

UNIVERSITÉ D'ORLÉANS
ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES
BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT SCIENCES (SSBCV)
Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)

UNIVERSITÉ EUROMED DE FES (UEMF)

Centre d'Etudes Doctorales de l'UEMF

Faculté Euromed de Génie

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE présentée par :

Abdelmoula EL ABBOUCI

Soutenue le : 09 juillet 2020

Pour obtenir le grade de :

Docteur de l'Université d'Orléans

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Synthèse et évaluation *in vitro* de nouveaux
dérivés de l'acide éthacrynique comme agents
anticancéreux**

THÈSE dirigée par :

Franck SUZENET
Saïd EL KAZZOULI
Gérald GUILLAUMET

Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université Euromed de Fès
Professeur, Université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Mohamed AKSSIRA
Nicolas LEBEGUE

Professeur, Université Hassan II de Casablanca
Professeur, Université de Lille

JURY :

Mohamed AKSSIRA
Nicolas LEBEGUE
Smaail RADI
Franck SUZENET
Gérald GUILLAUMET
Saïd EL KAZZOULI

Professeur, Université Hassan II de Casablanca (**Président**)
Professeur, Université de Lille
Professeur, Université Mohammed I d'Oujda
Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université Euromed de Fès

A la mémoire de mes parents

Merci pour tout l'amour et le soutien que vous m'apportez !

A Soukaina, ma femme pour son amour, son écoute et sa grande patience

A tous ceux qui me sont proches et qui ont cru en moi !

Remerciements

Ah les remerciements... Il me sera difficile de remercier tout le monde ici compte tenu du nombre considérable des personnes qui ont contribué à la réalisation de ce projet.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude à mes directeurs de thèse :

Le Professeur **Franck Suzenet**, qui m'avait accueilli au sein de son équipe, qui a su me donner la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux et m'avoir confié ce projet. Je souhaite également lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir guidé et conseillé durant cette période. Merci pour vos questions toujours pertinentes ainsi que pour vos commentaires très utiles lors de la rédaction du rapport. Il a toujours su être à l'écoute des étudiants de son laboratoire quelles que soient leurs doléances.

Je voudrais remercier chaleureusement mon cher Professeur **Saïd El Kazzouli** de m'avoir hébergé dans son laboratoire depuis 2015. J'ai appris beaucoup de choses durant les deux années de stage que j'avais passé avec vous avant de commencer ce projet de thèse. La confiance que vous m'avez accordée tout au long de ce parcours m'a fait énormément plaisir. Je ne peux m'abstenir de présenter mes plus sincères remerciements et considérations à vous pour vos disponibilités, vos encouragements, vos conseils louables et inlassables que soit personnels ou professionnels. Un immense merci également de cette qualité rare pour un chef de faire des remarques critiques et constructives tout en sachant dire de temps en temps que nous faisons du bon travail. J'ai vraiment eu beaucoup de plaisir à travailler avec vous toutes ces années. On m'avait dit que la fin de la thèse se finit souvent mal avec son directeur, cela n'a pas été notre cas et je crois que nous pouvons en être fiers. ! Je vous souhaite le meilleur pour la nouvelle équipe que vous allez diriger, pour tous vos futurs projets et bien sûr dans votre vie personnelle. Merci de m'avoir toujours impliqué dans les différents projets. Je suis ravi d'avoir travaillé en votre compagnie, votre appui scientifique m'a permis d'acquérir un savoir immense.

J'associe à ces remerciements Monsieur le Professeur **Gérald Guillaumet** pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion, ainsi que la confiance et le soutien qu'il m'a toujours accordé. Il a su me laisser

prendre des initiatives et avec ses compétences, et il a contribué à ma formation scientifique. Je le remercie également pour son aide inestimable lors de la rédaction de mon manuscrit de thèse.

Je remercie chaleureusement Monsieur **Mohamed Akssira**, Professeur à l'Université Hassan II de Casablanca, et Monsieur **Nicolas Lebegue**, Professeur à l'Université de Lille qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de ce travail et aussi à Monsieur **Smaail Radi**, Professeur à l'Université Mohammed premier d'Oujda, pour avoir pris le temps d'examiner ce travail. Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté malgré votre emploi du temps bien chargé.

Je remercie le groupe de Dr. **Jérôme Bignon** de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, pour son apport essentiel et pour tous les résultats concernant l'aspect biologique.

J'aimerais aussi remercier le docteur **Marie-Aude Hiebel** pour toutes vos corrections et commentaires très enrichissantes lors de la rédaction de mon manuscrit de thèse.

Je remercie également Ssi **Nabil El Brahmi** pour nos discussions scientifiques et ses conseils.

Je remercie chaleureusement Mr. le Président d'Université Euromed de Fès, **Mostapha Bousmina**, pour nos discussions motivantes surtout lors des visites qu'il faisait aux laboratoires, pour également ses mots gentils et encourageants. Je n'oublierai jamais la confiance que vous m'avez accordée le jour de l'entretien de thèse pour cela, je voudrais vous dire que votre présence m'a énormément honoré et j'espère que j'ai été à la hauteur de tous les jolis mots que vous avez dit à mon égard.

Je ne peux m'abstenir de présenter mes plus sincères remerciements et considérations au Professeur **Salim Bounou** pour ses mots gentils et encourageants, pour sa motivation, pour son soutien et pour m'avoir fait découvrir la beauté de la chimie médicinale, qu'il trouve ici l'expression de mon plus grand respect.

Mes remerciements vont également aux Mr. **Taoufik Ouazzani Chahdi**, Vice-président chargé des affaires académiques et culturelles de l'UEMF, pour ses mots gentils, sa

disponibilité et son soutien. Mr. **Tijani Bounahmidi**, Vice-Président de la recherche/ Directeur du centre des études doctorales de l'UEMF, pour les séminaires ou lors d'ateliers de recherche organisés au sein de l'UEMF qui sont enrichissants. Mr. **Abdellatif Safouane**, Secrétaire général /Doyen de la FEM de Génie pour sa bonne humeur, c'est une personne qui a la porte de son bureau toujours ouverte à l'écoute et à l'aide de tout le monde, et pour cela j'aimerais vous exprimer tous mes respects.

Un grand merci à tous les membres permanents de l'UEMF et de l'ICOA, qui au cours de ces années, m'ont beaucoup aidé, encouragé et permis de réaliser ce travail dans une ambiance sympathique et tout particulièrement : Mr. Hassan Chergui (son soutien), Mr. Pascal Bonnet, Mr. Hassan Messouak, Mr. Pascal Bouyssou, Pr. Abdelkrim Kadib (ses discussions scientifiques, ses remarques, ses conseils, ses encouragements, sa sympathie et ses gentils mots), Pr. Nadia Katir (son ouverture, son écoute et sa gentillesse naturelle), Pr. Khalil El Mabrouk (ses conseils pertinents d'hygiène et sécurité), Pr. Sébastien Vaudreuil (sa disponibilité et ses efforts inlassables), Pr. Nizar Mechbal, Ssi Hamid Bounouader, Pr. Ahmed Benharref, Pr. Abdelaziz Souizi, Pr. Sanae Kasmi, Pr. Jaouad Anissi, Pr. Mohssin Zekriti, Pr. Meriam Briche, Safae Zemmouri, Brahim Seddouki, Marie madeleine le Floch, Sophie Nicourt, Tarik Benaïm, Hicham El Bnaoui, Amine Ismaili Alaoui (sa discussion motivante), Hind El Jai (son sens d'humour), Chaymae Maktoub, Samia El Youbi, Si Mohamed Kriem, Imane Bounour, Soumia Guennoun, Mouna Mesdouri, Nawal Belefquih, Adil Rakhimi, Stéphane Rétif, Bilal Lafdi, M. Zakariae El Khattabi, Mustafa Maaizi, Mohamed Adam Bouhout, Mohamed El Maati, Miloud El Yousfi, Rachid Sabika (nos chauffeurs pour leur disponibilité) et le groupe G4 sécurité pour tous vos services surtout à Fès shore.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont intégré l'équipe soit à l'UEMF ou l'ICOA durant ma thèse. K. Gambouz, N. Saghdani (pour leur relecture et leurs remarques), K. Boujdi, K. Jaouad, M. Daniel, N. Chopin, N-C. Ostache, D. Sirbu, F. Buttard, S. Farrasse, A. Metouekel K. EL-Maliki et C. Ouazzani Chahdi pour toutes nos discussions et ces bons moments passés ensemble. Et un merci également à ceux qui ont travaillé avec moi durant leur stage de Master, O. Alami, M. Omari, S. Nassiri, S. EL Atrach, O. Bourzikat, S. Zorgane, A. Ziari et A. Nevo (Licence 3).

Durant ma thèse, j'ai fait la connaissance de plusieurs personnes, leur gentillesse, leur motivation, leurs encouragements m'ont permis d'oublier les difficultés et de persévérer, Pr.

M. Bakhouch, (nos discussions scientifiques, tes remarques, tes conseils, tes encouragements, et par la même occasion j'aimerais te souhaiter une bonne chance pour ton nouveau poste à l'UCD, tu le mérites), A. Anouar et R. Benmoussa (leurs remarques et gentillesse), N. Hammi, Z. EL Hallaoui, T. Moudakkar, M. Chaanaoui, K. Ettah, O. Khalifi Taghzouti, S. Akhtach, Z. Tabia, M. Benboubker, S. Blilid, F. Zirar, M. Kacem, B. ES-sounni, O. Bajjou, M. Chalkha, M. Driouch, M. Akhazzane, M. loubidi, J. Jouha, Z. Taber, A. Ejjoumany.

Je remercie chaleureusement ma femme Soukaina, pour son support inconditionnel, son amour, son soutien à chaque situation, sa patience, sa confiance, ses conseils et sa joie de vivre m'ont apporté beaucoup d'énergie pour arriver à bout de ce projet.

Je voudrais remercier toute ma famille pour son amour inestimable, sa confiance, sa patience, son soutien, son sacrifice et surtout pour toutes les valeurs qu'elle m'a inculquées.

A mes parents, frères (Ibrahim et Ayoub), sœurs (Latifa et Naouale), beau-père (Ba Abdeslam), belle-mère (Lala Aisha), belle-sœur (Lala Karima) et beaux-frères (Mohammed, Mokhliss, Faissal, Ossama et Ssi Achraf).

Enfin je remercie ma belle fille (Lala Ghita), merci de me faire oublier mes longues journées de travail en deux secondes quand je te retrouve à la maison, et merci de m'avoir permis de comprendre mes priorités, et de m'avoir donné du courage et merci de me permettre de redécouvrir la vie à travers tes yeux.

Liste des abréviations

A

Ac : Acétate
ACN : Acétonitrile
acac : Acétylacétone
ADN : Acide désoxyribonucléique
Anh : anhydre
Ar : Aromatique
Å : Angström
aq : aqueux
AcOEt : Acétate d'éthyle
AcOH : Acide acétique
AE : Acide éthacrynique
AF : Acide folique
ATL : Atenolol
APTS : Acide paratoluènesulfonique
ARN : Acide ribonucléique
ATP : Adénosine triphosphorique

B

B : Brilliance
Boc : *tert*-Butoxycarbonyle
Bn : Benzyle

C

CCM : Chromatographie sur couche mince
Ch. : Chauffage
CHCl₃ : Chloroforme
CH₂Cl₂ : Dichlorométhane
Caco-2 : Cellules humaines de type adénocarcinome
CDK : Cyclin dépendant-Kinase
CQS : Chloroquinoxaline sulfonamide

D

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba : Dibenzylidèneacétone
DCM : Dichlorométhane
DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine
4-DMAP : 4-Diméthylaminopyridine
DME : Diméthoxyethane
DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde
DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide
DOX : Doxorubicine
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

E

ε : Coefficient d'extinction molaire
EtOH : Ethanol
ESI : Electrospray ionisation
EPC : Cellules endothéliales progénitrices
Et : Ethyle
Eq : Equivalent
EDCI : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide
EGF : Epidermal growth factor
ErbB : Epidermal growth factor receptor

F

Φ : rendement quantique de fluorescence
5-FU : 5-fluorouracil
FGF : Fibroblast growth factor

G

GP : groupement partant
g : Gramme
G1 : Première génération
G2 : Deuxième génération
G3 : Troisième génération
GSTP1-1 : Glutathione-S transférase

H

HetAr : Hétéroaryle
HRMS : Spectrométrie de masse haute résolution
h : Heure
HCT16 : Cancer humain du côlon
HL60 : Leucémie promyélocytaire
HOBt : Hydroxybenzotriazole
HOSuc : *N*-hydroxysuccinimide

HT-29 : Adénocarcinome du colon
HOBt : Hydroxybenzotriazole
HIV : Human immunodeficiency virus
HEGF : Human Epidermal Growth Factor

NBS : *N*-bromosuccinimide
NIS : *N*-iodosuccinimide
nm : nanomètres
N₃P₃Cl₆ : Hexachlorocyclotriphosphazène
NK : Natural Killer

I

IC₅₀ : Concentration requise pour avoir 50 % d'inhibition d'une enzyme
IR : Infra rouge

O

OVCAR8 : Cancer de l'ovaire

K

KB : Carcinome épidermoïde

L

λ_{em} : Longueur d'onde d'émission
λ_{ex} : Longueur d'onde d'excitation
LED : Diode électroluminescente
LLC : Leucémie lymphoïde chronique
LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique

P

Ph : Phényle
Phen : Phénantroline
Py : Pyridine
PyTAP : Pyrazino-1,3a,6a-triazapentalène
PEG : Poly(éthylène glycol)
ppm : Partie par million
pH : Potentiel hydrogen
P(S)Cl₃ : Trichlorothiophosphine
PrP^{sc} : La protéine du prion, forme scrapie

M

m-CPBA : Acide métachloroperbenzoïque
Me : Méthyle
Mes : Mésitylène
M-Ondes : Micro-ondes (MO)
MS : Spectrométrie de masse
m : Masse
MeOH : Méthanol
MDCK : Madin-Darby Canine Kidney
MTX : Méthotrexate
MCF-7 : Lignée cellulaire du cancer du sein
MTT : MéthylThiazol Tétrazolium
MCF7 : Cancer du sein hormono-dépendant
MCR5 : Fibroblastes humains pulmonaires prolifératifs
MAPK : Mitogen-activated protein kinases

Q

Quant : Quantitatif

R

R_f : Rapport frontal
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
ROS : Dérivés réactifs de l'oxygène
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
Rdt : Rendement
R- : Substituent R

S

SEM : (triméthylsilyl)éthoxyméthyl
SEAr : Substitution électrophile aromatique
SN : Substitution nucléophile
SNAr : Substitution nucléophile aromatique
SOCl₂ : Chlorure de thionyle

N

T

TAP : 1,3a,6a-triazapentalène

TBAF : Fluorure de tétra-n-butylammonium

TCI : Transfert de charge intramoléculaire

t-Bu : tert-Butyle

TES : Triéthylsilyle

THF : Tétrahydrofurane

Tf : Trifluorométhylsulfonate

TFA : Acide trifluoroacétique

TFAA : Anhydride trifluoroacétique

TMHD : 1,3-Di-tert-butyl-1,3-propanedione

TMS : Triméthylsilyle

THF : Tétrahydrofurane

TMS : Tétraméthylsilane

T. A : Température ambiante

TFA : Acide trifluoroacétique

TML : Timolol

Topo : Topoisomérase

TNF : Tumor necrosis factor

TCT : Trichlorotriazine

U

UV : Ultra-Violet

U87 : Glioblastome-astrocytome humain, épithélial

W

Wnt : Glycoprotéine riche en cystéine

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations.....	6
Table des matières	10
Liste des figures	14
Liste des tableaux	16
Introduction Générale.....	18
Chapitre I : Etude bibliographique	22
I. Généralités sur le cancer	24
I.1 Définition.....	24
I.2 Epidémiologie.....	24
I.2.1 Incidence/mortalité.....	24
I.3 Les traitements des cancers	27
I.3.1 La chirurgie	28
I.3.2 La radiothérapie	28
I.3.3 Immunothérapie	29
I.3.4 Hormonothérapie	29
I.3.5 Chimiothérapie.....	29
I.4 La chimiothérapie anticancéreuse	30
I.4.1 Classification des agents anticancéreux.....	30
II. Généralités sur l'acide éthacrynique	50
II.1 L'acide éthacrynique	50
II.2 Principales méthodes de synthèse de l'acide éthacrynique	51
II.2.1 Première méthode de synthèse.....	51
II.2.2 Deuxième méthode de synthèse.....	52
II.3 Synthèse et activités biologiques des dérivés de l'AE	52
II.3.1 Modifications de la partie A	55
II.3.2 Modifications des parties A et B.....	70
II.3.3 Modifications des parties B et C	72
II.3.4 Modifications des parties A, B et C	74
II.3.5 Modifications des parties A et C.....	77
II.4 Conclusion.....	82
Objectifs et plan de travail	83

Chapitre II : Synthèse d'analogue de l'AE-sulfonamide, l'AE-urée et l'AE-thiourée	87
I. Synthèse d'une nouvelle famille dérivée de l'AE-sulfonamide.....	89
I.1 Etude bibliographique sur l'intérêt biologique, la synthèse et la réactivité des sulfonamides.....	89
I.1.1 Activités biologiques des sulfonamides.....	90
I.1.2 Synthèse et réactivité des sulfonamides.....	92
I.1.3 Conclusion	96
I.2 Synthèse de dérivés de l'AE portant un motif sulfonamide	97
I.2.1 Rétrosynthèse envisagée	97
I.2.2 Synthèses des sulfonamides intermédiaires	98
I.2.3 Synthèse de l'AE-sulfonamide.....	102
II. Synthèses de dérivés de l'AE portant un motif urée et thiourée	105
II.1 Etude bibliographique portant sur les urées et les thiourées	105
II.1.1 Propriétés biologiques.....	105
II.1.2 Méthodes d'accès aux dérivés urées et thiourées.....	107
II.1.3 Conclusion	108
II.2 Synthèses de l'AE-urée et l'AE-thiourée	108
II.2.1 Synthèses d'intermédiaires urées et thiourées	108
II.2.2 Introduction du groupement urée ou thiourée sur l'AE	110
III. Evaluation biologique de dérivés de l'AE-sulfonamide, l'AE-urée et l'AE-thiourée	112
III.1 Résultats et discussion	112
III.1.1 Activité antiproliférative des analogues de l'AE synthétisés	112
III.1.2 Etude de la sélectivité des meilleurs composés vis-à-vis des lignées cancéreuses	118
IV. Conclusion.....	119
Chapitre III : Synthèses d'analogues de l'AE liés à des motifs hétérocycliques	120
I. Synthèse de l'AE-hétéroaromatique	122
I.1 Introduction	122
I.2 Complexation du ruthénium (II) ([Ru (η ⁶ -p-cymène) Cl] ₂ Cl ₂) avec l'AE-hétéroaromatique	126
II. Synthèses de nouveaux analogues de l'AE-triazole.....	131
II.1 Propriétés structurales du motif triazole.....	131
II.2 Activités biologiques des triazoles	132
II.3 Synthèse et réactivité des triazoles	133
II.4 Synthèse de l'AE-triazole.....	137
II.4.1 Rétrosynthèse de l'AE-triazole	137
II.4.2 Synthèses des azotures	138

II.4.3 Connexion de la propargylamine avec l'AE	140
II.4.4 Formation de la fonction triazole au moyen de réactions de chimie click.....	140
III. Synthèse d'une autre famille de l'AE-triazole	143
IV. Synthèse d'un nouveau analogue de l'AE-triazole sans fonction amide	144
V. Evaluation biologique des dérivés de l'AE comportant un motif hétérocyclique.....	145
V.1 Résultats Biologiques	145
V.1.1 Activité antiproliférative des analogues de l'AE synthétisés	145
V.1.2 Etude de la sélectivité des meilleurs composés vis-à-vis des lignés cancéreuses	150
VI. Conclusion.....	152
VII. Synthèse d'analogues fluorescents de l'AE	153
VII.1 Rétrosynthèse du pyrazino-1,3a-6a-triazapentalène.....	154
VII.2 Synthèse de la 3-azido-2-chloropyrazine	154
VII.3 Synthèse du pyrazino-1,3a,6a-triazapentalène	155
VII.4 Analyses photophysiques	157
VII.5 Résultats biologiques.....	157
VII.6 Résultats de l'imagerie cellulaire	158
VII.7 Conclusion.....	159
Chapitre IV : Analogues de l'AE avec renforcement du caractère accepteur de Michael	161
I. Introduction.....	163
II. Synthèse d'analogues de l'AE hydroxylés en position 3	167
II.1 Rétrosynthèse envisagée.....	167
II.2 Synthèse de l'AE hydroxylé en position 3	168
III. Synthèse d'analogues du composé 121 modifiés au niveau de la partie acide carboxylique.....	173
IV. Conclusion.....	178
V. Evaluation biologique des nouveaux analogues de l'AE synthétisés.....	179
V.1 Activité antiproliférative des analogues de l'AE synthétisés.....	179
V.2 Etude de la sélectivité des meilleurs composés vis-à-vis des lignés cancéreuses ...	181
V.3 Conclusion.....	183
Conclusion Générale et Perspectives	185
Récapitulatif des produits synthétisés	193
Chapitre V : Partie expérimentale.....	201
I. Méthodes générales.....	203
I.1 Réactifs et solvants	203
I.2 Purifications des produits	203

I.3	Analyses et déterminations structurales	203
I.4	Procédure générale	205
Références bibliographiques		317

Liste des figures

Figure 1 : L'acide éthacrynique (AE)	20
Figure 2 : Incidence mondiale du cancer	25
Figure 3 : Cycle cellulaire	31
Figure 4 : Structure du méthotrexate	33
Figure 5 : Structure du 5-fluorouracile et de la cytarabine	33
Figure 6 : Structure de la 6-mercaptopurine et de la thioguanine	34
Figure 7 : Interactions mono ou bivalentes produites par	34
Figure 8 : Structure de quelques agents alkylants	35
Figure 9 : Structure de quelques agents intercalants	35
Figure 10 : L'intercalation induit des distorsions de la structure. Gauche: structure normale, droite: intercalation (rouge), d'après https://slideplayer.fr/slide/9561811/	36
Figure 11 : Activité de la topoisomérase I, d'après http://accres.inrp.fr/	36
Figure 12 : Structure des médicaments agissant sur la Topo I	37
Figure 13 : Activité de la topoisomérase II, d'après http://accres.inrp.fr/	37
Figure 14 : Structure de quelques molécules agissant sur la Topo II	38
Figure 15 : Structure de la bléomycine	38
Figure 16 : Structure de quelques molécules agissant sur le fuseau cellulaire	39
Figure 17 : Médicaments utilisés en clinique	40
Figure 18 : Inhibiteurs des CDK	41
Figure 19 : Structure du bortezomib	41
Figure 20 : Structure de l'imatinib	43
Figure 21 : Inhibiteurs du récepteur de l'EGF	43
Figure 22 : Inhibiteurs synthétiques de métalloprotéase	44
Figure 23 : Structure de la thalidomide	45
Figure 24 : Représentation schématisée du système glutathion	46
Figure 25 : Principaux sites de modification de l'AE	53
Figure 26 : Activité antiproliférative (IC ₅₀ nM) des dendrimères (G1 (n = 12), G2 (n = 24) et G3 (n = 48) sur des cellules KB.	61
Figure 27 : Structure du butylfenbufen	63
Figure 28 : Activation de la caspase-3	81
Figure 29 : Les principales classes d'agents pharmacologiques portant le groupe sulfonamide	90
Figure 30 : Exemples de médicament à base de sulfonamide	91
Figure 31 : Exemple de sulfonamides à visée anticancéreuse	92
Figure 32 : Propriétés structurales des motifs urées (X=O) et thiourées (X=S)	106
Figure 33 : Structures de quelques dérivés possédant le motif urée ou thiourée biologiquement actifs	106
Figure 34 : Méthodes de synthèse des motifs urée ou thiourée	107
Figure 35 : Liste des urées et thiourées intermédiaires liés aux espaceurs éthanediamine et pipérazine synthétisés	109
Figure 36 : Nouvelle série de molécules possédant le motif AE lié par des espaceurs diamminés à des entités urées ou thiourées	111

Figure 37 : Analogues de l'AE retenus pour les tests de l'activité antiproliférative	113
Figure 38 : Structures des composés 81b , 82b et 82e	116
Figure 39 : Exemples des hétérocycliques biologiquement actifs	123
Figure 40 : Nouveaux analogues de l'AE en série hétéroaromatique	123
Figure 41 : Structures chimiques de l'AE-Pt(IV) et l'AE-Pt(II).....	126
Figure 42 : Exemples des composés du ruthénium biologiquement actifs	127
Figure 43 : Analogues de l'AE complexés avec le ruthénium	128
Figure 44 : Spectre RMN- ¹ H du composé 91c enregistré dans le CDCl ₃	129
Figure 45 : Spectre RMN- ¹³ C du composé 91c enregistré dans le CDCl ₃	130
Figure 46 : Hypothèses sur l'action des triazoles comme bioisostères d'amides.....	131
Figure 47 : Exemples de triazoles biologiquement actifs.....	133
Figure 48 : Cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne vrai.....	134
Figure 49 : Barrière d'activation pour former des 1,2,3-triazoles à partir du propyne et de	134
Figure 50 : Mécanisme concerté de la réaction d'Huisgen	135
Figure 51 : Cycle catalytique proposé pour la formation de triazole 1,4-disubstitué catalysée au cuivre (I)	136
Figure 52 : Schéma de notre molécule cible	137
Figure 53 : Formes limites mésomères d'azoture	138
Figure 54 : Liste des azotures synthétisés	138
Figure 55 : Exemples des azotures potentiellement explosifs	140
Figure 56 : Les transformations de la 2-azidopyridine 94h	142
Figure 57 : Synthèse d'un autre dérivé de l'AE contenant le motif triazole.....	143
Figure 58 : Synthèse d'un nouvel analogue de l'AE sans fonction amide.....	144
Figure 59 : Propriétés photophysiques des fluorophores choisis	153
Figure 60 : Molécules cibles	154
Figure 61 : Résultats des tests de fluorescence sur des cellules HCT116 avec une concentration de 10 µM des composés 108 et 109 à des temps différents : 2h et 24h.....	159
Figure 62 : Structures de quelques molécules antitumorales incorporant un carbonyle α,β-insaturé.....	164
Figure 63 : Action de la cystéine sur la fonction carbonyle α,β-insaturée	165
Figure 64 : Réductions de l'insaturation ou du carbonyle d'analogue de l'AE	166
Figure 65 : Molécule cible.....	167
Figure 66 : Mécanisme de formation du composé 126	170
Figure 67 : Spectre RMN- ¹ H du composé 121 enregistré dans le CDCl ₃	172
Figure 68 : Spectre RMN- ¹³ C du composé 121 enregistré dans le CDCl ₃	172
Figure 69 : Spectre RMN- ¹ H du composé 131 enregistré dans le CDCl ₃	175
Figure 70 : Spectre RMN ¹³ C du composé 131 enregistré dans le CDCl ₃	175
Figure 71 : Spectre RMN- ¹ H du composé 136 enregistré dans le CDCl ₃	177
Figure 72 : Spectre RMN- ¹³ C-Jmod du composé 136 enregistré dans le CDCl ₃	177
Figure 73 : Spectre IR du composé 136	178
Figure 74 : Nouvelle famille de l'AE sélectionnées pour les tests l'activité antiproliférative	179

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les statistiques de 2018 par l'OMS sur l'incidence et la mortalité du cancer	26
Tableau 2 : Estimation de l'incidence et de la mortalité des cancers les plus fréquents en 2018 dans le monde	26
Tableau 3 : Activité d'inhibition du SARS-CoV.....	55
Tableau 4 : Activité d'inhibition de la Wnt.....	57
Tableau 5 : Activité antiproliférative des analogues de l'AE sur des cellules KB, HL60 et EPC	61
Tableau 6 : Activité antiproliférative (IC_{50} μM) de l'AE et 20	62
Tableau 7 : Activité antiproliférative IC_{50} (μM) du composé 23 et cis-platine sur trois types de cellules cancéreuses	64
Tableau 8 : Activité antiproliférative des analogues de l'AE sur des cellules cancéreuses A2780 et A2780cisR	66
Tableau 9 : Activité antiproliférative IC_{50} (μM) des analogues de l'AE sur des cellules cancéreuses A2780, A2780cisR et des cellules normales HEK-293	67
Tableau 10 : Activité antiproliférative en IC_{50} (μM) des analogues de l'AE et cis-platine sur des cellules cancéreuses A2780, A2780cisR et des cellules normales HEK-293	69
Tableau 11 : Activité de l'AE, 46a et 46b sur l'inhibition de GSTP1-1 et de la prolifération cellulaire de HL-60	71
Tableau 12 : Dérivés de l'AE et leur activité d'inhibition de GSTP1-1	73
Tableau 13 : Activités de l'AE, 56a et de 56b sur l'inhibition de GSTP1-1 et sur l'activité antiproliférative.....	75
Tableau 14 : Activité de l'AE, 59a, 59b et 59c sur d'inhibition de la prolifération cellulaire	76
Tableau 15 : Activité antiproliférative en IC_{50} (μM) de l'AE et de ses analogues sur HL-60	79
Tableau 16 : Sulfonamides intermédiaires liés aux espaceurs (1,2-diaminoéthane (A), pipérazine (B) et 4-aminopipéridine (C)) synthétisés	99
Tableau 17 : Dérivés de l'AE portant un groupement sulfonyl lié par un espaceur 1,2-diaminoéthane et pipérazine synthétisés	104
Tableau 18 : Dérivés de l'AE portant un groupement sulfonyl lié par un espaceur 4-aminopipéridine	104
Tableau 19 : Activité antiproliférative (μM) des dérivés de l'AE portant des groupements sulfonyls	113
Tableau 20 : Activité antiproliférative (μM) du dérivés de l'AE portant un groupement urée ou thiourée synthétisés	115
Tableau 21 : Activité antiproliférative (nM) des composés 81b, 82b, 82e et de la doxorubicine sur un panel de lignées cellulaires tumorales et non-tumorales	116
Tableau 22 : Index de sélectivité (IS) des composés 81b, 82b, 82e et la doxorubicine	118
Tableau 23 : Analogues de l'AE contenant un motif hétérocyclique	125
Tableau 24 : Nouveaux analogues de l'AE contenant le motif 1,2,3-triazole	141
Tableau 25 : Activités antiprolifératives sur les deux lignées cellulaires cancéreuses HL60 et HCT116 à 1 μM	146
Tableau 26 : Activités antiprolifératives de l'AE testées sur des lignées cellulaires cancéreuses HL60 à 1 μM	148

Tableau 27: <i>Activité antiproliférative (IC_{50} en nM) et LogP des composés 95a, 95i et doxorubicine sur un panel de lignées cellulaires.</i>	149
Tableau 28 : <i>Index de sélectivité (IS) des composés 95a, 95i et la doxorubicine.</i>	151
Tableau 29 : <i>Propriétés photophysiques des composés 108 et 109.</i>	157
Tableau 30 : <i>Activités antiprolifératives des analogues fluorescents de l'AE sur deux lignées cellulaires cancéreuses (HL60 et HCT116).</i>	158
Tableau 31 : <i>Optimisation des conditions de la réaction de protection du groupement hydroxyle sur le produit 120</i>	169
Tableau 32 : <i>Activités antiprolifératives vis-à-vis des lignées cellulaires cancéreuses (HL60) à 1 μM</i>	180
Tableau 33 : <i>Activité antiproliférative des composés 131 et 136 sur un panel de lignées cellulaires.</i>	181
Tableau 34 : <i>Index de sélectivité (IS) de composés 131, 136 et de la doxorubicine</i>	182

Introduction Générale

Antérieurement, la peste, la tuberculose ou encore la diphtérie représentaient les premières causes de mortalité. Depuis le 20^{ème} siècle, avec l'accroissement de l'espérance de vie et l'augmentation de l'exposition à des éléments cancérigènes (tabac, aliments riches, polluants chimiques...), le cancer est devenu aujourd'hui la deuxième cause de mortalité dans l'ensemble des pays développés après les maladies cardiovasculaires, et la première cause de mortalité pour les personnes âgées entre 30 et 65 ans.

Le terme « cancer » n'indique pas en soi une maladie mais un état dans lequel un ensemble de cellules prolifèrent de manière anarchique, cellules qui peuvent se propager dans d'autres organes, *via* la circulation sanguine ou lymphatique, formant des « métastases ». En effet, selon le type de cancer, les cellules vont développer des capacités de mobilité et d'invasion différentes. Le décès par cancer est dû principalement au développement de ces métastases au niveau des organes vitaux. A ce jour, plus de cent types de cancers ont été identifiés.

Les traitements du cancer qui sont utilisés dépendent de la nature et du stade de développement du cancer. Pour augmenter l'efficacité et diminuer les phénomènes de résistance et de toxicité, à l'heure actuelle, les thérapies anticancéreuses visent principalement les cellules tumorales pour éviter les effets secondaires. Ces nouvelles thérapies agissent notamment sur des protéines surexprimées par les cellules tumorales humaines. Parmi ces protéines, se trouve la glutathion S-transférase P1-1 (GSTP1-1) qui agit comme inhibiteur de l'apoptose en bloquant directement la kinase c-jun-*N*-terminale (JNK)¹ et ce, en catabolisant le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)². Il est donc possible de déduire qu'il y a certainement une corrélation entre l'inhibition de la GSTP1-1 et l'activation de l'apoptose. D'après les recherches bibliographiques effectuées, l'acide éthacrynique (**AE**) (*figure 1*) est compté parmi les meilleurs inhibiteurs de GSTP1-1³.

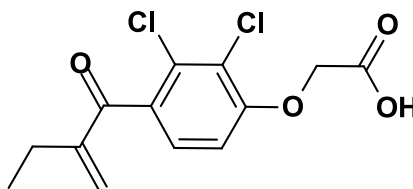


Figure 1 : L'acide éthacrynique (**AE**).

¹ Wang, T., Arifoglu, P., Ronai, Z. & Tew, K. D. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 20999–21003.

² Zhou, L., Jing, Y., Styblo, M., Chen, Z. & Waxman, *Blood*. **2005**, 105, 1198–1203.

³ Van Iersel, M. L. P. S., Ploemen, J. H. T. M., Struik, I., van Amersfoort, C., Keyzer, A. E., Schefferlie, J. G & van Bladeren, P. J. *Chem. Biol. Interact.* **1996**, 102, 117–132.

Plusieurs équipes de chimistes œuvrent à synthétiser de nouvelles molécules ayant une forte probabilité d'être antitumorales et notre équipe, également, s'intéresse à cette même voie de recherche.

Mon projet de thèse est orienté vers la découverte de nouveaux agents anticancéreux et plus particulièrement, des analogues de l'**AE** obtenus suite à diverses modulations au niveau de la fonction acide carboxylique et au niveau de la partie aromatique. Les composés ainsi générés trouveront une potentielle application dans le domaine de l'oncologie.

Les différentes modifications permettront de concevoir une librairie diversifiée d'analogues de l'**AE**. Leur évaluation biologique sera réalisée dans l'espoir de découvrir de nouvelles propriétés thérapeutiques.

Ce travail de thèse s'articulera autour de deux axes principaux qui auront comme objectifs :

- ✔ de synthétiser des dérivés originaux de l'acide éthacrynique biologiquement actifs et surtout sélectifs (actifs sur les cellules cancéreuses et non toxiques ou très peu toxiques sur les cellules normales).
- ✔ d'évaluer leurs activités antiprolifératives sur différentes lignées cellulaires cancéreuses *in vitro*.

Chapitre I : Etude bibliographique

I. Généralités sur le cancer

I.1 Définition

Le cancer résulte d'une prolifération non contrôlée de cellules tumorales au sein des organes ou tissus. De cette prolifération anarchique découlent des tumeurs dites malignes.

Deux scénarios peuvent se produire quand une cellule tumorale arrive dans un organe ; elle peut soit être acceptée par l'organe et par conséquent se multiplier pour donner une tumeur fille (métastase) soit être rejetée et détruite par le système immunitaire.

Si la prolifération des cellules tumorales n'est pas entravée, celles-ci vont se diviser et se multiplier sur une période comprise entre 60 et 100 jours.

I.2 Epidémiologie

L'augmentation statistique de l'incidence des cancers au cours de la vie s'explique par sa longue vie cachée et la diminution des défenses immunitaires avec le temps.

C'est pour ce faire que la cancérologie se trouve aujourd'hui confrontée à un double enjeu : premièrement, le diagnostic doit gagner en précocité et de nouveaux outils doivent être développés dans ce sens, deuxièmement, l'arsenal thérapeutique dont nous disposons doit gagner en potentialité, diversité et spécificité tout en limitant les effets secondaires liés à l'utilisation de produits toxiques pour l'organisme.

Etant la deuxième cause de mortalité chez les hommes et les femmes, le cancer est un problème majeur de santé publique dans le monde.

I.2.1 Incidence/mortalité

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'en 2018, il y avait 18,1 millions de nouveaux cas de cancer (par rapport à 14,9 millions en 2014) et 9,6 millions de décès liés au cancer dans la totalité des pays du monde. Sur ces nouveaux cas, 53 % affectaient les hommes (9,5 millions) et 47 %, les femmes (8,6 millions), et avec un taux de

mortalité assez important chez les hommes (56 %, 5,4 millions) par rapport à celui observé chez les femmes (44 %,r 4,3 millions) (*figure 2*).

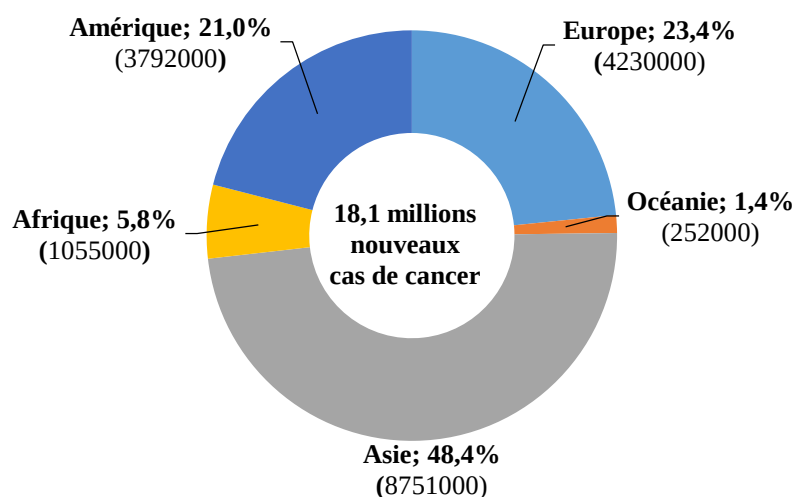


Figure 2 : Incidence mondiale du cancer

La croissance du taux d'atteinte du cancer est due à plusieurs facteurs, notamment la croissance démographique et le vieillissement, ainsi que la prévalence changeante de certaines causes de cancer liées au développement social et économique. Ce phénomène est particulièrement vrai dans les économies en croissance rapide, où l'on note une évolution des cancers liés à la pauvreté et des infections aux cancers relatifs aux modes de vie des pays industrialisés.

L'Europe compte 23,4 % du total des malades de cancer dans le monde et 20,3 % des décès dus à cette pathologie, bien que représentant seulement 9,0 % de la population mondiale. Les Amériques comptent environ 13,3 % de la population mondiale mais concentrent 21,0 % de l'incidence et 14,4 % de la mortalité dans le monde. A l'opposé des autres pays du monde, les décès par le cancer en Asie (57,3 %) et en Afrique (7,3 %) sont plus élevés que les proportions de cas d'incidence (48,4 % et 5,8 %, respectivement), car ces régions enregistrent, d'une part, une fréquence plus accentuée de certains types de cancer et, d'autre part, des taux de mortalité eux aussi plus élevés, en raison d'un accès limité aux services médicaux et aux traitements adéquats et ce, dans de nombreux pays de ces deux continents (*tableau 1*).

Tableau 1 : Les statistiques de 2018 par l'OMS sur l'incidence et la mortalité du cancer

Les deux sexes		
Pays	Incidence	Mortalité
Afrique	5,8 %	7,3 %
Amérique	21,0 %	14,4 %
Europe	23,4 %	20,3
Océanie	1,4 %	0,7 %
Asie	48,4 %	57,3 %

En 2018, les cancers du poumon et du sein chez la femme sont les cancers les plus fréquents dans le monde en termes de nouveaux cas : le nombre de diagnostics de chacun de ces cancers est estimé à environ 2,1 millions, ce qui représente environ 11,6 % du total de l'incidence du cancer. A noter que le cancer colorectal (environ 10,2 % du total) est le troisième cancer le plus couramment diagnostiqué, suivi par le cancer de la prostate (environ 7,1 % du total), le cancer de l'estomac étant en cinquième position (environ 5,7 % du total) (tableau 2).

Le plus grand nombre de décès (1,8 million de décès, ou 18,4 % du total) a été constaté dans le cas du cancer du poumon, s'en suit le cancer colorectal (9,2 % du total), le cancer de l'estomac (8,2 %) et le cancer du foie (8,2 % du total). Le cancer du sein chez la femme se classe au cinquième rang (6,6 % du total), son pronostic étant relativement favorable, du moins dans les pays développés.

Tableau 2 : Estimation de l'incidence et de la mortalité des cancers les plus fréquents en 2018 dans le monde

Les deux sexes		
Type de cancer	Incidence	Mortalité
Poumon	11,6 %	18,4 %
Sein	11,6 %	6,6 %
Colorectal	10,2 %	9,2 %
Prostate	7,1 %	3,8 %
Estomac	5,7 %	8,2 %
Foie	4,7 %	8,2 %
Œsophage	3,2 %	5,3 %
Col utérin	3,2 %	3,3 %
Thyroïde	3,1 %	-

Vessie	3 %	-
Pancréas	-	4,5 %
Leucémie	-	3,2 %
Autre types	36,6 %	29,3 %

En France, les cancers représentent la première cause de mortalité chez les hommes et la deuxième chez les femmes après les maladies cardiovasculaires.

En 2018, le nombre de nouveaux cas a été estimé à 382 000. Entre 2010 et 2018, le taux d'incidence du cancer a commencé à se stabiliser chez les femmes alors qu'il est en décroissance chez les hommes.

Le nombre de décès par cancer est de 157 400 par an, avec 67 800 décès chez les femmes et 89 600 décès chez les hommes. Toutefois, la baisse du taux de mortalité déclenchée depuis 1980, se poursuit quel que soit le sexe. La France affiche la plus forte mortalité prématurée d'Europe liée au cancer, en raison des comportements à risque (tabac, alcool, maladies professionnelles) et la faiblesse de la prévention⁴.

Au Maroc, les cancers représentent également la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires, les cancers du sein étant la première cause de mortalité chez les femmes.

En 2018, le ministère de la santé et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont dévoilé que, chaque année, 40 000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués au Maroc. Chez les femmes, le cancer du sein se classe en premier avec 36 % des cas révélés. Il est suivi du cancer de l'utérus, de la thyroïde et du colon qui représentent, respectivement, 11,2 %, 8,6 % et 5,9 % du total. Chez les hommes, le cancer des poumons s'avère le plus diagnostiqué (22 %), suivi de celui de la prostate et du cancer colorectal avec 12,6 et 7,6 %.⁵

I.3 Les traitements des cancers

Les traitements qui sont utilisés dépendent du stade de développement du cancer (type de tumeur, histologie, extension de la maladie, état général du patient). L'efficacité de ces traitements régresse au fur et à mesure de la progression du cancer. Chaque cancer a

⁴ Informations issues du site Internet de la ligue contre le cancer (<https://www.ligue-cancer.asso.fr>)

⁵ Informations issues du site Internet du Ministère de la Santé et de la protection sociale (<https://www.sante.gov.ma>)

besoin soit d'une technique de traitement soit de combiner plusieurs techniques pour limiter le risque de rechute locale et de diffusion métastatique. Chacune de ces techniques a fait preuve d'avancées spectaculaires tout au long de ces dernières décennies. Les principaux modes de traitement utilisés se répartissent en cinq groupes :

I.3.1 La chirurgie

La chirurgie⁶ se révèle le premier type de thérapie contre le cancer. Elle consiste à enlever la tumeur ou les tissus lésés. Elle concerne les tumeurs solides (sein, poumon, prostate, intestin...). En revanche, elle n'est pas ajustée pour les lymphomes et les leucémies qui touchent respectivement le système lymphatique et le système sanguin. Ce type de thérapie consiste à éliminer la tumeur et une marge de tissu sain l'entourant ainsi que les ganglions avoisinants. Pour améliorer son efficacité, la chirurgie est souvent associée à une autre thérapie telle que la radiothérapie ou la chimiothérapie.

I.3.2 La radiothérapie

La radiothérapie⁷, fréquemment utilisée en complément de la chirurgie, a pour but d'exposer les cellules cancéreuses d'une tumeur à des rayonnements X et γ (émis par une source externe ou parfois par de petites sources radioactives implantées) qui altèrent le matériel génétique des cellules. Deux types de radiothérapie sont distingués et ils se différencient par la source des rayonnements. Dans le cas d'une radiothérapie dite externe, les cellules tumorales sont irradiées grâce à un faisceau émis par un appareil de radiothérapie. A l'inverse, la radiothérapie interne ou curiethérapie consiste à placer une substance radioactive (iridium ou césium) au contact direct de la tumeur. Cette méthode plus récente a l'avantage de livrer une quantité importante de rayonnements dans un volume étroit, ce qui permet de mieux cibler les cellules tumorales. Toutefois quoi qu'il arrive dans les deux cas, des tissus sains proches de la tumeur peuvent également être touchés.

⁶ Dimitrov, G., Baytchev, G., Inkov, I. & Dimitrov, D. *Int. J. Surg. Med.* **2017**, 3, 119–127.

⁷ Hogle, W. P. *Semin. Oncol. Nurs.* **2006**, 22, 212–220.

I.3.3 Immunothérapie

L'immunothérapie⁸, méthodologie qui fait appel au système immunitaire, est chargée d'inhiber le développement cancéreux. Le système immunitaire est actif contre les tumeurs grâce à des lymphocytes T « Tueurs » qui peuvent tuer les cellules cancéreuses. Pour ce faire, il est nécessaire d'augmenter le nombre et l'activité de ces lymphocytes par l'utilisation de cytokines qui comprennent les interférons, les interleukines et le facteur nécrosant des tumeurs. Ces molécules sont des protéines qui activent la défense immunitaire.

I.3.4 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement qui vise à empêcher l'action stimulante des hormones féminines sur les cellules cancéreuses. La pathologie, la plus fréquemment traitée par hormonothérapie, est chez la femme, le cancer du sein, est chez l'homme, le cancer de la prostate.

Il existe deux types d'hormonothérapie :

Les traitements médicamenteux, qui interviennent par voie générale, c'est-à-dire dans l'ensemble du corps, sur toutes les cellules sensibles aux hormones. Le terme de traitement systémique est utilisé ;

Les traitements non médicamenteux, qui concernent à bloquer la production d'œstrogènes par les ovaires en les retirant par une intervention chirurgicale (ovariectomie) ou en les irradiant (radiothérapie).

I.3.5 Chimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée dans un grand nombre de cancers, le plus souvent en combinaison avec la chirurgie et/ou la radiothérapie. Les médicaments utilisés ont pour but de détruire les cellules tumorales en agissant de manière directe ou indirecte sur le matériel génétique par une action antimitotique. Les cellules saines sont moins sensibles que les cellules tumorales car ces dernières présentent des caractères de forte prolifération. Les chimiothérapies consistent en une association de médicaments administrés par voie veineuse

⁸ Fan, W., Yung, B., Huang, P. & Chen, X. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13566–13638.

et par voie orale à intervalle défini. Plusieurs classes thérapeutiques d'anticancéreux se distinguent suivant leur mode d'action.

I.4 La chimiothérapie anticancéreuse

La chimiothérapie est utilisée pour soigner des cancers depuis les années 1940. Elle s'est beaucoup développée à partir de 1970, grâce à la découverte de nouveaux médicaments qui visent à éliminer les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps, et ce en les inhibant directement, ou en les empêchant de se multiplier.

Aujourd'hui, la recherche développe des molécules plus intelligentes, et plus sélectives, pouvant emprunter une voie détournée pour attaquer la cellule cancéreuse plutôt que de la détruire directement de façon agressive.

Traiter un cancer, ce n'est pas seulement s'attaquer à la prolifération cellulaire en détruisant les cellules, c'est comprendre comment une cellule devient cancéreuse, autrement dit comment elle échappe à un phénomène normal de régulation, comment elle crée un environnement adéquat à son développement, comment, le cas échéant, elle organise sa dissémination ? Toutes ces questions ouvrent des voies de recherche qui sont aujourd'hui prometteuses.

I.4.1 Classification des agents anticancéreux

Les médicaments utilisés en chimiothérapie sont nombreux : il en existe une cinquantaine.

Tous ces médicaments peuvent être classés suivant différents critères :

- ✓ Leur impact sur le cycle cellulaire
- ✓ Leur mode d'action
- ✓ La nature de la cible

I.4.1.1 Classification suivant leur impact sur le cycle cellulaire

La division cellulaire, qu'elle soit normale ou tumorale, suit une séquence de phases qui constitue le cycle cellulaire (*figure 3*) et qui se décompose en quatre périodes bien distinctes⁹ :

⁹ Nelson, D. M., Ye, X., Hall, C., Santos, H., Ma, T., Kao, G. D., Yen, T., Harper, J. W. & Adams, P. D. *Mol. Cell. Biol.* **2002**, 22, 7459–7472.

La phase G_1 correspond à la phase de durée la plus longue du cycle cellulaire (environ la moitié de la durée totale du cycle cellulaire). G_1 est une phase post-mitotique qui intervient immédiatement après la phase M. Pendant cette période, la cellule synthétise des protéines et de l'ARNm.

La phase S qui suit la phase G_1 est une période de synthèse des éléments nécessaires à la formation de deux cellules, notamment une synthèse d'histones qui vont être directement utilisées pour s'associer à l'ADN qui vient d'être dupliqué.

La phase G_2 , achève la phase S et elle a une durée plus courte que G_1 et S. G_2 est une phase pré-mitotique pendant laquelle se poursuit la synthèse de l'ARN et des protéines.

La phase M est la plus courte du cycle cellulaire, elle dure environ quelques heures. M est une phase qui correspond précisément à la mitose. Durant cette phase, les chromosomes se dédoublent, se séparent le long des éléments du fuseau et la scission aboutit à deux cellules filles, toutes deux identiques à la cellule mère.

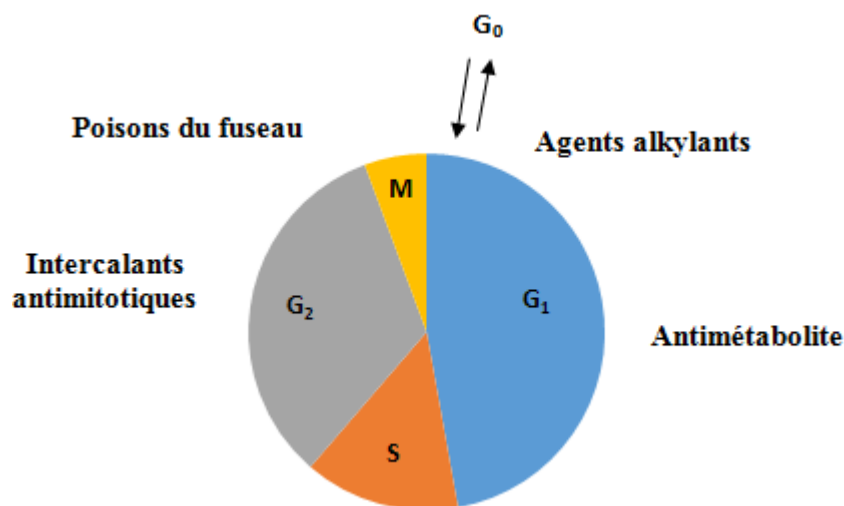


Figure 3 : Cycle cellulaire

De plus, certaines cellules qui ne se divisent pas souvent, voire jamais, entrent dans une phase appelée G_0 .

Certaines molécules anticancéreuses sont dites « **cycle dépendant** ». Elles n'agissent que sur les cellules engagées dans le cycle cellulaire qu'elle qu'en soit la phase. Parmi ces entités, nous trouvons comme exemple les agents alkylants (Cyclophosphamide).

D'autres molécules anticancéreuses sont dites « **phase dépendant** ». Elles ne sont actives que pendant une phase précise du cycle cellulaire. C'est le cas des poisons du fuseau (Vincristine) qui ne sont actifs qu'en phase M.

I.4.1.2 Classification suivant le mode d'action

Ces quinze dernières années, l'identification de nouvelles cibles a permis le développement de nouveaux médicaments visant des protéines nucléaires, cytoplasmiques ou membranaires impliquées dans les cascades de la transduction des signaux, des récepteurs membranaires aux protéines du cycle cellulaire. Plusieurs classes de médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse sont répertoriées selon leurs modes d'action et leurs cibles cellulaires. Nous citerons ici les classes les plus importantes.

I.4.1.2.1 Les antimétabolites

Les antimétabolites¹⁰ sont des composés qui inhibent la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN). C'est une étape nécessaire à toute multiplication cellulaire, en se substituant aux bases puriques et pyrimidiques indispensables à cette synthèse. Nous pouvons classer ces antimétabolites en :

- ✓ Antifoliques
- ✓ Antipyrimidiques
- ✓ Antipuriques

➤ Les antifoliques

Les inhibiteurs d'enzymes sont indispensables à la vie cellulaire, comme par exemple, le méthotrexate (ledertexate®) (*figure 4*) qui est un antagoniste du récepteur de l'acide folique inhibant la voie métabolique de l'acide folique indispensable pour la synthèse des bases (uracile, thymidine) sous l'action de la dihydrofolate réductase.

¹⁰ Lansiaux, A. *Bull. Cancer*, **2011**, 98, 1263–1274.

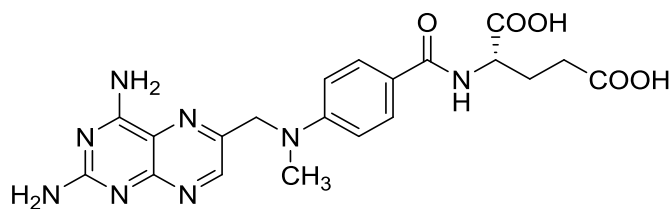


Figure 4 : Structure du méthotrexate

Le méthotrexate pénètre dans la cellule par une voie de transport actif des folates réduits. Il agit généralement de façon plus efficace sur les tissus en prolifération active tels que les cellules malignes. Comme la prolifération des cellules malignes est plus importante que celles des cellules normales, le méthotrexate peut ralentir cette prolifération sans causer de dommages irréversibles aux tissus sains.

➤ Les antipyrimidiques

Les antipyrimidiques sont des dérivés des métabolites naturels. Ils interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques et sont actifs en phase S. Ces médicaments agissent en inhibant la synthèse des bases pyrimidiques. Citons l'exemple du 5-fluorouracile et la cytarabine (figure 5).

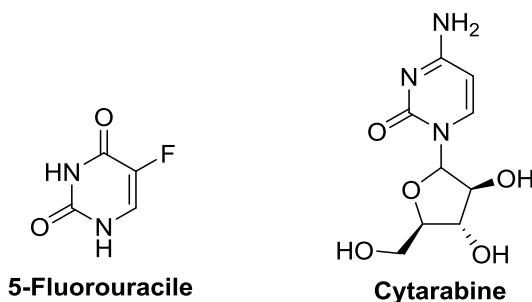


Figure 5 : Structure du 5-fluorouracile et de la cytarabine

➤ Les antipurines

Ces médicaments (6-mercaptopurine, thioguanine), analogues de l'adénine et de la guanine, bloquent la biosynthèse des purines. Les métabolites de la thioguanine peuvent également réagir avec les acides nucléiques ce qui rend ces derniers inactifs (figure 6).

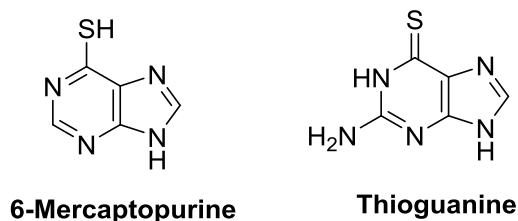


Figure 6 : Structure de la 6-mercaptopurine et de la thioguanine

I.4.1.2.2 Les alkylants

Les agents alkylants sont capables de réagir avec des molécules possédant des sites nucléophiles tels que -SH, -OH, -COOH ou -NH₂. Ces fonctions que nous retrouvons dans les acides nucléiques et les protéines induisent la formation de liaisons covalentes fortes. Ils sont capables de générer des dommages structuraux et fonctionnels importants, pouvant conduire à la mort cellulaire programmée¹¹.

Nous distinguons les agents mono-fonctionnels, c'est-à-dire n'ayant qu'une seule liaison avec l'ADN, des agents bi-fonctionnels qui créent un pont inter ou intracaténaire entre différents secteurs de l'ADN en empêchant la réplication et la transcription¹² (*figure 7*). De plus, ces lésions induisent souvent des cassures simple- ou double-brins de l'ADN ce qui conduit à l'apoptose de la cellule ou à la mise en exécution des systèmes de réparation pour le maintien de la prolifération des cellules tumorales (phénomène de résistance).

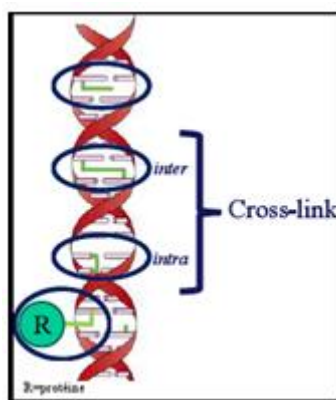


Figure 7 : Interactions mono ou bivalentes produites par les agents alkylants

¹¹ Pourquier, P. *Bull. Cancer*. **2011**, 98, 1237–1251.

¹² Noll, D. M., Mason, T. M. & Miller, P. S. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 277–301.

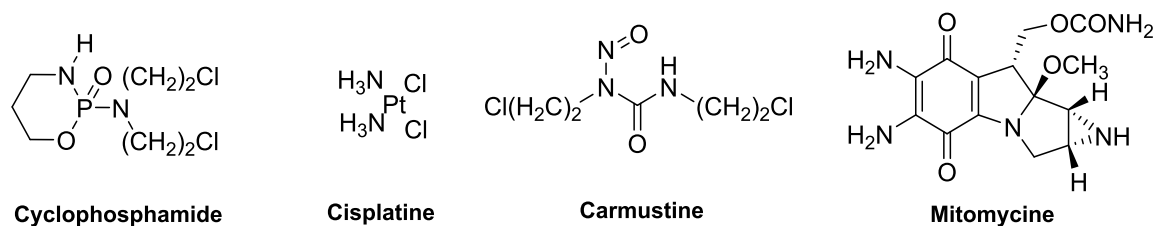


Figure 8 : Structure de quelques agents alkylants

I.4.1.2.3 Les intercalants

Ce sont des molécules¹³ possédant plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et structure telles que ces entités provoquent une distorsion de la molécule d'ADN, s'en suit un arrêt de la progression des ARN et ADN polymérases ainsi qu'une inhibition de la réplication et de la transcription. Certains intercalants sont utilisés en clinique comme les anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine), les anthracènes (mitoxantrone) et l'amsacrine (amsidine) (figure 9).

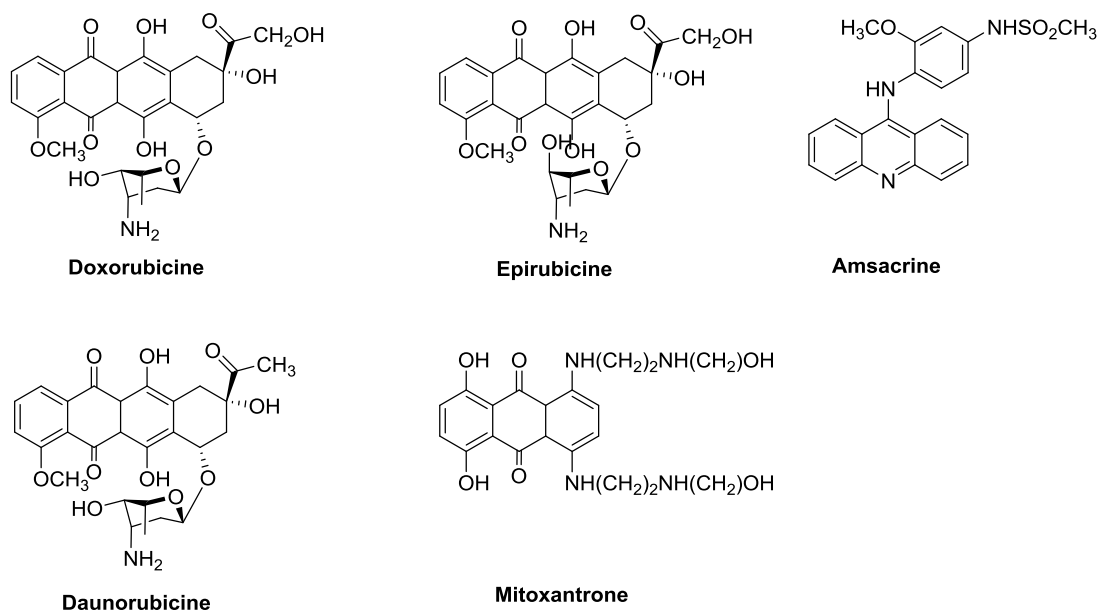


Figure 9 : Structure de quelques agents intercalants

L'intercalation seule n'explique pas véritablement l'activité biologique de ces molécules.

Le mécanisme d'action le plus probable des intercalants implique des enzymes, comme par exemple, les topoisomérases (figure 10).

¹³ Duskova, K., Sierra, S., Fernández, M.-J., Gude, L. & Lorente, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 7112–7118.

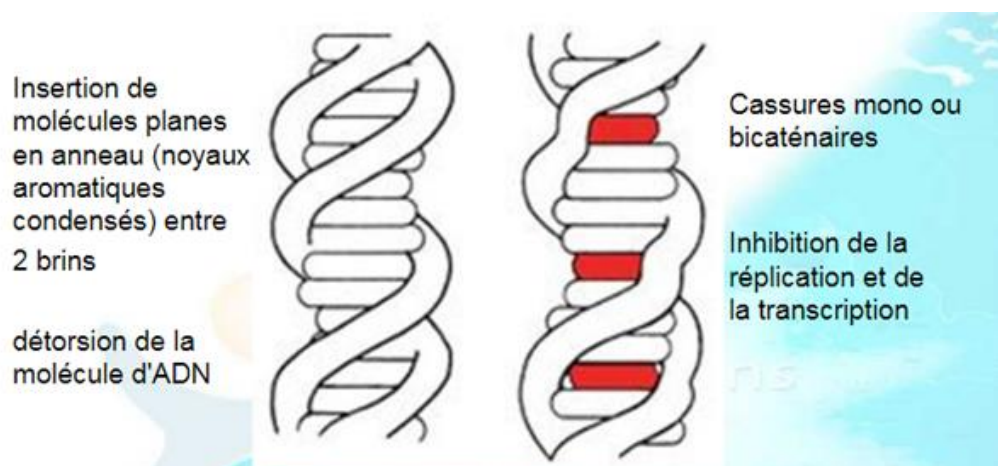


Figure 10 : L'intercalation induit des distorsions de la structure. Gauche: structure normale, droite: intercalation (rouge), d'après <https://slideplayer.fr/slide/9561811/>

I.4.1.2.4 Les inhibiteurs de topoisomérases

Les topoisomérases¹⁴ sont des enzymes assurant la condensation / décondensation de l'ADN après avoir créé des coupures transitoires de l'un (topoisomérase I) ou des deux (topoisomérase II) brins, puis leur ligation, permettant une relaxation des forces de torsion générées au moment de la réplication. Selon le mode de fonctionnement de ces enzymes, nous distinguons :

Les topoisomérases I qui coupent un seul brin d'ADN permettent d'empêcher la reconstitution du brin d'ADN, inhibant ainsi la synthèse correcte de l'ADN (figure 11).

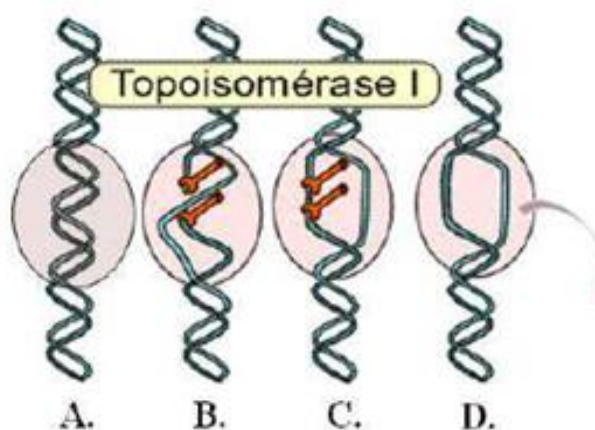


Figure 11 : Activité de la topoisomérase I, d'après <http://accres.inrp.fr/>.

¹⁴ Prudhomme, M. *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 1189–1212.

(A) Liaison non covalente de la topoisomérase I à l'ADN db ; (B) Clivage d'un brin et liaison covalente de l'enzyme à l'extrémité 3' de ce brin ; (C) Relaxation de l'ADN et religation ; (D) Libération de la topoisomérase I.

Il existe actuellement deux médicaments capables de donner lieu à ce processus, l'irinotécan (campto) et le topotécan (hycamtin) (figure 12).

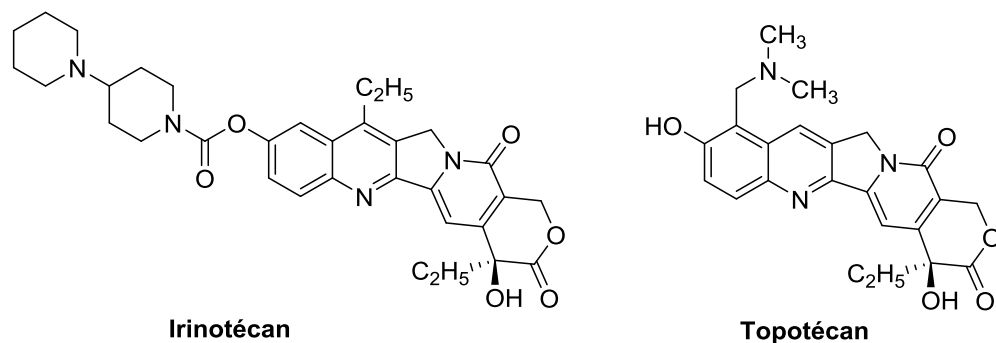


Figure 12 : Structure des médicaments agissant sur la Topo I

Les topoisomérases II catalysent la coupure simultanée de deux brins d'ADN et permettent le passage d'une hélice d'ADN à travers cet orifice, ce qui assure le déroulement de la double hélice d'ADN (figure 13).

La présence d'une substance intervenant sur la topoisomérase II conduit à la rupture des brins d'ADN, puisque ceux-ci ne peuvent plus être ressoudés.

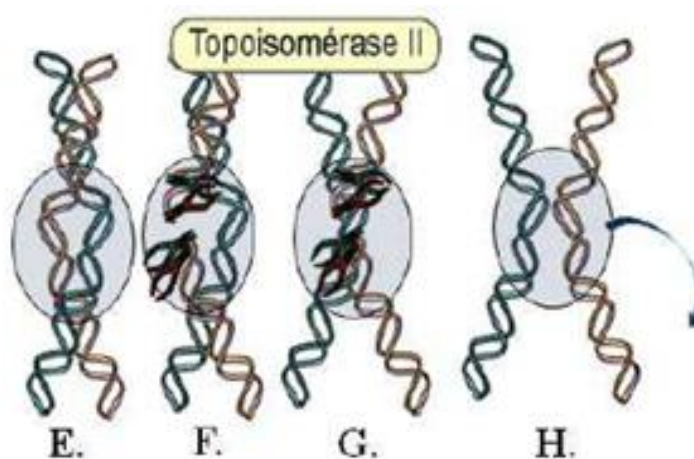


Figure 13 : Activité de la topoisomérase II, d'après <http://accres.inrp.fr/>.

(E) Fixation du dimère topoisomérase II ; (F) Hydrolyse d'ATP et coupure des brins ; (G) Hydrolyse d'ATP et séparation des brins du premier ADN par rapport aux brins non coupés du

deuxième ADN ; (H) Religation et hydrolyse d'ATP suivie d'une libération de la topoisomérase II.

Parmi les nombreuses molécules agissant sur la Topo II, nous citerons l'étoposide et le téniposide (Vehem) (*figure 14*).

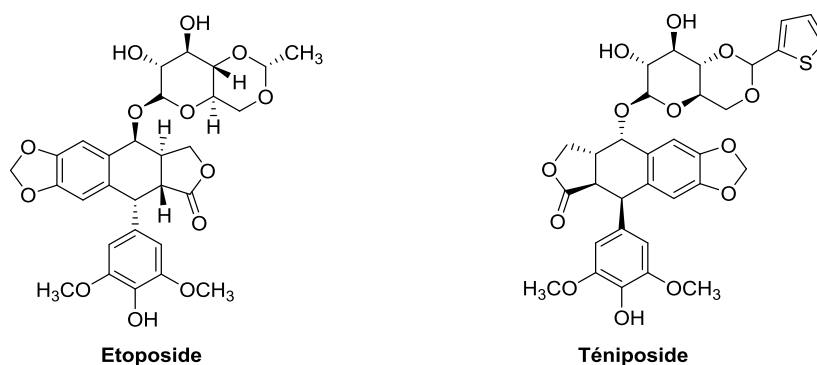


Figure 14 : Structure de quelques molécules agissant sur la Topo II

I.4.1.2.5 Les agents de coupure de l'ADN

La bléomycine (*figure 15*) est un des seuls médicaments actuellement connus pour ses propriétés de clivage de la double hélice d'ADN par une réaction radicalaire au niveau du désoxyribose des nucléotides¹⁵.

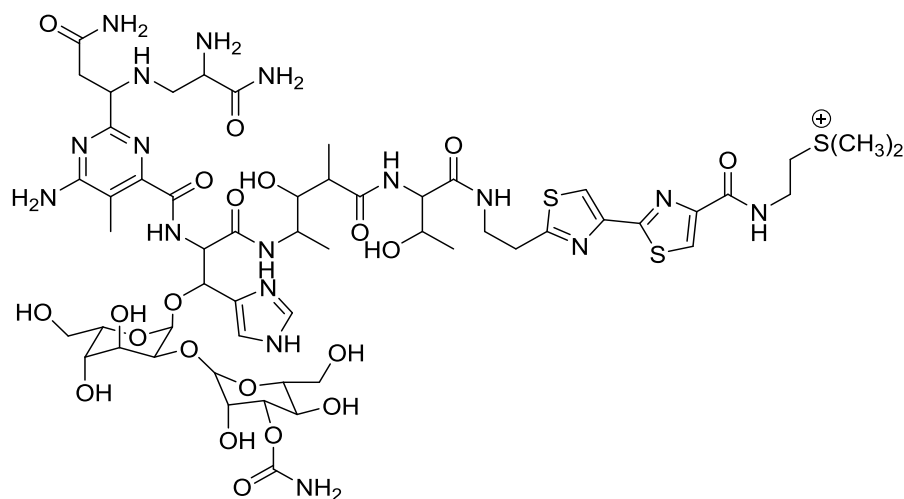


Figure 15 : Structure de la bléomycine

I.4.1.2.6 Les poisons du fuseau cellulaire

¹⁵Galm, U., Martin, H. H., Steven G. V. L., Jianhua. J., Jon S. T. & Ben. S. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 739–758.

Ces molécules¹⁶ qui agissent sur le fuseau cellulaire pendant la phase M sont dites « phase dépendants ». Elles provoquent des affections du système microtubulaire en métaphase résultant par le blocage de la mitose. Quand les chromosomes séparés doivent migrer le long des tubules du fuseau cellulaire vers un de ses pôles, avant la séparation des cellules filles, ces entités agissent par deux mécanismes opposés.

Il existe les inhibiteurs de la polymérisation¹⁷ qui se fixent sur la tubuline et empêchent la formation du fuseau mitotique. Nous pouvons citer la vinblastine (vincalécoblastine), la vincristine, la vindésine ou encore la vironelbine (*figure 16*).

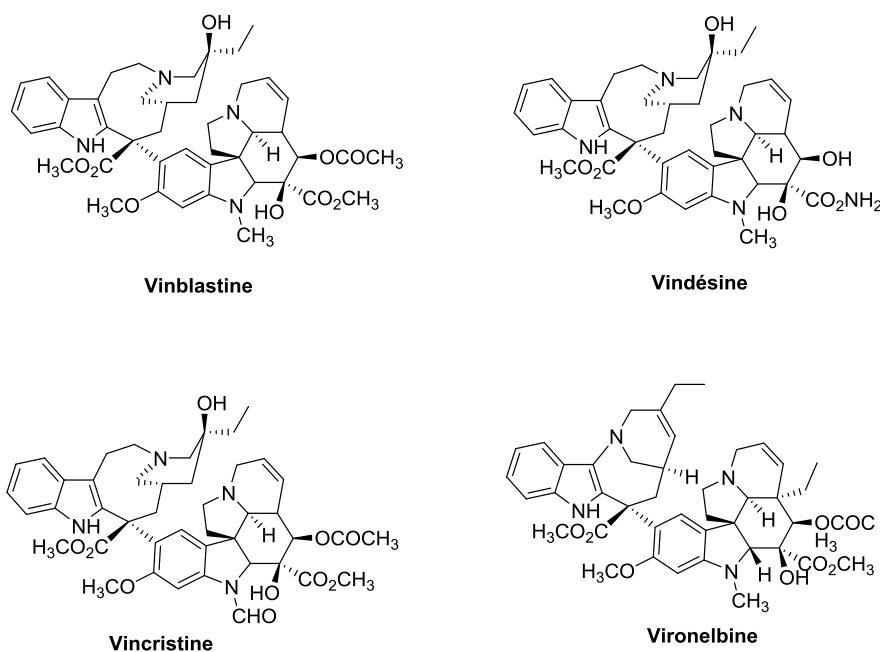


Figure 16 : Structure de quelques molécules agissant sur le fuseau cellulaire

Le second mécanisme utilise des inhibiteurs de la dépolymérisation¹⁸ qui sont des stabilisants des microtubules cellulaires. Un certain nombre de fonctions cellulaires sont ainsi perturbées : mitose, maintenance de la morphologie cellulaire, formation des neurones. Aujourd'hui, il existe deux médicaments utilisés en clinique : le paclitaxel (taxol) et le docétaxel (taxotère) (*figure 17*).

¹⁶ Robert, J. *Oncologie*. **2007**, 9, 766–772.

¹⁷ Potier, P. *Actual. Chim.* **1995**, 5–9.

¹⁸ (a) D. Guénard, D., Gueritte-Voegelein, F. & Lavelle, F. Taxoids. *Curr Pharm Des.* **1995**, 1, 112-116; (b) Nicolaou, K. C. Dai; WM; Guy, RK. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15–44; (c) Ojima, I., Lin, S. & Wang, T. *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 927–954.

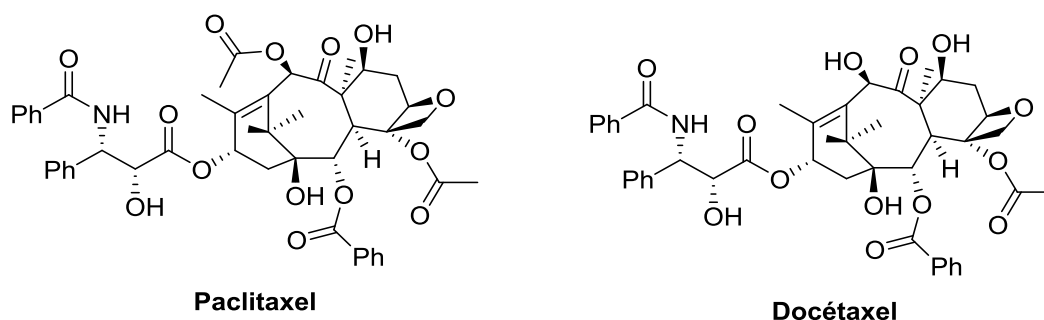


Figure 17 : Médicaments utilisés en clinique

I.4.1.3 Les nouvelles thérapies ciblées

I.4.1.3.1 Les médicaments ciblant les protéines du cycle cellulaire.

➤ Les kinases cycline-dépendantes (CDK)

Les kinases cycline-dépendantes (CDK)¹⁹ occupent une place importante dans la régulation du cycle mitotique. Si elles sont sous le contrôle du cycle de la division cellulaire, elles interfèrent aussi dans la transcription, la différenciation, l'apoptose voire le développement et le fonctionnement du système central.

Les chercheurs sont fortement motivés par la recherche d'inhibiteurs de ces kinases car un grand nombre d'altérations des CDK existent dans les tumeurs humaines.

Les inhibiteurs chimiques des CDK sont susceptibles d'agir sur leurs cibles en intervenant sur la liaison à l'ATP, en interférant sur les sites activateurs des CDK, en paralysant la prolifération cellulaire et provoquant le déclenchement de l'apoptose.

Aujourd'hui, plusieurs molécules sont connues pour être des inhibiteurs des CDK, comme le flavopiridol²⁰ ou la roscovitine²¹ (figure 18). Testées en clinique, ces molécules agissent sur la fixation de l'ATP (substrat naturel des CDK).

¹⁹ Meijer, L. *Oncologie*. **2003**, 5, 311–326.

²⁰ De Azevedo, W. F. H. J. Mueller-Dieckmann, U. Schulze-Gahmen, P.J. Worland, E. Sausville & S.H. Kim. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1996**, 93, 2735–2740.

²¹ Meijer, L. Borgne, A., Mulner, O., Chong, J.P. J., Blow, J.J., Inagaki, N., Inagaki, M., Delcros, J. G. & Moulinoux, J. P. *Eur. J. Biochem*. **1997**, 243, 527–536.

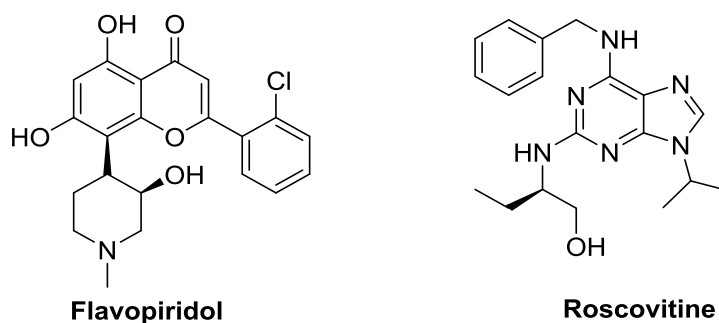


Figure 18 : Inhibiteurs des CDK

➤ Le protéasome

Le protéasome représente un complexe enzymatique, ayant comme rôle principal, la dégradation des protéines qui interfèrent dans la régulation du cycle cellulaire. La majorité des protéines intracellulaires et particulièrement celles impliquées dans l'apoptose peuvent être des substrats pour le protéasome. La stimulation de la prolifération cellulaire, la croissance tumorale, l'angiogenèse et la favorisation de métastases²² peuvent toutes être des conséquences d'un défaut de régulation de ces protéines-clés.

Certains médicaments inhibant le protéasome sont actuellement commercialisés. Ils sont utilisés en monothérapie dans le traitement du myélome multiple, tel par exemple le bortezomib (velcade) (figure 19).

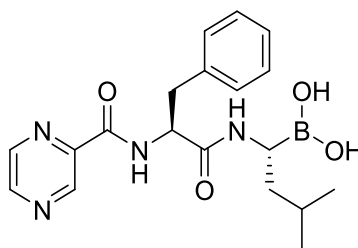


Figure 19 : Structure du bortezomib

I.4.1.3.2 Les médicaments inducteurs de l'apoptose

La famille de Bcl-2 constituée de protéines à activité anti-apoptotique, conduit à la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe et à la libération de protéines apoptogènes de l'espace intermembranaire mitochondrial vers le cytoplasme ce qui aboutit

²² Otrrock, Z. K., Hatoum, H. A., Awada, A. H., Ishak, R. S. & Shamseddine, A. I. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2009**, 70, 93–102.

à la mort cellulaire ou apoptose. Cette famille contribue à la tumorigenèse et se trouve impliquée dans la résistance des cancers aux molécules chimiothérapeutiques ; à ce titre, elle représente une cible importante pour le développement de nouvelles thérapies²³.

Récemment, de nouveaux médicaments ont démontré leur impact mitochondrial comme le trioxyde d'arsenic (actif sur la leucémie promyélocytaire).

I.4.1.3.3 Les agents bloquants la transduction des signaux des récepteurs membranaires vers leurs cibles nucléaires.

Le cancer est une maladie associée à des changements dans le génome dans lequel une accumulation d'altérations génomiques conduit à une croissance cellulaire non régulée. Ces altérations affectent principalement les gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire, dans les processus de réparation des lésions de l'ADN.

Les gènes impliqués dans la cancérogenèse sont classés en deux familles : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs.

➤ Les oncogènes

Les oncogènes cellulaires correspondent à des gènes qui interviennent normalement dans le contrôle de la croissance cellulaire, le métabolisme, la différenciation et l'apoptose.

Il existe dans certains cancers une activation anormale de l'oncogène HER2 par différents mécanismes: mutation activatrice ou amplification du gène HER2, qui se traduit ou non par une surexpression protéique. Son ciblage par l'anticorps Herceptin dans les tumeurs qui surexpriment HER2 a une activité surtout en association avec des cytotoxiques²⁴. D'autres anticorps ont été étudiés depuis ciblant le récepteur de l'EGF (récepteur du facteur de croissance épithélial, HER1). Une autre stratégie interagit avec les sites de l'ATP des kinases par l'inhibition de l'activité de ces différents récepteurs (à activité tyrosine kinase) de facteurs de croissance.

Parmi les médicaments les plus prometteurs utilisant cette stratégie, nous pouvons citer :

²³ Van Delft, M. F. & Huang, D. C. S. *Cell Res.* **2006**, 16, 203-206.

²⁴ Prior, I. A., Lewis, P. D. & Mattos, C. *Cancer Res.* **2012**, 72, 2457–2467.

- ☑ L'imatinib est un médicament utilisé pour traiter certains types de cancer. Il vise principalement la kinase intracellulaire de la protéine de fusion bcr-abl dans la leucémie myéloïde chronique (*figure 20*). L'inhibition de l'activité kinase conduit à la mort des cellules ayant la kinase bcr-abl.

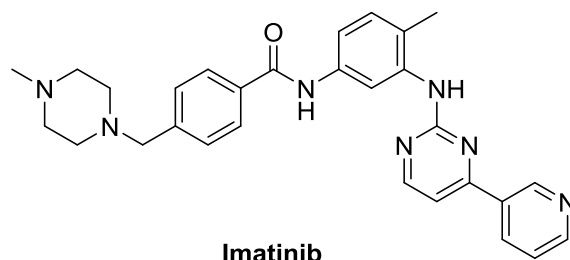


Figure 20 : Structure de l'imatinib

- ☑ Le gefitinib et l'erlotinib sont utilisés pour traiter des cancers du poumon par l'inhibition du récepteur de l'EGF (*figure 21*).

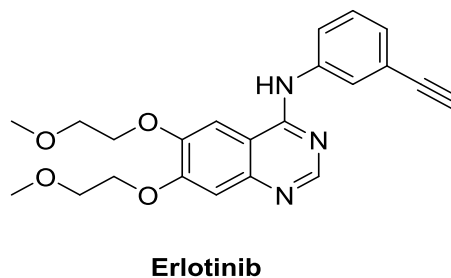
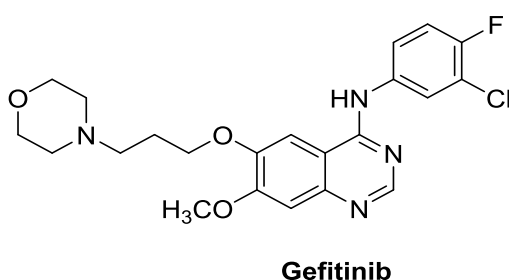


Figure 21 : Inhibiteurs du récepteur de l'EGF

➤ Les gènes suppresseurs de tumeur

La multiplication cellulaire est régulée physiologiquement de manière négative par les gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogène. Ces gènes inhibiteurs empêchent la croissance d'une cellule vers la malignité²⁵. C'est la raison pour laquelle de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs sont inactivés dans les cancers, comme la protéine p53 qui code pour une protéine de 53Kd.

²⁵ Pietsch, E. C., Sykes, S. M., McMahon, S. B. & Murphy, M. E. *Oncogene*. **2008**, 27, 6507-6512.

I.4.1.3.4 Les cibles vasculaires et l'inhibition de la formation de métastases

La néo-angiogenèse²⁶ est le processus physiopathologique principal de la progression tumorale qui, étant donné ses résultats importants, aussi bien au niveau théorique que clinique, montrent que le développement tumoral est très étroitement lié au degré de néovascularisation intratumorale. Le développement de médicaments contrôlant la progression de métastases se fait *via* certains composés qui peuvent inhiber cette néovascularisation en perturbant les cellules associées au développement des nouveaux vaisseaux.

Les phénomènes de néo-angiogenèse tumorale passent par la transcription et la sécrétion au niveau des cellules tumorales de facteurs pro-angiogéniques qui sont principalement : le VEGF, les FGF, le PDGF et le TNF α .

Aujourd'hui, plus d'une soixantaine d'inhibiteurs de l'angiogenèse sont en cours d'étude dans des protocoles cliniques de cancérologie.

Parmi ces inhibiteurs nous pouvons citer :

- ☑ L'angiostatine ou l'endostatine, inhibiteurs naturels de la prolifération des cellules endothéliales.
- ☑ Le batimastat, le prinomastat (AG3340), inhibiteurs synthétiques de la plupart des métalloprotéases de la matrice extracellulaire (*figure 22*).

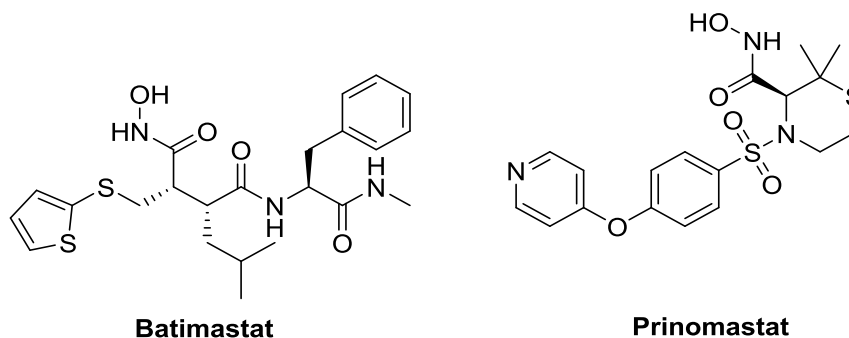


Figure 22 : Inhibiteurs synthétiques de métalloprotéase

- ☑ La thalidomide (*figure 23*), dont le mécanisme d'action n'est pas complètement identifié à ce jour (réduction de l'expression du VEGF, du TNF α).

²⁶ Robert, J. *Bull. Cancer*. **2013**, 100, 333–342.

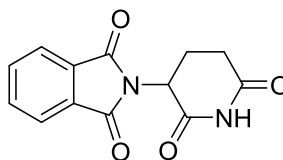


Figure 23 : Structure de la thalidomide

Indispensable à la progression de la tumeur, la néo-angiogenèse est une cause fondamentale de la malignité des cancers et donc une cible thérapeutique intéressante.

I.4.1.3.5 Agents bloquants le processus de détoxication de la cellule

La glutathion S-transférase PI-I (GSTPI-I) est une protéine qui appartient à une grande famille d'isoenzymes fonctionnelles, les GST, qui conjuguent le GSH à des composés électrophiles ou radicaux libres. Ces composés ainsi conjugués seront alors expulsés de la cellule grâce à la pompe GS-X (*figure 24*). Ces enzymes participent activement à la détoxication des cellules en éliminant même de nombreux agents cytotoxiques, ce qui représente un obstacle majeur à la chimiothérapie anticancéreuse.

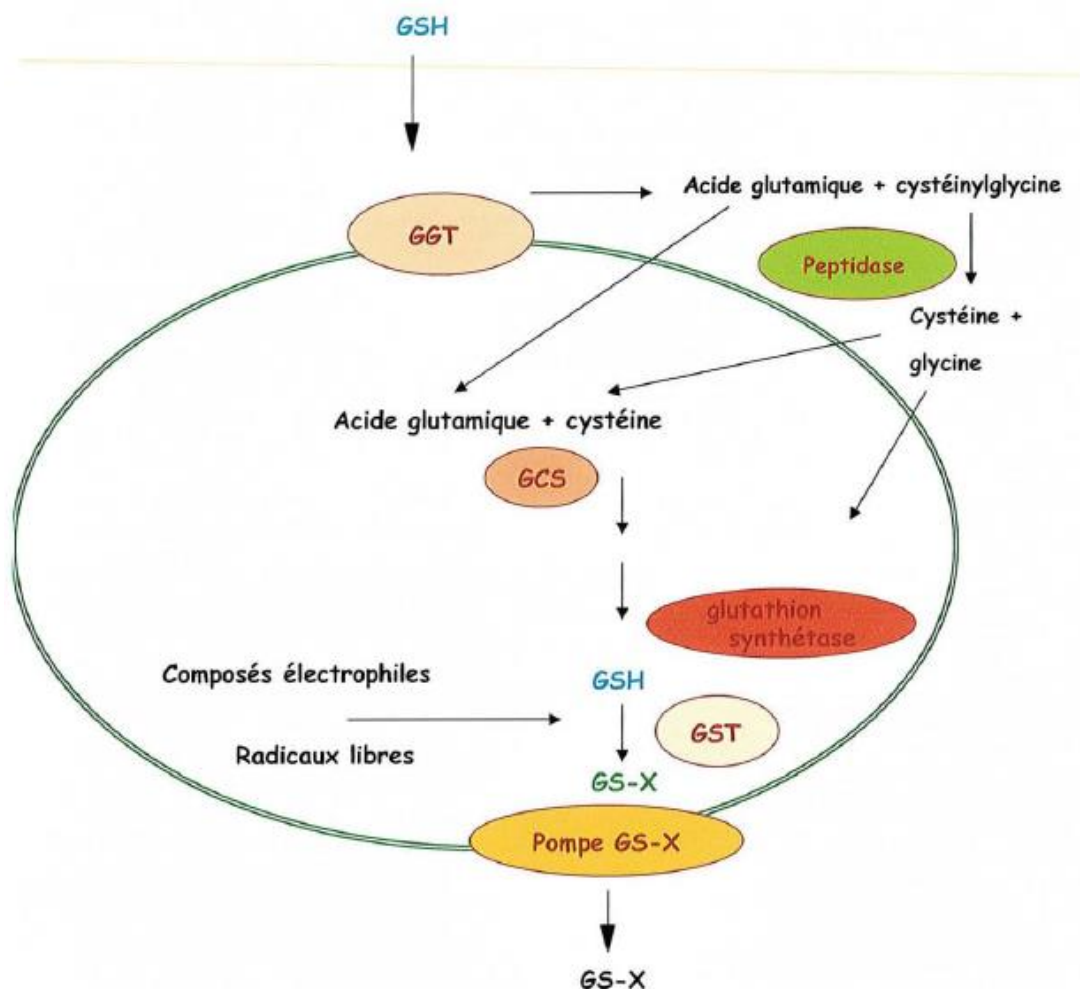


Figure 24 : Représentation schématique du système glutathion²⁷

➤ Rôle de la GSTP1-1 dans la cancérogenèse

La GSTP1-1 a été souvent associée à la cancérogenèse et à la résistance à certains agents anticancéreux dans les tumeurs solides et dans les leucémies. De plus, la résistance des cellules transformées à certaines entités anticancéreuses semble être corrélée à une surexpression de la GSTP1-1.

La GSTP1-1 dans la tumeur solide :

L'expression de la GSTP1-1 augmente dans certaines tumeurs solides, pouvant ainsi servir de marqueur. Ainsi, en 2003 l'équipe d'Huang²⁸ a montré que la présence de la

²⁷ Annelyse D. « Thèse de doctorat »; Université Henri Poincaré- Nancy 1 (France), 2003.

²⁸ Huang, J., Tan, P.-H., Thiyagarajan, J. & Bay, B.-H. *Mod. Pathol.* 2003, 16, 558-570.

GSTP1-1 dans une tumeur pouvait influencer la survie et l'apparition de nouvelles tumeurs après chimiothérapie. Dans la même année Nakajima et *al.*²⁹ ont montré que la GSTP 1-1 est surexprimée dans tous les cholangiocarcinomes soumis à des examens immunohistologiques.

L'équipe de Jung³⁰ a trouvé dans le cas des cancers de la prostate que la GSTP 1-1 est exprimée abondamment alors que les cellules saines du même organe ne l'expriment que rarement.

La GSTP1-1 dans les leucémies :

Un mauvais pronostic vital est associé à une augmentation de l'expression de la GSTP1-1 dans certains cancers comme les lymphomes de cellules B³¹. Nous citerons les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)³² et les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC)³³, où l'augmentation de la GSTP1-1, qui est observée dans plus de la moitié des cas, est associée à la rechute des patients. Le même phénomène a été décrit par Inoue et *al.*³⁴ en 1995, chez des patients atteints de carcinomes pulmonaires.

Il s'avère que la GSTP1-1 joue un rôle très important dans la cancérogénèse et dans la résistance aux agents anticancéreux et, plus particulièrement, dans le cas des leucémies humaines.

Implication de la GSTP1-1 dans les mécanismes de résistance aux anticancéreux :

La GSTP 1-1 a surtout été associée à la résistance vis-à-vis de certains anticancéreux. En 1998, une étude réalisée sur plusieurs lignées humaines du cancer du côlon a suggéré que la résistance à la doxorubicine observée dans cette pathologie pourrait être liée à une augmentation de l'activité catalytique de la GST³⁵. Certaines équipes de chercheurs ont tenté

²⁹ Nakajima, T. Takayama, T., Miyanishi, K., Nobuoka, A., Hayashi, T., Abe, T., Kato, J., Sakon, K., Naniwa, Y., & Tanabe, H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 306, 861–869.

³⁰ Jung, K., Seidel, B., Rudolph, B., Lein, M., Cronauer, M., Henke, W., Hampel, G., Schnorr, D. & Loening, Stefan A. *Free Radic. Biol. Med.* **1997**, 23, 127–133.

³¹ Ribrag, V., Koscielny, S., Carpiuc, I., Cebotaru, C., Walle, H. V., Talbot, M., Fenaux, P. & Bosq, J. *Leukemia*. **2003**, 17, 972–980.

³² Sauerbrey, A., Zintl, F. & Volm, M. *Br. J. Cancer*. **1994**, 70, 1144–1150.

³³ Schisselbauer, J. C., Silber, R., Papadopoulos, E., Abrams, K., LaCreta, F. & Tew, K. D. *Cancer Res.* **1990**, 50, 3562–3568.

³⁴ Inoue, T., Ishida, T., Sugio, K., Maehara, Y. & Sugimachi, K. *Respiration*. **1995**, 62, 223–227.

³⁵ Beaumont, P. O., Moore, M. J., Ahmad, K., Payne, M. M., Lee, C. & Riddick, D. S. *Cancer Res.* **1998**, 58, 947–955.

de synthétiser des inhibiteurs des GST qui seraient administrés avec les antinéoplasiques, pour lutter contre la chimiorésistance. Ainsi en 1991, Christer et *al.*³⁶ ont effectué un essai thérapeutique en phase 1 de l'acide éthacrynique. L'inhibition des GST par ce composé a conduit à la potentialisation de la cytotoxicité induite par plusieurs agents anticancéreux. De plus, cet inhibiteur non sélectif ne produit pas d'effets indésirables. Le traitement *in vitro* de cellules A2780 de carcinome ovarien humain par le melphalan entraîne le développement d'une résistance croisée melphalan/cisplatine, et les cellules devenues résistantes présentent une activité GST. Le traitement des cellules résistantes par l'acide éthacrynique renverse le phénotype résistant et restaure l'activité enzymatique. De plus, si les cellules A2780 sensibles sont traitées par le melphalan et l'acide éthacrynique de façon concomitante, le développement de la résistance se trouve empêchée³⁷. Une autre étude réalisée *in vitro* a montré que, lorsque les GST sont inhibées par des analogues du GSH, la vinblastine devient très active sur les cellules cancéreuses de l'ovaire³⁸.

