1999, 98, 811-824.

¹⁶⁷ Rodrigue, S., Provvedi, R., Jacques, P.-E., Gaudreau, L., Manganelli, R. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2006, 30, 926-941.

¹⁶⁸ Mehra, S., Kaushal, D. *J. Bacteriol.*, 2009, 191, 3965-3980.

complexe d'élongation ARN polymérase-ADN tout en synthétisant l'ARN.¹⁶⁹ Il est important de préciser que la dissociation de ce complexe s'effectuera à la lecture d'un signal spécifique à la terminaison.

Cette succession d'évènements (déroulement de l'ADN et formation d'un complexe d'initiation, élongation d'un brin complémentaire, terminaison) est d'ailleurs la même que celle qui a lieu au cours de la réplication de l'ADN (**Figure 43**).¹⁷⁰

Dans les bactéries, la réplication de l'ADN débute dans une région promotrice appelée *OriC* constituée de 245 paires de bases contenant notamment trois répétitions d'une même séquence de 13 paires de bases riches en bases adénines et thymines, quatre sites de fixation des protéines initiateuses DnaA et de sites de liaison spécifique pour deux histones (HU et IHF). Chacune de ces zones jouera un rôle particulier et indispensable dans les étapes qui vont conduire à la réplication de l'ADN.

L'initiation de la réplication commence par l'accumulation de protéines DnaA autour de leurs sites de fixation et leur homo-oligomérisation.¹⁷¹ La liaison des DnaA, conjointe à celle d'une histone, entraîne le désenroulement et la dissociation des deux brins de l'ADN uniquement localisé au niveau de la séquence des répétitions de 13 paires de bases, processus facilité par l'action d'une topoisomérase : l'ADN gyrase.¹⁷² Cette dissociation est nécessaire à l'accrochage de l'hélicase DnaB qui permet de désenrouler l'hélice d'ADN grâce à l'énergie récupérée par hydrolyse de liaisons phosphates de l'ATP, propageant la fourche de réplication le long du brin. L'ADN gyrase permet lors de cette opération de supprimer la torsion générée lorsque les deux brins d'ADN sont séparés.¹⁷²

A partir d'amorces d'ARN primase d'environ 11 nucléotides, l'ADN polymérase III, une holoenzyme composée de dix sous-unités, peut procéder à l'élongation du brin fils d'ADN à partir des bases ADN complémentaires. Parallèlement, l'enzyme ARNase H permet de retirer l'amorce et l'ADN polymérase I permet de combler les espaces laissés ainsi libres.

Enfin, une zone spécialisée contenant les sites de liaison des protéines *ter* permet la terminaison : le rôle de cette protéine est de bloquer le déplacement de la DnaB, immobilisant ainsi la fourche de réplication et conduisant à son effondrement.¹⁷²

¹⁶⁹ **Ebright, R.H** *J. Mol. Biol.*, **2000**, *304*, 687-698.

¹⁷⁰ **Pollard, T.D., Earnshaw, W.C.** Phase S et réplication de l'ADN. In *Biologie cellulaire*, Rouquette, M.-J., Trémeaux, A. (Ed.), ISBN : 2-842999-571-6, Elsevier, 2004.

¹⁷¹ **Mott, M.L., Berger, J.M.** *Nature Rev. Microbiol.*, **2007**, *5*, 343-354.

¹⁷² **Gellert, M.** *Ann. Rev. Biochem.*, **1981**, *50*, 879-910.

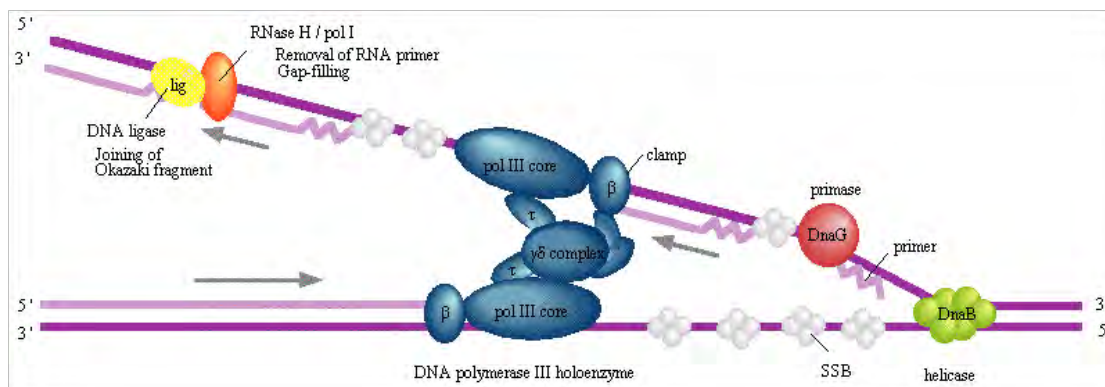
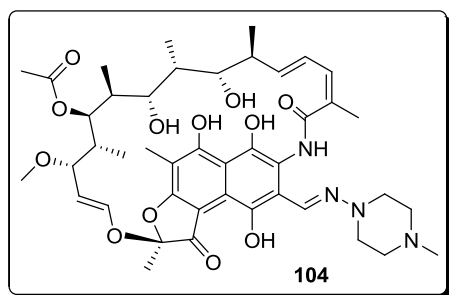


Figure 43 : Réplication de l'ADN.¹⁷³

Deux classes de molécules ciblant précisément la transcription ou la réplication de l'ADN sont actuellement utilisées comme traitement de première ou de seconde ligne contre les infections par *M. tuberculosis*.

- **Rifampicine (RIF, 104)** (CMI 0.5 μM vis-à-vis de $H_{37}Rv$)¹³¹



La rifampicine **104** (RIF) est un composé de la famille des rifamycines décrit pour la première fois en 1966 et qui est obtenu par hémisynthèse à partir de rifamycines naturelles issues d'*Amycolatopsis mediterranei*.^{113,114} La RIF est encore un des composés les plus administrés à ce jour pour le traitement de la tuberculose. Même si toutes les rifamycines (naturelles ou de synthèse) semblent agir selon le même mécanisme d'action,¹⁷⁴ nous ne nous intéresserons ici qu'à la RIF qui a été la plus

largement étudiée.

Il a été démontré que la RIF inhibe l'ARN polymérase de la mycobactérie en se liant à sa sous-unité β , empêchant ainsi le processus de transcription en ARN. La RIF se lie en fait en profondeur dans le sillon de l'holoenzyme sur la sous-unité β mais relativement loin du site catalytique.¹⁷⁵ La présence de la RIF n'empêche aucunement la formation du « complexe ouvert » et semble même légèrement accélérer la formation de la première liaison phosphodiester. Par contre la translocation du complexe entraîne une sévère collision entre le dinucléotide transcript et la RIF, bloquant ainsi la transcription.

Les mutants résistants à la RIF présentent généralement des mutations au niveau du gène *rpoB* codant pour la sous-unité β de l'ARN polymérase et entraînant la substitution d'un unique acide

¹⁷³ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/ko/ko03030.html> (accédé le 16 mars 2013)

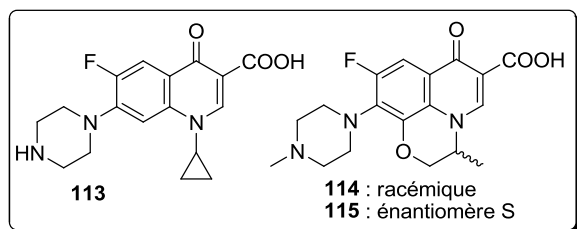
¹⁷⁴ Aristoff, P.A., Garcia, G.A., Kirchhoff, P.D., Showalter, H.D.H. *Tuberculosis*, **2010**, *90*, 94-118.

¹⁷⁵ Campbell, E.A., Kozheva, N., Mustaev, A., Murakami, K., Nair, S., Goldfarb, A., Darst, S.A. *Cell*, **2001**, *104*, 901-912.

aminé.¹⁷⁶ La poche dans laquelle se fixe la RIF est directement entourée par 23 acides aminés dont la substitution entraîne une résistance vis-à-vis de la RIF.¹⁷⁵

Bien que la RIF semble cibler exclusivement l'enzyme procaryote et ne pas se lier aux différentes ARN polymérases des eucaryotes,¹⁷⁴ il convient de surveiller ses interactions avec d'autres composés. En effet, la RIF est connue pour être un puissant inducteur du cytochrome P450 et un inhibiteur de transporteurs hépatiques. Pour illustration, son effet est largement diminué en cas d'usage conjoint à l'acide 4-aminosalicylique. En parallèle, de nombreuses interactions avec d'autres médicaments comme la cyclosporine, les benzodiazépines, certains antiarythmiques cardiaques, les inhibiteurs de protéase du VIH et certains contraceptifs oraux ont également été établies.¹⁷⁷

- **Les fluoroquinolones** (ciprofloxacin **113** (CMI 1.5 µM vis-à-vis de H₃₇Rv), ofloxacin **114** (CMI 2 µM vis-à-vis de H₃₇Rv), lévofloxacin **115** (CMI 2 µM vis-à-vis de H₃₇Rv))¹³¹



Les fluoroquinolones, comme les autres quinolones, sont connues pour interagir simultanément avec deux cibles distinctes dans les cellules bactériennes à savoir les gyrases de l'ADN et les topoisomérase IV.^{178,179} Toutefois, comme *M. tuberculosis* ne possède pas de topoisomérase IV, une telle interaction duale n'est pas possible et les fluoroloquinolones agissent donc dans ce cas précis uniquement par blocage du complexe gyrase/ADN.

Les quinolones empêchent la progression de la fourche de réplication en formant un complexe stable quinolone/gyrase/ADN, bloquant ainsi le passage de l'ARN polymérase et conduisant à une terminaison prématurée de la transcription.¹⁸⁰

Malheureusement, les résistances apparues vis-à-vis de chacun de ces composés induit une résistance croisée aux autres.¹⁸¹

¹⁷⁶ Billington, O.J., McHugh, T.D., Gillespie, S.H. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999**, 43, 1866-1869.

¹⁷⁷ Finch, C.K., Chrisman, C.R., Baciewicz, A.M., elf, T.H. *Arch. Intern. Med.*, **2002**, 162, 985-992.

¹⁷⁸ Wolfson, J.S., Hooper, D.C. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1985**, 28(4), 581-586.

¹⁷⁹ Hooper, D.C. *Clin. Infect. Dis.*, **2001**, 32(S1), S9-S15.

¹⁸⁰ Wentzell, L.M., Maxwell, A. *J. Mol. Biol.*, **2000**, 304, 779-791.

¹⁸¹ Alangaden, G.J., Manavathu, E.K., Vakulenko, S.B., Zvonok, N.M., Lerner, S.A. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1995**, 39, 1700-1703.

b) Traitement et résistances

De nos jours, le traitement le plus utilisé vis-à-vis de souches de tuberculose sensibles aux médicaments (*drug sensitive tuberculosis*, DS-TB) consiste en une première phase de deux mois d'administration quotidienne d'INH (**101**), RIF (**104**), PZA (**108**), auxquels est préférentiellement associée une prise d'EMB (**106**).¹⁸² A l'issue de ces deux mois de traitement, une seconde phase, dite phase de continuation, consiste en quatre mois d'administration quotidienne d'INH et de RIF. Cette phase de continuation doit être portée à sept mois en cas de phase initiale sans prise d'EMB ou en cas de tuberculose pulmonaire.

Bien qu'étant le plus efficace à ce jour, ce traitement pose toutefois le problème d'une longue exposition des patients à la RIF, la RIF étant reconnue pour sa toxicité non négligeable vis-à-vis des organes du système gastro-intestinal et du foie.¹⁸³

Par ailleurs, alors que ce traitement se révélait encore efficace contre 100 % des cas en 1980, de nombreuses résistances sont apparues depuis pour chacun des produits administrés et des souches résistantes simultanément à plusieurs composés ont été clairement identifiées. On distingue les cas de tuberculose multirésistante (*Multidrug-Resistant Tuberculosis*, MDR-TB) pour des souches résistantes au moins simultanément à l'INH (**101**) et à la RIF (**104**) et de tuberculose ultra-résistante (*Extensively Drug-Resistant Tuberculosis* XDR-TB) pour des souches résistantes simultanément à l'INH (**101**), à la RIF (**104**), aux fluoroquinolones et aux aminoglycosides.¹⁸⁴ On peut distinguer deux types d'occurrence de résistance : d'une part, les cas de patients infectés par une souche DS-TB ayant été traités et dont l'agent infectieux a muté sous l'effet des traitements (on parle alors de résistance acquise) et d'autre part, les cas de patients infectés par des souches déjà résistantes (on parle alors de résistance innée).

Selon une estimation récente, 0.5 million de cas incidents de MDR-TB apparaissent chaque année ainsi que 50 000 cas incidents de XDR-TB.¹¹⁶ De plus, dans certaines régions du globe, les taux de MDR-TB innées et de XDR-TB innées sont en constante progression, flirtant avec les 20 % dans certains pays de l'ex-URSS.^{115a} Dans ce contexte difficile, l'OMS a établi une liste de 27 pays « à lourd fardeau MDR-TB »¹⁸⁵ dans lesquels les efforts de détection de cas de résistances et de retraitement de cas non guéris sont soutenus.

Le taux de guérison des cas de tuberculose DS-TB approche les 95 % alors qu'il chute à 60 % pour les cas de MDR-TB.¹⁸⁴ Les cas de XDR-TB sont incurables par les médicaments actuellement sur le marché et sont donc associés à de très forts taux de mortalité.

¹⁸² Neff, M. *Am. Fam. Phys.*, **2003**, *68*, 1854-1862.

¹⁸³ Poole, G., Stradling, P., Worledge, S. *Br. Med. J.*, **1971**, *5770*, 343-347.

¹⁸⁴ WHO. Tuberculosis MDR-TB & XDR-TB 2011 progress report. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, **2011**. http://www.who.int/tb/challenges/mdr/factsheet_mdr_progress_march2011.pdf (accédé le 16 mars 2013).

¹⁸⁵ Arménie, Azerbaïdjan, Bangladesh, Biélorussie, Bulgarie, Chine, RD Congo, Estonie, Ethiopie, Géorgie, Inde, Indonésie, Kazakhstan, Kirghizistan, Lettonie, Lituanie, Myanmar, Nigéria, Pakistan, Philippines, Moldavie, Russie, Afrique du Sud, Tadjikistan, Ukraine, Ouzbékistan, Vietnam.

Il est donc toujours aussi important de continuer la recherche de nouveaux traitements afin non seulement de réduire le temps de traitement mais aussi de pouvoir circonscrire les cas non traitables à ce jour.

c) Pipeline^{186,119}

Actuellement, dix nouvelles entités moléculaires sont en cours d'essais cliniques (quatre composés en phase III et six en phase II) auxquels il convient d'ajouter deux composés en phase d'évaluation de toxicité en conditions conformes aux « bonnes pratiques de laboratoire » et cinq en développement pré-clinique (figure 44).

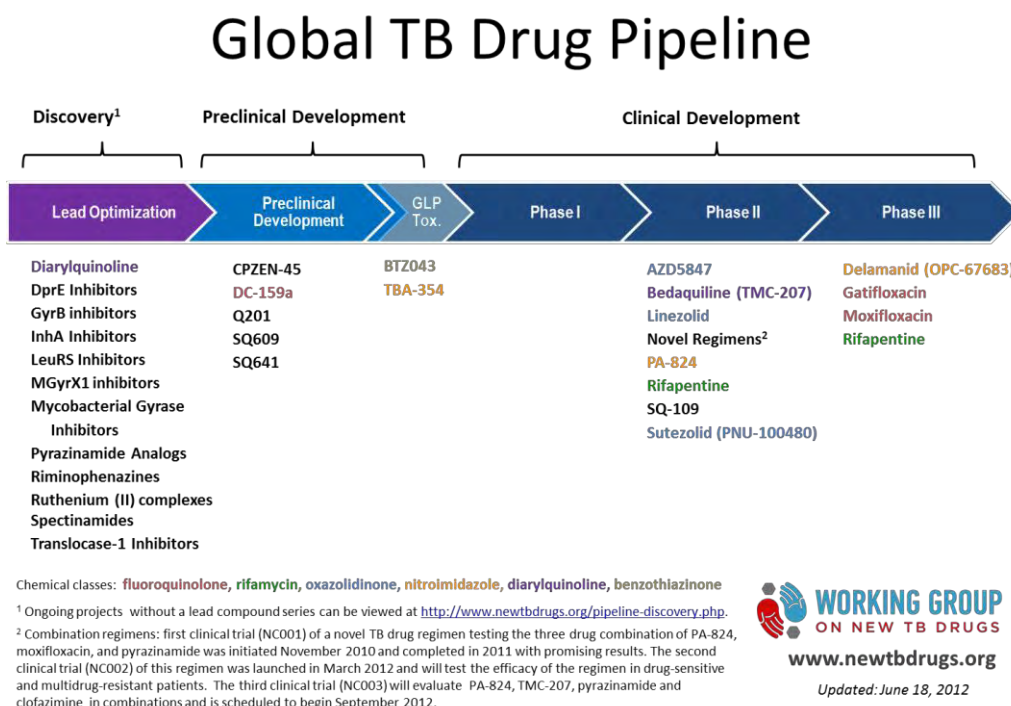
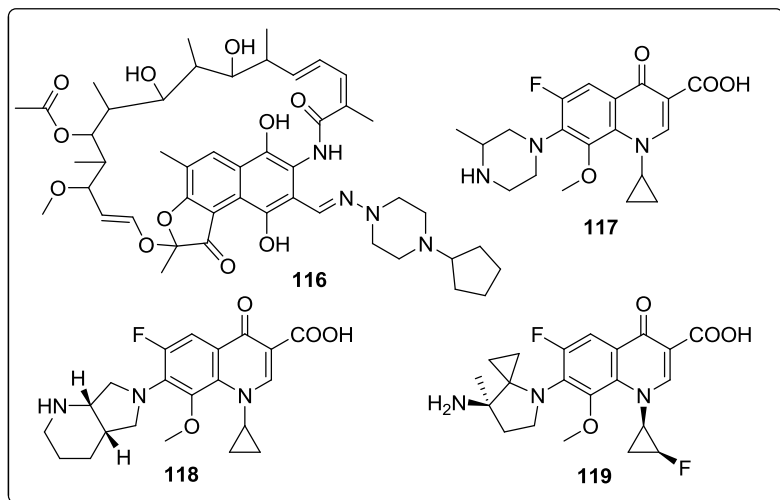


Figure 44 : Avancement du développement des nouveaux traitements contre la tuberculose¹⁸⁶

Parmi ces composés se trouvent un nouvel analogue de rifamycine (104), à savoir la rifapentine (116) et trois fluoroquinolones, à savoir la gatifloxacine 117, la moxifloxacine 118 et le DC-159a 119. Les modes d'actions de ces composés sont identiques aux autres composés de leur classe respective présentés précédemment.

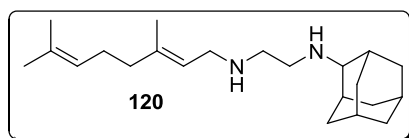
¹⁸⁶ <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> (accédé le 15 octobre 2012)



Bien que l'on puisse s'attendre à voir également apparaître des résistances croisées avec les composés de même classe déjà utilisés, ces nouveaux composés suscitent beaucoup d'intérêt pour leur très bonne activité en association avec l'INH (**101**) et leur plus faible toxicité.

Outre ces quatre composés, il existe également de nouvelles classes de composés, certains agissant avec des modes d'action inédits, dont notamment :¹⁸⁷

- Les diamines : le cas du SQ109 (**120**)



Au cours d'une vaste campagne de chimie combinatoire menée par la société Sequella et le National Institute of Health dans le but de trouver de nouveaux analogues de l'EMB **106** actifs contre la tuberculose, 63238 nouvelles diamines ont été synthétisées. Après analyses des données biologiques, le SQ109 (**120**) a été identifié pour avoir une activité très prometteuse, à savoir une CMI de 0.2 μ M sur souche H₃₇Rv soit une activité 15 fois supérieure à celle de l'EMB.¹⁸⁸ Ce composé s'est avéré actif vis-à-vis de lignées résistantes à l'INH (**101**) ou à la RIF (**104**) mais également vis-à-vis de lignées résistantes à l'EMB.¹⁸⁹ Il a d'ailleurs été montré que **120** n'avait pas les mêmes cibles intracellulaires que l'EMB.¹⁹⁰ Il n'est toutefois pas surprenant qu'ils aient des cibles différentes car, même si SQ109 a été conçu comme un analogue de l'EMB, leurs structures sont clairement différentes à l'exception du fragment éthylènediamine.

A ce jour, le mécanisme d'action de SQ109 **120** est encore inconnu car il s'est avéré difficile de développer des mutants résistants. Même si cela désavantage les études biologiques et le développement de nouveaux composés visant la même cible, ceci deviendra un avantage pour la lutte

¹⁸⁷ Barry, C.E.3rd, Blanchard, J.S. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, *14*, 456-466.

¹⁸⁸ Lee, R.E., Protopopova, M., Crooks, E., Slayden, R.A., Terrot, M., Barry, C.E.3rd. *J. Comb. Chem.*, **2003**, *5*, 172-187.

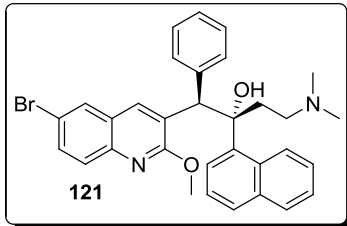
¹⁸⁹ Protopopova, M., Hanrahan, C., Nikonenko, B., Samala, R., Chen, P., Gearhart, J., Einck, L., Nacy, C.A. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2005**, *56*, 968-974.

¹⁹⁰ Boshoff, H.I.M., Myers, T.G., Copp, B.R., McNeil, M.R., Wilson, M.A., Barry, C.E.3rd. *J. Biol. Chem.*, **2004**, *279*, 40174-40184.

contre la tuberculose si ce médicament arrive à obtenir une autorisation de mise sur le marché car l'apparition de foyers de souches résistantes à **120** est très improbable.

Une phase II d'étude clinique du SQ109 est actuellement en cours en Afrique du Sud.¹⁹¹

- **Les diarylquinolines** : le cas de la bédaquiline (également connue sous les codes TMC207 et R207910, **121**) (CMI 0.05 µM vis-à-vis de H₃₇Rv)¹⁹²



La bédaquiline (**121**) est un composé de la compagnie Johnson & Johnson qui a été en 2005 la première diarylquinoline rapportée pour ses propriétés antituberculeuses à la fois vis-à-vis de souches sensibles et résistantes.¹⁹² Concernant le mode d'action de ce composé, les auteurs ont détecté une mutation sur le gène *atpE* encodant une protéine de la sous-unité FO de l'ATP synthase de *M. tuberculosis*, La sous-unité FO étant une partie transmembranaire de l'ATP synthase cruciale dans la synthèse de l'ATP.¹⁹³ Cibler la synthèse d'ATP de *M. tuberculosis* est un mode d'action totalement inédit et très prometteur pour combattre *M. tuberculosis*.

Cependant, une étude récente menée sur 97 souches mutantes résistantes a montré qu'environ un tiers ne présentait pas de mutation sur des gènes codant pour l'ATP synthase, ce qui suggère un mécanisme d'action additionnel non encore élucidé.¹⁹⁴

Une phase II d'étude clinique de l'utilisation de la bédaquiline seule vis-à-vis de souches MDR-TB a été complétée¹⁹⁵ et une phase III d'essais clinique va débuter en mars 2013 dans 14 pays à forte proportions de MDR-TB.¹⁹⁶

¹⁹¹ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01218217> (accédé le 15 octobre 2012).

¹⁹² Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Göhlmann, H.W.H., Neefs, J.-M., Winkler, H., Van Gestel, J., Timmerman, P., Zhu, M., Lee, E., Williams, P., de Chaffoy, D., Huitric, E., Hoffner, S., Cambau, E., Truffot-Pernot, C., Lounis, N., Jarlier, V. *Science*, **2005**, *307*, 223-227.

¹⁹³ Haagsma, A.C., Abdillahi-Ibrahim, R., Wagner, M.J., Krab, K., Vergauwen, K., Guillemont, J., Andries, K., Lill, H., Koul, A., Bald, D. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2009**, *53*, 1290-1292.

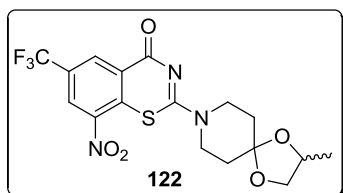
¹⁹⁴ Huitric, E., Verhasselt, P., Koul, A., Hoffner, S., Andersson, D.I. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2010**, *54*, 1022-1028.

¹⁹⁵ Diacon, A.H., Pym, A., Grobusch, M., Patientia, R., Page-Shipp, L., Pistorius, C., Krause, R., Bogoshi, M., Churchyard, G., Venter, A., Allen, J., Palomino, J.C., De Marez, T., van Heeswijk, R.P., Lounis, N., Meyvisch, P., Verbeeck, J., Parys, W., de Beule, K., Andries, K., McNeeley, D.F. *N. Engl. J. Med.*, **2009**, *360*, 2397-2405.

¹⁹⁶ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01600963> (accédé le 16 mars 2013).

- **Les benzothiazinones** : le cas du BTZ043 ((S)-**122**) (CMI 2.3 nM vis-à-vis de H₃₇Rv)¹⁹⁷

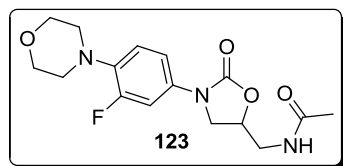
Les 1,3-benzothiazin-4-ones constituent une toute nouvelle classe de composés à potentiel antituberculeux. L'activité contre la tuberculose de cette classe de composés a été mise en évidence *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo* chez la souris grâce aux efforts conjoints de nombreux laboratoires européens dans le cadre de l'action « New Medicine for Tuberculosis » (NM4TB) du 6^e programme-cadre de la Communauté européenne pour des actions de recherche.¹⁹⁷



Parmi ces composés, le plus intéressant est le composé BTZ038 **122** (racémique) dont les deux énantiomères, le BTZ043 (énantiomère S) et le BTZ044 (énantiomère R) sont équipotents (CMI de 2.3 nM vis-à-vis de la souche H₃₇Rv). BTZ043 est également actif vis-à-vis de souches MDR-TB et XDR-TB, laissant supposer qu'il agit sur une nouvelle cible. Des études génétiques réalisées sur des mutants résistants ont montré une mutation systématique sur le gène *rv3790* codant pour la décaprénylphosphoryl-β-D-ribose 2'-épimérase, enzyme essentielle de la synthèse de l'arabinane des parois mycobactériennes. BTZ043 (**122**) agit donc sur l'inhibition de la biosynthèse du même constituant de la paroi mycobactérienne que l'EMB (**106**), mais plus en amont, ce qui valide sa cible pour une utilisation en tant qu'agent thérapeutique. De plus il est à noter que BTZ043 s'avère 1000 fois plus actif qu'EMB.

- **Les oxazolidinones** : les cas du linézolide (**123**) (CMI 0.7 μM vis-à-vis de H₃₇Rv), sutézolide (**124**) (CMI 0.4 μM vis-à-vis de H₃₇Rv) et de l'AZD5847 (**125**)

Cette nouvelle classe de composés est une des plus prometteuses avec actuellement trois composés en études cliniques.



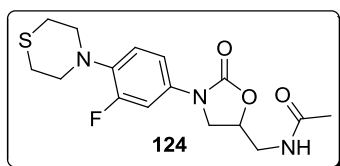
Le linézolide (ou PNU-100766, **123**), développé par les laboratoires Pfizer, est le premier composé de cette classe à avoir reçu, en l'an 2000, l'accord de la Food and Drug Administration pour un usage clinique contre les infections sévères causées par des bactéries gram-positives. Il a également prouvé son efficacité *in vitro* vis-à-vis de *M. tuberculosis* (CMI de 0.7 μM vis-à-vis de la souche H₃₇Rv) ainsi qu'une activité comparable à INH (**101**) chez la souris.¹⁹⁸ Le linézolide inhibe la synthèse des protéines en se liant à l'ARNr 23S de la sous-unité 50S du ribosome (**Figure 42**), hypothèse soutenue par les analyses génétiques du gène codant pour l'ARNr 23S chez des mutants obtenus *in vitro*.¹⁹⁹ Son utilisation en tant qu'agent thérapeutique doit

¹⁹⁷ Makarov, V., Manina, G., Mikusova, K., Möllmann, U., Ryabova, O., Saint-Joanis, B., Dhar, N., Pasca, M.R., Buroni, S., Lucarelli, A.P., Milano, A., De Rossi, E., Belanova, M., Bobovska, A., Dianiskova, P., Kordulakova, J., Sala, C., Fullham, E., Schneider, P., McKinney, J.D., Brodin, P., Christophe, T., Waddell, S., Butcher, P., Albrethsen, J., Rosenkrands, I., Brosch, R., Nandi, V., Bharath, S., Gaonkar, S., Shandil, R.K., Balasubramanian, V., Balganes, T., Tyagi, S., Grosset, J., Riccardi, G., Cole, S.T. *Science*, **2009**, 324, 801-804.

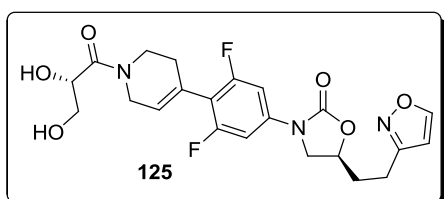
¹⁹⁸ Alcalá, L., Ruiz-Serrano, M.J., Pérez-Fernandez Turégano C., de Viedma, D.G., Diaz-Infantes M., Marin-Arriaza M., Bouza, E. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2003**, 47, 416-417.

¹⁹⁹ Hilleman, D., Rüscher-Gerdes, S., Richter, E. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2008**, 52, 800-801.

cependant être réservée pour traiter les cas de XDR-TB à cause des problèmes de toxicité déjà rapportés (anémie, neuropathie périphérique, pancréatite).²⁰⁰ Ce composé est actuellement en phase II d'essais cliniques pour le traitement de la XDR tuberculose.²⁰¹

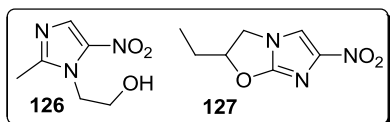


Un analogue de linézolide, le sutézolide (ou PNU-100480, **124**), également développé par les laboratoires Pfizer, est lui aussi en essais cliniques. Ce composé s'est avéré plus actif que le linézolide **123** *in vitro* (CMI de 0.4 μM vis-à-vis de la souche H₃₇Rv) et chez la souris.²⁰² De plus, les résultats de phase I d'essais cliniques montrent que le sutézolide est nettement mieux toléré que le linézolide.²⁰³ Une phase II d'essais cliniques concernant le sutézolide (**124**) vient de s'achever en Afrique du Sud mais les résultats n'ont pas encore été publiés.²⁰⁴



L'AZD5847 (**125**), une autre oxazolidinone initialement développée par Astrazeneca pour traiter les infections dues à des bactéries gram-positives, a satisfait en 2011 aux exigences d'une phase I d'essais cliniques en tant qu'agent antituberculeux.²⁰⁵ Son action *in vitro* et dans les modèles murins est comparable à celle du linézolide et son administration orale à des volontaires sains est nettement mieux tolérée. Une phase II d'essais clinique concernant l'AZD5847 **125** devrait démarrer très prochainement en Afrique du Sud.²⁰⁶

- **Les nitroimidazoles** : les cas du PA-824 (**128**) (CMI 0.36 μM vis-à-vis de H₃₇Rv), Délamanide (**129**) (CMI 0.36 μM vis-à-vis de H₃₇Rv), TBA-354 (**130**)



Le métronidazole (**126**) est un antibiotique utilisé pour traiter les infections liées aux bactéries anaérobies. Il a été démontré qu'en l'absence d'oxygène, le composé est activé par réduction de la fonction nitro alors que dans de telles conditions, qui correspondent à celles dans lesquelles survivent les bacilles persistants, l'INH (**101**) et la RIF (**104**) sont peu actifs. Dès les années 90, la firme Ciba-Geigy rapporte la forte activité antituberculeuse d'une série de composés bicycliques nitroimidazo[2,1-*b*]oxazoles dont le composé le plus prometteur, CGI-17341 **127**, était actif

²⁰⁰ Fortùn, J., Martín-Dávila, P., Navas, E., Pérez-Elias, M.J., Cobo, J., Tato, M., De la Pedrosa, E.G.G., Gomez-Mampaso, E., Moreno, S. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2005**, *56*, 180-185.

²⁰¹ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00727844> (accédé le 15 octobre 2012).

²⁰² Cynamon, M.H., Klemens, S.P., Sharpe, C.A., Chase, S. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999**, *43*, 1189-1191.

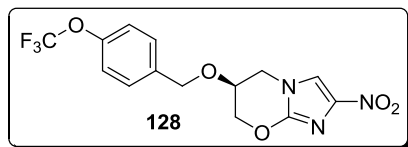
²⁰³ Wallis, R.S., Jakubiec, W.M., Kumar, V., Silvia, A.M., Paige, D., Dimitrova, D., Li, X., Ladutko, L., Campbell, S., Friedland, G., Mitton-Fry, M., Miller, P.F. *J. Infect. Dis.*, **2010**, *202*, 745-751.

²⁰⁴ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01225640> (accédé le 15 octobre 2012).

²⁰⁵ <http://www.newtbdrugs.org/downloads/meetings/annual2011/presentations/WGND-07-BSubramanian-AZD5847.pdf>

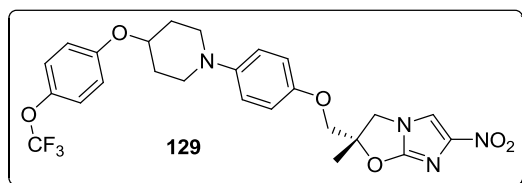
²⁰⁶ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516203> (accédé le 15 octobre 2012)

vis-à-vis de souches sensibles et résistantes (CMI 0.33 μM vis-à-vis de H_{37}Rv)²⁰⁷ mais dont le développement a dû être interrompu du fait d'une trop forte mutagénicité.



En 2000, Stover *et al.* rapportent la découverte d'un nouvel agent antituberculeux de la classe des nitroimidazoles, à savoir le PA-824 **128**.²⁰⁸ Bien que ce composé soit moins actif que l'INH (**101**) *in vitro* (CMI de 0.36 μM vis-à-vis de H_{37}Rv), il conserve toute son activité vis-à-vis de souches MDR-TB et XDR-TB et s'est avéré plus actif qu'INH *in vivo* chez la souris et le cobaye. Il est également à noter que l'énantiomère (S) est 10 fois moins actif que l'énantiomère (R). Il est établi que PA-824 agit comme inhibiteur de la synthèse des acides mycoliques de la paroi cellulaire mais également comme poison respiratoire, agissant ainsi sur deux cibles distinctes simultanément.²⁰⁹ L'accumulation d'hydroxymycolate dans la cellule semble indiquer une inhibition de son oxydation en cétomycolate, **126** agissant donc sur la même voie que l'INH mais plus en aval. Son action comme poison de la respiration semble identique à celle des inhibiteurs oxydase-spécifiques du cytochrome c comme le cyanure.²⁰⁹ Le PA-824 n'est pas actif sous sa forme native mais est activé conjointement par la nitroréductase dépendante du co-facteur déazaflavin F420 (Ddn) codée par le gène Rv3547 et la glucose-6-phosphate déshydrogénase (FGD1) codée par le gène Rv0407.²¹⁰ Cette activation permet de libérer de l'acide nitreux (HNO_2) et/ou de nitroxyde (HNO),²¹¹ la production d'espèces réactives azotées jouant un rôle crucial dans la défense des mammifères contre les infections par *M. tuberculosis*.²¹² Le monoxyde d'azote (NO) est notamment connu pour avoir de multiples cibles dans la mycobactérie, parmi lesquelles 29 enzymes différentes, l'ADN et les cytochromes.²⁰⁹

Une phase II d'études cliniques a été terminée récemment mais les résultats obtenus n'ont pas encore été publiés.²¹³



Après une campagne de chimie médicinale dans le but de trouver de nouveaux analogues de PA-824, une équipe du groupe japonais Otsuka Pharmaceutical a découvert un composé particulièrement actif *in vitro* et *in vivo* sur des souches DS-TB (CMI de 0.1 nM vis-à-vis H_{37}Rv) et MDR-TB, à savoir le délamanide (ou

²⁰⁷ Ashtekar, D.R., Costa-Perira, R., Nagrajan, K., Vishvanathan, N., Bhat, A.D., Rittel, W. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993**, 37, 183-186.

²⁰⁸ Stover, C.K., Warren, P., VanDevanter, D.R., Sherman, D.R., Arain, T.M., Langhorne, M.H., Anderson, S.W., Towell, J.A., Yuan, Y., McMurray, D.N., Kreiswirth, B.N., Barry, C.E.3rd, Baker, W.R. *Nature*, **2000**, 405, 962-966.

²⁰⁹ Manjunatha, U., Boshoff, H.I.M., Barry, C.E.3rd. *Commun. Integr. Biol.* **2009**, 2, 215-218.

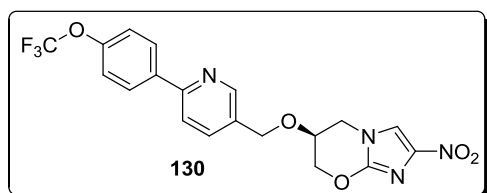
²¹⁰ Manjunatha, U.H, Boshoff, H., Dowd, C.S., Zhang, L., Albert, T.J., Norton, J.E., Daniels, L., Dick, Pang, S.S., Barry, C.E.3rd. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, 103, 431-436.

²¹¹ Singh, R., Manjunatha, U., Boshoff, H.I.M., Ha, Y.H., Niyomattanakit, P., Ledwidge, R., Dowd, C.S., Lee, I.Y., Kim, P., Zhang, L., Keller, T.H., Jiricek, J., Barry, C.E.3rd. *Science*, **2008**, 322, 1392-1395.

²¹² MacMicking, J.D., North, R.J., LaCourse, R., Mudgett, J.S., Shah, S.K., Nathan, C.F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, 94, 5243-5248.

²¹³ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00944021> (accédé le 15 octobre 2012).

OPC67683, **129**).²¹⁴ On suppose que ce composé agit selon le même mode d'action que PA-824. Le délamanide est rapidement entré en phase clinique et des résultats très encourageants de la phase II viennent d'être publiés.²¹⁵ Une phase III va débiter prochainement dans cinq pays (Estonie, Lettonie, Lituanie, Pérou, Afrique du Sud).²¹⁶



Le dernier composé de cette classe à entrer en phase clinique est le TBA-354 (**130**), qui a été élaboré par Thompson *et al.* de l'Université d'Auckland en collaboration avec Global Alliance for TB au cours d'un énorme effort de chimie médicinale durant lequel plus de 1000 nouveaux analogues de PA-824 (**128**) ont été synthétisés.²¹⁷ Le composé TBA-354 est quatre fois plus soluble dans l'eau que PA-824 (**128**) et, lors de tests chez la souris avec administration par voie orale, il a montré une efficacité six fois supérieure à celle du délamanide (100 plus efficace que PA-824).²¹⁸ Le composé entre actuellement en phase I d'études cliniques.

d) Recherche de nouveaux composés polycycliques polyazotés

De nombreux squelettes poly-*N*-hétéroaromatiques ont été conçus, synthétisés et évalués pour leur potentiel antituberculeux. C'est d'ailleurs le cas des squelettes nitroimidazoles présentés précédemment mais aussi d'autres squelettes plus ou moins complexes en développement et n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques à ce jour. Pour des raisons de clarté, les squelettes sélectionnés ont été classés suivant leur nombre de cycles fusionnés ainsi que suivant le nombre et la position des atomes d'azote sur ces systèmes fusionnés.

²¹⁴ a) Sasaki, H., Haragushi, Y., Itotani, M., Kuroda, H., Hashizume, H., Tomishige, T., Kawasaki, M., Matsumoto, M., Komatsu, M., Tsubouchi, H. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 7854-7860. b) Matsumoto, M., Hashizume, H., Tomishige, T., Kawasaki, M., Tsubouchi, H., Sasaki, H., Shimokawa, Y., Komatsu, M. *PLoS Med.*, **2006**, *3*, 2131-2144.

²¹⁵ Gler, M.T., Skripconoka, V., Sanchez-Garavito, E., Xiao, H., Cabrera-Rivero, J.L., Vargas-Vasquez, V.E., Gao, M., Awad, M., Park, S.K., Shim, T.S., Suh, G.Y., Danilovits, M., Ogata, H., Kurve, A., Chang, J., Suzuki, K., Tupasi, T., Koh, W.J., Seaworth, B., Geiter, L.J., Wells, C.D. *N. Eng. J. Med.*, **2012**, *366*, 2151-2160.

²¹⁶ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670> (accédé le 15 octobre 2012).

²¹⁷ Blaser, A., Palmer, B.D., Sutherland, H.S., Kmentova, I., Franzblau, S.G., Wan, B., Ma, Z., Thompson, A.M., Denny, W.M. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 312-326.

²¹⁸ Kmentova, I., Sutherland, H.S., Palmer, B.D., Blaser, A., Franzblau, S.G., Wan, B., Wang, Y., Ma, Z., Denny, W.M., Thompson, A.M. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 8421-8439.

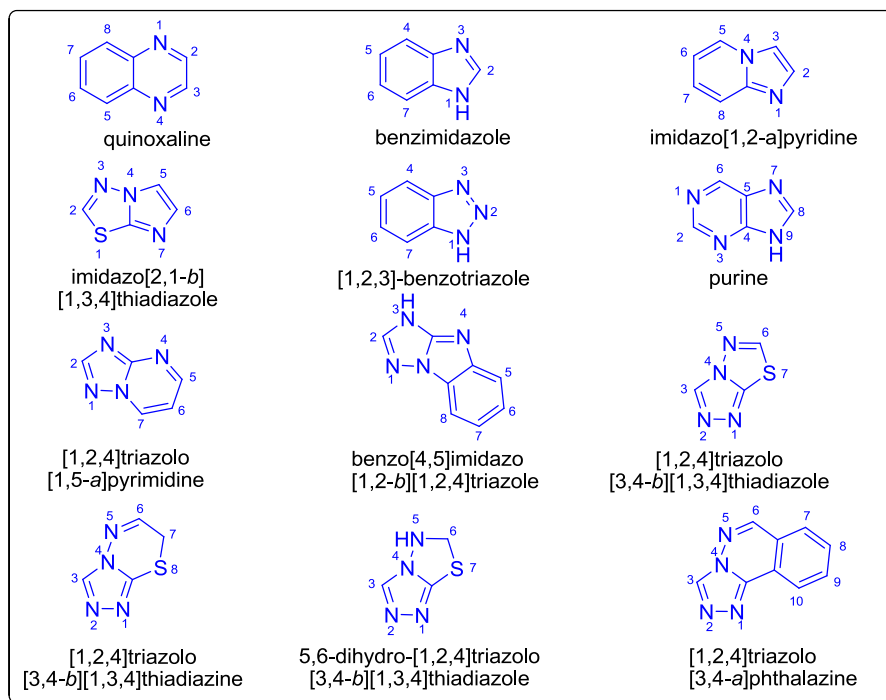


Figure 45 : Structure et nomenclature officielle des hétérocycles étudiés.

(1) Squelette quinoxaline

Une série de quinoxalines mono- et 2,3-di-substituées par des résidus (hétéro)aryles a récemment été préparée *via* une méthode one-pot à partir de la 2,3-dichloroquinoxaline **131** (schéma **30**).²¹⁹ Cette méthode originale consiste à traiter la **131** par des dérivés aromatiques nucléophiles (phénols, indoles) en présence d'une quantité stœchiométrique de chlorure d'aluminium.

Les composés ainsi préparés ont pour la plupart été testés pour leur capacité à inhiber la chorismate mutase, une enzyme impliquée dans la biosynthèse des acides aminés aromatiques phénylalanine et tyrosine selon la voie de l'acide shikimique. Comme la voie shikimique n'existe que chez les bactéries, les champignons et les plantes (pas chez les animaux), la chorismate mutase représente actuellement une cible thérapeutique prometteuse contre les infections bactériennes, y compris la tuberculose. Ces travaux ont ainsi permis d'identifier le composé **132** comme composé d'intérêt, son potentiel en tant qu'inhibiteur de la chorismate mutase étant reflété par une IC₅₀ prometteuse de 19.7 µM.

²¹⁹ Kumar, K.S., Rambabu, D., Sandra, S., Kapavarapu, R., Krishna, G.R., Rao, M.V.B., Chatti, K., Reddy, C.M., Misra, P., Pal, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 1711-1722.

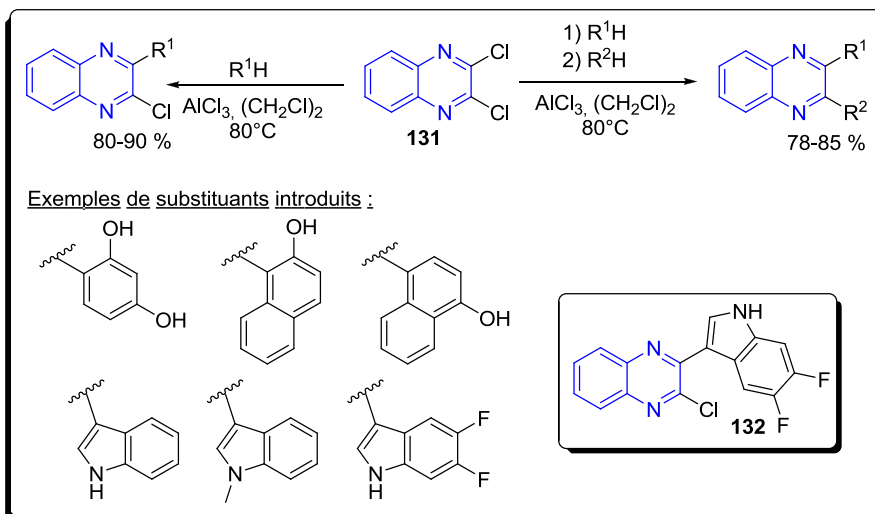


Schéma 30 : Synthèse one-pot de quinoxalines mono- et di-substituées inhibitrices de la chorismate mutase.

(2) Squelette benzimidazole

Les benzimidazoles constituent une classe de composés hétéroaromatiques largement rapportés pour leurs activités anti-inflammatoires, analgésiques, antinéoplasiques, anticonvulsantes, antidiabétiques et antihelminthiques ainsi que pour leurs effets sur le système cardiovasculaire et le niveau de cholestérol.²²⁰ Ce squelette a également été considéré pour son potentiel antituberculeux.

Des études ont été menées par Klimešová *et al.* sur des squelettes benzimidazoles substitués en position 2 par le thiolate **136** et **137** (Schéma 31 a).^{221,222} D'un point de vue synthétique, les dérivés **136** sont préparés selon un séquence rapide de deux étapes consistant en la condensation du disulfure de carbone sur les 1,2-diaminobenzène **133** et **134** en présence de potasse à reflux de l'éthanol pour fournir les benzimidazole-2-thiols **135** avec un rendement de 70 % suivi par leur alkylation par des halogénures de benzyle en présence de méthanolate de sodium dans le DMF conduisant aux dérivés **136** et **137** souhaités.²²¹ De plus, les auteurs ont converti les dérivés *p*-cyano **136a** et **137a** en les carbothioamides correspondants **138** par action du sulfure d'hydrogène dans la pyridine en présence de triéthylamine (Schéma 31 b).

Une fois synthétisés, les composés **136-138** ont été testés pour leur activité antituberculeuse vis-à-vis de la souche CNCTC My 331/88, une souche de *M. tuberculosis* issue de H₃₇Rv. Ces études ont permis de mettre en évidence six composés prometteurs (Schéma 31 c). D'un point de vue structural, il apparait que la présence de deux groupements nitro dans une relation *mé*ta sur le cycle aromatique du résidu benzyle apporte la meilleure activité antituberculeuse (*ie* composés **136b-c** et **137b-c**). Les composés mononitrés voient quant à eux leur activité grandement diminuée et ce quelle que soit la

²²⁰ Gobis, K., Foks, H., Bojanowski, K., Augustynowicz-Kopeć, E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *20*, 137-144.

²²¹ Klimešová, V., Kočí, J., Pour, M., Stachel, J., Waisser, K., Kaustová, J. *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 409-418.

²²² Klimešová, V., Kočí, J., Waisser, K., Kaustová, J. *Il Farmaco*, **2002**, *57*, 259-265.

position du substituant nitro sur le cycle benzyle (CMI de 32-62 μM pour les dérivés mononitrés contre 4-8 μM pour les dérivés dinitrés). Par ailleurs, les auteurs commentent les bonnes activités des composés **138a** et **138b** comme étant en accord avec leurs observations précédentes faisant du groupement thioamide un très bon pharmacophore de l'activité antimycobactérienne.²²² Aucun mode d'action n'est évoqué pour ces composés.

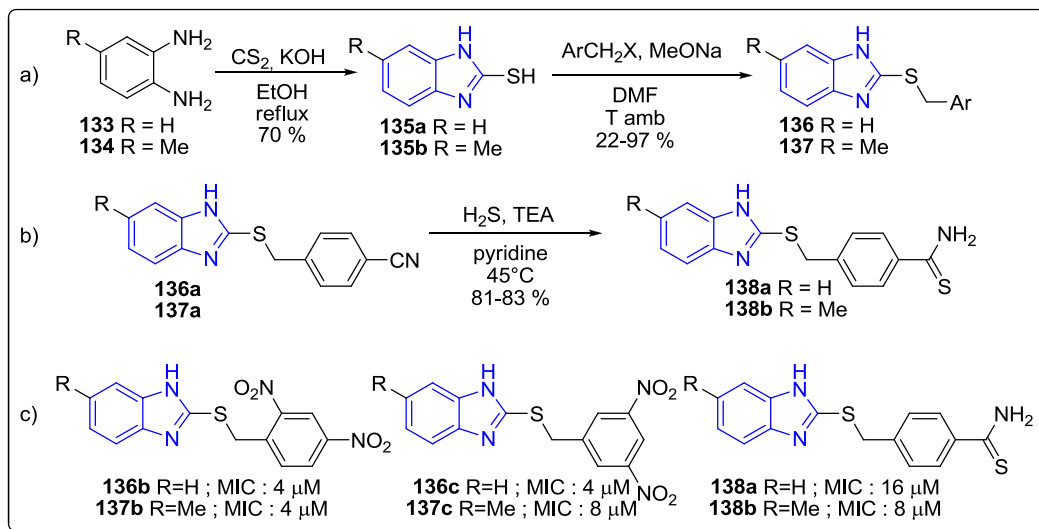


Schéma 31 : a) synthèse rapide de benzimidazoles 2-substitués par un résidu benzylthiol selon Klimešová *et al.* - b) Préparation de dérivés carbothioamides à partir de dérivés cyano toujours selon Klimešová *et al.* - c) Exemples d'intérêt et activités vis-à-vis de la souche CNCTC My 331/88.

Foks *et al.* se sont également intéressés à des dérivés benzimidazoles substitués en position 2 (schéma 31).²²³ Dans ce cas, une série de composés **139** a été obtenue par une réaction de condensation de Phillips modifiée entre l'*o*-phénylènediamine **133** ou le 3,4-diaminotoluène **134** avec divers acides carboxyliques (schéma 32 a). Le composé le plus prometteur de cette série de six composés est le composé **140** obtenu à partir de l'acide cyclohexylpropanoïque ; le composé **140** a une CMI de 13.6 μM vis-à-vis de la souche H₃₇Rv et de 27 μM vis-à-vis d'un isolat clinique résistant à l'INH, la RIF et l'EMB.

²²³ Foks, H., Pancechowska-Ksepko, D., Kuzmierkiewicz, W., Zwolska, Z., Augustynowicz-Kopec, E., Janowiec, M. *Chem. Heterocyc. Compd.*, 2006, 42, 611-614.

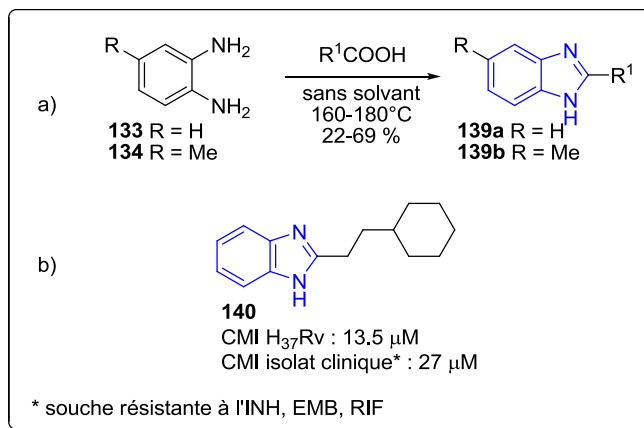


Schéma 32 : Première génération de dérivés benzimidazoles 2-substitués selon Foks *et al.*²²³

Suite à ces résultats encourageants, la même équipe s'est orientée vers la synthèse de nouveaux dérivés toujours obtenus par condensation de Phillips de l'acide cyclohexylpropanoïque sur diverses *o*-diamines (hétéro)aromatiques (Figure 46).²²⁴ Parmi les composés synthétisés, trois dérivés benzimidazoles, à savoir le dérivé 2-substitué du 4-nitro-6-chloro benzimidazole **141**, le dérivé naphth[1,2-d]imidazole **142** et le dérivé imidazo[4,5-b]phénazine **143**, ont montré des activités bactériostatiques prometteuses identiques vis-à-vis de la souche H₃₇Rv et vis-à-vis d'un isolat clinique résistant à l'INH, RIF et PZA.

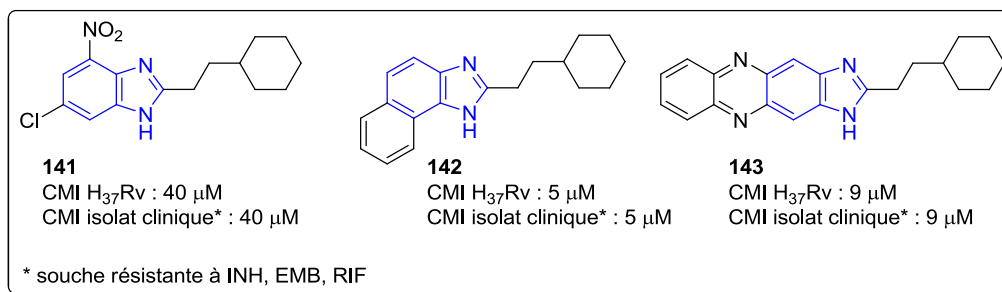


Figure 46 : Seconde génération de dérivés benzimidazoles 2-substitués selon Foks *et al.*²²⁴

Da Silva *et al.* ont quant à eux évalué le potentiel de dérivés naphthoimidazoles **146** (schéma 33).²²⁵ Ces dérivés ont été préparés en deux étapes consistant en la cyclisation dans des conditions acides du lapachol **144**, permettant d'obtenir la β-lapachone **145** suivi du piégeage de l'*ortho*-quinone

²²⁴ Gobis, K., Foks, H., Bojanowski, K., Augustynowicz-Kopeć, E., Napiórkowska, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 137-144.

²²⁵ Moura, K.C.G., Carneiro, P.F., Pinto, M.C.F.R., da Silva, J.A., Malta, V.R.S., de Simone, C.A., Dias, G.G., Jardim, G.A.M., Coelho, T.S., da Silva, P.E.A., da Silva, E.N.Jr. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 6482-6488.

ainsi formée par traitement avec divers aldéhydes et l'acétate d'ammonium dans l'acide acétique.²²⁶ La série de composés synthétisés a alors été testée vis-à-vis de H₃₇Rv, d'une souche résistante à l'INH (souche ATCC 35822) et d'une souche résistante à la RIF (souche ATCC 35838). Les composés les plus actifs sur H₃₇Rv sont les composés dont le noyau imidazole est substitué par un noyau phényle portant en *ortho* un atome de brome (*ie*, **146a**) ou un groupe trifluorométhyle (*ie*, **146b**) ou en *meta* un atome de fluor (*ie*, **146c**). Il est également à noter que le dérivé **146d** dont l'imidazole porte un motif quinoléine possède une activité prometteuse vis-à-vis de la souche sensible et s'avère plus de huit fois plus actifs vis-à-vis des deux souches résistantes.

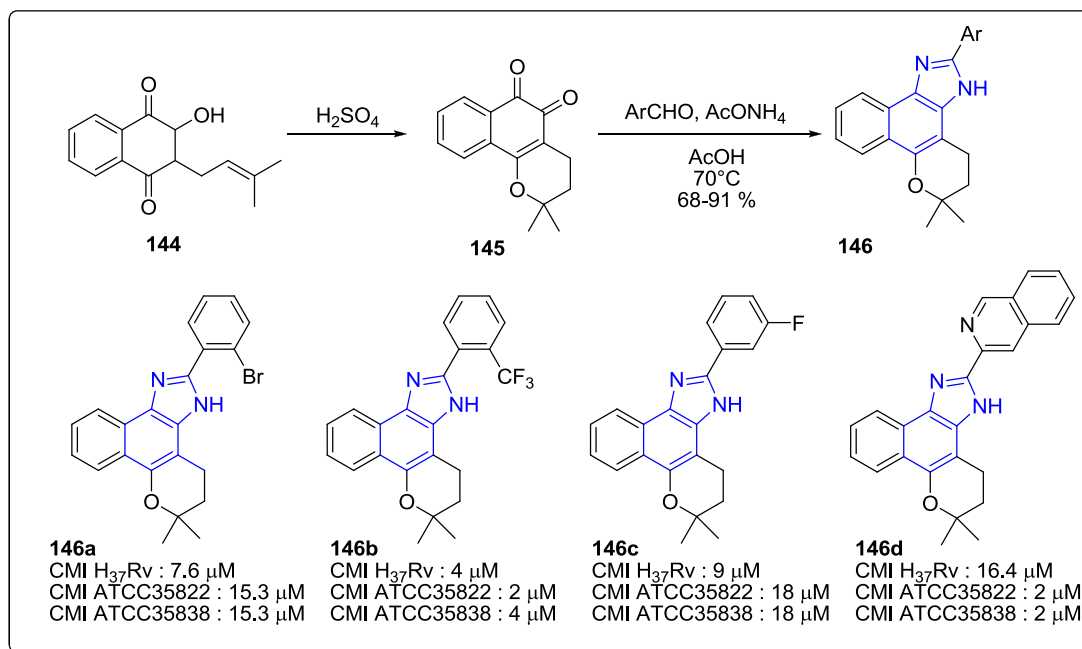


Schéma 33 : Série de composés de type naphthoimidazoles selon da Silva *et al.* : synthèse et exemples de composés d'intérêt.

(3) Squelette imidazo[1,2-a]pyridine

A la recherche de nouveaux inhibiteurs de la glutamine synthétase de *M. tuberculosis* (MtGS), une enzyme clé dans le métabolisme de l'azote et de la biosynthèse de la paroi mycobactérienne qui a été identifiée comme nouvelle cible d'intérêt pour la lutte contre la tuberculose,²²⁷ Larhed *et al.* ont récemment identifié une nouvelle classe de composés actifs contenant un squelette imidazo[1,2-a]pyridine (**Schéma 34**).²²⁸ Ces composés ont été obtenus en une seule étape *via* une réaction multicomposés de type Ugi catalysée par du chlorure de magnésium (II).

²²⁶ Coehlo, T.S., Silva, R.S.F., Pinto, A.V., Pinto, M.C.F.R., Scaini, C.J., Moura, K.C.G., da Silva, P.A. *Tuberculosis*, **2010**, *90*, 293-297.

²²⁷ Harth, G., Horwitz, M.A. *Infect. Immun.*, **2003**, *71*, 456-464.

²²⁸ Odell, L.R., Nilsson, M.T., Gising, J., Lagerlund, O., Muthas, D., Nordqvist, A., Karlén, A., Larhed, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 4790-4793.

Les dérivés 3-amino-imidazo[1,2-a]pyridine ainsi synthétisés ont été testés pour leur inhibition *in vitro* de l'enzyme. Les premières variations ayant été concentrées sur la substitution du noyau imidazopyridine, il est apparu que les composés les plus actifs se sont révélés être ceux portant un halogène en position 6 de ce noyau. Des modifications ultérieures au niveau du résidu aryle en position 2 ont mis en évidence l'importance d'un substituant en position 3' pour l'activité ciblée, les fonctions hydroxyle et carboxyle induisant de très bonnes activités. Le composé **147d**, avec une valeur d'IC₅₀ de 0.38 μM, est d'ailleurs l'inhibiteur de MtGC le plus performant rapporté à ce jour.

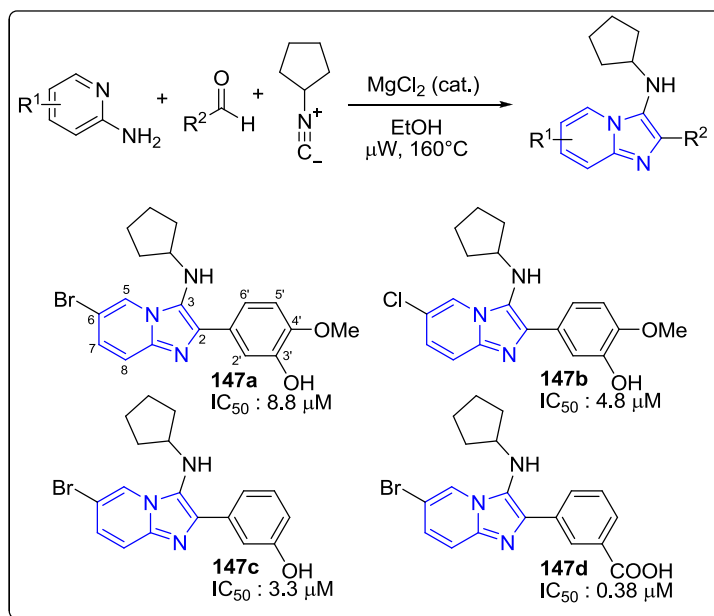


Schéma 34 : Série de composés de type imidazo[1,2-a]pyridine selon Larhed *et al.* : synthèse et exemples de composés d'intérêt.²²⁸

Miller *et al.* se sont également intéressés à des dérivés de l'imidazo[1,2-a]pyridine, et plus particulièrement à des dérivés 3-carboxamide **151** qui sont accessibles en trois étapes à partir de la 2-amino-4-picoline **148** (schéma 35).²²⁹ Le système imidazopyridine carboxylate **150** est préparé dans les conditions décrites par Katritzky *et al.*²³⁰ par condensation de **148** avec l'éthyl-2-chloroacétoacétate fournissant l'ester **149** qui est converti en acide **150** *via* une étape de saponification. La plateforme acide **150** permet finalement l'accès aux carboxamides **151** souhaités *via* une étape simple de couplage peptidique utilisant l'EDC comme agent de couplage. En utilisant les mêmes conditions de couplage, l'analogue imidazopyrimidine **152** a été obtenu à partir de l'acide 2,6-diméthylimidazo[1,2-a]pyrimidine-3-carboxylique commercial.

²²⁹ Moraski, G.C., Markley, L.D., Hipskind, P.A., Boshoff, H., Cho, S., Franzblau, S.G., Miller, M.J. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2011**, 2, 466-470.

²³⁰ Katritzky, A.R., Xu, Y.,-J., Tu, H. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4935-4937.

L'évaluation antituberculeuse de ces composés a alors été réalisée vis-à-vis de H₃₇Rv dans différentes conditions de culture, les dérivés **151a** et **151b** se révélant être les plus actifs. Il est à noter que la présence d'un atome d'azote supplémentaire (composé **152**) entraîne une légère amélioration de l'activité mais entraîne également l'apparition d'une certaine toxicité.²²⁹

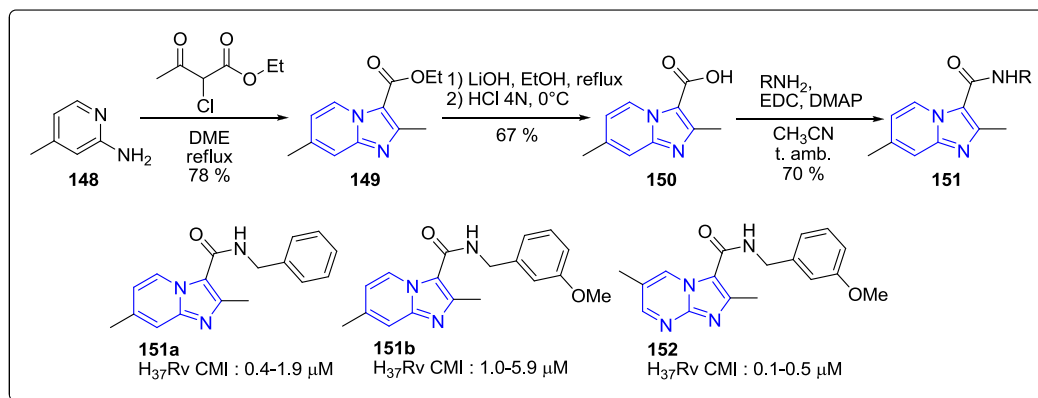


Schéma 35 : Série de composés de type imidazo[1,2-a]pyridine selon Miller *et al.* : synthèse et exemples de composés d'intérêt.

(4) Squelettes imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles

Au cours des dernières années, le squelette imidazothiadiazole a beaucoup été étudié en tant que pharmacophore du fait de son large spectre d'activités biologiques, des activités anti-inflammatoires, anticonvulsives, antihypertensives, anticancéreuses, antimicrobiennes et antituberculeuses ayant notamment été rapportées dans la littérature.²³¹

La méthode standard de préparation de ce squelette consiste en la condensation d'une α -halogénoarylcétone **154** et d'un 2-amino-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamide **153** conduisant à la formation de l'intermédiaire iminothiadiazole **155** qui cyclise spontanément à reflux dans l'éthanol (schéma 36).²³²

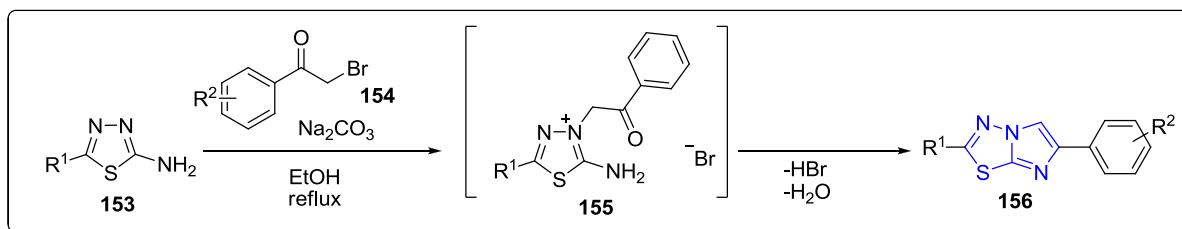


Schéma 36 : Méthode standard de préparation du squelette imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.

Une fois formé, le squelette **156** présente un profil de réactivité intéressant car il est fonctionnalisable de manière hautement régiosélective en position 5 dans des conditions standard de

²³¹ Kolavi, G., Hegde, V., Khazi, I.A., Gadad, P. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 3069-3080.

²³² Gadad, A.K., Noolvi, M.N., Karpoomath, R.V. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 5651-5659.

substitution électrophile aromatique (**Schéma 37**). Des dérivés 5-bromés **157**,²³² 5-thiocyanatés **158**,²³³ 5-formylés **159**²³³ ainsi que les produits de Mannich **160**²³¹ sont ainsi facilement accessibles à partir de squelettes **156** (**Schéma 37**).

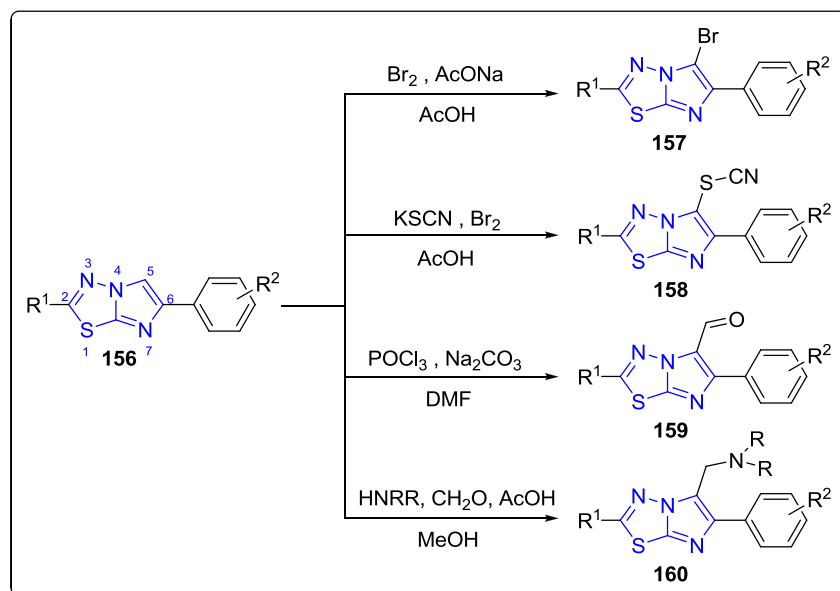


Schéma 37 : Fonctionnalisation de la position 5 de squelettes imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles *via* une étape de substitution électrophile aromatique.

Le squelette formylé **159** a d'ailleurs servi de plateforme de diversification (**Schéma 38**). L'exploitation de la réactivité du groupe formyle a ainsi permis la formation de dérivés alcools primaires **161** par une simple réduction par le borohydrure de sodium,²³¹ de dérivés iminoguanidines **162** par action de l'aminoguanidine²³² et de dérivés **163** issus d'une condensation de Knoevenagel avec des dérivés de la rhodanine.²³⁴

Tous les composés ainsi synthétisés ont été testés pour leur activité vis-à-vis de *M. tuberculosis*. Les composés **157**, **158**, **159**, **160**, **161** et **162** n'ont pas montré assez d'activité pour susciter l'intérêt. En revanche, la série de composés **163** présente des activités intéressantes de l'ordre du micromolaire.

²³³ Gadad, A.K., Mahajanshetti, C.S., Nimbalkar, S., Raichurkar, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, 35, 853-857.

²³⁴ Alegaon, S.G., Alagawadi, K.R., Sonkusare, P.V., Chaudhary, S.M., Dadwe, D.H., Shah, A.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 1917-1921.

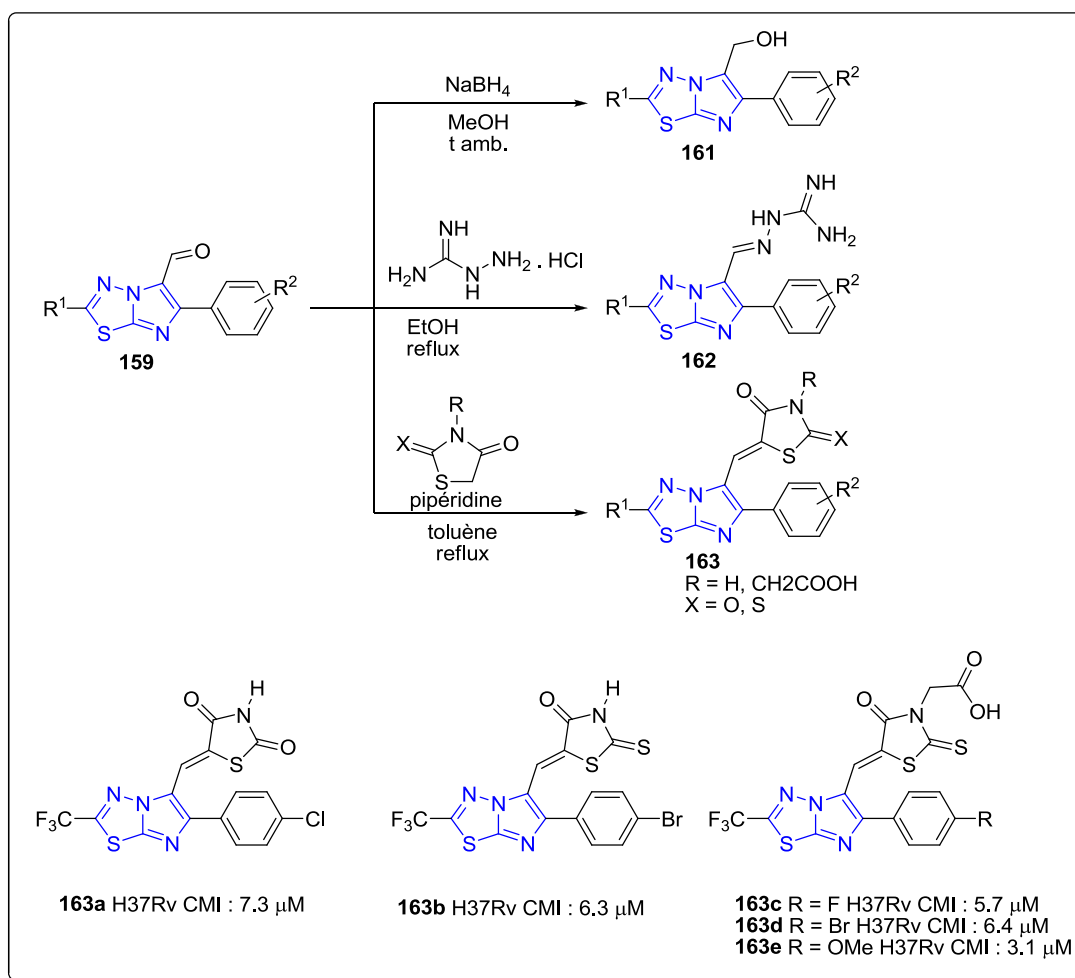


Schéma 38 : Utilisation de squelettes imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles formylés 159 comme plateformes de diversification.

Récemment, une série de dérivés [2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles 5,6-diarylés **164** a été préparés par Palkar *et al.* à partir des 2-amino-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamides **153** et de divers α -bromo-1,2-diaryl-1-éthanones (Schéma 39).²³⁵

Les composés **164** ainsi synthétisés ont été évalués pour leur activité antituberculeuse vis-à-vis de H₃₇Rv et leur cytotoxicité a été évaluée vis-à-vis de cellules épithéliales de rein de singe vert VERO. Il ressort de ces premières études que la substitution du cycle thiadiazole par un groupement sulphonamide améliore les activités par rapport aux groupements *p*-fluorophényle et trifluorométhyle tout en diminuant la cytotoxicité (schéma 39, composés **164c-d** et composés **164a-b**). Par ailleurs, de meilleures activités ont été observées lorsque les deux noyaux aromatiques sont *para* substitués par un groupement méthoxyle, le composé **164d** apparaissant comme le plus prometteur avec une CMI de 1.25 μM vis-à-vis de H₃₇Rv et une IC₅₀ de 246.6 μM vis-à-vis de les cellules VERO.

²³⁵ Palkar, M.B., Noolvi, M.N., Maddi, V.S., Ghatole, M., Nargund, L.G. *Med. Chem. Res.*, **2012**, *21*, 1313-1321.

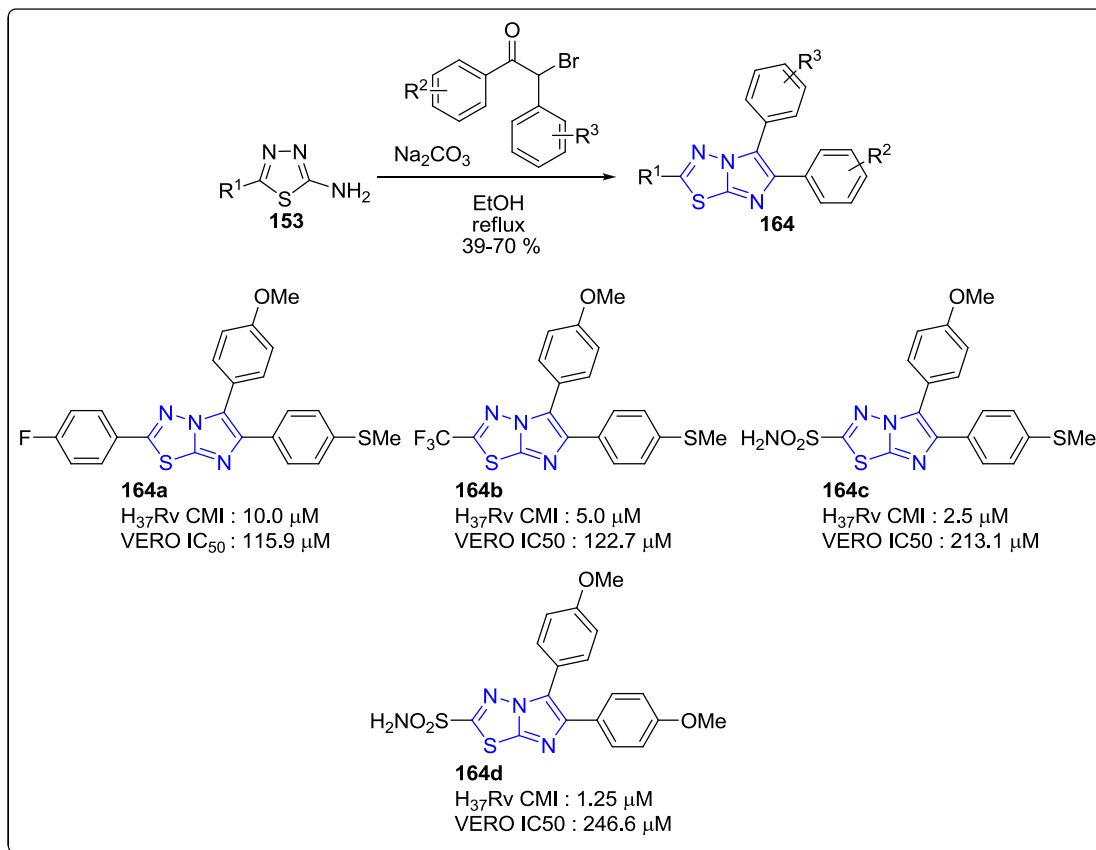


Schéma 39 : Série de composés de type imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole selon Palkar *et al.* : synthèse et exemples de composés d'intérêt.

(5) Squelette 1,2,3-benzotriazole

Bien que le motif 1,2,3-triazole soit très répandu et largement décrit dans des composés ayant des activités biologiques variées, très peu de composés comportant un noyau 1,2,3-triazole fusionné ont été décrits jusqu'à présent pour leurs propriétés antituberculeuses.

En 2000, Sanna *et al.* ont rapporté la synthèse et l'activité antimycobactérienne d'une série de benzotriazoles substitués en position 1 ou 2 par un groupement acrylonitrile (**schéma 40**).²³⁶ Ces composés ont été obtenus par une condensation de Knoevenagel entre différents benzaldéhydes *para*-substitués et les dérivés benzotriazolylacetonitriles **166** et **167**. Lors d'une première évaluation à 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, aucun composé **168** n'a pu inhiber totalement la croissance de *M. tuberculosis* H₃₇Rv. Parmi les composés **169**, seuls le dérivé non substitué **169a** et le dérivé *p*-bromo **169b** se sont révélés d'intérêt, leur CMI ayant été évaluée à 25 μM et 38 μM respectivement.

²³⁶ Sanna, P., Carta, A., Nikookar, M.E.R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 535-543.

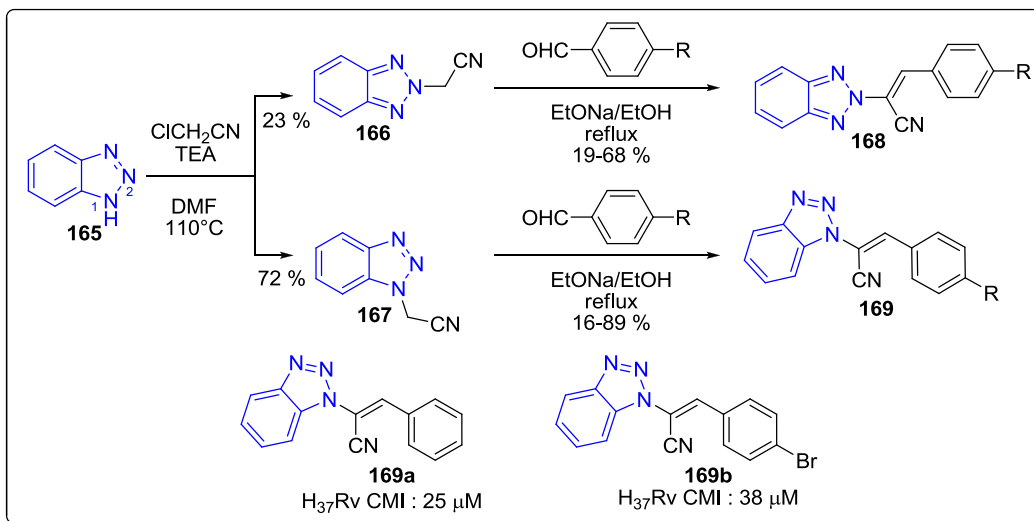


Schéma 40 : Série de composés de type benzotriazoles selon Sanna *et al.* : synthèse et exemples de composés d'intérêt.

