

UNIVERSITÉ de NANTES
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

**PHARMACOMODULATION DE STRUCTURES
POLYHÉTÉROCYCLIQUES D'ORIGINE MARINE :
SYNTHÈSE D'ANALOGUES STRUCTURAUX DES
GROSSULARINES COMME INHIBITEURS POTENTIELS DE
KINASES, À VISÉE ANTITUMORALE.**

THÈSE DE DOCTORAT

École doctorale : CHIMIE BIOLOGIE
Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé
Spécialité : Chimie Thérapeutique

*Présentée
et soutenue publiquement par*

Cédric PATRY

Le 30 janvier 2008, devant le jury ci dessous

Président du jury : Mme. DUFLOS Muriel, Professeur, Université de Nantes

Rapporteurs : M. MEROUR Jean-Yves, Professeur, Université d'Orléans
M. BAZUREAU Jean-Pierre, Professeur, Université de Rennes

Directeur de thèse : M. ROBERT Jean-Michel, Professeur, Université de Nantes

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
Généralités sur le cancer	6
<u>I) Fonctionnement d'une cellule normale</u>	7
<u>II) La cellule cancéreuse</u>	9
Les traitements du cancer	11
<u>I) La chirurgie</u>	11
<u>II) La radiothérapie</u>	11
<u>III) La thérapie génique</u>	12
<u>IV) L'immunothérapie</u>	12
<u>V) La chimiothérapie</u>	13
<u>V-1) L'hormonothérapie</u>	15
<u>V-2) Les molécules ciblant l'ADN</u>	15
<u>V-3) Les molécules visant les microtubules : les poisons du fuseau</u>	16
<u>V-4) Les molécules bloquant le système enzymatique</u>	17
<u>V-5) L'inhibition des kinases</u>	18
Définition du projet	29
<u>I) Les Grossularines</u>	30
<u>II) Historique des travaux</u>	31
<u>III) Projet</u>	31
PREMIERE PARTIE	33
Synthèse des 3,5-dihydro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinoléin-4-one	34
<u>I) Approche rétrosynthétique</u>	35
<u>II) Etude bibliographique</u>	36
<u>II-1) Préparation des acides imidazolecarboxyliques</u>	36
<u>II-2) Couplages amidiques</u>	39
<u>II-3) Arylation pallado-catalysée de composés aromatiques</u>	43
<u>III) Travaux réalisés</u>	47
<u>III-1) Synthèses des acides imidazol-4(5)-carboxyliques</u>	47
<u>III-2) Synthèse de la 2-bromo-4-méthyl-5-nitroaniline</u>	49
<u>III-3) Synthèses des <i>N</i>-aryl-2-imidazol-4-ylcarboxamides</u>	50
<u>III-4) 3-benzyl-8-méthyl-7-nitro-3,5-dihydro-4<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>c</i>]quinoléin-4-one</u>	52
<u>III-5) Travaux complémentaires</u>	52
Synthèse des 1,5-dihydro-4 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>c</i>]quinoléin-4-one	54
<u>I) Approche rétrosynthétique et aperçu bibliographique</u>	55
<u>II) Travaux réalisés</u>	56
<u>II-1) 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle</u>	56
<u>II-2) 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carbohydrazide</u>	57
<u>II-3) 4-[(4-méthylphényle)sulfonyl]oxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle</u>	58

Synthèse des hétéroarylquinazolin-4(3 <i>H</i>)-ones	59
<u>I) Approche rétrosynthétique</u>	60
<u>II) Aperçu bibliographique</u>	60
<u>III) Travaux réalisés</u>	63
<u>III-1) Couplage amidique</u>	63
<u>III-2) Synthèse des acides azidobenzoïques</u>	64
<u>III-3) Condensation de <i>N</i>-benzylisonicotinamide et <i>N</i>-benzyl-2-furamide sur l'acide azidobenzoïque formation des imides</u>	65
 <i>PARTIE EXPÉRIMENTALE</i>	 66
 SECONDE PARTIE	 97
Conception « de novo » d'un inhibiteur potentiel de kinases	98
Synthèse des 3,5-dihydro-4 <i>H</i> -pyridazino[4,5- <i>b</i>]indol-4-one	101
<u>I) Conception de la structure</u>	101
<u>II) Voies de synthèses</u>	102
<u>II-1) Par les 2,3-dihydro-1<i>H</i>-β-carboline-1,4(9<i>H</i>)-diones</u>	103
<u>II-2) Par les 3,5-dihydro-4<i>H</i>-pyridazino[4,5-<i>b</i>]indol-4-ones</u>	104
<u>II-3) Par les indoles-2,3-dicarbonylés</u>	105
<u>II) Aperçu bibliographique</u>	105
<u>II-1) Synthèses d'indoles</u>	106
<u>II-2) Acylation sur les indoles</u>	110
<u>II-3) Cyclisation par les hydrazines</u>	111
<u>III) Travaux Réalisés</u>	112
<u>III-1) Modulations par la réaction de Friedel-Craft</u>	112
<u>III-2) Modulations complémentaires sur le cycle indolique</u>	115
<u>III-3) Modulation complémentaire sur l'azote N3</u>	121
<u>III-4) Modulation par introduction d'une chaîne carbonée sur la structure</u>	123
 <i>PARTIE EXPERIMENTALE</i>	 128
 EVALUATIONS PHARMACOLOGIQUES	 217
<u>I) Etude de l'inhibition des kinases</u>	219
<u>I-1) Résultats</u>	219
<u>I-2) Commentaires</u>	220
<u>II) Evaluation de la cytotoxicité sur des cellules</u>	221
<u>II-1) Résultats</u>	221
<u>II-2) Commentaires</u>	223
 CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	 225
BIBLIOGRAPHIE	228

INTRODUCTION

Généralités sur le cancer

Le mot cancer tire son origine du mot latin homonyme qui signifie crabe. C'est Hippocrate (460-377 avant J-C) qui, le premier, compare le cancer à un crabe par analogie à l'aspect des tumeurs du sein lorsqu'elles s'étendent sur la peau. La tumeur a l'aspect d'une formation arrondie entourée de prolongements en rayons semblables aux pattes d'un crabe. Cette comparaison est reprise ultérieurement par Galien (131-201 après J-C) qui écrit un traité des tumeurs et décrit notamment avec beaucoup de précision le cancer du sein.¹

Dans le monde, 7 millions de personnes meurent chaque année du cancer, ce qui représente 12,5 % de la mortalité totale².

Depuis 1989, en France, les cancers sont la première cause de décès chez l'homme.

En 2000, ils représentent 32 % des décès masculins, devant les maladies cardio-vasculaires (29%). Chez la femme, le cancer est la deuxième cause des décès : 22 %, juste après les maladies cardio-vasculaires : 34 %.

Pour l'ensemble des deux sexes, la mortalité par cancer représente 27 % des décès et les maladies cardio-vasculaires représentent 32 %³ bien devant les maladies infectieuses qui ne comptent que pour 6,4%.

Entre 1980 et 2001, en France, le nombre de décès par cancer a augmenté de 16%, passant de 124 000 à 145 000.

Mortalité par cancer, en France (2001)^{4, 5} en parts décroissantes pour l'homme et pour la femme :

Tableau 1

Homme		Femme	
Poumon	21 000	Sein	11 000
Prostate	9 100	Côlon-Rectum	7 500
Côlon-Rectum	8 400	Poumon	4 400
Voie respiratoire	5 300	Pancréas	3 500
Foie	5 200	Ovaire	3 200
Pancréas	3 700	Utérus	2 900
Oesophage	3 400	Leucémies	2 400
Vessie	3 200	Lymphome non	2 000
Estomac	3 100	Hodgkin	2 000
		Estomac	2 000

Le cancer appartient au groupe des maladies néoplasiques, c'est-à-dire liées à une prolifération cellulaire anormale de type anarchique. Ce dérèglement de la division de quelques-unes des milliards de cellules qui constituent l'organisme humain échappe donc au mécanisme normal du contrôle par les cellules voisines et par l'ensemble de l'organisme. Si les cellules se divisent sans besoin, il y a apparition d'une masse de tissus excédentaires nommée tumeur.

Aujourd'hui plus de cent types de cancers, dont les causes, les évolutions et les conséquences s'avèrent très diverses, ont été décrits. Ils peuvent être répartis en deux groupes principaux : les tumeurs solides et les maladies hématologiques malignes. Ces dernières affectent le sang et le système lymphatique ; par conséquent, les cellules malignes sont disséminées dans l'organisme dès leur apparition.

Quant aux tumeurs solides, elles se localisent dans un tissu ou un organe.

Deux cas se présentent alors :

- ♦ Si cette prolifération se fait sans envahissement destructif des tissus environnants ni dissémination, la tumeur est dite bénigne.
- ♦ Si, au contraire, la tumeur s'accroît aux dépens des tissus adjacents, il s'agit d'une tumeur maligne. Il y a un phénomène de métastase lorsque des cellules cancéreuses se détachent de la tumeur primaire et sont transportées par le sang ou le système lymphatique vers un autre organe ou des tissus plus éloignés où elles vont pouvoir se diviser pour former une ou des tumeurs secondaires. Ceci constitue l'une des principales difficultés dans le traitement du cancer.

I) Fonctionnement d'une cellule normale^{6, 7, 8}

Afin de comprendre le développement d'un cancer, il faut avoir à l'esprit le fonctionnement d'une cellule normale.

Dans sa vie, une cellule "compte" en permanence les signaux qui lui indiquent de se reposer (quiescence), de se différencier (pour donner une cellule avec une fonction très spécialisée comme un neurone ou une cellule musculaire), de se suicider ou de se diviser. Ces signaux lui viennent de son environnement tissulaire, peuvent être initiés par un stress extérieur et sont relayés jusqu'à l'ADN par un réseau chimique très complexe. Cette structure en réseau permet de mettre en place de nombreux systèmes de contrôle des voies de transmission de ces signaux à l'intérieur de la cellule. La cellule intègre les signaux parfois contradictoires qu'elle reçoit et "prend sa décision" sur son avenir.

En l'absence de toute activité de division, la cellule est dite en quiescence ou en phase **G0** (Gap 0). Si elle reçoit par contre plus de signaux de division que de signaux de quiescence, elle va entrer en mitose et se multiplier. La cellule passe alors un point de restriction pour entrer dans le cycle cellulaire qui se compose de 4 autres étapes : G1, S, G2 et M (**Figure 1**). Le point de restriction désigne un moment spécifique de G1, avant lequel les cellules ont besoin de facteurs de croissance pour avancer dans le cycle, et après lequel elles peuvent proliférer indépendamment des stimuli mitogéniques.

- Phase **G1** (Gap 1) : phase de préparation à la phase **S**. La cellule grossit et fabrique les protéines cytoplasmiques dont elle aura besoin lors de la mitose. C'est la phase du cycle la plus longue et sa durée peut varier en fonction du type de cellule concernée.
- Phase **S** (DNA Synthesis) : c'est au cours de cette phase que l'ADN est répliqué. La cellule transcrit les gènes des protéines nécessaires à sa survie ainsi qu'au maintien des fonctions spécialisées *via* la formation de l'ARN messenger.
- Phase **G2** (Gap 2) : phase de contrôle entre la réplication de l'ADN et la mitose pendant laquelle les protéines actives sont synthétisées et la réplication de l'ADN complétée. Cette phase est généralement assez courte.
- Phase **M** (Mitose) : séparation de la cellule en deux cellules filles. Les microtubules se développent vers les chromosomes pour former le fuseau mitotique. Les centrosomes des chromosomes se répartissent au centre du fuseau avant de se séparer et migrer aux pôles (ou asters) de ce fuseau, pour donner naissance, après reformation de l'enveloppe nucléaire, à deux cellules filles. Les deux nouvelles cellules formées vont alors se mettre au repos, phase **G0**, jusqu'à ce qu'elles se divisent à leur tour.

Pour assurer l'intégrité de la réplication de la cellule, le cycle cellulaire est soumis en différents endroits à plusieurs points de contrôle. Ceux-ci ont pour but de dépister toute anomalie et de bloquer le cycle jusqu'à ce qu'elle soit réparée. Dans le cas où cela ne serait pas possible, la cellule se suicide; c'est l'apoptose (**Figure 1**).