En 2001, l'équipe de Tew a montré que la GSTP1-1 fonctionne comme un inhibiteur de l'apoptose en inhibant directement la kinase c-jun-*N*-terminale (JNK)¹ et en catabolisant le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)². Il est possible de développer des inhibiteurs de la GSTP1-1 en vue d'activer l'apoptose et les agents de la chimiothérapie. Parmi les meilleurs inhibiteurs connus de la GSTP1-1, se trouve l'acide éthacrynique (**AE**)³.

L'**AE** a été suggéré pour induire l'apoptose dans certaines lignées de cellules cancéreuses, ce qui peut être interprété comme une conséquence de l'inhibition de GSTP1-1. En outre, il a été rapporté que certaines lignées de cellules cancéreuses subissaient une nécrose, plutôt que l'apoptose, après un traitement avec l'**AE**³⁷.

Notre travail de thèse s'est essentiellement porté sur cette dernière voie de recherche avec la conception et la synthèse de nouveaux analogues de l'**AE** et ce, en modifiant sa structure de base afin de développer de nouveaux agents anticancéreux. En conséquence, une étude bibliographique de l'**AE**, de ses analogues et de ses principales voies de synthèses est l'objet du chapitre suivant.

³⁶ Morgan, A. S., Sanderson, P. E., Borch, R. F., Tew, K. D., Niitsu, Y., Takayama, T., Von, H. Daniel, D., Izbicka, E., Mangold, G & Paul, Christer. *Cancer Res.* **1998**, 58, 2568–2575.

³⁷ Caffrey, P. B., Zhu, M., Zhang, Y., Chinen, N. & Frenkel, G. D. *Cancer Lett.* **1999**, 136, 47–52.

³⁸ Morgan, A. S., Ciaccio, P. J., Tew, K. D., Kauvar, L. M. & Ciaccio, F. J. *Pharmacol.* **1996**, 37, 363–370.

II. Généralités sur l'acide éthacrynique

II.1 L'acide éthacrynique

L'acide éthacrynique (**AE**) ou l'acide [2,3-dichloro-4-(2-méthylène-1-oxobutyl)phénoxy] acétique ($C_{13}H_{12}Cl_2O_4$) appartient au groupe des diurétiques les plus efficaces actuellement disponibles sur le marché³⁹. Les diurétiques sont utilisés dans le traitement de patients qui souffrent, en particulier, d'insuffisance cardiaque sévère, de cirrhose grave, de syndrome néphrotique et d'insuffisance rénale⁴⁰. Des études récentes suggèrent que les diurétiques possèdent également une activité antiépileptique⁴¹.

L'**AE** est utilisé principalement dans le traitement de l'œdème aigu du poumon, l'œdème associé à une insuffisance cardiaque congestive et à certaines maladies rénales^{42,43,44}, pouvant altérer la tolérance du glucose chez les diabétiques.

L'**AE** est cytotoxique après une administration intraveineuse⁴⁵ et ce, avec un effet qui est lié à la dose⁹. A noter que cet effet peut parfois s'avérer permanent^{46,47}. Le risque est accru en cas d'insuffisance rénale ainsi que chez les patients prenant des aminosides (antibiotiques). Les données sur l'animal suggèrent que l'**AE** est plus cytotoxique que le furosémide (diurétique)⁴⁸. Certains patients traités par l'**AE**, en particulier ceux recevant de fortes doses par voie intraveineuse, peuvent développer certains symptômes délétères tels que la perte d'audition, des acouphènes et des vertiges. Dans la plupart des cas, ces symptômes sont temporaires et de courte durée (1-24 h).

L'**AE** possède une fonction acide carboxylique et un groupement carbonyle α,β -insaturée qui peut facilement réagir avec un nucléophile, tel que le thiol de la GSTP1-1^{49,50}.

³⁹Sprague, J. M. *Adv. Chem.* **1964**, 2, 87–101.

⁴⁰Brater, D. C. *Am. J. Med. Sci.* **2000**, 319, 38–50.

⁴¹Hesdorffer, D. C., Stables, J. P., Hauser, W. A., Annegers, J. F. & Cascino, G. *Ann. Neurol.* **2001**, 50, 458–462.

⁴²a) Goldberg, M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1966**, 139, 443–452. b) Puschett, J. B. *Cardiology.* **1994**, 84, 4–13.

⁴³Zhao, G., Yu, T., Wang, R., Wang, X. & Jing, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4056–4062.

⁴⁴Zhao, G., Liu, C., Wang, R., Song, D., Wang, X., Lou, H. & Jing, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2701–2707.

⁴⁵a) Beauchamp, G. D. & Crouch, T. C. Deafness. *J. Kans. Med. Soc.* **1975**, 76, 166–168. b) Schneider, W. J. & Becker, E. L. *Arch. Intern. Med.* **1966**, 117, 715–717.

⁴⁶Schwartz, F. D., Pillay, V. K. & Kark, R. M. *Am. Heart J.* **1970**, 79, 427–432.

⁴⁷Meriwether, W. D., Mangi, R. J. & Serpick, A. A. *JAMA.* **1971**, 216, 795–798.

⁴⁸Brown, R. D. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1975**, 31, 270–282.

⁴⁹Schultz, M., Dutta, S. & Tew, K. D. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, 26, 91–104.

⁵⁰Van Iersel, M. L. P. S., Ploemen, J. P. H. T. M., Struik, I., van Amersfoort, C., Keyzer, A. E., Schefferlie, J. G. & van Bladeren, P. *Chem. Biol. Interact.* **1996**, 102, 117–132.

Cette dernière est surexprimée dans une grande variété de cellules cancéreuses, surtout celles qui sont résistantes à la chimiothérapie.

II.2 Principales méthodes de synthèse de l'acide éthacrynique

Dans cette partie, nous allons décrire deux méthodes de synthèses de l'**AE** rapportées dans la littérature.

II.2.1 Première méthode de synthèse

La première méthode⁴³ repose sur l'utilisation du dichlorophénol **1** comme précurseur. L'acide chloroéthanoïque est utilisé pour réaliser une réaction de substitution nucléophile sur le précurseur en présence d'une base (NaOH), le milieu est ensuite acidifié par l'acide chlorhydrique pour conduire au composé acide **2** avec un bon rendement de 91 %. Ce dernier est ensuite soumis à une réaction d'acylation par le chlorure de propanoyle selon la réaction de Friedel-Crafts ce qui permet d'obtenir le dérivé **3** avec un rendement de 56 %.

La formation de la cétone α,β -insaturée résulte de la réaction de crotonisation entre le dérivé **3** et le formaldéhyde afin d'obtenir la molécule d'**AE** avec un rendement global de 41 % sur trois étapes (schéma 1).

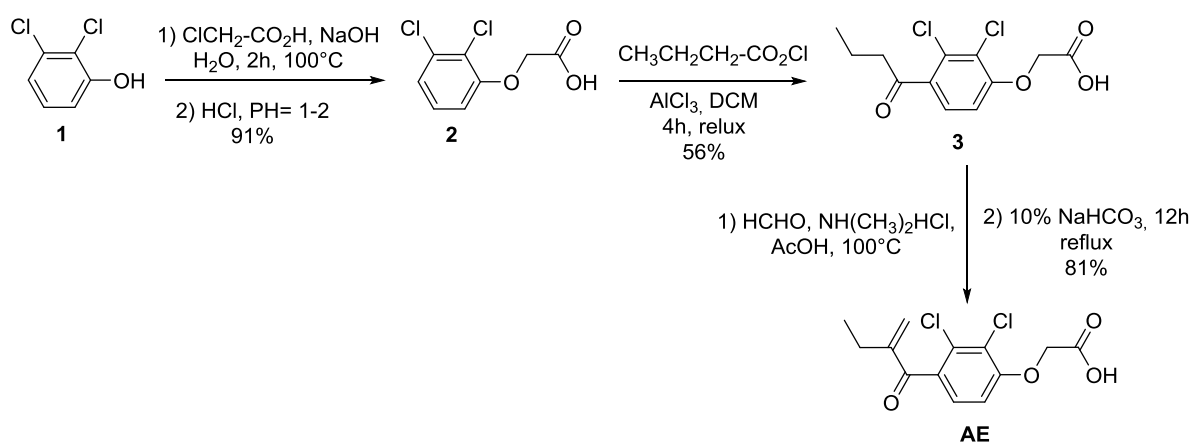


Schéma 1

II.2.2 Deuxième méthode de synthèse

La deuxième méthode⁵¹ repose sur l'utilisation du dichlorométhoxybenzène **4** comme précurseur. Le chlorure de propanoyle est utilisé pour réaliser une réaction d'acylation selon la réaction de Friedel-Crafts et provoque la déméthylation *in situ* grâce à l' AlCl_3 c'est une des originalités de cette méthode, permettant d'aboutir au produit **5** avec un bon rendement de 90 %.

Le phénol **5** ainsi élaboré est ensuite soumis à une réaction de substitution nucléophile par le bromoéthanoate d'éthyle en présence d'une base (*t*-BuOK) pour obtenir l'ester **6** avec un rendement presque quantitatif. Une réaction de crotonisation et une réaction de saponification ont été réalisées afin d'obtenir l'**AE** avec un rendement global de 18 % sur trois étapes (schéma 2).

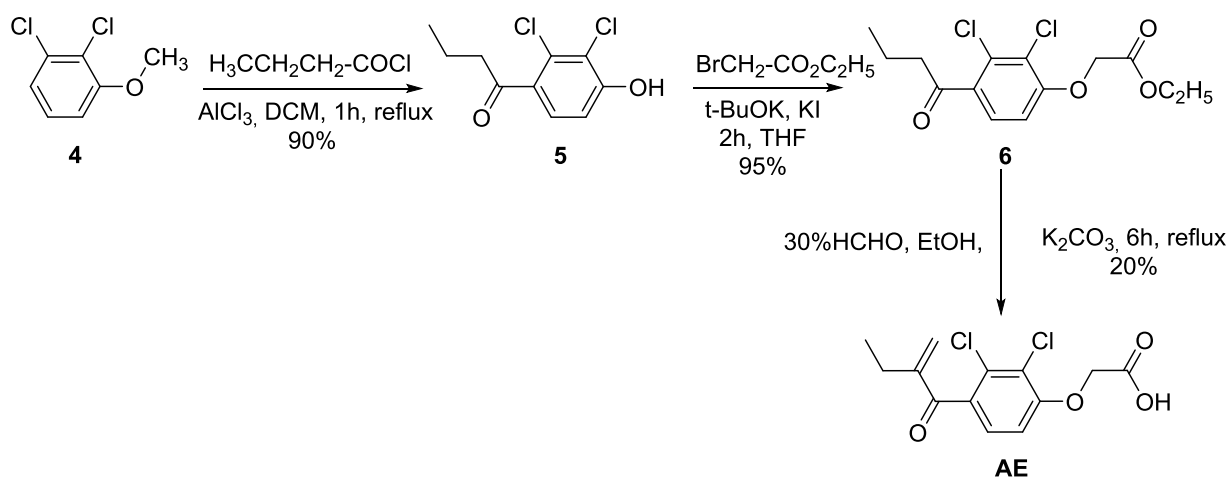


Schéma 2

De ce fait, nous pouvons conclure que la première méthode de synthèse de l'**AE** s'avère plus intéressante par son rendement global supérieur.

II.3 Synthèse et activités biologiques des dérivés de l'**AE**

Malgré son efficacité, l'**AE** a été retiré du marché. En effet, à forte dose il peut causer des effets indésirables sur la santé humaine.

⁵¹ Kaeppler, U., Stiefl, N., Schiller, M., Vicik, R., Breuning, A., Schmitz, W., Rupprecht, D., Schmuck, C., Baumann, K., Ziebuhr, J. & Schirmeister. *T. J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6832–6842.

Pour remédier aux problèmes rencontrés, les chercheurs ont procédé à des modifications structurales de l'**AE** en vue d'améliorer ses activités anticancéreuses.⁵²

Nous allons dans la partie suivante détailler les principaux sites de modification de l'**AE** (figure 25). Les premières études menées sur la modification de l'**AE** consistaient à une modification des parties A (fonction acide carboxylique), B (cycle aromatique) et C (cétone α,β -insaturée). Par suite aux résultats biologiques obtenus, des modifications plus ciblées ont été effectuées ;

Modification de la partie A par couplage peptidique, estérification, et par introduction de systèmes hétérocycliques,

Modification de la partie B par une substitution du cycle aromatique ou par une substitution électrophile en position ortho,

Modification de la partie C au niveau de la double liaison par une addition de Michael et par une réaction de réduction au niveau de la fonction cétone.

Une description des principaux sites de modification est présentée dans la figure ci-dessous.

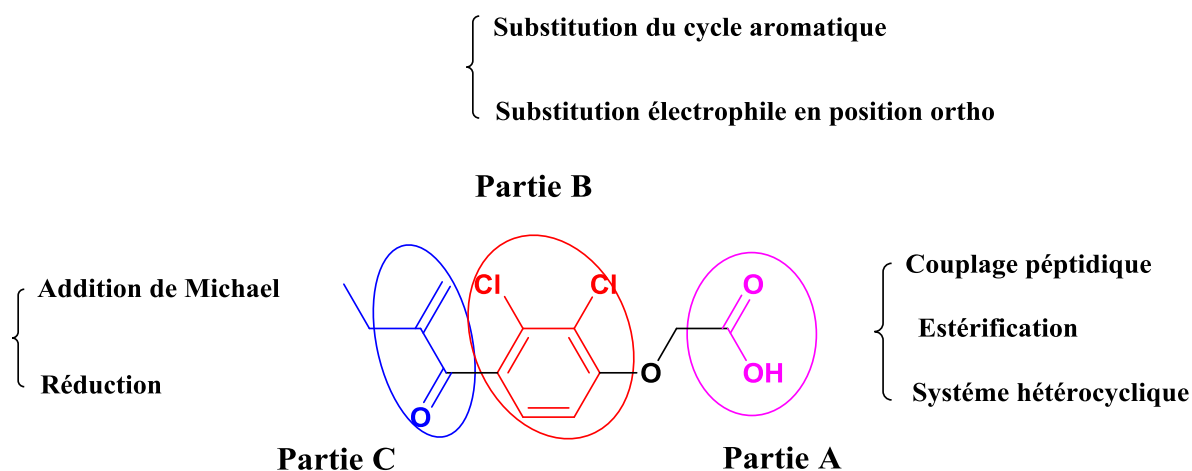


Figure 25 : Principaux sites de modification de l'**AE**

Dans le paragraphe suivant, il sera question de détailler les différentes modifications suivant les parties citées ci-dessus. Effectivement, les réactions rapportées dans la littérature permettront d'identifier des voies de synthèses et donc des modulations de l'**AE** dans le but d'améliorer son activité anticancéreuse.

⁵² Dong, J., Yang, D. & Zhao, G. *Med Chem.* **2018**, 08, 185–191.

II.3.1 Modifications de la partie A

Plusieurs modifications ont été effectuées sur la partie A de l'**AE** en vue d'améliorer son activité pour traiter plusieurs maladies et virus tels que : les Coronavirus, le Glaucome et les cancers. Nous citons ci-dessous ces modulations selon la cible et l'ordre chronologique.

II.3.1.1 Pouvoir antiviral

En 2005, l'équipe de Schirmeister⁵¹ a synthétisé des analogues de l'**AE**, selon la procédure décrite dans le schéma 3, en vue de tester leur inhibition sur le coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV).

L'**AE** subit une réaction de coulage peptidique après activation de la fonction acide carboxylique de l'**AE** à l'aide du *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et du *N*-hydroxysuccinimide (NHS). Ces conditions ont permis d'isoler l'**AE** activé **7**. Ce dernier, traité par une amine aliphatique dans le dichlorométhane à température ambiante, conduit aux produits désirés **8a** et **8b** avec de bons rendements.

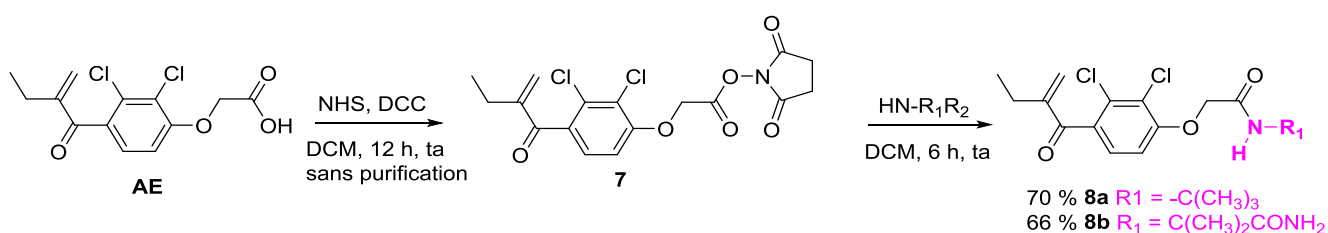


Schéma 3

Ce travail a montré que les composés **8a** et **8b** ont une activité d'inhibition du (SARS-CoV) meilleure que celle manifestée par l'**AE**. En effet, ils améliorent l'activité d'inhibition du coronavirus jusqu'à 3 fois par rapport à l'**AE** (tableau 3).

Tableau 3 : Activité d'inhibition du SARS-CoV

Composés	Activité d'inhibition du SARS-CoV (100 μM)
AE	+
8a	+++
8b	+++

(+) 10-50 %; (++) 50-80 %; (+++) >80 %

II.3.1.2 Pouvoir antiglaucome

En 2005, dans le but de traiter le glaucome et de faire baisser la pression intraoculaire, Cynkowska et coll⁵³. ont choisi de synthétiser des prodrogues à partir de l'**AE**, ces prodrogues sont liées de manière covalente par des liaisons esters à courtes chaînes polyéthylèneglycols (PEG) **9** (schéma 4).

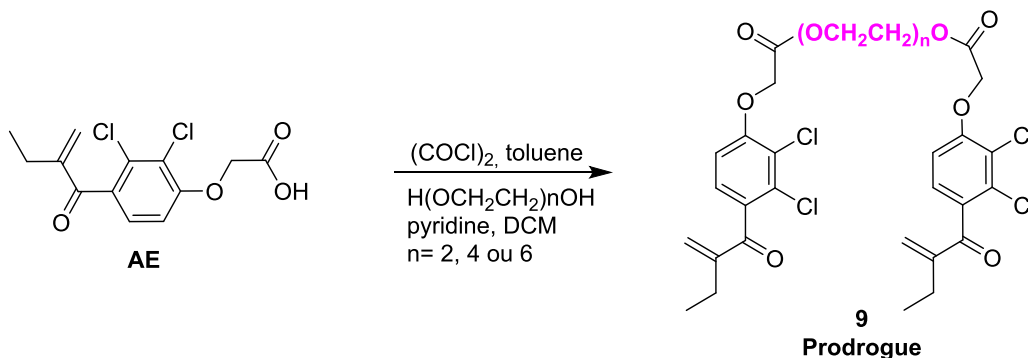


Schéma 4

Ces mêmes auteurs ont également préparé des co-drogues liées de manière covalente, par des liaisons esters à des agents β -adrénergiques tels l'aténolol (ATL) **11** ou le timolol (TML) **13** (schéma 5). Ces analogues permettent de traiter le glaucome et de faire baisser la pression intraoculaire.

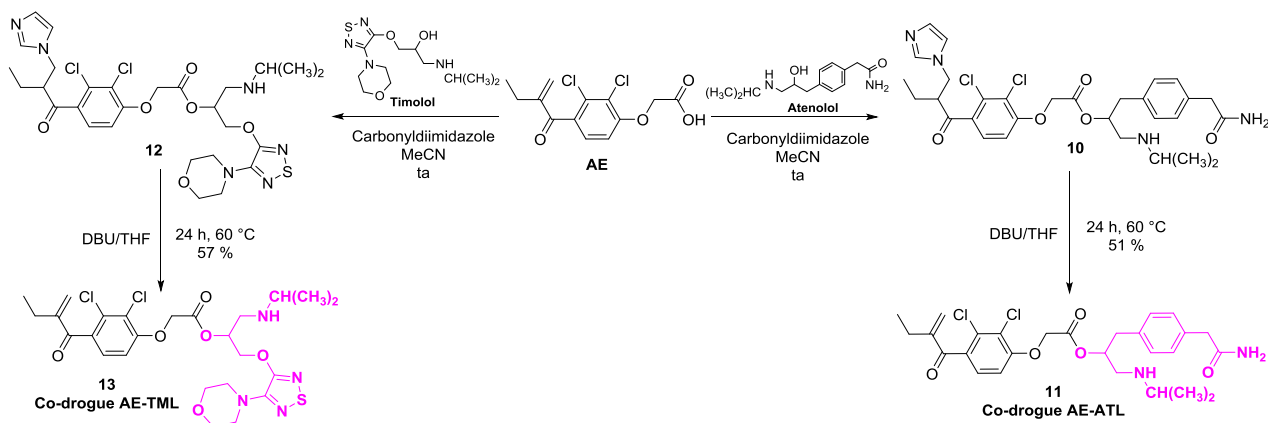


Schéma 5

⁵³Cynkowska, G., Cynkowski, T., Al-Ghananeem, A. A., Guo, H., Ashton, P. & Crooks, P.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3524–3527.

II.3.1.3 Pouvoir inhibiteur de la Wnt

En 2009, quarante-deux analogues de l'**AE** ont été préparés par l'équipe de Howard B. Cottam⁵⁴ selon la procédure décrite dans le schéma 6, en vue de tester leur inhibition concernant la Wnt (famille de glycoprotéines intervenant dans l'embryogenèse).

L'**AE** est traité par le chlorure de thionyle, ce qui permet d'obtenir le chlorure d'acide qui soumis, à une réaction d'amidification par une amine, génère l'amide correspondant avec des rendements qui varient entre de 32 à 71 %.

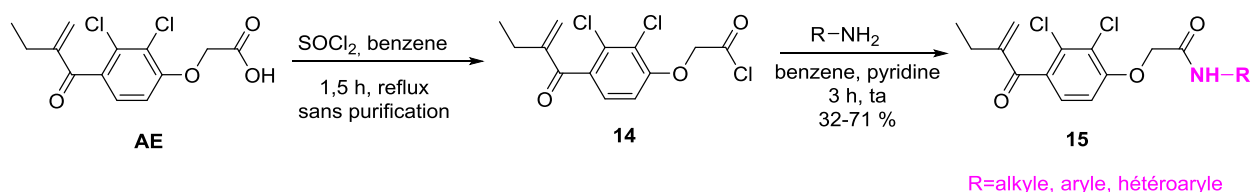


Schéma 6

Parmi ces quarante-deux analogues de l'**AE**, les trois molécules **15a**, **15b** et **15c** ont montré une meilleure inhibition de la Wnt comparé à l'**AE**. En effet, l'activité inhibitrice de la Wnt a été améliorée jusqu'à 15 fois par rapport à l'**AE** (tableau 4).

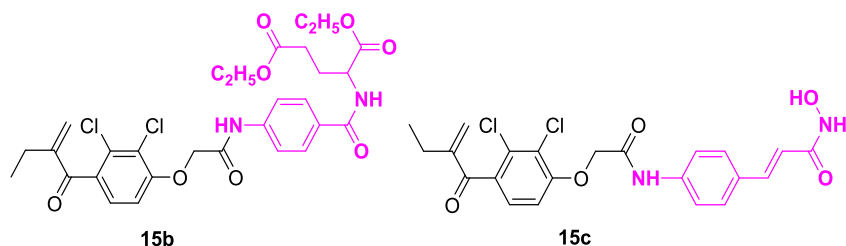


Tableau 4 : Activité d'inhibition de la Wnt

Composés	Inhibition de Wnt IC ₅₀ (μM)
AE	32,7
15a	2,63
15b	2,61
15c	1,81

⁵⁴Jin, G., Desheng, L., Shiyin, Y., Christina C.N.W., Jerry, X. L., Dennis, A.C. & Howard B. Cottam. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 606–609.

II.3.1.4 Pouvoir antiproliférative

En 2015, notre équipe⁵⁵ a synthétisé des analogues de l'**AE**, en vue de les évaluer en tant qu'inhibiteurs de la prolifération des cellules cancéreuses de type KB (carcinome buccal) et HL-60 (cellules leucémiques).

Les deux premiers analogues **16** et **17** ont été synthétisés par les conditions classiques du couplage peptidique à savoir : le diméthylformamide (DMF) comme solvant, le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le hydroxybenzotriazole (HOBt) comme agent d'activation de la fonction acide en présence d'une alkyl-amine porteuse d'une fonction phénol à température ambiante pendant 12 heures. Les composés **16** et **17** sont obtenus avec des rendements similaires de 60 % (schéma 7).

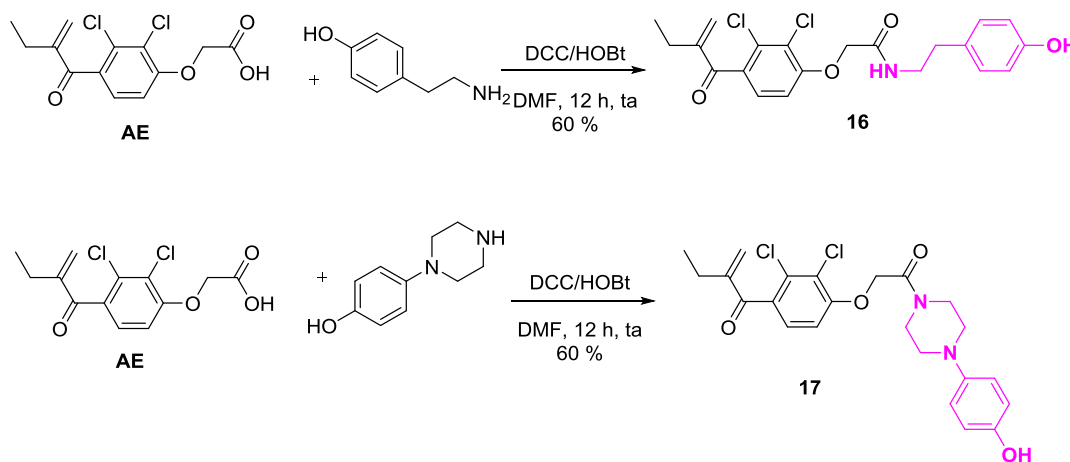


Schéma 7

Greffage du phénol **17** sur des dendrimères

La présence de la fonction phénol sur l'analogue **17** permet, un greffage sur un dendrimère selon un processus itératif en deux étapes, la première étape est la substitution nucléophile des six atomes de chlore du $N_3P_3Cl_6$ par le 4-hydroxybenzaldéhyde et la deuxième étape est une réaction de condensation entre les fonctions aldéhydes et le *N*-méthyl-dichlorothiophosphonhydrazide pour obtenir le dendrimère de génération **G**₁ avec un bon rendement de 95 %. De cette façon, il est possible de pousser la synthèse des dendrimères jusqu'à la génération **G**₃ (schéma 8).

⁵⁵ El Brahmi, N., Mignani, S.M., Caron, J., El Kazzouli, S., Bousmina, M.M., Caminade, A.-M., Cresteil, T. & Majoral, J.-P. *Nanoscale*, **2015**, 7, 3915–3922.

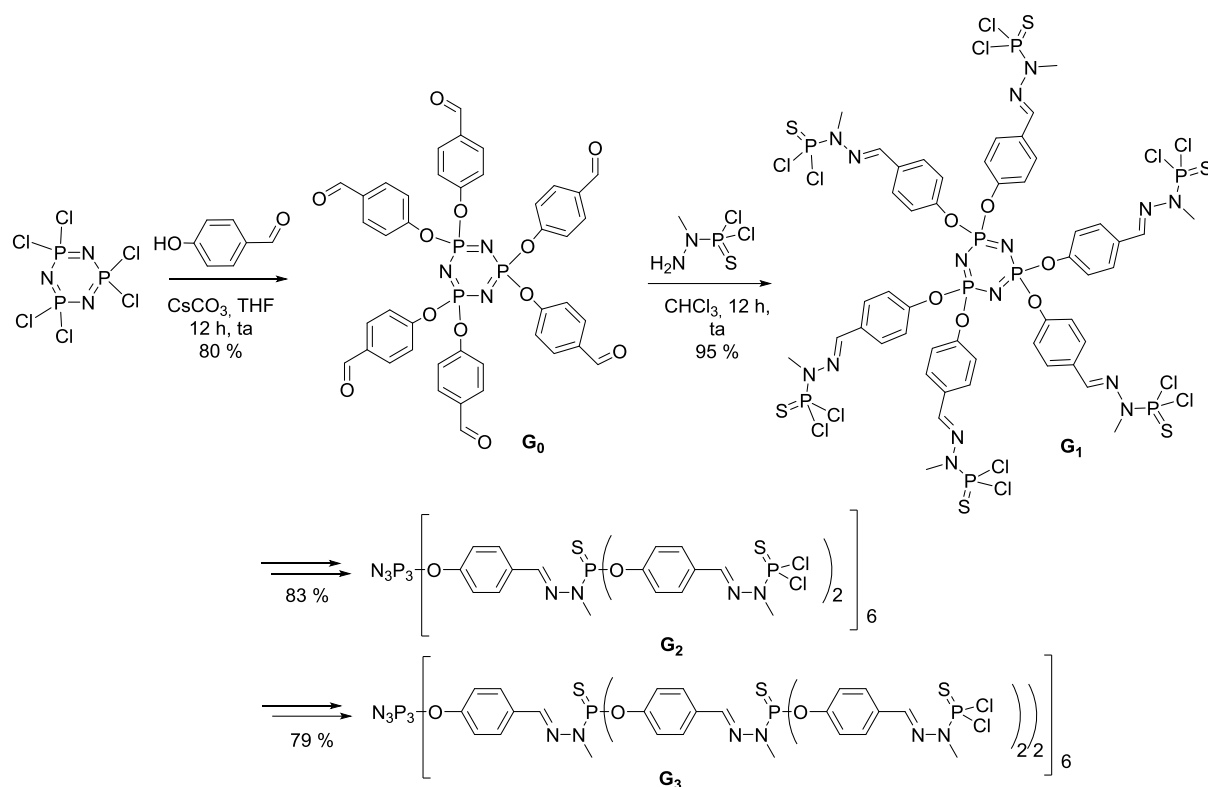


Schéma 8

Une fois ces dendrimères G_n obtenus (génération G_1 à G_3 à terminaison $P(S)Cl_2$), ils ont été couplés avec l'analogue **17** par une réaction de substitution nucléophile des atomes de chlore de surface, avec des rendements presque quantitatifs en présence du carbonate de césium dans le tétrahydrofurane à température ambiante pendant 12 heures (schéma 9).

L'équipe a également essayé de greffer l'analogue **16** sur les dendrimères génération G_1 à G_3 . Malheureusement, il y a des problèmes au niveau de la solubilité due à la formation de liaisons hydrogènes intra ou intermoléculaires conduisant à la formation d'agrégats insolubles.

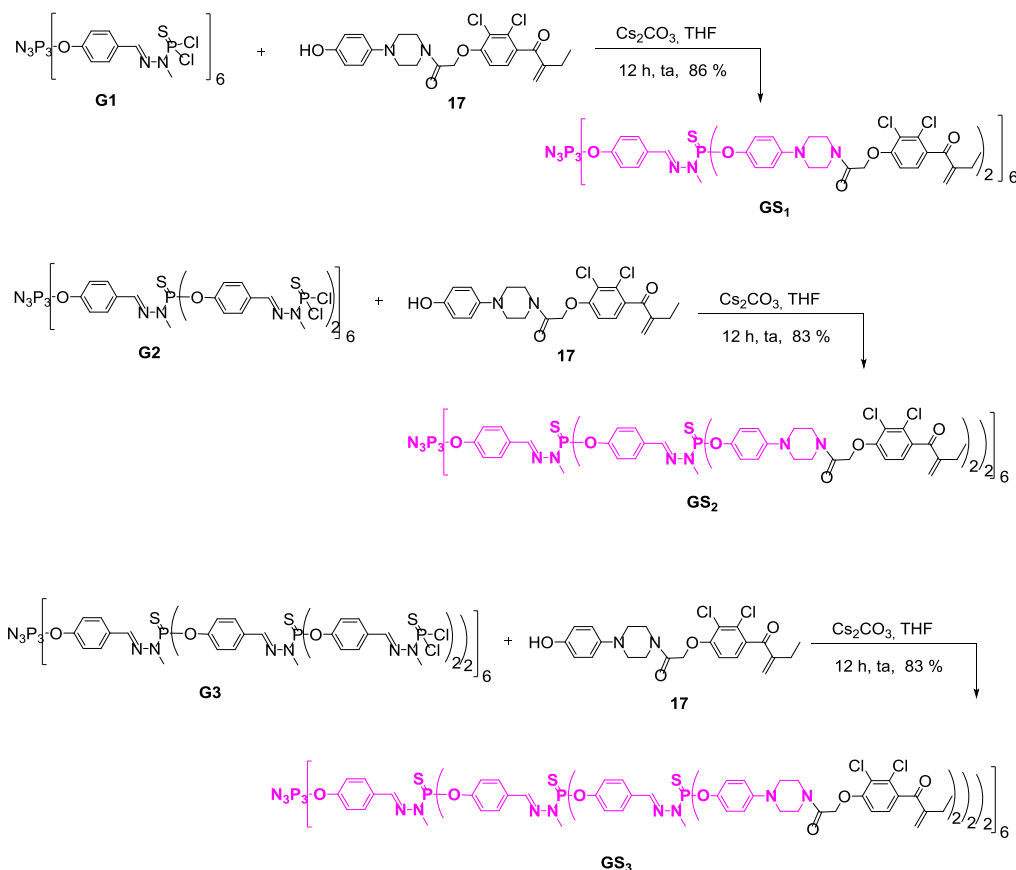


Schéma 9

Les dendrimères **GS₁**, **GS₂** et **GS₃** présentant respectivement 12, 24 et 48 analogues **17** en surface ont été obtenus avec des rendements quantitatifs (schéma 9). Les cinq composés **16**, **17**, **GS₁**, **GS₂** et **GS₃** ont été testés sur deux types de cellules cancéreuses (tumeurs liquides (HL-60) et solides (KB)) et sur un type de cellules non tumorales (EPC). Il a été démontré que l'activité antiproliférative des deux composés **16** et **17** a été améliorée jusqu'à 50 fois par rapport à l'**AE**, mais contrairement aux dendrimères, ils ne sont pas sélectifs et tuent même des cellules normales.

A noter que les dendrimères **GS₁**, **GS₂** et **GS₃** ont présenté une forte activité antiproliférative contre des cellules cancéreuses et une faible activité antiproliférative contre les cellules normales. L'activité des cinq composés est mentionnée dans le tableau 5.

Donc nous pouvons conclure que le greffage d'analogue **17** sur les dendrimères **GS₁**, **GS₂** et **GS₃** a deux avantages : améliorer l'activité antiproliférative de l'**AE** et au même temps garder son pouvoir de sélectivité vis-à-vis les cellules normales.

Tableau 5 : Activité antiproliférative des analogues de l'**AE** sur des cellules KB, HL60 et EPC

Composés	IC ₅₀ (μM)		
	KB	HL-60	EPC
AE	11 ± 2	37 ± 1	>100
16	0,40 ± 0,06	0,72 ± 0,007	3,6 ± 0,1
17	0,42 ± 0,02	0,84 ± 0,14	3,2 ± 0,1
Gs₁	1,2 ± 0,1	6 ± 1	>100
Gs₂	0,7 ± 0,1	5 ± 1	>100
Gs₃	0,1 ± 0,03	4 ± 3	>100

L'histogramme ci-dessus représente l'activité antiproliférative en fonction des générations de dendrimères, Il est à signaler qu'en passant de **Gs₁** à **Gs₃** l'activité antiproliférative augmente d'une façon remarquable (*figure 26*).

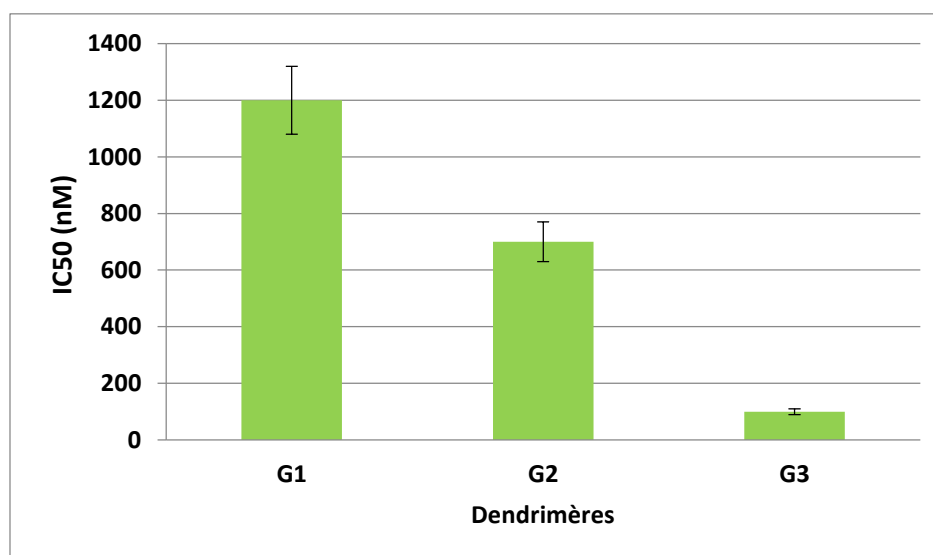


Figure 26 : Activité antiproliférative (IC₅₀ nM) des dendrimères (**G1** (n = 12), **G2** (n = 24) et **G3** (n = 48) sur des cellules KB.

En 2016, l'équipe de Srivenugopal⁵⁶ a décrit un nouveau dérivé de l'**AE** portant la glucosamine via une liaison amide. Ce dernier a une excellente activité anticancéreuse ainsi qu'une bonne inhibition de la GSTP1-1 et ce, sans faire preuve d'une activité diurétique indésirable.

⁵⁶Punganuru, S. R., Mostofa, A. G. M., Madala, H. R., Basak, D. & Srivenugopal, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2829–2833.

La préparation du composé **AE**-glucosamine **20** a été réalisée en trois étapes (schéma 10). La première étape réside dans l'activation de la fonction acide carboxylique de l'**AE** à l'aide du *N*-hydroxysuccinimide (NHS) avec le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) comme réactif de couplage. Cet intermédiaire **18** a été obtenu avec un bon rendement de 80 %. La deuxième étape concerne la réaction d'amidification entre l'intermédiaire **18** et le chlorhydrate de 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-bêta-D-glucosamine (2-DG) en présence d'une base (Et₃N) dans le dichlorométhane à température ambiante. Ces conditions opératoires ont conduit au composé **19** protégé par des acétyles. La déprotection des groupements acétyles a été effectuée avec le méthanoate de sodium dans le méthanol à température ambiante, ce qui a permis de générer le produit final **20** avec un bon rendement de 75 %.

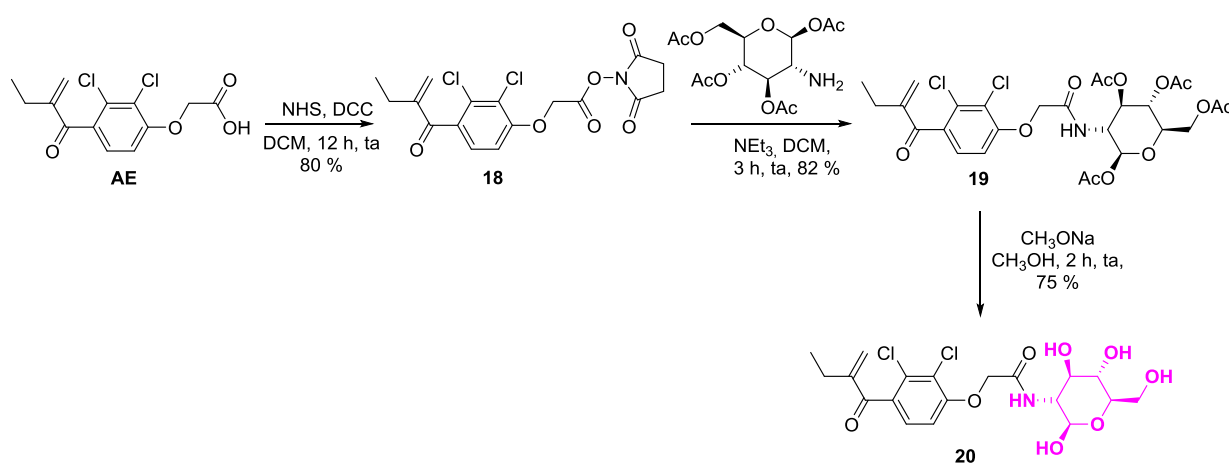


Schéma 10

Le composé **20** fait preuve d'une activité antiproliférative plus importante que l'**AE** avec des valeurs de l'IC₅₀ qui varient entre 10 et 21 μ M, vis-à-vis de différentes cellules cancéreuses à savoir celles du poulmon (H1299), cerveau (SF188, GBM10), sein (SKBR-3, MDA-MB-231, MDA-MB-v468, MCF7), du côlon (HT29 et HCT116) et la fibrosarcome (HT1080). Les activités sont présentées dans le tableau 6

Tableau 6 : Activité antiproliférative (IC₅₀ μ M) de l'**AE** et **20**

Les cellules cancéreuses	Types de tumeurs	Activité antiproliférative (IC ₅₀ μ M)	
		20	AE
H1299	Poulmon	11,5 $\pm$ 2,5	44,2 $\pm$ 1,7
GBM10	Cerveau	15,2 $\pm$ 1,2	29,8 $\pm$ 2,1
SF188	Cerveau	12,2 $\pm$ 0,9	31,6 $\pm$ 1,2
SKBR-3	Sein	16,0 $\pm$ 1,6	34,2 $\pm$ 1,6

MDA-MB-231	Sein	12,1±1,6	45,2±4,8
MDA-MB-468	Sein	18,3±1,9	81,4±4,2
MCF7	Sein	10,1±1,2	28,9±3,2
HT29	Côlon	21,7±2,9	62,3±3,6
HCT116	Côlon	10,2±1,7	30,2±4,6
HT1080	Fibrosarcome	16,3±2,1	54,5±4,2

L'équipe de Su⁵⁷ a synthétisé, par analogie au butylfenbufen, un nouveau dérivé de l'**AE**, lié de manière covalente par des liaisons amides. L'analogue butylfenbufen a été choisis sur la base de sa cytotoxicité cellulaire contre les cellules cancéreuses (A549 et MCF7)⁵⁸ (figure 27).

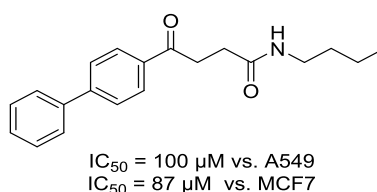
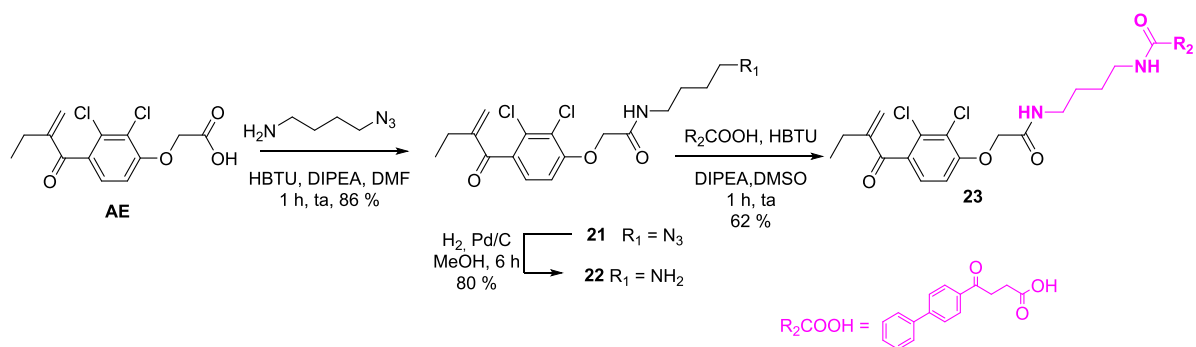


Figure 27 : Structure du butylfenbufen

Le produit désiré **23** qui est un analogue de l'**AE** contenant du butylfenbufen, a été préparé en trois étapes, d'abord l'activation de la fonction acide carboxylique de l'**AE** à l'aide du 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3 tetramethyluronium (HBTU) et de la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) suivi par l'addition de 1-amino-4-azido butane, ce qui a permis d'isoler le composé **21** avec un rendement de 86 %. Cette entité azotée subit par la suite la réduction de la fonction azoture permettant ainsi de générer l'amine **22** avec un bon rendement de 80 %. L'amide **23** est ensuite obtenu en utilisant les conditions de couplage peptidique qui sont présentées dans le schéma 11.

⁵⁷ Su, Y.-H., Chiang, L.-W., Jeng, K.-C., Huang, H.-L., Chen, J.-T., Lin, W.-J., Huang, C.-W. & Yu, C.-S.. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 1320–1324.

⁵⁸ a) Chiang, L.-W., Pei, K., Chen, S.-W., Huang, H.-L., Lin, K.-J., Yen, T.-C. & Yu, C.-S. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 714–718. b) Jin, G., Lu, D., Yao, S., Wu, C.C.N., Liu, J.X., Carson, D.A. & Cottam, H.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 606–609 .



Le composé **23** a été évalué sur trois types de cellules cancéreuses (A549), (MCF7) et (TRAMP-C1). Doté d'une prometteuse activité antiproliférative contre les cellules tumorales étudiées, il possède aussi une meilleure activité que le cis-platine vis-à-vis de MCF7 (tableau 7).

Tableau 7 : Activité antiproliférative IC_{50} (μM) du composé **23** et cis-platine sur trois types de cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses	Types de tumeurs	IC_{50} (μM)	
		Cis-platine	23
A549	Poumon	6 $\pm$ 1	19 $\pm$ 2
MCF7	Sein	25 $\pm$ 2	5 $\pm$ 1
TRAMP-C1	Prostate	22 $\pm$ 1	80 $\pm$ 5

II.3.1.4.1 Analogues de l'AE complexés par des métaux

De nombreux métaux sont utilisés de façon courante pour le traitement d'un certain nombre de maladies ou plus simplement pour le diagnostic médical. Nous citerons de façon non exhaustive les complexes de ruthénium, d'osmium, de platine, d'or, etc.

En 2007, une série de dérivés de l'**AE** a été préparée par Ang et al⁵⁹. dérivés qui ont été testés *in vitro* sur des cellules tumorales A2780 et A2780cisR. Plusieurs molécules se révélées être particulièrement cytotoxiques.

Cette équipe a commencé par la synthèse du ligand **24** avec un rendement de 80 %, par la réaction entre l'acide carboxylique de l'**AE** et le groupe amine de *N*-(3-aminopropyl)imidazole. Ce ligand est ensuite complexé avec le ruthénium (II) *P*-cymène à température ambiante pour donner le complexe **25** avec un bon rendement de 90 %. Les deux complexes **26** et **27** sont obtenus avec des rendements de 85 et 75 % respectivement, en présence de l'oxalate d'argent à température ambiante pendant 2 heures (schéma 12).

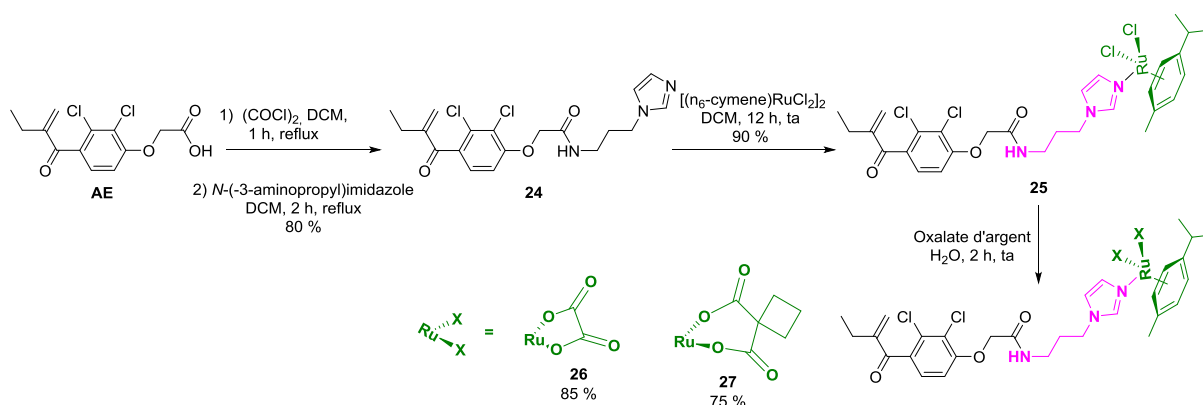


Schéma 12

Comme nous pouvons le voir dans le tableau ci-dessous, les molécules les plus cytotoxiques sont actives à des concentrations faibles (9-10 µM). Les auteurs du présent travail ont ainsi réussi à améliorer l'activité antiproliférative jusqu'à 5 fois par rapport à l'**AE**.

⁵⁹Ang, W. H. De Luca, A., Chapuis-Bernasconi, C., Juillerat-Jeanneret, L., Lo Bello, M. & Dyson, P.J. *ChemMedChem.* **2007**, 2, 1799–1806.

Tableau 8 : Activité antiproliférative des analogues de l'**AE** sur des cellules cancéreuses A2780 et A2780cisR

Composés	IC ₅₀ (μM)	
	A2780	A2780cisR
AE	57,9±1,1	54,5±1,4
25	10,3±2,1	12,9±1,2
26	16,6±1,4	9,4±0,4
27	15,6±0,9	9,8±0,6

L'équipe de Fabio Marchetti⁶⁰ a synthétisé trois analogues de l'**AE** qui sont complexés avec le ruthénium, par la procédure décrite dans les schémas 13 et 14, en vue de tester leur inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses A2780, A2780cisR et des cellules non tumorales HEK-293.

Les auteurs ont commencé tout d'abord par la synthèse des ligands monodentés comportant l'**AE** **28**, **29** et **30** dans des conditions classiques d'estérification. Ils ont utilisé le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) et le 4-diméthylaminopyridine (DMAP) comme agents d'activation de la fonction acide carboxylique contenue dans l'**AE** et le dichlorométhane comme solvant à température ambiante pendant 12 heures. Les ligands **28**, **29** et **30** sont obtenus avec des rendements de 77, 81 et 62 %, respectivement.

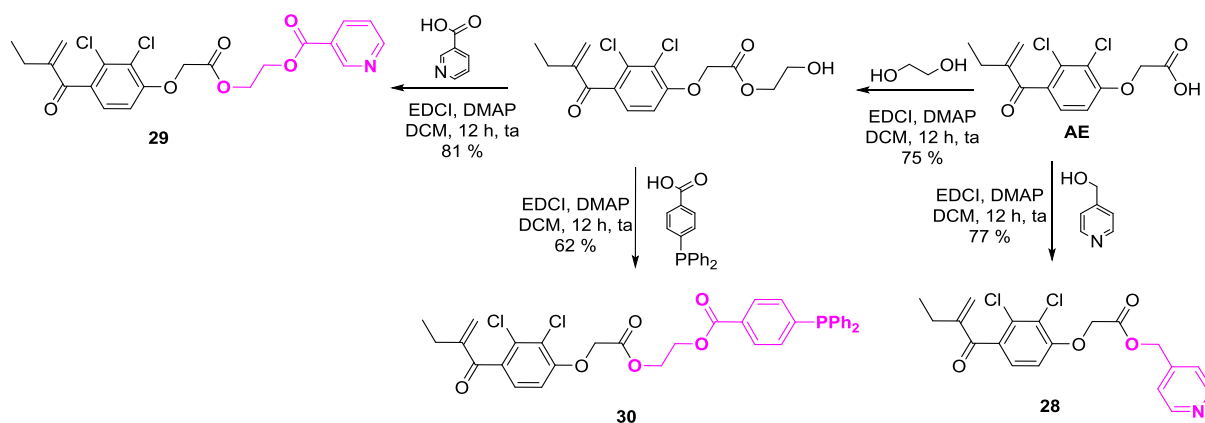


Schéma 13

Suite à la synthèse des trois ligands monodentés (**28**, **29** et **30**), Marchetti et al³¹ ont complexé c P-cymene, pour obtenir les composés **31**, **32** et **33** avec des rendements de 60,

⁶⁰Agonigi, G., Riedel, T., Zacchini, S., Paunescu, E., Pampaloni, G., Bartalucci, N., Dyson, P.J. & Marchetti, F. *Inorg. Chem.* **2015**, 54, 6504–6512.

74 et 77 %, respectivement. La méthode par laquelle ce groupe a procédé est décrite dans le schéma 14. Les activités de ces six analogues sont présentées dans le tableau 9.

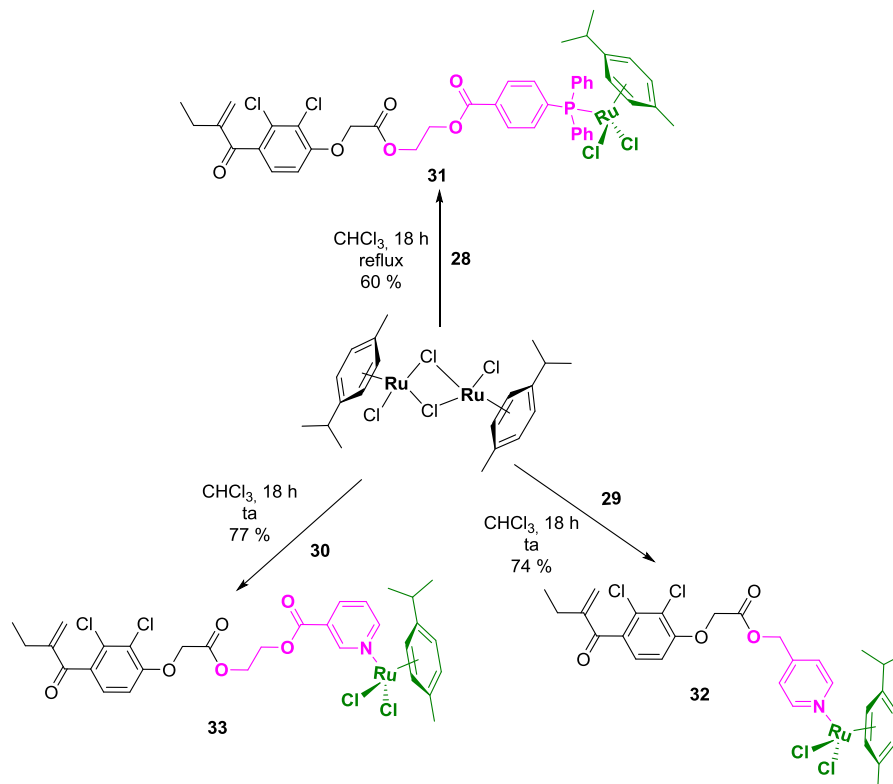


Schéma 14

Le groupe de Fabio Marchetti, a amélioré l'activité cytotoxique de l'**AE** jusqu'à 4 fois avec des valeurs d' IC_{50} comprises entre 7 et 15 μM , mais il s'est avéré que le composé **28** est inactif en raison de son problème de solubilité, et doit être complexé par le ruthénium(II) P-cymène pour acquérir l'activité sur les lignées cellulaires cancéreuses A2780, A2780cisR et des cellules non tumorales HEK-293 (tableau 9).

Tableau 9 : Activité antiproliférative IC_{50} (μM) des analogues de l'**AE** sur des cellules cancéreuses A2780, A2780cisR et des cellules normales HEK-293

Composés	IC_{50} (μM)		
	A2780	A2780cisR	HEK-293
AE	40±3	53±5	aucune
28	aucune	aucune	aucune
29	13±2	11±1	7,0±0,5
30	9±1	40±4	38±9
31	11±2	15±4	13±4
32	21±2	41±6	22±1

33	13±3	26±2	16±3
-----------	------	------	------

L'équipe de P. J. Dyson⁶¹ s'est intéressée à travailler sur la même thématique précédente, ils ont synthétisé des dérivés de l'**AE** complexés avec du ruthénium et de l'osmium mais cette fois-ci en utilisant des ligands bidentés, par la procédure décrite dans les schémas 15 et 16, en vue de tester leur inhibition vis-à-vis de la prolifération des cellules cancéreuses A2780, A2780ciR et des cellules non tumorales HEK-293. Le tableau 10 présente les activités de ces six analogues.

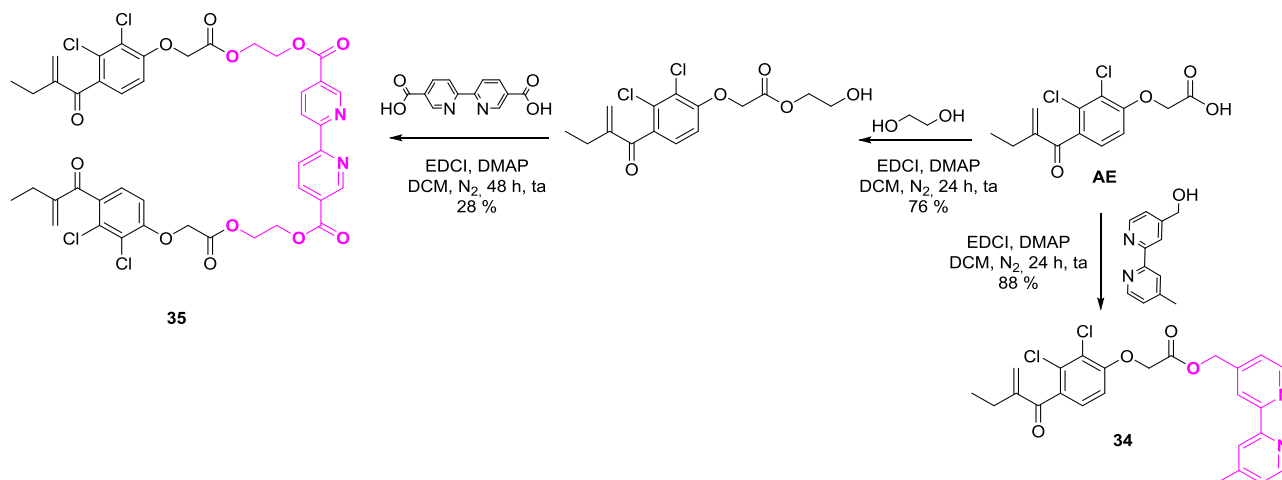


Schéma 15

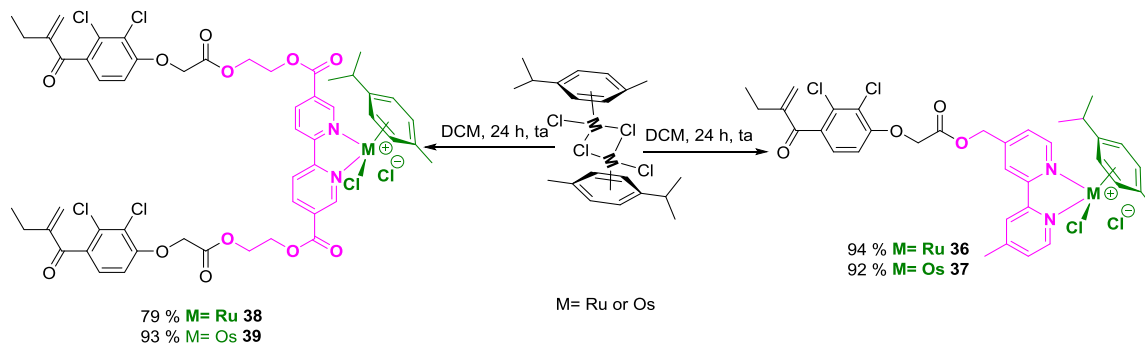


Schéma 16

L'équipe de P. J. Dyson a montré que le ligand **34** a amélioré l'activité de l'**AE** jusqu'à 3 fois vis-à-vis des deux cellules cancéreuses A2780 et A2780ciR, inopportunément, il est aussi actif sur les cellules normales, après la complexation soit avec le ruthénium (II) P-cymène ou l'osmium (II) P-cymène pour obtenir les composés **36** et **37**. Les complexes

⁶¹ Păunescu, E. Soudani, M., Martin, P., Scopelliti, R., Lo Bello, M. & Dyson, P. J. *Organometallics*. **2017**, 36, 3313–3321.

38 et **39** issus du ligand **35** n'ont montré aucune activité significative, par contre, les complexes **38** et **39** ont manifesté une augmentation de l'activité jusqu'à 5 fois par rapport à l'**AE** (tableau 10).

Tableau 10 : Activité antiproliférative en IC₅₀ (μM) des analogues de l'**AE** et cis-platine sur des cellules cancéreuses A2780, A2780cisR et des cellules normales HEK-293

Composés	IC ₅₀ (μM)		
	A2780	A2780cisR	HEK-293
AE	40±3	53±5	39±1
34	14,4±1,9	24,3±0,9	15,9±5,1
35	73±3	639±7	157±20
36	26,1±1,6	84±1	67±2
37	18,8±0,8	59±7	42,6±1,0
38	7,7±0	8,3±1,1	6,1±1,7
39	9,3±2,6	15,7±1,3	12,8±0,1
Cis-platine	0,9	11,1	16,51

II.3.1.5 Conclusion

A travers ces études bibliographiques, les modifications effectuées sur l'**AE** et plus précisément la partie A (acide carboxylique) : avec des modulations faites via une fonction ester ou amide. Cette dernière a montré des résultats intéressants sur l'activité antiproliférative par rapport à la fonction ester, ceci est due probablement à l'aptitude du groupement ester à être facilement hydrolysable.

II.3.2 Modifications des parties A et B

Cette fois, nous allons traiter les modifications des parties A et B de l'**AE**, qui ont été réalisées dans le but d'améliorer l'activité antiproliférative et le pouvoir inhibiteur de la GSTP1-1.

L'équipe de Zhao⁶² a synthétisé dix-huit analogues thiazoliques de l'**AE**, afin d'élucider leur effet inhibiteur sur la GSTP1-1 ainsi que sur la prolifération cellulaire de HL-60.

Leur approche repose sur l'utilisation du dérivé du phénol **40** comme précurseur. L'acide chloroéthanoïque est élaboré pour réaliser, en présence d'une base (NaOH), une réaction de substitution nucléophile. Le milieu est ensuite acidifié par l'acide chlorhydrique ce qui permet d'accéder à l'acide carboxylique correspondant **41**.

Le dérivé **41** subit une réaction mettant en jeu le chlorure de thionyle, pour acquérir le chlorure d'acide, et simultanément une réaction d'amidification par l'ammoniaque pour aboutir au composé amide **42**. Du pentasulfure de diphosphore (P₂S₅) est ajouté au produit **42** en vue d'obtenir le groupement thioamide **43** avec de bons rendements (75 à 96 %), ce dernier est soumis sous l'action d'une réaction d'acylation de Friedel-Crafts pour générer le dérivé **44** rendements qui varient entre 36 et 86 %. Ensuite, une réaction de substitution nucléophile a été réalisée entre le brome et l'amine du dérivé **44** suivie d'une cyclisation faite par une réaction intramoléculaire, permettant la formation du thiazole **45** avec des rendements acceptables (27 à 70 %). La fonction cétone α,β -insaturée résulte par la présence du formaldéhyde pour obtenir des analogues thiazoliques de l'**AE** **46** avec des rendements de l'ordre de 31-78 % (*schéma 17*).

⁶² Li, T., Liu, G., Li, H., Yang, X., Jing, Y. & Zhao, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2316–2322.

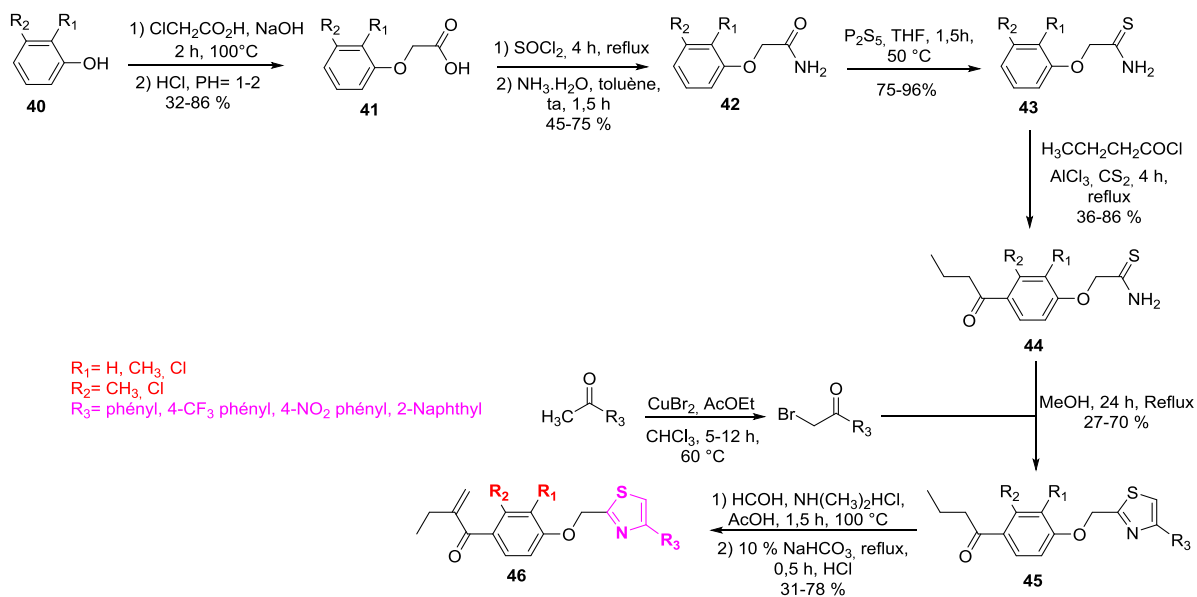


Schéma 17

Parmi ces dix-huit analogues thiazoliques de l'**AE**, les deux composés **46a** et **46b** donnent les meilleurs résultats améliorant ainsi l'activité antiproliférative jusqu'à 60 fois par rapport à l'**AE** (tableau 11).

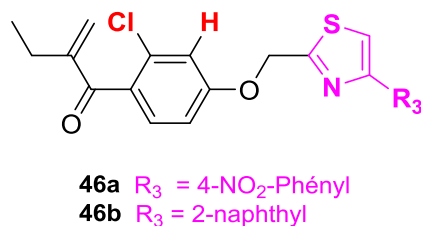


Tableau 11 : Activité de l'**AE**, **46a** et **46b** sur l'inhibition de GSTP1-1 et de la prolifération cellulaire de HL-60

Composés	Activité d'inhibition de GSTP1-1 (% , 5 μM)	Activité d'inhibition de GSTP1-1 (% , 1 μM)	Inhibition de la prolifération cellulaire de HL-60 IC ₅₀ (μM)
AE	65,1	24,2	44,2
46a	17,2	aucune	0,8
46b	11,3	aucune	0,9

Les auteurs ont montré que l'inhibition de la GSTP1-1 est indépendante de l'inhibition de la prolifération cellulaire de HL-60. Effectivement, il s'est avéré que, les composés **46a** et **46b** sont dotés d'une activité antiproliférative remarquable. En revanche, ils présentent une faible inhibition de la GSTP1-1.

II.3.3 Modifications des parties B et C

En vue de tester leur potentialité d'inhibition de la GSTP1-1, le groupe de Yongkui Jing⁴³ a synthétisé quinze analogues de l'**AE**. L'équipe s'est focalisée sur la partie B (aromatique) et la partie C (cétone α,β -insaturée).

Cette méthode fait appel à l'utilisation des dérivés du phénol **47** comme précurseur en présence de l'acide chloroéthanoïque pour réaliser une réaction de substitution nucléophile. Cette procédure conduit aux dérivés acides **49**. Ces derniers sont ensuite soumis à une réaction d'acylation par un chlorure d'alcanoyl selon la réaction de Friedel-Crafts ce qui permet d'obtenir des dérivés acylés **50**. Une réaction de crotonisation entre le dérivé **50** et le formaldéhyde suivie d'une acidification par l'acide chlorhydrique, permet d'obtenir les analogues de l'**AE** **52** (schéma 18).

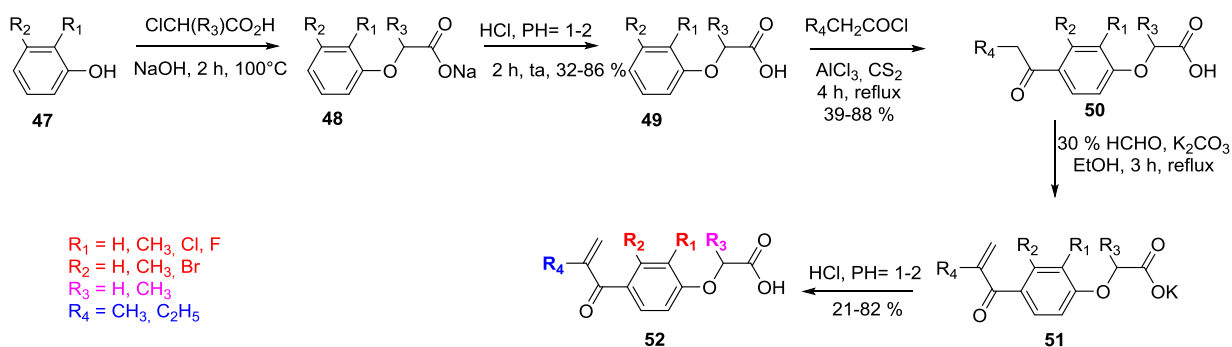


Schéma 18

Le groupe de Yongkui Jing a montré que même après remplacement des chlores de l'**AE** par un méthyle, un brome ou un fluor en position 3, les analogues de l'**AE** conservent l'effet inhibiteur de la GSTP1-1. Cependant, les composés non substitués en position 3 ont montré une perte considérable de leur propriété d'inhibition de la GSTP1-1 (tableau 12).

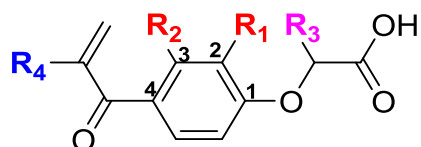


Tableau 12 : Dérivés de l'AE et leur activité d'inhibition de GSTP1-1

Composés	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Inhibition de GSTP1-1 (% , 40 µM)
<u>AE</u>	Cl	Cl	H	Et	93,5
<u>52a</u>	Me	Me	Me	Me	94,6
<u>52b</u>	H	Br	H	Me	89,9
<u>52c</u>	Me	H	Me	Me	2,2
<u>52d</u>	Me	H	Me	Et	0
<u>52e</u>	F	H	H	Me	0

II.3.4 Modifications des parties A, B et C

Certains chercheurs ont étudié l'influence de la modification des parties (A, B et C) de l'**AE**, sur l'activité antiproliférative et leur pouvoir inhibiteur de la GSTP1-1.

En 2010, le groupe de Jing ⁶³ a synthétisé vingt-huit analogues de l'**AE** contenant un hétérocycle oxadiazole par la procédure décrite dans le schéma 19. En effet, le choix du motif oxadiazole est basé sur ses effets antiprolifératifs associés à divers mécanismes, tels que l'inhibition des facteurs de croissance, des enzymes, des kinases et autres.

Le dérivé **54** subit une halogénéation permettant d'obtenir le chlorure d'acide. Ce dernier, suite à une substitution nucléophile du chlore par l'hydroxyimidamide et une cyclisation *via* une réaction intramoléculaire concomitante, conduit à l'oxadiazole avec des rendements qui varient de 20 à 67 %.

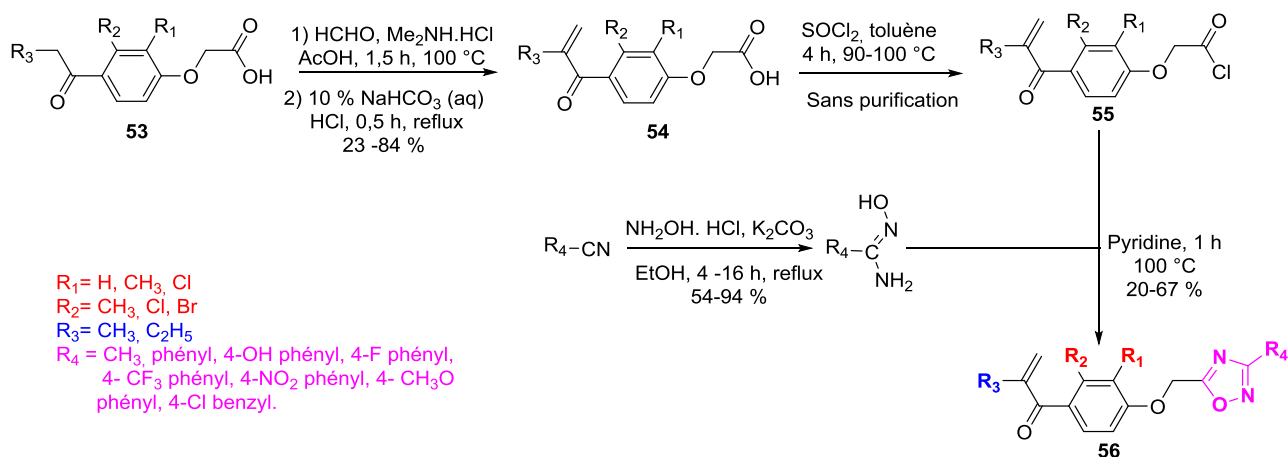


Schéma 19

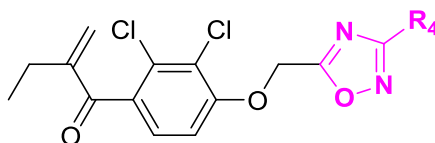
Les analogues **56a** et **56b** (figure 32) sont les plus efficaces parmi ceux de l'**AE** contenant de l'oxadiazole pour inhiber la prolifération cellulaire de HL-60 et conservent l'effet inhibiteur de la GSTP1-1 (tableau 13).

Les deux composés **56a** et **56b** ont été testés sur deux types de cancer (les cancers de la prostate et du sein) et ainsi sur l'inhibition de la GSTP1-1. Les auteurs ont remarqué que les composés **56a** et **56b** présentent une sélectivité modérée sur des cellules cancéreuses (PC-3, DU-145, T47D et MCF-7) par rapport aux cellules saines (MCF-10A).

Au travers de cette étude, le groupe de Jing a montré que le remplacement de la fonction acide carboxylique par le groupement oxadiazole conduit à des inhibiteurs de la

⁶³ Yang, X., Liu, G., Li, H., Zhang, Y., Song, D., Li, C., Wang, R., Liu, B., Liang, W. & Jing, Y. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1015–1022.

GSTP1-1, avec une amélioration notable au niveau des effets inhibiteurs de la prolifération cellulaire de HL-60.



56a R₄ = Méthyl

56b R₄ = Phényle

Tableau 13 : Activités de l'**AE**, **56a** et de **56b** sur l'inhibition de GSTP1-1 et sur l'activité antiproliférative

Cibles		IC ₅₀ (μM)		
		AE	56a	56b
Inhibition de GSTP1-1		3,4±0,7	4,0±0,3	3,6±0,7
HL60	Cancer du sang	45,0±1,1	2,3±0,2	1,7±0,1
PC-3	Cancer de prostate	Non déterminé	1,4±0,2	1,5±0,1
DU145	Cancer de prostate	Non déterminé	2,1±0,2	3,7±0,3
T47D	Cancer du sein	Non déterminé	2,0±0,2	2,6±0,2
MCF-7	Cancer du sein	Non déterminé	1,6±0,1	2,0±0,2
MDA-MB-231	Cancer du sein	Non déterminé	4,0±0,2	4,5±0,3
MCF-10A	Cellule saine	Non déterminé	5,0±0,4	5,9±0,7

En 2011, le groupe de Ingo Janser⁶⁴ a synthétisé huit analogues de l'**AE** sans le groupement cétone α,β-insaturé, en vue de tester leur inhibition vis-à-vis de la migration des cellules cancéreuses Hs578Ts(i)8 (cancer du sein) et C4-2B (cancer de la prostate).

Cette méthode repose sur l'utilisation des dérivés du phénol **57** comme substrat de base et ce, en présence du chlorure d'alcanoyle utilisé pour réaliser une acylation selon la réaction de Friedel-Crafts. Cette séquence conduit aux composés alcooliques **58**.

⁶⁴ Bryant, Z. E., Janser, R. F. J., Jabarkhail, M., Candelaria, L.M.S., Romero, B.B., Steelant, W.F. A. & Janser, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 912–915.

Ces derniers sont soumis à une réaction de substitution nucléophile par des dérivés d'un iodoéthanoate d'alkyle en présence d'une base (NaOH). Le milieu est ensuite acidifié par l'acide chlorhydrique pour aboutir aux analogues souhaités **59** (schéma 20).

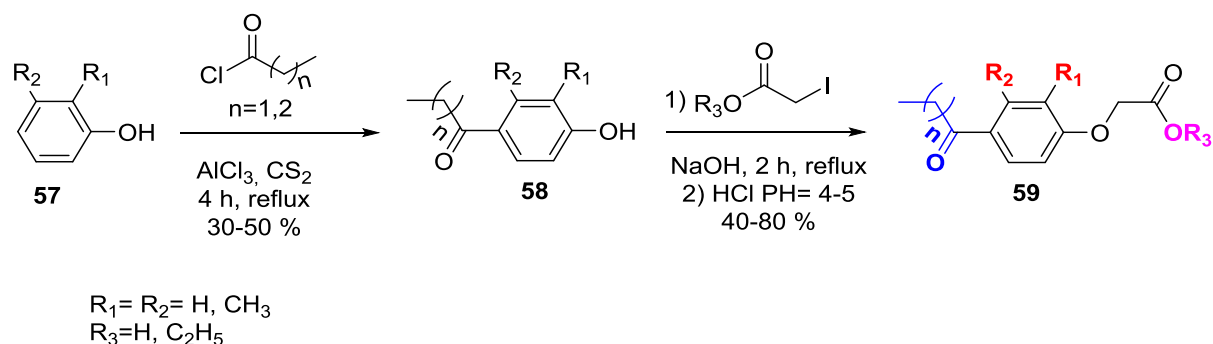


Schéma 20

D'après les résultats obtenus par le groupe d'Ingo Janser, il est clair que seuls les composés non substitués en position 2 (R_1) présentent une activité antiproliférative sur les deux lignées cellulaires cancéreuses étudiées (C4-2B et Hs578Ts(i)8).

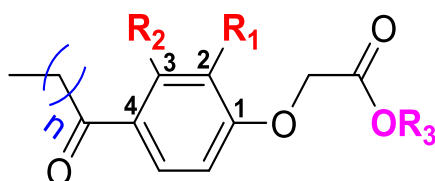


Tableau 14 : Activité de l'**AE**, **59a**, **59b** et **59c** sur d'inhibition de la prolifération cellulaire

Composés	R_1	R_2	R_3	Inhibition de la prolifération cellulaire (% , 100 μM)	
				C4-2B (Cancer de la prostate)	Hs578Ts(i)8 (Cancer du sein)
AE	Cl	Cl	H	aucune	aucune
59a (n=2)	CH₃	CH₃	C₂H₅	aucune	aucune
59b (n=1)	CH₃	CH₃	C₂H₅	aucune	aucune
59c (n=1)	H	CH₃	C₂H₅	23	19

II.3.5 Modifications des parties A et C

Le but d'effectuer des modifications sur les parties A « acide carboxylique » et C « cétone α,β -insaturée » est de synthétiser des analogues de l'**AE** pour tester leur activité antiproliférative et étudier leur mode d'action sur la caspase-3. Pour cela, en 2016, notre équipe⁶⁵ a réalisé la synthèse de vingt-et-un analogues de l'**AE**, en vue de tester leur activité antiproliférative sur les cellules HL-60.

Dans cette étude une modification des parties A et C a été réalisée. La partie acide a été modifiée soit par un motif ester soit par une fonction amide.

L'estérification, effectuée en présence d'acide paratoluènesulfonique (APTS) dans le dichlorométhane à 50°C, a donné l'ester **61** avec un bon rendement de 92 %. L'amidification a, pour sa part, été effectuée en présence d'agents de couplage peptidique dans un mélange de solvant (DMF/DCM) pour aboutir aux composés souhaités avec des rendements allant de 47 à 63 % (schéma 21).

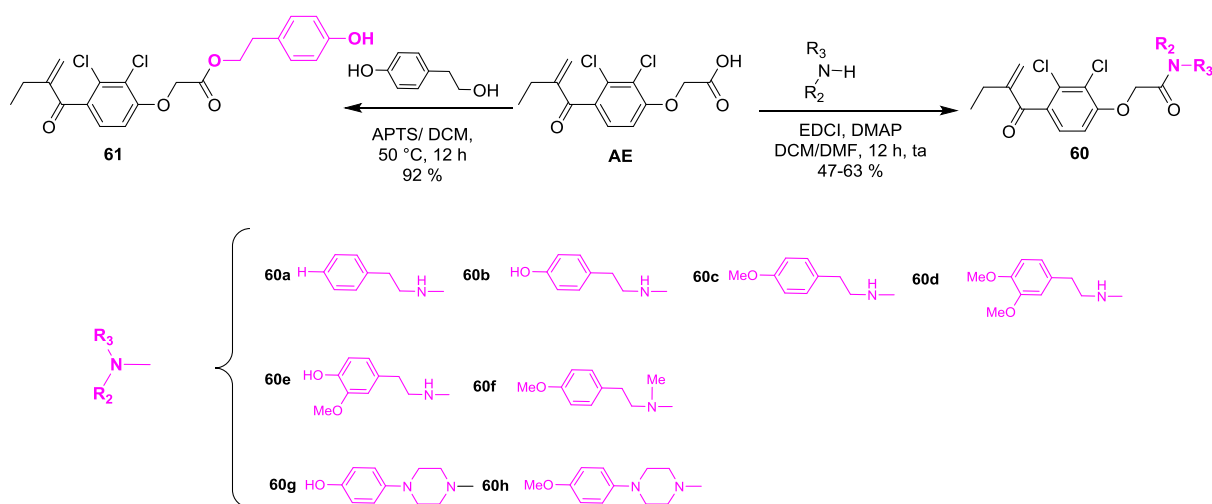


Schéma 21

Afin d'apporter une plus grande diversité, deux espaceurs ont été introduits par une réaction d'amidification. Pour les composés **60b** et **60g** une modification ultérieure sur le groupement hydroxyle a été faite par une réaction de substitution nucléophile d'un chlorophosphate en présence de triéthylamine (Et₃N) comme base dans le dichlorométhane à température ambiante. Ces conditions ont donné les produits désirés **62** et **63 (a-d)** avec des rendements acceptables (36 à 67 %) (schéma 22).

⁶⁵ Mignani, S.M., El Brahm, N., El Kazzouli, S., Eloy, L., Courilleau, D., Caron, J., Bousmina, M.M., Caminade, A.-M., Cresteil, T. & Majoral, J.-P. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 122, 656–673.

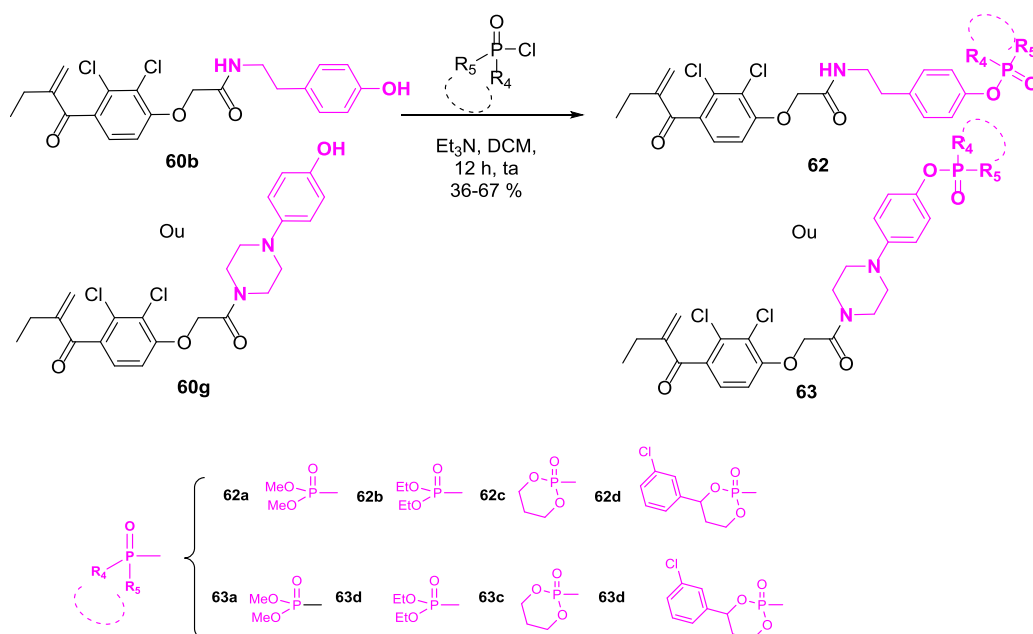


Schéma 22

Concernant la modification de la partie C, il a été envisagé la réduction de la double liaison de l'**AE** d'une part, d'autre part la réduction de la fonction cétone, pour étudier leur implication dans l'activité antiproliférative.

La réduction de la double liaison de la partie C est efficacement effectuée sous hydrogène en utilisant comme catalyseur le palladium sur charbon dans le méthanol. Par la suite, la réaction d'amidification menée selon la procédure décrite dans le schéma 23 conduit aux composés (**65**, **66a**, et **66b**) avec des rendements de 51 à 76 %. Les conditions expérimentales devant être contrôlées afin de ne pas réduire également la fonction cétone.

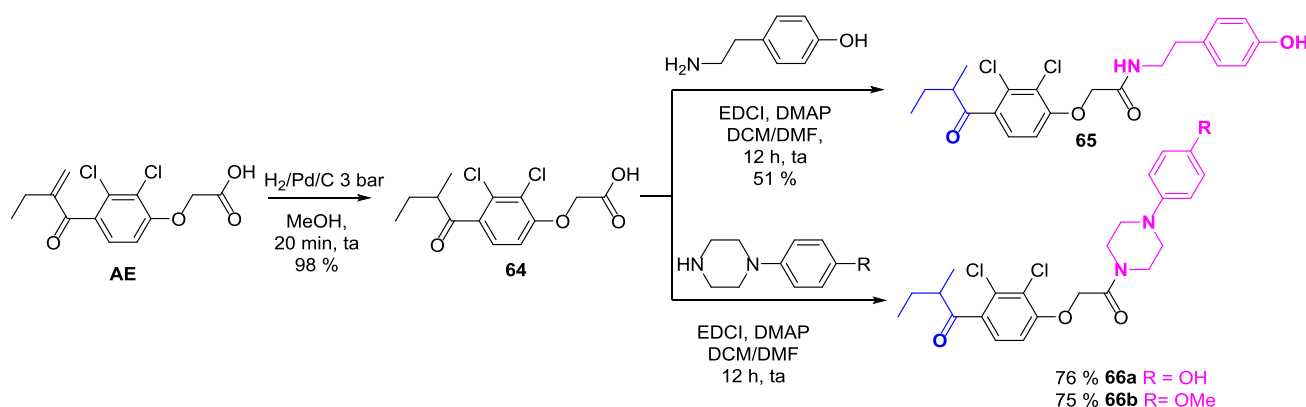


Schéma 23

La réduction de la fonction cétone de la partie C pour obtenir le composé **68** a été réalisée en trois étapes. Ainsi, le traitement de l'**AE** avec du méthanol en présence d'APTS à température ambiante a conduit à l'ester méthylique correspondant. Cet intermédiaire a été

soumis à la réduction de Luche⁶⁶ avec le tétraborohydrure de sodium (NaBH₄) en présence de trichlorure de cérium (CeCl₃). Ensuite, le mélange réactionnel a été traité avec une solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) 2N dans le méthanol pour fournir l'acide libre **67** avec un rendement de 72 %. Enfin, la réaction d'amidification en présence d'EDCI, de DMAP (quantité catalytique) et de 4- (2-aminoéthyl) phénol conduit au produit attendu **68** avec un rendement très faible de 15 % (schéma 24).

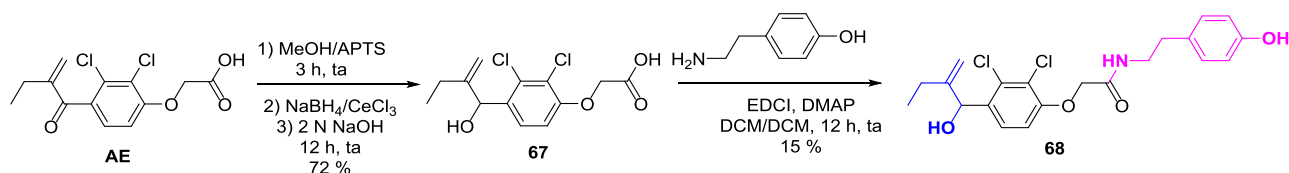


Schéma 24

Sept molécules différentes **62a**, **60b**, **61**, **65**, **66a**, **66b**, **68** ont été choisies en fonction de leur activité antiproliférative importante sur des cellules HL-60. Il a été constaté que les molécules **60a** et **61** ont une IC₅₀ deux fois supérieure à celle de la molécule **60b** (tableau 15).

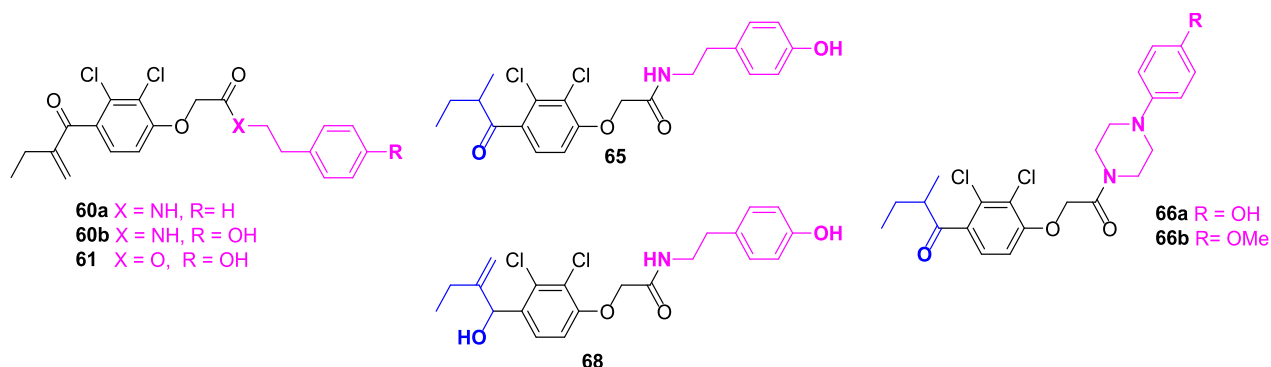


Tableau 15 : Activité antiproliférative en IC₅₀ (μM) de l'AE et de ses analogues sur HL-60

Composés	Activité antiproliférative IC ₅₀ (μM) HL-60
AE	46 ± 12
60a	1,3 ± 0,3
60b	0,7 ± 0,1
61	1,4 ± 0,1
65	>100
66a	>100

⁶⁶ Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226–2227.

<u>66b</u>	>100
<u>68</u>	>100

Il s'est avéré que la totalité des analogues de l'**AE** élaborés possèdent des activités antiprolifératives remarquables vis-à-vis des cellules HL-60. Contrairement aux analogues modifiés en partie C (**65**, **66a**, **66b**, **68**) qui sont inactifs, que ce soit la réduction de la double liaison ou bien la fonction cétone.

Pour élucider le mécanisme apoptotique stimulé par les dérivés de l'**AE**, l'activité catalytique de la caspase-3 a été testée sur les cellules HL60 traitées pendant 24 heures avec l'**AE** (10 µM et 50 µM), et avec les dérivés de l'**AE**, **60a**, **60b** et **61** (5 µM). Les caspases (cysteine-aspartic acid proteases) sont activées pendant l'apoptose dans plusieurs cellules et sont connus pour leur rôle vital dans le déclenchement et l'exécution de l'apoptose. Il a été rapporté que la caspase-3 contribue à la fragmentation cellulaire de l'ADN⁶⁷.

Les cellules testées avec 10 µM et 50 µM d'**AE** n'ont pas subi de changements au niveau de la concentration de la caspase-3, ce qui permet de conclure que l'**AE** n'a pas d'effet sur l'activation de la caspase-3 (*figure 28*).

Les composés **60a** et **60b** se sont révélés quatre fois plus actif dans l'activation de la caspase-3 comparés à l'**AE** lui-même. En revanche, le composé **61** présente un effet moins important que les composés **60a** et **60b** mais toujours supérieur à celui de l'**AE**.

En comparant les résultats de l'activité antiproliférative et ceux de l'activation de la caspase-3, il est évident que, même si les composés **60a** et **61** ont la même activité antiproliférative sur les cellules cancéreuses HL-60, leurs effets sur l'activation de la caspase-3 sont très différents en faveur du composé **60a**.

⁶⁷ Wang, R., Liu, C., Xia, L., Zhao, G., Gabrilove, J., Waxman, S. & Jing, Y. *Clin. Cancer Res.* **2012**, 18, 6690-6701.

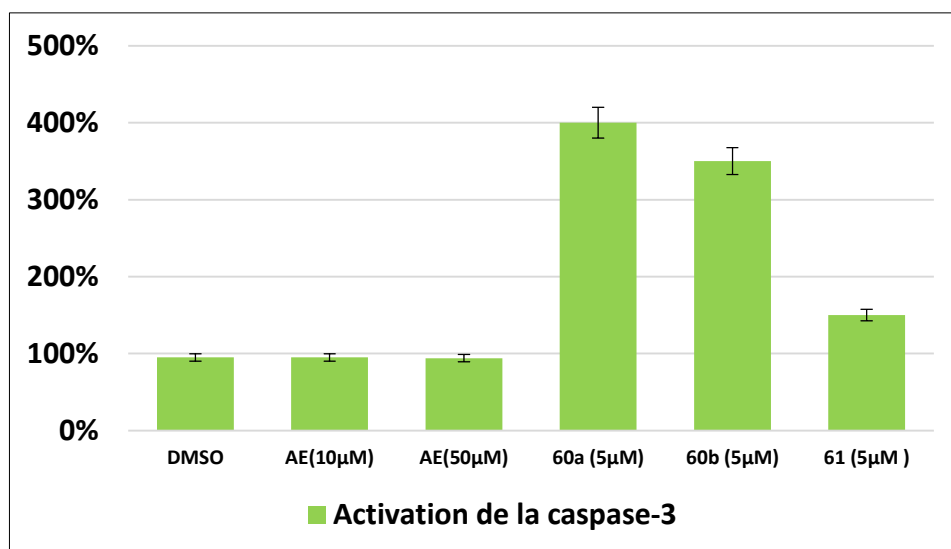


Figure 28 : Activation de la caspase-3

II.4 Conclusion

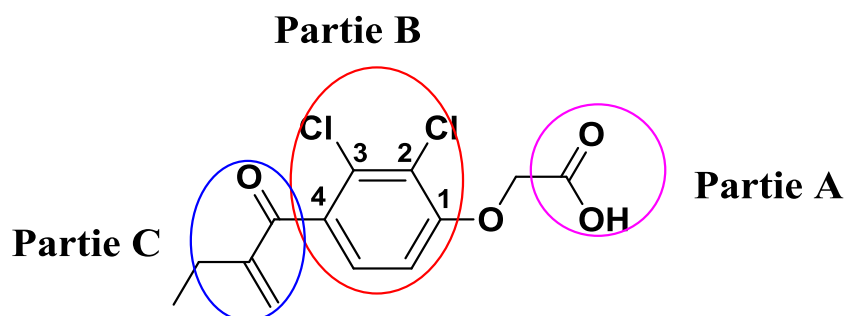
Lors de ce chapitre, nous avons décrit, en premier lieu, quelques généralités sur le cancer et en second lieu, des données bibliographiques sur l'**AE**.