Plus récemment en 2007, Carta *et al.* ont mis à jour une nouvelle classe de composés d'intérêt vis-à-vis de *M. tuberculosis* de type [1,2,3]triazolo[4,5-*h*]quinolones, composés initialement synthétisés pour traiter les infections des voies urinaires (Figure 47).²³⁷ En effet, les composés **170a-c** montrent des CMI comprises entre 6 µM et 20 µM.

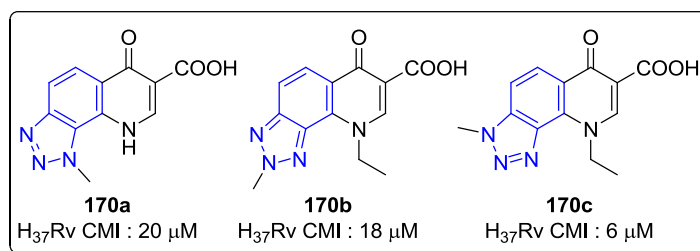


Figure 47 : Composés d'intérêt de type [1,2,3]triazolo[4,5-*h*]quinolone selon Carta *et al.*

Les auteurs ont poursuivi leurs efforts en synthétisant une série de nouveaux acides carboxyliques et esters de [1,2,3]triazolo[4,5-*h*]quinolones à partir du benzotriazole commercial **165** (Schéma 41). La synthèse de ces dérivés originaux démarre par une réaction de nitration hautement régiosélective de **165** suivie d'une méthylation en position 3 à l'aide du diméthylsulfate en tant qu'agent alkylant pour former **172**. Le mauvais rendement s'explique par la faible régiosélectivité de l'étape d'alkylation, les trois régioisomères étant obtenus. Le composé **172** a alors été hydrogéné pour obtenir de manière quantitative l'amine **173** qui, en présence d'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle **174** à chaud, conduit au dérivé **175** avec un excellent rendement de 96 %. Sous l'effet de la chaleur, **175** cyclise de manière spontanée pour conduire à la [1,2,3]triazolo[4,5-*h*]quinolone **176** qui sert ici de plateforme de

²³⁷ Carta, A., Palomba, M., Paglietti, G., Molicotti, P., Paglietti, B., Cannas, S., Zanetti, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 4791-4794.

diversification pour constituer la série. **176** est ensuite engagé dans une réaction d'alkylation de l'atome d'azote du noyau quinoline par divers bromures d'alkyle fournissant les composés **177** avec des rendements faibles s'expliquant par la formation concomitante des acides **178** (entre 5 et 65 %). Ces derniers ont également pu être obtenus avec d'excellents rendements par saponification des esters **177**.

Les composés **177** et **178** synthétisés ont été testés vis-à-vis de H₃₇Rv et parmi l'ensemble de ces composés cinq ont démontré des activités supérieures ou égales à celles du composé « lead » **170c** (6 µM) (**Figure 47**). Ces six composés ont été testés vis-à-vis de 11 isolats cliniques (neuf souches résistantes à une ou plusieurs des quatre drogues suivantes : streptomycine, isoniazide, rifampicine et éthambutol ainsi que deux souches sensibles à toutes ces drogues). Le composé le plus actif **177b** (**Schéma 41**), a une CMI de 1.7 µM à la fois vis-à-vis de H₃₇Rv ainsi que de chacun des isolats cliniques. De plus, **177b** n'a montré aucune toxicité ni vis-à-vis de macrophages humains ni vis-à-vis de cellules épithéliales humaines Hep-2 lorsqu'il a été testé à 170 µM (*ie*, IS >100).

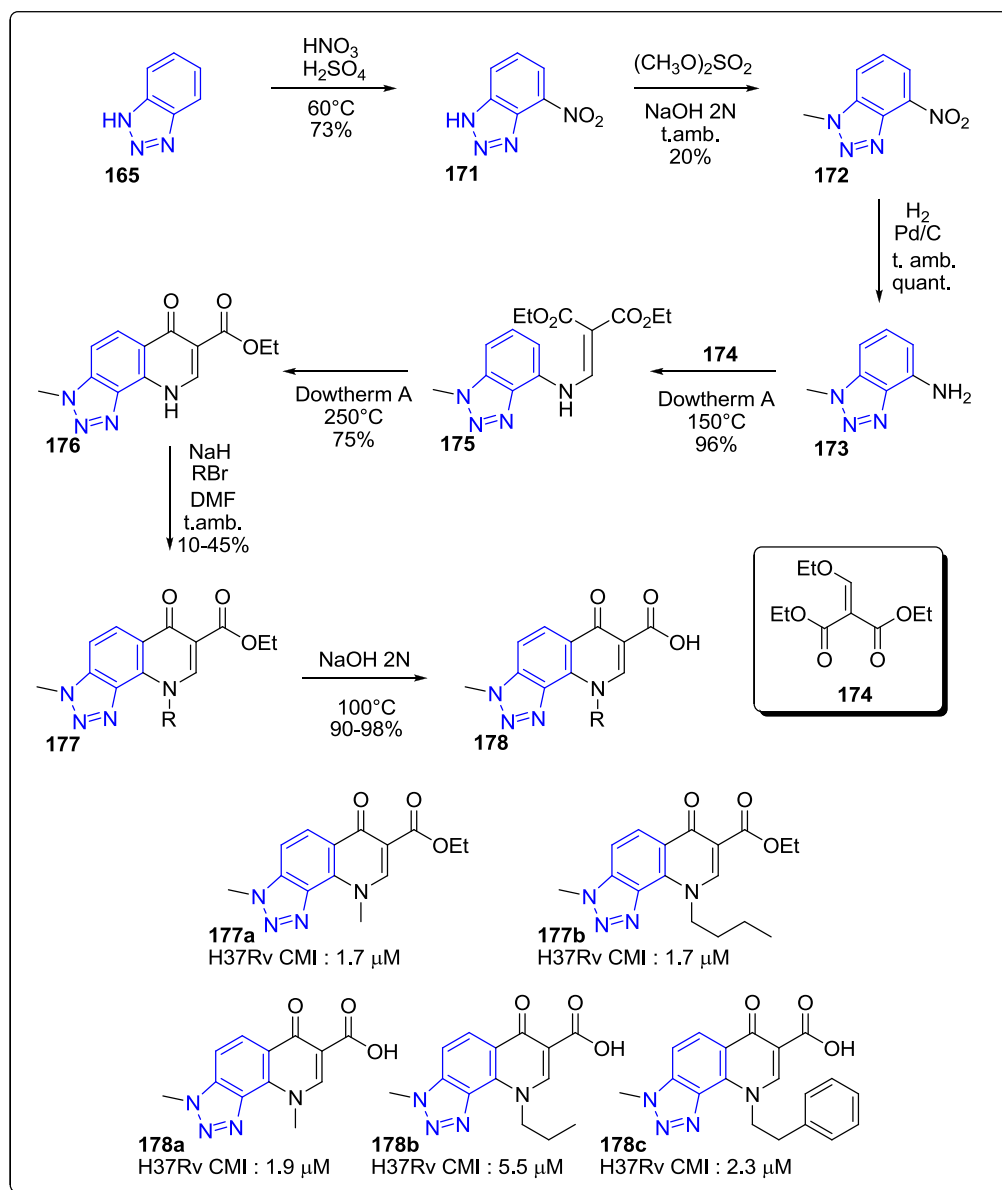


Schéma 41 : Nouvelle série de composés de type [1,2,3]triazolo[4,5-*h*]quinolone selon Carta *et al.* : synthèse et exemples de composés d'intérêt.

Récemment, Dubey *et al.* ont également rapporté une nouvelle classe de composés contenant à la fois un noyau benzotriazole et un résidu azétidinone avec une activité antituberculeuse prometteuse (Schéma 42).²³⁸ Ces composés ont été synthétisés avec de très bons rendements en quatre étapes sans solvant à partir du benzotriazole 165, toutes les étapes étant assistées par micro-ondes. 165 est tout d'abord alkylé par le 1-bromo-3-chloropropane pour conduire au *N*-(chloropropyl)benzotriazole 179 qui est converti en le dérivé hydrazine 180 correspondant *via* le traitement par une solution aqueuse

²³⁸ Dubey, A., Srivastava, S.K., Srivastava, S.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 569-573.

d'hydrazine. L'irradiation micro-ondes de **180** en présence de benzaldéhydes permet d'obtenir les dérivés de type hydrazone **181** avec d'excellents rendements. Enfin, les composés ciblés **182** sont obtenus avec de très bons rendements par simple traitement de **181** par du chlorure de chloroacétyle en présence de triéthylamine.

Les propriétés antimycobactériennes des composés synthétisés ont été évaluées vis-à-vis de *M. tuberculosis* H₃₇Rv et trois d'entre eux se sont révélés actifs à des concentrations inférieures à 10 µM.

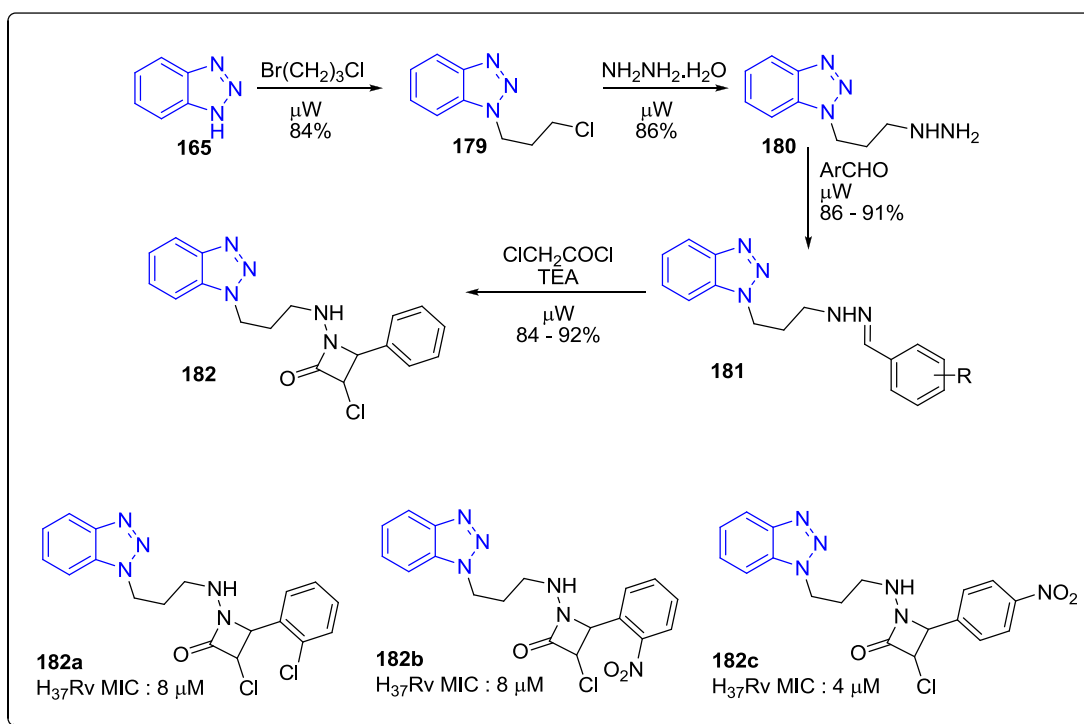


Schéma 42 : Série de composés de type benzotriazole selon Dubey *et al.* : synthèse et exemples de composés d'intérêt.

Le dernier exemple de système 1,2,3-triazole fusionné pertinent dans le cadre de la recherche contre la tuberculose est une série de nouveaux analogues de l'oxazolidinone linézolide **123** (Schéma 43). Ces analogues, de type thiourée, ont été synthétisés par addition nucléophile d'amines primaires sur l'isothiocyanate **190** qui est obtenu en huit étapes avec un rendement global de 12 % à partir du benzotriazole commercial **165**.²³⁹ La première étape consiste en l'arylation du benzotriazole **165** par le 1,2-difluoro-4-nitrobenzène *via* une étape de substitution nucléophile aromatique. Il est à noter que cette arylation conduit à la formation des deux régioisomères inséparables **183**. La fonction nitro de **183** est ensuite réduite en amine primaire **184** en présence de formiate d'ammonium et de palladium sur charbon. Après condensation du chloroformiate de benzyle, le composé **185** formé réagit avec le butyrate de (R)-glycidyle pour former l'oxazolidinone chirale **186**, dont la fonction alcool est alors convertie en azoture **188** *via* l'intermédiaire activé de type mésylate **187**. La réduction de l'azoture en

²³⁹ Dixit, P.P., Patil, V.J., Nair, P.S., Jain, S., Sinha, N., Arora, S.K. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 423-428.

amine primaire **189** est effectuée à l'aide de triphénylphosphine puis la condensation de disulfure de carbone en présence de chloroformiate d'éthyle permet d'obtenir la plateforme isothiocyanate **190**. La réaction de **190** avec différentes amines primaires conduit à la formation des différentes thiourées **191** de la série. Les composés **191** ont été obtenus sous forme de mélanges de diastéréoisomères et qui ont été testés sans séparation préalable.

Parmi les composés synthétisés au cours de cette étude, trois composés ont montré des activités comparables ou supérieures à celle du linézolide vis-à-vis de la souche H₃₇Rv, à savoir les composés **191a-c**.

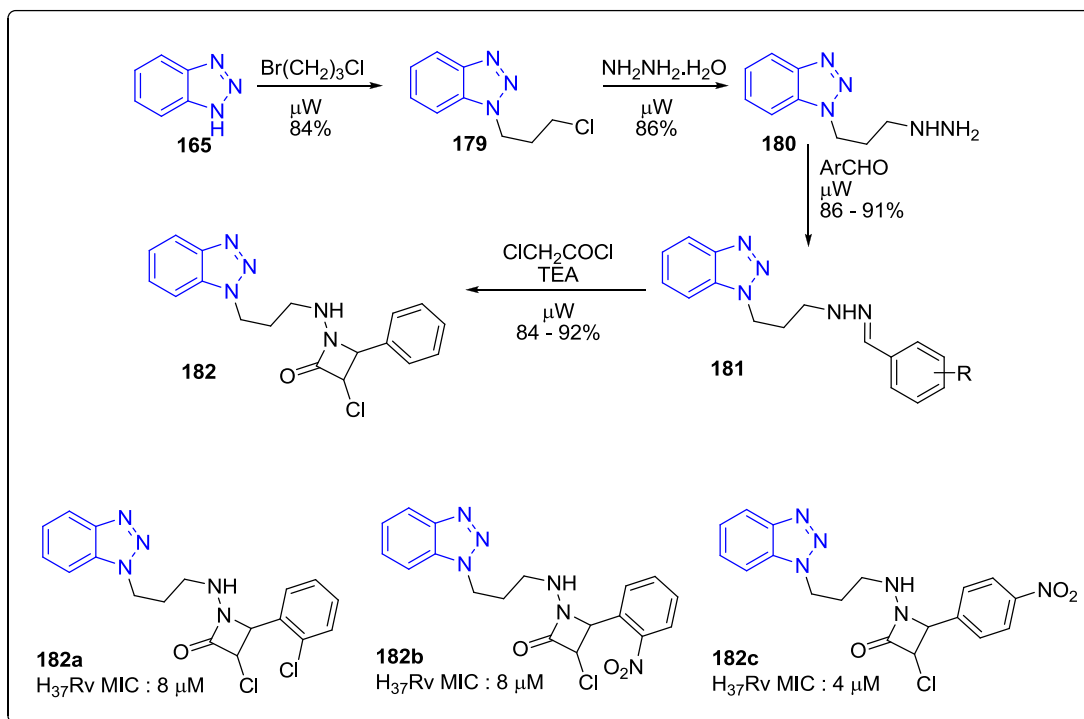


Schéma 43 : Série de composés de type benzotriazole analogues du linézolide **123** selon Arora *et al.* : synthèse et composés d'intérêt.

(6) Squelette purine

L'inhibition de la biosynthèse des sidérophores de *M. tuberculosis* a été envisagée comme une nouvelle cible potentielle pour le développement de nouveaux traitements. En effet, comme dans le cas de nombreux pathogènes bactériens, les mycobactéries sécrètent ces petites molécules chélatrices du fer pour être compétitives avec les mécanismes de défense de l'hôte qui induisent un appauvrissement du milieu en ions fer.²⁴⁰ Ces sidérophores sont notamment impliqués dans l'internalisation d'ions fer indispensables à la formation de la paroi bactérienne mais également dans la virulence et la croissance de la mycobactérie. Dans le cas particulier de *M. tuberculosis*, deux sidérophores de structures très

²⁴⁰ Miethke, M., Marahiel, M.A. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2007**, 71, 413-451.

proches appartenant à la famille des mycobactines sont produits, à savoir la mycobactine T et la carboxymycobactine (**Figure 48**).

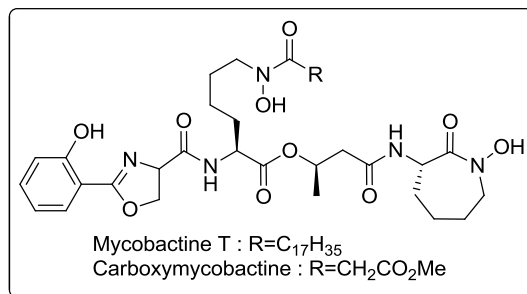


Figure 48 : Structures des deux sidérophores produits par *M. tuberculosis*.

La première étape de la biosynthèse de ces composés fait intervenir l'enzyme MtbA, et consiste en une adénylation ADP-dépendante de l'acide salicylique **192** pour générer l'intermédiaire salicylate d'adénosine monophosphate **193** (**Schéma 44**).²⁴¹ MtbA n'ayant pas d'homologue chez l'humain, cette enzyme constitue de fait une cible attractive pour le développement de nouvelles drogues visant l'inhibition de la biosynthèse de sidérophores.

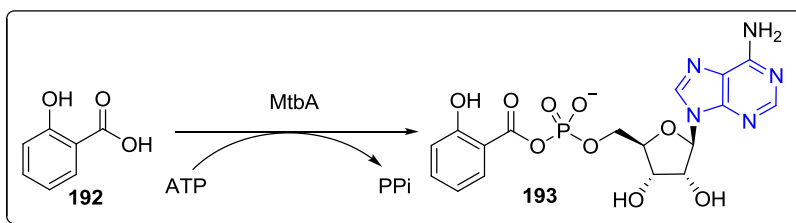


Schéma 44 : Etape-clé de la biosynthèse des mycobactines faisant intervenir MtbA.

Quadri *et al.* ont été les premiers à décrire un composé inhibiteur de MtbA, à savoir le salicylate de sulfamoyl adénosine **194** (**figure 49**) qui est un analogue non hydrolysable de **193**. Lors de tests *in vitro*, **194** inhibe bien l'enzyme MtbA (IC₅₀ = 10.7 nM) et inhibe totalement la production de mycobactines dans des tests conduits sur des cultures de la souche H₃₇Rv de *M. tuberculosis*. De plus, les mycobactines étant nécessaires à la croissance mycobactérienne dans des conditions de culture à faible teneur en fer, les auteurs ont mesuré l'inhibition de la croissance des bacilles de H₃₇Rv en présence de **194** dans de telles conditions et le composé a montré des activités très prometteuses (IC₅₀ = 2.2 μM), en faisant un excellent « lead ».

Peu de temps après, Aldrich *et al.* ont décrit des analogues de **193** dont le lien phosphate a été substitué par un groupement sulfamate (composés **194** et **195**), sulfamide (composé **196**), β-

²⁴¹ Ferreras, J.A., Ryu, J.-S., Di Lello, F., Tan, D.S., Quadri, L.E.N. *Nature Chem. Biol.*, **2005**, 1, 29-32.

cétophosphonate (composé **197**) ou 1,2,3-triazole (composé **198**) (**figure 49**).²⁴² Ces composés ont été testés vis-à-vis de H₃₇Rv dans des conditions de culture sans fer et les composés **194** (précédemment décrit par Quadri *et al.*) et **196** sont apparus comme les meilleurs candidats affichant des CMI de 0.29 μM et 0.19 μM respectivement. En comparaison avec l'INH dont la CMI est de 0.18 μM dans ces conditions, ces résultats apparaissent très encourageants.

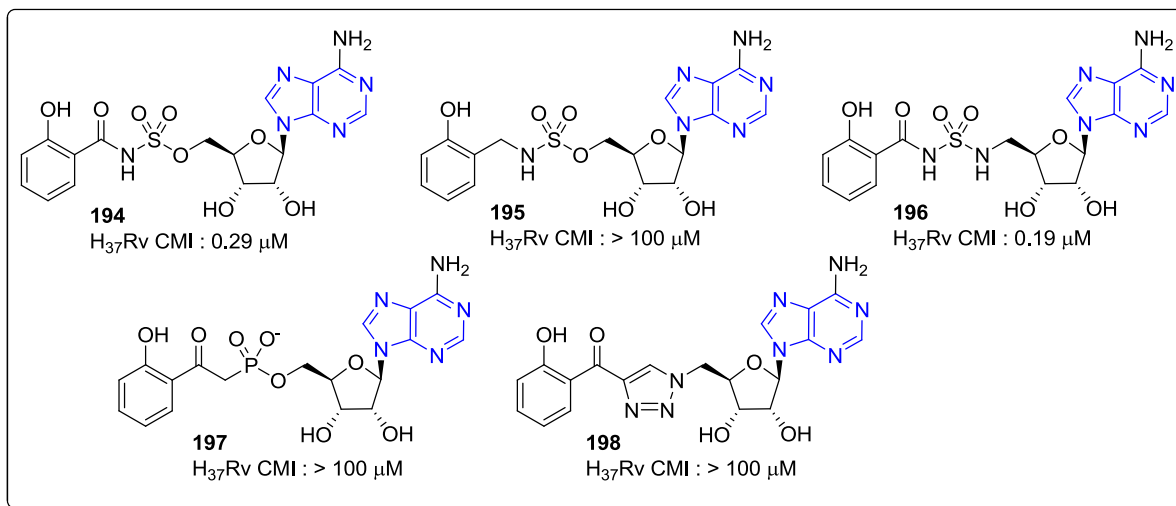


Figure 49 : Composés d'intérêt de types purine selon Quadri *et al.* et Aldrich *et al.*

Aldrich *et al.* ont poursuivi leurs études en réalisant la synthèse d'une série de composés analogues de **194** modifiés au niveau du résidu purine (**Figure 50**).²⁴³ Les composés synthétisés ont été testés pour leur inhibition de la croissance de la souche H₃₇Rv dans des conditions de culture avec et sans fer afin d'établir la sélectivité des composés. En effet, les mycobactines n'étant pas essentielles à une croissance normale en présence de fer, la croissance des bacilles ne doit pas être affectée par l'ajout de composés ciblant sélectivement leur biosynthèse. Le facteur de sélectivité S correspond ici au ratio entre les CMI obtenues en présence et en absence de fer. Dans les conditions de l'étude, le composé **194** présente une CMI de 390 nM dans les conditions de culture dépourvues de fer et un facteur de sélectivité de 4. Les meilleurs composés sont résumés sur la **Figure 50**, les composés **199**, **200** et **201** substitués en position 2 se révélant être les composés les plus actifs avec une CMI de 49 nM dans les conditions de culture dépourvues de fer tout en présentant un meilleur facteur de sélectivité (S = 8). Bien que légèrement moins actif que les trois composés précédents (CMI de 98 nM), **202** est le composé le plus sélectif (S = 64) avec une amélioration de facteur 16 par rapport au composé de départ **194**.

²⁴² Somu, R.V., Boshoff, H., Qiao, C., Bennett, E.M., Barry, C.E.3rd, Aldrich, C.C. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 31-34.

²⁴³ Neres, J., Labello, N.P., Somu, R.V., Boshoff, H.I., Wilson, D.J., Vannada, J., Chen, L., Barry, C.E.3rd, Bennett, E.M., Aldrich, C.C. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 5349-5370.

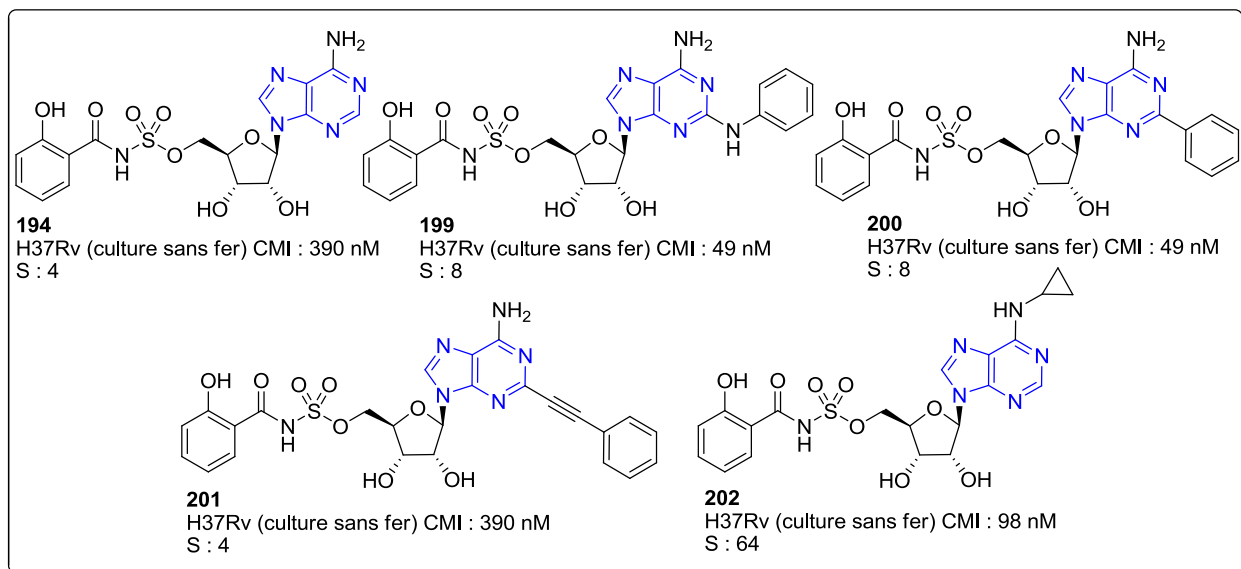


Figure 50 : Deuxième série de composés d'intérêt de type purine selon Aldrich *et al.*

Par ailleurs, divers composés à base purine possédant un noyau 9-*N*-benzylpurine ont été évalués avec succès vis-à-vis de *M. tuberculosis* sans qu'à ce jour leur mode d'action ait été déterminé. En 2000, Gundersen *et al.* ont rapporté la première série de 9-benzylpurines substituées en positions 2 et 6 présentant des activités antituberculeuses.²⁴⁴ Parmi ces composés, le composé **203** est le plus actif (CMI de 2.5 μ M) avec une cytotoxicité modérée vis-à-vis des cellules VERO (*ie*, IC₅₀ = 26 μ M). Il est désormais accepté que les composés dont la CMI est inférieure à 6.25 μ g/mL et dont l'index de sélectivité (IS, correspondant au ratio entre la cytotoxicité et la CMI) est supérieur à 10 constituent d'excellents « lead » pour le développement de nouvelles séries.²⁴⁵ Le composé **203** répondant à ce critère avec un IS de 10.4, des études complémentaires ont été conduites vis-à-vis de souches résistantes.²⁴⁶ Le composé **203** ne montre qu'une faible résistance croisée avec l'INH et la RIF et aucune avec l'EMB, la kanamycine et la ciprofloxacine.

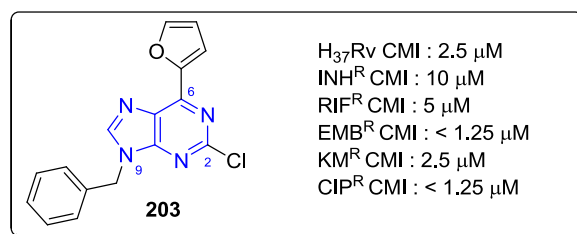


Figure 51 : Composé « lead » synthétisé par Gundersen *et al.*

²⁴⁴ Bakkestuen, A.K., Gundersen, L.-L., Langli, G., Liu, F., Nolsøe, J.M.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1207-1210.

²⁴⁵ Orme, I., Secrist, J., Anathan, S., Kwong, C., Maddry, J., Reynolds, R., Poeffenberger, A., Michael, M., Miller, L., Krahenbuh, J., Adams, L., Biswas, A., Franzblau, S., Rouse, D., Winfield, D., Brooks, J. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2001**, *45*, 1943-1946.

²⁴⁶ Gundersen, L.-L., Nissen-Meyer, J., Spilsberg, B. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1383-1386.

Suite à ces résultats encourageants, des modifications ont été apportées au niveau du cycle aromatique benzylique et le composé **204** est apparu plus de deux fois plus actif que **203** (CMI = 1.1 μ M) et moins cytotoxique (IS >26) (**Figure 52**).²⁴⁷ Finalement, l'effet de la substitution de l'atome de chlore en position 2 a été étudié tout en conservant la structure de **204**.²⁴⁸ La présence d'un atome de fluor (**205**) à cette position ne modifie ni l'activité antimycobactérienne ni la sélectivité mais est souvent regardée avec intérêt en chimie médicinale. La présence d'un groupement méthoxyle (**206**) fait légèrement chuter l'activité antimycobactérienne au niveau de celle de **203** mais présente une très faible cytotoxicité (IS >80). Enfin, le composé **207** substitué par un groupement méthyle a conduit au produit à la fois le plus actif (CMI = 0.6 μ M) et le moins cytotoxique (IS >313).

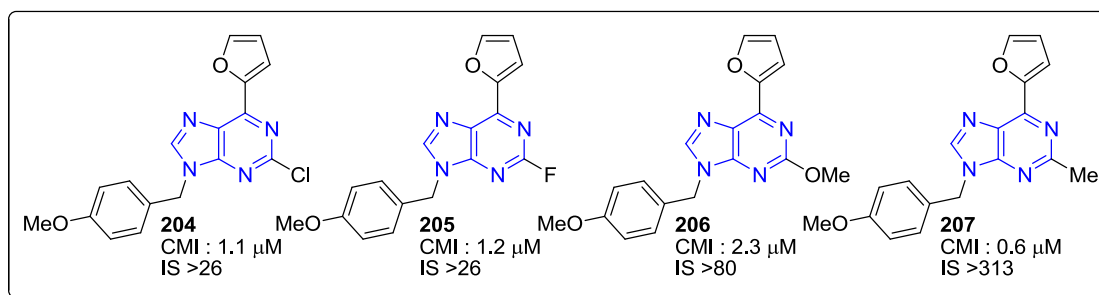


Figure 52 : Deuxième génération série de composés d'intérêt de type purines 9-N-benzylées selon Gurdersen *et al.*

En parallèle, Supuran *et al.* ont développé une série de 6-mercaptapurines substituées en position 9 par un groupement sulfonyle ou sulfényle (**Figure 53**).²⁴⁹ Le composé **208** s'est révélé à la fois le plus actif (CMI de 1.5 μ M vis-à-vis de H₃₇Rv) et le plus sélectif (IS >513). Cependant une diminution notable de l'activité a été observée vis-à-vis de souches monorésistantes. Pour sa part, le composé **209** présente une activité légèrement inférieure sur souche sensible H₃₇Rv (CMI : 2.5 μ M) mais conserve toute son activité vis-à-vis de souches résistantes à la RIF ou à l'EMB et ne présente qu'une légère diminution de l'activité vis-à-vis de la souche résistante à la kanamycine.

²⁴⁷ Bakkestuen, A.K., Gundersen, L.-L., Utenova, B.T. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 2710-2723.

²⁴⁸ Brændvang, M., Gundersen, L.-L. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 7144-7165.

²⁴⁹ Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A., Supuran, C.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1675-1678.

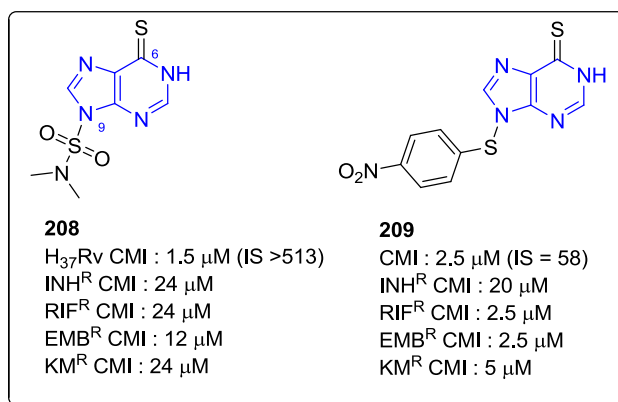


Figure 53 : Composés d'intérêt de type 6-mercaptopurine selon Supuran *et al.*

Reynolds *et al.* ont également étudié des dérivés sulfurés de purines (Figure 54).²⁵⁰ Au cours d'une large campagne de chimie médicinale et de criblage en collaboration avec le NIH, 86 composés de type 6-thiopurine ont été évalués pour leur activité antimycobactérienne vis-à-vis de H₃₇Rv permettant l'identification de 19 composés actifs. Parmi ces composés, les composés **210** et **211** ont suscité le plus vif intérêt à la fois pour leur bonne activité et leur faible toxicité vis-à-vis des cellules VERO.

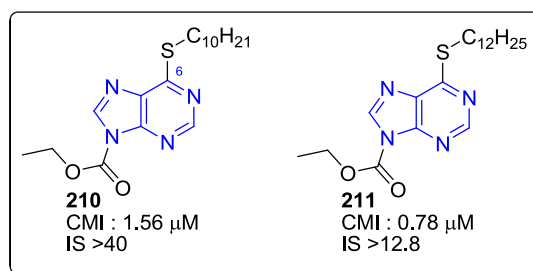


Figure 54 : Composés d'intérêt de type 6-thiopurine selon Reynolds *et al.*

(7) Squelette 1,2,4-triazole fusionné

A la recherche de nouveaux analogues de fluoroquinolones actifs vis-à-vis de *M. tuberculosis*, Abdel-Rahman *et al.* ont récemment synthétisé une série de 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines possédant un substituant trifluorométhyle (Schéma 45).²⁵¹ Lors de la première étape, le triazole **212** est porté au reflux de l'acide acétique en présence d'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle **174** pour conduire à la 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine **213**. Cette dernière est alors fonctionalisée par alkylation de l'azote de la pyrimidine par divers halogénures d'alkyle en présence d'hydrure de sodium en tant que base. Les fonctions esters ont été saponifiées de manière standard en présence de soude aqueuse à reflux pour fournir les acides **214** et **216**.

²⁵⁰ Pathak, A.K., Pathak, V., Seitz, L.E., Suling, W.J., Reynolds, R.C. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 273-276.

²⁵¹ Abdel-Rahman, H.M., El-Koussi, N.A., Hassan, H.Y. *Arch. Pharm.*, **2009**, *342*, 94-99.

Les composés synthétisés ont été évalués pour leur activité antiproliférative vis-à-vis de la souche H₃₇Rv. Aucun composé présenté n'a une CMI < 6.5 µM. Le meilleur des composés **214** entraîne néanmoins une inhibition de la croissance mycobactérienne de 92 % à 6.5 µM. Cette activité, alliée à sa faible cytotoxicité (IC₅₀ > 65 µM vis-à-vis de cellules VERO), fait de **214** un composé prometteur pour le développement de nouveaux candidats.

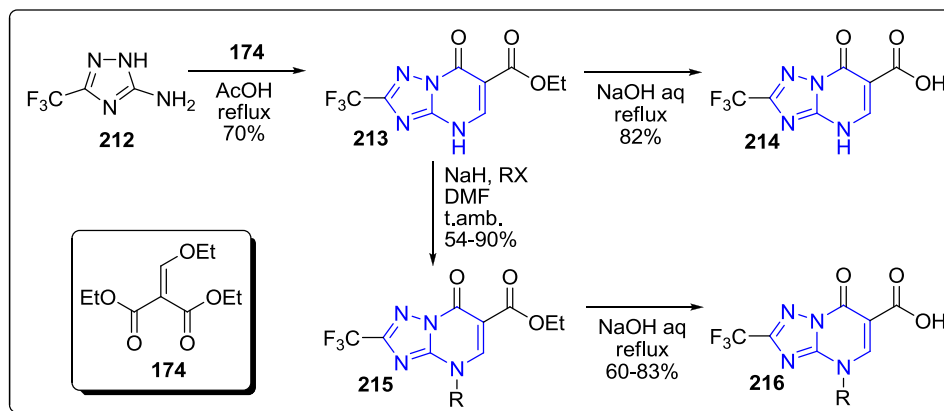


Schéma 45 : Synthèse d'une série de composés de type 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine selon Abdel-Rahman *et al.*

Hussein *et al.* ont eux aussi choisi de développer des analogues 1,2,4-triazoles de composés d'intérêt antituberculeux en synthétisant une série d'alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles **220** (Schéma 46).²⁵² La synthèse de ces dérivés commence par une réaction de condensation du disulfure de carbone sur le 1,2-diaminobenzimidazole **217** à reflux dans le DMF pour fournir la 1,2,4-triazolo[2,3-a]benzimidazole-2-thione **218**. La S-alkylation ayant lieu avant la N-alkylation, il est possible de s'arrêter au dérivé **219** en utilisant un équivalent strict d'halogénure d'alkyle, l'alkylation conduite dans les mêmes conditions avec un second équivalent d'halogénure d'alkyle permettant d'obtenir les composés N-alkylés **220**. Il est toutefois possible d'obtenir les composés substitués par un même groupement alkyle en une seule étape en utilisant directement deux équivalents de dérivé halogéné.

Tous les composés synthétisés ont été testés pour leur inhibition de la croissance d'une souche bovine de tuberculose à 10 µM et, à cette concentration, cinq composés (**220a-e**) montrent la même activité que l'INH **101**. Cependant, aucune CMI ni cytotoxicité n'a été déterminée à ce jour.

²⁵² Mohamed, B.G., Hussein, M.A., Abdel-Alim, A.-A.M., Hashem, M. *Arch. Pharm. Res.*, **2006**, *29*, 26-33.

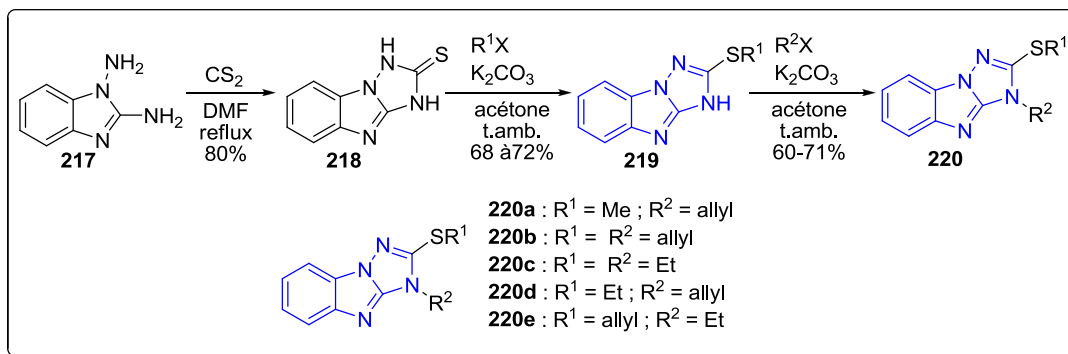


Schéma 46 : Série de composés de type 1,2,4-triazolobenzimidazole selon Hussein *et al.* : synthèse et composés d'intérêt.

Suresh Kumar *et al.* ont également préparé divers composés 1,2,4-triazoles substitués par un atome de soufre en position 2 pour en étudier les propriétés antimycobactériennes. Parmi ces composés, les auteurs ont décrit une série de composés triazole-thiadiazoles fusionnés **224** (Schéma 47).²⁵³ Ces composés ont été obtenus en trois étapes à partir du 4-isopropylthiazole-2-carboxylate d'éthyle **221**. Dans un premier temps, la fonction ester est convertie en hydrazide **222** par addition d'hydrazine aqueuse à reflux dans l'éthanol avec un rendement de 84 %. La condensation de disulfure de carbone en conditions basiques sur l'hydrazide **222**, suivi par l'addition d'hydrazine aqueuse conduit au 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol **223**.²⁵⁴ La réaction entre **223** et différents acides aromatiques en présence d'oxychlorure de phosphore conduit à la formation des composés **224** avec des rendements moyens à bons. Cependant, il est à noter que le composé de départ **221** se prépare en trois étapes avec un rendement global inférieur à 50 %.²⁵⁵

Les CMI des composés **224** synthétisés ont été évaluées vis-à-vis de souche H₃₇Rv de *M. tuberculosis*. La plupart des composés ne présente qu'une activité médiocre, le meilleur composé **224a** ayant une CMI encourageante de 22 µM.

²⁵³ Suresh Kumar, G.V., Rajendraprasad, Y., Mallikarjuna, B.P., Chandrashekar, S.M., Kistayya, C. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 2063-2074.

²⁵⁴ Mallikarjuna, B.P., Sastry, B.S., Suresh Kumar, G.V., Rajendraprasad, Y., Chandrashekar, S.M., Sathisha, K. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 4739-4746.

²⁵⁵ Kazmierski, W.M., Hamatake, R., Duan, M., Wright, L.L., Smith, G.K., Jarvest, R.L., Ji, J.-J., Cooper, J.P., Tallant, M.D., Crosby, R.M., Creech, K., Wang, A., Li, X., Zhang, S., Zhang, Y.-K., Liu, Y., Ding, C.Z., Zhou, Y., Plattner, J.J., Baker, S.J., Bu, W., Liu, L. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 3021-3026.

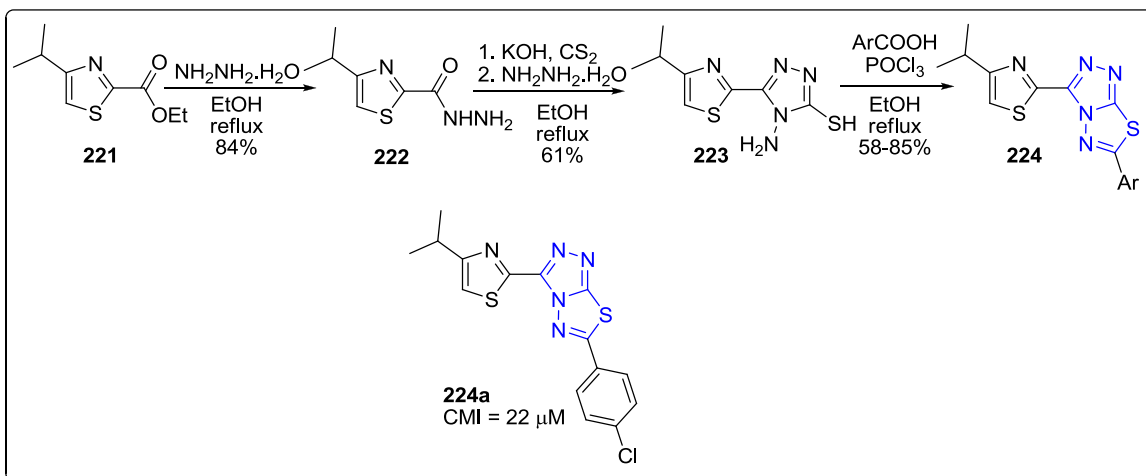


Schéma 47 : Série de composés de type thiadiazolotriazole fusionné selon Suresh Kumar *et al.* : synthèse et composé d'intérêt.

Les mêmes auteurs ont également synthétisé une série de thiadiazinotriazoles fusionnés **225** et une série de dihydrothiadiazolotriazoles fusionnés **226** à partir du composé **223** en vue de leur évaluation antituberculeuse (Schéma 48).²⁵⁶ Les dérivés thiadiazines **225** ont été préparés par la réaction entre **223** et divers bromures de phénylacyles substitués en présence d'acétate de sodium dans l'éthanol à reflux. Quant aux dérivés dihydrothiadiazoles **226**, ils ont été préparés par la réaction entre **223** et divers benzaldéhydes substitués en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique.

Les composés ont été testés vis-à-vis de la souche H₃₇Rv et trois composés se sont révélés plus actifs que **224a**, à savoir **225a**, **226a** et **226b**.

²⁵⁶ Suresh Kumar, G.V., Rajendra Prasad, Y., Mallikarjuna, B.P., Chandrashekar, S.M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 5120-5129.

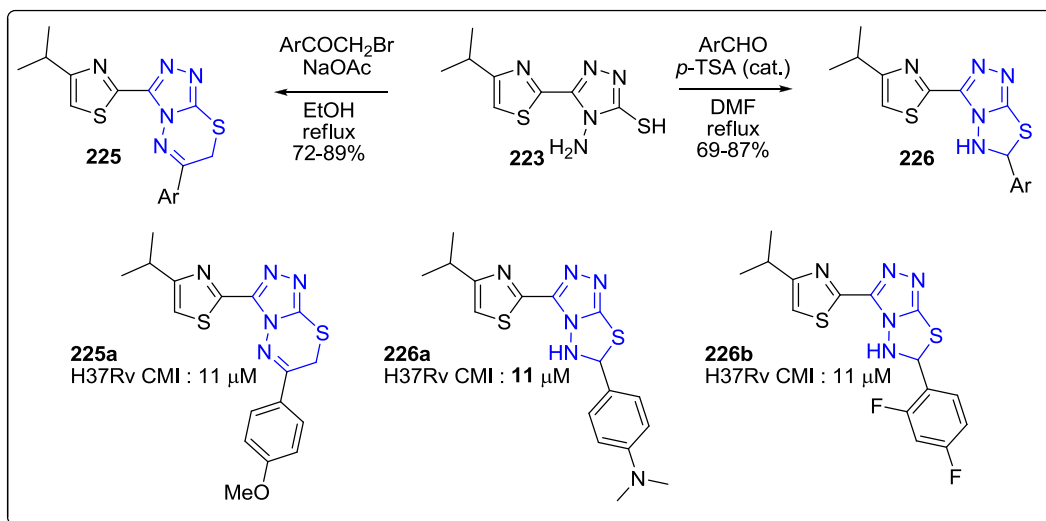


Schéma 48 : Série de composés de type thiazolotriazole fusionné et dihydrothiazolotriazole fusionné selon Suresh Kumar *et al.* : synthèse et composés d'intérêt.

Au sein de notre équipe, il a récemment été développé une série de composés de type [1,2,4]-triazolophthalazine dérivé de l'acide cinnamique **229** (Schéma 49).²⁵⁷ Ces composés ont été obtenus en quatre étapes à partir du chlorhydrate de l'hydrazinophthalazine **228** et de l'acide *p*-hydroxycinnamique **227** commerciaux.

Parmi les composés synthétisés, le composé **230** s'est montré très prometteur. Il a démontré une excellente activité vis-à-vis de la souche sensible H₃₇Rv avec une CMI de 1.4 µM et un IS de 320. De plus, **230** a été testé vis-à-vis de deux souches résistantes à l'INH **101** : la souche MYC5165 qui présente une mutation au niveau de l'InhA et la souche 1400 qui présente une mutation au niveau de *katG*. **230** s'est révélé être encore plus actif vis-à-vis de ces deux souches, avec des CMI de 0.2 µM et 0.4 µM respectivement, soit une activité supérieure à l'INH d'un facteur 90 vis-à-vis de la souche MYC5165 et d'un facteur 1800 vis-à-vis de la souche 1400.

²⁵⁷ De, P., Koumba Yoya, G., Constant, P., Bedos-Belval, F., Duran, H., Saffon, N., Daffé, M., Baltas, M. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 1449-1461.

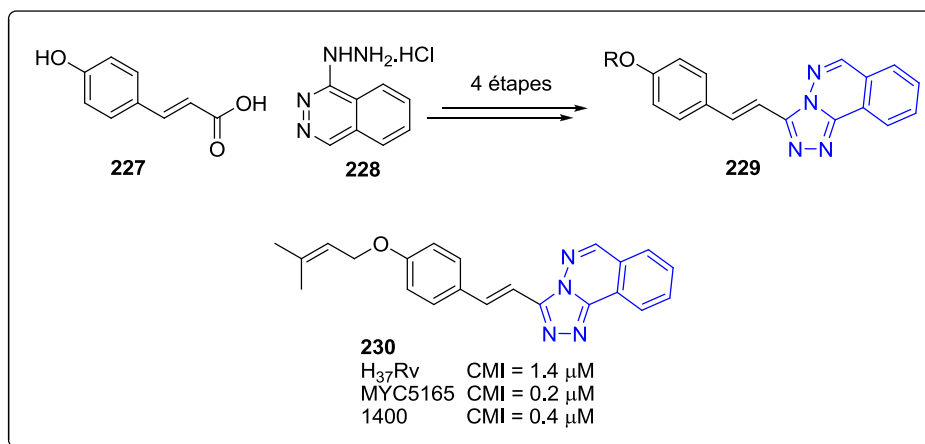


Schéma 49 : Série de composés de type triazolophthalazine selon Baltas *et al.* : synthèse et composé d'intérêt.²⁵⁷

La synthèse d'une librairie de nouveaux analogues de type 1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazine devrait permettre de mettre à jour de nouveaux composés actifs contre des formes résistantes tuberculose et d'en tirer éventuellement des éléments nous permettant d'établir des relations structure-activité ainsi que de rationaliser le mode d'action de tels composés.

C'est dans ce cadre que s'inscrit cette partie de mes travaux de thèse.

B. Dérivés à base triazolophthalazine : synthèse de bibliothèques et évaluation biologique

Dans l'objectif d'identifier de nouveaux composés actifs contre la tuberculose, nous avons synthétisé plusieurs petites bibliothèques de composés à base triazolophthalazine.

1. Synthèse de bibliothèques

a) Ancienne voie de synthèse

Lors de récents travaux réalisés au sein de l'équipe, plusieurs composés alkoxystyriltriazolophthalazine **229** ont été synthétisés en quatre étapes à partir de l'acide *p*-hydroxycinnamique **227**, qui est un acide cinnamique naturel simple et peu coûteux (**Schéma 50**).²⁵⁷ La fonction acide carboxylique de **227** est tout d'abord estérifiée dans des conditions classiques, à savoir dans le méthanol à reflux en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique, pour fournir l'ester méthylique **231**. La fonction phénolique de **231** est alors *O*-alkylée dans des conditions standard de Williamson en le faisant réagir avec divers agents alkylants de type bromures d'alkyle en présence de carbonate de potassium à reflux de l'acétone anhydre pour fournir divers cinnamates de méthyle **232**. Les composés **232** ont été isolés avec des rendements de moyen à bon avant d'être hydrolysés en conditions basiques dans un mélange MeOH-H₂O (1 : 1) pour former les acides cinnamiques alkoxylés **233** correspondants.

L'ensemble des acides **233** ainsi préparés a enfin été couplé à l'hydrazinophthalazine **228** en présence de l'agent de couplage EDCI, d'HOBt et de base de Hünig. Suivant les conditions de solvant et de température, ce couplage a permis :

- i) la formation du lien amide lorsque la réaction est réalisée à température ambiante dans le dichlorométhane, conduisant ainsi à la formation des squelettes acycliques **234** où la fonction hydrazine de l'hydrazinophthalazine est simplement cinnamoylée,
- ii) la formation de squelettes styriltriazolophthalazine **229** lorsque la réaction est réalisée au reflux de l'acétonitrile pendant 48h. Il est important de préciser que les squelettes cycliques **229** se forment par une simple réaction intramoléculaire suivie d'une déshydratation des squelettes acycliques **234** (**Schéma 50**).

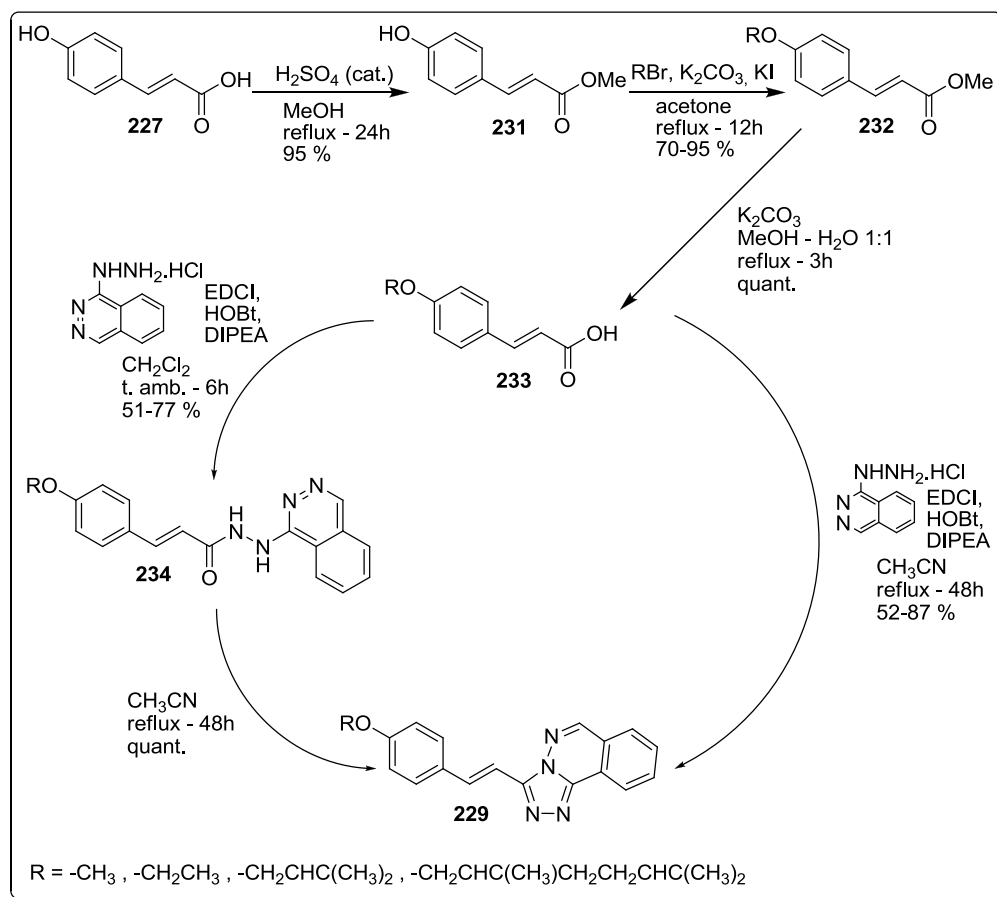


Schéma 50 : Obtention de squelettes acycliques de type cinnamoylhydrazinophthalazine **234** et cycliques de type styryltriazolophthalazine **229** – première voie de synthèse à partir d'acides cinnamiques.

Toujours à partir d'acides cinnamiques et selon la même voie de synthèse, divers analogues des squelettes acycliques **234** et cycliques **229** ont été préparés où la double liaison a été remplacée par un résidu cyclopropyle (Schéma 51).²⁵⁸ Seule différence avec la voie de synthèse précédente (Schéma 50), l'accès aux analogues **237** et **238** a nécessité une étape supplémentaire consistant en l'installation du groupe cyclopropyle à partir des esters α,β -insaturés **232**. Cette étape a été réalisée avec succès dans les conditions de Corey-Chaykovsky en utilisant l'ylure de Corey (*ie*, le méthylure de diméthylsulfoxonium **239**) formé *in situ* par action du NaH sur l'iodure de triméthylsulfoxonium dans le DMSO.²⁵⁹ La fin de la séquence réactionnelle est identique à celle décrite ci-dessus et a permis la préparation de divers analogues cyclopropylés (a)cycliques **237** et **238**.

²⁵⁸ De, P., Baltas, M., Lamoral-Theys, D., Bruyère, C., Kiss, R., Bedos-Belval, F., Saffon, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2537-2548.

²⁵⁹ Corey, E.J., Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1353-1364.

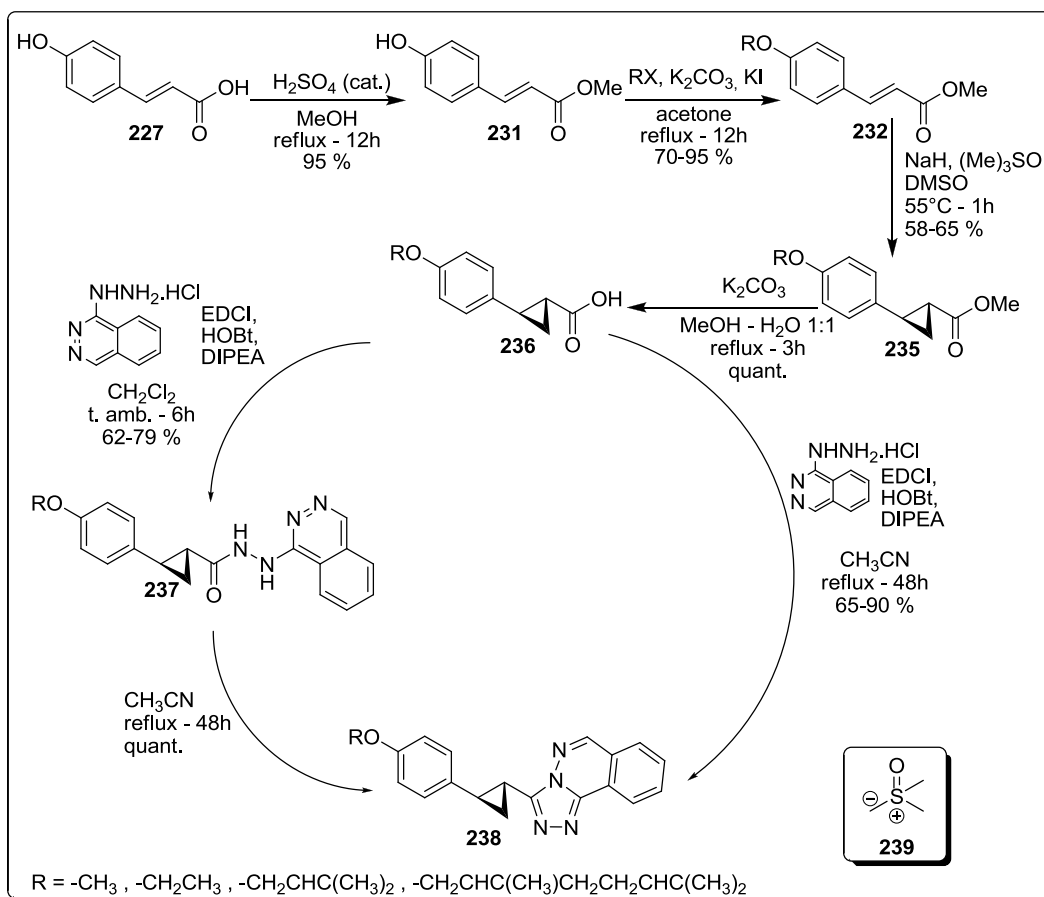


Schéma 51 : Obtention d'analogues cyclopropylés des squelettes cinnamoylhydrazinophthalazine 237 et styryltriazaolophthalazine 238 – voie de synthèse à partir d'acides cinnamiques.

Bien qu'efficaces, ces deux voies de synthèse présentent plusieurs inconvénients dans l'optique de créer une diversité moléculaire autour du squelette styryltriazaolophthalazine et de constituer rapidement de petites collections d'analogues (voir schémas 50 et 51). En effet, parmi les inconvénients de ces voies, on peut noter que :

- i) les deux voies sont tout d'abord fortement consommatrices en ressources, trois étapes nécessitant un reflux de longue durée, gaspillant eau et énergie pour un minimum de 72h,
- ii) les deux voies font appel à un jeu de protection/déprotection de la fonction acide carboxylique allongeant la séquence réactionnelle de deux étapes, allant jusqu'à doubler le nombre d'étapes de la séquence. En termes de rapidité et d'économie d'atomes, une stratégie sans groupe protecteur serait largement plus attrayante car moins coûteuse et plus directe,
- iii) dans les deux voies, la diversité moléculaire est apportée dès la deuxième étape de la séquence réactionnelle augmentant ainsi le nombre d'étapes lors de la constitution d'une librairie de composés d'intérêt. En effet, plus la diversité moléculaire est apportée tard dans

la séquence, plus le nombre de réactions nécessaires à la constitution d'une librairie est réduit. Il est donc essentiel d'optimiser la synthèse des blocs moléculaires prêts à être diversifiés et de limiter la multiplication d'actions parallèles en utilisant une méthode de différenciation des squelettes basée sur les réactifs.

Dans l'optique de produire diverses librairies de dérivés de type styryltriazaolophthalazine, le souci a été d'optimiser chacun des trois points soulevés ci-dessus.²⁶⁰

b) Optimisation via l'utilisation de micro-ondes

L'utilisation des micro-ondes en synthèse organique a pris son essor ces 20 dernières années. Ce mode d'activation non conventionnel permet entre autres de diminuer de façon prodigieuse les temps de réaction, d'augmenter les rendements de certaines réactions qui s'avèrent peu (voire non) efficaces par voie thermique.²⁶¹ La rationalisation de l' « effet micro-ondes », notamment la contribution d'effets non-thermiques, reste cependant un sujet de controverse.²⁶²

Disposant d'un automate de synthèse assisté par micro-ondes (modèle Swave – Chemspeed Technologies, **Figure 55**), nous avons tout d'abord cherché à traiter le premier point soulevé précédemment *via* l'optimisation notre séquence réactionnelle en remplaçant autant que possible nos étapes de chauffage thermique par des étapes assistées par micro-ondes.

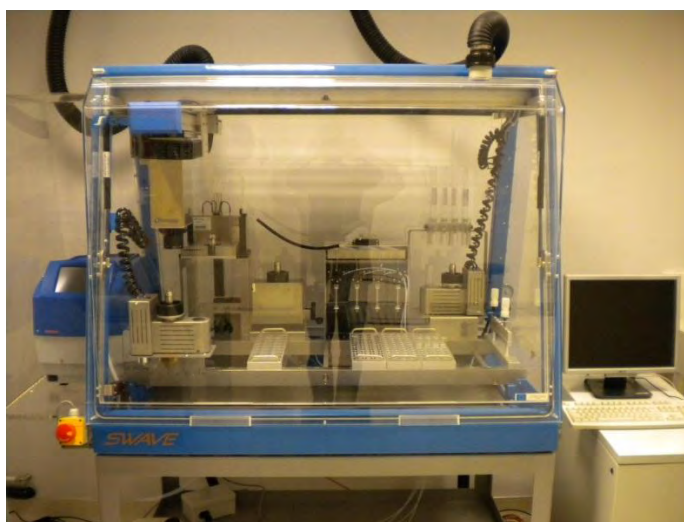


Figure 55 : Automate de synthèse assistée par micro-ondes SWAVE

²⁶⁰ a) **Burke, M.D., Schreiber, S.L.** *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 46-58. b) **Schreiber, S.L.** *Science*, **2000**, *287*, 1964-1969.

²⁶¹ a) **Moseley, J.D., Kappe, C.O.** *Green Chem.*, **2011**, *13*, 794-806. b) **Strauss, C.R., Rooney, D.W.** *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1340-1344. c) **Loupy, A. (Ed)** *Microwaves in Organic Synthesis (2 volumes)*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**. d) **Kappe, C.O., Stadler, A. (Eds)** *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. e) **Tierney, J.P., Lidström, P. (Eds)** *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Blackwell Publishing Ltd, Oxford, **2005**. f) **De la Hoz, A., Diaz-Ortiz, A., Moerno, A.** *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 164-178.

²⁶² **Kappe, C.O., Pieber, B., Dallinger, D.** *Angew. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 1088-1094.

(1) Optimisation de l'étape d'estérification

L'estérification de début de séquence a naturellement été notre première tentative d'optimisation. Nous avons dans un premier temps remplacé le méthanol utilisé à la fois comme solvant et comme alcool partenaire de l'estérification par l'isopropanol. Ce changement nous permet à la fois d'obtenir un ester plus stable mais également de pouvoir irradier de manière plus intense notre milieu réactionnel. En effet, lorsque nous travaillons dans des tubes scellables pour micro-ondes, il faut tenir compte de la température d'ébullition des solvants employés pour ne pas dépasser les valeurs de pression préconisées par le constructeur, la puissance de l'irradiation étant directement reliée à la température du milieu réactionnel. La substitution du méthanol par l'isopropanol nous permet de travailler à 102 °C avec une pression de 2 bars.

Après 10 minutes d'irradiation dans ces conditions, une analyse par chromatographie sur couche mince a révélé une conversion incomplète de l'acide carboxylique de départ. La même analyse a été réalisée après 10 minutes d'irradiation supplémentaires révélant ainsi une conversion complète au bout d'un total de 20 minutes d'irradiation. Nous n'avons pas jugé nécessaire de réaliser des points intermédiaires entre 10 et 20 minutes, l'amélioration de l'estérification de 12h en mode thermique à 20 minutes en mode micro-ondes étant jugée amplement satisfaisante.

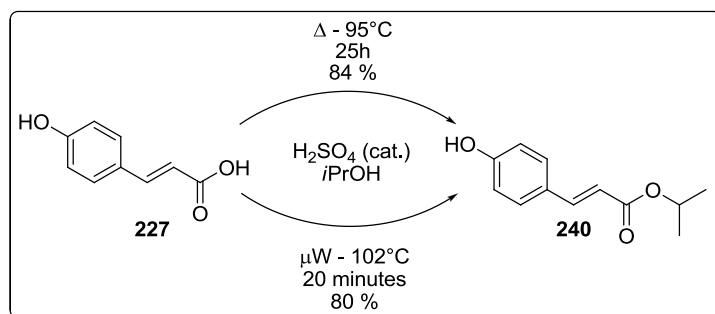


Schéma 52 : Optimisation de l'étape d'estérification – chauffage conventionnel contre irradiation par micro-ondes

(2) Optimisation de l'étape de formation du noyau triazolophthalazine – constitution en une étape d'une première librairie de dérivés.

Dans un second temps et dans le même but de gain de temps et d'économie d'énergie, nous avons examiné la possibilité de réaliser également le couplage entre les acides cinnamiques **233** et l'hydrazinophthalazine sous irradiation micro-ondes plutôt que par chauffage au reflux de l'acétonitrile pendant 48h.

Nous avons choisi comme réaction modèle le couplage entre l'acide cinnamique **241** et le chlorhydrate d'hydrazinophthalazine **228** en conservant les conditions d'activation classiques de couplage peptidique préalablement utilisées (Schéma 53). Nous avons également conservé l'acétonitrile comme solvant de cette réaction de couplage à la fois pour des raisons de compatibilité avec l'irradiation

micro-ondes et de solubilité des réactifs. Cependant, nous avons choisi de remplacer la DIPEA par la triéthylamine (TEA).

Dans ces conditions et pour 100 mg d'acide cinnamique **241** dans 3.5 mL d'acétonitrile, le mélange est irradié à une puissance moyenne de 70 W permettant de maintenir la température de 102 °C en atteignant une pression de 1.5 bars. Le produit désiré **242** est ainsi obtenu avec un très bon rendement de 83 % après seulement 1h de réaction. Ce rendement est équivalent au rendement obtenu par voie thermique et en utilisant la DIPEA après 48h de réaction.

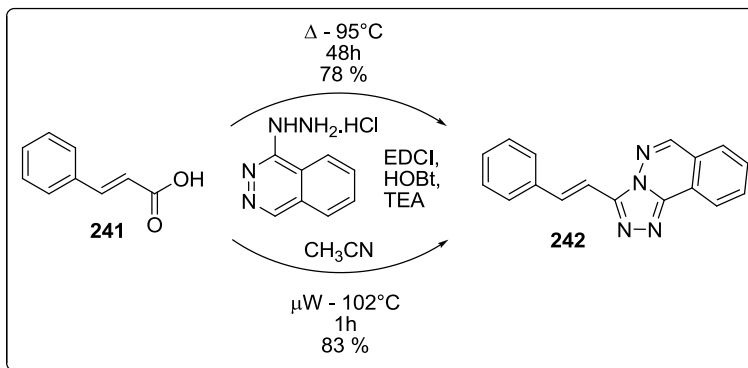
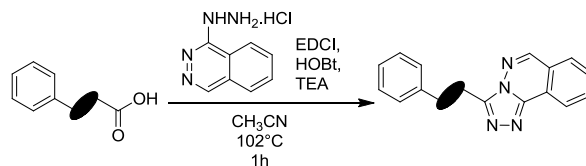


Schéma 53 : Optimisation de l'étape de formation du noyau triazolophthalazine par couplage cyclisant – chauffage conventionnel contre irradiation micro-ondes.

Forts de ce résultat, nous avons appliqué ces conditions à la réalisation d'une première série de cinq composés de type triazolophthalazine préparés à partir de divers acides carboxyliques possédant un noyau phényle non substitué (**Tableau 2**), à savoir l'acide cinnamique (**entrée 1**), l'acide hydrocinnamique (**entrée 2**), l'acide α -méthylcinnamique (**entrée 3**), l'acide 2-phénylcyclopropanecarboxylique (**entrée 4**) et l'acide benzoïque (**entrée 5**). Notre intérêt pour cette première série est double :

- i) la synthèse de ces six composés a permis de valider et de généraliser les conditions réactionnelles du couplage modèle réalisé à partir de l'acide cinnamique. La synthèse des quatre nouveaux composés a pu être menée sans difficulté particulière et les rendements obtenus sont de moyens à bons, les composés cycliques ciblés ayant été obtenus avec des rendements assez variables suivant la nature du lien séparant la fonction acide carboxylique du substituant phényle,
- ii) d'un point de vue de chimie médicinale, nous étions intéressés par les différences d'activité que pourraient justement apporter des modifications au niveau du bras espaceur séparant la fonction acide carboxylique du substituant phényle. Les différents effets examinés au travers de cette série sont notamment l'effet de la distance entre les deux cœurs aromatiques (espaceur plus court pour le composé **245 -entrée 5** - que pour les autres), l'effet de la flexibilité au niveau de l'espaceur *via* une modulation de l'état d'hybridation des atomes de carbone constituant l'espaceur (comparaison **entrées 1, 2**

et **6**) et l'effet de l'orientation des noyaux l'un par rapport à l'autre (noyau dans le même plan (**entrée 1**) ou décalés (**entrée 4**)). Ces éléments devraient permettre d'établir d'éventuelles relations structure-activité à la lecture des résultats biologiques si la cible biologique de tels composés est identifiée.



SERIE 1

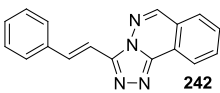
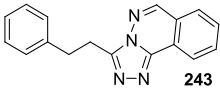
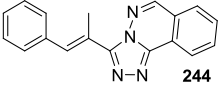
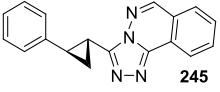
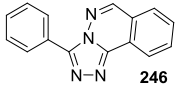
Entrée	Produit	Rendement
1	 242	83 %
2	 243	56 %
3	 244	57 %
4	 245	51 %
5	 246	78 %

Tableau 2 : Généralisation de la synthèse de squelettes triazolophthalazine assistée par micro-ondes - série 1.

Nous avons également synthétisé une seconde petite série de nouvelles styryltriazoophthalazines à partir d'acides cinnamiques commerciaux monosubstitués en position *para* par des substituants aux effets électroniques variés (**Tableau 3, entrée 1-3**) et à partir de l'acide cinnamique porteur d'un substituant méthylènedioxy (**Tableau 3, entrée 4**). Les quatre molécules ciblées ont ainsi été obtenues en une étape en appliquant les mêmes conditions que la série 1 (**Tableau 2**).

Le choix de ces dérivés cinnamiques n'est pas uniquement dû à leur disponibilité commerciale mais bien à l'intérêt que nous leur portons pour des raisons de chimie médicinale. L'utilisation de l'acide *p*-bromocinnamique (**entrée 1**) a été dictée par des observations de notre équipe de l'amélioration de

l'activité antimycobactérienne de dérivés possédant un noyau aryle substitué par un atome d'halogène en comparaison des mêmes composés dont le noyau aryle est non-substitué (**Figure 56**).²⁶³ Le dérivé nitro (**entrée 2**) a été synthétisé par analogie avec les dérivés nitroimidazoles précédemment cités et actuellement en essais cliniques (**voir page 82**). Les deux derniers composés de cette série, *ie* **247** et **248** (**entrées 3 et 4**), ont été synthétisés car les pharmacophores *N,N*-diméthylaniline et 1,3-benzodioxole sont fréquemment rencontrés en chimie médicinale.

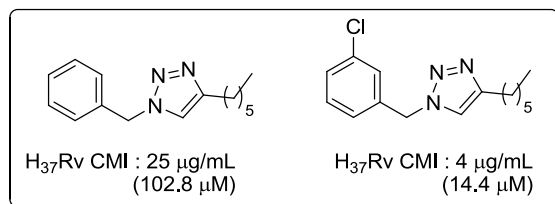
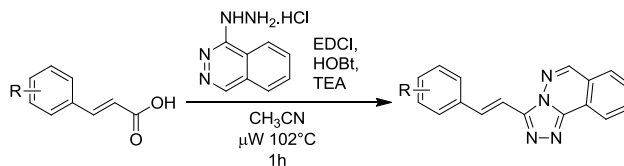


Figure 56 : Différence d'activité observée entre un composé possédant noyau aryle non substitué et un composé possédant un noyau aryle monohalogéné selon Lherbet *et al.*²⁶³

Les quatre composés ont été obtenus avec des rendements fortement dépendants de la substitution du noyau aryle (**Tableau 3, entrées 1-4**). Dans l'ensemble, ces rendements sont du même ordre que ceux obtenus pour la **série 1** (50-80 %). Il est tout de même à noter que le composé **250** a pour sa part été obtenu avec un assez faible rendement de 36 %, cette baisse de rendement étant difficilement rationalisable (**tableau 3, entrée 4**).

²⁶³ Menendez, C., Chollet, A., Rodriguez, F., Inard, C., Pasca, M.R., Lherbet, C., Baltas, M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *52*, 275-283.



SERIE 2

Entrée	Produit	Rendement
1	 247	78 %
2	 248	62 %
3	 249	57 %
4	 250	36 %

Tableau 3 : Obtention en une étape de divers styryltriazaolophthalazines substituées au niveau du cycle aryle en une étape à partir d'acides cinnamiques commerciaux - série 2.

Enfin, dans l'optique de développer de nouvelles séries, le dérivé *p*-bromé **247** apparait comme une plateforme de diversification de choix, les bromures d'aryles constituant des partenaires de couplage adaptés à la formation de liaisons C-C, C-N ou C-O. A ceci s'ajoute l'accès facile (en une étape avec un bon rendement) à ce bloc **247** à partir de réactifs commerciaux et peu coûteux. De même, la conversion de la fonction nitro du composé **248** en fonction amine par réduction dans des conditions chimiosélectives ne réduisant pas la double liaison permettrait de disposer d'une plateforme de type amine prête à être diversifiée.

La création de la diversité moléculaire selon cette approche attrayante n'a pas pu être abordée au cours de ma thèse.

(3) Synthèse assistée par micro-ondes de dérivés styryltriaazolophthalazine géranylés et farnésylés.

Afin de poursuivre les efforts entamés par De *et al.*,²⁵⁷ nous avons synthétisé une troisième petite série, cette fois constituée de composés substitués au niveau du résidu phényle par des éthers de géranyle et de farnésyle et présentant une variation au niveau de la nature du bras espaceur (**figure 57**).

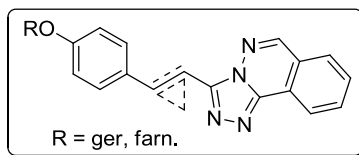


Figure 57 : Série 3 : structure des composés ciblés.

Cette série a été choisie afin de permettre une lecture plus fine des résultats de la série 1 basée sur les différents motifs de bras espaceurs mais également afin d'étudier l'influence de l'allongement de la chaîne alkoyle d'une unité isoprényle supplémentaire, passant ainsi d'un substituant géranyle à un substituant farnésyle, les études précédentes n'ayant porté que sur des dérivés isoprényles et géranyloxyles.

De plus, les dérivés géranylés synthétisés peuvent être envisagés comme de nouveaux analogues lointains de SQ109 **120** au même titre que celui-ci était vu comme un analogue de l'EMB **106** (voir page 68). Comme cela a été le cas pour SQ109, les propriétés de nos dérivés polyisoprénylés pourraient agir selon un mode d'action différent de celui des composés dont le noyau phényle n'est pas substitué.

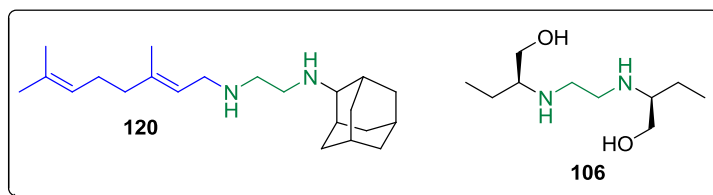


Figure 58 : Rappel des structures du SQ109 **120** et de l'EMB **106**.

Par ailleurs, il est à noter que les géranyldiphosphates et les farnésyldiphosphates sont des éléments cruciaux à la biosynthèse des polyprénylphosphates essentiels à plusieurs stades de la biosynthèse de la paroi cellulaire de la mycobactérie, dont notamment la synthèse de l'arabinane qui fait intervenir un précurseur décaprénylé et la synthèse des acides mycoliques faisant intervenir un intermédiaire heptaprénylé (**Figure 59 A et B**).²⁶⁴ Espérer trouver des dérivés farnésyles et géranyles capables de perturber la biosynthèse du complexe mycolyl-arabinogalactane-peptidoglycane de la paroi cellulaire de *M. tuberculosis* est donc permis, comme l'ont montré les résultats de Crick *et al.*

²⁶⁴ Crick, D.C., Schulbach, M.C., Zink, E.E., Macchia, M., Barontini, S., Besra, G.S., Brennan, P.J. *J. Bacteriol.*, **2000**, *182*, 5771-5778.

(Figure 59 C).²⁶⁵ De plus, les farnésyltransférases ont récemment été identifiées comme cibles de choix dans la lutte contre le cancer et sont actuellement examinées comme cibles potentielles pour la lutte contre les maladies parasitaires (malaria, maladie du sommeil) ainsi que contre la progéria.²⁶⁶ Il pourrait également être envisagé de repositionner nos molécules sur d'autres pathologies afin de valoriser nos librairies et d'apporter notre contribution à la lutte contre ces fléaux.

Ces aspects, alliés aux résultats prometteurs obtenus par le composé **251** (Figure 59 D),²⁵⁸ ont conforté notre choix de synthétiser une telle série de molécules.

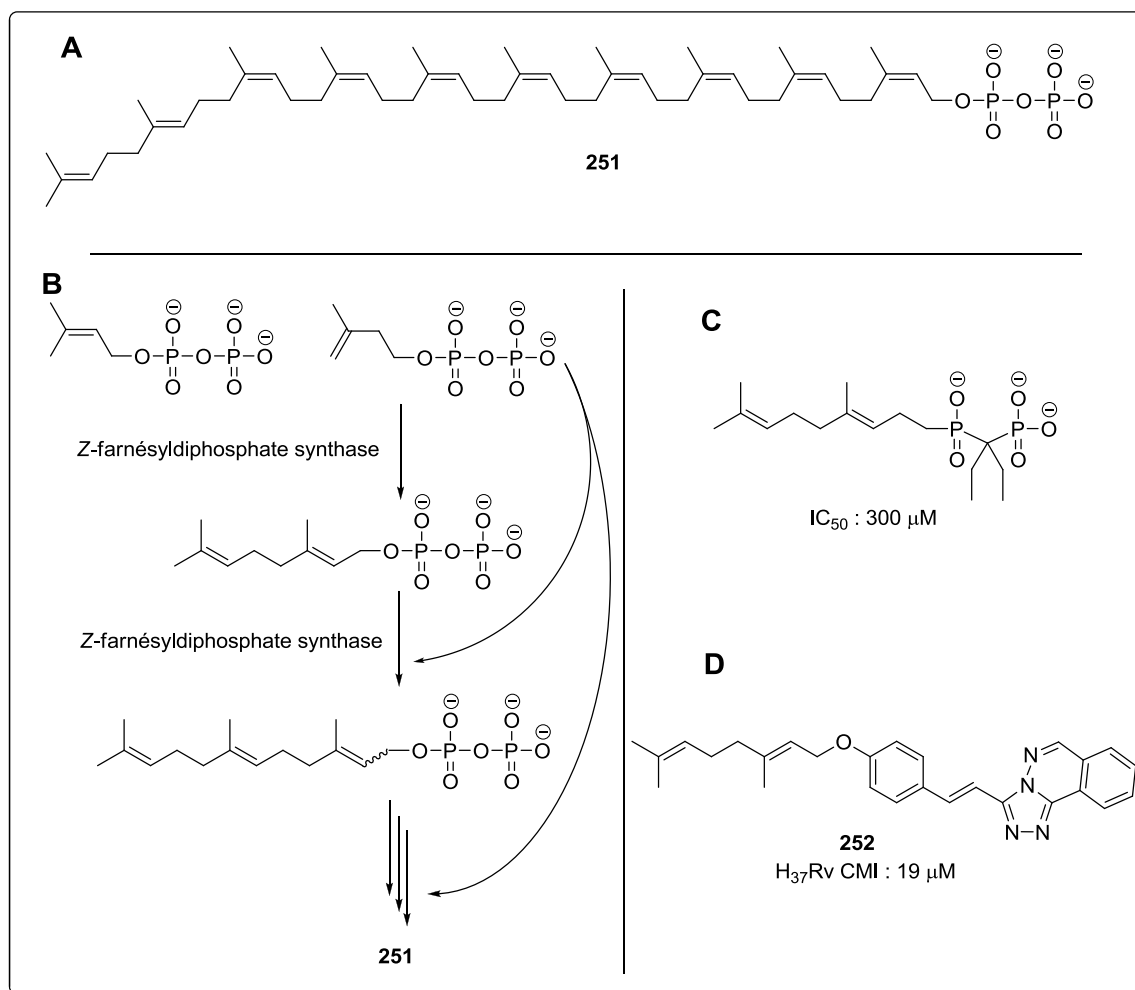


Figure 59 : A. Structure du décaprényldiphosphate. B. Biosynthèse du décaprényldiphosphate chez *M.tuberculosis*. C. Structure de l'inhibiteur géranyle décrit par Crick *et al.*²⁶⁴

²⁶⁵ Schulbach M.C., Mahabrata, S., Macchia, M., Barontini, S., Papi, C., Minutolo, F., Bertini, S., Brennan, P.J., Crick, D.C. *J. Biol. Chem.*, **2001**, 276, 11624-11630.