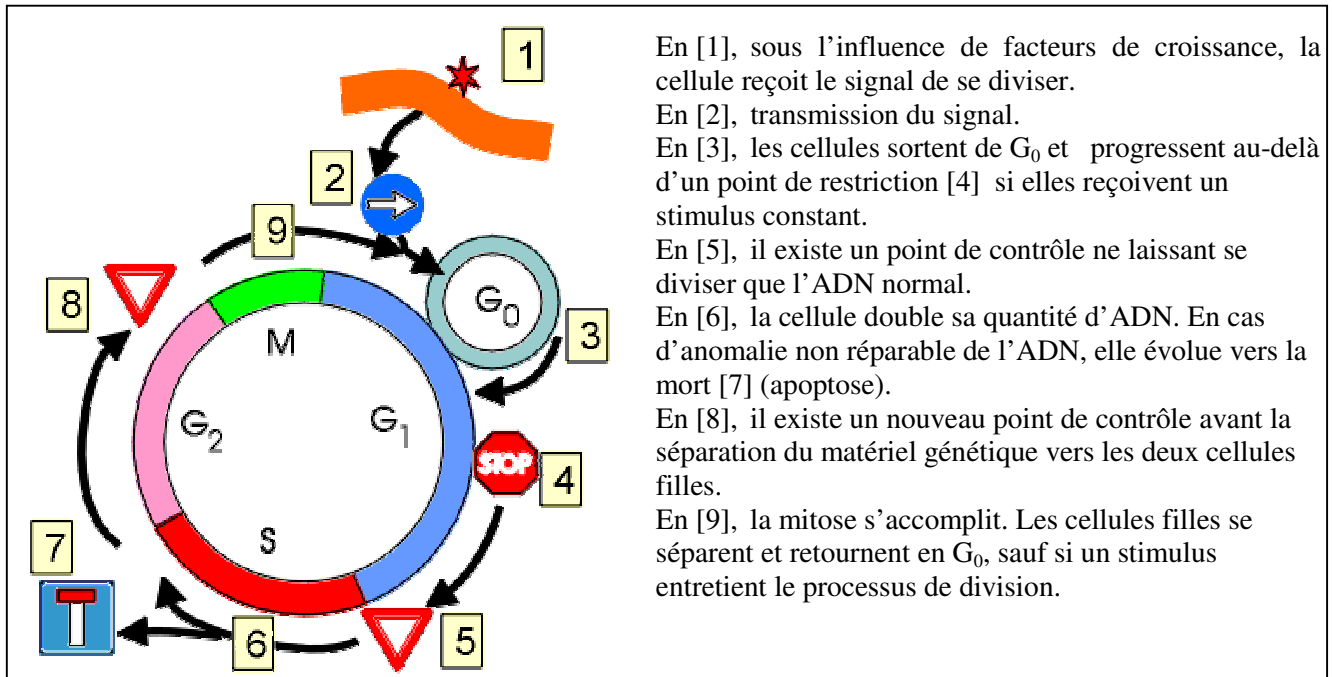


Figure 1 : Le contrôle du cycle cellulaire⁸

II) La cellule cancéreuse^{7, 8, 9}

Les cellules cancéreuses proviennent d'un dérèglement du cycle précédent. Contrairement aux cellules normales qui sont détruites si elles sont endommagées, les cellules cancéreuses ne meurent pas et continuent de se développer, détruisant les cellules saines environnantes et donnant ainsi un amas de cellules défectueuses, appelé tumeur ou cancer.

Les facteurs pouvant être à l'origine d'un cancer sont multiples et ne sont pas toujours bien définis. Le cancer peut être initié par des *facteurs héréditaires* ; cependant moins de 1% des cancers sont véritablement héréditaires, et pour 5 à 10% des cancers, il existe des associations familiales faisant soupçonner un rôle génétique important. Le plus souvent la cancérogenèse est initiée par des *facteurs environnementaux* tels que la pollution, l'alimentation (alcool, tabac,...), le soleil (cancer de la peau), des infections par certains germes ou virus, etc. ...

Ces facteurs agissent à long terme : un cancer met généralement plusieurs années à se développer. Plusieurs étapes peuvent être distinguées dans le développement d'un cancer : l'initiation, la prolifération incontrôlée, l'angiogenèse et la métastase.

- **Initiation** : des mutations d'une ou plusieurs bases de l'ADN peuvent être provoquées par des agents extérieurs, appelés initiateurs (tabac, pollution, UV, ...). Le cancer peut également être dû à des mutations "spontanées" qui se produisent lors de la réplication, toutefois ce risque d'erreur est très faible et ne représente qu'une mutation sur 1 million de copies.

Dans la plupart des cas, les mutations n'ont aucun effet sur la cellule, soit parce qu'elles touchent une partie non fonctionnelle de l'ADN (ne codant pour aucun gène), soit parce que la mutation est réparée par la cellule grâce à son matériel enzymatique. Par ailleurs, en cas de non réparation de l'erreur, la grande majorité des cellules défectueuses sont détruites par apoptose.

Si celles-ci réussissent à survivre, elles peuvent alors reproduire l'erreur, ce qui donne naissance à des cellules cancéreuses. La plupart des cancers proviennent donc d'anomalies du cycle cellulaire ou d'une dérégulation d'un ou plusieurs de ses mécanismes de contrôle.

- **Prolifération incontrôlée, angiogenèse** : certaines cellules échappent au contrôle des facteurs de croissance et arrivent ainsi à proliférer de façon autonome, sans contrôle de l'organisme. A ce stade, le cancer est dit *in situ*. Lorsque certaines cellules acquièrent la propriété de dissoudre les membranes ainsi qu'une certaine mobilité, elles envahissent les cellules saines voisines, il s'agit alors d'un cancer invasif. Pour continuer à se développer, les cellules cancéreuses créent un système de vascularisation de la tumeur en stimulant les cellules endothéliales voisines, pour se nourrir (nutriments, oxygène) et évacuer leurs déchets : c'est la néoangiogenèse.

- **Métastase** : quand les cellules cancéreuses acquièrent la mobilité et le passage des membranes, elles peuvent s'introduire dans le système lymphatique et/ou le système sanguin, et migrer vers des organes sains, pour y créer de nouvelles colonies que l'on appelle métastases. Quand les cellules cancéreuses diffusent pour former une nouvelle tumeur, on parle de tumeur secondaire, ou métastatique. Bien que les cellules métastatiques soient originaires de la tumeur primitive, elles ne sont pas exactement identiques aux cellules de cette dernière. En effet, ces cellules doivent acquérir un certain nombre de caractères (perte d'adhésion cellulaire, migration, invasion, etc.) leur permettant de passer du phénotype cancéreux à métastatique. Ainsi, si le cancer du sein métastase dans le poumon, la tumeur secondaire est composée de

cellules de sein malade (et non des cellules de poumon malade). La maladie dans le poumon est le cancer du sein métastatique (et non le cancer de poumon).

Le cancer est une maladie qui touche un très grand nombre de personnes dans le monde, et fait donc l'objet de nombreuses recherches pour le combattre. Des millions d'euros sont investis chaque année par les gouvernements et les laboratoires de recherche pour trouver des traitements qui soient de plus en plus efficaces. Certains cancers ont désormais un taux de guérison élevé grâce aux traitements mis au point au cours de ces dernières décennies.

Les traitements du cancer^{10, 11}

D) La chirurgie

La chirurgie, qui consiste en l'excision de la tumeur, fut l'un des premiers traitements du cancer et fut longtemps considérée comme le traitement standard.

L'exérèse peut être importante car en plus de la tumeur elle-même, il faut prendre une marge de sécurité pour être sûr d'éliminer les éventuelles cellules cancéreuses dans les tissus voisins qui seraient touchées. Par ailleurs, afin d'éviter de possibles métastases (migration de la tumeur *via* les voies lymphatiques ou sanguines), le chirurgien, doit après l'ablation, vérifier les ganglions qui drainent l'organe concerné et effectuer un curage ganglionnaire si nécessaire. Pour éliminer toute cellule cancéreuse qui pourrait persister, la chirurgie peut être complétée par la radiothérapie ou la chimiothérapie, afin de s'assurer de meilleures chances d'élimination totale de la tumeur.

II) La radiothérapie

La radiothérapie est utilisée pour traiter un cancer sur deux et consiste à détruire la tumeur par des rayonnements ionisants. Deux sortes de radiothérapies peuvent être distinguées : la radiothérapie externe et la curiethérapie.

-Pour la radiothérapie externe, la source des rayons se trouve à l'extérieur du patient comme les radiations électromagnétiques, comme les rayons X (tubes à RX) ou les photons gamma (source de cobalt ou césium radioactifs), les neutrons produits par cyclotron (trois fois plus efficaces biologiquement que les radiations électromagnétiques) et les radiations ionisantes chargées (proton, électrons accélérés, ...).

-Pour la curiethérapie, la source radioactive, liquide (^{131}I , ^{32}P , ...) ou solide, est directement placée dans la tumeur (curiethérapie interstitielle) ou à proximité de celle-ci (curiethérapie endocavitaire). Cependant cette technique touche indifféremment les cellules cancéreuses et les cellules saines situées dans la zone d'irradiation.

III) La thérapie génique^{12, 13}

La thérapie génique est une stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter une maladie. La thérapie génique vise à remplacer ou compléter un allèle mutant défectif par un allèle fonctionnel ou à surexprimer une protéine dont l'activité aurait un impact thérapeutique. La thérapie génique repose donc sur la modification des gènes défectueux d'un individu. Elle peut être :

- in vivo*, le gène thérapeutique (ADN ou ARN modifié) est encapsulé dans un vecteur, puis introduit directement dans l'organisme où la modification aura lieu.
- ex vivo*, les cellules défectueuses sont extraites du patient, puis modifiées en laboratoire avant d'être réinjectées.

Actuellement ce traitement n'est appliqué qu'aux cellules somatiques et, seule, la méthode *ex vivo* est utilisée. Elle permet de tuer les cellules cancéreuses (tumeurs primaires et métastases) sans toucher aux cellules saines. Plusieurs essais cliniques réalisés dans ce domaine ont montré que ce type de traitement est assez sûr et plutôt bien toléré par les patients.

IV) L'immunothérapie^{14,15}

Ces traitements permettent d'aider l'organisme à activer ses défenses contre la tumeur et peuvent être classés en trois types d'immunothérapie :

- *l'immunothérapie active* : une stimulation du système immunitaire, grâce au vaccin du BCG ou à l'interféron (IFN) et/ou l'interleukine 2 (IL2), mais cela entraîne des effets secondaires comme des malaises ou des syndromes ressemblants à ceux de la grippe.
- *l'immunothérapie adoptive* : des cellules immunologiquement compétentes sont prélevées chez un donneur et transférées au patient, comme par exemple une greffe de moelle, mais cela présente un risque de non compatibilité.
- *l'immunothérapie passive* : des anticorps monoclonaux sont utilisés, ce sont des anticorps artificiels contre une cible donnée utilisés en complément de la

chimiothérapie. Cependant, la plupart des molécules utilisées touchent également les cellules saines.

Il s'avère donc que parmi tous ces traitements, certains permettent de traiter en particulier les tumeurs primaires (chirurgie, radiothérapie) tandis que d'autres (chimiothérapie, immunothérapie) sont plus adaptés au traitement des métastases. De ce fait, pour soigner totalement un cancer, il est souvent nécessaire de coupler plusieurs de ces techniques.

V) La chimiothérapie

La chimiothérapie est l'usage de certaines substances chimiques pour traiter une maladie. C'est une technique de traitement à part entière au même titre que la chirurgie.

Les traitements chimiques qui paraissent *à priori* moins sélectifs que d'autres traitements comme l'immunothérapie, restent des traitements d'avenir de part le fait de l'obtention plus rapide et moins coûteuse de nombreuses molécules actives agissant sur une grande diversité de cibles biologiques.

La chimiothérapie permet, grâce à des molécules d'origine synthétique, la destruction de cellules cancéreuses non localisées et donc non traitables par chirurgie ou radiothérapie. La plupart des agents utilisés agissent au niveau du cycle cellulaire et touchent plus particulièrement les cellules se reproduisant rapidement (comme les cellules de la moelle osseuse ou les cellules épithéliales). Ils peuvent intervenir en différents points du cycle, les molécules utilisées ne sont généralement pas assez spécifiques et touchent également les cellules saines.