La première partie, qui fait état de généralités sur le cancer, présente quelques techniques de traitements des tumeurs cancéreuses ainsi que les différentes classifications des agents anticancéreux.

Au niveau de la deuxième partie, en se basant sur des données de la littérature, nous avons regroupé les différentes méthodes de synthèse et de modification réalisées sur l'**AE**. En effet, la majorité des modifications (de l'ordre de trois dans leur globalité) concernent les trois parties A, B et C de l'**AE**: La partie A via l'introduction des fonctions esters, amides ou bien des complexes métalliques et des systèmes hétérocycliques (thiazole ou oxadiazole). La partie B par substitution des chlores de la partie aromatique par un groupement fluoro, bromo, méthyl ou méthoxy et la partie C par une réduction sélective de la fonction cétone ou bien de la double liaison de l'**AE**.

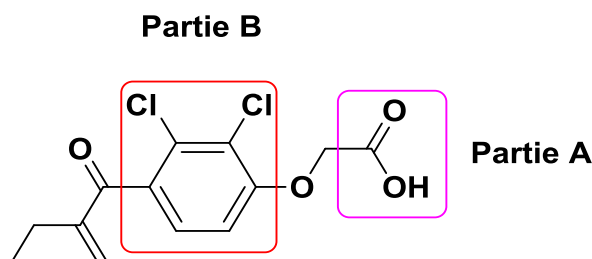
La modification au niveau de la partie A permet de conserver l'inhibition de la GSTP1-1, d'améliorer l'activité antiproliférative et aussi d'activer la caspase-3.

Nous avons constaté que la modification de la partie C dont, en particulier, la réduction de la double liaison conduit à une perte totale de l'activité anticancéreuse et de l'inhibition de la GSTP1-1.

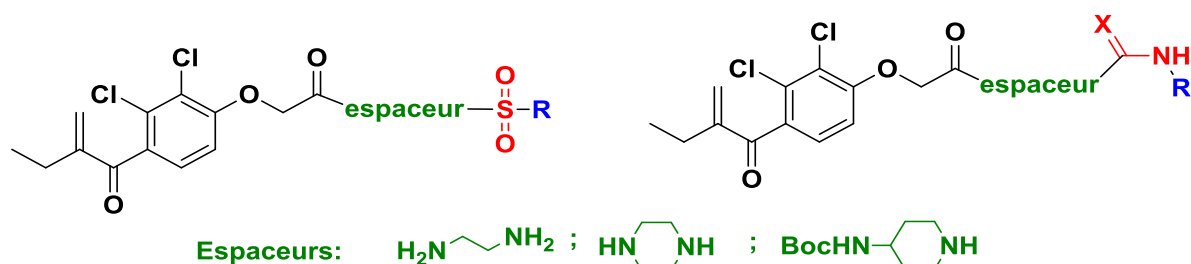


Objectifs et plan de travail

En accord avec les données bibliographiques évoquées dans le premier chapitre de cette thèse, les modifications des parties A et B de l'**AE** conduisent à des analogues caractérisés par des activités antiprolifératives importantes et un pouvoir inhibiteur de la GSTP1-1. Les objectifs du présent travail se basent sur les modifications des parties A et B distinguées de l'**AE** :

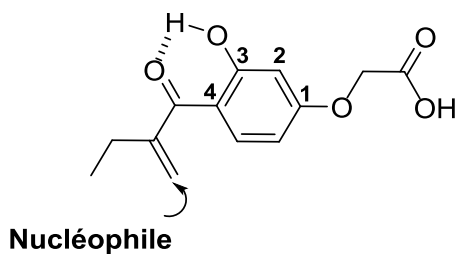


- La synthèse d'une nouvelle famille de l'**AE** via l'introduction au niveau de la partie A (acide carboxylique) d'un groupement sulfonyle, urée ou thiourée. Ces dérivés seront testés sur différentes lignées cellulaires tumorales et non-tumorales.



- La préparation d'autres familles de l'**AE** et ce, en modifiant sa structure de base via l'insertion des motifs hétérocycliques portant une fonction amine primaire ou secondaire par une réaction d'amidification. Puis, l'un des analogues synthétisés sera choisi pour être complexé avec le ruthénium (II) ($[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cymène})\text{Cl}]_2\text{Cl}_2$) afin d'améliorer l'activité anticancéreuse. Nous avons ainsi développé une autre série de l'**AE** en modifiant sa fonction acide carboxylique via la réaction de cycloaddition de Huisgen menant aux triazoles, afin de développer de nouveaux agents anticancéreux. Parallèlement, des dérivés fluorescents hétérocycliques de l'**AE** ont été préparés.

- ✓ La modification de la partie B aromatique de l'**AE**. L'objectif est de moduler les substituants de la partie aromatique de telle sorte à augmenter la réactivité de l'accepteur de Michael via une liaison hydrogène.



Chapitre II : Synthèse d'analogue de l'AE-sulfonamide, l'AE-urée et l'AE- thiourée

I. Synthèse d'une nouvelle famille dérivée de l'AE-sulfonamide

I.1 Etude bibliographique sur l'intérêt biologique, la synthèse et la réactivité des sulfonamides

Les sulfonamides sont les premiers médicaments largement utilisés, en chimiothérapie et dans le traitement des maladies infectieuses, et également comme agents hypoglycémiques, diurétiques, anti-VIH, anti-glaucome, antibactériens voire anti-hypertenseurs (*figure 29*)^{68,69,70,71,72}. Une nouvelle génération de sulfonamides synthétisés a montré des activités anticancéreuses puissantes *in vivo*. Ces dérivés font appel à une grande variété de mécanismes pour exprimer leur action antitumorale, telle que l'inhibition de la polymérisation de la tubuline, la perturbation du cycle cellulaire en phase G1, l'inhibition de l'anhydrase carbonique et la suppression fonctionnelle de l'activateur du facteur nucléaire-Y (NF-Y)^{73,74,75,76,77,78}.

⁶⁸ Navon, G., Shani, J., Panigel, R. & Schoenberg, S. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 1152–1154.

⁶⁹ Rodés, B., Sheldon, J., Toro, C., Jiménez, V., Alvarez, M. A. & Soriano, V. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, 57, 709–713.

⁷⁰ Ried, L. D., Carter, K. A. & Ellsworth, A. *J. Wilderness Med.* **1994**, 5, 34–48.

⁷¹ Wolff, M. E. *Am. J. Ther.* **1996**, 3, 608–700.

⁷² A Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A. & Supuran, C. T. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 925–953.

⁷³ Supuran, C. T., Scozzafava, A. & Casini, M. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 146–189.

⁷⁴ Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A. & Supuran, C. T. *Curr. Cancer Drug Targets.* **2002**, 2, 55–75.

⁷⁵ Owa, T. & Nagasu, T. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2000**, 10, 1725–1740.

⁷⁶ Supuran, C. T. & Scozzafava, A. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2002**, 12, 217–242.

⁷⁷ Supuran, C. T. & Scozzafava, A. *Curr. Med. Chem. Endocr. Metab. Agents.* **2001**, 1, 61–97.

⁷⁸ Owa, T., Yoshino, H., Okauchi, T., Yoshimatsu, K., Ozawa, Y., Sugi, N.H., Nagasu, T., Koyanagi, N. & Kitoh, K. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3789–3799.

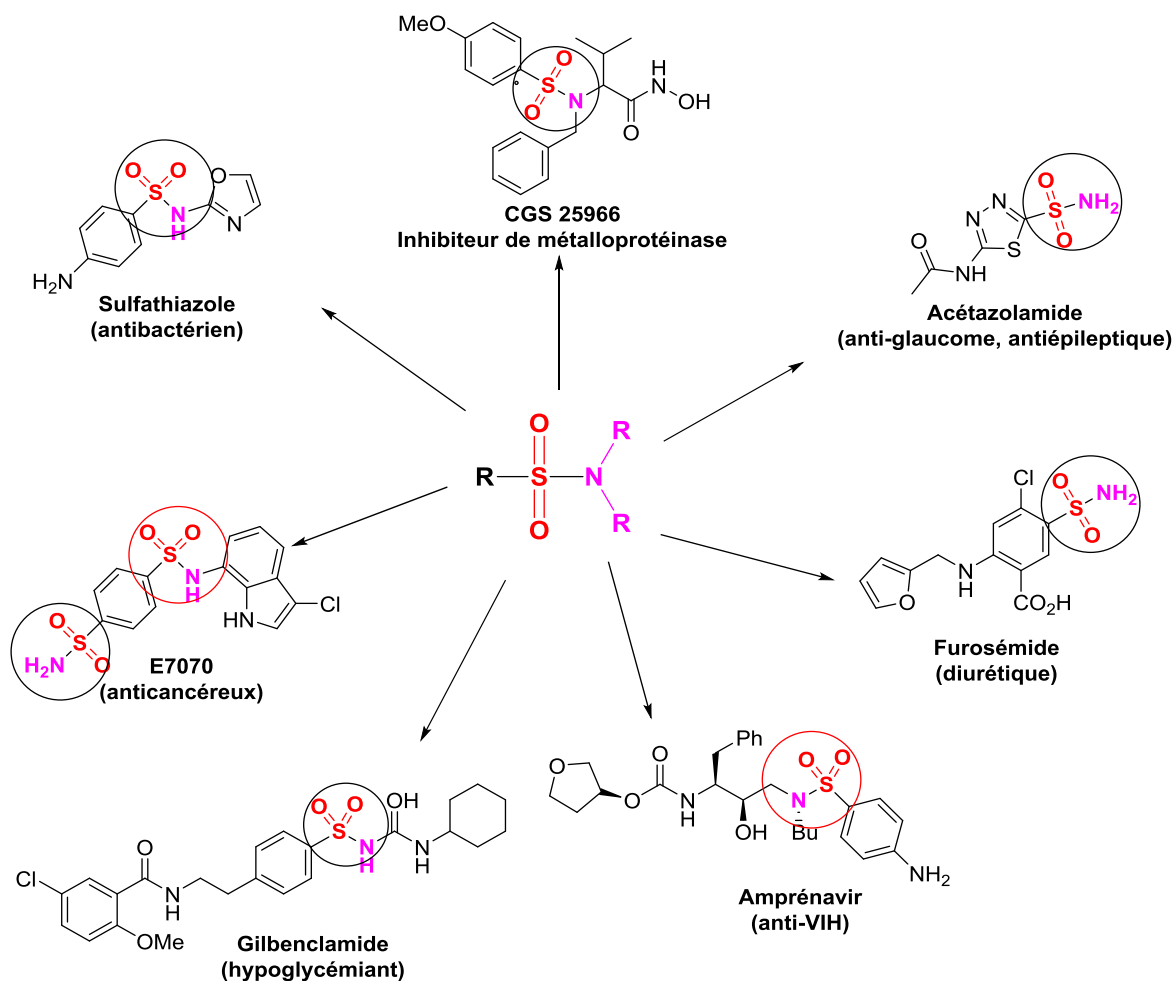


Figure 29 : Les principales classes d'agents pharmacologiques portant le groupe sulfonamide

La synthèse des dérivés possédant un motif sulfonamide a conduit à la découverte de plusieurs composés d'intérêt thérapeutique.

I.1.1 Activités biologiques des sulfonamides

En 1935, le premier sulfonamide fut découvert par Domagk (prix Nobel de médecine), connu sous le nom de prontosil, a démontré *in vivo* une activité thérapeutique et antibactérienne contre certaines formes de *streptocoques*. Il a également été remarqué par la suite que le prontosil est métabolisé dans l'organisme en sulfanilamide, composé qui s'avère l'entité inhibant la croissance bactérienne (schéma 25).

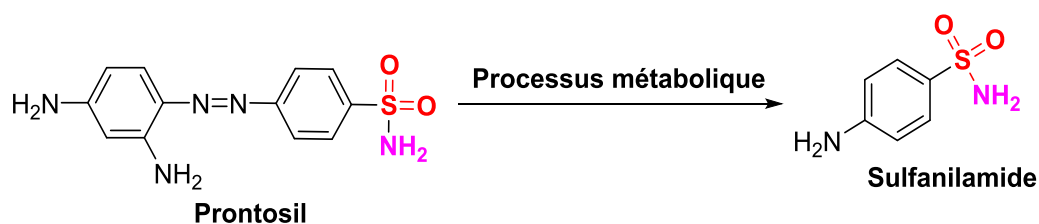


Schéma 25

De nos jours, les sulfonamides sont considérés comme une classe importante de médicaments adoptés pour traiter de nombreuses infections (infection des voies urinaires, des oreilles, des yeux et des voies respiratoires). A titre d'exemple, nous citerons les sulfonamides commercialisés comme le sulfaméthoxazole et la sulfasalazine, qui sont utilisés en tant qu'antibiotiques pour traiter les symptômes liés au paludisme, les infections des voies urinaires, ainsi que la maladie de Crohn⁷⁹. De Gracia et *al.*⁸⁰ ont trouvé que la sulfadiazine argentique sert également à soigner les brûlures sévères et à prévenir les rechutes lors d'infection parasitaire chez les patients atteints du VIH⁸¹ (figure 30).

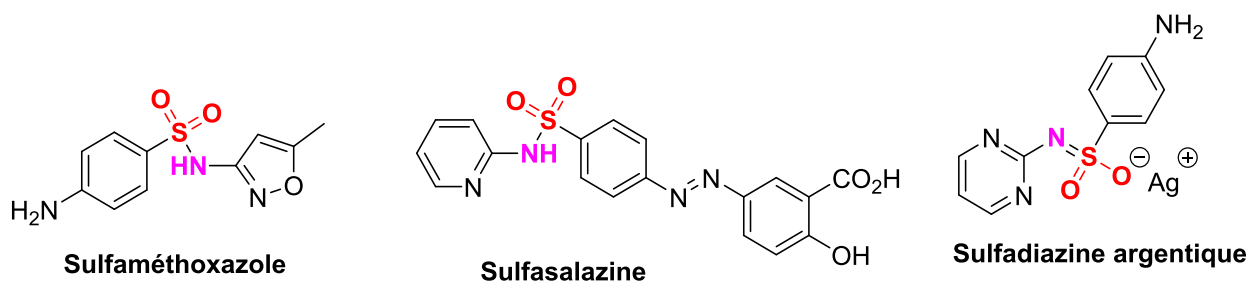


Figure 30 : Exemples de médicament à base de sulfonamide

Il existe plusieurs sulfonamides qui ont démontré des activités anticancéreuses spécifiques⁸². Parmi ceux-ci, nous trouvons la chloroquinoxaline sulfonamide (CQS)⁸³. Cette molécule antiproliférative des lignées cellulaires de mélanome murin de type B16 et aussi capable d'inhiber la prolifération de tumeurs solides dans les seins, les poumons et les ovaires (figure 31).

En 1992, le sulfonamide **69**, bien que présentant une faible activité *in vivo* chez les souris porteuses de tumeurs du colon ($IC_{50} = 1,2 \mu M/mL$), a été développé par l'équipe de Yoshino⁸⁴.

⁷⁹ (a) Gradon, J. D., Zinbalist, E. H. & Kaufmann, H. J. *J. Clin. Gastroenterol.* **1990**, 12, 598–607. (b) Klotz, U., Maier, K., Fischer, C. & Heinkel, K. *N. Engl. J. Med.* **1980**, 303, 1499–1502.

⁸⁰ De Gracia, C. G. *Burns*. **2001**, 27, 67–74.

⁸¹ Podzamczar, D., Miro, J.M., Ferrer, E., Gatell, J.M., Ramón, J.M., Ribera, E., Sirera, G., Cruceta, A., Knobel, H. & Domingo, P. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2000**, 19, 89–95.

⁸² Han, T., Goralski, M., Gaskill, N., Capota, E., Kim, J., Ting, T. C., Xie, Y., Williams, N. S. & Nijhawan, D. *Science*. **2017**, 356, 3755–3758.

⁸³ Fisherman, J. S., Osborn, B. L., Chun, H. G., Plowman, J., Smith, A. C., Christian, M. C., Zaharko, D.S. & Shoemaker, R. H. *Invest. New Drugs*. **1993**, 11, 1–9.

⁸⁴ Yoshino, H., Ueda, N., Nijima, J., Sugumi, H., Kotake, Y., Koyanagi, N., Yoshimatsu, K., Asada, M. Watanabe, T. & Nagasu, T. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2496–2497.

En 1999, la même équipe,⁸⁵ grâce aux résultats antérieurement obtenus, a synthétisé le sulfonamide E7010, qui possède une activité antiproliférative à large spectre, avec des IC₅₀ comprises entre 0,06 et 0,8 µM/mL contre 26 lignées cellulaires tumorales humaines. Un nouveau composé E7070 (Indisulam) mis au point par le groupe d'Ozawa⁸⁶ s'est avéré être le sulfonamide le plus puissant contre le cancer du côlon humain sur des lignées cellulaires HCT116. En s'appuyant sur ces constatations de la littérature nous avons décidé d'intégrer ce motif sulfonamide sur l'AE.

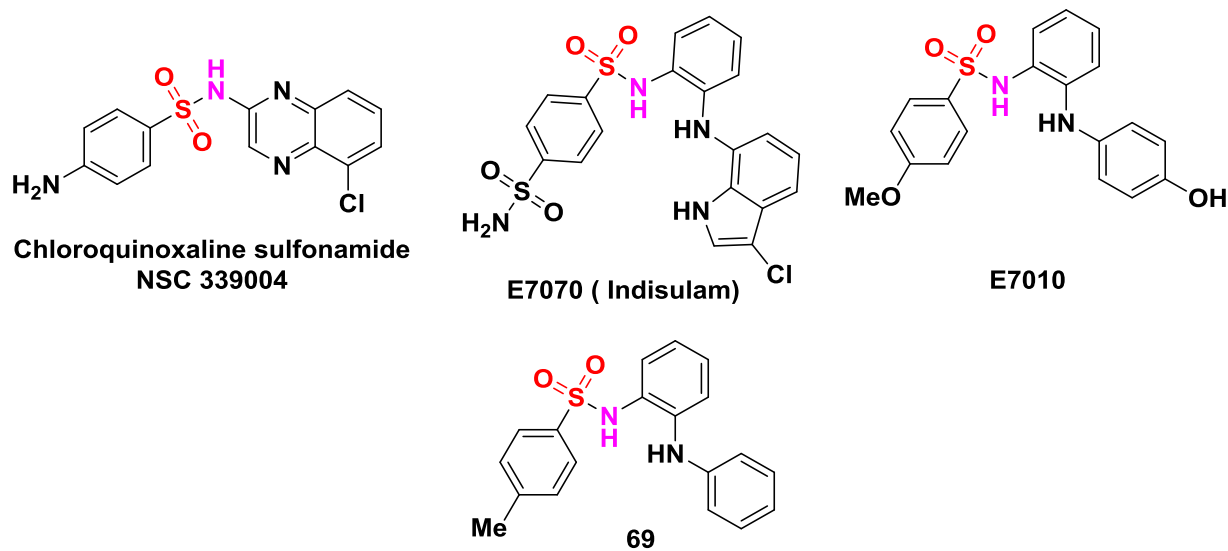


Figure 31 : Exemple de sulfonamides à visée anticancéreuse

I.1.2 Synthèse et réactivité des sulfonamides

En raison des domaines larges d'applicabilité des sulfonamides qui présente un grand intérêt, il est souhaitable de trouver des méthodes simples et efficaces pour leur synthèse. À ce jour, de nombreuses méthodes de synthèse ont été rapportées, certaines des plus courantes sont illustrées brièvement ci-après.

I.1.2.1 Synthèse des sulfonamides à partir de chlorures de sulfonyle

La méthode de préparation la plus explorée qui est devenue classique pour la préparation des sulfonamides **70** consiste en la sulfonylation des amines avec des chlorures de sulfonyle.

⁸⁵ Owa, T., Yoshino, H., Okauchi, T., Yoshimatsu, K., Ozawa, Y., Sugi, N. H., Nagasu, T., Koyanagi, N. & Kitoh, K. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3789–3799.

⁸⁶ Ozawa, Y., Sugi, N. H., Nagasu, T., Owa, T., Watanabe, T., Koyanagi, N., Yoshino, H., Kitoh, K. & Yoshimatsu, K. *Eur. J. Cancer.* **2001**, 37, 2275–2282.

Cette méthode consiste en une réaction d'addition /élimination de l'amine primaire ou secondaire sur les chlorures de sulfonyle dans un milieu basique. Les chlorures de sulfonyle peuvent être eux-mêmes obtenus en traitant les acides sulfoniques par des réactifs tels que SOCl_2 ,⁸⁷ POCl_3 ⁸⁸ ou PCl_5 ⁸⁹. Bahrami et al⁹⁰ ont rapporté la conversion oxydante directe des thiols en sulfonamides en présence du mélange H_2O_2 - SOCl_2 (schéma 26). Cette séquence permet d'accéder aux produits souhaités avec d'excellents rendements.

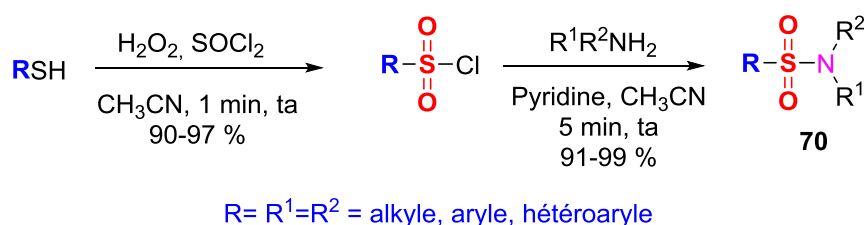


Schéma 26

A noter que les rendements de ces voies de synthèse dépendent de la nature des groupements (électro-attracteurs ou électro-donneurs) qui sont liés à la fonction thiol⁹¹. C'est pourquoi, l'équipe de Mahmoodi⁹² a utilisé le chlorosuccinimide (NCS) et le chlorure de tétrabutylammonium pour préparer *in situ* le chlorure de sulfonyle qui va ensuite réagir avec les amines conduisant au sulfonamide **71** avec des rendements compris entre de 90 et 98 %.

La même équipe a pu étendre leur méthode à un procédé « *one pot* » (monotope) qui consiste à préparer les azotures de sulfonyle **72** à partir de thiols et ce, en présence de NaN_3 . Cette méthode est avantageuse car elle permet de réduire le temps réactionnel sans la formation de produits secondaires (schéma 27).

⁸⁷ Humljan, J. & Gobec, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4069–4072.

⁸⁸ Fujita, S. A. *Synthesis*. **1982**, 423–424.

⁸⁹ Barco, A., Benetti, S., Pollini, G. P. & Taddia, R. *Synthesis*. **1974**, 877–878.

⁹⁰ Bahrami, K., Khodaei, M. M. & Soheilizad, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9287–9291.

⁹¹ Maleki, B., Hemmati, Sa., Tayeb, R., Salemi, S., Farokhzad, Y., Baghayeri, M., Zonoz, F. M., Akbarzadeh, E., Moradi, R. & Entezari, A. *Helv. Chim. Acta.* **2013**, 96, 2147–2151.

⁹² Veisi, H., Ghorbani-Vaghei, R., Hemmati, S. & Mahmoodi, J. *Synlett*. **2011**, 2315–2320.

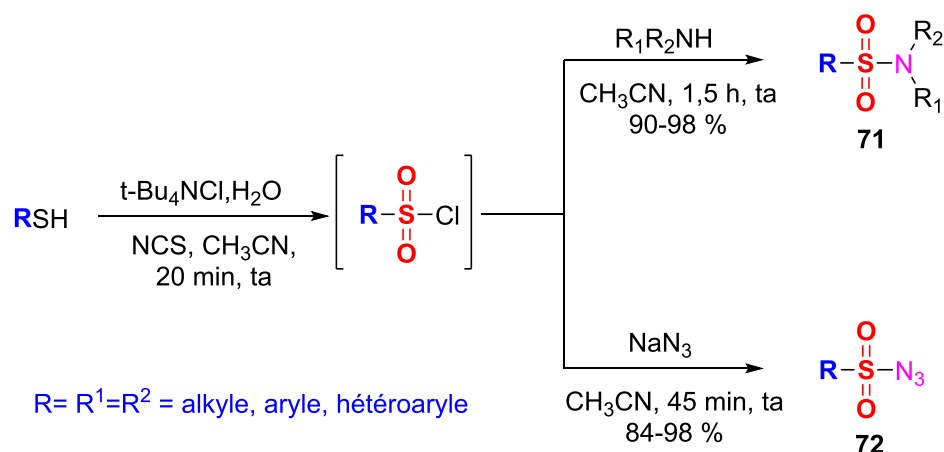


Schéma 27

Une autre voie de synthèse des sulfonamides à partir des thioles a été rapportée par Wright et *al.*⁹³ cette méthode requiert la synthèse *in situ* du chlorure de sulfonyle en utilisant l'hypochlorite de sodium comme oxydant du groupement thiol. Parmi les avantages de cette voie, nous citerons la disponibilité des réactifs et la faible quantité d'oxydant. Les chlorures de sulfonyle obtenus réagissent avec la benzylamine pour générer les sulfonamides **73** avec des rendements allant jusqu'à 98 % (schéma 28).

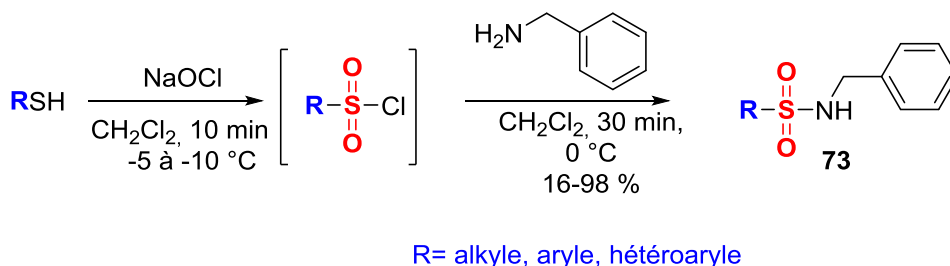


Schéma 28

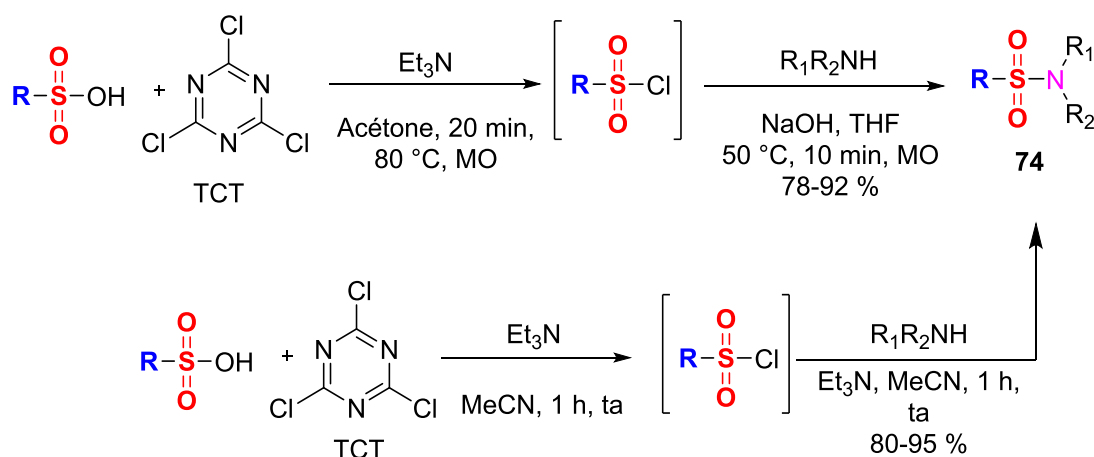
I.1.2.2 Synthèse des sulfonamides à partir des acides sulfoniques

La formation du chlorure de sulfonyle a été accomplie à partir des acides sulfoniques. En effet, l'équipe de Luca⁹⁴ a trouvé que, sous irradiation micro-ondes, la condensation du chlorure cyanurique (TCT) sur les acides sulfoniques permettent d'accéder aux sulfonamides attendus **74** avec des rendements allant jusqu'à 92 %. Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'utilisation des conditions de chauffage classique à l'exception du temps de la réaction qui s'est avéré plus long⁹⁵ (schéma 29).

⁹³ Wright, S. W. & Hallstrom, K. N. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1080–1084.

⁹⁴ De Luca, L. & Giacomelli, G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3967–3969.

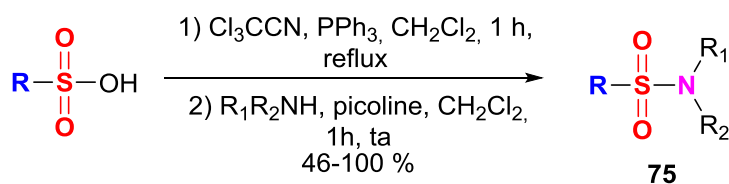
⁹⁵ Rad, S., Khalafi, N. A., Asrari, Z., Behrouz, S., Amini, Z. & Behrouz, M. *Synthesis*. **2009**, 3983–3990.



R= alkyle, aryle, hétéroaryle, allyle

Schéma 29

En présence du trichloroacétonitrile, de la triphénylphosphine et de l'acide sulfonique dans une proportion (3/3/1), la synthèse du sulfonamide **75** a été accomplie en présence de l'amine appropriée dans le dichlorométhane⁹⁶. L'avantage majeur de cette méthode réside dans le fait qu'elle ne se limite pas uniquement aux chlorures de sulfonyles aromatiques mais peut aussi être généralisée aux chlorures de sulfonyle hétérocycliques et aliphatiques (schéma 30).



R= alkyle, aryle, hétéroaryle, allyle

Schéma 30

Une autre voie de synthèse⁹⁷ consiste à faire réagir le dioxyde de soufre avec divers réactifs organométalliques pour donner les sels d'acides sulfoniques. Ces derniers, traités par le chlorure de sulfonyle et une amine permettent d'accéder aux sulfonamides correspondants **92** avec des rendements compris entre 30 et 85 % (schéma 31).

⁹⁶Kijrunghaiboon, W., Chantarasriwong, O. & Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 674–677.

⁹⁷Pandya, R., Murashima, T., Tedeschi, L. & Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8274–8276.

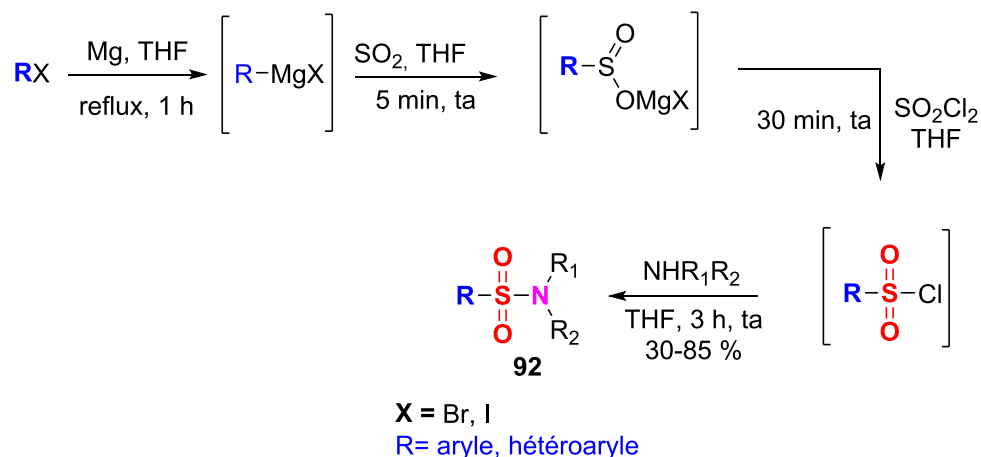


Schéma 31

I.1.2.3 Synthèse des sulfonamides à partir des sulfenamides

Une autre approche consiste à synthétiser des sulfonamides à partir des sulfenamides *via* une réaction d'oxydation sélective.

Revankar et *al.*⁹⁸ ont décrit pour la synthèse des sulfamides une méthode originale qui repose sur l'oxydation de la fonction sulfénamide. Ainsi, le traitement du 2-amino-9H-purine-6-sulfénamide par l'acide méta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) conduit au 2-amino-9H-purine-6-sulfonamide **76** avec un rendement de 31 % (schéma 32).

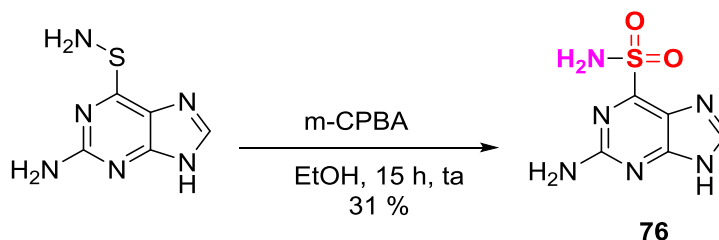


Schéma 32

I.1.3 Conclusion

L'analyse des données de la littérature nous a montré qu'il y a plusieurs méthodes d'accès aux dérivés de sulfonamide. Ce pharmacophore doué d'une variété d'activités biologiques est largement utilisé en développement de nouveaux médicaments. En chimie

⁹⁸Revankar, G. R., Hanna, N. B., Ramasamy, K., Larson, S. B., Smee, D. F., Finch, R. A., Avery, T. L. & Robins, R. K. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 909–918.

organique, ces composés constituent des réactifs de choix pour la synthèse d'une variété de nouveaux composés à visés thérapeutiques.

I.2 Synthèse de dérivés de l'AE portant un motif sulfonamide

Parmi les objectifs de cette thèse est la synthèse d'une nouvelle famille dérivée de l'**AE** et possédant un motif sulfonamide. Bien évidemment, ce motif a été choisi pour son activité anticancéreuse prometteuse, comme nous l'avons souligné précédemment.

Nous avons ainsi pu synthétiser une trentaine de composés originaux que nous avons évalués leurs activités antiprolifératives sur différentes lignées cellulaires tumorales et non-tumorales.

I.2.1 Rétrosynthèse envisagée

Pour réaliser cet objectif, nous devons passer par les étapes clés suivantes selon l'enchaînement décrit dans le schéma rétrosynthétique suivant :

Pour la synthèse des composés souhaités nous avons fait appel tout d'abord à une réaction de couplage peptidique de l'**AE** avec des aminosulfonamides. Ce dernier peut être synthétisé *via* la réaction de sulfonylation entre les chlorures de sulfonyle et une série d'espaces, à savoir le 1,2-diaminoéthane (A), la pipérazine (B) ou la 4- (N-Boc) aminopipéridine (C). Dans le cas d'espaceur la 4-(N-Boc)-aminopipéridine, une réaction de déprotection du groupe Boc peut être réalisée pour l'obtention des intermédiaires désirés.

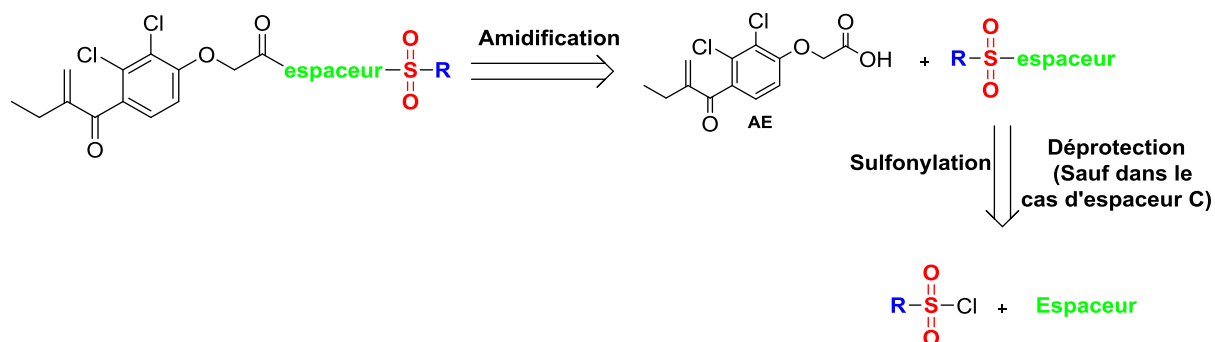


Schéma 33

I.2.2 Synthèses des sulfonamides intermédiaires

I.2.2.1 Réaction de sulfonylation

Les intermédiaires possédant le motif sulfonamide ont été synthétisés par une méthode classique décrite dans la littérature ⁹⁹ (schéma 34). La réaction de sulfonylation a été effectuée entre les chlorures de sulfonyle appropriés et une série d'espaces, à savoir le 1,2-diaminoéthane (A), la pipérazine (B) ou la 4- (N-Boc) aminopipéridine (C), en présence d'une base en l'occurrence la triéthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 4 heures. Dans le cas de la 4-(N-Boc)-aminopipéridine, une réaction de déprotection du groupe Boc avec HCl dans le dioxane a été réalisée permettant de générer les intermédiaires désirés sous forme sels (chlorhydrates) avec un bon rendement qui varie entre 79 et 95 % sur les deux étapes.

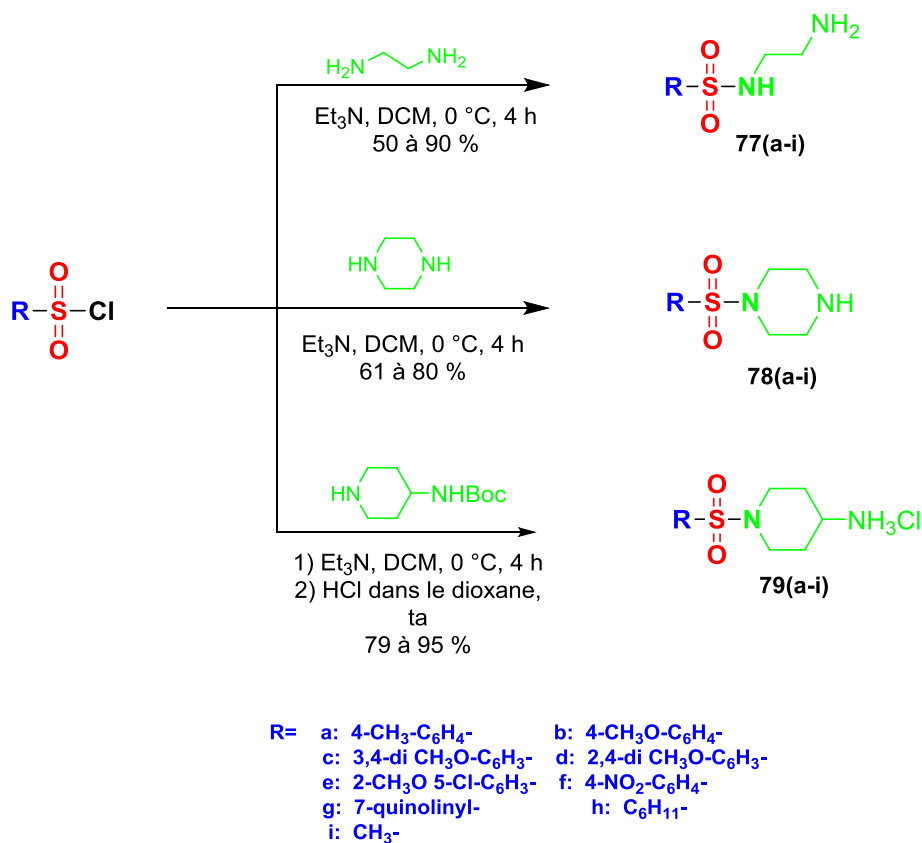


Schéma 34

La préparation des différents intermédiaires envisagés a été réalisée avec succès en faisant varier tant la nature des espaces (1,2-diaminoéthane, pipérazine et 4-aminopipéridine)

⁹⁹ Ribeiro, N., Thuaud, F., Bernard, Y., Gaiddon, C., Cresteil, T., Hild, A., Hirsch, E. C., Michel, P. P., Nebigil, C. G & Désaubry, L. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 10064–10073.

que celle des entités sulfonylés mises en jeu. Nous constatons que la méthodologie mise au point est parfaitement compatible avec des entités aryliques portant des substituants électro-donneurs (CH_3 , OCH_3) et électro-attracteurs (NO_2). L'utilisation d'hétéroaryle a également été testée et validée. Cette séquence réactionnelle a également été étendue avec succès à des groupements alkyles à savoir le méthyle et le cyclohexyle (*figure 4*).

Dans les cas du 1,2-diaminoéthane et de la pipérazine, le changement de la nature de l'espaceur et/ou la position des groupements fonctionnels (*ortho*, *mé*ta, *para*) n'a aucune influence sur l'avancement de la réaction, puisque nous trouvons pratiquement les mêmes rendements, exception faite pour le composé **77i** où nous constatons une baisse de rendement à 50 % lorsque nous utilisons le 1,2-diaminoéthane et le chlorure de méthanesulfonyle. Par contre, dans le cas de l'espaceur 4-aminopipéridine, les sulfonamides intermédiaires sont obtenus avec de très bons rendements (79 à 95 %). Les différentes entités élaborées pour mener à bien la suite de la synthèse, sont représentées dans le tableau ci-dessous.

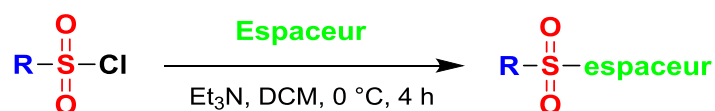
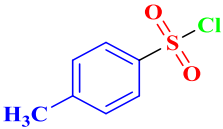
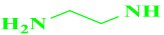
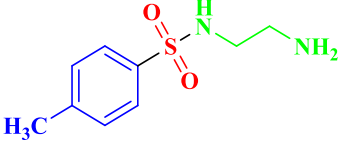
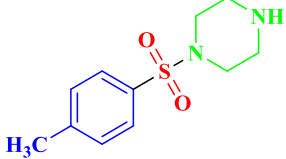
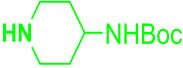
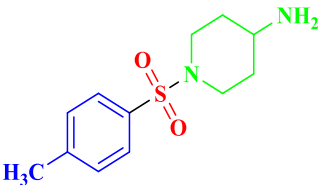
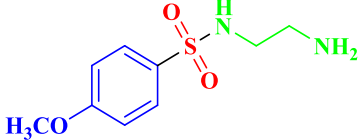
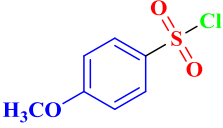
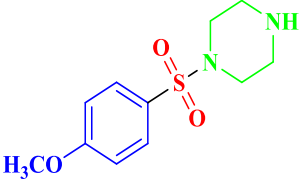
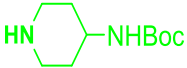
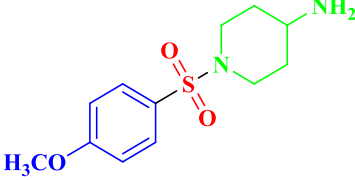
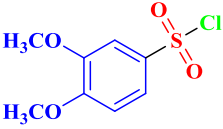
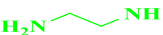
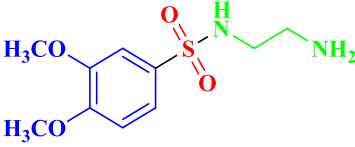
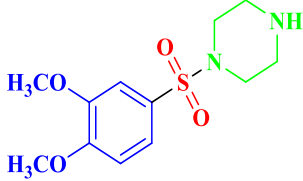
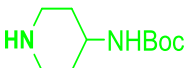
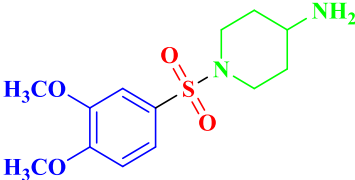
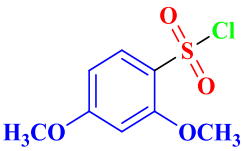
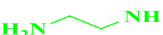
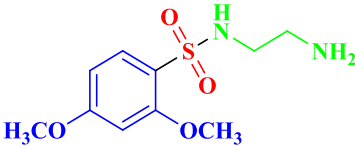
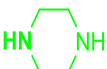
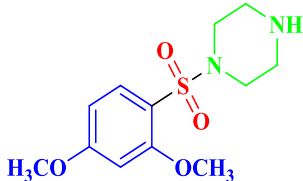
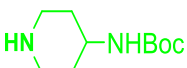
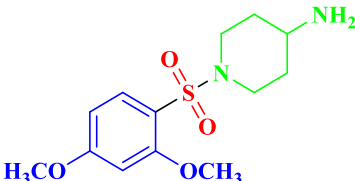
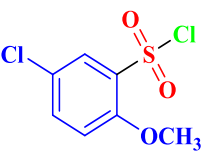
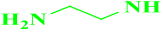
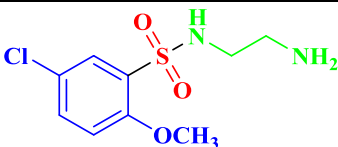
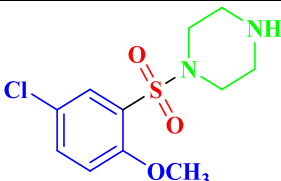
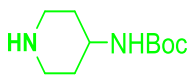
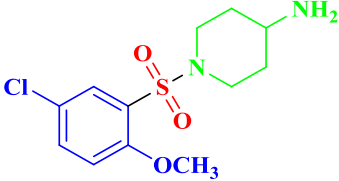
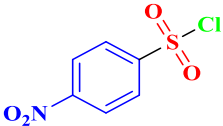
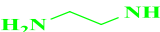
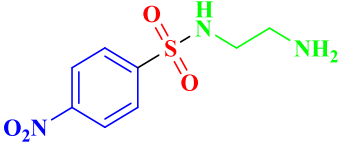
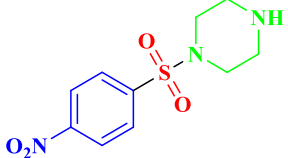
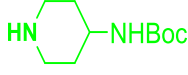
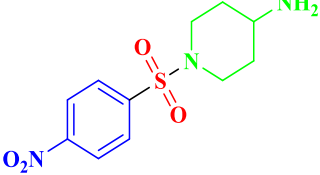
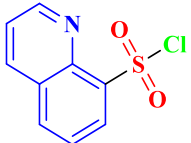
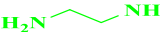
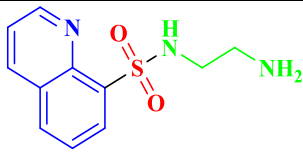
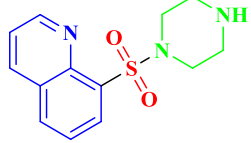
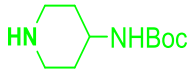
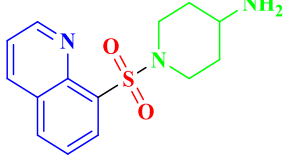
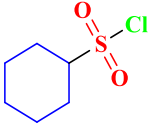
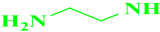
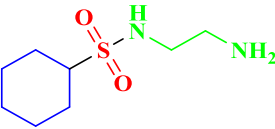
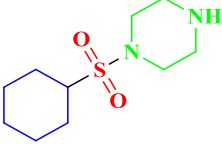
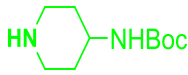
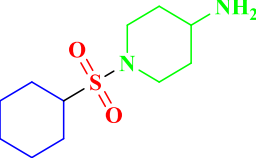
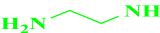
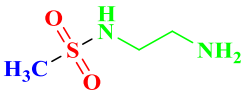
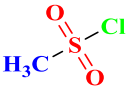
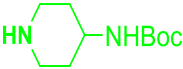
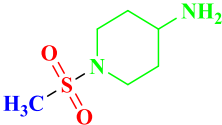


Tableau 16 : Sulfonamides intermédiaires liés aux espaceurs (1,2-diaminoéthane (A), pipérazine (B) et 4-aminopipéridine (C)) synthétisés

RSO ₂ Cl	Espaceurs	Produits	N°	Rdt % ^a
			77a	72 %
			78a	75 %
			79a	90 %
			77b	90 %

			78b	75 %
			79b	93 %
			77c	75 %
			78c	67 %
			79c	92 %
			77d	68 %
			78d	64 %
			79d	79 %
			77e	70 %
			78e	68 %

			<u>79e</u>	95 %
			<u>77f</u>	64 %
			<u>78f</u>	63 %
			<u>79f</u>	89 %
			<u>77g</u>	72 %
			<u>78g</u>	61 %
			<u>79g</u>	80 %
			<u>77h</u>	72 %
			<u>78h</u>	80 %
			<u>79h</u>	92 %
			<u>77i</u>	50 %

			<u>78i</u>	80 %
			<u>79i</u>	90 %

^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

I.2.3 Synthèse de l'AE-sulfonamide

La synthèse d'une nouvelle famille de dérivés de l'**AE** portant un groupement sulfonyle lié au motif carbonyle *via* des espaceurs (e.g. 1,2-diaminoéthane, pipérazine et 4-aminopipéridine) est réalisée en faisant réagir l'**AE** avec les aminosulfonamides synthétisés. Cette séquence a eu lieu en présence d'agents d'activation EDC/HOBt dans le DMF à température ambiante pendant 12 heures. Dans le cas de l'espaceur 4-aminopipéridine nous avons utilisé la triéthylamine afin de déprotoner l'ammonium pour générer l'amine *in situ*. Les produits désirés sont obtenus avec des rendements satisfaisants après purification sur colonne de gel de silice (*schéma 35*).

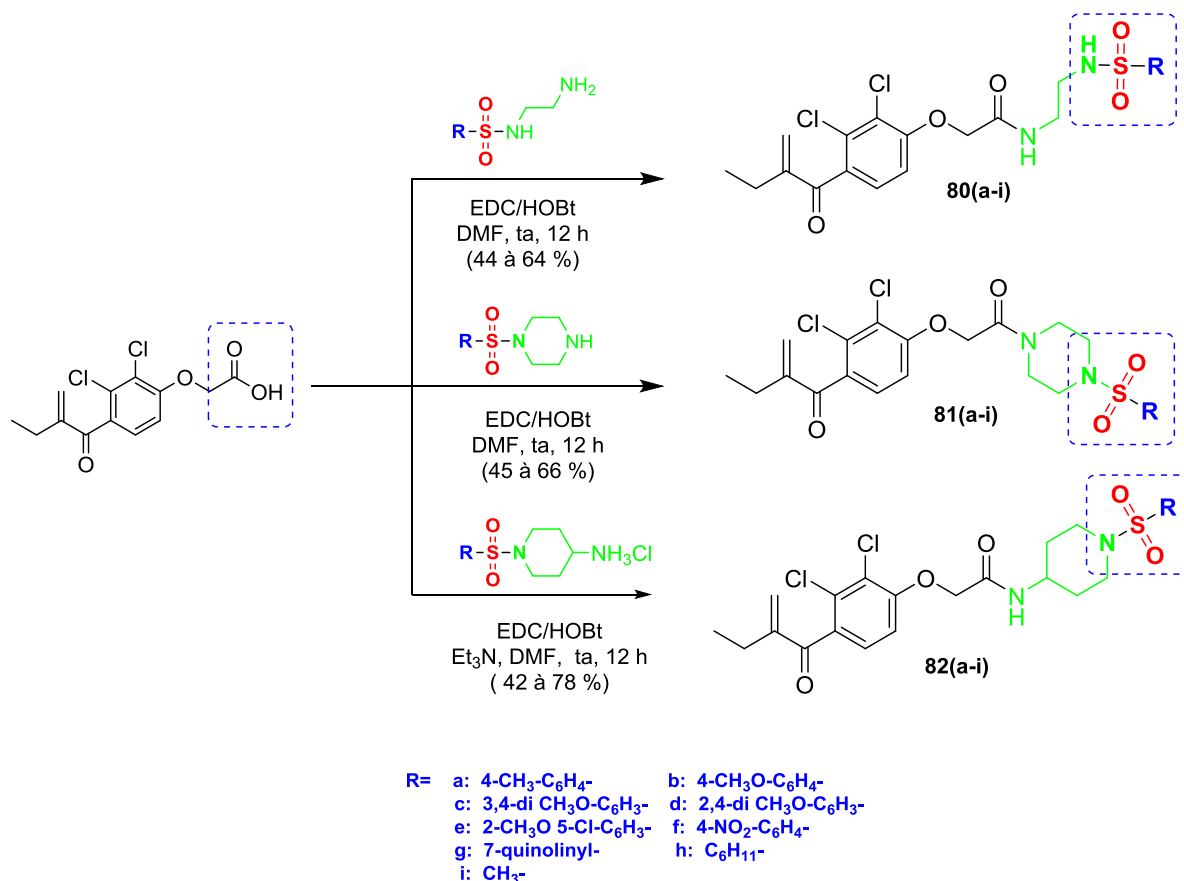


Schéma 35

La méthodologie mise au point est parfaitement compatible avec la présence d'entités aryliques portant des substituants électro-donneurs (OCH₃) en différentes positions (*ortho*, *mé*ta, *para*) ou électro-attracteurs (NO₂) en position *para*. Il est important de mentionner que la substitution en *ortho*, *mé*ta et *para* du motif phényle possédant le groupement sulfonyle n'a pas d'influence sur le déroulement de la réaction. A noter que, pour le cas de l'amino méthanesulfonamide, nous avons remarqué une perte de rendement et ce, quelque soit l'espaceur mis en œuvre.

Les produits désirés sont obtenus, après purification, avec des rendements satisfaisants. L'introduction de groupements hétéro-aryliques sur le motif sulfonyle a également été testée. Pour terminer, notre stratégie est également compatible avec l'utilisation de groupements alkyle (cyclique ou linéaire). Les produits préparés sont représentés dans les tableaux 17 et 18.

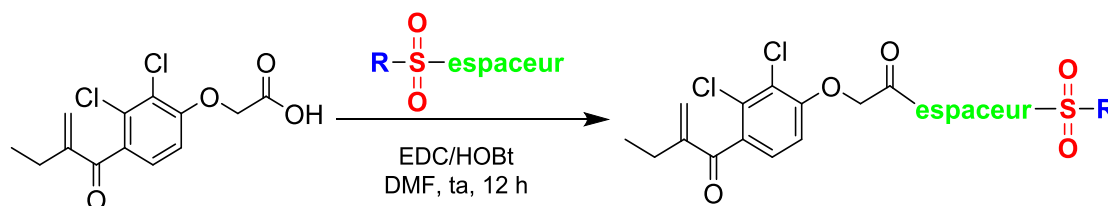
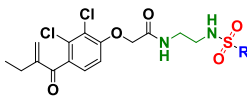
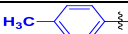
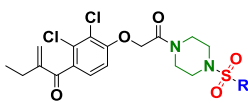
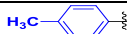
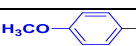
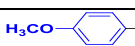
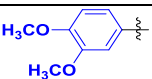
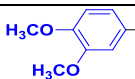
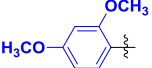
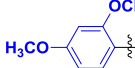
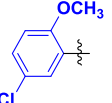
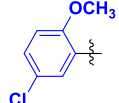
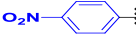
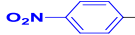
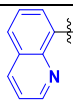
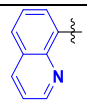
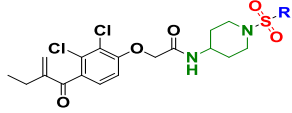
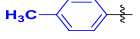
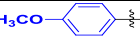
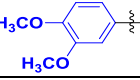
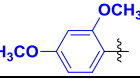
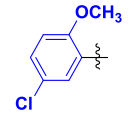
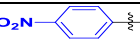
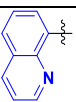


Tableau 17 : Dérivés de l'AE portant un groupement sulfonyle lié par un espaceur 1,2-diaminoéthane et pipérazine synthétisés

Structure générale	R-	N°	Rdt % ^a	Structure générale	R-	N°	Rdt % ^a
		80a	64 %			81a	66 %
		80b	53 %			81b	48 %
		80c	62 %			81c	63 %
		80d	62 %			81d	60 %
		80e	61 %			81e	61 %
		80f	54 %			81f	52 %
		80g	54 %			81g	59 %
		80h	47 %			81h	49 %
		80i	44 %			81i	45 %

^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

Tableau 18 : Dérivés de l'AE portant un groupement sulfonyle lié par un espaceur 4-aminopipéridine

Structure générale	R-	N°	Rdt % ^a
		82a	69 %
		82b	70 %
		82c	71 %
		82d	78 %
		82e	69 %
		82f	53 %
		82g	48 %
		82h	44 %
		82i	42 %

^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

II. Synthèses de dérivés de l'AE portant un motif urée et thiourée

II.1 Etude bibliographique portant sur les urées et les thiourées

II.1.1 Propriétés biologiques

Durant les dix dernières années, un regain d'intérêt s'est manifesté pour les motifs urée et/ou thiourée, dans la mesure, où ces molécules constituent de très bons accepteurs/donneurs de liaisons hydrogènes intermoléculaire et intramoléculaire. Ces fonctions sont également dotées d'un site électrophile qui peut réagir avec un groupement nucléophile¹⁰⁰ (figure 32).

¹⁰⁰ Shakeel, A., Altaf, A. A., Qureshi, A. M. & Badshah, A. *J. Drug Des. Med. Chem.* **2016**, 2, 10–20.

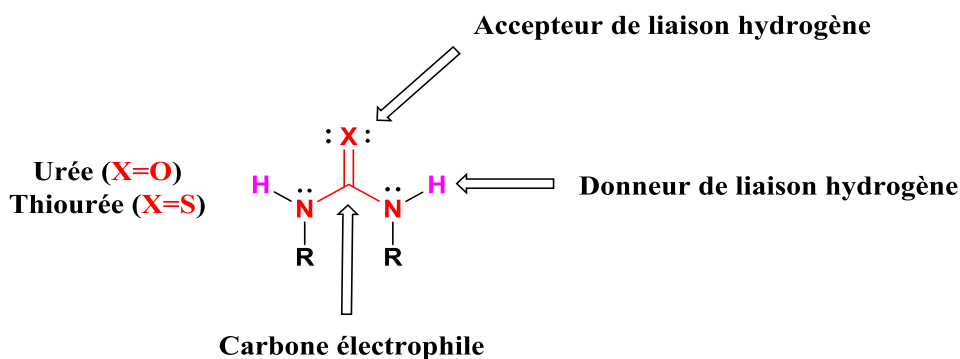


Figure 32 : Propriétés structurales des motifs urées ($X=O$) et thiourées ($X=S$)

De nombreux dérivés possédant le motif urée ou thiourée présentent des propriétés pharmacologiques très diverses : antimicrobiens¹⁰¹, antibactériens¹⁰², anti-inflammatoires¹⁰³, antiviraux¹⁰⁴. Ces fonctions sont aussi souvent associées à des propriétés antiprolifératives¹⁰⁵ et de, ce fait, utilisées dans le traitement des cancers (figure 33).

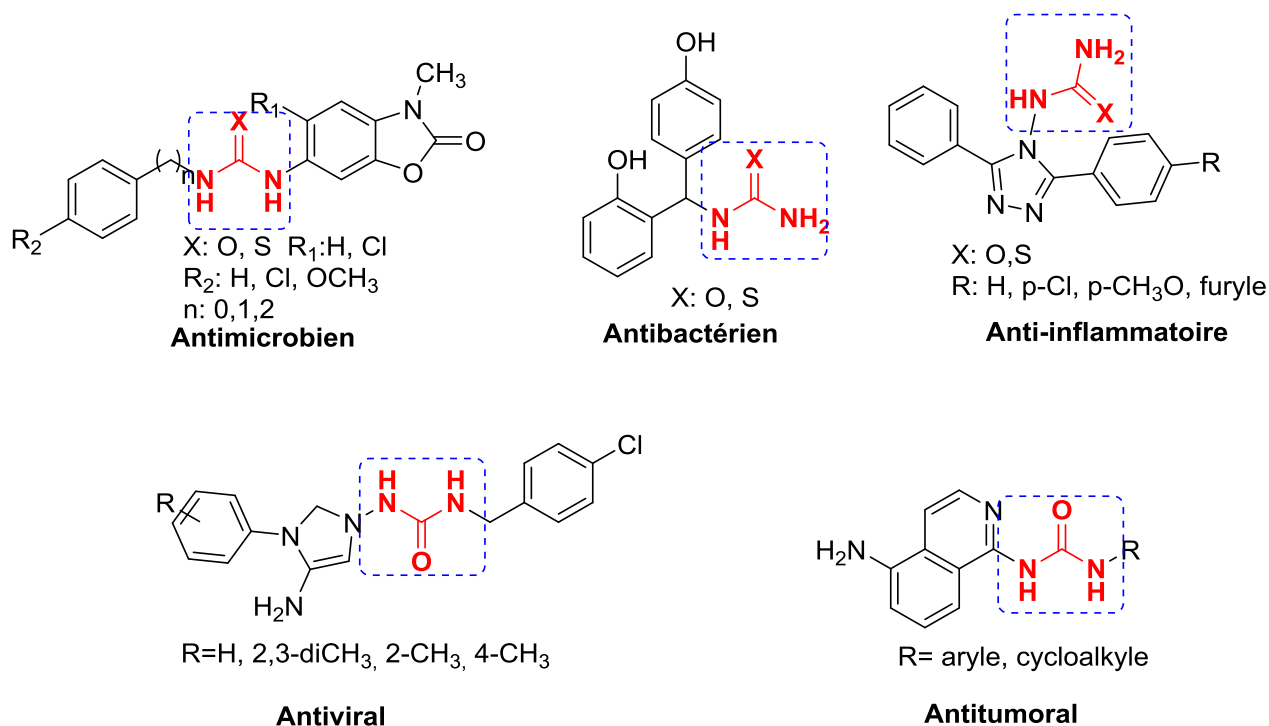


Figure 33 : Structures de quelques dérivés possédant le motif urée ou thiourée biologiquement actifs

¹⁰¹Gulkok, Y., Bicer, T., Onurdağ, F., Özgen, S., Şahin M. F. & Doğruer, D. I. *Turkish J. Chem.* **2012**, 36, 279–291.

¹⁰² Umadevi, P., Deepti, K., Srinath, I., Vijayalakshmi, G. & Tarakaramji, M. *Int J Pharm Pharm Sci.* **2012**, 4, 379-383

¹⁰³Saleem, M., Yu, S.-M., Rafiq, M., Kim, S.-J., Seo, S.-Y. & Hwan L. K. *Med. Chem.* **2014**, 10, 810–823.

¹⁰⁴Rajtar, B., Szacon, E., Swiatek, L., Rzakowska, M., Matosiuk, D. & Polz-Dacewicz, M. *J. Pre-Clinical Clin. Res.* **2013**, 7, 104–106.

¹⁰⁵Cho, H. J., El-Gamal, M. I., Oh, C.-H., Lee, S. H., Kim, G., Hong, J. H. Choi, H. S. & Yoo, K. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 3635–3639.

II.1.2 Méthodes d'accès aux dérivés urées et thiourées

Dans la mesure où les urées et/ou thiourées présentent des activités biologiques intéressantes et variées, de nombreuses méthodologies de synthèse ont été développées afin d'accéder à ces familles de molécules.

Une étude approfondie de la littérature concernant la synthèse des dérivés d'urée et/ou de thiourée (symétriques/ dissymétriques) a montré que ces derniers sont préparés en utilisant différents réactifs comme le phosgène ou le thiophosgène,¹⁰⁶ le dioxyde de carbone ou le disulfure de carbone,¹⁰⁷ les isocyanates ou les isothiocyanates¹⁰⁸ (figure 34).

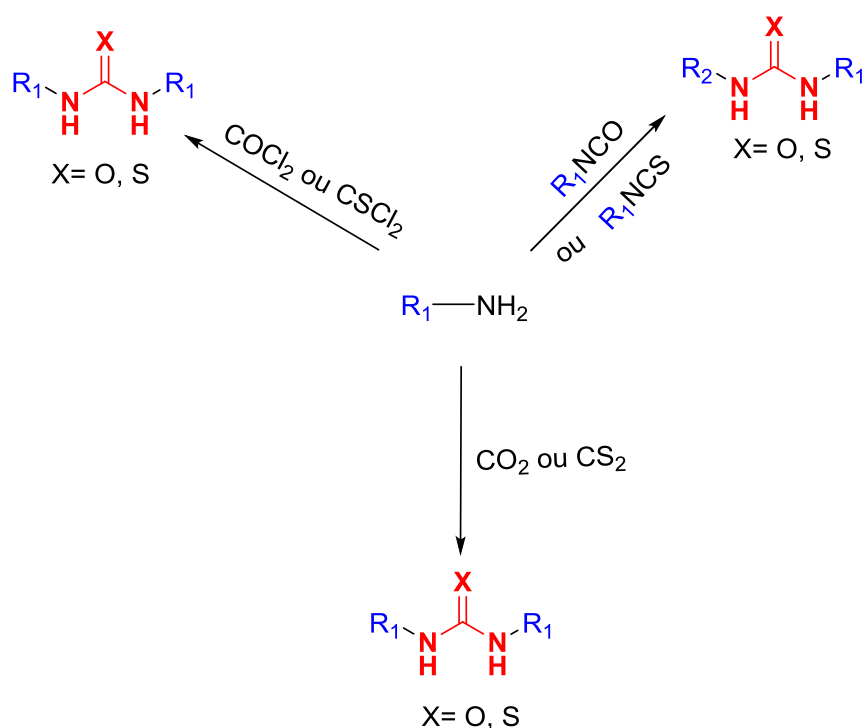


Figure 34 : Méthodes de synthèse des motifs urée ou thiourée

L'utilisation de phosgène ou de thiophosgène pour synthétiser les motifs urée ou thiourée est une technique traditionnelle. Lors de ce processus, les chimistes sont confrontés à divers inconvénients liés au coût des matières premières et aux effets néfastes que présentent pour la santé humaine et pour l'environnement.

¹⁰⁶ Majer, P. & Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1937–1938.

¹⁰⁷ Azizi, N., Khajeh-Amiri, A., Ghafuri, H. & Bolourtchian, M. *Mol. Divers.* **2011**, 15, 157–161.

¹⁰⁸ (a) Braunstein, P. & Nobel, D. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1927–1945. (b) Koya, S., Yamanoi, K., Yamasaki, R., Azumaya, I., Masu, H. & Saito, S. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5438–5441.

La deuxième méthode consiste à faire réagir le dioxyde de carbone (CO_2) ou le disulfure de carbone (CS_2) avec une amine ce qui permet la formation d'urée ou thiourée. Cependant, ce procédé nécessite des conditions drastiques telles que des pressions élevées, l'emploi de bases fortes et des temps de réaction relativement longs. Par conséquent, les industriels et les chercheurs universitaires se sont concentrés sur le développement de nouvelles méthodes alternatives pour la synthèse de ces dérivés urées ou thiourées en utilisant des réactifs moins onéreux¹⁰⁹.

Dernièrement, les isocyanates ou les thiocyanates ont été utilisés efficacement pour la synthèse des dérivés d'urée ou thiourée dans des conditions permettant d'accéder facilement aux produits recherchés avec de bons rendements en utilisant des réactifs moins coûteux et moins toxiques dans un temps de réaction court et à basse température¹¹⁰.

II.1.3 Conclusion

Les données de la littérature font apparaître que la synthèse de dérivés de l'urée et de la thiourée à partir des isocyanates ou des thiocyanates permet d'accéder aux produits souhaités avec de bons rendements et en utilisant des méthodes très faciles et rapides. Ces dérivés synthétisés semblent avoir une activité thérapeutique potentielle.

II.2 Synthèses de l'AE-urée et l'AE-thiourée

Vu les données de la littérature concernant l'activité thérapeutique potentielle des urées ou thiourées, nous nous sommes focalisés sur l'introduction de ce motif sur l'**AE** afin d'accéder à de nouvelles familles de molécules. L'accès aux entités désirées requiert dans un premier temps la préparation des intermédiaires uréoamines ou thiouréoamines et ce, à partir d'isocyanates ou d'isothiocyanates.

II.2.1 Synthèses d'intermédiaires urées et thiourées

Les intermédiaires urées ou thiourées ont été préparés par la condensation des amines (primaires ou secondaires) sur des isocyanates ou des isothiocyanates dans le dichlorométhane

¹⁰⁹ McCusker, J. E., Main, A. D., Johnson, K. S., Grasso, C. A. & McElwee-White, L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5216–5222.

¹¹⁰ Juárez, R., Concepción, P., Corma, A. & García, H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4181–4183.

anhydre à 0°C sous atmosphère d'argon. Des précautions doivent être particulièrement prises à ce stade car ces composés sont particulièrement instables et hydrolysables. Par la suite, la réaction de déprotection du groupement *tert*-butoxycarbonyl (Boc) porté par les diamines est réalisée en milieu acide concentré dans le méthanol à température ambiante pendant 6 heures. Les composés souhaités sont obtenus sous forme de chlorhydrate avec de bons rendements qui varient entre 81 et 94 % sur les deux étapes (schéma 32).

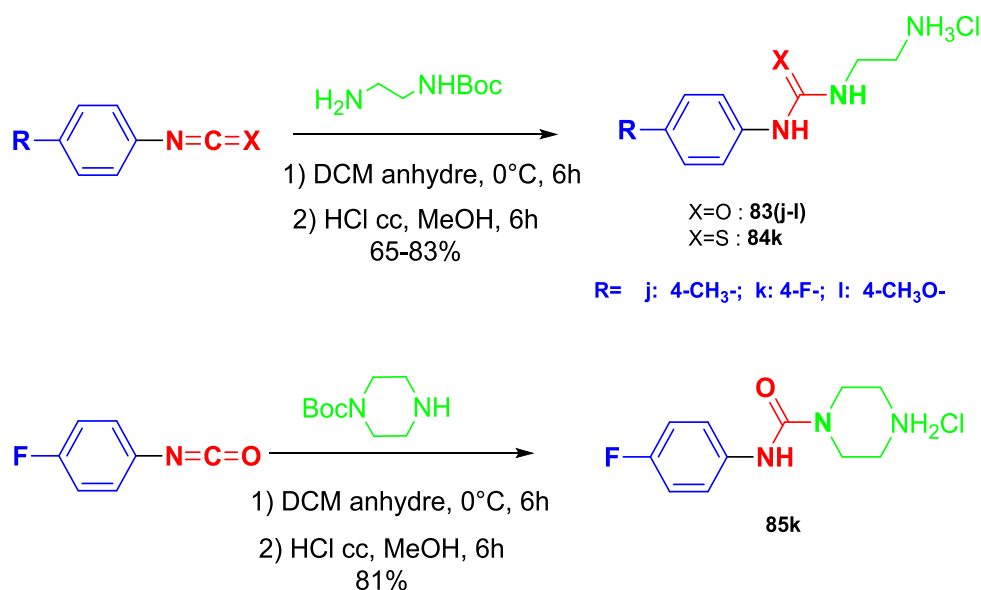


Schéma 36

Nous constatons que la méthodologie mise au point est parfaitement compatible avec l'introduction d'entités aryliques portant des substituants électro-donneurs (CH₃, F, OCH₃) et ce, quelle que soit la fonction (urée ou, thiourée) ou l'espaceur (éthanediamine et pipérazine) mis en jeu (figure 35).

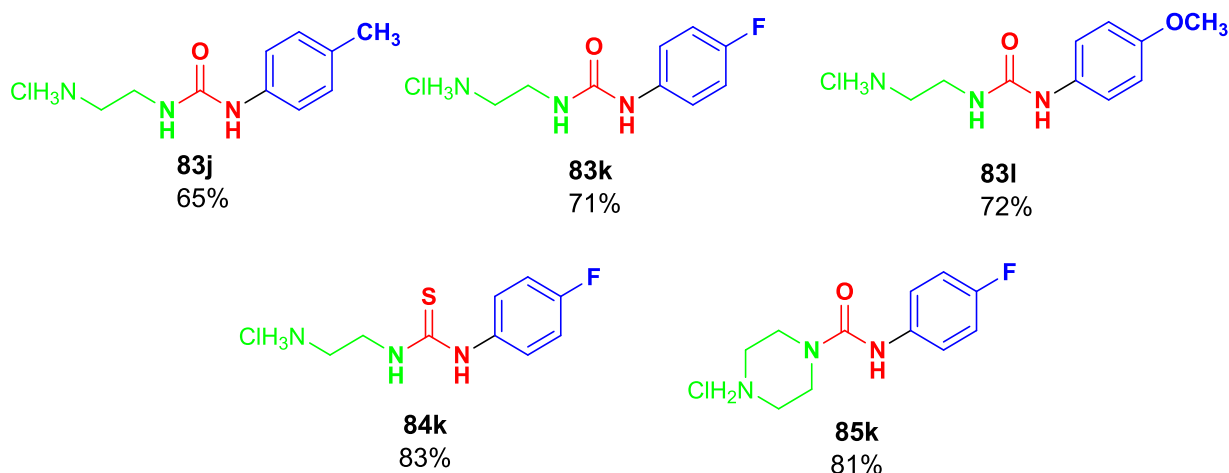


Figure 35 : Liste des urées et thiourées intermédiaires liés aux espaceurs éthanediamine et pipérazine synthétisés

II.2.2 Introduction du groupement urée ou thiourée sur l'AE

Pour finaliser ce travail, les intermédiaires **83(j-l)**, **84k** et **85k** ont ensuite été associés à l'**AE** dans des conditions classiques de couplage peptidique, à savoir l'utilisation d'EDC (1,1 éq) et d'HOBt (1,1 éq) en présence de triéthylamine (TEA) dans le DMF. Ces conditions nous ont permis de préparer une nouvelle série de molécules possédant le motif **AE** lié à des espaceurs diamminés à des entités urées ou thiourées (schéma 37). Les produits finaux sont obtenus avec de bons rendements oscillant entre 66 et 75 % après purification sur colonne de gel de silice. Ces composés ont été analysés par méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H , ^{13}C et HRMS), ce qui a permis leur parfaite et totale caractérisation.

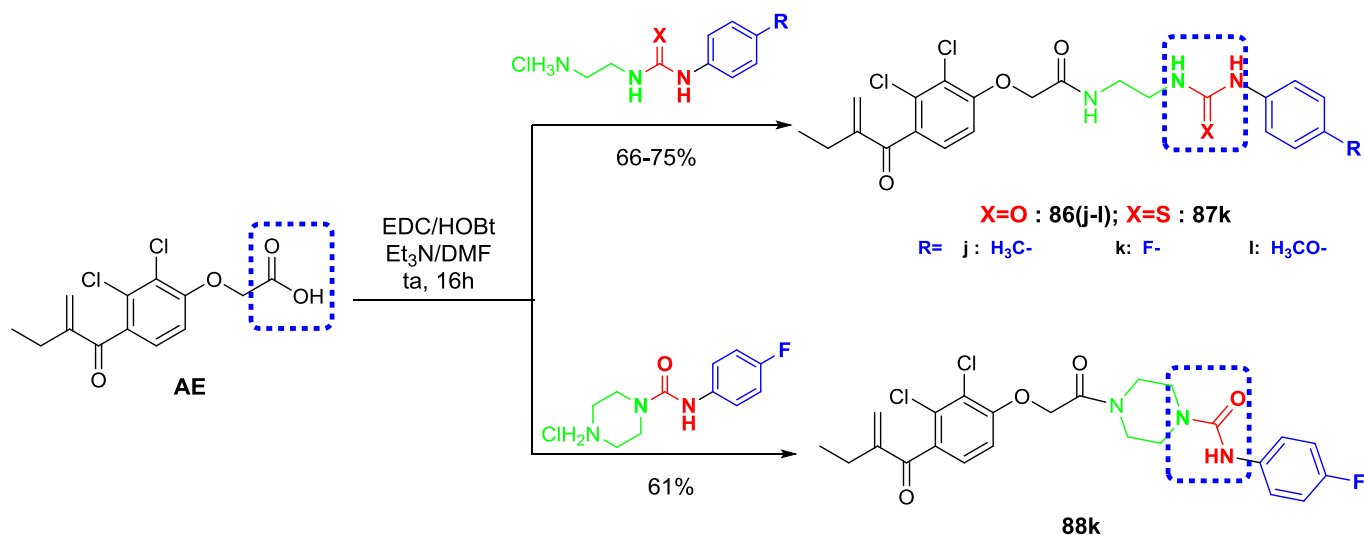


Schéma 37

Les résultats de cette étude sont consignés dans la figure 36. Les composés finaux sont obtenus avec de bons rendements. Les conditions opératoires utilisées sont compatibles avec la présence d'entités aryliques portant des substituants électro-donneurs (CH₃, OCH₃) ou électro-attracteurs (F). Le changement de l'espaceur n'a également aucune influence sur la réactivité. Cette constatation est confirmée par le fait que les rendements sont dans l'ensemble relativement proches (61 à 75 %).

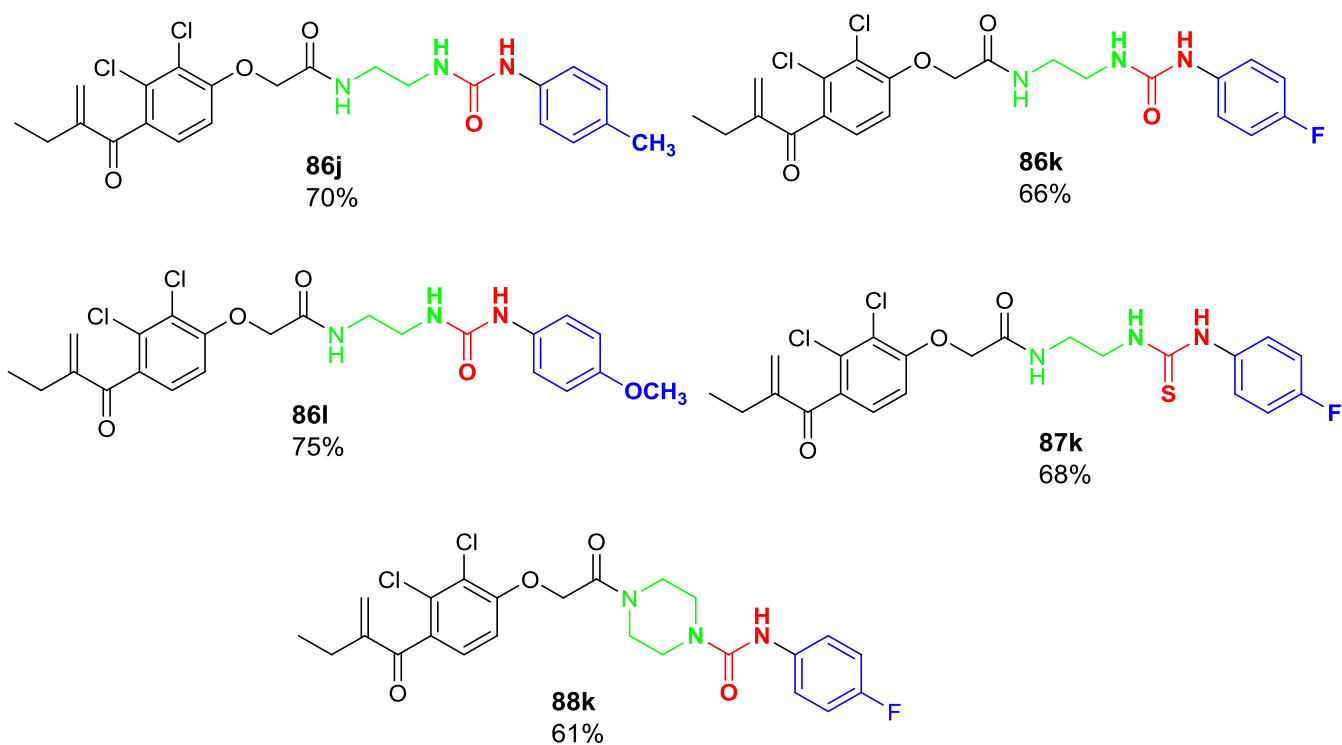


Figure 36 : Nouvelle série de molécules possédant le motif AE lié par des espaceurs diaminés à des entités urées ou thiourées

III. Evaluation biologique de dérivés de l'AE-sulfonamide, l'AE-urée et l'AE-thiourée

L'évaluation biologique des produits synthétisés a été réalisée dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. Jérôme BIGNON de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, dont l'équipe a déterminé les activités antiprolifératives sur différentes lignées cellulaires tumorales ou non-tumorales. L'effet de ces composés a été comparé à celui de la doxorubicine prise comme entité de référence.

III.1 Résultats et discussion

III.1.1 Activité antiproliférative des analogues de l'AE synthétisés

Dans la continuité de nos efforts pour développer de nouveaux analogues de l'AE, nous avons préparé deux séries originales de dérivés de l'AE (*figure 37*), à savoir la série sulfonamide avec trois types d'espaceurs (1,2-diaminoéthane (A), pipérazine (B) et aminopipéridine (C)) et la série urée et thiourée avec deux types d'espaceurs (1,2-diaminoéthane (A), pipérazine (B)). Vingt-sept dérivés de l'AE contenant des sulfonamides et cinq dérivés de l'AE contenant des urées ou des thiourées ont été synthétisés et ensuite testés *in vitro* afin d'évaluer leurs effets antiprolifératifs sur deux lignées de cellules cancéreuses, à savoir HL60 (promyélocytique) et HCT116 (cancer humain du côlon). Les composés les plus actifs sur les deux lignées cellulaires cancéreuses HL60 et HCT116 seront par la suite testés sur d'autres lignées cellulaires tumorales et non-tumorales.

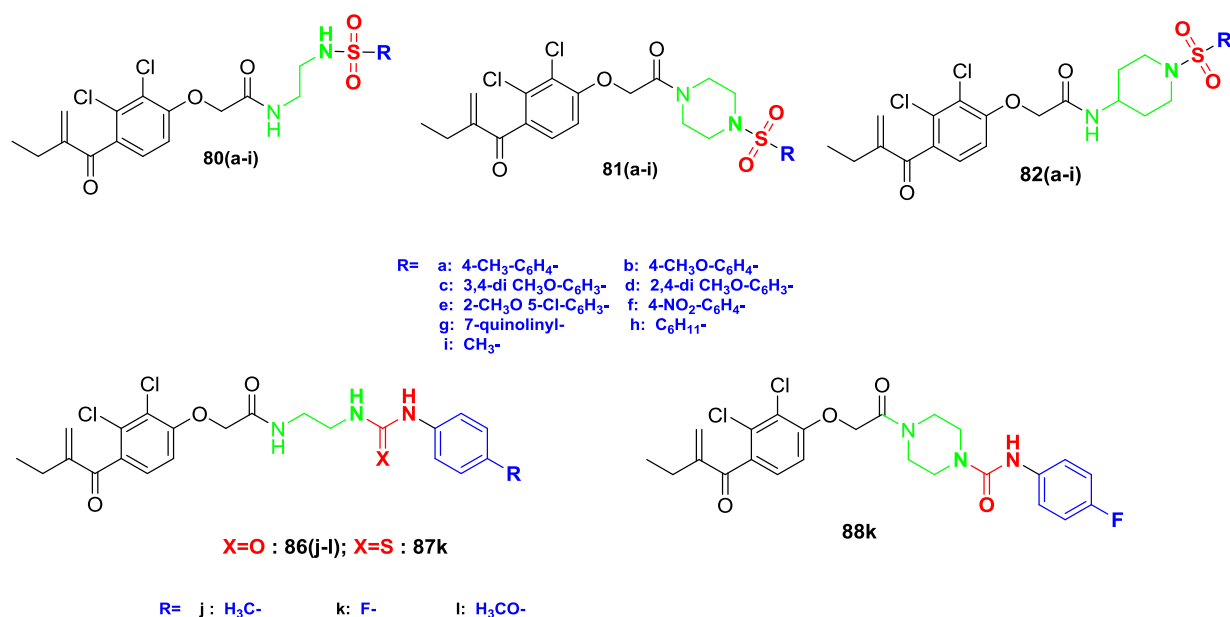
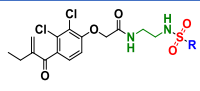
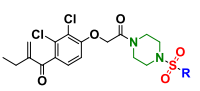
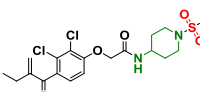


Figure 37 : Analogues de l'AE retenus pour les tests de l'activité antiproliférative

Les résultats présentés dans le tableau 19 montrent que la plupart des analogues de l'AE (figure 37), à l'exception de **81a** et **81c**, inhibent la prolifération des cellules de HL60 (11 à 41 % de viabilité cellulaire à 10⁻⁶ M) et présentent une activité antiproliférative intéressante vis-à-vis de HL60 avec des valeurs de IC₅₀ comprises entre 0,58 et 3,39 μM. Le tableau regroupe également les valeurs des IC₅₀ mesurés pour une sélection de composés possédant un pourcentage de viabilité à 10⁻⁶ M inférieur à 50 %. Dans le cas de HCT116, le composé **81b** s'avère très puissant avec une viabilité cellulaire de 21 % à 10⁻⁶ M. Les IC₅₀ vis-à-vis de ces trois derniers composés retenus **81b**, **82b** et **82e** ont également été déterminés. Ces trois molécules présentent une bonne activité avec des valeurs de l'IC₅₀ qui sont, respectivement, de 0,63, 0,70 et 0,05 μM.

Tableau 19 : Activité antiproliférative (μM) des dérivés de l'AE portant des groupements sulfonyles.

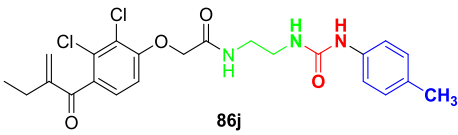
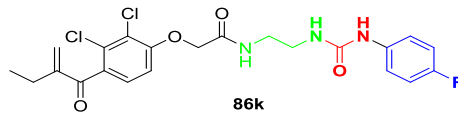
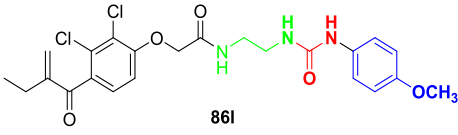
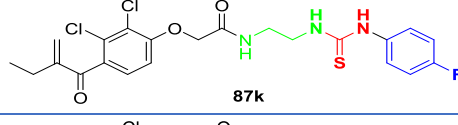
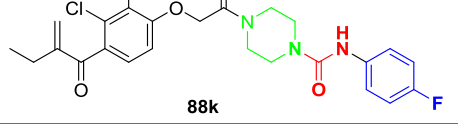
Structure générale	Composés	HL60 % de viabilité cellulaire	HCT116 % de viabilité cellulaire	IC ₅₀ (HL60) (μM)	IC ₅₀ (HCT116) (μM)
	80a	17 ± 0,8	100 ± 6	2,37 ± 1,32	
	80b	24 ± 3	97 ± 5	0,86 ± 0,09	
	80c	19 ± 0,5	97 ± 3	3,36 ± 1	
	80d	35 ± 0,2	77 ± 2	2,79 ± 0,33	

	80e	18 ± 0,7	78 ± 6	1,60 ± 0,38	
	80f	27 ± 3	59 ± 0,4	0,58 ± 0,03	
	80g	20 ± 0,9	100 ± 2	1,33 ± 0,4	
	80h	28 ± 2	91 ± 3	1,34 ± 0,38	
	80i	21 ± 1	62 ± 0,4	0,94 ± 0,39	
	81a	64 ± 2	100 ± 5		
	81b	17 ± 0,3	21 ± 2	0,59 ± 0,01	0,05± 0,001
	81c	100 ± 2	89 ± 1		
	81d	15 ± 0,2	40 ± 2	3,19 ± 0,73	
	81e	24 ± 1	75 ± 2	1,41 ± 0,31	
	81f	24 ± 0,4	100 ± 3	3,26 ± 0,87	
	81g	28 ± 0,2	100 ± 1	2,98 ± 0,91	
	81h	32 ± 2	100 ± 6	2,32 ± 1,3	
	81i	24 ± 0,3	68 ± 0,3	3,39 ± 1,10	
	82a	25 ± 2	100 ± 0,2	0,98 ± 0,02	
	82b	25 ± 2	45 ± 1	0,63 ± 0,004	1,15± 0,11
	82c	25 ± 0,8	99 ± 1	1,31 ± 0,26	
	82d	11 ± 0,8	90 ± 3	0,86 ± 0,03	
	82e	16 ± 0,8	non déterminé	0,70 ± 0,01	0,70± 0,14
	82f	23 ± 2	100 ± 2	2,47 ± 0,86	
	82g	34 ± 0,5	84 ± 1	0,97 ± 0,02	
	82h	41 ± 2	61 ± 3	2,94 ± 0,85	
	82i	26 ± 0,3	73 ± 1	3,33 ± 0,76	

Pour une meilleure compréhension de l'importance de la partie sulfonamide, cette fonction a été remplacée par un motif urée ou par un groupe thiourée conduisant ainsi à une

série de composés possédant comme espaceur le motif diaminoéthane (**86j-l** et **87k**) et un dérivé doté d'un bras de liaison pipérazine (**88k**).

Tableau 20 : Activité antiproliférative (μM) du dérivés de l'AE portant un groupement urée ou thiourée synthétisés

Composés	HL60 % de viabilité cellulaire	HCT116 % de viabilité cellulaire	IC ₅₀ (HL60) (μM)
 86j	résultats non fournis	résultats non fournis	résultats non fournis
 86k	42 $\pm$ 2	100 $\pm$ 3	1,07 $\pm$ 0.54
 86l	50 $\pm$ 1	100 $\pm$ 5	
 87k	non déterminé	non déterminé	6,43 $\pm$ 0.65
 88k	non déterminé	non déterminé	0,85 $\pm$ 0.08

Les activités antiprolifératives de **86 (k-l)**, **87k** et **88k** sont présentées dans le tableau 20. Il a été constaté que l'introduction du groupement urée (**86k** et **88k**) a fourni une activité antiproliférative similaire à celle du groupement sulfonamide vis-à-vis des lignées cellulaires HL60 avec des valeurs de l'IC₅₀ de respectivement 1,07 μM et 0,85 μM quel que soit le bras espaceur. Par contre, le composé **87k** possédant le groupement thiourée présente une faible activité puisque l'IC₅₀ est seulement 6,43 μM comparé à 1,07 μM pour le composé **86h**. Cette diminution de l'activité antiproliférative est due principalement au changement de la fonction urée en fonction thiourée.

Pour mieux approfondir notre étude, nous avons sélectionné trois sulfonamides dérivés de l'AE, ayant de fortes activités antiprolifératives vis-à-vis des lignées cellulaires HL60 (IC₅₀ comprise entre 0,59 et 1,15 μM). Il s'agit du composé **81b** (espaceur pipérazine) et de **82b** et **82e** (deux composés avec un espaceur aminopipéridine).



Figure 38 : Structures des composés 81b, 82b et 82e

Ces composés **81b**, **82b** et **82e** ont été choisis pour des tests supplémentaires notamment, *in vitro* sur un panel de lignées cellulaires tumorales, que sont les lignées de type MCF7 (cancer du sein), U87 (glioblastome-astrocytome humain, épithélial), PC3 (cancer humain de la prostate), SK-OV3 (cancer de l'ovaire), A549 (cancer humain du poumon), HCT116 (cancer humain du côlon) et une lignée cellulaire non-tumorale de type MCR5 (fibroblastes humains pulmonaires prolifératifs) (*tableau 21*).

Tableau 21 : Activité antiproliférative (nM) des composés **81b**, **82b**, **82e** et de la **doxorubicine** sur un panel de lignées cellulaires tumorales et non-tumorales

Composés Lignées cellulaires	<u>81b</u>	<u>82b</u>	<u>82e</u>	Doxorubicine
IC ₅₀ HL60 (nM)	590 ±100	630 ±40	700 ±100	10 ±1
IC ₅₀ A549 (nM)	64,9 ± 3,7	67,7 ±4,8	55,2 ±1,62	56,6 ±0,84
IC ₅₀ MCF7 (nM)	56,1 ±0,9	128 ±56	97 ± 9,9	120 ±9
IC ₅₀ PC3 (nM)	24,8 ± 7,1	112 ±11,2	76,4 ± 3,2	2,09 ±0,03
IC ₅₀ U87 (nM)	207 ± 12,1	238 ±47,6	307 ±89,9	99,6 ±2,34
IC ₅₀ SKOV3 (nM)	219 ±33,4	309 ±4,5	150 ±60,5	Inactif
IC ₅₀ HCT116 (nM)	50 ±1	1150 ±110	790 ±140	90 ±3
IC ₅₀ MRC5 (nM)	100 ±50	4320 ±380	900 ±10	39,88 ±1.22
LogP ^a	3,82	3,78	4,38	1,27

^a Lipophilie, coefficient de partage

Les données du tableau 21 montrent que tous les composés ont des activités antiprolifératives intéressantes avec des IC_{50} dans la plage du nanomolaire.

Il est intéressant de noter que les trois composés **81b**, **82b** et **83e** présentent des activités antiprolifératives très puissantes contre A549, puisqu'elles possèdent des valeurs des IC_{50} de respectivement, 64,9, 67,7 et 55,2 nM. Ces affinités sont similaires à celle de la doxorubicine qui affiche une valeur d' IC_{50} de 56,6 nM.

Sur le MCF7, les composés les plus puissants sont **81b** avec une IC_{50} de 56,1 nM et **82e** avec une IC_{50} de 97 nM. Ces deux produits sont plus actifs que **82b** et même que la doxorubicine.

Dans le cas de PC3, le composé **82b** montre une bonne affinité avec une IC_{50} de 24,8 nM mais moindre que celle de la doxorubicine dotée d'une IC_{50} de 2,09 nM. Le composé **82e** est également très puissant, avec une IC_{50} de 76,4 nM. Le composé le moins actif est **81b** avec une IC_{50} de 112 nM.

Dans le cas de U87, les trois composés sont moins actifs que la doxorubicine avec des valeurs de l' IC_{50} de 238, 307 et 207 nM, respectivement.

Le même résultat est observé dans le cas de SKOV3, les valeurs de l' IC_{50} sont comprises entre 150 et 309 nM. Le composé **81b** est le composé le plus actif sur HCT116 avec une IC_{50} de 50 nM s'avérant plus puissant que la doxorubicine qui affiche une IC_{50} de 90 nM.

Il est bien connu que la lipophilie qui associe des propriétés biologiques et physico-chimiques, est l'une des propriétés les plus importantes d'un médicament puisque conditionnant son absorption, sa distribution, et son élimination¹¹¹. Ainsi, en utilisant l'application Marvin ChemAxon, nous avons calculé le coefficient de partage octane-eau (LogP). Les trois composés **81b**, **82b** et **82e** présentent des valeurs comprises entre 3,78 et 4,38. Ces valeurs sont en corrélation avec celles nécessaires pour développer des composés similaires à des médicaments $-2 < \text{LogP} \leq 5$ selon la règle de Lipinski¹¹² (tableau 22).

¹¹¹ Okamura, N., Nagata, S., Yagami, T., Horinouchi, M., Okumura, K., Yamashita, F. & Hashida, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, 24, 935–940.

¹¹² Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, 23, 3–25.

III.1.2 Etude de la sélectivité des meilleurs composés vis-à-vis des lignés cancéreuses

Nous avons également réalisé un calcul de l'indice de sélectivité ($IS = IC_{50}$ pour les cellules non-tumorales (MRC5)/ IC_{50} pour les cellules tumorales) des meilleurs composés **81b**, **82b**, **82e**, et la doxorubicine et les résultats sont résumés dans le tableau 22.