²⁶⁶ Eastman, R.T., Buckner, F.S., Yokoyama, K., Gelb, G.H., Van Voohris, W.C. *J. Lipid Res.*, **2006**, 47, 233-240.

Ces composés ont été synthétisés en nous basant sur l'ancienne voie de synthèse dont l'efficacité a été améliorée par l'utilisation des deux étapes assistées par micro-ondes (**schéma 54**). Les différents acides (acide *p*-hydroxycinnamique, *p*-hydroxyhydrocinnamique et benzoïque) ont tout d'abord été estérifiés à l'isopropanol en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique en 20 minutes d'irradiation micro-ondes. Les esters obtenus ont ensuite été alkylés par le bromure de géranyle ou le bromure de farnésyle au reflux de l'acétone en présence de carbonate de potassium. Une portion des dérivés géranyle et farnésyle de l'acide cinnamique ont été soumis à une réaction de cyclopropanation dans les conditions de Corey-Chaykovsky telle que décrite précédemment. L'ensemble des esters ainsi à disposition ont été saponifiés dans un mélange méthanol/eau en présence de K_2CO_3 en conditions thermiques pour fournir les acides correspondants qui ont finalement été engagés dans la réaction de couplage assisté par micro-ondes pour former les dérivés triazolophthalazine cibles.

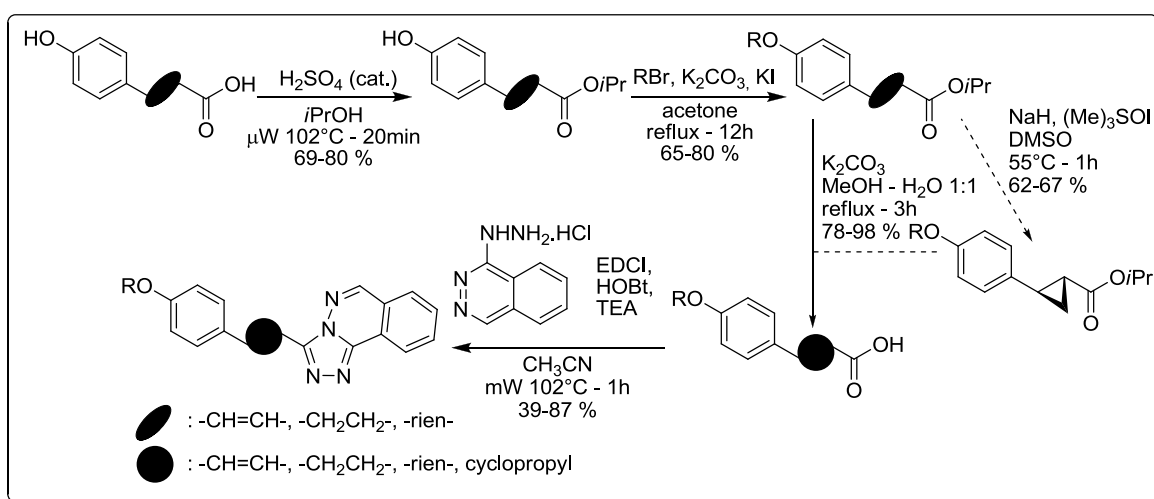


Schéma 54 : Série 3 : voie de synthèse utilisée.

La transposition d'une activation thermique à une activation micro-ondes pour les étapes d'alkylation et de saponification a également été testée mais s'est révélée particulièrement difficile car l'irradiation micro-ondes a conduit à la formation de multiples produits non observés en conditions de chauffage conventionnel. L'apparition de ces sous-produits a été attribuée à des réactions d'isomérisation des doubles liaisons des chaînes aliphatiques ainsi qu'à des réactions sigmatropiques de type [1,3] (migration d'alkyl) ou [3,3] (Claisen et Claisen anormale) déjà observées dans le cas d'éthers arylgéranyliques (**Schéma 55**).²⁶⁷

²⁶⁷ a) Törincsi, M., Kolonits, P., Fekete, J., Novak, L. *Synth. Commun.*, **2012**, 42, 3187-3199. b) Schobert, R., Siegfried, S., Gordon, G., Mulholland, D., Neuwenhuyzen, M. *Tetrahedron lett.*, **2001**, 42, 4561-4564.

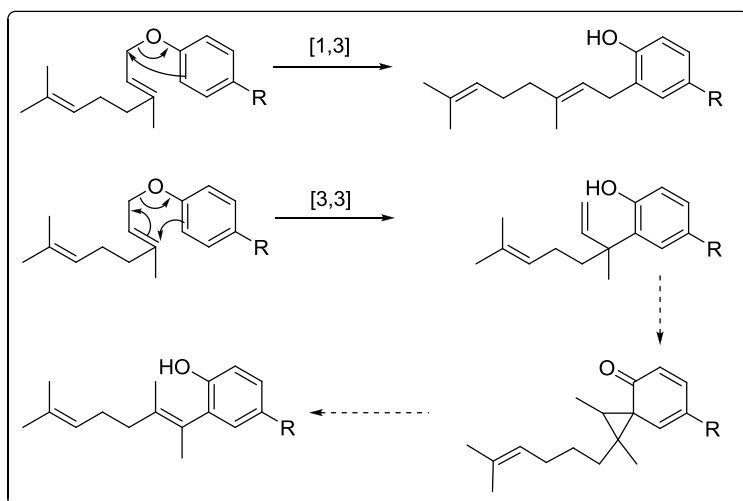
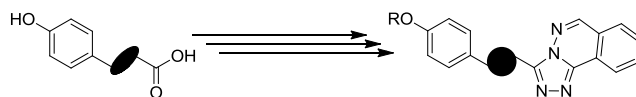


Schéma 55: Réarrangements sigmatropiques déjà observés dans le cas d'éthers arylgéranyliques.²⁶⁷

Par application de cette séquence faisant appel à deux étapes assistées par micro-ondes, nous avons pu préparer une petite série de sept dérivés triazolophthalazine équipés de résidus isoprényles (**Tableau 4**). Pour les composés farnésylés, les meilleurs rendements ont été obtenus pour le composé **255** dérivé de l'acide benzoïque (**entrée 3**) et les plus mauvais rendements pour les composés **254** et **256** (**entrées 2 et 4**). Cependant, il est à prendre en considération que la voie de synthèse du composé **254** contient une étape supplémentaire. Les fortes variations observées par rapport aux dérivés géranylés ne sont pas rationalisables : en effet, il apparaît que le composé **252** (**entrée 5**) a été obtenu avec un rendement comparable avec celui de son homologue farnésylé **253** (**entrée 1**) tandis que le composé **258** (**entrée 6**) a été obtenu avec un rendement deux fois inférieur à celui conduisant à son homologue farnésylé **255** (**entrée 3**). Cette variabilité des résultats a été attribuée à la qualité des différents lots de bromures de géranyle utilisés.

Il est à noter que le dérivé géranyle homologue du composé **256** (**entrée 4**) n'a pas été synthétisé par cette méthode et n'est donc pas présenté ici.



SERIE 3

Entrée	Produit	Rendement global (étapes)	Entrée	Produit	Rendement global (étapes)
1	 253	29 % (4)	5	 252	33 % (4)
2	 254	19 % (5)	6	 257	10 % (5)
3	 255	44 % (4)	7	 258	28 % (4)
4	 256	22 % (4)			

ger- : -CH₂CHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)₂

farn- : -CH₂[CHC(CH₃)CH₂CH₂]₂CHC(CH₃)₂

Tableau 4 : Obtention de triazolophthalazines *O*-géranylées ou *O*-farnésylées - -série 3.

c) Développement d'une nouvelle voie de synthèse de styryltriazoophthalazines.

(1) Synthèse de styryltriazoophthalazines porteuses de fonctions phénoliques libres.

En quête d'une plateforme de diversification nous permettant d'accéder de manière plus directe et plus efficace à des dérivés de type styryltriazoophthalazine, nous nous sommes concentrés sur la possibilité d'effectuer le couplage entre l'acide *p*-hydroxycinnamique et le chlorhydrate d'hydrazinophthalazine dans les conditions d'irradiation micro-ondes élaborées précédemment (Schéma 56).

Dans ces conditions et pour 100 mg d'acide *p*-hydroxycinnamique **227** dans 3.5 mL d'acétonitrile, la réaction s'opère effectivement pour fournir le squelette styryltriazoophthalazine monohydroxylé **259** avec un rendement de 69 %, ce rendement étant du même ordre de grandeur que lors du couplage des dérivés alkoxylés (Schéma 56). D'un point de vue pratique, le produit attendu **259** étant insoluble dans le

solvant de la réaction (acétonitrile), celui-ci a pu être récupéré par simple filtration rendant la réaction particulièrement attrayante.

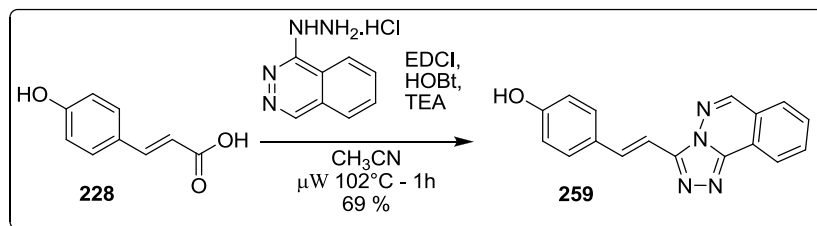


Schéma 56 : Obtention de la stryryltriazaophthalazine monohydroxylée **259** en une étape assistée par micro-ondes.

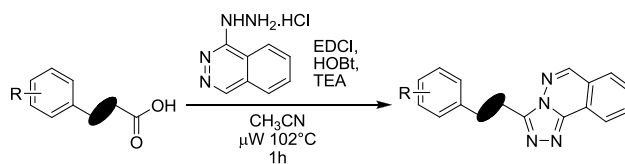
Nous avons alors appliqué ces conditions pour l'accès à une série de nouvelles triazaophthalazines dérivées de l'acide cinnamique et de l'acide benzoïque présentant une ou plusieurs fonctions phénols (**Tableau 5**). Chacun des neuf composés de cette série a été synthétisé en une seule étape à partir de l'acide carboxylique commercial et de l'hydrazinophthalazine avec des rendements entre 47 % et 69 %. Les rendements obtenus étant comparables à ceux obtenus précédemment lors de la constitution des séries 1, 2 et 3, il apparaît que la présence de ces phénols libres ne perturbe donc pas le bon déroulement de la réaction assistée par micro-ondes. Tout comme **259**, l'ensemble des dérivés phénoliques ainsi préparé a été isolé par simple filtration du milieu réactionnel.

De manière similaire aux séries 1 et 3, nous disposons ainsi de trois composés *para*-hydroxylés (*ie*, **259**, **260** et **261**) se distinguant par la nature de leur bras espaceur entre le noyau triazaophthalazine et le noyau *p*-hydroxyphényle. Les six autres composés de cette série présentent tous un groupement hydroxyle libre sur le noyau aromatique, soit en position *para* soit en position *mé*ta, ainsi qu'une substitution en α et/ou en α' de l'hydroxyle libre par une fonction hydroxyle ou méthoxyle.

Le composé dérivé de l'acide dihydrocinnamique **262** (**entrée 2**) a été obtenu avec un rendement de 47 %, à nouveau inférieur aux autres. Les autres composés ont quant à eux donné des rendements entre 54 % et 69 %, de bons rendements de 65 % ayant notamment été obtenus à partir de l'acide procatéchuïque **266** et à partir de l'acide gallique **267** (**entrées 8 et 9**), deux acides reconnus pour être prompts à l'oxydation.

Nous pensons également que de tels composés pourraient également posséder des propriétés antioxydantes leur conférant éventuellement des propriétés originales par rapport aux composés alkoxylés. En effet, de nombreux composés (poly)phénoliques sont reconnus pour leurs diverses actions biologiques bénéfiques,²⁶⁸ notamment pour leur action anti-inflammatoire,²⁶⁹ anti-cancéreuse²⁷⁰ et pour leur action préventive et curative des maladies cardiovasculaires²⁷¹ grâce à leur action antioxydante.

²⁶⁸ McCarthy, A.L., O'Callaghan, Y.C., Piggott, C.O., FitzGerald, R.J., O'Brien, N.M. *Proc. Nutr. Soc.*, 2006, 1-9.



SERIE 4

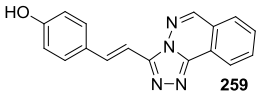
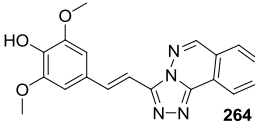
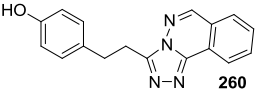
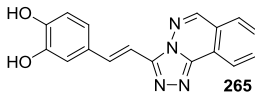
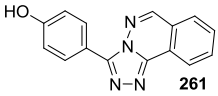
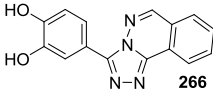
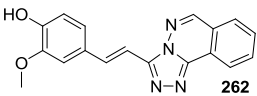
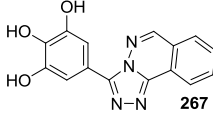
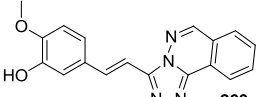
Entrée	Produit	Rendement	Entrée	Produit	Rendement
1		69 %	6		59 %
2		47 %	7		54 %
3		65 %	8		65 %
4		58 %	9		65 %
5		63 %			

Tableau 5 : Obtention en une étape assistée par micro-ondes de phényl- et styryltriazolophthalazines (poly)phénoliques en une étape assistée par micro-ondes – série 4.

(2) Utilisation de la styryltriazolophthalazine monophénolique **259** comme plateforme de diversification.

Les dérivés monophénoliques de la série 4, obtenus en une unique étape à partir de produits commerciaux, apparaissent comme des blocs faciles à fonctionnaliser par simple *O*-alkylation et constituent donc des plateformes de diversification prometteuses permettant d'envisager l'accès rapide à de nouveaux dérivés de type triazolophthalazine.

²⁶⁹ Nagasaka, R., Chotimarkorn, C., Shafiqul, I.M., Hori, M., Ozaki, H., Ushio, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2007**, 358, 615-619.

²⁷⁰ Yang, C.S., Landau, J.M., Huang, M.-T., Newmark, H.L. *Annu. Rev. Nutr.*, **2001**, 21, 381-406.

²⁷¹ Manach, C., Mazur, A., Scalbert, A. *Curr. Opin. Lipidol.*, **2005**, 16, 77-84.

De plus, cette réaction a pu être conduite à plus grosse échelle, jusqu'à 550 mg d'acide *p*-hydroxycinnamique ayant été engagés avec succès dans ces conditions. La seule limitation rencontrée est d'ordre purement technique, à savoir que nous ne disposons pas au laboratoire de réacteur micro-ondes pouvant contenir un volume supérieur à 20 mL. Pour synthétiser des quantités plus importantes de matière, nous avons dû nous résoudre à irradier en série plusieurs réacteurs puis regrouper les bruts réactionnels avant traitement.

Afin de comparer cette nouvelle voie de synthèse à celle utilisée pour réaliser la série 3 (Schéma 54), nous avons comparé les résultats obtenus dans le cas du dérivé *p*-géranyloxystyriltriazolophthalazine **252** précisément synthétisé selon les deux voies à partir du même acide *p*-hydroxycinnamique commercial **227** (Schéma 57).

La première voie permet d'obtenir le produit désiré en quatre étapes avec un rendement global de 33 %. La seconde voie permet d'obtenir le produit désiré en seulement deux étapes avec un rendement global de 39 %. Même si les rendements globaux sont équivalents, le gain de temps au niveau opératoire (2 étapes contre 4) valide la nette supériorité de la deuxième voie sur la première.

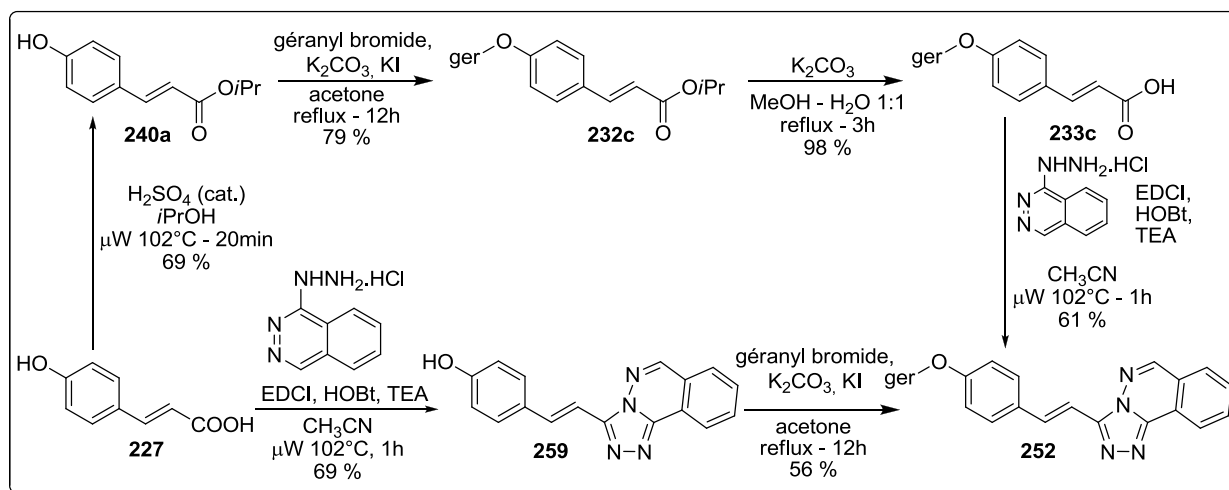


Schéma 57 : Comparaison entre les deux voies mises au point : l'exemple du géranyloxystyriltriazolophthalazine **252**.

Nous disposons maintenant d'une voie de synthèse simple, rapide et efficace pour accéder à des dérivés alkoxystyriltriazolophthalazines en seulement deux étapes (Schéma 58). De plus, la phase de diversification a lieu ici lors de la dernière étape de la séquence, corrigeant ainsi le troisième point de récrimination de l'ancienne voie de synthèse (voir page 112).

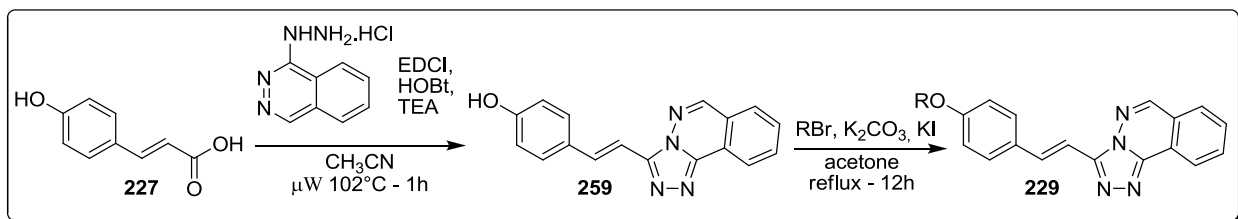
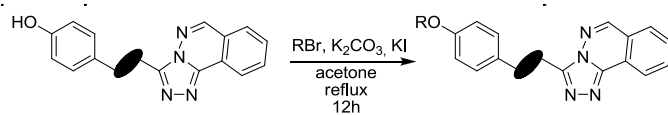


Schéma 58 : Nouvelle voie en deux étapes pour l'élaboration d'une librairie de nouveaux dérivés alkoxystyryltriazolophthalazines.

Cette nouvelle voie de synthèse a été mise à profit pour constituer une petite librairie de neuf dérivés alkoxystyryltriazolophthalazines incluant le dérivé *p*-géranyloxystryryltriazolophthalazine **252** (Tableau 6, entrée 1) auxquels s'ajoute le dérivé *p*-géranyloxydihydrostryryltriazolophthalazine **268** (entrée 2). Les rendements sont systématiquement meilleurs dans les cas des résidus alkyles saturés par rapport aux résidus alkyles insaturés (entrées 1 vs 3 et entrées 4 vs 5), ce qui est à nouveau imputable à des dégradations des agents alkylants et des produits de réaction.

Les entrées 1-6 correspondent à des composés alkoxylés dans la continuité de ceux déjà synthétisés avec la série 2, les composés **252**, **230** et **271** (entrées 1, 4 et 6) ayant été synthétisés précédemment.²⁵⁷ Les composés **272** et **273** (entrées 7 et 8) ont été synthétisés à la fois pour l'évaluation de leurs propriétés biologiques mais également pour permettre l'accès à de nouvelles séries par la suite, par exemple par une réaction de cycloaddition de Huisgen.



SERIE 5

Entrée	Produit	Rendement
1	252	56 %
2	268	53 %
3	269	82 %
4	230	66 %
5	270	85 %
6	271	46 %
7	272	88 %
8	273	61 %
9	274	60 %

Tableau 6 : Obtention d'alkoxystyryltriaryltriazolophthalazines en deux étapes à partir de l'acide *p*-hydroxycinnamique – série 5.

(3) Obtention d'une plateforme de diversification cyclopropyle dérivée de la *p*-hydroxystyryltriazoophthalazine **259**.

La voie de synthèse en deux étapes de dérivés triazolophthalazines ne peut pas être directement appliquée à la synthèse de bibliothèques de dérivés cyclopropylés. En effet, les conditions de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky sont incompatibles avec la présence d'un phénol libre à cause des conditions basiques nécessaires au bon déroulement de la réaction.

Afin de disposer d'une plateforme de diversification possédant un phénol libre et équipée d'un motif phénylcyclopropyle, nous avons opté pour une protection temporaire du phénol sous forme d'éther de méthoxyméthyle en utilisant le chlorure de méthoxyméthyle (MOMCl) comme agent de protection. La séquence réactionnelle est largement inspirée de l'ancienne voie de synthèse (Schéma 59).

Après estérification assistée par micro-ondes de la fonction de l'acide *p*-hydroxycinnamique à l'isopropanol avec un bon rendement de 80 %, la fonction phénol est protégée sous forme d'éther de méthoxyméthyle par réaction avec le MOMCl en présence de K_2CO_3 au reflux de l'acétone, conduisant au composé **275** avec un bon rendement de 84 %. La cyclopropanation de la double liaison par l'ylure de Corey comme décrit précédemment conduit au composé **276** avec un rendement convenable de 68 %. Après saponification, l'acide carboxylique **277** est engagé dans le couplage cyclisant avec le chlorhydrate d'hydrazinophthalazine en présence d'EDCI, HOBt et TEA sous irradiation micro-ondes pour donner le dérivé triazolophthalazine **278** avec un bon rendement de 78 %. L'hydrolyse de **278** en conditions acides dans l'isopropanol à chaud conduit finalement au produit phénol libre **279** désiré avec un très bon rendement de 89 %.

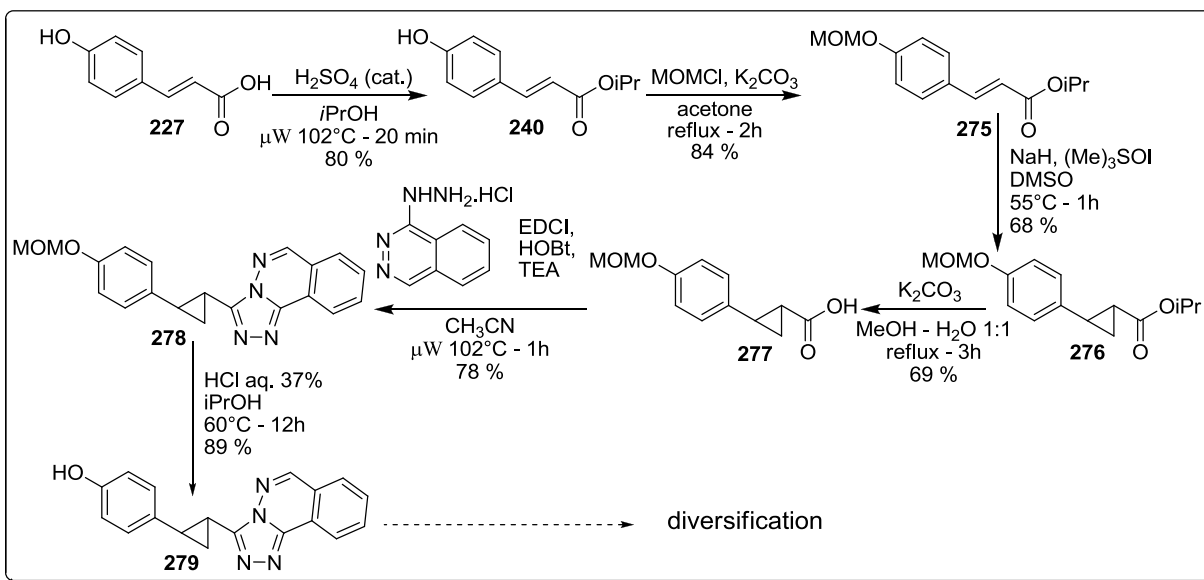


Schéma 59 : Obtention d'une plateforme de type triazolophthalazine cyclopropylée possédant une fonction phénolique.

Nous avons obtenu la plateforme de diversification **279** en 6 étapes avec un rendement global de 21 % selon une procédure simple. Des campagnes de diversification de ce composé sont à envisager par la suite.

Ce produit sera également testé pour ses propriétés biologiques comme les autres composés de la série de triazolophthalazines portant un phénol libre (série 4), de même que le composé protégé **278**.

En suivant la même voie de synthèse mais en utilisant l'acide 3,4-dihydroxycinnamique **280**, nous avons pu synthétiser le composé **281** dont le clivage des groupements MOM nous a permis d'obtenir le composé à motif catéchol **282** avec un rendement plus faible de 41 % (**Schéma 60**).

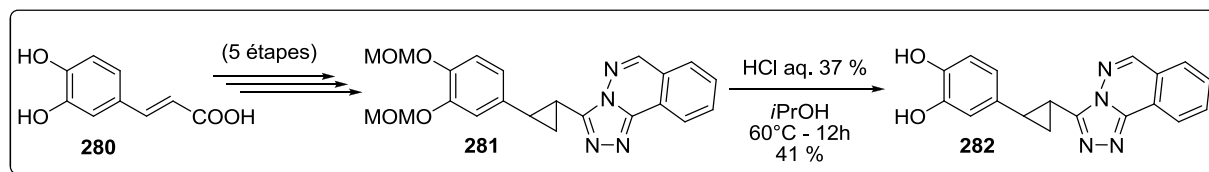


Schéma 60 : Obtention du composé catécholique **282**.

d) Bilan

Mes travaux de synthèse présentés dans cette partie m'ont ainsi permis de constituer une collection d'une quarantaine de composés à base triazolophthalazine prêts à être évalués pour leurs activités biologiques. L'ensemble des composés à disposition est résumé sur la figure suivante (**Figure 60**).

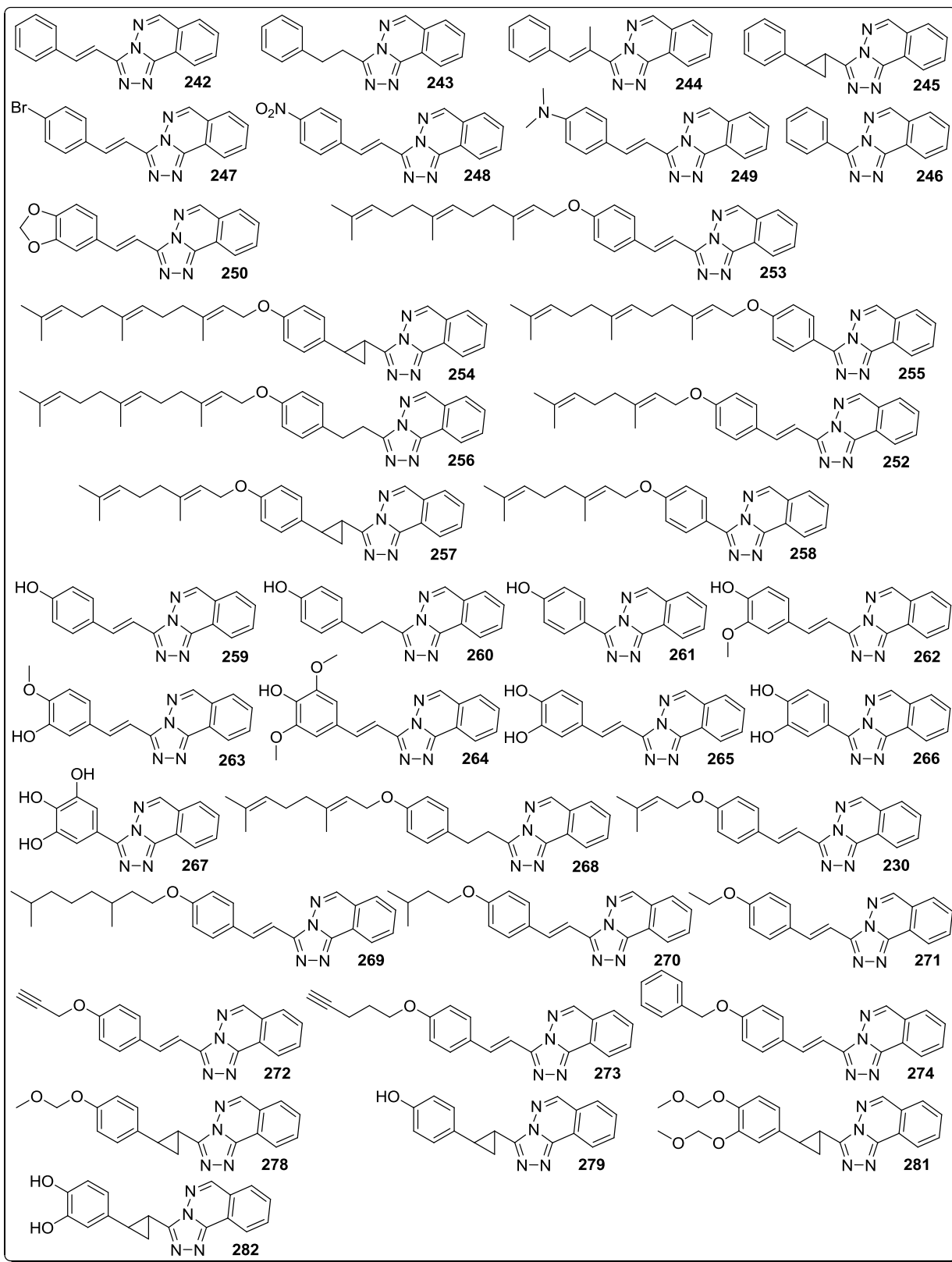


Figure 60 : Compilation de l'ensemble des composés des à base triazolo[4,3-b]pyridazine à disposition pour évaluation biologique.

2. Evaluation de l'activité antimycobactérienne des composés triazolophthalazine

Grâce à plusieurs collaborations en France, en Italie et en Angleterre, nous avons pu évaluer le potentiel antituberculeux de nos composés vis-à-vis de *M. tuberculosis*.

a) Historique et résultats antérieurs

(1) Détermination de la CMI

Le premier test effectué sur des composés conçus pour leur activité antibactérienne (y compris antimycobactérienne) est la détermination de la Concentration Minimale d'Inhibition (CMI) sur souche standard. Dans le cas de *M. tuberculosis*, la souche la plus communément employée est la souche H₃₇Rv.

La souche H₃₇ isolée en 1905 par Baldwin,²⁷² a été discontinuée en 1934, après avoir été dissociée en une souche virulente (H₃₇Rv) et une souche avirulente (H₃₇Ra).²⁷³ Depuis lors, un isolat de H₃₇Rv et un isolat de H₃₇Ra sont maintenus à l'Institut Trudeau auxquels ont depuis été ajoutés 18 variants résistants aux drogues. La souche H₃₇Rv est la souche la plus étudiée et la mieux caractérisée, son génome complet ayant été séquencé en 1998.²⁷⁴ Son emploi pour la détermination de CMI est quasiment systématique. Cependant, de tels résultats dépendant fortement du manipulateur et des conditions, il convient généralement de réaliser un standard avec l'INH ou la RIF.

La première campagne de tests biologiques, conduite à Toulouse, au sein de l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS, CNRS UMR5089) grâce à une collaboration avec l'équipe du Dr. Daffe, avait permis de montrer pour la première fois l'activité de composés styryltriazolophthalazine sur H₃₇Rv (**Tableau 7**).²⁵⁷ Le composé **230 (entrée 5)** a également été testé vis-à-vis de deux souches résistantes à l'INH : la souche MY5165, porteuse d'une mutation sur le gène codant pour l'InhA, et la souche 1400, porteuse d'une mutation sur le gène codant pour *kat G*.

²⁷² Steenken, W.Jr., Gardner, L.U. *Am. Rev. Tuberc.*, **1946**, *54*, 62-66.

²⁷³ Bifani, P., Moghazeh, S., Shopsis, B., Driscoll, J., Ravikovitch, A., Kreiswirth, B.N. *J. Clin. Microbiol.* **2000**, *38*, 3200-3204.

²⁷⁴ Cole, S.T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S.V., Eiglmeier, K., Gas, S., Barry, C.E.3rd, Tekaia, F., Badcock, K., Basham, D., Brown, D., Chillingworth, T., Connor, R., Davies, R., Devlin, K., Feltwell, T., Gentles, S., Hamlin, N., Holroyd, S., Hornsby, T., Jagels, K., Krogh, A., McLean, J., Moule, S., Murphy, L., Oliver, K., Osborne, J., Quail, M.A., Rajandream, M.-A., Rogers, J., Rutter, S., Seeger, K., Skelton, J., Squares, R., Squares, S., Sulston, J.E., Taylor, K., Withehead, S., Borell, B.G. *Nature*, **1998**, *393*, 537-544.

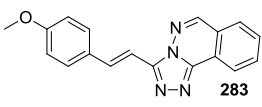
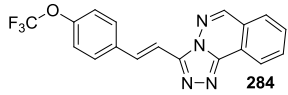
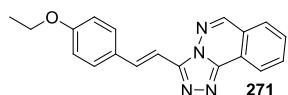
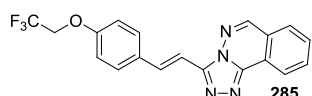
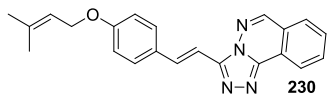
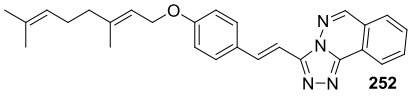
Entrée	Produit	CMI H ₃₇ Rv μg.mL ⁻¹ (μM)
1	 283	16 (53)
2	 284	250 (702)
3	 271	12 (39)
4	 285	63 (170)
5	 230	0.5 (1.4)
6	 252	8 (19)

Tableau 7 : Premiers résultats antituberculeux de composés styryltriazo[phthalazine].²⁵⁷

(2) Inhibition de la biosynthèse des acides mycoliques

Des essais ont été réalisés au sein de l'équipe du Dr. Daffe pour évaluer l'impact du squelette triazo[phthalazine sur la biosynthèse des acides mycoliques.²⁵⁷

Après avoir incubé en présence du composé à tester et d'un marqueur radioactif permettant de suivre la biosynthèse des acides gras ([1-¹⁴C] acétate), la mycobactérie est lysée. Les lipides sont récupérés par extraction puis analysés par CCM et révélés par autoradiographie. Une comparaison des R_f avec la littérature²⁷⁵ permet d'identifier la présence ou non d'acides mycoliques.

Ces essais ont montré que le composé **230** n'inhibait pas la biosynthèse des acides mycoliques et donc que le mode d'action était encore à élucider.

²⁷⁵ Laval, F., Haites, R., Movahedzadeh, F., Lemassu, A., Wong, C.Y., Stoker, N., Billman-Jacobe, H., Daffé, M. J. *Biol. Chem.*, **2008**, 283, 1419-1427.

b) Détermination de la CMI des nouveaux composés triazolophthalazine antimycobactériens

Par la suite, les déterminations de CMI ont été conduites à Pavie, Italie, au sein du groupe de Biologie Moléculaire du Département Biologie et Biotechnologie, grâce à une collaboration avec l'équipe du Dr. Pasca.

Etant conscients de la grande variabilité pouvant apparaître entre des résultats issus de deux laboratoires différents dû à de petites différences dans les protocoles, nous avons jugé utile de comparer les résultats obtenus. Dans ce but, les composés **230**, **286** et **252** ainsi que l'INH, déjà évalués par nos collaborateurs de Toulouse, ont à nouveau été évalués par nos collaborateurs de Pavie. Les résultats obtenus sont regroupés dans le **tableau 8**. Les résultats observés sont du même ordre de grandeur et donc comparables. La seule exception notable concerne le composé **252 (entrée 3)** qui a montré une bonne activité dans les conditions de test utilisées à Pavie.

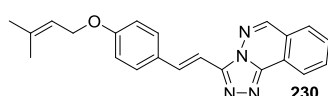
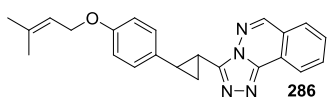
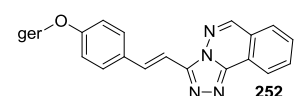
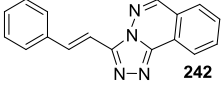
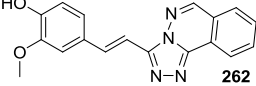
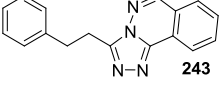
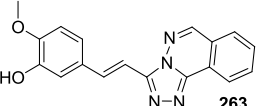
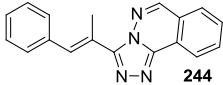
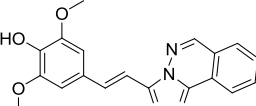
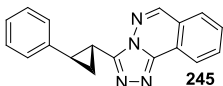
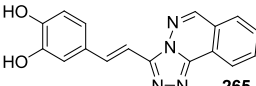
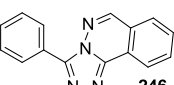
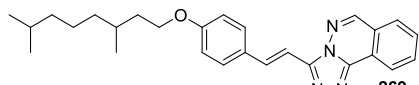
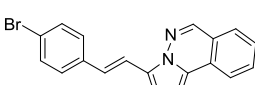
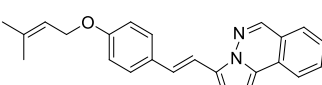
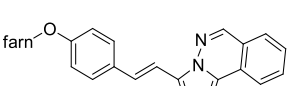
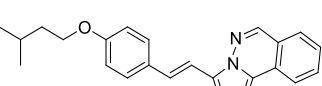
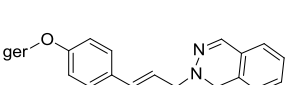
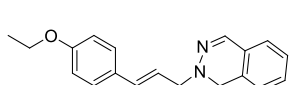
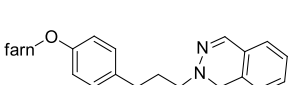
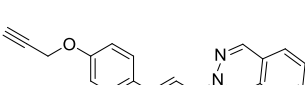
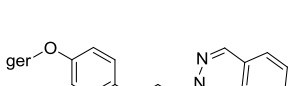
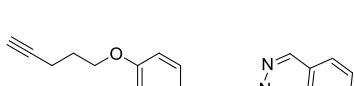
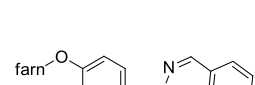
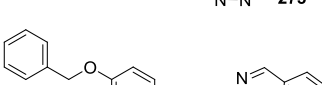
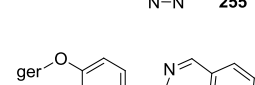
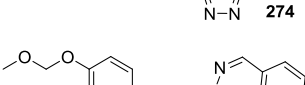
Entrée	Produit	Conditions TOULOUSE	Conditions PAVIE
		CMI H ₃₇ Rv μg.mL ⁻¹ (μM)	CMI H ₃₇ Rv μg.mL ⁻¹ (μM)
1	 230	0.5 (1.4)	1 (2.8)
2	 286	7.8 (21)	16 (43.2)
2	 252	8 (19)	0.5 (1.2)
3	INH	0.1 (0.6)	0.05 (0.3)

Tableau 8 : Variabilité des résultats entre Toulouse et Pavie.

31 composés issus de nos séries de triazolophthalazine ont ainsi été évalués pour leur potentielle action antituberculeuse et les résultats ont été regroupés dans le **Tableau 9**.

Entrée	Produit	CMI H ₃₇ Rv µg.mL ⁻¹ (µM)	Entrée	Produit	CMI H ₃₇ Rv µg.mL ⁻¹ (µM)
1		> 4 (> 14.7)	17		> 4 (> 12.6)
2		> 4 (> 14.6)	18		> 4 (> 12.6)
3		> 4 (> 14.0)	19		> 4 (> 11,5)
4		> 4 (> 14.0)	20		> 4 (> 13.1)
5		> 4 (> 16.3)	21		> 4 (> 9.3)
6		4 (11.4)	22		1 (2.8)
7		> 4 (> 8.1)	23		> 4 (> 11.2)
8		0.5 (1.2)	24		6 (19.0)
9		> 4 (> 8.6)	25		> 4 (> 12,3)
10		> 4 (> 9.4)	26		> 4 (> 11.3)
11		4 (8.6)	27		> 4 (> 10.5)
12		> 4 (> 10.0)	28		> 4 (> 11.5)

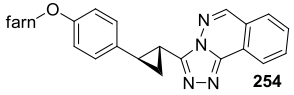
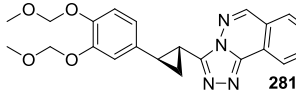
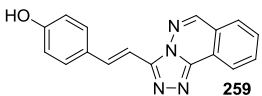
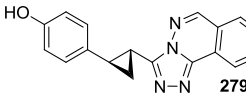
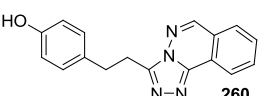
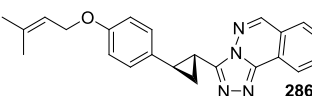
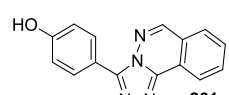
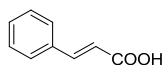
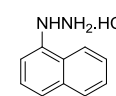
13		2 (3.9)	29		> 4 (> 9.8)
14		> 4 (> 13.9)	30		>4 (>13.3)
15		> 4 (> 13.8)	31		16 (43.2)
16		> 4 (> 15.3)			
32		> 4 (> 27)	34	INH 101	0.05 (0.29)
33		> 4 (> 20.5)	35	ETH 105	1 (6.02)

Tableau 9 : Evaluation antituberculeuse de dérivés triazolophthalazines de nos bibliothèques vis-à-vis de H₃₇R_v.

Les composés issus de la série 1 (**entrées 1-5**) n'ont pas montré d'activité antimycobactérienne significative. Le composé **247** (**entrée 6**) issu de la série 2 a montré une activité prometteuse avec une CMI de 4 µg/mL. Les **entrées 7-13** correspondent aux composés issus de la série 3, parmi lesquels les composés **252** (**entrée 8**), **255** (**entrée 11**) et **254** (**entrée 13**) ont montré une activité intéressante. Les composés issus de la série 4 (**entrées 14-20**) n'ont pas montré d'activité significative. Parmi les composés de la série 5 (**entrées 21-27**), seul le composé **230** (**entrée 22**), déjà identifié, a démontré des propriétés antimycobactériennes prometteuses avec une CMI de 1 µg/mL.

Pour des raisons de clarté, nous avons regroupé dans le **Tableau 10** les composés présentant une CMI inférieure ou égale à 4 µg/mL.

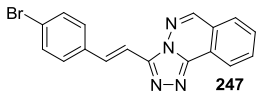
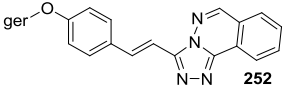
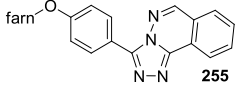
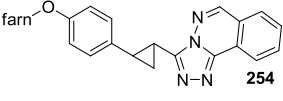
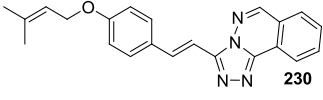
Entrée	Produit	CMI H ₃₇ Rv μg.mL ⁻¹ (μM)
1	 247	4 (11.4)
2	 252	0.5 (1.2)
3	 255	4 (8.6)
4	 254	2 (3.9)
5	 230	1 (2.8)

Tableau 10: Composés d'intérêt issus de nos séries vis-à-vis de la souche H₃₇Rv.

Les quatre composés originaux identifiés comme actifs, à savoir les composés **247**, **252**, **255** et **254**, ont été testés vis-à-vis de différentes souches résistantes isolés à l'hôpital de Sondalo (Italie). Les CMI déterminées au cours de ce test sont regroupées dans le **tableau 11**. Par ailleurs, la cytotoxicité de ces composés a été évaluée vis-à-vis de cellules HCT116 ou THP-1 afin de pouvoir déterminer l'indice de sélectivité IS.

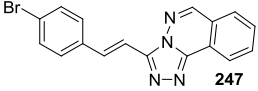
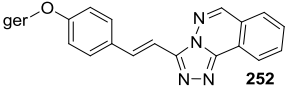
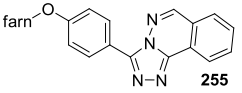
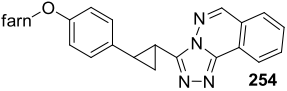
Les quatre composés présentent rigoureusement la même CMI vis-à-vis de la souche sensible et vis-à-vis de trois souches résistantes à notre disposition, suggérant qu'ils agissent selon un mode d'action différent des médicaments auxquels ces souches sont résistantes (streptomycine, INH, RIF, ETB, PZA, ETH, capréomycine). De plus, tous ces composés présentent un IS très encourageant. Ces résultats font de nos composés des candidats prometteurs pour le développement de nouveaux leads pour le traitement de la tuberculose.

Cependant, nos composés présentent un logP relativement élevé, ce qui risque d'être un handicap à l'administration et au passage de membranes cellulaires *ex vivo*. En effet, selon la « règle des 5 » de Lipinsky,²⁷⁶ les composés dont le logP est supérieur à 5 risquent de présenter des problèmes de perméation. En effet, des composés trop lipophiles (logP > 5) s'accumulent dans la peau et les tissus

²⁷⁶ Lipinsky, C.A., Lombardo, F., Dominy, B., W., Feeney, P.J. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **1997**, *23*, 3-25.

adipeux, responsable d'un temps de demi-vie du composé extrêmement long entraînant l'apparition d'effets secondaires indésirables.²⁷⁷

En effet, parmi les composés identifiés, seul le composé **247** (tableau 11, entrée 1) a un logP inférieur à 5 (logP = 4.93).

Entrée	Produit	CMI IC1 ^a µg.mL ⁻¹ (µM)	CMI IC2 ^b µg.mL ⁻¹ (M)	CMI IC3 ^c µg.mL ⁻¹ (µM)	Cytotoxicité µM	IS	logP
1	 247	4 (11.4)	4 (11.4)	4 (11.4)	> 100 ^d	> 8.7	4.93
2	 252	0.5 (1.2)	0.5 (1.2)	0.5 (1.2)	> 250 ^e	> 208	6.74
3	 255	4 (8.6)	4 (8.6)	4 (8.6)	> 100 ^d	> 11.6	7.47
4	 254	2 (3.9)	2 (3.9)	2 (3.9)	> 100 ^d	> 25.6	8.17

^aIsolat clinique n°1 : résistant à la streptomycine, isoniazide, rifampicine, éthambutol ; ^bIsolat clinique n°2 : résistant à la streptomycine, isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide, éthionamide, capréomycine ; ^cIsolat clinique n°3 : streptomycine, isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide, éthionamide ; ^dÉvalué vis-à-vis de cellules HCT116 grâce à la collaboration avec l'équipe du Pr. Ducommun ; ^eÉvalué vis-à-vis de cellules THP-1 grâce à la collaboration avec l'équipe du Dr. Daffé.²⁵⁷

Tableau 11 : CMI vis-à-vis d'isolats cliniques MDR.

c) Essais d'identification de la cible

Disposant de nouveaux composés très prometteurs vis-à-vis de souches sensibles et résistantes de *M.tuberculosis*, nous sommes fortement intéressés par l'identification de leur cible et leur mode d'action.

(1) Inhibition de l'arylamine N-acétyltransférase (NAT)

Les arylamines N-acétyltransférases (NAT) sont des enzymes cytoplasmiques capables d'acétyler des arylamines ou des arylhydrazines pour former l'acétylamide correspondant.²⁷⁸

²⁷⁷ Zhang, D., Lu, Y., Liu, K., Liu, B., Wang, J., Zhang, G., Zhang, H., Liu, Y., Wang, B., Zheng, M., Fu, L., Hou, Y., Gong, N., Lv, Y., Li, C., Cooper, C.B., Upton, A.M., Yin, D., Ma, Z., Huang, H. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 8409-8417.

Rapidement après le début de son utilisation pour lutter contre la tuberculose, il a été montré que l'INH était en partie désactivé *in vivo* chez l'homme par l'enzyme NAT2, une des deux isoformes humaines de la NAT, cette acétylation étant en compétition avec l'activation sous forme de radical par *katG*.

La NAT est également présente chez les représentants du genre *Mycobacterium*. Il a été montré qu'une surexpression du gène *nat* codant pour la NAT chez *M. tuberculosis* (TBNAT) entraînait une augmentation drastique de la résistance à l'INH, démontrant ainsi que cette enzyme participe à l'inactivation de l'INH dans la mycobactérie et réduit donc l'efficacité thérapeutique de l'INH.²⁷⁹ Des études complémentaires menées au sein de la même équipe ont permis de montrer qu'à l'inverse, une suppression du gène *nat* chez *M. bovis* altérait la morphologie des bactéries et la composition de leur paroi cellulaire. Cette suppression entraîne notamment une perturbation de la biosynthèse des acides mycoliques, cible de INH, et augmente la sensibilité vis-à-vis de la perméabilité aux antibiotiques.²⁸⁰ Cette constatation fait de la TBNAT une nouvelle cible thérapeutique pour lutter contre la tuberculose.²⁸¹

Au cours d'études visant à déterminer la structure du site actif de la TBNAT, Abuhhammad *et al.* ont montré que l'hydrazinophthalazine **228** pénétrait dans le cycle catalytique de NAT, subissait une acylation et cyclisait spontanément pour former la 3-méthyltriazolo[3,4-a]phthalazine **287**.²⁸² Ce dérivé a été largement décrit comme un des principaux métabolites de l'hydralazine.²⁸³ Il pourrait être envisageable que nos composés se positionnent dans le site catalytique par leur noyau polycyclique triazolophthalazine et inhibent l'enzyme.

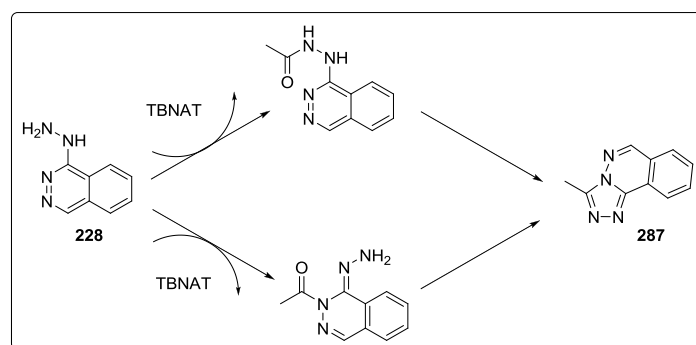


Figure 61 : Métabolisation de l'hydralazine par acylation due à TBNAT.²⁸¹

²⁷⁸ Weber, W.W., Hein, D.W. *Pharmacol. Rev.*, **1985**, *37*, 25-79.

²⁷⁹ Payton, M., Auty, R., Delgoda, R., Everett, M., Sim, E. *J. Bacteriol.*, **1999**, *181*, 1343-1347.

²⁸⁰ Bhakta, S., Besra, G.S., Upton, A.M., Parish, T., Sholto-Douglas-Vernon, C., Gibson, K.J.C., Knutton, S., Gordon, S., da Silva, R.P., Anderton, M.C., Sim, E. *J. Exp. Med.*, **2004**, *199*, 1191-1199.

²⁸¹ Westwood, I.M., Bhakta, S., Russell, A.J., Fullham, E., Anderton, M.C., Kawamura, A., Mulvaney, A.W., Vickers, R.J., Bhowruth, V., Besra, G.S., Lalvani, A., Davies, S.G., Sim, E. *Protein & Cell*, **2010**, *1*, 82-95.

²⁸² Abuhhammad, A.M., Lowe, E.D., Fullam, E., Noble, M., Garman, E.F., Sim, E. *Protein & Cell*, **2010**, *1*, 384-392.

²⁸³ Zak, S.B., Gillerman, T.G., Karliner, J., Lukas, G. *J. Med. Chem.*, **1974**, *17*, 381-382.

Grâce à une collaboration avec l'équipe du Pr. Sim du département de Pharmacologie de l'Université d'Oxford, nous avons pu tester le potentiel inhibiteur de nos composés vis-à-vis de la NAT, ceci afin de déterminer si tel était leur mode d'action. Les composés ont été testés comme inhibiteurs de la NAT de *M. marinum* et de la TBNAT à une concentration de 25 μ M. Le composé 19H11 est un inhibiteur de NAT découvert par l'équipe du P. Sim au cours de leurs travaux antérieurs et servant ici de contrôle positif.

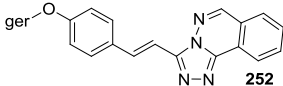
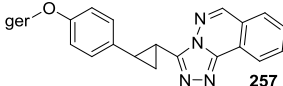
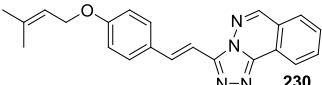
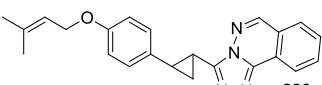
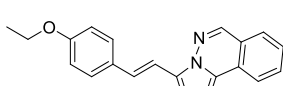
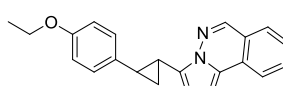
Entrée	Produit	% inhibition	
		TBNAT (25 μ M)	MMNAT (25 μ M)
1	 252	8.4 +/- 2.5	1 +/- 2.5
2	 257	1.8 +/- 4.3	12.4 +/- 0.4
3	 230	14.5 +/- 1.6	-3.1 +/- 6
4	 286	6 +/- 1	16.9 +/- 0.1
5	 271	-1 +/- 5.5	-2.4 +/- 0.6
6	 288	23.5 +/- 2.5	8.9 +/- 4.7
7	19H11 (contrôle positif)	99.4 +/- 0.8	101.1 +/- 0

Tableau 12 : Evaluation de l'activité inhibitrice vis-à-vis de TBNAT et MMNAT d'une sélection de composés issues de nos séries.

Les activités des composés testés sont faibles dans les conditions de l'étude (Tableau 12). Pourtant, le composé **286** (entrée **4**) a montré une inhibition prometteuse de 16.9 % de MMNAT et les composés **230** et **288** (entrées **3** et **6**) ont montré une inhibition de TBNAT de 14.5 % et 23.5 %. A première vue, en comparant les activités des composés **257**, **286** et **288** (entrées **2**, **4** et **6**) contre TBNAT il apparaît qu'un allongement de la chaîne alkoxyyle entraîne une diminution de l'inhibition de l'enzyme.

Ces résultats ne nous permettent pas d'exclure l'inhibition de NAT comme un mode d'action potentiel de nos composés et des études complémentaires, menées sur une sélection plus large de composés, permettra de déterminer l'influence de la substitution sur l'activité inhibitrice.

(2) Génération de souches mutantes

La dernière approche envisagée pour déterminer la cible de nos composés a été d'étudier les modifications génétiques chez des mutants spontanément générés par culture sous pression de sélection.

Basée sur la méthode de Luria et Delbrück permettant d'obtenir des bactéries résistantes aux virus²⁸⁴, l'incubation de *M. tuberculosis* dans un milieu contenant un composé auquel la mycobactérie est sensible, permet d'obtenir des mutants résistants. Une analyse génétique des mutations peut permettre de déterminer la cible thérapeutique et/ou le mode de résistance aux traitements. Cette démarche a été utilisée pour déterminer les cibles de la streptomycine²⁸⁵, de la RIF²⁸⁶, des fluoroquinolones¹⁸¹ et de la plupart des composés actuellement en essais cliniques (voir pages 78 à 84).

Pour ce faire, des souches sensibles de mycobactérie (H₃₇Rv) sont incubées dans un milieu de culture contenant la drogue d'intérêt à concentration comprise entre 5 et 20 fois la CMI. Des mutants spontanés, résistants au composé, sont isolés et leur résistance est vérifiée. L'ADN de ces mutants est extrait, amplifié puis séquencé. Les mutations responsables de la résistance sont identifiées *in silico* puis validées par séquençage selon la méthode de Sanger.²⁸⁷ Les mutations génétiques observées codent pour des cibles cellulaires et le mécanisme de résistance peut alors être vérifié par des méthodes biochimiques et/ou par co-cristallisation de la cible native avec le composé.

Nous avons choisi d'utiliser le composé **252** comme drogue modèle. Ces travaux ont été conduits à Pavie, Italie, au sein du groupe de Biologie Moléculaire du Département Biologie et Biotechnologie, grâce à la collaboration déjà évoquée avec l'équipe du Dr. Pasca.

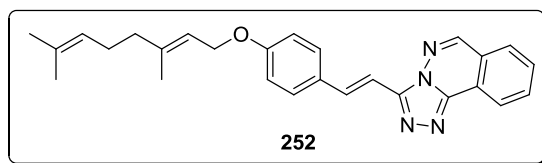


Figure 62 : Rappel de la structure du composé 252 sélectionné pour les essais de génération de souches mutantes.

Malheureusement, les premiers essais n'ont pas permis d'obtenir la génération de colonies de mutants suffisamment stables pour être amplifiées puis séquencées génétiquement. Ceci est dû aux

²⁸⁴ Luria, S.E., Delbrück, M. *Genetics*, **1943**, *28*, 491-511.

²⁸⁵ Meier, A., Kirschner, P., Bange, F.C., Vogel, U., Böttger, E.C. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1994**, *38*, 228-233.

²⁸⁶ Morlock, G.P., Plikaytis, B.B., Crawford, J.T. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000**, *44*, 3298-3301.

²⁸⁷ Sanger, F., Nicklen, S., Coulson, A.R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1977**, *74*, 5463-5467.

faibles taux de mutation de *M. tuberculosis* en comparaison avec les autres bactéries/mycètes. Les efforts se poursuivent actuellement pour trouver des conditions adéquates. Une piste envisagée est d'utiliser le dérivé bromé **247** à la place de **252**. Celui-ci présente certes une activité antimycobactérienne inférieure au composé utilisé premièrement (CMI 4 µg/mL contre 0.5 µg/mL) mais, du fait de sa lipophilie nettement plus faible (logP 4.93 contre 6.74), pourrait s'avérer moins délétère dans les conditions de culture sous pression de sélection pour les mycobactéries et ainsi générer plus facilement des mutants résistants.

3. Autres activités biologiques

a) *Activité cytotoxique*

Suite aux travaux déjà évoqués de notre équipe sur les propriétés anticancéreuses des dérivés styrylriazolophthalazine substitués par un groupe cyclopropyle,²⁵⁸ nous avons souhaité évaluer la cytotoxicité d'une sélection de nos composés. Ces tests ont pu être réalisés au sein de l'Institut de Technologie Avancée en sciences du Vivant (ITAV, CNRS USR3505) à Toulouse, France, grâce à une collaboration avec l'équipe du Pr. Ducommun.

A ce jour, 21 composés ont été testés vis-à-vis de cellules de cancer du côlon humaines (HCT116) à une concentration maximale de 100 µM. Les résultats ont été regroupés dans le **Tableau 13**. À l'image des résultats obtenus pour la toxicité des composés présentés précédemment pour leur activité antimycobactérienne, la majorité des composés n'ont pas montré d'effet cytotoxique à la concentration maximale utilisée à l'exception du composé **286** précédemment identifié, et des composés originaux **253** et **270**.

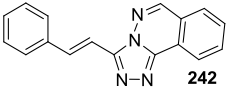
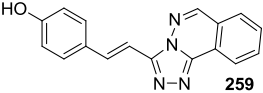
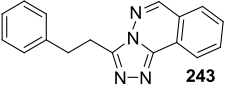
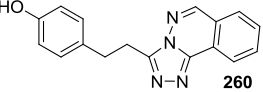
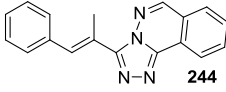
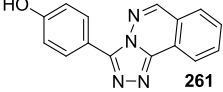
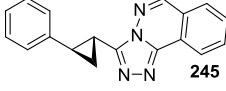
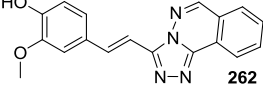
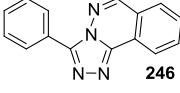
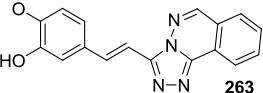
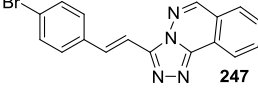
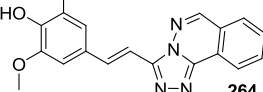
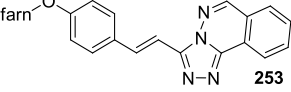
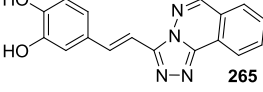
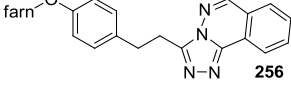
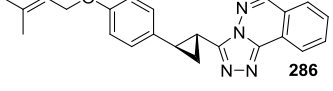
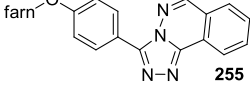
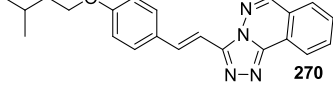
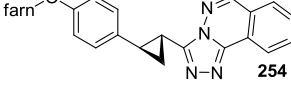
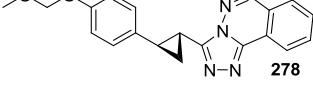
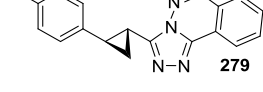
Entrée	Produit	IC ₅₀ HCT116 μM	Entrée	Produit	IC ₅₀ HCT116 μM
1		> 100	11		> 100
2		> 100	12		> 100
3		> 100	13		> 100
4		> 100	14		> 100
5		> 100	15		> 100
6		> 100	16		> 100
7		21	17		> 100
8		> 100	18		54
9		> 100	19		53
10		> 100	20		> 100
			21		> 100

Tableau 13 : Activité cytotoxique d'une sélection de nos composés vis-à-vis de cellules HCT116.

Ces résultats montrent que les dérivés cyclopropyles ne sont pas de manière systématique plus cytotoxiques que les autres dérivés. Nous avons en effet observé des composés cyclopropyles moins efficaces que d'autres composés structurellement comparables et analogues (**entrées 7 vs 10**).

Il est par ailleurs intéressant de noter que les trois composés identifiés ici pour leur activité cytotoxique (**entrées 7, 18 et 19**) ne présentent pas d'activité contre la tuberculose (**Tableau 10, entrée 7, 23 et 31**).

Ces trois composés ont également été testés vis-à-vis de deux lignées cellulaires additionnelles, à savoir des cellules d'ostéosarcome humain (U2OS) et des fibroblastes humains non-cancéreux (GM637h) (**Tableau 14**).

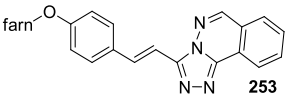
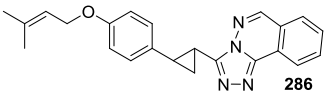
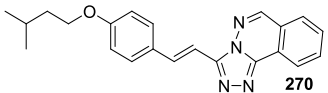
Entrée	Produit	IC ₅₀ HCT116 μM	IC ₅₀ U2OS μM	IC ₅₀ GM637h μM
1	 253	21	16	24
2	 286	54	30	49
3	 270	53	42	59

Tableau 14 : Activité cytotoxique des trois composés identifiés vis-à-vis de cellules HCT116, U2OS et GM637h.

Le composé **253** (**entrée 1**) est le composé le plus actif de tous les composés de type triazolophthalazine que nous ayons testé jusqu'à présent, avec une IC₅₀ de 16 μM.

Dans la grande majorité, les composés triazolophthalazines que nous avons développés ne présentent pas d'activité cytotoxique importante. Les activités cytotoxiques des composés **253**, **286** et **270**, bien qu'encourageantes, restent bien en deçà des valeurs attendues pour des composés cytotoxiques efficaces (ordre de grandeur du nM).

b) Activité antiathérogène

L'athérosclérose est la principale cause d'infarctus et de maladies cardiaques et donc par conséquent une des principales causes de mortalité mondiale.²⁸⁸ L'athérosclérose est une maladie progressive qui se caractérise par l'accumulation subendothéliale de lipides extracellulaires formant une plaque fibreuse obstruant la lumière artérielle et pouvant conduire à la formation de thrombus.

(1) Définition

L'OMS définit l'athérosclérose comme une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibres consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires.

Une classification détaillée a été proposée qui précise les six stades d'évolution de la lésion vasculaire, depuis son initiation (quasiment à partir de la naissance) jusqu'à sa transformation en plaque athéroscléreuse compliquée et prête à se rompre pour déclencher des événements cliniques cérébro- ou cardio-vasculaires.

Les facteurs de risques de cette pathologie sont l'âge, les dyslipidémies familiales héréditaires, les phénomènes d'insulino-résistance, d'hyperhomocystéinémie²⁸⁹ et les anomalies des facteurs hémostatiques, mais également des facteurs de risques environnementaux (la sédentarité, l'obésité, le tabagisme). Ces facteurs de risques sont à l'origine du stress oxydant.

(a) Oxydation des LDLs et théorie oxydative de l'athérosclérose

La production des lipoprotéines de basse densité oxydées (oxLDLs) est considérée comme une des causes majeures de l'athérogenèse. De nombreux travaux montrent leur présence *in vivo* dans la paroi vasculaire, au niveau des plaques d'athérosclérose.²⁹⁰ Les oxLDLs ont des propriétés proinflammatoires et proathérogènes.²⁹¹ Les LDLs sont oxydées dans la paroi artérielle par les cellules de l'espace sous-endothélial et deviennent bioréactives et proinflammatoires car elles sont capables de stimuler l'expression de cytokines et des facteurs de croissance responsables du recrutement de cellules mononucléées dans l'intima. Par ailleurs, les modifications oxydatives des LDLs sont responsables de leur captation par les macrophages et la formation de cellules spumeuses et de stries lipidiques.²⁹²

L'oxydation des LDLs est induite par les espèces réactives oxygénés (et nitrées) ROS (et RNS) générées par les cellules de la paroi vasculaire. Ce phénomène, appelé peroxydation lipidique, concerne

²⁸⁸ Lusis, A.J. *Nature*, **2000**, 407, 233-241.

²⁸⁹ Ambrosi, P., Rolland, P., Garçon, D. *Arch Mal Coeur Vaiss*. **1996**, 89, 1667-1671.

²⁹⁰ Vindis, C., Escargueil-Blanc, I., Uchida, K., Elbaz, M., Salvayre, R., Negre-Salvayre, A. *Redox. Rep.*, **2007**, 12, 96-100.

²⁹¹ Abdelouahed, K. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **2002**, 80, 662-669.

²⁹² Steinberg, D., Witztum, J.L. *J. Am. Med. Assoc.*, **1990**, 264, 3047-3052.

essentiellement les Acides Gras PolyInsaturés (AGPI) et génère de nombreuses modifications des lipides ainsi que leur dégradation.

Parmi les produits de décomposition de cette peroxydation lipidique, les groupements carbonyles réactifs (RCCs, *Reactive Carbonyl Compounds*) réagissent avec les protéines cellulaires et tissulaires pour former des adduits appelés ALEs (*Advanced Lipid peroxidation End products*) ce qui entraîne un dysfonctionnement des protéines, appelé stress carbonyle, qui contribue à l'apoptose des cellules vasculaires.^{293,294} La formation de ces adduits est un processus long qui affecte les protéines à demi-vie longue, et joue un rôle dans le vieillissement tissulaire.²⁹⁵

Parmi les aldéhydes les plus réactifs présents dans les plaques d'athérosclérose, nous retrouvons le 4-hydroxynonéal (4-HNE), le malonaldéhyde (MDA), et l'acroléine. Ces aldéhydes ont des propriétés cytotoxiques qui interviennent dans la toxicité des oxLDLs.²⁹⁶

Les (poly)phénols naturels ou non naturels sont des classes de composés importantes qui peuvent présenter des activités antioxydantes et antiathérogènes. Ils continuent à générer de véritables espoirs pour la mise au point de nouvelles molécules antiathérogènes.²⁹⁷

(2) Mécanismes antioxydants des systèmes phénoliques²⁹⁸

Les principaux oxydants dans les milieux biologiques sont les radicaux libres et les métaux de transition. Les (poly)phénols désactivent ces oxydants *via* trois mécanismes (**Schéma 61**) :

Tout d'abord, l'antioxydant phénolique peut réagir avec le radical libre par transfert d'un atome d'hydrogène (HAT, *Hydrogen Atom Transfer*) *via* la rupture homolytique de la liaison O-H (**Schéma 61 A**). Les produits de cette réaction sont la forme réduite (RH) du radical néfaste, et le radical ArO• (forme oxydée de l'antioxydant). Bien que cette réaction donne naissance à un autre radical libre, celui-ci est beaucoup moins réactif et peut être inoffensif.

L'antioxydant phénolique peut également réagir avec le radical libre par transfert mono-électronique (SET, *single electron transfer*). Suivant ce mécanisme, un électron est transféré du (poly)phénol au radical libre R•. L'anion R⁻ et le cation radical ArOH^{•+} ainsi formés sont généralement des

²⁹³ Negre-Salvayre, A., Coatrieux, C., Ingueneau, C., Salvayre, R. *Brit. J. Pharmacol.*, **2008**, *153*, 6-20.

²⁹⁴ Zarkovic N. *Mol Aspects Med.*, **2003**, *24*, 281-291.

²⁹⁵ Lyons, T.J, Silvestri, G., Dunn, J.A., Dyer, D.G., Baynes, J.W. *Diabetes*, **1991**, *40*, 1010-1015.

²⁹⁶ Zarkovic, N., Ilic, Z., Jurin, M., Schaur, R.J., Puhl, H., Esterbauer, H. *Cell Biochem. Funct.*, **1993**, *11*, 279-286.

²⁹⁷ a) Arranz, S., Chiva-Blanch, G., Valderas-Martinez, P., Medina-Remón, A., Lamuela-Raventós, R.M., Estruch, R. *Nutrients*, **2012**, *4*, 759-781. b) Rajan, P., Vedernikova, I., Cos, P., Vanden Berghe, D., Augustyns, K., Haemers, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 215-217.

²⁹⁸ Leopoldini, M., Russo, N., Toscano, M. *Food Chem.*, **2011**, *125*, 288-306.

entités stables (**Schéma 61 B**). Le potentiel d'ionisation est dans ce cas le facteur déterminant du pouvoir piègeur d'électrons. Un potentiel bas implique un arrachement facile d'électron et en conséquence une réaction avec le radical libre.

Enfin, l'antioxydant phénolique peut agir en chélatant des métaux de transition tels que le cuivre et le fer (**Schéma 61 C**). Cette chélation sert à empêcher la réaction de Fenton, responsable de la formation de radicaux dans les milieux biologiques (**Schéma 61 D**).

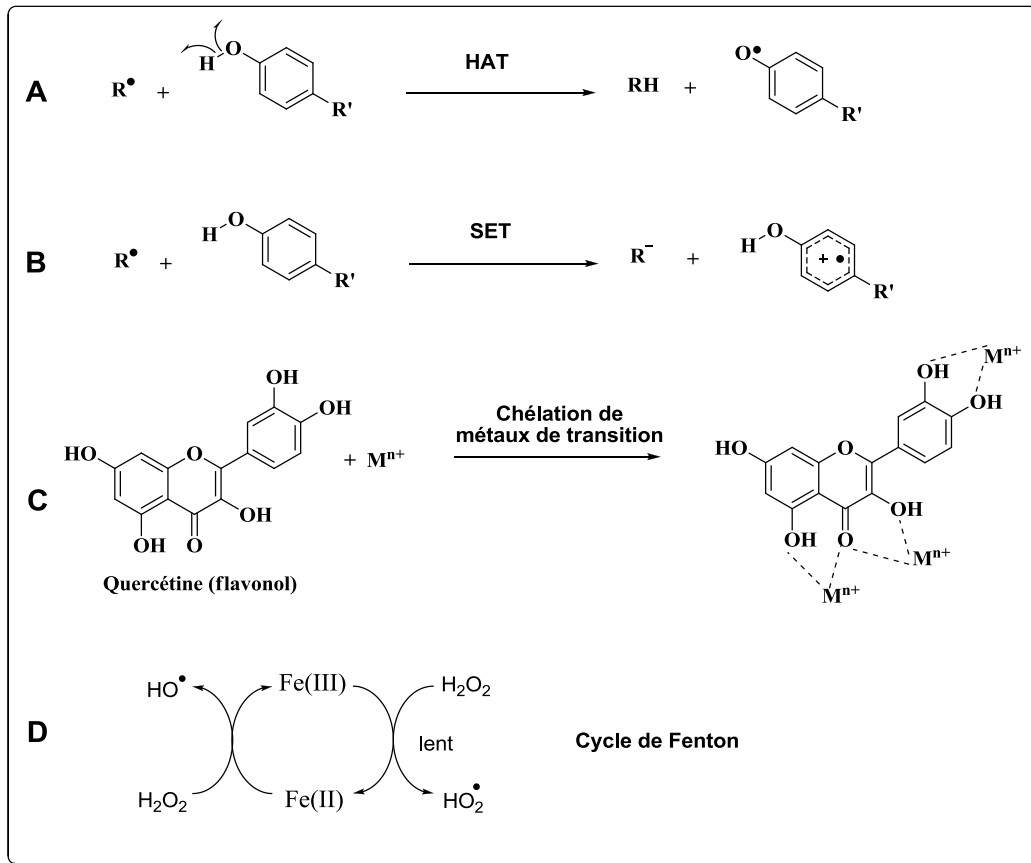


Schéma 61 : Mécanismes d'action des (poly)phénols contre les oxydants des systèmes biologiques.

(3) Motifs cinnamoylés et benzaldéhydes phénoliques (travaux antérieurs et actuels)

Un programme de recherche consistant à développer des familles de composés possédant des activités antioxydantes a été initié au laboratoire en 2003. Ce programme s'appuie sur les compétences du laboratoire autour de systèmes (poly)phénoliques dérivés de l'acide cinnamique²⁹⁹ ou dérivés de l'hydrazinophthalazine.³⁰⁰

Dans ce cadre et faisant suite à cette expertise de notre équipe, nous avons souhaité évaluer les composés de type styrylphthalazine porteurs de fonctions phénols libres synthétisés au cours de ce travail (série 4, voir **page 125**). Une collaboration avec l'équipe du Dr A. Salvayre (I2MC, INSERM UMR1048, Toulouse) a permis d'évaluer l'action de ces composés sur l'oxydation des LDLs, évènement considéré comme la première étape dans le processus de développement de l'athérosclérose.

(a) Les différents tests utilisés

Autotoxicité des molécules

L'autotoxicité des composés a été déterminée grâce au test au 3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2,5-diphényltétrazoliumbromure (MTT). Le MTT est un sel de tétrazolium (jaune, soluble) qui se transforme en formazan (bleu, insoluble) après réduction par des enzymes cellulaires de la chaîne respiratoire dans les cellules vivantes (méthode décrite par Price et McMillan,³⁰¹ **Schéma 62**). Le test au MTT est donc un test colorimétrique permettant ainsi d'évaluer la quantité de cellules ayant survécu dans un milieu de culture contenant les composés à tester.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules vivantes résiduelles par rapport au contrôle positif (cellules endothéliales seules, soit 100 % de viabilité).

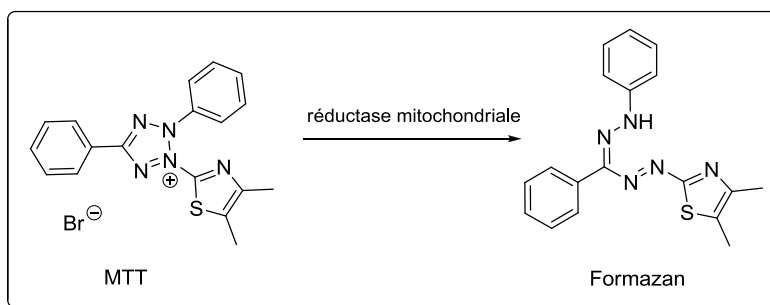


Schéma 62 : Principe du test d'autotoxicité - réduction du MTT en formazan.

²⁹⁹ a) Lapeyre, C., Delomenède, M., Bedos-Belval, F., Duran, H., Nègre-Salvayre, A., Baltas, M. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 8115-8124. b) Rakotondramanana, D.L.A., Delomenède, M., Baltas, M., Duran, H., Bedos-Belval, F., Rasoanaivo, P., Nègre-Salvayre, A., Gornitzka, H. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 6018-6026.

³⁰⁰ Delomenède, M., Bedos-Belval, F., Duran, H., Vindis, C., Baltas, M., Nègre-Salvayre, A. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 3171-3181.

³⁰¹ Price, P., McMillan, T.J. *Cancer Res.*, **1990**, *50*, 1392-1396.

Effet des agents protecteurs sur l'oxydation des LDL

Lors de ce test, des LDLs natives sont mises au contact de cellules endothéliales humaines HMEC, en présence des agents à étudier et la capacité des molécules synthétisées à empêcher l'oxydation des LDLs par les cellules peut être mesurée.

Le taux d'oxydation des LDLs est déterminé par un dosage fluorométrique des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS, *ThioBARbituric Reactive Substances*) selon la méthode de Yagi.³⁰² Ces substances réactives sont caractéristiques de la peroxydation des LDLs et les données sont comparées avec le contrôle négatif (LDL oxydés seuls : TBARS = 100%).

Les résultats sont exprimés en pourcentage de TBARS formées dans le contrôle négatif (LDLs oxydées par les cellules sans agents antioxydants, soit 100 % d'oxydation).

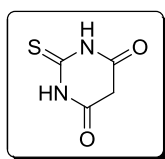


Figure 63 : Structure de l'acide thiobarbiturique.

Cytotoprotection vis-à-vis des LDLox

Lors de ce test, des LDLs préalablement oxydées sont mises au contact des cellules endothéliales, en présence des composés à étudier. En effet, les LDLox sont toxiques et provoquent l'apoptose ou la nécrose des cellules endothéliales. La capacité des composés synthétisés à bloquer la bioréactivité des LDLox est ainsi mesurée.

La viabilité cellulaire résiduelle est déterminée grâce à un test au MTT.

(b) Résultats

Parmi l'ensemble des composés synthétisés au cours de ce travail de thèse, nous avons choisi de tester sept composés de type triazolophthalazine (**Tableau 15**) présentant tous une double liaison de type styryle à l'exception du composé **279 (entrée 3)** présentant une fonction cyclopropyle. Enfin le noyau aromatique est soit non substitué, soit substitué par un groupe hydroxyle en position *para* et/ou en *méta* soit possède le motif féruloyle (**entrée 4**) ou syringyle (**entrée 6**) issus de la nomenclature des acides cinnamiques.