Les molécules utilisées en chimiothérapie interfèrent principalement avec le cycle cellulaire et agissent en différents points (**Figure 2, p14**).

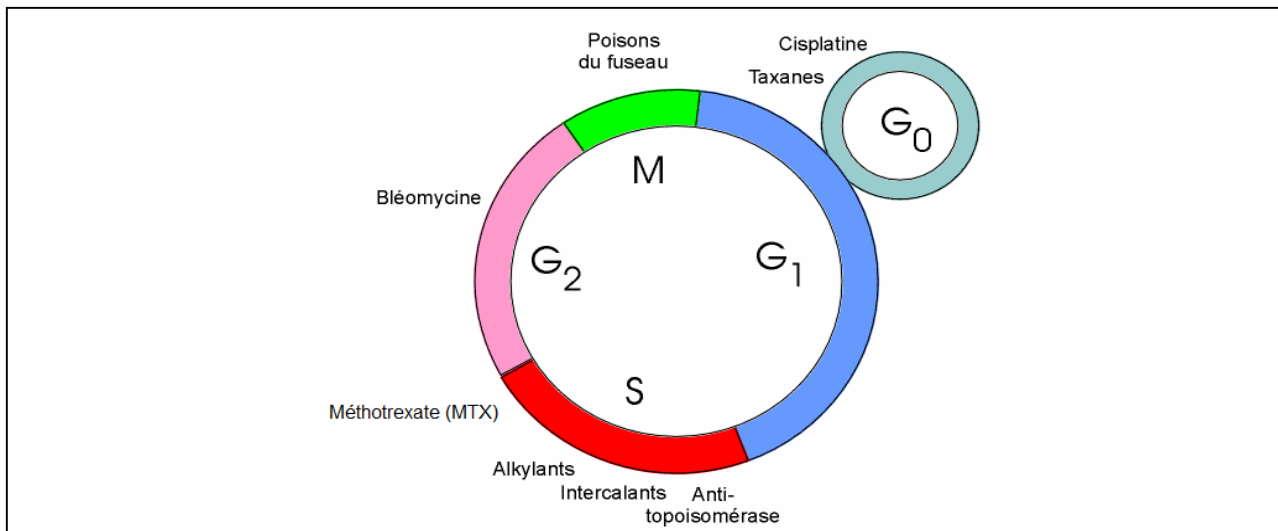


Figure 2 : Exemple de l'action de quelques médicaments anticancéreux sur le cycle cellulaire

Bien que tous les composés aient pour but d'empêcher la division cellulaire, ils agissent principalement sur trois grandes cibles : l'ADN, les microtubules et les enzymes impliquées dans la réplication cellulaire.

La plupart des médicaments anticancéreux sont hydrosolubles et doivent être transportés, à travers la double couche lipidique de la membrane cellulaire, par des transporteurs spécifiques. Ceux-ci nécessitent de l'énergie, obtenue le plus souvent par hydrolyse de l'ATP (Adénosine Tri Phosphate).

La plupart de ces médicaments requièrent également une activation pour pouvoir agir sur leurs cibles. Il s'agit pour un grand nombre d'entre eux d'une ou plusieurs phosphorylation(s) mais cela peut également être une oxydoréduction microsomiale, une alkylation ou dé-alkylation, Par ailleurs, l'administration par voie orale est l'une des limites de la chimiothérapie. En effet, le médicament peut avoir du mal à atteindre sa cible, c'est-à-dire à passer les barrières cellulaires. Un moyen efficace de contourner le problème serait de vectoriser la substance anticancéreuse jusqu'au niveau de la tumeur. L'enjeu de la recherche actuelle en chimiothérapie est donc la conception de nouvelles molécules thérapeutiques plus solubles et plus sélectives.

V-1) L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est le traitement des cancers hormono-dépendants comme les cancers de l'utérus, de la prostate, du sein, etc. qui peuvent être provoqués par la réaction des récepteurs hormonaux aux messages des hormones correspondantes.

C'est une chimiothérapie particulière dont la méthode met en jeu le couple hormone / récepteur et repose sur la suppression de l'action de l'hormone stimulante incriminée (par castration physique ou chimique) et par la liaison du récepteur avec une anti-hormone.

Pour chaque type de cancer, une hormone particulière est ciblée : dans le cas du cancer du sein, les oestrogènes (le tamoxifène[®] est l'anti-œstrogène le plus utilisé) et pour le cancer de la prostate, les androgènes (l'acétate de cyprotérone est un anti-androgène commercialisé sous le nom d'Androcur[®]).

V-2) Les molécules ciblant l'ADN

V-2-1) Les agents alkylants

Les agents alkylants créent une ou plusieurs liaisons covalentes, intra- ou inter-brins de l'ADN, au niveau des atomes nucléophiles (O, S, N,...) des acides nucléiques. Ces liaisons empêchent ainsi la séparation du double brin d'ADN, ce qui inhibe la transcription et conduit à l'apoptose. Certains agents alkylants sont dits monofonctionnels, car ils ne possèdent qu'un seul site réactif et la transcription est arrêtée au niveau de ce site d'alkylation. D'autres agents sont bifonctionnels, les deux brins de l'ADN sont alkylés dans des régions assez proches conduisant à des petits segments d'ADN indépendants les uns des autres. L'ADN est alors difficilement réparable rendant toute mitose impossible.

Tableau 2. Agents alkylants

Agents alkylants organiques	Moutarde azoté	Chlorambucil (Chloraminophène®) Melphalan (Alkéran®) Cyclophosphamide (Endoxan®)
	Aziridine	Thiotepa (Thioplex®)
	Nitrosourées	Carmustine (Bicnu®) Lomustine (Bélustine®)
	Sulfonates Alkylés	Busulfan (Misulban®)
Agents alkylants organométalliques		<i>Cis</i> -platine (Cisplatyl®) Carboplatine (Paraplatine®)

V-2-2) Les intercalants de l'ADN

Une structure plane peut s'insérer par liaison non covalente et déformer la double hélice de l'ADN dont les paires de bases appariées forment des plans distants de 2,5 Å. Cette intercalation stabilise la double hélice et les enzymes de réplication ne peuvent alors plus reconnaître les séquences de l'ADN. Cette non reconnaissance entraîne une inhibition de la transcription et conduit à l'apoptose.

V-3) Les molécules visant les microtubules : les poisons du fuseau¹⁶

Les poisons du fuseau peuvent présenter deux modes d'action : l'inhibition de la formation des microtubules ou leur stabilisation.

Les inhibiteurs de microtubules se fixent plus ou moins réversiblement à la tubuline, inhibant ainsi sa polymérisation en microtubules et donc la formation du fuseau mitotique.

A l'inverse, les agents stabilisants inhibent la dépolymérisation des microtubules après la mitose et donc leur élimination, provoquant ainsi la formation d'un amas de microtubules qui conduit à l'apoptose.

V-4) Les molécules bloquant le système enzymatique

V-4-1) Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des substances qui inhibent la synthèse des acides nucléiques ainsi que l'action de l'ADN polymérase. Les antifolates, comme le méthotrexate (MTX), appartiennent à cette famille.

D'autres antimétabolites, de par leur structure chimique voisine des bases de l'ADN sont reconnus comme telles et prennent leur place lors de la synthèse des acides nucléiques.

La substitution des bases naturelles arrête alors la synthèse des acides nucléiques et des protéines, et la multiplication cellulaire ne peut se poursuivre.

V-4-2) Les inhibiteurs de topoisomérases^{17, 18}

Les topoisomérases sont des enzymes qui permettent la suppression des contraintes topologiques et conformationnelles de l'ADN nécessaires à la transcription de l'ADN en ARN messager. Les enzymes se lient à l'ADN pour former un complexe puis coupent un ou deux brins de façon transitoire et réversible. Cette coupure permet alors le passage d'un des brins à travers la brèche entraînant, après religation des deux brins, une relaxation de la molécule d'ADN. Deux types de topoisomérases peuvent être distinguées : la topoisomérase I qui coupe et recolle un seul brin d'ADN et la topoisomérase II qui agit sur les deux brins. Les inhibiteurs de topoisomérases I et II se lient à l'ADN pour former un complexe ternaire ADN-topoisomérase-inhibiteur stable. Après coupure de 1 ou 2 brins de l'ADN, la présence de ce complexe ternaire empêche la religation, conduisant ainsi à la destruction de l'ADN.

Les premiers inhibiteurs de topoisomérase I utilisés pour le traitement des cancers appartiennent à la famille de la camptothécine (**Figure 3, p18**).

Les inhibiteurs de topoisomérase peuvent se lier de plusieurs façons à l'ADN, notamment par intercalation. Ainsi, les intercalants peuvent aussi être des inhibiteurs de la topoisomérase II. Cependant tous les inhibiteurs de topoisomérases ne sont pas forcément intercalants de l'ADN. C'est le cas par exemple de l'étoposide ou du téniposide, molécules non intercalantes, qui inhibent également la topoisomérase II.

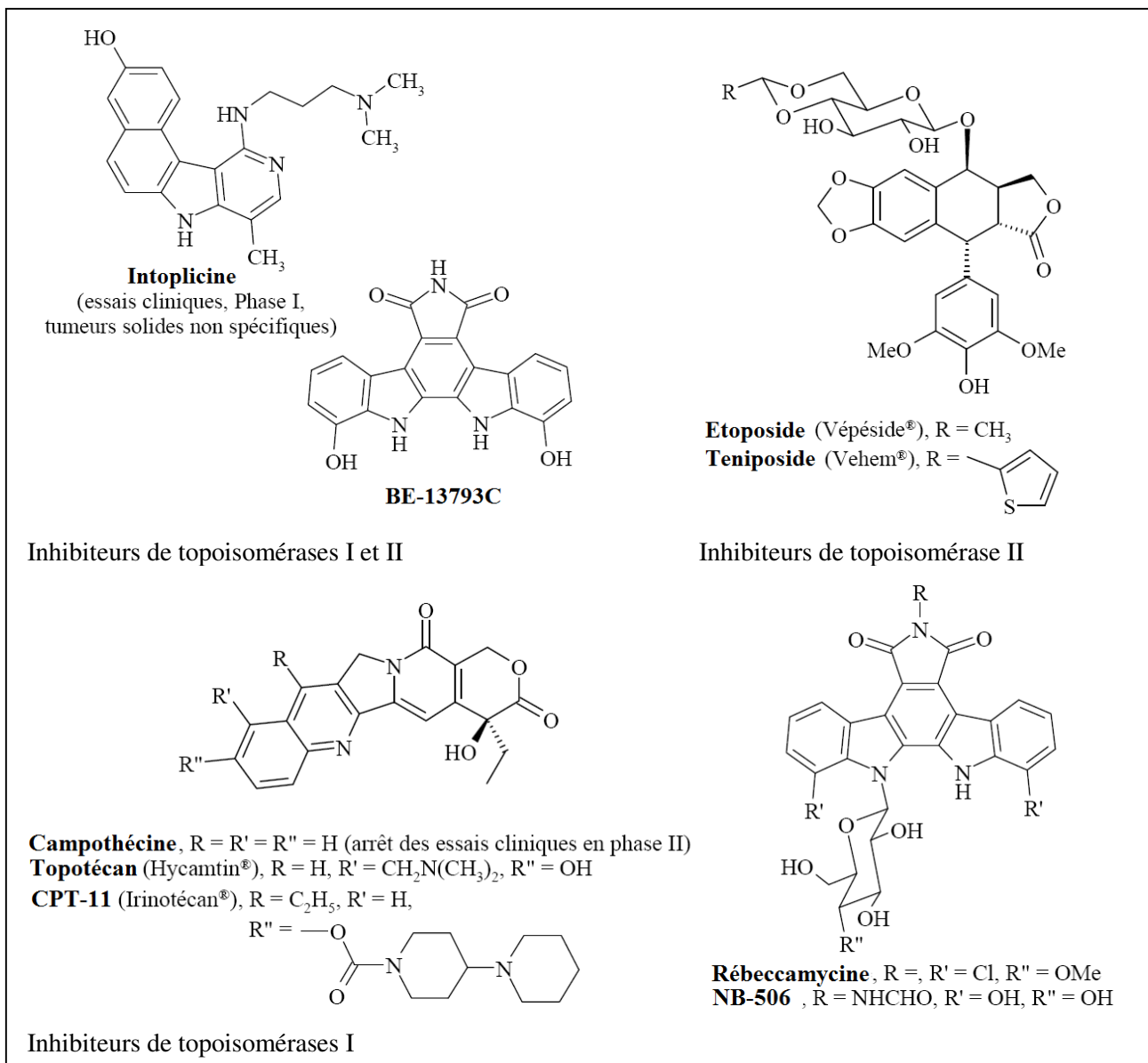


Figure 3 : Exemples d'inhibiteurs de topoisomérases I et II

V-5) L'inhibition des kinases¹⁹

La progression dans le cycle cellulaire se fait grâce à des étapes de phosphorylation/déphosphorylation de protéines. Les phosphorylations sont réalisées par des enzymes appelées « kinases » tandis que les déphosphorylations sont effectués par des « phosphatases ».