Tableau 22 : Index de sélectivité (IS) des composés **81b**, **82b**, **82e** et la doxorubicine

Composés Indices de sélectivités	81b	82b	82e	Doxorubicine
IS (MRC5/ HL60)	0,16	6,85	1,28	3,98
IS (MRC5/A549)	1,54	63,81	16,3	0,70
IS (MRC5/MCF7)	1,78	33,75	9,27	0,33
IS (MRC5/PC3)	4,03	38,57	11,78	19,08
IS (MRC5/U87)	0,48	18,15	2,93	0,40
IS (MRC5/ SKOV3)	0,45	13,98	6,00	non déterminé
IS (MRC5/HCT116)	2,00	3,75	1,13	0,44

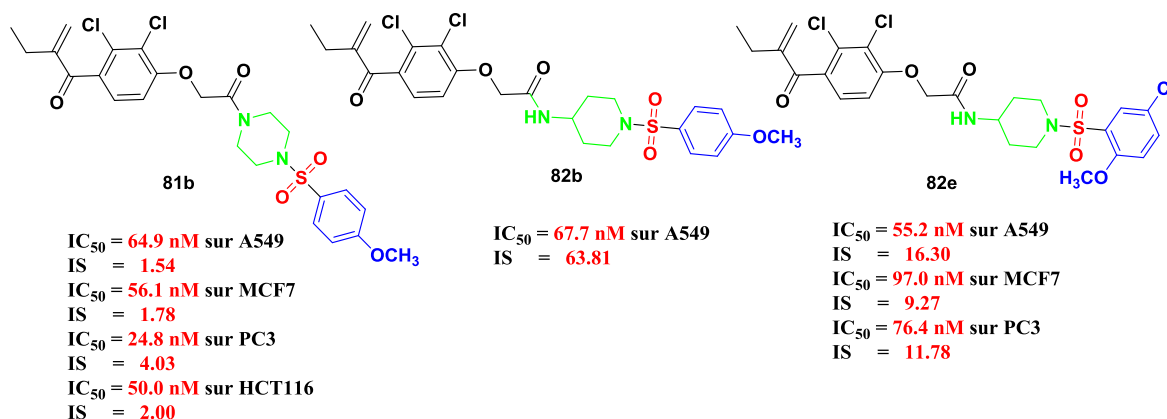
Le tableau 22 montre que le composé **82b** possède de très bons indices de sélectivité pour les cellules cancéreuses A549, PC3 et MCF7 avec des valeurs d'IS de 63,8, 38,57 et 33,75, respectivement. Ce composé est également sélectif pour U87 et SKOV3 avec des rapports d'IS de 18,15 et 13,98.

L'indice de sélectivité du composé **82e** est supérieur que la doxorubicine sur toutes les cellules cancéreuses, excepté les cellules HL60.

Le composé **81b** est l'analogue de l'AE le moins sélectif pour toutes les cellules cancéreuses, avec des valeurs d'IS entre 4,03 et 0,45.

IV. Conclusion

En guise de conclusion, les résultats obtenus montrent que l'introduction des groupements sulfonamide, urée et thiourée permet d'accéder à une nouvelle classe de famille de l'**AE** dont la plupart des composés ont démontré des activités antiprolifératives intéressantes.



Parmi les dérivés de l'**AE** testés sur un panel de lignées cellulaires tumorales et non-tumorales, les composés **81b**, **82b** et **82e** ont présenté une très bonne activité antiproliférative de l'ordre du nanomolaire contre les lignées cellulaires cancéreuses humaines A549, MCF7, PC3 et HCT116 avec une sélectivité remarquable vis-à-vis des lignées cellulaires cancéreuses ci-dessus comparé aux cellules normales MCR5. Ces résultats vont promouvoir de nouveaux horizons de recherche sur l'étude des mécanismes d'action de ces analogues.

Chapitre III : Synthèses d'analogues de l'AE liés à des motifs hétérocycliques

Jusqu'à présent, nous nous sommes intéressés à la modification de la partie acide carboxylique de l'**AE** par l'insertion de motifs hétérocycliques azotés, *via* des réactions de couplages peptidiques, afin de développer de nouveaux agents anticancéreux.

De plus, les analogues de l'**AE** complexés avec le ruthénium préparé dans le premier chapitre ont manifesté une bonne activité anticancéreuse. A l'instar de ces résultats nous avons eu l'idée de complexer un nouvel analogue de l'**AE** avec le ruthénium (II).

Dans ce contexte, nous visons également d'étudier l'insertion de motif triazole dans la partie acide carboxylique de l'**AE** *via* des réactions de chimie click, afin d'obtenir de nouveaux dérivés de l'**AE**.

La dernière partie de ce chapitre porte sur la synthèse de nouveaux analogues de l'**AE** fluorescents, dans le but d'étudier l'image cellulaire.

Tous les composés synthétisés ont fait l'objet d'une évaluation de leurs activités antiprolifératives sur différentes cellules cancéreuses.

I. Synthèse de l'AE-hétéroaromatique

I.1 Introduction

L'utilisation de composés hétérocycliques est largement répandue dans la préparation de médicaments¹¹³. Dans ce contexte, il est intéressant de noter que le remplacement de groupements aryles par des isostères (pyridine, pyrane, quinoléine, imidazole... et autres dérivés apparentés) est souvent utilisé dans la conception de nouvelles molécules possédant des activités biologiques similaires et/ou améliorées, par rapport à l'entités dotées d'un noyau aromatique. De surcroît, des changements parfois spectaculaires en termes de stabilité, de toxicité ou de sélectivité¹¹⁴ peuvent être également constatés.

Parmi leurs nombreuses applications potentielles, les hétérocycles azotés peuvent agir comme des antibactériens,¹¹⁵ des anti-inflammatoires¹¹⁶ voir des agents utilisables dans le traitement de certaines pathologies du système nerveux central¹¹⁷. Les hétérocycles en question

¹¹³ (a) Montalban, A. G. "Heterocycles in Natural Product Synthesis"; Ed. Wiley-VCH: New York, **2011**, pp. 299-339; (b) Lednicer, D. "The Organic Chemistry of Drug Synthesis"; Ed. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**, pp. 84-216; (c) Lee, K. *Med. Res. Rev.* **1999**, 19, 569-596.

¹¹⁴ Dyrup, J. A. "Small Ring Heterocycles", Part 1; Ed. Hassner, A.; eds. J. Wiley & Sons. New York, **1983**, p. 11.

¹¹⁵ Nasr, M. N. & Gineinah, M. M. *Arch. der Pharm. An Int. J. Pharm. Med. Chem.* **2002**, 335, 289-295.

¹¹⁶ Reck, F., Alm, R., Brassil, P., Newman, J., DeJonge, B., Eyermann, C. J., Breault, G., Breen, J., Comita-Prevoir, J. & Cronin, Mark. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7834-7847.

¹¹⁷ Matyus, P., Barlin, G. B., Harrison, P. W., Wong, M. G. & Davies, L. P. *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 435-442.

constituent également la base de la majorité des médicaments anticancéreux, participant ainsi au succès important des thérapies anticancéreuses ciblées sur l'amélioration des conditions de la vie des patients. Parmi toutes les molécules possibles, nous citerons la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) **89** qui est un analogue purique utilisé dans le traitement de certaines leucémies par inhibition du métabolisme de l'adénosine et de la guanosine¹¹⁸. Nous mentionnerons également les dérivés de l'imidazo[1,2-*b*]pyridazine **90** qui comportent des systèmes bicycliques et peuvent agir comme inhibiteurs des kinases cyclines dépendantes (CDK) (*figure 39*)¹¹⁹.

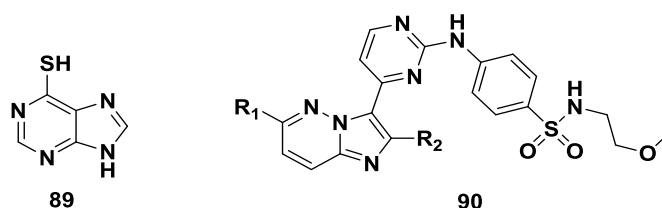


Figure 39 : Exemples des hétérocycliques biologiquement actifs

Pour les raisons mentionnées dans l'introduction, nous avons envisagé d'ajouter des motifs hétérocycliques azotés au niveau de la partie acide carboxylique de l'AE. Notre choix s'est basé sur des hétérocycles de type indazole, indole, benzimidazole, pyridine et phthalimide eu égard à leur rôle bien connu dans le domaine de la cancérologie¹²⁰.

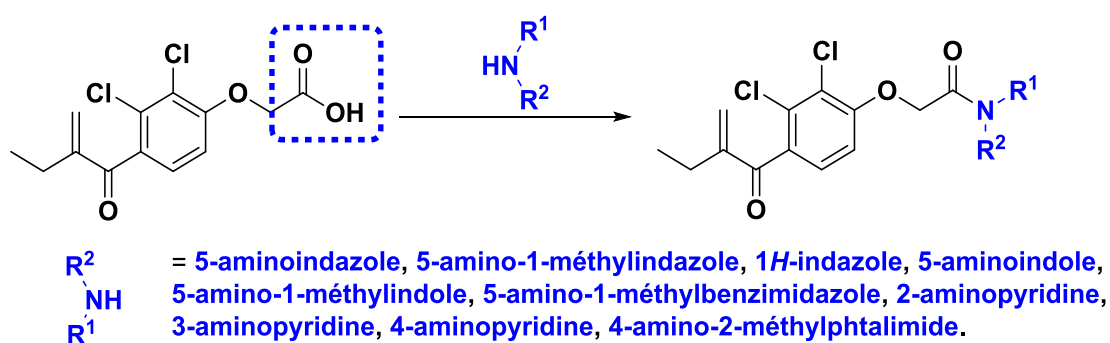


Figure 40 : Nouveaux analogues de l'AE en série hétéroaromatique

¹¹⁸ Estlin, E. J., Yule, S. M. & Lowis, S. P. *Cancer Treat. Rev.* **2001**, 27, 339–350.

¹¹⁹ Fonseca, T., Gigante, B., Marques, M. M., Gilchrist, T. L. & De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 103–112.

¹²⁰ (a) Budavan, S. M.; Rahway, N. J. "The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals"; 11th ed.; Ed. Merck & Co. **1989**; (b) Wright, C. W., Addae-Kyereme, J., Breen, A. G., Brown, J. E., Cox, M. F., Croft, S. L., Gökçek, Y., Kendrick, H., Phillips, R. M & Pollet, P. L. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3187–3194; (c): Sahu, N. P., Pal, C., Mandal, N. B., Banerjee, S., Raha, M., Kundu, A. P., Basu, A., Ghosh, M., Roy, K. & Bandyopadhyay, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1687–1693; (d) Gaudernak, E., Seipelt, J., Triendl, A., Grassauer, A. & Kuechler, E. *J. Virol.* **2002**, 76, 6004–6015; (e) Inada, A., Nishino, H., Kuchide, M., Takayasu, J., Mukainaka, T., Nobukuni, Y., Okuda, M. & Tokuda, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, 24, 1282–1285.

Pour introduire les motifs hétérocycliques désirés, nous avons envisagé une procédure générale au travers d'un couplage peptidique de l'**AE** avec des aminohétéro-aryliques (1 éq), en présence d'EDC (1,1 éq) et d'HOBt (1,1 éq) dans le DMF pendant 12 heures sous agitation à température ambiante (*schéma 38*).

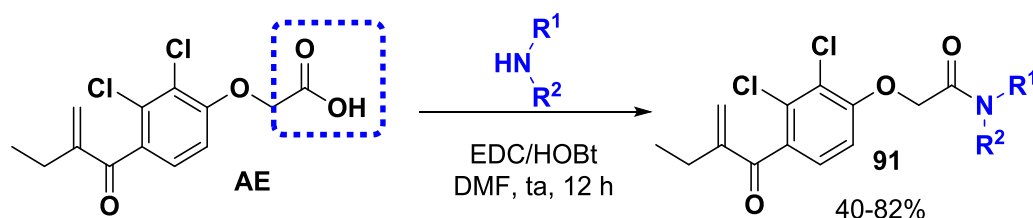
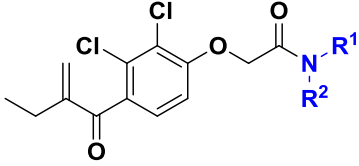
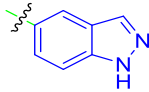
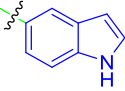
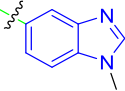
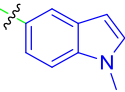
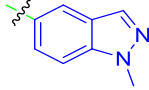
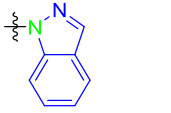
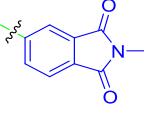


Schéma 38

Les résultats de cette synthèse sont regroupés dans le tableau 23. Les produits désirés sont isolés, après purification, avec des rendements variants entre 40 et 82 %.

L'insertion d'un motif hétérocyclique portant une fonction amine libre, comme dans les cas de l'aminindazole et de l'aminindole, est obtenu avec des rendements raisonnables de 50 et 62 %, respectivement. Apparemment, l'amine secondaire se révèle plus réactif que l'amine primaire. Ces résultats ont été confirmés par RMN ^1H , nous avons remarqué des signaux correspondant au NH mais aucun signal pour les NH_2 . Il s'avère que l'utilisation de l'aminindazole ou l'aminindole méthylé, a significativement amélioré les rendements et ce, à hauteur de 82 et 70 %, respectivement. Cependant, nous constatons une baisse de rendement lorsque les motifs 2-aminopyridine et l'aminophthalimide ont été utilisés comme nucléophile.

Tableau 23 : Analogues de l'AE contenant un motif hétérocyclique

Structure générale	R ¹	R ²	Composés	Rdt % ^a
	H		91a	50 %
	H		91b	62 %
	H		91c	79 %
	H		91d	70 %
	H		91e	82 %
			91f	62 %
	H		91g	47 %
	H		91h	40 %
	H		91i	53 %
	H		91j	51 %

^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

I.2 Complexation du ruthénium (II) ([Ru (η^6 -p-cymène) Cl]₂Cl₂) avec l'AE-hétéroaromatique

La chimie inorganique médicinale peut utiliser les différentes propriétés des ions métalliques pour la conception de nouveaux agents anticancéreux. Cependant, les produits de la chimiothérapie à base de métal présentent certaines limitations amenant ainsi les chimistes à rechercher de nouveaux médicaments antitumoraux possédant des effets secondaires moindres et une activité accrue^{121,122,123}.

Dyson et al.¹²⁴ et Osella et al.¹²⁵ ont synthétisé de nouveaux complexes à base de platine (*figure 41*), qui sont capables de libérer un agent cytotoxique du platine (II) (induisant l'apoptose des cellules cancéreuses) et deux unités de l'AE (inhibant la glutathion S-transférase (GST) et surmonter la résistance aux médicaments) par hydrolyse ou réduction. L'éthacraplatine (AE-Pt (IV)) s'est avéré être un excellent inhibiteur de GST dans plusieurs lignées cellulaires tumorales telles que A549, MCF7, T47D et HT29, bien qu'il présente des activités antiprolifératives modérées. Malheureusement, les deux complexes (AE-Pt(IV)) et (AE-Pt (II)) n'offraient aucun avantage par rapport au cisplatine pour le traitement du mésothéliome pleural malin (MPM).

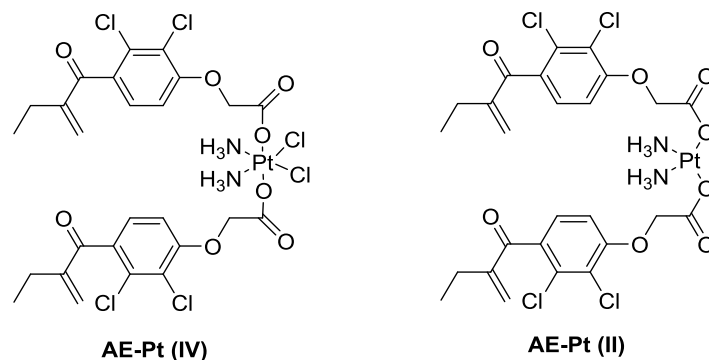


Figure 41 : Structures chimiques de l'AE-Pt(IV) et l'AE-Pt(II)

C'est ainsi que de nouveaux complexes du platine ont été synthétisés et testés pour leurs propriétés antitumorales et antimétastatiques¹²⁶. Parmi les complexes, ceux à base de ruthénium

¹²¹Galanski, M., Jakupec, M. A. & Keppler, B. K. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2075–2094.

¹²²Heffeter, P., Jungwirth, U., Jakupec, M., Hartinger, C., Galanski, M., Elbling, L., Micksche, M., Keppler, B. & Berger, W. *Drug Resist. Updat.* **2008**, 11, 1–16.

¹²³Sadler, P. J. *Dalt. Trans.* **2009**, 48, 10647–10649.

¹²⁴Ang, W.H., Khalaila, I., Allardyce, C.S., Juillerat-Jeanneret, L., & P.J. Dyson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1382–1383.

¹²⁵Zanellato, I., Bonarrigo, I., Sardi, M., Alessio, M., Gabano, E., Ravera, M., & D. Osella, *ChemMedChem.* **2011**, 12, 2287–2293.

¹²⁶Guo, Z. & Sadler, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1512–1531.

(II) et (III) ont aussi été investigués, car ils présentent un intérêt prometteur du fait de leur basse toxicité par rapport à celle des médicaments à base du platine ceci doublé d'une haute tolérance *in vivo*^{127,128}.

L'idée d'utiliser des dérivés organométalliques contenant du ruthénium comme agents anticancéreux a été développée pour la première fois par Tochter et *al.*¹²⁹ dans le double but d'améliorer l'activité et de réduire les effets secondaires des agents anticancéreux existants. Certains composés du ruthénium¹³⁰ ont déjà montré une activité anticancéreuse prometteuse. En effet, trois complexes du Ru (III), à savoir le trans-[RuCl₄-(DMSO)(Im)]ImH (NAMI-A), le trans-[RuCl₄(Ind)₂]IndH (KP1019) et le [RuII(η⁶-p-cymene)(PTA)Cl₂](PTA=1,3,5-triaza-7-phosphatricyclo[3,3,1,1]décane; RAPTA-C)¹³¹ sont entrés en phase clinique I (figure 42).

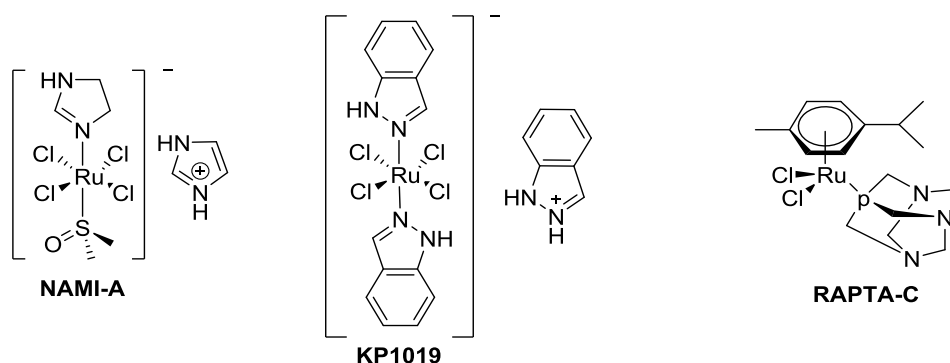


Figure 42 : Exemples des composés du ruthénium biologiquement actifs

L'étude bibliographique réalisée dans le premier chapitre a montré que les analogues de l'AE complexés avec le ruthénium présentent une intéressante activité anticancéreuse. (figure 43)¹³².

¹²⁷Hartinger, C. G., Zorbas-Seifried, S., Jakupec, M. A., Kynast, B., Zorbas, H. & Keppler, B. K. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 100, 891–904.

¹²⁸Hartinger, C. G. & Dyson, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 391–401.

¹²⁹Dale, L. D., Tocher, J. H., Dyson, T. M., Edwards, D. I. & Tocher, D. A. *Drug Des.* **1992**, 7, 3–14

¹³⁰ (a) Yan, Y. K., Melchart, M., Habtemariam, A. & Sadler, P. J. *Chem. Commun.* **2005**, 38, 4764–4776. (c) Han Ang, W. & Dyson, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 20, 4003–4018. (e) Gianferrara, T., Bratsos, I. & Alessio, E. *Dalt. Trans.* **2009**, 37, 7588–7598. (f) Levina, A., Mitra, A. & Lay, P. A. *Metallomics.* **2009**, 1, 458–470. (g) Süß-Fink, G. *Dalt. Trans.* **2010**, 39, 1673–1688.

¹³¹Arion, V. B., Dobrov, A., Göschl, S., Jakupec, M. A., Keppler, B. K. & Rapta, P. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8559–8561.

¹³² (a) Ang, W. H., De Luca, A., Chapuis-Bernasconi, C., Juillerat-Jeanneret, L., Lo Bello, M. & Dyson, P. J. *ChemMedChem.* **2007**, 2, 1799–1806. (b) Chatterjee, S., Biondi, I., Dyson, P. J. & Bhattacharyya, A. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2011**, 16, 715–724. (c) Agonigi, G., Riedel, T., Zacchini, S., Paunescu, E., Pampaloni, G., Bartalucci, N., Dyson, P. J. & Marchetti, F. *Inorg. Chem.* **2015**, 54, 6504–6512. (d) Agonigi, G., Riedel, T., Gay, M. P., Biancalana, L., Oñate, E., Dyson, P. J., Pampaloni, G., Paunescu, E., Esteruelas, M. A. & Marchetti, F. *Organometallics.* **2016**, 35, 1046–1056.

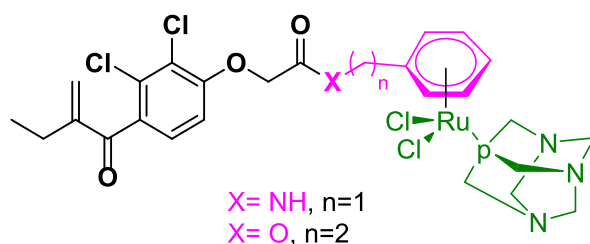


Figure 43 : Analogues de l'AE complexés avec le ruthénium

Nous avons décidé de synthétiser et d'évaluer une nouvelle génération de complexe du ruthénium (II), liée à des analogues de l'AE. Pour cela, il nous a fallu préparer des analogues de l'AE possédant un motif hétéroaromatique en vue de la complexation.

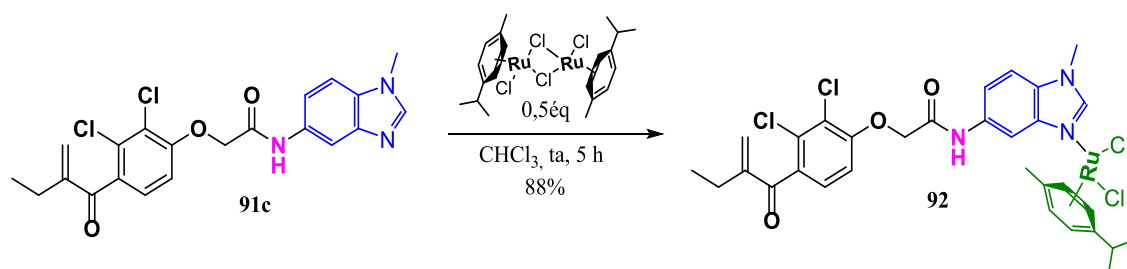


Schéma 39

Le composé souhaité a été préparé à partir du ligand **91c** par complexation avec le ruthénium (II) ($[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cymène})\text{Cl}_2]_2$), dans le chloroforme à température ambiante pendant 5 heures. Le produit souhaité **92**, obtenu avec un très bon rendement de 88 %, est caractérisé par la spectroscopie RMN (^1H et ^{13}C) (figures 44 et 45), la spectrométrie de masse et la spectroscopie IR.

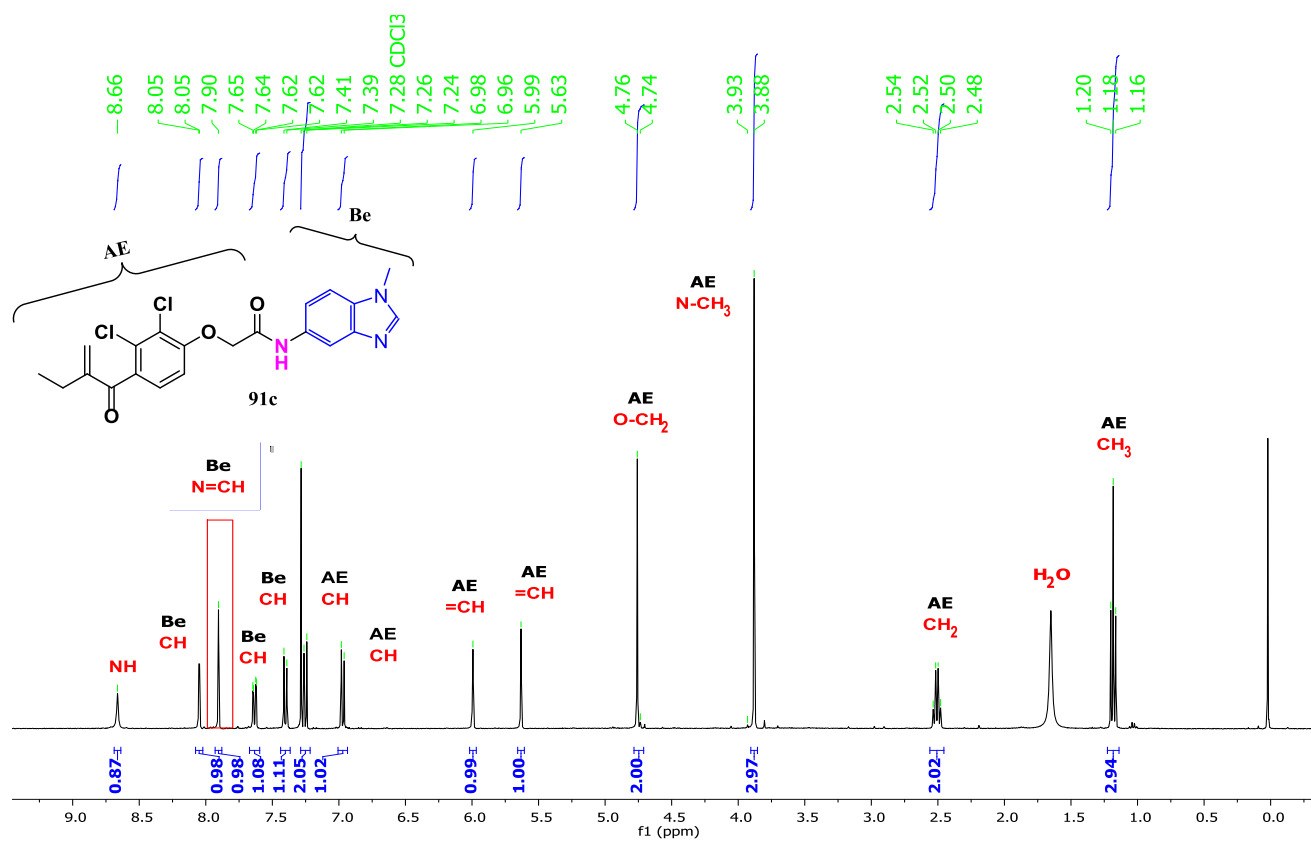


Figure 44 : Spectre RMN-¹H du composé **91c** enregistré dans le CDCl₃.

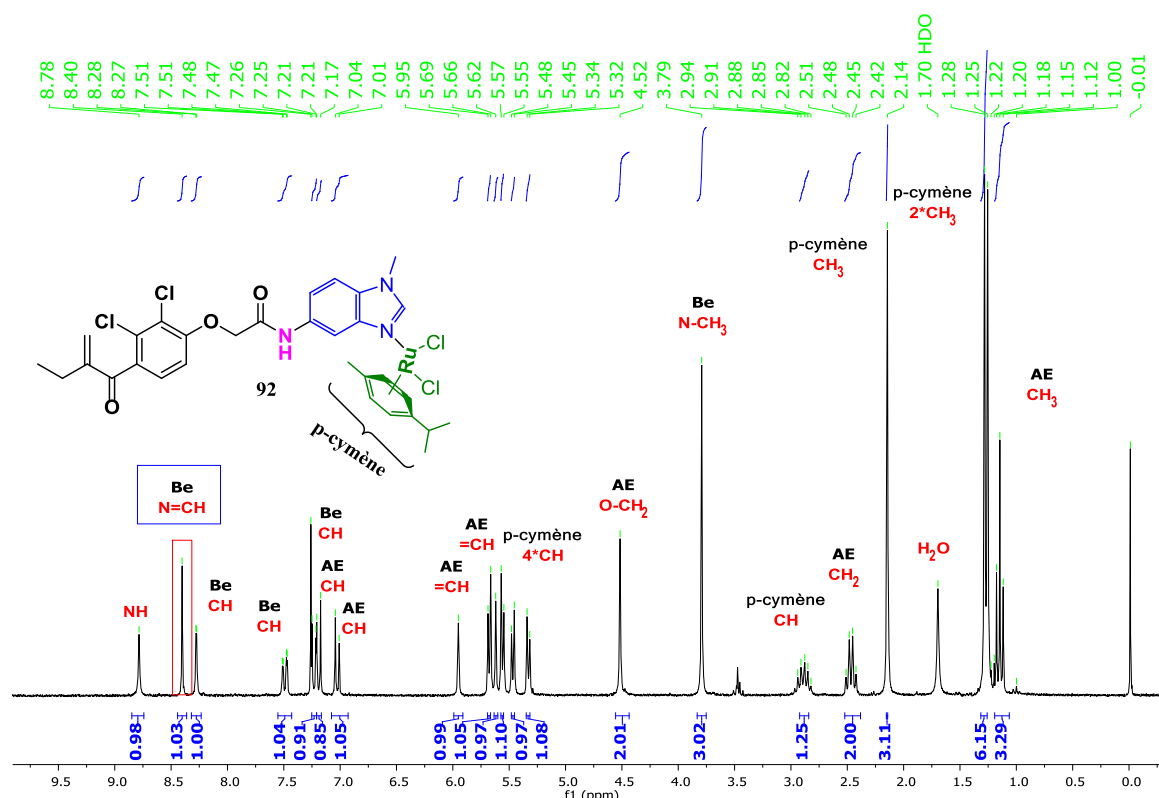


Figure 45 : Spectre RMN- ^{13}C du composé **91c** enregistré dans le CDCl_3 .

Dans le but de confirmer que la complexation a lieu, grâce à l'analyse RMN ^1H , nous avons remarqué que le déplacement chimique du proton en position 2 du benzimidazole (Be) était, avant complexation, de 7,88 ppm, tandis qu'après complexation, il se trouve déblindé vers 8,42 ppm¹³³. A noter, que le déplacement chimique des autres signaux relatif aux protons du complexe reste inchangeable, comme indiqué sur la figure 45. Ces résultats donnent des informations concernant la nature des atomes permettant la complexation, information qui laissent supposer que cette complexation a lieu sur le doublet libre de l'azote du benzimidazole (Be).

¹³³ Günnaz, S., Gökçe, A. G. & Türkmen, H. *Dalt. Trans.* **2018**, 47, 17317–17328.

II. Synthèses de nouveaux analogues de l'AE-triazole

Dans cette partie du chapitre 3, nous allons étudier l'insertion d'unités triazoles dans l'**AE**. Pour ce faire, il nous a paru essentiel de commencer cette partie par quelques rappels bibliographiques concernant les propriétés structurales et biologiques du motif triazole.

II.1 Propriétés structurales du motif triazole

Les propriétés structurales du motif triazole montrent de nombreuses analogies avec celle de la fonction peptidique, il s'agit d'un bioisostère de la fonction amide. Le doublet libre de l'azote "imite" l'oxygène du carbonyle de l'amide.

L'hydrogène en position 5 du triazole a un caractère donneur de liaison hydrogène, le carbone en position 4 du triazole a un caractère électrophile semblable au carbone du carbonyle de l'amide (*figure 46*).

La structure du triazole possède un fort pouvoir donneur/accepteur de liaison hydrogène. Toutefois, une différence notable existe entre le noyau 1,2,3-triazole et le motif amide, différence que concerne la distance entre les substituants R_1 et R_2 (*figure 46*)¹³⁴.

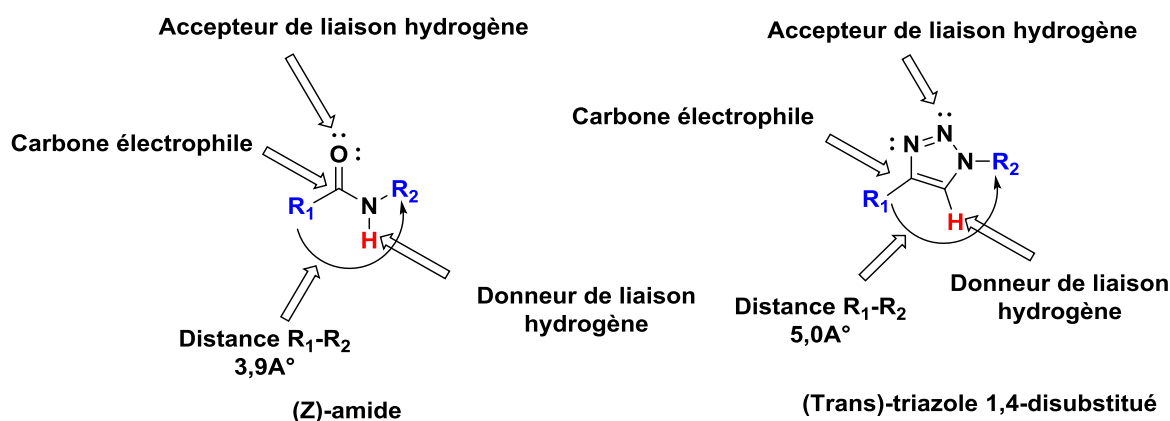


Figure 46 : Hypothèses sur l'action des triazoles comme bioisostères d'amides

¹³⁴Lopez, M. C., Demirtas, I., Maskill, H. & Mishima, M. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21, 614–621.

Si les 1,2,3-triazoles imitent la rigidité et les propriétés électroniques des liaisons amides, ils sont moins sensibles aux coupures hydrolytiques comme l'a démontré l'équipe de Kolb *et coll.*¹³⁵

L'insertion d'unités triazoles permet la modification des propriétés physiques des structures peptidiques selon Horne *et coll.*¹³⁶ Des unités triazoles ont aussi été utilisées en tant qu'analogues d'acides aminés pour remplacer des liaisons inter-peptidiques tout en conservant l'activité biologique initiale¹³⁷.

II.2 Activités biologiques des triazoles

Les 1,2,3-triazoles ont joué et jouent un rôle important non seulement en chimie organique mais aussi en chimie médicinale en raison de leur facilité de synthèse *via* la conception de chimie click et la réaction de cycloaddition de Huisgen associée mais aussi en raison de leurs propriétés structurales et leurs nombreuses activités biologiques^{138,139} tels que antifongiques^{140,141}, antibactériens^{142,143,144}, anti-allergiques¹⁴⁵, anti-VIH¹⁴⁶, antituberculeux¹⁴⁷, anti-inflammatoires^{148,149}, antiviraux¹⁵⁰ et antiprolifératifs^{151,152}. Plusieurs médicaments

¹³⁵Gessner, T. & Mayer, U. *Triarylmethane and Diarylmethane Dyes*, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley (2000).

¹³⁶Taddei, F., Spagnolo, P. & Tiecco, M. *Org. Magn. Reson.* **1970**, 2, 159–164.

¹³⁷Özçubukçu, S., Ozkal, E., Jimeno, C. & Pericas, M. A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4680–4683.

¹³⁸Kolb, H. C. & Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today.* **2003**, 8, 1128–1137.

¹³⁹Agalave, S. G., Maujan, S. R. & Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2696–2718.

¹⁴⁰Aher, N. G., Pore, V. S., Mishra, N. N., Kumar, A., Shukla, P. K., Sharma, A. Bhat & Manoj K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 759–763.

¹⁴¹Oyler, R. E., Ketz, B. E. & Glass, T. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8247–8250.

¹⁴²Demaray, J. A., Thuener, J. E., Dawson, M. N. & Sucheck, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4868–4871.

¹⁴³Looper, R. E., Pizzirani, D. & Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2063–2066.

¹⁴⁴Huszthy, P., Izsó, G., Lempert, K., Györ, M. & Rockenbauer, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 2, 2009–2015.

¹⁴⁵Buckle, D. R., Outred, D. J., Rockell, C. J. M., Smith, H. & Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 251–254.

¹⁴⁶Whiting, M., Tripp, J. C., Lin, Y.-C., Lindstrom, W., Olson, A. J., Elder, J. H., Sharpless, K. B. & Fokin, V. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7697–7710.

¹⁴⁷Costa, M. S., Boechat, N., Rangel, E. A., Da Silva, F. C., De Souza, A. M. T., Rodrigues, C. R., Castro, H. C., Junior, I. N., Lourenço, M. C. S. & Wardell, S. M. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8644–8653.

¹⁴⁸De Simone, R., Chini, M. G., Bruno, I., Riccio, R., Mueller, D., Werz, O. & Bifulco, G. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1565–1575.

¹⁴⁹Sato, Y., Aoyama, T., Takido, T. & Kodomari, M. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 7077–7081.

¹⁵⁰Armenti, V. T., Moritz, M. J., Jarrell, B. E. & Davison, J. M. *Transplant. Rev.* **2000**, 14, 145–157.

¹⁵¹Stork, G. & Tomasz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 471–478.

¹⁵²Aihara, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 241–247.

contenant le motif 1,2,3-triazole, à savoir le tazobactam¹⁵³, la céfatrizine¹⁵⁴, le carboxyamidotriazole¹⁵⁵ sont maintenant disponibles sur le marché (figure 47).

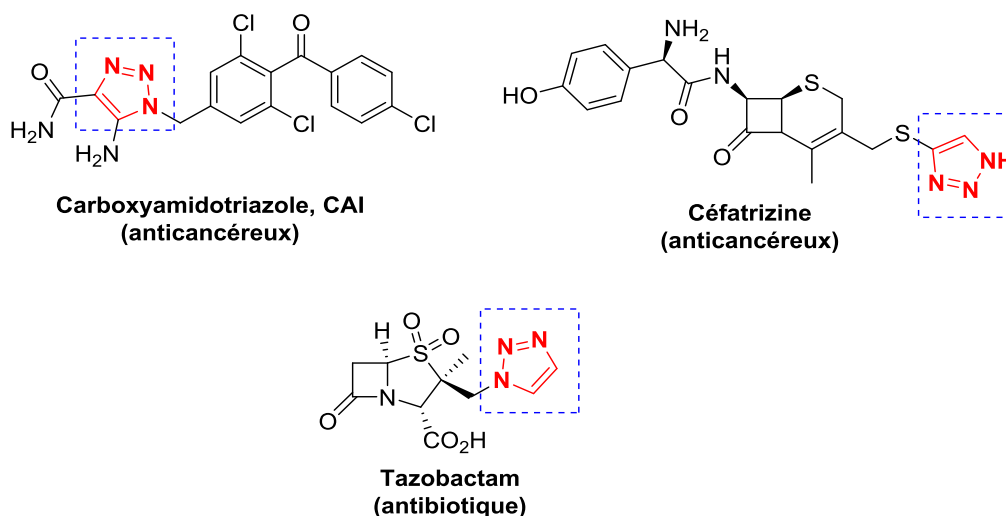


Figure 47 : Exemples de triazoles biologiquement actifs

II.3 Synthèse et réactivité des triazoles

La synthèse du motif triazole sans catalyseur a été décrite pour la première fois en 1893 par Michael¹⁵⁶ et fut par la suite étudiée en détail par Huisgen¹⁵⁷ dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle. Ce protocole qui se fait par un mécanisme concerté classique permettant de former le motif triazole requiert des températures élevées et conduit dans la plupart des cas à un mélange de régioisomères.

La première publication mentionnant l'usage de la catalyse au cuivre (I) dans des réactions de cyclo-addition dipolaire-1,3 entre un azoture et un alcyne vrai pour la préparation de triazoles di-substitués en position 1,4 revient à l'équipe de Meldal¹⁵⁸. Plus tard, cette dernière a publié, en parallèle avec le groupe de Sharpless,¹⁵⁹ une méthode permettant d'obtenir le

¹⁵³ Bennett, I. S. Brooks, G., Broom, N. J. P., Calvert, S. H., Coleman, K. & Francois, I. J. *Antibiot.* **1991**, 44, 969–978.

¹⁵⁴ Vatmurge, N. S., Hazra, B. G., Pore, V. S., Shirazi, F., Chavan, P. S. & Deshpande, M. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2043–2047.

¹⁵⁵ Soltis, M. J., Yeh, H. J., Cole, K. A., Whittaker, N., Wersto, R. P. & Kohn, E. C. *Drug Metab. Dispos.* **1996**, 24, 799–806.

¹⁵⁶ Michael, A. J. *Pr. Chem.* **1893**, 48, 94–95.

¹⁵⁷ Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 75, 604–637.

¹⁵⁸ C. Tornøe, C. W., Christensen, C. & Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057–3064.

¹⁵⁹ Sharpless, K. B., Kolb, H. C. & Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 2004–2021.

triazole di-substitué en positions 1,5 par le biais de catalyseurs au ruthénium (II). La figure 48 illustre trois conditions expérimentales relatives à cette réaction.

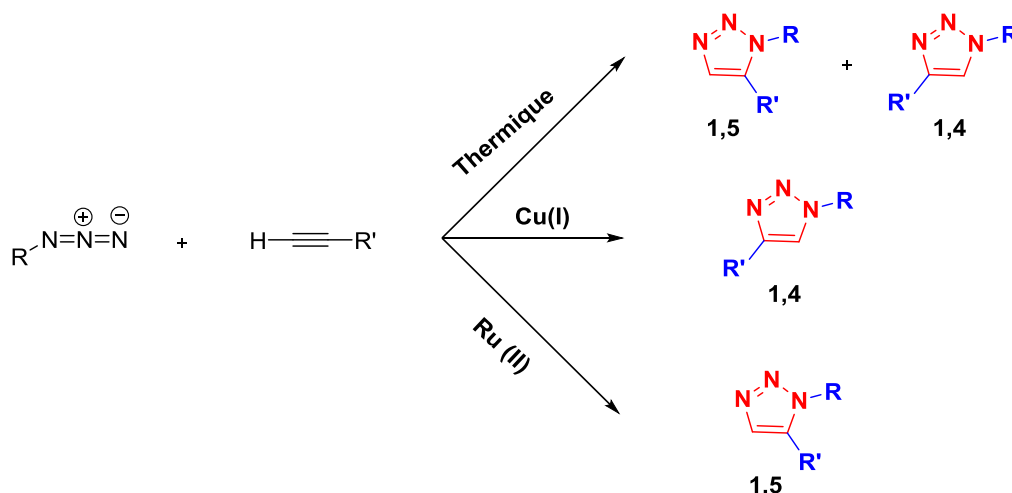


Figure 48 : Cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne vrai

➤ Conditions 1 : voie thermique

En utilisant un alcyne vrai et un azoture puis en les chauffant pendant plusieurs heures, un mélange de régioisomères (1,4 et 1,5) du 1,2,3-triazole est obtenu. Une étude théorique a démontré que les barrières d'activation pour la formation de ces deux régioisomères sont très proches au niveau énergétique (figure 49), ce qui justifie la formation des deux composés précités¹⁶⁰.

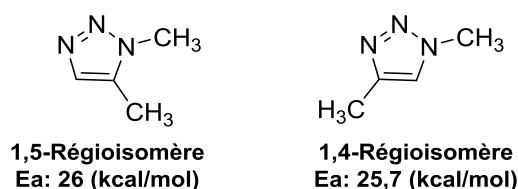


Figure 49 : Barrière d'activation pour former des 1,2,3-triazoles à partir du propyne et de l'azoture de méthyle

De nombreuses recherches ont été faites sur cette même réaction. Ainsi, les réactions de [3+2] cyclo-addition 1,3 dipolaire par voie thermique, sont généralement appelées « réactions d'Huisgen », du chimiste allemand qui a proposé un mécanisme pour cette réaction 1,3 dipolaire. Cette hypothèse, aujourd'hui devenue la plus probable, fait encore l'objet de développement complémentaire (figure 50).

¹⁶⁰ Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L. Sharpless, K. B. & Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210–216.

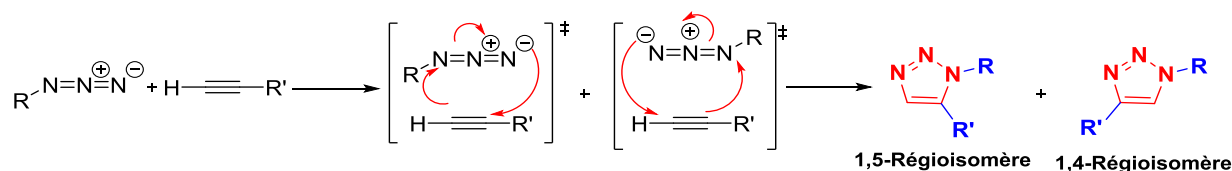


Figure 50 : Mécanisme concerté de la réaction d'Huisgen

➤ **Conditions 2 : utilisation d'un catalyseur au Ru(II)**

En utilisant un catalyseur à base de Ru (II), la réaction entre un alcyne vrai et un azoture conduit sélectivement au régioisomère 1,5 du 1,2,3-triazole. Dans ces conditions, l'effet de l'encombrement stérique de l'azoture joue un rôle important sur le rendement de la réaction. Il est donc préférable d'utiliser des azotures primaires. Plusieurs catalyseurs de Ru (II) sont utilisés dans cette réaction. Nous mentionnerons, à titre d'exemple, le Cp*RuC(COD) qui s'avère posséder une bonne réactivité¹⁶¹.

➤ **Conditions 3 : utilisation d'un catalyseur au Cu(I)**

En présence d'un catalyseur à base de cuivre (I), le mélange d'un alcyne vrai et d'un azoture amène à la formation sélective du régioisomère 1,4 du 1,2,3-triazole. Cette réaction, appelée cyclo-addition azoture-alcyne (CuAAC), fait partie des réactions de conception dit de "chimie click".

Parmi les critères fondamentaux que doivent respecter ces séquences de chimie click, nous trouvons : la sélectivité, l'efficacité (réactions rapides et très bons rendements). De plus, elles produisent peu ou pas de produits secondaires, et les purifications s'avèrent simples. Ces protocoles se font sans solvant ou avec des solvants verts (non toxiques¹⁴⁴).

Dans notre cas, nous avons opté pour les conditions standards utilisés lors des réactions de CuAAC. Nous utiliserons du sulfate de cuivre (CuSO₄) comme source de cuivre (I) et de l'ascorbate de sodium comme réducteur. Dans la suite de cette partie, nous allons discuter le mécanisme de cette séquence.

¹⁶¹ Boren, B. C., Narayan, S., Rasmussen, L. K., Zhang, L., Zhao, H., Lin, Z., Jia, G. & Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8923–8930.

➤ Mécanisme de CuAAC

A notre connaissance, le mécanisme des transformations mettant en jeu CuAAC n'est pas totalement prouvé. A l'heure actuelle, aucun intermédiaire réactionnel n'a pu être isolé puis caractérisé. Le premier mécanisme de CuAAC utilisant un complexe mononucléaire a été proposé par Sharpless¹⁶² (figure 51).

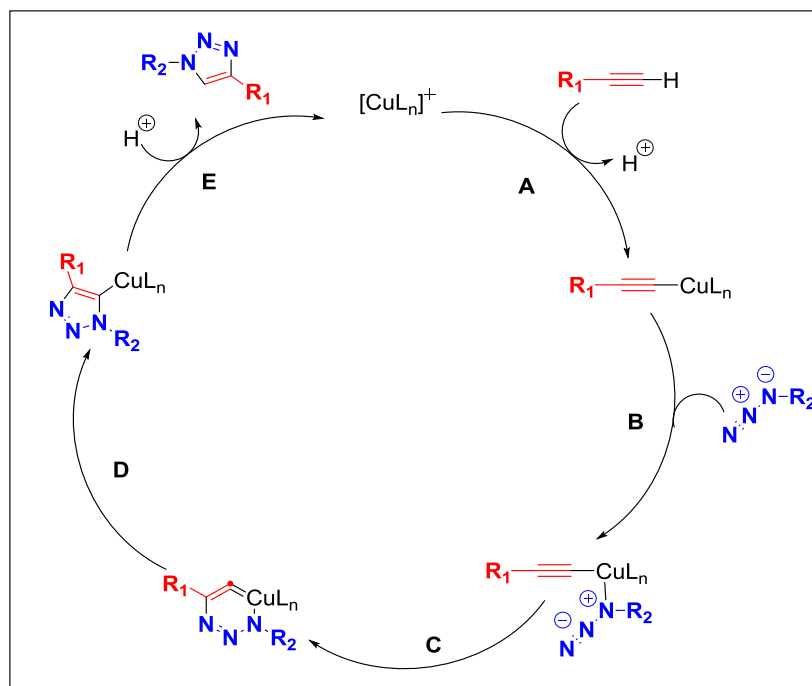


Figure 51 : Cycle catalytique proposé pour la formation de triazole 1,4-disubstitué catalysée au cuivre (I)

La première étape (A) est la coordination d'un alcyne vrai sur le cuivre (I), suivie de la déprotonation de cet alcyne conduisant à la formation du complexe d'acétylène de cuivre.

Lors de la deuxième étape (B), l'azoture se coordonne au centre métallique. S'en suit un réarrangement conduisant au composé cyclique à six chaînons dont l'un des atomes est le cuivre (III) (étape C). Cet intermédiaire se transforme alors en triazole de cuivre (étape D), le cycle catalytique s'achève par la formation du composé triazole et la régénération du catalyseur au cuivre (étape E) (figure 51).

¹⁶² Rostovtsev, V. V, Green, L. G., Fokin, V. V & Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 2596–2599.

II.4 Synthèse de l'AE-triazole

Au cours de ces travaux, nous avons donc envisagé la synthèse de molécules contenant la fonction 1,2,3-triazole (figure 52). Cette fonction a été choisie en raison, comme préalablement mentionné, de ses propriétés biologiques.

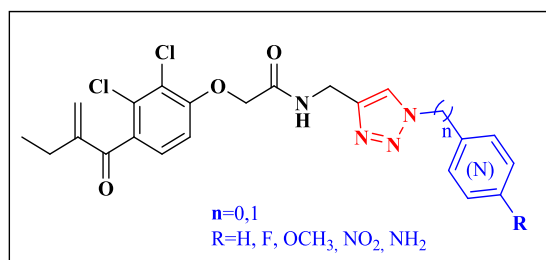


Figure 52 : Schéma de notre molécule cible

II.4.1 Rétrosynthèse de l'AE-triazole

Pour l'élaboration de nos molécules contenant le motif 1,2,3-triazole (figure 52), nous avons fait appel à la méthodologie qui s'articule autour du schéma rétrosynthétique présenté ci-dessous (schéma 40). Les composés souhaités peuvent être obtenus par une réaction de chimie click au départ de l'alcyne **93**, cet intermédiaire **93** pouvant être préparé via un couplage peptidique entre l'**AE** et la propargylamine.

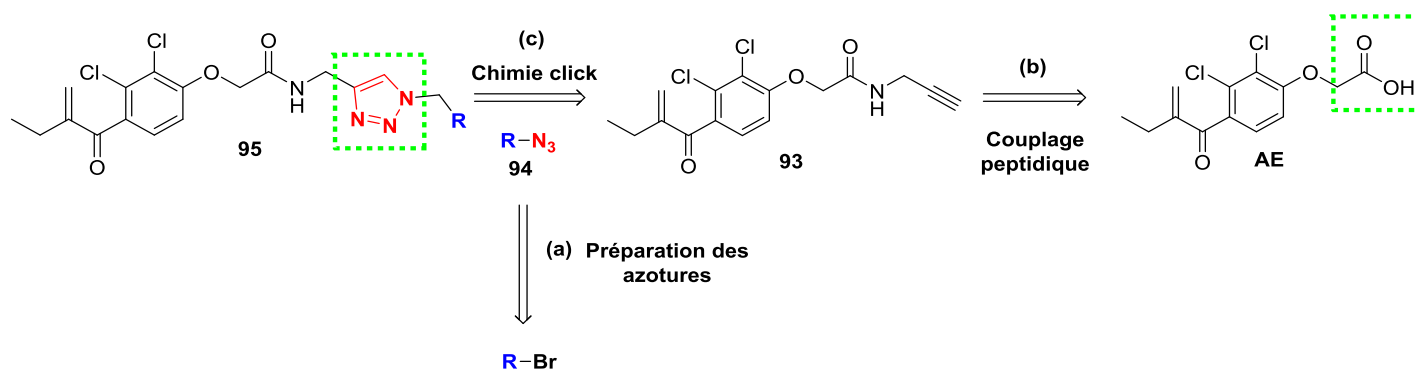


Schéma 40

- La synthèse des molécules cibles comporte les trois étapes clés suivantes :
- (a) La préparation des dipôles (azotures);
 - (b) La connexion de la propargylamine avec l'**AE** via une réaction de couplage peptidique;
 - (c) La formation de la fonction 1,2,3- triazole par cycloaddition.

II.4.2 Synthèses des azotures

Les azotures peuvent exister sous deux formes limites (*figure 53*). Dans les réactions de cyclo-addition dipolaires-1,3, ces composés peuvent aisément se condenser sur des liaisons multiples.

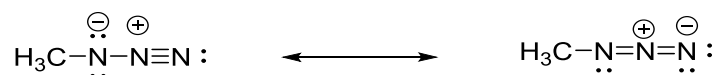
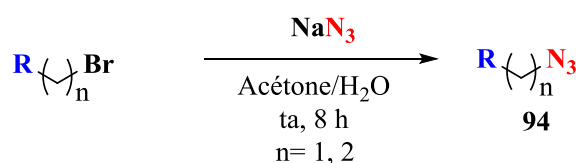


Figure 53 : Formes limites mésomères d'azoture

Dans un premier temps, l'insertion de la fonction dipolaire s'effectue directement par ajout de l'azoture de sodium sur des dérivés bromobenzyles, la bromométhylpyridine ou le bromoéthylcyclohexane dans un mélange de deux solvants miscibles (acétone/eau) et ce, sous agitation pendant 8 heures à température ambiante (*schéma 41*). Les excellents résultats de cette réaction sont présentés dans la figure 54.



R : aryle, hétéroaryle, cycloalkyle

Schéma 41

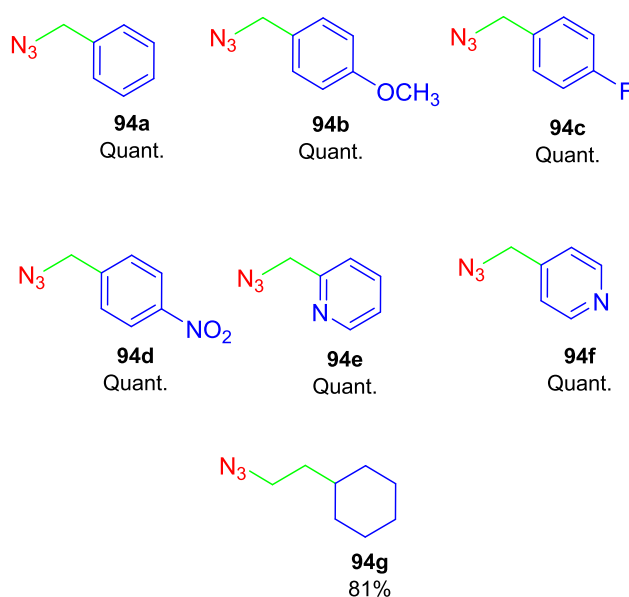


Figure 54 : Liste des azotures synthétisés

Tous les azotures sont obtenus avec des rendements quasi quantitatifs. Les conditions opératoires utilisées permettent l'insertion du motif azoture sur les entités bromobenzyles portant tant des substituants électro-donneurs (OCH_3 , NH_2) qu'électro-attracteurs (NO_2 , F). L'utilisation de bromométhylpyridines et de bromoalkyles a été réalisée avec succès.

D'autres azotures ont été préparés au départ de la 4-bromopyridine ou de la 4-bromoaniline *via* une méthode très répandue à savoir l'insertion du groupement N_3 *via* une séquence cupro-catalysée (schéma 42). Généralement, cette réaction requiert l'utilisation d'aromatiques halogénés comme espèce électrophile et d'azotures inorganiques (NaN_3) comme source de N_3 . Cette séquence a été conduite dans les conditions décrites dans la littérature¹⁶³, à savoir 0,1 équivalent de CuI , 0,05 équivalent d'ascorbate de sodium, 0,15 équivalent de *N,N*-diméthylethylènediamine (DMEDA) et 2 équivalents d'azoture de sodium à reflux pendant 12 heures. Les deux dérivés azoturés cibles sont isolés avec de bons rendements.

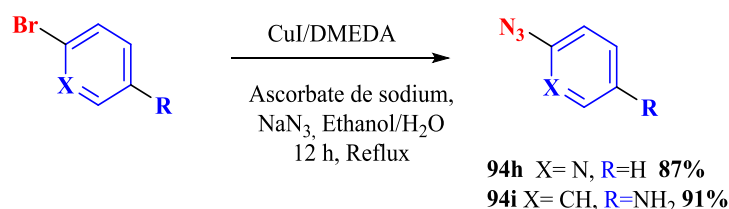


Schéma 42

La réaction de *N*-arylation utilisée est parfaitement compatible avec l'intégration du groupement azoture sur les bromoaryles choisis.

Avertissement :

Dans le laboratoire, il est important de prendre des précautions pour manipuler les azotures en toute sécurité plus particulièrement pour l'azoture de sodium (NaN_3) utilisé pour la synthèse des azotures d'alkyles. NaN_3 est très toxique, peut être absorbé au contact de la peau et peut générer HN_3 qui est instable. Il est aussi important de signaler que les azotures organiques peuvent se décomposer de façon explosive. Dans la catégorie des composés azotures potentiellement explosifs, se retrouvent traditionnellement le triazidotrinitrobenzène **95**, l'azidotétrazole **96**, le diazidométhane **97** ainsi que l'azidométhane **98** (figure 55)¹⁶⁴. D'autres azotures de faible masse molaire peuvent également se décomposer de façon imprévisible.

¹⁶³ Stengel, I., Mishra, A., Pootrakulchote, N., Moon, S.-J., Zakeeruddin, S. M., Grätzel, M. & Bäuerle, P. *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 3726–3734.

¹⁶⁴ Bräse, S., Gil, C., Knepper, K. & Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 5188–5240.

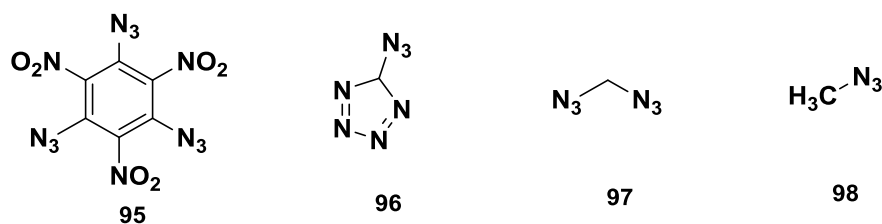


Figure 55 : Exemples des azotures potentiellement explosifs

Compte tenu du risque, nous avons toujours manipulé de faibles quantités (au maximum 100 mg) d'azoture, (en particulier "à sec") en réalisant les évaporations du solvant à froid.

II.4.3 Connexion de la propargylamine avec l'AE

Pour cette partie, nous avons procédé à la préparation du dipolarophile par couplage peptidique en utilisant la propargylamine et l'acide l'**AE**, en présence de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC), et d'hydroxybenzotriazole (HOBt) comme agents d'activations de la fonction acide carboxylique. Après 16 heures d'agitation dans le DMF à température ambiante, nous avons exclusivement observé la formation du dérivé **93** (schéma 43), qui a été ensuite purifié par chromatographie sur colonne. Le dérivé **93** est obtenu avec un rendement de 72 %, sa structure a été caractérisée par RMN multi-noyaux (^1H , ^{13}C) puis confirmée par spectrométrie de masse.

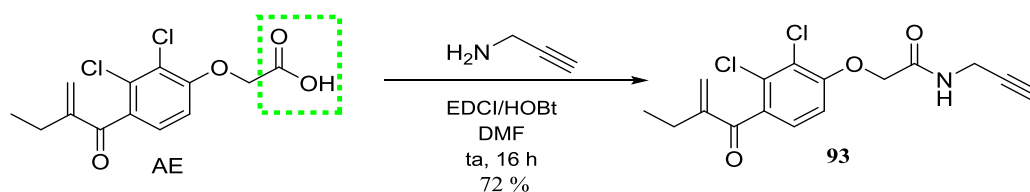


Schéma 43

II.4.4 Formation de la fonction triazole au moyen de réactions de chimie click

Pour achever la synthèse, nous avons connecté les deux intermédiaires préparés, à savoir le dipôle-1,3 et le dipolarophile, via le processus de la chimie click (schéma 44). L'**AE** portant la chaîne alkyle se terminant par un alcyne vrai **93** réagit avec 2,2 équivalents d'azoture benzylique (portant des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs) en présence d'une quantité catalytique de sulfate de cuivre pentahydrate ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) et d'ascorbate de sodium

en quantité stœchiométrique dans deux solvants miscibles (eau/t-BuOH) pour fournir après 6 heures d'agitation à 60 °C le produit souhaité. Tous les composés qui portent la fonction 1,2,3-triazole sont isolés avec de bons rendements variants entre 60 et 79 %, la RMN multi-noyaux (^1H , ^{13}C), et la spectrométrie de masse permettant de caractériser les structures finales. Les résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau 24.

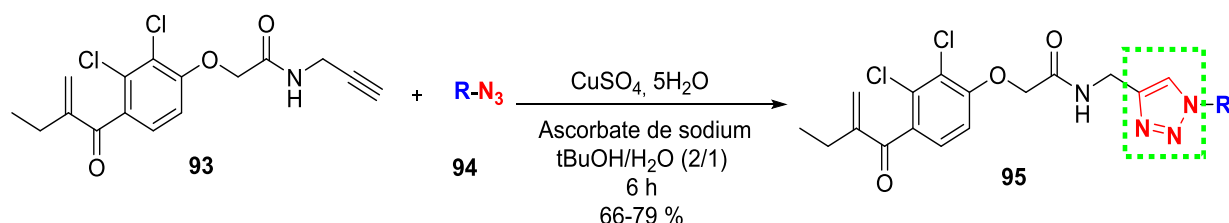
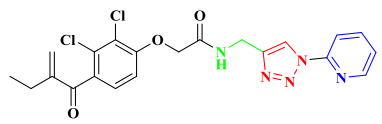
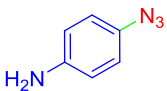
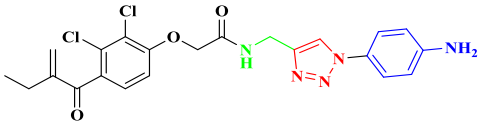


Schéma 44

Tableau 24 : Nouveaux analogues de l'AE contenant le motif 1,2,3-triazole

RN_3	Produits	N°	Rdt % ^a
		95a	66 %
		95b	79 %
		95c	73 %
		95d	67 %
		95e	70 %
		95f	72 %
		95g	78 %

		95h	36 %
		95i	60 %

^a Rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice

Tous les dérivés 1,2,3-triazoliques sont obtenus avec de bons rendements. Les conditions opératoires utilisées sont compatibles avec l'introduction d'azotures benzyliques portant des substituants électrodonneurs (OCH₃, NH₂) ou électroattracteurs (NO₂, F).

Le (2-azidoethyl)cyclohexane a été manipulé également avec succès. Les azidopyridines ont été aussi introduites. Cependant, lorsque la 2-azidopyridine est choisie comme dipôle, la quantité en produit souhaité **95h** a relativement chuté (36 %, *tableau 24*). A noter que la diminution du rendement en produit **95h** s'explique essentiellement par la réactivité particulière des structures de type 2-azidopyridines **94h**, étudiée plus en détails par le groupe de C. Wentrup¹⁶⁵. Ses travaux montrent que sous l'effet de la lumière (photolyse), ou de la température (thermolyse), la 2-azidopyridine **94h** est en équilibre avec la tétrazolo[1,5-*a*]pyridine **94h'**, qui subit alors une chaîne de modifications chimiques (*figure 56*).

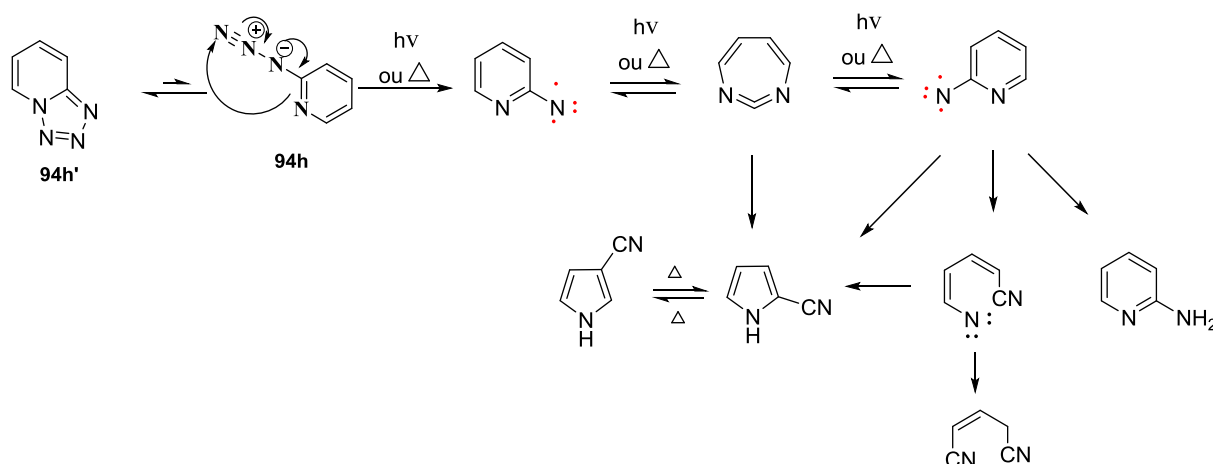


Figure 56 : Les transformations de la 2-azidopyridine **94h**

¹⁶⁵ (a) Wentrup, C., Braybrook, C., Liu, S., Tzschucke, C. C., Dargelos, A. & Bégué, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4200–4206. (b) Ma, D.-Y., Wang, D.-X., Zheng, Q.-Y. & Wang, M.-X. *Tetrahedron*, **2006**, 17, 2366–2376.

III. Synthèse d'une autre famille de l'AE-triazole

Toujours dans le même objectif à savoir de préparer des agents anticancéreux, nous avons décidé de synthétiser d'autres molécules avec une modulation de la substitution du triazole comme le montre la figure 57.

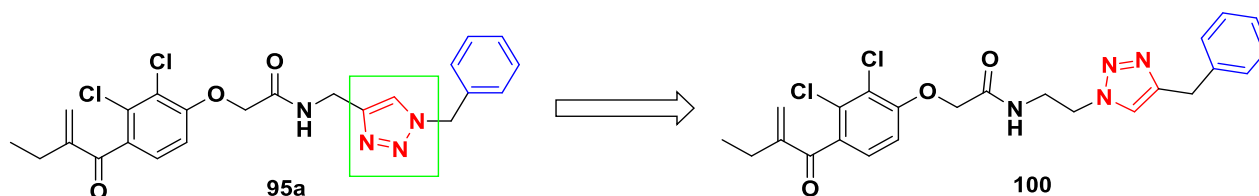


Figure 57 : Synthèse d'un autre dérivé de l'AE contenant le motif triazole

Une fois synthétisée, la 2-azidoéthylamine a été engagée dans un couplage peptidique avec l'AE en utilisant les conditions suivantes EDCI/HOBt comme agents d'activation, DMAP comme catalyseur, 12 heures d'agitation à température ambiante dans le DMF. Ces conditions mises en œuvre conduisent à l'azoture **99** désiré avec un rendement acceptable. Ce dernier subit ensuite une réaction de chimie click ce qui permet d'isoler le composé souhaité **100** avec un rendement de 49 % (schéma 45).

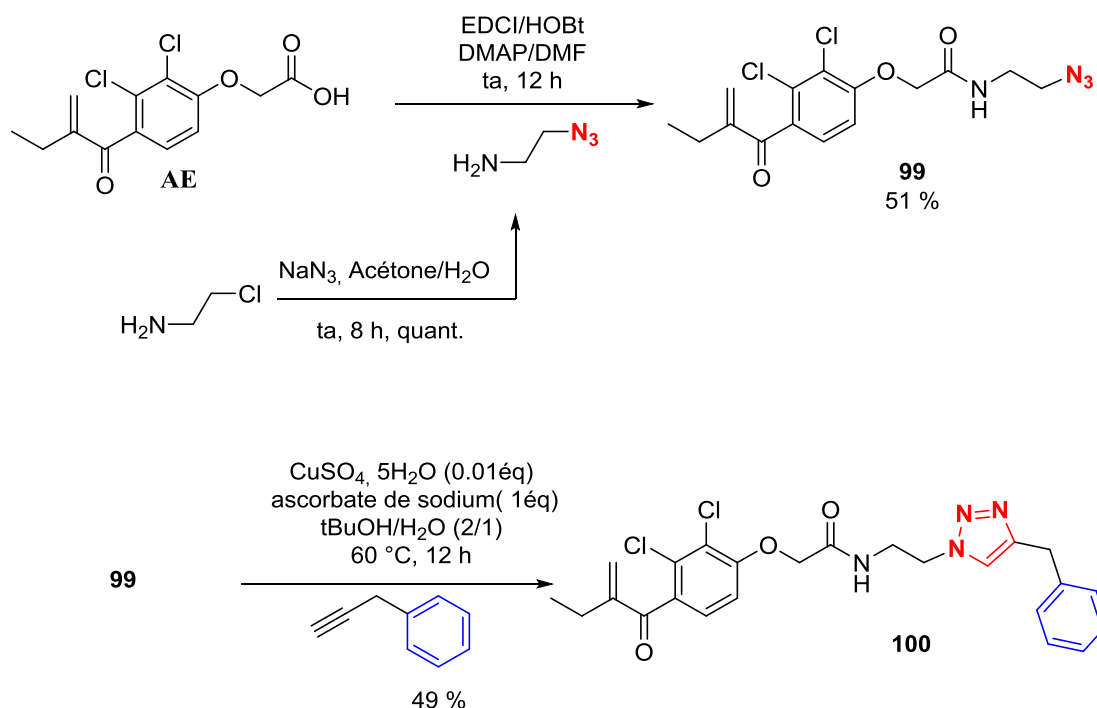


Schéma 45

IV. Synthèse d'un nouveau analogue de l'AE-triazole sans fonction amide

Au vu des résultats obtenus et du succès de la synthèse d'une série d'analogues de l'AE, nous avons envisagé de préparer d'autres molécules contenant le motif triazole (*figure 58*), mais cette fois sans la fonction amide, afin d'étudier l'effet de ce motif sur l'activité anticancéreuse.

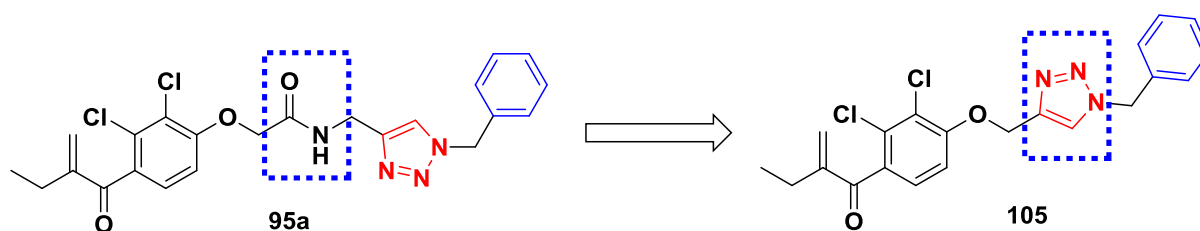


Figure 58 : Synthèse d'un nouvel analogue de l'AE sans fonction amide

Pour la synthèse de la molécule cible, le dichlorométhoxybenzène **101** a été utilisé comme précurseur. Le dérivé aromatique subit, en présence de chlorure d'aluminium (AlCl_3) dans le dichlorométhane anhydre, une acylation selon la réaction de Friedel-Crafts pour aboutir au phénol **102**. Ce dernier est ensuite transformé en phénate qui donne lieu à une réaction de substitution nucléophile par le bromo propyne ce qui permet d'accéder au produit **103**. La formation de la cétone α,β -insaturée résulte de la réaction de crotonisation entre le produit **103** et le formaldéhyde. Le triazole **105** a été finalement obtenu avec un rendement de 62 % suite à la réaction de cycloaddition déjà décrite précédemment (*schéma 46*).

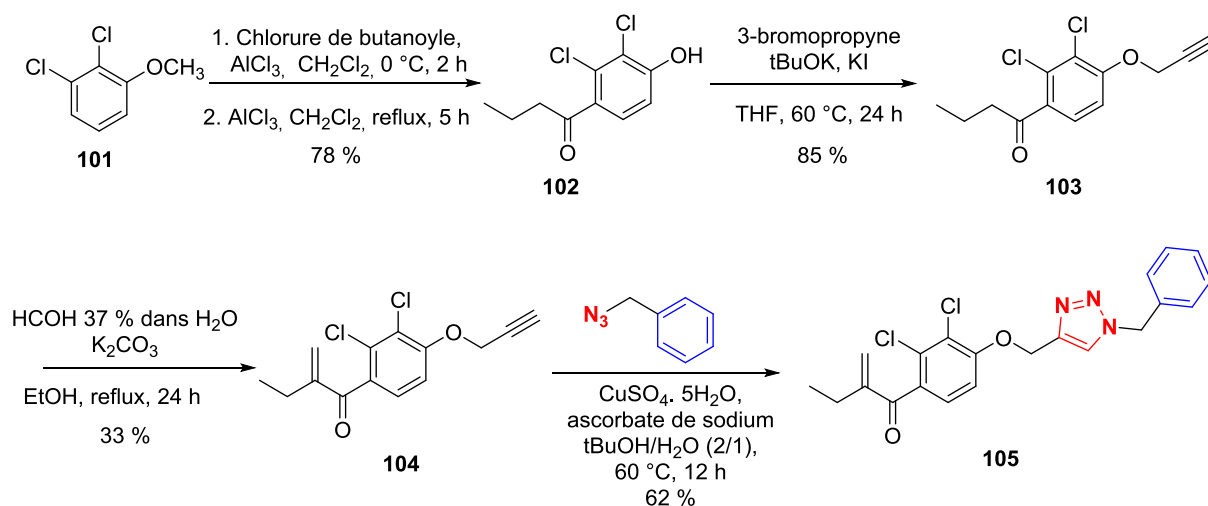


Schéma 46

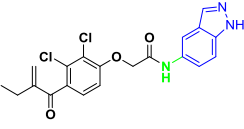
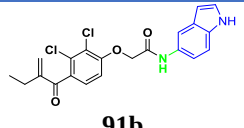
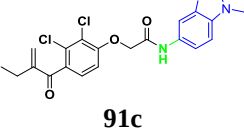
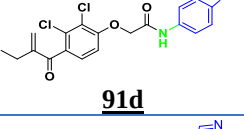
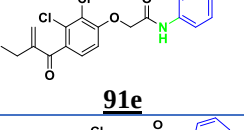
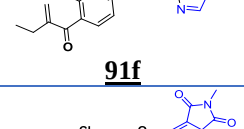
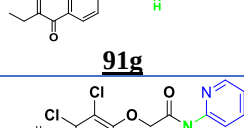
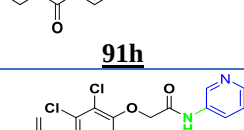
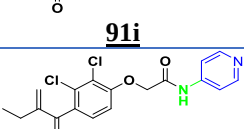
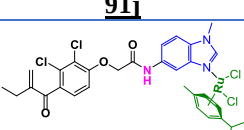
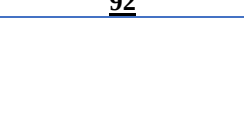
V. Evaluation biologique des dérivés de l'AE comportant un motif hétérocyclique

V.1 Résultats Biologiques

V.1.1 Activité antiproliférative des analogues de l'AE synthétisés

Une nouvelle série d'analogues de l'AE contenant des hétérocycles azotés a été testée *in vitro* afin d'évaluer l'effet antiprolifératif sur deux lignées de cellules cancéreuses, à savoir HL60 et HCT116. A noter que les meilleurs composés ont été testés sur d'autres lignées cellulaires tumorales et non-tumorales. Le tableau 25 regroupe les résultats des tests biologiques obtenus pour cette série.

Tableau 25 : Activités antiprolifératives sur les deux lignées cellulaires cancéreuses HL60 et HCT116 à 1 μ M

Composés	% de viabilité cellulaire de HL60	% de viabilité cellulaire de HCT116	IC ₅₀ de HL60 (μ M)
 91a	29 $\pm$ 0,6	100 $\pm$ 1	1,82 $\pm$ 0,20
 91b	21 $\pm$ 3	28 $\pm$ 0,8	1,53 $\pm$ 0,40
 91c	20 $\pm$ 0,8	89 $\pm$ 4	1,05 $\pm$ 0,07
 91d	100 $\pm$ 2	100 $\pm$ 1	
 91e	100 $\pm$ 3	100 $\pm$ 1	
 91f	100 $\pm$ 1	100 $\pm$ 0,8	
 91g	91 $\pm$ 3	100 $\pm$ 16	
 91h	100 $\pm$ 2	95 $\pm$ 0,7	
 91i	100 $\pm$ 2	100 $\pm$ 1	
 91j	21 $\pm$ 2	48 $\pm$ 2	1,64 $\pm$ 0,07
 92	non déterminé	non déterminé	0,99 $\pm$ 0,10

Les résultats obtenus montrent que les composés **91b** et **91j** présentent une activité antiproliférative intéressante sur les deux lignées cellulaires tumorales (HL60 et HCT116). Des viabilités de 21 % et 28 % sont observées pour HL60 et HCT116 respectivement, dans le cas du composé **91b** alors que pour le composé **91j**, des viabilités de 21 % et 48 % ont été constatées pour HL60 et HCT116, respectivement.

Par contre les composés **91a** et **91c** présentent une bonne sélectivité vis-à-vis des cellules HL60 car ils sont beaucoup plus actifs sur ces dernières que sur HCT116. Malheureusement, tous les autres analogues élaborés s'avèrent inactifs sur les deux lignées cellulaires.

Nous avons observé que la position de l'atome d'azote au sein de la pyridine a une influence notable sur l'activité antiproliférative. En effet, lorsque les azotes sont en position 2 ou 3, cas des composés **91h** et **91i**, ces composés sont inactifs sur les deux lignées cellulaires cancéreuses, contrairement au composé **91j** qui possède un azote en position 4 de la pyridine et qui présente une activité intéressante sur HL60 et HCT116 comme indiqué dans le tableau 25.

Le tableau 25 présente également les valeurs de l'IC₅₀ déterminées pour les composés ayant un pourcentage de viabilité inférieur à 50 %. Nous avons remarqué que ces composés présentent une activité antiproliférative intéressante contre HL60 avec des valeurs de l'IC₅₀ comprises entre 0,99 et 1,82 µM. Le complexe du ruthénium **92** présente une bonne activité sur HL60 avec une valeur de l'IC₅₀ de 0,99 µM. Nous avons remarqué que la complexation avec du ruthénium (II) n'a pas un grand effet sur l'activité antiproliférative.

Notre objectif a aussi résidé dans le développement d'autres séries d'analogues de l'**AE**, analogues contenant cette fois le motif triazole. Les molécules ainsi élaborées au nombre de quatorze ont été également testées *in vitro* pour évaluer leurs activités antiprolifératives sur des cellules cancéreuses de type leucémie promyélocytaire (HL60) (tableau 26).

Tableau 26 : Activités antiprolifératives de l'AE testées sur des lignées cellulaires cancéreuses HL60 à 1 μ M

Composés	N°	IC ₅₀ (HL60, μ M)	Composés	N°	IC ₅₀ (HL60, μ M)
	AE	inactif		95g	0,87±0,08
	93	1,06±0,00 8		95h	1,73±0,61
	95a	0,29±0,05		95i	0,31±0,02
	95b	0,38±0,04		99	1,00±0,01
	95c	0,32±0,04		100	0,60±0,21
	95d	0,66±0,02		104	0,58±0,04
	95e	0,59±0,02		105	0,63±0,09
	95f	0,88±0,09		Dox.	0,01±0,001

Les résultats présentés dans le tableau 26 montrent que ces analogues synthétisés présentent une bonne activité antiproliférative sur les lignées cellulaires HL60 avec des valeurs de l'IC₅₀ variant entre 0,29 µM et 1,06 µM. A noter, constat important, que l'introduction du motif triazole a fourni des propriétés antitumorales plus intéressantes que celle décelées dans le cas de la famille sulfonamide.

Nous avons noté que l'activité anticancéreuse du composé **95a** a diminué de 2 fois avec la suppression de la fonction amide pour le composé **105**. Il devient donc clair que la fonction amide joue un rôle favorable sur l'activité en question.

En ce qui concerne le composé **100** il présente des activités du même ordre que les autres analogues de l'**AE**-triazole.

Pour approfondir notre recherche sur l'activité anticancéreuse des dérivés de l'**AE**, nous avons sélectionné deux analogues ayant présenté une activité antiproliférative puissante sur les lignées cellulaires HL60, en l'occurrence le composé **95a** et **95i** avec une valeur de l'IC₅₀ respective de 0,29 et 0,31 µM.

Ces composés ont été choisis pour réaliser des tests approfondis notamment, *in vitro* sur différentes lignées cellulaires tumorales, à savoir : MCF7, U87, PC3, SK-OV3, A549, HCT116 et une lignée cellulaire non-tumorale de type MCR5 (tableau 27).

Tableau 27: Activité antiproliférative (IC₅₀ en nM) et LogP des composés **95a**, **95i** et doxorubicine sur un panel de lignées cellulaires.

Composés Lignées cellulaires	95a	95i	<u>Doxorubicine</u>
IC ₅₀ A549 (nM)	20,2±1,9	50,1±8,7	56,6±0,84
IC ₅₀ MCF7 (nM)	132±14,1	107±17,6	120±9
IC ₅₀ PC3 (nM)	56,5±5,8	92,5±107	2,09±0,03
IC ₅₀ U87 (nM)	76,8±4,2	460±8,2	99,6±2,34
IC ₅₀ SKOV3 (nM)	107±4,1	510±20,4	Inactive
IC ₅₀ HCT116 (nM)	650±1,5	700±0,09	90±3
IC ₅₀ MRC5 (nM)	1670±0,21	1670±0,17	39,88±1,22

LogP ^a	4,49	3,59	1,27
-------------------	------	------	------

^a Lipophilie, coefficient de partage

Les résultats présentés montrent que les composés sélectionnés (**95a** et **95i**) présentent des activités particulièrement prometteuses. Il est à noter que dans le cas de A549, le composé **95a** est plus actif que la doxorubicine avec une valeur de l'IC₅₀ de 20,2 nM. Le composé **95i** est presque similaire à la doxorubicine avec une valeur de l'IC₅₀ de 50,1 nM. Le même résultat est observé dans le cas de MCF7, les composés **95a** et **95i** ont presque la même activité que celle de la doxorubicine avec des valeurs d'IC₅₀ de respectivement 132 et 107 nM. Dans le cas de PC3, les deux composés **95a** et **95i** sont moins actifs que la doxorubicine puisque les valeurs des IC₅₀ trouvées sont respectivement 56,5 nM et 92,5 nM. Quant à HCT116, des résultats similaires sont observés, toutefois ces deux composés restent moins actifs que la doxorubicine (tableau 27). Dans le cas de U87, le composé **95a** montre une bonne affinité avec une IC₅₀ de 76,8 nM et il est plus actif que la doxorubicine avec une IC₅₀ de 99,6 nM. Le composé **95i** est moins actif, avec une IC₅₀ de 460 nM. La doxorubicine est inactive sur les cellules SKOV3 par contre les deux composés **95a** et **95i** sont actifs avec des valeurs des IC₅₀ de 107 et 510 nM, respectivement.

Ensuite, nous avons essayé de corréler les activités antiprolifératives des deux composés **95a** et **95i** avec un paramètre physicochimique tel que le coefficient de partage octane-eau (LogP). Aucune relation n'a été observée entre logP et l'IC₅₀. En revanche, les deux composés **95a** et **95i** présentent des valeurs de logP respectivement de 4,49 et 3,59. Ces valeurs sont en corrélation avec celles nécessaires pour le développement de médicaments.

V.1.2 Etude de la sélectivité des meilleurs composés vis-à-vis des lignés cancéreuses

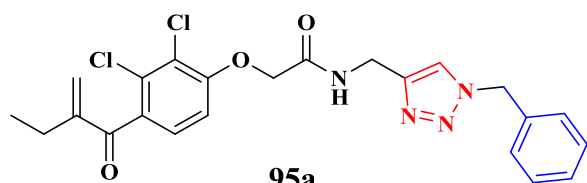
Les résultats du tableau 28 montrent que les composés **95a** et **95i** sont plus sélectifs que la doxorubicine sur toutes les cellules cancéreuses testées avec des valeurs d'IS qui varient entre 2,38 et 82,67. Le composé **95a** est plus sélectif que le composé **95i** pour A549, PC3, U87 et SKOV3 avec des valeurs d'IS de 82,67, 29,55, 21,74 et 15,60. La sélectivité du composé **95i** pour MCF7 est supérieure au composé **95a** avec une valeur de IS de 15,60. Dans les deux cas de HL60 et de HCT116, nous constatons une sélectivité presque similaire pour les deux composés **95a** et **95i**.

Tableau 28 : Index de sélectivité (IS) des composés 95a, 95i et la *doxorubicine*

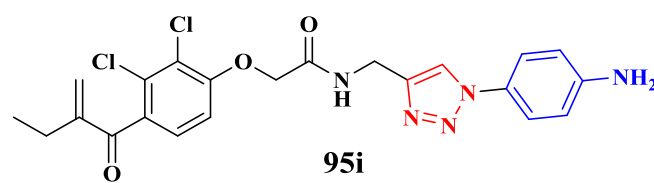
Composés Index de sélectivité	<u>95a</u>	<u>95i</u>	<u>Doxorubicine</u>
IS MRC5/HL60	5,75	5,38	3,98
IS MRC5/A549	82,67	33,33	0,70
IS MRC5/MCF7	12,65	15,60	0,33
IS MRC5/PC3	29,55	18,05	19,08
IS MRC5/U87	21,74	3,63	0,40
IS MRC5/SKOV3	15,60	3,27	non déterminé
IS MRC5/HCT116	2,56	2,38	0,44

VI. Conclusion

Pour résumer, ces travaux montrent que l'introduction du motif triazole conduit à des analogues de l'**AE** originaux dont la plupart ont des activités antiprolifératives plus intéressantes que celles évaluées par les sulfonamides et le groupement urée et thiourée.



IC₅₀ = **20.2 nM** sur A549
 IS = **82.67**
 IC₅₀ = **56.5 nM** sur PC3
 IS = **29.55**
 IC₅₀ = **76.8 nM** sur U87
 IS = **21.74**



IC₅₀ = **50.1 nM** on A549
 IS = **33.33**
 IC₅₀ = **50.1 nM** on PC3
 IS = **18.05**

Les tests d'évaluation d'activité biologique de cette nouvelle famille de l'**AE** indiquent que les composés **95a** et **95i** présentent une activité inhibitrice de l'ordre du nanomolaire (<1 µM) contre les lignées cellulaires cancéreuses humaines A549, PC3 et U87 avec des valeurs impressionnantes de l'IC₅₀ allant de 20,2 nM à 76,8 nM. Ces composés ont un indice de sélectivité élevé de 18,05 à 82,67 vis-à-vis des lignées cellulaires cancéreuses ci-dessus comparé aux cellules normales MCR5.

VII. Synthèse d'analogues fluorescents de l'AE

L'imagerie de fluorescence permet de réaliser le suivi spatiotemporel d'événements fluorescents définis dans le temps et l'espace à l'échelle de la cellule, du tissu ou de l'animal vivant et aide à comprendre divers mécanismes cellulaires.

Notre objectif est de développer des molécules fluorescentes pour la détection de cellules cancéreuses dans un organisme vivant par imagerie de fluorescence.

Pour cela, nous allons préparer des fluorophores comportant une fonction réactive utile pour l'associer avec l'AE (figure 59).

Il est à noter qu'une large librairie de molécules fluorescentes obtenues par notre équipe¹⁶⁶ (Thèse de Doina Sirbu, 2013-2016) a présenté des propriétés spectroscopiques très intéressantes avec des rendements quantiques supérieurs à 50 %, des déplacements de Stokes d'environ 100 nm et des longueurs d'ondes d'émission allant de 450 à 650 nm.

Nous avons sélectionné deux fluorophores (**106** et **107**) car ces entités, outre le fait qu'elles présentent des résultats photophysiques intéressants comme indiqué dans la figure 59, possèdent un bras ester ou amine utile pour la fixation de l'AE.

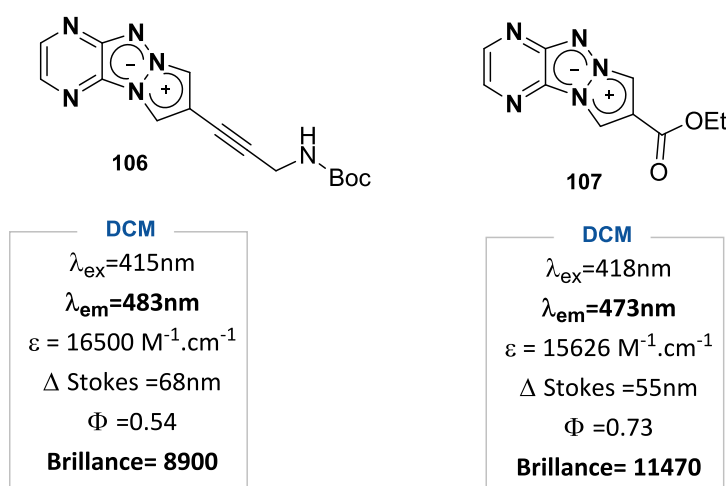


Figure 59 : Propriétés photophysiques des fluorophores choisis

Pour la synthèse des molécules cibles **108** et **109**, (figure 60), il est nécessaire dans un premier temps de préparer les deux fluorophores **106** et **107**.

¹⁶⁶ Sirbu, A. D., Diharce, J., Martinic, I., Chopin, N., Eliseeva, S. V., Guillaumet, G., Petoud, S., Bonnet, P. & Suzenet, F. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7776-7779.

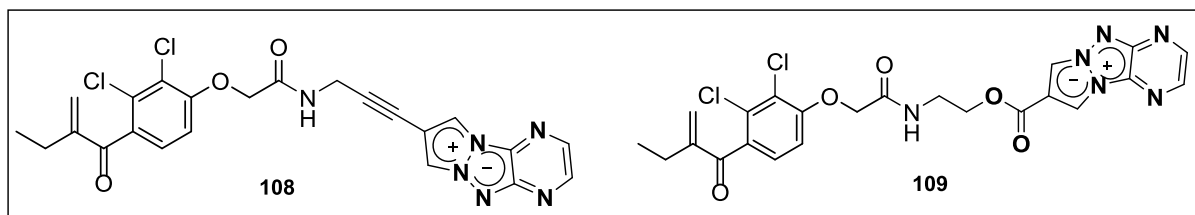


Figure 60 : Molécules cibles

VII.1 Rétrosynthèse du pyrazino-1,3a-6a-triazapentalène

Nous nous sommes basés sur les résultats antérieurs obtenus au laboratoire (*thèse de Doina Sirbu*), pour la préparation des deux fluorophores. La méthode développée consiste à obtenir le pyrazinotriazapentalène **110** en trois étapes à partir de la 2,3-dichloropyrazine commerciale (*schéma 47*).

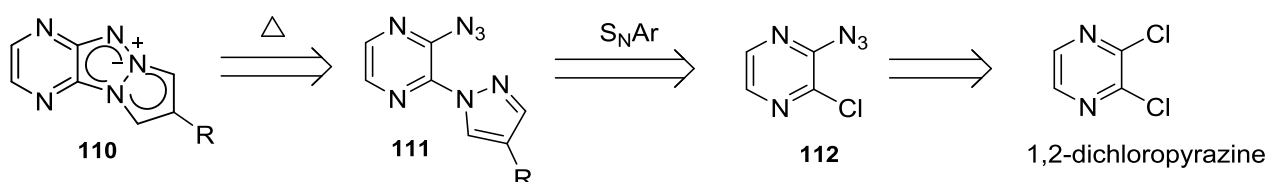


Schéma 47

VII.2 Synthèse de la 3-azido-2-chloropyrazine

La préparation de la 2-azido-3-chloropyrazine **112** s'appuie sur la réaction de diazotation du composé **113**. Ce dernier a été obtenu avec un bon rendement de 94 %, sous forme de sel (chlorhydrate), en traitant la 2,3-dichloropyrazine par de l'hydrazine monohydrate. Ce sel est ensuite engagé dans la réaction de diazotation en présence de nitrite de sodium dans un mélange acide acétique/ eau à 0°C pendant 25 minutes. Le composé **112** est alors isolé avec un rendement de 88 %.

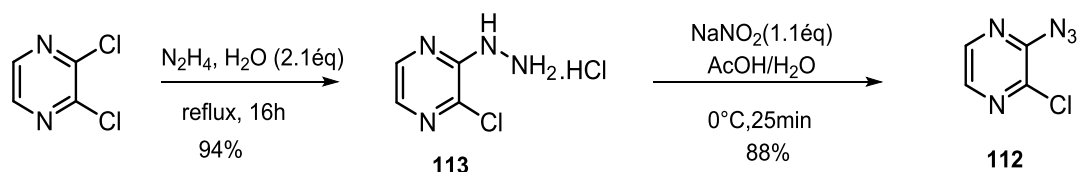


Schéma 48

VII.3 Synthèse du pyrazino-1,3a,6a-triazapentalène

La synthèse du tricycle triazapentalène s'effectue en deux étapes de S_{NAr} et de thermolyse (schéma 49).

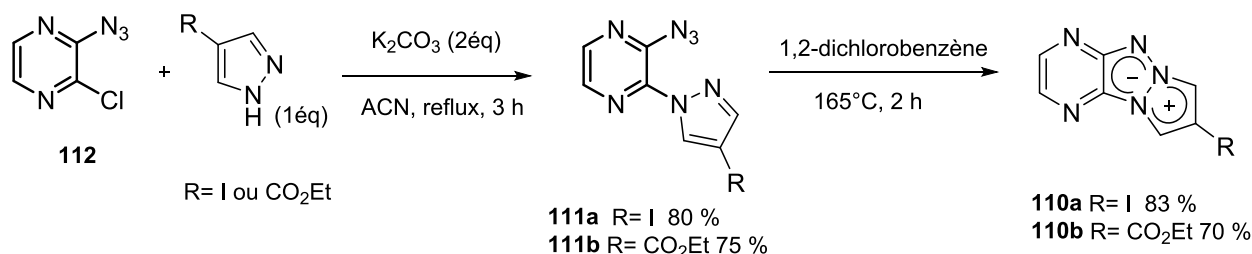


Schéma 49

La première étape est une réaction de substitution nucléophile (S_{NAr}) du chlore de la 2-azido-3-chloropyrazine **112** par le pyrazole en présence d'une base dans l'acétonitrile à reflux. Cette séquence conduit aux deux composés bicycliques (**111a** et **111b**) avec de très bons rendements. La thermolyse de ces derniers permet ensuite la formation des analogues tricycliques (**110a** et **110b**) avec de bons rendements (schéma 49).

Le composé **110a** est par la suite, le siège d'une réaction de couplage de type Sonogashira. La réaction a été effectuée à température ambiante, en présence du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$ comme catalyseur en présence d'une base dans un mélange de solvants. Cette séquence conduit au composé souhaité avec un rendement de 78 %. Ce dernier subit alors une réaction de déprotection de l'amine en milieu acide dans le dioxane pour fournir le composé **114** sous forme de chlorhydrate avec un rendement quantitatif (schéma 50).

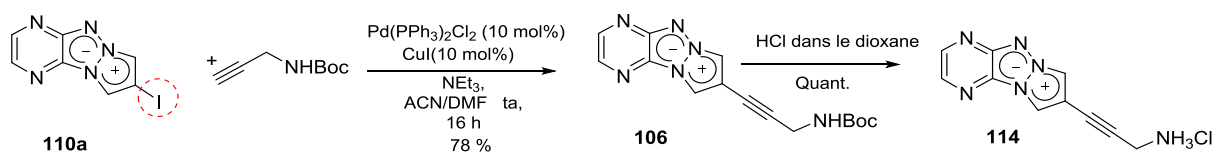


Schéma 50

L'étape finale est une réaction de couplage peptidique effectuée entre le fluorophore aminé **114** et l'AE en présence des agents d'activation classiquement utilisés dans le DMF pendant 16 heures, ce qui nous a permis d'obtenir le composé désiré **108** avec un rendement relativement satisfaisant.