L'évaluation de l'autotoxicité de nos composés a été conduite à des concentrations de 10 et 100 μ M. A la concentration de 10 μ M, aucun composé testé n'a montré une toxicité vis-à-vis des cellules endothéliales. A des concentrations plus élevées de 100 μ M, les composés ne possédant pas de fonction

³⁰² Yagi, K., *Chem. Phys. Lipids.*, **1987**, *45*, 337-351.

hydroxyle en *para* (**entrées 1 et 5**) présentent une toxicité puisqu'il n'y a que 36% et 61% de viabilité de cellules respectivement. Tous les autres composés gardent globalement leur non-toxicité.

Pour le criblage général antioxydant et cytoprotecteur, les composés ont été testés selon ces deux protocoles (TBARS et MTT) à la concentration de 10 μ M. En effet, en tenant compte de nos résultats mais également de tous les résultats sur l'ensemble des composés évalués, lors d'études antérieures menées au laboratoire,³⁰³ cette concentration représente le meilleur compromis entre efficacité et dose utilisée.

Pour ces deux tests, les efficacités des composés testés sont à comparer à celles de deux produits généralement pris comme référence pour quantifier l'action des antioxydants : l' α -tocophérol **289**, le composé le plus antioxydant de la vitamine E,³⁰⁴ et le probucol **290**, un médicament antioxydant utilisé pour réduire l'oxydation des LDLs³⁰⁵ (**Figure 64**).

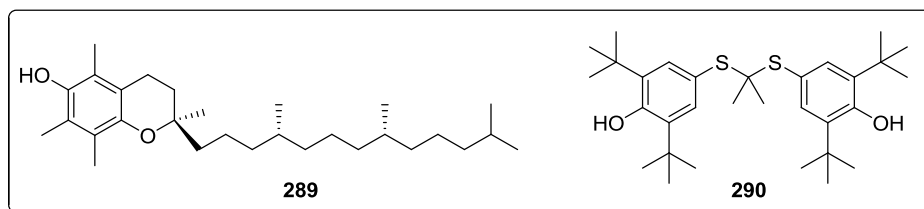
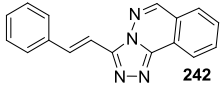
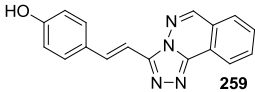
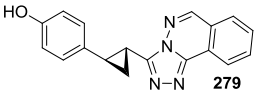
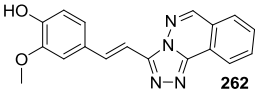
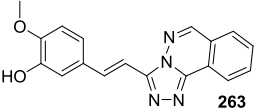
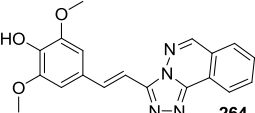
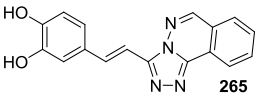


Figure 64 : Structures de l' α -tocophérol 289 et du probucol 290.

³⁰³ Lapeyre, C., Delomenède, M., Bedos-Belval, F., Duran, H., Nègre-Salvayre, A., Baltas, M., *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 8115-8124.

³⁰⁴ Traber, M.G., Atkinson, J. *Free Rad. Biol. Med.*, **2007**, *43*, 4-15.

³⁰⁵ Yamamoto, A. *J. Atheroscler. Thromb.*, **2008**, *15*, 304-305.

Entrée	Produit	Autotoxicité ^a (10 µM)	Autotoxicité ^a (100 µM)	TBARS ^b (10 µM)	Cytoprotection ^c (10 µM)
1	 242	100 %	36 %	83 %	30 %
2	 259	104 %	97 %	23 %	35 %
3	 279	107 %	72 %	41 %	42 %
4	 262	100 %	88 %	22 %	36 %
5	 263	108 %	61 %	18 %	40 %
6	 264	100 %	90 %	28 %	33 %
7	 265	102 %	95 %	24 %	35 %
8	α -tocophérol 289	-	-	55 %	29 %
9	Probucol 290	-	-	10 %	92 %
10	LDLox seuls	-	-	100 %	14 %

^aÉvalué vis-à-vis de cellules HMEC-1 après 18h d'incubation par test de viabilité cellulaire au MTT ; ^bÉvalué par dosage fluorométrique des TBARS vis-à-vis des cellules HMEC-1 en présence de LDL (100 µg/mL) et de CuSO₄ (1 µM) ; ^cÉvalué vis-à-vis de cellules HMEC-1 en présence de LDL oxydés (200 µg/mL) après 24h d'incubation par test de viabilité cellulaire au MTT.

Tableau 15 : Evaluation de l'effet antiathérogénique de quelques styryltriaazolophthalazines phénoliques.

Les deux composés ne possédant pas, soit une fonction hydroxyle soit un système styryle (**entrées 1 et 3**) présentent des activités antioxydantes très faibles (essais au TBARS 83% et 41% respectivement). Tous les autres composés possédant à la fois une fonction hydroxyle et un système styryl présentent des activités antioxydantes (test au TBARS) autour de 20%. Le dérivé catécholique (**entrée 7**) présente une activité antioxydante équivalente aux autres systèmes monohydroxylés.

Ces composés montrent une activité antioxydante moindre que le probucol **290**, mais aussi moindre par rapport à des systèmes déjà étudiés au laboratoire. Ainsi le dérivé diéthylphosphonate

possédant le motif type syringyle **291** présente une activité antioxydante de 13% (TBARS),^{299a} alors que les équivalents syringylhydrazone **292** ont une activité bien plus prononcée (3%).³⁰⁶

Enfin, l'effet cytoprotecteur est faible et globalement du même ordre de grandeur pour tous les composés testés, la cytoprotection mesurée étant équivalente à celle de l' α -tocophérol **289**. Il est à noter qu'il est inférieur à celui du diéthylphosphonate **291** (MTT% : 81%) et de la syringylhydrazone **292** (MTT% : 66 %).

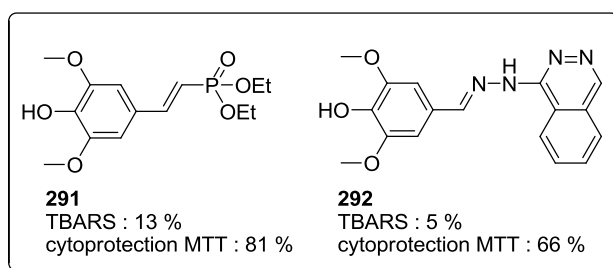


Figure 65 : Structures des composés syringique antiathérogènes précédemment mis à jour par l'équipe, de type diéthylphosphonate^{299a} et hydrazone³⁰⁶.

En conclusion, les composés testés présentent des activités bien moindres, en ce qui concerne les tests antioxydants et cytoprotecteur que les systèmes de type cinnamoyle déjà étudiés au laboratoire. Ces premiers résultats, ciblés sur quelques molécules représentatives inciteraient à penser que le motif triazolophthalazine ne puisse conférer une activité antioxydante accrue aux composés retenus.

³⁰⁶ Belkheiri, N., Bougerne, B., Bedos-Belval, F., Duran, H., Bernis, C., Salvayre, R., Nègre-Salvayre, A., Baltas, M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3019-3026.

C. Vers de nouveaux analogues et/ou squelettes

1. Accès aux analogues *Z*-styryltriazoophthalazine par photoisomérisation des dérivés *E*-styryltriazoophthalazine.

L'ensemble des dérivés triazoophthalazine substitués par un groupement styryle que nous avons décrit jusqu'à présent présente une configuration *E* de la double liaison. Afin de disposer de nouveaux éléments dans l'optique d'établir des relations structure-activité, la stéréochimie de la double liaison nous a semblé pertinente et c'est pourquoi nous avons voulu disposer de quelques analogues styryltriazoophthalazine contenant une double liaison de configuration **Z-293**.

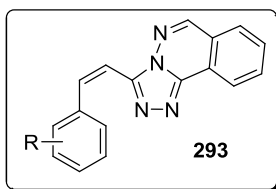


Figure 66 : Structures des composés *Z*-styryltriazoophthalazine 293 envisagés.

Cette décision a été motivée par diverses observations de la modification significative de l'activité biologique entre les diastéréoisomères *E* et *Z* de plusieurs composés bioactifs. Dans le cas de la tuberculose, il a été récemment montré que l'acide *cis*-cinnamique (**241**) était 120 fois plus actif que l'isomère *trans*.³⁰⁷ Cependant, l'acide *cis*-cinnamique reste moins étudié à cause de sa faible disponibilité commerciale. Par ailleurs, il a été montré sur une large série de stilbènes que les composés *cis* étaient significativement plus actifs que leur isomère *trans*.³⁰⁸ Cette tendance se vérifie dans le cas du composé naturel CA-4 (**294**), dont l'isomérisation de *cis* à *trans* (**E-294**) fait dramatiquement chuter l'activité anticancéreuse,³⁰⁹ mais se dément dans le cas du resvératrol, dont l'isomère *trans* (**295**) présente plus d'activité que le composé *cis* (**Z-295**) (voir **Figure 67**).³¹⁰

³⁰⁷ Chen, Y.-L., Huang, S.-T., Sun, F.-M., Chiang, Y.-L., Chiang, C.-J., Tsai, C.-M., Weng, C.-J. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2011**, *43*, 188-194.

³⁰⁸ Cushman, M., Nagarathnam, D., Gopal, D., Chakraborti, A.K., Lin, C.M., Hamel, E. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2579-2588.

³⁰⁹ Woods, J.A., Hadfield, J.A., Pettit, G.R., Fox, B.W., McGown, A.T. *Br. J. Cancer*, **1995**, *71*, 705-711.

³¹⁰ Rius, C., Abu-Taha, M., Hermenegildo, C., Piqueras, L., Cerda-Nicolas, J.M., Issekutz, A.C., Estañ, L., Cortijo, J., Morcillo, E.J., Orallo, F., Sanz, M.J. *J. Immunol.*, **2010**, *185*, 3718-3727.

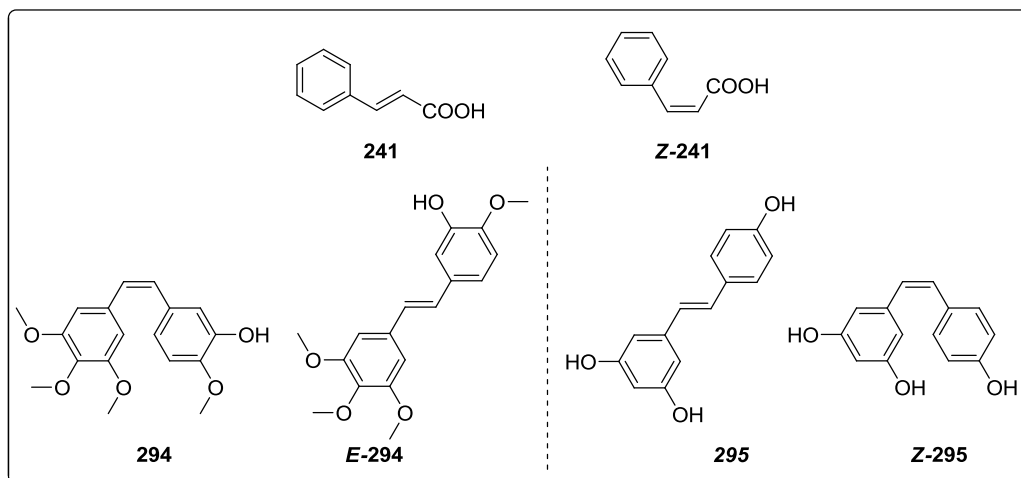


Figure 67 : Structure des dérivés *trans* et *cis* de l'acide cinnamique 241, de la combréstatine A4 294 et du resvératrol 295.

D'un point de vue synthétique, l'accès à ces isomères s'est inspiré de nombreux travaux réalisés autour de l'isomérisation de *trans*-stilbènes en *cis*-stilbènes. Cette isomérisation peut être conduite par catalyse acide³¹¹ ou sous l'effet d'une irradiation UV.³¹²

Par analogie, nous avons ainsi décidé de tester l'isomérisation photochimique de dérivés *E*-styryltriazaolophthalazine en dérivés *Z*-styryltriazaolophthalazine, le composé **242** ayant été choisi comme substrat modèle de ce type de photoisomérisation (schéma 63).

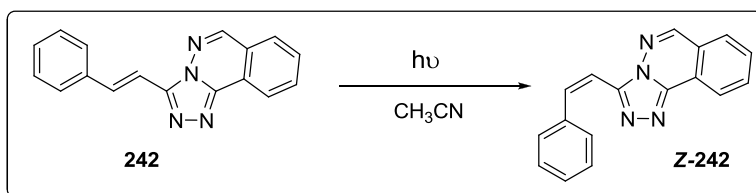


Schéma 63 : photoisomérisation du composé 242 en composé Z-242.

Dans les conditions utilisées (lampe tungstène 300W, tube scellé), la photoisomérisation s'est avérée effective bien que lente, une conversion maximale de 75 % ayant été obtenue après 50h d'irradiation de **242** à une concentration de 18 mM (5 g/L) dans l'acétonitrile (Tableau 16, entrée 1). En effet, l'étude RMN du brut réactionnel a permis de montrer que le milieu réactionnel contenait uniquement le mélange des deux diastéréoisomères que sont le produit attendu **Z-242** et le produit de départ **242** (Figure 68). Toutefois, les deux diastéréoisomères présentent une différence de polarité remarquable qui rend possible leur purification par simple chromatographie sur colonne de gel de silice.

³¹¹ Noyce, D.S., Hartter, D.R., Miles, F.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4633-4637.

³¹² Waldeck, D.H. *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 415-436.

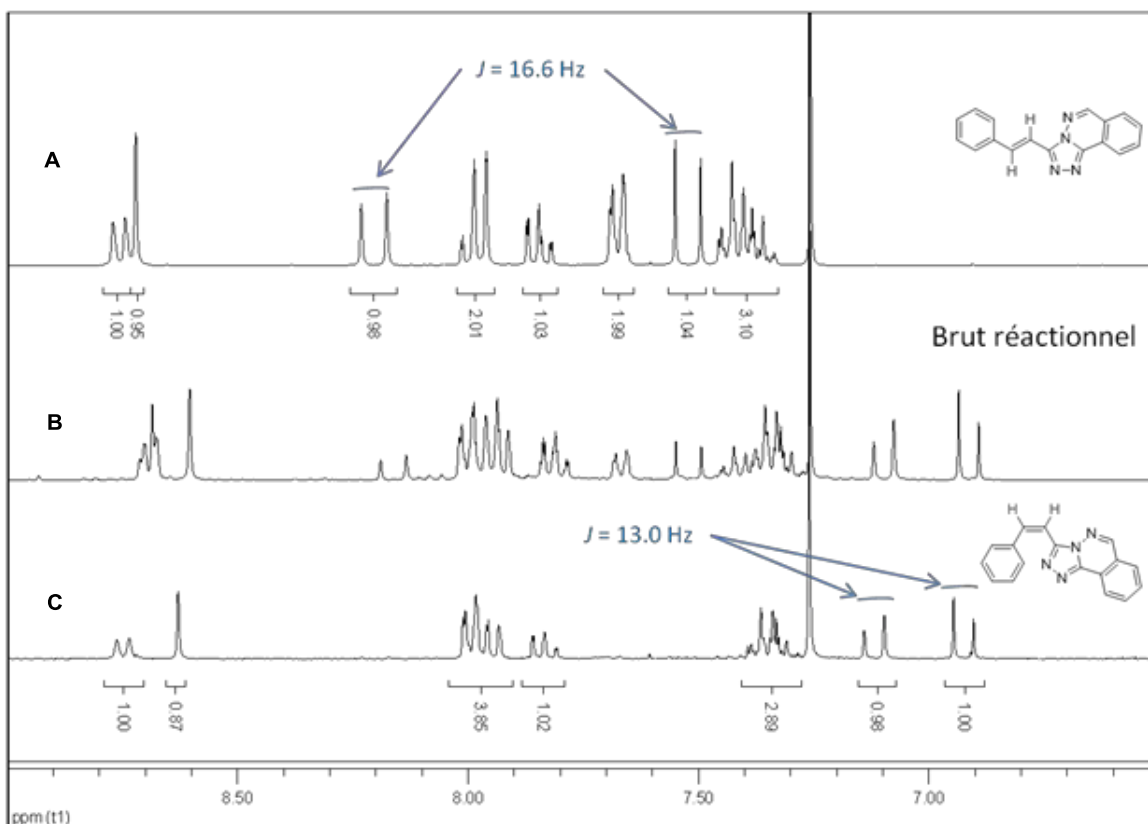


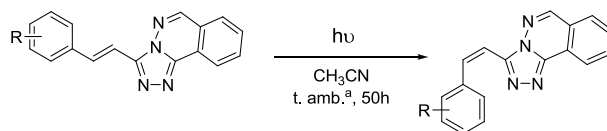
Figure 68 : Zones aromatiques des spectres RMN 1H: A - du diastéréoisomère *E*-242 avant exposition à la lumière. B- du brut réactionnel après photoirradiation. C - du diastéréoisomère *Z*-242 après purification.

Dans ces conditions, nous avons synthétisé et isolé trois autres composés substitués par un groupement alkoxy électrodonneur (**Z-271**, entrée 2), un halogène électroattracteur (**Z-247**, entrée 3) et un groupement hydroxyle libre (**Z-259**, entrée 4). Dans tous les cas et comme précédemment, des mélanges diastéréoisomériques ont été obtenus au bout de 50h d'irradiation, ces mélanges ayant pu être purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Nous avons voulu mettre en évidence dans ce tableau que bien que la réaction soit incomplète, la photoisomérisation s'avère tout de même efficace. Pour cela, nous avons choisi de présenter le rendement sous deux formes : le rendement de la réaction dans son sens classique, c'est-à-dire la quantité de produit formée par rapport à la quantité de substrat introduit, et le rendement basé sur la conversion, c'est-à-dire la quantité de produit formé par rapport à la quantité de substrat ayant effectivement réagi. En effet, le substrat est facilement récupérable/recyclable et ainsi potentiellement réengageable dans l'étape de photoisomérisation.

Les composés **Z-271** et **Z-247** ont été obtenus avec des rendements variables de 36 à 60 %, probablement dus à l'influence des groupements électro-donneur/-accepteur. Cependant, en se basant sur la conversion, la réaction s'avère très efficace dans les deux cas avec des rendements de 95 % et 90 % respectivement. Le dérivé phénolique **Z-259** a été obtenu avec un rendement plus faible de 30 %, probablement en partie dû à des phénomènes d'oxydation secondaires comme en témoigne la chute observée du rendement basé sur la conversion. Nous avons également engagé dans ces conditions de

photoisomérisation les composés **252** et **253** (**entrées 5 et 6**). Ces deux composés, qui ont montré des activités antituberculeuses importantes, possèdent deux résidus polyinsaturés (*ie*, résidus géranyle et farnésyle). La réaction a été conduite dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment avec un suivi régulier par chromatographie sur couche mince de silice. Dès le départ, nous avons constaté l'apparition de plusieurs tâches en CCM. Finalement, la réaction conduit dans les deux cas à la formation de mélanges extrêmement complexes de produits non-identifiés imputables à des (poly)isomérisations des chaînes latérales et/ou à des transpositions sigmatropiques de type Claisen/Claisen anormales (voir **Schéma 55**).

Ces premiers résultats sont apparus très encourageants mais à ce jour aucune étape d'optimisation n'a été réalisée. Cependant les effets de solvant et/ou de concentration en substrat mériteraient d'être étudiés pour cette étape de photoisomérisation en vue de la constitution de plus larges bibliothèques.



Entrée	Produit	Rendement de la réaction ^b	Rendement basé sur la conversion ^c
1	 Z-242	75 %	96 %
2	 Z-271	36 %	95 %
3	 Z-247	60 %	90 %
4	 Z-259	30 %	69 %
5	 Z-252	nd	nd
6	 Z-253	nd	nd

^a Elevation de la température causé par la lampe (température au bout de 50h supérieure à 35°C). ^b Rendement calculé sur la quantité de substrat engagé dans la réaction. ^c Rendement calculé sur la quantité de substrat récupéré au cours de la purification

Tableau 16 : Z-styryltrialzolo-phthalazines obtenues par photoisomérisation.

Le composé **Z-247** a été testé pour son activité antituberculeuse vis-à-vis de la souche H₃₇Rv ainsi que vis-à-vis des trois isolats cliniques précédemment employés. **Z-247** a montré la même activité vis-à-vis de la souche sensible et les trois souches résistantes, actif avec une CMI de 22.8 µM. Cependant, **Z-247** est deux fois moins actif que son isomère *E-247* (CMI 11.4 µM vis-à-vis de H₃₇Rv). Cependant, nous ne pouvons en tirer de conclusion nette, les résultats étant du même ordre de grandeur.

Afin d'établir des relations structure-activité plus systématiques concernant cet élément structural, la synthèse des diastéréoisomères Z des autres composés ayant montré une activité antimycobactérienne ou cytotoxique est envisagée à court terme.

2. Identification et accès au fragment 3-éthynyltriazolophthalazine 296

Les travaux de notre équipe dans le cadre de la recherche de nouveaux composés antituberculeux ont jusqu'à présent été basés sur le motif cinnamique. Au cours de travaux antérieurs, des dérivés thioesters, amides et hydrazides de l'acide cinnamique ont été synthétisés puis tester vis-à-vis de H₃₇Rv. Certains de ces dérivés ont montré de bonnes activités antimycobactériennes (**Figure 69**).

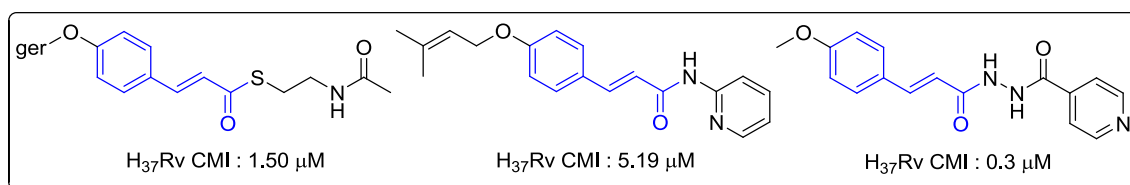


Figure 69 : Exemples de dérivés thioester, amide et hydrazide précédemment décrits par notre équipe.

Dans le cas de nos composés, la conservation de l'activité vis-à-vis de souches résistantes, indicative d'un mode d'action innovant, nous a incité à voir le motif triazolophthalazine comme un nouveau fragment d'intérêt, au moins en partie responsable de la bonne activité antimycobactérienne et vraisemblablement du mode d'action innovant. Dans ce cadre, nous avons cherché à synthétiser la 3-éthynyltriazolophthalazine **296**.

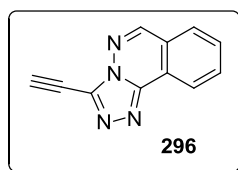


Figure 70 : Structure de la 3-éthynyltriazolophthalazine **296**.

Dans un premier temps, nous avons voulu appliquer les conditions « one-pot » mises au point pour l'obtention des dérivés Z-styryltriazolophthalazines au couplage entre l'acide 3-triméthylsilylpropionique et le chlorhydrate de l'hydrazinophthalazine (schéma **64**). Ces conditions se sont révélées incompatibles avec l'accrochage puis la cyclisation d'un réactif sensible comme l'acide 3-triméthylsilylpropionique et ont conduit à la formation d'un mélange complexe de produits difficilement purifiable.

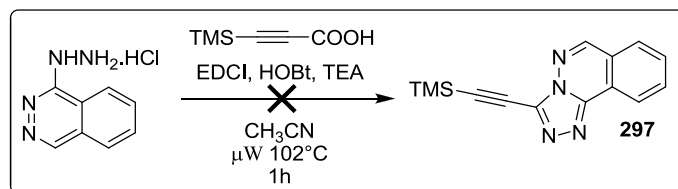


Schéma 64 : Tentative sans succès de synthèse « one-pot » de la 3-éthynyltriazolophthalazine.

Nous avons donc opté pour une méthode séquentielle qui a permis la préparation du fragment **296** ciblé (schéma 65). Dans un premier temps, la réaction entre l'acide 3-triméthylsilylpropionique et le chlorhydrate de l'hydrazinophthalazine dans des conditions classiques de couplage peptidique (*ie* EDCI, HOBt, TEA) conduite entre 0 °C et température ambiante a permis la préparation du produit hydrazide acyclique **298**. Ce dernier est peu soluble dans l'acétonitrile et est facilement récupéré par filtration avec un rendement global de 38%.

Dans un second temps, l'hydrazide **298** est simplement suspendu dans l'acétonitrile sans purification supplémentaire dans un réacteur micro-ondes et irradié à 102 °C pendant une heure. Dans ces conditions, le produit de cyclisation 3-éthynyltriazolophthalazine silylé **297** est obtenu avec un bon rendement de 96 %. La déprotection du composé cyclique **297** par action du carbonate de potassium dans le méthanol a permis finalement l'obtention de la 3-éthynyltriazolophthalazine **296** avec un rendement moyen de 59 %.

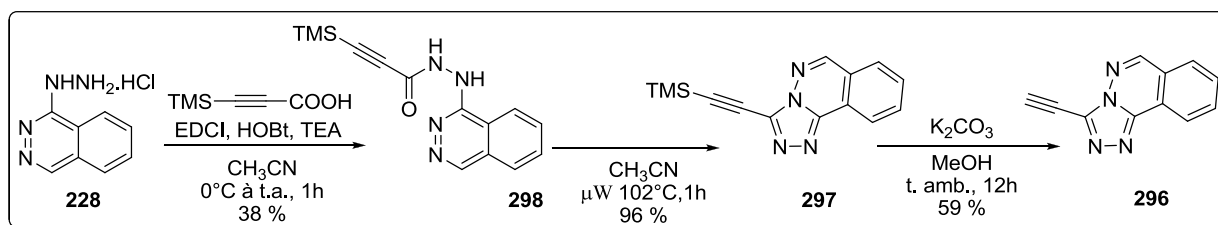


Schéma 65 : Accès au fragment 3-éthynyltriazolophthalazine **296** en trois étapes.

Afin de déterminer la part de l'activité antituberculeuse attribuable au fragment triazolophthalazine, nous avons testé le composé **296** vis-à-vis de la souche H₃₇Rv ainsi que vis-à-vis des trois isolats cliniques résistants précédemment employés. Le composé **296** s'est révélé également équipotent vis-à-vis des quatre souches utilisées avec une CMI de 12.9 µM (2.25 µg/mL). Ce résultat nous incite à penser que le fragment triazolophthalazine est primordial dans l'activité observée pour nos meilleurs composés. Si l'on se réfère aux préconisations pour l'identification de nouveaux composés « leads », jugés très prometteurs à partir d'une CMI de 6.25 µg/mL,²⁴⁵ ce nouveau dérivé triazolophthalazine représente un excellent composé « lead » pour le développement de nouvelles séries de composés antituberculeux possédant un noyau triazolophthalazine.

D. Conclusions et Perspectives

Avant de présenter les conclusions et perspectives sur cette partie de mon travail de thèse autour de la tuberculose, je voudrais brièvement rappeler les acquis de l'équipe. En exploitant la réactivité de l'acide *trans*-cinnamique, notre équipe a développé plusieurs séries de dérivés de ce produit naturel, plusieurs dérivés s'étant révélés particulièrement actifs sur *M. tuberculosis*.^{120,257} Parmi ces composés, je me suis focalisé sur la série la plus récente, à savoir des dérivés de type styryltriazoophthalazine **229** (**Schéma 49**, page 108). Lors des travaux préliminaires, ces dérivés avaient été obtenus de manière convergente en quatre étapes à partir du chlorhydrate d'hydrazinophthalazine **228** et de l'acide *p*-hydroxycinnamique **227** commerciaux et certains avaient présenté des activités très intéressantes.

1. Conclusions et perspectives synthétiques

Dans ce cadre, les premiers objectifs de cette partie de ma thèse ont été d'ordre purement synthétique et ont consisté en l'amélioration des voies d'accès aux dérivés styryltriazoophthalazines et en la recherche de méthodes efficaces pour l'élaboration des petites bibliothèques de molécules.

L'obtention de ces dérivés est devenue efficace grâce à plusieurs améliorations apportées à leur synthèse. Dans un premier temps, le passage d'une activation thermique à une activation micro-ondes, notamment pour la réaction de couplage entre un acide cinnamique et le chlorhydrate d'hydrazinophthalazine (**Schéma 53**, page 115), a permis de réduire de manière conséquente le temps nécessaire à l'ensemble de la synthèse sans diminution notable de rendement (**Schéma 54**, page 121). Dans un second temps, la compatibilité de ces conditions avec la présence d'une fonction phénol libre a permis de modifier l'ordre des étapes de la séquence réactionnelle, fournissant ainsi une voie de synthèse plus orientée vers la diversité *via* des plateformes de type hydroxystyryltriazoophthalazine (**Schéma 58**, page 127). Suivant cette route, les dérivés styryltriazoophthalazine sont maintenant accessibles en seulement deux étapes contre quatre étapes précédemment.

Ces améliorations ont ainsi permis la constitution de cinq séries de composés de type styryl- et aryl-triazoophthalazine, respectivement élaborées à partir d'acides cinnamiques et d'acides benzoïques (**Figure 60**, page 131).

Etant donné la potentialité biologique de l'acide *Z*-cinnamique, un deuxième objectif en synthèse était l'accès à des dérivés de type *Z*-styryltriazoophthalazine. Ces composés ont été élaborés par photoisomérisation des diastéréoisomères *E*-styryltriazoophthalazine correspondants, ce type d'isomérisation étant bien connu dans le cas particulier des stilbènes.³¹² Sans optimisation des conditions opératoires, nous avons pu montrer que les squelettes *E*-styryltriazoophthalazines s'isomérisent en les squelettes *Z*-styryltriazoophthalazines correspondants avec de très bons rendements de conversion et

ceci indépendamment de la nature électronique des substituants portés par le résidu aryle (Tableau 16, page 157).

Afin de pouvoir accéder de manière efficace à ces systèmes et de pouvoir créer des bibliothèques de molécules potentiellement actives, nous projetons d'orienter nos efforts sur la recherche de conditions opératoires optimales (solvant, température, longueur d'onde et temps d'irradiation) puis sur l'utilisation du dérivé phénolique **Z-259** et du dérivé halogéné **Z-247** comme nouvelles plateformes dans une perspective de diversification moléculaire plus large (schéma 66). La réaction de Williamson conduite sur le dérivé **Z-259** permettrait notamment d'obtenir des dérivés alkoxylés porteurs de substituants polyinsaturés difficiles à obtenir différemment, eux-mêmes pouvant conduire aux diastéréoisomères cyclopropylés *cis* par fonctionalisation de l'oléfine. Enfin, le dérivé halogéné **Z-247**, de même que son stéréoisomère **247**, pourrait être engagé dans réactions de couplages métallo-catalysés pour développer de nouvelles séries de type styryltriazolophthalazine non-alkoxyles *via* formation, par exemple, de liaison C-C par la réaction de Suzuki-Miyaura ou par la formation de liaison C-N par la réaction de Buchwald (schéma 66).

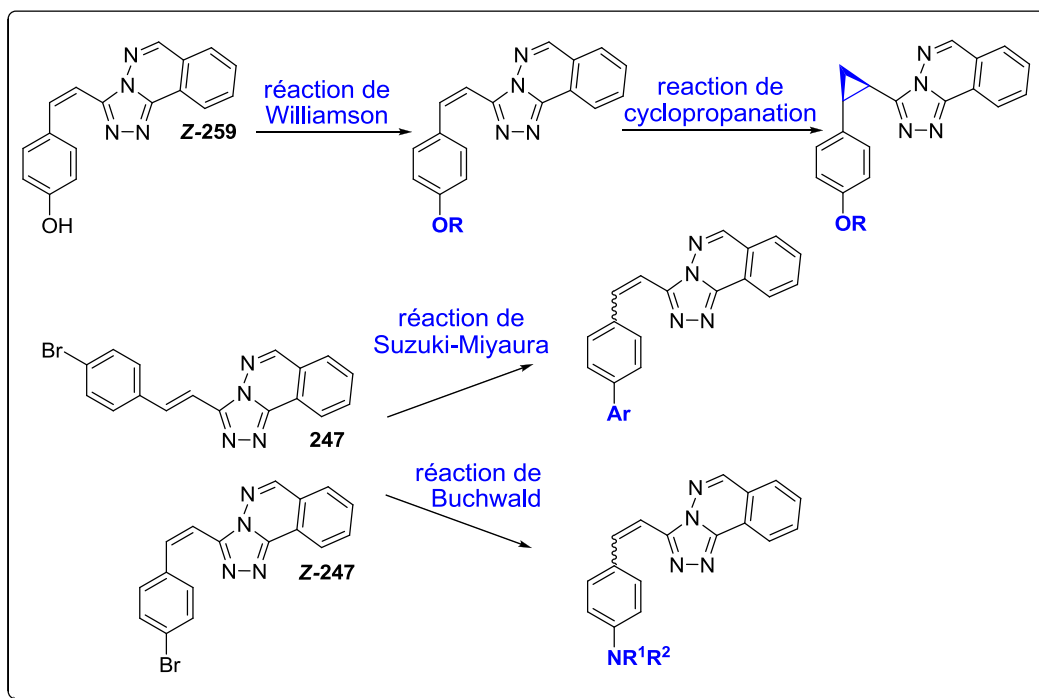


Schéma 66 : Exemples de nouvelles séries de composés à base triazolophthalazine envisagées.

Le troisième objectif en synthèse, qui est apparu en relation avec l'importance biologique du motif, a été la construction du bloc 3-éthynyltriazolophthalazine **296** (Figure 71). Le bloc **296** a été préparé à l'échelle du gramme avec succès *via* une séquence de trois étapes non optimisée avec un rendement global de l'ordre de 25%. Compte tenu de l'activité intrinsèque très prometteuse du bloc **296**, une attention particulière sera apportée à l'amélioration la voie d'accès à ce composé. Pour ce faire, plusieurs options sont envisagées dont notamment l'utilisation alternative de l'acide 3-

triisopropylsilylpropiolique comme partenaire de couplage plutôt que l'analogue triméthylsilylé moins robuste en conditions basiques utilisé jusque-là et un contrôle plus fin de la température ainsi que des concentrations.

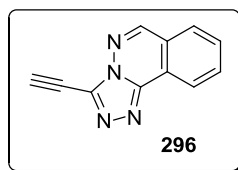


Figure 71 : Rappel de la structure de la 3-éthynyltriazolophthalazine 296.

De plus, à la recherche de nouvelles plateformes pour constituer de manière rapide des dérivés triazolophthalazines substitués en position 3, la fonction alcyne de la 3-éthynyltriazolophthalazine **296** apparait comme un groupement versatile à partir duquel nous pourrions développer de nombreuses séries *via* des réactions de cycloaddition, des réaction de couplage métallo-catalysées ou des réactions de piégeage de l'alcynure métallé **299** par des agents halogénants/alkylants, des aldéhydes et des agents acylants (Schéma 67).

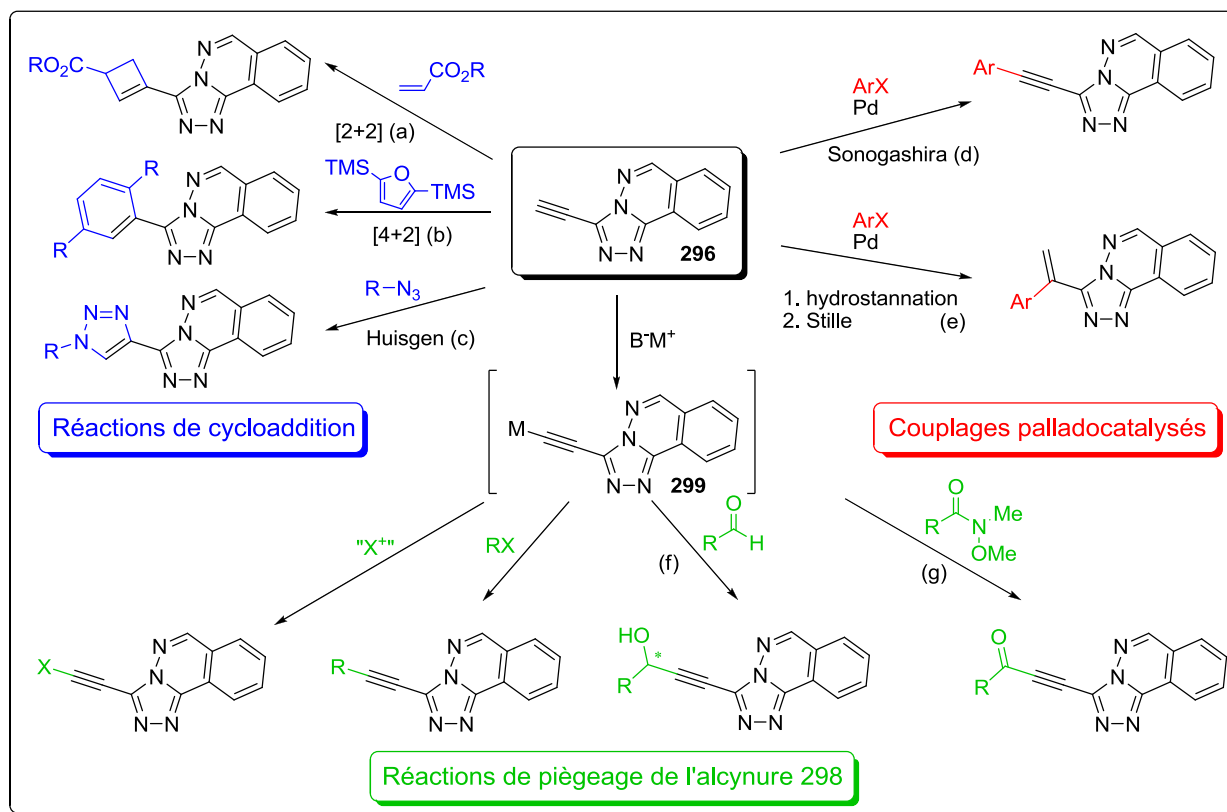


Schéma 67 : Exemples de nouvelles séries de composés envisagées à partir du bloc 296.³¹³

³¹³Pour des exemples de chaque voie : (a) Sakai, K., Kochi, T., Kakiuchi, F. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1024-1027. (b) Pearson, A.J., Zhou, Y. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4242-4245. (c) Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, R. K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596-2599. (d) Nakhi, A., Prasad, B., Reddy, U., Rao, R.M., Sandra, S., Kapavarapu, R., Rambabu, D. Krishna, G.R., Reddy, C.M., Ravada, K., Misra, P., Iqbal, J., Pal, M. *Med. Chem. Commun.*, **2011**, *2*, 1006-1010. (e) Hamzé, A., Veau, D., Provot, O., Brion, J.-D., Alami, M. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1337-1340. (f) Trost, B.M., Quintard, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6704-6708. (g) Barbazanges, M., Meyer, C., Cossi, J. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4489-4492.

2. Conclusions et perspectives biologiques

Les cinq séries de composés triazolophthalazines élaborées sur les motifs *E*-cinnamoyl et benzoïque ont été testées pour leurs activités antituberculeuses. Cinq composés issus de trois séries différentes présentent des activités très intéressantes avec des valeurs de CMI ≤ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Par ailleurs, ces composés se sont montrés autant efficaces vis-à-vis d'isolats cliniques MDR que vis-à-vis de souche DS-TB. Ces excellentes activités, alliées à une faible toxicité, font de ces quatre composés de très bons candidats pour l'évaluation *ex vivo*.

Concernant ces cinq séries de composés, des tests d'inhibition ont été effectués contre une enzyme essentielle de deux mycobactéries (TBNAT et MMNAT) qui pourraient être la cible de nos composés. Bien que les résultats des tests à la concentration utilisée de manière usuelle pour le contrôle soient faibles, on constate que trois de nos composés répondent aux conditions du test.

L'effort sera poursuivi dans ce sens et nous comptons évaluer à travers notre collaboration avec l'équipe du Professeur E. Sim, les systèmes *Z*-styriltriazolophthalazine mais également et plus particulièrement le motif éthynyltriazolophthalazine. En effet, ces composés que nous avons synthétisés et testés ont également présenté des activités antituberculeuses intéressantes. Les systèmes *Z*-styriltriazolophthalazines ont des activités moins importantes mais comparables aux systèmes équivalents *E*. Par contre, la 3-éthynyltriazolophthalazine s'est révélée très active et equipotente vis-à-vis des quatre souches utilisées avec une CMI de 12.9 μM (2.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Ce résultat nous incite à penser que le fragment triazolophthalazine est primordial dans l'activité observée pour nos meilleurs composés. On pourrait considérer que ce nouveau dérivé triazolophthalazine représente un excellent composé « lead » pour la conception et l'élaboration de nouvelles séries de composés antituberculeux possédant un noyau triazolophthalazine. Il pourrait être ainsi considéré au même titre que les squelettes poly-*N*-hétéroaromatiques qui ont été conçus, et pour lesquels j'ai donné un bref aperçu en introduction de cette partie de ma thèse (cf **Figure 45** page 85).

Enfin, une approche alternative de détermination de la cible de nos composés par une méthode reposant sur la génération de souches mutantes résistantes puis leur séquençage génétique est en cours à travers notre collaboration avec le Docteur M.R. Pasca.

Par ailleurs, les composés que nous avons synthétisés ont été testés pour leurs propriétés cytotoxiques ou antioxydantes mais n'ont pas montré d'activités importantes en comparaison avec les composés de la littérature ou les composés issus des autres programmes de recherche de l'équipe.

L'ensemble des études menées au cours de cette thèse inciterait à penser que le motif triazolophthalazine est un motif très intéressant pour la recherche de nouveaux agents antituberculeux et qu'il ne puisse conférer une activité cytotoxique ou antioxydante accrue aux composés élaborés.

Conclusion Générale

Au cours de ce travail de thèse, deux thèmes distincts ont pu être abordés.

Le premier thème avait pour but de synthétiser de nouveaux analogues de la granulatinide **20**, un alcaloïde marin aromatique pentacyclique rapporté pour ses propriétés inhibitrices de la Chk1, enzyme clé du contrôle cellulaire.

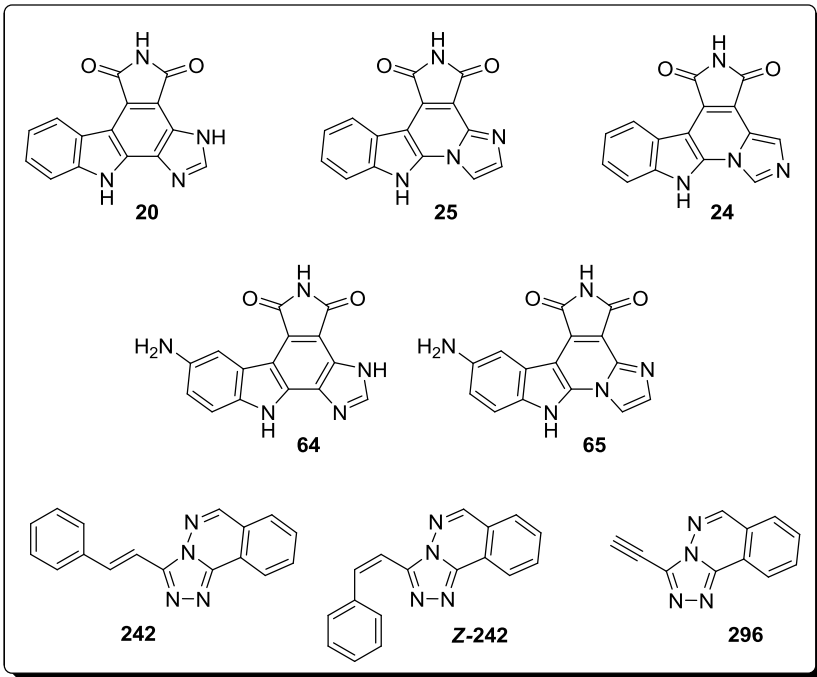
Pour obtenir des composés substitués en position 5 de l'indole comme préconisé par les résultats de modélisation moléculaire réalisée précédemment au sein de notre équipe, nous avons dans un premier temps optimisé la synthèse totale de la granulatinide. Le passage à des plateformes de type aminogranulatinide **64** ou aminoisogranulatinide C **65**, intermédiaires envisagés pour arriver aux analogues a échoué. Néanmoins, une méthode introduisant la diversité moléculaire plus tôt dans le schéma réactionnel a pu être mise au point et devrait permettre l'accès à différentes séries de composés aussi bien en série isogranulatinide C **25** ou isogranulatinide **24**.

Le second thème de ce projet avait pour but la synthèse de nouveaux composés de type styryltriazoalphthalazine dérivés de l'acide cinnamique **242** récemment mis à jour au sein de notre équipe pour leur très bonne activité antituberculeuse.

D'une part, la voie d'accès à ces composés a été optimisée à plusieurs niveaux. Ainsi, certaines étapes clé ont été optimisées par l'utilisation de micro-ondes. L'ordre d'exécution des étapes réactionnelles a également été étudiée dans l'optique de trouver une séquence plus orientée vers la diversité.

Ainsi, l'ensemble de ces éléments a permis de construire cinq petites bibliothèques de molécules qui ont toutes été évaluées vis-à-vis de *M. tuberculosis*. Des composés possédant des activités antituberculeuses importantes ont été identifiés dans trois des bibliothèques constituées. De plus, ces composés se sont révélés actifs vis-à-vis d'isolats cliniques résistants à de nombreux composés actuellement sur le marché, indiquant une action *via* un nouveau mode d'action. Ce mode d'action n'a pas encore pu être identifié mais reste un objectif prioritaire de l'équipe poursuivi grâce à des collaborations extérieures. Par ailleurs, une sélection des composés a pu être testée pour son activité anticancéreuse et/ou antiathérogène. Bien que certains composés aient montré plus d'activité que d'autres, les résultats obtenus sont bien en deçà de résultats antérieurs.

Enfin, afin d'initier le développement de nouvelles séries à base triazoalphthalazine, de premiers efforts ont été mis sur l'obtention de nouveaux systèmes à savoir les Z-styryltriazoalphthalazines (**Z-242**), obtenues par photoisomérisation des dérivés **242**, et la 3-éthynyltriazoalphthalazine **296**, obtenue à partir de dérivé de l'acide propynoïque.



Partie expérimentale

A. Généralités

1. SOLVANTS ET REACTIFS

Le tétrahydrofurane (THF), le diéthyléther (Et₂O), le dichlorométhane (CH₂Cl₂), l'acétonitrile et le toluène ont été obtenus purs grâce à un système de purification de solvants MBraun MB-SPS-800.

La triéthylamine (TEA) a été purifiée avant utilisation par distillation sur hydrure de calcium (CaH₂) sous argon.

Sauf mention particulière, les autres solvants et réactifs commerciaux ont été utilisés sans aucune purification.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Chromatographie

Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice Merck de 0.25 mm d'épaisseur (Kieselgel 60 F₂₅₄, 40-60 µm, 230-400 mesh ASTM). Après élution, la révélation des plaques a été réalisée par illumination ultraviolette à 254/365 nm et/ou avec un révélateur chimique (acide phosphomolybdique à 10 % dans l'éthanol) suivi d'un chauffage à 100-150 °C.

Les chromatographies flashes ont été réalisées à l'aide d'un Combiflash Companion de Serlabo en utilisant des colonnes de silice pré-conditionnées en utilisant le gradient générique suggéré par l'appareil. Alternativement, des chromatographies sur colonnes de gel de silice manuelles ont été réalisées sous pression positive d'air avec de la silice Merck de granulométrie 35-70 µm. Pour chaque purification, l'éluant utilisé est précisé en rapport de volume et est utilisé sans purification supplémentaire.

A plusieurs reprises, la partie expérimentale fait référence à un solvant ternaire M_x où X est le pourcentage d'éther de pétrole dans un mélange dichlorométhane / acétate d'éthyle (80 : 20) (M₀)

2.2. Irradiation micro-ondes

Les réactions assistées par micro-ondes ont été réalisées avec un automate de synthèse automatisé Swave de Chemspeed Technologies.

2.3. Point de fusion

Les mesures de points de fusion ont été réalisées à l'aide d'un banc Kofler standard.

2.4. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les expériences de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été réalisées au service commun de RMN de l'Institut de Chimie de Toulouse.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Bruker Advance 300 (300 MHz pour la résonance du noyau ^1H et 75 MHz pour la résonance du noyau ^{13}C).

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport à une référence interne dont le déplacement chimique est connu: pour la RMN ^1H , la référence interne est le signal des noyaux ^1H résiduels du solvant deutéré et pour la RMN ^{13}C , la référence interne est le signal du solvant.

Noyau	Solvant	Référence	Déplacement chimique δ (ppm)
^1H	CDCl_3	CHCl_3	7.26
	CD_3OD	CD_2HOD	3.31
	CD_3SOCD_3	$\text{CD}_2\text{HSOCD}_3$	2.50
	CD_3COCD_3	$\text{CD}_2\text{HCOCD}_3$	2.05
	CD_3CN	CD_2HCN	1.94
^{13}C	CDCl_3	CDCl_3	77.2
	CD_3OD	CD_3OD	49.0
	CD_3SOCD_3	CD_3SOCD_3	39.5
	CD_3COCD_3	CD_3COCD_3	29.8
	CD_3CN	CD_3CN	1.3

Concernant la RMN ^1H , les déplacements chimiques, les intégrations et les constantes de couplage ont été lus directement sur le spectre et les abréviations utilisées sont les suivantes:

-> pour la multiplicité des signaux: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), hept (heptuplet), m (multiplet), dd (doublet de doublet), ...

-> pour les constantes de couplage: $^nJ_{\text{X-Y}}$ exprimée en Hertz avec n le nombre de liaisons séparant les noyaux X et Y concernés par le couplage.

Concernant la RMN ^{13}C , les expériences ont été réalisées avec découplage du noyau ^1H et les déplacements chimiques ont été lus directement sur le spectre. La multiplicité des atomes de carbone a été déterminée grâce à une séquence DEPT 135.

2.4. Spectrométrie de masse

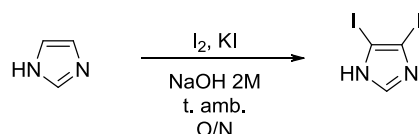
Les expériences de spectrométrie de masse ont été effectuées au service commun de masse de l'Institut de Chimie de Toulouse.

Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés sur un appareil ThermoQuest TSQ 7000 alors que les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés sur un appareil ThermoFinnigan MAT 95 XL. Le mode d'ionisation (DCI ou ESI) est indiqué entre parenthèses suivi par la liste des pics de masse (m/z) détectés, de leur attribution respective et de leur intensité relative à celle du pic majoritaire.

A. Partie Granulatimide

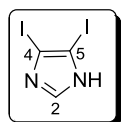
Composé 67 – CAS [15813-09-9]

Réaction :



Expériences : DV02, DV07, DV34, DV50, DV66, DV85

Dans un tricol de 500 mL, on solubilise l'imidazole (2.5 g, 36.73 mmol, 1 éq.) dans une solution aqueuse de NaOH 2N (220 mL). Le diiode (16.67 g, 66.1 mmol, 1.8 éq.) est solubilisé dans une solution de KI à 20% (110 mL) et est ajouté au goutte à goutte via une ampoule à brome à la solution d'imidazole. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit. Le milieu est alors acidifié à l'acide acétique (pH = 6). Le produit désiré précipite et la solution se colore (orange). Le solide est filtré sur fritté, lavé à l'eau et séché (9.39 g, 29.28 mmol). – Rendement : 80 %.



Nomenclature IUPAC : 4,5-diiodo-1H-imidazole

Formule brute : C₃H₂I₂N₂

Masse molaire : 319.87 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc.

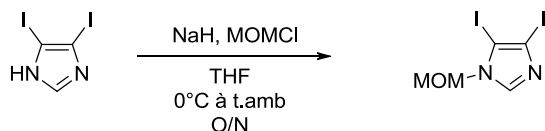
Pf : (littérature 182-192 °C)

Rf : 0.62 (acétate d'éthyle pur)

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 12.94 (s, 1H, N₁H), 7.78 (s, 1H, H)

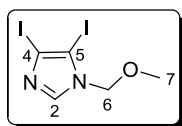
Composé 68 – CAS [343880-81-9]

Réaction:



Expériences : DV08, DV33, DV41, DV51, DV67, DV87

A une solution de 4,5-diiodoimidazole (2.5 g, 7.80 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (55 mL) à 0 °C est ajouté le NaH (343 mg, 1.1 éq.) en trois portions. Après 10 min. d'agitation à 0 °C, on laisse remonter la température à température ambiante et on laisse sous agitation pendant 2 h. Le mélange est alors refroidi à 0 °C et une solution de MOMCl dans le toluène (3.5 M, 2.45 mL, 1.1 éq.) est ajoutée goutte à goutte. On laisse remonter la température en maintenant l'agitation pendant une nuit. La réaction est quenchée par une addition d'eau (30 mL) et diluée au CH₂Cl₂ (60 mL). La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (2 x 60 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées avec NaCl_{sat} (3 x 60 mL), séchées sur MgSO₄ et concentrées. Le brut réactionnel est trituré avec de l'éther de pétrole pour donner le produit désiré (2.32 g, 6.36 mmol). – Rendement : 82 %.



Nomenclature IUPAC : 4,5-diiodo-1-(méthoxyméthyl)-1H-imidazole

Formule brute : C₅H₆I₂N₂O

Masse molaire : 363.92 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 126 °C (littérature : 125-126 °C)

Rf : 0.42 (AcOEt/EP 7 : 3)

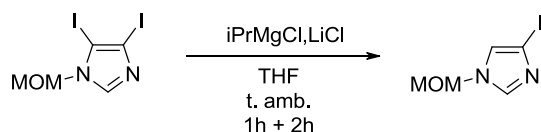
¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ = 8.07 (s, 1H, H₂), 5.28 (s, 2H, H₆), 3.18 (s, 3H, H₇).

¹³C RMN (75 MHz, acétone) δ (ppm) = 140.4 (CH, C₂), 125.8 (Cq, C₄), 83.0 (Cq, C₅), 78.1 (CH₂, C₆), 56.3 (CH₃, C₇).

MS (DCI, mode positif) *m/z* (%) : 363.86 [M]⁺ (100), 364.87 [M+H]⁺ (90), 334.86 [M-CH₃O+2H]⁺ (70), 237.96 [M-I]⁺ (70), 332.84 [M-CH₃O]⁺ (65).

Composé 48 – CAS [343880-82-0]

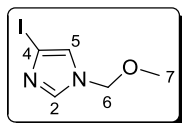
Réaction :



Expériences : DV11, DV12, DV39, DV44, DV54, DV69, DV88

A une solution d'*i*PrMgCl, LiCl dans le THF (14 %, 1.5 mL, 1.51 mmol, 1.1 éq.) est ajoutée goutte à goutte une solution de N-méthoxyméthyl-4,5-diiodoimidazole (500 mg, 1.37 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (5.5 mL) à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 1 h à température ambiante puis neutralisée à l'eau (0.2 mL). Après 2 h d'agitation supplémentaires, le THF est évaporé. Le mélange est dilué à l'acétate d'éthyle (3 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à AcOEt (3 x 5 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées avec NaCl_{sat} (3 x 5 mL), séchées sur MgSO₄ et concentrées. Une purification par chromatographie flash utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le produit désiré (246 mg, 1.03 mmol). – Rendement : 76 %.

Nomenclature IUPAC : 4-iodo-1-(méthoxyméthyl)-1H-imidazole



Formule brute : C₅H₇IN₂O

Masse molaire : 238.03 g.mol⁻¹

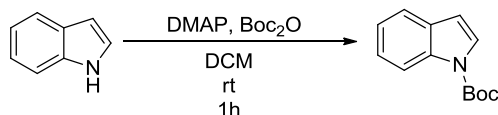
Rf : 0.29 (AcOEt/EP 7 : 3)

¹H RMN (300MHz, acétone d₆) δ (ppm) = 7.68 (d, 1H, ⁴J = 1.4 Hz, H₂), 7.40 (d, 1H, ⁴J = 1.4 Hz, H₅), 5.35 (s, 2H, H₆), 3.27 (s, 3H, H₇).

¹³C RMN (75 MHz, acétone d₆) δ (ppm) = 140.4 (CH, C₂), 125.8 (CH, C₅), 83.0 (Cq, C₄), 78.2 (CH₂, C₆), 56.4 (CH₃, C₇).

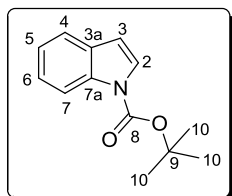
Composé 71 – CAS [75400-67-8]

Réaction :



Expériences : DV01, DV21

A une solution d'indole (1 g, 8.54 mmol, 1 éq.) et de DMAP (104 mg, 0.85 mmol, 0.1 éq.) dans le CH₂Cl₂ (9 mL) est ajouté le Boc₂O (2.23 g, 10.25 mmol, 1.2 éq.). Après 1 h d'agitation sous atmosphère inerte, le mélange est lavé avec une solution 1M de KHSO₄ (9 mL) puis une solution 1 M de NaHCO₃ (2 x 5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie flash utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le produit désiré (1.67 g, 7.69 mmol). – Rendement : 90 %.



Nomenclature IUPAC : 1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle

Formule brute : C₁₃H₁₅NO₂

Masse molaire : 217.26 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

Rf : 0.77 (AcOEt/EP 5 : 95)

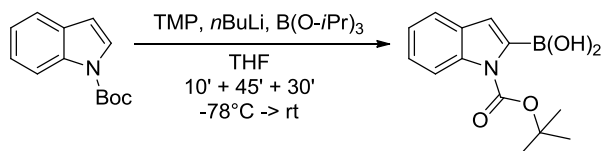
¹H RMN (300 M Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.15 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz, H₄), 7.60 (d, 1H, ³J = 3.7 Hz, H₂), 7.57 (ddd, 1H, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, ⁵J = 0.7 Hz, H₇), 7.31 (m, 1H, H₆), 7.23 (m, 1H, H₅), 6.57 (dd, 1H, ³J = 3.7 Hz, ⁵J = 0.7 Hz, H₃), 1.67 (s, 9H, H₁₀).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149.8 (Cq, C₈), 135.1 (Cq, C_{7a}), 130.5 (Cq, C_{3a}), 125.9 (CH, C₄), 124.1 (CH, C₆), 122.6 (CH, C₅), 120.9 (CH, C₄), 115.1 (CH, C₇), 107.2 (CH, C₃), 83.6 (Cq, C₉), 28.2 (3CH₃, C₁₀).

MS (DCI, mode positif) m/z (%) : 162.05 [M-C₄H₉+2H]⁺ (100), 217.11 [M]⁺ (20)

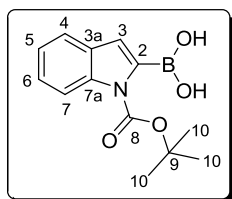
Composé 70 – CAS [213318-44-6]

Réaction :



Expériences : DV16, DV18, DV20, DV25

A une solution de 2,2,6,6-tétraméthylpiperidine (0.2 mL, 1.20 mmol, 1.3 éq.) dans le THF (3 mL) à -78 °C sous atmosphère inerte est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (0.55 mL, 1.38 mmol, 1.5 éq.). Le mélange est agité 10 minutes à -78 °C puis une solution de *N*-boc indole (200 mg, 0.92 mmol, 1 éq.) dans le THF (1 mL). Le mélange est agité 45 minutes à -78 °C. Le B(O-*i*Pr)₃ (0.64 mL, 2.76 mmol, 3 éq.) est ajouté goutte à goutte et agité pendant 30 minutes à -78 °C, puis porté à -30 °C pendant 1h. La réaction est alors arrêtée par un ajout d'eau (3 mL) à 0 °C et laissée sous agitation 1 h à température ambiante pour permettre l'hydrolyse. Le milieu est ensuite acidifié avec une solution de HCl_{aq} 10 %, extrait à AcOEt (3 x 15 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de NaCl_{sat} (3 x 25 mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Une purification par chromatographie flash utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le produit désiré (240 mg, 0.92 mmol). - Rendement : quant.



Nomenclature IUPAC : acide (1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl)boronique

Formule brute : C₁₃H₁₆BNO₄

Masse molaire : 261.08 g.mol⁻¹

Aspect : Solide jaune

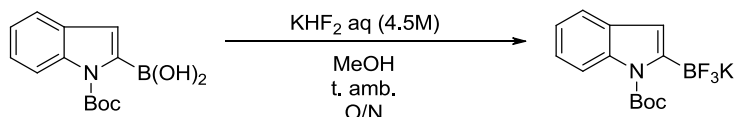
Pf : 110 °C (littérature 105 °C)⁹⁰

Rf : 0.58 (AcOEt/EP 5 : 5)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.02 (dd, 1H, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, H₄), 7.61 (dd, 1H, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1 Hz, H₇), 7.49 (d, 1H, ⁴J = 0.7 Hz, H₃), 7.36 (ddd, 1H, ³J = 8.4 Hz, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1 Hz, H₅), 7.26 (m, 1H, H₆), 7.04 (bs, 2H, H_{OH}), 1.75 (s, 9H, H₁₀).

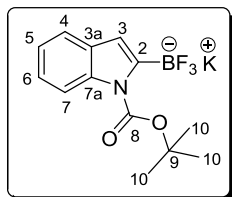
Composé 66 – CAS [937810-18-9]

Réaction :



Expériences : DV22, DV26, DV38, DV89

A une solution de l'acide boronique **70** (2.0 g, 7.65 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (5.5 mL) à 0 °C est ajoutée goutte à goutte une solution aqueuse de KHF_2 4.5 M (5 mL, 22.5 mmol, 3 éq.). La suspension résultante est agitée à température ambiante pendant 4 h, filtrée et lavée avec un minimum de méthanol froid. Le solide obtenu est séché sous vide (2.20 g, 6.81 mmol). - Rendement : 90 %.



Nomenclature IUPAC : (1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl) trifluoroborate de potassium

Masse molaire : $323.16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BF}_3\text{NO}_4\cdot\text{K}^+$

Aspect : solide blanc

Pf : > 250 °C

Rf : 0.56 (acétate d'éthyle pur)

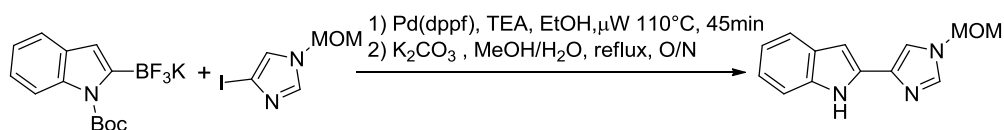
^1H RMN (300 MHz, acétone- d_6) δ (ppm) = 8.04-7.99 (m, 1H, H_4), 7.41-7.36 (m, 1H, H_7), 7.11-7.00 (m, 2H, H_5+H_6), 6.61 (s, 1H, H_3), 1.66 (s, 9H, H_{10})

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 151.4 (Cq, C_8), 137.5 (Cq, C_{7a}), 130.7 (Cq, C_{3a}), 121.6 (CH, C_6), 121.4 (Cq, C_2), 121.2, (CH, C_4), 119.2 (CH, C_5), 114.5 (CH, C_7), 111.6 (CH, C_3), 81.3 (Cq, C_9) 27.7 (3CH_3 , C_{10}).

MS (ESI, mode négatif) m/z (%) : 284.11 [$\text{M}(^{11}\text{B})-\text{K}$] $^-$ (100), 283.11 [$\text{M}(^{10}\text{B})-\text{K}$] $^-$ (20)

Composé 50 – CAS [459856-24-7]

Réaction :

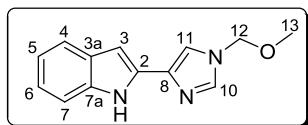


Expériences : 1) DV70, 2) DV31, DV35, DV72, DV93

Dans un réacteur micro-ondes, sont introduits le composé trifluoroborate **66** (606 mg, 1.875 mmol, 1 éq.), le dérivé iodé **48** (491 mg, 2.06 mmol, 1.1 éq.), la triéthylamine (0.78 mL, 5.63 mmol, 3 éq.) et l'éthanol (15 mL). Le solvant est dégazé à l'argon pendant 30 minutes. Le Pd(dppf) (76.5 mg, 0.094 mmol, 5 % éq.) est ajouté au mélange réactionnel. Le tube est scellé et placé sous irradiation micro-ondes à 110 °C pendant 45 minutes. Le mélange est dilué à l'eau puis l'éthanol est évaporé. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de NaCl_{sat} , séchées sur MgSO_4 puis concentrées. Un passage sur chromatographie flash permet d'obtenir un mélange du produit désiré et du produit déprotégé (241 mg). (rendement : 64 %).

Le mélange et le K_2CO_3 (500 mg, 3 éq.) sont solubilisés dans un mélange méthanol/ eau 3 : 1 (20 mL) et portés à reflux pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le mélange est dilué à l'eau (20

mL) et le méthanol évaporé. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 30 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de NaCl_{sat} (3 x 30 mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Une purification par chromatographie flash utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le produit désiré (rendement : quant.) (275 mg, 1.21 mmol). – Rendement : 64 %.



Nomenclature IUPAC : 2-(1-(méthoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl)-1H-indole

Formule brute : C₁₃H₁₃N₃O

Masse molaire : 227.26 g.mol⁻¹

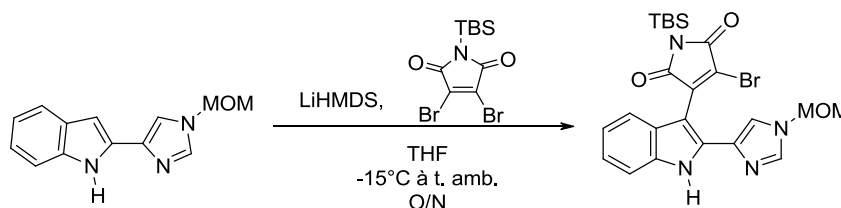
Rf : 0.44 (CH₂Cl₂/acétone 8 : 2)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.53 (bs, 1H, N₁H), 7.90 (d, 1H, ⁴J = 1.3 Hz, H₁₀), 7.58 (d, 1H, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, H₄), 7.48-7.39 (m, 2H, H₇+H₁₁), 7.22-7.13 (m, 1H, H₆), 7.13-7.05 (m, 1H, H₅), 6.67 (dd, 1H, ⁵J = 2.04 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, H₃), 5.25 (s, 2H, H₁₂), 3.33 (s, 3H, H₁₃)

MS (DCI, mode positif) *m/z* (%) : 228.0 (100) [M+H]⁺.

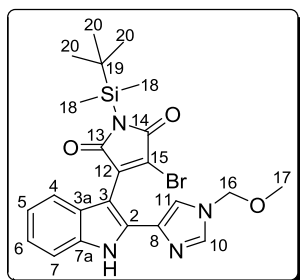
Composé 76

Réaction :



Expériences : DV37, DV43, DV68, DV74, DV95

A une solution de composé **50** (28.2 mg, 0.124 mmol, 1éq.) dans le THF (0.5 mL) à -15 °C est ajoutée goutte à goutte une solution 1M de LiHMDS (0.37 mL, 0.37 mmol, 3éq.). Le mélange est maintenu sous agitation à -15 °C pendant 45 minutes. Une solution de composé **57** (46 mg, 0.13 mmol, 1.05 éq.) dans le THF (0.3 mL) refroidie à 0 °C est ajoutée via une canule au mélange réactionnel à -15 °C. Le mélange est maintenu à -15 °C pendant 20 minutes puis le mélange est laissé revenir à température ambiante sous agitation sur une nuit. Le mélange est acidifié par l'ajout goutte à goutte d'une solution HCl_{aq} 10 % à 0 °C (pH = 5). La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3 x 10 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de NaCl_{sat} (3 x 10 mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Une purification par chromatographie flash utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le produit désiré (51 mg, 0.99 mmol) – Rendement : 80%.



Nomenclature IUPAC : 3-bromo-1-(tert-butyl(diméthylsilyl)-4-(2-(1-(méthoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione

Formule brute : C₂₃H₂₇BrN₄O₃Si

Masse molaire : 515.47 g.mol⁻¹

Rf : 0.54 (acétate d'éthyle pur)

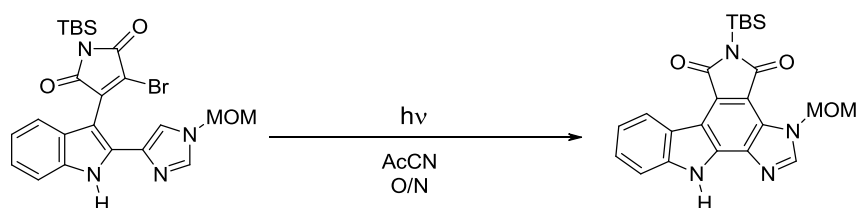
^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 11.40 (s, 1H, N_1H), 7.80 (d, 1H, $^4J = 1.0$ Hz, H_{10}), 7.57 (d, 1H, $^4J = 1.0$ Hz, H_{11}), 7.52 (d, 1H, $^3J = 8.0$ Hz, H_4), 7.46 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz, H_7), 7.18 (m, 1H, H_6), 7.09 (m, 1H, H_5), 5.37 (d, 2H, $^2J = 2.7$ Hz, H_{16}), 3.28 (s, 3H, H_{17}), 1.00 (s, 9H, H_{20}), 0.47 (s, 6H, H_{18}).

MS (DCI, mode négatif) m/z (%) : 516.10 (100) [$\text{M}^{(81}\text{Br})\text{-H}$] $^-$, 514.10 (95) [$\text{M}^{(79}\text{Br})\text{-H}$] $^-$, 517,10 (35).

HRMS (DCI, mode négatif) pour $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{BrSi}$: 514.1048 (masse calculée : 514.1036).

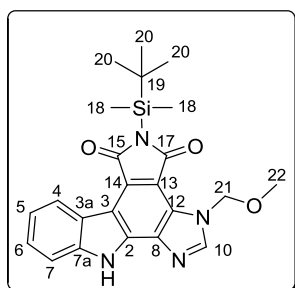
Composé 77

Réaction :



Expériences : DV45, DV78, DV97

Un tricol équipé d'un réfrigérant à eau dans lequel est introduit une solution de composé **76** (44.6 mg, 0.09 mmol) dans l'acétonitrile (8 mL) dans est placé sous flux d'azote sous irradiation UV à 350 nm (Rayonet, 16 lampes 8W) pendant une nuit. Le milieu est filtré sur fritté et le solide rincé avec de l'acétonitrile pour donner le produit désiré (39 mg, 0.09 mmol). – Rendement : quant.



Nomenclature IUPAC : 5-(tert-butyl diméthylsilyl)-3-(méthoxyméthyl)-3H-imidazo[4,5-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-4,6(5H,11H)-dione

Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}$

Masse molaire : $436.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide marron

Pf : 252°C

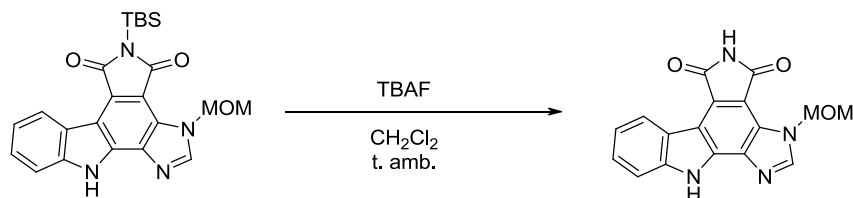
Rf : 0.2 (AcOEt/EP 7 : 3)

^1H RMN (300MHz, DMSO) δ (ppm) = 12.73 (s, 1H, N_1H), 8.97 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz, H_4), 8.75 (s, 1H, H_{10}), 7.64 (d, 1H, $^3J = 8.0$ Hz, H_7), 7.51 (dd, 1H, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H_6), 7.33 (dd, 1H, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H_5), 6.18 (s, 2H, H_{21}), 3.26 (s, 3H, H_{22}), 0.99 (s, 9H, H_{20}), 0.66 (s, 6H, H_{18}).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 435 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

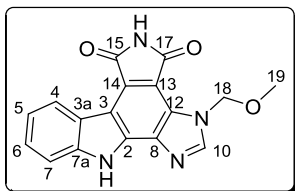
Composé 78 – CAS [459856-27-0]

Réaction :



Expériences : DV47, DV48, DV79, DV83

A une solution de composé **57** (46.5 mg, 0.107 mmol, 1 éq.) dans le CH₂Cl₂ (12 mL) à 0 °C sous atmosphère inerte est ajoutée goutte à goutte une solution 1 M de TBAF (0.27 mL, 0.27 mmol, 2.5 éq.). L'agitation est maintenue 1 h à 0 °C. De l'acide acétique glacial (30 µL) est ajouté et le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante. Le solvant est évaporé sous vide et le solide obtenu est lavé à l'eau et au méthanol puis séché sous vide (26 mg, 0.08 mmol). – Rendement 75 %.



Nomenclature IUPAC : 3-(méthoxyméthyl)-3H-imidazo[4,5-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-4,6(5H,11H)-dione

Formule brute : C₁₇H₁₂N₄O₃

Masse molaire : 320.30 g.mol⁻¹

Aspect : solide orange.

Pf : > 250 °C (Littérature > 300 °C)⁸⁰

Rf : 0.39 (AcOEt/EP 9 : 1)

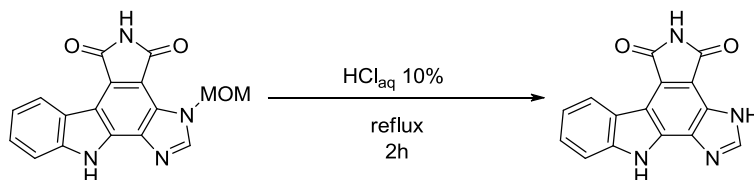
¹H RMN (300MHz, DMSO) δ (ppm) = 12.70 (s, 1H, N₁₆H), 11.20 (s, 1H, N₁₁H), 8.96 (brd, 1H, ³J = 7.8 Hz, H₄), 8.72 (s, 1H, H₁₀), 7.63 (brd, 1H, ³J = 8.2 Hz, H₇), 7.51 (ddd, 1H, ³J = 8.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, H₆), 7.32 (ddd, 1H, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1 Hz, H₅), 6.16 (s, 2H, H₁₈), 3.27 (s, 3H, H₁₉).

MS (ESI, mode positif) *m/z* (%) : 321.23 (100) [M+H]⁺

Données en accord avec la littérature (voir Berlinck *et al.*⁷⁹)

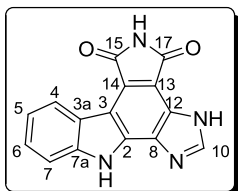
Composé 20 – CAS [219828-99-6]

Réaction :



Expériences : DV49, DV80, DV86

Une suspension de composé 78 (43 mg, 0.134 mmol) dans une solution d'HCl 10 % (10 mL) est maintenue à reflux pendant 2 h. Après retour à température ambiante, le milieu est basifié à l'aide d'une solution de NaHCO₃ 1 M, filtré sur fritté, lavé à l'eau puis au méthanol froid pour donner le composé désiré (29 mg, 0.105 mmol). – Rendement : 78 %.



Nomenclature IUPAC : 3H-imidazo[4,5-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-4,6(5H,11H)-dione, granulatimide

Formule brute : C₁₅H₈N₄O₂

Masse molaire : 276.25 g.mol⁻¹

Aspect : solide rouge

Pf : > 250 °C

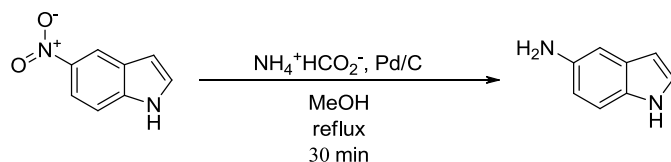
¹H RMN (300MHz, DMSO) δ (ppm) = 13.56 (s, 1H, N₁₁H), 12.59 (s, 1H, N₁₆H), 11.00 (s, 1H, N₁H), 8.90 (brd, 1H, ³J = 7.8 Hz, H₄), 8.52 (s, 1H, H₁₀), 7.60 (brd, 1H, ³J = 8.1 Hz, H₇), 7.49 (ddd, 1H, ³J = 8.1 Hz, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, H₆), 7.31 (ddd, 1H, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.1 Hz, ³J = 0.6 Hz, H₅).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 277.34 (100) [M+H]⁺.

Données en accord avec la littérature (voir Berlinck *et al.*⁷⁹)

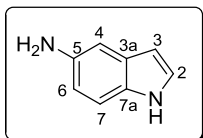
Composé 83 – CAS [5192-03-0]

Réaction :



Expériences : DV15, DV17, DV53, DV91

A une solution de 5-nitroindole (1 g, 6.2 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (50 mL) sont successivement ajoutés le formiate d'ammonium (3.91 g, 62 mmol, 10 éq.) et le palladium sur charbon 10 % (0.66 g, 0.66 mmol, 0.1 éq.). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 30 minutes. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré sur célite. Le méthanol est évaporé puis le résidu est dissous dans le dichlorométhane (30 mL). La solution est lavée avec une solution de NaCl_{sat} (3 x 15 mL), séchée sur MgSO₄ puis concentrée. Une chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le produit désiré (622 mg, 4.71 mmol). – Rendement : 76 %.



Nomenclature IUPAC : 1H-indol-5-amine

Masse molaire : 136.16 g.mol⁻¹

Formule brute : C₈H₈N₂

Aspect : solide jaune.

Pf : 131 °C (littérature : 129-130 °C)³¹⁴

Rf : 0.45 (AcOEt/EP 5 : 5)

¹H RMN (300MHz, DMSO) δ (ppm) = 10.6 (brs, 1H, N₁H), 7.11 (dd, 1H, ³J = 2.5 Hz, ³J = 2.8 Hz, H₂), 7.07 (dd, 1H, ³J = 8.5 Hz, ⁵J = 0.8 Hz, H₇), 6.67 (d, 1H, ⁴J = 2.1 Hz, H₄), 6.47 (dd, 1H, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, H₆), 6.11 (ddd, 1H, ³J = 2.8 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, ⁵J = 0.8 Hz, H₃)

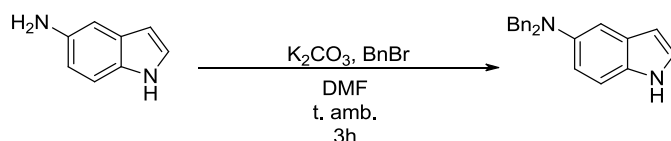
¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 140.9 (Cq, C₅), 129.7 (Cq, C_{3a}), 128.4 (Cq, C_{7a}), 124.6 (CH, C₂), 111.7 (CH, C₇), 111.2 (CH, C₆), 103.1(CH, C₄), 99.5 (CH, C₃).

MS (DCI, mode positif) *m/z* (%) : 132.07 (100) [M]⁺

HRMS (DCI, CH₄, mode positif) pour C₈H₈N₂ : 132.0697 (masse calculée : 132.0687)

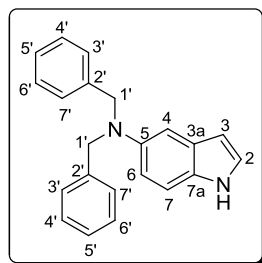
Composé 84 – CAS [151273-37-9]

Réaction :



Expériences : DV09, DV10, DV19, DV59, DV92

A une solution de 5-aminoindole **83** (1.541 g, 11.66 mmol, 1 éq.) sous atmosphère inerte dans le DMF (60 mL), sont successivement ajoutés le K₂CO₃ (3.22g, 23.32 mmol, 2 éq.) puis le bromure de benzyle (2.8 mL, 23.32 mmol, 2 éq.). Le mélange est laissé sous agitation pendant 3h. Le DMF est évaporé et le résidu repris dans l'AcOEt (60 mL). Cette phase est lavée avec une solution saturée de NaCl_{aq} (3 x 60 mL), séchée sur MgSO₄ et concentrée. Une chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le produit désiré (3.60 g, 11.52 mmol).- Rendement : quant.



Nomenclature IUPAC : N,N-dibenzyl-1H-indol-5-amine

Formule brute : C₂₂H₂₀N₂

Masse molaire : 312.41 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

Rf : 0.76 (AcOEt/EP 3 : 7)

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.93 (brs, 1H, N₁H), 7.43-7.23 (m, 11H, H₂+H_{2'}+H₃+H₄+H₅+H₆'), 7.15 (dd, 1H, ³J = 8.5 Hz, ⁵J = 0.8 Hz, H₇), 7.03 (d, 1H, ⁴J = 2.4 Hz, H₄), 6.87 (dd, 1H, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, H₆), 6.39 (ddd, 1H, ³J = 3.0 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, ⁵J = 0.8 Hz, H₃), 4.66 (s, 4H, H_{1'}).