Les kinases peuvent bloquer la progression du cycle cellulaire en cas de besoin. Ce sont des protéines de contrôle empêchant la duplication des erreurs lors de la réplication de l'ADN.

Il semble alors intéressant de posséder des molécules inhibitrices de ces enzymes régulatrices afin de bloquer le cycle cellulaire lorsque ce dernier est défaillant.

En 2002, 518 kinases avaient été recensées dans le génome humain²⁰. Ces enzymes sont classées en deux catégories, en fonction de l'acide aminé qu'elles phosphorylent : les tyrosine kinases et les sérine/thréonine kinases.

Quel que soit le type de kinase concerné, elles possèdent toutes une structure globale commune²¹ (**Figure 4**) : un petit lobe *N*-terminal, composé de feuillets β , un grand lobe *C*-terminal, constitué principalement d'hélices α et, entre les deux lobes, une région charnière (appelée la "Hinge region"), le tout formant une poche où se trouve le site de liaison de l'ATP. Les kinases sont très semblables les unes aux autres lorsque ce site ATP est dans la conformation active mais sont très différentes en conformation inactive.

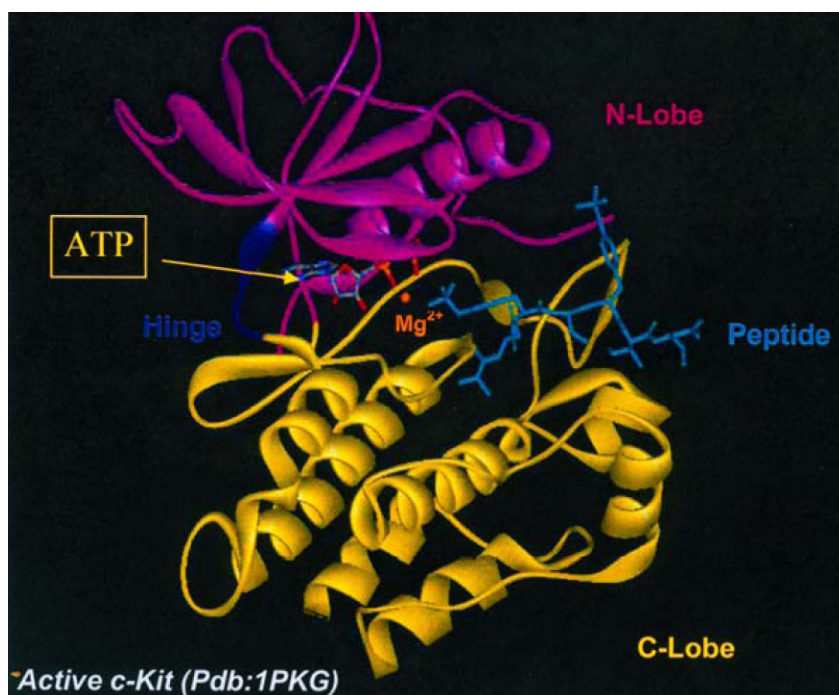


Figure 4 : Structure commune des kinases²²

Ainsi les inhibiteurs compétitifs de l'ATP prendra sa place dans la "Hinge region" du domaine catalytique de la kinase et empêchant ainsi phosphorylation de la protéine substrat. La recherche actuelle développe des inhibiteurs de kinases, principalement en cherchant à occuper le site de fixation de l'ATP mimant celui-ci au sein du site actif des kinases.

V-5-1) Les tyrosine kinases (TKs)^{23, 24}

De nombreuses tyrosine kinases (TKs) ont été mises en cause dans le développement de cancers, où elles s'avèrent être amplifiées, mutées ou défaillantes. Elles peuvent constituer alors une cible de choix pour la chimiothérapie. Ce sont les premières kinases découvertes et plus de 90 gènes codant pour les TKs ont été identifiés, la plupart concernant des récepteurs. Ces derniers se lient sur leur partie externe à des facteurs de croissance, provoquant une activation du domaine intracellulaire, une autophosphorylation et l'activation d'une cascade d'effecteurs¹⁹. Certains inhibiteurs de TKs ont déjà été mis au point (**Figure 5 et 6, p 20 et 21**) et touchent principalement les récepteurs tels que EGF-R (Epithelial Growth Factor Receptor), VEGF-R (Vascular EGFR), ... mais également les TKs non-récepteurs comme BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region–Abelson).

• **Le facteur VEGF²⁵** commande l'angiogénèse c'est-à-dire la naissance de nouveaux vaisseaux sanguins permettant l'irrigation de la tumeur et donc son développement. Il en existe plusieurs sous-types VEGF (A, B, C, D) qui agissent sur trois récepteurs VEGF-R (1, 2 ou 3), des cellules endothéliales²⁶. Bloquer ces facteurs de croissance ou ces récepteurs inhibe l'angiogénèse de la tumeur, la privant ainsi de son approvisionnement en oxygène et nutriments, c'est l'anti-angiogénèse. Récemment, deux molécules inhibitrices de VEGF-R ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and Drug Administration), le sunitinib (Pfizer) en janvier 2006 et le sorafenib (Bayer et Onyx) en décembre 2005.

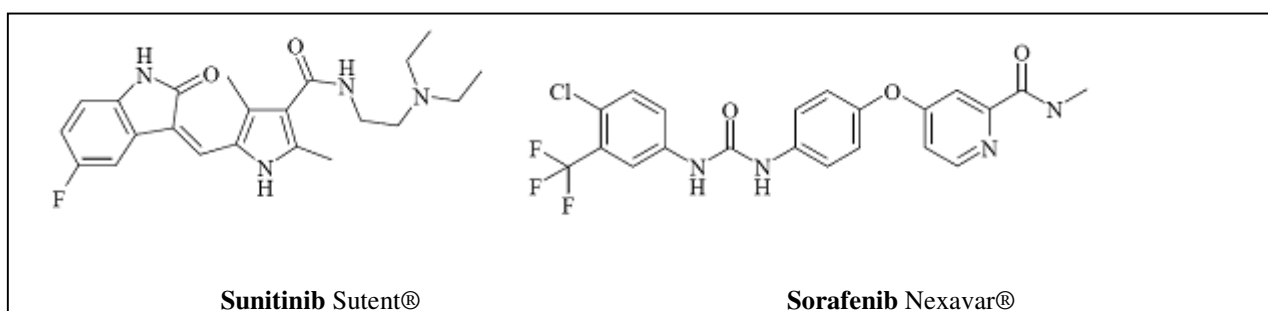


Figure 5 : Inhibiteurs de VEGF-R

• **Le récepteur EGF²⁷** est un récepteur de la membrane plasmique qui joue un rôle important dans la croissance, la prolifération ou l'apoptose des cellules.

Un inhibiteur sélectif de ce récepteur est le gefitinib, commercialisé sous le nom d'Iressa® en mai 2003²⁸. Mais son utilisation est désormais restreinte en raison de ses effets secondaires (hémorragies tumorales).

- **BCR-ABL** est mutée dans la plupart des leucémies chroniques de type CML (Chronic Myelogenous Leukemia).

L'imatinib, commercialisé sous le nom de Gleevec® par Novartis, en est un inhibiteur. Cependant des problèmes de résistance commencent à apparaître²⁹ chez certains patients atteints de tumeurs gastro-intestinales (GIST) à un stade avancé.

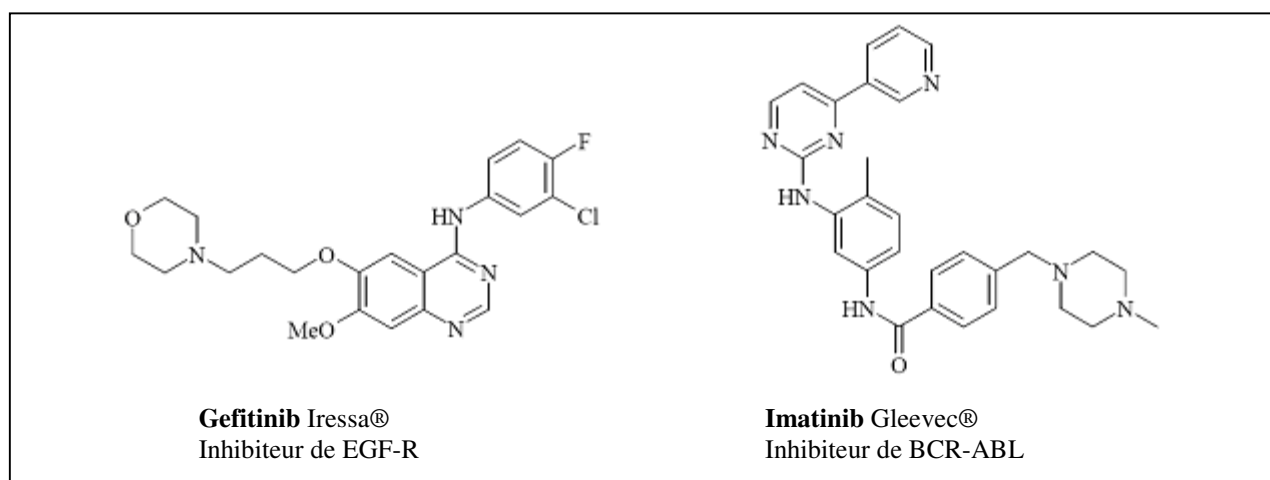


Figure 6 : Molécules inhibitrices de tyrosine kinases

V-5-2) Les sérine/thréonine kinases : les kinases du cycle cellulaire¹⁹

La progression du cycle cellulaire, notamment au moment de la mitose, fait appel à de nombreuses kinases. Les plus nombreuses sont les kinases dépendantes de cyclines (Cyclin Dependant Kinases : CDKs), elles seront décrites dans un paragraphe suivant. Cependant, la cellule a besoin pour fonctionner d'autres kinases sérine/thréonine (**Figure 7, p22**) telles que GSK-3, Aurora, la kinase Polo-like ou les kinases des points de contrôle (Check Point Kinase), Chk-1 et Chk-2. Bloquer sélectivement l'une de ces kinases permettrait donc de stopper la mitose et conduirait à la mort de la cellule.