Le composé **108** peut également être élaboré par une autre voie de synthèse selon, la réaction de couplage de type Sonogashira, entre le composé **93** et le fluorophore iodé **110a** (schéma 51).

Notons que la première voie de synthèse du composé **108** se révèle plus avantageuse que la deuxième voie par son rendement global important.

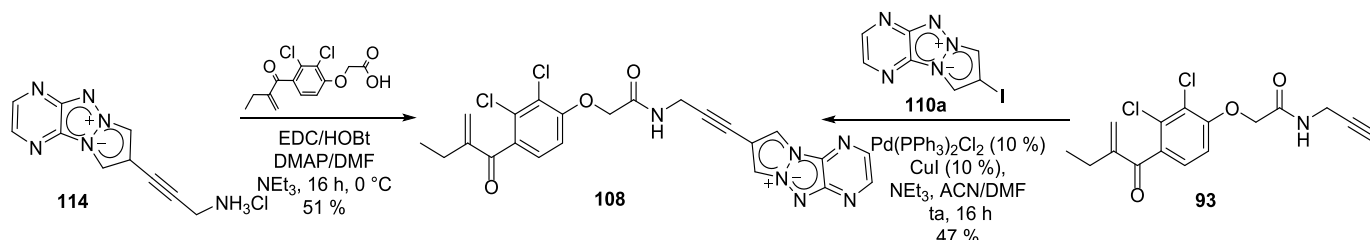


Schéma 51

Pour la deuxième molécule recherchée, la voie d'accès met en œuvre le fluorophore **110b** possédant une fonction ester. Ce dernier subit une réaction de saponification en milieu basique. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est traité par l'acide chlorhydrique pour aboutir au fluorophore **115** avec un rendement quantitatif. En parallèle, nous avons préparé le dérivé **116** avec un rendement satisfaisant (schéma 52).

L'étape finale repose sur la réaction d'estérification à l'aide d'agents d'activation (pentafluorophénol/EDC) dans le DMF pendant 16 heures à température ambiante. Le composé souhaité **109** est obtenu avec un rendement correct.

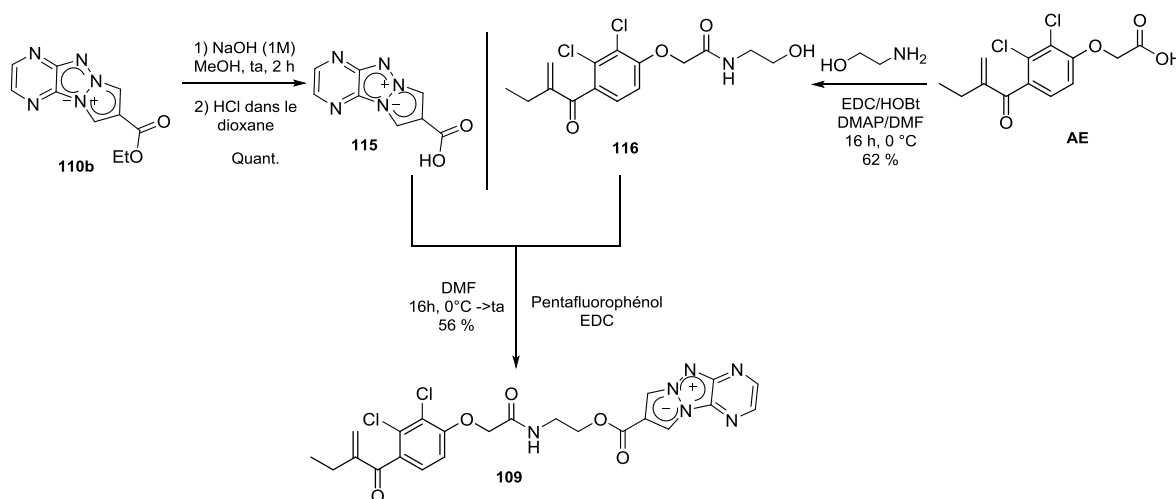


Schéma 52

VII.4 Analyses photophysiques

Les analogues fluorescents de l'**AE** ont été analysés. L'ensemble des analyses a été réalisé dans le dichlorométhane (*tableau 29*).

Tableau 29 : Propriétés photophysiques des composés **108** et **109**

Produits	108	109
solvant	DCM	DCM
λ_{ex} (nm)	416	380
λ_{em} (nm)	481	470
ϵ (M ⁻¹ .cm ⁻¹)	8347	2678
Δ Stokes (nm)	63	128
ϕ	0,43	0,93
Brillance	3584	2513
Couleur		

Le résultat obtenu lors des analyses de fluorescence montre clairement que les deux analogues **108** et **109** sont fluorescents. La présence de la fonction ester sur le composé **109** permet d'une part, de doubler le rendement quantique de l'analogue **108** avec une valeur de 0.93, et d'autre part d'améliorer la valeur du déplacement de Stoke de 128 nm. Le composé **108** reste cependant plus brillant avec une valeur de 3584. Les deux analogues émettent dans le domaine du vert et présentent des propriétés spectroscopiques intéressantes, ce qui nous a permis de réaliser des tests de fluorescence sur cellules vivantes.

VII.5 Résultats biologiques

Dans la continuité de nos recherches pour développer de nouvelles familles d'analogues de l'**AE**, nous avons synthétisé deux composés fluorescents originaux (**108** et **109**) (*tableau 30*) et ce, dans le but d'évaluer leur activité antiproliférative sur les deux lignées cellulaires cancéreuses (HL60 et HCT116) et étudier leurs divers mécanismes cellulaires.

Tableau 30 : Activités antiprolifératives des analogues fluorescents de l'AE sur deux lignées cellulaires cancéreuses (HL60 et HCT116).

Composés Activités antiprolifératives	<u>108</u>	<u>109</u>
% de viabilité cellulaire de HL60 (10 μ M)	14 $\pm$ 0,5	18 $\pm$ 0,2
% de viabilité cellulaire de HL60 (1 μ M)	71 $\pm$ 0,8	12 $\pm$ 0,5
% de viabilité cellulaire de HCT116 (10 μ M)	21 $\pm$ 2	14 $\pm$ 0,8
% de viabilité cellulaire de HCT116 (1 μ M)	100 $\pm$ 2	50 $\pm$ 3
IC ₅₀ (HL60) (μ M)	non déterminé	1,33 $\pm$ 0,29

Dans le cas du composé 108, des viabilités de 14 % et 21 % sont respectivement observées sur HL60 et HCT116 à une concentration de 10 μ M. Quand la concentration est diminuée à 1 μ M, une perte d'activité a été observée, sur les deux cellules cancéreuses avec des viabilités de 71 % et 100 %. En revanche, pour l'ester 109, des viabilités de 18 % et 14 % ont été trouvées sur HL60 et HCT116 respectivement avec une concentration de 10 μ M. Nous avons remarqué que le composé 108 est inactif sur les cellules HCT116 à 1 μ M. Par contre le composé ester 109 est actif sur les deux lignées cellulaires cancéreuses à 1 μ M et 10 μ M. L'IC₅₀ du composé ester 109 sur HL60 est 1,33 μ M.

VII.6 Résultats de l'imagerie cellulaire

Les tests de fluorescence préliminaires en milieu cellulaires ont été réalisés pour les deux composés 108 et 109 sur les cellules cancéreuses de type HCT116 afin de voir si les propriétés de fluorescence sont maintenues en milieu cellulaires.

Les images dans la figure 61 montrent que le composé 109 présente une fluorescence plus importante que le composé 108 et donc apparait comme un outil plus intéressant.

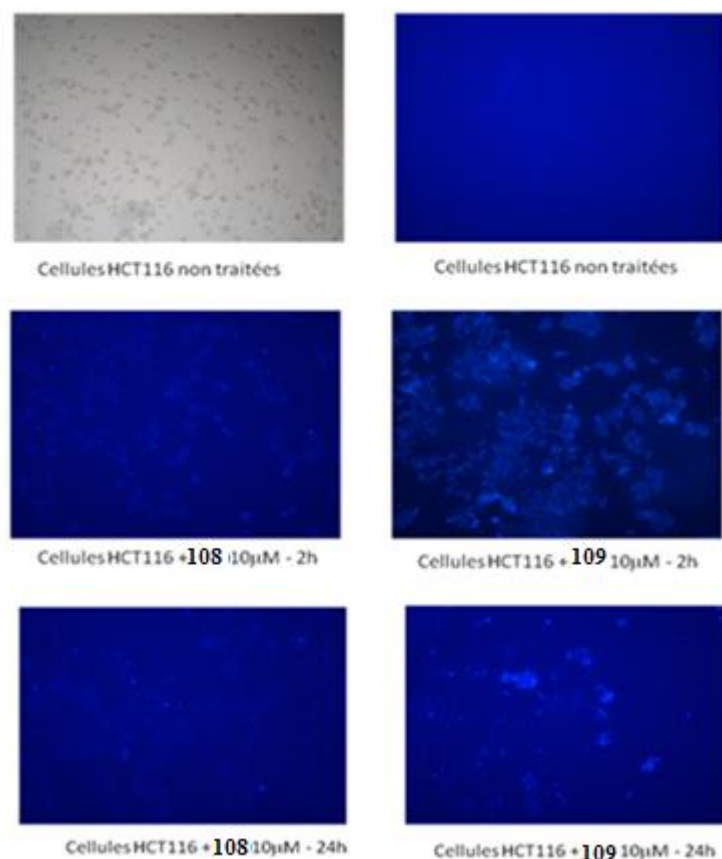


Figure 61 : Résultats des tests de fluorescence sur des cellules HCT116 avec une concentration de 10 μ M des composés **108** et **109** à des temps différents : 2h et 24h

La fluorescence observée dévoile une bonne pénétration et distribution cellulaires, mais aussi un signal de fluorescence intéressant à une concentration de 10 μ M.

Il faudrait affiner les expériences d'imagerie cellulaire en termes de cinétique et d'observation microscopique, tout en sachant que les résultats préliminaires obtenus sont très encourageants.

VII.7 Conclusion

A l'aide des diverses techniques de synthèse, nous avons pu synthétiser deux analogues originaux et fluorescents de l'**AE** ayant des activités antiprolifératives intéressantes sur les deux lignées cellulaires cancéreuses (HL60 et HCT116).

La visualisation des cellules par microscopie à fluorescence a permis de montrer la bonne pénétration et distribution cellulaires à une concentration de 10 μ M. Ces résultats très encourageants pourraient être valorisés au futur.

Chapitre IV : Analogues de l'AE avec renforcement du caractère accepteur de Michael

Les résultats obtenus lors des chapitres précédents ont montré que la modification de la partie acide carboxylique de l'**AE** par l'introduction de groupements sulfonamide, urée, thiourée ou de motifs hétérocycliques (indazole, indole, benzimidazole, pyridine, phthalimide et triazole) permet d'accéder à de nouveaux dérivés de l'**AE** dont la plupart ont des activités antiprolifératives intéressantes de l'ordre du nanomolaire (nM) doublées, de surcroît, d'une bonne sélectivité.

Ce chapitre est dédié à l'étude d'une nouvelle modification structurale qui conduit à une série inédite et originale d'analogues de l'**AE** et ce, en remplaçant le chlore en position 3 du cycle aromatique par un groupement hydroxyle, dans l'intention d'accroître le caractère accepteur de Michael et ainsi espérer d'augmenter l'activité antiproliférative.

I. Introduction

Les groupements carbonyles α,β -insaturés sont attrayants pour les chimistes médicaux en raison de leurs propriétés chimiques, leurs activités biologiques et leur potentiel thérapeutique surtout dans le domaine de l'oncologie. Plusieurs composés naturels et synthétiques possédant une entité carbonyles α,β -insaturés, tels que les chalcones, l'ibrutinib, le canertinib, l'afatinib, le neratinib, l'hypothemycine et leurs analogues, sont connus pour leurs activités antitumorales^{167,168} (figure 62).

¹⁶⁷ Sahu, N. K., Balbhadra, S. S., Choudhary, J. & Kohli, D. V. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 25-209.

¹⁶⁸ Bukhari, S. N., Jantan, I., Unsal Tan, O., Sher, M., Naeem-Ul-Hassan, M. & Qin, H. L. *J. Agric. Food. Chem.* **2014**, 62, 5538-47.

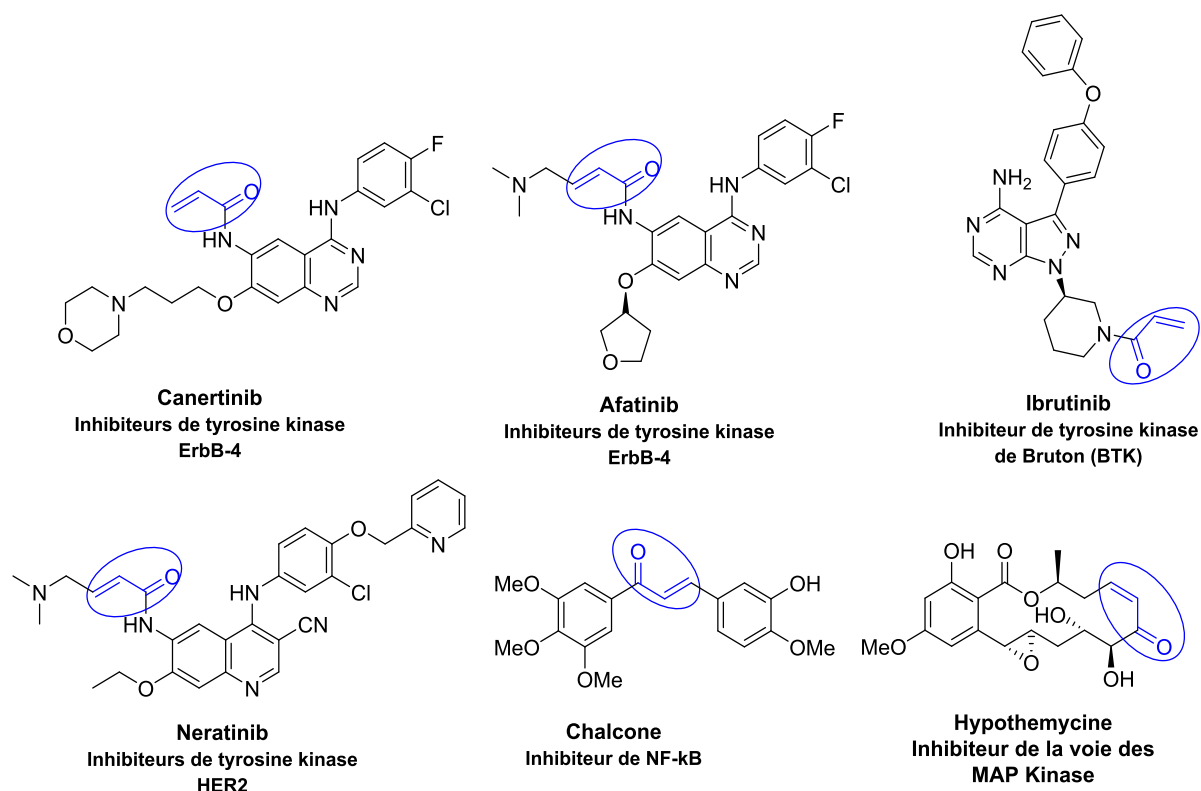


Figure 62 : Structures de quelques molécules antitumorales incorporant un carbonyle α,β -insaturé.

Bien que des progrès importants aient été réalisés sur des composés ayant un groupement carbonyle α,β -insaturé, des recherches sont en cours pour découvrir de nouvelles molécules dotées d'activités antiprolifératives intéressantes. Lors du développement des inhibiteurs de l'ErbB, l'introduction d'un groupement acrylamide peut conduire à des inhibiteurs irréversibles de l'ErbB¹⁶⁹ tel que le canertinib (figure 62).

L'afatinib (figure 62), qui fait partie de la famille des 4-anilinoquinazolines, abrite un groupement acrylamide, de ce fait, il peut bloquer irréversiblement les membres de la famille des récepteurs ErbB en se liant à la cible et conduisant ainsi à l'inhibition de l'ErbB-4¹⁷⁰.

L'ibrutinib (figure 62) est un inhibiteur potentiel qui peut se lier de manière covalente à l'acide aminé Cys481 de l'enzyme tyrosine kinase de Bruton (BTK)¹⁷¹. Il s'est avéré capable d'inhiber de nombreux processus telles que la migration des cellules tumorales et la signalisation de l'ERK (*Extracellular signal regulated kinase*)¹⁷². Certaines autres petites

¹⁶⁹Carmi, C., Mor, M., Petronini, P. G. & Alfieri, R. R. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, 84, 1388–1399.

¹⁷⁰Solca, F., Dahl, G., Zoephel, A., Bader, G., Sanderson, M., Klein, C., Kraemer, O., Himmelsbach, F., Haaksma, E. & Adolf, G. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, 343, 342–350.

¹⁷¹Byrd, J. C., Furman, R. R., Coutre, S. E., Flinn, I. W., Burger, J. A., Blum, K. A., Grant, B., Sharman, J. P., Coleman, M. & Wierda, W. G. *Engl. J. Med.* **2013**, 369, 32–42.

¹⁷²Herman, S. M., Gordon, A. L., Hertlein, E., Ramanunni, A., Zhang, X., Jaglowski, S., Flynn, J., Jones, J., Blum, K. A. & Buggy, J. J. *Blood, J. Am. Soc. Hematol.* **2011**, 117, 6287–6296.

molécules inhibitrices de la tyrosine kinase HER2 comme le Nératinib présentent une activité sur le cancer du sein résistant au trastuzumab¹⁷³ (figure 62).

Les groupements carbonyles α,β -insaturés sont des accepteurs de Michael qui peuvent facilement réagir avec des nucléophiles tels que les thiols des cystéines dans des conditions physiologiques, donnant des produits d'addition conjugués¹⁷⁴ (figure 63), pour la conception et l'utilisation de ces nouveaux composés comme outils biologiques.

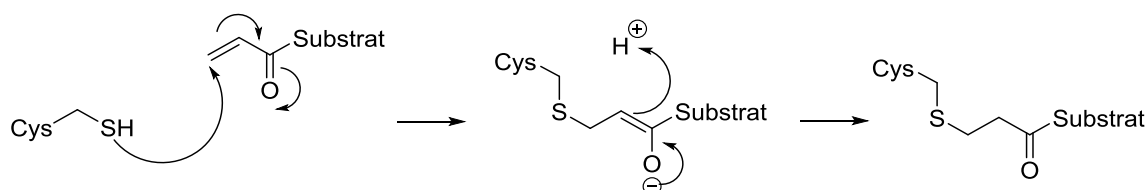


Figure 63 : Action de la cystéine sur la fonction carbonyle α,β -insaturée

Une étude a été réalisée afin de comparer l'affinité du groupement thiol des cystéines vis-à-vis de différents groupements électrophiles. Ainsi, les carbonyles α,β -insaturés, montrent une réactivité plus importante que les butynamides, les vinylsulfonamides et les époxydes¹⁷⁵. Par conséquent, la synthèse et l'augmentation de la réactivité du groupement carbonyle α,β -insaturé est actuellement d'une grande importance. La plupart des recherches sur les composés à base de carbonyles α,β -insaturés se destinent à une évaluation de leurs propriétés biologiques dans le domaine du cancer. Cet accepteur de Michael est présent dans l'**AE** et a été rapporté comme étant à l'origine des excellentes propriétés inhibitrices de la GSTP1-1. Cette fonction est donc souvent employée dans la conception d'inhibiteurs de la GSTP1-1, qui affichent des activités anti-apoptotiques basées sur les interactions protéine-protéine avec la kinase c-Jun *N*-terminale (JNK) et ce, en bloquant directement la fonction de la JNK^{1,2}. En effet, la plupart des agents anticancéreux induisent la mort cellulaire par activation des voies MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), en particulier ceux impliquant JNK et p38-MAPK¹⁷⁶. Par conséquent, le traitement médicamenteux peut modifier l'équilibre de régulation des voies de signalisation

¹⁷³ Gandhi, L., Bahleda, R., Tolaney, S. M., Kwak, E. L., Cleary, J. M., Pandya, S. S., Hollebecque, A., Abbas, R., Ananthakrishnan, R. & Berkenblit, A. *J. Clin. Oncol.* **2014**, 32, 68–75.

¹⁷⁴ Ang, W. H., Khalaila, I., Allardyce, C. S., Juillerat-Jeanneret, L. & Dyson, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1382–1383.

¹⁷⁵ Carmi, C., Cavazzoni, A., Vezzosi, S., Bordi, F., Vacondio, F., Silva, C., Rivara, S., Lodola, A., Alfieri, R. R., & La Monica, S. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2038–2050.

¹⁷⁶ Yin, Z., Ivanov, V. N., Habelhah, H., Tew, K. & Ronai, Z. *Cancer Res.* **2000**, 60, 4053–4057.

qui influencent la prolifération cellulaire et l'apoptose due à la surexpression de la GSTP1-1 dans les cellules cancéreuses.

Bien que les détails particuliers de ces interactions soient encore mal élucidés, il existe suffisamment de preuves pour suggérer que les inhibiteurs de GSTP1-1 peuvent être des agents thérapeutiques utiles pour le traitement du cancer et d'autres maladies associées à la prolifération cellulaire aberrante. L'utilisation des analogues de l'**AE**, employés seuls ou comme adjuvants est connu pour accentuer l'activité des agents chimiothérapeutiques. Partant de ce constat, nous avons envisagé d'améliorer la réactivité de l'accepteur de Michael de l'**AE** pour augmenter l'activité d'inhibition de la GSTP1-1 d'une part et d'autre part pour activer l'apoptose.

Comme nous l'avons déjà mentionné dans le premier chapitre concernant les modifications réalisées sur le carbonyle α,β -insaturé de l'**AE**, notre équipe⁶⁴ a réalisé des réductions de l'alcène ou du carbonyle sur des analogues de l'**AE** ou sur l'**AE** lui-même. Les composés obtenus ont montré une perte de l'activité antiproliférative sur des lignées cellulaires (HL60) (figure 64).

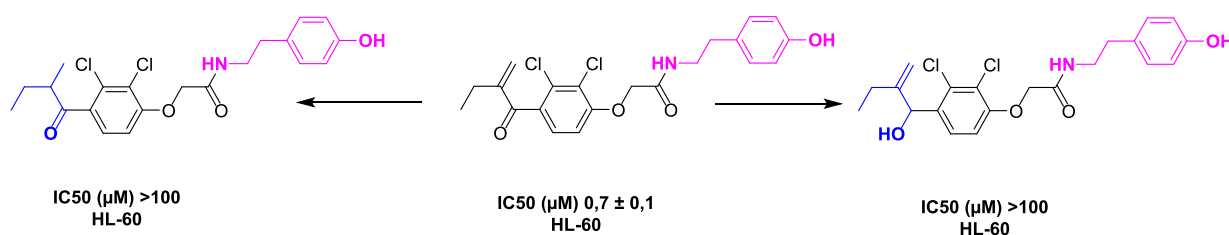


Figure 64 : Réductions de l'insaturation ou du carbonyle d'un analogue de l'**AE**

L'équipe de Cottam⁵³ a réduit également la double liaison α,β insaturée de l'**AE**, ce qui a conduit à un composé inactif contre la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et l'inhibition de la voie de signalisation canonique *Wnt*.

Une autre étude a été réalisée par l'équipe de Janser⁶³ en synthétisant de nouveaux analogues de l'**AE** sans le groupement carbonyle α,β -insaturé. Ces derniers ont présenté de faible, voire aucune, activité antiproliférative ou antimétastatique, à des concentrations qui varient entre 50-100 μM.

Nous pouvons donc conclure que l'activité anticancéreuse de l'**AE** est directement liée au motif acrylate.

Pour ces raisons, nous avons envisagé de synthétiser d'autres analogues de l'**AE**, mais cette fois en remplaçant le chlore par un groupement hydroxyle en position 3 de la partie aromatique. De cette manière, le caractère accepteur de Michael de l'**AE** sera potentiellement

accru grâce à l'établissement d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le doublet libre de l'oxygène du carbonyle et l'hydrogène de l'hydroxyle (figure 65).

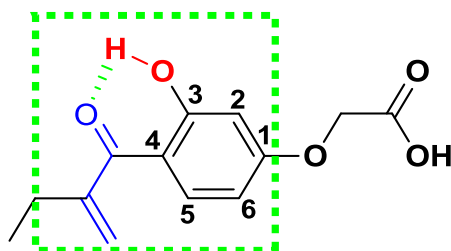


Figure 65 : Molécule cible

II.Synthèse d'analogues de l'AE hydroxylés en position 3

II.1 Rétrosynthèse envisagée

La séquence rétrosynthétique envisagée pour accéder à la molécule cible souhaitée **121** est décrite dans le schéma 53 suivant :

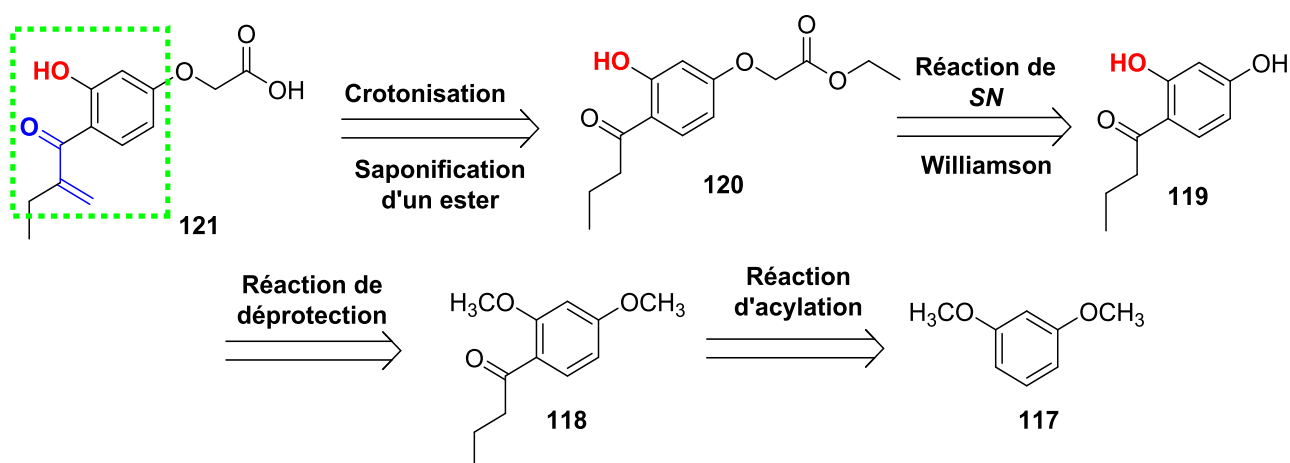


Schéma 53

Une crotonisation peut être faite suivie d'une saponification conduite sur le dérivé ester **120**. Ce dernier peut être synthétisé *via* une substitution nucléophile de type Williamson sur le diol **119**. Lui-même obtenu à partir du diméthoxy **118** par une réaction de déprotection. Enfin, une réaction d'acylation du 1,2-diméthoxybenzène commercial **117** pour l'obtention du composé **118** est réalisée.

II.2 Synthèse de l'AE hydroxylé en position 3

La première étape consiste en la synthèse du composé **118** qui a lieu avec un rendement de 76 % *via* une réaction de Friedel-Crafts menée en présence de chlorure de butanoyle et d'un acide de Lewis comme le tétrachlorure de titane (TiCl_4) (schéma 54). Par la suite, la déprotection des groupements méthoxy est réalisée à basse température (-78°C) en présence de tribromure de bore dans le dichlorométhane. Une fois entre nos mains, le composé hydroxylé **119** est engagé dans une réaction de substitution nucléophile. Le phenate généré est mis en réaction avec le bromoéthanoate d'éthyle ce qui permet d'accéder chimiosélectivement au composé **120** uniquement avec un rendement de 66 % malgré l'utilisation de 1,2 équivalents du *tert*-butylate de potassium. Apparemment, le groupement hydroxyle en position 1se révèle plus réactif que le même groupement fixé en position 3. L'étape finale met en jeu une séquence de crotonisation/saponification. Malheureusement, seule la réaction de saponification a eu lieu ce qui se traduit par la génération de l'acide **122** avec un rendement de 72 %.

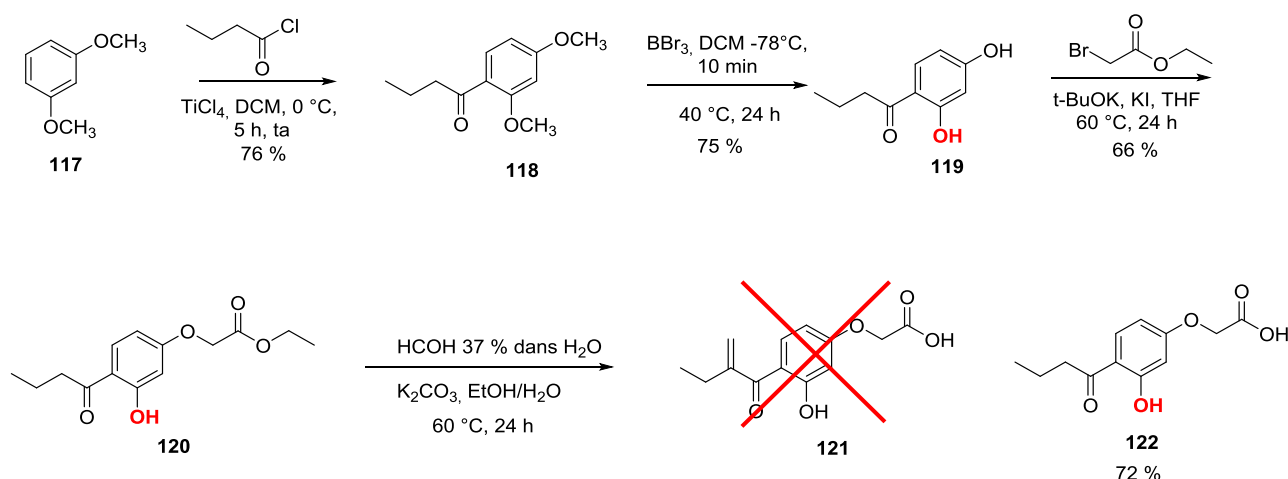


Schéma 54

Nous avons donc décidé d'introduire un groupement protecteur. Plusieurs conditions, présentées dans le tableau suivant, ont alors été testées :

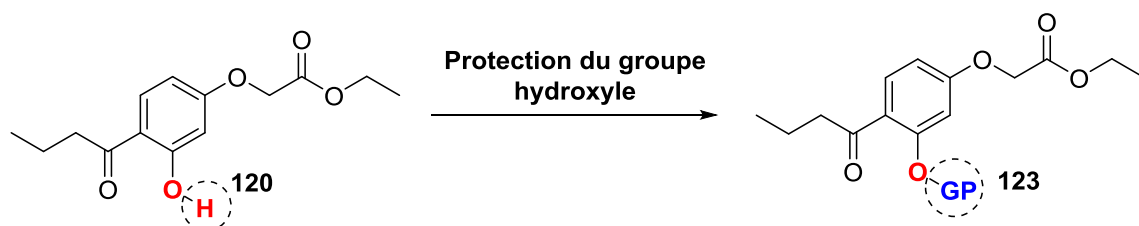


Tableau 31 : Optimisation des conditions de la réaction de protection du groupement hydroxyle sur le produit **120**

Références	Conditions	GP	Résultats
177	TBDMSCl (1,2éq), NEt ₃ ou imidazole (1.5éq), DCM (anhydre), Ta-> reflux, 24h	TBDMS	Produit de départ
178	TIPSCl (1.2éq), (IPr) ₂ NH (2.2éq), DMAP (0.2éq), DCM (anhydre), Ta, 24h	TIPS	Produit de départ
179	DHP (2éq), PPTS (0.25éq), THF (anhydre), Ta, 24h	THP	Produit de départ
180	TBDMSCl (1.3éq), NaH (2éq), THF (anhydre), Ta, 24h	TBDMS	Produit de départ

Nous avons utilisé différentes sources de groupements protecteurs à savoir : chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMSCl), chlorure de triisopropylsilyle (TIPSCl) ou dihydropyran (DHP) ainsi que différentes bases notamment triéthylamine (NEt₃), imidazole, diisopropylamine ((IPr)₂NH) ou hydrure de sodium (NaH) (*tableau 31*).

Malgré nos efforts pour protéger le groupement hydroxyle, seul le produit de départ **120** est isolé. Nous avons donc envisagé de suivre une seconde voie de synthèse commençant par la réaction de crotonisation. Le composé **123** est synthétisé selon le protocole précédemment mis en œuvre avec un rendement de 44 %, ce qui est acceptable pour ce type de réactions (*schéma 55*).

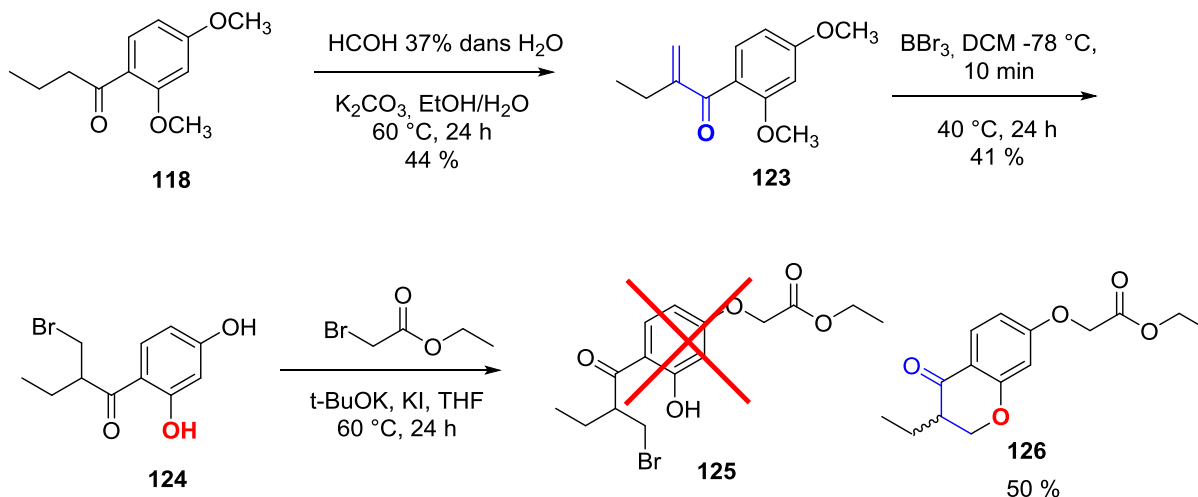


Schéma55

¹⁷⁷ Minassi, A., Giana, A., Ech-Chahad, A. & Appendino, G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2267-2270.

¹⁷⁸ Shaikh, A. & Varvounis G. *Org Lett.* **2014**, 16, 1478-1481.

¹⁷⁹ Won, S.-J., Liu, C.-T., Tsao, L.-T., Weng, J.-R., Ko, H.-H., Wang, J.-P. & Lin, C.-N. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 103-112.

¹⁸⁰ Voutyritsa, E., Theodorou, A. & Kokotos, C. G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5708-5713.

Malheureusement, l'action du tribromure de bore sur le composé **123** dans le dichlorométhane à 40 °C ne génère pas le composé attendu mais donne lieu à l'addition de l'acide bromhydrique (HBr) sur la double liaison. Une substitution nucléophile sélective de type Williamson a été tentée en présence d'une base en quantité stœchiométrique pour conduire au composé **125**, mais malheureusement une réaction secondaire de cyclisation intramoléculaire est observée, ce qui conduit au composé **126** avec un rendement de 50 %.

Pour expliquer la formation du composé **126**, nous avons proposé le mécanisme ci-dessous (figure 66).

Deux réactions compétitives sont possibles soit une réaction intermoléculaire, qui va permettre d'introduire le motif ester, soit une réaction intramoléculaire qui va se solder par une séquence de cyclisation conduisant à un cycle à six atomes.

La première étape consiste en une réaction de déprotonation du groupement hydroxyle en position 1 du composé **124** par le *tert*-butylate de potassium, suivi de la substitution nucléophile de l'atome de brome du bromoéthanoate d'éthyle.

La deuxième étape est similaire à l'étape précédente, sauf que la déprotonation se fait cette fois en position 3 du composé **124**, accompagnée par une réaction intramoléculaire qui permet d'obtenir le composé **126**.

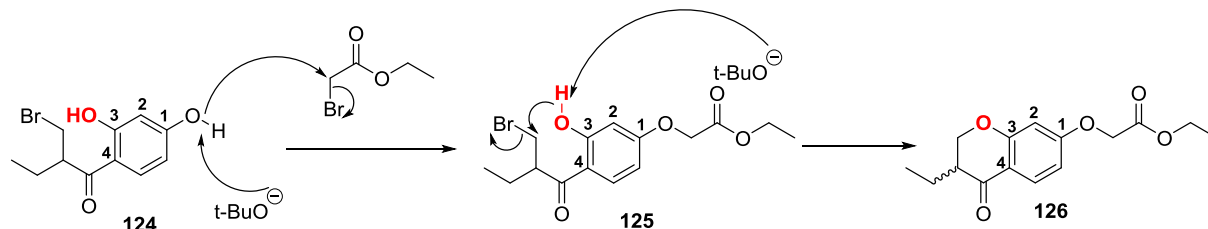


Figure 66 : Mécanisme de formation du composé **126**

D'autres conditions de déméthylation ont alors été testées en utilisant le chlorure d'aluminium dans le dichlorométhane anhydre. Ces conditions ont permis la synthèse du composé **127** avec un rendement de 78 %. La réaction de substitution nucléophile de type S_N2 a été ensuite mise au point en présence de l'acide 2-iodo éthanoïque dans le but de préparer la molécule cible. Cependant, il n'a pas été possible d'isoler le produit désiré même si nous avons augmenté la quantité du *tert*-butylate de potassium jusqu'à 3 équivalents. Il est possible que l'hydrogène labile de la fonction acide carboxylique empêche la déprotonation du phénol.

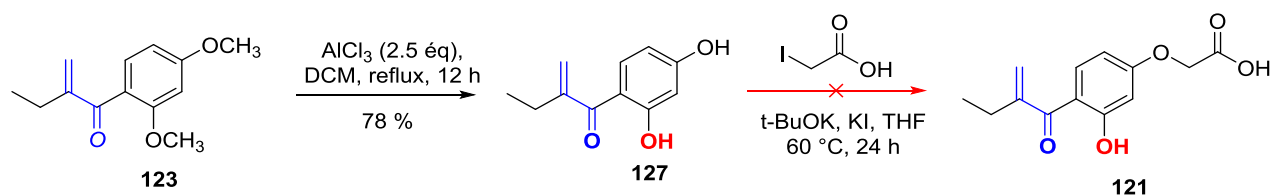


Schéma 56

En remplaçant la fonction acide par un groupement ester, le composé **128** est isolé avec un rendement de 60 % par réaction de type S_N2 en présence du 2-bromo éthanoate d'éthyle comme réactif et du *tert*-butylate de potassium comme base. Finalement, une dernière étape de saponification est nécessaire pour obtenir la molécule cible **121**. Malheureusement, nous n'avons pas obtenu le composé désiré car la réaction parasite de cyclisation intramoléculaire s'avère encore une fois plus favorable conduisant à deux dérivés de tétrahydropyranone, l'un saponifié **129** et l'autre non **126**.

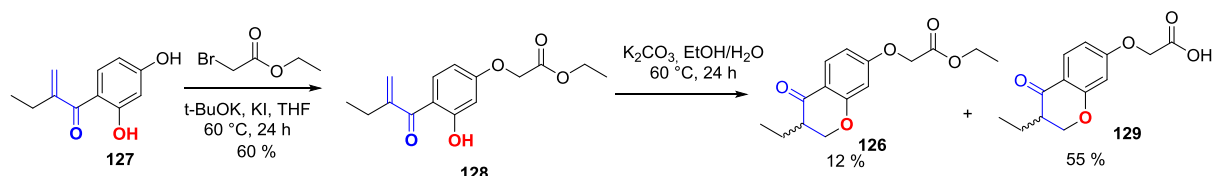


Schéma 57

Nous avons alors décidé d'utiliser une autre voie de synthèse permettant de libérer la fonction acide en condition acide et non en condition basique. Pour ce faire, nous avons envisagé la synthèse de l'ester de *tert*-butyle facilement hydrolysable par du TFA. Le composé **130** est isolé avec un rendement de 63 % en utilisant la procédure précédemment mise en œuvre. Finalement, la fonction ester est transformée avec succès en acide carboxylique à l'aide de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 12 heures.

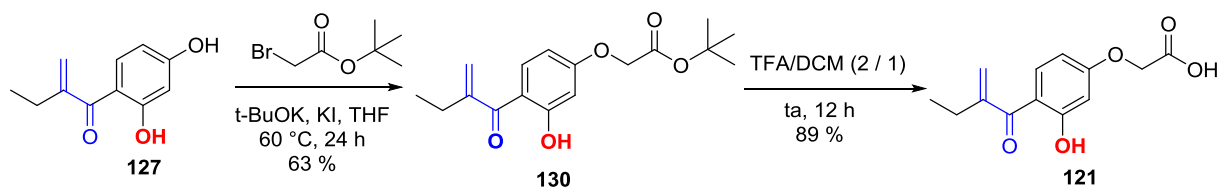


Schéma 58

La molécule cible **121** a été caractérisée par RMN (^1H , ^{13}C) et confirmée par HRMS. La RMN ^1H a indiqué la présence des signaux à 12,58 ppm et 10,72 ppm pouvant respectivement correspondre au proton de la fonction hydroxyle et celui de la fonction acide carboxylique.

Le proton porté par le groupement hydroxyle est très déblindé vers 12,58 ppm en raison de l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire (figure 67).

Sur le spectre RMN ^{13}C du composé **121** nous notons en particulier la présence des signaux caractéristiques suivants : un signal vers 202 ppm caractéristique du carbone cétonique ($\text{C}=\text{O}$), un signal vers 173 ppm attribuable au carbone du carboxyle (COOH). Comme exemple représentatif nous donnons ci-après le spectre RMN ^{13}C du composé **121** (figure 68).

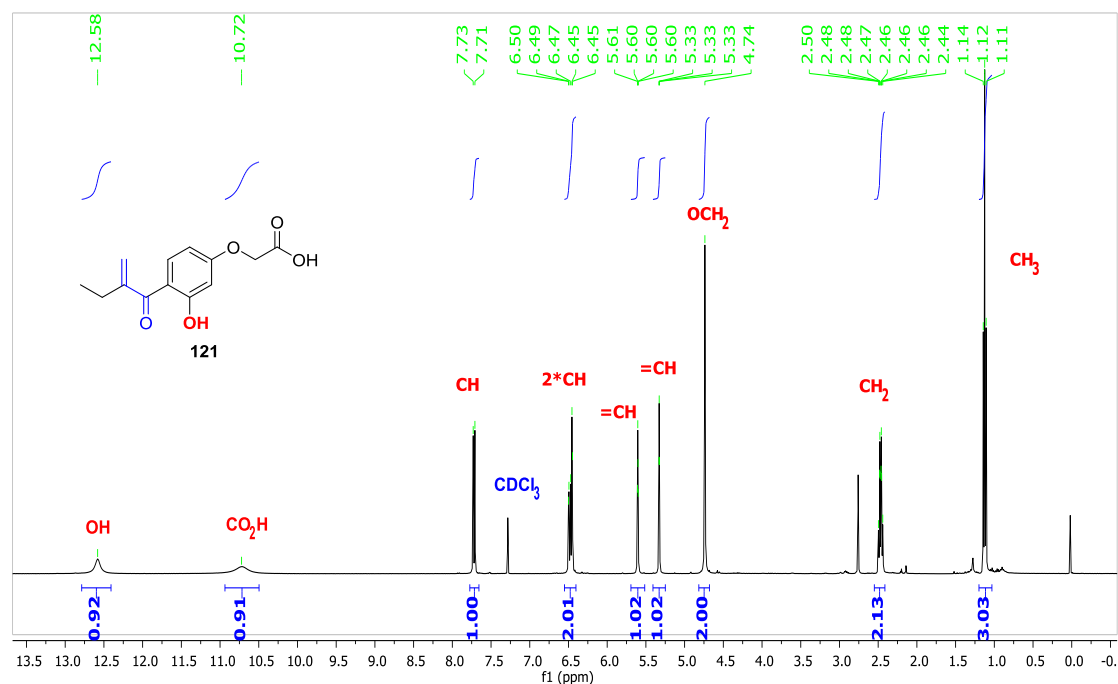


Figure 67 : Spectre RMN- ^1H du composé **121** enregistré dans le CDCl_3 .

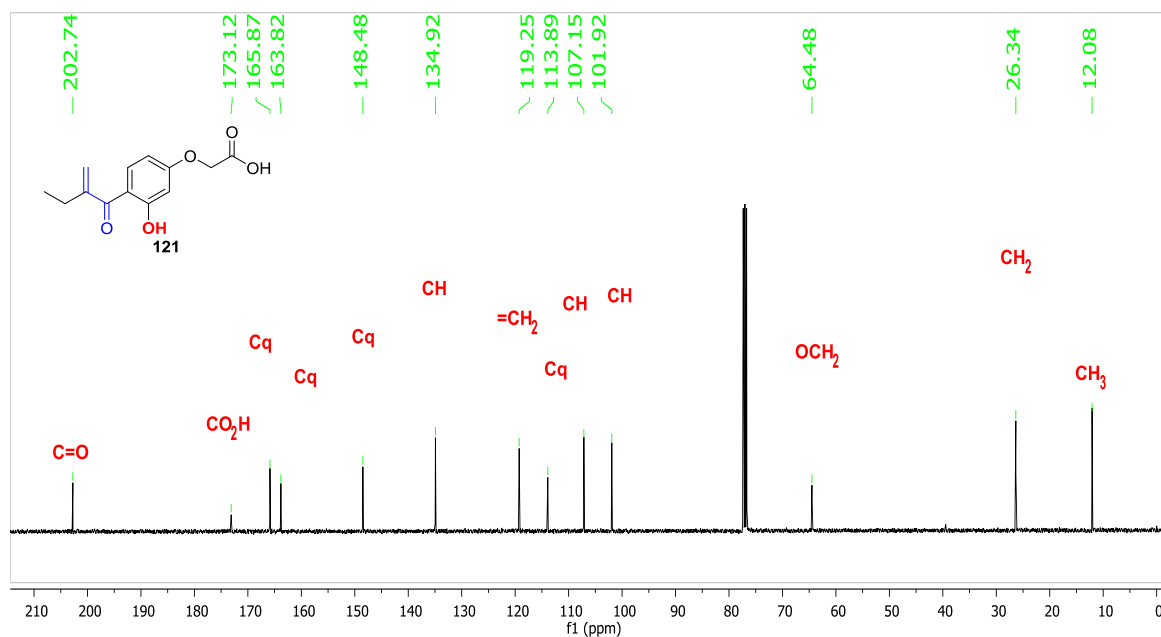


Figure 68 : Spectre RMN- ^{13}C du composé **121** enregistré dans le CDCl_3 .

III. Synthèse d'analogues du composé 121 modifiés au niveau de la partie acide carboxylique

Après avoir mis au point la synthèse du composé 121, nous nous sommes intéressés, dans un deuxième temps, à réaliser la modification de la partie acide carboxylique de ce dernier par une fonction amide dans le but d'étudier l'effet de cette modification sur l'activité antiproliférative.

Nous avons utilisé le composé 121 comme produit de départ, la butanamine comme réactif en présence d'agents de couplage EDC/HOBt dans le *N,N*-diméthylformamide à température ambiante pendant 24 heures. Malheureusement, cette méthodologie n'a pas permis d'accéder au dérivé souhaité 131, puisque seul l'acide initial 121 est récupéré (schéma 59).

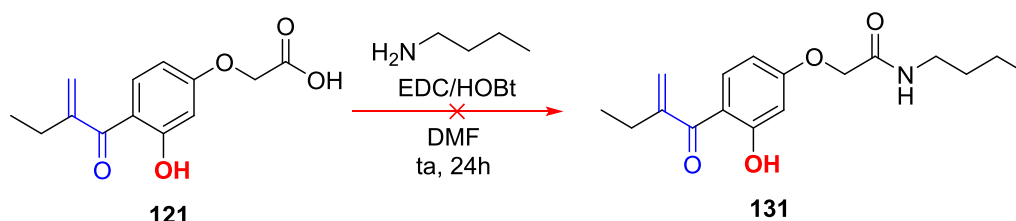


Schéma 59

Compte tenu de ce résultat décevant, nous avons alors essayé d'autres stratégies de synthèse. La première étape consiste à transformer la fonction ester du composé 120 en fonction acide carboxylique en présence de carbonate de potassium comme base dans un mélange de solvant (EtOH/H₂O) à 60 °C. Nous avons alors essayé d'introduire la fonction amide avant la réaction de crotonisation. Pour cela, nous sommes repartis de l'acide 122 isolé avec un très bon rendement de 95 %, puis l'avons engagé dans un couplage peptidique en présence d'agents d'activation pour aboutir à l'amide 132 avec un rendement de 89 %. La dernière étape est une réaction de crotonisation qui n'a malheureusement pas conduit au composé souhaité 131.

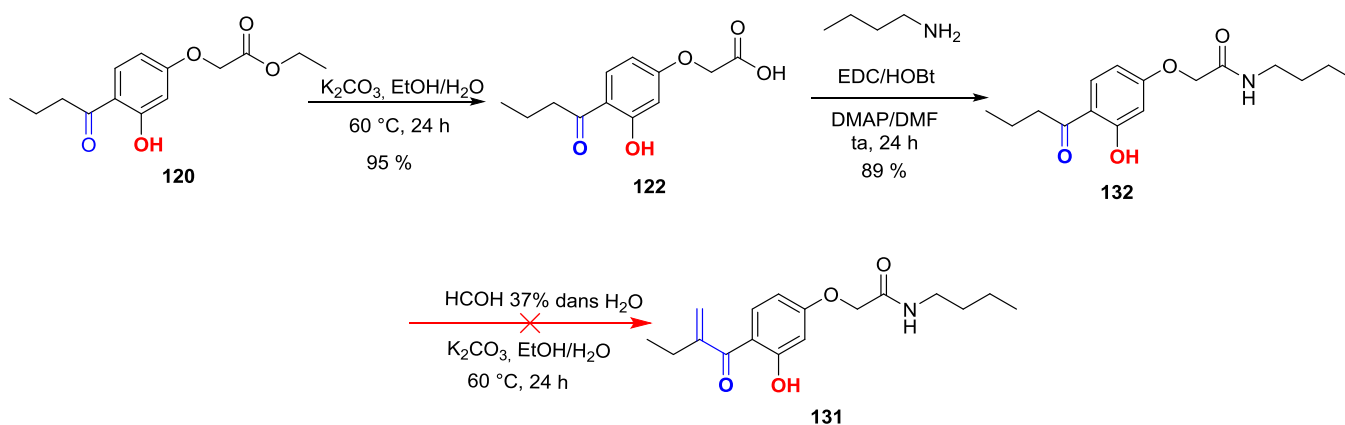


Schéma 60

Finalement la molécule **131** désirée a pu être obtenue grâce à une réaction entre les composés **127** et **134**. Le composé **134** a été préparé à partir de la butanamine **133** par action sur le bromure de bromoacétyle en présence de carbonate de potassium dans un mélange dichlorométhane/eau à température ambiante. Une substitution nucléophile, sur le carbone en α de l'amide, au moyen du composé **127**, précédemment préparé en quatre étapes à partir du diméthoxybenzène **117**, permet au sein du tétrahydrofur d'accéder avec un rendement de 56 % à la molécule cible **131**.

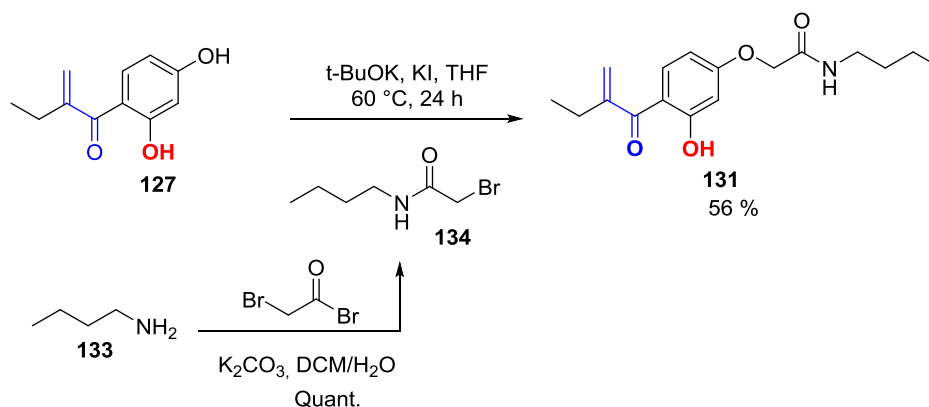
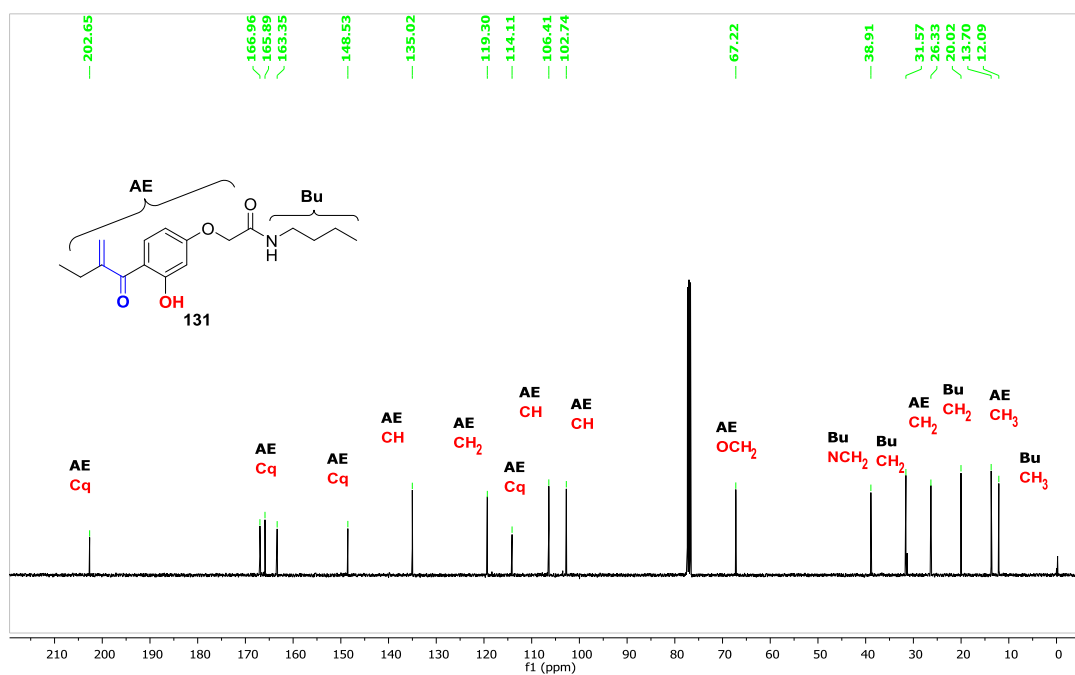
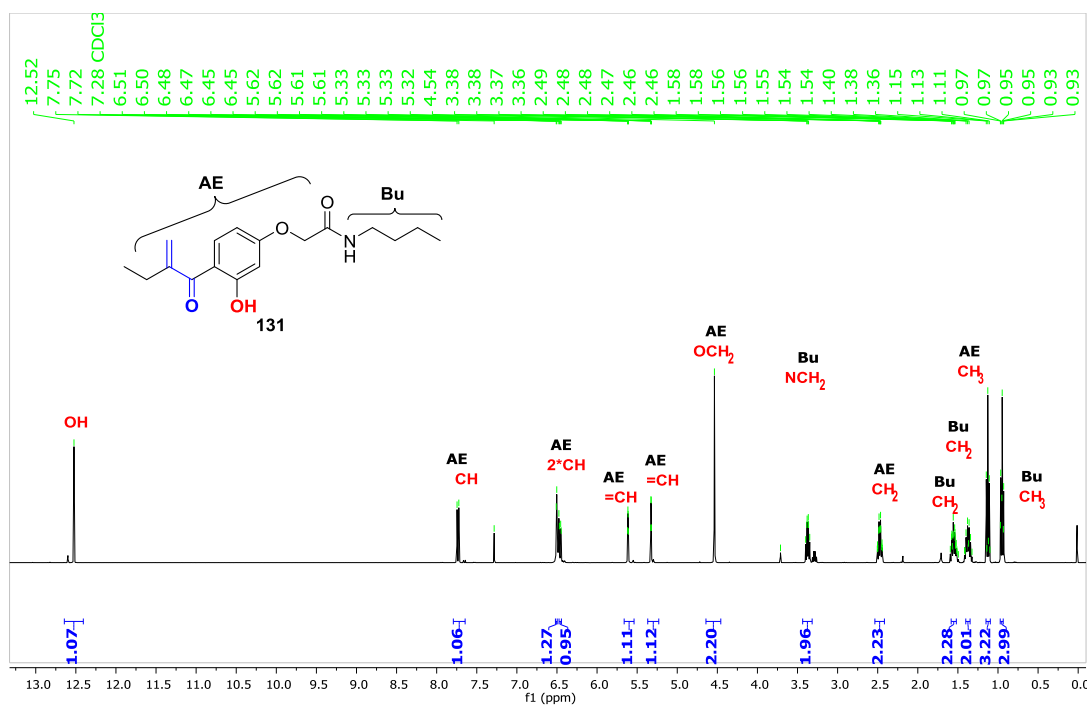


Schéma 61

La molécule finale **131** a été caractérisée par les techniques spectroscopiques classiques à savoir ; RMN, IR et HRMS.

Le spectre RMN ^1H a montré la disparition du signal à 10,72 ppm attribué au proton de la fonction acide carboxylique et l'apparition des signaux à 3,38 ppm, 1,54 ppm, 1,38 ppm et 0,95 ppm correspondants à la chaîne aliphatique de la butanamine **133** (figure 69). De plus, la RMN ^{13}C indique la présence de quatre signaux indiquant les carbones de la butanamine à 31,58 ppm, 26,33 ppm, 20,02 ppm et 13,70 ppm (figure 70).



Nous avons également préparé le composé **135** à l'aide d'agent d'activation (EDC/HOBt) avec un rendement de 72 %. A noter que ce dernier a été élaboré dans le but d'étudier et de comparer l'effet de la substitution du chlore par un hydroxyle sur les activités antiprolifératives des deux composés **131** et **135**.

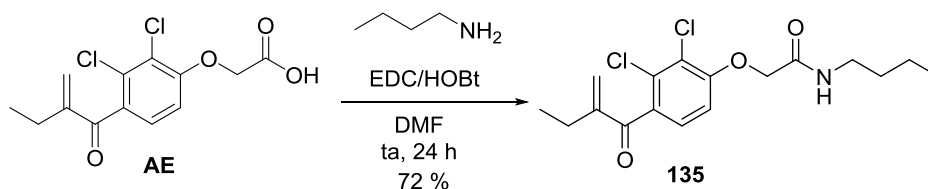


Schéma 62

Une autre étude entrepris selon le principe ci-dessus consiste à comparer l'effet de la substitution du chlore du composé **104** (chapitre 3) par un hydroxyle sur l'activité antiproliférative.

Le composé **136** est synthétisé en cinq étapes à partir du 1,3-diméthoxybenzène **117** commercial. La préparation du composé **127** a déjà été discutée précédemment dans le cadre de ce quatrième chapitre. Ce dernier a subi une réaction de substitution nucléophile (S_N2) pour obtenir le composé souhaité **136** avec un rendement de 41 %.

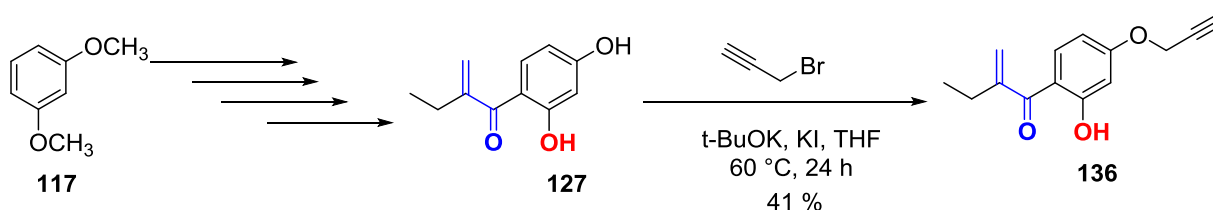


Schéma 63

La RMN ^1H a confirmé la structure de la molécule finale **136** par la présence des signaux à 4,77 ppm et 2,59 ppm correspondants aux protons du motif propargyle (*figure 71*). Ce motif a été confirmé par la RMN ^{13}C -*Jmod*, qui montre l'apparition des signaux à 76,3 ppm, 55,94 ppm et 26,39 ppm (*figure 72*). La technique de la spectroscopie infrarouge a indiqué, pour le composé **136**, la présence d'une bande à 2122 cm^{-1} correspondant à la triple liaison (*figure 73*).

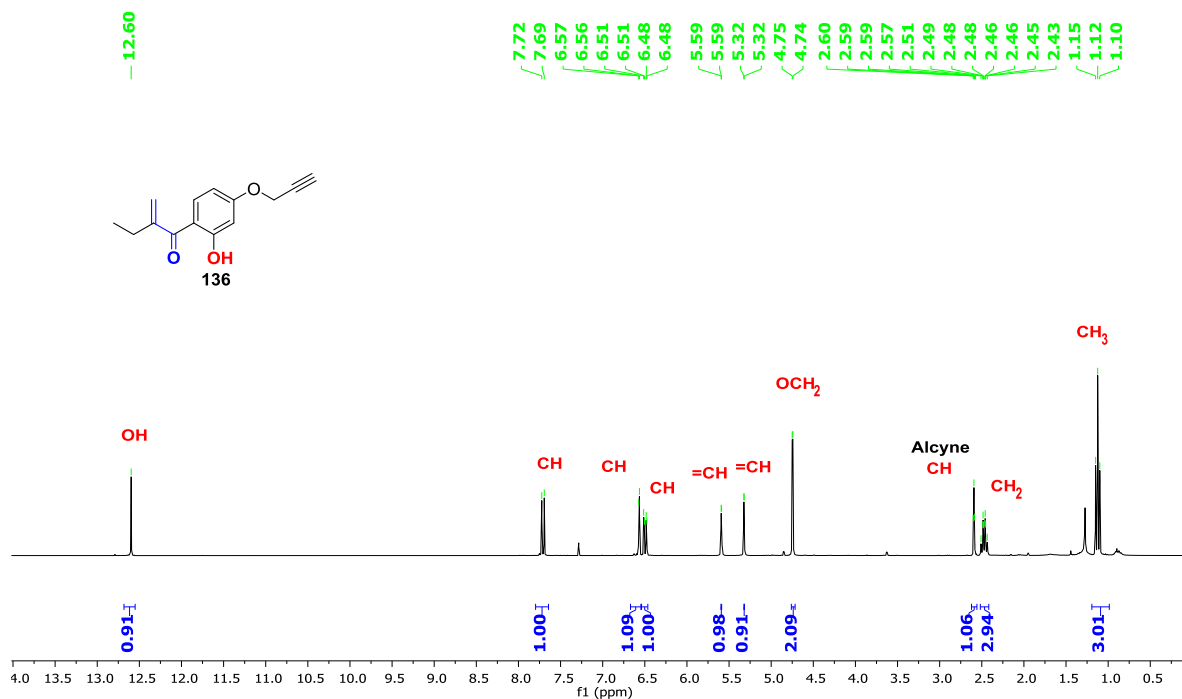


Figure 71 : Spectre RMN- ^1H du composé **136** enregistré dans le CDCl₃.

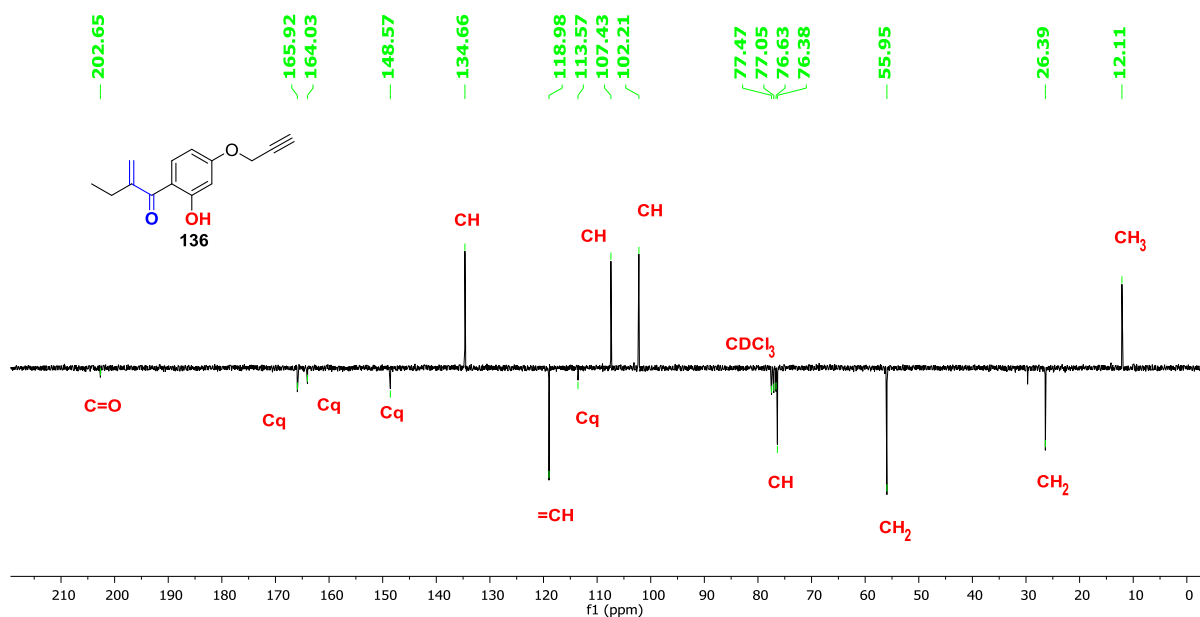


Figure 72 : Spectre RMN- ^{13}C -Jmod du composé **136** enregistré dans le CDCl₃.

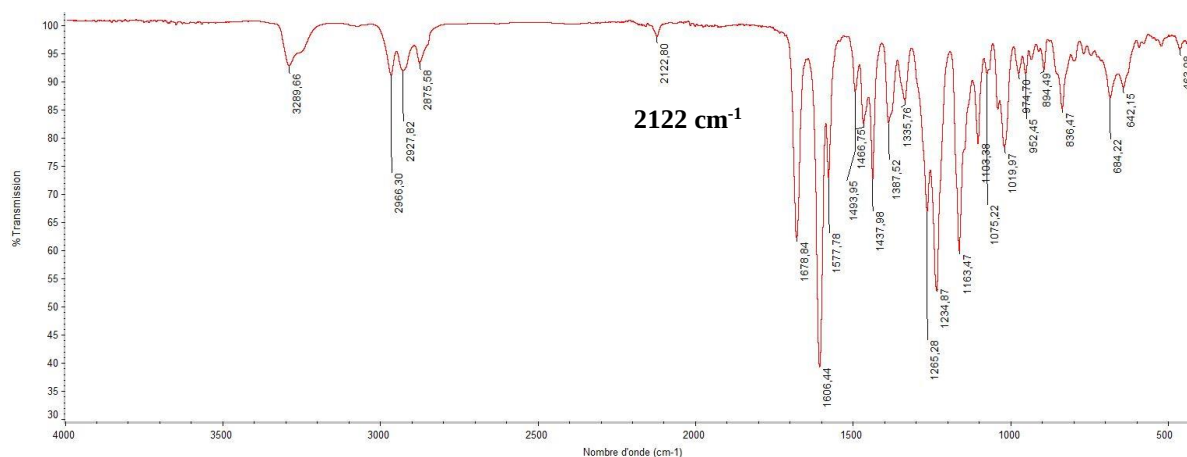


Figure 73 : Spectre IR du composé 136.

IV. Conclusion

Au fil de ce chapitre, nous avons développé une nouvelle méthodologie de synthèse permettant d'obtenir en cinq étapes l'analogue de l'AE 121 hydroxylé en position 3. Nous avons préparé également d'autres analogues de l'AE en modifiant les deux parties A et B: La fonction acide carboxylique et le cycle aromatique et ce, dans le but d'étudier l'effet de ces modifications sur l'activité antiproliférative.

V. Evaluation biologique des nouveaux analogues de l'AE synthétisés

V.1 Activité antiproliférative des analogues de l'AE synthétisés

De nouveaux analogues de l'AE ont donc été synthétisés en apportant des modifications sur la partie acide carboxylique et sur la partie aromatique de l'AE dans le but d'augmenter le caractère accepteur de Michael de la cétone α,β -insaturée (figure 74). Ces composés ont ensuite été testés *in vitro* afin d'évaluer l'effet antiprolifératif sur des lignées de cellules cancéreuses, notamment HL60. A noter que les composés ayant montré une meilleure activité ont été testés sur d'autres lignées cellulaires tumorales et non-tumorales.

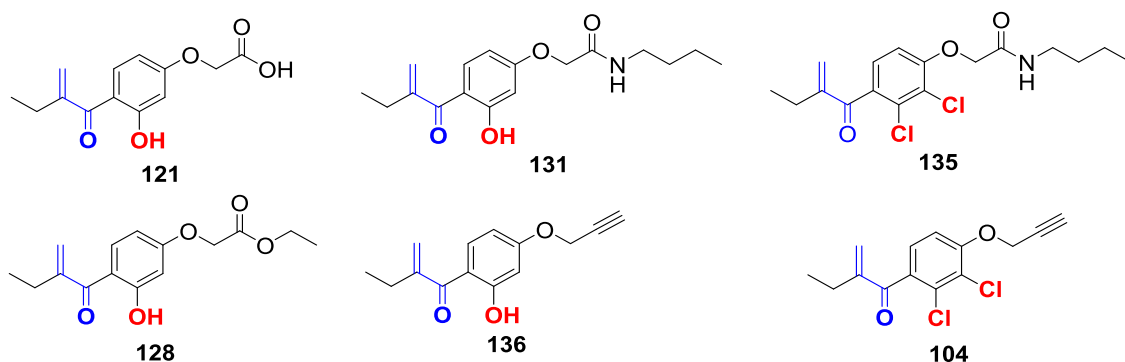


Figure 74 : Nouvelle famille de l'AE sélectionnées pour les tests l'activité antiproliférative

Les cinq composés ont été testés sur la lignée cellulaire cancéreuse HL60. Malheureusement, malgré les efforts que nous avons déployés pour synthétiser le composé **121**, cette molécule a montré une faible activité antiproliférative avec une valeur de l' $IC_{50} > 10 \mu M$, alors que le composé **128**, en l'occurrence l'ester éthylique correspondant, est beaucoup plus actif avec une valeur de l' $IC_{50} = 7,65 \mu M$. D'une manière surprenante, le composé **136** a présenté une activité très encourageante avec une valeur de l' $IC_{50} = 0,015 \mu M$ et ce, malgré l'absence d'une fonction amide (tableau 32). Par conséquent, nous pouvons confirmer que l'activation du groupement carbonyle α,β -insaturé, va engendrer une augmentation de l'activité antiproliférative.

Tableau 32 : Activités antiprolifératives vis-à-vis des lignées cellulaires cancéreuses (HL60) à 1 μ M

Les composés	<u>AE</u>	<u>121</u>	<u>128</u>	<u>131</u>	<u>135</u>	<u>136</u>	<u>104</u>
IC ₅₀ (HL60) (μ M)	Inactif	>10	7,65 $\pm$ 1,40	1,70 $\pm$ 0,52	Inactif	0,015 $\pm$0,006	0,58 $\pm$ 0,04

Pour étudier l'effet du groupement hydroxyle sur l'activité antiproliférative, nous avons synthétisé les composés 131 et 135 puis nous les avons testés sur HL60. Nous avons alors remarqué que le composé dichloré 135 est inactif. Par contre une fois les atomes de chlores sont remplacés par un groupement hydroxyle, cas du composé phénolique 131, ce dernier dérivé révèle une activité intéressante avec une valeur de l'IC₅₀= 1,7 μ M. Nous avons remarqué la même tendance pour les deux composés 136 et 104 avec des valeurs des IC₅₀ de 0,015 μ M et 0,58 μ M. Comme précédemment, la substitution des atomes de chlores par des groupements hydroxyles se traduit par des activités nettement améliorées. Dans le cas de l'AE, comparé avec le composé 121, nous n'avons malheureusement pas remarqué cette amélioration, la présence de la fonction acide n'est probablement pas innocente et doit jouer sur la pénétration cellulaire lors des tests.

Les deux composés 131 et 136, sélectionnés sur la base des résultats enregistrés, ont été testés sur d'autres lignées cellulaires tumorales et non-tumorales (*tableau 33*). A noter que, dans le cas des cellules A549 et MCF7, le composé 136 s'est avéré plus actif tant par rapport au composé 131 que par rapport à la doxorubicine, utilisée comme référence, avec des valeurs des IC₅₀ de 41,2 nM et 61,5 nM, respectivement. Nous avons également remarqué dans le cas des cellules PC3 et U87 que le composé 136 est plus actif que le composé 131 mais moins actif que la doxorubicine avec des valeurs des IC₅₀ respectivement de 68,7 nM et 369 nM. Inversement, nous avons observé dans le cas du HCT116 que le composé 131 est plus actif que le composé 136 mais tous les deux sont moins actifs que la doxorubicine avec des valeurs des IC₅₀ de 920 nM et 1260 nM, respectivement.

Tableau 33 : Activité antiproliférative des composés **131** et **136** sur un panel de lignées cellulaires.

Composés Lignées cellulaires	131	136	Doxorubicine
IC ₅₀ HL60 (nM)	170±52	15 ± 6	10 ±1
IC ₅₀ A549 (nM)	285± 67,8	41,2± 1,88	56,6 ±0,84
IC ₅₀ MCF7 (nM)	528± 16,9	61,5± 0,9	120 ±9
IC ₅₀ PC3 (nM)	485± 20,9	68,7± 3,7	2,09 ±0,03
IC ₅₀ U87 (nM)	1610± 355	369± 50,1	99,6 ±2,34
IC ₅₀ SKOV3 (nM)	1510± 363	138± 53,8	inactif
IC ₅₀ HCT116 (nM)	920± 20	1260± 80	90 ±3
IC ₅₀ MRC5 (nM)	850± 110	350± 40	39,88 ±1.22
LogP ^a	3,44	2,67	1,27

^a Lipophilie, coefficient de partage

V.2 Etude de la sélectivité des meilleurs composés vis-à-vis des lignés cancéreuses

Les résultats du tableau 30 montrent que le composé **136** présente une sélectivité remarquable avec une valeur d'IS=23.33 pour HL60 par rapport aux cellules saines MRC5. Malheureusement le composé **131** est moins sélectif.

Tableau 34 : Index de sélectivité (IS) de composés **131**, **136** et de la doxorubicine

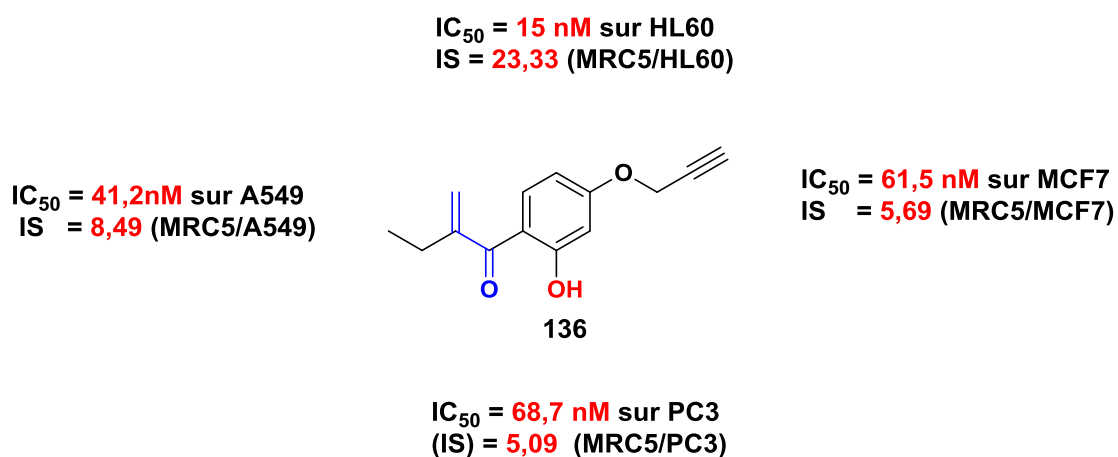
Composés Indices de sélectivités	<u>131</u>	<u>136</u>	Doxorubicine
IS (MRC5/ HL60)	0,50	23,33	3,98
IS (MRC5/A549)	2,98	8,49	0,70
IS (MRC5/MCF7)	1,60	5,69	0,33
IS (MRC5/PC3)	1,75	5,09	19,08
IS (MRC5/U87)	0,52	0,94	0,40
IS (MRC5/ SKOV3)	0,56	2,53	non déterminé
IS (MRC5/HCT116)	0,93	0,27	0,44

V.3 Conclusion

Pour conclure, l'activité antiproliférative des analogues de l'**AE** a été améliorée par la modification des deux parties que sont l'acide carboxylique et le noyau aromatique de l'**AE**.

Ces composés semblent avoir une activité biologique plus intéressante que celle évaluée précédemment portant des groupements sulfonamides, urée, thiourée et triazoles. Cependant, de point de vue sélectivité, les **AE**-triazoles restent plus prometteurs et performants.

Les résultats montrent clairement que le composé **136** est le composé le plus actif sur les quatre cellules cancéreuses HL60, A549, PC3 et MCF7 avec des valeurs des IC_{50} de 15 nM, 41,2 nM, 68,7 et 61,5 nM, respectivement. Ce composé présente également une sélectivité intéressante sur HL60 et modérée sur les trois autres cellules cancéreuses (A549, PC3 et MCF7).



Conclusion Générale et Perspectives

Les objectifs fixés dans le cadre de cette thèse concernaient la conception de bibliothèques de dérivés de l'**AE** afin de définir de nouvelles familles d'antitumoraux.

Pour chacune de ces familles de molécules, les stratégies de fonctionnalisation mises au point ont permis de générer des chimiothèques de produits dotés d'un large panel de structures.

D'un point de vue chimique, lors de la première partie, nous avons dans un premier temps, préparé une nouvelle famille dérivée de l'**AE**, possédant un motif sulfonamide et ce, par l'amidification de la fonction acide carboxylique de l'**AE**, au moyen d'aminosulfonamides préalablement synthétisées (schéma 64).

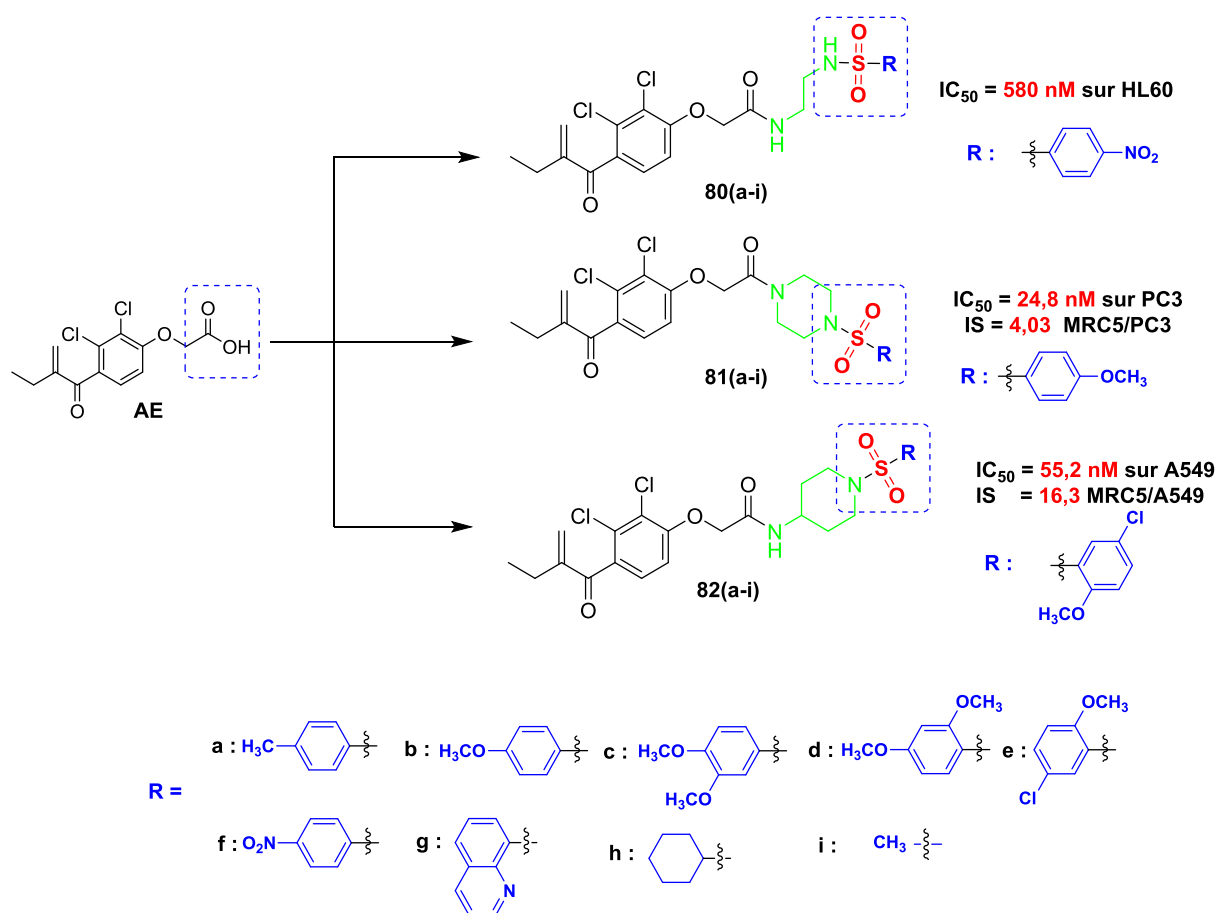


Schéma 64

Dans un second temps, nous avons accédé à des analogues de l'**AE** possédant des motifs urées ou thiourées via une réaction de couplage peptidique de l'**AE** avec des uréoamines ou thiouréoamines (schéma 65).

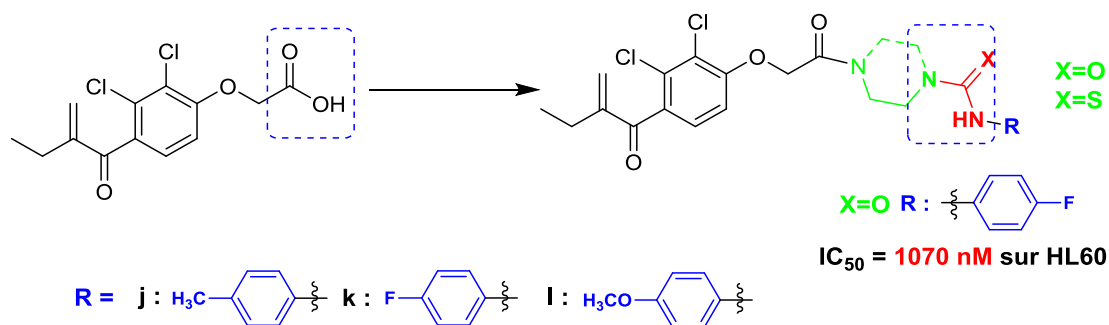


Schéma 65

Dans la même partie, nous avons envisagé d'insérer des motifs hétérocycliques portant une fonction amine primaire ou secondaire par amidification de la partie acide carboxylique de l'**AE**. L'un des analogues synthétisés a été choisi pour être complexé avec le ruthénium (II) ($[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cymène})\text{Cl}]_2\text{Cl}_2$) afin d'améliorer l'activité anticancéreuse (schéma 66).

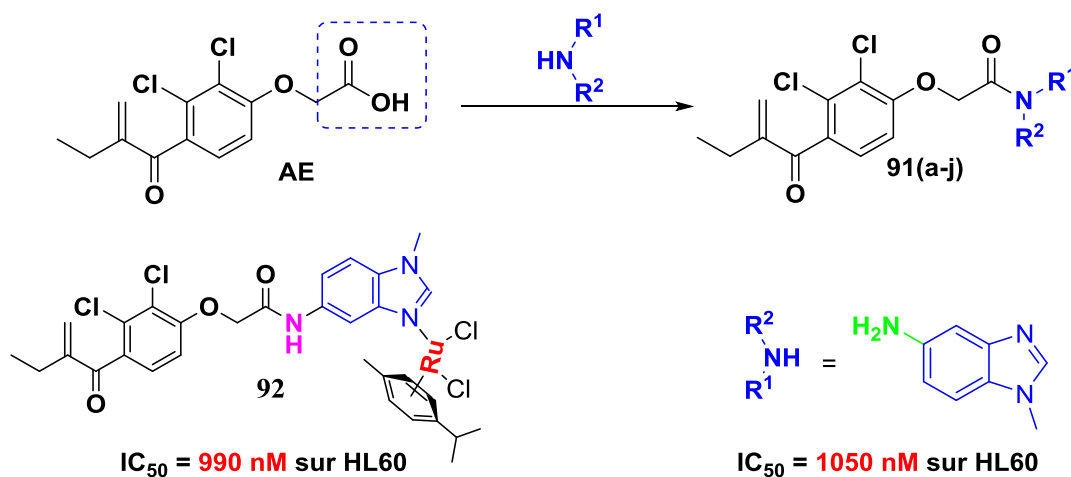


Schéma 66

Au cours de cette première partie, nous avons également préparé une nouvelle série de dérivés de l'**AE** contenant le motif 1,2,3-triazole, à l'aide d'une réaction de chimie click. Nous avons également mis en évidence le rôle joué par la fonction amide sur l'activité anticancéreuse via la synthèse en quatre étapes, d'une molécule, contenant toujours le motif triazole **105** mais dénuée de la fonction amide et ce, à partir du dichlorométhoxybenzène **101** (schéma 67).

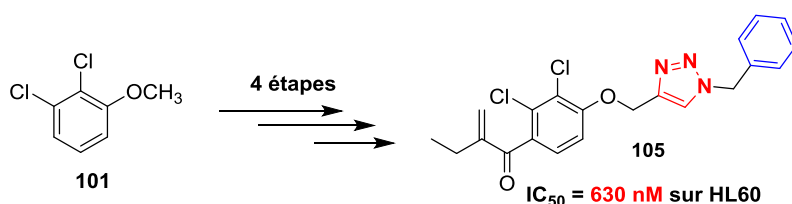
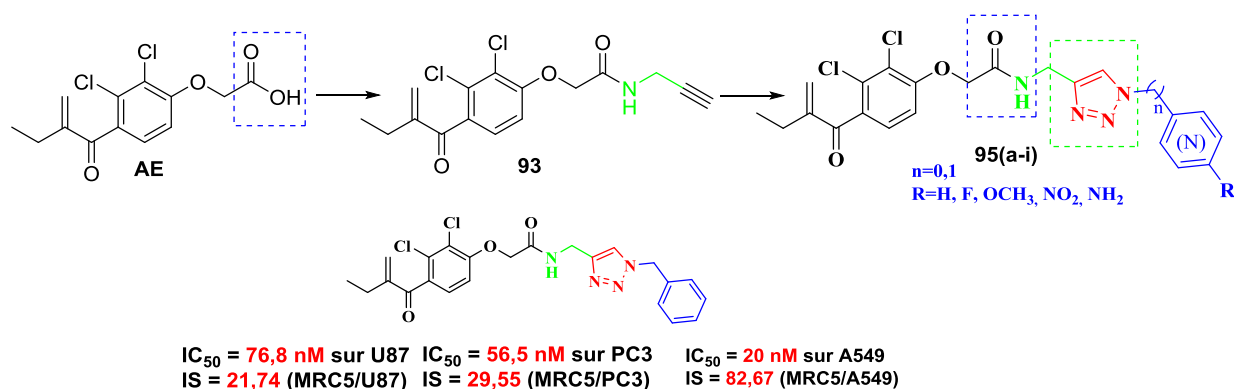


Schéma 67

Pour achever cette partie, nous avons élaboré de nouveaux analogues de l'**AE** cette fois fluorescents (**108** et **109**) à partir de la 2,3 dichloropyrazine en sept étapes de synthèse, ce travail poursuivi avait pour but de préparer des molécules qui permettent de réaliser des tests de fluorescence en milieu cellulaire (schéma 67).

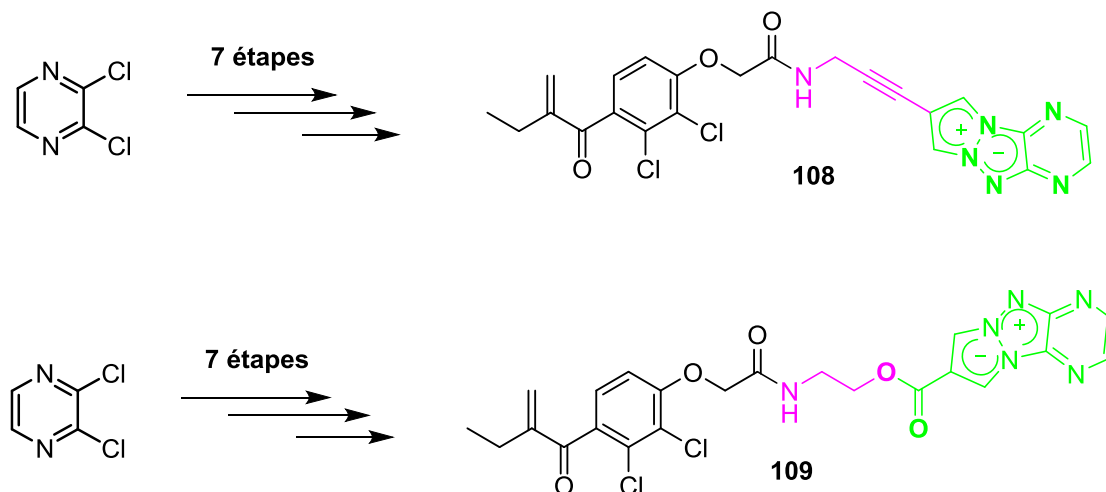


Schéma 68

Dans la deuxième partie, nous avons réussi à développer une synthèse, en cinq étapes, de l'analogue de l'**AE** **121** hydroxylé en position 3, cette séquence achevée au départ du 1,3-

diméthoxybenzene a permis de modifier la partie aromatique de l'**AE**, qui a pour but l'activation du carbonyle *via* une liaison hydrogène intramoléculaire (schéma 69).

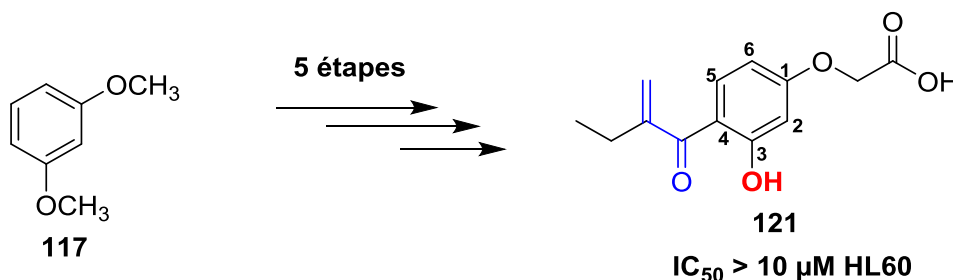


Schéma 69

Dans la troisième partie, nous avons préparé d'autres dérivés de l'**AE** par la modification des deux parties à savoir: la partie acide carboxylique et la partie aromatique. Des modifications toujours conduites pour étudier l'effet de ces nouveaux enchainements sur l'activité antiproliférative (schéma 70).