³¹⁴ Choy, J., Jaime-Figueroa, S., Jiang, L., Wagner, P. *Synth. Commun.*, **2008**, *38*, 3840-3853.

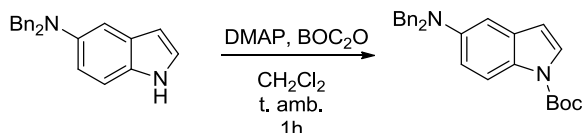
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 144.1 (Cq, C₅), 139.4 (2Cq, C_{2'}), 129.8 (Cq, C_{3a}), 128.7 (Cq, C_{7a}), 128.4 (4CH, C_{4'+C_{6'}}), 127.1 (4CH, C_{3'+C_{7'}}), 126.6 (2CH, C_{4'}), 124.5 (CH, C₂), 111.9 (CH, C₇), 111.3 (CH, C₆), 104.2 (CH, C₄), 101.920 (CH, C₃), 55.476 (2CH₂, C_{1'}).

MS (DCI, mode positif) m/z (%): 313.17 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 312.17 (85) $[\text{M}]^+$, 221.11 (33) $[\text{M} - \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 222.11 (31) $[\text{M} - \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5+\text{H}]^+$.

HRMS (DCI, mode positif) pour $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2$: 313.1720 (masse calculée : 313.1705).

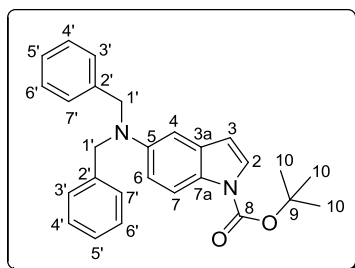
Composé 85

Réaction :



Expériences : DV30, DV61, DV94

A une solution de composé **84** (900 mg, 2.88 mmol, 1 éq.) et de DMAP (351 mg, 0.29 mmol, 0.1 éq.) dans le CH_2Cl_2 (3.5 mL) est ajouté le Boc₂O (775 mg, 3.46 mmol, 1.2 éq.). Après 1h d'agitation sous atmosphère inerte, le mélange est lavé avec une solution 1M de KHSO_4 (9 mL) puis une solution 1M de NaHCO_3 (2 x 5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie flash utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le produit désiré (1.09 g, 2.65 mmol). – Rendement : 92 %.



Nomenclature IUPAC : 5-(dibenzylamino)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle.

Formule brute : $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$

Masse molaire : $412.52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

Pf : $112 \text{ }^\circ\text{C}$.

Rf : 0.16 (AcOEt/EP 1 : 9)

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.88 (d, 1H, $^3J = 7.88 \text{ Hz}$, H₇), 7.49 (d, 1H, $^3J = 3.5 \text{ Hz}$, H₂), 7.37-7.20 (m, 11H, H_{4'+H_{2'}+H_{3'+H_{4'+H_{5'+H_{6'}}}), 6.89-6.78 (m, 2H, H_{3+H₅}), 4.67 (s, 4H, H_{1'}), 1.63 (s, 9H, H₁₀).}}

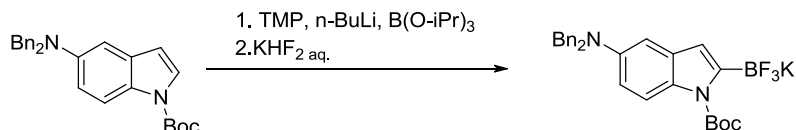
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 149.8 (Cq, C₈), 145.6 (Cq, C₅), 138.9 (2Cq, C_{2'}), 131.7 (Cq, C_{7a}), 128.5 (4CH, C_{4'+C_{6'}}), 128.0 (Cq, C_{3a}), 126.8 (4CH, C_{3'+C_{7'}}), 126.8 (2CH, C_{5'}), 126.1 (CH, C₂), 115.5 (CH, C₇), 111.7 (CH, C₆), 107.2 (CH, C₃), 103.9 (CH, C₄), 83.1 (Cq, C₉), 54.9 (2CH₂, C_{1'}), 28.2 (3CH₃, C₁₀).

MS (DCI, mode positif) m/z (%): 357.16 (100) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}^- + \text{H}_2\text{O}]^+$, 412.21 (66) $[\text{M}]^+$, 413.21 (35) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (DCI, mode positif) pour $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$: 412.2154 (masse calculée : 412.2151).

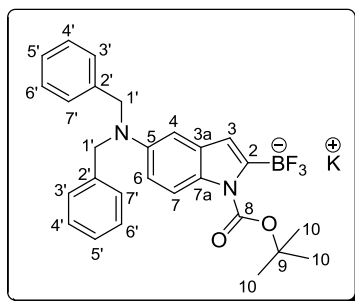
Composé 79

Réaction :



Expériences : DV52, DV71, DV96

A une solution de 2,2,6,6-tétraméthylpiperidine (3.1 mL, 18.28 mmol, 1.3 éq.) sous atmosphère inerte dans le THF (34 mL) à -78 °C est ajoutée au goutte à goutte une solution 2.5 M de *n*-butyl lithium (8.5 mL, 21.2 mmol, 1.5 éq.). Après 10 minutes d'agitation à -78 °C, est ajoutée via une canule une solution de composé **85** (5.80 g, 14.06 mmol, 1 éq.) dans le THF (14.5 mL) et laissé 45 minutes sous agitation à -78 °C. Le triisopropylborate (9.7 mL, 42.2 mmol, 3 éq.) est ajouté goutte à goutte à l'aide d'une seringue et le mélange est conservé 1h sous agitation à -78 °C. On laisse remonter la température jusqu'à -30 °C et on laisse sous agitation 1 h supplémentaire. Le milieu réactionnel est porté à 0 °C et de l'eau (30 mL) est ajoutée pour stopper la réaction. Le milieu est acidifié avec une solution d'HCl aqueuse à 10 % (pH < 7). Le THF est alors évaporé. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (3 x 50 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de NaCl_{sat} (3 x 50 mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Le résidu est repris dans l'acétone (83 mL) et refroidi à 0 °C. Une solution de KHF_{aq} 4.5 M (9.3 mL) est ajoutée et le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante en une nuit. La suspension obtenue est filtrée, le solide est lavé avec du MeOH froid et séché pour obtenir le produit désiré (3.72 g, 7.17 mmol). – Rendement : 51 %.



Nomenclature IUPAC : potassium (1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(dibenzylamino)-1H-indol-2-yl)trifluoroborate

Formule brute : C₂₇H₂₇BF₃KN₂O₂

Masse molaire : 518.42 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc.

Pf : > 250 °C

Rf : 0.16 (AcOEt/EP 1 : 9)

¹H RMN (300MHz, DMSO) δ (ppm) = 7.75 (d, 1H, ³J = 9.0 Hz, H₇), 7.35-7.15 (m, 10H, H_{3'}+H_{4'}+H_{5'}+H_{6'}+H_{7'}), 6.69 (d, 1H, ⁴J = 2.3 Hz, H₄); 6.62 (dd, 1H, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, H₆), 6.16 (s, 1H, H₃), 4.59 (s, 4H, H_{1'}), 1.52 (s, 9H, H₁₀).

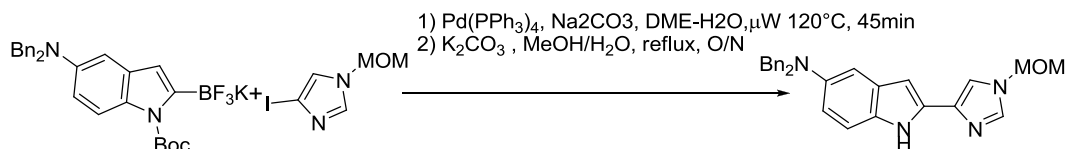
¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 151.1 (Cq, C₈), 144.0 (Cq, C₅), 139.5 (2Cq, C_{2'}), 131.6 (Cq, C_{7a}), 130.6 (C), 128.3 (4CH, C_{4'}+C_{6'}), 127.0 (4CH, C_{3'}+C_{7'}), 126.5 (2CH, C_{5'}), 114.9 (CH, C₇), 111.7 (CH, C₆), 110.1 (CH, C₄), 103.4 (CH, C₃), 80.7 (Cq, C₉), 55.0 (2CH₂, C_{1'}), 27.7 (3CH₃, C₁₀).

MS (ESI, négative mode) m/z (%) : 479.21 (100) [M-K⁺], 359.14 (55), 388 (40) [M-K⁺-C₆H₅CH₂⁺+H⁺].

HRMS (DCI, mode positif) pour C₂₇H₂₇BF₃N₂O₂: 479.2128 (masse calculée : 479.2118).

Composé 82

Réaction :

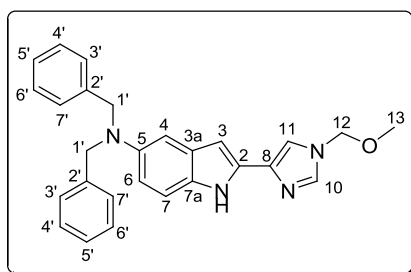


Expériences : 1) DV65, DV73, DV98

2) DV75, DV99

Répartis dans deux réacteurs micro-ondes, sont introduits le composé trifluoroborate **79** (2.18 g, 4.20 mmol, 1 éq.), le dérivé iodé **48** (1.10 g, 4.62 mmol, 1.1 éq.), le carbonate de sodium (1.33 mg, 12.60 mmol, 3 éq.) dans un mélange DME/eau 3 : 1 (50 mL). Le solvant est dégazé à l'argon pendant 30 minutes. Le palladium triphényle phosphine tétrakis (485 mg, 0.42 mmol, 10 % éq.) est ajouté au mélange réactionnel. Le tube est scellé et placé sous irradiation micro-ondes à 120 °C pendant 45 minutes. Les milieux réactionnels sont regroupés, dilués à l'eau (20 mL), le DME est évaporé et la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de NaCl_{sat} (3 x 50 mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Un passage rapide sur colonne de gel de silice permet d'obtenir un mélange du produit désiré et du produit déprotégé (1.18 g).

Le mélange obtenu et le K₂CO₃ (500 mg, 3 éq.) sont solubilisés dans un mélange méthanol/ eau 3 : 1 (55 mL) et portés à reflux pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le mélange est dilué à l'eau (40 mL) et le méthanol évaporé. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de NaCl_{sat} (3 x 50 mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Une purification par chromatographie flash utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le produit désiré. (903 mg, 2.19 mmol). – Rendement : 51 %.



Nomenclature IUPAC : N,N-dibenzyl-2-(1-(méthoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl)-1H-indol-5-amine

Formule brute : C₂₇H₂₆N₄O

Masse molaire : 422.52 g.mol⁻¹

Aspect : solide gris

Pf : 106 °C

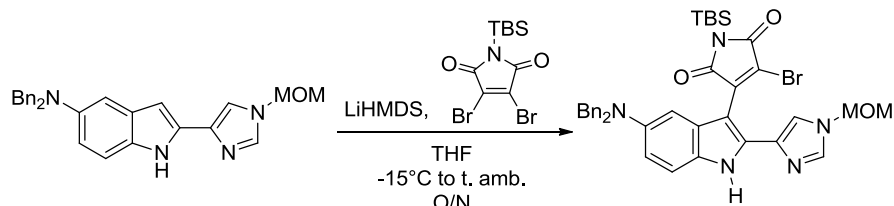
Rf : 0.3 (AcOEt/EP 8 : 2)

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 10.04 (s, 1H, N₁H), 7.74 (d, 1H, ⁴J = 1.2 Hz, H₁₀), 7.54 (d, 1H, ⁴J = 1.2 Hz, H₁₁), 7.39-7.16 (m, 11H, H₇+H₃+H₄+H₅+H₆+H₇), 6.91 (d, 1H, ⁴J = 2.3 Hz, H₄), 6.80 (dd, 1H, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, H₆), 6.45 (s, 1H, H₃), 5.36 (s, 2H, H₁₂), 4.58 (s, 4H, H₁), 3.30 (s, 3H, H₁₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 143.9 (Cq), 139.4 (2Cq), 136.5 (Cq), 133.0, (Cq), 132.5 (Cq), 132.0(CH), 131.8 (CH), 131.8 (CH), 131.6 (Cq), 130.2 (Cq), 129.9 (Cq), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (2CH), 127.1 (2CH), 126.5 (CH), 114.6 (CH), 111.6 (CH), 111.2 (CH), 103.9 (CH, C₄), 96.6 (CH, C₃), 77.7 (CH₂, C₁₂), 56.1 (CH₃, C₁₃), 55.5 (CH₂, C₁).

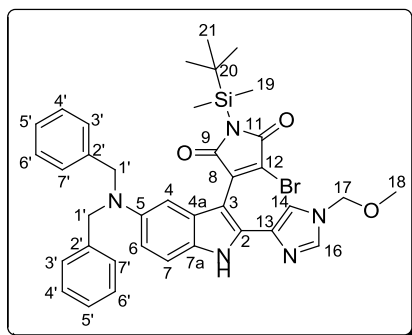
Composé 88

Réaction :



Expériences : DV81, DV101

A une solution de composé **82** (100 mg, 0.228 mmol, 1 éq.) dans le THF (1.7 mL) à -15 °C est ajoutée goutte à goutte une solution 1 M de LiHMDS (0.71 mL, 0.71 mmol, 3.1 éq.). Le mélange est maintenu sous agitation à -15 °C pendant 45 minutes. Une solution de composé **57** (88 mg, 0.25 mmol, 1.1 éq.) dans le THF (1 mL) refroidie à 0 °C est ajoutée via une canule au mélange réactionnel à -15 °C. Le mélange est maintenu à -15 °C pendant 20 minutes puis le mélange est laissé revenir à température ambiante sous agitation sur une nuit. Le mélange est acidifié par une solution HCl_{aq} 10 % à 0 °C (pH < 6). La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 15 mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de NaCl_{sat} (3 x 15 mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Une purification par chromatographie flash utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le produit désiré (121 mg, 0.17 mmol). – Rendement : 75 %



Nomenclature IUPAC : 3-bromo-1-(tert-butyl diméthylsilyl)-4-(5-(dibenzylamino)-2-(1-(méthoxyméthyl)-1H-imidazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione

Formule brute : C₃₇H₄₀BrN₅O₃Si

Masse molaire : 710.73 g.mol⁻¹

Aspect : solide rouge

Rf : 0.38 (AcOEt/EP 7 : 3)

¹H RMN (300 MHz, acetone) δ (ppm) = 10.75 (s, 1H, NH), 7.73 (d, 1H, ⁴J = 1 Hz, H₁₆), 7.48 (d, 1H, J = 1 Hz, H₁₄), 7.37-7.16 (m, 11H), 6.86 (m, 2H), 5.34 (d, 2H, ²J = 1.9 Hz, H₁₇), 4.63 (d, 4H, ²J = 11 Hz, H₁), 3.26 (s, 3H, H₁₈), 0.95 (s, 9H, H₂₁), 0.42 (s, 6H, H₁₉).

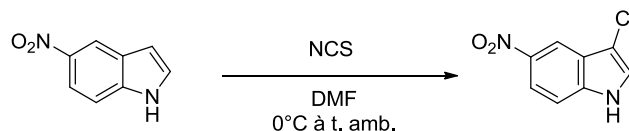
¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 169.1 (Cq, C₁₃), 167.2 (Cq, C₁₆), 143.3 (Cq), 141.1 (Cq), 139.4 (Cq), 138.2 (CH, C₁₆), 134.0 (Cq), 133.9 (Cq), 129.7 (Cq), 128.3 (4CH), 127.2 (4CH), 127.1 (CH), 126.5 (2CH, H₅), 120.6 (Cq), 118.2 (CH), 111.9 (CH), 111.6 (CH), 104.0 (CH), 97.7 (Cq), 76.9 (CH₂, C₁₇), 55.6 (CH₃, C₁₈), 48.6 (CH), 25.8 (3CH₃, C₂₁), 17.8 (Cq, C₁₈), -3.1 (2CH₃, C₁₉).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 712.21 [M(⁸¹Br)+H]⁺ (100), 710.21 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ (95).

HRMS (ESI, mode positif) pour C₃₇H₄₁BrN₅O₃Si : 710.2144 (masse calculée : 710.2162).

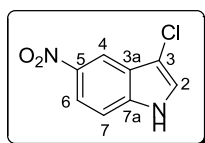
Composé 91 – CAS [524956-02-3]

Réaction :



Expériences : DV257, 269, 277

Le 5-nitroindole (2 g, 12.33 mmol, 1 éq.) solubilisé dans le DMF (10 mL) est refroidi à 0 °C. Le *N*-chlorosuccinimide (1.81 g, 13.55 mmol, 1.1 éq.) est ajouté et l'agitation est maintenue à 0 °C pendant 1 h puis le mélange est agité pendant 2 h à température ambiante. On ajoute alors 75 mL d'eau glacée sous agitation vive. Le précipité formé est filtré, dissous dans l'acétate d'éthyle (100 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré sous vide pour fournir le composé attendu sous la forme d'un solide jaune (2.42 g, 12.32 mmol). – Rendement : quant.



Nomenclature IUPAC : 3-chloro-5-nitro-1H-indole

Formule brute : C₈H₅ClN₂O₂

Masse molaire : 196.59 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune

Pf : 200 °C.

Rf : 0.50 (M₅₀)

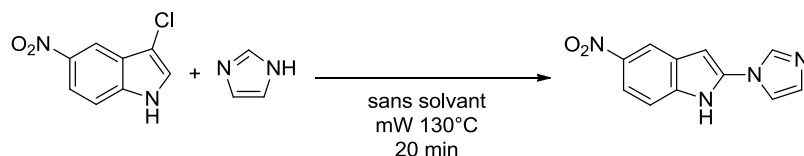
¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 12.11 (brs, 1H, NH), 8.39 (d, 1H, ⁴J = 2.2 Hz, H₄), 8.07 (dd, 1H, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, H₆), 7.84 (s, 1H, H₂), 7.62 (d, 1H, ³J = 9.0 Hz, H₇).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 141.8 (Cq, C_{7a}), 137.8 (Cq, C₃), 126.5 (CH, C₄), 123.9 (Cq, C_{3a}), 117.4 (CH, C₂), 114.0 (CH, C₆), 112.9 (CH, C₇), 105.6 (Cq, C₃).

MS (DCI, mode positif) *m/z* (%) : 214,0 [M+NH₄]⁺ (100).

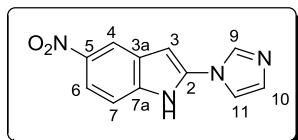
Composé 90

Réaction :



Expériences : DV258/259/260/261/264/272/278/291/296/333

Dans deux réacteurs micro-ondes sont également introduits le 3-chloro-5-nitroindole (500 mg, 2.54 mmol, 1 éq.) et l'imidazole (1.73 g, 25.4 mmol, 10 éq.). Les réacteurs sont scellés et irradiés pendant 20 minutes à 130 °C. Les milieux réactionnels sont suspendus dans l'acétonitrile, combinés et filtrés sur papier filtre. Le solide est rincé à l'acétonitrile et séché sous vide pour obtenir le composé **90** pur. (835 mg, 3.66 mmol)
 – Rendement : 72 %



Nomenclature IUPAC : 2-(1H-imidazol-1-yl)-5-nitro-1H-indole

Formule brute : C₁₁H₈N₄O₂

Masse molaire : 228.21 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune verdâtre

mp > 260 °C

Rf : 0.39 (M₅₀)

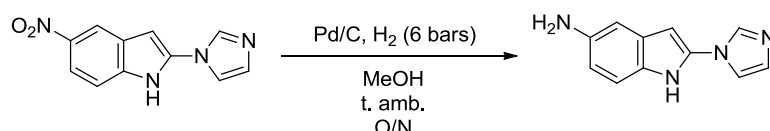
¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 12.11 (brs, 1H, NH), 8.54 (m, 1H, H₁₀), 8.39 (d, 1H, ⁴J = 2.2 Hz, H₄), 8.04 (dd, 1H, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, H₆), 7.82 (dd, 1H, ⁴J = 1.4 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, H₉), 7.62 (d, 1H, ³J = 9.0 Hz, H₇), 7.18 (dd, 1H, ⁴J = 1.2 Hz, ³J = 0.8 Hz, H₁₁), 6.90 (s, 1H, H₃).

¹³C RMN (75 M Hz, DMSO) δ (ppm) = 141.4 (Cq, C₂), 137.2 (Cq, C₅), 135.8 (Cq, C_{7a}), 135.5 (CH, C₉), 129.9 (CH, C₄), 126.8 (Cq, C_{3a}), 118.2 (CH, C₁₀), 116.9 (CH, C₆), 116.7 (CH, C₁₁), 111.7 (CH, C₇), 91.6 (CH, C₃).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 229.07 [M+H]⁺ (100)

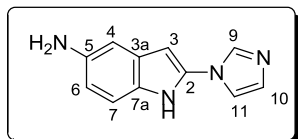
Composé 95

Réaction :



Expériences : DV273/287/292/298

A une solution de composé **90** (720 mg, 3.16 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (40 mL) dans une cuve en verre muni d'un barreau aimanté est ajouté le palladium sur charbon (240 mg, 0.22 mmol, 7 % éq.). La cuve est placée dans une autoclave d'hydrogénation et remplie avec de l'hydrogène (6 bars). La réaction est agitée pendant 13 h. La suspension est filtrée sur Célite et rincé avec du méthanol (3 x 20 mL). Le filtrat est concentré sous vide et une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant un gradient de M₇₀ à M₄₀ permet d'obtenir le produit désiré (562 mg, 2.83 mmol) . – Rendement : 90 %.



Nomenclature IUPAC : 2-(1H-imidazol-1-yl)-1H-indol-5-amine

Masse molaire : 198.22 g.mol⁻¹

Formule brute : C₁₁H₁₀N₄

Aspect : solide beige

Pf : 200 °C

Rf : 0.39 (M₅₀)

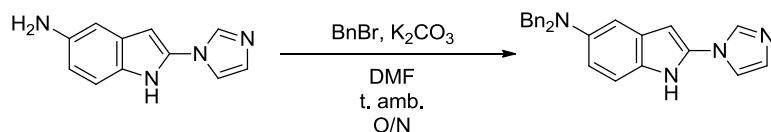
¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 11.36 (brs, 1H, NH), 8.18 (dd, 1H, ⁴J = 1.3 Hz, ³J = 0.9 Hz, H₁₀), 7.67 (dd, 1H, ⁴J = 1.3 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, H₉), 7.10 (dd, 1H, ⁴J = 1.3 Hz, ³J = 0.9 Hz, H₁₁), 7.07 (d, 1H, ³J = 8.5 Hz, H₇), 6.66 (d, 1H, ⁴J = 2.0 Hz, H₄), 6.51 (dd, 1H, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, H₆), 6.30 (s, 1H, H₃), 4.55 (brs, 2H, NH₂).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 142.1 (Cq, C₂), 135.5 (CH, C₉), 132.2 (Cq, C₅), 129.3 (CH, H₁₀), 128.2 (Cq, C_{3a}), 127.2 (Cq, C_{7a}), 118.1 (CH, C₇), 111.9 (CH, C₁₁), 111.4 (CH, C₆), 103.1 (CH, C₄), 88.7 (CH, C₃).

MS (ESI, mode positif) *m/z* (%) : 199.10 [M+H]⁺ (100)

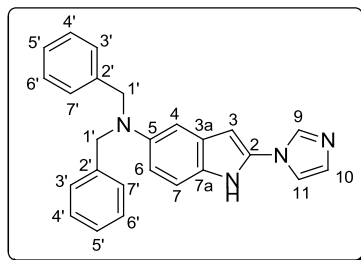
Composé 96

Réaction :



Expériences : DV301/336

A une solution de composé **95** (300 mg, 1.51 mmol, 1 éq.) dans le DMF (8 mL) sous atmosphère inerte est ajouté le K₂CO₃ (419 mg, 3.03 mmol, 2.0 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 15 minutes puis le bromure de benzyle (0.36 mL, 3.03 mmol, 2.0 éq.) est ajouté. L'agitation est maintenue pendant douze heures. Le mélange est alors dilué avec de l'acétate d'éthyle (80 mL), lavé à l'eau (3 x 40 mL) puis avec une solution de NaCl_{sat} (3 x 40 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Une chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un gradient de 1% à 5% de MeOH dans le CH₂Cl₂ permet d'obtenir le composé désiré (358 mg, 0.95 mmol). – Rendement : 63 %



Nomenclature IUPAC : N,N-dibenzyl-2-(1H-imidazol-1-yl)-1H-indol-5-amine

Formule brute : C₂₅H₂₂N₄

Masse molaire : 378.47 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc nacré.

Pf : 216 °C

Rf : 0.47 (CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5)

^1H RMN (300M Hz, DMSO) δ (ppm) = 11.48 (brs, 1H, NH), 8.16 (dd, 1H, $^4J = 1.2$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz, H₁₀), 7.65 (dd, 1H, $^4J = 1.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, H₉), 7.32-7.28-7.13 (m, 11H, H₇+H₃+H₄+H₅+H₆+H₇), 7.09 (dd, 1H, $^4J = 1.2$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz, H₁₁), 6.78-6.72 (m, 2H, H₄+H₆), 6.32 (s, 1H, H₃), 4.61 (s, 4H, H₁).

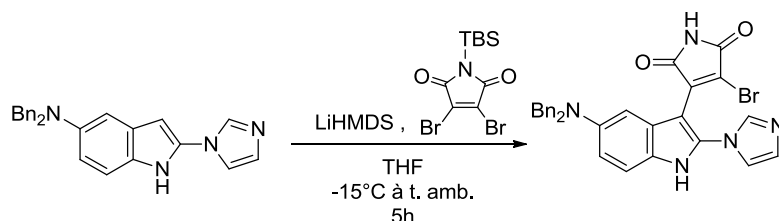
^{13}C RMN (75 M Hz, DMSO) δ (ppm) = 143.2 (C), 139.6 (2C), 135.5 (CH), 132.6 (C), 129.4 (CH), 128.3 (4CH), 128.1 (C), 127.5 (C), 127.0 (4CH), 126.6 (2CH), 118.1 (CH), 111.6 (CH), 111.5 (CH), 103.9 (CH), 89.3 (CH), 55.6 (2CH₂).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 379.19 [M+H]⁺ (30), 289.14 [M-(C₇H₇)⁺+2H]⁺ (100).

HRMS (ESI, mode positif) pour C₂₅H₂₂N₄ : 379.1924 (masse calculée : 379.1923).

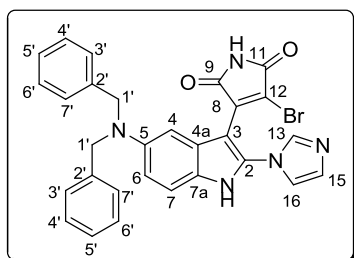
Composé 97

Réaction :



Expériences : DV341

A une solution de composé **96** (100 mg, 0.26 mmol, 1éq.) dans le THF (1 mL) à - 15 °C est ajoutée goutte à goutte une solution 1M de LiHMDS (0.79 mL, 3 éq.). Le mélange est maintenu sous agitation à - 15 °C pendant 45 minutes. Une solution de *N*-tert-butyl-diméthylsilylé-dibromomaléimide (99 mg, 1.05éq.) dans le THF (0.6 mL) refroidie à 0 °C est ajoutée via une canule au mélange réactionnel maintenu à - 15 °C. Le mélange est maintenu à - 15 °C pendant 20 minutes puis on laisse retourner à température ambiante sous agitation pendant 5 h. Le mélange est acidifié par une solution HCl_{aq} 10 % (20 mL) à 0 °C. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3x30mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution de NaCl_{sat} (3x30mL), séchées sur MgSO₄ puis concentrées. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un gradient de 1% à 5% de MeOH dans le CH₂Cl₂ permet d'obtenir le produit désiré (416 mg, 0.75 mmol). – Rendement : 81 %.



Nomenclature IUPAC : 3-bromo-4-(5-(dibenzylamino)-2-(1H-imidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione

Formule brute : C₂₉H₂₂N₅O₂

Masse molaire : 552.42 g.mol⁻¹

Aspect : solide rouge

Rf : 0.26 (CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5)

^1H RMN (300M Hz, DMSO) δ (ppm) = 12.32 (s, 1H, NH), 11.24 (s, 1H, NH), 7.98 (dd, 1H, $^4J = 1.2$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz, H₁₅), 7.48 (dd, 1H, $^4J = 1.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, H₁₃), 7.34-7.16 (m, 11H, H₇+H₃+H₄+H₅+H₆+H₇), 7.06 (dd, 1H, $^4J = 1.2$ Hz, $^3J = 1.0$ Hz, H₁₆), 6.88-6.82 (m, 2H, H₄+H₆), 4.64 (s, 4H, H₁).

^{13}C RMN (75 M Hz, DMSO) δ (ppm) = 168.8 (C), 166.8 (C), 143.8 (C), 139.2 (2C), 137.4 (CH), 137.2 (C), 132.2 (C), 129.3 (CH), 128.4 (4CH), 127.1 (4CH), 126.8 (C), 126.6 (2CH), 126.1 (C), 122.4 (C), 120.1 (CH), 112.4 (CH), 112.3 (CH), 104.6 (CH), 93.4 (C), 55.2 (2CH₂).

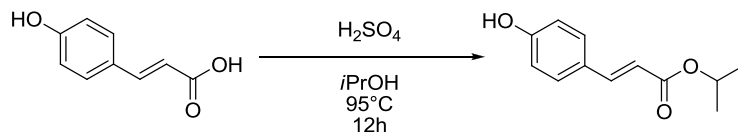
MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 552.10 [$\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}$]⁺ (95), 554.10 [$\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}$]⁺ (100).

HRMS (ESI, mode positif) pour $\text{C}_{29}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_5\text{O}_2$: 552.1038 (masse calculée : 552.1035).

B. Partie Triazolophthalazine

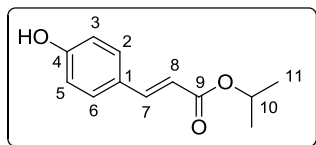
Composé 240a – CAS [96821-43-1]

Réaction :



Expériences : DV121/163/196 TD02

L'acide *p*-hydroxycinnamique (1.50 g, 9.4 mmol, 1 éq.), l'isopropanol (9 mL) et l'acide sulfurique (49 μ L, 0.1 éq.) sont introduits dans un réacteur muni d'un barreau aimanté. Le tube est scellé et chauffé à 95 °C pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous vide, dilué avec de l'acétate d'éthyle (50 mL), lavé successivement avec une solution de NaHCO₃ 1M (2 x 25 mL), à l'eau (3 x 25 mL) et avec une solution de NaCl_{sat} (2 x 25 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée pour fournir le composé désiré (1.30 g, 6.49 mmol). – Rendement : 69 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-3-(4-hydroxyphényl)acrylate d'isopropyle

Formule brute : C₁₂H₁₄O₃

Masse molaire : 206.24 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore.

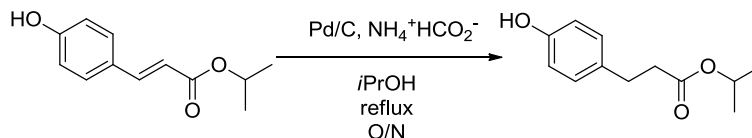
Rf : 0.36 (AcOEt/EP 20 : 80)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.61 (d, 1H, ³J = 16.0 Hz, H₇), 7.46-7.38 (m, 2H, H₂ + H₆), 6.89-6.81 (m, 2H, H₃+H₅), 6.28 (d, 1H, ³J = 16.0 Hz, H₈), 5.69 (s, 1H, OH), 5.13 (hept, 1H, ³J = 6.3 Hz, H₁₀), 1.31 (d, 6H, ³J = 6.3 Hz, H₁₁).

MS (ESI, mode positif) *m/z* (%) : 207.10 [M+H]⁺ (100)

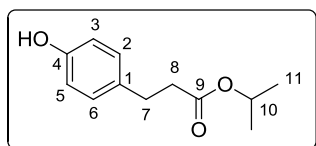
Composé 240b – CAS [116144-68-4]

Réaction :



Expériences : DV112/117

Un mélange de composé **240a** (200 mg, 0.97 mmol, 1 éq.), de palladium sur charbon (19.4 mg, 2 % éq.) et de formiate d'ammonium (300 mg, 5 éq.) dans l'isopropanol (10 mL) est chauffé à 95 °C pendant 12h dans un tube scellé. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur Célite, concentré sous vide et dilué avec de l'acétate d'éthyle (20 mL). La phase organique est lavée successivement avec une solution de NaHCO₃ 1 M (2 x 10 mL), à l'eau (2 x 10 mL) et avec une solution de NaCl_{sat} (2 x 10 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée pour obtenir le produit désiré (193 mg, 0.93 mmol). - Rendement : 96 %.



Nomenclature IUPAC : 3-(4-hydroxyphényl)propanoate d'isopropyle.

Formule brute : C₁₂H₁₆O₃

Masse molaire : 208.25 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore.

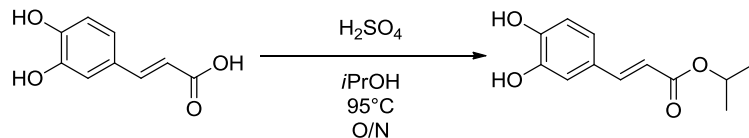
Rf : 0.50 (AcOEt/EP 20 : 80)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.06 (m, 2H, H₂+H₆), 6.74 (m, 2H, H₃+H₅), 4.99 (hept, 1H, ³J = 6.3 Hz, H₁₀), 2.87 (t, 2H, ³J = 7.5 Hz, H₇), 2.55 (m, 2H, H₈), 1.20 (d, 6H, ³J = 6.3 Hz, H₁₁).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 172.9 (Cq, C₉), 154.1 (Cq, C₄), 132.4 (Cq, C₁), 129.4 (2CH, C₂ + C₆), 115.3 (2CH, C₃ + C₅), 67.9 (CH, C₁₀), 36.6 (CH₂, C₈), 30.2 (CH₂, C₇), 21.8 (2CH₃).

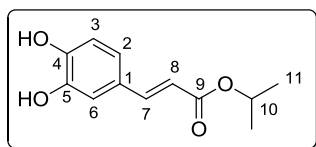
Composé 240c – CAS [845883-03-6]

Réaction :



Expériences : DV109/122/162

L'acide caféique (1.50 g, 8.33 mmol, 1 éq.), l'isopropanol (9 mL) et l'acide sulfurique (44 µL, 0.1 éq.) sont introduits dans un réacteur muni d'un barreau aimanté. Le tube est scellé et chauffé à 95 °C pendant 12h. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous vide, dilué avec de l'acétate d'éthyle (50 mL), lavé successivement avec une solution de NaHCO₃ 1 M (2 x 25 mL), à l'eau (3 x 25 mL) et avec une solution de NaCl_{sat} (2 x 25 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée pour fournir le composé désiré (1.48 g, 6.66 mmol). – Rendement 80 %



Nomenclature IUPAC : (*E*)- 3-(3,4-dihydroxyphényl)acrylate d'isopropyle.

Formule brute : C₁₂H₁₄O₄

Masse molaire : 222.24 g.mol⁻¹

Aspect : huile jaune pâle.

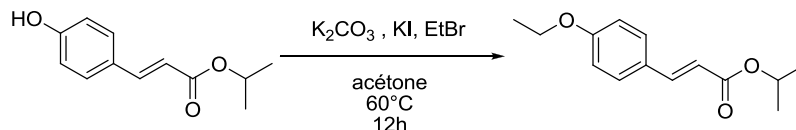
Rf : 0.44 (AcOEt/EP 40 : 60)

^1H RMN (300 MHz, acetone d_6) δ (ppm) = 8.08 (brs, 2H, 2OH), 7.51 (d, 1H, $^3J = 15.9$ Hz, H₇), 7.15 (d, 1H, $^4J = 2.1$ Hz, H₆), 7.04 (dd, 1H, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, H₂), 6.86 (d, 1H, $^3J = 8.2$ Hz, H₃), 6.24 (d, 1H, $^3J = 15.9$ Hz, H₈), 5.04 (hept, 1H, $^3J = 6.3$ Hz, H₁₀), 1.26 (d, 1H, $^3J = 6.3$ Hz, H₁₁).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.9 (Cq, C₉), 148.6 (Cq, C₄), 146.3 (Cq, C₅), 145.3 (CH, C₇), 127.7 (Cq, C₁), 122.4 (CH, C₂), 116.4 (CH, C₃), 116.3 (CH, C₈), 115.2 (CH, C₆), 67.7 (CH, C₁₀), 22.1 (2CH₃, C₁₁).

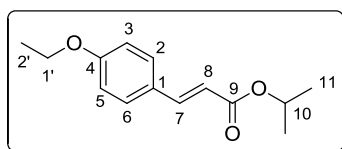
Composé 232a

Réaction :



Expériences : TD07

Méthode générale A : A une solution du composé **240a** (740 mg, 3.59 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (15 mL) dans un réacteur scellable sous atmosphère inerte est ajouté du K₂CO₃ (744 mg, 1.5 éq.) et du KI (893 mg, 1.5 éq.). La suspension est agitée 15 minutes à température ambiante puis le bromure d'éthyle (0.40 mL, 1.5 éq.) est ajouté. Le réacteur est scellé et le mélange est chauffé à 60 °C pendant 12 h. Après retour à température ambiante, la suspension est filtrée et le filtrat est concentré, dilué avec de l'acétate d'éthyle (30 mL), lavé à l'eau (2 x 15 mL) puis avec une solution de NaCl_{sat} (15 mL), séché sur MgSO₄, filtré et concentré. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le produit désiré (748 mg, 3.20 mg). – Rendement : 89 %.



Nomenclature IUPAC : (E)- 3-(4-éthoxyphényl)acrylate d'isopropyle

Formule brute : C₁₄H₁₈O₃

Masse molaire : 234.29 g.mol⁻¹

Aspect : huile jaune pâle.

Rf : 0.55 (AcOEt/EP 90 : 10)

^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.62 (d, 1H, $^3J = 15.9$ Hz, H₇), 7.49-7.43 (m, 2H, H₂+H₆), 6.91-6.84 (m, 2H, H₃+H₅), 6.28 (d, 1H, $^3J = 15.9$ Hz, H₈), 5.13 (hept, 1H, $^3J = 6.3$ Hz, H₁₀), 4.06 (q, 2H, $^3J = 7.0$ Hz, H_{1'}), 1.43 (t, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, H_{2'}), 1.41 (d, 6H, $^3J = 6.3$ Hz, H₁₁).

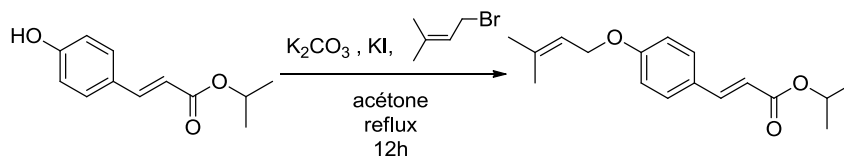
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.9 (Cq, C₉), 160.7 (Cq, C₄), 144.0 (CH, C₇), 129.6 (2CH, C₂+C₆), 127.1 (Cq, C₁), 116.1 (CH, C₈), 114.7 (2CH, C₃+C₅), 67.5 (CH, C₁₀), 63.6 (CH₂, C_{1'}), 22.0 (2CH₃, C₁₁), 14.7 (CH₃, C_{2'}).

MS (DCI, mode positif) m/z (%) : 235.13 [M+H]⁺ (100).

HRMS (DCI, mode positif) pour C₁₄H₁₉O₃ : 235.1337 (masse calculée : 235.1334).

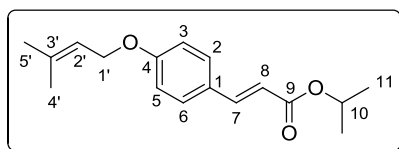
Composé 232b

Réaction :



Expériences : TD05

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale A** en utilisant le composé **240a** comme partenaire phénolique (1 g, 4.85 mmol, 1 éq.) et le 1-bromo-2-méthylbut-2-ène (0.85 mL, 1.5 éq.) comme partenaire halogéné pour fournir le composé **232b** (1.15 g, 4.19 mmol). – Rendement : 86 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-3-(4-((3-méthylbut-2-èn-1-yl)oxy)phényl)acrylate d'isopropyle.

Formule brute : $C_{17}H_{22}O_3$

Masse molaire : $274.35 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : huile jaune pâle.

Rf : 0.48 (AcOEt/EP 5:95)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.62 (d, 1H, $^3J = 16.0$ Hz, H_7), 7.50-7.42 (m, 2H, H_2+H_6), 6.94-6.87 (m, 2H, H_3+H_5), 6.28 (d, 1H, $^3J = 16.0$ Hz, H_8), 5.53-5.44 (m, 1H, H_2'), 5.13 (hept, 1H, $^3J = 6.3$ Hz, H_{10}), 4.54 (brd, 2H, $^3J = 6.7$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 1.80 (brs, 3 $\text{H}_{4'}$), 1.75 (brs, 3 $\text{H}_{5'}$), 1.30 (d, 6H $^3J = 6.3$ Hz, H_{11}).

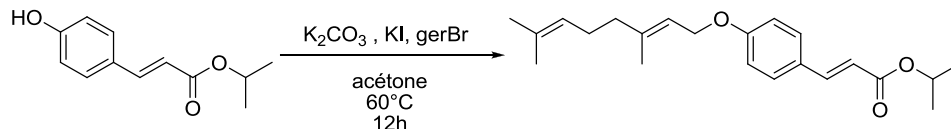
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.8 (Cq, C_9), 160.6 (Cq, C_4), 144.0 (CH, C_7), 138.6 (Cq, C_3'), 129.6 (2CH, C_2+C_6), 127.1 (Cq, C_1), 119.2 (CH, C_2'), 116.1 (CH, C_8), 114.8 (2CH, C_3+C_5), 67.5 (CH, C_{10}), 64.8 (CH $_2$, $\text{C}_{1'}$), 25.8 (CH $_3$, $\text{C}_{4'}$), 21.9 (2CH $_3$, C_{11}); 18.2 (CH $_3$, $\text{C}_{5'}$).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 275.16 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100).

HRMS (ESI, mode positif) pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 275.1653 (masse calculée : 275.1666).

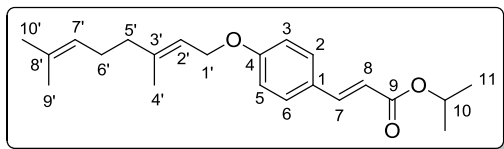
Composé 232c

Réaction :



Expériences : DV138 TD06

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale A** en utilisant le composé **240a** (740 mg, 3.59 mmol, 1 éq.) comme partenaire phénolique et le bromure de géranyle (1.1 mL, 5.38 mmol, 1.5éq.) comme partenaire halogéné pour fournir le composé **232c** (974 mg obtenus, 2.84 mmol) – Rendement : 79 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)- 3-(4-(((*E*)-3,7-diméthyl-octa-2,6-dièn-1-yl)oxy)phényl)acrylate d'isopropyle.

Formule brute : C₂₂H₃₀O₃

Masse molaire : 342.47 g.mol⁻¹

Aspect : huile jaune pâle.

Rf : 0.38 (AcOEt/EP 5:95).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.62 (d, 1H, ³J = 15.9 Hz, H₇), 7.49-7.42 (m, 2H, H₂+H₆), 6.94-6.86 (m, 2H, H₃+H₅), 6.28 (d, 1H, ³J = 15.9 Hz, H₈), 5.52-5.43 (m, 1H, H_{2'}), 5.20-5.04 (m, 2H, H₁₀+H_{7'}), 4.56 (d, 2H, ³J = 6.5Hz, H_{1'}), 2.20-2.00 (m, 4H, H_{5'}+H_{6'}), 1.74 (s, 3H, H_{10'}), 1.68 (s, 3H, H_{4'}), 1.60 (s, 3H, H_{9'}) 1.30 (d, 6H, ³J = 6.3 Hz, H₁₁).

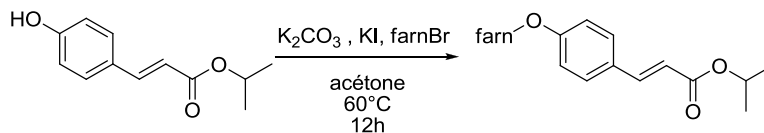
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.9 (Cq, C₉), 160.6 (Cq, C₄), 144.0 (CH, C₇), 141.6 (Cq, C_{3'}), 131.8 (Cq, C_{8'}), 129.6 (2CH, C₂+C₆), 127.1 (Cq, C₁), 123.7 (CH, C_{7'}), 119.0 (CH, C_{2'}), 116.1 (CH, C₈), 115.0 (2CH, C₃+C₅), 67.5 (CH, C₁₀), 65.0 (CH₂, C_{1'}), 39.5 (CH₂, C_{5'}), 26.2 (CH₂, C_{6'}), 25.6 (CH₃, C_{4'}), 21.9 (2CH₃, C₁₁), 17.7 (CH₃, C_{10'}), 16.7 (CH₃, C_{9'}).

MS (ESI, mode positif) *m/z* (%) : 343.23 [M+H]⁺ (100).

HRMS (ESI, mode positif) pour C₂₂H₃₀O₃ : 343.2268 (masse calculée : 343.2273).

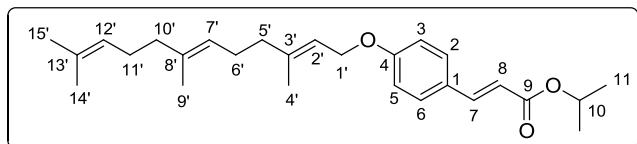
Composé 232d

Réaction :



Expériences : DV116

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale A** en utilisant le composé **240** (400 mg, 1.94 mmol) comme partenaire phénolique et le bromure de farnésyle (0.79 mL, 2.91 mmol) comme partenaire halogéné pour fournir le composé **232d** (617 mg, 1.55 mmol). – Rendement : 80 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)- 3-(4-(((*2E*, *6E*)-3,7,11-triméthyl-dodéca-2,6,10-trièn-1-yl)oxy)phényl)acrylate d'isopropyle.

Masse molaire : 410.59 g.mol⁻¹

Formule brute : C₂₇H₃₈O₃

Aspect : huile jaune pâle

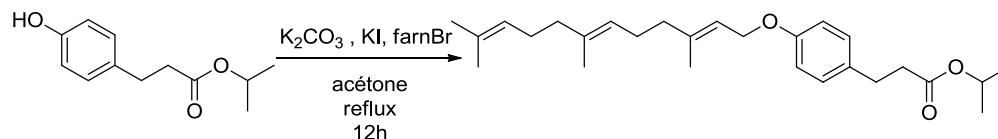
Rf : 0.71 (AcOEt/EP 10 : 90)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.62 (d, 1H, ³J = 16.0 Hz, H₇), 7.49-7.42 (m, 2H, H₂+H₆), 6.93-6.87 (m, 2H, H₃+H₅), 6.28 (d, 1H, ³J = 16.0 Hz, H₈), 5.51-5.44 (m, 1H, H₂'), 5.20-5.04 (m, 3H, H₇+H₇'+H₁₂'), 4.56 (d, 2H, ³J = 6.5 Hz, H₁'), 2.20-1.91 (m, 8H, H₅'+H₆'+H₁₀'+H₁₁'), 1.75 (s, 3H, H₁₅'), 1.68 (s, 3H, H₄'), 1.60 (s, 6H, H₉'+H₁₄'), 1.30 (d, 6H, ³J = 6.3 Hz, H₁₁').

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.9 (Cq, C₉), 160.6 (Cq, C₄), 144.0 (CH, C₇), 141.6 (Cq, C₃'), 135.5 (Cq, C₈'), 131.3 (Cq, C₁₃'), 129.6 (2CH, C₂+C₆), 127.1 (Cq, C₁), 124.3 (CH, C₁₂'), 123.6 (CH, C₇'), 119.1 (CH, C₂'), 116.1 (CH, C₈), 115.0 (2CH, C₃+C₅), 67.5 (CH, C₁₀), 64.9 (CH₂, C₁'), 39.7 (CH₂, C₅'), 39.5 (CH₂, C₁₀'), 26.7 (CH₂, C₁₁'), 26.5 (CH₂, C₆'), 25.7 (CH₃, C₄'), 22.0 (2CH₃, C₁₁), 17.7 (CH₃, C₁₅'), 16.6 (CH₃, C₁₄'), 16.0 (CH₃, C₉').

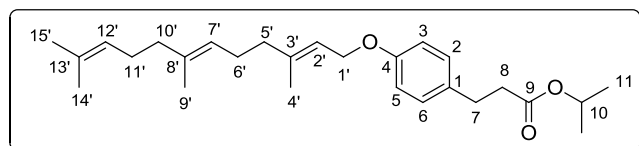
Composé 232e

Réaction :



Expériences : DV119/161

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale C** en utilisant le composé **240** (170 mg, 0.83 mmol) comme partenaire phénolique et le bromure de farnésyle (0.25 mL, 260 mg) comme partenaire halogéné pour fournir le composé **232e** (184 mg, 0.45 mmol). – Rendement : 80 %.



Nomenclature IUPAC : 3-(4-(((2E, 6E)-3,7,11-triméthylodéca-2,6,10-trièn-1-yl)oxy)phényl)propanoate d'isopropyle.

Masse molaire : 412.60 g.mol⁻¹

Formule brute : C₂₇H₄₀O₃

Aspect : huile jaune pâle.

Rf : 0.74 (AcOEt/EP 10 : 90)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.13-7.07 (m, 2H, H₂+H₆), 6.86-6.80 (m, 2H, H₃+H₅), 5.52-5.44 (m, 1H, H₂'), 5.15-5.05 (m, 2H, H₇'+H₁₂'), 4.99 (hept, 1H, ³J = 6.3 Hz, H₁₀), 4.50 (d, 2H, ³J = 6.6 Hz, H₁'), 2.91-2.84 (m, 2H, H₇), 2.58-2.51 (m, 2H, H₈), 2.15-1.92 (m, 8H, H₅'+H₆'+H₁₀'+H₁₁'), 1.73 (s, 3H, H₁₅'), 1.68 (s, 3H, H₄'), 1.60 (s, 6H, H₉'+H₁₄'), 1.20 (d, 6H, ³J = 6.3 Hz, H₁₁').

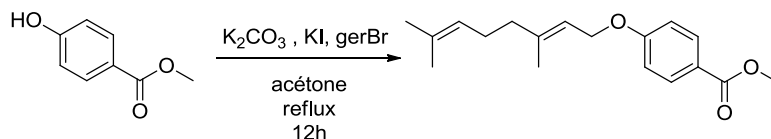
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.5 (Cq, C₉), 157.3 (Cq, C₄), 141.0 (Cq, C₇), 135.4 (Cq, C_{3'}), 132.6 (Cq, C_{8'}), 131.3 (Cq, C_{13'}), 129.2 (2CH, C₂+C₆), 124.3 (CH, C_{12'}), 123.7 (CH, C_{7'}), 119.6 (CH, C_{2'}), 114.6 (2CH, C₃+C₅), 67.6 (CH, C_{1'}), 64.8 (CH₂, C_{10'}), 39.6 (CH₂, C_{5'}), 39.5 (CH₂, C_{10'}), 36.5 (CH₂, C₇), 30.2 (CH₂, C₈), 26.7 (CH₂, C_{11'}), 26.2 (CH₂, C_{6'}), 25.7 (CH₃, C_{4'}), 21.8 (2CH₃, C₁₁), 17.7 (CH₃, C_{15'}), 16.6 (CH₃, C_{14'}), 16.0 (CH₃, C_{9'}).

MS (DCI, mode positif) m/z (%) : 411.29 [$\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}_2\text{H}_6$]⁺ (50), 353.25 (10), 209.18 (45), 208.11 (100).

HRMS (DCI, mode positif) pour C₂₇H₄₀O₃ : 412.2946 (masse calculée : 412.2977).

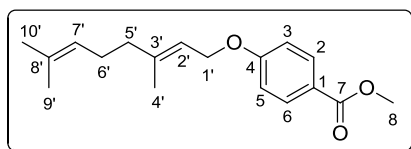
Composé 232g

Réaction :



Expériences : DV145

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale A** en utilisant le composé **240c** (250 mg, 1.64 mmol, 1 éq.) comme partenaire phénolique et le bromure de géranyle (0.48 mL, 1.5 éq.) comme partenaire halogéné pour fournir le composé **232g** (442 mg, 1.53 mmol). – Rendement : 93 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)- 4-((3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-1-yl)oxy) benzoate de méthyle.

Formule brute : C₁₈H₂₄O₃

Masse molaire : 288.38 g.mol⁻¹

Aspect : huile jaune pâle.

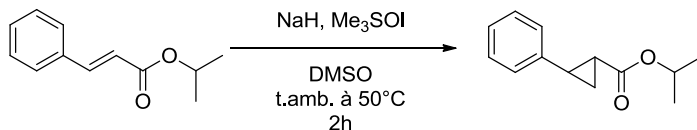
R_f : 0.88 (AcOEt/EP 2:8)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.10-7.95 (m, 2H, H₂+H₆), 6.95-6.89 (m, 2H, H₃+H₅), 5.51-4.43 (m, 1H, H₇), 5.13-5.04 (m, 1H, H_{2'}), 4.59 (d, 2H, ³J = 6.5 Hz, H_{1'}), 3.88 (s, 3H, H₈), 2.19-1.95 (m, 4H, H₅+H_{6'}), 1.74 (s, 3H, H_{10'}), 1.68 (s, 3H, H_{4'}), 1.60 (s, 3H, H_{9'}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.9 (Cq, C₇), 162.7 (Cq, C₄), 141.8 (Cq, C_{3'}), 131.9 (Cq, C_{8'}), 131.5 (2CH, C₂+C₆), 123.7 (CH, C_{7'}), 122.4 (Cq, C₁), 118.8 (CH, C_{2'}), 114.3 (2CH, C₃+C₅), 65.0 (CH₂, C_{1'}), 51.8 (CH₃, C₈), 39.5 (CH₂, C_{5'}), 26.2 (CH₂, C_{6'}), 25.6 (CH₃, C_{4'}), 17.7 (CH₃, C_{10'}), 16.7 (CH₃, C_{9'}).

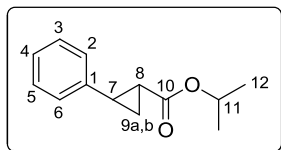
Composé 235a – CAS [574705-70-7]

Réaction :



Expériences : DV113/123/170

Méthode générale B : Un ballon bicol surmonté d'un réfrigérant est chargé avec le composé **240a** (300 mg, 1.58 mmol, 1 éq.), du NaH (suspension 60 %, 76 mg, 1.2 éq.) et du Me₃SOI (383 mg, 1.1 éq.) puis purgé à l'argon. Le DMSO anhydre (3.2 mL) est ajouté et la suspension est agitée à température ambiante pendant 45 minutes puis porté à 50 °C. Une fois à température, l'agitation est maintenue pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, une solution de NaCl_{sat} (30 mL) est ajoutée et la phase aqueuse résultante est extraite par l'acétate d'éthyle (3x50 mL). Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le composé désiré (184 mg, 0.9 mmol). – Rendement : 57 %.



Nomenclature IUPAC : 2-phénylcyclopropanecarboxylate d'isopropyle

Formule brute : C₁₃H₁₆O₂

Masse molaire : 204.26 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore.

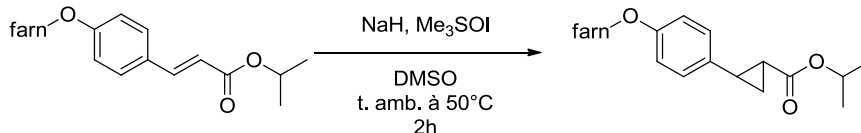
Rf : 0.49 (AcOEt/EP 5 : 95)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.32-7.23 (m, 2H, C₂+C₆), 7.23-7.15 (m, 1H, C₄), 7.13-7.04 (m, 2H, C₃+C₅), 5.04 (hept, 1H, ³J = 6.3 Hz, H₁₁), 2.50 (ddd, 1H, ³J = 9.2 Hz, ³J = 6.5 Hz, ³J = 4.2 Hz, H₇), 1.88 (ddd, 1H, ³J = 8.4 Hz, ³J = 5.3 Hz, ³J = 4.2 Hz, H₈), 1.59 (ddd, 1H, ³J = 9.2 Hz, ³J = 5.3 Hz, ³J = 4.6 Hz, H_{9a}), 1.32-1.22 (m, 7H, H_{9b}+H₁₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 172.9 (Cq, C₁₀), 140.2 (Cq, C₁), 128.4 (2CH, C₂+C₆), 126.4 (CH, C₄), 126.1 (2CH, C₃+C₅), 68.0 (CH, C₁₁), 26.0 (CH, C₇), 24.5 (CH, C₈), 21.9 (2CH₃, C₁₂), 17.1 (CH₂, C₉).

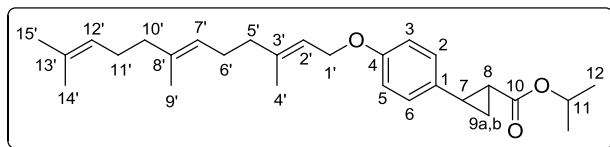
Composé 235b

Réaction :



Expériences : DV129

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale B** en utilisant le composé **232d** (285 mg, 0.71 mmol, 1 éq.) comme partenaire alcène pour fournir le composé **235b** (173 mg, 0.42 mmol). – Rendement : 59 %.



Nomenclature IUPAC : 2-(4-(((2*E*, 6*E*)-3,7,11-triméthylodéca-2,6,10-triène-1-yl)oxy)phényl)cyclopropanecarboxylate d'isopropyle

Formule brute : C₂₈H₄₀O₃

Masse molaire : 426.62 g.mol⁻¹

Aspect : huile jaune pâle.

Rf : 0.52 (AcOEt/EP 5:95)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.04-6.99 (m, 2H, H₂+H₆), 6.85-6.80 (m, 2H, H₃+H₄), 5.47 (ddt, 1H, ³J = 6.5 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, H₂), 5.15-4.94 (m, 3H, H₁₁+H₇+H₁₂), 4.50 (d, 2H, ³J = 6.5 Hz, H₁), 2.45 (ddd, 1H, ³J = 9.1 Hz, ³J = 6.5 Hz, ³J = 4.2 Hz, H₇), 2.04 (m, 8H, H₅+H₆+H₁₀+H₁₁), 1.80 (ddd, 1H, ³J = 8.4 Hz, ³J = 5.3 Hz, ³J = 4.2 Hz, H₈), 1.72 (s, 3H, H₁₅), 1.68 (s, 3H, H₄), 1.60 (s, 6H, H₉+H₁₄), 1.57-1.49 (m, 2H, H₉), 1.25 (d, 3H, J = 6.2 Hz, H₁₂), 1.24 (d, 3H, J = 6.2 Hz, H₁₂)

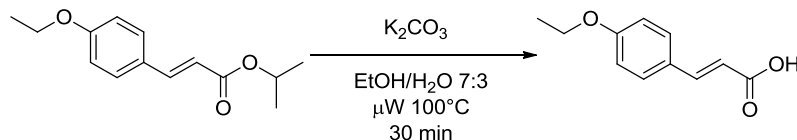
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 173.1 (Cq, C₁₀), 157.6 (Cq, C₄), 141.2 (Cq, C₁), 135.4 (Cq, C₃), 132.1 (Cq, C₈), 131.3 (Cq, C₁₃), 127.2 (2CH, C₂+C₆), 124.3 (CH, C₁₂), 123.7 (CH, C₇), 119.5 (CH, C₂), 114.7 (2CH, C₃+C₅), 67.9 (CH, C₁), 64.9 (CH₂, C₁₁), 39.7 (CH₂, C₅), 39.5 (CH₂, C₁₀), 26.7 (CH₂, C₁₁), 26.2 (CH₂, C₆), 25.7 (CH₃, C₄), 25.5 (CH, C₇), 24.1 (CH, C₈), 21.9 (2CH₃, C₁₂), 17.7 (CH₃, C₁₅), 16.8 (CH₂, C₉), 16.6 (CH₃, C₁₄), 16.0 (CH₃, C₉).

MS (DCI, mode positif) *m/z* (%) : 424.30 [M+H]⁺ (30), 423.29 [M]⁺ (20), 364.25 (10), 221.12 (60), 220.11 (100), 179.07 (25), 178.06 (50), 161.06 (15).

HRMS (DCI, mode positif) pour C₂₈H₄₀O₃ : 424.2967 (masse calculée : 424.2977).

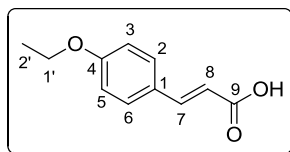
Composé 233a [151539-70-7]

Réaction :



Expériences : TD10

Méthode générale C : une solution d'ester **232a** (255 mg, 1.09 mmol, 1 éq.) et de K₂CO₃ (303 mg, 2.18 mmol, 2 éq.) dans un mélange EtOH/ H₂O 7 : 3 (17 mL) est introduite dans un réacteur microonde scellé puis le mélange est irradié à 100 °C pendant 30 minutes. Le mélange est concentré et dilué à l'eau (30 mL) et lavé à l'acétate d'éthyle (3x15 mL). La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH = 3 à l'aide d'une solution aqueuse d'HCl 10%. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3x30 mL). Ces phases organiques d'extraction sont regroupées, lavées avec une solution NaCl_{sat} (3x30 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées pour fournir le produit désiré (328 mg, 1.71 mmol). – Rendement : 92 %.



Nomenclature IUPAC : acide (*E*)-3-(4-éthoxyphényl)acrylique.

Formule brute : C₁₁H₁₂O₃

Masse molaire : 192.21 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc.

Pf : 184 °C (littérature : 184-185 °C).²⁵⁷

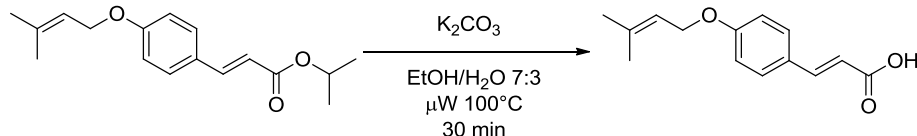
¹H RMN (300 MHz, acetone-d₆) δ (ppm) = 7.67-7.58 (m, 3H, H₂+H₆+H₂), 7.00-6.93 (m, 2H, H₃+H₅), 6.37 (d, 1H, ³J = 16.0Hz, H₈), 4.11 (q, 2H, ³J = 7.0Hz, H_{2'}), 1.38 (t, 3H, ³J = 7.0Hz, H_{1'}).

¹³C RMN (75 MHz, acetone-d₆) δ (ppm) = 169.1 (Cq, C₉), 162.8 (Cq, C₄), 146.3 (CH, C₇), 131.7 (CH, C₈), 128.9 (Cq, C₁), 117.4 (CH, C₈), 116.6 (2CH, C₃+C₅), 65.2 (CH₂, C_{1'}), 15.9 (CH₃, C_{2'}).

MS (ESI, mode positif) *m/z* (%) : 193.08 [M+H]⁺ (100).

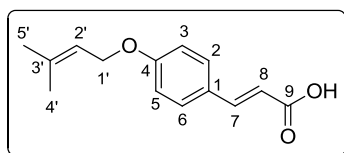
Composé 233b [939769-46-7]

Réaction :



Expériences : TD08

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale C** en utilisant le composé **232b** (600 mg, 2.18 mmol, 1 éq.) comme partenaire ester pour fournir le composé **233b** (396 mg, 1.69 mmol). – Rendement : 78 %.



Nomenclature IUPAC : acide (*E*)-3-(4-((3-méthylbut-2-èn-1-yl)oxy)phényl)acrylique

Formule brute : C₁₄H₁₆O₃

Masse molaire : 232.28 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

Pf : 148 °C (littérature : 148-149 °C).²⁵⁷

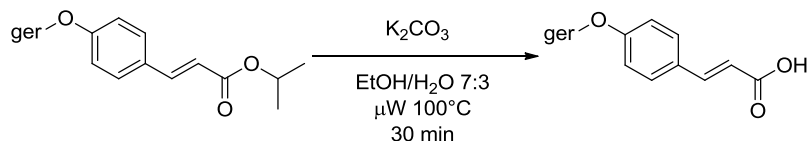
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.74 (d, 1H, ³J = 15.9 Hz, H₇), 7.53-7.46 (m, 2H, H₂+H₆), 6.96-6.89 (m, 2H, H₃+H₅), 6.31 (d, 1H, ³J = 15.9 Hz, H₈), 5.53-5.44 (m, 1H, H_{2'}), 4.55 (brd, 2H, ³J = 6.7 Hz, H_{1'}), 1.81 (s, 3H, H_{4'}), 1.76 (s, 3H, H_{5'}).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 172.9 (Cq, C₉), 161.1 (Cq, C₄), 146.8 (CH, C₇), 138.8 (Cq, C_{3'}), 130.1 (2CH, C₂+C₆), 126.7 (Cq, C₁), 115.0 (2CH, C₃+C₅), 119.1 (CH, C_{2'}), 114.2 (CH, C₈), 64.1 (CH₂, C_{1'}), 25.8 (CH₃, C_{4'}), 18.2 (CH₃, C_{5'}).

MS (ESI, mode négatif) *m/z* (%) : 231.10 [M-H]⁻ (100).

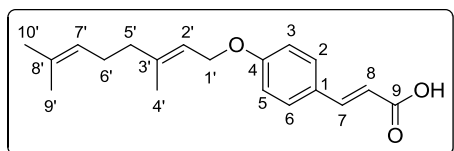
Composé 233c [183584-02-3]

Réaction :



Expériences : DV151 TD11

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale C** en utilisant le composé **232d** (302 mg, 0.88 mmol, 1 éq.) comme partenaire ester pour fournir le composé **233c** (201 mg, 0.67 mmol). – Rendement : 76 %.



Nomenclature IUPAC : acide (*E*)-3-(4-(((*E*)-3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-1-yl)oxy)phényl)acrylique

Formule brute : C₁₉H₂₄O₃

Masse molaire : 300.39 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

Pf : 115 °C (littérature : 115-117 °C).²⁵⁷

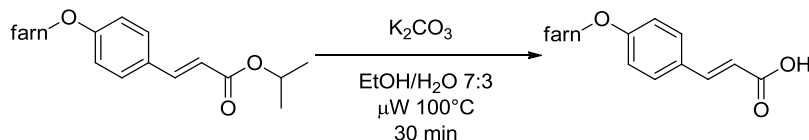
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.74 (d, 1H, ³J = 15.9Hz, H₇), 7.52-7.46 (m, 2H, H₂+H₆), 7.36-6.89 (m, 2H, H₃+H₅), 6.31 (d, 1H, ³J = 15.9Hz, H₈), 5.52-5.43 (m, 1H, H_{2'}), 5.13-5.05 (m, 1H, H_{7'}), 4.58 (brd, 2H, ³J = 6.5Hz, H_{1'}), 2.20-2.00 (m, 4H, H₅+H_{6'}), 1.75 (s, 3H, H_{10'}), 1.67 (s, 3H, H_{4'}), 1.61 (s, 3H, H_{9'}).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 172.3 (Cq, C₉), 161.1 (C, C₄), 146.8 (CH, C₅), 141.8 (Cq, C₈), 131.9 (Cq, C_{3'}), 130.1 (2CH, C₂+C₆), 126.7 (Cq, C₁), 123.7 (CH, C_{7'}), 119.0 (CH, C_{2'}), 115.1 (2CH, C₃+C₅), 114.5 (CH, C₈), 65.1 (CH₂, C_{1'}), 39.5 (CH₂, C_{5'}), 26.3 (CH₂, C_{6'}), 25.7 (CH₃, C_{10'}), 17.7 (CH₃, C_{9'}), 16.7 (CH₃, C_{4'}).

MS (ESI, mode négatif) *m/z* (%) : 299.16 [M-H]⁻ (100).

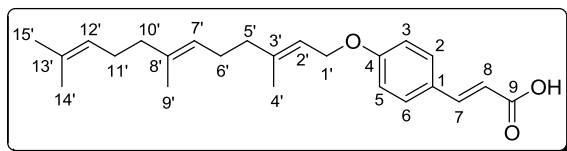
Composé 233d [939769-47-8]

Réaction :



Expériences : DV135

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale C** en utilisant le composé **232d** (100 mg, 0.25 mmol, 1 éq.) comme partenaire ester (88 mg, 0.247 mmol) . – Rendement : quant.



Nomenclature IUPAC : acide (*E*)-3-(4-(((2*E*, 6*E*)-3,7,11-triméthyl dodéca-2,6,10-triène-1-yl)oxy)phényl)acrylique.

Formule brute : C₂₄H₃₂O₃

Masse molaire : 368.51 g.mol⁻¹

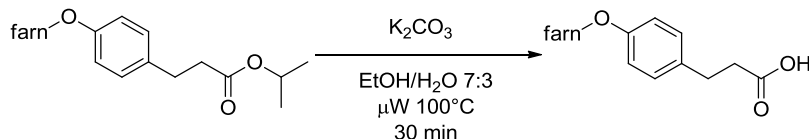
Aspect : solide blanc.

Pf : 198 °C (littérature : 199-202 °C)³¹⁵

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.73 (d, 1H, ³J = 3.6 Hz, H₂+H₆), 7.61-7.57 (m, 2H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.40 (d, 1H, ³J = 3.6Hz, H₃+H₅), 5.50-5.45 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 2H), 4.50-4.47 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 8H, H₅+H₆+H₁₀+H₁₁), 1.80 (s, 3H, H₁₅), 1.67 (s, 3H, H₄), 1.62 (s, 3H, H₉), 1.60 (s, 3H, H₁₄).

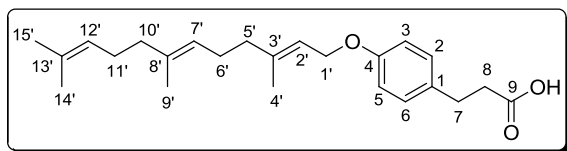
Composé 233e [126269-87-2]

Réaction :



Expériences : DV137

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant le composé **232e** (100 mg, 0.24 mmol, 1 éq.) comme partenaire ester (87 mg, 0.23 mmol) . – Rendement : 98 % .



Nomenclature IUPAC : acide 3-(4-(((2*E*, 6*E*)-3,7,11-triméthyl dodéca-2,6,10-triène-1-yl)oxy)phényl)propanoïque.

Formule brute : C₂₄H₃₄O₃

Masse molaire : 370.52 g.mol⁻¹

Aspect : solide cireux beige.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.15-7.08 (m, 2H, H₂+H₆), 6.87-6.81 (m, 2H, H₃+H₅), 5.54-5.44 (m, 1H, H₂), 5.16-5.05 (m, 2H, H₇+H₁₂), 4.51 (d, 2H, ³J = 6.3Hz, H₁), 2.90 (t, 2H, ³J = 8.1Hz, H₇), 2.65 (t, 2H, ³J = 8.1Hz, H₈), 2.21-1.90 (m, 8H, H₅+H₆+H₁₀+H₁₁), 1.73 (s, 3H, H₁₅), 1.68 (s, 3H, H₄), 1.60 (brs, 6H, H₉+H₁₄).

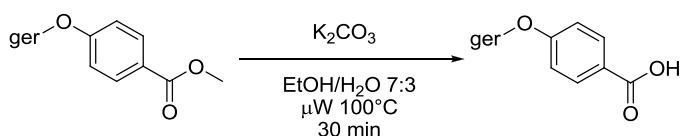
³¹⁵ Epifano, F., Curini, M., Genovese, S., Blaskovich, M., Hamilton, A., Sebti, S.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 2639-2642.

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 177.4 (Cq, C₉), 157.5 (Cq, C₄), 141.1 (Cq, C_{3'}), 135.4 (Cq, C_{8'}), 132.1 (Cq, C₁), 131.3 (Cq, C_{13'}), 129.2 (2CH, C₂+C₆), 124.3 (CH, C_{12'}), 123.7 (CH, C_{7'}), 119.6 (CH, C_{2'}), 114.7 (2CH, C₃+C₅), 64.9 (CH₂, C_{1'}), 39.7 (CH₂, C_{5'}), 39.5 (CH₂, C_{10'}), 35.6 (CH₂, C₇), 29.8 (CH₂, C₈), 26.7 (CH₂, C_{11'}), 26.2 (CH₂, C_{6'}), 25.7 (CH₃, C_{15'}), 17.7 (CH₃, C_{4'}), 16.6 (CH₃, C_{9'}), 16.0 (CH₃, C_{14'}).

MS (ESI, mode négatif) m/z (%) : 393.24 [M-H]⁻ (100)

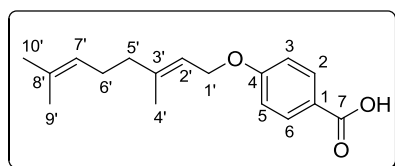
Composé 233f [27780-18-3]

Réaction :



Expériences : DV153

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale C** en utilisant le composé **232g** (261 mg, 0.91 mmol, 1 éq.) comme partenaire ester (247 mg, 0.90 mmol). – Rendement : quant.



Nomenclature IUPAC : acide (*E*)-4-((3,7-diméthyl-octa-2,6-dièn-1-yl)oxy) benzoïque

Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$

Masse molaire : $274.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc.

Pf : 115 °C (littérature : 113-114 °C).³¹⁶

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.08-8.02 (m, 2H, H₂+H₆), 6.98-6.91 (m, 2H, H₃), 5.53-5.44 (m, 1H), 5.13-5.04 (m, 1H, H₇), 4.61 (d, 2H, $^3J = 6.5\text{Hz}$, H_{1'}), 2.15-1.92 (m, 4H, H₅+H_{6'}), 1.76 (s, 3H, H_{10'}), 1.68 (s, 3H, H_{4'}), 1.60 (s, 3H, H_{9'}).

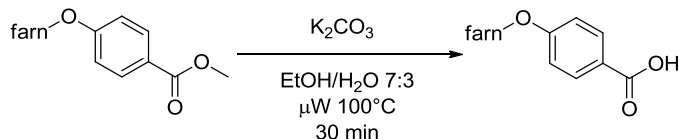
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.0 (Cq, C₇), 163.4 (Cq, C₄), 141.9 (Cq, C_{3'}), 132.3 (2CH, C₂+C₆), 131.9 (Cq, C₈), 123.6 (CH, C_{7'}), 121.5 (Cq, C₁), 118.7 (CH, C_{2'}), 114.4 (2CH, C₃+C₅), 65.1 (CH₂, C_{1'}), 39.5 (CH₂, C_{5'}), 26.2 (CH₂, C_{6'}), 25.7 (CH₃, C_{10'}), 17.7 (CH₃, C_{4'}), 16.7 (CH₃, C_{9'}).

MS (ESI, mode négatif) m/z (%) : 273.15 [M-H]⁻ (100).

Composé 233g [32632-24-9]

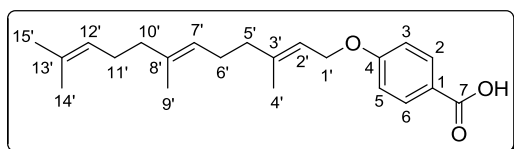
³¹⁶ Lauer, W.M, Labriola, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 1254-1255.

Réaction :



Expériences : DV152

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale C** en utilisant le composé **232h** (400 mg, 1.07 mmol, 1 éq.) comme partenaire ester (319 mg, 0.93 mmol). – Rendement : 83 %.



Nomenclature IUPAC : acide 4-(((2E, 6E)-3,7,11-triméthyl dodéca-2,6,10-triène-1-yl)oxy)benzoïque.

Formule brute : C₂₂H₃₀O₃

Masse molaire : 342.47 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc.

Pf : 98 °C (littérature : 85-88 °C).³¹⁷

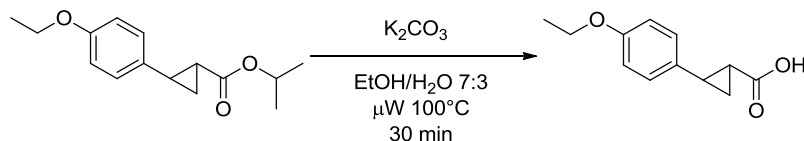
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.08-8.02 (m, 2H, H₂+H₆), 6.98-6.91 (m, 2H, H₃+H₆), 5.52-5.44 (m, 1H, H₁), 5.14-5.05 (m, 2H, H₇+H₁₂), 4.61 (d, 2H, ³J = 6.5Hz, H₁), 2.15-1.92 (m, 8H, H₅+H₆+H₁₀+H₁₁), 1.76 (s, 3H, H₁₅), 1.68 (s, 3H, H₁₄), 1.60 (s, 6H, H₄+H₉).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 171.9 (Cq, C₇), 163.4 (Cq, C₄), 142.0 (Cq, C₃), 135.5 (Cq, C₈), 132.3 (2CH, C₂+C₆), 131.3 (Cq, C₁₃), 124.3 (CH, C₁₂), 123.5 (CH, C₇), 121.4 (Cq, C₁), 118.8 (CH, C₂), 114.4 (2CH, C₃+C₅), 65.1 (CH₂, C₁), 39.7 (CH₂, C₅), 39.5 (CH₂, C₁₀), 26.7 (CH₂, C₁₁), 26.1 (CH₂, C₆), 25.7 (CH₃, C₁₅), 17.7 (CH₃, C₄), 16.7 (CH₃, C₉), 16.0 (CH₃, C₁₄).

MS (ESI, mode négatif) m/z (%) : 341.21 [M-H] (100).

Composé 236b [1157642-68-6]

Réaction :

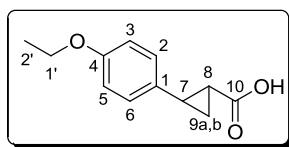


Expériences : DV311

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale C** en utilisant le composé **235b** (84 mg, 0.34 mmol, 1 éq.) comme partenaire ester. – Rendement : quant.

³¹⁷ Parker, R.A., Kariya, T., Grisar, J.M., Petrow, V. J. *Med. Chem.*, **1977**, *20*, 781-791.

Nomenclature IUPAC : acide 2-(4-éthoxyphényl)cyclopropanecarboxylique.



Formule brute : C₁₂H₁₄O₃

Masse molaire : 206.24 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

Pf : 70 °C (littérature : 70-72 °C).²⁵⁸

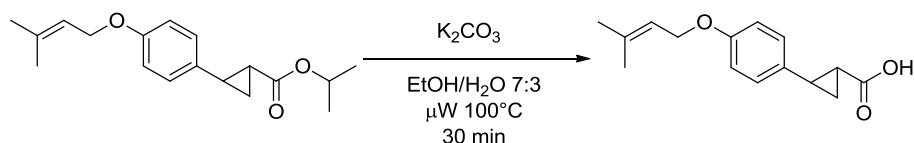
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.06-7.00 (m, 2H, H₂+H₆), 6.85 (m, 2H, H₃+H₅), 4.01 (q, 2H, ³J = 7.0Hz, H_{1'}), 2.56 (ddd, 1H, ³J = 9.3 Hz, ³J = 6.7 Hz, ³J = 4.1 Hz, H₇), 1.82 (ddd, 1H, ³J = 8.35 Hz, ³J = 5.1 Hz, ³J = 4.1 Hz, H₈), 1.61 (ddd, 1H, ³J = 9.3 Hz, ³J = 5.1 Hz, ²J = 4.5 Hz, H_{9a}), 1.40 (t, 3H, ³J = 7.0Hz, H_{2'}), 1.35 (ddd, 1H, ³J = 8.3 Hz, ³J = 6.7 Hz, ³J = 4.5 Hz, H_{9b}).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 179.9 (Cq, C₁₀), 157.8 (Cq, C₄), 131.2 (Cq, C₁), 127.4 (2CH, C₂+C₆), 114.5 (2CH, C₃+C₅), 63.4 (CH₂, C_{1'}), 26.6 (CH, C₇), 23.6 (CH, C₈), 17.1 (CH₂, C₉), 14.7 (CH₃, C_{2'}).

MS (ESI, mode positif) *m/z* (%) : 229.11 [M+Na]⁺ (100).

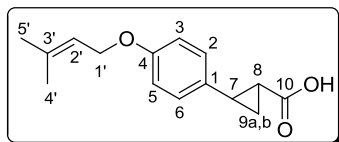
Composé 236c [1226460-12-3]

Réaction :



Expériences : DV306

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale C** en utilisant le composé **235c** (150 mg, 0.39 mmol, 1 éq.) comme partenaire ester (104 mg, 0.42 mmol). – Rendement : 81 %.



Nomenclature IUPAC : acide 2-(4-((3-méthylbut-2-èn-1-yl)oxy)phényl)cyclopropanecarboxylique.