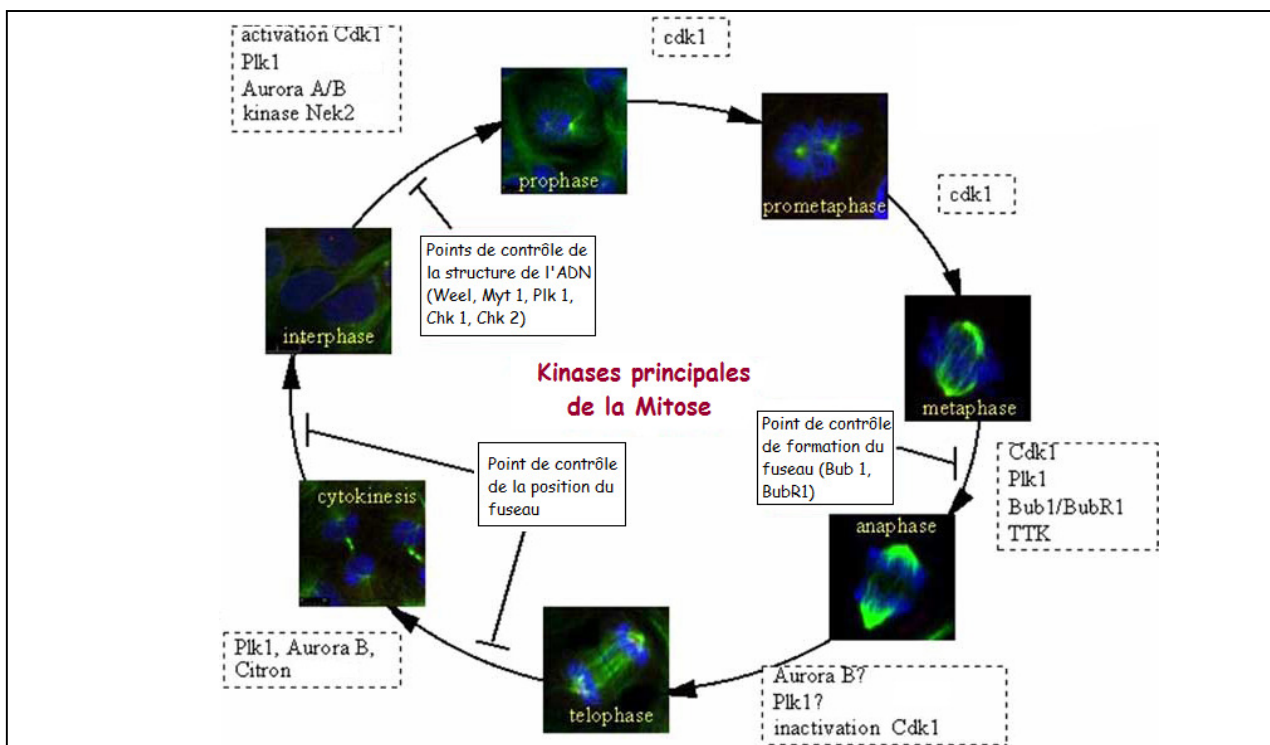


Figure 7 : kinases intervenant au cours de la mitose¹⁹

La Kinase Glycogène Synthétase 3 (Glycogène Synthase Kinase 3 GSK-3)^{21,30}

Dans le cadre des tests pharmacologiques réalisés sur nos molécules, nous nous sommes intéressés à GSK-3 qui permet d'évaluer leur sélectivité vis-à-vis d'autres sérine/thréonine kinases de structure proche, les CDKs (Cyclin-Dependant Kinases).

La Glycogène Synthase Kinase 3 (GSK-3) est une kinase participant à la régulation de la glycogène synthétase, elle l'inactive en la phosphorylant, la synthèse de glycogène en est ainsi inhibé.

Elle peut intervenir dans le cancer ou le diabète de type 2. Concernant le cancer, les inhibiteurs de GSK-3 peuvent induire deux effets totalement opposés. Ils pourraient d'une part stabiliser des protéines régulatrices du cycle cellulaire dont la surexpression induirait des cancers. D'autre part, ils pourraient agir comme antimitotiques de par le rôle joué par GSK-3 sur le fuseau. En effet, l'inhibition de GSK-3 entraînerait la stabilisation des microtubules ayant ainsi le même effet que le taxol.

Elle joue surtout un rôle dans la transcription, le cycle cellulaire, la réponse en cas d'anomalie de l'ADN, l'apoptose, Elle possède deux isoformes principales, GSK-3 α et GSK-3 β , de structures très proches. La principale application des inhibiteurs de GSK-3 est le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Le plus simple inhibiteur de GSK-3 est inorganique, c'est le lithium (Li⁺). Ce petit cation est un inhibiteur sélectif, non compétitif du substrat, mais du magnésium présent dans le site ATP³¹.

Les inhibiteurs organiques sélectifs de GSK-3 sont de la famille des thiadiazolidinones³² (inhibiteurs non compétitifs de l'ATP), des anilino-arylmaléimides³³ (inhibiteurs compétitifs de l'ATP) ou des pyridyloxadiazoles³⁴.

Certains inhibiteurs, compétitifs et réversibles de l'ATP, ne sont pas sélectifs et inhibent également les kinases dépendantes de cyclines (CDKs), c'est le cas des paullones³⁵ ou des indirubines³⁶ (**Figure 8**).

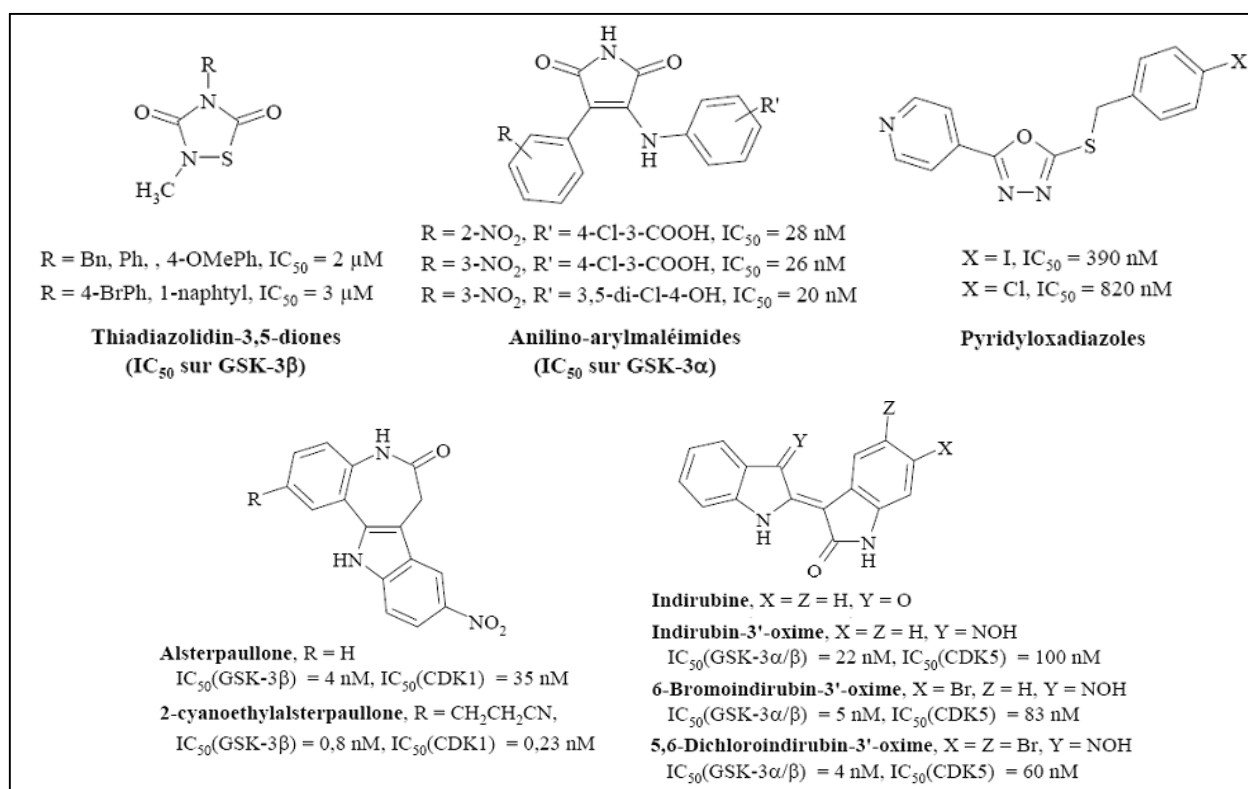


Figure 8 : Inhibiteurs de GSK-3

Kinase Aurora^{37, 38}

Il en existe trois types, A, B ou C : Aurora A est nécessaire à la formation du fuseau mitotique, la maturation et la séparation des centrosomes ainsi qu'à la cytokinèse. Aurora B est elle aussi impliquée dans la cytokinèse mais elle permet également l'orientation, la condensation et la ségrégation des chromosomes. Aurora C dont le rôle n'est pas complètement élucidé,

interviendrait dans la spermatogenèse et semblerait également jouer un rôle dans la cytokinèse et la régulation de la ségrégation chromosomique en secondant Aurora B³⁹.

La surexpression et l'amplification de Aurora A dans de nombreux types de cancers ont fait d'elle l'objet d'un plus grand nombre d'études que pour Aurora B et C. Cependant l'inhibition d'Aurora B entraîne l'apoptose de la cellule³⁹ ; ainsi Aurora B apparaît comme une meilleure cible pour des inhibiteurs. Plusieurs inhibiteurs de ces kinases sont aujourd'hui connus (**Figure 9**).

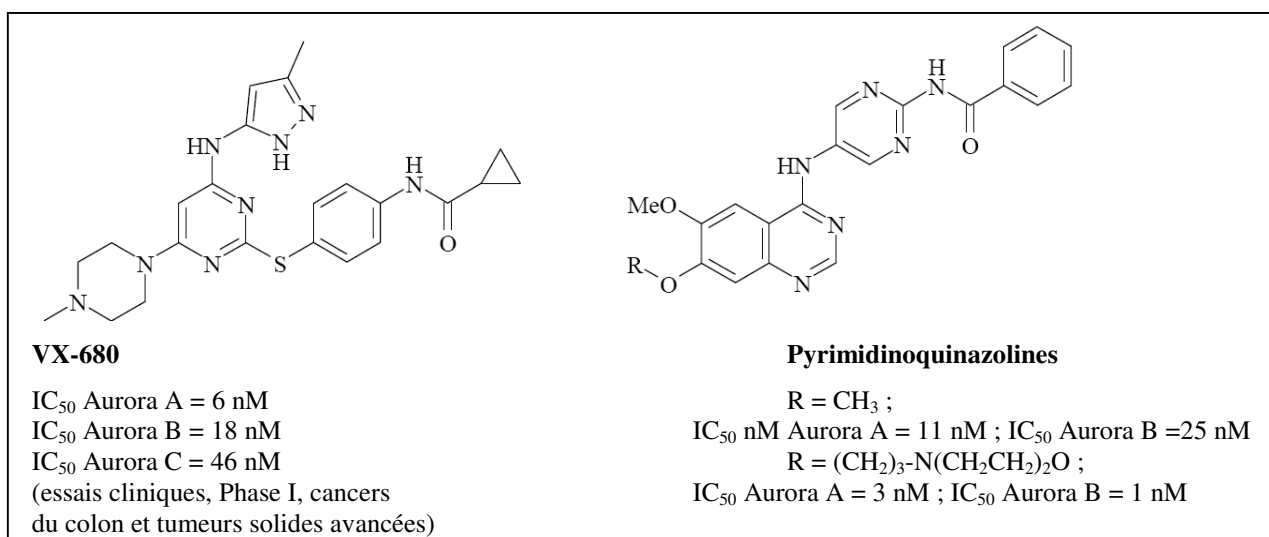


Figure 9 : Inhibiteurs des kinases Aurora

Kinase Polo-Like (Plk)⁴⁰

Les Plks, actuellement au nombre de quatre (Plk1, 2, 3 et 4), contrôlent l'entrée des cellules en mitose et régulent cette dernière. De nombreuses études ont été menées sur Plk1, parce qu'elle est fréquemment dérégulée dans les cancers.

L'inhibition de Plk1 entraîne une atténuation de la croissance des cellules cancéreuses. La première molécule publiée en tant qu'inhibiteur de Plk1 est la Scytonémine (**Figure 10, p25**). D'autres molécules plus sélectives, telle que les diaminopyrimidines, ont ensuite été synthétisées.

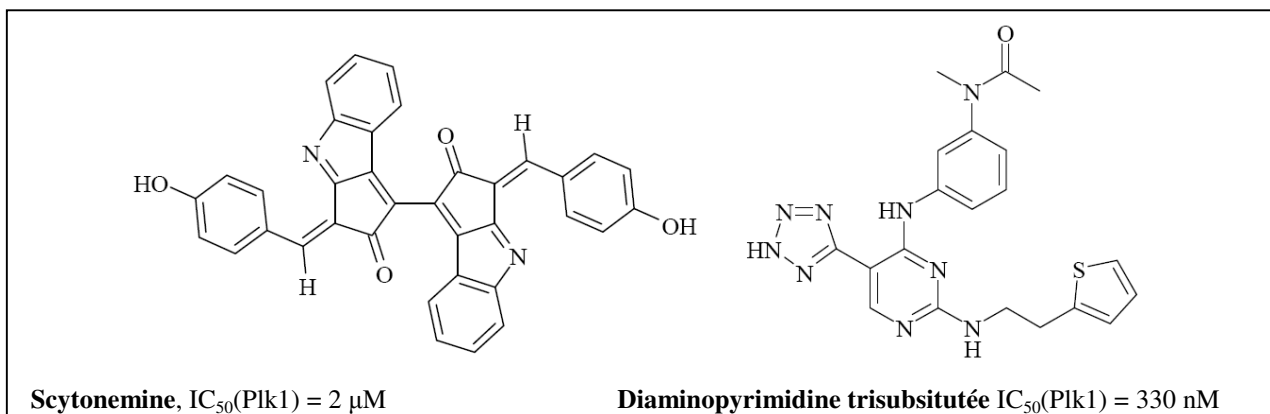


Figure 10 : Inhibiteurs de Plk1

Checkpoint Kinase (Chk)^{41, 42}

Pour assurer l'intégrité de la réplication, le cycle cellulaire est soumis à plusieurs points de contrôle (G1/S, S et G2/M) dépendants de deux kinases : Chk1 et Chk2.