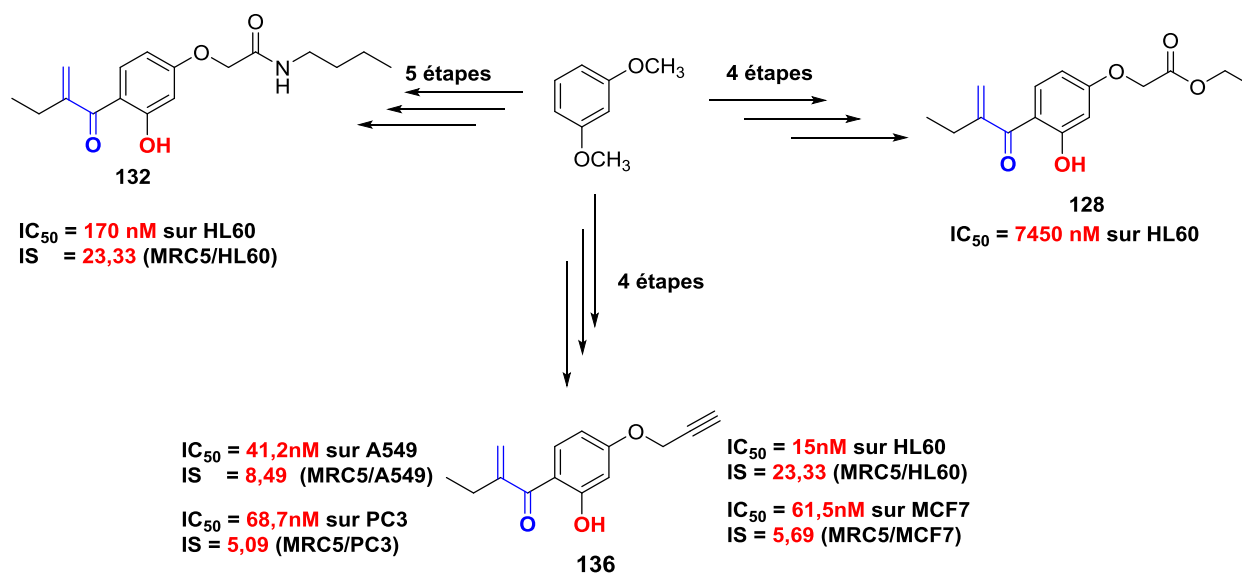


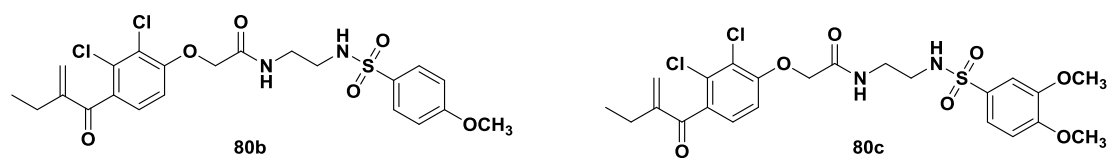
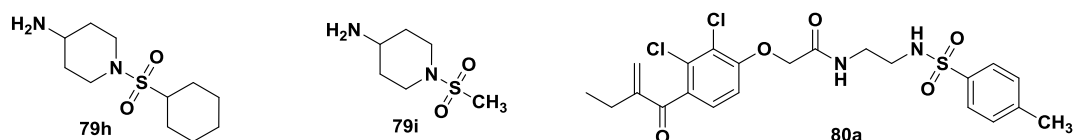
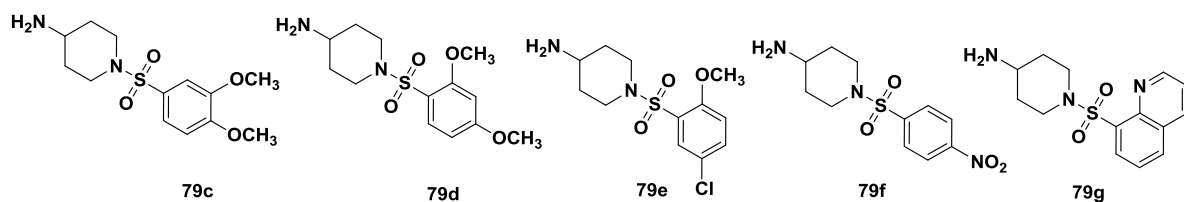
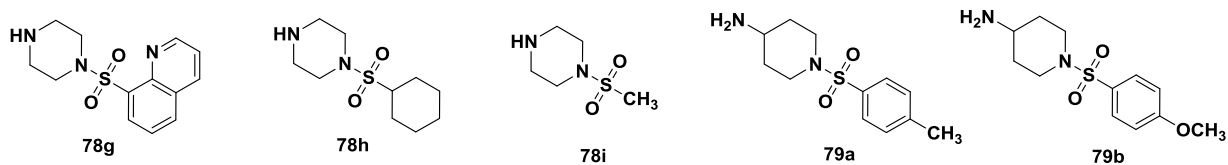
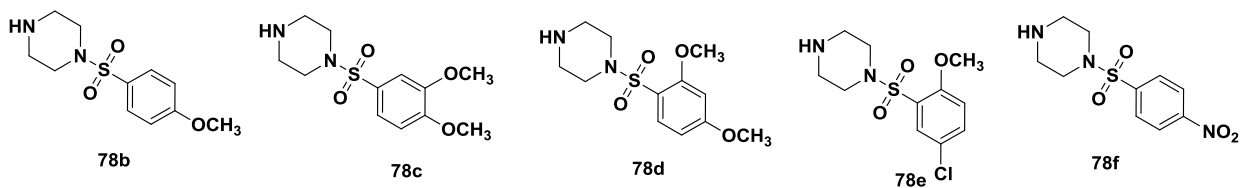
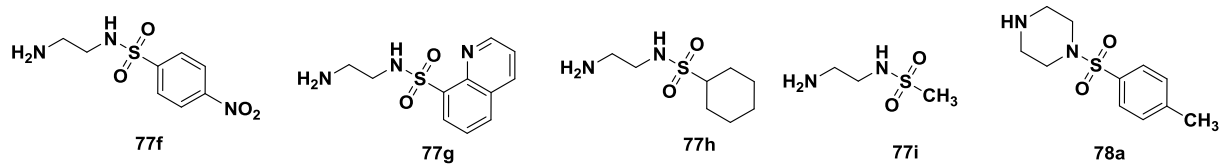
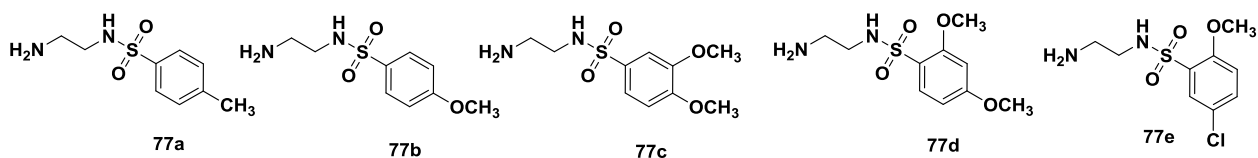
Schéma 70

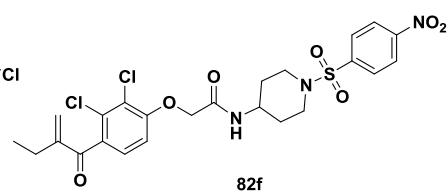
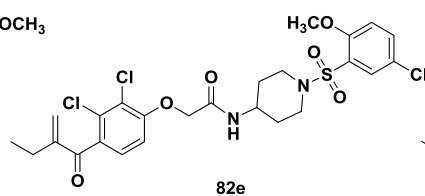
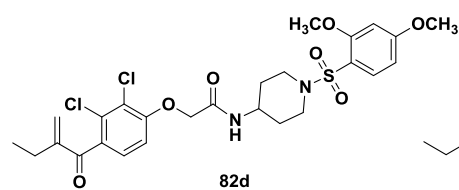
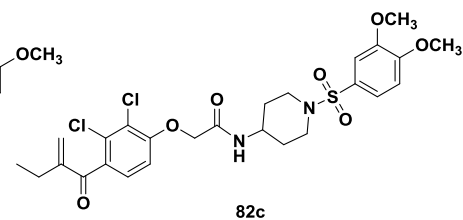
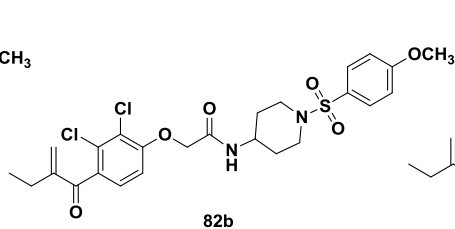
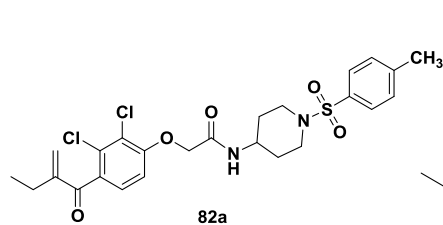
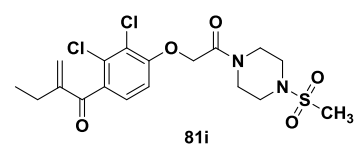
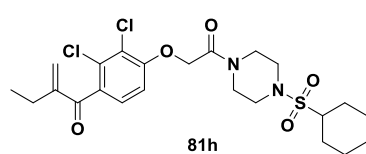
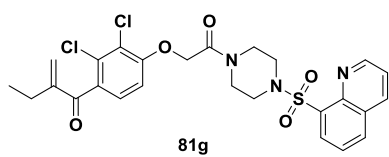
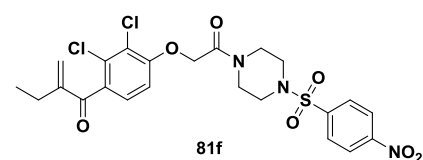
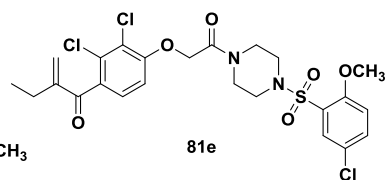
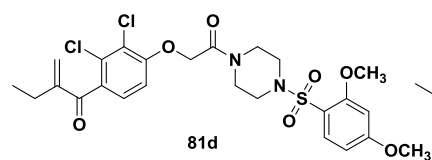
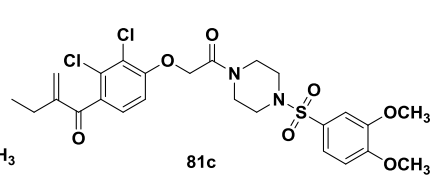
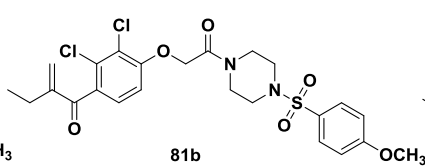
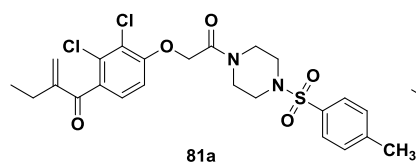
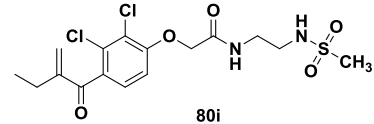
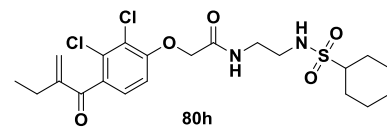
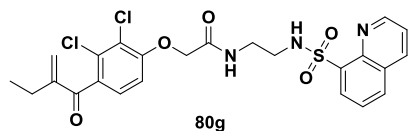
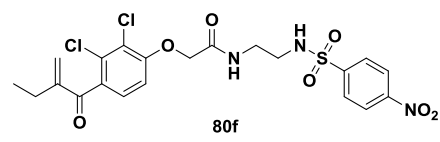
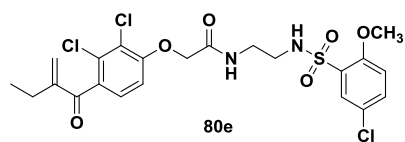
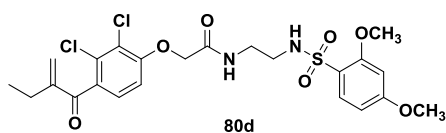
D'un point de vue pharmacologique, les résultats en notre possession montrent que la plupart des dérivés de l'**AE** préparés au cours de ce travail présentent des activités cytotoxiques significatives. Un grand nombre de molécules élaborées montrent des valeurs d' IC_{50} de l'ordre du micromolaire (μM), certaines s'avèrent posséder des activités de l'ordre du nanomolaire (nM), de surcroît, une plus faible toxicité vis-à-vis des cellules normales.

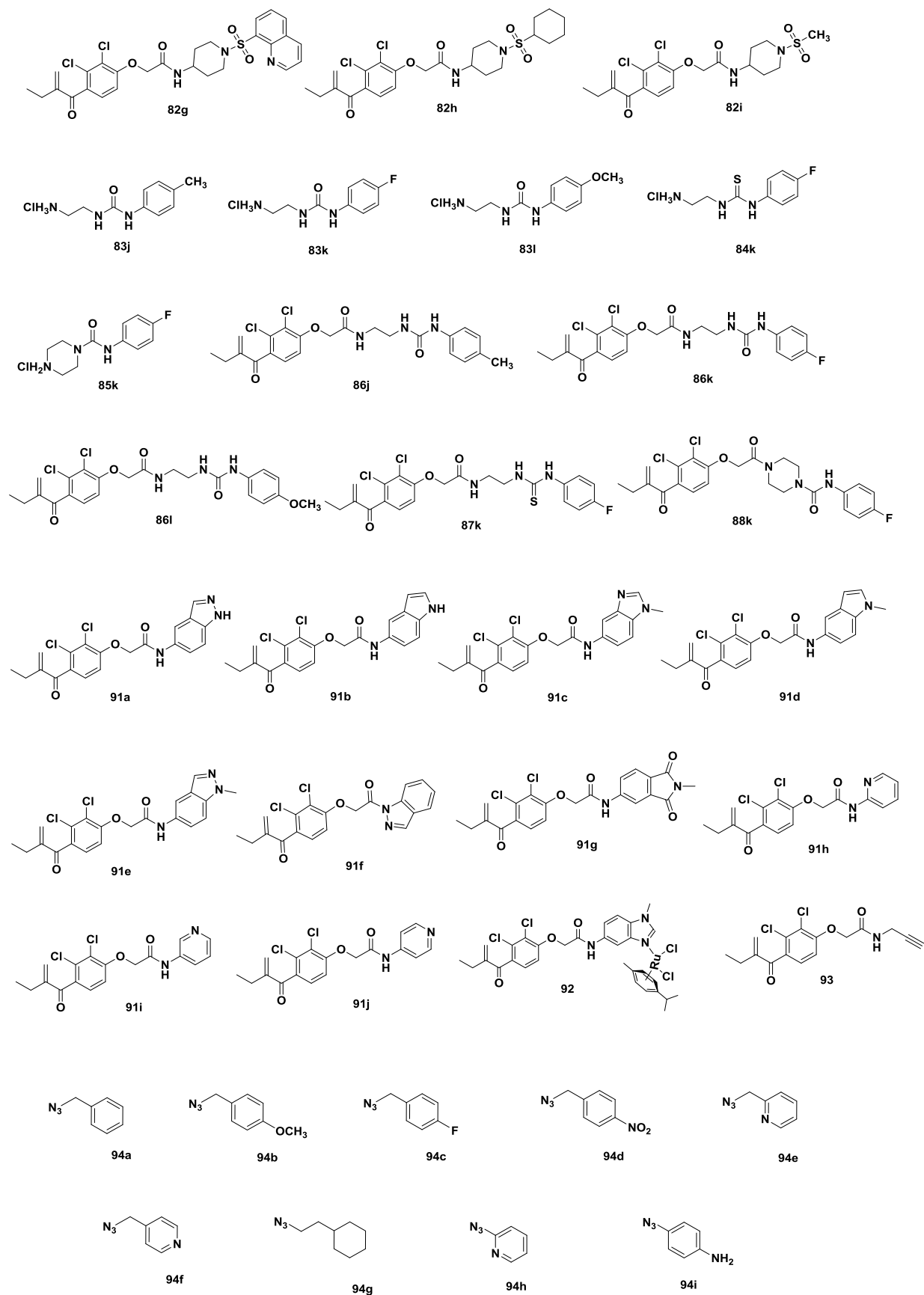
Une étude de relation structure-activité nous a permis de conclure que l'introduction sur la partie acide carboxylique de l'**AE** de différents motifs tels que sulfonamide, urée, thiourée, hétérocycle et triazole conduit à des activités antiprolifératives intéressantes à des concentrations de l'ordre du micromolaire (μM). Nous avons également remarqué dans quelques cas des activités antiprolifératives très intéressantes sur le HL60, puisque les valeurs de l' IC_{50} de l'ordre du nanomolaire (nM). Cette forte amélioration est le résultat de la modification simultanée des deux parties de l'**AE**, à savoir la partie acide carboxylique et la partie aromatique.

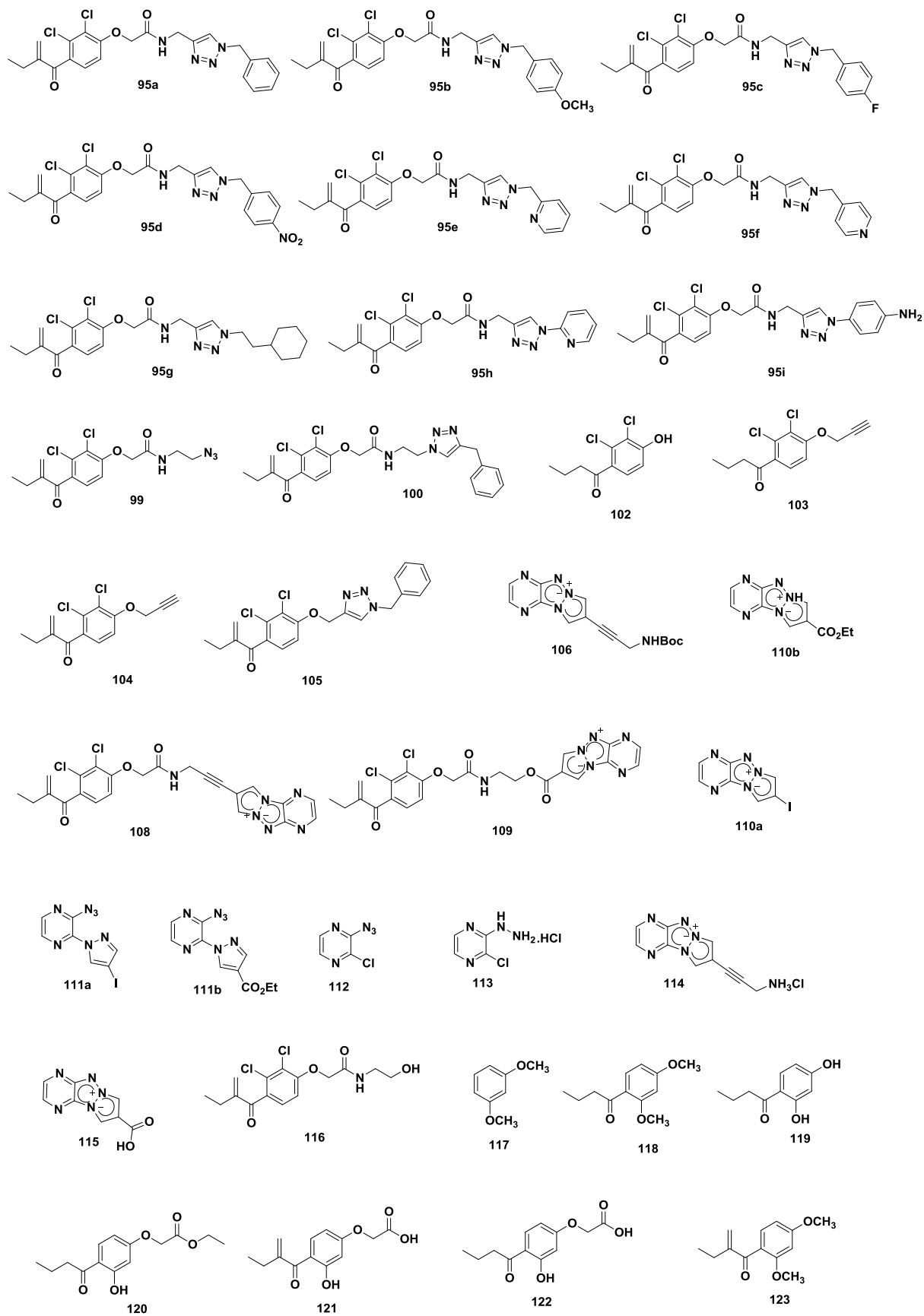
L'ensemble des résultats très encourageants obtenus laissent entrevoir de nombreuses perspectives. Nous proposerons de faire d'autres analogues de l'**AE** qui contiennent un groupement hydroxyle sur la partie aromatique de l'**AE** et bien sûr, en effectuant des modifications sur la partie carboxylique également, puisque ça été prouvé que ce type de modifications présente une activité antiproliférative importante. Et faire d'autres tests supplémentaires notamment *in vitro* et *in vivo* des meilleurs analogues sur d'autres lignées cellulaires tumorales et non-tumorales. Nous envisagerons également d'étudier le mécanisme d'action de ces analogues afin d'acquérir une certaine visibilité sur leurs modes d'actions.

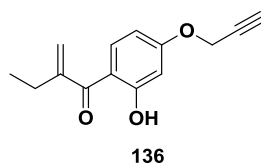
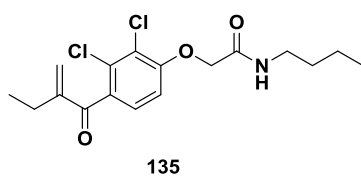
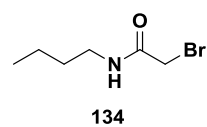
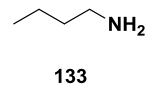
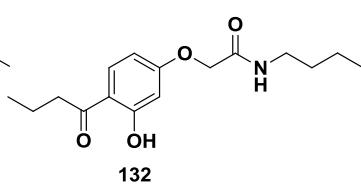
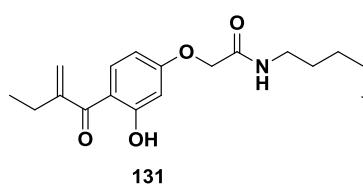
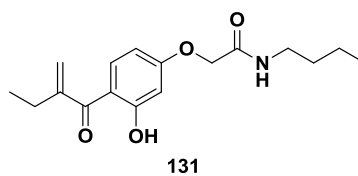
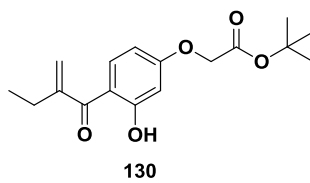
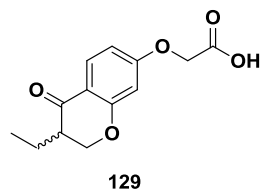
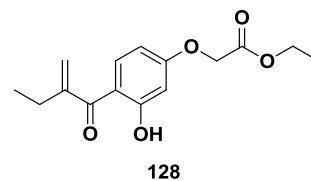
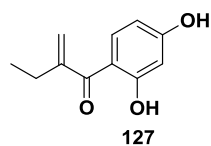
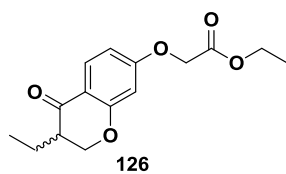
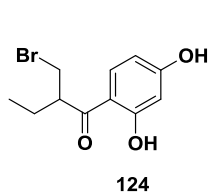
Récapitulatif des produits synthétisés











Chapitre V : Partie expérimentale

I. Méthodes générales

I.1 Réactifs et solvants

Tous les réactifs sont utilisés sans purification à partir des sources commerciales classiques (Aldrich, Strem Chemical, Acros, Alfa Aesar, ThermoFisher, Apollo Scientific et Fluorochem).

Les solvants utilisés sont de qualité de synthèse sauf spécification contraire. Le dioxane est distillé sur hydroxyde de sodium et le dichlorométhane sur hydrure de calcium. Le toluène, l'acétonitrile et le tétrahydrofurane sont séchés par passage sur la colonne d'une station. Le DMF est conservé sur tamis moléculaire 3 Å.

I.2 Purifications des produits

Les réactions sont suivies par chromatographie sur couche mince (CCM), sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2 mm). Les plaques sont révélées sous irradiation à ultra-violet à 254 et 365 nm ou par l'utilisation de révélateurs chimiques comme des solutions de permanganate de potassium, ninhydrine, *p*-anisaldéhyde, vaniline, et d'iode sur silice.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 µm (230-400 mesh) sous pression d'air comprimé.

I.3 Analyses et déterminations structurales

Les analyses de spectroscopie infrarouge (**IR**) sont enregistrées sur un spectromètre Thermo Scientific Nicolet iS10. Il s'agit d'un ATR (Réflexion Totale Atténuée) doté d'un cristal en germanium. L'échantillon est directement déposé sur le germanium et comprimé avant l'enregistrement du spectre. La longueur d'onde des bandes caractéristiques est exprimée en cm⁻¹.

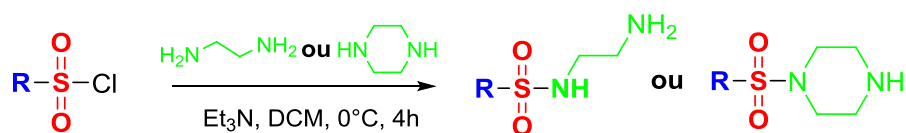
Les points de fusions (**F**) sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi SMP-20 et ne sont pas corrigés.

Les analyses par spectrométrie de masse à haute résolution (**HRMS**) sont effectuées sur un spectromètre Maxis Bruker 4G au sein de plateforme « fédération de recherche » entre l'ICOA et le CBM.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) ^1H et ^{13}C (1D et 2D) sont réalisés sur un spectromètre Bruker Avance à 250 MHz (^{13}C , 62.9 MHz), 300 MHz (^{13}C , 75 MHz) ou 400 MHz (^{13}C , 101 MHz). Les déplacements chimiques sont comptés positivement vers les champs faibles, et exprimés en ppm. La référence est le tétraméthylsilane pour le ^{13}C et le ^1H . Les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire les signaux : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), septuplet (sept), multiplet (m), signal large (br).

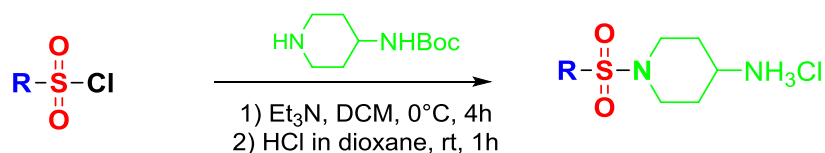
I.4 Procédure générale

Procédure générale A : Préparation des aminosulfonyles

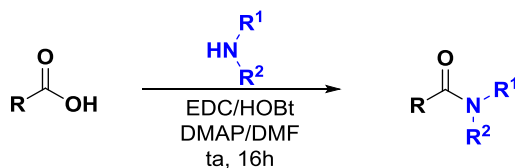


A une solution de 1,2-diaminoéthane ou de pipérazine (10 mmol) dans le dichlorométhane (20 ml), la triéthylamine (0,30 g, 0,416 ml, 30 mmol) est ajoutée sous agitation. Le mélange est refroidi à 0 °C et une solution du chlorure de sulfonyle (5 mmol) dans le dichlorométhane (2 ml) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est lavé avec 20 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase organique est extraite trois fois avec l'acétate d'éthyle, séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite.

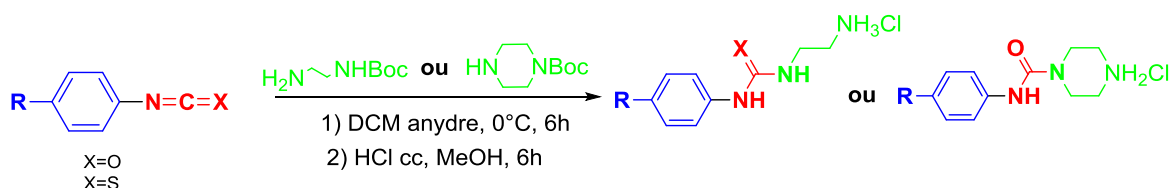
Procédure générale B: Préparation des arylsulfonylpipérazines



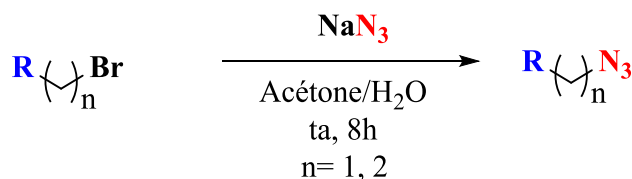
A une solution de 4- (N-Boc) aminopipéridine (1,00 g, 5 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml), de la triéthylamine (0,15 g, 0,208 ml, 15 mmol) est ajoutée à 0°C. Ensuite, une solution du chlorure de sulfonyle (5 mmol) dans le dichlorométhane (2 ml) est ajoutée. La réaction est agitée pendant 4 heures à température ambiante, puis stoppée avec l'ajout de 20 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase aqueuse est extraite trois fois avec l'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. L'amine brute est dissoute dans une solution (5 ml) de HCl dans le dioxane à température ambiante pendant 1 heure.

Procédure générale C: Amidification

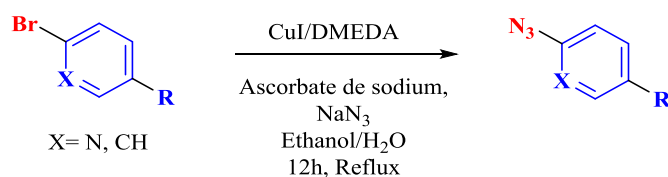
A une solution de EDC (0,56 g, 3,63 mmol), de HOBt (0,55 g, 3,63 mmol), de DMAP (0,02 g, 0,16 mmol) et d'acide éthacrynique (0,10 g, 3,30 mmol) dans le DMF anhydre (5 ml), l'amine (3,30 mmol) est ajoutée à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques combinées sont lavées avec du chlorure de sodium aqueux saturé, séchées sur du sulfate de magnésium puis concentrées sous pression.

Procédure générale D: Préparation de l'aminourée ou de l'aminothiourée

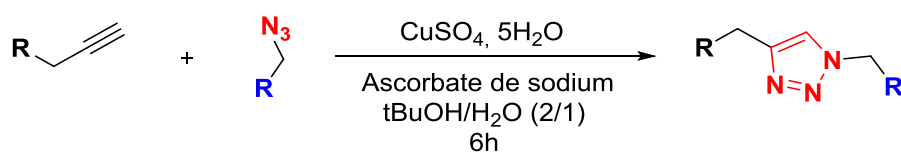
Dans un ballon, la *N*-Boc-éthylènediamine ou de la *N*-Boc-pipérazine (5 mmol) est dissous dans le dichlorométhane anhydre (10 ml). La solution obtenue est refroidie à 0 °C, puis une solution du phénylisocyanate ou du phénylthiocyanate substitué (5 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (5 ml) est ajoutée goutte-à-goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 6 heures sous atmosphère d'argon. La phase organique est extraite trois fois au dichlorométhane, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression. Le produit brut a été dissous dans le MeOH (6 ml) en chauffant si nécessaire. Puis, une solution de (5 ml) HCl concentré est ajoutée et le milieu est agité pendant 6 heures. Tous les solvants sont éliminés sous pression réduite.

Procédure générale E: Préparation des azides

A une solution de bromure (3 mmol) dissous dans 5 ml d'un mélange de acétone / H₂O (3/2), v / v), de l'azide de sodium (0,21 g, 3,30 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 8 heures. Puis, le mélange est extrait à l'éther diéthylique et les phases organiques combinées sont lavées avec du chlorure de sodium aqueux saturé, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite.

Procédure générale F: Préparation d'arylazide

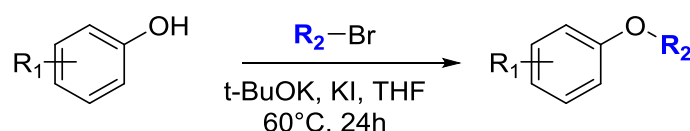
Le NaN₃ (0,39 g, 6,00 mmol), l'ascorbate de sodium (0,29 mg, 0,15 mmol), le CuI (0,57 mg, 0,30 mmol), la *N, N'*-diméthyléthylènediamine (0,39 mg, 0,45 mmol) et le bromoaryle (3,00 mmol) sont ajoutés à un mélange d'éthanol (35 ml) et d'eau (15 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, 50 ml d'eau et 20 ml de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique est extraite trois fois au dichlorométhane, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite.

Procédure générale G: préparation du triazole

L'alcyne terminale (0,29 mmol), l'arylazide (0,33 mmol), le CuSO₄·5H₂O (0,07 g, 0,003 mmol) et le sodium ascorbate (0,58 g, 0,29 mmol) et un mélange de t-BuOH / H₂O 2: 1 (5 ml), sont

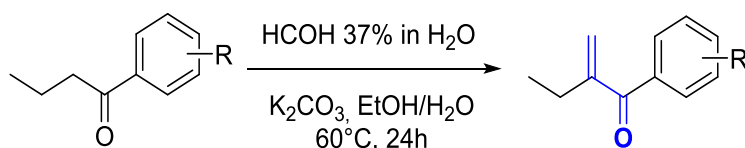
introduits dans un ballon placé sous atmosphère d'argon. La suspension obtenue est laissée sous agitation à 60°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu récupéré est repris à l'acétate d'éthyle puis lavé plusieurs fois avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec.

Procédure générale H : Substitution nucléophile



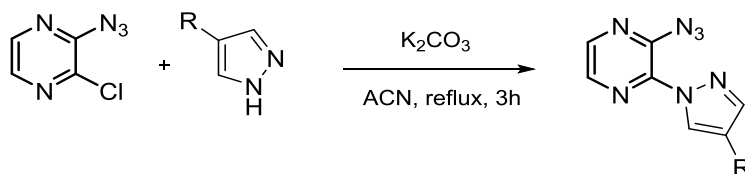
Dans un ballon de 10 ml, une solution de phénol (3 mmol) est dissoute dans du tétrahydrofurane, et le *tert*-butylate de potassium (0,33 g, 5 mmol), une quantité catalytique de KI (0,05 g, 0,30 mmol) et le bromoalkyle (3 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, une solution de HCl concentré est ajoutée jusqu'à pH= 1 puis le mélange est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec.

Procédure générale I: Préparation de cétone α , β -insaturée



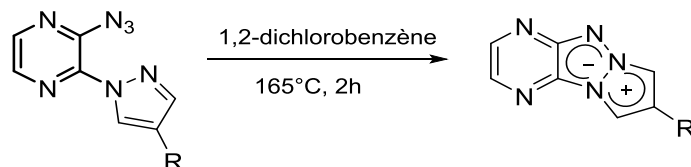
A une solution mixte d'eau (17 ml) avec d'éthanol (10 ml) dans un ballon, le dérivé cétonique (5 mmol) dans l'éthanol (34 ml), une solution de formaldéhyde à 30 % (0,5 ml, 5 mmol), le carbonate de potassium (0,67 g, 5 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 24 heures à 60 °C. Une solution d'acide chlorhydrique (un mélange de 2 ml d'acide chlorhydrique concentré et 100 ml d'eau) est ajoutée et le milieu est décanté après agitation. La phase aqueuse est extraite avec (3×10 ml) de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Procédure générale J: Substitution aromatique nucléophile



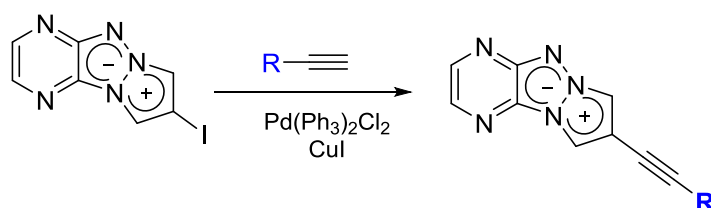
Dans un ballon, placé sous atmosphère d'argon, le pyrazole (6.45 mmol) est solubilisé dans l'acétonitrile anhydre. Le carbonate de potassium (1.78 g, 12.90 mmol) est ensuite introduit. Après une purge à l'argon et 10 min d'agitation à température ambiante, le 2-azido-3-chloro-pyrazine (1.00 g, 6.45 mmol) est introduit par petites portions. La suspension obtenue est laissée sous agitation à reflux et sous atmosphère d'argon jusqu'à la consommation totale du 2-azido-3-chloro-pyrazine. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré à sec, le résidu brut est repris à l'eau et est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec.

Procédure générale K: Thermolyse



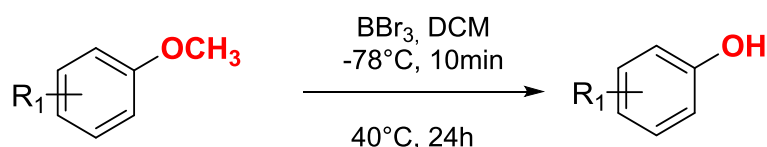
Une solution de l'intermédiaire bicyclique (3 mmol) dans le 1,2-dichlorobenzène est placée sous atmosphère d'argon est chauffée à 165°C jusqu'à la consommation totale du réactif de départ. Après retour à température ambiante, le solvant est éliminé soit par évaporation sous pression réduite, soit par filtration sur gel de silice en utilisant des solvants apolaires comme l'éther de pétrole ou le cyclohexane. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Procédure générale L : couplage Sonogashira



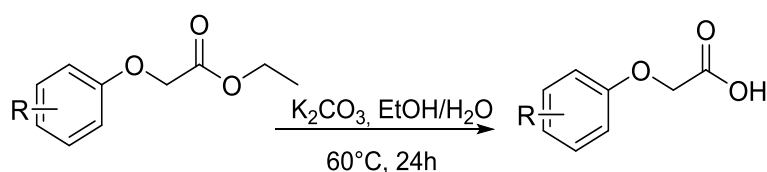
Dans un tube scellé sec et sous argon, le dérivé halogéné (5 mmol) est solubilisé dans un mélange acétonitrile/DMF (4/1: v/v) puis, la triéthylamine distillée (10 mmol) et l'alcyne (10 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est dégazé à l'argon pendant 5 à 10 min, puis le $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mol %) et le CuI (10 mol %) sont introduits. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante sous atmosphère d'argon jusqu'à la consommation totale du dérivé halogéné. Le solvant est ensuite éliminé par évaporation sous vide et le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Procédure générale M: Déméthylation



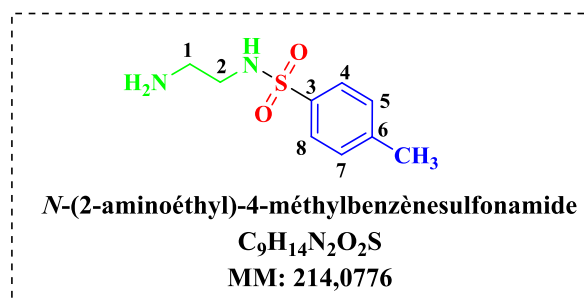
A une solution d'anisole (3,00 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) à -78°C , le BBr_3 (1 M dans le DCM, 9,9 ml, 9,90 mmol) est ajouté goutte-à-goutte pendant 10 min. Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante et chauffé à 40°C pendant 24 heures. La réaction est stoppée en ajoutant du méthanol (10 ml). Puis, trois extractions du milieu sont réalisées à l'aide de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec.

Procédure générale N: Hydrolyse



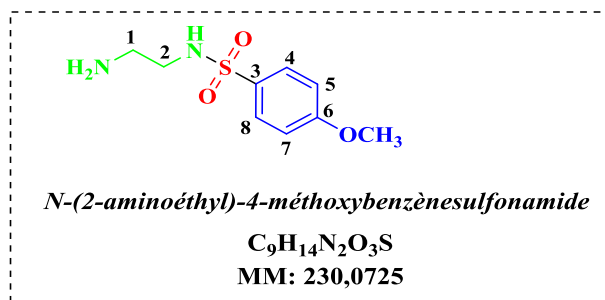
L'ester (5 mmol) dans l'éthanol (10 ml) et le carbonate de potassium (0,67 g, 5 mmol) sont ajoutés à une solution mixte d'eau (6 ml) avec d'éthanol (10 ml). Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à température 60°C . Une solution d'acide chlorhydrique (un mélange de 2 ml d'acide chlorhydrique concentré et 100 ml d'eau) est ajoutée et le milieu est décanté après agitation. La phase aqueuse est extraite avec (3×10 ml) de l'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Notez que la numérotation utilisées ne respectent pas les normes internationales.



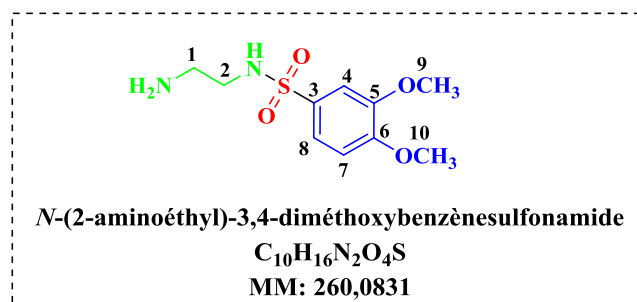
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 3:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **77a** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 72 %.

RMN 1H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm): 7.75 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.39 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.45 (br, 2H, NH₂), 2.89 (t, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2H, H₂), 2.66 (t, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2H, H₁), 2.44 (s, 3H, CH₃).



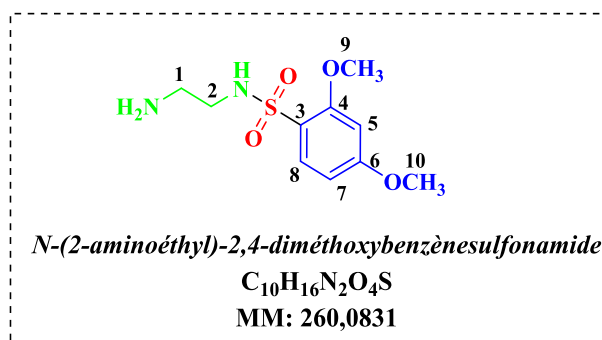
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 3:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **77b** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90 %.

RMN 1H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm): 7.78 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.96 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.10 (bs, 2H, NH₂), 2.93 (t, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2H, H₂), 2.76 (t, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2H, H₁).



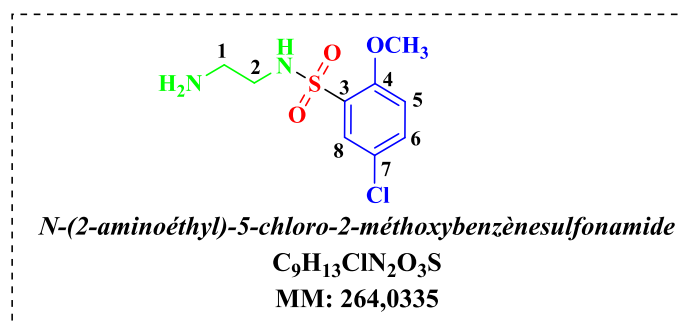
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 3:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **77c** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 75 %.

RMN 1H (CD₃OD; 300 MHz), δ (ppm): 7.47 (dd, $^3J_{HH} = 3.0, 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38 (d, $^3J_{HH} = 3.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.11 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.34-3.31 (m, 2H, NH₂), 2.90 (t, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, H₂), 2.68 (m, 2H, H₁).



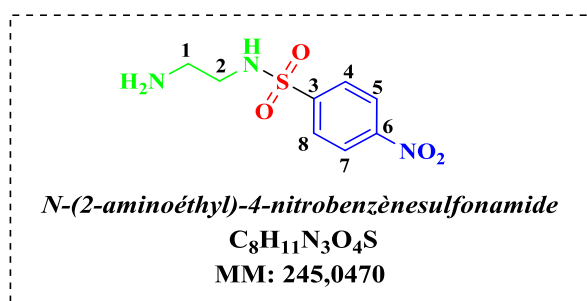
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 3:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **77d** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 68 %.

RMN 1H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm): 7.82 (d, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.56 (d, $^3J_{HH} = 2.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.52 (d, $^3J_{HH} = 2.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.95 – 2.84 (m, 2H, H₂), 2.84– 2.74 (m, 2H, H₁).



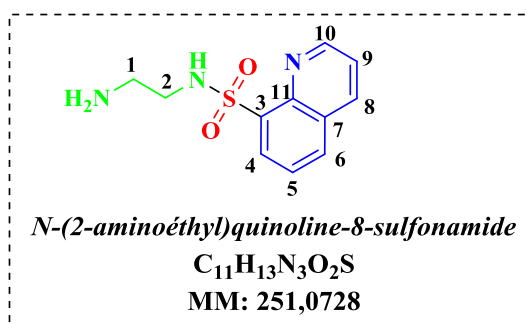
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 3:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **77e** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 70 %.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz), δ (ppm): 7.88 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.6$, 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.98 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 2.93 (m, 2H, H_2), 2.81 (m, 2H, H_1).



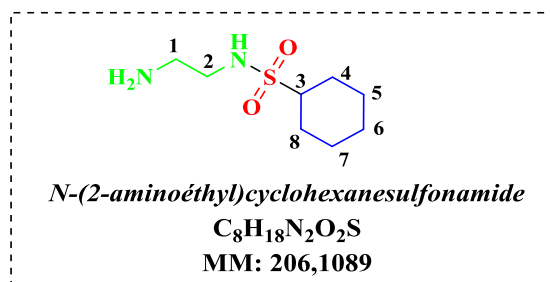
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 3:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **77f** sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 64 %.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz), δ (ppm): 8.43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.05 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 2.82 (m, 2H, H_2), 2.58 (m, 2H, H_1).



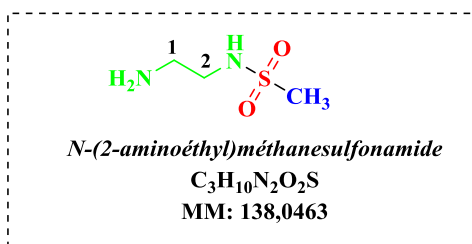
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 3:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **77g** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 62 %.

RMN 1H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm): 8.96 (d, $^3J_{HH}$ = 3.0 Hz, 1H, H₁₀), 8.37 (d, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.22 (d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.99 (d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.59 (t, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.2, 4.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.84 (t, $^3J_{HH}$ = 5.7 Hz, 2H, H₂), 2.69 (t, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 2H, H₁).



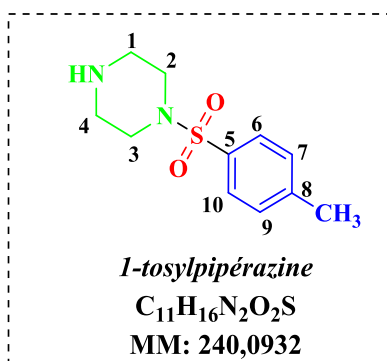
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 3:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **77h** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 72 %.

RMN 1H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm): 3.37-3.28 (m, 2H, H₂), 2.90-2.78 (m, 3H, H_{1,3}), 2.20-2.12 (m, 2H, CH₂), 1.90-1.78 (m, 2H, CH₂), 1.50 – 1.30 (m, 2H, CH₂), 1.28 – 1.06 (m, 4H, 2CH₂).



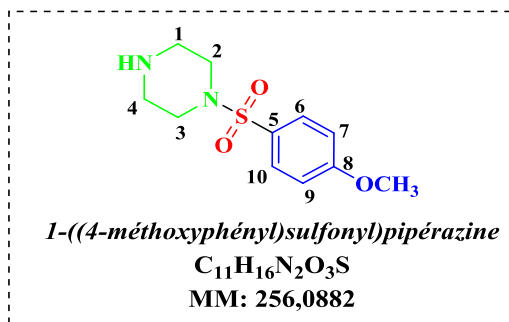
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 3:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **77i** sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 50 %.

RMN 1H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm): 3.16 (q, $^3J_{HH}$ = 5.6 Hz, 2H, H₂), 2.97 (s, 3H, CH₃), 2.90 (q, $^3J_{HH}$ = 5.6 Hz, 2H, H₂).



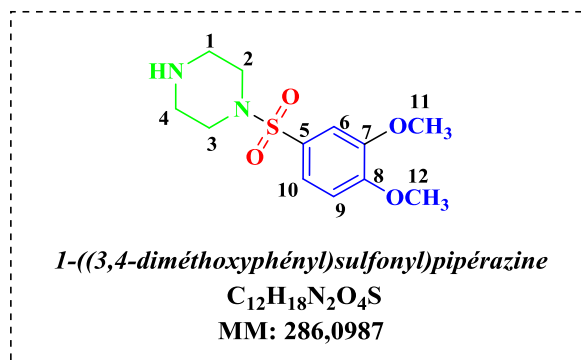
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 4:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **78a** sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de 75 %.

RMN 1H (DMSO-d₆; 300 MHz), δ (ppm): 7.65-7.46 (m, 4H, H_{Ar}), 3.51 (m, 4H, H_{2,3}), 2.73 (m, 4H, H_{1,4}), 2.42 (s, 3H, CH₃).



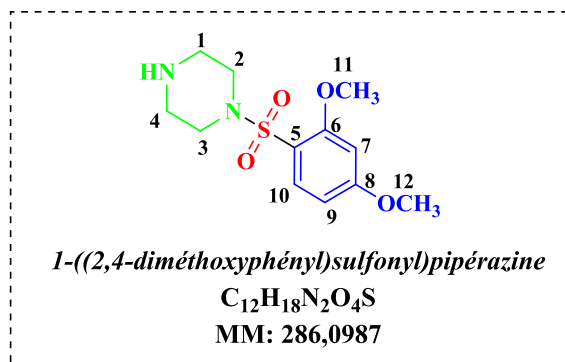
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 4:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **78b** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 75 %.

RMN 1H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm): 7.56-7.62 (m, 2H, H_{Ar}), 6.87-6.96 (m, 2H, H_{Ar}), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.77- 2.91 (m, 8H, 4CH₂), 1.81 (s, 1H, NH).



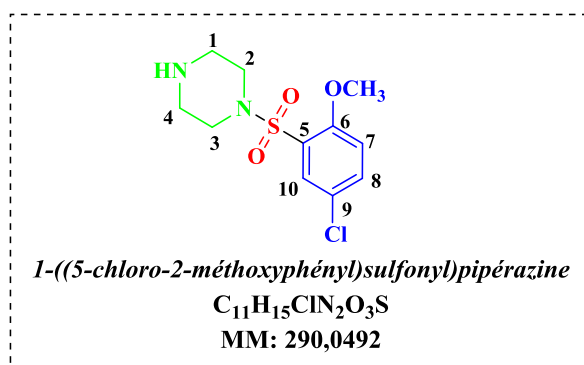
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 4:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **78c** sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 67 %.

RMN 1H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm): 7.37 (dd, $^3J_{HH} = 2.1, 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.21 (d, $^3J_{HH} = 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.96 (d, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.03 – 2.96 (m, 4H, H_{2,3}), 2.95 – 2.91 (m, 4H, H_{1,4}).



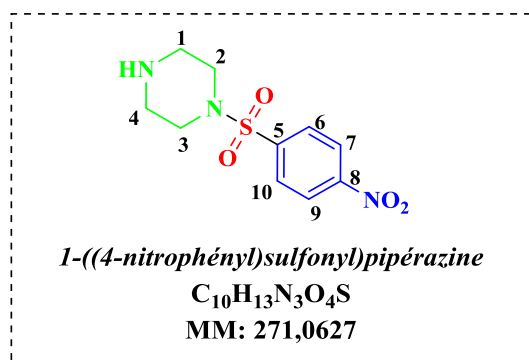
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 4:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **78d** sous forme d'une poudre brun jaunâtre avec un rendement de 64 %.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 7.76–7.22 (m, 3H, $H_{1,2,3}$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (m, 4H, $H_{2,3}$), 2.77 (m, 4H, $H_{1,2}$).



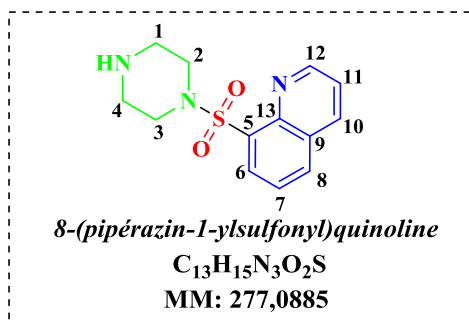
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 4:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **78e** sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 68 %.

RMN 1H (CDCl $_3$; 300 MHz), δ (ppm): 7.87 (d, $^3J_{HH} = 2.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47 (dd, $^3J_{HH} = 2.7$, 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.96 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.23 (m, 4H, $H_{2,3}$), 2.91 (m, 4H, $H_{1,4}$).



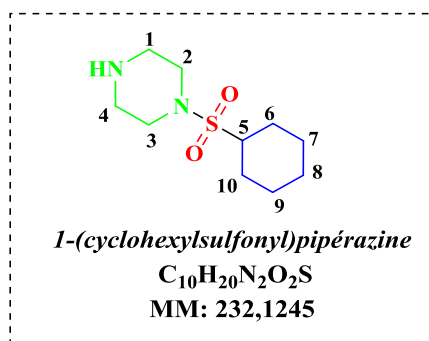
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 4:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **78f** sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de 63 %.

RMN 1H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm): 8.41 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.96 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.13-3.01 (m, 4H, H_{2,3}), 3.01-2.90 (m, 4H, H_{1,4}).



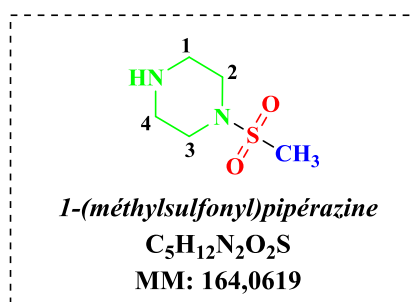
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 4:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **78g** sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 61 %.

RMN 1H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm): 9.07 (dd, $^3J_{HH} = 4.2, 1.4$ Hz, 1H, H₁₂), 8.52 – 8.43 (m, 1H, H_{Ar}), 8.25 (dd, $^3J_{HH} = 1.7, 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.11 – 8.00 (m, 1H, H_{Ar}), 7.63 (t, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (dd, $^3J_{HH} = 4.2, 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.51 – 3.42 (m, 4H, H_{2,3}), 2.98 – 2.90 (m, 4H, H_{1,4}).



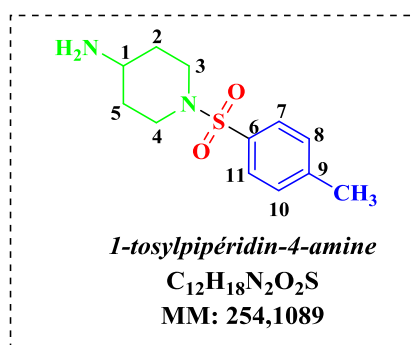
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 4:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **78h** sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 80 %.

RMN 1H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm): 3.37 – 3.28 (m, 4H, H_{2,3}), 2.97 – 2.82 (m, 5H, H_{1,4,5}), 2.18 – 2.08 (m, 2H, CH₂), 1.95 – 1.83 (m, 2H, CH₂), 1.57 – 1.42 (m, 2H, CH₂), 1.32 – 1.16 (m, 4H, 2CH₂).



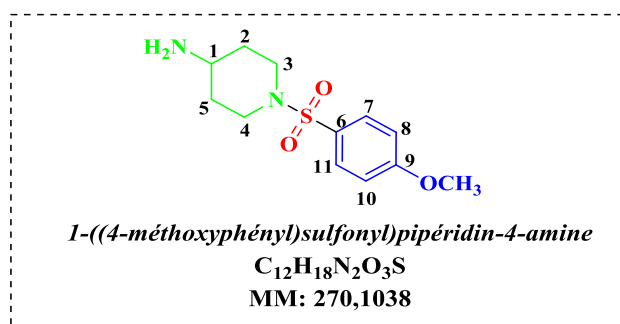
Ce composé est préparé selon la procédure générale (A), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/MeOH, 4:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **78i** sous forme pale solid avec un rendement de 80 %.

RMN 1H (CDCl₃; 300 MHz), δ (ppm): 3.22 – 3.16 (m, 4H, H_{2,3}), 2.99 – 2.94 (m, 4H, H_{1,4}), 2.77 (s, 3H, CH₃).



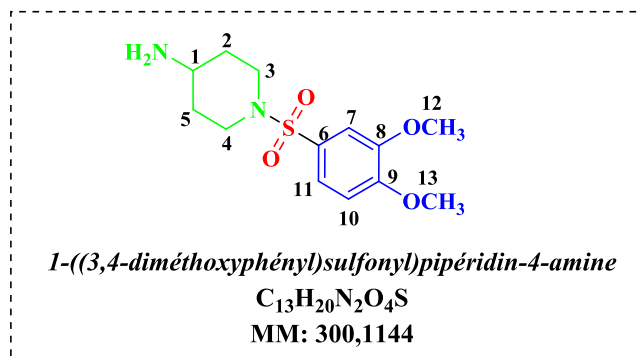
Ce composé est préparé selon la procédure générale (B). Le produit attendu **79a** obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90 %.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 7.55 (d, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.25 (d, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.59-3.51 (m, 1H, NCH), 3.230-3.26 (m, 2H, NCH $_2$), 2.40-2.36 (m, 5H, NCH $_2$ et CH $_3$), 1.88-1.82 (m, 2H, CH $_2$), 1.53–1.37 (m, 2H, CH $_2$).



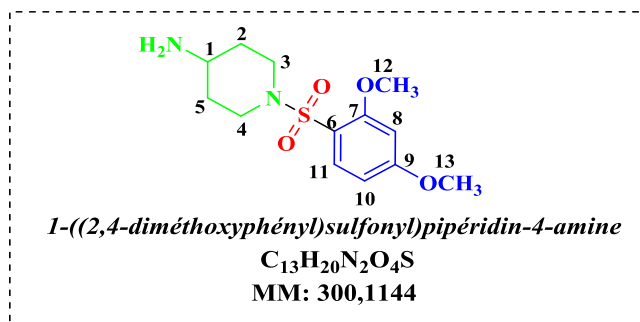
Ce composé est préparé selon la procédure générale (B). Le produit attendu **79b** obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 93 %.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 7.64 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.96 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.83 (s, 3H, OCH $_3$), 3.62 (m, 2H, NCH $_2$), 3.38 (m, 2H, NCH $_2$), 1.92-1.89 (m, 2H, CH $_2$), 1.52–1.41 (m, 2H, CH $_2$).



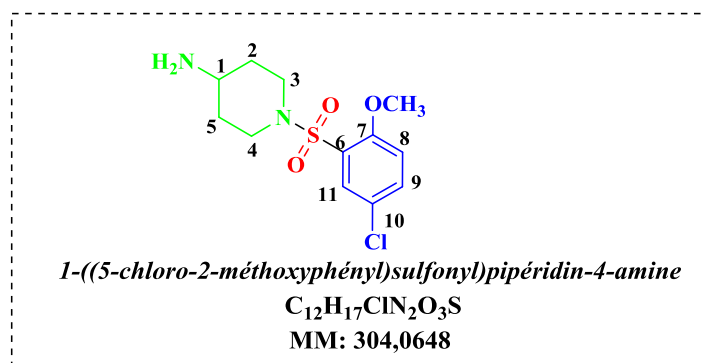
Ce composé est préparé selon la procédure générale (B). Le produit attendu **79c** obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 92 %.

RMN 1H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7.39 (dd, $^3J_{HH} = 2.1, 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.23 (d, $^3J_{HH} = 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.97 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.70-3.65 (m, 2H, NCH₂), 2.72-2.65 (m, 1H, CH), 2.50-2.43 (m, 2H, NCH₂), 1.92 – 1.83 (m, 2H, CH₂), 1.52-1.41 (m, 2H, CH₂).



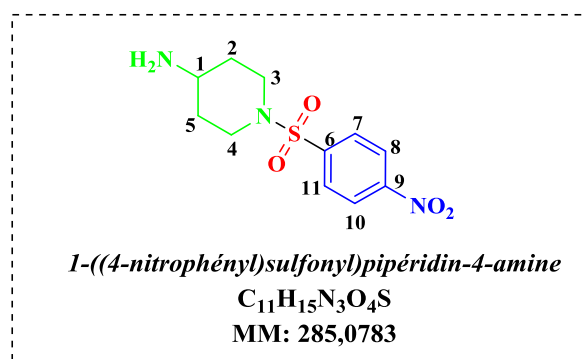
Ce composé est préparé selon la procédure générale (B). Le produit attendu **79d** obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 79 %.

RMN 1H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7.81 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.54 (d, $^3J_{HH} = 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.51 (d, $^3J_{HH} = 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.81-3.79 (m, 2H, NCH₂), 3.01 – 2.89 (m, 1H, CH), 2.73-2.68 (m, 2H, NCH₂), 2.20-1.99 (m, 2H, CH₂), 1.67 – 1.46 (m, 2H, CH₂).



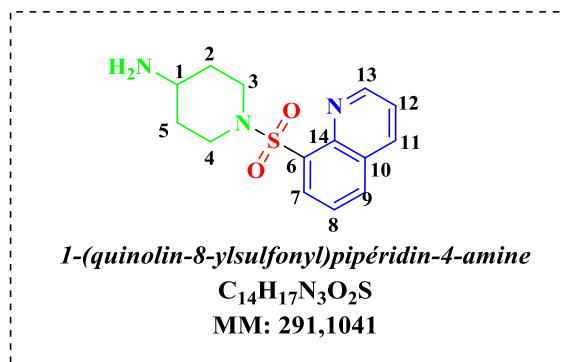
Ce composé est préparé selon la procédure générale (B). Le produit attendu **79e** obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 95 %.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz), δ (ppm): 7.89 (d, $^3J_{HH} = 2.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47 (dd, $^3J_{HH} = 2.7$, 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.96 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 1H, H_8), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.83-3.78 (m, 2H, NCH_2), 2.84 – 2.78 (m, 2H, NCH_2), 2.77-2.75 (m, 1H, CH), 1.89-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.45-1.35 (m, 2H, CH_2).



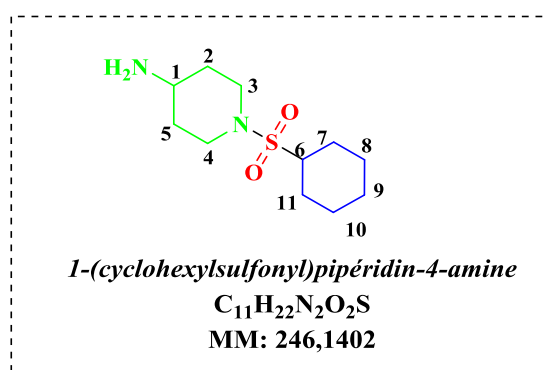
Ce composé est préparé selon la procédure générale (B). Le produit attendu **79f** obtenu sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 89 %.

RMN 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 8.43–8.34 (m, 2H, H_{Ar}), 8.01–7.91 (m, 2H, H_{Ar}), 3.70-3.65 (m, 2H, NCH_2), 3.59 (s, 1H, CH), 3.57 (s, 2H, NCH_2), 2.09–1.94 (m, 2H, CH_2), 1.51-1.48 (m, 2H, CH_2).



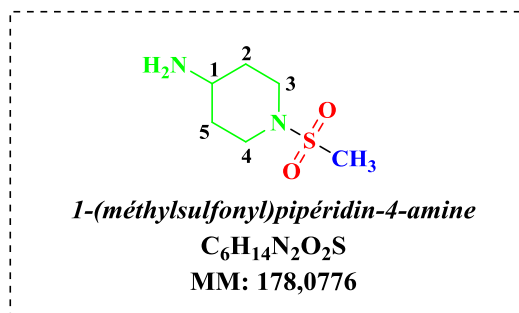
Ce composé est préparé selon la procédure générale (B). Le produit attendu **79g** obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 80 %.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 9.08–8.95 (m, 1H, H_{13}), 8.51–8.37 (m, 1H, H_{Ar}), 8.22 (dd, $^3J_{HH} = 8.3, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.01 (d, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.59 (t, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.51 (dd, $^3J_{HH} = 8.3, 4.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.01–3.98 (m, 2H, NCH_2), 2.90–2.84 (m, 2H, NCH_2), 2.68–2.65 (m, 1H, CH), 1.39–1.35 (m, 4H, CH_2).



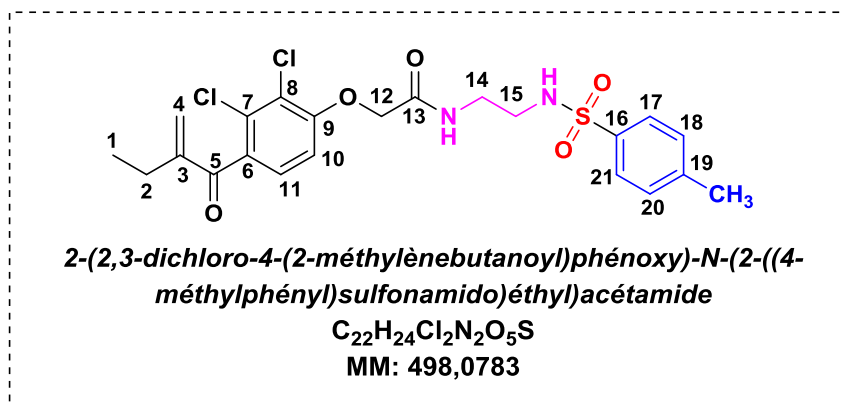
Ce composé est préparé selon la procédure générale (B). Le produit attendu **79h** obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 92 %.

RMN 1H (CDCl $_3$; 300 MHz), δ (ppm): 3.79–3.70 (m, 2H, NCH_2), 2.80–2.78 (m, 3H, NCH_2 , H_6), 2.73–2.70 (m, 1H, CH), 2.08–2.00 (m, 2H, CH_2), 1.95–1.83 (m, 2H, CH_2), 1.57 – 1.42 (m, 2H, CH_2), 1.32 – 1.16 (m, 8H, 4 CH_2).



Ce composé est préparé selon la procédure générale (B). Le produit attendu **79i** obtenu sous forme pale d'un solide blanc avec un rendement de 90 %.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 3.76-3.73 (m, 1H, H_1), 3.36-3.30 (m, 2H, NCH_2), 2.95 (s, 3H, CH_3), 2.91-2.85 (m, 2H, NCH_2), 2.12-2.09 (m, 2H, CH_2), 1.72-1.61 (m, 2H, CH_2).



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.50$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **80a** sous forme d'un solide blanc (98 mg avec un rendement de 60 %).

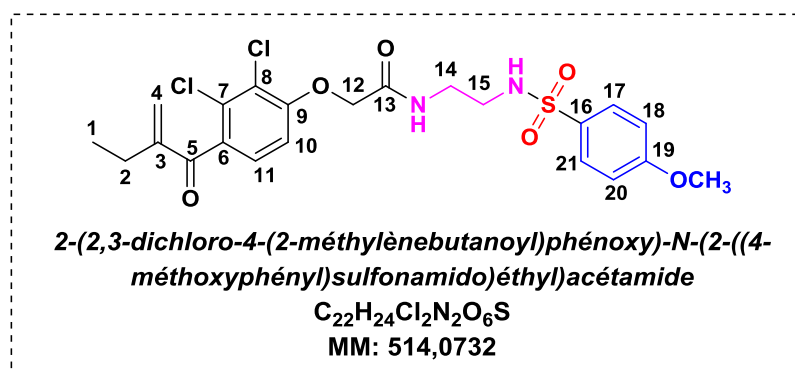
m.p. 170-171°C.

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7.70 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.25 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.18-7.12 (m, 3H, H_{Ar}), 6.84 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.90 (s, 1H, H₄), 5.62-5.58 (m, 2H, H₄ et NH), 4.51 (s, 2H, H₁₂), 3.47 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH₂), 3.13 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH₂), 2.45 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.13 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195.6 (C, C₅), 167.9 (C, C₁₃), 154.5 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 143.5 (C, C_{Ar}), 136.7 (C, C_{Ar}), 134.1 (C, C_{Ar}), 131.3 (C, C_{Ar}), 129.7 (2CH, CH_{Ar}), 128.8 (CH₂, C₄), 127.2 (CH, CH_{Ar}), 126.9 (2CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 111.0 (CH, CH_{Ar}), 68.1 (OCH₂), 42.8 (CH₂), 38.9 (CH₂), 23.3 (CH₃), 21.4 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3401$ (NH), 1666 (C=O), 1634 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₂₅Cl₂N₂O₅S: 499,0855, masse mesurée: 499,0857



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.28$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **80b** sous forme d'un solide blanc (99 mg avec un rendement de 55 %).

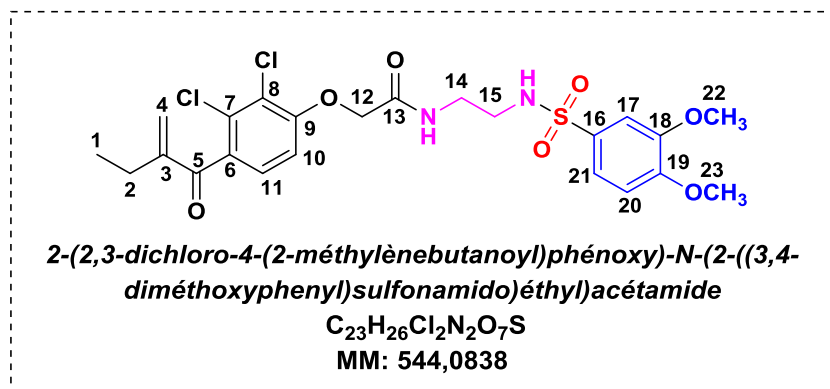
m.p. 175-176°C.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz) δ (ppm): 7.81 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.21 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.20 (br, 1H, NH), 6.97 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.87 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.98 (s, 1H, H_4), 5.62 (s, 1H, H_4), 5.02 (t, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 1H, NH), 4.55 (s, 2H, H_{12}), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH_2), 3.19 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH_2), 2.50 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.18 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz); δ (ppm): 195.5 (C, C_5), 167.8 (C, C_{13}), 162.9 (C, C_{Ar}), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.2 (2C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 131.3 (C, C_{Ar}), 129.2 (2CH, CH_{Ar}), 128.8 (CH $_2$, C_4), 127.2 (CH, CH_{Ar}), 114.3 (2CH, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 68.1 (CH_2), 55.6 (OCH_3), 43.10 (CH_2), 39.0 (CH_2), 23.4 (CH_2), 12.4 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3411$ (NH), 1662 (C=O), 1649 (C=C) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{22}H_{25}Cl_2N_2O_6S$: 515,0804, masse mesurée: 515,0799.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.22$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **80c** sous forme d'un solide blanc (108 mg avec un rendement de 60 %).

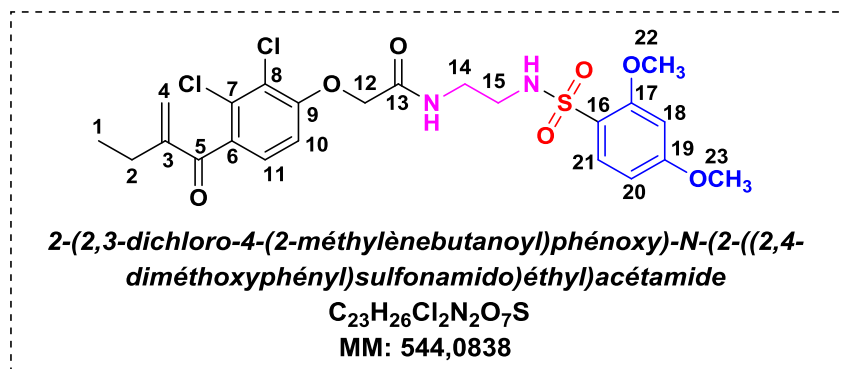
m.p. 176-177°C.

RMN 1H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7.49 (dd, $^3J_{HH} = 2.2, 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 (d, $^3J_{HH} = 2.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.21 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.09 (br, 1H, NH), 6.93 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.87 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.98 (s, 1H, H₄), 5.62 (s, 1H, H₄), 5.02 (t, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 1H, NH), 4.55 (s, 2H, H₁₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (q, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, 2H, NCH₂), 3.20 (q, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, 2H, NCH₂), 2.50 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.18 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195.4 (C, C₅), 166.0 (C, C₁₃), 154.3 (C, C_{Ar}), 152.8 (C, C_{Ar}), 150.2 (2C, C_{Ar}), 149.1 (C, C_{Ar}), 134.4 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 128.7 (CH₂, C₄), 127.6 (C, C_{Ar}), 127.2 (CH, CH_{Ar}), 121.5 (CH, CH_{Ar}), 111.9 (CH, CH_{Ar}), 110.6 (CH, CH_{Ar}), 110.1 (CH, CH_{Ar}), 68.1 (CH₂), 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 44.7 (CH₂), 31.3 (CH₂), 23.4 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3407$ (NH), 1668 (C=O), 1641 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₇Cl₂N₂O₇S: 545,0910, masse mesurée: 545,0915.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.23$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **80d** sous forme d'un solide blanc (111 mg avec un rendement de 62 %).

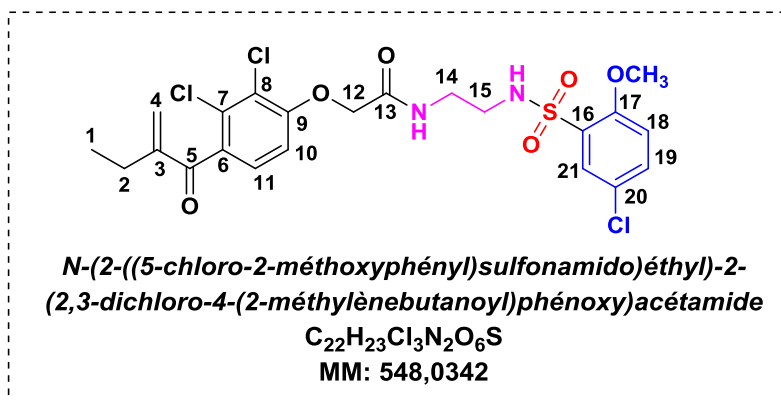
m.p. 176-177°C.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz), δ (ppm): 7.83 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.20 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.17 (br, 1H, NH), 6.86 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.56 (m, 2H, H_{Ar}), 5.98 (s, 1H, H_4), 5.62 (s, 1H, H_4), 5.22 (t, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 1H, NH), 4.57 (s, 2H, H_{12}), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH_2), 3.19 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH_2), 2.50 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.18 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz); δ (ppm): 195.4 (C, C_5), 166.0 (C, C_{13}), 164.7 (C, C_{Ar}), 158.4 (C, C_{Ar}), 154.3 (C, C_{Ar}), 150.2 (2C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 133.4 (C, C_{Ar}), 128.7 (C, C_{Ar}), 127.5 (CH_2 , C_4), 122.9 (CH, CH_{Ar}), 118.6 (CH, CH_{Ar}), 111.0 (CH, CH_{Ar}), 104.3 (CH, CH_{Ar}), 99.5 (CH, CH_{Ar}), 68.1 (CH_2), 55.9 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 44.6 (CH_2), 31.8 (CH_2), 23.4 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3402$ (NH), 1666 (C=O), 1640 (C=C) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{23}H_{27}Cl_2N_2O_7S$: 545,0910, masse mesurée: 545,0911.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.40$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **80e** sous forme d'un solide blanc (109 mg avec un rendement de 61 %).

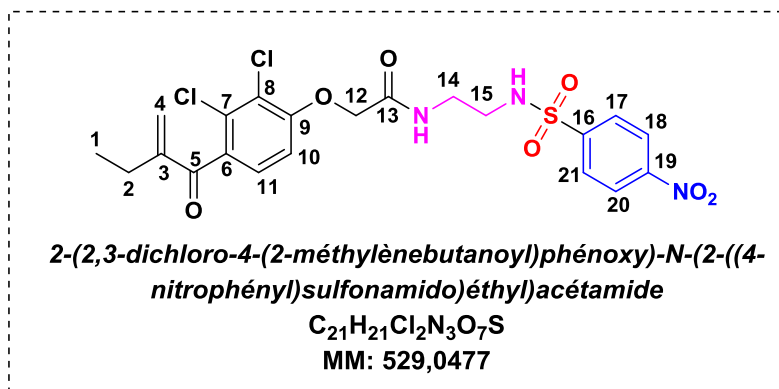
m.p. 178-179°C.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz), δ (ppm): 7.86 (d, $^3J_{HH} = 2.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47 (dd, $^3J_{HH} = 2.2$, 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.06 (br, 1H, NH), 7.21 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.95 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.85 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.94 (s, 1H, H_4), 5.58 (s, 1H, H_4), 5.27 (t, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 1H, NH), 4.53 (s, 2H, H_{12}), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH_2), 3.12 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH_2), 2.45 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.13 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 101 MHz); δ (ppm): 195.6 (C, C_5), 165.3 (C, C_{13}), 155.3 (C, C_{Ar}), 154.8 (C, C_{Ar}), 150.1 (2C, C_{Ar}), 134.5 (C, C_{Ar}), 133.9 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 131.1 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH_2 , C_4), 127.2 (CH, CH_{Ar}), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 125.7 (CH, CH_{Ar}), 113.8 (CH, CH_{Ar}), 110.5 (CH, CH_{Ar}), 68.8 (OCH_2), 56.4 (OCH_3), 46.3 (CH_2), 45.8 (CH_2), 23.3 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3404$ (NH), 1667 (C=O), 1635 (C=C) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{22}H_{24}Cl_3N_2O_6S$: 549,0419, masse mesurée: 549,0419.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.28$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **80f** sous forme d'un solide jaune (91 mg avec un rendement de 52 %).

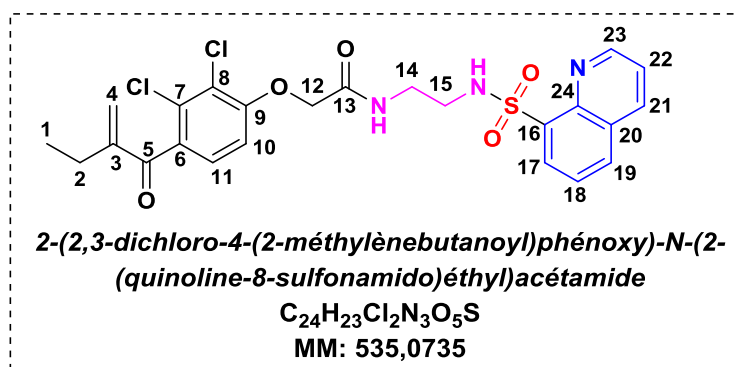
m.p. 172-173°C.

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 8.34 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.05 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.19 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.10 (br, 1H, NH), 6.84 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.98 (s, 1H, H₄), 5.74 (t, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 1H, NH), 5.62 (s, 1H, H₄), 4.53 (s, 2H, H₁₂), 3.53 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH₂), 3.25 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH₂), 2.47 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.15 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃; 101 MHz); δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 168.4 (C, C₁₃), 154.1 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 150.0 (C, C_{Ar}), 145.8 (C, C_{Ar}), 134.5 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 129.0 (C, C_{Ar}), 128.2 (2CH, CH_{Ar}), 127.3 (CH₂, C₄), 124.4 (2CH, CH_{Ar}), 122.9 (CH, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 68.0 (OCH₂), 43.5 (CH₂), 39.1 (CH₂), 23.3 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3410$ (NH), 1663 (C=O), 1630 (C=C), 1572, 1348 (N-O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₂₂Cl₂N₃O₇S: 530,0550, masse mesurée: 530,0556.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.31$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **80g** sous forme d'un solide blanc (95 mg avec un rendement de 54 %).

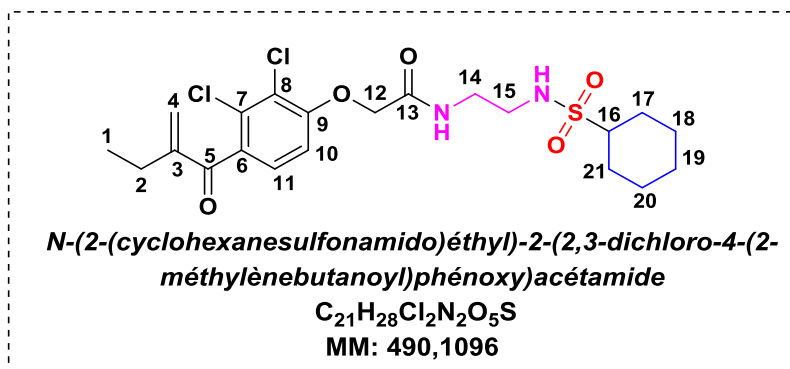
m.p. 173-175°C.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz), δ (ppm): 9.02 (dd, $^3J_{HH} = 1.8, 4.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.44 (dd, $^3J_{HH} = 1.4, 7.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.30 (dd, $^3J_{HH} = 1.8, 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.08 (dd, $^3J_{HH} = 1.4, 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.68 (dd, $^3J_{HH} = 7.3, 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.56 (dd, $^3J_{HH} = 4.3, 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 6.87 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.68 (t, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H, H_4), 5.63 (s, 1H, H_4), 4.52 (s, 2H, H_{12}), 3.50 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH_2), 3.24 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH_2), 2.48 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.17 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 101 MHz); δ (ppm): 195.6 (C, C_5), 167.3 (C, C_{13}), 154.5 (C, C_{Ar}), 151.3 (CH, CH_{Ar}), 150.1 (2C, C_{Ar}), 143.1 (C, C_{Ar}), 137.1 (CH, CH_{Ar}), 135.6 (C, C_{Ar}), 135.3 (C, C_{Ar}), 134.3 (2C, C_{Ar}), 133.4 (CH, CH_{Ar}), 131.2 (CH, CH_{Ar}), 128.8 (CH_2 , C_4), 127.1 (CH, CH_{Ar}), 125.7 (CH, CH_{Ar}), 122.3 (CH, CH_{Ar}), 111.0 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (OCH_2), 42.6 (CH_2), 39.1 (CH_2), 23.4 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3409$ (NH), 1681 (C=O), 1638 (C=C) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{24}H_{24}Cl_2N_3O_5S$: 536,0808, masse mesurée: 536,0806.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.55$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **80h** sous forme d'un solide blanc (76 mg avec un rendement de 47 %).

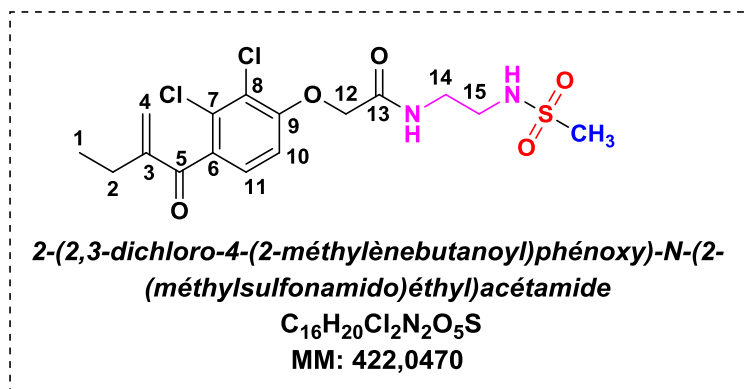
m.p. 163-165°C.

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7.21 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.1 (br, 1H, NH), 6.90 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.98 (s, 1H, H₄), 5.62 (s, 1H, H₄), 4.64-4.62 (m, 3H, H₁₂ et NH), 3.58 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH₂), 3.37 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH₂), 2.89 (tt, $^3J_{HH} = 3.4, 12.1$ Hz, 1H, H₁₆), 2.49 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 2.19-2.17 (m, 2H, CH₂), 1.92-1.89 (m, 2H, CH₂), 1.56 (tt, $^3J_{HH} = 6.0, 12.1$ Hz, 2H, CH₂), 1.29 (m, 4H, 2CH₂), 1.17 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃; 101 MHz); δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 168.0 (C, C₁₃), 154.5 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 128.7 (CH₂, C₄), 127.1 (CH, CH_{Ar}), 123.1 (C, C_{Ar}), 111.0 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (OCH₂), 61.7 (CH), 43.3 (CH₂), 40.0 (CH₂), 26.5 (2CH₂), 25.1 (2CH₂), 25.0 (CH₂), 23.4 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3414$ (NH), 1668 (C=O), 1631 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (+ESI)*m/z*: [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₂₉Cl₂N₂O₅S: 491,1168, masse mesurée: 491,1168.



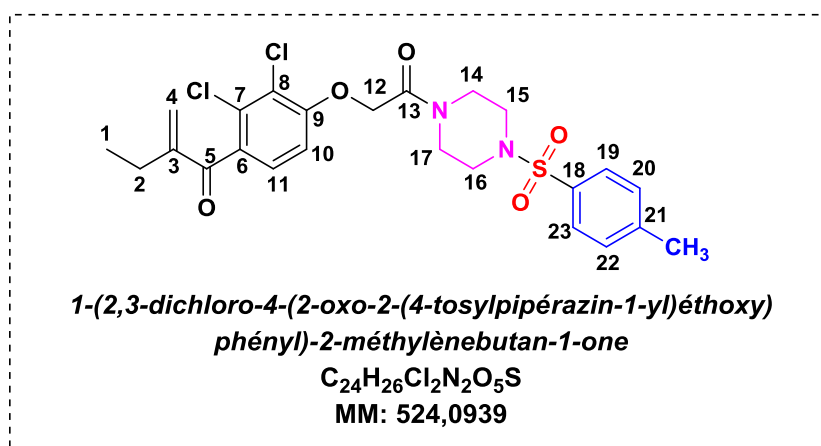
Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.58$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **80i** sous forme d'un solide blanc (61 mg avec un rendement de 44 %).

m.p. 160-161°C.

RMN 1H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7.19 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.18 (br, 1H, NH), 6.90 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.98 (s, 1H, H₄), 5.61 (s, 1H, H₄), 5.10 (t, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 1H, NH), 4.62 (s, 2H, H₁₂), 3.60 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH₂), 3.37 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, NCH₂), 2.99 (s, 3H, CH₃), 2.49 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.17 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 168.0 (C, C₁₃), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH₂, C₄), 127.2 (CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 111.1 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (OCH₂), 42.9 (CH₂), 40.5 (CH₃), 39.4 (CH₂), 23.3 (CH₂), 12.3 (CH₃). **IR (neat)**: $\nu = 3409$ (NH), 1682 (C=O), 1626 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₆H₂₁Cl₂N₂O₅S: 423,0542, masse mesurée: 423,0543.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.40$ (4/0.25. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **81a** sous forme d'un solide blanc (115 mg avec un rendement de 66 %).

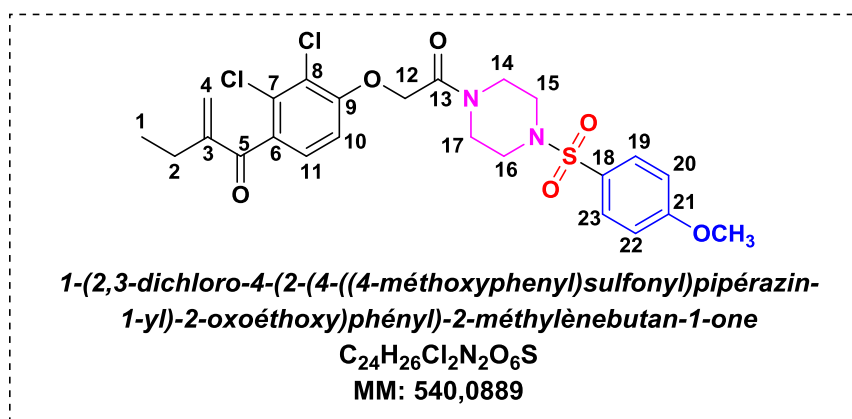
m.p. 174-175°C.

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7.62 (d, $^3J_{HH} = 8.5$, 2H, H_{Ar}), 7.36 (d, $^3J_{HH} = 8.5$, 2H, H_{Ar}), 7.13 (d, $^3J_{HH} = 9.0$, 1H, H_{Ar}), 6.91 (d, $^3J_{HH} = 9.0$, 1H, H_{Ar}), 5.94 (s, 1H, H₄), 5.55 (s, 1H, H₄), 4.76 (s, 2H, H₁₂), 3.76-3.70 (m, 4H, NCH₂), 3.09-2.96 (m, 4H, NCH₂), 2.52-2.46 (m, 5H, CH₂ et OCH₃), 1.10 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 165.1 (C, C₁₃), 154.7 (C, C_{Ar}), 150.1 (2C, C_{Ar}), 144.3 (2C, C_{Ar}), 133.9 (C, C_{Ar}), 132.0 (C, C_{Ar}), 129.8 (2CH, CH_{Ar}), 128.6 (CH₂, C₄), 127.6 (2CH, CH_{Ar}), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 110.5 (CH, CH_{Ar}), 68.6 (OCH₂), 46.4 (CH₂), 45.8 (CH₂), 45.1 (CH₂), 41.6 (CH₂), 23.4 (CH₂), 21.5 (CH₃), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 1664$ (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI)m/z: [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₄H₂₇Cl₂N₂O₅S: 525.1012, masse mesurée: 525.1013.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.32$ (4/0.25. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **81b** sous forme d'un solide blanc (90 mg avec un rendement de 50 %).

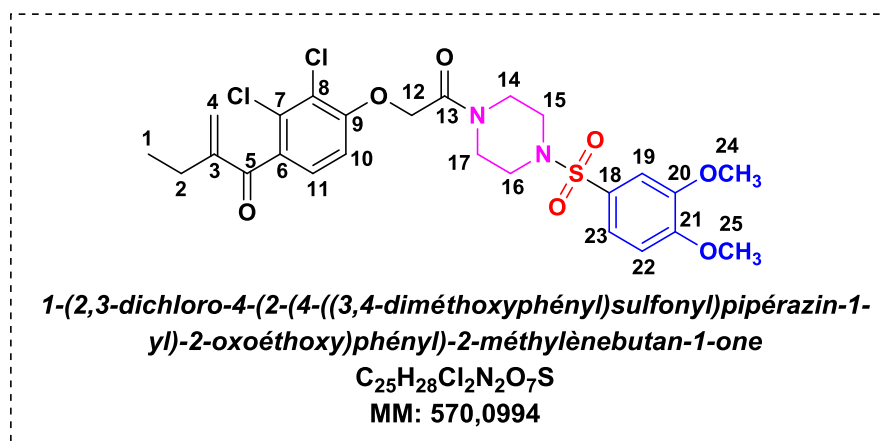
m.p. 178-179°C.

RMN 1H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7.65 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.10 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.01 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.89 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.93 (s, 1H, H₄), 5.53 (s, 1H, H₄), 4.76 (s, 2H, H₁₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.71-3.69 (m, 4H, NCH₂), 3.05-2.96 (m, 4H, NCH₂), 2.46 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.15 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 165.0 (C, C₁₃), 163.3 (C, C_{Ar}), 154.8 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 133.8 (C, C_{Ar}), 131.3 (C, C_{Ar}), 129.7 (2CH, CH_{Ar}), 128.6 (CH₂, C₄), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 126.4 (C, C_{Ar}), 122.5 (C, C_{Ar}), 114.4 (2CH, CH_{Ar}), 110.5 (CH, CH_{Ar}), 68.5 (CH₂), 55.6 (OCH₃), 46.4 (CH₂), 45.8 (CH₂), 45.0 (CH₂), 41.5 (CH₂), 23.3 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 1661$ (C=O), 1642 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₄H₂₇Cl₂N₂O₆S: 541,0961, masse mesurée: 541,0962.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.29$ (4/0.25. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **81c** sous forme d'un solide blanc (118 mg avec un rendement de 63 %).

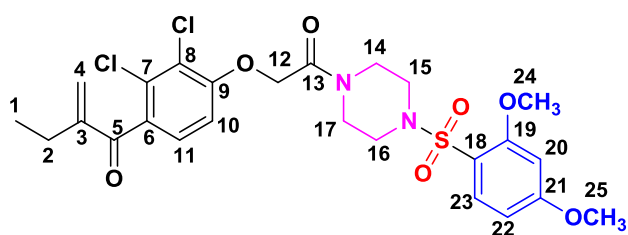
m.p. 179-180°C.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz), δ (ppm): 7.29 (dd, $^3J_{HH} = 2.1, 8.6$, 1H, H_{Ar}), 7.13 (d, $^3J_{HH} = 2.1$, 1H, H_{Ar}), 7.07 (d, $^3J_{HH} = 9.0$, 1H, H_{Ar}), 6.93 (d, $^3J_{HH} = 8.6$, 1H, H_{Ar}), 6.89 (d, $^3J_{HH} = 9.0$, 1H, H_{Ar}), 5.89 (s, 1H, H_4), 5.49 (s, 1H, H_4), 4.71 (s, 2H, H_{12}), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.69-3.67 (m, 4H, NCH_2), 3.05-2.97 (m, 4H, NCH_2), 2.40 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.10 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 101 MHz); δ (ppm): 195.5 (C, C_5), 165.0 (C, C_{13}), 154.7 (C, C_{Ar}), 153.0 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 149.2 (C, C_{Ar}), 133.9 (C, C_{Ar}), 131.3 (C, C_{Ar}), 128.7 (CH_2 , C_4), 127.8 (C, C_{Ar}), 126.6 (CH, CH_{Ar}), 122.5 (C, C_{Ar}), 121.6 (CH, CH_{Ar}), 110.7 (CH, CH_{Ar}), 110.5 (CH, CH_{Ar}), 110.0 (CH, CH_{Ar}), 68.6 (OCH_2), 56.3 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 46.4 (CH_2), 45.8 (CH_2), 45.1 (CH_2), 41.5 (CH_2), 23.3 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 1660$ (C=O), 1588 (C=C) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{25}H_{29}Cl_2N_2O_7S$: 571.1067, masse mesurée: 571.1071.



1-(2,3-dichloro-4-(2-(4-((2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl)pipérazin-1-yl)-2-oxoéthoxy)phényl)-2-méthylènebutan-1-one

C₂₅H₂₈Cl₂N₂O₇S

MM: 570,0994

Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.29$ (4/0.25. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **81d** sous forme d'un solide blanc (119 mg avec un rendement de 63 %).

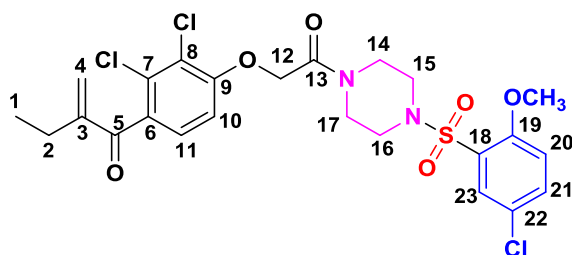
m.p. 179-180°C.

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7.74 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.09 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.92 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.47-6.44 (m, 2H, H_{Ar}), 5.90 (s, 1H, H₄), 5.52 (s, 1H, H₄), 4.77 (s, 2H, H₁₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.68-3.61 (m, 4H, NCH₂), 3.20-3.02 (m, 4H, NCH₂), 2.43 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.11 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195.6 (C, C₅), 165.2 (C, C₁₃), 165.0 (C, C_{Ar}), 158.4 (C, C_{Ar}), 154.8 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 133.8 (C, C_{Ar}), 133.4 (C, C_{Ar}), 131.3 (C, C_{Ar}), 128.7 (CH₂, C₄), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 122.5 (C, C_{Ar}), 117.6 (CH, CH_{Ar}), 110.6 (CH, CH_{Ar}), 104.6 (CH, CH_{Ar}), 99.4 (CH, CH_{Ar}), 68.7 (CH₂), 56.0 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 46.3 (CH₂), 45.7 (CH₂), 45.6 (CH₂), 42.62 (CH₂), 23.3 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 1660$ (C=O), 1628 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₂₉Cl₂N₂O₇S: 571.1067, masse mesurée: 571.1071.



1-(2,3-dichloro-4-(2-(4-((5-chloro-2-méthoxyphényl) sulfonyl)pipérazin-1-yl)-2-oxoéthoxy)phényl)-2-méthylènebutan-1-one

$C_{24}H_{25}Cl_3N_2O_6S$

MM: 574,0499

Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.44$ (4/0.25. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **81e** sous forme d'un solide blanc (115 mg avec un rendement de 61 %).

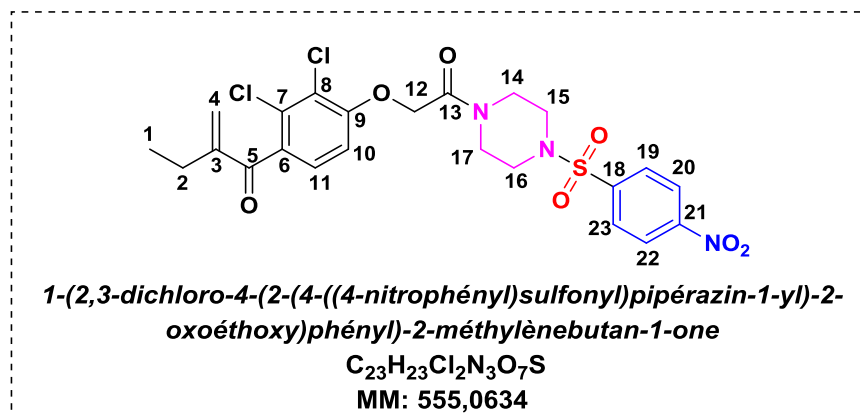
m.p. 181-182°C.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz), δ (ppm): 7.85 (d, $^3J_{HH} = 2.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 (dd, $^3J_{HH} = 2.6, 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.12 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.97 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.95 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.94 (s, 1H, H_4), 5.56 (s, 1H, H_4), 4.81 (s, 2H, H_{12}), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.73-3.67 (m, 4H, NCH_2), 3.28-3.19 (m, 4H, NCH_2), 2.45 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.14 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz); δ (ppm): 195.6 (C, C_5), 165.3 (C, C_{13}), 155.3 (C, C_{Ar}), 154.8 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 134.5 (C, C_{Ar}), 133.9 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 131.1 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH_2 , C_4), 127.2 (CH, CH_{Ar}), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 125.7 (CH, CH_{Ar}), 122.5 (C, C_{Ar}), 113.8 (CH, CH_{Ar}), 110.5 (CH, CH_{Ar}), 68.8 (OCH_2), 56.4 (OCH_3), 46.3 (CH_2), 45.8 (CH_2), 45.7 (CH_2), 42.3 (CH_2), 23.3 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 1670$ (C=O) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{24}H_{26}Cl_3N_2O_6S$: 575.0571, masse mesurée: 575.0574.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.33$ (4/0.25. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **81f** sous forme d'un solide blanc (95 mg avec un rendement de 52 %).

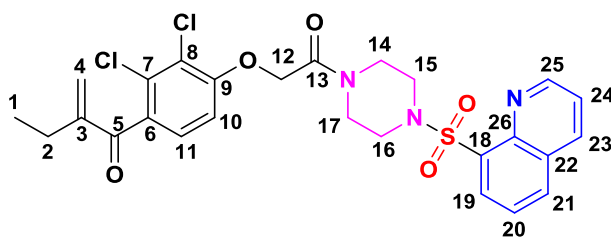
m.p. 175-176°C.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz), δ (ppm): 8.43 (d, $^3J_{HH} = 8.5$, 2H, H_{Ar}), 7.93 (d, $^3J_{HH} = 8.5$, 2H, H_{Ar}), 7.11 (d, $^3J_{HH} = 9.0$, 1H, H_{Ar}), 6.93 (d, $^3J_{HH} = 9.0$, 1H, H_{Ar}), 5.95 (s, 1H, H_4), 5.53 (s, 1H, H_4), 4.79 (s, 2H, H_{12}), 3.81-3.75 (m, 4H, NCH_2), 3.13-3.06 (m, 4H, NCH_2), 2.47 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.16 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz); δ (ppm): 195.4 (C, C_5), 165.2 (C, C_{13}), 154.5 (C, C_{Ar}), 150.4 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 141.3 (C, C_{Ar}), 134.1 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 128.7 (2CH, CH_{Ar}), 128.6 (CH₂, C_4), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 124.4 (2CH, CH_{Ar}), 122.4 (C, C_{Ar}), 110.5 (CH, CH_{Ar}), 68.7 (OCH_2), 46.2 (CH_2), 45.7 (CH_2), 45.1 (CH_2), 41.6 (CH_2), 23.3 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 1656$ (C=O), 1531, 1348 (N-O) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{23}H_{24}Cl_2N_3O_7S$: 556.0706, masse mesurée: 556.0710.