Formule brute : C₁₅H₁₈O₃

Masse molaire : 246.30 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc.

Pf : 86 °C (littérature 86-88 °C).²⁵⁸

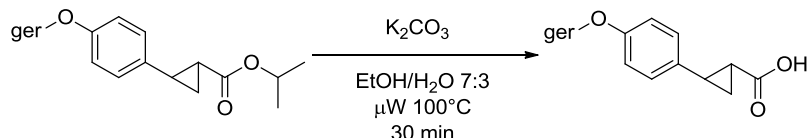
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.09-7.00 (m, 2H, H₂+H₆), 6.89-6.80 (m, 2H, H₃+H₄), 5.52-5.41 (m, 1H, H_{2'}), 4.48 (brd, 2H, ³J = 6.8Hz, H_{1'}), 2.56 (ddd, 1H, ³J = 9.4 Hz, ³J = 6.7 Hz, ³J = 4.1 Hz, H₇), 1.82 (ddd, 1H, ³J = 8.35 Hz, ³J = 5.1 Hz, ³J = 4.1 Hz, H₈), 1.79 (s, 3H, H_{5'}), 1.73 (s, 3H, H_{4'}), 1.61 (ddd, 1H, ³J = 9.3 Hz, ³J = 5.1 Hz, ²J = 4.5 Hz, H_{9a}), 1.35 (ddd, 1H, ³J = 8.3 Hz, ³J = 6.7 Hz, ²J = 4.5 Hz, H_{9b}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 179.9 (Cq, C_{10}), 157.7 (Cq, C_4), 138.2 (Cq, $\text{C}_{3'}$), 131.4 (Cq, C_1), 127.4 (2CH, C_2+C_6), 119.6 (CH, $\text{C}_{2'}$), 114.7 (2CH, C_3+C_5), 64.8 (CH_2 , $\text{C}_{1'}$), 26.6 (CH, C_7), 25.8 (CH_3 , C_5'), 23.7 (CH, C_8), 18.2 (CH_3 , C_4'), 17.2 (CH_2 , C_9).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 269.20 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100).

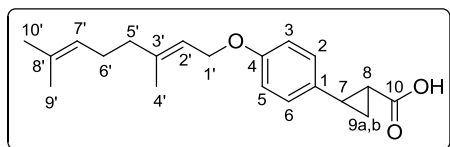
Composé 236d [1226460-13-4]

Réaction :



Expériences : DV314

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale C** en utilisant le composé **235d** (140 mg, 0.39 mmol, 1 éq.) comme partenaire ester. – Rendement : 80 %.



Nomenclature IUPAC : acide (*E*)-2-(4-((3,7-diméthylocta-2,6-dièn-1-yl)oxy)phényl)cyclopropanecarboxylique

Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$

Masse molaire : $314.42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide cireux orangé.

Pf : $80 \text{ }^\circ\text{C}$ (littérature : $83\text{-}85 \text{ }^\circ\text{C}$).²⁵⁸

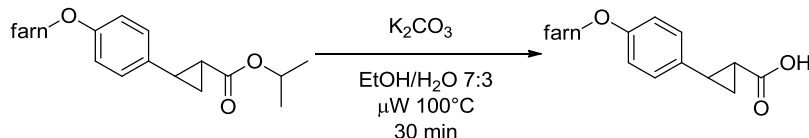
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.07-7.00 (m, 2H, H_2+H_6), 6.87-6.80 (m, 2H, H_3+H_5), 5.52-5.43 (m, 1H, $\text{H}_{2'}$), 5.13-5.04 (m, 1H, $\text{H}_{7'}$), 4.51 (brd, 2H, $J = 6.5\text{Hz}$, $\text{H}_{1'}$), 2.56 (ddd, 1H, $^3J = 9.5 \text{ Hz}$, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, $^3J = 4.2 \text{ Hz}$, H_7), 2.20-1.90 (m, 4H, $\text{H}_5'+\text{H}_6'$), 1.86-1.77 (m, 1H, H_8), 1.73 (s, 3H, $\text{H}_{10'}$), 1.68 (s, 3H, $\text{H}_{4'}$), 1.65-1.67 (m, 4H, $\text{H}_{9a}+\text{H}_{9'}$), 1.35 (ddd, 1H, $^3J = 8.2 \text{ Hz}$, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, $^2J = 4.2 \text{ Hz}$, H_{9b}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 179.9 (Cq, C_{10}), 157.7 (Cq, C_4), 141.1 (Cq, C_1), 131.7 (Cq, $\text{C}_{3'}$), 131.3 (Cq, C_8'), 127.3 (2CH, C_2+C_6), 123.7 (CH, $\text{C}_{7'}$), 119.4 (CH, $\text{C}_{2'}$), 114.7 (2CH, C_3+C_5), 64.9 (CH_2 , $\text{C}_{1'}$), 39.5 (CH_2 , C_5'), 26.6 (CH, C_7), 26.2 (CH_2 , C_6'), 25.6 (CH_3 , $\text{C}_{10'}$), 23.6 (CH, C_8), 17.6 (CH_3 , C_4'), 17.1 (CH_2 , C_9), 16.6 (CH_3 , C_9').

MS (ESI, mode négatif) m/z (%) : 337.24 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ (100).

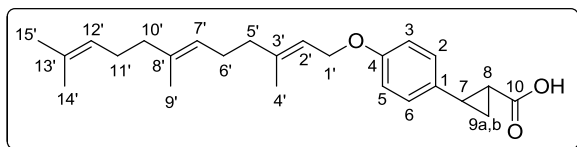
Composé 236e

Réaction :



Expériences : DV136

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale C** en utilisant le composé **232d** (100 mg, 0.23 mmol, 1 éq.) comme partenaire ester. – Rendement : 93 %.



Nomenclature IUPAC : acide 2-(4-(((2E, 6E)-3,7,11-triméthyl dodéca-2,6,10-trièn-1-yl)oxy)phényl)cyclopropanecarboxylique.

Formule brute : C₂₅H₃₄O₃

Masse molaire : 382.54 g.mol⁻¹

Aspect : solide cireux beige.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.98 (d, 2H, ³J = 9 Hz, H₂+H₆), 6.78 (d, 2H, ³J = 9 Hz, H₃+H₅), 5.42 (m, 1H, H_{12'}), 5.04 (m, 1H, H_{2'}), 4.46 (d, 2H, ³J = 6.6 Hz, H_{1'}), 2.51 (ddd, 1H, ³J = 9.3 Hz, ³J = 6.7 Hz, ³J = 4.1 Hz, H₇), 2.04 (m, 8H, H_{5'}+H_{6'}+H_{10'}+H_{11'}), 1.76 (m, 3H, H₈+H_{15'}), 1.67 (s, 3H, H_{4'}), 1.60 (s, 6H), 1.55 (m, 1H, H_{9a}), 1.29 (m, 1H, H_{9b}).

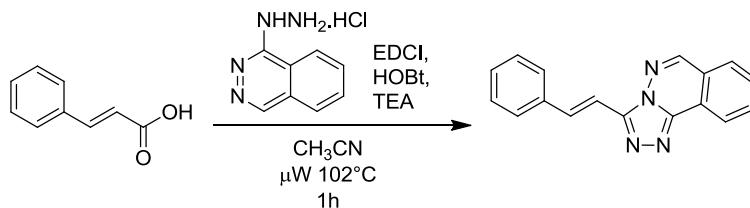
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 179.5 (Cq, C₁₀), 157.7 (Cq, C₄), 141.2 (Cq, C_{3'}), 135.4 (Cq, C₁), 131.3 (Cq, C_{8'}), 131.3 (Cq, C_{13'}), 127.4 (2CH, C₂+C₆), 124.3 (CH, C_{12'}), 123.7 (CH, C_{7'}), 119.5 (CH, C_{2'}), 114.7 (2CH, C₃+C₅), 64.9 (CH₂, C_{1'}), 39.7 (CH₂, C_{5'}), 39.5 (CH₂, C_{10'}), 26.7 (CH₂, C_{11'}), 26.6 (CH, C₇), 26.2 (CH₂, C_{6'}), 25.7 (CH₃, C_{15'}), 23.6 (CH, C₈), 17.7 (CH₃, C_{4'}), 17.2 (CH₂, C₉), 16.6 (CH₃, C_{9'}), 16.0 (CH₃, C_{14'}).

MS (ESI, mode négatif) m/z (%) : 381.24 [M-H]⁻ (100)

HRMS (ESI, mode négatif) pour C₂₅H₃₃O₃ : 381.2434 (masse calculée : 381.2430).

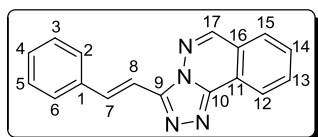
Composé 242 [222412-88-6]

Réaction :



Expériences : DV128/146

Méthode générale D : Un réacteur micro-ondes muni d'un barreau aimanté est chargé avec l'acide cinnamique (100 mg, 0.68 mmol, 1 éq.), le chlorhydrate de la 1-hydrazinophthalazine (201 mg, 1.5 éq.), l'hydroxybenzotriazole (101 mg, 1.1 éq.) et le chlorhydrate d'EDC (144 mg, 1.1 éq.) sous atmosphère inerte. L'acétonitrile (3.5 mL) est ajouté et la suspension est agitée vigoureusement. La triéthylamine (0.47 mL, 4 éq.) est ajoutée en une minute sous agitation. Le réacteur est scellé et irradié par microondes pendant 40 minutes à 102 °C. Après retour à température, le solvant est évaporé sous vide. Le mélange est dilué avec CH₂Cl₂ (35 mL), lavé avec une solution saturée de NH₄Cl (2 x 15mL), à l'eau (2 x 15 mL) et avec une solution de NaCl_{sat} (2 x 15 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant un gradient de M₅₀ à M₀ permet d'obtenir le composé désiré (154 mg, 0.57 mmol). – Rendement : 83 %.



Nomenclature IUPAC : (E)-3-styryl-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine.

Formule brute : C₁₇H₁₂N₄

Masse molaire : 272.30 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 196 °C.

Rf : 0.45 (AcOEt pur)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.78 (d, 1H, ³J = 7.9Hz, H₁₅), 8.74 (s, 1H, H₁₇), 8.22 (d, 1H, ³J = 16.6Hz, H₇), 8.05-7.95 (m, 2H, H₁₂+H₁₃), 7.90-7.82 (m, 1H, H₁₄), 7.71-7.64 (m, 2H, H₂+H₆), 7.53 (d, 1H, ³J = 16.6Hz, H₈), 7.47-7.33 (m, 3H, H₃+H₄+H₅).

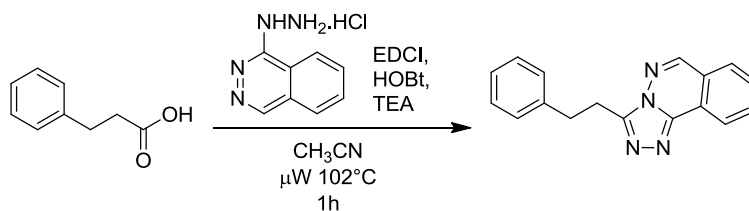
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.5 (Cq, C₉), 147.4 (CH, C₁₇), 142.7 (Cq, C₁₀), 135.9 (CH, C₇), 135.9 (Cq, C₁), 133.9 (CH, C₁₃), 130.7 (CH, C₁₄), 129.0 (CH, C₄), 128.7 (2CH, C₃+C₅), 128.0 (CH, C₁₂), 127.2 (2CH, C₂+C₆), 123.3 (Cq, C₁₆), 123.1 (CH, C₁₅), 122.9 (Cq, C₁₁), 110.5 (CH, C₈).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 273.11 [M+H]⁺ (100).

IR (cm⁻¹) : 3041, 3012, 2983, 2958, 2886, 2360, 2317, 2157, 1980, 1640, 1627, 1518, 1504, 1468, 1450, 1392,

Composé 243

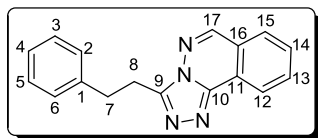
Réaction :



Expériences : DV154

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant l'acide dihydrocinnamique (50 mg, 0.33 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (51 mg, 0.19 mmol). – Rendement : 57 %.

Nomenclature IUPAC : 3-phénéthyl-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine



Formule brute : C₁₇H₂₄N₄

Masse molaire : 274.32 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Rf : 0.30 (AcOEt pur).

Pf : 145 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.74 (d, 1H, ³J = 8.0Hz, H₁₅), 8.62 (s, 1H, H₁₇), 8.01-7.91 (m, 2H, H₁₂+H₁₃), 7.86-7.79 (m, 1H, H₁₄), 7.32-7.24 (m, 4H, H₂+H₃+H₅+H₆), 7.23-7.15 (m, 1H, H₄), 3.57-3.49 (m, 2H, H₇), 3.31-3.23 (m, 2H, H₈).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.6 (Cq, C₉), 147.3 (CH, C₁₇), 142.6 (Cq, C₁₀), 140.5 (Cq, C₁), 133.9 (CH, C₁₃), 128.5 (2CH, C₁+C₆), 128.4 (2CH, C₃+C₅), 128.0 (CH, C₁₂), 126.3 (CH, C₄), 123.5 (Cq, C₁₆), 123.2 (CH, C₁₅), 123.0 (Cq, C₁₁), 33.0 (CH₂, C₇), 26.2 (CH₂, C₈).

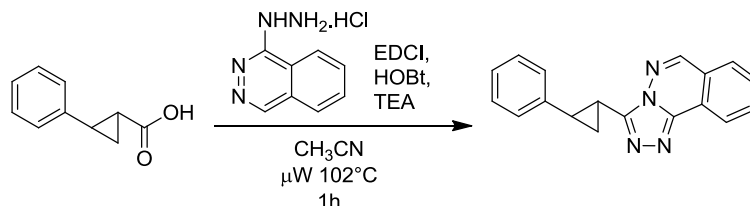
MS (ESI, mode positif) *m/z* (%) : 275.13 (100)

HRMS (ESI, mode positif) pour C₁₇H₂₅N₄ : 275.1294 (masse calculée : 275.1297).

IR (cm⁻¹) : 3485, 3432, 3242, 3054, 3025, 2929, 2356, 2329, 1625, 1603, 1526, 1497, 1470, 1458, 1434, 1400, 1354, 1318, 1225, 1210, 1162, 1147, 1106, 1078, 1030, 970, 905, 898, 838, 763, 735.

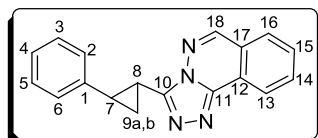
Composé 245

Réaction :



Expériences : DV157

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant le composé **236a** (34 mg, 0.20 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (29 mg, 0.10 mmol). – Rendement : 51 %.



Nomenclature IUPAC : 3-(2-phénylcyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine

Formule brute : C₁₈H₁₄N₄

Masse molaire : 286.33 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 199 °C

Rf : 0.45 (AcOEt pur)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.75 (d, 1H, $^3J = 8.1$ Hz, H_{16}), 8.64 (s, 1H, H_{18}), 8.01-7.90 (m, 2H, $\text{H}_{13}+\text{H}_{14}$), 7.83 (ddd, 1H, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, H_{15}), 7.37-7.30 (m, 2H, H_2+H_6), 7.28-7.19 (m, 3H, $\text{H}_3+\text{H}_4+\text{H}_5$), 2.91 (ddd, 1H, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, H_7), 2.83 (ddd, 1H, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, H_8), 2.11 (ddd, 1H, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $^2J = 5.0$ Hz, H_{9a}), 1.71 (ddd, 1H, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, $^2J = 5.0$ Hz, H_{9b}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 151.9 (Cq, C_{10}), 147.2 (CH, C_{18}), 142.6 (Cq, C_{11}), 140.7 (Cq, C_1), 133.8 (CH, C_{15}), 130.5 (CH, C_{14}), 128.5 (2CH, C_2+C_6), 128.0 (CH, C_{13}), 126.3 (CH, C_4), 162.2 (2CH, C_3+C_5), 123.6 (Cq, C_{17}), 123.1 (CH, C_{16}), 123.0 (Cq, C_{12}), 26.4 (CH, C_7), 17.0 (CH_2 , C_9), 16.3 (CH, C_8).

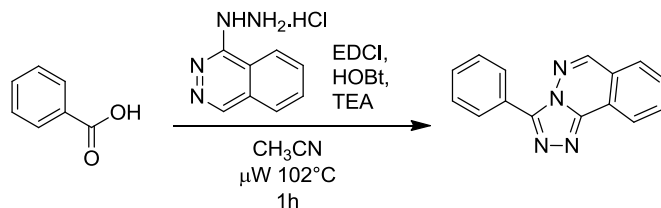
MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 287.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 309.11 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (80).

HRMS (ESI, mode positif) pour $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4$: 287.1299 (masse calculée : 287.1297).

IR (cm^{-1}) : 3056, 3017, 3005, 2974, 2953, 2918, 2891, 2849, 2359, 2335, 1720, 1630, 1602, 1532, 1521, 1494, 1474, 1457, 1353, 1264, 1205, 1142, 1114, 1079, 975, 930, 907, 771, 762, 753.

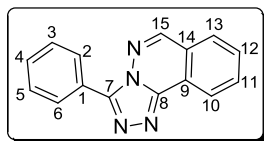
Composé 246 [70591-70-7]

Réaction :



Expériences : DV156

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant l'acide benzoïque (40 mg, 0.33 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (63 mg, 0.26 mmol). – Rendement : 78 %.



Nomenclature IUPAC : 3-phényl-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine

Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4$

Masse molaire : $246.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune.

Pf : $213 \text{ }^\circ\text{C}$ (littérature : $210\text{-}212 \text{ }^\circ\text{C}$)

Rf : 0.43 (AcOEt pur)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.82 (d, 1H, $^3J = 7.7\text{Hz}$, H_{13}), 8.74 (s, 1H, H_{15}), 8.48-8.41 (m, 2H, H_2+H_6), 8.04-7.95 (m, 2H, $\text{H}_{10}+\text{H}_{11}$), 7.89-7.81 (m, 1H, H_{12}), 7.62-7.50 (m, 3H, $\text{H}_3+\text{H}_4+\text{H}_5$).

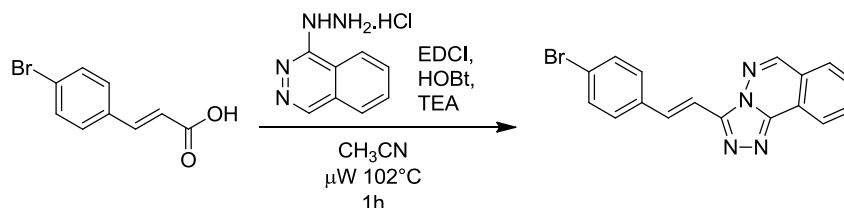
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 149.1 (Cq, C_7), 147.5 (CH, C_{15}), 143.4 (Cq, C_8), 134.0 (CH, C_{12}), 130.7 (CH, C_{11}), 130.2 (CH, C_4), 128.6 (2CH, C_2+C_6), 128.0 (2CH, C_3+C_5), 127.9 (CH, C_{10}), 126.3 (Cq, C_{14}), 123.2 (Cq, C_9), 122.8 (Cq, C_1).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 247.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

IR (cm⁻¹) : 3453, 3368, 3259, 3059, 3027, 2361, 2332, 1626, 1527, 1457, 1441, 1373, 1348, 1319, 1265, 1222, 1182, 1160, 1072, 1027, 965, 935, 903, 782, 767.

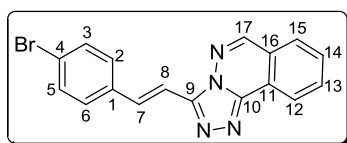
Composé 247

Réaction :



Expériences : NB25/37 DV351

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant l'acide *p*-bromocinnamique (150 mg, 0.67 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (183 mg, 0.52 mmol). – Rendement : 78 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-3-(4-bromostyryl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*a*]phthalazine.

Formule brute : C₁₇H₁₁N₄Br

Masse molaire : 351.20 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc.

Pf : 242 °C

Rf : 0.22 (M₀/EP 7 : 3)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.73-8.67 (m, 2H, H₁₅+H₁₇), 8.09 (d, 1H, ³J = 16.6 Hz, H₇), 8.01-7.93 (m, 2H, H₁₂+H₁₃), 7.87-7.79 (m, 1H, H₁₄), 7.57-7.45 (m, 5H, H₂+H₃+H₅+H₆+H₈).

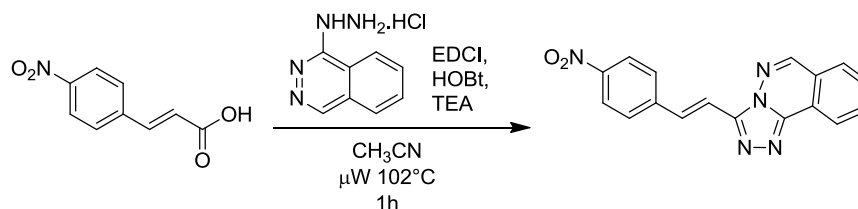
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.4 (Cq, C₉), 147.6 (CH, C₁₇), 142.9 (Cq, C₁₀), 135.0 (Cq, C₄), 134.7 (CH, C₇), 134.2 (CH, C₁₄), 132.0 (2CH, C₂+C₆), 130.9 (CH, C₁₃), 128.7 (2CH, C₃+C₅), 128.1 (CH, C₁₂), 123.5 (Cq, C₁₆), 123.4 (CH, C₁₅), 123.1 (Cq, C₁₁), 111.3 (CH, C₈).

MS (DCI, mode positif) *m/z* (%) : 351.02 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ (100), 353.02 [M(⁸¹Br)+H]⁺ (95).

HRMS (DCI, mode positif) pour C₁₇H₁₂N₄⁷⁹Br : 351.0235 (masse calculée : 351.0245).

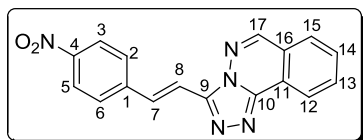
Composé 248

Réaction :



Expériences : NB26 DV352

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant l'acide *p*-nitrocinnamique (85 mg, 0.44 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (86 mg, 0.27 mmol). – Rendement : 62 %.



Nomenclature IUPAC : (E)-3-(4-nitrostyryl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine

Formule brute : C₁₇H₁₁N₅O₂

Masse molaire : 317.30 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 190 °C (dégradation).

Rf : 0.17 (M₀/EP 7 : 3).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ + 5 % TFA) δ (ppm) = 9.16 (s, 1H, H₁₇), 8.78 (d, 1H, ³J = 7.8 Hz, H₁₅), 8.45-8.18 (m, 6H, H₂+H₆+H₇+H₁₂+H₁₃+H₁₄), 7.92-7.85 (m, 2H, H₃+H₅), 7.67 (d, 1H, ³J = 16.6 Hz, H₈)

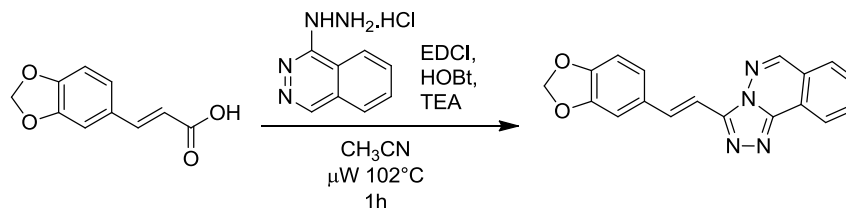
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ + 5 % TFA) δ (ppm) = 151.7 (CH, C₁₇), 148.9 (Cq, C₉), 146.8 (Cq, C₄), 141.7 (Cq, C₁₀), 141.0 (CH, C₇), 140.0 (Cq, C₁), 136.6 (CH, C₁₄), 135.3 (CH, C₁₃), 129.4 (CH, C₁₂), 128.9 (2CH, C₃+C₅), 125.0 (CH, C₁₅), 124.4 (2CH, C₃+C₅), 124.3 (Cq, C₁₆), 118.9 (Cq, C₁₁), 109.6 (CH, C₈).

MS (DCI, mode positif) *m/z* (%) : 318.10 [M+H]⁺ (100).

HRMS (DCI, mode positif) pour C₁₇H₁₂N₅O₂ : 318.1001 (masse calculée : 318.0991).

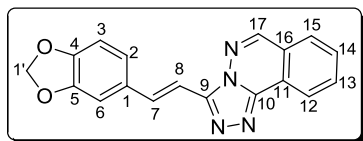
Composé 250

Réaction :



Expériences : NB41 DV360

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant l'acide *p*-nitrocinnamique (85 mg, 0.44 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (49 mg, 0.16 mmol). – Rendement : 36 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-3-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)vinyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine.

Formule brute : C₁₈H₁₂N₄O₂

Masse molaire : 316.31 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : > 250 °C.

Rf : 0.28 (M₀)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ + 5 % TFA) δ (ppm) = 9.04 (s, 1H, H₁₇), 8.69 (d, 1H, ³J = 7.9 Hz, H₁₅), 8.33-8.10 (m, 4H, H₇+H₁₂+H₁₃+H₁₄), 7.34-7.18 (m, 3H, H₂+H₃+H₆), 6.92 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, H₈), 6.09 (s, 2H, H₁').

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ + 5 % TFA) δ (ppm) = 151.2 (CH, C₁₇), 150.8 (Cq, C₉), 148.6 (Cq, C₅), 144.9 (CH, C₇), 141.5 (Cq, C₁₀), 136.0 (CH, C₁₄), 134.2 (CH, C₁₃), 129.1 (CH, C₁₂), 128.2 (Cq, C₁), 126.0 (CH, C₁₅), 124.5 (CH, C₂), 123.8 (Cq, C₁₆), 120.0 (Cq, C₁₁), 108.7 (CH, C₃), 106.0 (CH, C₆), 101.8 (CH₂, C₁'), 101.6 (CH, C₈).

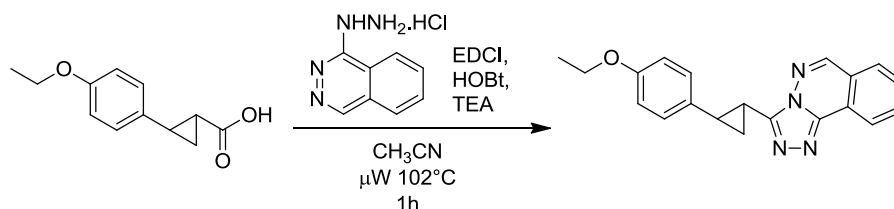
MS (DCI, mode positif) *m/z* (%) : 317.10 [M+H]⁺ (100), 315.09 [M+C₂H₅-C₂H₆]⁺ (70).

HRMS (DCI, mode positif) pour C₁₈H₁₃N₄O₂ : 317.1032 (masse calculée : 317.1039).

IR (cm⁻¹) : 3060, 3018, 2978, 2898, 2790, 1628, 1623, 1602, 1559, 1509, 1503, 1474, 1450, 1389, 1346, 1319, 1259, 1216, 1194, 1168, 1112, 1098, 1094, 1044, 1034, 976, 935, 928, 910, 849, 842, 793, 759, 733, 694.

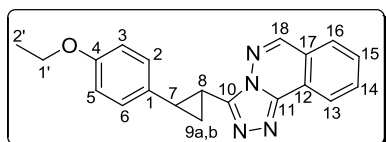
Composé 288

Réaction :



Expériences : DV319

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant le composé **236b** (21 mg, 0.10 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (29 mg, 0.087 mmol). – Rendement : 87 %.



Nomenclature IUPAC : 3-(2-(4-éthoxyphényl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine

Formule brute : C₂₀H₁₈N₄O

Masse molaire : 330.38 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 160 °C

Rf : 0.39 (acétate d'éthyle/EP 8 :2)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.60 (m, 1H, H₁₆), 8.52 (s, 1H, H₁₈), 7.86 (m, 2H, H₁₃+H₁₄), 7.73 (m, 1H, H₁₅), 7.12 (d, 2H, ³J = 9Hz, H₂+H₆), 6.79 (d, 2H, ³J = 9Hz, H₃+H₅), 3.96 (q, 2H, ³J = 6.9Hz, H_{1'}), 2.91 (ddd, 1H, ³J = 9.2 Hz, ³J = 6.4 Hz, ³J = 4.6 Hz, H₇), 2.78 (ddd, 1H, ³J = 8.8 Hz, ³J = 5.7 Hz, ³J = 4.6 Hz, H₈), 2.13 (ddd, 1H, ³J = 9.2 Hz, ³J = 5.7 Hz, ²J = 5.0 Hz, H_{9a}), 1.71 (ddd, 1H, ³J = 8.8 Hz, ³J = 6.4 Hz, ²J = 5.0 Hz, H_{9b}), 1.34 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, H_{2'}).

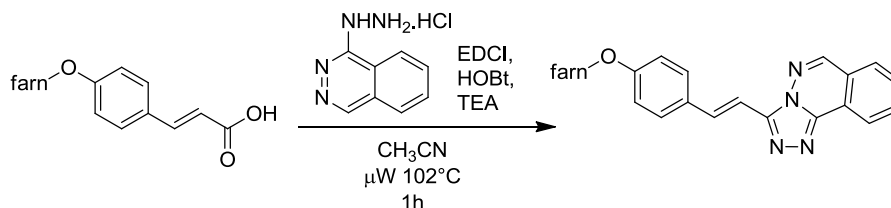
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 164.1 (Cq, C₄), 157.8 (Cq, C₁₀), 152.1 (Cq, C₁₁), 147.4 (CH, C₁₈), 142.8 (CH, C₁₅), 133.9 (CH, C₁₄), 132.6 (Cq, C₁), 130.6 (CH, C₁₃), 128.0 (Cq, C₁₇), 127.6 (2CH, C₂+C₆), 123.7 (CH, C₁₆), 123.3 (Cq, C₁₂), 114.5 (2CH, C₃+C₅), 63.4 (CH₂, C_{1'}), 25.9 (CH, C₇), 16.6 (CH₂, C₉), 16.4 (CH, C₈), 14.9 (CH₃, C_{2'}).

MS (ESI, mode positif) *m/z* (%) : 331.15 [M+H]⁺ (100), 353.14 [M+Na]⁺ (70).

HRMS (ESI, mode positif) pour C₂₀H₁₉N₄O : 331.1555 (masse calculée : 331.1559).

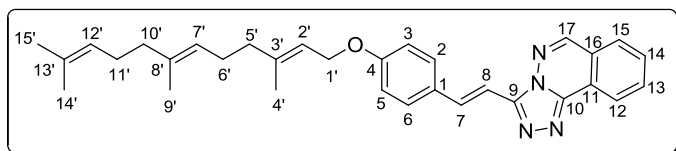
Composé 253

Réaction :



Expériences : DV172

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant le composé **233a** (30 mg, 0.08 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (21 mg, 0.043 mmol). – Rendement : 53 %.



Nomenclature IUPAC : 3-((E)-4-(((2E,6E)-3,7,11-triméthyl dodéca-2,6,10-trièn-1-yl)oxy)styryl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine

Formule brute : C₃₂H₃₆N₄O

Masse molaire : 492.65 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 100 °C

Rf : 0.55 (AcOEt pur)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.67-8.62 (m, 2H, $\text{H}_{15}+\text{H}_{17}$), 8.07 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H_7), 7.96-7.87 (m, 2H, $\text{H}_{14}+\text{H}_{12}$), 7.81-7.73 (m, 1H, H_{13}), 7.63-7.52 (m, 2H, H_2+H_6), 7.33 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H_8), 6.98-6.88 (m, 2H, H_3+H_5), 5.55-5.45 (m, 1H, H_2), 5.16-5.04 (m, 2H, H_7+H_{12}), 4.57 (d, 2H, $^3J = 6.4$ Hz, H_1), 2.20-1.90 (m, 8H, $\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_{10}+\text{H}_{11}$), 1.60 (s, 3H, H_{15}), 1.67 (s, 3H, H_4), 1.78-1.73 (m, 6H, H_9+H_{14}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159.7 (Cq, C_4), 148.9 (Cq, C_9), 147.2 (CH, C_{17}), 142.6 (Cq, C_{10}), 141.4 (Cq, $\text{C}_{3'}$), 135.5 (CH, C_7), 135.4 (Cq, $\text{C}_{8'}$), 133.9 (CH, C_{14}), 131.2 (Cq, $\text{C}_{13'}$), 130.5 (CH, C_{13}), 128.7 (Cq, C_1), 128.6 (2CH, $\text{C}_2 + \text{C}_6$), 127.9 (CH, C_{12}), 124.2 (CH, $\text{C}_{12'}$), 123.6 (CH, C_7), 123.5 (Cq, C_1), 123.1 (CH, C_{15}), 122.9 (Cq, C_{11}), 119.1 (CH, $\text{C}_{2'}$), 114.9 (2CH, $\text{C}_3 + \text{C}_5$), 108.2 (CH, C_8), 64.9 (CH_2 , $\text{C}_{1'}$), 39.6 (CH_2 , $\text{C}_{5'}$), 39.5 (CH_2 , $\text{C}_{10'}$), 26.6 (CH_2 , $\text{C}_{11'}$), 26.1 (CH_2 , C_6), 25.6 (CH_3 , C_4), 17.6 (CH_3 , $\text{C}_{15'}$), 16.6 (CH_3 , $\text{C}_{14'}$), 15.9 (CH_3 , C_9).

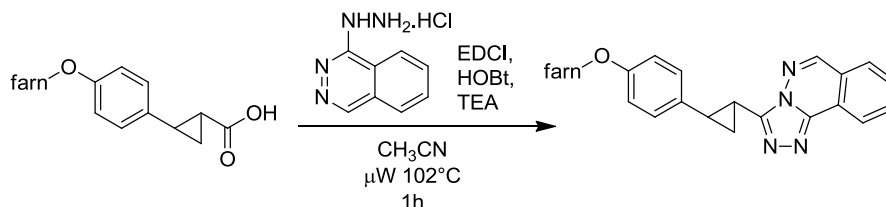
MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 493.30 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100).

HRMS (ESI, mode positif) pour $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}$: 493.2979 (masse calculée : 493.2967).

IR (cm^{-1}) : 3310, 3029, 2964, 2922, 2852, 2362, 2337, 1603, 1515, 1450, 1247, 1174, 967, 821, 759.

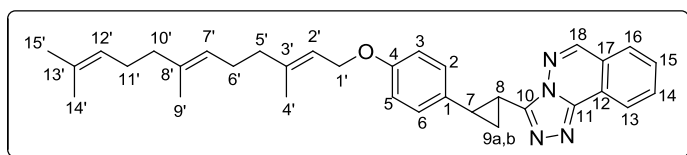
Composé 254

Réaction :



Expériences : DV174

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant le composé **235b** (28 mg, 0.07 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (21 mg, 0.041 mmol). – Rendement : 59 %.



Nomenclature IUPAC : 3-(2-(4-(((2E,6E)-3,7,11-triméthylDodéca-2,6,10-trièn-1-yl)oxy)phényl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine

Formule brute : $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}$

Masse molaire : 506.68 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune

Pf : 160 $^{\circ}\text{C}$

Rf : 0.56 (AcOEt pur)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.65 (d, 1H, $^3J = 7.7$ Hz, H_{16}), 8.59 (s, 1H, H_{18}), 7.97-7.88 (m, 2H, $\text{H}_{13}+\text{H}_{15}$), 7.79 (m, 1H, H_{14}), 7.21-7.15 (m, 2H, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 6.92-6.85 (m, 2H, H_3+H_5), 5.54-5.45 (m, 1H, H_2), 5.16-5.05 (m, 2H, H_7+H_{12}), 4.53 (d, 2H, $^3J = 6.5$ Hz, H_1), 2.83 (ddd, 1H, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 3J

= 4.6 Hz, H₇), 2.74 (ddd, 1H, ³J = 9.1 Hz, ³J = 6.1 Hz, ²J = 4.6 Hz, H_{9a}), 2.20-1.92 (m, 9H, H_{9b}+H₅+H₆+H₁₀+H₁₁), 1.74 (s, 3H, H₁₅), 1.68 (s, 3H, H₄), 1.65-1.58 (m, 7H, H₈+H₉+H₁₄).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.5 (Cq, C₄), 152.0 (Cq, C₁₀), 147.2 (CH, C₁₈), 142.6 (Cq, C₁₁), 141.1 (Cq, C₃), 135.3 (Cq, C₈), 133.9 (CH, C₁₅), 132.6 (Cq, C₁₃), 131.2 (Cq, C₁), 130.6 (CH, C₁₄), 127.9 (CH, C₁₃), 127.3 (2CH, C₂+C₆), 124.2 (CH, C₁₂), 123.6 (CH, C₇), 123.6 (Cq, C₁₇), 123.2 (CH, C₁₆), 123.0 (Cq, C₁₂), 119.5 (CH, C₂), 114.7 (2CH, C₃+C₅), 64.9 (CH₂, C₁), 39.6 (CH₂, C₅), 39.5 (CH₂, C₁₀), 26.6 (CH, C₁₁), 26.1 (CH₂, C₆), 25.9 (CH, C₇), 25.6 (CH₃, C₄), 17.6 (CH₃, C₁₅), 16.6 (CH₃, C₁₄), 16.5 (CH₂, C₉), 16.0 (CH, C₈), 15.9 (CH₃, C₁₄).

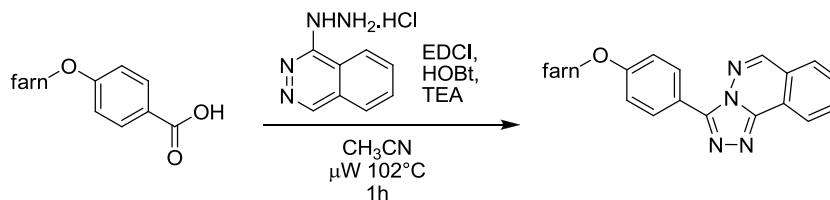
MS (ESI, mode positif) *m/z* (%) : 507.31 [M+H]⁺ (100)

HRMS (ESI, mode positif) pour C₃₃H₃₉N₄O : 507.3135 (masse calculée : 507.3124).

IR (cm⁻¹) : 3052, 3018, 3002, 2964, 2914, 2852, 2357, 2331, 1725, 1668, 1627, 1606, 1573, 1533, 1512, 1456, 1377, 1354, 1301, 1264, 1246, 1178, 1141, 1118, 1011, 1003, 992, 975, 921, 907, 826, 816, 753.

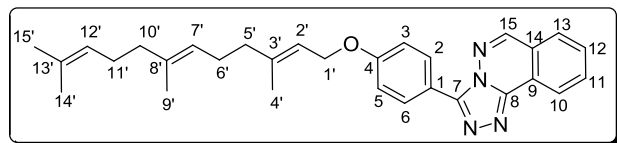
Composé 255

Réaction :



Expériences : DV175

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant le composé **233g** (45 mg, 0.13 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (53 mg, 0.11 mmol). – Rendement : 87 %.



Nomenclature IUPAC : 3-(4-(((2*E*,6*E*)-3,7,11-triméthylodéca-2,6,10-triène-1-yl)oxy)phényl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*a*]phthalazine

Formule brute : C₃₀H₃₄N₄O

Masse molaire : 466.62 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 88 °C

Rf : 0.62 (AcOEt pur)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.88 (d, 1H, ³J = 7.9Hz, H₁₃), 8.76 (s, 1H, H₁₅), 8.46-8.39 (m, 2H, H₂+H₆), 8.06-7.96 (m, 2H, H₁₀+H₁₁), 7.91-7.84 (m, 1H, H₁₂), 7.13-7.06 (m, 2H, H₃+H₅), 5.57-5.49 (m, 1H, H₂), 5.16-5.04 (m, 2H, H₇+H₁₂), 6.57 (d, 2H, ³J = 4.6Hz, H₁), 2.20-1.90 (m, 8H, H₅+H₆+H₁₀+H₁₁), 1.78 (s, 3H, H₁₅), 1.67 (s, 3H, H₁₄), 1.61 (s, 3H, H₉), 1.60 (s, 3H, H₄).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 160.4 (Cq, C₄), 149.1 (Cq, C₇), 147.3 (CH, C₁₅), 143.0 (Cq, C₈), 141.6 (Cq, C_{3'}), 135.4 (Cq, C_{8'}), 133.9 (CH, C₁₂), 131.2 (Cq, C_{13'}), 130.6 (CH, C₁₁), 129.5 (2CH, C₂+C₆), 127.8 (CH, C₁₀), 124.2 (CH, C_{12'}), 123.7 (Cq, C₁), 123.6 (CH, C_{7'}), 123.2 (CH, C₁₃), 122.7 (Cq, C₁₄), 119.0 (CH, C_{2'}), 118.6 (Cq, C₁₀), 114.7 (2CH, C₃+C₅), 64.9 (CH₂, C_{1'}), 39.6 (CH₂, C_{5'}), 39.5 (CH₂, C_{10'}), 26.6 (CH₂, C_{11'}), 26.1 (CH₂, C_{6'}), 25.6 (CH₃, C_{4'}), 17.6 (CH₃, C_{15'}), 16.7 (CH₃, C_{14'}), 16.0 (CH₃, C_{9'}).

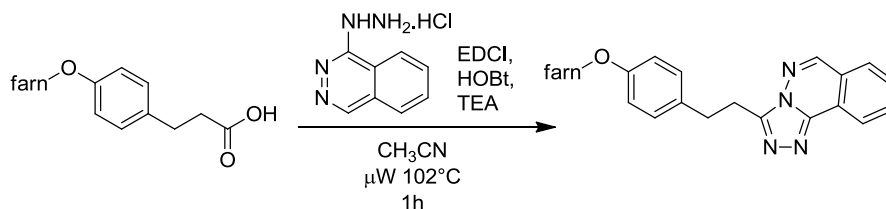
MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 467.28 [M+H]⁺

HRMS (ESI, mode positif) pour C₃₀H₃₅N₄O : 467.2815 (masse calculée : 467.2811).

IR (cm⁻¹) : 3349, 3055, 3022, 2963, 2920, 2852, 2361, 2331, 1716, 1668, 1609, 1527, 1513, 1476, 1453, 1371, 1290, 1250, 1220, 1178, 1113, 998, 968, 903, 838, 758, 730.

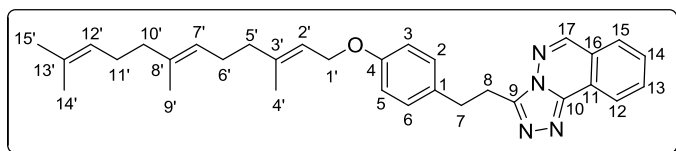
Composé 256

Réaction :



Expériences : DV173

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant le composé **233e** (44 mg, 0.13 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (41 mg, 0.083 mmol). – Rendement : 63 %.



Nomenclature IUPAC : 3-(4-(((2E,6E)-3,7,11-triméthylodéca-2,6,10-trièn-1-yl)oxy)phénéthyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine

Formule brute : C₃₂H₃₈N₄O

Masse molaire : 494.67 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 100 °C

Rf : 0.63 (AcOEt pur)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.88 (d, 1H, $^3J = 7.8\text{Hz}$, H₁₅), 8.68 (s, 1H, H₁₇), 8.05-7.94 (m, 2H, H₁₂+H₁₃), 7.91-7.84 (m, 1H, H₁₄), 7.22-7.14 (m, 2H, H₂+H₆), 6.87-6.78 (m, 2H, H₃+H₅), 5.51-5.42 (m, 1H, H_{2'}), 5.15-5.04 (m, 2H, H₇+H_{12'}), 4.49 (d, 2H, $^3J = 6.6\text{Hz}$, H_{1'}), 3.37-3.47 (m, 2H, H₇), 3.26-3.16 (m, 2H, H₈), 2.20-1.90 (m, 8H, H_{5'}+H_{6'}+H_{10'}+H_{11'}), 1.72 (s, 3H, H_{15'}), 1.67 (s, 3H, H_{4'}), 1.59 (s, 6H, H₉+H_{14'}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157.4 (Cq, C₄), 150.7 (Cq, C₉), 147.2 (CH, C₁₇), 142.5 (Cq, C₁₀), 141.0 (Cq, C_{13'}), 135.3 (Cq, C₁), 133.8 (CH, C₁₃), 132.4 (Cq, C_{8'}), 131.2 (Cq, C_{3'}), 130.6 (CH, C₁₄), 129.3 (2CH, C₂+C₆), 127.9 (CH, C₁₂), 124.2 (CH, C_{2'}), 123.6 (CH, C_{7'}), 123.5 (Cq, C₁₆), 123.2 (CH, C₁₅), 122.9 (Cq, C₁₁), 119.5 (CH, C_{12'}), 114.6 (2CH, C₂+C₆), 64.8 (CH₂, C_{1'}), 39.6 (CH₂, C_{5'}), 39.5 (CH₂, C_{10'}), 32.2

(CH₂, C₇), 26.6 (CH₂, C_{6'}), 26.4 (CH₂, C_{11'}), 26.1 (CH₂, C₈), 25.6 (CH₃, C₁₅), 17.6 (CH₃, C_{4'}), 16.6 (CH₃, C_{9'}), 15.9 (CH₃, C_{14'}).

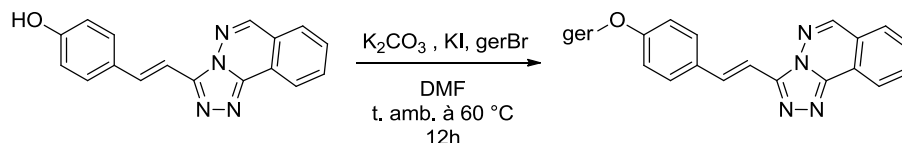
MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 495.31 [M+H]⁺ (100)

HRMS (ESI, mode positif) pour C₃₂H₃₉N₄O : 495.3115 (masse calculée : 495.3124).

IR (cm⁻¹) : 3053, 3023, 2966, 2914, 2853, 2357, 2334, 1722, 1668, 1611, 1581, 1530, 1511, 1457, 1381, 1360, 1298, 1266, 1247, 1178, 1107, 1012, 905, 820, 776, 764, 754.

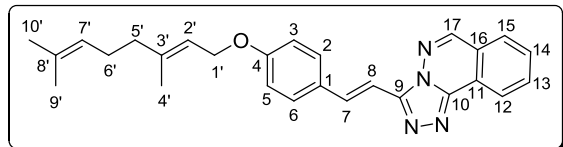
Composé 252 [1268243-14-6]

Réaction :



Expériences : DV184/327 TD13

Méthode générale E : A une solution de composé **249** (32 mg, 0.11 mmol, 1 éq.) dans le DMF (1.3 mL) dans un réacteur scellable sous atmosphère inerte est ajouté le K₂CO₃ (23 mg, 1.5 éq.) et le KI (893 mg, 1.5 éq.). La suspension est agitée 15 minutes à température ambiante puis le bromure de géranyle (32 µL, 1.2 éq.) est ajouté. Le réacteur est scellé et le mélange est chauffé à 60 °C pendant 12h par voie thermique. Après retour à température ambiante, la suspension est filtrée et le filtrat est concentré, dilué avec de l'acétate d'éthyle (12 mL), lavé avec une solution de NH₄Cl sat (2x6 mL), à l'eau (2x6 mL) puis avec une solution de NaCl_{sat} (2x6 mL), séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le produit désiré (26 mg, 0.61 mmol). – Rendement : 56 %.



Nomenclature IUPAC : 3-((E)-4-(((E)-3,7-diméthyl octa-2,6-dièn-1-yl)oxy)styryl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a] phthalazine

Formule brute : C₂₇H₂₈N₄O

Masse molaire : 424.54 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 150 °C (littérature : 150-152 °C).

Rf : 0.43 (M₀)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.78 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, H₁₅), 8.73 (s, 1H, H₁₇), 8.21 (d, 1H, ³J = 16.6 Hz, H₇), 8.04-7.95 (m, 2H, H₁₂+H₁₃), 7.90-7.82 (m, 1H, H₁₄), 7.65-7.58 (m, 2H, H₂+H₆), 7.37 (d, 1H, ³J = 16.6 Hz, H₈), 6.99-6.91 (m, 2H, H₃+H₅), 5.55-5.45 (m, 1H, H_{2'}), 5.14-5.05 (m, 1H, H_{7'}), 4.59 (d, 2H, ³J = 6.6 Hz, H_{1'}), 2.24-1.96 (m, 4H, H_{5'}+H_{6'}), 1.76 (s, 3H, H_{10'}), 1.68 (s, 3H, H_{4'}), 1.61 (s, 3H_{9'}).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.7 (Cq, C₄), 149.0 (Cq, C₉), 147.2 (CH, C₁₇), 142.6 (Cq, C₁₀), 141.4 (Cq, C_{8'}), 135.5 (CH, C₇), 133.9 (CH, C₁₃), 131.8 (Cq, C_{3'}), 130.6 (CH, C₁₄), 128.7 (2CH, C₂+C₆),

128.6 (Cq, C₁), 127.9 (CH, C₁₂), 123.7 (CH, C_{2'}), 123.6 (Cq, C₁₆), 123.1 (CH, C₁₃), 123.0 (Cq, C₁₁), 119.2 (CH, C_{7'}), 115.0 (2CH, C₃+C₅), 108.3 (CH, C₈), 64.9 (CH₂, C_{2'}), 39.5 (CH₂, C_{5'}), 26.2 (CH₂, C_{6'}), 25.6 (CH₃, C_{10'}), 17.7 (CH₃, C_{4'}), 16.7 (CH₃, C_{9'}).

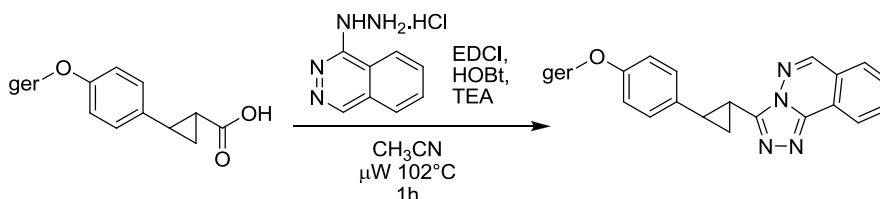
MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 425.23 [M+H]⁺ (100).

HRMS (ESI, mode positif) pour C₂₇H₂₈N₄O : 425.2344 (masse calculée : 425.2341).

IR (cm⁻¹) : 3239, 3063, 3025, 2965, 2926, 2362, 2338, 1711, 1633, 1603, 1514, 1452, 1375, 1348, 1243, 1173, 967, 813, 759.

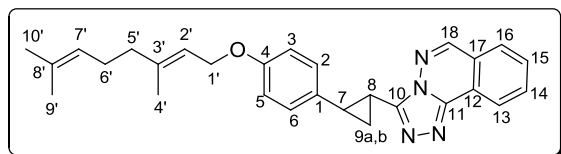
Composé 257 [1226460-31-6]

Réaction :



Expériences : DV318

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant le composé **236d** (44 mg, 0.14 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (41 mg, 0.093 mmol). – Rendement : 67 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-3-(2-(4-(3,7-diméthyl-octa-2,6-diényloxy)phényl)cyclopropyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*a*]phthalazine

Formule brute : C₂₈H₃₀N₄O

Masse molaire : 438.56 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune

Pf : 182 °C (littérature : 187-190 °C)

Rf : 0.56 (AcOEt pur)

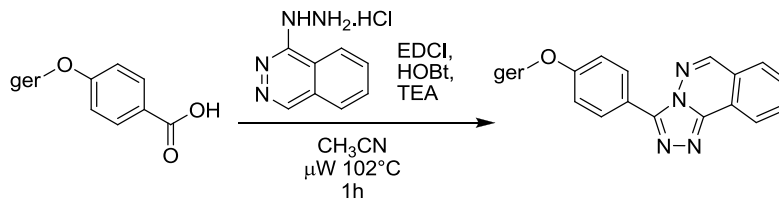
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,68 (m, 1H, H₁₈), 8,61 (s, 1H, H₁₆), 7,95 (m, 2H, H₁₄+H₁₅), 7,80 (m, 1H, H₁₃), 7,19 (d, 2H, ³J = 9 Hz, H₂+H₆), 6,90 (d, 2H, ³J = 9 Hz, H₃+H₅), 5,50 (m, 1H, H_{2'}), 5,11 (m, 1H, H_{7'}), 4,55 (d, 2H, ³J = 6.6 Hz, H_{1'}), 2,85 (m, 1H, H₇), 2,75 (m, 1H, H_{9a}), 2,12 (m, 4H, H₅+H_{6'}), 2,05 (m, 1H, H_{9b}), 1,75 (s, 3H, H_{10'}), 1,69 (s, 3H, H_{4'}), 1,65 (m, 1H, H₈), 1,63 (s, 3H, H₉).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.5 (Cq, C₄), 152.1 (Cq, C₁₀), 147.2 (CH, C₁₈), 142.6 (Cq, C₁₁), 142.1 (Cq, C_{3'}), 133.9 (CH, C₁₄), 132.6, 131.8 (C_{8'}), 130.6 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (2CH, C₂+C₆), 123.8, 123.7, 123.2, 123.1, 119.5, 114.7 (2CH, C₃+C₅), 64.9 (CH₂, C_{1'}), 39.5 (CH₂, C_{5'}), 26.3 (CH₂, C_{6'}), 25.9 (CH₂, C₇), 25.7 (CH₃, C_{10'}), 17.7 (CH₃, C_{4'}), 16.7 (CH₃, C_{9'}), 16.6 (CH₂, C₉), 15.9 (CH, C₈).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 439.25 [M+H]⁺ (100).

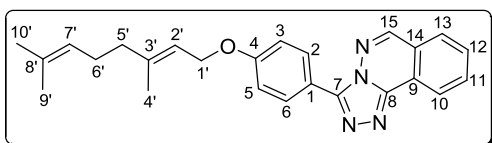
Composé 258

Réaction :



Expériences : DV159

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant le composé **233f** (91 mg, 0.33 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (50 mg, 0.13 mmol). – Rendement : 39 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-3-(4-((3,7-diméthyl-octa-2,6-dièn-1-yl)oxy)phényl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*a*]phthalazine.

Formule brute : C₂₅H₂₆N₄O

Masse molaire : 498.50 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 100 °C.

Rf : 0.45 (AcOEt pur).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.80 (d, 1H, ³J = 7.9 Hz, H₁₃), 8.72 (s, 1H, H₁₅), 8.43-8.37 (m, 2H, H₂+H₆), 8.02-7.94 (m, 2H, H₁₀+H₁₁), 7.88-7.81 (m, 1H, H₁₂), 7.13-7.06 (m, 2H, H₃+H₅), 5.56-5.49 (m, 1H, H_{2'}), 5.16-5.07 (m, 1H, H_{7'}), 4.64 (d, 2H, ³J = 6.5Hz, H_{1'}), 2.19-2.04 (m, 4H, H_{5'}+H_{6'}), 1.77 (s, 3H, H_{10'}), 1.68 (s, 3H, H_{9'}), 1.61 (s, 3H, H_{4'}).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.5 (Cq, C₄), 149.1 (Cq, C₇), 147.4 (CH, C₁₅), 143.0 (Cq, C₈), 141.6 (Cq, C_{3'}), 134.0 (CH, C₁₂), 131.8 (Cq, C_{8'}), 130.7 (CH, C₁₁), 129.6 (2CH, C₂+C₆), 127.9 (CH, C₁₀), 123.8 (CH, C_{7'}), 123.8 (Cq, C₁₄), 123.4 (CH, C₁₃), 122.8 (Cq, C₉), 119.1 (CH, C_{2'}), 119.7 (Cq, C₁), 114.9 (2CH, C₃+C₅), 65.0 (CH₂, C_{1'}), 39.6 (CH₂, C_{5'}), 26.3 (CH₂, C_{6'}), 25.8 (CH₃, C_{10'}), 17.8 (CH₃, C_{4'}), 16.8 (CH₃, C_{9'}).

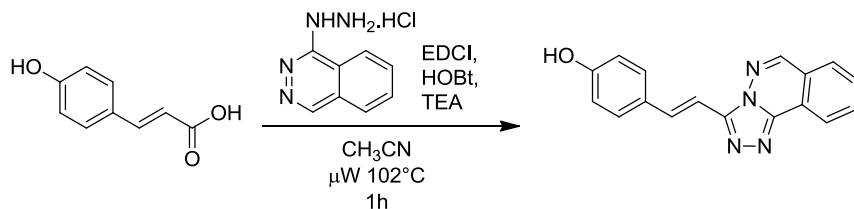
MS (ESI, mode positif) *m/z* (%) : 399.21 [M+H]⁺ (100).

HRMS (ESI, mode positif) pour C₂₅H₂₆N₄O : 399.2185 (masse calculée : 399.2185).

IR (cm⁻¹) : 2965, 2919, 2849, 2356, 2335, 1611, 1577, 1527, 1447, 1451, 1428, 1370, 1307, 1293, 1270, 1255, 1226, 1175, 999, 975, 964, 903, 835, 777, 765, 757.

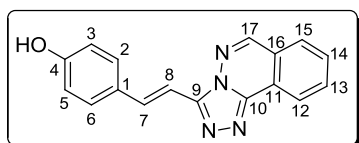
Composé 259

Réaction :



Expériences : DV180/186/210/326

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant l'acide *p*-hydroxycinnamique (600 mg, 3.65 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (724 mg, 2.51 mmol). – Rendement : 69 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-4-(2-([1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazin-3-yl)vinyl)phenol.

Formule brute : C₁₇H₁₂N₄O.

Masse molaire : 288.30 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : > 250 °C.

Rf : 0.71 (AcOEt /MeOH 90 :10).

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 9.34 (s, 1H, H₁₇), 8.57 (brd, 1H, ³J = 7.5Hz, H₁₅), 8.34 (brd, 1H, ³J = 7.5Hz, H₁₂), 8.16 (ddd, 1H, ³J = 7.8Hz, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, H₁₃), 8.06 (ddd, 1H, ³J = 7.8Hz, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, H₁₄), 8.05 (d, 1H, ³J = 16.6 Hz, H₇), 7.69-7.60 (m, 2H, H₂+H₆), 7.36 (d, 1H, ³J = 16.6 Hz, H₈), 6.90-6.82 (m, 2H, H₃+H₅).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO + TFA) δ (ppm)³¹⁸ = 159.1 (Cq), 148.2 (Cq), 148.1 (CH), 143.7 (Cq), 142.5 (Cq), 136.2 (CH), 134.2 (CH), 131.0 (CH), 131.0 (CH), 130.8 (CH), 129.1 (2CH), 128.8 (CH), 127.6 (Cq), 126.5 (Cq), 125.7 (CH), 124.2 (CH), 122.8 (Cq), 122.6 (Cq), 122.0 (CH), 116.9 (Cq), 115.5 (2CH).

MS (ESI, mode positif) *m/z* (%) :289.11 [M+H]⁺, 311.09 [M+Na]⁺.

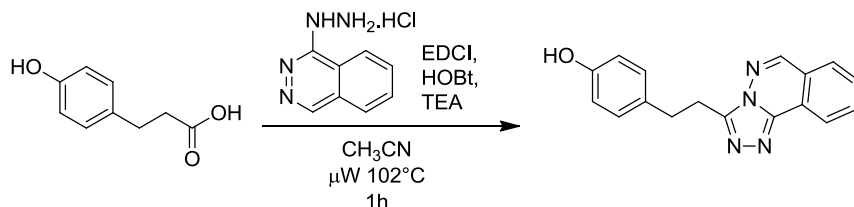
HRMS (ESI, mode positif) pour C₁₇H₁₃N₄O : 289.1089 (masse calculée : 289.1089).

IR (cm⁻¹) : 3325, 3063, 3022, 2959, 2888, 2822, 2766, 2695, 2629, 2359, 2332, 1734, 1607, 1590, 1517, 1500, 1454, 1391, 1360, 1289, 1268, 1172, 1391, 1360, 1289, 1268, 1172, 1065, 968, 817, 779.

Composé 260

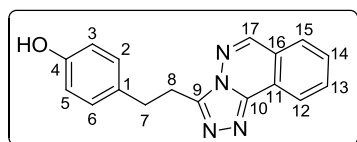
³¹⁸ L'ajout de TFA est nécessaire à la solubilisation d'une quantité de produit suffisante pour voir l'ensemble des carbonnes quaternaires. Cependant, une portion du composé se retrouve protoné au niveau du noyau phthalazine au cours de l'expérience, entraînant le dédoublement de certains pics. Des quantités plus importantes de TFA entraînent la précipitation du produit salifié.

Réaction :



Expériences : DV187/189/200

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant l'acide *p*-hydroxydihydrocinnamique (483 mg, 2.91 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (396 mg, 1.36 mmol). – Rendement : 47 %.



Nomenclature IUPAC : 4-(2-([1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazin-3-yl)éthyl)phénol.

Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

Masse molaire : $290.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune.

Pf : 235 °C

Rf : 0.62 (AcOEt/MeOH 9 : 1)

^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}+\text{TFA}$) δ (ppm) = 9.26 (s, 1H, H_{17}), 8.61-8.55 (m, 1H, H_{15}), 8.38-8.32 (m, 1H, H_{12}), 8.28-8.16 (m, 2H, $\text{H}_{13}+\text{H}_{14}$), 7.14-7.05 (m, 2H, H_2+H_6), 6.77-6.68 (m, 2H, H_3+H_5), 3.61 (t, 2H, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, H_7), 3.18 (t, 2H, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, H_8).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3+TFA) δ (ppm) = 153.9 (Cq, C_4), 151.7 (CH, C_{17}), 151.1 (Cq, C_9), 141.4 (Cq, C_{10}), 136.3 (CH, C_{14}), 135.1 (CH, C_{13}), 130.5 (Cq, C_1), 129.5 (2CH, C_2+C_6), 129.4 (Cq, C_{16}), 124.8 (CH, C_{15}), 124.2 (Cq, C_{11}), 115.7 (2CH, C_3+C_5), 31.1 (CH₂, C_7), 25.6 (CH₂, C_8).

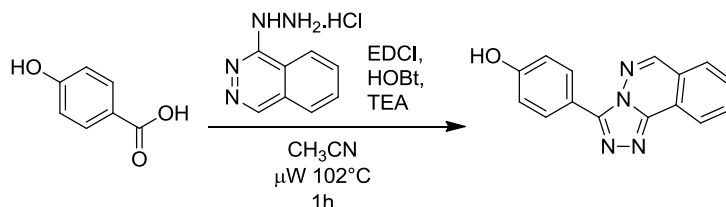
MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 291.12 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100), 313.11 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (95).

HRMS (ESI, mode positif) pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$: 291.1247 (masse calculée : 291.1246).

IR (cm^{-1}) : 3057, 3030, 3006, 2930, 2887, 2799, 2743, 2713, 2679, 2602, 2505, 2360, 2333, 1611, 1595, 1474, 1457, 1364, 1257, 1243, 1218, 907, 813, 776, 763, 700.

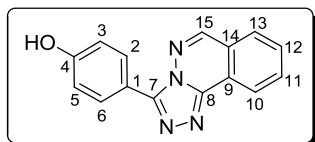
Composé 261

Réaction :



Expériences : DV181/194

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant l'acide *p*-hydroxybenzoïque (207 mg, 1.50 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (257 mg, 0.98 mmol). – Rendement : 65 %.



Nomenclature IUPAC : 4-([1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazin-3-yl)phénol

Formule brute : C₁₅H₁₀N₄O

Masse molaire : 262.27 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : >250 °C

Rf : 0.42 (AcOEt pur)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 9.29 (s, 1H, OH), 8.77-8.69 (m, 1H, H₁₃), 8.64 (s, 1H, H₁₅), 8.60-8.55 (m, 1H, H₁₀), 8.35 (m, 1H, H₁₁), 8.24-8.18 (m, 2H, H₂+H₆), 8.18-8.11 (m, 1H, H₁₂), 7.06-7.00 (m, 2H, H₃+H₅).

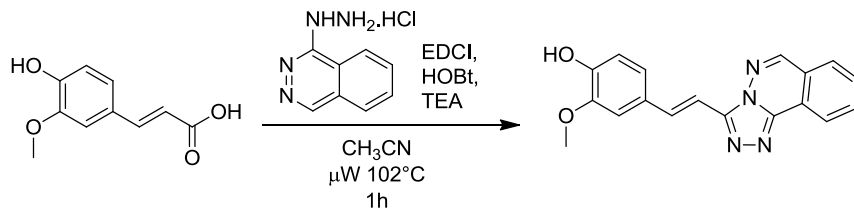
MS (ESI, mode positif) *m/z* (%) : 263.09 [M+H]⁺ (100), 285.07 [M+Na]⁺ (95).

HRMS (ESI, mode positif) pour C₁₅H₁₁N₄O : 263.0941 (masse calculée : 263.0933).

IR (cm⁻¹) : 3317, 3032, 2792, 2587, 1736, 1605, 1583, 1532, 1461, 1456, 1372, 1280, 1262, 1225, 1171, 1132, 832, 765.

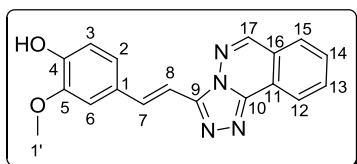
Composé 262

Réaction :



Expériences : DV204/357

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant l'acide 4-hydroxy-3-méthoxycinnamique (150 mg, 0.77 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (143 mg, 0.45 mmol). – Rendement : 58 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-4-(2-([1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazin-3-yl)vinyl)-2-méthoxyphénol.

Formule brute : C₁₈H₁₄N₄O₂

Masse molaire : 318.33 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 240 °C

Rf : 0.58 (AcOEt/MeOH 9 : 1)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 +TFA) δ (ppm) = 9.06 (s, 1H, H_{17}), 8.66-8.60 (m, 1H, H_{15}), 8.30 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H_7), 8.23-8.10 (m, 3H, $\text{H}_{12}+\text{H}_{13}+\text{H}_{14}$), 7.30 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H_8), 7.35-7.17 (m, 2H, H_2+H_6), 6.96 (d, 1H, $^3J = 8.2$ Hz, H_3), 3.98 (s, 3H, $\text{H}_{1'}$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 + 5 % TFA) δ (ppm) = 151.9 (CH, C_{17}), 149.1 (Cq, C_9), 147.3 (Cq, C_5), 147.1 (Cq, C_4), 146.2 (CH, C_7), 142.0 (Cq, C_{10}), 136.2 (CH, C_{14}), 134.7 (CH, C_{13}), 129.5 (CH, C_{12}), 126.6 (Cq, C_1), 124.3 (CH, C_{15}), 124.2 (CH, C_2), 124.0 (Cq, C_{16}), 120.0 (Cq, C_{11}), 115.1 (CH, C_3), 109.8 (CH, C_8), 100.7 (CH, C_6), 56.0 (CH_3 , $\text{C}_{1'}$).

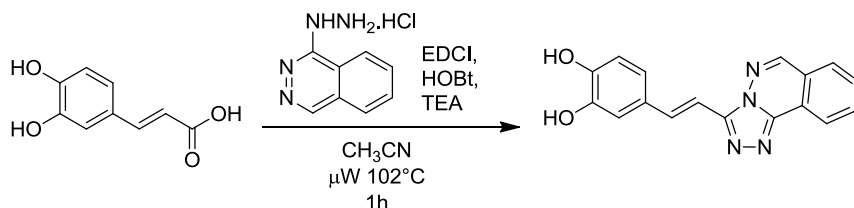
MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 319.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 341.10 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

HRMS (ESI, mode positif) pour $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$: 319.1199 (masse calculée : 319.1195).

IR (cm^{-1}) : 3084, 2359, 2332, 1636, 1594, 1526, 1498, 1468, 1452, 1423, 1381, 1303, 1286, 1260, 1244, 1187, 1168, 1159, 1147, 1123, 1050, 1032, 970, 927, 903, 842, 826, 790, 777, 768, 725, 702, 691.

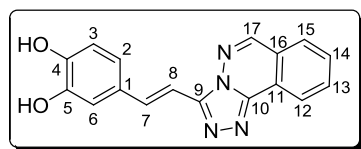
Composé 265

Réaction :



Expériences : DV177, 358

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant l'acide cafféique (79 mg, 0.44 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (53 mg, 0.17 mmol). – Rendement : 40 %.



Nomenclature IUPAC : (E)-4-(2-([1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazin-3-yl)vinyl)benzène-1,2-diol.

Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$

Masse molaire : 304.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune

Pf : 196 °C (dégradation)

Rf : 0.47 (AcOEt/MeOH 95 : 5)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 9.13 (s, 1H, H_{17}), 8.52 (d, 1H, $^3J = 7.5$ Hz, H_{15}), 8.24 (d, 1H, $^3J = 7.5$ Hz, H_{12}), 8.07 (dd, 1H, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H_{13}), 7.94 (dd, 1H, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, H_{14}), 7.84

(d, 1H, $^3J = 16.5$ Hz, H₇), (d, 1H, $^3J = 16.5$ Hz, H₈), 7.14 (s, 1H, H₆), 7.04 (d, 1H, $^3J = 7.8$ Hz, H₂), 6.79 (d, 1H, $^3J = 7.8$ Hz, H₃).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO + 5 % TFA) δ (ppm) = 149. (CH, C₁₇), 147.9 (Cq, C₉), 147.4 (Cq, C₄), 145.7 (Cq, C₅), 142.2 (Cq, C₁₀), 136.7 (CH, C₇), 134.6 (CH, C₁₄), 131.5 (CH, C₁₃), 129.2 (CH, C₁₂), 126.9 (Cq, C₁), 123.3 (Cq, C₁₆), 122.3 (CH, C₁₅), 122.3 (Cq, C₁₁), 120.3 (CH, C₂), 115.9 (CH, C₃), 113.8 (CH, C₆), 106.2 (CH, C₈).

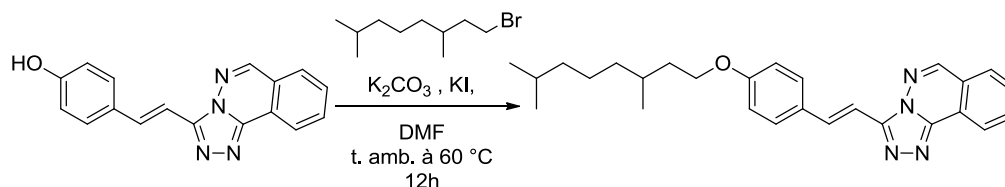
MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 305.10 [M+H]⁺ (100), 303.09 [M+C₂H₅-C₂H₆]⁺ (65).

HRMS (ESI, mode positif) pour C₁₇H₁₂N₄O₂ : 305.1036 (masse calculée : 305.1039).

IR (cm⁻¹) : 3437, 3318, 3020, 2602, 1618, 1601, 1520, 1445, 1350, 1304, 1268, 1236, 1200, 1168, 1132, 1105, 1063, 970, 955, 934, 800, 758, 735, 698.

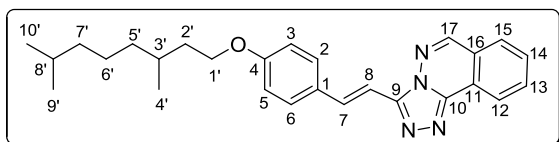
Composé 269

Réaction :



Expériences : DV217

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale E** en utilisant le composé **259** (50 mg, 0.17 mmol, 1 éq.) comme partenaire phénolique et le 1-bromo-3,7-diméthyl octane (56 μL , 1.5 éq.) comme partenaire halogéné (60 mg, 0.14 mmol). – Rendement : 82 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-3-(4-((3,7-diméthyl octyl)oxy)styryl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*a*]phthalazine.

Formule brute : C₂₇H₃₂N₄O

Masse molaire : 428.57 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 124 °C (degradation).

Rf : 0.53 (AcOEt/EP 8:2).

^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.75 (d, 1H, $^3J = 7.7$ Hz, H₁₅), 8.71 (s, 1H, H₁₇), 8.18 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H₇), 8.02-7.94 (m, 2H, H₁₂+H₁₃), 7.88-7.80 (m, 1H, H₁₄), 7.64-7.58 (m, 2H, H₂+H₆), 7.38 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H₈), 6.97-6.91 (m, 2H, H₃+H₅), 4.09-3.99 (m, 2H, H₁'), 1.91-1.11 (m, 10H, H₂' + H₃' + H₅' + H₆' + H₇' + H₈'), 0.96 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz, H₄'), 0.88 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, H₉' + H₁₀').

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.0 (Cq, C₄), 148.9 (Cq, C₉), 147.3 (CH, C₁₇), 142.6 (Cq, C₁₀), 135.8 (CH, C₇), 134.0 (CH, C₁₄), 130.7 (CH, C₁₃), 128.7 (2CH, C₂+C₆), 128.5 (Cq, C₁), 128.0 (CH, C₁₂), 123.6 (Cq, C₁₆), 123.2 (CH, C₁₅), 123.0 (Cq, C₁₁), 114.8 (2CH, C₃+C₅), 108.1 (CH, C₈), 66.4 (CH₂, C₁'), 39.2 (CH₂, C₇'), 37.2 (CH₂, C₅'), 36.1 (CH₂, C₂'), 29.8 (CH, C₃'), 27.9 (CH, C₈'), 24.6 (CH₂, C₆'), 22.7/22.6 (2CH₃, C₉' + C₁₀'), 19.6 (CH₃, C₄').

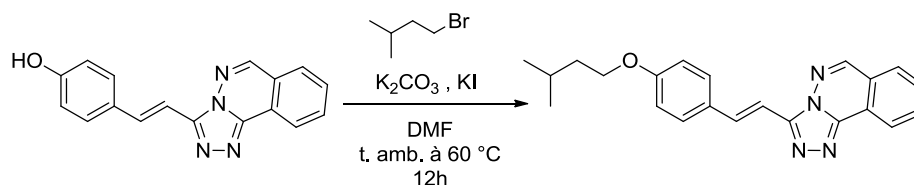
MS (DCI, mode positif) m/z (%) : 427.25 $[M+C_2H_5-C_2H_6]^+$ (100), 429.26 $[M+H]^+$ (80).

HRMS (DCI, mode positif) pour $C_{27}H_{33}N_4O$: 429.2657 (masse calculée : 429.2654).

IR (cm^{-1}) : 3060, 3027, 2951, 2918, 2884, 2866, 2836, 1636, 1624, 1602, 1575, 1522, 1517, 1468, 1449, 1423, 1383, 1363, 1348, 1295, 1242, 1225, 1210, 1186, 1143, 1048, 1014, 973, 968, 955, 938, 925, 901, 821, 769, 756, 699, 689.

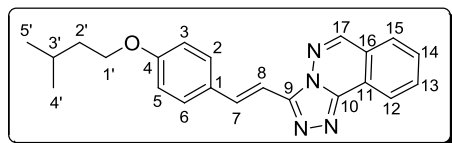
Composé 270

Réaction :



Expériences : DV206/330 TD03

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale E** en utilisant le composé **259** (300 mg, 1.04 mmol, 1 équ.) comme partenaire phénolique et le 1-bromo-3-méthylbutane (160 μ L, 1.5 équ.) comme partenaire halogéné (317 mg, 0.89 mmol). – Rendement : 85 %.



Nomenclature IUPAC : (E)-3-(4-(isopentyloxy)styryl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine.

Formule brute : $C_{22}H_{22}N_4O$

Masse molaire : 258.44 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect : solide jaune.

Pf : 161 $^{\circ}C$.

Rf : 0.29 (M_0).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.71-8.67 (m, 1H, H_{15}), 8.66 (s, 1H, H_{17}), 8.10 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H_7), 7.99-7.89 (m, 2H, $H_{12}+H_{13}$), 7.84-7.76 (m, 1H, H_{14}), 7.63-7.56 (m, 2H, H_2+H_6), 7.37 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H_8), 6.97-6.90 (m, 2H, H_3+H_5), 4.04 (t, 2H, $^3J = 6.6$ Hz, $H_{1'}$), 1.94-1.80 (m, 1H, $H_{3'}$), 1.75-1.65 (m, 2H, $H_{2'}$), 0.98 (d, 6H, $^3J = 6.6$ Hz, $H_{5'}+H_{6'}$).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 159.9 (Cq, C_4), 148.9 (Cq, C_9), 147.1 (CH, C_{17}), 142.6 (Cq, C_{10}), 135.5 (CH, C_7), 133.8 (CH, C_{14}), 130.5 (CH, C_{13}), 128.6 (2CH, C_2+C_6), 128.5 (Cq, C_1), 127.9 (CH, C_{12}), 123.6 (Cq, C_{16}), 123.0 (CH, C_{15}), 122.9 (Cq, C_{11}), 114.7 (2CH, C_3+C_5), 108.2 (CH, C_8), 66.4 (CH_2 , $C_{1'}$), 37.8 (CH_2 , $C_{2'}$), 25.0 (CH, $C_{1'}$), 22.5 (2 CH_3 , $C_{4'}+C_{5'}$).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 359.19 $[M+H]^+$ (100).

HRMS (ESI, mode positif) pour $C_{22}H_{22}N_4O$: 359.1864 (masse calculée : 359.1872).

IR (cm^{-1}) : 3072, 3031, 2957, 2926, 2872, 2359, 2335, 1743, 1631, 1601, 1570, 1515, 1455, 1387, 1310, 1252, 1143, 1058, 1013, 978, 903, 819, 776, 763, 704.

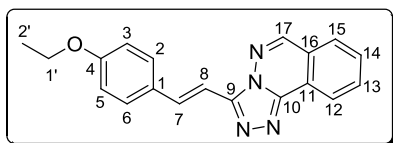
Composé 271 [1268243-11-3]

Réaction :



Expériences : DV329 TD09

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale E** en utilisant le composé **259** (200 mg, 0.69mmol, 1 éq.) comme partenaire phénolique et le bromure d'éthyle (83 μ L, 1.2 éq.) comme partenaire halogéné (149 mg, 0.47 mmol). – Rendement : 46 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-3-(4-éthoxystyryl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine.

Formule brute : $C_{19}H_{16}N_4O$

Masse molaire : 316.36 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect : solide jaune

Pf : 195 °C (littérature : 195-197 °C).

Rf : 0.46 (M_0)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.72-8.67 (d, 1H, $^3J = 7.6$ Hz, H_{15}), 8.66 (s, 1H, H_{17}), 8.10 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H_7), 8.00-7.90 (m, 2H, $H_{12}+H_{13}$), 7.85-7.75 (m, 1H, H_{14}), 7.63-7.57 (m, 2H, H_{2+6}), 7.37 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H_8), 6.97-6.90 (m, 2H, H_{3+5}), 4.08 (q, 2H, $^3J = 7.0$ Hz, $H_{1'}$), 1.44 (t, 3H, $^3J = 7.0$ Hz, $H_{2'}$).

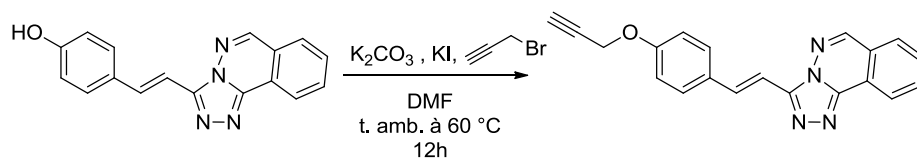
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 159.8 (Cq, C_9), 148.9 (Cq, C_4), 147.2 (CH, C_{17}), 142.6 (Cq, C_{10}), 135.5 (CH, C_7), 133.9 (CH, C_{13}), 130.6 (CH, C_{14}), 128.6 (2CH, C_2+C_6), 128.6 (Cq, C_1), 127.9 (CH, C_{12}), 123.6 (Cq, C_{16}), 123.1 (CH, C_{15}), 122.9 (Cq, C_{11}), 114.7 (2CH, C_3+C_5), 108.2 (CH, C_8), 63.5 (CH₂, $C_{1'}$), 14.7 (CH₃, $C_{2'}$).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 317.14 [$M+H$]⁺

IR (cm^{-1}) : 3060, 3027, 2974, 2924, 2849, 1623, 1604, 1515, 1452, 1443, 1392, 1347, 1301, 1297, 1250, 1217, 1174, 1117, 1036, 967, 917, 812, 766, 760, 729, 692.

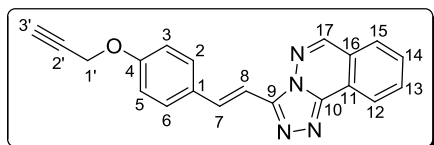
Composé 272

Réaction :



Expériences : DV216

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale E** en utilisant le composé **259** (50 mg, 0.17 mmol, 1 éq.) comme partenaire phénolique et le bromure de propargyle (29 μL , 1.5 éq.) comme partenaire halogéné (49 mg, 0.15 mmol). – Rendement : 88 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-3-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)styryl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*a*]phthalazine

Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

Masse molaire : 326.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune pâle.

Pf : 176 °C (dégradation).