L'inhibition de ces Chks peut empêcher l'entrée en mitose de cellules défectueuses entraînant ainsi leur apoptose. Plusieurs types de molécules ont été décrites comme inhibiteurs potentiels de Chks et principalement de Chk1 (diarylurées ou benzimidazolequinoléines). Certaines molécules inhibent sélectivement Chk2 (2-arylbenzimidazole⁴³ ou dérivés de l'hyménialdisine⁴⁴) (**Figure 11**).

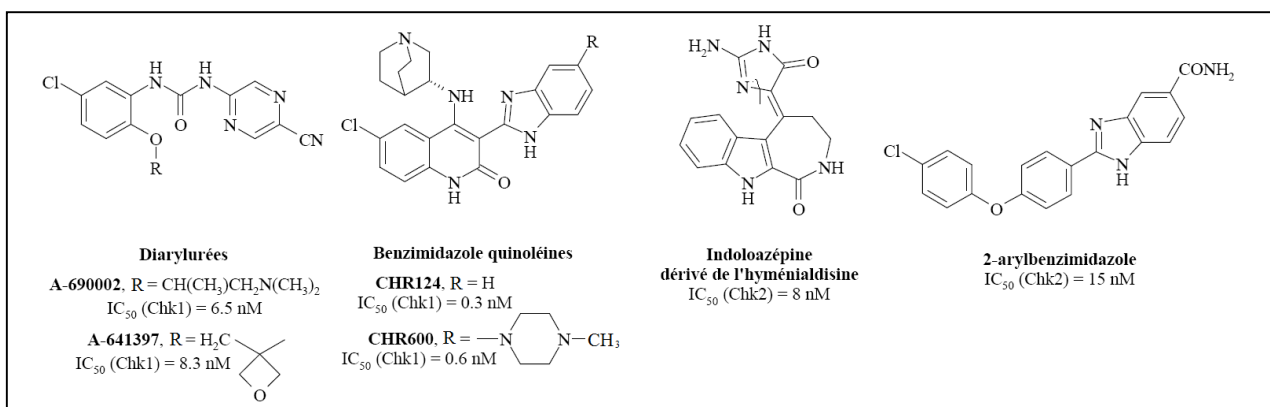


Figure 11 : Inhibiteurs de Chks

Les Cyclin Dependant Kinases (CDKs)^{6, 7, 45}

Les CDKs interviennent dans chacune des étapes du cycle cellulaire et sont surexprimées dans de nombreux cas de cancer, elles sont donc des cibles de choix pour la chimiothérapie et jouent un rôle essentiel dans le déclenchement, le contrôle et la succession harmonieuse des

différentes phases du cycle. Il existe actuellement 13 CDKs connues, notées CDK1 (2, 3, ...). Parmi ces 13 CDKs, seules quelques une agissent au niveau du cycle cellulaire (CDK1, 2, 3, 4 et 6), les autres agissant au niveau du système nerveux (CDK5) ou comme régulateurs de transcription (CDK7, 8, 9). CDK7 interviendrait également de façon indirecte au niveau du cycle cellulaire en activant d'autres CDKs du cycle.

Les CDKs sont activées par la formation d'un complexe avec des cyclines *via* une liaison non covalente. Les cyclines identifiées à ce jour sont au nombre de 25 : A, B, C, D (D1, D2 et D3), E, ...

Les différents complexes CDK/Cycline interviennent en divers points du cycle cellulaire permettant la progression au cours de celui ci. Le complexe CDK1/cycline B est d'ailleurs indispensable pour l'entrée en mitose (**Figure 12**).

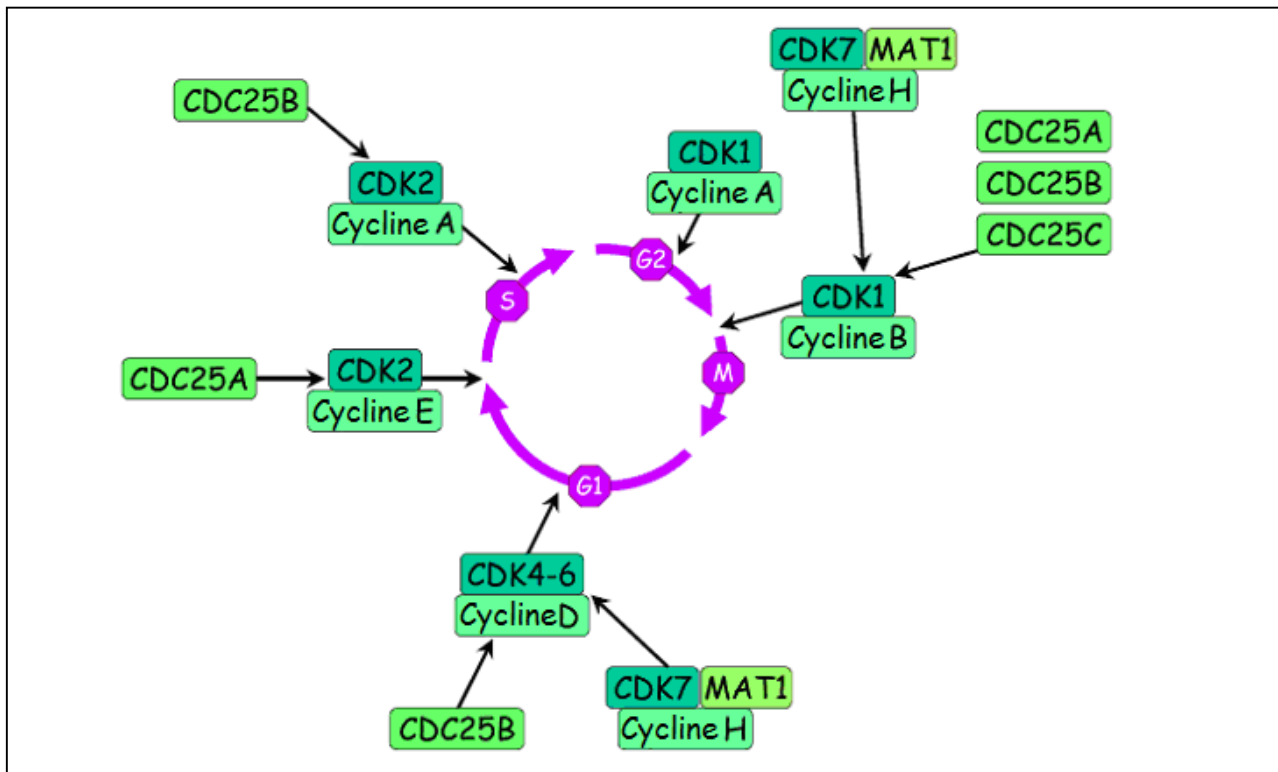


Figure 12 : Complexes CDK/Cycline intervenant au niveau du cycle cellulaire⁶

Si arrêter la prolifération des cellules cancéreuses est une part importante du traitement, la destruction des tumeurs est un point tout aussi crucial.

Le rôle des CDKs dans l'apoptose n'est pas encore bien connu mais les premières études semblent indiquer que CDK1, CDK4 et CDK5 sont fortement impliquées dans ce phénomène. Posséder des inhibiteurs de ces CDKs serait donc un bon moyen non seulement de limiter la

prolifération des tumeurs mais aussi de les détruire. De nombreuses molécules ciblant les CDKs ont été synthétisées et sont actuellement en cours d'évaluation.

Les inhibiteurs de CDKs^{46, 47, 48}

Il existe parmi les inhibiteurs de CDKs une grande diversité structurale. En effet, les purines, les pyrimidines, les analogues d'urées, les oxindoles, les flavones ainsi que les analogues de la staurosporine peuvent être cités parmi les grandes classes d'inhibiteurs.

- **Les purines** : la toute première molécule inhibitrice de CDKs connue fut la 6-diméthylaminopurine, inhibiteur non sélectif de CDK1. Sa structure a servi de modèle pour la recherche d'inhibiteurs plus sélectifs et plus efficaces ainsi trois de ses dérivés, la roscovitine (en phase clinique II), l'olomoucine ou le purvalanol B⁴⁹, inhibent sélectivement CDK1, CDK2 et CDK5 par rapport à CDK4 (**Figure 13**)

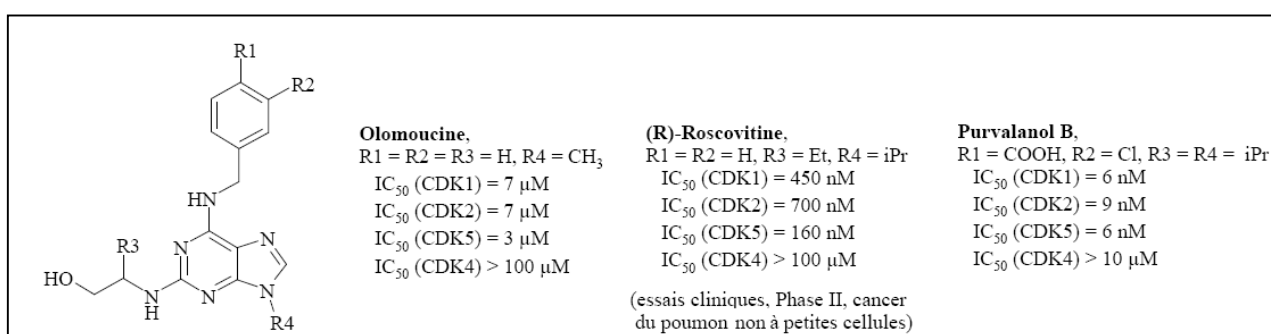


Figure 13 : Les purines

- **Les pyrimidines**⁴⁸ : elles ont été synthétisées sur la base des purines et la plupart des composés ainsi synthétisés sont, à l'instar des purines, inhibiteurs de CDK1, 2 et 5, à l'exception du composé CINK4 qui s'avère être un inhibiteur sélectif de CDK4 et 6. Les pyrimidinones⁵⁰ sont, quant à elles, des inhibiteurs de CDK4 sélectifs ou non (**Figure 14, p28**).

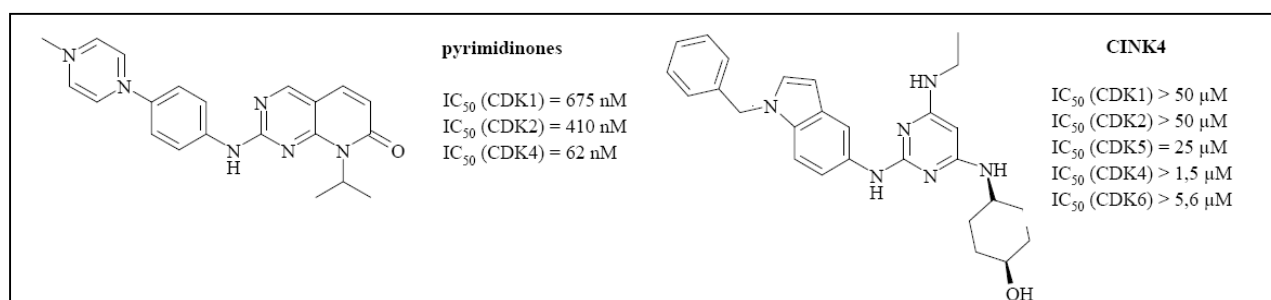


Figure 14 : Les pyrimidines

• **Les analogues d'urées**⁵¹ : contrairement à un grand nombre d'inhibiteurs de CDKs qui touchent plus particulièrement CDK1, 2 et 5, la famille des diarylurées cible principalement CDK4 (**Figure 15**).