1-(2,3-dichloro-4-(2-oxo-2-(4-(quinolin-8-ylsulfonyl)pipérazin-1-yl)éthoxy)phényl)-2-méthylènebutan-1-one

C₂₆H₂₅Cl₂N₃O₅S

MM: 561,0892

Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.38$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **81g** sous forme d'un solide blanc (110 mg avec un rendement de 59 %).

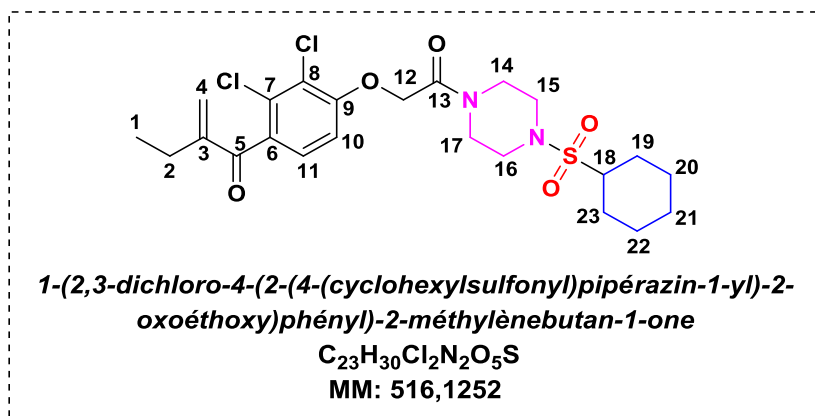
m.p. 180-181°C.

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 8.99 (dd, $^3J_{HH} = 1.8, 4.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.47 (dd, $^3J_{HH} = 1.4, 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.24 (dd, $^3J_{HH} = 1.8, 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.05 (dd, $^3J_{HH} = 1.4, 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.62 (t, $^3J_{HH} = 4.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.54 (dd, $^3J_{HH} = 4.2, 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.08 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.92 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.90 (s, 1H, H₄), 5.51 (s, 1H, H₄), 4.77 (s, 2H, H₁₂), 3.73-3.66 (m, 4H, NCH₂), 3.59-3.56 (m, 2H, NCH₂), 3.38-3.36 (m, 2H, NCH₂), 2.45 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.14 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195.6 (C, C₅), 165.2 (C, C₁₃), 154.8 (C, C_{Ar}), 151.2 (CH, C₂₅), 150.1 (C, C_{Ar}), 143.9 (C, C_{Ar}), 136.5 (CH, CH_{Ar}), 136.3 (C, C_{Ar}), 133.8 (CH, CH_{Ar}), 133.7 (C, C_{Ar}), 133.2 (CH, CH_{Ar}), 131.3 (C, C_{Ar}), 129.0 (C, C_{Ar}), 128.6 (CH₂, C₄), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 125.5 (CH, CH_{Ar}), 122.5 (C, C_{Ar}), 122.2 (CH, CH_{Ar}), 110.5 (CH, CH_{Ar}), 68.7 (OCH₂), 46.9 (CH₂), 46.1 (CH₂), 45.8 (CH₂), 42.4 (CH₂), 23.4 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 1668$ (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₂₆Cl₂N₃O₅S: 562.0964, masse mesurée: 562.0967.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, R_f = 0.55 (4/0.25. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **81h** sous forme d'un solide blanc (83 mg avec un rendement de 49 %).

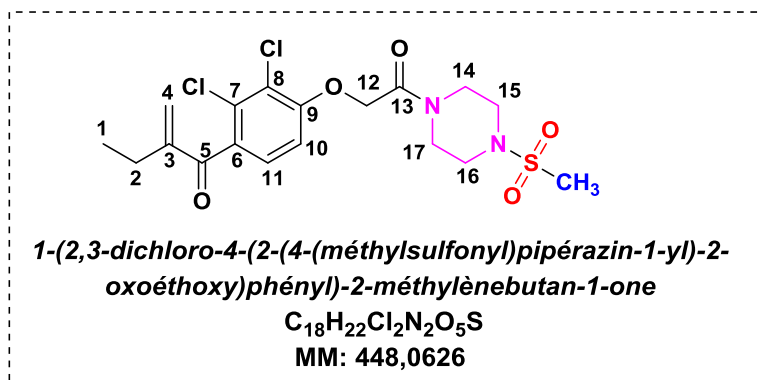
m.p. 166-167°C.

RMN 1H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7.18 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.01 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.97 (s, 1H, H₄), 5.62 (s, 1H, H₄), 4.85 (s, 2H, H₁₂), 3.73-3.70 (m, 4H, NCH₂), 3.43-3.36 (m, 4H, NCH₂), 2.92 (tt, $^3J_{HH}$ = 3.4, 12.0 Hz, 1H, H₁₈), 2.49 (q, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.09-2.02 (m, 2H, CH₂), 1.93-1.89 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.45 (m, 2H, CH₂), 1.38-1.29 (m, 4H, CH₂), 1.17 (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195.6 (C, C₅), 165.5 (C, C₁₃), 154.5 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 128.7 (CH₂, C), 127.1 (CH, CH_{Ar}), 122.1 (C, C_{Ar}), 110.6 (CH, CH_{Ar}), 68.8 (OCH₂), 61.8 (CH, C₁₈), 46.5 (CH₂), 46.3 (CH₂), 46.0 (CH₂), 42.7 (CH₂), 26.5 (2CH₂), 25.1 (2CH₂), 25.0 (CH₂), 23.4 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): ν = 1684 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₃₁Cl₂N₂O₅S: 517.1325, masse mesurée: 517.1325.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.60$ (4/0.25. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **81i** sous forme d'un solide blanc (66 mg avec un rendement de 45 %).

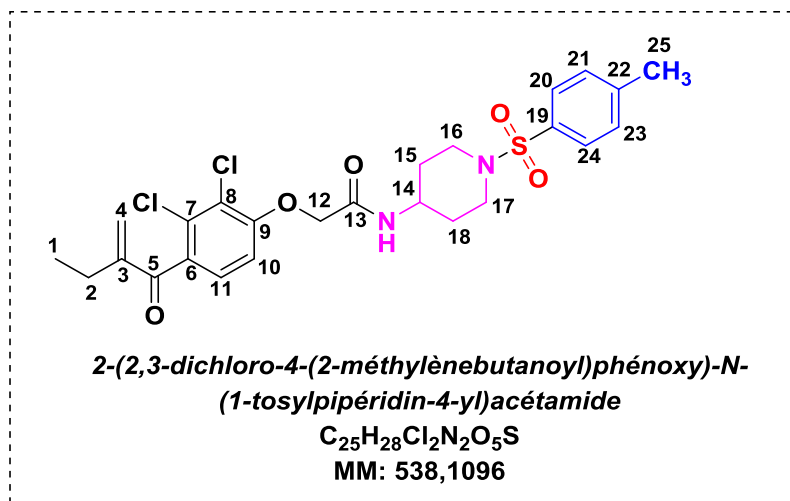
m.p. 164-165°C.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz), δ (ppm): 7.13 (d, $^3J_{HH} = 9.0$, 1H, H_{Ar}), 7.00 (d, $^3J_{HH} = 9.0$, 1H, H_{Ar}), 5.97 (s, 1H, H_4), 5.61 (s, 1H, H_4), 4.86 (s, 2H, H_{12}), 3.79-3.75 (m, 4H, NCH_2), 3.31-3.25 (m, 4H, NCH_2), 2.81 (s, 3H, CH_3), 2.48 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.16 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz); δ (ppm): 195.6 (C, C_5), 165.3 (C, C_{13}), 154.8 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 134.0 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH_2 , C_4), 127.1 (CH, CH_{Ar}), 122.7 (C, C_{Ar}), 110.6 (CH, CH_{Ar}), 68.7 (OCH_2), 46.0 (CH_2), 45.5 (CH_2), 45.4 (CH_2), 41.9 (CH_2), 35.1 (CH_3), 23.3 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 1682$ (C=O) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{18}H_{23}Cl_2N_2O_5S$: 449.0699, masse mesurée: 449.0667.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 1:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.34$ (1/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **82a** sous forme d'un solide blanc (118 mg avec un rendement de 66 %).

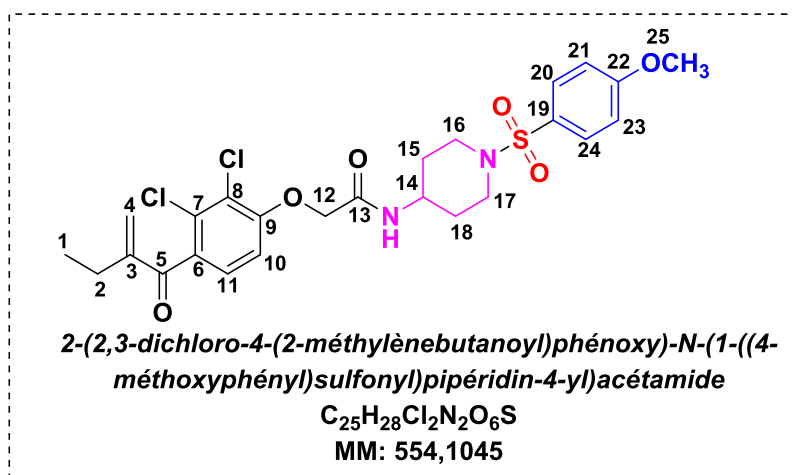
m.p. 173-174°C.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz), δ (ppm): 7.66 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.36 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.19 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.84 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.76 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.97 (s, 1H, H_4), 5.58 (s, 1H, H_4), 4.52 (s, 2H, H_{12}), 4.15-3.88 (m, 1H, NCH), 3.58-3.55 (m, 2H, NCH_2), 2.70-2.64 (m, 2H, NCH_2), 2.51-2.46 (m, 5H, CH_2 et CH_3), 2.07-2.03 (m, 2H, CH_2), 1.71-1.62 (m, 2H, CH_2), 1.16 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 101 MHz); δ (ppm): 195.44 (C, C_5), 166.00 (C, C_{13}), 154.32 (C, C_{Ar}), 150.18 (C, C_{Ar}), 143.89 (C, C_{Ar}), 134.33 (C, C_{Ar}), 132.81 (C, C_{Ar}), 131.47 (C, C_{Ar}), 129.77 (2CH, CH_{Ar}), 128.74 (CH_2 , C_4), 127.65 (2CH, CH_{Ar}), 127.24 (CH, CH_{Ar}), 122.88 (C, C_{Ar}), 110.99 (CH, CH_{Ar}), 68.10 (OCH_2), 44.95 (NCH), 44.10 (2 NCH_2), 31.06 (2 CH_2), 23.40 (CH_2), 21.56 (CH_3), 12.39 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3405$ (NH), 1652 (C=O) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{25}H_{29}Cl_2N_2O_5S$: 539.1168, masse mesurée: 539.1167.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 1:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.26$ (1/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **82b** sous forme d'un solide blanc (100 mg avec un rendement de 55 %).

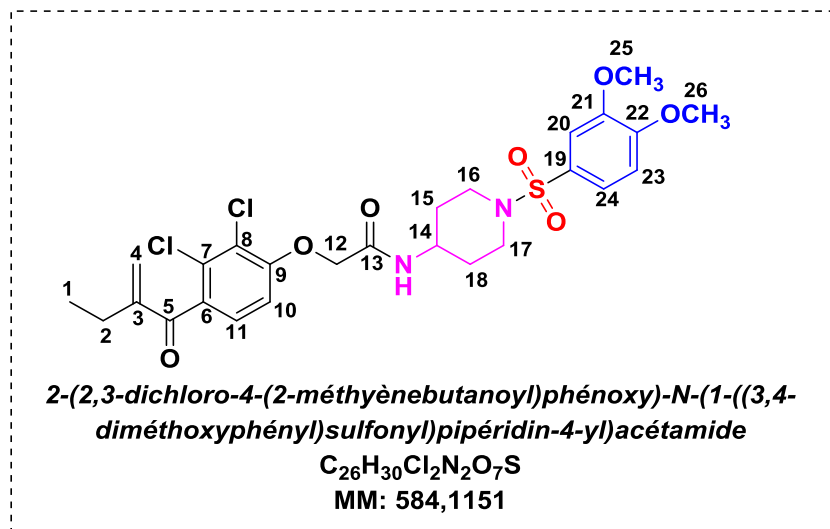
m.p. 174-175°C.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz), δ (ppm): 7,73 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,20 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,04 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,85 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,75 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H), 5,97 (s, 1H, H_4), 5,58 (s, 1H, H_4), 4,53 (s, 2H, H_{12}), 3,91-3.90 (m, 4H, OCH_3 et NH), 3,59-3.57 (m, 2H, NCH_2), 2,68-2.66 (m, 2H, NCH_2), 2,49 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 2,08-2.06 (m, 2H, CH_2), 1,70-1.68 (m, 2H, CH_2), 1,17 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz); δ (ppm): 195,4 (C, C_5), 165,9 (C, C_{13}), 163,1 (C, C_{Ar}), 154,3 (C, C_{Ar}), 150,2 (C, C_{Ar}), 134,3 (C, C_{Ar}), 131,5 (C, C_{Ar}), 129,7 (2CH, CH_{Ar}), 128,7 (CH_2 , C_4), 127,4 (C, C_{Ar}), 127,2 (CH, CH_{Ar}), 122,9 (C, C_{Ar}), 114,3 (2CH, CH_{Ar}), 110,9 (CH, CH_{Ar}), 68,1 (OCH_2), 55,6 (OCH_3), 45,0 (NCH), 44,6 (2NCH $_2$), 31,0 (2CH $_2$), 23,4 (CH_2), 12,3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3399$ (NH), 1665 (C=O) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M^+H]^+$ masse calculée pour $C_{25}H_{29}Cl_2N_2O_6S$: 555.1117, masse mesurée: 555.1118.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 1:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.23$ (1/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **82c** sous forme d'un solide blanc (115 mg avec un rendement de 60 %).

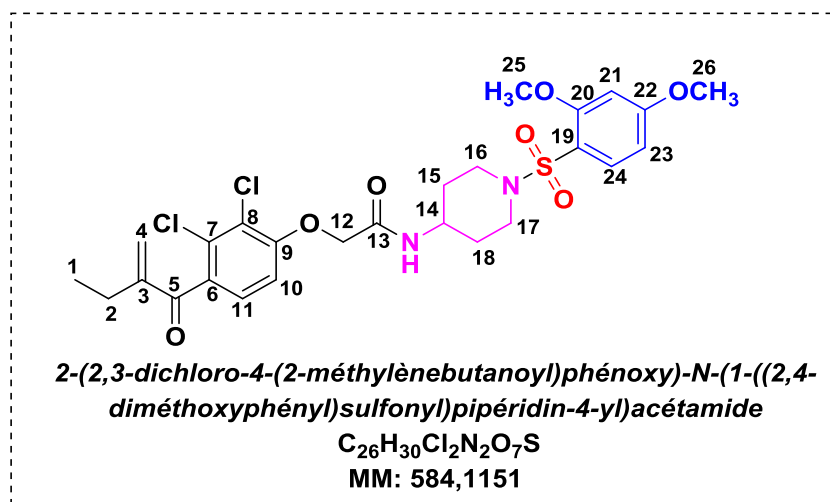
m.p. 178-179°C.

RMN 1H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7,40 (dd, $^3J_{HH} = 2.1, 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,24 (d, $^3J_{HH} = 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,20 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,00 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,85 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,76 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5,97 (s, 1H, H₄), 5,58 (s, 1H, H₄), 4,53 (s, 2H, H₁₂), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 3,65-3.62 (m, 2H, NCH₂), 2,70-2.68 (m, 1H, NCH), 2,49 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 2,15-1.85 (m, 2H, NCH₂), 1,77-1.61 (m, 4H, 2CH₂), 1,17 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195,4 (C, C₅), 166,0 (C, C₁₃), 154,3 (C, C_{Ar}), 152,8 (C, C_{Ar}), 150,2 (C, C_{Ar}), 149,1 (C, C_{Ar}), 134,4 (C, C_{Ar}), 131,5 (C, C_{Ar}), 128,7 (CH₂, C₄), 127,6 (C, C_{Ar}), 127,2 (CH, CH_{Ar}), 122,9 (C, C_{Ar}), 121,5 (CH, CH_{Ar}), 110,9 (CH, CH_{Ar}), 110,7 (CH, CH_{Ar}), 110,2 (CH, CH_{Ar}), 68,1 (OCH₂), 56,3 (OCH₃), 56,2 (OCH₃), 45,1 (NCH), 44,7 (2NCH₂), 31,1 (2CH₂), 23,4 (CH₂), 12,3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3398$ (NH), 1668 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₆H₃₁Cl₂N₂O₇S: 585,1223, masse mesurée: 585,1220.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 1:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.23$ (1/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **82d** sous forme d'un solide blanc (119 mg avec un rendement de 62 %).

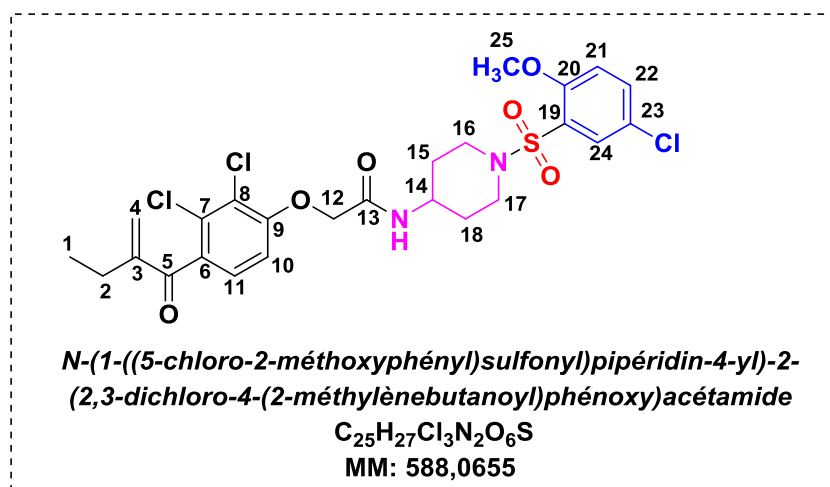
m.p. 178-179°C.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz), δ (ppm): 7,87 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,22 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,88 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,77 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H), 6,56-6.53 (m, 2H, H_{Ar}), 5,98 (s, 1H, H_4), 5,60 (s, 1H, H_4), 4,56 (s, 2H, H_{12}), 4,00-3,97 (m, 1H, H_{14}), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 3,76-3.75 (m, 2H, NCH_2), 2.90-2,88 (m, 2H, NCH_2), 2,50 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H), 2,08-2.04 (m, 2H, CH_2), 1,69-1.63 (m, 2H, CH_2), 1,18 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz); δ (ppm): 195,4 (C, C_5), 166,1 (C, C_{13}), 164,7 (C, C_{Ar}), 158,4 (C, C_{Ar}), 154,3 (C, C_{Ar}), 150,2 (2C, C_{Ar}), 134,3 (C, C_{Ar}), 133,4 (CH, CH_{Ar}), 128,7 (CH_2 , C_4), 127,2 (CH, CH_{Ar}), 122,9 (C, C_{Ar}), 118,6 (C, C_{Ar}), 111,0 (CH, CH_{Ar}), 104,3 (CH, CH_{Ar}), 99,5 (CH, CH_{Ar}), 68,1 (OCH_2), 55,9 (OCH_3), 55,7 (OCH_3), 45,7 (NCH), 44,6 (2NCH $_2$), 31,8 (2CH $_2$), 23,4 (CH $_2$), 12,3 (CH $_3$).

IR (neat): $\nu = 3392$ (NH), 1666 (C=O) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{26}H_{31}Cl_2N_2O_7S$: 585,1223, masse mesurée: 585,1222



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 1:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.38$ (1/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **82e** sous forme d'un solide blanc (119 mg avec un rendement de 61 %).

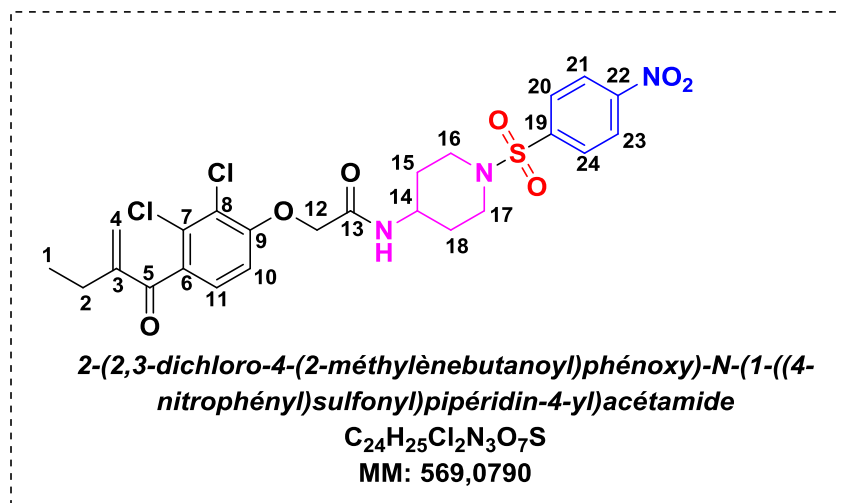
m.p. 180-181°C.

RMN 1H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7,90 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,49 (dd, $^3J_{HH} = 2.7$, 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,21 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,99 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,87 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,78 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5,98 (s, 1H, H₄), 5,59 (s, 1H, H₄), 4,56 (s, 2H, H₁₂), 4,02-3.99 (m, 1H, NCH), 3,94 (s, 3H, OCH₃), 3,83-3.80 (m, 2H, NCH₂), 2,92-2.89 (m, 2H, NCH₂), 2,49 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, H), 2,08-2.05 (m, 2H, CH₂), 1,65-1.63 (m, 2H, CH₂), 1,17 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195,4 (C, C₅), 166,1 (C, C₁₃), 155,4 (C, C_{Ar}), 154,4 (C, C_{Ar}), 150,2 (C, C_{Ar}), 134,4 (C, C_{Ar}), 134,2 (CH, CH_{Ar}), 131,5 (CH, CH_{Ar}), 131,2 (C, C_{Ar}), 128,7 (CH₂, C₄), 128,2 (C, C_{Ar}), 127,2 (CH, CH_{Ar}), 125,6 (C, C_{Ar}), 122,9 (C, C_{Ar}), 113,7 (CH, CH_{Ar}), 111,0 (CH, CH_{Ar}), 68,1 (OCH₂), 56,4 (OCH₃), 45,7 (NCH), 44,6 (2NCH₂), 31,8 (2CH₂), 23,4 (CH₂), 12,3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3404$ (NH), 1660 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₅H₂₈Cl₃N₂O₆S: 589,0728, masse mesurée: 589,0725.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 1:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.28$ (1/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **82f** sous forme d'un solide blanc (98 mg avec un rendement de 52 %).

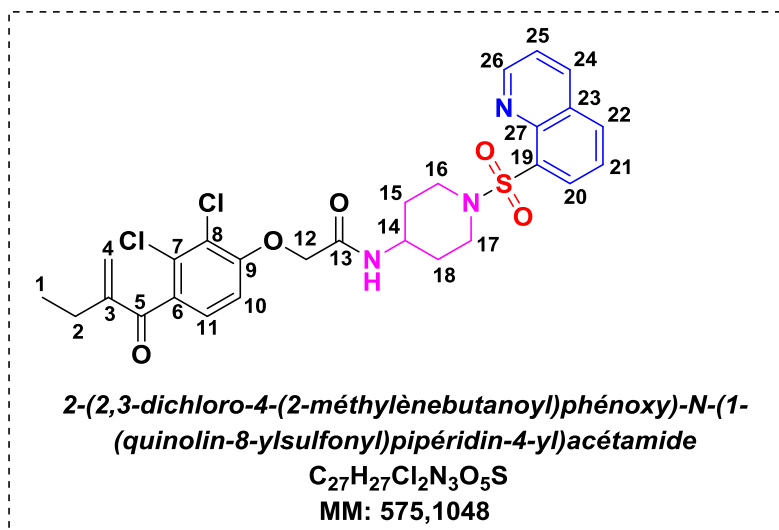
m.p. 176-177°C.

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 8,43 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,98 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,21 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,85 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,78 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5,97 (s, 1H, H₄), 5,58 (s, 1H, H₄), 4,53 (s, 2H, H₁₂), 3,91-3.80 (m, 1H, NCH), 3,73-3,69 (m, 2H, NCH₂), 2,77-2.60 (m, 2H, NCH₂), 2,52 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 2,11-2.90 (m, 2H, CH₂), 1,73-1.69 (m, 2H, CH₂), 1,17 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195,3 (C, C₅), 166,1 (C, C₁₃), 154,2 (C, C_{Ar}), 150,3 (C, C_{Ar}), 150,2 (C, C_{Ar}), 142,3 (C, C_{Ar}), 134,3 (C, C_{Ar}), 131,5 (C, C_{Ar}), 128,8 (CH₂, C₄), 128,7 (2CH, CH_{Ar}), 127,2 (CH, CH_{Ar}), 124,4 (2CH, CH_{Ar}), 122,8 (C, C_{Ar}), 111,0 (CH, CH_{Ar}), 68,1 (OCH₂), 45,0 (NCH), 44,7 (2NCH₂), 31,1 (2CH₂), 23,4 (CH₂), 12,3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3988$ (NH), 1667 (C=O), 1562, 1350 (N-O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₄H₂₆Cl₂N₃O₇S: 570,0849, masse mesurée: 570,0857.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 1:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.32$ (1/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **82g** sous forme d'un solide blanc (102 mg avec un rendement de 54 %).

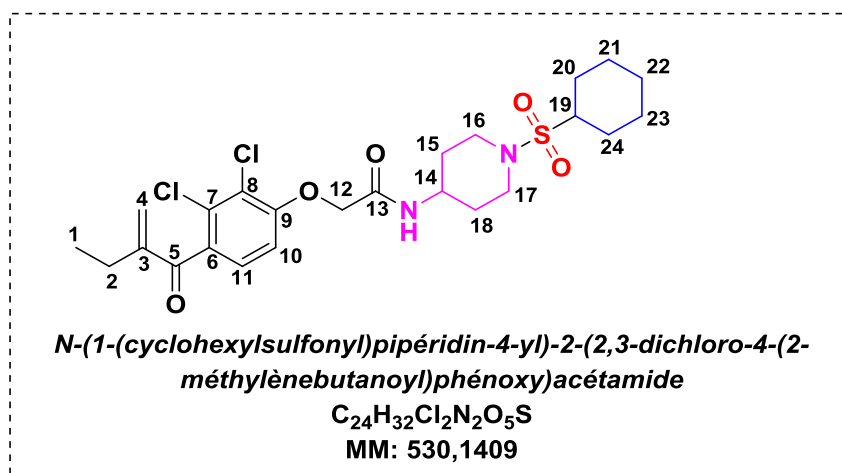
m.p. 179-181°C.

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 9,09 (dd, $J_{HH} = 1.8, 4.2$ Hz, 1H, H₂₆), 8,51 (dd, $^3J_{HH} = 1.4, 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8,28 (dd, $^3J_{HH} = 1.8, 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8,07 (dd, $^3J_{HH} = 1.4, 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,64 (t, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,56 (dd, $^3J_{HH} = 4.2, 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,20 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,85 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,74 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5,97 (s, 1H, H₄), 5,58 (s, 1H, H₄), 4,53 (s, 2H, H₁₂), 4,02-3.99 (m, 3H, NCH₂ et NCH), 3,12-3.10 (m, 2H, NCH₂), 2,50 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 2,00-1.97 (m, 2H, CH₂), 1,71-1.68 (m, 2H, CH₂), 1,18 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195,4 (C, C₅), 165,9 (C, C₁₃), 154,3 (C, C_{Ar}), 151,2 (CH, CH_{Ar}), 150,2 (C, C_{Ar}), 144,1 (C, C_{Ar}), 136,9 (C, C_{Ar}), 136,4 (CH, CH_{Ar}), 134,3 (C, C_{Ar}), 133,5 (CH, CH_{Ar}), 131,5 (C, C_{Ar}), 133,1 (CH, CH_{Ar}), 129,0 (C, C_{Ar}), 128,7 (CH₂, C₄), 127,2 (CH, CH_{Ar}), 125,6 (CH, CH_{Ar}), 122,9 (C, C_{Ar}), 122,0 (CH, CH_{Ar}), 111,0 (CH, CH_{Ar}), 68,1 (OCH₂), 45,7 (NCH), 45,0 (2NCH₂), 32,0 (2CH₂), 23,4 (CH₂), 12,3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3401$ (NH), 1671 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₇H₂₈Cl₂N₃O₅S: 576.1121, masse mesurée: 576.1121.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 1:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.43$ (1/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **82h** sous forme d'un solide blanc (77 mg avec un rendement de 44 %).

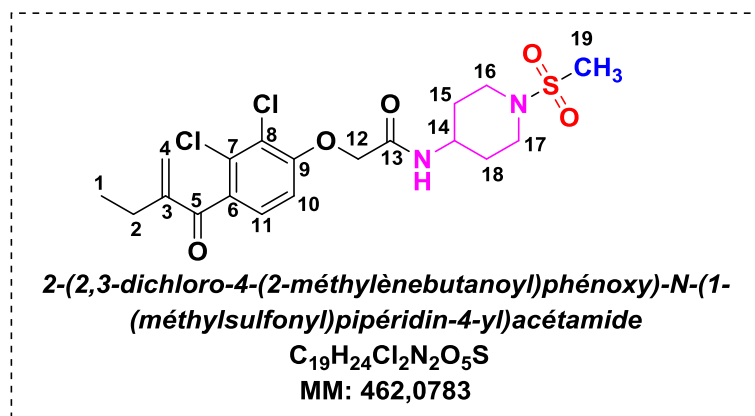
m.p. 165-166°C.

RMN 1H (CDCl₃; 400 MHz), δ (ppm): 7,22 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,89 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6,78 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5,98 (s, 1H, H₄), 5,60 (s, 1H, H₄), 4,58 (s, 2H, H₁₂), 4,08-4.04 (m, 1H, NCH), 3,83-3.80 (m, 2H, NCH₂), 3,10-3.07 (m, 2H, NCH₂), 2,94-2.90 (m, 1H, H₁₉), 2,51 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 2,15-2.04 (m, 4H, 2CH₂), 1.63-1.50 (m, 6H, 3CH₂), 1.36-1.26 (m, 4H, 2CH₂), 1,18 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195,4 (C, C₅), 166,1 (C, C₁₃), 154,3 (C, C_{Ar}), 150,2 (2C, C_{Ar}), 134,4 (2C, C_{Ar}), 128,7 (CH₂, C₄), 127,2 (CH, CH_{Ar}), 111,0 (CH, CH_{Ar}), 68,1 (OCH₂), 61,7 (CH, C₁₉), 45,9 (NCH), 45,0 (2NCH₂), 38,1 (2CH₂), 32,3 (2CH₂), 26,6 (2CH₂), 25,2 (CH₂), 23,4 (CH₂), 12,3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3412$ (NH), 1670 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₄H₃₃Cl₂N₂O₅S: 531,1481, masse mesurée: 531,1485.



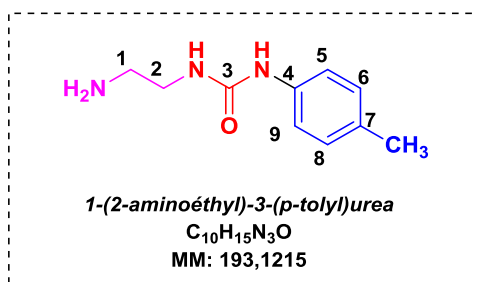
Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 1:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.48$ (1/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **82i** sous forme d'un solide blanc (64 mg avec un rendement de 42 %).

m.p. 163-164°C.

RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz), δ (ppm): 7.23 (d, $^3J_{HH} = 9.0$, 1H, H_{Ar}), 6.88 (d, $^3J_{HH} = 9.0$, 1H, H_{Ar}), 6.80 (d, $^3J_{HH} = 8.0$, 1H, H_{Ar}), 5.98 (s, 1H, H_4), 5.60 (s, 1H, H_4), 4.59 (s, 2H, H_{12}), 4.10-4.01 (m, 1H, NCH), 3.83-3.75 (m, 2H, NCH_2), 2.98-2.87 (m, 2H, NCH_2), 2.83 (s, 3H, CH_3), 2.48 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.15-2.11 (m, 2H, CH_2), 1.74-1.67 (m, 2H, CH_2), 1.18 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3). **RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 101 MHz); δ (ppm): 195.4 (C, C_5), 166.2 (C, C_{13}), 154.3 (C, C_{Ar}), 150.2 (2C, C_{Ar}), 134.4 (2C, C_{Ar}), 128.7 (CH_2 , C_4), 127.2 (CH, CH_{Ar}), 111.0 (CH, CH_{Ar}), 68.1 (OCH_2), 45.6 (NCH), 44.7 (2 NCH_2), 35.2 (CH_3), 31.4 (2 CH_2), 23.4 (CH_2), 12.3 (CH_3).

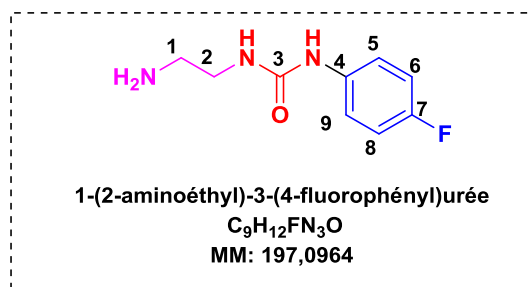
IR (neat): $\nu = 3392$ (NH), 1665 (C=O) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{19}H_{25}Cl_2N_2O_5S$: 463.0855, masse mesurée: 463.0855.



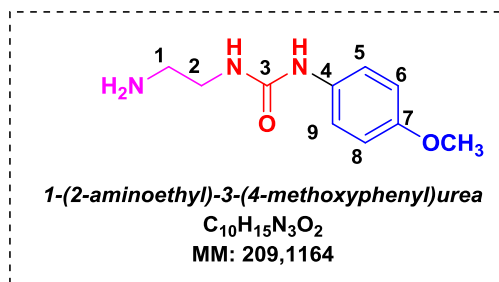
Ce composé est préparé selon la procédure générale (D), pour obtenir le produit attendu **83j** sous forme d'un solide amorphe blanc avec un rendement de 65 %.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm): 8.95 (s, 1H, NH), 8.01 (br, 3H, NH_3^+), 7.29 (d, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.02 (d, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.63 (s, 1H, NH), 3.32-3.29 (m, 2H, H_2), 2.88-2.85 (m, 2H, H_1), 2.20 (s, 3H, CH_3).



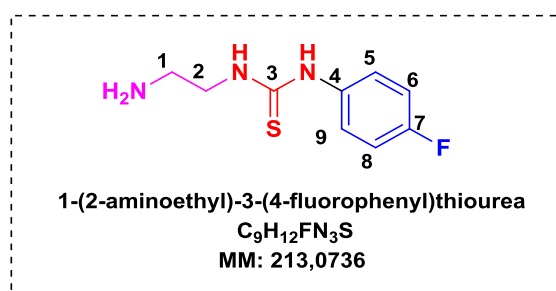
Ce composé est préparé selon la procédure générale (D), pour obtenir le produit attendu **83k** sous forme d'un solide amorphe blanc avec un rendement de 71 %.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm): 9.17 (s, 1H, NH), 8.02 (s, 3H, NH_3^+), 7.42 (dd, $^3J_{HH} = 9.2$ 5.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.05 (dd, $^3J_{HH} = 9.2$ 5.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.62-6.73 (m, 1H, NH), 3.27-3.38 (m, 2H, H_2), 2.86-2.84 (m, 2H, H_1).



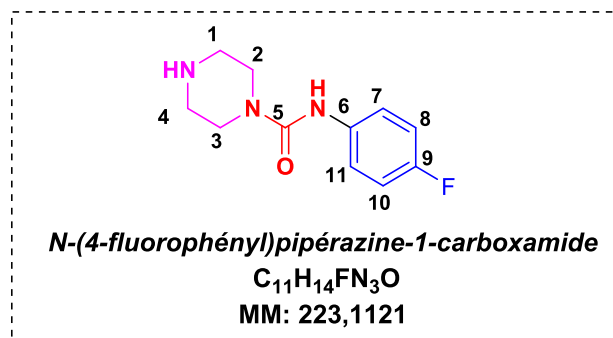
Ce composé est préparé selon la procédure générale (D). Le produit attendu **83l** est obtenu sous forme d'un solide amorphe blanc avec un rendement de 72 %.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm): 8.75 (s, 1H, NH), 7.93 (s, 3H, NH_3^+), 7.30 (d, $^3J_{HH} = 9.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.81 (d, $^3J_{HH} = 9.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.47 (s, 1H, NH), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.33 (m, 2H, H_2), 2.86 (m, 2H, H_1).



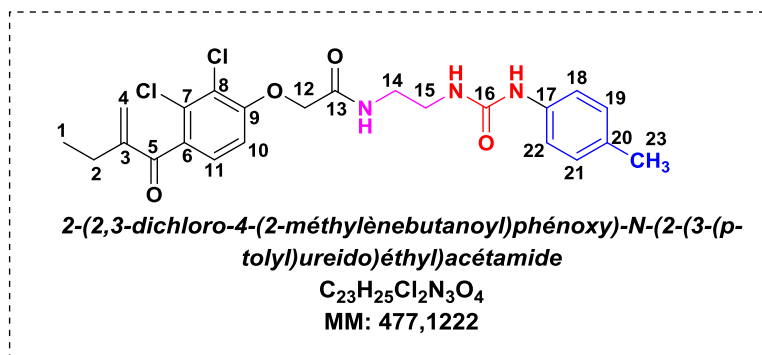
Ce composé est préparé selon la procédure générale (D). Le produit attendu **84k** est obtenu sous forme d'un solide amorphe blanc avec un rendement de 83 %.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm): 10.11 (s, 1H, NH), 8.19 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 3H, NH_3^+), 7.46 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.16 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.73 (m, 2H, H_2), 3.00 (m, 2H, H_1).



Ce composé est préparé selon la procédure générale (**D**). Le produit attendu est obtenu **85k** sous forme d'un solide amorphe blanc avec un rendement de 81 %.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 250 MHz), δ (ppm): 9.35 (s, 2H, -NH₂⁺), 8.87 (s, 1H, NH), 7.51-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.12-6.94 (m, 2H, H_{Ar}), 3.73-3.56 (m, 4H, NCH₂), 3.11-2.96 (m, 4H, 2CH₂).



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:2 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.38$ (3/2. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **86i** sous forme d'un solide blanc (110 mg avec un rendement de 70 %).

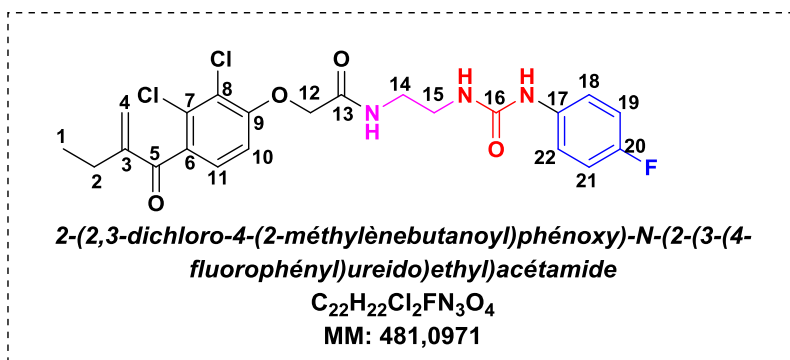
m.p. 158-160°C.

RMN 1H (CD₃OD, 400 MHz), δ (ppm): 7.21 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.14 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.06-7.00 (m, 3H, H_{Ar}), 6.01 (s, 1H, H₄), 5.56 (s, 1H, H₄), 4.71 (s, 2H, H₁₂), 3.46-3.37 (m, 4H, 2CH₂), 2.45 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 2.27 (s, 3H, CH₃), 1.15 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CD₃OD, 101 MHz); δ (ppm): 195.8 (C, C₅), 168.8 (C, C₁₃), 157.2 (C, C₁₆), 155.5 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 136.7 (C, C_{Ar}), 133.5 (C, C_{Ar}), 131.7 (C, C_{Ar}), 130.3 (C, C_{Ar}), 128.8 (2CH, CH_{Ar}), 128.5 (CH₂, C₄), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 122.5 (C, C_{Ar}), 119.2 (2CH, CH_{Ar}), 111.4 (CH, CH_{Ar}), 68.0 (CH₂), 39.5 (CH₂), 38.8 (CH₂), 23.0 (CH₂), 19.3 (CH₃), 11.5 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3350, 3323$ (NH), 1652, 1605 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₆Cl₂N₃O₄: 478,1294, masse mesurée: 478,1291.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:2 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.40$ (3/2. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **86k** sous forme d'un solide blanc (105 mg avec un rendement de 66 %).

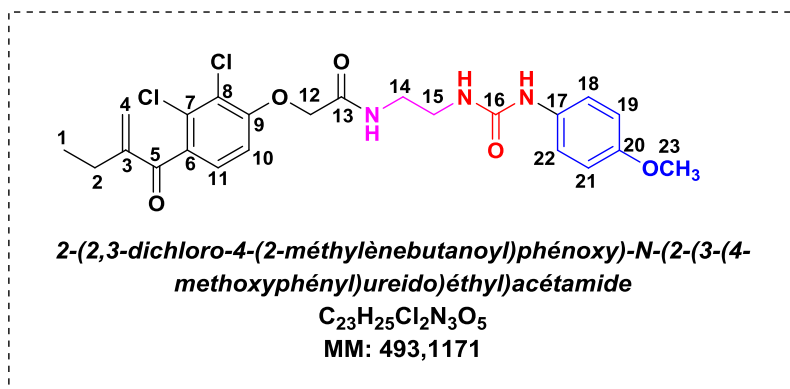
m.p. 160-161°C.

RMN 1H (CD_3COCD_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7.99 (br, 1H, NH), 7.63 (br, 1H, NH), 7.45-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.23 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.13 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.94-6.90 (m, 2H, H_{Ar}), 5.97 (s, 1H, H_4), 5.88 (br, 1H, NH), 5.54 (s, 1H, H_4), 4.64 (s, 2H, H_{12}), 3.38-3.35 (m, 4H, 2 CH_2), 2.46 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.08 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CD_3COCD_3 , 101 MHz); δ (ppm): 194.7 (C, C), 167.2 (C, C_{13}), 159.4 (C, C_{16}), 155.5 (C, C_{Ar}), 155.7 (C, C_{Ar}), 150.1 (2C, C_{Ar}), 136.9 (C, C_{Ar}), 133.7 (2C, C_{Ar}), 128.1 (CH_2 , C_4), 127.4 (CH, CH_{Ar}), 119.8 (CH, CH_{Ar}), 119.7 (CH, CH_{Ar}), 114.9 (CH, CH_{Ar}), 114.7 (CH, CH_{Ar}), 111.8 (CH, CH_{Ar}), 68.5 (OCH_2), 39.8 (CH_2), 39.4 (CH_2), 23.2 (CH_2), 11.8 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3339, 3337$ (NH), 1650, 1601 ($C=O$) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{22}H_{23}Cl_2FN_3O_4$: 482,1044, masse mesurée: 482,1040.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:2 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.30$ (3/2. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **86** sous forme d'un solide blanc (122 mg avec un rendement de 75 %).

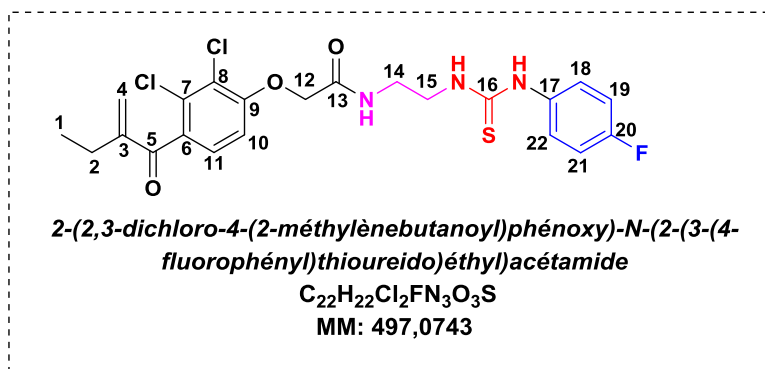
m.p. 166-167°C.

RMN 1H (CD_3COCD_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7.86 (br, 1H, NH), 7.74 (br, 1H, NH), 7.37 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.27 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.18 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.80 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.02 (br, 1H, NH), 5.91 (s, 1H, H_4), 5.59 (s, 1H, H_4), 4.72 (s, 2H, H_{12}), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.44-3.37 (m, 4H, $2CH_2$), 2.44 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.13 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CD_3COCD_3 , 101 MHz); δ (ppm): 194.8 (C, C_5), 167.0 (C, C_{13}), 155.5 (C, C_{16}), 154.8 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 133.6 (C, C_{Ar}), 133.5 (C, C_{Ar}), 130.1 (C, C_{Ar}), 128.2 (CH_2 , C_4), 127.3 (CH, CH_{Ar}), 122.2 (C, C_{Ar}), 120.0 (2CH, CH_{Ar}), 119.9 (C, C_{Ar}), 113.7 (2CH, CH_{Ar}), 111.8 (CH, CH_{Ar}), 68.4 (OCH_2), 54.7 (OCH_3), 39.6 (CH_2), 39.4 (CH_2), 23.1 (CH_2), 11.9 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3300, 3315$ (NH), 1647, 1610 ($C=O$) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{23}H_{26}Cl_2N_3O_5$: 494,1244, masse mesurée: 494,1242



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:2 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.48$ (3/2. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **87k** sous forme d'un solide blanc (111 mg avec un rendement de 68 %).

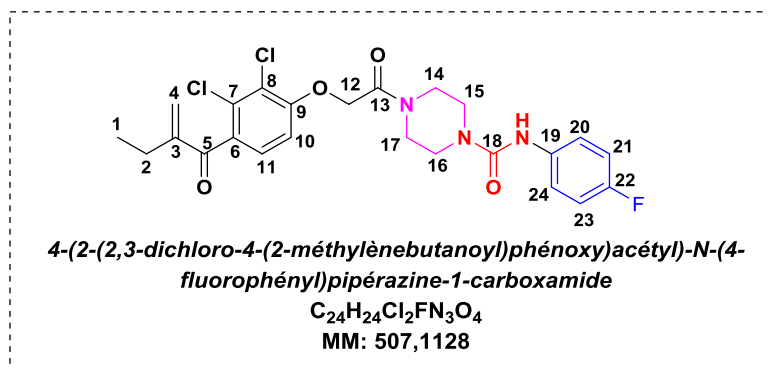
m.p. 170-173°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7.26-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20-7.18 (m, 2H, H_{Ar} et NH), 7.19 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.60 (br, 1H, NH), 5.98 (s, 1H, H_4), 5.61 (s, 1H, H_4), 4.54 (s, 2H, H_{12}), 3.89-3.86 (m, 2H, NCH_2), 3.63-3.59 (m, 2H, NCH_2), 2.48 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.17 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz), δ (ppm): 195.5 (C, C_5), 181.8 (C, C_{13}), 168.1 (C, C_{16}), 162.7 (C, C_{Ar}), 160.3 (C, C_{Ar}), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH_2 , C_4), 127.9 (CH, CH_{Ar}), 127.8 (CH, CH_{Ar}), 127.1 (CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 117.0 (CH, CH_{Ar}), 116.8 (CH, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 68.1 (CH_2), 45.4 (CH_2), 39.0 (CH_2), 23.3 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3336, 3333$ (NH), 1655, (C=O), 1600 (C=S) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{22}H_{23}Cl_2FN_3O_3S$: 498,0640, masse mesurée: 498,0632.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:2 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.30$ (3/2. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **88k** sous forme d'un solide blanc (102 mg avec un rendement de 61 %).

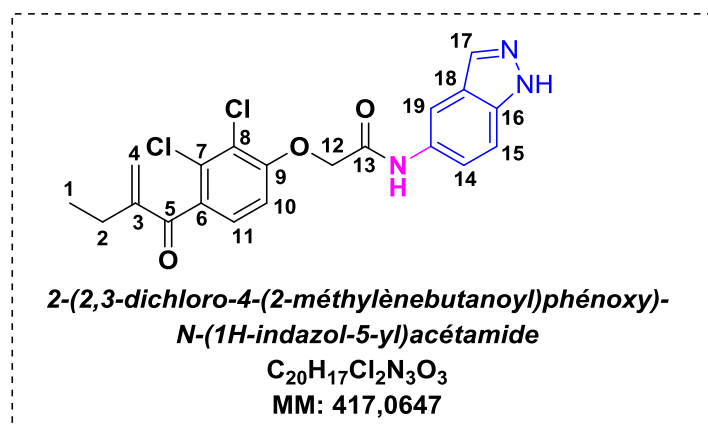
m.p. 179-181°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7.32-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.17 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.03-6.98 (m, 3H, H_{Ar} et NH), 6.58 (br, 1H, NH), 5.98 (s, 1H, H_4), 5.62 (s, 1H, H_4), 4.87 (s, 2H, H_{12}), 3.71-3.68 (m, 4H, NCH_2), 3.60-3.49 (m, 4H, NCH_2), 2.48 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.16 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz); δ (ppm): 195.8 (C, C_5), 165.4 (C, C_{13}), 160.3 (C, C_{18}), 157.9 (C, C_{Ar}), 154.9 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 134.4 (C, C_{Ar}), 133.9 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 128.9 (CH_2 , C_4), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 122.7 (C, C_{Ar}), 122.3 (CH, CH_{Ar}), 122.2 (CH, CH_{Ar}), 115.6 (CH, CH_{Ar}), 115.4 (CH, CH_{Ar}), 110.6 (CH, CH_{Ar}), 68.6 (OCH_2), 45.2 (NCH_2), 43.9 (NCH_2), 43.8 (CH_2), 41.8 (CH_2), 23.4 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3342$ (NH), 1661, (C=O), 1605 (C=S) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{24}H_{25}Cl_2FN_3O_4$: 508,1020, masse mesurée: 508,1017.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.42$ (4/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **91a** sous forme d'un solide blanc (69 mg avec un rendement de 50 %).

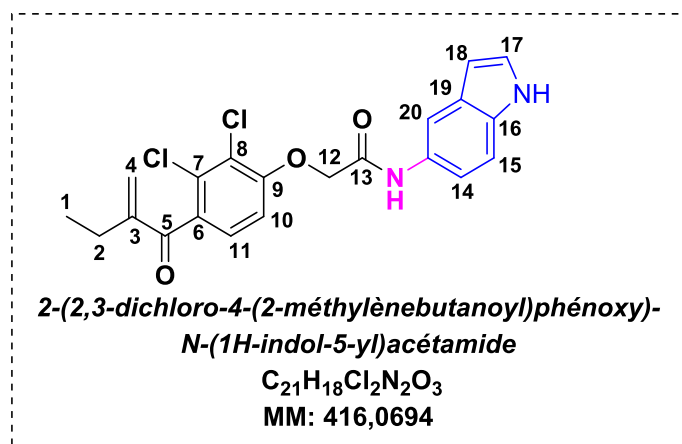
m.p. 173-174°C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 13.01 (s, 1H, NH), 10.19 (s, 1H, NH), 8.11 (s, 1H, H₁₇), 8.03 (s, 1H, H₁₉), 7.51 (d, $^3J_{HH} = 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.45 (d, $^3J_{HH} = 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.20 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.08 (s, 1H, H₄), 5.59 (s, 1H, H₄), 4.98 (s, 2H, H₁₂), 2.38 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.08 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz); δ (ppm): 195.6 (C, C₅), 165.6 (C, C₁₃), 156.1 (C, C_{Ar}), 149.8 (C, C_{Ar}), 137.5 (2C, C_{Ar}), 133.9 (CH, CH_{Ar}), 132.9 (C, C_{Ar}), 131.7 (C, C_{Ar}), 130.0 (C, C_{Ar}), 129.8 (CH₂, C₄), 128.0 (CH, CH_{Ar}), 123.1 (C, C_{Ar}), 121.6 (C, C_{Ar}), 120.8 (CH, CH_{Ar}), 112.4 (CH, CH_{Ar}), 110.7 (CH, CH_{Ar}), 110.6 (CH, CH_{Ar}), 68.4 (CH₂), 23.4 (CH₂), 12.8 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3411, 3387, 3321$ (NH), 1664, 1652 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₀H₁₈Cl₂N₃O₃: 418,0719, masse mesurée: 418,0717.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (**D**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.50$ (4/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **91b** sous forme d'un solide blanc (85 mg avec un rendement de 62 %).

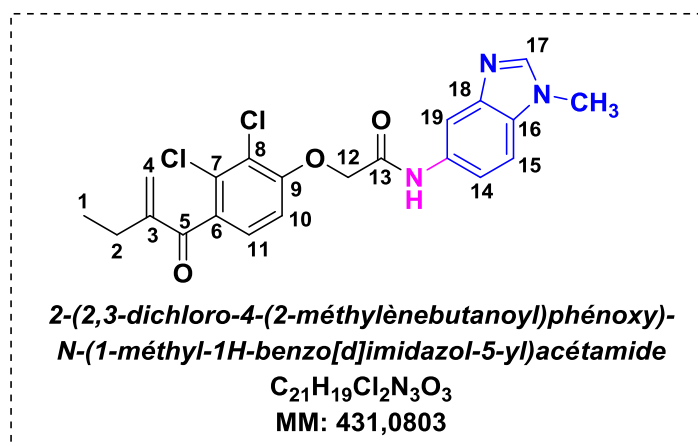
m.p. 159-160°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8.57 (s, 1H, NH), 8.36 (s, 1H, NH), 7.97 (s, 1H, H₁₇), 7.41-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.27-7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 6.92 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.56 (s, 1H, H₄), 5.99 (s, 1H, H₄), 5.63 (s, 1H, H₄), 4.72 (s, 2H, H₁₂), 2.51 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.18 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 164.5 (C, C₁₃), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.2 (C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 133.5 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 129.2 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH₂, C₄), 128.0 (C, C_{Ar}), 127.2 (CH, CH_{Ar}), 125.4 (CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 116.0 (CH, CH_{Ar}), 112.6 (CH, CH_{Ar}), 111.3 (CH, CH_{Ar}), 111.1 (CH, CH_{Ar}), 102.8 (CH, CH_{Ar}), 68.4 (CH₂), 23.4 (CH₂), 12.4 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3383, 3313$ (NH), 1663, 1650 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₁₉Cl₂N₂O₃: 417,0767, masse mesurée: 417,0765.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.36$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **91c** sous forme d'un solide blanc (112 mg avec un rendement de 79 %).

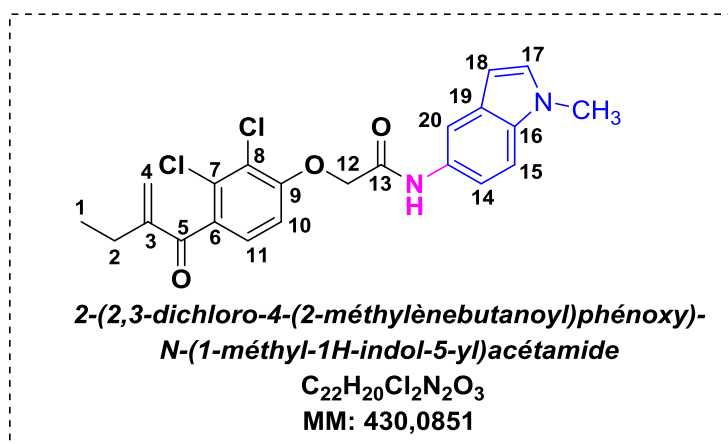
m.p. 184-185°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 8.66 (s, 1H, NH), 8.05 (d, $^3J_{HH} = 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.98 (s, 1H, H_{17}), 7.63 (dd, $^3J_{HH} = 1.8, 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.25 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.97 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.99 (s, 1H, H_4), 5.63 (s, 1H, H_4), 4.76 (s, 2H, H_{12}), 3.88 (s, 3H, CH_3), 2.51 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.18 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz) δ (ppm): 195.4 (C, C_5), 164.5 (C, C_{13}), 154.3 (2C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 144.5 (CH, CH_{Ar}), 143.9 (C, C_{Ar}), 134.5 (C, C_{Ar}), 132.2 (C, C_{Ar}), 131.7 (C, C_{Ar}), 131.6 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH_2 , C_4), 127.3 (CH, CH_{Ar}), 123.1 (C, C_{Ar}), 116.8 (CH, CH_{Ar}), 112.1 (CH, CH_{Ar}), 111.2 (CH, CH_{Ar}), 109.5 (CH, CH_{Ar}), 68.4 (CH_2), 31.1 (CH_3), 23.4 (CH_2), 12.4 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3323$ (NH), 1670, 1658 ($C=O$) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{21}H_{20}Cl_2N_3O_3$: 432,0876, masse mesurée: 432,0873.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.61$ (4/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **91d** sous forme d'un solide blanc (96 mg avec un rendement de 70 %).

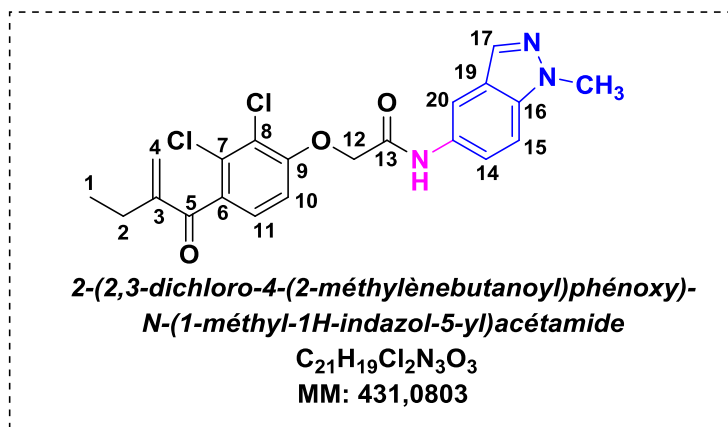
m.p. 163-164°C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8.56 (s, 1H, NH), 7.95 (d, $^3J_{HH} = 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38 (dd, $^3J_{HH} = 2.0, 8.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.32 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.25 (d, $^3J_{HH} = 3.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38 (d, $^3J_{HH} = 3.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.97 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.53-6.48 (m, 1H, H_{Ar}), 5.99 (s, 1H, H₄), 5.64 (s, 1H, H₄), 4.75 (s, 2H, H₁₂), 3.82 (s, 3H, NCH₃), 2.51 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.18 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 164.3 (C, C₁₃), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.2 (C, C_{Ar}), 134.5 (C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 129.9 (CH, CH_{Ar}), 128.9 (C, C_{Ar}), 128.7 (CH₂, C₄), 128.5 (C, C_{Ar}), 127.3 (CH, CH_{Ar}), 115.5 (CH, CH_{Ar}), 112.7 (CH, CH_{Ar}), 111.1 (CH, CH_{Ar}), 109.4 (CH, CH_{Ar}), 101.1 (CH, CH_{Ar}), 68.4 (CH₂), 32.9 (CH₃), 23.4 (CH₂), 12.4 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3250$ (NH), 1660, 1652 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₂₁Cl₂N₂O₃: 431,0923, masse mesurée: 431,0924.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.58$ (4/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **91e** sous forme d'un solide blanc (117 mg avec un rendement de 82 %).

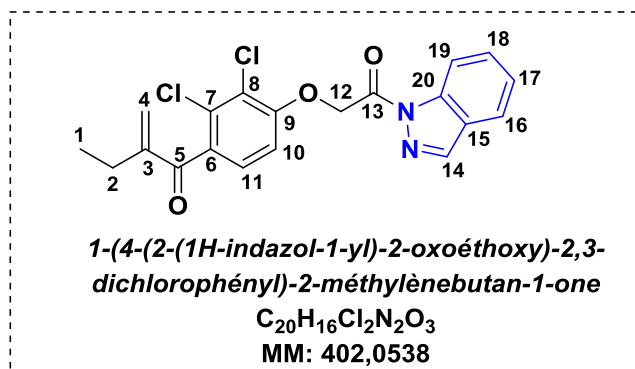
m.p. 176-177°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 8.63 (s, 1H, NH), 8.14 (d, $^3J_{HH} = 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.01-7.96 (m, 1H, H_{Ar}), 7.49 (dd, $^3J_{HH} = 1.9, 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (d, $^3J_{HH} = 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.96 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.99 (s, 1H, H_4), 5.63 (s, 1H, H_4), 4.74 (s, 2H, H_{12}), 4.09 (s, 3H, NCH_3), 2.50 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.18 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz), δ (ppm): 195.4 (C, C_5), 164.6 (C, C_{13}), 154.3 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 137.7 (C, C_{Ar}), 134.5 (C, C_{Ar}), 132.8 (CH, CH_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 129.8 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH₂, C_4), 127.3 (CH, CH_{Ar}), 124.0 (C, C_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 120.7 (CH, CH_{Ar}), 112.0 (CH, CH_{Ar}), 111.2 (CH, CH_{Ar}), 109.4 (CH, CH_{Ar}), 68.4 (CH₂), 35.6 (CH₃), 23.4 (CH₂), 12.4 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3392$ (NH), 1666, 1655 (C=O) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{21}H_{20}Cl_2N_3O_3$: 432,0876, masse mesurée: 432,0874.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.57$ (4/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **91f** sous forme d'un solide blanc (82 mg avec un rendement de 62 %).

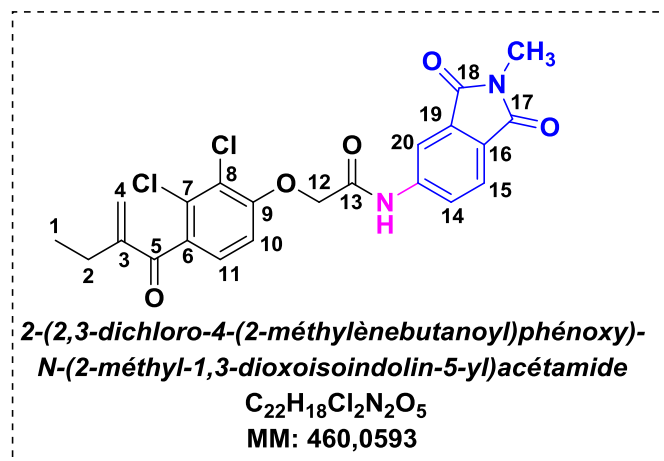
m.p. 168-179°C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8.44 (d, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.23 (s, 1H, H₁₄), 7.81 (d, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.64 (t, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.45 (t, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.15 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.94 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.96 (s, 1H, H₄), 5.71 (s, 2H, H₁₂), 5.65 (s, 1H, H₄), 2.49 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.17 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 195.8 (C, C₅), 166.4 (C, C₁₃), 155.6 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 141.2 (CH, CH_{Ar}), 139.0 (C, C_{Ar}), 133.8 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 130.1 (CH, CH_{Ar}), 128.5 (CH₂, C₄), 126.8 (C, C_{Ar}), 126.0 (CH, CH_{Ar}), 125.2 (CH, CH_{Ar}), 123.4 (C, C_{Ar}), 121.2 (CH, CH_{Ar}), 115.1 (CH, CH_{Ar}), 111.0 (CH, CH_{Ar}), 67.4 (CH₂, 23.4 (CH₂), 12.4 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 1669, 1660$ (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₀H₁₇Cl₂N₂O₃: 403,0610, masse mesurée: 403,0612.



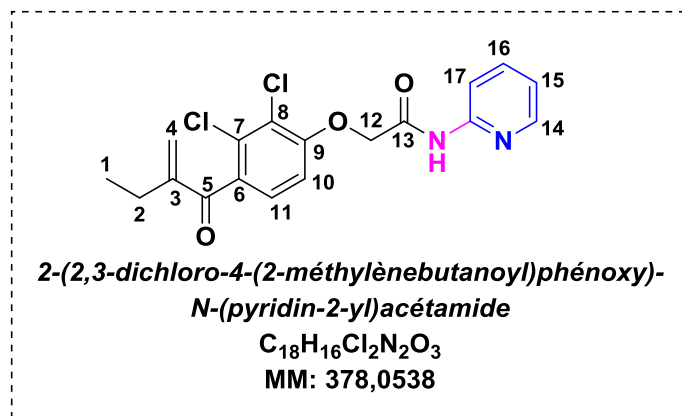
Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.46$ (4/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **91g** sous forme d'un solide blanc (72 mg avec un rendement de 47 %).

m.p. 178-179°C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8.91 (s, 1H, NH), 8.16 (d, $^3J_{HH} = 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.00 (dd, $^3J_{HH} = 1.9, 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.88 (d, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.96 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.00 (s, 1H, H₄), 5.62 (s, 1H, H₄), 4.77 (s, 2H, H₁₂), 3.21 (s, 3H, NCH₃), 2.51 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.18 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃). **RMN ^{13}C** (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm): 195.3 (C, C₅), 167.8 (C, C₁₈), 167.7 (C, C₁₇), 165.0 (C, C₁₃), 153.9 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 141.9 (C, C_{Ar}), 134.9 (C, C_{Ar}), 133.9 (C, C_{Ar}), 131.7 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH₂, C₄), 127.9 (C, C_{Ar}), 127.3 (CH, CH_{Ar}), 124.4 (CH, CH_{Ar}), 124.0 (CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 114.2 (CH, CH_{Ar}), 111.2 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (CH₂), 24.0 (CH₃), 23.4 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3350$ (NH), 1770, 1703, 1658 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z: [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₁₉Cl₂N₂O₅: 461,0665, masse mesurée: 461,0664.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.62$ (4/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **91h** sous forme d'un solide blanc (50 mg avec un rendement de 40 %).

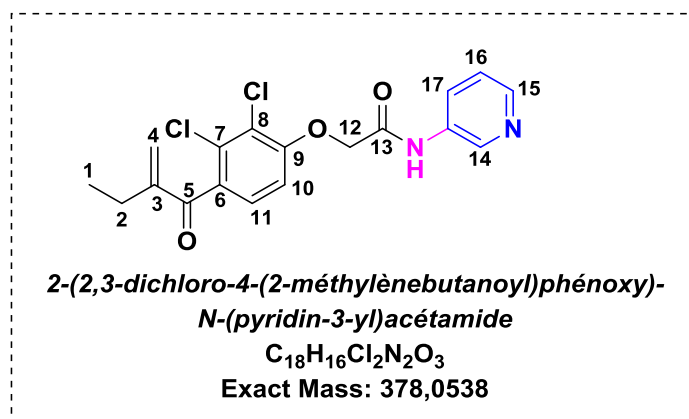
m.p. 144-146°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 9.02 (br, 1H, NH), 8.34-8.32 (m, 1H, H_{Ar}), 8.25-8.21 (m, 1H, H_{Ar}), 7.76-7.69 (m, 1H, H_{Ar}), 7.18 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.11-7.06 (m, 1H, H_{Ar}), 6.90 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.94 (s, 1H, H_{Ar}), 5.58 (s, 1H, H_{Ar}), 4.70 (s, 2H, H_{12}), 2.45 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.13 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz), δ (ppm): 195.3 (C, C_5), 165.2 (C, C_{13}), 154.1 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 146.1 (CH, CH_{Ar}), 141.4 (CH, CH_{Ar}), 134.7 (C, C_{Ar}), 133.5 (C, C_{Ar}), 131.6 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH₂, C_4), 127.3 (CH, CH_{Ar}), 127.1 (CH, CH_{Ar}), 123.7 (CH, CH_{Ar}), 123.0 (CH, CH_{Ar}), 111.3 (CH, CH_{Ar}), 68.3 (CH_2), 23.3 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3445$ (NH), 1682, 1660 (C=O) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{18}H_{17}Cl_2N_2O_3$: 379,0610, masse mesurée: 379,0609.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, R_f = 0.61 (4/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **91i** sous forme d'un solide blanc (66 mg avec un rendement de 53 %).

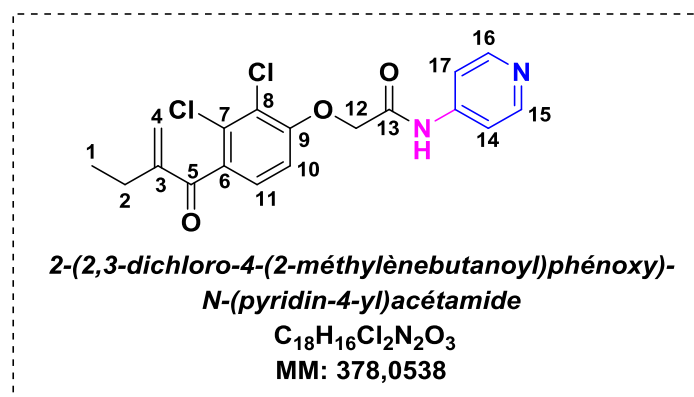
m.p. 145-146°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 8.72 (d, $^3J_{HH} = 2.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.70 (br, 1H, NH), 8.43 (dd, $^3J_{HH} = 1.2, 4.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.22-8.19 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33 (dd, $^3J_{HH} = 4.8, 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.23 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.95 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.98 (s, 1H, H_4), 5.61 (s, 1H, H_4), 4.74 (s, 2H, H_4), 2.48 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.16 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz), δ (ppm): 195.3 (C, C_5), 165.3 (C, C_{13}), 154.2 (C, C_{Ar}), 150.0 (C, C_{Ar}), 146.0 (CH, CH_{Ar}), 141.4 (CH, CH_{Ar}), 134.7 (C, C_{Ar}), 133.5 (C, C_{Ar}), 131.6 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH_2 , C_4), 127.3 (CH, CH_{Ar}), 127.2 (CH, CH_{Ar}), 123.8 (CH, CH_{Ar}), 122.9 (CH, CH_{Ar}), 111.3 (CH, CH_{Ar}), 68.0 (CH_2), 23.2 (CH_2), 12.2 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3443$ (NH), 1687, 1659 ($C=O$) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{18}H_{17}Cl_2N_2O_3$: 379,0610, masse mesurée: 379,0608.



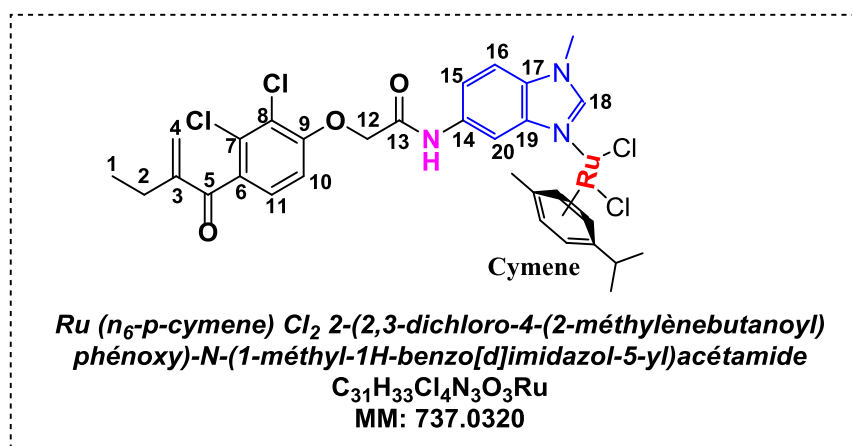
Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.61$ (4/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **91J** sous forme d'un solide blanc (64 mg avec un rendement de 51 %).

m.p. 145-146°C. **RMN 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 8.73 (m, 2H, H_{Ar}), 8.63 (br, 1H, NH), 7.62-7.60 (m, 2H, $H_{15,16}$), 7.25 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.95 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.00 (s, 1H, H_4), 5.62 (s, 1H, H_4), 4.74 (s, 2H, H_{12}), 2.50 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.20 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz), δ (ppm): 195.3 (C, C_5), 165.4 (C, C_{13}), 154.0 (C, C_{Ar}), 150.9 (CH, CH_{Ar}), 150.1 (CH, CH_{Ar}), 146.6 (C, C_{Ar}), 134.9 (C, C_{Ar}), 131.7 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 128.9 (CH_2 , C_4), 127.3 (2CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 111.3 (2CH, CH_{Ar}), 68.3 (CH_2), 23.3 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3336$ (NH), 1682, 1660 ($C=O$) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{18}H_{17}Cl_2N_2O_3$: 379,0610, masse mesurée: 379,0611.



Dans un ballon une solution du composé approprié **91c** (0.10g, 0.23mmol) dans le chloroforme (5 ml), puis une solution du dimère [Ru (η⁶-pcymene)Cl₂Cl₂ (0.073 g, 0.12 mmol) dans le chloroforme (5 ml) est ajoutée lentement à température ambiante. Après la consommation totale du composé **91c**. Le milieu réactionnel est concentré à sec, le résidu brut est redissous dans le chloroforme (1 mL), puis le produit souhaité **92** est précipité avec l'ajout de (5 mL) de l'éther diéthylique sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 88 %.

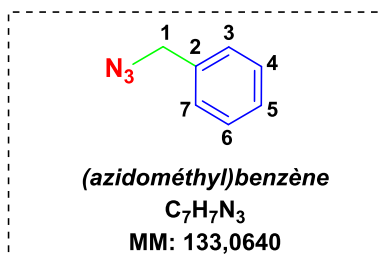
m.p. 132-135°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8.80 (s, 1H, NH), 8.41 (s, 1H, H₁₈), 8.29 (d, ³J_{HH} = 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.50 (dd, ³J_{HH} = 1.7, 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.20 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.04 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.96 (s, 1H, H₄), 5.69 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H_{cymene}), 5.57 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H_{cymene}) 5.48 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H_{cymene}) 5.34 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H_{cymene}), 5.63 (s, 1H, H₄), 4.53 (s, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, NCH₃), 2.87-2.85 (m, 1H, CH_{cymene}), 2.46 (q, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.16 (s, 3H, CH₃), 1.28 (d, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 6H, 2CH₃_{cymene}), 1.14 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 164.4 (C, C₁₃), 155.2 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 145.3 (CH, CH_{Ar}), 142.3 (C, C_{Ar}), 133.8 (C, C_{Ar}), 133.7 (C, C_{Ar}), 131.2 (C, C_{Ar}), 131.1 (C, C_{Ar}), 128.9 (CH₂, C₄), 127.3 (CH, CH_{Ar}), 122.7 (C, C_{Ar}), 117.3 (CH, CH_{Ar}), 112.0 (CH, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 110.6 (CH, CH_{Ar}), 102.5 (C, C_{cymene}), 98.2 (C, C_{cymene}), 83.2 (2CH, CH_{cymene}), 81.2 (2CH, CH_{cymene}), 68.2 (CH₂), 32.3 (NCH₃), 30.8 (CH_{cymene}), 23.5 (CH₂), 22.3 (2CH₃_{cymene}), 18.6 (CH₃_{cymene}), 12.5 (CH₃).

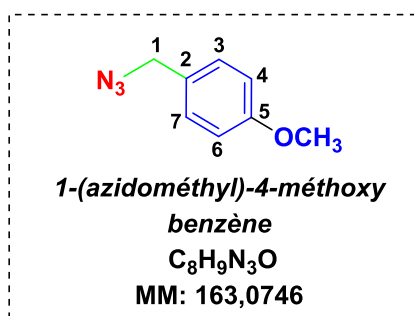
IR (neat): ν = 3312 (NH), 1667 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z: [M- Cl]⁺ masse calculée pour C₃₁H₃₃Cl₃N₃O₃Ru: 702.0620, masse mesurée: 702.0625.



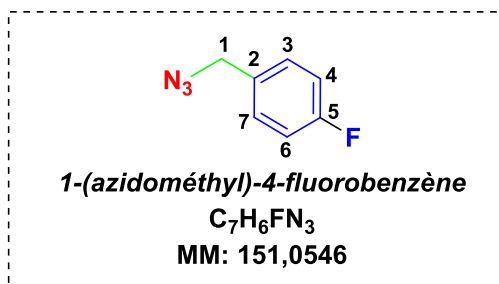
Ce composé est préparé selon la procédure générale (E). Le produit attendu **94a** est obtenu avec un rendement quantitatif.

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz), δ (ppm) : 7.46–7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 4.36 (s, 2H, H_1).



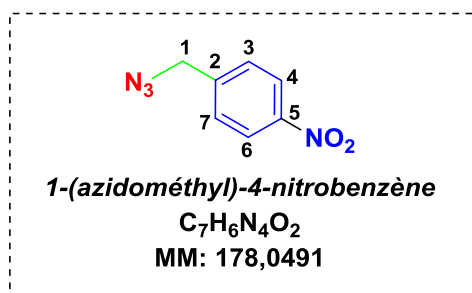
Ce composé est préparé selon la procédure générale (E). Le produit attendu **94b** est obtenu avec un rendement quantitatif.

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz), δ (ppm): 7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 6.91 (m, 2H, H_{Ar}), 4.26 (s, 2H, H_1), 3.81 (s, 3H, CH_3).



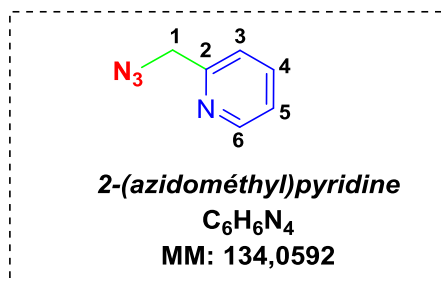
Ce composé est préparé selon la procédure générale (E). Le produit attendu **94d** est obtenu avec un rendement quantitatif.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 7.32–7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.10–7.05 (m, 2H, H_{Ar}), 4.32 (s, 2H, H_1).



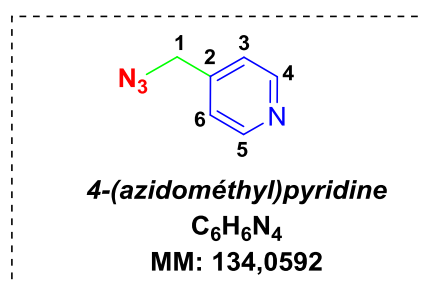
Ce composé est préparé selon la procédure générale (E). Le produit attendu **94e** est obtenu avec rendement quantitatif.

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm): 8.24 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.50 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.50 (s, 2H, H_1).



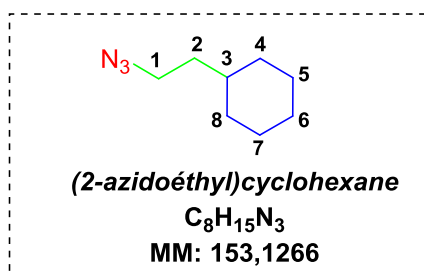
Ce composé est préparé selon la procédure générale (E). Le produit attendu **94f** est obtenu avec rendement quantitatif.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm): 8.72-8.44 (m, 1H, H_6), 7.82 (td, $^3J_{HH} = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 4.49 (s, 2H, H_1).



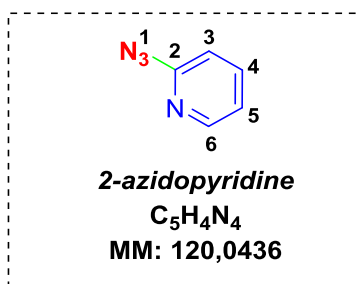
Ce composé est préparé selon la procédure générale (E). Le produit attendu **94g** est obtenu avec un rendement quantitatif.

RMN 1H (CDCl $_3$, 250 MHz), δ (ppm): 8.67-8.59 (m, 2H, $H_{4,5}$), 7.29 -7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 4.41 (s, 2H, H_1).



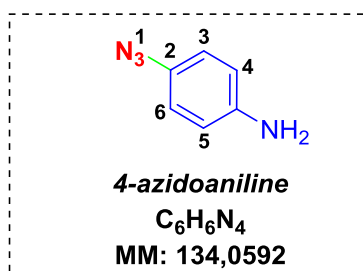
Ce composé est préparé selon la procédure générale (E). Le produit attendu **94h** est obtenu avec un rendement de 49 %.

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz), δ (ppm): 3.26 (d, $^3J_{HH} = 6.4$ Hz, 2H, H_1), 1.87-1.83 (m, 2H, H_2), 1.75-1.71 (m, 2H, CH_2), 1.66-1.57 (m, 2H, CH_2), 1.30-1.11 (m, 3H, CH et CH_2), 1.03-0.92 (m, 4H, CH_2).



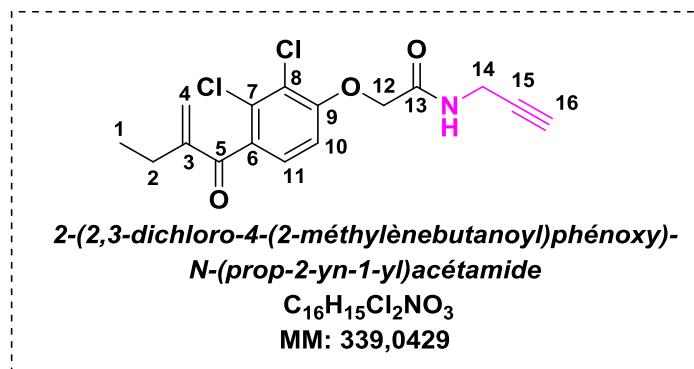
Ce composé est préparé selon la procédure générale (F), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM comme éluant, pour obtenir le produit attendu **94i** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 87 %.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 8.84 (d, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, 1H, H_6), 8.05 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_3), 7.68 (dd, $^3J_{HH} = 9.0, 7.0$ Hz, 1H, H_4), 7.24 (d, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, 1H, H_5).



Ce composé est préparé selon la procédure générale (F), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM comme éluant, pour obtenir le produit attendu **94i** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 91 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ(ppm): 6.84 (m, 2H, H_{Ar}), 6.61 (m, 2H, H_{Ar}), 3.64 (br, 2H, NH₂).



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu le produit désiré **93** sous forme d'un solide blanc (830 mg, 74 %).

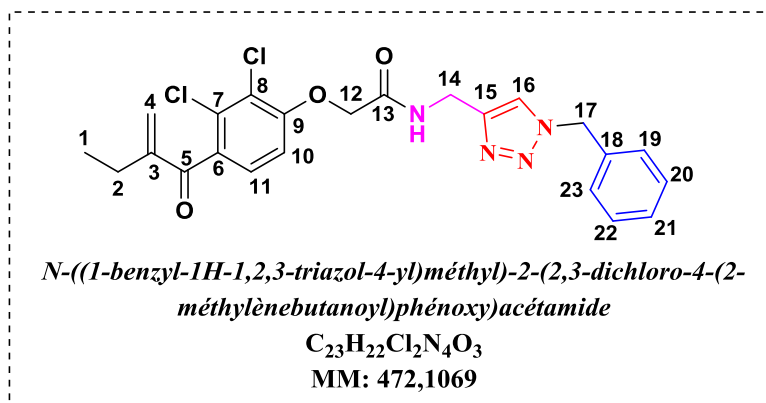
m.p. 160-162°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.20 (d, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.09 (br, 1H, NH), 6.88 (d, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.96 (s, 1H, H₄), 5.59 (s, 1H, H₄), 4.61 (s, 2H, H₁₂), 4.18 (dd, ³J_{HH} = 2.5, 5.3 Hz, 2H, H₁₄), 2.47 (q, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.30 (t, ³J_{HH} = 2.5 Hz, 1H, CH), 1.15 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 195.4 (C, C₅), 166.5 (C, C₁₃), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 128.7 (CH₂, C₄), 127.2 (CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 111.0 (CH, CH_{Ar}), 78.7 (C, C₁₅), 72.5 (C, C₁₆), 68.1 (OCH₂), 28.9 (NCH₂), 23.3 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): ν = 3340 (NH), 2150 (C≡C), 1650, 1642 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) *m/z*: [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₆H₁₆Cl₂NO₃: 340.5017, masse mesurée: 340.0501.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (G), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:2 (v/v), pour obtenir le produit attendu **95a** sous forme d'un solide blanc (92 mg, 66 %).

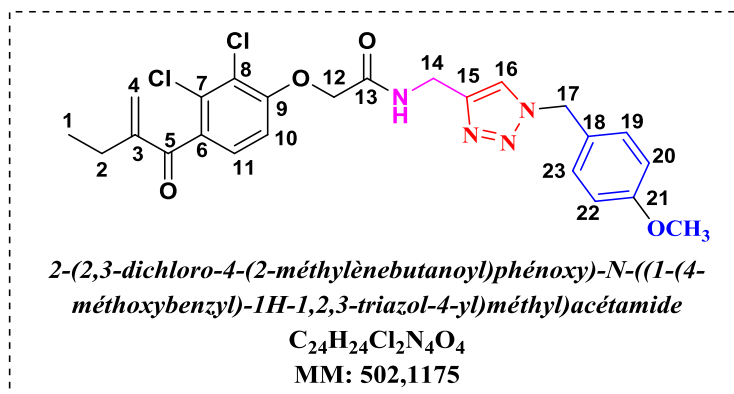
m.p. 145-146°C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.44 (s, 1H, H₁₆), 7.35-7.29 (m, 4H, H_{Ar}), 7.28-7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 7.10 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.78 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.91 (s, 1H, H₄), 5.53 (s, 1H, H₄), 5.46 (s, 2H, H₁₂), 4.58 (d, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2H, H₁₄), 4.52 (s, 2H, H₁₇), 2.42 (q, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.10 (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 166.9 (C, C₁₃), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 144.4 (C, C_{Ar}), 134.4 (C, C_{Ar}), 134.2 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 129.1 (2CH, CH_{Ar}), 128.8 (CH, CH_{Ar}), 128.7 (CH₂, C₄), 128.1 (2CH, CH_{Ar}), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 122.1 (CH, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (OCH₂), 54.2 (CH₂), 34.7 (NCH₂), 23.3 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): ν = 3394 (NH), 1666, 1605 (C=O), 1482 (N=N) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₃Cl₂N₄O₃: 473,1141, masse mesurée: 473,1136.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (G), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:2 (v/v), pour obtenir le produit attendu **95b** sous forme d'un solide blanc (117 mg, 79 %).

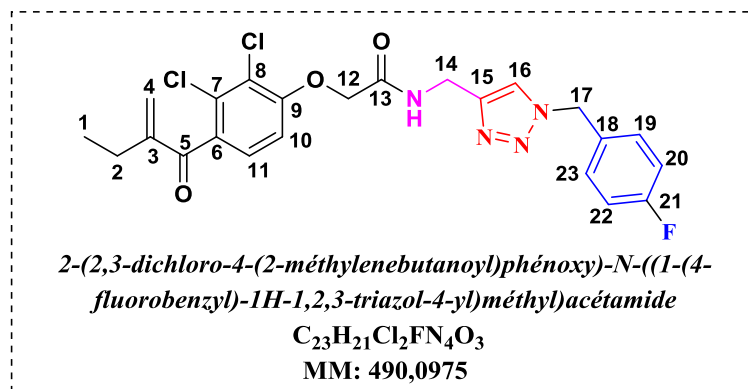
m.p. 151-152°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7.45 (s, 1H, H_{16}), 7.33 (br, 1H, NH), 7.24 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.16 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.91 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.84 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.96 (s, 1H, H_4), 5.59 (s, 1H, H_4), 5.45 (s, 2H, H_{17}), 4.63 (d, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, H_{14}), 4.57 (s, 2H, H_{12}), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.48 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.16 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz), δ (ppm): 195.5 (C, C_5), 166.8 (C, C_{13}), 159.9 (C, C_{Ar}), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 144.3 (C, C_{Ar}), 134.2 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 129.7 (2CH, CH_{Ar}), 128.7 (CH_2 , C_4), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 126.3 (C, C_{Ar}), 123.1 (C, C_{Ar}), 121.8 (CH, CH_{Ar}), 114.5 (2CH, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (OCH_2), 55.3 (OCH_3), 53.8 (CH_2), 34.7 (NCH_2), 23.4 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3392$ (NH), 1662, 1600 (C=O), 1486 (N=N) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{24}H_{25}Cl_2N_4O_4$: 503.1247, masse mesurée: 503.1247.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (**G**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:2 (v/v), pour obtenir le produit attendu **95c** sous forme d'un solide blanc (105 mg, 73 %).

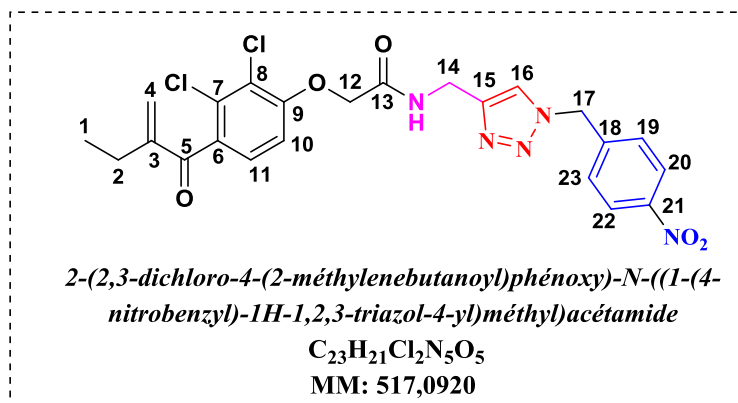
m.p. 147-149°C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.49 (s, 1H, H₁₆), 7.37 (br, 1H, NH), 7.32-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.12-7.02 (m, 2H, H_{Ar}), 6.84 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.96 (s, 1H, H₄), 5.58 (s, 1H, H₄), 5.49 (s, 2H, H₁₇), 4.63 (d, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2H, H₁₄), 4.58 (s, 2H, H₁₂), 2.47 (q, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.15 (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 166.9 (C, C₁₃), 164.1 (C, J_{CF} = 250.2 Hz, C_{Ar}F), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 144.5 (C, C_{Ar}), 134.2 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 130.2 (C, C_{Ar}), 130.5 (2CH, J_{CF} = 8.0 Hz, CH_{Ar}), 128.7 (CH₂, C₄), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 122.0 (CH, CH_{Ar}), 116.8 (2CH, J_{CF} = 22.2 Hz, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (OCH₂), 53.4 (CH₂), 34.7 (CH₂), 23.3 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): ν = 3382 (NH), 1656, 1600 (C=O), 1479 (N=N) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₂Cl₂FN₄O₃: 491,1047, masse mesurée: 491,1042.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (G), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:2 (v/v), pour obtenir le produit attendu **95d** sous forme d'un solide blanc (103 mg, 67 %).

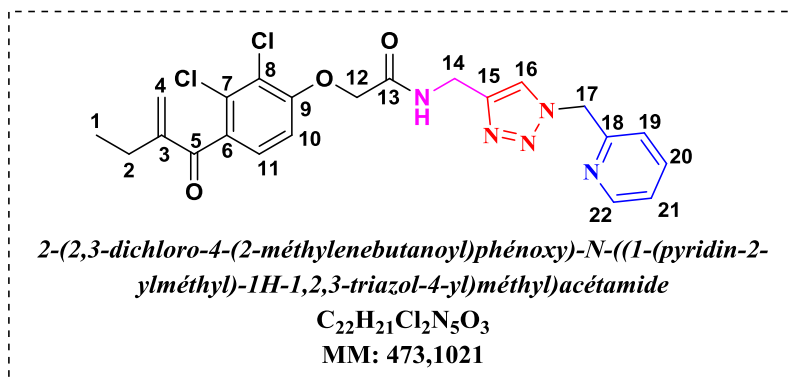
m.p. 152-155°C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8.23 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.59 (s, 1H, H₁₆), 7.39 (br, 1H, NH), 7.43 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.17 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.85 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.97 (s, 1H, H₄), 5.64 (s, 2H, H₁₇), 5.58 (s, 1H, H₄), 4.66 (d, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, H₁₄), 4.59 (s, 2H, H₁₂), 2.48 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.16 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 167.0 (C, C₁₃), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 148.1 (C, C_{Ar}), 145.0 (C, C_{Ar}), 141.4 (C, C_{Ar}), 134.4 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH₂, C₄), 128.6 (2CH, CH_{Ar}), 127.1 (CH, CH_{Ar}), 124.3 (2CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 122.5 (CH, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (OCH₂), 53.1 (NCH₂), 34.7 (HNCH₂), 23.3 (CH₂), 12.3 (CH₃)

IR (neat): $\nu = 3394$ (NH), 1666, 1605 (C=O), 1485 (N=N), 1522, 1347 (N-O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₂Cl₂N₅O₅: 518,0992, masse mesurée: 518,0988.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (**G**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:2 (v/v), pour obtenir le produit attendu **95e** sous forme d'un solide blanc (98 mg, 70 %).

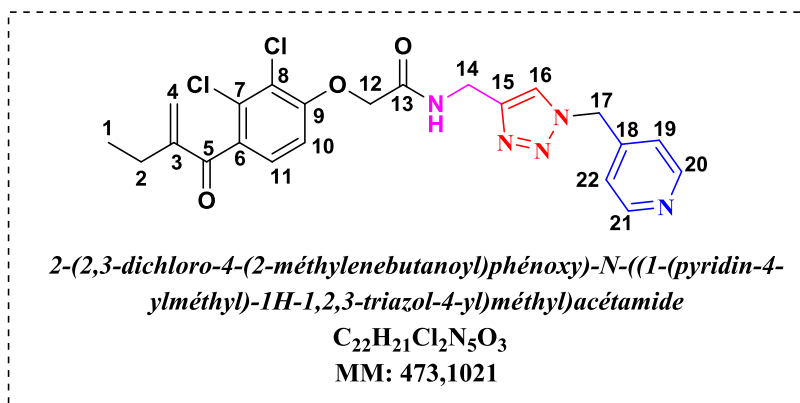
m.p. 147-148°C.

RMN 1H (CNCD₃, 400 MHz), δ (ppm): 8.56 (d, $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.80-7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38 (br, 1H, NH), 7.33-7.30 (m, 1H, H_{Ar}), 7.25 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.22 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.03 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.03 (s, 1H, H₄), 5.63 (s, 2H, H₁₇), 5.61 (s, 1H, H₄), 4.66 (s, 2H, H₁₂), 4.54 (d, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, CH₁₄), 2.45 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.14 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CNCD₃, 101 MHz), δ (ppm) 195.5 (C, C₅), 166.8 (C, C₁₃), 155.1 (C, C_{Ar}), 155.0 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 149.6 (CH, CH_{Ar}), 137.2 (CH, CH_{Ar}), 133.5 (C, C_{Ar}), 130.2 (C, C_{Ar}), 128.9 (CH₂, C₄), 127.3 (2CH, CH_{Ar}), 123.2 (CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 122.3 (C, C_{Ar}), 122.2 (CH, CH_{Ar}), 111.8 (CH, CH_{Ar}), 68.3 (OCH₂), 55.0 (NCH₂), 34.3 (HNCH₂), 23.1 (CH₂), 11.92 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3388$ (NH), 1666, 1600 (C=O), 1587 (C=N) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₂₂Cl₂N₅O₃: 474.1094, masse mesurée: 474.1093.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (G), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:2 (v/v), pour obtenir le produit attendu **95f** sous forme d'un solide blanc (101 mg, 72 %).