Rf : 0.57 (AcOEt/EP 8 : 2)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.72-8.65 (m, 2H, $\text{H}_{17}+\text{H}_{15}$), 8.11 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H_7), 8.00-7.91 (m, 2H, $\text{H}_{12}+\text{H}_{13}$), 7.85-7.77 (m, 1H, H_{14}), 7.66-7.59 (m, 2H, H_2+H_6), 7.39 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H_8), 7.06-6.99 (m, 2H, H_3+H_5), 4.74 (d, 2H, $^3J = 2.4$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 2.55 (t, 1H, $^3J = 2.4$ Hz, $\text{H}_{1'}$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 158.2 (Cq, C_4), 148.5 (Cq, C_9), 147.9 (CH, C_{17}), 142.5 (Cq, C_{10}), 136.0 (CH, C_7), 134.0 (CH, C_{14}), 131.0 (Cq, C_1), 128.9 (CH, C_{13}), 128.3 (2CH, C_2+C_6), 128.1 (CH, C_{12}), 123.0 (Cq, C_{16}), 122.5 (CH, C_{15}), 122.4 (Cq, C_{11}), 114.8 (2CH, C_3+C_5), 107.5 (CH, C_8), 77.7 (Cq, $\text{C}_{2'}$), 75.5 (CH, $\text{C}_{3'}$), 55.3 (CH₂, $\text{C}_{1'}$)

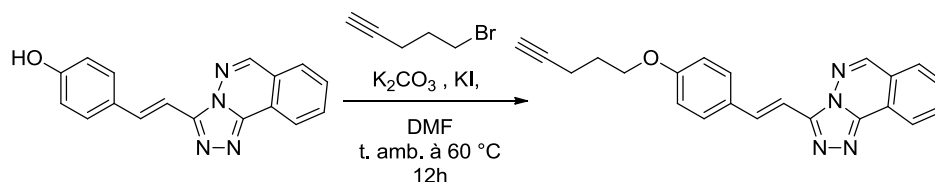
MS (DCI, mode positif) m/z (%) : 327.12 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100), 325.11 [$\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}_2\text{H}_6$]⁺ (75).

HRMS (DCI, mode positif) pour $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$: 327.1243 (masse calculée : 327.1246).

IR (cm^{-1}) : 3438, 3221, 3066, 3031, 2956, 2921, 2846, 2124, 1683, 1641, 1600, 1576, 1515, 1453, 1380, 1237, 1026, 977, 822, 776, 765, 720.

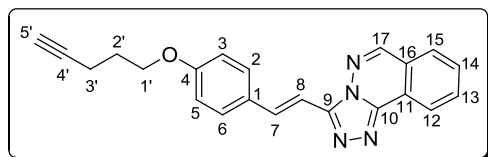
Composé 273

Réaction :



Expériences : DV225/365

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale E** en utilisant le composé **259** (50 mg, 0.17 mmol, 1 équ.) comme partenaire phénolique et le 5-chloropentyne (28 µL, 1.5 équ.) comme partenaire halogéné (37 mg, 0.10 mmol). – Rendement : 61 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-3-(4-(pent-4-yn-1-yloxy)styryl)-[1,2,4] triazolo[3,4-a]phthalazine.

Formule brute : C₂₂H₁₈N₄O

Masse molaire : 354.40 g.mol⁻¹

Aspect : solide beige

Pf : 180 °C (dégradation)

Rf : 0.48 (AcOEt/EP 8 : 2)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.90 (s, 1H, H₁₇), 8.78 (d, 1H, ³J = 8.2 Hz, H₁₅), 8.30 (d, 1H, ³J = 16.6 Hz, H₇), 8.16-8.06 (m, 2H, H₁₂+H₁₃), 8.04-7.96 (m, 1H, H₁₄), 7.68-7.58 (m, 2H, H₂+H₆), 7.37 (d, 1H, ³J = 16.6 Hz, H₇), 6.96 (m, 2H, H₃+H₅), 4.14 (t, 2H, ³J = 6.1 Hz, H_{1'}), 2.44 (dt, 2H, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, H_{3'}), 2.04 (m, 2H, H_{2'}), 2.00 (t, 1H, ⁴J = 2.6 Hz, H_{5'}).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ + 10% MeOD) δ (ppm) = 159.9 (Cq, C₄), 148.1 (CH, C₁₇), 136.9 (CH, C₇), 134.2 (CH, C₁₄), 131.3 (CH, C₁₃), 128.7 (2CH, C₂ + C₆), 128.2 (Cq, C₁), 128.1 (CH, C₁₂), 123.1 (Cq, C₁₆), 122.8 (CH, C₁₅), 122.5 (Cq, C₁₁), 114.6 (2CH, C₃ + C₅), 106.8 (CH, C₈), 82.9 (CH, C_{5'}), 68.7 (CH₂, C_{1'}), 66.0 (CH₂, C_{1'}), 27.7 (CH₂, C_{2'}), 14.7 (CH₂, C_{3'}).

MS (DCI, mode positif) *m/z* (%) : 353.14 [M+C₂H₅-C₂H₆]⁺ (100), 355.16 [M+H]⁺ (95).

HRMS (ESI, mode positif) pour C₂₂H₁₉N₄O : 355.1569 (masse calculée : 355.1559).

IR (cm⁻¹) : 3293, 3216, 3057, 3027, 2949, 2872, 1637, 1627, 1603, 1577, 1513, 1471, 1454, 1426, 1395, 1353, 1299, 1248, 1180, 1144, 1042, 971, 926, 904, 819, 775, 764, 701.

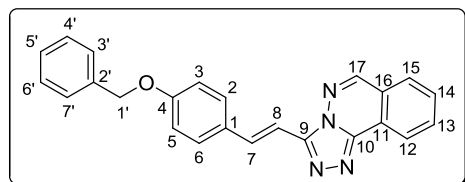
Composé 274

Réaction :



Expériences : DV191/192/195

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale E** en utilisant le composé **259** (50 mg, 0.17 mmol, 1 équ.) comme partenaire phénolique et le bromure de benzyle (31 µL, 1.5 équ.) comme partenaire halogéné (39 mg, 0.10 mmol). – Rendement : 60 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-3-(4-(benzyloxy)styryl)-[1,2,4] triazolo[3,4-a]phthalazine.

Formule brute : C₂₄H₁₈N₄O

Masse molaire : 378.43 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 210 °C.

Rf : 0.65 (AcOEt/MeOH 90 : 10).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.71-8.64 (m, 2H, H₁₇+H₁₅), 8.10 (d, 1H, ³J = 16.6 Hz, H₇), 7.97-7.90 (m, 2H, H₁₂+H₁₃), 7.84-7.76 (m, 1H, H₁₄), 7.64-7.56 (m, 2H, H₂+H₆), 7.48-7.30 (m, 6H, H₈+H₃+H₄+H₅+H₆+H₇), 7.05-6.98 (m, 2H, H₃+H₅), 5.12 (s, 2H, H₁).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.5 (Cq, C₄), 148.9 (Cq, C₉), 147.2 (CH, C₁₇), 142.7 (Cq, C₁₀), 136.6 (Cq, C₁), 135.4 (CH, C₇), 133.9 (CH, C₁₄), 130.5 (CH, C₁₃), 129.1 (Cq, C₁), 128.6 (2CH, C₂+C₆), 128.6 (2CH, C₄+C₆), 128.0 (CH, C₁₂), 127.9 (CH, C₅), 127.4 (2CH, C₃+C₇), 123.6 (Cq, C₁₆), 123.1 (Cq, C₁₁), 122.9 (CH, C₁₅), 115.1 (2CH, C₃+C₅), 108.5 (CH, C₈), 70.0 (CH₂, C₁).

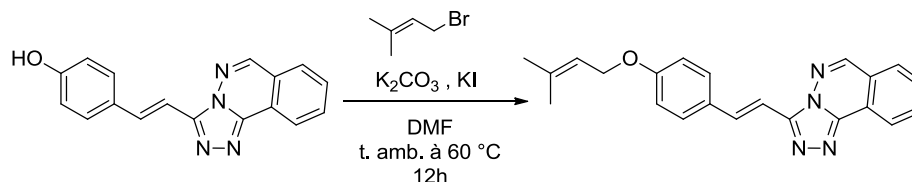
MS (DCI, mode positif) *m/z* (%) : 379.15 [M+H]⁺ (100), 377.14 [M+C₂H₅-C₂H₆]⁺ (70).

HRMS (ESI, mode positif) pour C₂₄H₁₉N₄O : 379.1555 (masse calculée : 379.1559).

IR (cm⁻¹) : 3324, 3048, 3030, 2953, 2922, 2853, 2360, 2333, 1638, 1604, 1574, 1520, 1460, 1449, 1389, 1346, 1210, 1181, 1021, 969, 902, 803, 774, 760, 739, 699.

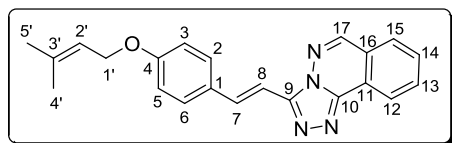
Composé 230 [1268243-13-5]

Réaction :



Expériences : DV328 TD04

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale E** en utilisant le composé **259** (200 mg, 0.69 mmol, 1 éq.) comme partenaire phénolique et le 1-bromo-3-méthylbut-2-ène (97 µL, 1.2 éq.) comme partenaire halogéné : . – Rendement : 66 %.



Nomenclature IUPAC : (*E*)-3-(4-((3-méthylbut-2-èn-1-yl)oxy)styryl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine.

Formule brute : C₂₂H₂₀N₄O

Masse molaire : 356.42 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune.

Pf : 170 °C (littérature : 170-172 °C).

Rf : 0.31 (M₀).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.75 (d, 1H, $^3J = 7.7$ Hz, H_{15}), 8.71 (s, 1H, H_{17}), 8.18 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H_7), 8.03-7.93 (m, 2H, $\text{H}_{12}+\text{H}_{13}$), 7.87-7.80 (m, 1H, H_{14}), 7.65-7.57 (m, 2H, H_2+H_6), 7.37 (d, 1H, $^3J = 16.6$ Hz, H_8), 6.99-6.91 (m, 2H, H_3+H_5), 5.50 (m, 1H, H_2), 4.60 (d, 2H, $^3J = 6.7$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 1.81 (s, 3H, H_5), 1.77 (s, 3H, H_4).

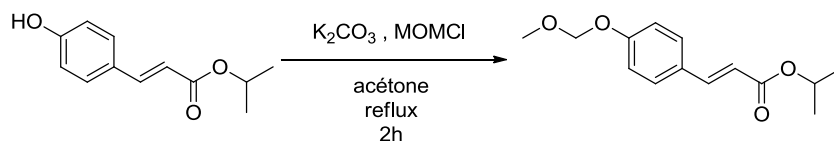
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159.7 (Cq, C_4), 149.0 (Cq, C_9), 147.2 (CH, C_{17}), 142.6 (Cq, C_{10}), 138.4 (Cq, $\text{C}_{3'}$), 135.5 (CH, C_7), 133.9 (CH, C_{14}), 130.6 (CH, C_{13}), 128.7 (2CH, C_2+C_6), 128.6 (Cq, C_1), 127.9 (CH, C_{12}), 123.6 (Cq, C_{16}), 123.1 (CH, C_{15}), 123.0 (Cq, C_{11}), 119.4 (CH, $\text{C}_{2'}$), 114.9 (2CH, C_3+C_5), 108.3 (CH, C_8), 64.8 (CH_2 , $\text{C}_{1'}$), 25.8 (CH_3 , $\text{C}_{5'}$), 18.2 (CH_3 , $\text{C}_{4'}$).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 357.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR (cm^{-1}) : 3035, 3023, 2961, 2907, 2877, 2847, 1609, 1602, 1573, 1511, 1449, 1346, 1305, 1258, 1244, 1172, 1143, 1105, 1024, 964, 903, 832, 760, 693.

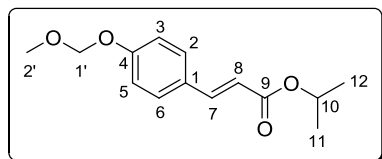
Composé 275a

Réaction :



Expériences : DV111/197

A une solution de composé **240a** (200 mg, 0.97 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (20 mL) sous atmosphère inerte est ajouté le K_2CO_3 sec (268 mg, 2 éq.). Le mélange est agité pendant 15 minutes à température ambiante puis une solution de MOMCl 2.5M dans le toluène est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 10 minutes puis chauffé au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré, concentré et dilué avec de l'acétate d'éthyle (10 mL). La phase organique est successivement lavée à l'eau (2x15 mL) et puis avec une solution de NaCl_{sat} , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant un gradient générique d'AcOEt dans l'EP permet d'obtenir le composé désiré (204 mg, 0.81 mmol). – Rendement : 84 %.



Nomenclature IUPAC : (E)- 3-(4-(méthoxyméthoxy)phényl) acrylate d'isopropyle

Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$

Masse molaire : $250.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile jaune pale.

Rf : 0.69 (AcOEt/EP 20 : 80)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.62 (d, 1H, $^3J = 16.0$ Hz, H_7), 7.47 (dd, 2H, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, H_2+H_6), 7.03 (dd, 2H, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, H_3+H_5), 6.30 (d, 1H, $^3J = 16.0$ Hz, H_8), 5.20 (s, 2H, $\text{H}_{1'}$), 5.13 (hept, 1H, $^3J = 6.3$ Hz, H_{10}), 3.48 (s, 3H, H_2), 1.31 (d, 6H, $^3J = 6.3$ Hz, $\text{H}_{12}+\text{H}_{11}$).

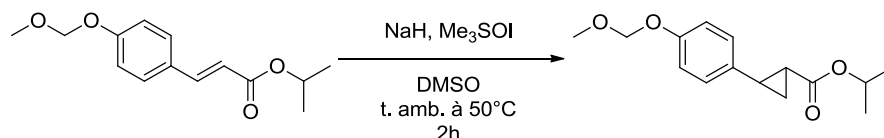
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.7 (Cq, C₉), 158.8 (Cq, C₄), 143.8 (CH, C₇), 129.5 (2CH, C₂+C₆), 128.3 (Cq, C₁), 116.8 (CH, C₈), 116.4 (2CH, C₃+C₅), 94.2 (CH₂, C_{1'}), 67.6 (CH, C₁₀), 56.1 (CH₃, C_{2'}), 21.9 (2CH₃, C₁₂+C₁₂).

MS (DCI, mode positif) m/z (%) : 251.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (45), 250.12 $[\text{M}]^+$ (100), 219.10 (65), 209.08 (100), 191.07 (50).

HRMS (DCI, mode positif) pour C₁₄H₁₈O₄ : 250.1200 (masse calculée : 250.1205).

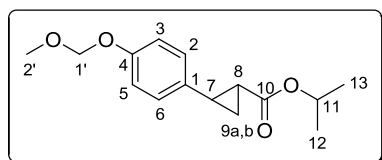
Composé 276a

Réaction :



Expériences : DV198

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale B** en utilisant le composé **275a** (2104 mg, 8.41 mmol, 1 éq.) comme partenaire alcène (1500 mg, 5.72 mmol). – Rendement : 68 %.



Nomenclature IUPAC : 2-(4-(méthoxyméthoxy)phényl)cyclopropane carboxylate d'isopropyle

Formule brute : C₁₅H₂₀O₄

Masse molaire : 264.32 g.mol⁻¹

Aspect : huile jaune pâle.

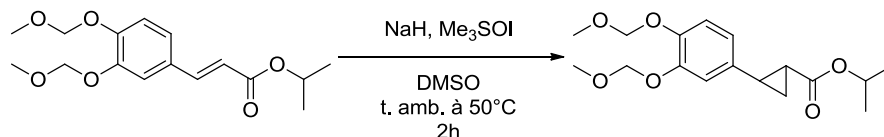
Rf : 0.50 (AcOEt/EP 10 : 20)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.06-7.00 (m, 2H, H₂+H₆), 6.98-6.92 (m, 2H, H₃+H₅), 5.14 (s, 2H, H_{1'}), 5.03 (hept, 1H, $^3J = 6.3$ Hz, H₁₁), 3.46 (s, 3H, H_{2'}), 2.46 (ddd, 1H, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, H₇), 1.80 (ddd, 1H, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, H₈), 1.59-1.49 (m, 1H, H_{9a}), 1.25 (dd, 6H, $^3J = 6.3$ Hz, $^4J = 2.7$ Hz, H₁₂+H₁₃), 1.24-1.20 (m, 1H, H_{9b}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 173.0 (Cq, C₁₀), 155.8 (Cq, C₄), 133.5 (Cq, C₁), 127.3 (2CH, C₂+C₆), 116.3 (2CH, C₃+C₅), 94.5 (CH₂, C_{1'}), 67.9 (CH, C₁₀), 55.9 (CH₃, C_{2'}), 25.5 (CH, C₇), 24.2 (CH, C₈), 21.9 (2CH₃, C₁₂+C₁₃), 16.8 (CH₂, C₉).

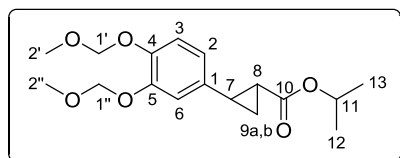
Composé 276b

Réaction :



Expériences : DV193

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale B** en utilisant le composé **275b** (776 mg, 2.5 mmol, 1 éq.) comme partenaire alcène (502 mg, 1.55 mmol). – Rendement : 62 %.



Nomenclature IUPAC : 2-(3,4-bis(méthoxyméthoxy)phényl)cyclopropanecarboxylate d'isopropyle.

Formule brute : C₁₇H₂₄O₆

Masse molaire : 324.37 g.mol⁻¹

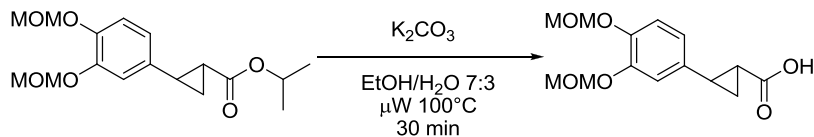
Aspect : huile jaune pâle

Rf : 0.43 (AcOEt/EP 20 : 80)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.06 (d, 1H, ³J = 8.4Hz, H₃), 6.91 (d, 1H, ⁴J = 2.2Hz, H₆), 6.68 (dd, 1H, ³J = 8.4Hz, ⁴J = 2.2Hz, H₂), 5.21 (s, 2H, H_{1'} ou H_{1''}), 5.19 (s, 2H, H_{1'} ou H_{1''}), 5.03 (hept, 1H, ³J = 6.3Hz, H₁₁), 3.52 (s, 3H, H_{2'} ou H_{2''}), 3.50 (s, 3H, H_{2'} ou H_{2''}), 2.44 (ddd, 1H, ³J = 9.2 Hz, ³J = 6.5 Hz, ³J = 4.2 Hz, H₇), 1.81 (ddd, 1H, ³J = 8.5 Hz, ³J = 5.3 Hz, ³J = 4.2 Hz, H₈), 1.57-1.49 (m, 1H, H_{9a}), 1.25 (dd, 6H, ³J = 6.3 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, H₁₂+H₁₃), 1.24-1.20 (m, 1H, H_{9b}).

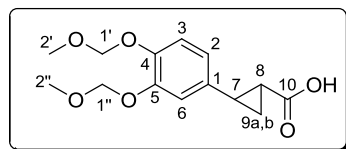
Composé 277b

Réaction :



Expériences : DV215

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale C** en utilisant le composé **276b** (502 mg, 1.55 mmol, 1 éq.) comme partenaire ester (347 mg, 1.23mmol). – Rendement : 80 %.



Nomenclature IUPAC : acide 2-(3,4-bis(méthoxyméthoxy)phényl)cyclopropanecarboxylique.

Formule brute : C₁₄H₁₈O₆

Masse molaire : 282.29 g.mol⁻¹

Aspect : huile incolore.

Rf : 0.25 (AcOEt/EP 70 : 30).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.07 (d, 1H, $^3J = 8.4$ Hz, H_2), 6.94 (d, 1H, $^4J = 2.1$ Hz, H_3), 6.70 (dd, 1H, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, H_2), 5.22 (s, 2H, $\text{H}_{1'}$ ou $\text{H}_{1''}$), 5.20 (s, 2H, $\text{H}_{1'}$ ou $\text{H}_{1''}$), 3.52 (s, 3H, $\text{H}_{2'}$ ou $\text{H}_{2''}$), 3.50 (s, 3H, $\text{H}_{2'}$ ou $\text{H}_{2''}$), 2.25 (ddd, 1H, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, H_7), 1.84 (ddd, 1H, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, H_8), 1.62 (ddd, 1H, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, $^2J = 4.6$ Hz, H_{9a}), 1.36 (ddd, 1H, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, $^2J = 4.6$ Hz, H_{9b}).

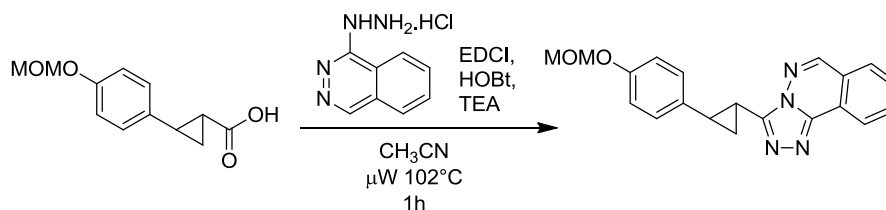
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 179.4 (Cq, C_{10}), 147.3 (Cq, C_5), 146.0 (Cq, C_4), 134.0 (Cq, C_1), 120.0 (CH, C_2), 116.9 (CH, C_3), 115.2 (CH, C_6), 95.5 (CH_2 , $\text{C}_{1'}$ ou $\text{C}_{1''}$), 95.4 (CH_2 , $\text{C}_{1'}$ ou $\text{C}_{1''}$), 56.2 (CH_3 , $\text{C}_{2'}$ ou $\text{C}_{2''}$), 56.1 (CH_3 , $\text{C}_{2'}$ ou $\text{C}_{2''}$), 26.7 (CH, C_7), 23.8 (CH, C_8), 17.3 (CH_2 , C_9).

MS (ESI, mode négatif) m/z (%) : 281.10 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100).

HRMS (ESI, mode négatif) pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_6$: 281.1031 (masse calculée : 281.1025).

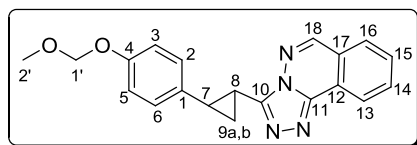
Composé 278

Réaction :



Expériences : DV202/214

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale D** en utilisant le composé **277a** (100 mg, 0.45 mmol, 1 éq.) comme partenaire acide carboxylique (122 mg, 0.35 mmol). – Rendement : 78 %.



Nomenclature IUPAC : 3-(2-(4-(méthoxyméthoxy)phényl)cyclopropyl) [1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine

Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$

Masse molaire : 346.38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune

Pf : 140 °C

Rf : 0.67 (AcOEt/MeOH 9 : 1)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.67-8.60 (m, 1H, H_{16}), 8.58 (s, 1H, H_{18}), 7.97-7.86 (m, 2H, $\text{H}_{13}+\text{H}_{14}$), 7.82-7.73 (m, 1H, H_{15}), 7.24-7.13 (m, 2H, H_2+H_6), 7.05-6.95 (m, 2H, H_3+H_5), 5.16 (s, 2H, $\text{H}_{1'}$), 3.48 (s, 3H, $\text{H}_{2'}$), 2.83 (ddd, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1H, H_7), 2.74 (ddd, 1H, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, H_8), 1.62 (ddd, 1H, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, $^2J = 4.8$ Hz, H_{9a}), 2.12-1.94 (ddd, 1H, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, $^2J = 4.8$ Hz, H_{9b}).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.7 (Cq, C_4), 151.9 (Cq, C_{10}), 147.1 (CH, C_{18}), 142.6 (Cq, C_{11}), 134.1 (Cq, C_1), 133.8 (CH, C_{15}), 130.4 (CH, C_{14}), 127.9 (CH, C_{13}), 127.4 (2CH, C_2+C_6), 123.7 (Cq, C_{17}).

123.0 (CH, C₁₆), 123.0 (Cq, C₁₂), 116.3 (2CH, C₃+C₅), 94.5 (CH₂, C₁), 55.9 (CH₃, C₂), 25.7(CH, C₇), 16.5(CH₂, C₉), 16.0 (CH, C₈).

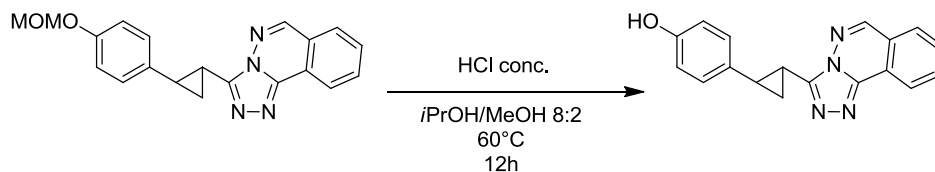
MS (ESI, mode positif) *m/z* (%): 369.13 [M+Na]⁺ (100), 347.15 [M+H]⁺ (60), 325.11 [M-(CH₃OCH₂)⁺+H+Na]⁺ (30), 325.11 [M-(CH₃OCH₂)⁺+2H]⁺ (20).

HRMS (ESI, mode positif) pour C₂₀H₁₉N₄O₂ : 347.1503 (masse calculée : 347.1508).

IR (cm⁻¹) : 3058, 3017, 3003, 2957, 2923, 2850, 2826, 2788, 1980, 1606, 1533, 1510, 1474, 1457, 1443, 1412, 1355, 1313

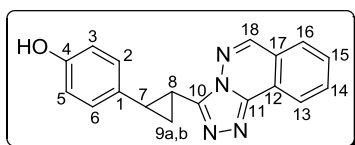
Composé 279

Réaction :



Expériences : DV211/212/226

Un ballon équipé d'un réfrigérant est chargé avec le composé **278** (65 mg, 0.19 mmol, 1 éq.), l'isopropanol (8 mL), le méthanol (2 mL), et l'HCl 37 % (150 µL). Le mélange est chauffé à 60 °C pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est concentré puis dilué à l'aide d'un mélange 0.05 % de TFA dans l'acétate d'éthyle (20 mL), lavé à l'eau (2*10 mL) et avec une solution de NaCl_{sat} (2*10 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée. Une chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange 0.05 % TFA dans l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole permet d'obtenir le composé désiré (51 mg, 0.17 mmol). – Rendement : 89 %.



Nomenclature IUPAC : 4-(2-([1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazin-3-yl)cyclopropyl)phenol.

Formule brute : C₁₈H₁₄N₄O

Masse molaire : 302.33 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune

Pf : 160 °C

Rf : 0.62 (AcOEt pur)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃+TFA) δ (ppm) = 9.09 (s, 1H, H₁₈), 8.75 (d, 1H, ³J = 7.2 Hz, H₁₆), 8.35-8.15 (m, 3H, H₁₃+H₁₄+H₁₅), 7.20-7.10 (m, 2H, H₂+H₆), 7.90-7.80 (m, 2H, H₃+H₅), 3.07-2.96 (m, 1H, H₇), 2.93-2.85 (m, 1H, H₈), 2.28-2.17 (m, 1H, H_{9a}), 2.00-1.87 (m, 1H, H_{9b}).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃+TFA) δ (ppm) = 154.0 (Cq, C₄), 152.8 (Cq, C₁₀), 151.5 (CH, C₁₈), 141.3 (Cq, C₁₁) 136.3 (CH, C₁₅), 135.2 (CH, C₁₄), 130.7 (Cq, C₁), 129.4 (CH, C₁₃), 127.8 (2CH, C₂+C₆), 124.8 (CH, C₁₆), 124.4 (Cq, C₁₆), 118.6 (Cq, C₁₂) 115.6 (2CH, C₃+C₅), 28.1 (CH, C₇), 17.2 (CH₂, C₉), 15.0 (CH, C₈).

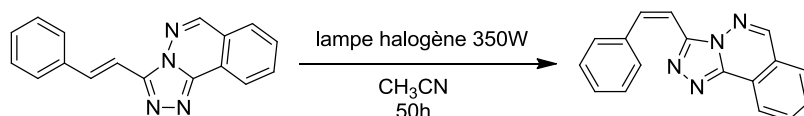
MS (DCI, mode positif) m/z (%) : 303.12 $[M+H]^+$ (100), 302.12 $[M]^+$ (60).

HRMS (DCI, mode positif) pour $C_{18}H_{15}N_4O$: 303.1241 (masse calculée : 303.1246).

IR (cm^{-1}) : 3036, 3002, 2922, 2846, 2796, 2656, 2582, 1682, 1611, 1589, 1533, 1516, 1456, 1436, 1376, 1358, 1273, 1233, 1175, 1140, 1100, 1060, 1046, 980, 926, 909, 833, 818, 778, 763, 692.

Composé Z-242

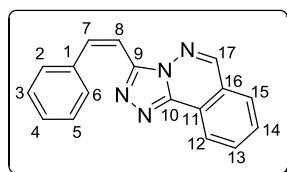
Réaction :



Expériences : DV334

Méthode générale F : Le composé cis-cinnamoyle **242** (22 mg, 0.081 mmol) est introduit dans un réacteur muni d'un barreau aimanté sous atmosphère inerte dissous dans l'acétonitrile (5 mL). Le réacteur est scellé et le mélange est irradié par sous une lampe halogène 350W pendant 50 heures. Après retour à température ambiante, l'acétonitrile est évaporé sous vide. Une chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant un gradient de M_{50} à M_{10} permet d'obtenir le composé désiré (16 mg, 0.06 mmol). – Rendement : 75 %.

Nomenclature IUPAC : (Z)-3-styryl-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine.



Formule brute : $C_{17}H_{12}N_4$

Masse molaire : $272.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune.

Rf : 0.27 (M_0/EP 7 : 3).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.75 (d, 1H, $^3J = 8.1 \text{ Hz}$, H_{15}), 8.63 (s, 1H, H_{17}), 8.04-7.90 (m, 4H, $H_2+H_6+H_{12}+H_{13}$), 7.89-7.79 (m, 1H, H_{14}), 7.41-7.29 (m, 3H, $H_3+H_4+H_5$), 7.12 (d, 1H, $^3J = 13.0 \text{ Hz}$, H_7), 6.92 (d, 1H, $^3J = 13.0 \text{ Hz}$, H_8).

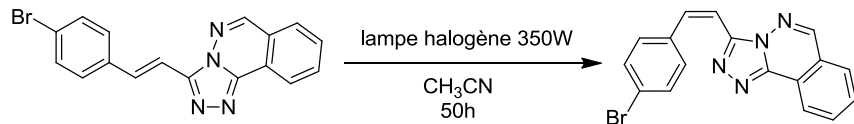
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 147.6 (Cq, C_9), 147.3 (CH, C_{17}), 142.1 (Cq, C_{10}), 137.9 (CH, C_7), 135.5 (Cq, C_1), 134.0 (CH, C_{13}), 130.9 (CH, C_{14}), 130.0 (2CH, C_3+C_5), 128.9 (CH, C_4), 128.2 (2CH, C_2+C_6), 128.0 (CH, C_{12}), 123.5 (Cq, C_{16}), 123.4 (CH, C_{15}), 123.1 (Cq, C_{11}), 110.1 (CH, C_8).

MS (ESI, mode positif) m/z (%) : 273.11 $[M+H]^+$ (100).

HRMS (ESI, mode positif) pour $C_{17}H_{13}N_4$: 273.1141 (masse calculée : 273.1140).

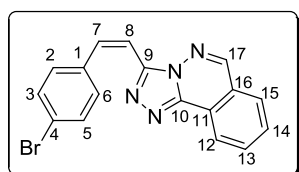
Composé Z-247

Réaction :



Expériences : DV345/353

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale F** en utilisant le composé **247** (35 mg, 0.1 mmol) comme partenaire *cis*-cinnamoyle (21 mg, 0.6 mmol) – Rendement : 60 %.



Nomenclature IUPAC : (Z)-3-(4-bromostyryl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine.

Formule brute : C₁₇H₁₁BrN₄

Masse molaire : 351.20 g.mol⁻¹

R_f : 0.37 (M₀/EP 7 : 3).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃+5%TFA) δ (ppm) = 8.72 (d, 1H, ³J = 7.9 Hz, H₁₅), 8.64 (s, 1H, H₁₇), 8.00-7.91 (m, 4H, H₂+H₆+H₁₂+H₁₃), 7.86-7.79 (m, 1H, H₁₄), 7.51-7.43 (m, 2H, H₃+H₅), 7.00 (d, 1H, ³J = 13.1 Hz, H₇), 6.94 (d, 1H, ³J = 13.1 Hz, H₈).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 147.5 (CH, C₁₇), 147.3 (Cq, C₉), 142.1 (Cq, C₁₀), 136.3 (CH, C₇), 134.3 (Cq, C₁), 134.1 (CH, C₁₃), 131.7 (2CH, C₂+C₆), 131.3 (2CH, C₃+C₅), 131.1 (CH, C₁₄), 128.0 (CH, C₁₂), 123.5 (CH, C₁₅), 123.2 (Cq, C₁₆), 123.1 (Cq, C₁₁), 123.1 (Cq, C₄), 110.3 (CH, C₈).

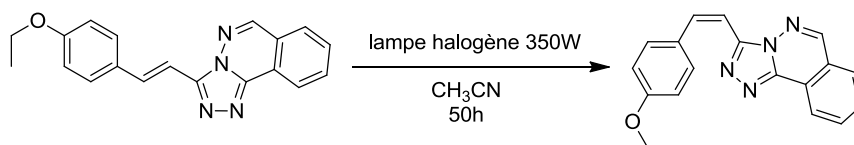
MS (DCI, mode positif) *m/z* (%) : 352.02 (50), 351.02 [M+H]⁺ (100), 349.01 (50), 272.11 (40).

HRMS (DCI, mode positif) pour C₁₇H₁₁N₄Br : 351.0185 (masse calculée : 351.0245).

IR (cm⁻¹) : 3066, 3063, 3020, 2952, 2920, 2849, 1757, 1725, 1624, 1584, 1520, 1477, 1450, 1401, 1357, 1266, 1227, 1071, 1038, 1007, 961, 902, 844, 841, 829, 756, 694.

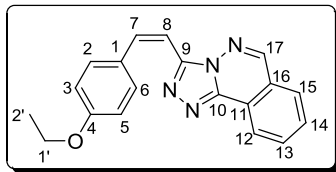
Composé Z-271

Réaction :



Expériences : DV348

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale F** en utilisant le composé **271** (30 mg, 0.095 mmol) comme partenaire *cis*-cinnamoyle (11 mg, 0.035 mmol). – Rendement : 36 %.



Nomenclature IUPAC : (Z)-3-(4-éthoxystyryl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine

Formule brute : $C_{19}H_{16}N_4O$

Masse molaire : $316.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune.

Rf : 0.52 (M_0).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.80 (d, 1H, $^3J = 7.9 \text{ Hz}$, H_{15}), 8.68 (s, 1H, H_{17}), 8.17-8.10 (m, 2H, H_2+H_6), 8.07-7.95 (m, 2H, $\text{H}_{12}+\text{H}_{13}$), 7.91-7.82 (m, 1H, H_{14}), 7.06 (d, 1H, $^3J = 13.1 \text{ Hz}$, H_7), 6.97-6.89 (m, 2H, H_3+H_5), 6.83 (d, 1H, $^3J = 13.1 \text{ Hz}$, H_8), 4.10 (q, 2H, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, $\text{H}_{1'}$), 1.45 (t, 3H, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, $\text{H}_{2'}$).

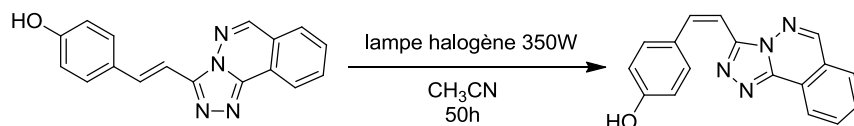
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159.6 (Cq, C_4), 148.0 (Cq, C_9), 147.3 (CH, C_{17}), 142.0 (Cq, C_{10}), 137.4 (CH, C_7), 134.0 (CH, C_{13}), 132.0 (2CH, C_2+C_6), 130.9 (CH, C_{14}), 128.2 (Cq, C_1), 128.0 (CH, C_{12}), 123.5 (Cq, C_{16}), 123.4 (CH, C_{15}), 123.2 (Cq, C_{11}), 114.1 (2CH, C_3+C_5), 107.1 (CH, C_8), 63.4 (CH_2 , $\text{C}_{1'}$), 14.8 (CH_3 , $\text{C}_{2'}$).

MS (DCI, mode positif) m/z (%) : 317.14 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100).

HRMS (DCI, mode positif) pour $C_{19}H_{17}N_4O$: 317.1398 (masse calculée : 317.1389).

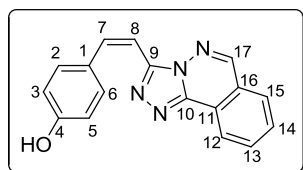
Composé Z-249

Réaction :



Expériences : DV349

Le composé désiré est obtenu suivant la **méthode générale F** en utilisant le composé **249** (30 mg, 0.1 mmol) comme partenaire *cis*-cinnamoyle (9 mg, 0.031 mmol). – Rendement : 30 %.



Nomenclature IUPAC : (Z)-4-(2-([1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazin-3-yl)vinyl)phenol.

Formule brute : $C_{17}H_{12}N_4O$

Masse molaire : $288.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune

Pf : $120 \text{ }^\circ\text{C}$

Rf : 0.37 (M_0 /EP 70 :30)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.75 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz, H_{15}), 8.64 (s, 1H, H_{17}), 8.12-8.06 (m, 2H, H_2+H_6), 8.01-7.91 (m, 2H, $\text{H}_{12}+\text{H}_{13}$), 7.82 (ddd, 1H, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, H_{14}), 7.02 (d, 1H, $^3J = 13.1$ Hz, H_7), 6.92-6.86 (m, 2H, H_3+H_5), 6.79 (d, 1H, $^3J = 13.1$ Hz, H_8).

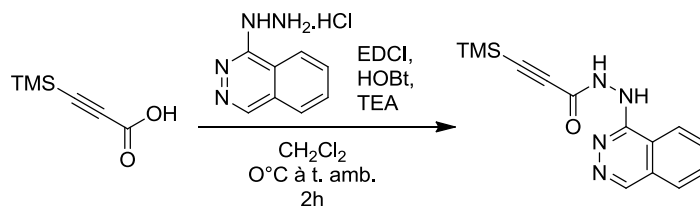
MS (DCI, mode positif) m/z (%) : 357.17 (100), 359.19 (75), 360.18 (50), 287.09 (20), 387.22 (15), 360.19 (15), 289.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (10).

HRMS (DCI, mode positif) pour $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$: 289.1108 (masse calculée : 289.1089).

IR (cm^{-1}) : 3332, 3257, 3048, 2926, 2916, 2864, 1609, 1601, 1517, 1454, 1449, 1418, 1392, 1346, 1304, 1243, 1177, 1050, 1007, 966, 904, 818, 763, 759, 692.

Composé 298

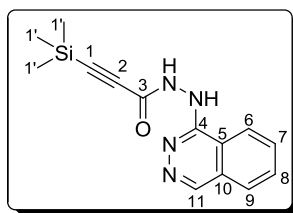
Réaction :



Expériences : DV313/363part1

Un ballon muni d'un barreau aimanté est chargé avec l'acide 3-(triméthylsilyl)propynoïque (100 mg 0.70 mmol, 1 éq.), le chlorhydrate de la 1-hydrazinophthalazine (207 mg, 1.5 éq.), l'hydroxybenzotriazole (104 mg, 1.1 éq.) et le chlorhydrate d'EDC (148 mg, 1.1 éq.) sous atmosphère inerte. Le dichlorométhane (3 mL) est ajouté et la suspension est agitée vigoureusement puis refroidi à 0 °C. La triéthylamine (0.40 mL, 4 éq.) est ajoutée goutte à goutte à 0 °C. L'agitation est maintenue 30 minutes à 0 °C puis le mélange est laissé revenir à température ambiante pendant 2h sous agitation. Le mélange réactionnel est filtré sur fritté, trituré avec NH_4Cl (10 mL), à l'eau (2x10 mL) et à l'éther éthylique (3x10 mL) pour conduire au composé désiré (55 mg, 0.19 mmol). – Rendement : 28 %.

Nomenclature IUPAC : N'-(phthalazin-1-yl)-3-(triméthylsilyl)propionyl hydrazide



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OSi}$

Masse molaire : 284.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide orangé.

Pf : 206 °C (dégradation).

Rf : 0.52 (AcOEt/EP 9 : 1)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 11.51 (brs, 1H, NH), 10.45 (brs, 1H, NH), 8.20-7.91 (m, 2H), 7.77-7.60 (m, 3H), 0.26 (s, 9H, H_1).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO + 5% TFA) δ (ppm) = 152.4 (Cq, C_4), 151.9 (Cq, C_3), 145.5 (CH, C_{11}), 136.4 (CH, C_8), 135.1 (CH, C_7), 129.2 (CH, C_9), 127.8 (Cq, C_{10}), 124.2 (CH, C_6), 96.5 (Cq, C_5), 94.7 (Cq, C_1), 59.8 (Cq, C_2), -0.9 (3 CH_3 , C_1).

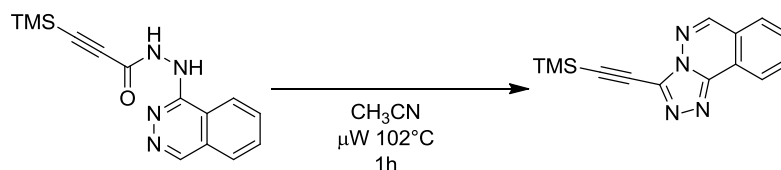
MS (DCI, mode positif) m/z (%) : 285.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 284.11 $[\text{M}]^+$ (70), 269.09 $[\text{M}-\text{OH}]^+$ (40).

HRMS (DCI, mode positif) pour $C_{14}H_{17}N_4OSi$: 285.1164 (masse calculée : 285.1172).

IR (cm^{-1}) : 3281, 3175, 3032, 2963, 1619, 1597, 1554, 1547, 1496, 1372, 1342, 1277, 1250, 1227, 1148, 1081, 1038, 1023, 1000, 904, 841, 801, 775, 757, 693.

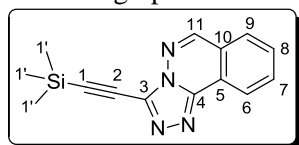
Composé 297

Réaction :



Expériences : DV317+320/331

Le composé phthalhydrazide **297** (10 mg, 0.035 mmol) est introduit dans un réacteur microonde muni d'un barreau aimanté sous atmosphère inerte et suspendu dans l'acétonitrile (3 mL). Le mélange est irradié par microondes à 102 °C pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, l'acétonitrile est évaporé sous vide et le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle (20 mL). La phase organique est lavée à l'eau (2x10 mL), à une solution de NaCl_{sat} (2x10 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Une chromatographie sur colonne de gel de silice permet d'obtenir le composé désiré (9 mg, 0.034 mmol). –



Rendement : 96 %.

Nomenclature IUPAC : 3-((triméthylsilyl)éthynyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine

Formule brute : $C_{14}H_{14}N_4Si$

Masse molaire : 266.37 $g \cdot mol^{-1}$

Aspect : solide gris

R_f : 0.41 (acétate d'éthyle/EP 7 : 3).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.77 (d, 1H, ³J = 7.67 Hz, H₉), 8.75 (s, 1H, H₁₁), 8.07-7.98 (m, 2H, H₆+H₇), 7.94-7.87 (m, 1H, H₈) 0.36 (s, 9H, H_{1'}).

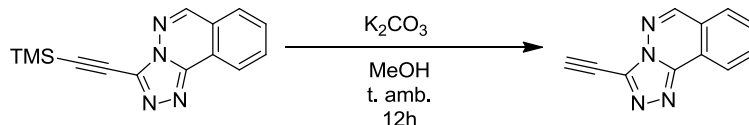
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.3 (CH, C₁₁), 142.1 (Cq, C₄), 136.7 (Cq, C₃), 134.2 (CH, C₈), 131.2 (CH, C₇), 128.1 (CH, C₆), 123.2 (CH, C₉), 123.1 (Cq, C₁₀), 123.1 (Cq, C₅), 106.6 (Cq, C₁), 88.1 (Cq, C₂), -0.5 (C_{1'}).

MS (DCI, mode positif) *m/z* (%) : 267.1073 [M+H]⁺ (100), 251.07 (65), 295.14 [M+C₂H₅]⁺ (15), 195.7 (10).

HRMS (DCI, mode positif) pour $C_{14}H_{15}N_4Si$: 267.1073 (masse calculée : 267.1066).

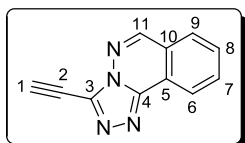
Composé 296

Réaction :



Expériences : DV321/324/337

Dans un réacteur muni d'un barreau aimanté sont introduits le composé triazolophthalazine **296** (9 mg, 0.034 mmol), le K_2CO_3 (15 mg, 3.2éq.) et le méthanol (2 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle (20 mL), lavé à une solution de NH_4Cl_{sat} (2x10 mL), à l'eau (2x10 mL), à une solution de $NaCl_{sat}$ (2x10 mL), séché sur Na_2SO_4 , filtré et concentré. Une chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant M_{40} à M_{10} permet d'obtenir le composé désiré (5.6 mg, 0.029 mmol). – Rendement : 85 %.



Nomenclature IUPAC : 3-éthynyl-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazine

Formule brute : $C_{11}H_6N_4$

Masse molaire : $194.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

Pf : $224 \text{ }^\circ\text{C}$

Rf : 0.38 (AcOEt/EP 7 : 3)

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.76 (s, 1H, H_{11}), 8.74-8.69 (m, 1H, H_9), 8.05-7.97 (m, 2H, H_6+H_7), 7.88 (m, 1H, H_8), 3.80 (s, 1H, H_1).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3 + \text{TFA}$) δ (ppm) = 150.0 (CH, C_{11}), 142.3 (Cq, C_4), 135.5 (Cq, C_3), 135.4 (CH, C_7), 133.0 (CH, C_8), 128.8 (CH, C_6), 124.2 (CH, C_9), 123.8 (Cq, C_{10}), 121.5 (Cq, C_5), 89.5 (Cq, C_2), 66.8 (CH, C_1).

MS (DCI, mode positif) m/z (%) : 195.07 $[M+H]^+$ (100), 194.06 $[M]^+$ (50).

HRMS (DCI, mode positif) pour $C_{11}H_7N_4$: 195.0668 (masse calculée : 195.0671).

IR (cm^{-1}) : 3626, 3344, 3179, 3071, 3046, 3019, 2536, 2121, 1968, 1673, 1640, 1623, 1553, 1521, 1470, 1446, 1378, 1314, 1264, 1233, 1211, 1157, 1103, 1056, 971, 899, 766, 699, 665.

Tables des illustrations

A. Table des Figures

FIGURE 1 : STATISTIQUES DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE MONDIALE EN FONCTION DES DIFFERENTS TYPES DE CANCER. ¹	11
FIGURE 2 : ILLUSTRATION DU DEVELOPPEMENT CANCEREUX.....	12
FIGURE 3 : STRUCTURES DU 5-FLUOROURACILE 1, DE LA CYTARABINE 2 ET DE LA GEMCITABINE 3.	14
FIGURE 4 : STRUCTURES DU CISPLATINE 4 ET DE LA CYCLOPHOSPHAMIDE 5.....	14
FIGURE 5 : STRUCTURES DE L'IRINOTECAN 6, DU TOPOTECAN 7 ET DE LA CAMPTOTHECINE 8.....	15
FIGURE 6 : STRUCTURE DE L'ETOPOSIDE 9.	15
FIGURE 7 : STRUCTURE DE LA DOXORUBICINE 10.....	16
FIGURE 8 : STRUCTURE DE LA VINBLASTINE 11.....	16
FIGURE 9 : STRUCTURE DU TAXOL 12.....	16
FIGURE 10 : LA REGULATION DU CYCLE CELLULAIRE PAR LES COMPLEXES CDK-CYCLINES.....	18
FIGURE 11 : VOIES DE SIGNALISATION DES CHECKPOINTS.....	19
FIGURE 12 : DISTRUBUTION DES TYPES DE CANCER ET MUTATIONS OBSERVEES DE LA PROTEINE P53.....	22
FIGURE 13 : ILLUSTRATION DE L'ACTION DES INHIBITEURS DE CHK1.....	23
FIGURE 14 : STRUCTURES DE L'UCN-01 13 ET DE LA STAUROSPORINE 14. ³¹	24
FIGURE 15 : STRUCTURE DE L'AZD7762 16.	26
FIGURE 16 : EFFET DE L'ASSOCIATION ENTRE L'AZD7762 16, LA GEMCITABINE 3 ET L'IRRADIATION SUR LA CROISSANCE DE XENOGRFFES DE TUMEURS DE CANCER DU PANCREAS HUMAIN. ⁴⁸	26
FIGURE 17 : STRUCTURE DU PF-00477736. ⁵²	27
FIGURE 18 : STRUCTURE DU SCH 900776	29
FIGURE 19 : STRUCTURES DES PYRROLOCARBAZOLES STAUROSPORINE 14, UCN-01 13, REBECCAMYCINE 19 ET GRANULATIMIDE 20.	29
FIGURE 20 : STRUCTURE DU MOTIF PYRROLOCARBAZOLE.	30
FIGURE 21 : COMPOSE A ACTION DUALE DEVELOPPE PAR PRUDHOMME <i>ET AL.</i> ⁶⁷	31
FIGURE 22 : STRUCTURE DU COMPOSE ICP-103 DECRIT PAR GRIBBLE <i>ET AL.</i> ⁶⁹	31
FIGURE 23 : DERIVE 5-AZAINDOLE DE PYRROLOCARBAZOLE DECRIT PAR MEROUR <i>ET AL.</i> ⁷⁰	32
FIGURE 24 : STRUCTURES DES COMPOSES NATURELS GRANULATIMIDE 20 ET ISOGRANULATIMIDE 24.	32
FIGURE 25 : NUMEROTATION DES CYCLES DES ANALOGUES DE LA GRANULATIMIDE.	33
FIGURE 26 : STRUCTURE DE L'ISOGRANULATIMIDE C.	33
FIGURE 27 : VARIATIONS DU CYCLE D DE LA GRANULATIMIDE DECRITES PAR PRUDHOMME <i>ET AL.</i> ⁷⁴	34
FIGURE 28 : DERIVES BIS-IMIDECARBAZOLES DECRITS PAR PRUDHOMME <i>ET AL.</i> ⁷⁵	34
FIGURE 29 : DERIVES PYRROLES DECRITS PAR PRUDHOMME <i>ET AL.</i> ⁷⁶	35
FIGURE 30 : SERIES PYRAZOLES DECRITS PAR DELFOURNE <i>ET AL.</i> ⁷⁷	35
FIGURE 31 : LIAISON DE L'ISOGRANULATIMIDE 24 DANS LE SITE ACTIF DE LA CHK1. ⁷²	44
FIGURE 32 : SUPERPOSITION DU LIGAND MERCK (JAUNE) ET DE L'ISOGRANULATIMIDE (KAKI) DANS LE SITE ACTIF DE LA CHK1. ⁸³	44
FIGURE 33 : STRUCTURES DE LA STREPTOMYCINE (100), DE L'ISONIAZIDE (101) ET DE LA RIFAMYCINE B (102).	64
FIGURE 34 : STRUCTURES DE LA RIFAMYCINE SV (103) ET DE LA RIFAMPICINE (104).	65
FIGURE 35 : INCIDENCE, PREVALENCE ET MORTALITE DE LA TUBERCULOSE (DONNEES 2010). ^{115A}	66
FIGURE 36 : ESTIMATION DE L'INCIDENCE DES CAS DE TUBERCULOSE EN 2010. ^{115A}	67
FIGURE 37 : STRUCTURE DU PEPTIDOGLYCANE. ¹²⁰	69
FIGURE 38 : REPRESENTATION DE LA STRUCTURE CHIMIQUE DU COMPLEXE MYCOLYL-ARABINOGLACTANE-PEPTIDOGLYCANE. ¹²²	70
FIGURE 39 : EXEMPLES REPRESENTATIFS D'ACIDES MYCOLIQUES. ¹³⁰	71
FIGURE 40 : ACTIVATION ET ACTION DE L'INH.	72

FIGURE 41 : ACTIVATION DU PZA.	74
FIGURE 42 : STRUCTURE ET FONCTIONNEMENT DU RIBOSOME. ¹⁵¹	76
FIGURE 43 : REPLICATION DE L'ADN.	80
FIGURE 44 : AVANCEMENT DU DEVELOPPEMENT DES NOUVEAUX TRAITEMENTS CONTRE LA TUBERCULOSE ¹⁸⁶	83
FIGURE 45 : STRUCTURE ET NOMENCLATURE OFFICIELLE DES HETEROCYCLES ETUDIES.	90
FIGURE 46 : SECONDE GENERATION DE DERIVES BENZIMIDAZOLES 2-SUBSTITUES SELON FOKS <i>ET AL.</i> ²²⁴	93
FIGURE 47 : COMPOSES D'INTERET DE TYPE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5- <i>H</i>]QUINOLONE SELON CARTA <i>ET AL.</i>	100
FIGURE 48 : STRUCTURES DES DEUX SIDEROPHORES PRODUITS PAR <i>M. TUBERCULOSIS</i>	105
FIGURE 49 : COMPOSES D'INTERET DE TYPES PURINE SELON QUADRI <i>ET AL.</i> ET ALDRICH <i>ET AL.</i>	106
FIGURE 50 : DEUXIEME SERIE DE COMPOSES D'INTERET DE TYPE PURINE SELON ALDRICH <i>ET AL.</i>	107
FIGURE 51 : COMPOSE « LEAD » SYNTHETISE PAR GUNDERSEN <i>ET AL.</i>	107
FIGURE 52 : DEUXIEME GENERATION SERIE DE COMPOSES D'INTERET DE TYPE PURINES 9- <i>N</i> -BENZYLEES SELON GURDERSEN <i>ET AL.</i>	108
FIGURE 53 : COMPOSES D'INTERET DE TYPE 6-MERCAPTOPYRIMIDINE SELON SUPURAN <i>ET AL.</i>	109
FIGURE 54 : COMPOSES D'INTERET DE TYPE 6-THIOPYRIMIDINE SELON REYNOLDS <i>ET AL.</i>	109
FIGURE 55 : AUTOMATE DE SYNTHESE ASSISTEE PAR MICRO-ONDES SWAVE.....	118
FIGURE 56 : DIFFERENCE D'ACTIVITE OBSERVEE ENTRE UN COMPOSE POSSEDANT NOYAU ARYLE NON SUBSTITUE ET UN COMPOSE POSSEDANT UN NOYAU ARYLE MONOHALOGENE SELON LHERBET <i>ET AL.</i> ²⁶³	122
FIGURE 57 : SERIE 3 : STRUCTURE DES COMPOSES CIBLES.	124
FIGURE 58 : RAPPEL DES STRUCTURES DU SQ109 120 ET DE L'EMB 106.	124
FIGURE 59 : A. STRUCTURE DU DECAPRENYLDIPHOSPHATE. B. BIOSYNTHESE DU DECAPRENYLDIPHOSPHATE CHEZ <i>M. TUBERCULOSIS</i> . C. STRUCTURE DE L'INHIBITEUR GERANYLE DECRIT PAR CRICK <i>ET AL.</i> ²⁶⁴	125
FIGURE 60 : COMPILATION DE L'ENSEMBLE DES COMPOSES DES A BASE TRIAZOLOPHTHALAZINE A DISPOSITION POUR EVALUATION BIOLOGIQUE.	136
FIGURE 61 : METABOLISATION DE L'HYDRALAZINE PAR ACYLATION DUE A TBNAT. ²⁸¹	144
FIGURE 62 : RAPPEL DE LA STRUCTURE DU COMPOSE 252 SELECTIONNE POUR LES ESSAIS DE GENERATION DE SOUCHES MUTANTES.....	146
FIGURE 63 : STRUCTURE DE L'ACIDE THIOBARBITURIQUE.....	154
FIGURE 64 : STRUCTURES DE L'A-TOCOPHEROL 289 ET DU PROBUCOL 290.	155
FIGURE 65 : STRUCTURES DES COMPOSES SYRINGIQUE ANTIATHEROGENES PRECEDEMMENT MIS A JOUR PAR L'EQUIPE, DE TYPE DIETHYLPHOSPHONATE ^{299a} ET HYDRAZONE ³⁰⁶	157
FIGURE 66 : STRUCTURES DES COMPOSES Z-STYRYLTRIAZOLOPHTHALAZINE 293 ENVISAGES.	159
FIGURE 67 : STRUCTURE DES DERIVES <i>TRANS</i> ET <i>CIS</i> DE L'ACIDE CINNAMIQUE 241, DE LA COMBRETASTATINE A4 294 ET DU RESVERATROL 295.	160
FIGURE 68 : ZONES AROMATIQUES DES SPECTRES RMN 1H: A - DU DIASTEREISOISOMERE <i>E</i> -242 AVANT EXPOSITION A LA LUMIERE. B- DU BRUT REACTIONNEL APRES PHOTOIRRADIATION. C - DU DIASTEREISOISOMERE <i>Z</i> -242 APRES PURIFICATION.....	161
FIGURE 69 : EXEMPLES DE DERIVES THIOESTER, AMIDE ET HYDRAZIDE PRECEDEMMENT DECRITS PAR NOTRE EQUIPE.	164
FIGURE 70 : STRUCTURE DE LA 3-ETHYNYLTRIAZOLOPHTHALAZINE 295.	164
FIGURE 71 : RAPPEL DE LA STRUCTURE DE LA 3-ETHYNYLTRIAZOLOPHTHALAZINE 295.....	169

B. Table des Schémas

SCHEMA 1 : VOIES RETROSYNTHETIQUES UTILISEES POUR L'OBTENTION DE LA GRANULATIMIDE ET DE SES ANALOGUES.	37
SCHEMA 2 : SYNTHÈSE TOTALE DE LA GRANULATIMIDE SELON BERLINCK <i>ET AL.</i> ⁷⁹	38
SCHEMA 3 : SYNTHÈSE DE L'ISOGRANULATIMIDE C SELON PIERS <i>ET AL.</i> ⁷³	38
SCHEMA 4 : SYNTHÈSE TOTALE DE LA GRANULATIMIDE SELON YOSHIDA <i>ET AL.</i> ⁸⁰	39
SCHEMA 5 : SYNTHÈSE DE L'ISOGRANULATIMIDE C SELON DELFOURNE ⁸¹	40
SCHEMA 6 : EXEMPLE DE SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE LA GRANULATIMIDE PAR UNE REACTION DE DIELS-ALDER SELON CONCHON. ⁸²	41
SCHEMA 7 : PLATEFORMES ENVISAGEES ET POTENTIELLES SERIES EN DECOULANT.	45
SCHEMA 8 : ANALYSE RETROSYNTHETIQUE ENVISAGEE POUR LA SYNTHÈSE DE LA GRANULATIMIDE 20.	46
SCHEMA 9 : SYNTHÈSE DU SYNTHON IMIDAZOLE 48.	46
SCHEMA 10 : EQUILIBRE ACIDE BORONIQUE / BOROXINE.	47
SCHEMA 11 : ILLUSTRATION DE LA PROTODEBORATION DE L'ACIDE BORONIQUE 70.	47
SCHEMA 12 : SYNTHÈSE DU SYNTHON TRIFLUOROBORATE 66.	48
SCHEMA 13 : UTILISATION DU SYNTHON TRIFLUOROBORATE 66 SELON ROUTIER <i>ET AL.</i> ⁹⁰ ET MEGGERS <i>ET AL.</i> ⁸⁵	48
SCHEMA 14 : CLIVAGE SELECTIF DU GROUPEMENT PROTECTEUR BOC.	50
SCHEMA 15 : SYNTHÈSE DU SYNTHON DIBROMOMALEIMIDE PROTEGE 57.	51
SCHEMA 16 : SYNTHÈSE DE LA GRANULATIMIDE 20.	52
SCHEMA 17 : ANALYSE RETROSYNTHETIQUE ENVISAGEE POUR LA SYNTHÈSE DE LA PLATEFORME 5-AMINOGRANULATIMIDE 81.	52
SCHEMA 18 : SYNTHÈSE DU SYNTHON TRIFLUOROBORATE 79.	53
SCHEMA 19 : VERS LA FORMATION DE LA PLATEFORME 5-AMINOGRANULATIMIDE 89.	54
SCHEMA 20 : RETROSYNTHÈSE ENVISAGEE POUR LA SYNTHÈSE D'UNE PLATEFORME AMINE DE L'ISOGRANULATIMIDE C 65.	54
SCHEMA 21 : OBTENTION DU COMPOSE TRICYCLIQUE 90.	55
SCHEMA 22 : COUPLAGES ENTRE DES DERIVES 2- ET 3-CHLOROINDOLES ET L'IMIDAZOLE SELON POIRIER <i>ET AL.</i> ⁹⁴	55
SCHEMA 23 : OBTENTION DU DERIVE 90 PAR IRRADIATION MICRO-ONDES.	55
SCHEMA 24 : ACCROCHAGE ENVISAGE DU DIBROMOMALEIMIDE.	56
SCHEMA 25 : OBTENTION DU COMPOSE TRICYCLIQUE SOUS FORME DE DIBENZYLAMINE.	56
SCHEMA 26 : OBTENTION DU COMPOSE TETRACYCLIQUE 97 PAR ACCROCHAGE DU DIBROMOMALEIMIDE.	57
SCHEMA 27 : TENTATIVE DE PHOTOCYCLISATION DU COMPOSE 97.	57
SCHEMA 28 : INFLUENCE D'UNE SUBSTITUTION 5-DIBENZYLAMINE SUR LA CYCLISATION DE LA GRANULATIMIDE ET DE L'ISOGRANULATIMIDE C.	57
SCHEMA 29 : SYNTHÈSE DE DERIVES 5-AMIDE DE L'ISOGRANULATIMIDE C 96 ET DE L'ISOGRANULATIMIDE 97 A PARTIR DE 95.	58
SCHEMA 30 : SYNTHÈSE ONE-POT DE QUINOXALINES MONO- ET DI-SUBSTITUEES INHIBITRICES DE LA CHORISMATE MUTASE.	91
SCHEMA 31 : A) SYNTHÈSE RAPIDE DE BENZIMIDAZOLES 2-SUBSTITUES PAR UN RESIDU BENZYLTHIOL SELON KLIMESOVA <i>ET AL.</i> - B) PREPARATION DE DERIVES CARBOTHIOAMIDES A PARTIR DE DERIVES CYANO TOUJOURS SELON KLIMESOVA <i>ET AL.</i> - C) EXEMPLES D'INTERET ET ACTIVITES VIS-A-VIS DE LA SOUCHE CNCTC MY 331/88.	92
SCHEMA 32 : PREMIERE GENERATION DE DERIVES BENZIMIDAZOLES 2-SUBSTITUES SELON FOKS <i>ET AL.</i> ²²³	93
SCHEMA 33 : SERIE DE COMPOSES DE TYPE NAPHTHOIMIDAZOLES SELON DA SILVA <i>ET AL.</i> : SYNTHÈSE ET EXEMPLES DE COMPOSES D'INTERET.	94
SCHEMA 34 : SERIE DE COMPOSES DE TYPE IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE SELON LARHED <i>ET AL.</i> : SYNTHÈSE ET EXEMPLES DE COMPOSES D'INTERET. ²²⁸	95
SCHEMA 35 : SERIE DE COMPOSES DE TYPE IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE SELON MILLER <i>ET AL.</i> : SYNTHÈSE ET EXEMPLES DE COMPOSES D'INTERET.	96

SCHEMA 36 : METHODE STANDARD DE PREPARATION DU SQUELETTE IMIDAZO[2,1-b][1,3,4]THIADIAZOLE.	96
SCHEMA 37 : FONCTIONNALISATION DE LA POSITION 5 DE SQUELETTES IMIDAZO[2,1-b][1,3,4]THIADIAZOLES VIA UNE ETAPE DE SUBSTITUTION ELECTROPHILE AROMATIQUE.	97
SCHEMA 38 : UTILISATION DE SQUELETTES IMIDAZO[2,1-b][1,3,4]THIADIAZOLES FORMYLES 159 COMME PLATEFORMES DE DIVERSIFICATION.	98
SCHEMA 39 : SERIE DE COMPOSES DE TYPE IMIDAZO[2,1-b][1,3,4]THIADIAZOLE SELON PALKAR <i>ET AL.</i> : SYNTHESE ET EXEMPLES DE COMPOSES D'INTERET.....	99
SCHEMA 40 : SERIE DE COMPOSES DE TYPE BENZOTRIAZOLES SELON SANNA <i>ET AL.</i> : SYNTHESE ET EXEMPLES DE COMPOSES D'INTERET...	100
SCHEMA 41 : NOUVELLE SERIE DE COMPOSES DE TYPE [1,2,3]TRIAZOLO[4,5- <i>H</i>]QUINOLONE SELON CARTA <i>ET AL.</i> : SYNTHESE ET EXEMPLES DE COMPOSES D'INTERET.	102
SCHEMA 42 : SERIE DE COMPOSES DE TYPE BENZOTRIAZOLE SELON DUBEY <i>ET AL.</i> : SYNTHESE ET EXEMPLES DE COMPOSES D'INTERET. ...	103
SCHEMA 43 : SERIE DE COMPOSES DE TYPE BENZOTRIAZOLE ANALOGUES DU LINEZOLIDE 123 SELON ARORA <i>ET AL.</i> : SYNTHESE ET COMPOSES D'INTERET.	104
SCHEMA 44 : ETAPE-CLE DE LA BIOSYNTHESE DES MYCOBACTINES FAISANT INTERVENIR MTBA.	105
SCHEMA 45 : SYNTHESE D'UNE SERIE DE COMPOSES DE TYPE 1,2,4-TRIAZOLO[1,5- <i>A</i>]PYRIMIDINE SELON ABDEL-RAHMAN <i>ET AL.</i>	110
SCHEMA 46 : SERIE DE COMPOSES DE TYPE 1,2,4-TRIAZOLOBENZIMIDAZOLE SELON HUSSEIN <i>ET AL.</i> : SYNTHESE ET COMPOSES D'INTERET.	111
SCHEMA 47 : SERIE DE COMPOSES DE TYPE THIADIAZOLOTRIAZOLE FUSIONNE SELON SURESH KUMAR <i>ET AL.</i> : SYNTHESE ET COMPOSE D'INTERET.	112
SCHEMA 48 : SERIE DE COMPOSES DE TYPE THIADIAZINOTRIAZOLE FUSIONNE ET DIHYDROTHIADIAZOLOTRIAZOLE FUSIONNE SELON SURESH KUMAR <i>ET AL.</i> : SYNTHESE ET COMPOSES D'INTERET.	113
SCHEMA 49 : SERIE DE COMPOSES DE TYPE TRIAZOLOPHthalAZINE SELON BALTAS <i>ET AL.</i> : SYNTHESE ET COMPOSE D'INTERET.....	114
SCHEMA 50 : OBTENTION DE SQUELETTES ACYCLIQUES DE TYPE CINNAMOYLHYDRAZINOPHTHALAZINE 234 ET CYCLIQUES DE TYPE STYRYLTRIAZOLOPHthalAZINE 229 – PREMIERE VOIE DE SYNTHESE A PARTIR D'ACIDES CINNAMIQUES.....	116
SCHEMA 51 : OBTENTION D'ANALOGUES CYCLOPROPYLES DES SQUELETTES CINNAMOYLHYDRAZINOPHTHALAZINE 237 ET STYRYLTRIAZOLOPHthalAZINE 238 – VOIE DE SYNTHESE A PARTIR D'ACIDES CINNAMIQUES.....	117
SCHEMA 52 : OPTIMISATION DE L'ETAPE D'ESTERIFICATION – CHAUFFAGE CONVENTIONNEL CONTRE IRRADIATION PAR MICRO-ONDES...	119
SCHEMA 53 : OPTIMISATION DE L'ETAPE DE FORMATION DU NOYAU TRIAZOLOPHthalAZINE PAR COUPLAGE CYCLISANT – CHAUFFAGE CONVENTIONNEL CONTRE IRRADIATION MICRO-ONDES.....	120
SCHEMA 54 : SERIE 3 : VOIE DE SYNTHESE UTILISEE.....	126
SCHEMA 55: REARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES DEJA OBSERVES DANS LE CAS D'ETHERS ARYLGERANYLIQUES. ²⁶⁷	127
SCHEMA 56 : OBTENTION DE LA STYRYLTRIAZOLOPHthalAZINE MONOHYDROXYLEE 259 EN UNE ETAPE ASSISTEE PAR MICRO-ONDES. .	129
SCHEMA 57 : COMPARAISON ENTRE LES DEUX VOIES MISES AU POINT : L'EXEMPLE DU GERANYLOXYSTYRYLTRIAZOLOPHthalAZINE 252.	131
SCHEMA 58 : NOUVELLE VOIE EN DEUX ETAPES POUR L'ELABORATION D'UNE LIBRAIRIE DE NOUVEAUX DERIVES ALKOXYSTYRYLTRIAZOLOPHthalAZINES.	132
SCHEMA 59 : OBTENTION D'UNE PLATEFORME DE TYPE TRIAZOLOPHthalAZINE CYCLOPROPYLEE POSSEDANT UNE FONCTION PHENOLIQUE.	134
SCHEMA 60 : OBTENTION DU COMPOSE CATECHOLIQUE 282.	135
SCHEMA 61 : MECANISMES D'ACTION DES (POLY)PHENOLS CONTRE LES OXYDANTS DES SYSTEMES BIOLOGIQUES.	152
SCHEMA 62 : PRINCIPE DU TEST D'AUTOTOXICITE - REDUCTION DU MTT EN FORMAZAN.	153
SCHEMA 63 : PHOTOISOMERISATION DU COMPOSE 242 EN COMPOSE Z-242.	160
SCHEMA 64 : TENTATIVE SANS SUCCES DE SYNTHESE « ONE-POT » DE LA 3-ETHYNYLTRIAZOLOPHthalAZINE.	164
SCHEMA 65 : ACCES AU FRAGMENT 3-ETHYNYLTRIAZOLOPHthalAZINE 295 EN TROIS ETAPES.....	165
SCHEMA 66 : EXEMPLES DE NOUVELLES SERIES DE COMPOSES A BASE TRIAZOLOPHthalAZINE ENVISAGEES.	168
SCHEMA 67 : EXEMPLES DE NOUVELLES SERIES DE COMPOSES ENVISAGEES A PARTIR DU BLOC 295.	170

C. Table des Tableaux

TABLEAU 1 : OPTIMISATION DE L'ETAPE-CLE DE COUPLAGE DE SUZUKI-MIYAJIURA.....	49
TABLEAU 2 : GENERALISATION DE LA SYNTHSE DE SQUELETTES TRIAZOLOPHTHALAZINE ASSISTEE PAR MICRO-ONDES - SERIE 1.	121
TABLEAU 3 : OBTENTION EN UNE ETAPE DE DIVERS STYRYLTRIAZOLOPHTHALAZINES SUBSTITUEES AU NIVEAU DU CYCLE ARYLE EN UNE ETAPE A PARTIR D'ACIDES CINNAMIQUE COMMERCIAUX - SERIE 2.	123
TABLEAU 4 : OBTENTION DE TRIAZOLOPHTHALAZINES <i>O</i> -GERANYLEES OU <i>O</i> -FARNESYLEES - -SERIE 3.....	128
TABLEAU 5 : OBTENTION EN UNE ETAPE ASSISTEE PAR MICRO-ONDES DE PHENYL- ET STYRYLTRIAZOLOPHTHALAZINES (POLY)PHENOLIQUES EN UNE ETAPE ASSISTEE PAR MICRO-ONDES – SERIE 4.	130
TABLEAU 6 : OBTENTION D'ALKOXYSTYRYLTRIAZOLOPHTHALAZINES EN DEUX ETAPES A PARTIR DE L'ACIDE <i>P</i> -HYDROXYCINNAMIQUE – SERIE 5.....	133
TABLEAU 7 : PREMIERS RESULTATS ANTITUBERCULEUX DE COMPOSES STYRYLTRIAZOLOPHTHALAZINE. ²⁵⁷	138
TABLEAU 8 : VARIABILITE DES RESULTATS ENTRE TOULOUSE ET PAVIE.	139
TABLEAU 9 : EVALUATION ANTITUBERCULEUSE DE DERIVES TRIAZOLOPHTHALAZINES DE NOS LIBRAIRIES VIS-A-VIS DE H ₃₇ R _v	141
TABLEAU 10: COMPOSES D'INTERET ISSUS DE NOS SERIES VIS-A-VIS DE LA SOUCHE H ₃₇ RV.	142
TABLEAU 11 : CMI VIS-A-VIS D'ISOLATS CLINIQUES MDR.	143
TABLEAU 12 : EVALUATION DE L'ACTIVITE INHIBITRICE VIS-A-VIS DE TBNAT ET MMNAT D'UNE SELECTION DE COMPOSES ISSUES DE NOS SERIES.	145
TABLEAU 13 : ACTIVITE CYTOTOXIQUE D'UNE SELECTION DE NOS COMPOSES VIS-A-VIS DE CELLULES HCT116.....	148
TABLEAU 14 : ACTIVITE CYTOTOXIQUE DES TROIS COMPOSES IDENTIFIES VIS-A-VIS DE CELLULES HCT116, U2OS ET GM637H.	149
TABLEAU 15 : EVALUATION DE L'EFFET ANTIATHEROGENIQUE DE QUELQUES STYRYLTRIAZOLOPHTHALAZINES PHENOLIQUES.	156
TABLEAU 16 : Z-STYRYLTRIAZOLOPHTHALAZINES OBTENUES PAR PHOTOISOMERISATION.	163

Bibliographie

- ¹ Agence Internationale de Recherche sur le Cancer. <http://globocan.iarc.fr/> (accédé le 16 mars 2013).
- ² La ligue contre le cancer. <http://www.ligue-cancer.net> (accédé le 16 mars 2013).
- ³ Institut National du Cancer. La situation du cancer en France en 2012. **Décembre 2012**. ISSN : 1959-6324.
- ⁴ CancerInfo. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/chirurgie/types-et-objectifs> (accédé le 16 mars 2013).
- ⁵ CancerInfo. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/radiotherapie/quest-ce-que-cest-> (accédé le 16 mars 2013).
- ⁶ Monassier, L. Chapitre 22 : Chimiothérapie anticancéreuse. In *Pharmacologie Clinique DCEM3*. Université de Strasbourg. **2012**. http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap22-chimio_anticancereuse_2012.pdf (accédé le 16 mars 2013).
- ⁷ Champoux, J.J. DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annu. Rev. Biochem.*, **2001**, *70*, 369-413.
- ⁸ Rothenberg, M.L. Topoisomerase I inhibitors: review and update. *Ann. Oncol.*, **1997**, *8*, 837-855.
- ⁹ Wang, H.-K., Morris-Natschke, S.L., Lee, K.-H. Recent advances in the discovery and development of topoisomerase inhibitors as antitumor agents. *Med. Res. Rev.*, **1997**, *17*, 367-425.
- ¹⁰ Cooper, G.M., Hausman, R.E. The eukaryotic cell cycle. In *The Cell : a molecular approach*. 4th edition, Geoffrey, M. Cooper (Ed.) ISBN : 978-0-87893-219-1, Sinauer Associates, 2007.
- ¹¹ Schafer, K.A. The cell cycle: a review. *Vet. Pathol.*, **1998**, *35*, 461-478.
- ¹² Vilenchick, M.M., Knudson, A.G. Endogenous DNA double-strand breaks: production, fidelity of repair, and induction of cancer. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2003**, *100*, 12871-12876.
- ¹³ Medema, R.H., Macůrek, L. Checkpoint control and cancer. *Oncogene*, **2012**, *31*, 2601-2613.
- ¹⁴ Dai, Y., Grant, S. New insights into checkpoint kinase 1 in the DNA damage response signaling network. *Clin. Cancer Res.*, **2010**, *16*, 376-383.
- ¹⁵ Skladanowski, A., Bozko, P., Sabisz, M. DNA structure and integrity checkpoints during the cell cycle and their role in drug targeting and sensitivity of tumor cells to anticancer treatment. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2951-2973.
- ¹⁶ Molinari, M., Mercurio, C., Dominguez, J., Goubin, F., Draetta, G.F. Human Cdc25 A inactivation in response to S phase inhibition and its role in preventing premature mitosis. *EMBO rep.*, **2000**, *1*, 71-79.
- ¹⁷ Falck, J., Mailand, N., Syljuåsen, R.G., Bartek, J., Lukas, J. The ATM-Chk2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis. *Nature*, **2001**, *410*, 842-847.
- ¹⁸ Sørensen, C.S., Syljuåsen, R.G., Falck, J., Schroeder, T., Rønnstrand, L., Khanna, K.K., Zhou, B.-B., Bartek, J., Lukas, J. Chk1 regulates the S phase checkpoint by coupling the physiological turnover and ionizing radiation-induced accelerated proteolysis of Cdc25A. *Cancer Cell*, **2003**, *3*, 247-258.
- ¹⁹ Bartek, J., Lukas, C., Lukas, J. Checking on DNA damage in S phase. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2004**, *5*, 792-804.
- ²⁰ Furnari, B., Rhind, N., Russell, P., Cdc25 mitotic inducer targeted by chk1 DNA damage checkpoint kinase. *Science*, **1997**, *277*, 1495-1497.
- ²¹ Sanchez, Y., Wong, C., Thoma, R.S., Richman, R., Wu, Z., Piwnica-Worms, H., Elledge, S.J. Conservation of the Chk1 checkpoint pathway in mammals: linkage of DNA damage to Cdk regulation through Cdc25. *Science*, **1997**, *277*, 1497-1501.
- ²² Peng, C.-Y., Graves, P.R., Thoma, R.S., Wu, Z., Shaw, A.S., Piwnica-Worms, H. Mitotic and G2 checkpoint control: regulation of 14-3-3 protein binding by phosphorylation of Cdc25C on serine-216. *Science*, **1997**, *277*, 1501-1505.
- ²³ Royou, A., Macias, H., Sullivan, W. The Drosophila Grp/Chk1 DNA damage checkpoint controls entry into anaphase. *Curr. Biol.*, **2005**, *15*, 334-339.