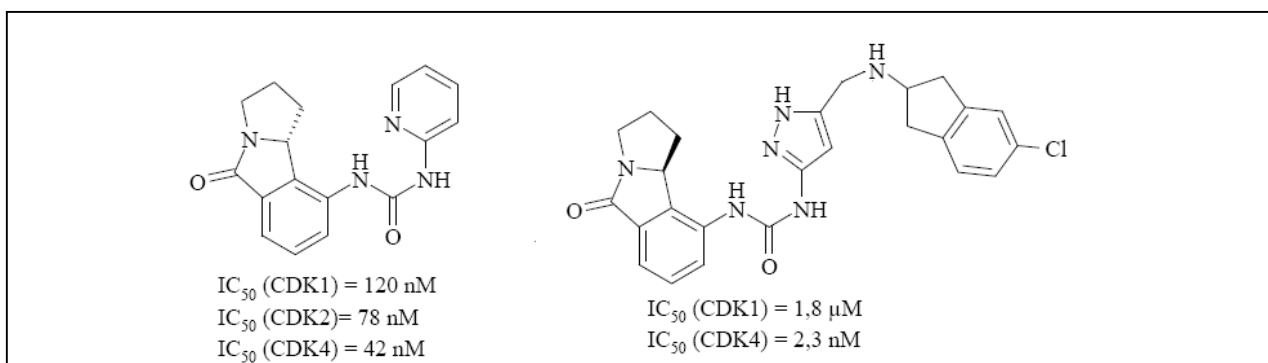


Figure 15 : Les analogues d'urées

• **Les oxindoles** : ils sont utilisés dans la médecine traditionnelle chinoise pour traiter certaines maladies chroniques telles que les leucémies. L'un d'entre eux, l'indirubine, est très sélectif des CDKs par rapport aux autres kinases (excepté pour GSK-3) mais présente un problème de solubilité et de biodisponibilité, et certains analogues comme l'indirubine-3-monoxime ont donc été synthétisés (**Figure 16**)³⁶.

Selon le composé considéré, la sélectivité varie : certains composés sont plus sélectifs de CDK1, 2 et 5 (indirubin-3'-oxime) ou de CDK4, tandis que d'autres ne présentent aucune sélectivité particulière.

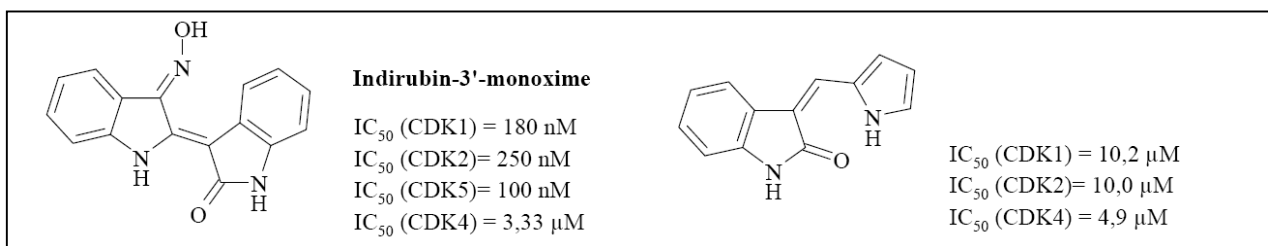


Figure 16 : Les oxindoles

• **Les flavones** : le représentant le plus connu de cette famille est le flavopiridol (**Figure 16**), un alcaloïde naturel possédant des propriétés cytotoxiques contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. Comme l'indirubine, il est très sélectif des CDKs (et GSK-3) par rapport aux autres kinases. Et bien qu'il ne présente que peu de sélectivité entre les CDKs⁴⁹, il fut le premier inhibiteur de CDKs à entrer en essais de phase clinique⁵².

• **Les analogues de la staurosporine** : la staurosporine fut d'abord identifiée comme inhibiteur de protéine kinase C (PKC), puis comme inhibiteur de kinases non spécifique. Elle bloque notamment le complexe CDK1/cycline B avec une CI_{50} de l'ordre du nanomolaire. La staurosporine mime parfaitement l'ATP, d'où son manque de sélectivité. Néanmoins, elle a servi de "lead" pour la synthèse de nouvelles familles de composés.

A titre d'exemple, UCN-01, montre lui aussi des propriétés antitumorales et inhibe CDK1 et CDK2. Il est le second inhibiteur de CDKs, après le flavopiridol, à atteindre les essais cliniques⁵³ (**Figure 17**).

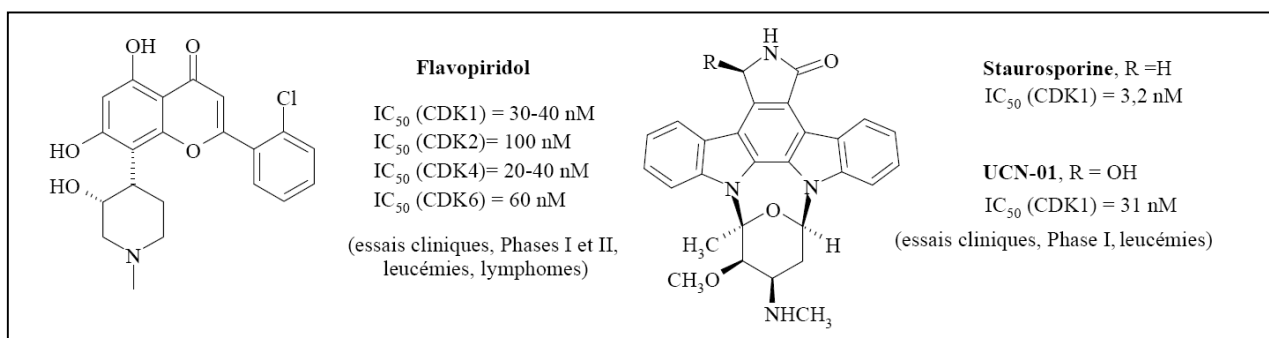


Figure 17 : Inhibiteurs de CDKs.

Il existe parmi les inhibiteurs de kinases et particulièrement de CDKs une haute diversité structurale.

L'inhibition des kinases a montré qu'elle est une bonne méthode de lutte contre le cancer et des composés ont été commercialisés et utilisés pour le traitement des pathologies cancéreuses, ciblant particulièrement l'inhibition des tyrosines kinases. Malgré un nombre important d'inhibiteurs ciblant les enzymes du cycle cellulaire et particulièrement les cdk. Aucun de ces nouveaux composés n'a encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché.

De nouvelles recherches sont utiles et particulièrement le développement de nouvelles structures qui pourrait avoir une autre sélectivité

Définition du projet

Dans le cadre du Cancéropôle Grand-Ouest l'opportunité de développer une nouvelle série d'inhibiteurs potentiels de kinases inspirés de structure d'origine marine a constitué le point de départ de ces travaux. La collaboration avec les différents acteurs du Cancéropôle a permis en outre d'exploiter le réseau de laboratoires pour les évaluations pharmacologiques.

Les travaux réalisés reposent donc sur un modèle de structure inspiré des grossularines et sur des travaux antérieurs réalisés au laboratoire de chimie thérapeutique de la faculté de pharmacie de Nantes.

Dans la seconde partie, tout en conservant à l'esprit l'inspiration structurale des molécules d'origines marines, une nouvelle méthode pour la définition d'un modèle structural original a été développée. Cette méthode utilise la modélisation moléculaire comme support pour les propositions de structures et de pharmacomodulation. Ces nouvelles structures d'accès chimique « rapide » posséderont des possibilités de pharmacomodulation qui seront détaillées dans cette seconde partie.

D) Les Grossularines

Les grossularines sont des molécules tétracycliques isolées du tunicier *Dendrodoa grossularia*^{54, 55}. Les deux premières molécules isolées dans cette famille, sont les grossularines 1 et 2 (**Figure 17**), à structure de type 2-aminoimidazo[4,5-*c*]- α -carboline. Elles exercent une activité cytotoxique marquée vis-à-vis de la lignée de cellules leucémiques L1210 *in vitro*. Les CI_{50} des grossularines 1 et 2 sont respectivement de 15 et 11 μ M. Ces molécules provoquent l'accumulation des cellules en phase G1 à des concentrations respectives de 25 et 4 μ M.

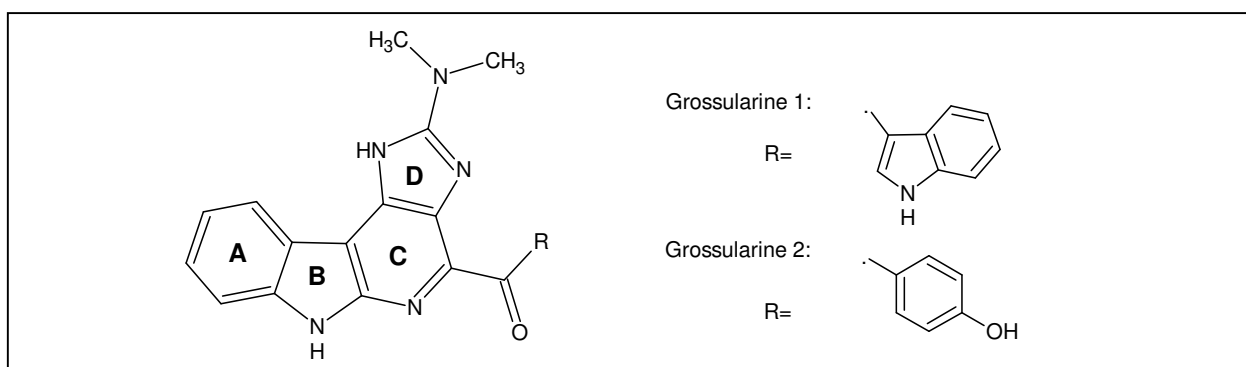


Figure 17 : Les Grossularines

Ces molécules sont créditées d'activités cytotoxiques. Cependant leur profil toxicologique reste difficilement compatible avec une possible utilisation thérapeutique

II) Historique des travaux

Des travaux antérieurs au sein du laboratoire^{56, 57}, ont permis de synthétiser une structure analogue de ces grossularines, par inversion de la position des cycles **A** et **B** (**Figure 18**). Ainsi la structure tetracyclique **I** a pu être obtenue au terme d'une synthèse convergente multiétape.

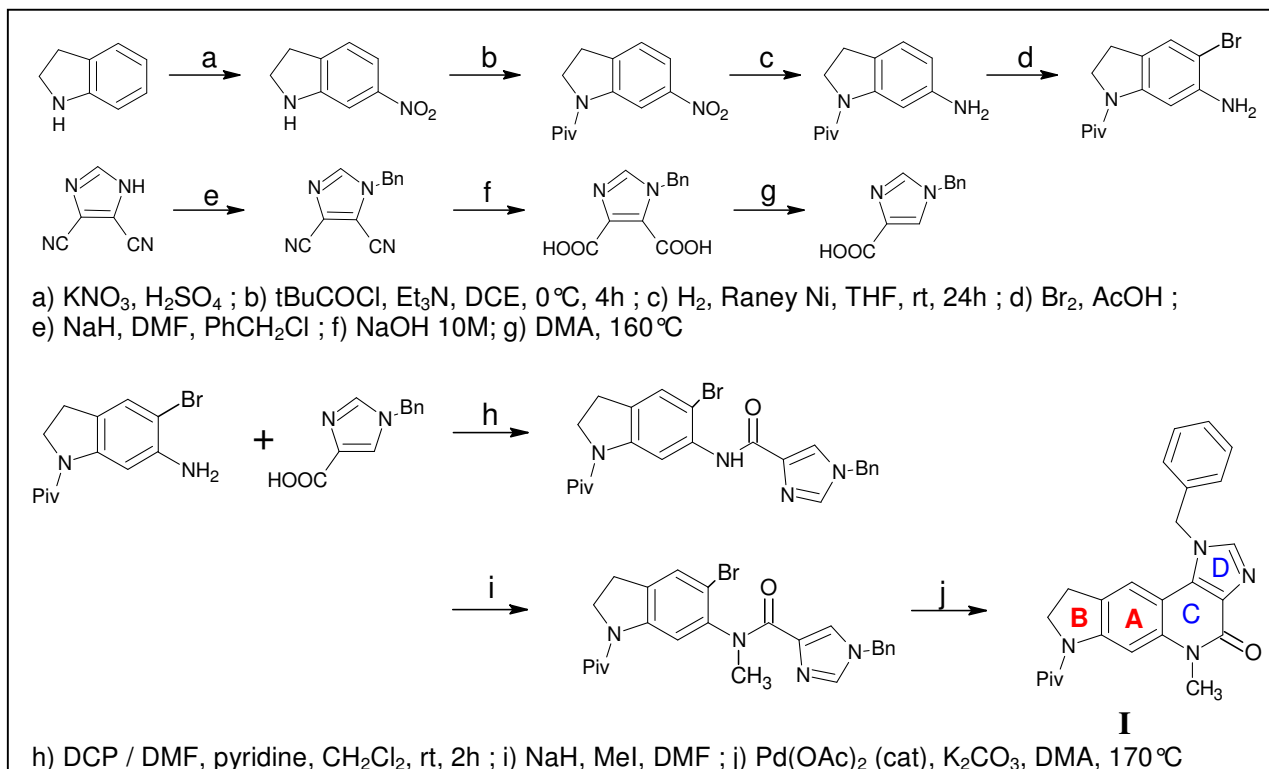


Figure 18 : Synthèse des Imidazo[4,6-c]pyrrolo[3,2-g]quinoléine

La complexité et le nombre d'étapes réactionnelles nécessaires pour accéder à ce type de structure rend les pharmacomodulations autour de celle-ci, fastidieuses et difficilement compatibles avec la production de quantités suffisantes, des différents composés envisageables, pour en permettre l'évaluation pharmacologique.