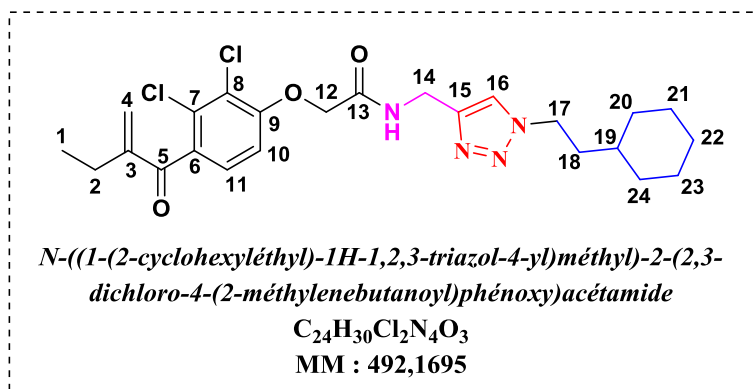
m.p. 161-163°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 8.64-862 (m, 2H, $H_{20,21}$), 7.58 (s, 1H, H_{16}), 7.40 (br, 1H, NH), 7.17 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.13 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.85 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.96 (s, 1H, H_4), 5.59 (s, 1H, H_4), 5.55 (s, 2H, H_{17}), 4.67 (d, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, H_{14}), 4.59 (s, 2H, H_{12}), 2.49 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.16 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz), δ (ppm): 195.5 (C, C_5), 166.9 (C, C_{13}), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.6 (2CH, CH_{Ar}), 150.2 (CH, CH_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 144.9 (C, C_{Ar}), 143.3 (C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 128.7 (CH_2 , C_4), 127.1 (CH, CH_{Ar}), 122.6 (CH, CH_{Ar}), 122.3 (C, C_{Ar}), 122.1 (CH, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (OCH_2), 52.8 (C, C_{17}), 34.7 (C, C_{14}), 23.3 (CH_2), 12.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3390$ (NH), 1666, 1605 (C=O), 1595 (C=N) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{22}H_{22}Cl_2N_5O_3$: 474.1094, masse mesurée: 474.1093.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (G), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:2 (v/v), pour obtenir le produit attendu **95g** sous forme d'un solide blanc (114 mg, 78 %).

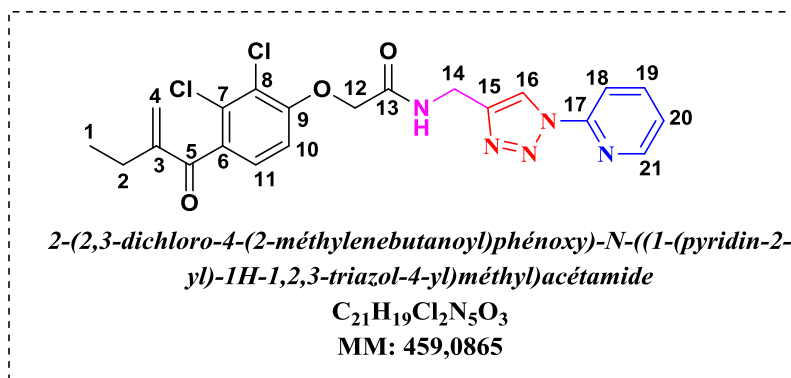
m.p. 123-125°C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.56 (s, 1H, H₁₆), 7.39 (br, 1H, NH), 7.18 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.86 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.96 (s, 1H, H₄), 5.59 (s, 1H, H₄), 4.66 (d, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2H, H₁₄), 4.60 (s, 2H, H₁₂), 4.37 (t, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 2H, H₁₇), 2.47 (q, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.82-1.65 (m, 6H, 3CH₂), 1.32-1.10 (m, 8H, H_{1,19} et 2CH₂), 1.10-0.92 (m, 2H, CH₂).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 166.9 (C, C₁₃), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 143.9 (C, C_{Ar}), 134.2 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 128.8 (CH₂, C₄), 127.1 (CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 121.9 (CH, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (OCH₂), 48.3 (HNCH₂), 37.6 (NCH₂), 34.9 (CH), 34.7 (CH₂), 32.8 (2CH₂), 26.3 (CH₂), 26.0 (2CH₂), 23.3 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): ν = 3389 (NH), 1669, 1610 (C=O), 1480 (N=N) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₄H₃₁Cl₂N₄O₃: 493.1764, masse mesurée: 493.1771.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (**G**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:2 (v/v), pour obtenir le produit attendu **95h** sous forme d'un solide blanc (49 mg, 36 %).

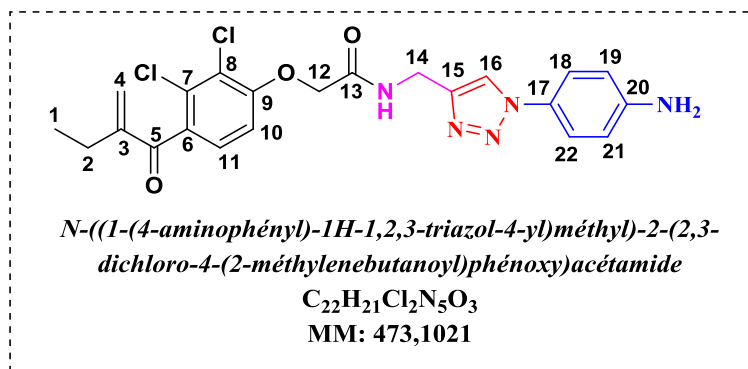
m.p. 150-153°C.

RMN 1H (CD_3COCD_3 , 400 MHz), δ (ppm): 8.62 (s, 1H, H_{16}), 8.59-8.57 (m, 1H, H_{21}), 8.15-8.12 (m, 2H, H_{Ar}), 7.99 (br, 1H, NH), 8.55-8.50 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.23 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.02 (s, 1H, H_4), 5.60 (s, 1H, H_4), 4.83 (s, 2H, H_{12}), 4.69 (d, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, H_{14}), 2.49 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.13 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CD_3COCD_3 , 101 MHz), δ (ppm): 194.8 (C, C_5), 166.8 (C, C_{13}), 155.4 (C, C_{Ar}), 150.1 (2C, C_{Ar}), 148.8 (CH, CH_{Ar}), 145.8 (C, C_{Ar}), 139.6 (CH, CH_{Ar}), 133.6 (C, C_{Ar}), 130.1 (C, C_{Ar}), 128.1 (CH_2 , C_4), 127.3 (CH, CH_{Ar}), 123.8 (CH, CH_{Ar}), 122.1 (C, C_{Ar}), 119.4 (CH, CH_{Ar}), 113.3 (CH, CH_{Ar}), 111.8 (CH, CH_{Ar}), 68.3 (OCH_2), 34.4 (NCH_2), 23.1 (CH_2), 11.9 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3389$ (NH), 1662, 1600 (C=O), 1590 (C=N) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{21}H_{20}Cl_2N_5O_3$: 460.0937, masse mesurée: 460.0936.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (G), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:2 (v/v), pour obtenir le produit attendu **95i** sous forme d'un solide blanc (84 mg, 60 %).

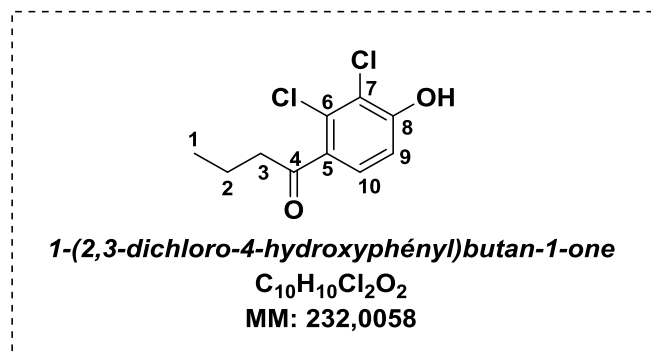
m.p. 170-171°C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.89 (s, 1H, H₁₆), 7.49 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.41 (br, 1H, NH), 7.19 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.87 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.77 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.96 (s, 1H, H₄), 5.59 (s, 1H, H₄), 4.74 (d, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, H₁₄), 4.62 (s, 2H, H₁₂), 3.91 (br, 2H, NH₂), 2.48 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.16 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 166.9 (C, C₁₃), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 147.1 (C, C_{Ar}), 144.2 (C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 128.7 (CH₂, C₄), 128.5 (C, C_{Ar}), 127.1 (CH, CH_{Ar}), 123.1 (C, C_{Ar}), 122.2 (2CH, CH_{Ar}), 120.6 (CH, CH_{Ar}), 115.2 (2CH, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (OCH₂), 34.7 (NCH₂), 23.4 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3394, 3392, 3390$ (NH), 1659, 1603 (C=O), 1483 (N=N) cm⁻¹.

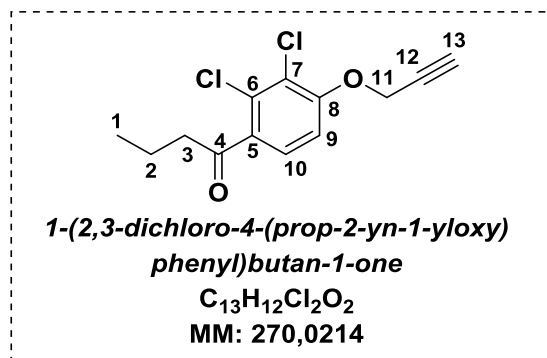
HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₂H₂₂Cl₂N₅O₃: 474.1094, masse mesurée: 474.1093.



L'anisole **101** (2,00 g, 11,36 mmol) et le chlorure d'acide (1,45 g, 13,63 mmol) sont dissous dans 50 ml de dichlorométhane absolu, et le mélange est refroidi à 0-5°C, puis une quantité de $AlCl_3$ (2,28 g, 17,07 mmol) est ajoutée en 30 min. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h. Après la consommation totale de l'anisole, une quantité supplémentaire de $AlCl_3$ (2,28 g, 17,07 mmol) est ajoutée. Ensuite, le mélange est chauffé à reflux pendant 5h. Le milieu réactionnel est versé dans un b cher contenant de l'eau glac e, puis une solution de HCl concentré est ajout e jusqu'à pH= 1 puis la solution est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution satur e en chlorure de sodium, s ch es sur sulfate de magnésium, filtrées et concentr es   sec. Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM comme éluant, pour obtenir le produit attendu **102** sous forme d'un solide blanc (2.05 g, 78 %).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7.41 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.02 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.02 (s, 1H, OH), 2.92 (t, $^3J_{HH} = 2.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.76 (m, 2H, CH_2), 1.00 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz), δ (ppm): 201.7 (C, C_4), 154.2 (C, C_{Ar}), 133.3 (C, C_{Ar}), 130.4 (C, C_{Ar}), 128.3 (CH, CH_{Ar}), 120.4 (C, C_{Ar}), 114.2 (CH, CH_{Ar}), 44.6 (CH_2), 17.9 (CH_2), 13.7 (CH_3).



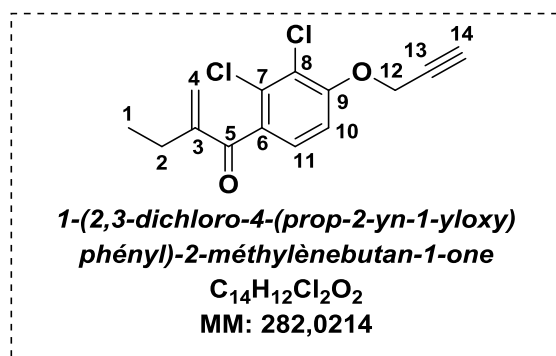
Ce composé est préparé selon la procédure générale (**H**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **103** sous forme d'une huile (1.48 g, 85 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7.38 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.05 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.83 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, 2H, H_{11}), 2.89 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, H_3), 2.60 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 1H, H_{13}), 1.73 (m, 2H, H_2), 0.97 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz), δ (ppm): 202.0 (C, C_4), 155.6 (C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 131.2 (C, C_{Ar}), 127.1 (CH, CH_{Ar}), 123.5 (C, C_{Ar}), 111.3 (CH, CH_{Ar}), 111.2 (C, C_{Ar}), 77.0 (C, C_{13}), 57.0 (CH_2), 44.7 (CH_2), 17.8 (CH_2), 13.7 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 2100$ ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1668 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (+ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{O}_2$: 271.0287, masse mesurée: 271.0285.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (I), Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.40$ (4/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **104** sous forme d'un solide blanc (170 mg, 33 %).

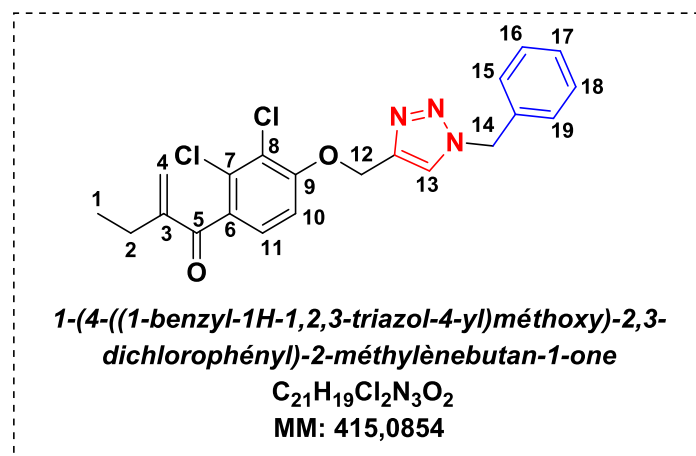
m.p. 123-123°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7.20 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.07 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.96 (s, 1H, H_4), 5.63 (s, 1H, H_4), 4.85 (d, $^3J_{HH} = 2.5$ Hz, 2H, H_{12}), 2.60 (t, $^3J_{HH} = 2.4$ Hz, 1H, H_{14}), 2.49 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.17 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz), δ (ppm): 195.9 (C, C_5), 155.0 (C, C_{Ar}), 150.2 (C, C_{Ar}), 133.6 (C, C_{Ar}), 131.3 (C, C_{Ar}), 128.6 (CH_2 , C_4), 126.7 (CH, CH_{Ar}), 123.2 (C, C_{Ar}), 111.2 (CH, CH_{Ar}), 77.1 (C, C_{13}), 76.9 (C, C_{14}), 57.1 (CH_2), 23.4 (CH_2), 12.4 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 2129$ ($C\equiv C$), 1660 ($C=O$) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{14}H_{13}Cl_2O_2$: 283.1507, masse mesurée: 283.1509.



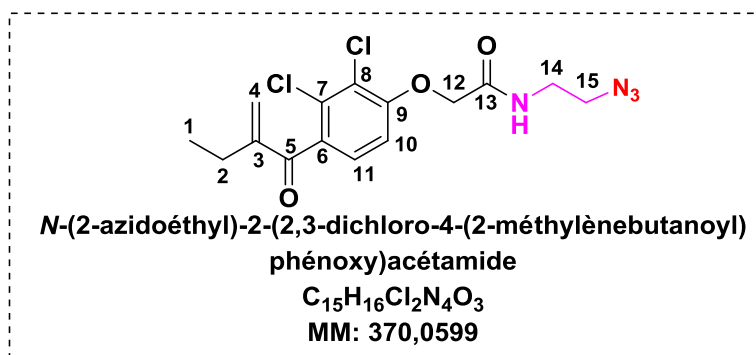
Ce composé est préparé selon la procédure générale (G), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v), pour obtenir le produit attendu **105** sous forme d'un solide blanc (91 mg avec un rendement de 62 %), **m.p.** 110-112°C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.62 (s, 1H, H₁₃), 7.43-7.36 (m, 3H, H_{Ar}), 7.33-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.11 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.94 (s, 1H, H₄), 5.62 (s, 1H, H₄), 5.56 (s, 2H, H₁₄), 5.33 (s, 2H, H₁₂), 2.48 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.15 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm) : 195.9 (C, C₅), 155.6 (C, C_{Ar}), 150.2 (2C, C_{Ar}), 134.2 (C, C_{Ar}), 133.2 (C, C_{Ar}), 131.1 (C, C_{Ar}), 129.2 (2CH, CH_{Ar}), 128.9 (CH, CH_{Ar}), 128.5 (CH₂, C₄), 128.1 (2CH, CH_{Ar}), 127.0 (CH, CH_{Ar}), 123.0 (C, C_{Ar}), 111.3 (2CH, CH_{Ar}), 63.5 (OCH₂), 54.3 (CH₂), 23.4 (CH₂), 12.4 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 1668$ (C=O), 1478 (N=N) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₁H₂₀Cl₂N₃O₂: 416.0927, masse mesurée: 416.0929.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.20$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **99** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 51 %).

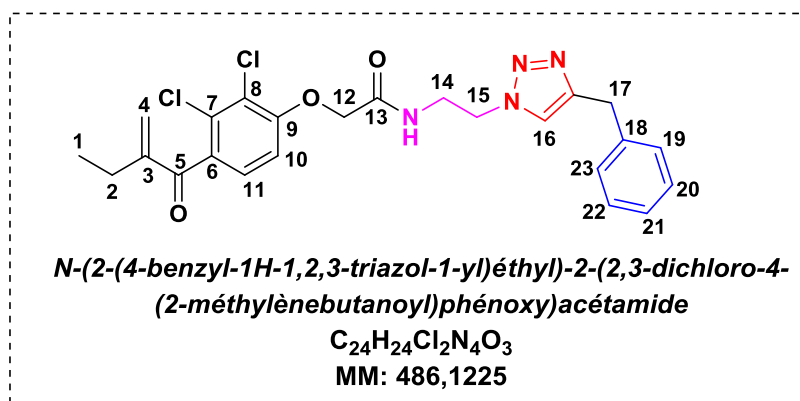
m.p. dégradation 144°C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.14 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.05 (s, 1H, NH), 6.82 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.90 (s, 1H, H₄), 5.54 (s, 1H, H₄), 4.55 (s, 2H, H₁₂), 3.64-3.38 (m, 4H, H_{14,15}), 2.42 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.10 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 167.3 (C, C₁₃), 154.0 (C, C_{Ar}), 150.2 (C, C_{Ar}), 134.2 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 128.6 (CH₂, C₄), 127.1 (CH, CH_{Ar}), 123.1 (C, C_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (OCH₂), 28.3 (2CH₂), 23.4 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3391$ (NH), 2100 (N₃), 1668, 1600 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₅H₁₇Cl₂N₄O₃: 371,0673, masse mesurée: 371,0672.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (G), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/ EtOAc, 3:2 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.32$ (3/2. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **100** sous forme d'un solide blanc (49 %).

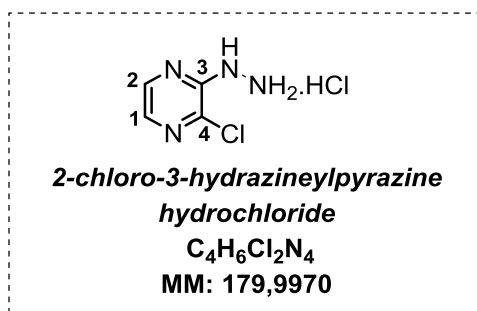
m.p. 150-151°C.

RMN ¹H (CD₃COCD₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.68 (s, 1H, H₁₆), 7.64 (br, 1H, NH), 7.31 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.28-7.24 (m, 4H, H_{Ar}), 7.21-7.16 (m, 1H, H_{Ar}), 7.11 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.06 (s, 1H, H₄), 5.64 (s, 1H, H₄), 4.69 (s, 2H, H₁₇), 4.55 (t, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, H₁₄), 4.02 (s, 2H, H₁₂), 3.81 (q, $^3J_{HH} = 6.0$ Hz, 2H, H₁₅), 2.45 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.14 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CD₃COCD₃, 101 MHz), δ (ppm) : 194.8 (C, C₅), 167.0 (C, C₁₃), 155.3 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 146.5 (C, C_{Ar}), 139.8 (C, C_{Ar}), 133.6 (C, C_{Ar}), 130.1 (C, C_{Ar}), 128.5 (CH, CH_{Ar}), 128.4 (C, C_{Ar}), 128.3 (CH₂, C₄), 127.4 (CH, CH_{Ar}), 126.0 (2CH, CH_{Ar}), 122.2 (2CH, CH_{Ar}), 122.1 (CH, CH_{Ar}), 111.8 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (OCH₂), 48.8 (CH₂), 38.9 (CH₂), 31.6 (CH₂), 23.2 (CH₂), 12.0 (CH₃).

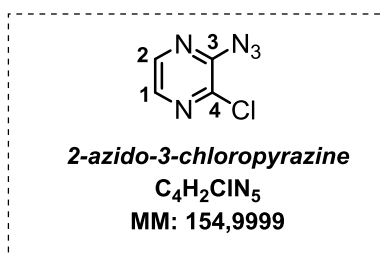
IR (neat): $\nu = 3394$ (NH), 1661, 1605 (C=O), 1478 (N=N) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) *m/z*: [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₄H₂₅Cl₂N₄O₃: 487,1302, masse mesurée: 487,1298.



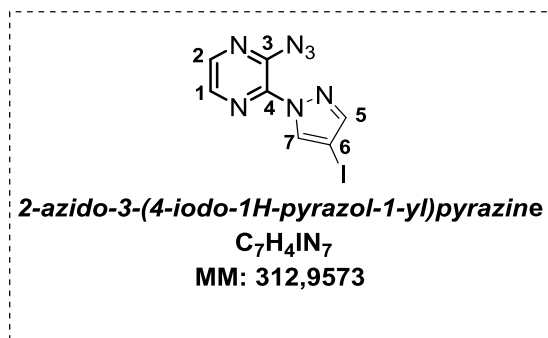
L'hydrazine monohydratée (6.84 mL, 138.2 mmol) est introduite goutte-à-goutte dans un ballon contenant une solution de 2,3-dichloropyrazine (10.0 g, 65.8 mmol) dans l'éthanol (400 mL). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation au reflux du solvant pendant 6 heures. Afin de consommer la quantité restante du 2,3-dichloropyrazine, une quantité supplémentaire d'hydrazine (1.71 mL, 34.6 mmol) est ajoutée. Après 1h à reflux et retour à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le solide cristallin obtenu est repris dans un minimum d'éthanol froid puis filtré sur Milli-Pore pour donner le produit désiré **113** sous forme d'un solide cristallin jaune pâle avec un rendement quantitatif (14.9 g, 94 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm) : 8.04 (d, ³J_{HH} = 2.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58 (dd, ³J_{HH} = 2.8 Hz, 1H, H_{Ar}).



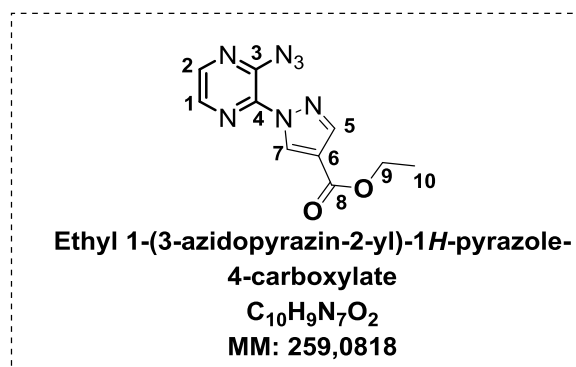
La (3-chloropyrazin-2-yl)hydrazine **113** (5.00 g, 27.6 mmol) est solubilisée dans une solution aqueuse d'acide acétique à 10 % (100 mL). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, puis une solution de nitrite de sodium (2.10 g, 30 mmol) dans l'eau distillée (7 mL) est ajoutée goutte-à-goutte. Après 30 min d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est extrait avec l'acétate d'éthyle (x2). Les phases organiques sont rassemblées et neutralisées avec une solution de K_2CO_3 à 5 %, puis lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec. Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM comme éluant, pour obtenir le produit attendu **112** sous la forme d'une poudre jaune pâle avec un rendement de 88 %.

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz), δ (ppm) : 8.75 (d, $^3J_{HH} = 4.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.13 (d, $^3J_{HH} = 4.6$ Hz, 1H, H_{Ar}).



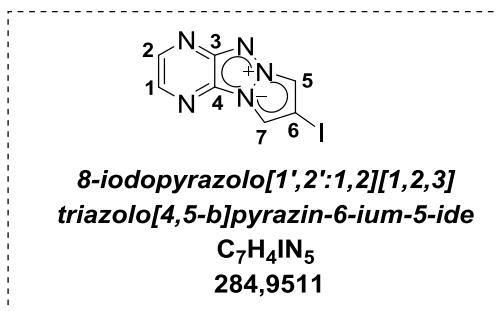
Ce composé est préparé selon la procédure générale (J), pour obtenir le produit attendu **111a** avec un rendement de 80 % sous forme d'un solide jaune.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 9.35 (d, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.13 (s, 1H, H_{Ar}), 8.26 (d, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.19 (s, 1H, H_{Ar}).



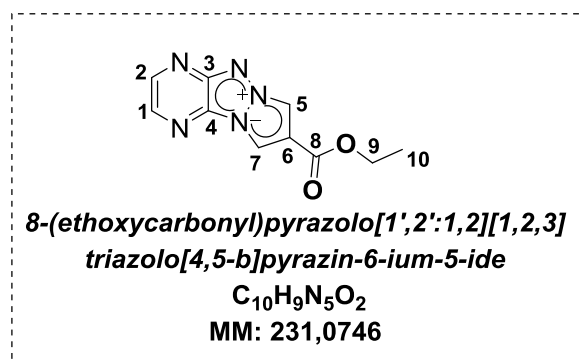
Ce composé est préparé selon la procédure générale (J), pour obtenir le produit attendu **111b** avec un rendement de 75 % sous forme d'un solide jaune.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm): 9.35 (d, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.13 (s, 1H, H_{Ar}), 8.26 (d, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.19 (s, 1H, H_{Ar}), 4.30 (q, ³J_{HH} = 7.4, 2H, CH₂), 1.22 (t, ³J_{HH} = 7.4, 3H, CH₃).



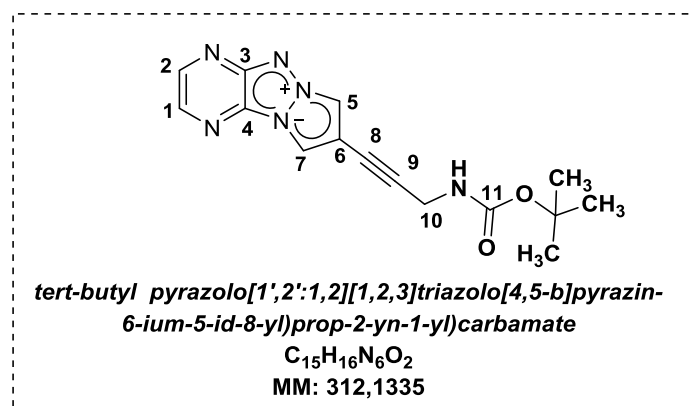
Ce composé est préparé selon la procédure générale (**K**). Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM comme éluant, pour obtenir le produit attendu triazapentalene tricyclique **110a** avec un rendement de 83 % sous forme d'une poudre jaune orangé.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8.50 (d, $^3J_{HH} = 2.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.14 (s, 1H, H₅), 7.96 (d, $^3J_{HH} = 2.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.87 (s, 1H, H₄).



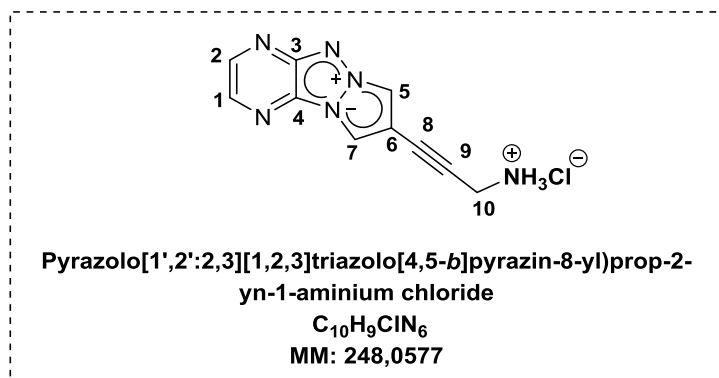
Ce composé est préparé selon la procédure générale (**K**). Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant (DCM/EtOAc) (9/1) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **110b** avec un rendement de 83 % sous forme d'une poudre jaune.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm) : 8.53 (s, 1H, H_{Ar}), 8.51 (d, $^3J_{HH} = 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.20 (s, 1H, H_{Ar}), 7.98 (d, $^3J_{HH} = 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.45 (q, $^3J_{HH} = 7.5$, 2H, CH₂), 1.42 (t, $^3J_{HH} = 7.5$, 3H, CH₃).



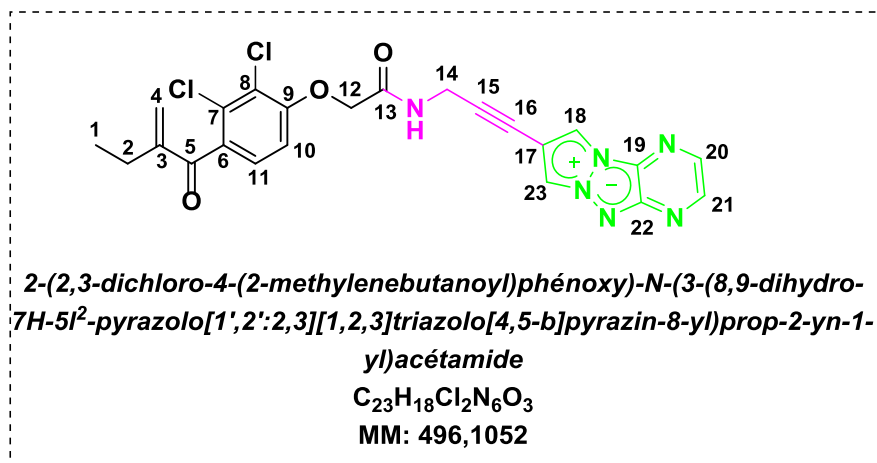
Ce composé est préparé selon la procédure générale (**L**). Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant (DCM/EtOAc) (8/2) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **106** avec un rendement de 78 % sous forme d'une poudre jaune. **m.p.** 185°C (dégradation).

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8.47 (s, 1H, H_{Ar}), 8.11 (s, 1H, H_{Ar}), 7.95 (s, 1H H_{Ar}), 7.86 (s, 1H, H_{Ar}), 4.81 (s, 1H, H_{Ar}), 4.19 (d, $^3J_{HH} = 5.1$ Hz, 2H, CH₂), 1.48 (s, 9H, 3CH₃).



Le composé **106** (0,632 g, 2,0 mmol) est solubilisé dans le dioxane (3,0 ml), puis une solution de HCl 4,0 M dans le dioxane (4,0 ml, 16,0 mmol) est ajoutée goutte-à-goutte. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le précipité formé est filtré sur Milli-Pore pour obtenir le produit désiré **114** avec un rendement quantitatif sous forme d'une poudre jaune.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 8.48 (d, $^3J_{HH} = 2.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.12 (d, $^3J_{HH} = 2.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.95 (s, 1H, H_{Ar}), 7.88 (s, 1H, H_{Ar}), 3.72 (s, 2H, CH_2).



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **108** sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 51 %.

m.p. 160°C, (dégradation).

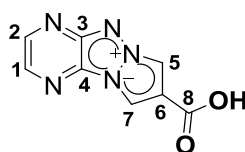
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8.60 (s, 1H, H_{Ar}), 8.43 (d, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.29 (s, 1H), 7.96 (d, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.92 (br, 1H), 7.36 (d, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.23 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.03 (s, 1H, H₄), 4.55 (s, 1H, H₄), 4.83 (s, 2H, H₁₂), 4.42 (d, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 2H, H₁₄), 2.43 (q, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.11 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 194.8 (C, C₅), 166.6 (C, C₁₃), 155.3 (C, C_{Ar}), 150.2 (C, C_{Ar}), 143.2 (CH, CH_{Ar}), 133.7 (C, C_{Ar}), 130.1 (CH₂, C₄), 128.1 (CH, CH_{Ar}), 127.3 (CH, CH_{Ar}), 112.9 (CH, CH_{Ar}), 111.8 (CH, CH_{Ar}), 110.4 (CH, CH_{Ar}), 106.6 (C, C_{Ar}), 89.2 (≡C), 71.4 (≡C), 68.3 (CH₂), 23.1 (CH₂), 11.9 (CH₃).

IR (neat): ν = 3421 (NH), 2115 (C≡C), 1667 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z: [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₁₉Cl₂N₆O₃: 497,0890, masse mesurée: 497,0887.

Ce composé **108** est également préparé selon la procédure générale L. Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM / EtOAc, 4: 1 (v / v) comme éluant, pour obtenir le produit souhaité **108** avec un rendement de 47 %.

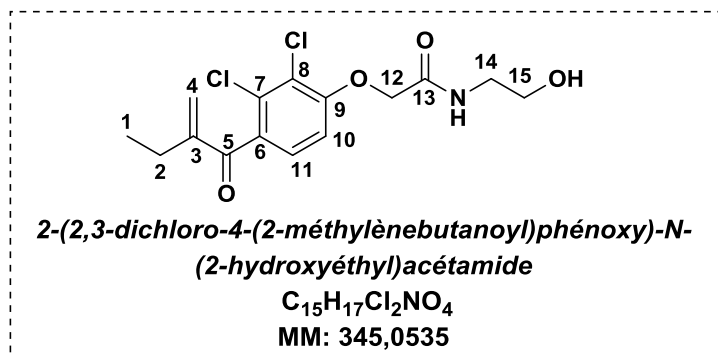


8-(éthoxycarbonyl)pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-ium-5-ide

C₈H₅N₅O₂
MM: 203,0443

Dans un ballon contenant une solution de NaOH à 10 % (4 mL), une solution du composé ester **107** (0,468, 2,0 mmol) dans l'éthanol (8.0 ml) est introduite. Après quelques minutes d'agitation à température ambiante, la réaction est chauffée à 70 °C jusqu'à consommation totale du réactif limitant. Après le retour à température ambiante, une solution de HCl concentré est ajoutée jusqu'à pH= 1. Le précipité formé est filtré sur Milli-Pore pour obtenir le produit désiré **115** avec un rendement quantitatif sous forme d'une poudre jaune.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.09 (s, 1H, H₅), 8.74 (s, 1H, H₇), 8.41 (d, ³J_{HH}= 2.6 Hz, 1H, H₁ ou 2), 7.94 (d, ³J_{HH}= 2.6 Hz, 1H, H₂ ou 1).



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 1:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.15$ (1/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **116** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 62 %.

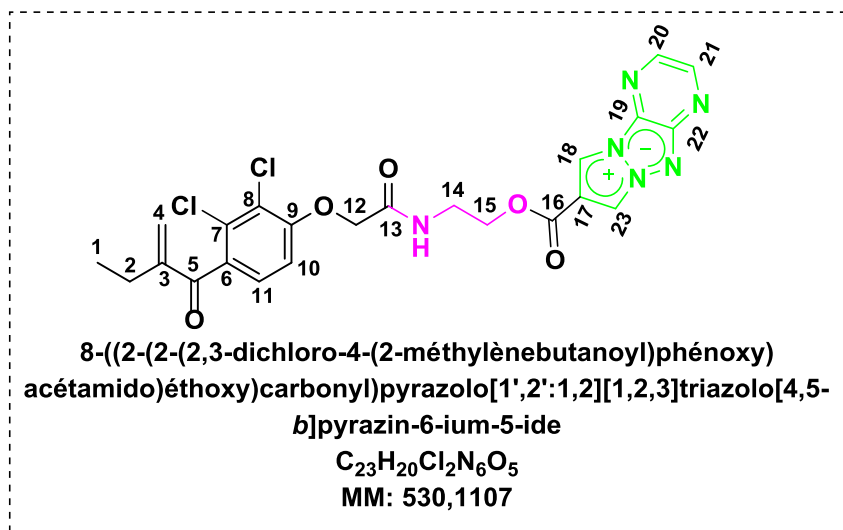
m.p. 152-150°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz,) δ (ppm): 7.22-7.20 (m, 2H, H_{Ar}), 6.89 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.98 (s, 1H, H₄), 5.61 (s, 1H, H₄), 4.62 (s, 2H, H₁₂), 3.87-3.79 (m, 2H, CH₂), 3.60 (q, $^3J_{HH} = 5.5$ Hz, 2H, CH₂), 2.50 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.17 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 167.7 (C, C₁₃), 154.4 (C, C_{Ar}), 150.2 (C, C_{Ar}), 134.2 (C, C_{Ar}), 131.5 (CH₂, C₄), 128.7 (CH, CH_{Ar}), 127.2 (CH, CH_{Ar}), 123.0 (CH, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (CH₂), 62.0 (CH₂), 41.9 (CH₂), 23.4 (CH₂), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3405$ (OH), 1668 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₅H₁₈Cl₂NO₄: 346.0607 masse mesurée: 346.0607.



L'acide **115** (0,59 g, 0,289 mmol), le pentafluorophénol (0,58 g, 0,318 mmol), l'EDC (0,58 g, 0,318 mmol) sont mis dans le DMF (5 ml) à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant une heure, ensuite un équivalent du composé **116** (0,10 g, 0,289 mmol) est ajouté. Après la consommation totale du réactif limitant. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques combinées sont lavées avec du chlorure de sodium aqueux saturé, puis séchées sur du sulfate de magnésium et concentrées sous pression. Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 3:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.2$ (3/1. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **109** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 56 %.

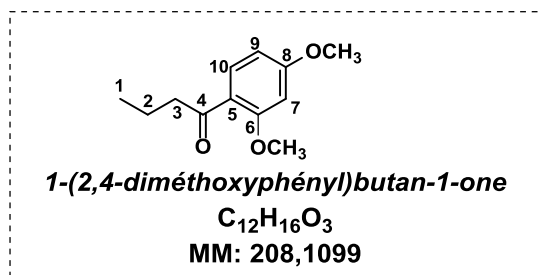
m.p. 172°C (dégradation).

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 8.59-8.50 (m, 2H, H_{Ar}), 8.25 (s, 1H, H_{Ar}), 8.01 (d, $^3J_{HH} = 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.22-7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 6.88 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.94 (s, 1H, H₄), 5.56 (s, 1H, H₄), 4.63 (s, 2H, H₁₂), 4.56 (q, $^3J_{HH} = 5.3$ Hz, 2H, CH₂), 3.85 (q, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, 2H, CH₂), 2.45 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.14 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 195.3 (C, C₅), 167.2 (C, C₁₃), 160.9 (C, C₁₆), 154.3 (C, C_{Ar}), 152.6 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 144.3 (C, C_{Ar}), 134.3 (C, C_{Ar}), 131.5 (C, C_{Ar}), 131.3 (CH₂, C₄), 128.8 (CH, CH_{Ar}), 128.7 (CH, CH_{Ar}), 127.2 (2CH, CH_{Ar}), 122.7 (2CH, CH_{Ar}), 117.4 (CH, CH_{Ar}), 111.9 (CH, CH_{Ar}), 110.9 (CH, CH_{Ar}), 108.9 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (CH₂), 64.1 (CH₂), 38.3 (CH₂), 23.3 (CH₂), 12.3 (CH₃).

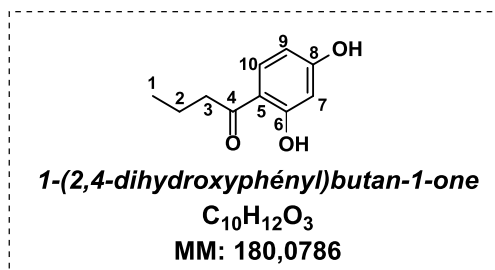
IR (neat): $\nu = 3432$ (NH), 1667, 1652 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₂₃H₂₁Cl₂N₆O₅: 531.0945, masse mesurée: 531.0943.



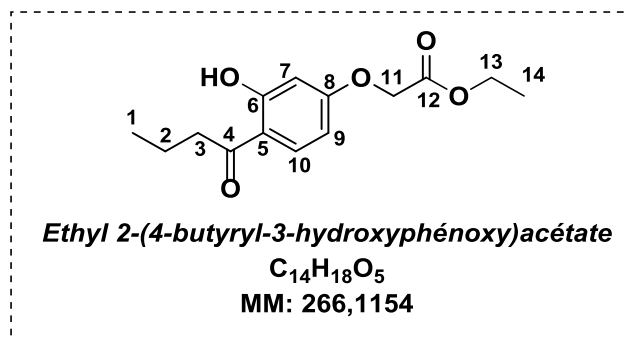
Dans un ballon de 10 mL, une solution d'anisole **119** (0,69 g, 5,00 mmol), de chlorure d'acide (0,53 g, 5 mmol) est dissoute sous atmosphère d'argon à 0°C dans 40 mL du dichlorométhane. Ensuite une quantité de $TiCl_4$ (0,919 g, 6,00 mmol) est ajoutée lentement. Après 5 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans un bécher contenant de l'eau glacée, puis une solution de HCl concentré est ajoutée jusqu'à pH= 1 ensuite, le milieu est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec. Le produit attendu **118** est obtenu sous forme d'un solide cristallin blanc avec un rendement de 76 %.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.78 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.52 (dd, $^3J_{HH} = 2.3$, 8.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.46 (d, $^3J_{HH} = 2.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.92 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, H_2), 1.70 (m, 2H, H_3), 0.96 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).



Ce composé est préparé selon la procédure générale (**M**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant Hexane/EtOAc, 1:1 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **119** sous forme solide cristallin blanc avec un rendement de 75 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 12.93 (s, 1H, OH), 7.68 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.45-6.39 (m, 2H, H_{Ar}), 2.90 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.79 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.4, 14.8$ Hz, 2H, CH_2), 1.03 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).



Ce composé est préparé selon la procédure générale (**M**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant hexane /EtOAc, 7:3 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.42$ (7/3. hexane/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **120** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 66 %.

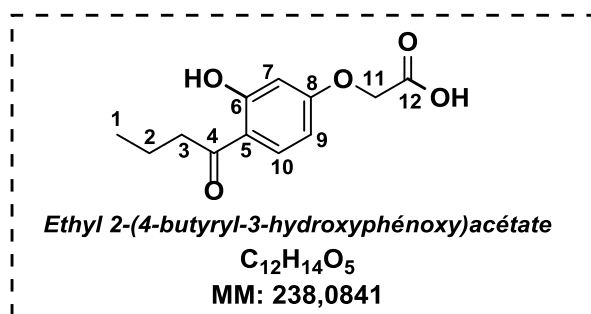
m.p. 186-188°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 12.8 (s, 1H, OH), 7.69 (d, $^3J_{HH} = 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.50 (dd, $^3J_{HH} = 2.6, 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.37 (d, $^3J_{HH} = 2.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.64 (s, 2H, H_{11}), 4.28 (q, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 2H, H_{13}), 2.89 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.77 (m, 2H, CH_2), 1.31 (t, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.01 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz), δ (ppm): 205.1 (C, C_4), 167.9 (C, C_{12}), 165.1 (C, C_{Ar}), 163.7 (C, C_{Ar}), 131.8 (C, C_{Ar}), 114.2 (CH, CH_{Ar}), 107.6 (CH, CH_{Ar}), 101.7 (CH, CH_{Ar}), 65.0 (CH_2), 61.6 (CH_2), 39.9 (CH_2), 18.1 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.8 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3321$ (OH), 1661, 1610 ($C=O$) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{14}H_{19}O_5$: 267.1225 masse mesurée: 267.1227.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (N), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc comme éluant, $R_f = 0.22$ (EtOAc), pour obtenir le produit attendu **122** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 95 %.

m.p. 155-156°C.

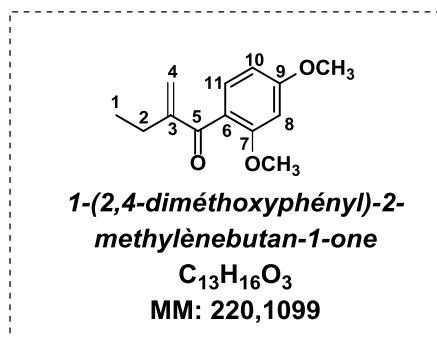
RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 12.8 (s, 1H, OH), 7.69 (d, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.53 (dd, $^3J_{HH} = 2.6, 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.42 (d, $^3J_{HH} = 2.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.74 (s, 2H, H₁₁), 2.91 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.80 (h, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.01 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 205.2 (C, C₄), 172.5 (C, C₁₂), 165.1 (C, C₁₂), 163.2 (C, C_{Ar}), 131.94 (C, C_{Ar}), 114.2 (CH, CH_{Ar}), 107.4 (CH, CH_{Ar}), 101.8 (CH, CH_{Ar}), 64.3 (CH₂), 39.9 (CH₂), 18.1 (CH₂), 13.8 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3342, 3320$ (OH), 1670, 1620 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₂H₁₅O₅: 239.0913 masse mesurée: 239.0914

Ce composé **122** est également préparé selon la procédure générale (I), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc comme éluant. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 72 %.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (**I**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant Hexane/EtOAc, 7:3 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.61$ (7/3. hexane/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **123** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 44 %.

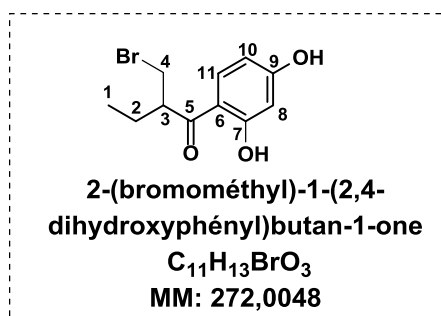
m.p. 109-113 °C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.30 (d, $^3J_{HH} = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.56-6.45 (m, 2H, H_{Ar}), 5.72 (s, 1H, H₄), 5.56 (s, 1H, H₄), 3.86 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, CH₃), 2.47 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.13 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 197.7 (C, C₅), 162.7 (C, C_{Ar}), 159.3 (C, C_{Ar}), 151.7 (C, C_{Ar}), 131.3 (C, C_{Ar}), 124.2 (CH, CH_{Ar}), 122.1 (CH, CH_{Ar}), 104.1 (CH, CH_{Ar}), 98.8 (CH, CH_{Ar}), 55.6 (CH₃), 55.4 (CH₃), 24.1 (CH₂), 12.5 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 1661$ (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₃H₁₇O₃: 221.1171 masse mesurée: 221.1172.



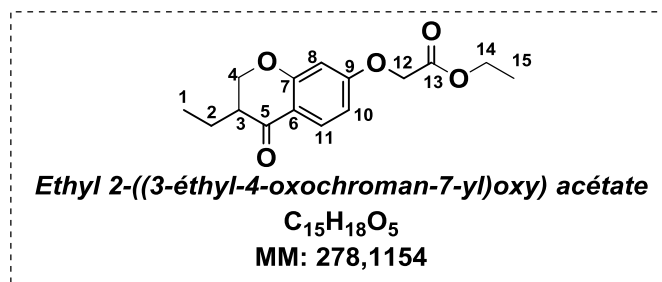
Ce composé est préparé selon la procédure générale (**M**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant Hexane/EtOAc, 7:3 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.72$ (7/3. hexane/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **124** sous forme de liquide avec un rendement de 41 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 12.87 (s, 1H, OH), 7.29 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.47-6.42 (m, 2H, H_{Ar}), 5.69 (s, 1H, OH), 3.84-3.71 (m, 2H, CH_2), 3.56-3.44 (m, 1H, H_3), 1.96-1.66 (m, 2H, CH_2), 0.95 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz), δ (ppm): 205.0 (C, C_5), 165.8 (C, C_{Ar}), 162.9 (C, C_{Ar}), 132.5 (CH, CH_{Ar}), 114.1 (C, C_{Ar}), 108.0 (CH, CH_{Ar}), 103.0 (CH, CH_{Ar}), 49.2 (CH), 31.8 (CH_2), 26.0 (CH_2), 11.3 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3302$ (OH), 1666 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrO}_3$: 273.0119 masse mesurée: 273.0120.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (**H**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant Hexane/EtOAc, 7:3 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.53$ (7/3. hexane/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **126** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 50 %.

m.p. 179-181°C.

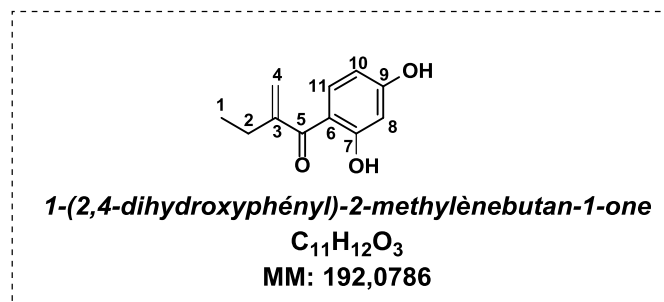
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7.86 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.62 (dd, $^3J_{HH} = 2.4$, 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.39 (d, $^3J_{HH} = 2.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.66 (s, 2H, H_{12}), 4.52 (dd, $^3J_{HH} = 4.4$, 11.4 Hz, 2H, H_4), 4.32-4.27 (m, 2H, H_{14}), 2.57-2.50 (m, 1H, H_3), 1.98-1.87 (m, 1H, H_2), 1.61-1.52 (m, 1H, H_2), 1.32 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.04 (t, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz), δ (ppm): 193.1 (C, C_5), 168.0 (C, C_{13}), 163.7 (C, C_{Ar}), 163.1 (C, C_{Ar}), 129.3 (CH, CH_{Ar}), 115.3 (C, C_{Ar}), 109.7 (CH, CH_{Ar}), 101.6 (CH, CH_{Ar}), 70.5 (CH_2), 65.1 (CH_2), 61.6 (CH_2), 47.0 (CH), 19.7 (CH_2), 14.14 (CH_3), 11.54 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 1672, 1608$ (C=O) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{15}H_{19}O_5$: 279.1227 masse mesurée: 279.1227

Ce composé **126** est également préparé selon la procédure générale (**N**). Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant hexane/EtOAc, 7:3 (v/v) comme éluant, pour obtenir le produit attendu **126** avec un rendement de 12 %.



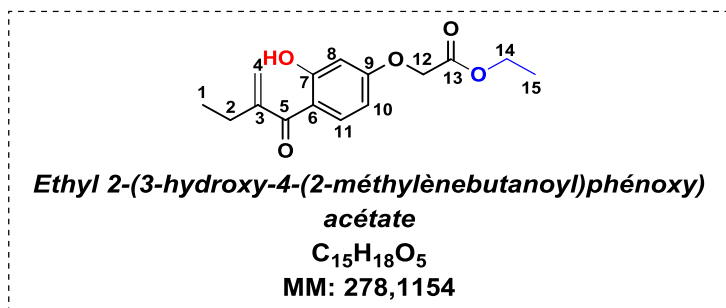
Une solution de l'anisole **123** (5.00 g, 22,5 mmol) dans le dichlorométhane (120 mL) est refroidie à -78°C , puis une quantité de AlCl_3 (1 M dans le DCM, 149 mL, 149 mmol) est ajoutée en goutte-à-goutte pendant 10 minutes et la réaction est chauffée à 40°C pendant 24 heures. Après la consommation total du réactif limitant, la réaction est stoppée par l'addition de méthanol (60 mL). Le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu récupéré est repris avec l'acétate d'éthyle et est lavé plusieurs fois avec une solution aqueuse de HCl (1 M). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec. Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant Hexane/ EtOAc, 7:3 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.4$ (7/3. hexane/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **127** sous forme de liquide avec un rendement de 78 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 12.6 (s, 1H, OH), 7.68 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.92 (br, 1H, OH), 6.45 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.41 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.4, 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.58 (s, 1H, H_4), 5.32 (s, 1H, H_4), 2.47 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.12 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) δ (ppm): 203.1 (C, C_5), 165.9 (C, C_{Ar}), 148.4 (C, C_{Ar}), 124.2 (CH_2 , C_4), 135.5 (C, C_{Ar}), 118.9 (C, C_{Ar}), 107.8 (CH, CH_{Ar}), 103.5 (CH, CH_{Ar}), 98.8 (CH, CH_{Ar}), 26.4 (CH_2), 12.0 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3333$ (OH), 1669 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ masse calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3$: 193.0856 masse mesurée: 193.0859



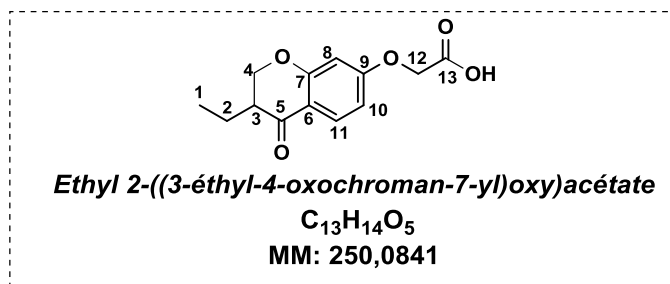
Ce composé est préparé selon la procédure générale (I), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM, comme éluant, $R_f = 0.30$ (DCM) pour obtenir le produit attendu **128** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 60 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 12.54 (s, 1H, OH), 7.67 (d, $^3J_{HH} = 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.44 (dd, $^3J_{HH} = 2.5, 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.38 (t, $^3J_{HH} = 2.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.55 (s, 1H, H₄), 5.28 (s, 1H, H₄), 4.64 (s, 2H, H₁₂), 4.25 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, H₁₄), 2.42 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, H₂), 1.28 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, H₁₅), 1.08 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm): 202.5 (C, C₅), 167.8 (C, C₁₃), 165.8 (C, C_{Ar}), 164.2 (C, C_{Ar}), 148.4 (C, C_{Ar}), 134.9 (CH, CH_{Ar}), 119.0 (C, C₄), 113.6 (C, C_{Ar}), 107.1 (CH, CH_{Ar}), 101.8 (CH, CH_{Ar}), 65.0 (CH₂), 61.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 14.0 (CH₃), 12.0 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3402$ (OH), 1669, 1621 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₅H₁₉O₅: 279.1227 masse mesurée: 279.1227.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (N), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant Hexane/ EtOAc, 1:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.20$ (1/1. hexane/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **129** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 55 %.

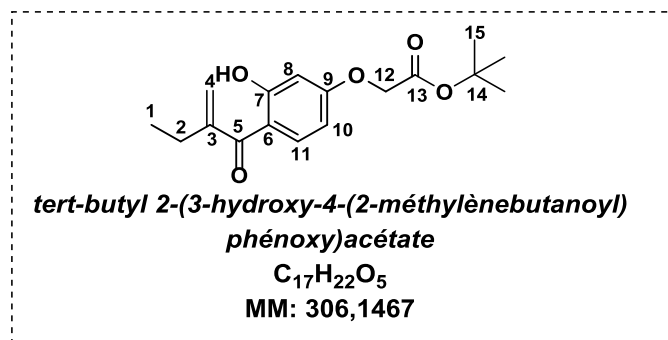
m.p. 148-150 °C.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.88 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.63 (dd, $^3J_{HH} = 2.4$, 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.42 (d, $^3J_{HH} = 2.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.73 (s, 2H, H₁₂), 4.55-4.51 (m, 1H, H₄), 4.34-4.28 (m, 1H, H₄), 2.59-2.46 (m, 1H, H₃), 1.96-1.89 (m, 1H, H₄), 1.67-1.49 (m, 1H, H₄), 1.04 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 193.5 (C, C₅), 172.5 (C, C₁₃), 163.4 (C, C_{Ar}), 163.2 (C, C_{Ar}), 129.5 (CH, CH_{Ar}), 115.4 (C, C_{Ar}), 109.7 (CH, CH_{Ar}), 101.6 (CH, CH_{Ar}), 70.5 (CH₂), 64.5 (CH₂), 46.9 (CH), 19.8 (CH₂), 11.52 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3440$ (OH), 1661, 1649 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z : [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₃H₁₅O₅: 251.0915 masse mesurée: 251.0914.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (**H**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.40$ (DCM), pour obtenir le produit attendu **130** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 63 %.

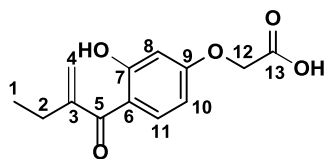
m.p. 125-126°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 12.59 (s, 1H, OH), 7.70 (d, $^3J_{HH} = 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.51-6.38 (m, 2H, H_{Ar}), 5.59 (s, 1H, H_4), 5.32 (s, 1H, H_4), 4.57 (s, 2H, H_{12}), 2.47 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.52 (s, 9H, 3 CH_3), 1.13 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 101 MHz), δ (ppm): 202.6 (C, C_5), 167.0 (C, C_{13}), 165.9 (C, C_{Ar}), 164.3 (C, C_{Ar}), 148.5 (C, C_{Ar}), 134.7 (C, C_{Ar}), 118.9 (CH, CH_{Ar}), 113.5 (CH, CH_{Ar}), 107.3 (CH, CH_{Ar}), 101.7 (CH, CH_{Ar}), 82.9 (C, C_{Ar}), 65.4 (CH, CH_{Ar}), 28.0 (3 CH_3), 26.3 (CH_2), 12.1 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3312$ (OH), 1651, 1586 (C=O) cm^{-1} .

HRMS (+ESI) m/z : $[M+H]^+$ masse calculée pour $C_{17}H_{23}O_5$: 307.1538 masse mesurée: 307.1500.



Acide 2-(3-hydroxy-4-(2-méthylènebutanoyl)phénoxy) acétique

C₁₃H₁₄O₅
MM: 250,0841

L'ester **130** (0.08 g, 0.261 mmol) dans le dichloromethane (10 mL), puis l'acide trifluoroacétique (6 ml) est ajouté à température ambiante pendant 12 heures. Le milieu est concentré et le résidu est redissous dans le dichloromethane (1 mL), et le produit souhaité **121** a été précipité par la technique du co-évaporation en utilisant l'éther diéthylique sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 89 %.

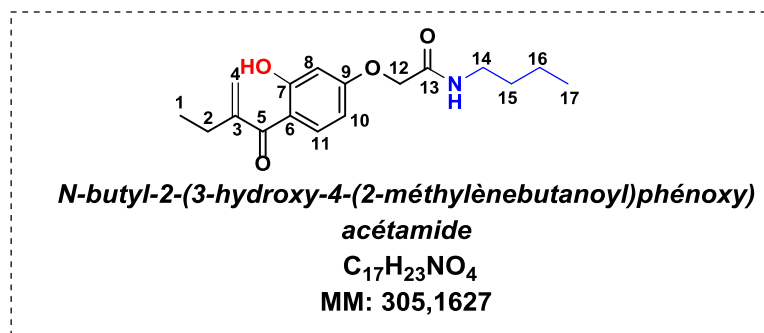
m.p. 162-164°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 12.58 (s, 1H, OH), 10.72 (s, 1H, OH), 7.72 (d, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.55-6.40 (m, 2H, H_{Ar}), 5.60 (s, 1H, H₄), 5.33 (s, 1H, H₄), 4.74 (s, 2H, CH₁₂), 2.47 (q, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.12 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 202.7 (C, C₅), 173.1 (C, C₁₃), 165.8 (C, C_{Ar}), 163.8 (C, C_{Ar}), 148.4 (C, C_{Ar}), 134.9 (C, C_{Ar}), 119.2 (CH, CH_{Ar}), 113.8 (CH, CH_{Ar}), 107.1 (CH, CH_{Ar}), 101.9 (CH, CH_{Ar}), 64.4 (CH, CH_{Ar}), 26.3 (CH₂), 12.0 (CH₃).

IR (neat): ν = 3402 (OH), 1652, 1622 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) m/z: [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₃H₁₅O₅: 251.0910 masse mesurée: 251.0914.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (**H**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:2 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.30$ (4/2. DCM/EtOAc), pour obtenir le produit attendu **131** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 56 %.

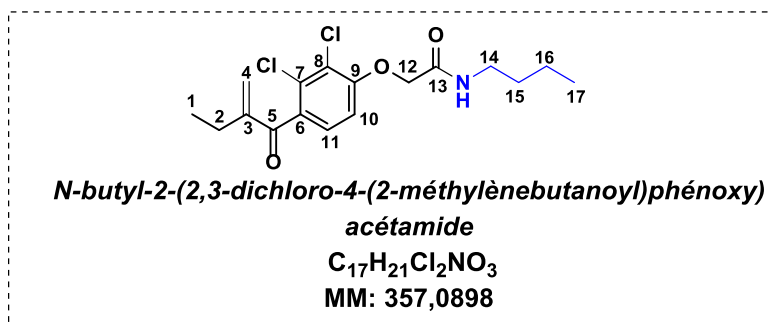
m.p. 133-134°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 12.52 (s, 1H, OH), 7.73 (d, $^3J_{HH} = 8.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.57-6.43 (m, 3H, H_{Ar}), 5.61 (s, 1H, H₄), 5.33 (s, 1H, H₄), 4.54 (s, 2H, H₁₂), 3.37 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, H₁₄), 2.47 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, H₂), 1.59-1.53 (m, 2H, H₁₅), 1.42-1.32 (m, 2H, H₁₆), 1.13 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, H₁), 0.95 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, H₁₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 202.6 (C, C₅), 166.9 (C, C₁₃), 165.8 (C, C_{Ar}), 163.3 (C, C_{Ar}), 148.5 (C, C_{Ar}), 135.0 (C, C_{Ar}), 119.3 (CH, CH_{Ar}), 114.1 (CH, CH_{Ar}), 106.4 (CH, CH_{Ar}), 102.4 (CH, CH_{Ar}), 67.2 (CH, CH_{Ar}), 38.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 20.0 (CH₂), 13.7 (CH₃), 12.0 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3350$ (OH), 1663, 1602 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI) *m/z*: [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₇H₂₄NO₄: 306.1700 masse mesurée: 306.1699.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (C), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant DCM/EtOAc, 4:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.40$ (DCM) pour obtenir le produit attendu **131** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 72 %.

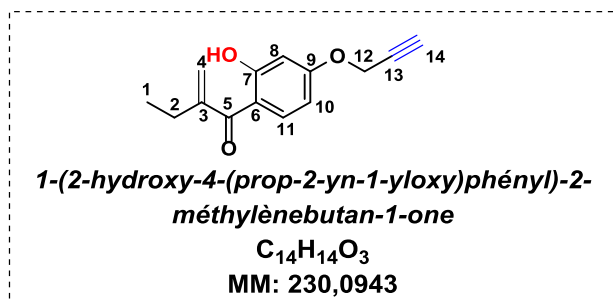
m.p. 98-100°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.19 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.87 (d, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.79 (br, 1H, OH), 5.96 (s, 1H, H₄), 5.59 (s, 1H, H₄), 4.57 (s, 2H, H₁₃), 3.39 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, H₁₄), 2.47 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, H₂), 1.63-1.53 (m, 2H, H₁₅), 1.47-1.32 (m, 2H, H₁₆), 1.15 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, H₁), 0.95 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, H₁₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz), δ (ppm): 195.5 (C, C₅), 166.5 (C, C₁₃), 154.5 (C, C_{Ar}), 150.1 (C, C_{Ar}), 134.1 (C, C_{Ar}), 131.4 (C, C_{Ar}), 128.7 (C, C_{Ar}), 127.2 (C, C_{Ar}), 122.8 (CH, CH_{Ar}), 110.8 (CH, CH_{Ar}), 68.2 (CH, CH_{Ar}), 38.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 23.4 (CH₂), 19.9 (CH₂), 13.7 (CH₃), 12.3 (CH₃).

IR (neat): $\nu = 3340$ (NH), 1660, 1599 (C=O) cm⁻¹.

HRMS (+ESI)*m/z*: [M+H]⁺ masse calculée pour C₁₇H₂₂Cl₂NO₃: 358.0973 masse mesurée: 358.0971.



Ce composé est préparé selon la procédure générale (**H**), le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant Hexane/DCM, 1:1 (v/v) comme éluant, $R_f = 0.30$ (DCM) pour obtenir le produit attendu **136** sous forme de liquide avec un rendement de 41 %.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 12.6 (s, 1H, OH), 7.71 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.57 (d, $^3J_{HH} = 2.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.49 (dd, $^3J_{HH} = 2.4, 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.99 (s, 1H, H_4), 5.32 (s, 1H, H_4), 4.45 (s, 2H, H_4), 2.59 (t, $^3J_{HH} = 2.4$ Hz, 1H, H_{14}), 2.47 (q, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.12 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz), δ (ppm): 202.6 (C, C_5), 165.9 (C, C_{Ar}), 164.0 (C, C_{Ar}), 148.5 (C, C_{Ar}), 134.6 (CH, CH_{Ar}), 118.9 (CH_2 , C_4), 113.5 (C, C_{Ar}), 107.4 (CH, CH_{Ar}), 102.4 (CH, CH_{Ar}), 76.3 (C, $\equiv C$), 55.9 (CH_2), 56.3 ($\equiv CH$), 26.3 (CH_2), 12.1 (CH_3).

IR (neat): $\nu = 3289$ (OH), 2122 ($C\equiv C$), 1678 ($C=O$) cm^{-1} .

Références bibliographiques

1. Wang, T., Arifoglu, P., Ronai, Z. & Tew, K. D. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 20999–21003.
2. Zhou, L., Jing, Y., Styblo, M., Chen, Z. & Waxman, *Blood.* **2005**, 105, 1198–1203.
3. Van Iersel, M. L. P. S., Ploemen, J. H. T. M., Struik, I., van Amersfoort, C., Keyzer, A. E., Schefferlie, J. G & van Bladeren, P. J. *Chem. Biol. Interact.* **1996**, 102, 117–132.
4. Informations issues du site Internet de la ligue contre le cancer (<https://www.ligue-cancer.asso.fr>)
5. Informations issues du site Internet du Ministre de la Santé et de la protection sociale (<https://www.sante.gov.ma>)
6. Dimitrov, G., Baytchev, G., Inkov, I. & Dimitrov, D. *Int. J. Surg. Med.* **2017**, 3, 119–127.
7. Hogle, W. P. *Semin. Oncol. Nurs.* **2006**, 22, 212–220.
8. Fan, W., Yung, B., Huang, P. & Chen, X. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13566–13638.
9. Nelson, D. M., Ye, X., Hall, C., Santos, H., Ma, T., Kao, G. D., Yen, T., Harper, J. W. & Adams, P. D. *Mol. Cell. Biol.* **2002**, 22, 7459–7472.
10. Lansiaux, A. *Bull. Cancer*, **2011**, 98, 1263–1274.
11. Pourquier, P. *Bull. Cancer.* **2011**, 98, 1237–1251.
12. Noll, D. M., Mason, T. M. & Miller, P. S. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 277–301.
13. Duskova, K., Sierra, S., Fernández, M.-J., Gude, L. & Lorente, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 7112–7118.
14. Prudhomme, M. *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 1189–1212.
15. Galm, U., Martin, H. H., Steven G. V. L., Jianhua. J., Jon S. T. & Ben. S. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 739–758.
16. Robert, J. *Oncologie.* **2007**, 9, 766–772.
17. Potier, P. *Actual. Chim.* **1995**, 5–9.
18. (a) D. Guénard, D., Gueritte-Voegelein, F. & Lavelle, F. Taxoids. *Curr Pharm Des.* **1995**, 1, 112–116; (b) Nicolaou, K. C. Dai; WM; Guy, RK. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15–44; (c) Ojima, I., Lin, S. & Wang, T. *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 927–954.
19. Meijer, L. *Oncologie.* **2003**, 5, 311–326.
20. De Azevedo, W. F. H. J. Mueller-Dieckmann, U. Schulze-Gahmen, PJ Worland, E. Sausville & SH Kim. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1996**, 93, 2735–2740.
21. Meijer, L. Borgne, A., Mulner, O., Chong, J.P. J., Blow, J.J., Inagaki, N., Inagaki, M., Delcros, J. G. & Moulinoux, J. P. *Eur. J. Biochem.* **1997**, 243, 527–536.
22. Otrrock, Z. K., Hatoum, H. A., Awada, A. H., Ishak, R. S. & Shamseddine, A. I. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2009**, 70, 93–102.
23. Van Delft, M. F. & Huang, D. C. S. *Cell Res.* **2006**, 16, 203–206.
24. Prior, I. A., Lewis, P. D. & Mattos, C. *Cancer Res.* **2012**, 72, 2457–2467.
25. Pietsch, E. C., Sykes, S. M., McMahon, S. B. & Murphy, M. E. *Oncogene.* **2008**, 27, 6507–6512.
26. Robert, J. *Bull. Cancer.* **2013**, 100, 333–342
27. Annelyse D. « Thèse de doctorat »; Université Henri Poincaré- Nancy 1 (France), **2003**.
28. Huang, J., Tan, P.-H., Thiyagarajan, J. & Bay, B.-H. *Mod. Pathol.* **2003**, 16, 558–570.
29. Nakajima, T. Takayama, T., Miyanishi, K., Nobuoka, A., Hayashi, T., Abe, T., Kato, J., Sakon, K., Naniwa, Y., & Tanabe, H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 306, 861–869.
30. Jung, K., Seidel, B., Rudolph, B., Lein, M., Cronauer, M., Henke, W., Hampel, G., Schnorr, D. & Loening, Stefan A. *Free Radic. Biol. Med.* **1997**, 23, 127–133.
31. Ribrag, V., Koscielny, S., Carpiuc, I., Cebotaru, C., Walle, H. V., Talbot, M., Fenaux, P. & Bosq, J. *Leukemia.* **2003**, 17, 972–980.
32. Sauerbrey, A., Zintl, F. & Volm, M. *Br. J. Cancer.* **1994**, 70, 1144–1150.

33. Schisselbauer, J. C., Silber, R., Papadopoulos, E., Abrams, K., LaCreta, F. & Tew, K. *D.Cancer Res.* **1990**, 50, 3562–3568.
34. Inoue, T., Ishida, T., Sugio, K., Maehara, Y. & Sugimachi, K. *Respiration.* **1995**, 62, 223–227.
35. Beaumont, P. O., Moore, M. J., Ahmad, K., Payne, M. M., Lee, C. & Riddick, D. S. *Cancer Res.* **1998**, 58, 947–955.
36. Morgan, A. S., Sanderson, P. E., Borch, R. F., Tew, K. D., Niitsu, Y., Takayama, T., Von, H. Daniel, D., Izbicka, E., Mangold, G & Paul, Christer. *Cancer Res.* **1998**, 58, 2568–2575.
37. Caffrey, P. B., Zhu, M., Zhang, Y., Chinen, N. & Frenkel, G. D. *Cancer Lett.* **1999**, 136, 47–52.
38. Morgan, A. S., Ciaccio, P. J., Tew, K. D., Kauvar, L. M. & Ciaccio, F. J. *Pharmacol.* **1996**, 37, 363–370.
39. Sprague, J. M. *Adv. Chem.* **1964**, 2, 87–101.
40. Brater, D. C. *Am. J. Med. Sci.* **2000**, 319, 38–50.
41. Hesdorffer, D. C., Stables, J. P., Hauser, W. A., Annegers, J. F. & Cascino, G. *Ann. Neurol.* **2001**, 50, 458–462.
42. (a) Goldberg, M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1966**, 139, 443–452. (b) Puschett, J. B. *Cardiology.* **1994**, 84, 4–13 .
43. Zhao, G., Yu, T., Wang, R., Wang, X. & Jing, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4056–4062.
44. Zhao, G. Liu, C., Wang, R., Song, D., Wang, X., Lou, H. & Jing, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2701–2707.
45. (a) Beauchamp, G. D. & Crouch, T. C. Deafness. *J. Kans. Med. Soc.* **1975**, 76, 166–168. (b) Schneider, W. J. & Becker, E. L. *Arch. Intern. Med.* **1966**, 117, 715–717.
46. Schwartz, F. D., Pillay, V. K. & Kark, R. M. *Am. Heart J.* **1970**, 79, 427–432.
47. Meriwether, W. D., Mangi, R. J. & Serpick, A. A. *JAMA.* **1971**, 216, 795–798.
48. Brown, R. D. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1975**, 31, 270–282.
49. Schultz, M., Dutta, S. & Tew, K. D. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, 26, 91–104.
50. Van Iersel, M. L. P. S., Ploemen, J.P. H. T. M., Struik, I., van Amersfoort, C., Keyzer, A. E., Schefferlie, J.G. & van Bladeren, P. *Chem. Biol. Interact.* **1996**, 102, 117–132.
51. Kaeppler, U., Stiefl, N., Schiller, M., Vicik, R., Breuning, A., Schmitz, W., Rupprecht, D., Schmuck, C., Baumann, K., Ziebuhr, J. & Schirmeister. *T. J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6832–6842.
52. Dong, J., Yang, D. & Zhao, G. *Med Chem.* **2018**, 08, 185–191.
53. Cynkowska, G., Cynkowski, T., Al-Ghananeem, A. A., Guo, H., Ashton, P. & Crooks, P.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3524–3527.
54. Jin, G., Desheng, L., Shiyin, Y., Christina C.N.W., Jerry, X. L., Dennis, A.C. & Howard B. Cottam. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 606–609.
55. El Brahmi, N., Mignani, S.M., Caron, J., El Kazzouli, S., Bousmina, M.M., Caminade, A.-M., Cresteil, T. & Majoral, J.-P. *Nanoscale*, **2015**, 7, 3915–3922.
56. Punganuru, S. R., Mostofa, A. G. M., Madala, H. R., Basak, D. & Srivenugopal, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2829–2833.
57. Su, Y.-H., Chiang, L.-W., Jeng, K.-C., Huang, H.-L., Chen, J.-T., Lin, W.-J., Huang, C.-W. & Yu, C.-S.. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 1320–1324.
58. (a) Chiang, L.-W., Pei, K., Chen, S.-W., Huang, H.-L., Lin, K.-J., Yen, T.-C. & Yu, C.-S. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 714–718. (b) Jin, G., Lu, D., Yao, S., Wu, C.C.N., Liu, J.X., Carson, D.A. & Cottam, H.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 606–609 .
59. Ang, W. H. De Luca, A., Chapuis-Bernasconi, C., Juillerat-Jeanneret, L., Lo Bello, M. & Dyson, P.J. *ChemMedChem.* **2007**, 2, 1799–1806.

60. Agonigi, G., Riedel, T., Zacchini, S., Paunescu, E., Pampaloni, G., Bartalucci, N., Dyson, P.J. & Marchetti, F. *Inorg. Chem.* **2015**, 54, 6504–6512.
61. Păunescu, E. Soudani, M., Martin, P., Scopelliti, R., Lo Bello, M. & Dyson, P. J. *Organometallics*. **2017**, 36, 3313–3321.
62. Li, T., Liu, G., Li, H., Yang, X., Jing, Y. & Zhao, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2316–2322.
63. Yang, X., Liu, G., Li, H., Zhang, Y., Song, D., Li, C., Wang, R., Liu, B., Liang, W. & Jing, Y. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1015–1022.
64. Bryant, Z. E., Janser, R. F. J., Jabarkhail, M., Candelaria, L.M.S., Romero, B.B., Steelant, W.F. A. & Janser, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 912–915.
65. Mignani, S.M., El Brahmi, N., El Kazzouli, S., Eloy, L., Courilleau, D., Caron, J., Bousmina, M.M., Caminade, A.-M., Cresteil, T. & Majoral, J.-P. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 122, 656–673.
66. Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226–2227.
67. Wang, R., Liu, C., Xia, L., Zhao, G., Gabrilove, J., Waxman, S. & Jing, Y. *Clin. Cancer Res.* **2012**, 18, 6690–6701.
68. Navon, G., Shani, J., Panigel, R. & Schoenberg, S. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 1152–1154.
69. Rodés, B., Sheldon, J., Toro, C., Jiménez, V., Alvarez, M. A. & Soriano, V. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, 57, 709–713.
70. Ried, L. D., Carter, K. A. & Ellsworth, A. *J. Wilderness Med.* **1994**, 5, 34–48.
71. Wolff, M. E. *Am. J. Ther.* **1996**, 3, 608–700.
72. A Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A. & Supuran, C. T. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 925–953.
73. Supuran, C. T., Scozzafava, A. & Casini, M. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 146–189.
74. Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A. & Supuran, C. T. *Curr. Cancer Drug Targets*. **2002**, 2, 55–75.
75. Owa, T. & Nagasu, T. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2000**, 10, 1725–1740.
76. Supuran, C. T. & Scozzafava, A. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2002**, 12, 217–242.
77. Supuran, C. T. & Scozzafava, A. *Curr. Med. Chem. Endocr. Metab. Agents*. **2001**, 1, 61–97.
78. Owa, T., Yoshino, H., Okauchi, T., Yoshimatsu, K., Ozawa, Y., Sugi, N.H., Nagasu, T., Koyanagi, N. & Kitoh, K. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3789–3799.
79. (a) Gradon, J. D., Zinbalist, E. H. & Kaufmann, H. J. *J. Clin. Gastroenterol.* **1990**, 12, 598–607. (b) Klotz, U., Maier, K., Fischer, C. & Heinkel, K. *N. Engl. J. Med.* **1980**, 303, 1499–1502.
80. De Gracia, C. G. *Burns*. **2001**, 27, 67–74.
81. Podzamczar, D., Miro, J.M., Ferrer, E., Gatell, J.M., Ramón, J.M., Ribera, E., Sirera, G., Cruceta, A., Knobel, H. & Domingo, P. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2000**, 19, 89–95.
82. Han, T., Goralski, M., Gaskill, N., Capota, E., Kim, J., Ting, T. C., Xie, Y., Williams, N. S. & Nijhawan, D. *Science*. **2017**, 356, 3755–3758.
83. Fisherman, J. S., Osborn, B. L., Chun, H. G., Plowman, J., Smith, A. C., Christian, M. C., Zaharko, D.S. & Shoemaker, R. H. *Invest. New Drugs*. **1993**, 11, 1–9.
84. Yoshino, H., Ueda, N., Nijima, J., Sugumi, H., Kotake, Y., Koyanagi, N., Yoshimatsu, K., Asada, M., Watanabe, T. & Nagasu, T. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2496–2497.
85. Owa, T., Yoshino, H., Okauchi, T., Yoshimatsu, K., Ozawa, Y., Sugi, N. H., Nagasu, T., Koyanagi, N. & Kitoh, K. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3789–3799.
86. Ozawa, Y., Sugi, N. H., Nagasu, T., Owa, T., Watanabe, T., Koyanagi, N., Yoshino, H., Kitoh, K. & Yoshimatsu, K. *Eur. J. Cancer*. **2001**, 37, 2275–2282.
87. Humljan, J. & Gobec, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4069–4072.

88. Fujita, S. A. *Synthesis*. **1982**, 423–424.
89. Barco, A., Benetti, S., Pollini, G. P. & Taddia, R. *Synthesis*. **1974**, 877–878.
90. Bahrami, K., Khodaei, M. M. & Soheilzad, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9287–9291.
91. Maleki, B., Hemmati, Sa., Tayebbe, R., Salemi, S., Farokhzad, Y., Baghayeri, M., Zonoz, F. M., Akbarzadeh, E., Moradi, R. & Entezari, A. *Helv. Chim. Acta.* **2013**, 96, 2147–2151.
92. Veisi, H., Ghorbani-Vaghei, R., Hemmati, S. & Mahmoodi, J. *Synlett*. **2011**, 2315–2320.
93. Wright, S. W. & Hallstrom, K. N. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1080–1084.
94. De Luca, L. & Giacomelli, G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3967–3969.
95. Rad, S., Khalafi, N. A., Asrari, Z., Behrouz, S., Amini, Z. & Behrouz, M. *Synthesis*. **2009**, 3983–3990.
96. Kijrungsphaiboon, W., Chantarasriwong, O. & Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 674–677.
97. Pandya, R., Murashima, T., Tedeschi, L. & Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8274–8276.
98. Revankar, G. R., Hanna, N. B., Ramasamy, K., Larson, S. B., Smee, D. F., Finch, R. A., Avery, T. L. & Robins, R. K. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 909–918.
99. Ribeiro, N., Thuaud, F., Bernard, Y., Gaiddon, C., Cresteil, T., Hild, A., Hirsch, E. C., Michel, P. P., Nebigil, C. G. & Désaubry, L. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 10064–10073.
100. Shakeel, A., Altaf, A. A., Qureshi, A. M. & Badshah, A. *J. Drug Des. Med. Chem.* **2016**, 2, 10–20.
101. Gulkok, Y., Bicer, T., Onurdağ, F., Özgen, S., Şahin M. F. & Doğruer, D. *Turkish J. Chem.* **2012**, 36, 279–291.
102. Umadevi, P., Deepti, K., Srinath, I., Vijayalakshmi, G. & Tarakaramji, M. *Int J Pharm Pharm Sci.* **2012**, 4, 379–383.
103. Saleem, M., Yu, S.-M., Rafiq, M., Kim, S.-J., Seo, S.-Y., Hwan L. K. *Med. Chem.* **2014**, 10, 810–823.
104. Rajtar, B., Szacon, E., Swiatek, L., Rzadkowska, M., Matosiuk, D., Polz-Dacewicz, M. *J. Pre-Clinical Clin. Res.* **2013**, 7, 104–106.
105. Cho, H. J., El-Gamal, M. I., Oh, C.-H., Lee, S. H., Kim, G., Hong, J. H. Choi, H. S. & Yoo, K. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 3635–3639.
106. Majer, P. & Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1937–1938.
107. Azizi, N., Khajeh-Amiri, A., Ghafari, H. & Bolourtchian, M. *Mol. Divers.* **2011**, 15, 157–161.
108. (a) Braunstein, P. & Nobel, D. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1927–1945. (b) Koya, S., Yamanoi, K., Yamasaki, R., Azumaya, I., Masu, H. & Saito, S. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5438–5441.
109. McCusker, J. E., Main, A. D., Johnson, K. S., Grasso, C. A. & McElwee-White, L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5216–5222.
110. Juárez, R., Concepción, P., Corma, A. & García, H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4181–4183.
111. Okamura, N., Nagata, S., Yagami, T., Horinouchi, M., Okumura, K., Yamashita, F. & Hashida, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, 24, 935–940.
112. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, 23, 3–25.
113. (a) Montalban, A. G. “*Heterocycles in Natural Product Synthesis*”; Ed. Wiley-VCH: New York, **2011**, pp. 299–339; (b) Lednicer, D. “*The Organic Chemistry of Drug Synthesis*”; Ed. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**, pp. 84–216; (c) Lee, K. *Med. Res. Rev.* **1999**, 19, 569–596.

114. Dyrup, J. A. "Small Ring Heterocycles", Part 1; Ed. Hassner, A.; eds. J. Wiley & Sons. New York, **1983**, p. 11.
115. Nasr, M. N. & Gineinah, M. M. *Arch. der Pharm. An Int. J. Pharm. Med. Chem.* **2002**, 335, 289–295.
116. Reck, F., Alm, R., Brassil, P., Newman, J., DeJonge, B., Eyermann, C. J., Breault, G., Breen, J., Comita-Prevoir, J. & Cronin, Mark. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7834–7847.
117. Matyus, P., Barlin, G. B., Harrison, P. W., Wong, M. G. & Davies, L. P. *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 435–442.
118. Estlin, E. J., Yule, S. M. & Lowis, S. P. *Cancer Treat. Rev.* **2001**, 27, 339–350.
119. Fonseca, T., Gigante, B., Marques, M. M., Gilchrist, T. L. & De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 103–112.
120. (a) Budavan, S. M.; Rahway, N. J. "The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals"; 11th ed.; Ed. Merck & Co. **1989**; (b) Wright, C. W., Addae-Kyereme, J., Breen, A. G., Brown, J. E., Cox, M. F., Croft, S. L., Gökçek, Y., Kendrick, H., Phillips, R. M & Pollet, P. L. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3187–3194; (c): Sahu, N. P., Pal, C., Mandal, N. B., Banerjee, S., Raha, M., Kundu, A. P., Basu, A., Ghosh, M., Roy, K. & Bandyopadhyay, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1687–1693; (d) Gaudernak, E., Seipelt, J., Triendl, A., Grassauer, A. & Kuechler, E. *J. Virol.* **2002**, 76, 6004–6015; (e) Inada, A., Nishino, H., Kuchide, M., Takayasu, J., Mukainaka, T., Nobukuni, Y., Okuda, M. & Tokuda, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, 24, 1282–1285.
121. Galanski, M., Jakupec, M. A. & Keppler, B. K. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2075–2094.
122. Heffeter, P., Jungwirth, U., Jakupec, M., Hartinger, C., Galanski, M., Elbling, L., Micksche, M., Keppler, B. & Berger, W. *Drug Resist. Updat.* **2008**, 11, 1–16.
123. Ang, W.H., Khalaila, I., Allardyce, C.S., Juillerat-Jeanneret, L. & P.J. Dyson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1382–1383.
124. Zanellato, I., Bonarrigo, I., Sardi, M., Alessio, M., Gabano, E., Ravera, M. & D. Osella, *ChemMedChem.* **2011**, 12, 2287–2293.
125. Sadler, P. J. *Dalt. Trans.* **2009**, 48, 10647–10649.
126. Guo, Z. & Sadler, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1512–1531.
127. Hartinger, C. G., Zorbas-Seifried, S., Jakupec, M. A., Kynast, B., Zorbas, H. & Keppler, B. K. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 100, 891–904.
128. Hartinger, C. G. & Dyson, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 391–401.
129. Dale, L. D., Tocher, J. H., Dyson, T. M., Edwards, D. I. & Tocher, D. A. *Drug Des.* **1992**, 7, 3–14
130. (a) Yan, Y. K., Melchart, M., Habtemariam, A. & Sadler, P. J. *Chem. Commun.* **2005**, 38, 4764–4776. (c) Han Ang, W. & Dyson, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 20, 4003–4018. (e) Gianferrara, T., Bratsos, I. & Alessio, E. *Dalt. Trans.* **2009**, 37, 7588–7598. (f) Levina, A., Mitra, A. & Lay, P. A. *Metallomics.* **2009**, 1, 458–470. (g) Süß-Fink, G. *Dalt. Trans.* **2010**, 39, 1673–1688.
131. Arion, V. B., Dobrov, A., Göschl, S., Jakupec, M. A., Keppler, B. K. & Rapta, P. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8559–8561.
132. (a) Ang, W. H., De Luca, A., Chapuis-Bernasconi, C., Juillerat-Jeanneret, L., Lo Bello, M. & Dyson, P. J. *ChemMedChem.* **2007**, 2, 1799–1806. (b) Chatterjee, S., Biondi, I., Dyson, P. J. & Bhattacharyya, A. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2011**, 16, 715–724. (c) Agonigi, G., Riedel, T., Zacchini, S., Paunescu, E., Pampaloni, G., Bartalucci, N., Dyson, P. J. & Marchetti, F. *Inorg. Chem.* **2015**, 54, 6504–6512. (d) Agonigi, G., Riedel, T., Gay, M. P., Biancalana, L., Oñate, E., Dyson, P. J., Pampaloni, G., Paunescu, E., Esteruelas, M. A. & Marchetti, F. *Organometallics.* **2016**, 35, 1046–1056.
133. Günnaz, S., Gökçe, A. G. & Türkmen, H. *Dalt. Trans.* **2018**, 47, 17317–17328.

134. Lopez, M. C., Demirtas, I., Maskill, H. & Mishima, M. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21, 614–621.
135. Gessner, T. & Mayer, U. *Triarylmethane and Diarylmethane Dyes*, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley (**2000**).
136. Taddei, F., Spagnolo, P. & Tiecco, M. *Org. Magn. Reson.* **1970**, 2, 159–164.
137. Özçubukçu, S., Ozkal, E., Jimeno, C. & Pericas, M. A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4680–4683.
138. Kolb, H. C. & Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today.* **2003**, 8, 1128–1137.
139. Agalave, S. G., Maujan, S. R. & Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2696–2718.
140. Aher, N. G., Pore, V. S., Mishra, N. N., Kumar, A., Shukla, P. K., Sharma, A. Bhat & Manoj K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 759–763.
141. Oyler, R. E., Ketz, B. E. & Glass, T. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8247–8250.
142. Demaray, J. A., Thuener, J. E., Dawson, M. N. & Sucheck, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4868–4871.
143. Looper, R. E., Pizzirani, D. & Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2063–2066.
144. Huszthy, P., Izsó, G., Lempert, K., Györ, M. & Rockenbauer, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 2, 2009–2015.
145. Buckle, D. R., Outred, D. J., Rockell, C. J. M., Smith, H. & Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 251–254.
146. Whiting, M., Tripp, J. C., Lin, Y.-C., Lindstrom, W., Olson, A. J., Elder, J. H., Sharpless, K. B. & Fokin, V. V. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7697–7710.
147. Costa, M. S., Boechat, N., Rangel, E. A., Da Silva, F. C., De Souza, A. M. T., Rodrigues, C. R., Castro, H. C., Junior, I. N., Lourenço, M. C. S. & Wardell, S. M. S. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8644–8653.
148. De Simone, R., Chini, M. G., Bruno, I., Riccio, R., Mueller, D., Werz, O. & Bifulco, G. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1565–1575.
149. Sato, Y., Aoyama, T., Takido, T. & Kodomari, M. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 7077–7081.
150. Armenti, V. T., Moritz, M. J., Jarrell, B. E. & Davison, J. M. *Transplant. Rev.* **2000**, 14, 145–157.
151. Stork, G. & Tomasz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 471–478.
152. Aihara, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 241–247.
153. Bennett, I. S. Brooks, G., Broom, N. J. P., Calvert, S. H., Coleman, K. & Francois, I. J. *Antibiot.* **1991**, 44, 969–978.
154. Vatmurge, N. S., Hazra, B. G., Pore, V. S., Shirazi, F., Chavan, P. S. & Deshpande, M. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2043–2047.
155. Soltis, M. J., Yeh, H. J., Cole, K. A., Whittaker, N., Wersto, R. P. & Kohn, E. C. *Drug Metab. Dispos.* **1996**, 24, 799–806.
156. Michael, A. *J. Pr. Chem.* **1893**, 48, 94–95.
157. Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 604–637.
158. C. Tornøe, C. W., Christensen, C. & Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057–3064.
159. Sharpless, K. B., Kolb, H. C. & Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 2004–2021.
160. Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L. Sharpless, K. B. & Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210–216.
161. Boren, B. C., Narayan, S., Rasmussen, L. K., Zhang, L., Zhao, H., Lin, Z., Jia, G. & Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8923–8930. Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V. & Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 2596–2599.
162. Stengel, I., Mishra, A., Pootrakulchote, N., Moon, S.-J., Zakeeruddin, S. M., Grätzel, M. & Bäuerle, P. *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 3726–3734.
163. Bräse, S., Gil, C., Knepper, K. & Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 5188–5240.

164. (a) Wentrup, C., Braybrook, C., Liu, S., Tzschucke, C. C., Dargelos, A. & Bégué, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4200–4206. (b) Ma, D.-Y., Wang, D.-X., Zheng, Q.-Y. & Wang, M.-X. *Tetrahedron*, **2006**, 17, 2366–2376.
165. A. Avdeef (Ed.), Absorption and Drug Development, Solubility, Permeability, and Charge State, *Wiley-Interscience*, **2003**.
166. Sirbu, A. D., Diharce, J., Martinic, I., Chopin, N., Eliseeva, S. V., Guillaumet, G., Petoud, S., Bonnet, P. & Suzenet, F. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7776–7779.
167. Sahu, N. K., Balbhadra, S. S., Choudhary, J. & Kohli, D. V. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 25–209.
168. Bukhari, S. N., Jantan, I., Unsal Tan, O., Sher, M., Naeem-Ul-Hassan, M. & Qin, H. L. *J. Agric. Food. Chem.* **2014**, 62, 5538–47.
169. Carmi, C., Mor, M., Petronini, P. G. & Alfieri, R. R. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, 84, 1388–1399.
170. Solca, F., Dahl, G., Zoephel, A., Bader, G., Sanderson, M., Klein, C., Kraemer, O., Himmelsbach, F., Haaksma, E. & Adolf, G. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, 343, 342–350.
171. Byrd, J. C., Furman, R. R., Coutre, S. E., Flinn, I. W., Burger, J. A., Blum, K. A., Grant, B., Sharman, J. P., Coleman, M. & Wierda, W. G. *Engl. J. Med.* **2013**, 369, 32–42.
172. Herman, S. M., Gordon, A. L., Hertlein, E., Ramanunni, A., Zhang, X., Jaglowski, S., Flynn, J., Jones, J., Blum, K. A. & Buggy, J. J. *Blood, J. Am. Soc. Hematol.* **2011**, 117, 6287–6296.
173. Gandhi, L., Bahleda, R., Tolaney, S. M., Kwak, E. L., Cleary, J. M., Pandya, S. S., Hollebecque, A., Abbas, R., Ananthakrishnan, R. & Berkenblit, A. *J. Clin. Oncol.* **2014**, 32, 68–75.
174. Ang, W. H., Khalaila, I., Allardyce, C. S., Juillerat-Jeanneret, L. & Dyson, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1382–1383.
175. Carmi, C., Cavazzoni, A., Vezzosi, S., Bordi, F., Vacondio, F., Silva, C., Rivara, S., Lodola, A., Alfieri, R. R., & La Monica, S. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2038–2050.
176. Yin, Z., Ivanov, V. N., Habelhah, H., Tew, K. & Ronai, Z. *Cancer Res.* **2000**, 60, 4053–4057.
177. Minassi, A., Giana, A., Ech-Chahad, A. & Appendino, G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2267–2270.
178. Shaikh, A. & Varvounis, G. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1478–1481.
179. Won, S.-J., Liu, C.-T., Tsao, L.-T., Weng, J.-R., Ko, H.-H., Wang, J.-P. & Lin, C.-N. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 103–112.
180. Voutyritsa, E., Theodorou, A. & Kokotos, C. G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5708–5713.

Abdelmoula EL ABBOUCHI

Synthèse et évaluation *in vitro* de nouveaux dérivés de l'acide éthacrynique comme agents anticancéreux

Résumé :

De nos jours, le cancer représente la deuxième cause de mortalité dans l'ensemble des pays développés après les maladies cardiovasculaires. Pour cette raison, nous sommes intéressés par la synthèse de nouvelles molécules à visée thérapeutique comme agents anticancéreux.

D'un point de vue chimique, nous avons réalisé des modifications au niveau de la fonction acide carboxylique et au niveau de la partie aromatique de l'acide éthacrynique (**AE**). Les différentes modifications structurales ont permis de concevoir une librairie diversifiée d'analogues originaux de l'**AE**.

Dans la première partie, nous avons préparé une nouvelle série de dérivé de l'**AE**, possédant des motifs sulfonamides, urées ou thiourées via une réaction de couplage peptidique de l'**AE** avec des aminosulfonamides, des uréoamines ou des thiouréoamines préalablement synthétisées.

La deuxième partie a été réservée à la préparation d'autres familles de l'**AE** possédant un motif triazole, en faisant appel à des réactions de cycloaddition de Huisgen. Parallèlement, des dérivés fluorescents de l'**AE** ont été préparés.

La dernière partie de ce mémoire a été consacrée à la modification de la partie aromatique de l'**AE**, dans le but d'augmenter la réactivité de l'accepteur de Michael en utilisant de nouvelle méthode de synthèse.

D'un point de vue pharmacologique, l'ensemble des résultats obtenus montrent que la plupart des dérivés de l'**AE** synthétisés présentent des activités antiprolifératives significatives avec des valeurs IC_{50} qui vont du micromolaire (μM) jusqu'au nanomolaire (nM) sur un panel de lignées cellulaires cancéreuses, avec des excellentes sélectivités (>80 %).

Mots-clés : Cancer, acide éthacrynique, couplage peptidique, antiprolifératives, sélectivités.

Synthesis and *in vitro* evaluation of new ethacrynic acid derivatives as anticancer agents

Summary :

Nowadays, cancer is the second leading cause of death in the developed countries after cardiovascular disease. Basing on these statistics, we are interested in the design and synthesis of new molecules as new potent anticancer agents.

From a chemical point of view, we carried out the modifications of the carboxylic acid function and the aromatic part of the ethacrynic acid (**EA**). The different structural modifications were made to design a diverse library of original **EA** analogs.

In the first part of this manuscript, we prepared a new series of **EA** derivatives, carrying sulfonamide, urea or thiourea moieties via a peptide coupling reaction between the **EA** and aminosulfonamides, ureoamines or thioureamines, previously synthesized.

The second part was reserved for the preparation of other families of EA bearing triazole moiety, using Huisgen cycloaddition reactions. Simultaneously, fluorescent **EA** derivatives have also been synthesized.

In order to increase the reactivity of the Michael acceptor, the last part of this thesis was devoted to the modification of the aromatic ring of **EA** using new synthesis method.

From a pharmacological aspect, all the obtained results showed that most of the synthesized **EA** derivatives exhibited significant antiproliferative activities with IC_{50} values ranging from micromolar (μM) to nanomolar (nM) on a panel of cancer cell lines, with excellent selectivities (> 80 %).

Keywords: Cancer, ethacrynic acid, peptide coupling, antiproliferatives, selectivities.