- ²⁴ **Musacchio, A., Salmon, E.D.** The spindle-assembly checkpoint in space and time. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2007**, *8*, 379-393.
- ²⁵ **Mikhailov, A., Cole, R.W., Rieder, C.L.** DNA damage during mitosis in human cells delays the metaphase/anaphase transition via the spindle-assembly checkpoint. *Curr. Biol.*, **2002**, *12*, 1797-1806.
- ²⁶ **Zachos, G., Black, E.J., Walker, M., Scott, M.T., Vagnarelli, P., Earnshaw, W.C., Gillespie, D.A.F.** Chk1 is required for spindle checkpoint function. *Dev. Cell*, **2007**, *12*, 247-260.
- ²⁷ **WHO – IARC.** IARC TP53 database. <http://www-p53.iarc.fr/> (accédé le 16 mars 2013)
- ²⁸ **Soussi, T.** http://p53.free.fr/p53_info/image_info/cancer_p53_1.jpg (accédé le 16 mars 2013)
- ²⁹ **Chen, T., Stephens, P.A., Middleton, F.K., Curtin, N.J.** Targeting the S and G2 checkpoint to treat cancer. *Drug Discov. Today*, **2012**, *17*, 194-202.
- ³⁰ **Garrett, M.D., Collins, I.** Anticancer therapy with checkpoint inhibitors: what, where and when? *Trends Pharmacol. Sci.*, **2011**, *32*, 308-316.
- ³¹ **Takahashi, I., Kobayashi, E., Asano, K., Yoshida, M., Nakano, H.** UCN-01, a selective inhibitor of protein kinase C from Streptomyces. *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, 1782-1784.
- ³² **Takahashi, I., Saitoh, Y., Yoshida, M., Sano, H., Nakano, H., Morimoto, M., Tamaoki, T.** UCN-01 and UCN-02, new selective inhibitors of protein kinase C. II. Purification, physico-chemical properties, structural determination and biological activities. *J. Antibiot.*, **1989**, *42*, 571-576.
- ³³ **Akinaga, S., Gomi, K., Morimoto, M., Tamaoki, T., Okabe, M.** Antitumor activity of UCN-01, a selective inhibitor of protein kinase C, in murine and human tumor models. *Cancer Res.*, **1991**, *51*, 4888-4892.
- ³⁴ **Wang, Q., Fan, S., Eastman, A., Worland, P.J., Sausville, E.A., O'Connor, P.M.** UCN-01: a potent abrogator of G2 checkpoint function in cancer cells with disrupted p53. *J. Nat. Cancer Inst.*, **1996**, *88*, 956-965.
- ³⁵ **Graves, P.R., Yu, L., Schwarz, J.K., Gales, J., Sausville, E.A., O'Connor, P.M., Piwnica-Worms, H.** *J. Biol. Chem.*, **2000**, *275*, 5600-5605.
- ³⁶ **Zhao, B., Bower, M.J., McDevitt, P.J., Zhao, H., Davis, S.T., Johanson, K.O., Green, S.M., Concha, N.O., Zhou, B.-B.S.** The Chk1 protein kinase and the Cdc25C regulatory pathways are targets of the anticancer agent UCN-01. *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 46609-46615.
- ³⁷ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=UCN-01&pg=1> (accédé le 20 janvier 2013)
- ³⁸ **Sausville, E.A., Arbuck, S.G., Messmann, R., Headlee, D., Bauer, K.S., Lush, R.M., Murgo, A., Figg, W.D., Lahusen, T., Jaken, S., Jing, X.-X., Roberge, M., Fuse, E., Kuwabara, T., Senderowicz, A.M.** Phase I trial of 72-hour continuous infusion UCN-01 in patients with refractory neoplasms. *J. Clin. Oncol.*, **2001**, *19*, 2319-2333.
- ³⁹ **Dess, E.C., Baker, S.D., O'Reilly, S., Rudek, L.A., Davidson, S.B., Aylesworth, C., Elza-Brown, K., Carducci, M.A., Donhower, R.C.** A phase I and pharmacokinetic study of short infusions of UCN-01 in patients with refractory solid tumors. *Clin. Cancer Res.*, **2005**, *11*, 664-671.
- ⁴⁰ **Li, T., Christensen, S.D., Frankel, P.H., Margolin, K.A., Agarwala, S.S., Luu, T., Mack, P.C., Jara, P.N.Jr., Gandara, D.R.** A phase II study of cell cycle inhibitor UCN-01 in patients with metastatic melanoma: a California Cancer Consortium trial. *Invest. New Drugs*, **2012**, *30*, 741-748.
- ⁴¹ **Perez, R.P., Lewis, L.D., Beelen, A.P., Olszanski, A.J., Johnston, N., Rhodes, C.H., Beaulieu, B., Ernstoff, M.S., Eastman, A.** Modulation of cell cycle progression in human tumors: a pharmacokinetic and tumor molecular pharmacodynamic study of cisplatin plus the Chk1 inhibitor UCN-01 (NSC 638850). *Clin. Cancer Res.*, **2006**, *12*, 7079-7085.
- ⁴² **Kormansky, J., Shah, M.A., Weyerbacher, A., Yi, S., Tong, W., Sowers, R., Gonen, M., O'Reilly, E., Kemeny, N., Ilson, D.I., Saltz, L.B., Maki, R.G., Kelsen, D.P., Schwartz, G.K.** Phase I trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor and protein kinase C inhibitor 7-hydroxystaurosporine in combination with Fluorouracil in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.*, **2005**, *23*, 1875-1884.
- ⁴³ **Marti, G.E., Stetler-Stevenson, M., Grant, N.D., White, T., Figg, W.D., Tohnya, T., Jaffe, E.S., Dunleavy, K., Janik, J.E., Steinberg, S.M., Wilson, W.H.** Phase I trial of 7-hydroxystaurosporine and fludarabine phosphate: in vivo

evidence of 7-hydroxystaurosporine induced apoptosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, **2011**, *52*, 2284-2292.

⁴⁴ Fracasso, P.M., Williams, K.J., Chen, R.C., Picus, J., Ma, C.X., Ellis, M.J., Tan, B.R., Pluard, T.J., Adkins, D.R., Naughton, M.J., Rader, J.S., Arquette, M.A., Fleshman, J.W., Creekmore, A.N., Goodner, S.A., Wright, L.P., Guo, Z., Ryan, C.E., Tao, Y., Soares, E.M., Cai, S.-R., Lin, L., Dancey, J., Rudek, M.A., McLeod, H.L., Piwnica-Worms, H. A Phase 1 study of UCN-01 in combination with irinotecan in patients with resistant solid tumor malignancies. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2011**, *67*, 1225-1237.

⁴⁵ Welch, S., Hirte, H.W., Carey, M.S., Hotte, S.J., Tsao, M.-S., Brown, S., Pond, G.R., Dancy, J.E., Oza, A.M. UCN-01 in combination with topotecan in patients with advanced recurrent ovarian cancer: a study of the Princess Margaret Hospital Phase II consortium. *Gynecol. Oncol.*, **2007**, *106*, 305-310.

⁴⁶ Zabludoff, S.D., Deng, C., Grondine, M.R., Sheehy, A.M., Ashwell, S., Caleb, B.L., Green, S., Haye, H.R., Horn, C.L., Janetka, J.W., Liu, D., Mouchet, E., Ready, S., Rosenthal, J.L., Queva, C., Schartz, G.K., Taylor, K.J., Tse, A.N., Walker, G.E., White, A.M. AZD7762, a novel checkpoint kinase inhibitor, drives checkpoint abrogation and potentiates DNA-targeted therapies. *Mol. Cancer Ther.*, **2008**, *7*, 2955-2966.

⁴⁷ Michell, J.B., Choudhuri, R., Fabre, K., Sowers, A.L., Citrin, D., Zabludoff, Cook, J.A. In vitro and in vivo radiation sensitization of human tumor cells by a novel checkpoint kinase inhibitor, AZD7762. *Clin. Cancer Res.*, **2010**, *16*, 2076-2084.

⁴⁸ Morgan, M.A., Parsels, L.A., Zhao, L., Davis, M.A., Hassan, M.C., Arumugarajah, S., Hylander-Gans, L., Morosini, D., Simeone, D.M., Canman, C.E., Normolle, D.P., Zabludoff, S.D., Maybaum, J., Lawrence, T.S. Mechanism of radiosensitization by the Chk1/2 inhibitor AZD7762 involves abrogation of the G2 checkpoint and inhibition of homologous recombinational DNA repair. *Cancer Res.*, **2010**, *70*, 4972-4981.

⁴⁹ Sausville, E.A., LoRusso, P., Carducci, M.A., Barker, P.N., Agbo, F., Oakes, P., Senderowicz, A.M. Phase I dose-escalation study of AZD7762 in combination with gemcitabine (gem) in patients (pts) with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.*, **2011**, *29*, suppl. abstr. 3058.

⁵⁰ Ho, A.L., Bendell, J.C., Cleary, J.M., Schwartz, G.K., Burris, H.A., Oakes, P., Agbo, F., Barker, P.N., Senderowicz, A.M., Shapiro, G. *J. Clin. Oncol.*, **2011**, *29*, suppl. Abstr. 3033.

⁵¹ http://www.astrazeneca-annualreports.com/2011/documents/pdfs/b4050b4ef4e84ec6a700f6cf9011bd52/development_pipeline.pdf (accédé le 20 janvier 2013)

⁵² Blasina, A., Hallin, J., Chen, E., Arango, M.E., Kraynov, E., Register, J., Grant, S., Ninkovic, S., Chen, P., Nichols, T., O'Connor, P., Anderes, K. Breaching the DNA damage checkpoint via PF-00477736, a novel small-molecule inhibitor of checkpoint kinase 1. *Mol. Cancer Ther.*, **2008**, *7*, 2394-2404.

⁵³ Zhang, C., Yan, Z., Painter, C.L., Zhang, Q., Chen, E., Arango, M.E., Kuszpit, K., Zasadny, K., Haillin, M., Haillin, J., Wong, A., Buckman, D., Sun, G., Qiu, M., Anderes, K., Christensen, J.G. PF-00477736 mediates checkpoint kinase 1 signaling pathway and potentiates docetaxel-induced efficacy in xenografts. *Clin. Cancer Res.*, **2009**, *15*, 4630-4640.

⁵⁴ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00437203?term=pf-00477736> (accédé le 20 janvier 2013)

⁵⁵ Matthews, D.J., Yakes, F.M., Chen, J., Tadano, M., Bornheim, L., Clary, D.O., Tai, A., Wagner, J.M., Miller, N., Kim, Y.D., Robertson, S., Murray, L., Karnitz, L.M. Pharmacological abrogation of S-phase checkpoint enhances the anti-tumor activity of gemcitabine in vivo. *Cell Cycle*, **2007**, *6*, 104-110.

⁵⁶ Riester, O., Matsumoto, F., Wang, L., Pickett, J., Molkentine, D., Giri, U., Milas, L., Raju, U. A novel Chk inhibitor, XL-844, increases human cancer cell radiosensitivity through promotion of mitotic catastrophe. *Invest. New Drugs*, **2011**, *29*, 514-522.

⁵⁷ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=XL844> (accédé le 20 janvier 2013).

⁵⁸ Carrassa, L., Damia, G. Unleashing Chk1 in cancer therapy. *Cell Cycle*, **2011**, *10*, 2121-2128.

⁵⁹ Labroli, M., Paruch, K., Dwyer, M.P., Alvarez, C., Keertikar, K., Poker, C., Rossman, R., Duca, J.S., Fischmann, T.O., Madison, V., Parry, D., Davis, N., Seghezzi, W., Wiswell, D., Guzi, T.J. Discovery of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-based CHK1 inhibitors: a template-based approach--part 2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 471-474.

- ⁶⁰ Guzi, T.J., Paruch, K., Dwyer, M.P., Labroli, M., Shanahan, F., Davis, N., Taricani, L., Wiswell, D., Seghezzi, W., Penafior, E., Bhagwat, B., Wang, W., Gu, D., Hsieh, Y., Lee, S., Liu, M., Parry, D. Targeting the replication checkpoint using SCH 900776, a potent and functionally selective CHK1 inhibitor identified via high content screening. *Mol. Cancer Ther.*, **2011**, *10*, 591-602.
- ⁶¹ Daud, A., Springett, G.M., Mendelson, D.S., Munster, P.N., Goldman, J.W., Strosberg, J.R., Kata, G., Nesheiwat, T., Isaacs, R., Rosen, L.S. A phase I dose-escalation study of SCH 900776, a selective inhibitor of checkpoint kinase 1 (CHK1), in combination with gemcitabine (Gem) in subjects with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.*, **2010**, *28*, suppl. abstract. 3064.
- ⁶² Karp, J.E., Thomas, B.M., Greer, J.M., Sorge, C., Gore, S.D., Pratz, K.W., Smith, B.D., Flatten, K.S., Peterson, K., Schneider, P., Mackey, K., Freshwater, T., Levis, M.J., McDevitt, M.A., Carraway, H.E., Gladstone, D.E., Showel, M.M., Loechner, S., Parry, D.A., Horowitz, J.A., Isaacs, R., Kaufmann, S.H. Phase I and pharmacologic trial of cytosine arabinoside with the selective checkpoint 1 inhibitor Sch 900776 in refractory acute leukemias. *Clin. Cancer Res.*, **2012**, *18*, 6723-6731.
- ⁶³ Deslandes, S., Chassaing, S., Delfourne, E. Marine pyrrolocarbazoles and analogues: synthesis and kinase inhibition. *Mar. Drugs*, **2009**, *7*, 754-786.
- ⁶⁴ Henon, H., Conchon, E., Hugon, B., Messaoudi, S., Golsteyn, R.M., Prudhomme, M. Pyrrolocarbazoles as checkpoint 1 kinase inhibitors. *Anti-cancer Agents Med. Chem.*, **2008**, *8*, 577-597.
- ⁶⁵ Bush, J.A., Long, B.H., Catino, J.J., Bradner, W.T. Production and biological activity of rebeccamycin, a novel antitumor agent. *J. Antibiot.*, **1987**, *40*, 668-678.
- ⁶⁶ Bailly, C., Riou, J.-F., Colson, P., Houssier, C., Rodrigues-Pereira, E. Prudhomme, M. DNA cleavage by topoisomerase I in the presence of indolocarbazole derivatives of rebeccamycin. *Biochemistry*, **1997**, *36*, 3917-3929.
- ⁶⁷ Marminon, C., Anizon, F., Moreau, P., Pfeiffer, B. Pierré, A., Golsteyn, R.M., Peixoto, P., Hildebrand, M.-P., David-Cordonnier, M.-H., Lozach, O., Meijer, L., Prudhomme, M. Rebeccamycin derivatives as dual DNA-damaging agents and potent checkpoint kinase 1 inhibitors. *Mol. Pharmacol.*, **2008**, *74*, 1620-1629.
- ⁶⁸ Ferry, G., Studeny, A., Bossard, C., Kubara, P.M., Zeyer, D., Renaud, J.-P., Casara, P., de Nanteuil, G., Wierzbicki, M., Pfeiffer, B., Prudhomme, M., Leonce, S., Pierré, A., Boutin, J.A., Golsteyn, R.M. Characterization of novel checkpoint kinase 1 inhibitors by in vitro assays and in human cancer cells treated with topoisomerase inhibitors. *Life Sci.*, **2011**, *89*, 259-268.
- ⁶⁹ Roy, S., Eastman, A., Gribble, G.W. Synthesis of 7-Keto-Gö6976 (ICP-103). *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 595-601.
- ⁷⁰ Lefoix, M., Coudert, G., Routier, S., Pfeiffer, B., Caignard, D.-H., Hickman, J., Pierré, A., Golsteyn, R.M., Léonce, S., Bossard, C., Mérour, J.-Y. Novel 5-azaindolocarbazoles as cytotoxic agents and Chk1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 5303-5321.
- ⁷¹ Roberge, M., Berlinck, R.G.S., Xu, L., Anderson, H.J., Lim, L.Y., Curman, D., Stringer, C.M., Friend, S.H., Davies, P., Vincent, I., Haggarty, S.J., Kelly, M.T., Britton, R., Piers, E., Andersen, R.J. *Cancer Res.*, **1998**, *58*, 5701-5706.
- ⁷² Jiang, X., Zhao, B., Britton, R., Lim, L.Y., Sanghera, J.S., Zhou, B.-B., S., Piers, E., Andersen, R.J., Roberge, M. High-throughput assay for G2 checkpoint inhibitors and identification of the structurally novel compound isogranulatimide. *Mol. Cancer Ther.*, **2004**, *3*, 1221-1227.
- ⁷³ Piers, E., Britton, R., Andersen, R.J. Improved synthesis of isogranulatimide, a G2 checkpoint inhibitor. Syntheses of didemnimide C, isodidemnimide A, neodidemnimide A, 17-methylgranulatimide, and isogranulatimides A-C. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 530-535.
- ⁷⁴ Conchon, E., Anzion, F., Aboab, B., Prudhomme, M. Synthesis and biological activities of new checkpoint kinase 1 inhibitors structurally related to granulatimide. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 4669-4680.
- ⁷⁵ Hénon, H., Messaoudi, S., Anizon, F., Aboab, B., Kucharczyk, N., Léonce, S., Golsteyn, R.M., Pfeiffer, B., Prudhomme, M. Bis-imide granulatimide analogues as potent Checkpoint 1 kinase inhibitors. *Eur. J. Pharmacol.*, **2007**, *554*, 106-112.
- ⁷⁶ Hugon, B., Anizon, F., Bailly, C., Golsteyn, R.M., Pierré, A., Léonce, S., Hickman, J., Pfeiffer, B., Prudhomme, M. Synthesis and biological activities of isogranulatimide analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 5965-5980.

- ⁷⁷ **Deslandes, S., Chassaing, S., Delfourne, E.** Synthesis of two series of pyrazolic analogues of the marine alkaloids granulatinamide and isogranulatinamide as potent Checkpoint 1 kinase inhibitors. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 5640-5642.
- ⁷⁸ **Deslandes, S., Lamoral-Theys, D., Frongia, C., Chassaing, S., Bruyère, C., Lozach, O., Meijer, L., Ducommun, B., Kiss, R., Delfourne, E.** Synthesis and biological evaluation of analogs of the marine alkaloids granulatinamide and isogranulatinamide. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *54*, 626-636.
- ⁷⁹ **Berlinck, R.G.S., Britton, R., Piers, E., Lim, L., Roberge, M., da Rocha, R.M., Andersen, R.J.** Granulatinamide and isogranulatinamide, aromatic alkaloids with G2 checkpoint inhibition activity isolated from the brazilian ascidian *Didemnum granulatum*: structure elucidation and synthesis. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9850-9856.
- ⁸⁰ **Yoshida, T., Nishiyachi, M., Nakashima, N., Murase, M., Kotani, E.** New synthetic route to granulatinamide and its structural analogues. *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, *50*, 872-876.
- ⁸¹ **Delfourne, E.** Efficient synthesis of isogranulatinamide C, an analogue of the marine G2 checkpoint inhibitor alkaloid isogranulatinamide. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 6560-6561.
- ⁸² **Conchon, E.** Synthèse de nouveaux carbazoles inhibiteurs de la Chk1. Etude de leurs propriétés biologiques. Thèse de doctorat, Université de Clermont-Ferrand, France. 2006. <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/71/73/38/PDF/2006CLF21711.pdf> (accédé le 16 mars 2013).
- ⁸³ **Deslandes, S.** Synthèses et évaluations biologiques anti-cancéreuses d'analogues des alcaloïdes marins granulatinamide et isogranulatinamide, inhibiteurs potentiels du checkpoint G₂. Thèse de doctorat, Université de Toulouse, France. 2010.
- ⁸⁴ **Chen, P., Luo, C., Deng, Y., Ryan, K., Register, J., Margosiak, Tempczyk-Russell, A., Nguyen, B., Myers, P., Lundgren, K., Kan, C.-C., O'Connor, P.M.** The 1.7 Å crystal structure of human cell cycle checkpoint kinase Chk1: implications for Chk1 regulation. *Cell*, **2000**, *100*, 681-692.
- ⁸⁵ **Pagano, N., Maksimoska, J., Bregman, H., Williams, D.S., Webster, R.D., Xue, F., Meggers, E.** Ruthenium half-sandwich complexes as protein kinase inhibitors: derivatization of the pyridocarbazole pharmacophore ligand. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1218-1227.
- ⁸⁶ **Lovely, C.J., Du, H., Dias, H.V.R.** Synthesis and Diels-Alder reactions of 4-vinylimidazoles. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1319-1322.
- ⁸⁷ **Berliner, M., Belecki, K.** Synthesis of alpha-halo ethers from symmetric acetals and *in situ* methoxymethylation of an alcohol. *Org. Synth.*, **2007**, *84*, 102-110.
- ⁸⁸ **Molander, G.A., Ellis, N.** Organotrifluoroborates: protected boronic acids that expand the versatility of the Suzuki coupling reaction. *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 275-286.
- ⁸⁹ **Darses, S., Genêt, J.-P.** Potassium organotrifluoroborates: new perspectives in organic synthesis. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 288-325.
- ⁹⁰ **Kassis, P., Bénétteau, V., Mérour, J.-Y., Routier, S.** Potassium [1-(tert-Butoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl]trifluoroborate as an efficient building block in palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross couplings. *Synthesis*, **2009**, *14*, 2447-2453.
- ⁹¹ **Molander, G.A., Biolatto, B.** Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of potassium aryl- and heteroaryltrifluoroborates. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4302-4314.
- ⁹² **Molander, G.A., Canturk, B., Kennedy, L.E.** Scope of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of potassium heteroaryltrifluoroborates. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 973-980.
- ⁹³ <http://www.rayonet.org/> (accédé le 15 mars 2013).
- ⁹⁴ **Poirier, M., Goudreau, S., Poulin, J., Savoie, J., Beaulieu, P.L.** Metal-free coupling of azoles with 2- and 3-haloindoles providing access to novel 2- or 3-(azol-1-yl)indole derivatives. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2334-2337.
- ⁹⁵ *M. tuberculosis* est une eubactérie Gram-positive du sous-ordre des *Corynebacteriaceae* de l'ordre des actinomycètes.
- ⁹⁶ **Daniel, T.M.** The history of tuberculosis. *Resp. Med.*, **2006**, *100*, 1862-1870.

- ⁹⁷ Hayman, J. Mycobacterium ulcerans: an infection from Jurassic time? *Lancet*, **1984**, 324(8410), 1015-1016.
- ⁹⁸ Kapur, V., Whittam, T.S., Musser, J.M. Is Mycobacterium tuberculosis 15,000 years old? *J. Infect. Dis.*, **1994**, 170(5), 1348-1349.
- ⁹⁹ Nerlich, A.G., Haas, C.J., Zink, A., Szeimies, U., Hagedorn, H.G. Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. *Lancet*, **1997**, 350, 1404.
- ¹⁰⁰ Salo, W.L., Aufderheide, A.C., Buikstra J., Holcomb, T.A. Identification of Mycobacterium tuberculosis DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, 91, 2091-2094.
- ¹⁰¹ Bariety, M. Un grand centenaire : Villemin et l'inoculabilité de la tuberculose. *Bull. Acad. Nat. Med.*, **1965**, 149, 761-767.
- ¹⁰² A royal gift of healing. *The New York Times*, **1879**, 26 octobre.
- ¹⁰³ McCarthy, O.R., The key to the sanatoria. *J. Roy. Soc. Med.*, **2001**, 94, 413-417.
- ¹⁰⁴ Herard, M. The inoculability of tubercle. *Boston Med. Surg. J.* **1866**, 74, 212-214.
- ¹⁰⁵ Koch R. Die Ätiologie der Tuberkulose. *Berliner Klinische Wochenschrift*, **1882**, 19, 221-230.
- ¹⁰⁶ Daniel, T.M. Robert Koch and the pathogenesis of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **2005**, 9(11), 1181-1182.
- ¹⁰⁷ Schatz, A., Bugie, E., Waksman, S.A. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc. Exp. Biol. Med.*, **1944**, 55, 66-69.
- ¹⁰⁸ Schatz, A., Waksman, S.A. Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon Mycobacterium tuberculosis and related organisms. *Proc. Exp. Biol. Med.*, **1944**, 57, 244-248.
- ¹⁰⁹ Meyer, H., Mally, J. Über Hydrazinderivate der Pyridincarbonsäuren. *Monatsh. Chem. Verw. Tl.*, **1912**, 33, 393-414.
- ¹¹⁰ The treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid. *Brit. Med. J.*, **1952**, 2, 735-746.
- ¹¹¹ Isoniazid in pulmonary tuberculosis. *Brit. Med. J.*, **1952**, 2, 764-765.
- ¹¹² Sensi, P. History of the development of rifampin. *Rev. Infect. Dis.*, **1983**, 5, S402-S406.
- ¹¹³ Riva, S., Silvestri, R.G. Rifamycins: a general view. *Annu. Rev. Microbiol.*, **1972**, 26, 199-224.
- ¹¹⁴ Maggi, N., Pasqualucci, C.R., Ballotta, R., Sensi, P. Rifampicin: a new orally active rifamycin. *Chemotherapy*, **1966**, 285-292.
- ¹¹⁵ a) WHO. Global tuberculosis control 2011. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, **2011**. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/en/index.html (accédé le 16 mars 2013). b) WHO. 2011/2012 tuberculosis global facts. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, **2011**. http://www.who.int/tb/publications/2011/factsheet_tb_2011.pdf (accédé le 16 mars 2013).
- ¹¹⁶ Lawn, S.D., Zumla, A.I. Tuberculosis. *The Lancet*. **2011**, 378, 57-72.
- ¹¹⁷ WHO. TB / HIV facts 2011-2012. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, **2011**. http://www.who.int/tb/publications/TBHIV_Facts_for_2011.pdf (accédé le 16 mars 2013).
- ¹¹⁸ Afghanistan, Bangladesh, Brésil, Cambodge, Chine, RD Congo, Ethiopie, Inde, Indonésie, Kenya, Mozambique, Myanmar, Nigéria, Pakistan, Philippines, Russie, Afrique du Sud, Thaïlande, Uganda, Tanzanie, Vietnam, Zimbabwe.
- ¹¹⁹ Kolyva, A.S., Karakousis, P.C. Old and new TB drugs : mechanisms of action and resistance. In *Understanding Tuberculosis - New Approaches to Fighting Against Drug Resistance*, Pere-Joan Cardona (Ed.), ISBN: 978-953-307-948-6, InTech, 2012.
- ¹²⁰ Koumba Yoya, G. Synthèse d'analogues cinnamiques : inhibiteurs potentiels contre *Mycobacterium Tuberculosis*. Thèse de doctorat, Université de Toulouse, France. 2010.
- ¹²¹ Rastogli, N., Frehel, C., David, H.L. Triple-layered structure of mycobacterial cell wall: evidence for the existence of a polysaccharide-rich outer layer in 18 mycobacterial species. *Curr. Microbiol.*, **1986**, 13, 237-242.
- ¹²² Brennan, P.J., Nikaido, H. The envelope of mycobacteria. *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, 64, 29-63.

- ¹²³ **Wietzerbin, J., Das, B.C., Petit, J.-F., Lederer, E., Leyh-Bouille, M., Ghuyssen, J.-M.** Occurrence of D-alanyl-(D)-meso-diaminopimelic acid and meso-diaminopimelyl-meso-diaminopimelic acid interpeptide linkages in the peptidoglycan of Mycobacteria. *Biochemistry*, **1974**, *13*, 3471-3476.
- ¹²⁴ **Crick, D.C., Mahapatra, S., Brennan, P.J.** Biosynthesis of the arabinogalactan-peptidoglycan complex of *Mycobacterium tuberculosis*. *Glycobiology*, **2001**, *11*, 107R-118R.
- ¹²⁵ **Misaki, A., Seto, N., Azuma, I.** Structure and immunological properties of D-arabino-D-galactans isolated from cell walls of *Mycobacterium* species. *J. Biochem.*, **1974**, *76*, 15-27.
- ¹²⁶ **McNeil, M., Daffe, M., Brennan, P.J.** Evidence for the nature of the link between the arabinogalactan and peptidoglycan of mycobacterial cell walls. *J. Biol. Chem.*, **1990**, *265*, 18200-18206.
- ¹²⁷ **Brennan, P.J.** Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*, **2003**, *83*, 91-97.
- ¹²⁸ **Daffe, M., Brennan, P.J., McNeil, M.** Predominant structural features of the cell wall arabinogalactan of *Mycobacterium tuberculosis* as revealed through characterization of oligoglycosyl alditol fragments by gas chromatography/mass spectrometry and by ¹H and ¹³C NMR analyses. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 6734-6743.
- ¹²⁹ **McNeil, M., Daffe, M., Brennan, P.J.** Location of the mycolyl ester substituents in the cell walls of mycobacteria. *J. Biol. Chem.*, **1991**, *266*, 13217-13223.
- ¹³⁰ **Barry, C.E.3rd, Lee, R.E., Mdluli, K., Sampson, A.E., Schroeder, B.G., Slayden, R.A., Yuan, Y.** Mycolic acids: structure, biosynthesis and physiological functions. *Prog. Lipid Res.*, **1998**, *37*, 143-179.
- ¹³¹ **Rastogli, N., Labrousse, V., Goh, K.S.** *In vitro* activities of fourteen antimicrobial agents against drug susceptible and resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and comparative intracellular activities against the virulent H37Rv strain in human macrophages. *Curr. Microbiol.*, **1996**, *33*, 167-173.
- ¹³² **Middlebrook, G., Cohn, M.L., Schaefer, W.B.**, Studies on isoniazid and tubercle bacilli. III. The isolation, drug-susceptibility, and catalase-testing of tubercle bacilli from isoniazid-treated patients. *Am. Rev. Tuberc.*, **1954**, *70*, 852-872.
- ¹³³ **Zhang, Y., Heym, B., Allen, B., Young, Stewart, C.** The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature*, **1992**, *358*, 591-593.
- ¹³⁴ a) **Banerjee, A., Dubnau, E., Quemard, A., Balasubramanian, V., Um, K.S., Wilson, T., Collins, D., de Lisle, G., Jacobs, W.R.Jr.** InhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, **1994**, *263*, 227-230. b) **Broussy, S., Bernardes-Genisson, V., Gornitzka, H., Bernardou, J., Meunier, B.** Studies on the 4-benzoylpyridine-3-carboxamide entity as a fragment model of the isoniazid-NAD adduct. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 666-669. c) **Broussy, S., Bernardes-Genisson, Quémard, A., Meunier, B., Bernardou, J.** The first chemical synthesis of the core structure of the benzoylhydrazine-NAD adduct, a competitive inhibitor of the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 10502-10510.
- ¹³⁵ **Dessen, A., Quemard, A., Blanchard, J.S., Jacobs, W.R.Jr., Sacchettini, J.C.** Crystal structure and function of the isoniazid target of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, **1995**, *267*, 1638-1641.
- ¹³⁶ **Liebermann, D., Moyeux, M., Rist, N., Grumbach, F.** Sur la préparation de nouveaux thioamides pyridiniques actifs dans la tuberculose expérimentale. *CR Hebd. Acad. Sci.*, **1956**, *242*, 2409-2412.
- ¹³⁷ **Vannelli, T.A., Dykman, A., Ortiz de Montellano, P.R.** The antituberculosis drug ethionamide is activated by a flavoprotein monooxygenase. *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 12824-12829.
- ¹³⁸ **Wilkinson, R.G., Sheperd, R.G., Thomas, J.P., Baughan, C.** Stereospecificity in a new type of synthetic antituberculous agent. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2212-2213.
- ¹³⁹ **Thomas, J.P., Baughn, C.O., Wilkinson, R.G., Sheperd, R.G.** A new synthetic compound with antituberculous activity in mice: ethambutol (dextro-2,2'-(ethylenediimino)-di-l-butanol). *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1961**, *83*, 891-893.
- ¹⁴⁰ **Mikusova, K., Slayden, R.A., Besra, G.S., Brennan, P.J.** Biogenesis of the mycobacterial cell wall and the site of action of ethambutol. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1995**, *39*, 2484-2489.

- ¹⁴¹ **Wolucka, B.A., McNeil, M.R., de Hoffman, E., Chojnacki, T., Brennan, P.J.** Recognition of the lipid intermediate for arabinogalactan/arabinomannan biosynthesis and its relation to the mode of action of ethambutol on mycobacteria. *J. Biol. Chem.*, **1994**, *269*, 23328-23335.
- ¹⁴² **Belanger, A.E., Besra, G.S., Ford, M.E., Mikusova, K., Belisle, J.T., Brennan, P.J., Inamine, J.M.** The embAB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, *93*, 11919-11924.
- ¹⁴³ a) **Kuehl, F.A.Jr., Wolf, F.J., Peck, F.J., Trenner, N.J., Peck, R.L., Buhs, R.P., Howe, E., Putter, I., Hunnewell, B.D., Ormond, R., Downing, G., Lyons, J.E., Newstead, E., Chalet, L., Folkers, K.** D-4-amino-3-isoxazolidone, a new antibiotic. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 2344-2345. b) **Hidy, P.H., Hodge, E.B., Young, V.V., Harned, R.L., Brewer, G.A., Philips, W.F., Runge, W.F., Stavely, H.E., Pohland, A., Boaz, H., Sullivan, H.R.** Structure and reactions of cycloserine. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 2345-2346. c) **Stammer, C.H., Wilson, A.N., Holly, F.W., Folkers, K.** Synthesis of D-4-amino-3-isoxazolidone. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 2346-2347.
- ¹⁴⁴ **Caceres, N.E. Harris, N.B., Wellehan, J.F., Feng, Z., Kapur, V., Barletta, R.G.** Overexpression of the D-alanine racemase gene confers resistance to D-cycloserine in *Mycobacterium smegmatis*. *J. Bacteriol.*, **1997**, *179*, 5046-5055.
- ¹⁴⁵ **Salfinger, M., Heifets, L.B.** Determination of pyrazinamide MICs for *Mycobacterium tuberculosis* at different pHs by the radiometric method. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **1988**, *32*, 1002-1004.
- ¹⁴⁶ **Yeager, R.L., Munroe, W.G.C., Dessau, F.I.** Pyrazinamide (aldinamide) in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, **1952**, *65*, 523-546.
- ¹⁴⁷ **Zhang, Y., Mitchison, D.** The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **2003**, *7* (1), 6-21.
- ¹⁴⁸ **Zhang, Y., Scorpio, A., Nikaido, H., Sun, Z.** Role of acid pH and deficient efflux of pyrazinoic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J. Bacteriol.*, **1999**, *181*, 2044-2049.
- ¹⁴⁹ **Zhang, Y., Wade, M.M., Scorpio, A. Zhang, H., Sun, Z.** Mode of action of pyrazinamide: disruption of *Mycobacterium tuberculosis* membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *52*, 790-795.
- ¹⁵⁰ **Kaim, G., Dimroth, P.** ATP synthesis by the F1Fo ATP synthase of *Escherichia coli* is obligatorily dependent on the electric potential. *FEBS Lett.*, **1998**, *434*, 57-60.
- ¹⁵¹ **Poehlsgaard, J., Douthwaite, S.** The bacterial ribosome as a target for antibiotics. *Nature Rev. Microbiol.*, **2005**, *3*, 870-881.
- ¹⁵² **Ramakrishnan, V.** Ribosome structure and the mechanism of translation. *Cell*, **2002**, *108*, 557-572.
- ¹⁵³ **Balch, W.E., Pollard, T.D.** Synthèse et repliement des protéines dans le cytoplasme. In *Biologie cellulaire*, Rouquette, M.-J., Trémeaux, A. (Ed.), ISBN : 2-842999-571-6, Elsevier, 2004.
- ¹⁵⁴ **Spahn, C.M.T., Prescott, C.D.** Throwing a spanner in the works: antibiotics and the translation apparatus. *J. Mol. Med.*, **1996**, *74*, 423-439.
- ¹⁵⁵ **Begg, E.J., Barclay, M.L.** Aminoglycosides--50 years on. *Brit. J. Pharmacol.*, **1995**, *39*, 597-603.
- ¹⁵⁶ **Kawaguchi, H., Naito, T., Nakagawa, S., Fujisawa, K.-E.** BB-K 8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiot.*, **1972**, *25*, 695-708.
- ¹⁵⁷ **Shaila, M.S., Gopinathan, K.P., Ramakrishnan, T.** Protein synthesis in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv and the effect of streptomycin in streptomycin-susceptible and -resistant strains. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1973**, *4*, 205-213.
- ¹⁵⁸ **Moazed, D. Noller, H.F.** Interaction of antibiotics with functional sites in 16S ribosomal RNA. *Nature*, **1987**, *327*, 389-394.
- ¹⁵⁹ **Wong, S.Y., Lee, J.S., Kwak, H.K., Via, L.E., Boshoff, H.I.M., Barry, C.B.3rd.** Mutations in gidB confer low-level streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2011**, *55*, 2515-2522.
- ¹⁶⁰ **Allen, B.W., Mitchison, D.A., Chan, Y.C., Yew, W.W., Allan, W.G., Girling, D.J.** Amikacin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, **1983**, *64*, 111-118

- ¹⁶¹ **McClatchy, J.K., Kanes, W., Davidson, D.T., Moulding, T.S.** Cross-resistance in *M. tuberculosis* to kanamycin, capreomycin and viomycin. *Tubercle*, **1977**, *58*, 29-34.
- ¹⁶² **Herr, E.B., Haney, M.E., Pittenger, G.E.** Isolation and characterization of a new peptide antibiotic. *Proc. Indiana Acad. Sci.*, **1959**, *69*, 134.
- ¹⁶³ **Johansen, S.K., Maus, C.E., Plikaytis, B.B., Douthwaite, S.** Capreomycin binds across the ribosomal subunit interface using tlyA-encoded 2'-O-methylations in 16S and 23S rRNAs. *Mol. Cell*, **2006**, *23*, 173-182.
- ¹⁶⁴ **Schuwirth, B.S., Borovinskaya, M.A., Hau, C.W., Zhang, W., Vila-Sanjurjo, A., Holton, J.M., Doudna Cate, J.H.** Structures of the bacterial ribosome at 3.5 Å resolution. *Science*, **2005**, *310*, 827-834.
- ¹⁶⁵ **Clancy, S.** RNA transcription by RNA polymerase: prokaryotes vs eukaryotes. *Nature Education*, **2008**, *1*, 1.
- ¹⁶⁶ **Zhang, G., Campbell, E.A., Minakhin, L., Richter, C., Severinov, K., Darst, S.A.** Crystal structure of *Thermus aquaticus* core RNA polymerase at 3.3 Å resolution. *Cell*, **1999**, *98*, 811-824.
- ¹⁶⁷ **Rodrigue, S., Provvedi, R., Jacques, P.-E., Gaudreau, L., Manganelli, R.** The sigma factors of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiol. Rev.*, **2006**, *30*, 926-941.
- ¹⁶⁸ **Mehra, S., Kaushal, D.** Functional genomics reveals extended roles of the *Mycobacterium tuberculosis* stress response factor sigmaH. *J. Bacteriol.*, **2009**, *191*, 3965-3980.
- ¹⁶⁹ **Ebright, R.H.** RNA polymerase: structural similarities between bacterial RNA polymerase and eukaryotic RNA polymerase II. *J. Mol. Biol.*, **2000**, *304*, 687-698.
- ¹⁷⁰ **Pollard, T.D., Earnshaw, W.C.** Phase S et réplication de l'ADN. In *Biologie cellulaire*, Rouquette, M.-J., Trémeaux, A. (Ed.), ISBN : 2-842999-571-6, Elsevier, 2004.
- ¹⁷¹ **Mott, M.L., Berger, J.M.** DNA replication initiation: mechanisms and regulation in bacteria. *Nature Rev. Microbiol.*, **2007**, *5*, 343-354.
- ¹⁷² **Gellert, M.** DNA topoisomerases. *Ann. Rev. Biochem.*, **1981**, *50*, 879-910.
- ¹⁷³ <http://www.genome.jp/kegg/pathway/ko/ko03030.html> (accédé le 16 mars 2013)
- ¹⁷⁴ **Aristoff, P.A., Garcia, G.A., Kirchoff, P.D., Showalter, H.D.H.** Rifamycins--obstacles and opportunities. *Tuberculosis*, **2010**, *90*, 94-118.
- ¹⁷⁵ **Campbell, E.A., Kozheva, N., Mustaev, A., Murakami, K., Nair, S., Goldfarb, A., Darst, S.A.** Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*, **2001**, *104*, 901-912.
- ¹⁷⁶ **Billington, O.J., McHugh, T.D., Gillespie, S.H.** Physiological cost of rifampin resistance induced in vitro in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999**, *43*, 1866-1869.
- ¹⁷⁷ **Finch, C.K., Chrisman, C.R., Baciewicz, A.M., elf, T.H.** Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. *Arch. Intern. Med.*, **2002**, *162*, 985-992.
- ¹⁷⁸ **Wolfson, J.S., Hooper, D.C.** The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1985**, *28*(4), 581-586.
- ¹⁷⁹ **Hooper, D.C.** Mechanisms of Action of Antimicrobials: Focus on Fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.*, **2001**, *32*(S1), S9-S15.
- ¹⁸⁰ **Wentzell, L.M., Maxwell, A.** The complex of DNA gyrase and quinolone drugs on DNA forms a barrier to the T7 DNA polymerase replication complex. *J. Mol. Biol.*, **2000**, *304*, 779-791.
- ¹⁸¹ **Alangaden, G.J., Manavathu, E.K., Vakulenko, S.B., Zvonok, N.M., Lerner, S.A.** Characterization of fluoroquinolone-resistant mutant strains of *Mycobacterium tuberculosis* selected in the laboratory and isolated from patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1995**, *39*, 1700-1703.
- ¹⁸² **Neff, M.** ATS, CDC, and IDSA update recommendations on the treatment of tuberculosis. *Am. Fam. Phys.*, **2003**, *68*, 1854-1862.
- ¹⁸³ **Poole, G., Stradling, P., Worlledge, S.** Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. *Br. Med. J.*, **1971**, *5770*, 343-347.

- ¹⁸⁴ WHO. Tuberculosis MDR-TB & XDR-TB 2011 progress report. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, **2011**. http://www.who.int/tb/challenges/mdr/factsheet_mdr_progress_march2011.pdf (accédé le 16 mars 2013).
- ¹⁸⁵ Arménie, Azerbaïdjan, Bangladesh, Biélorussie, Bulgarie, Chine, RD Congo, Estonie, Ethiopie, Géorgie, Inde, Indonésie, Kazakhstan, Kirghizistan, Lettonie, Lituanie, Myanmar, Nigéria, Pakistan, Philippines, Moldavie, Russie, Afrique du Sud, Tadjikistan, Ukraine, Ouzbékistan, Vietnam.
- ¹⁸⁶ <http://www.newtbdugs.org/pipeline.php> (accédé le 15 octobre 2012)
- ¹⁸⁷ Barry, C.E.3rd, Blanchard, J.S. The chemical biology of new drugs in the development for tuberculosis. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, *14*, 456-466.
- ¹⁸⁸ Lee, R.E., Protopopova, M., Crooks, E., Slayden, R.A., Terrot, M., Barry, C.E.3rd. Combinatorial lead optimization of [1,2]-diamines based on ethambutol as potential antituberculosis preclinical candidates. *J. Comb. Chem.*, **2003**, *5*, 172-187.
- ¹⁸⁹ Protopopova, M., Hanrahan, C., Nikonenko, B., Samala, R., Chen, P., Gearhart, J., Einck, L., Nacy, C.A. Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1,2-ethylenediamines. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2005**, *56*, 968-974.
- ¹⁹⁰ Boshoff, H.I.M., Myers, T.G., Copp, B.R., McNeil, M.R., Wilson, M.A., Barry, C.E.3rd. The transcriptional responses of Mycobacterium tuberculosis to inhibitors of metabolism: novel insights into drug mechanisms of action. *J. Biol. Chem.*, **2004**, *279*, 40174-40184.
- ¹⁹¹ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01218217> (accédé le 15 octobre 2012).
- ¹⁹² Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Göhlmann, H.W.H., Neefs, J.-M., Winkler, H., Van Gestel, J., Timmerman, P., Zhu, M., Lee, E., Williams, P., de Chaffoy, D., Huitric, E., Hoffner, S., Cambau, E., Truffot-Pernot, C., Lounis, N., Jarlier, V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. *Science*, **2005**, *307*, 223-227.
- ¹⁹³ Haagsma, A.C., Abdillahi-Ibrahim, R., Wagner, M.J., Krab, K., Vergauwen, K., Guillemont, J., Andries, K., Lill, H., Koul, A., Bald, D. Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase compared with that towards the eukaryotic homologue. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2009**, *53*, 1290-1292.
- ¹⁹⁴ Huitric, E., Verhasselt, P., Koul, A., Hoffner, S., Andersson, D.I. Rates and mechanisms of resistance development in Mycobacterium tuberculosis to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2010**, *54*, 1022-1028.
- ¹⁹⁵ Diacon, A.H., Pym, A., Grobusch, M., Patientia, R., Page-Shipp, L., Pistorius, C., Krause, R., Bogoshi, M., Churchyard, G., Venter, A., Allen, J., Palomino, J.C., De Marez, T., van Heeswijk, R.P., Lounis, N., Meyvisch, P., Verbeeck, J., Parys, W., de Beule, K., Andries, K., McNeeley, D.F. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, **2009**, *360*, 2397-2405.
- ¹⁹⁶ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01600963> (accédé le 16 mars 2013).
- ¹⁹⁷ Makarov, V., Manina, G., Mikusova, K., Möllmann, U., Ryabova, O., Saint-Joanis, B., Dhar, N., Pasca, M.R., Buroni, S., Lucarelli, A.P., Milano, A., De Rossi, E., Belanova, M., Bobovska, A., Dianiskova, P., Kordulakova, J., Sala, C., Fullham, E., Schneider, P., McKinney, J.D., Brodin, P., Christophe, T., Waddell, S., Butcher, P., Albrethsen, J., Rosenkrands, I., Brosch, R., Nandi, V., Bharath, S., Gaonkar, S., Shandil, R.K., Balasubramanian, V., Balganes, T., Tyagi, S., Grosset, J., Riccardi, G., Cole, S.T. Benzothiazinones kill Mycobacterium tuberculosis by blocking arabinan synthesis. *Science*, **2009**, *324*, 801-804.
- ¹⁹⁸ Alcalá, L., Ruiz-Serrano, M.J., Pérez-Fernandez Turégano C., de Viedma, D.G., Diaz-Infantes M., Marin-Arriaza M., Bouza, E. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2003**, *47*, 416-417.
- ¹⁹⁹ Hilleman, D., Rüscher-Gerdes, S., Richter, E. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2008**, *52*, 800-801.
- ²⁰⁰ Fortùn, J., Martín-Dávila, P., Navas, E., Pérez-Elias, M.J., Cobo, J., Tato, M., De la Pedrosa, E.G.G., Gomez-Mampaso, E., Moreno, S. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2005**, *56*, 180-185.
- ²⁰¹ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00727844> (accédé le 15 octobre 2012).

- ²⁰² Cynamon, M.H., Klemens, S.P., Sharpe, C.A., Chase, S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1999**, *43*, 1189-1191.
- ²⁰³ Wallis, R.S., Jakubiec, W.M., Kumar, V., Silvia, A.M., Paige, D., Dimitrova, D., Li, X., Ladutko, L., Campbell, S., Friedland, G., Mitton-Fry, M., Miller, P.F. Pharmacokinetics and whole-blood bactericidal activity against *Mycobacterium tuberculosis* of single doses of PNU-100480 in healthy volunteers. *J. Infect. Dis.*, **2010**, *202*, 745-751.
- ²⁰⁴ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01225640> (accédé le 15 octobre 2012).
- ²⁰⁵ <http://www.newtdrugs.org/downloads/meetings/annual2011/presentations/WGND-07-BSubramanian-AZD5847.pdf> (accédé le 15 octobre 2012).
- ²⁰⁶ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01516203> (accédé le 15 octobre 2012)
- ²⁰⁷ Ashtekar, D.R., Costa-Perira, R., Nagrajan, K., Vishvanathan, N., Bhat, A.D., Rittel, W. In vitro and in vivo activities of the nitroimidazole CGI 17341 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993**, *37*, 183-186.
- ²⁰⁸ Stover, C.K., Warrenner, P., VanDevanter, D.R., Sherman, D.R., Arain, T.M., Langhorne, M.H., Anderson, S.W., Towell, J.A., Yuan, Y., McMurray, D.N., Kreiswirth, B.N., Barry, C.E.^{3rd}, Baker, W.R. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*, **2000**, *405*, 962-966.
- ²⁰⁹ Manjunatha, U., Boshoff, H.I.M., Barry, C.E.^{3rd}. The mechanism of action of PA-824: Novel insights from transcriptional profiling. *Commun. Integr. Biol.* **2009**, *2*, 215-218.
- ²¹⁰ Manjunatha, U.H, Boshohoff, H., Dowd, C.S., Zhang, L., Albert, T.J., Norton, J.E., Daniels, L., Dick, Pang, S.S., Barry, C.E.^{3rd}. Identification of a nitroimidazo-oxazine-specific protein involved in PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, *103*, 431-436.
- ²¹¹ Singh, R., Manjunatha, U., Boshoff, H.I.M., Ha, Y.H., Niyomattanakit, P., Ledwidge, R., Dowd, C.S., Lee, I.Y., Kim, P., Zhang, L., Keller, T.H., Jiricek, J., Barry, C.E.^{3rd}. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science*, **2008**, *322*, 1392-1395.
- ²¹² MacMicking, J.D., North, R.J., LaCourse, R., Mudgett, J.S., Shah, S.K., Nathan, C.F. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, *94*, 5243-5248.
- ²¹³ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00944021> (accédé le 15 octobre 2012).
- ²¹⁴ a) Sasaki, H., Haragushi, Y., Itotani, M., Kuroda, H., Hashizume, H., Tomishige, T., Kawasaki, M., Matsumoto, M., Komatsu, M., Tsubouchi, H. Synthesis and antituberculosis activity of a novel series of optically active 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazoles. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 7854-7860. b) Matsumoto, M., Hashizume, H., Tomishige, T., Kawasaki, M., Tsubouchi, H., Sasaki, H., Shimokawa, Y., Komatsu, M. OPC-67683, a nitro-dihydroimidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLoS Med.*, **2006**, *3*, 2131-2144.
- ²¹⁵ Gler, M.T., Skripconoka, V., Sanchez-Garavito, E., Xiao, H., Cabrera-Rivero, J.L., Vargas-Vasquez, V.E., Gao, M., Awad, M., Park, S.K., Shim, T.S., Suh, G.Y., Danilovits, M., Ogata, H., Kurve, A., Chang, J., Suzuki, K., Tupasi, T., Koh, W.J., Seaworth, B., Geiter, L.J., Wells, C.D. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Eng. J. Med.*, **2012**, *366*, 2151-2160.
- ²¹⁶ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670> (accédé le 15 octobre 2012).
- ²¹⁷ Blaser, A., Palmer, B.D., Sutherland, H.S., Kmentova, I., Franzblau, S.G., Wan, B., Ma, Z., Thompson, A.M., Denny, W.M. Structure-activity relationships for amide-, carbamate-, and urea-linked analogues of the tuberculosis drug (6S)-2-nitro-6-[[4-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy]-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazine (PA-824). *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 312-326.
- ²¹⁸ Kmentova, I., Sutherland, H.S., Palmer, B.D., Blaser, A., Franzblau, S.G., Wan, B., Wang, Y., Ma, Z., Denny, W.M., Thompson, A.M. Synthesis and structure-activity relationships of aza- and aiazabiphenyl analogues of the antitubercular drug (6S)-2-nitro-6-[[4-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy]-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazine (PA-824). *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 8421-8439.

- ²¹⁹ Kumar, K.S., Rambabu, D., Sandra, S., Kapavarapu, R., Krishna, G.R., Rao, M.V.B., Chatti, K., Reddy, C.M., Misra, P., Pal, M. AlCl₃ induced (hetero)arylation of 2,3-dichloroquinoxaline: a one-pot synthesis of mono/disubstituted quinoxalines as potential antitubercular agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 1711-1722.
- ²²⁰ Gobis, K., Foks, H., Bojanowski, K., Augustynowicz-Kopec, E. Synthesis of novel 3-cyclohexylpropanoic acid-derived nitrogen heterocyclic compounds and their evaluation for tuberculostatic activity. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *20*, 137-144.
- ²²¹ Klimešová, V., Kočí, J., Pour, M., Stachel, J., Waisser, K., Kaustová, J. Synthesis and preliminary evaluation of benzimidazole derivatives as antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 409-418.
- ²²² Klimešová, V., Kočí, J., Waisser, K., Kaustová, J. New benzimidazole derivatives as antimycobacterial agents. *II Farmaco*, **2002**, *57*, 259-265.
- ²²³ Foks, H., Pancechowska-Ksepko, D., Kuzmierkiewicz, W., Zwolska, Z., Augustynowicz-Kopec, E., Janowiec, M. Synthesis and tuberculostatic activity of new benzimidazole derivatives. *Chem. Heterocyc. Compd.*, **2006**, *42*, 611-614.
- ²²⁴ Gobis, K., Foks, H., Bojanowski, K., Augustynowicz-Kopec, E., Napiórkowska, A. Synthesis of novel 3-cyclohexylpropanoic acid-derived nitrogen heterocyclic compounds and their evaluation for tuberculostatic activity. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 137-144.
- ²²⁵ Moura, K.C.G., Carneiro, P.F., Pinto, M.C.F.R., da Silva, J.A., Malta, V.R.S., de Simone, C.A., Dias, G.G., Jardim, G.A.M., Coelho, T.S., da Silva, P.E.A., da Silva, E.N.Jr. 1,3-Azoles from ortho-naphthoquinones: synthesis of aryl substituted imidazoles and oxazoles and their potent activity against Mycobacterium tuberculosis. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 6482-6488.
- ²²⁶ Coehlo, T.S., Silva, R.S.F., Pinto, A.V., Pinto, M.C.F.R., Scaini, C.J., Moura, K.C.G., da Silva, P.A. Activity of β -lapachone derivatives against rifampicin-susceptible and -resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis*, **2010**, *90*, 293-297.
- ²²⁷ Harth, G., Horwitz, M.A. Inhibition of Mycobacterium tuberculosis glutamine synthetase as a novel antibiotic strategy against tuberculosis: demonstration of efficacy in vivo. *Infect. Immun.*, **2003**, *71*, 456-464.
- ²²⁸ Odell, L.R., Nilsson, M.T., Gising, J., Lagerlund, O., Muthas, D., Nordqvist, A., Karlén, A., Larhed, M. Functionalized 3-amino-imidazo[1,2-a]pyridines: a novel class of drug-like Mycobacterium tuberculosis glutamine synthetase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 4790-4793.
- ²²⁹ Moraski, G.C., Markley, L.D., Hipskind, P.A., Boshoff, H., Cho, S., Franzblau, S.G., Miller, M.J. Advent of imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamides with potent multi- and extended drug resistant antituberculosis activity. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2011**, *2*, 466-470.
- ²³⁰ Katritzky, A.R., Xu, Y.,-J., Tu, H. Regiospecific synthesis of 3-substituted imidazo[1,2-a]pyridines, imidazo[1,2-a]pyrimidines, and imidazo[1,2-c]pyrimidine. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4935-4937.
- ²³¹ Kolavi, G., Hegde, V., Khazi, I.A., Gadad, P. Synthesis and evaluation of antitubercular activity of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 3069-3080.
- ²³² Gadad, A.K., Noolvi, M.N., Karpoornath, R.V. Synthesis and anti-tubercular activity of a series of 2-sulfonamido/trifluoromethyl-6-substituted imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 5651-5659.
- ²³³ Gadad, A.K., Mahajanshetti, C.S., Nimbalkar, S., Raichurkar, A. Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhydrazone/thiocyanato-6-arylimidazo[2,1-b]-1,3, 4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 853-857.
- ²³⁴ Alegaon, S.G., Alagawadi, K.R., Sonkusare, P.V., Chaudhary, S.M., Dadwe, D.H., Shah, A.S. Novel imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole carrying rhodanine-3-acetic acid as potential antitubercular agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 1917-1921.
- ²³⁵ Palkar, M.B., Noolvi, M.N., Maddi, V.S., Ghatole, M., Nargund, L.G. Synthesis, spectral studies and biological evaluation of a novel series of 2-substituted-5,6-diarylsubstituted imidazo(2,1-b)-1,3,4-thiadiazole derivatives as possible anti-tubercular agents. *Med. Chem. Res.*, **2012**, *21*, 1313-1321.

- ²³⁶ Sanna, P., Carta, A., Nikookar, M.E.R. Synthesis and antitubercular activity of 3-aryl substituted-2-[1H(2H)benzotriazol-1(2)-yl]acrylonitriles. *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 535-543.
- ²³⁷ Carta, A., Palomba, M., Paglietti, G., Molicotti, P., Paglietti, B., Cannas, S., Zanetti, S. [1,2,3]Triazolo[4,5-h]quinolones. A new class of potent antitubercular agents against multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis strains. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 4791-4794.
- ²³⁸ Dubey, A., Srivastava, S.K., Srivastava, S.D. Conventional and microwave assisted synthesis of 2-oxo-4-substituted aryl-azetidine derivatives of benzotriazole: a new class of biological compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 569-573.
- ²³⁹ Dixit, P.P., Patil, V.J., Nair, P.S., Jain, S., Sinha, N., Arora, S.K. Synthesis of 1-[3-(4-benzotriazol-1/2-yl-3-fluorophenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-3-substituted-thiourea derivatives as antituberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 423-428.
- ²⁴⁰ Miethke, M., Marahiel, M.A. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2007**, *71*, 413-451.
- ²⁴¹ Ferreras, J.A., Ryu, J.-S., Di Lello, F., Tan, D.S., Quadri, L.E.N. Small-molecule inhibition of siderophore biosynthesis in Mycobacterium tuberculosis and Yersinia pestis. *Nature Chem. Biol.*, **2005**, *1*, 29-32.
- ²⁴² Somu, R.V., Boshoff, H., Qiao, C., Bennett, E.M., Barry, C.E.3rd, Aldrich, C.C. Rationally designed nucleoside antibiotics that inhibit siderophore biosynthesis of Mycobacterium tuberculosis. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 31-34.
- ²⁴³ Neres, J., Labello, N.P., Somu, R.V., Boshoff, H.I., Wilson, D.J., Vannada, J., Chen, L., Barry, C.E.3rd, Bennett, E.M., Aldrich, C.C. Inhibition of siderophore biosynthesis in Mycobacterium tuberculosis with nucleoside bisubstrate analogues: structure-activity relationships of the nucleobase domain of 5'-O-[N-(salicyl)sulfamoyl]adenosine. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 5349-5370.
- ²⁴⁴ Bakkestuen, A.K., Gundersen, L.-L., Langli, G., Liu, F., Nolsøe, J.M.J. 9-Benzylpurines with inhibitory activity against Mycobacterium tuberculosis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1207-1210.
- ²⁴⁵ Orme, I., Secrist, J., Anathan, S., Kwong, C., Maddry, J., Reynolds, R., Poeffenberger, A., Michael, M., Miller, L., Krahenbuh, J., Adams, L., Biswas, A., Franzblau, S., Rouse, D., Winfield, D., Brooks, J. Search for new drugs for treatment of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2001**, *45*, 1943-1946.
- ²⁴⁶ Gundersen, L.-L., Nissen-Meyer, J., Spilsberg, B. Synthesis and antimycobacterial activity of 6-aryl-purines: the requirements for the N-9 substituent in active antimycobacterial purines. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1383-1386.
- ²⁴⁷ Bakkestuen, A.K., Gundersen, L.-L., Utenova, B.T. Synthesis, biological activity, and SAR of antimycobacterial 9-aryl-, 9-arylsulfonyl-, and 9-benzyl-6-(2-furyl)purines. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 2710-2723.
- ²⁴⁸ Brændvang, M., Gundersen, L.-L. Synthesis, biological activity, and SAR of antimycobacterial 2- and 8-substituted 6-(2-furyl)-9-(p-methoxybenzyl)purines. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 7144-7165.
- ²⁴⁹ Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A., Supuran, C.T. Antimycobacterial activity of 9-sulfonylated/sulfonylated-6-mercaptapurine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 1675-1678.
- ²⁵⁰ Pathak, A.K., Pathak, V., Seitz, L.E., Suling, W.J., Reynolds, R.C. Antimycobacterial agents. 1. Thio analogues of purine. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 273-276.
- ²⁵¹ Abdel-Rahman, H.M., El-Koussi, N.A., Hassan, H.Y. Fluorinated 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylic acid derivatives as antimycobacterial agents. *Arch. Pharm.*, **2009**, *342*, 94-99.
- ²⁵² Mohamed, B.G., Hussein, M.A., Abdel-Alim, A.-A.M., Hashem, M. Synthesis and antimicrobial activity of some new 1-alkyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazole derivatives. *Arch. Pharm. Res.*, **2006**, *29*, 26-33.
- ²⁵³ Suresh Kumar, G.V., Rajendraprasad, Y., Mallikarjuna, B.P., Chandrashekar, S.M., Kistayya, C. Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 2063-2074.
- ²⁵⁴ Mallikarjuna, B.P., Sastry, B.S., Suresh Kumar, G.V., Rajendraprasad, Y., Chandrashekar, S.M., Sathisha, K. Synthesis of new 4-isopropylthiazole hydrazide analogs and some derived clubbed triazole, oxadiazole ring systems-a novel class of potential antibacterial, antifungal and antitubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 4739-4746.

- ²⁵⁵ Kazmierski, W.M., Hamatake, R., Duan, M., Wright, L.L., Smith, G.K., Jarvest, R.L., Ji, J.-J., Cooper, J.P., Tallant, M.D., Crosby, R.M., Creech, K., Wang, A., Li, X., Zhang, S., Zhang, Y.-K., Liu, Y., Ding, C.Z., Zhou, Y., Plattner, J.J., Baker, S.J., Bu, W., Liu, L. Discovery of novel urea-based hepatitis C protease inhibitors with high potency against protease-inhibitor-resistant mutants. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 3021-3026.
- ²⁵⁶ Suresh Kumar, G.V., Rajendra Prasad, Y., Mallikarjuna, B.P., Chandrashekar, S.M. Synthesis and pharmacological evaluation of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 5120-5129.
- ²⁵⁷ De, P., Koumba Yoya, G., Constant, P., Bedos-Belval, F., Duran, H., Saffon, N., Daffé, M., Baltas, M. Design, synthesis, and biological evaluation of new cinnamic derivatives as antituberculosis agents. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 1449-1461.
- ²⁵⁸ De, P., Baltas, M., Lamoral-Theys, D., Bruyère, C., Kiss, R., Bedos-Belval, F., Saffon, N. Synthesis and anticancer activity evaluation of 2(4-alkoxyphenyl)cyclopropyl hydrazides and triazolo phthalazines. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2537-2548.
- ²⁵⁹ Corey, E.J., Caykovsky, M. Dimethyloxosulfonium methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and dimethylsulfonium methylide ((CH₃)₂SCH₂), formation and application to organic synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1353-1364.
- ²⁶⁰ a) Burke, M.D., Schreiber, S.L. A planning strategy for diversity-oriented synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 46-58. b) Schreiber, S.L. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science*, **2000**, *287*, 1964-1969.
- ²⁶¹ a) Moseley, J.D., Kappe, C.O. A critical assessment of the greenness and energy efficiency of microwave-assisted organic synthesis. *Green Chem.*, **2011**, *13*, 794-806. b) Strauss, C.R., Rooney, D.W. Accounting for clean, fast and high yielding reactions under microwave conditions. *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1340-1344. c) Loupy, A. (Ed) *Microwaves in Organic Synthesis (2 volumes)*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**. d) Kappe, C.O., Stadler, A. (Eds) *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. e) Tierney, J.P., Lidström, P. (Eds) *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Blackwell Publishing Ltd, Oxford, **2005**. f) De la Hoz, A., Diaz-Ortiz, A., Moerno, A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 164-178.
- ²⁶² Kappe, C.O., Pieber, B., Dallinger, D. Microwave effects in organic synthesis: myth or reality? *Angew. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 1088-1094.
- ²⁶³ Menendez, C., Chollet, A., Rodriguez, F., Inard, C., Pasca, M.R., Lherbet, C., Baltas, M. Chemical synthesis and biological evaluation of triazole derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *52*, 275-283.
- ²⁶⁴ Crick, D.C., Schulbach, M.C., Zink, E.E., Macchia, M., Barontini, S., Besra, G.S., Brennan, P.J. Polyphenyl phosphate biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium smegmatis*. *J. Bacteriol.*, **2000**, *182*, 5771-5778.
- ²⁶⁵ Schulbach M.C., Mahabrata, S., Macchia, M., Barontini, S., Papi, C., Minutolo, F., Bertini, S., Brennan, P.J., Crick, D.C. Purification, enzymatic characterization, and inhibition of the Z-farnesyl diphosphate synthase from *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Biol. Chem.*, **2001**, *276*, 11624-11630.
- ²⁶⁶ Eastman, R.T., Buckner, F.S., Yokoyama, K., Gelb, G.H., Van Voohris, W.C. Thematic review series: lipid posttranslational modifications. Fighting parasitic disease by blocking protein farnesylation. *J. Lipid Res.*, **2006**, *47*, 233-240.
- ²⁶⁷ a) Törinösi, M., Kolonits, P., Fekete, J., Novak, L. Rearrangement of aryl geranyl ethers. *Synth. Commun.*, **2012**, *42*, 3187-3199. b) Schobert, R., Siegfried, S., Gordon, G., Mulholland, D., Neuwenhuyzen, M. Abnormal Claisen rearrangements of tetronates and stereoselective ring opening of intermediate spirocyclopropanes. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4561-4564.
- ²⁶⁸ McCarthy, A.L., O'Callaghan, Y.C., Piggott, C.O., FitzGerald, R.J., O'Brien, N.M. Brewers' spent grain; bioactivity of phenolic component, its role in animal nutrition and potential for incorporation in functional foods: a review. *Proc. Nutr. Soc.*, **2006**, 1-9.

- ²⁶⁹ Nagasaka, R., Chotimarkorn, C., Shafiqul, I.M., Hori, M., Ozaki, H., Ushio, H. Anti-inflammatory effects of hydroxycinnamic acid derivatives. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2007**, *358*, 615-619.
- ²⁷⁰ Yang, C.S., Landau, J.M., Huang, M.-T., Newmark, H.L. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu. Rev. Nutr.*, **2001**, *21*, 381-406.
- ²⁷¹ Manach, C., Mazur, A., Scalbert, A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr. Opin. Lipidol.*, **2005**, *16*, 77-84.
- ²⁷² Steenken, W.Jr., Gardner, L.U. History of H37 strain of tubercle bacillus. *Am. Rev. Tuberc.*, **1946**, *54*, 62-66.
- ²⁷³ Bifani, P., Moghazeh, S., Shopsis, B., Driscoll, J., Ravikovitch, A., Kreiswirth, B.N. Molecular characterization of Mycobacterium tuberculosis H37Rv/Ra variants: distinguishing the mycobacterial laboratory strain. *J. Clin. Microbiol.* **2000**, *38*, 3200-3204.
- ²⁷⁴ Cole, S.T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S.V., Eiglmeier, K., Gas, S., Barry, C.E.3rd, Tekaiia, F., Badcock, K., Basham, D., Brown, D., Chillingworth, T., Connor, R., Davies, R., Devlin, K., Feltwell, T., Gentles, S., Hamlin, N., Holroyd, S., Hornsby, T., Jagels, K., Krogh, A., McLean, J., Moule, S., Murphy, L., Oliver, K., Osborne, J., Quail, M.A., Rajandream, M.-A., Rogers, J., Rutter, S., Seeger, K., Skelton, J., Squares, R., Squares, S., Sulston, J.E., Taylor, K., Withehead, S., Barell, B.G. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature*, **1998**, *393*, 537-544.
- ²⁷⁵ Laval, F., Haites, R., Movahedzadeh, F., Lemassu, A., Wong, C.Y., Stoker, N., Billman-Jacobe, H., Daffé, M. Investigating the function of the putative mycolic acid methyltransferase UmaA: divergence between the Mycobacterium smegmatis and Mycobacterium tuberculosis proteins. *J. Biol. Chem.*, **2008**, *283*, 1419-1427.
- ²⁷⁶ Lipinsky, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **1997**, *23*, 3-25.
- ²⁷⁷ Zhang, D., Lu, Y., Liu, K., Liu, B., Wang, J., Zhang, G., Zhang, H., Liu, Y., Wang, B., Zheng, M., Fu, L., Hou, Y., Gong, N., Lv, Y., Li, C., Cooper, C.B., Upton, A.M., Yin, D., Ma, Z., Huang, H. Identification of less lipophilic riminophenazine derivatives for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 8409-8417.
- ²⁷⁸ Weber, W.W., Hein, D.W. N-acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol. Rev.*, **1985**, *37*, 25-79.
- ²⁷⁹ Payton, M., Auty, R., Delgoda, R., Everett, M., Sim, E. Cloning and characterization of arylamine N-acetyltransferase genes from Mycobacterium smegmatis and Mycobacterium tuberculosis: increased expression results in isoniazid resistance. *J. Bacteriol.*, **1999**, *181*, 1343-1347.
- ²⁸⁰ Bhakta, S., Besra, G.S., Upton, A.M., Parish, T., Sholto-Douglas-Vernon, C., Gibson, K.J.C., Knutton, S., Gordon, S., da Silva, R.P., Anderton, M.C., Sim, E. Arylamine N-acetyltransferase is required for synthesis of mycolic acids and complex lipids in Mycobacterium bovis BCG and represents a novel drug target. *J. Exp. Med.*, **2004**, *199*, 1191-1199.
- ²⁸¹ Westwood, I.M., Bhakta, S., Russell, A.J., Fullham, E., Anderton, M.C., Kawamura, A., Mulvaney, A.W., Vickers, R.J., Bhowruth, V., Besra, G.S., Lalvani, A., Davies, S.G., Sim, E. Identification of arylamine N-acetyltransferase inhibitors as an approach towards novel anti-tuberculars. *Protein & Cell*, **2010**, *1*, 82-95.
- ²⁸² Abuhammad, A.M., Lowe, E.D., Fullam, E., Noble, M., Garman, E.F., Sim, E. Probing the architecture of the Mycobacterium marinum arylamine N-acetyltransferase active site. *Protein & Cell*, **2010**, *1*, 384-392.
- ²⁸³ Zak, S.B., Gillerman, T.G., Karliner, J., Lukas, G. Identification of two new metabolites of hydralazine from human urine. *J. Med. Chem.*, **1974**, *17*, 381-382.
- ²⁸⁴ Luria, S.E., Delbrück, M. Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. *Genetics*, **1943**, *28*, 491-511.
- ²⁸⁵ Meier, A., Kirschner, P., Bange, F.C., Vogel, U., Böttger, E.C. Genetic alterations in streptomycin-resistant Mycobacterium tuberculosis: mapping of mutations conferring resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1994**, *38*, 228-233.

- ²⁸⁶ **Morlock, G.P., Plikaytis, B.B., Crawford, J.T.** Characterization of spontaneous, *in vitro*-selected, rifampin-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000**, *44*, 3298-3301.
- ²⁸⁷ **Sanger, F., Nicklen, S., Coulson, A.R.** DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1977**, *74*, 5463-5467.
- ²⁸⁸ **Lusis, A.J.** Atherosclerosis. *Nature*, **2000**, *407*, 233-241.
- ²⁸⁹ **Ambrosi, P., Rolland, P., Garçon, D.** Homocysteine, a risk factor of atherosclerosis. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* **1996**, *89*, 1667-1671.
- ²⁹⁰ **Vindis, C., Escargueil-Blanc, I., Uchida, K., Elbaz, M., Salvayre, R., Nègre-Salvayre, A.** Lipid oxidation products and oxidized low-density lipoproteins impair platelet-derived growth factor receptor activity in smooth muscle cells: implication in atherosclerosis. *Redox. Rep.*, **2007**, *12*, 96-100.
- ²⁹¹ **Abdelouahed, K.** Molecular mechanisms of the protective effect of vitamin E against atherosclerosis. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **2002**, *80*, 662-669.
- ²⁹² **Steinberg, D., Witztum, J.L.** Lipoproteins and atherogenesis. Current concepts. *J. Am. Med. Assoc.*, **1990**, *264*, 3047-3052.
- ²⁹³ **Nègre-Salvayre, A., Coatrieux, C., Ingueneau, C., Salvayre, R.** Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Brit. J. Pharmacol.*, **2008**, *153*, 6-20.
- ²⁹⁴ **Zarkovic N.** 4-Hydroxynonenal as a bioactive marker of pathophysiological processes. *Mol. Aspects Med.*, **2003**, *24*, 281-291.
- ²⁹⁵ **Lyons, T.J., Silvestri, G., Dunn, J.A., Dyer, D.G., Baynes, J.W.** Role of glycation in modification of lens crystallins in diabetic and nondiabetic senile cataracts. *Diabetes*, **1991**, *40*, 1010-1015.
- ²⁹⁶ **Zarkovic, N., Ilic, Z., Jurin, M., Schaur, R.J., Puhl, H., Esterbauer, H.** Stimulation of HeLa cell growth by physiological concentrations of 4-hydroxynonenal. *Cell Biochem. Funct.*, **1993**, *11*, 279-286.
- ²⁹⁷ a) **Arranz, S., Chiva-Blanch, G., Valderas-Martinez, P., Medina-Remón, A., Lamuela-Raventós, R.M., Estruch, R.** Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*, **2012**, *4*, 759-781. b) **Rajan, P., Vedernikova, I., Cos, P., Vanden Berghe, D., Augustyns, K., Haemers, A.** Synthesis and evaluation of caffeic acid amides as antioxidants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 215-217.
- ²⁹⁸ **Leopoldini, M., Russo, N., Toscano, M.** The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. *Food Chem.*, **2011**, *125*, 288-306.
- ²⁹⁹ a) **Lapeyre, C., Delomenède, M., Bedos-Belval, F., Duran, H., Nègre-Salvayre, A., Baltas, M.** Design, synthesis, and evaluation of pharmacological properties of cinnamic derivatives as antiatherogenic agents. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 8115-8124. b) **Rakotondramanana, D.L.A., Delomenède, M., Baltas, M., Duran, H., Bedos-Belval, F., Rasoanaivo, P., Nègre-Salvayre, A., Gornitzka, H.** Synthesis of ferulic ester dimers, functionalisation and biological evaluation as potential antiatherogenic and antiplasmodial agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 6018-6026.
- ³⁰⁰ **Delomenède, M., Bedos-Belval, F., Duran, H., Vindis, C., Baltas, M., Nègre-Salvayre, A.** Development of novel antiatherogenic biaryls: design, synthesis, and reactivity. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 3171-3181.
- ³⁰¹ **Price, P., McMillan, T.J.** Use of the tetrazolium assay in measuring the response of human tumor cells to ionizing radiation. *Cancer Res.*, **1990**, *50*, 1392-1396.
- ³⁰² **Yagi, K.** Lipid peroxides and human diseases. *Chem. Phys. Lipids.*, **1987**, *45*, 337-351.
- ³⁰³ **Lapeyre, C., Delomenède, M., Bedos-Belval, F., Duran, H., Nègre-Salvayre, A., Baltas, M.** Design, synthesis, and evaluation of pharmacological properties of cinnamic derivatives as antiatherogenic agents. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 8115-8124.
- ³⁰⁴ **Traber, M.G., Atkinson, J.** Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Rad. Biol. Med.*, **2007**, *43*, 4-15.
- ³⁰⁵ **Yamamoto, A.** A unique antilipidemic drug--probucol. *J. Atheroscler. Thromb.*, **2008**, *15*, 304-305.

- ³⁰⁶ **Belkheiri, N., Bougerne, B., Bedos-Belval, F., Duran, H., Bernis, C., Salvayre, R., Nègre-Salvayre, A., Baltas, M.** Synthesis and antioxidant activity evaluation of a syringic hydrazones family. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3019-3026.
- ³⁰⁷ **Chen, Y.-L., Huang, S.-T., Sun, F.-M., Chiang, Y.-L., Chiang, C.-J., Tsai, C.-M., Weng, C.-J.** Transformation of cinnamic acid from *trans*- to *cis*-form raises a notable bactericidal and synergistic activity against multiple-drug resistant Mycobacterium tuberculosis. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2011**, *43*, 188-194.
- ³⁰⁸ **Cushman, M., Nagarathnam, D., Gopal, D., Chakraborti, A.K., Lin, C.M., Hamel, E.** Synthesis and evaluation of stilbene and dihydrostilbene derivatives as potential anticancer agents that inhibit tubulin polymerization. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2579-2588.
- ³⁰⁹ **Woods, J.A., Hadfield, J.A., Pettit, G.R., Fox, B.W., McGown, A.T.** The interaction with tubulin of a series of stilbenes based on combretastatin A-4. *Br. J. Cancer*, **1995**, *71*, 705-711.
- ³¹⁰ **Rius, C., Abu-Taha, M., Hermenegildo, C., Piqueras, L., Cerda-Nicolas, J.M., Issekutz, A.C., Estañ, L., Cortijo, J., Morcillo, E.J., Orallo, F., Sanz, M.J.** *Trans*- but not *cis*-resveratrol impairs angiotensin-II-mediated vascular inflammation through inhibition of NF- κ B activation and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma upregulation. *J. Immunol.*, **2010**, *185*, 3718-3727.
- ³¹¹ **Noyce, D.S., Hartter, D.R., Miles, F.B.** The kinetics and mechanism of the acid-catalyzed isomerization of *cis*-stilbene. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4633-4637.
- ³¹² **Waldeck, D.H.** Photoisomerization dynamics of stilbenes. *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 415-436.
- ³¹³ Pour des exemples de chaque voie, voir : (a) **Sakai, K., Kochi, T., Kakiuchi, F.** Rhodium-catalyzed intermolecular [2 + 2] cycloaddition of terminal alkynes with electron-deficient alkenes. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1024-1027. (b) **Pearson, A.J., Zhou, Y.** Diels-Alder reactions of cyclopentadienones with aryl alkynes to form biaryl compounds. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4242-4245. (c) **Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, R. K.** A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596-2599. (d) **Nakhi, A., Prasad, B., Reddy, U., Rao, R.M., Sandra, S., Kapavarapu, R., Rambabu, D., Krishna, G.R., Reddy, C.M., Ravada, K., Misra, P., Iqbal, J., Pal, M.** A new route to indoles *via in situ* desilylation–Sonogashira strategy: identification of novel small molecules as potential anti-tuberculosis agents. *Med. Chem. Commun.*, **2011**, *2*, 1006-1010. (e) **Hamzé, A., Veau, D., Provot, O., Brion, J.-D., Alami, M.** Palladium-catalyzed Markovnikov terminal arylalkynes hydrostannation : application to the synthesis of 1,1-diarylethylenes. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1337-1340. (f) **Trost, B.M., Quintard, A.** Asymmetric catalytic alkynylation of acetaldehyde: application to the synthesis of (+)-tetrahydropyrenophorol. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6704-6708. (g) **Barbazanges, M., Meyer, C., Cossi, J.** Total synthesis of amphidinolide. *J. Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4489-4492.
- ³¹⁴ **Choy, J., Jaime-Figueroa, S., Jiang, L., Wagner, P.** Novel practical deprotection of *N*-Boc compounds using fluorinated alcohols. *Synth. Commun.*, **2008**, *38*, 3840-3853.
- ³¹⁵ **Epifano, F., Curini, M., Genovese, S., Blaskovich, M., Hamilton, A., Sebti, S.M.** Prenyloxyphenylpropanoids as novel lead compounds for the selective inhibition of geranylgeranyl transferase I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 2639-2642.
- ³¹⁶ **Lauer, W.M., Labriola, F.** The pyrolysis of ethyl *p*-geranyloxybenzoate. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 1254-1255.

Résumé

Le cancer et la tuberculose demeurant deux des principales causes de mortalité mondiales, le développement de nouveaux traitements ciblant ces deux pathologies reste un enjeu de santé publique majeur. Dans ce cadre, l'objectif de ma thèse a été de réaliser la synthèse et l'évaluation antitumorale/antituberculeuse de deux séries originales de composés N-polyhétéroaromatiques fusionnés, l'une ayant pour base la granulaticimide (**1**) et l'autre la triazolophthalazine (**2**).

La granulaticimide (**1**) est un alcaloïde naturel reconnu pour inhiber le checkpoint G_2 , élément clé du processus de réparation de l'ADN. Au cours de ce travail, nous avons optimisé la préparation de (**1**). La synthèse de plateformes de diversification de (**1**) et de son isomère synthétique l'isogranulaticimide C (**3**) a été étudiée sur la base de travaux de modélisation antérieurs afin d'envisager l'accès à de nouveaux inhibiteurs du checkpoint G_2 plus efficaces.

Le motif triazolophthalazine (**2**) a été retenue car divers dérivés styryltriazolophthalazine (**4**) ont récemment montré des effets antituberculeux et anticancéreux prometteurs. Au cours de ce travail, nous avons synthétisé plusieurs séries de composés ayant comme base (**2**) grâce à une nouvelle voie de synthèse orientée vers la diversité et optimisée pour l'automatisation. Les composés ainsi synthétisés ont pu être testés pour leur activité antituberculeuse et/ou anticancéreuse, plusieurs composés ayant montré de très bons résultats à la fois vis-à-vis de souches de tuberculose sensibles et de souches multi-résistantes. Le mode d'action antituberculeux de ces composés est toujours en cours d'élucidation mais les résultats obtenus jusqu'à présent suggèrent un mode d'action totalement innovant.

Mots-clés : chimie médicinale, cancer, tuberculose, granulaticimide, triazolophthalazine, acide cinnamique.

Abstract

Cancer and tuberculosis being still two of the main death causes worldwide, the development of new treatments against these two pathologies remains a major public health stake. In this setting, the purpose of my PhD work was to conduct the synthesis and the antitumoral/antitubercular evaluation of two original series of fused N-polyheteroaromatic compounds, one based on granulaticimide (**1**) and the other on triazolophthalazine (**2**).

Granulaticimide (**1**) is a natural alkaloid known for inhibiting checkpoint G_2 , a key-element in DNA repair processes. During this work, we optimized the preparation of (**1**). The synthesis of diversification platforms of (**1**) and its synthetic isomer isogranulaticimide C (**3**) have been studied on the basis of previous computational work in order to consider the access to new more effective inhibitor of the checkpoint G_2 .

Triazolophthalazine (**2**) have been chosen as some styryltriazolophthalazine derivatives (**4**) recently displayed promising antitubercular and anticarcinogenic effects. During this work, we synthesized several series of (**2**)-based compounds thanks to a new diversity-oriented and automation-compatible route. Thus synthesized compounds have been tested for their antitubercular and/or anticarcinogenic activity, several compounds displaying very good results against both drug-sensitive and multidrug-resistant tuberculosis strains. The antitubercular mode of action of these compounds is still under investigation but results obtained so far tend to indicate a totally innovative mode of action.

Keywords : medicinal chemistry, cancer, tuberculosis, granulaticimide, triazolophthalazine, cinnamic acid.