III) Projet

Dans une première partie de ce travail, nous avons opté pour une simplification du modèle structural **I** pour aller vers des structures tricycliques plus simples (**Figure 19**). Cette simplification consiste essentiellement en la suppression du cycle **B**, ce qui permettrait notamment d'obtenir plus rapidement les dérivés aminés pour le couplage amidique ; ces

composés pourraient posséder un large éventail de fonctionnalités qui seront détaillées ultérieurement.

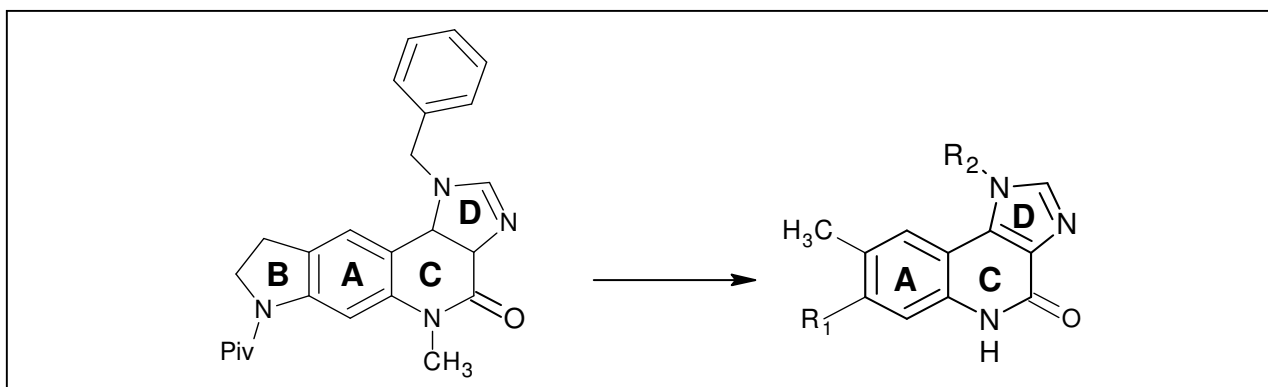


Figure 19

Ainsi les molécules synthétisées, présentent au moins deux cycles plans repris du modèle général des grossularines. La déprotection de l'azote du lactame du cycle C permettrait d'obtenir une possible interaction par liaison Hydrogène susceptible de mimer l'ATP dans le site actif des kinases.

Un ensemble de pharmacomodulations seront prévues sur ces noyaux, et pourraient en jouant sur l'encombrement, leur lipophilie, ou les possibilités de création de liaisons hydrogènes, moduler une éventuelle activité sur les cibles.

PREMIERE PARTIE

Synthèse des 3,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoléin-4-one

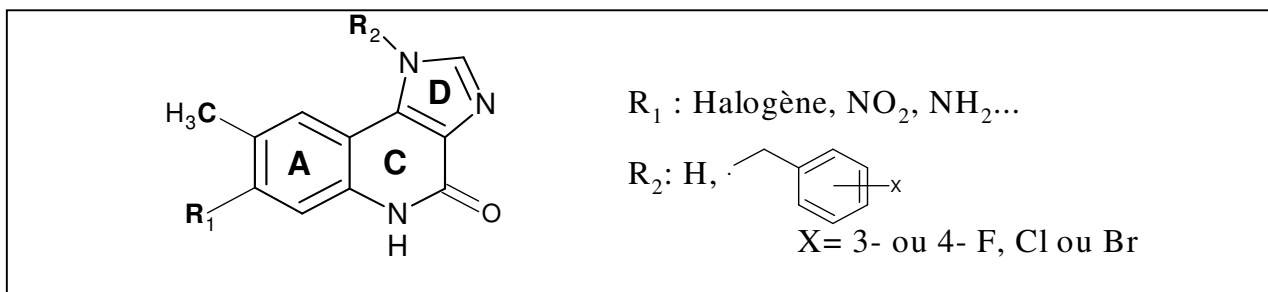
La synthèse des composés tricycliques simplifiés (**Schéma 1**), permettant un meilleur accès chimique est réalisé en continuité des travaux antérieurs du laboratoire sur les analogues « inversés » des grossularines.

La position 7 (R_1) pourra être occupée par un halogène ou une amine pour introduire ultérieurement de nouvelles fonctions sur la molécule.

En position 1 (R_2) le benzyle est conservé dans un premier temps comme groupement protecteur de l'imidazole et pourrait être retiré pour libérer un azote imidazolique ou substitué, par exemple, par des halogènes qui pourraient moduler la lipophilie ou une activité sur les cibles.

En position 8 la conservation d'un groupement méthyle permet d'introduire une fonction d'encombrement limité et permettrait par la méthode de Reissert la formation potentielle d'un cycle pyrrole comme dans les grossularines inversées.

Schéma 1



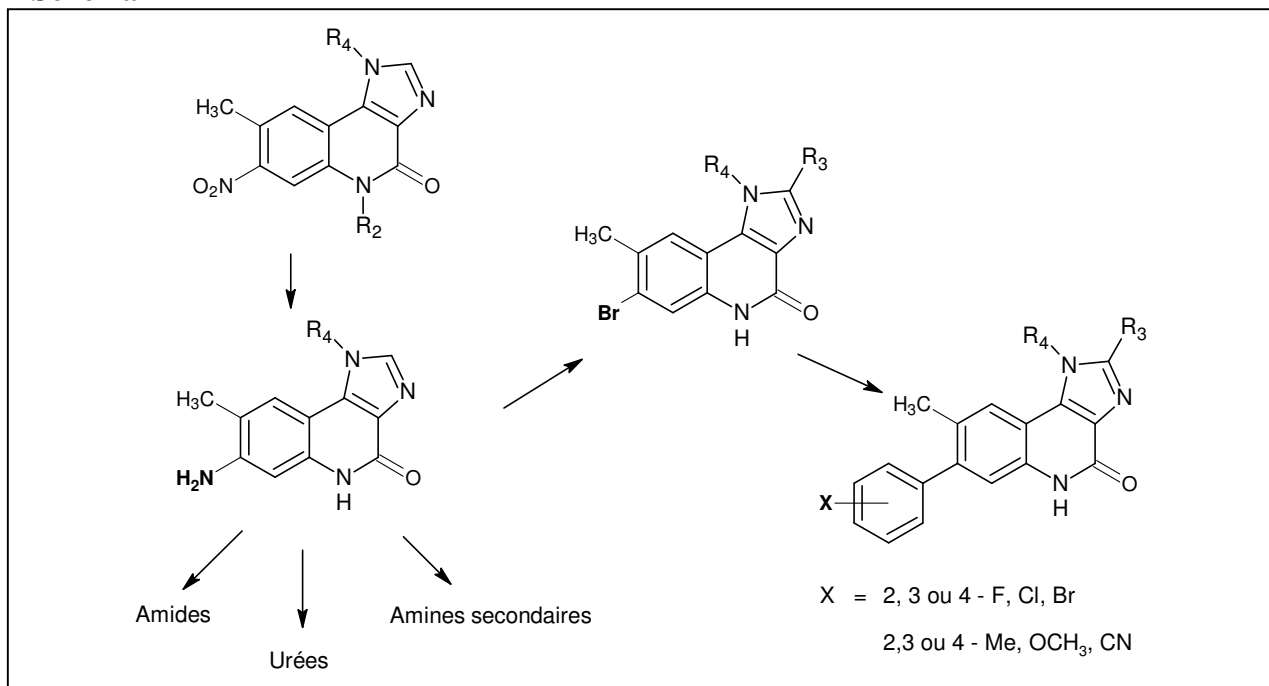
Un travail sur le substituant en position 7 (R_1) sera réalisé. Il s'agit essentiellement d'y insérer une fonction halogénée, nitrée ou aminée en vue de pharmacomodulations ultérieures.

Les substitutions sur la position 7 pourraient posséder un groupement donneur ou accepteur de liaison H pour obtenir des possibilités de liaisons avec les substrats. (**Schéma 2, p35**)

Une fonction nitrée en cette position serait un précurseur d'une fonction amine. Cette amine pourrait être *N*-alkylée ou convertie en amide, ou encore en une structure uréique par condensation avec un isocyanate convenablement choisi.

Après remplacement par un halogène comme le brome, par réaction de type Sandmeyer, le composé pourra ensuite être benzylé ou halobenzylé notamment par une réaction de Suzuki.

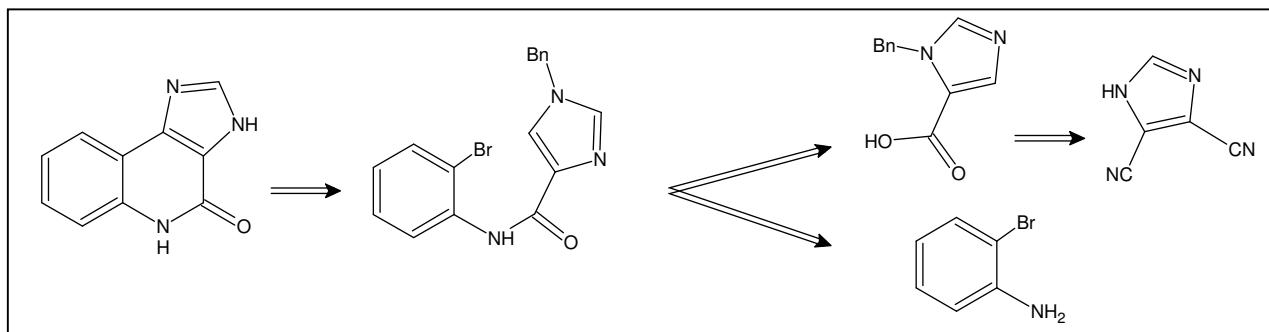
Schéma 2



I) Approche rétrosynthétique

La voie de synthèse consiste à élaborer le tricycle par annélation pallado-catalysée de *N*-2-halogénoaryl-2-imidazolecarboxamides (**Schéma 3**). Ces amides sont synthétisés par couplage de 2-bromoanilines avec des acides imidazolecarboxyliques *N*-substitués. Les différentes pharmacomodulations pourront être introduites soit sur les amines de départ avant couplage soit après obtention du cycle de la quinoléine par nitration puis réduction ou halogénéation sur les composés.

Schéma 3



II) Etude bibliographique

Afin de préparer les composés tricycliques désirés, il est tout d'abord nécessaire d'obtenir les dérivés de l'imidazole et de nombreuses voies ont été décrites en ce sens avec des méthodes variées et des rendements variables.

Les méthodes de couplage amidique sont nombreuses et certaines pourront être appliquées pour le couplage entre les acides imidazole carboxyliques et les bromoanilines.

La cyclisation pour former le motif tricyclique sera réalisées grâce à une méthode catalytique paladocatalysée, ces méthodes sont décrites et permettent surtout de coupler par liaison carbone-carbone deux composés.

II-1) Préparation des acides imidazolecarboxyliques

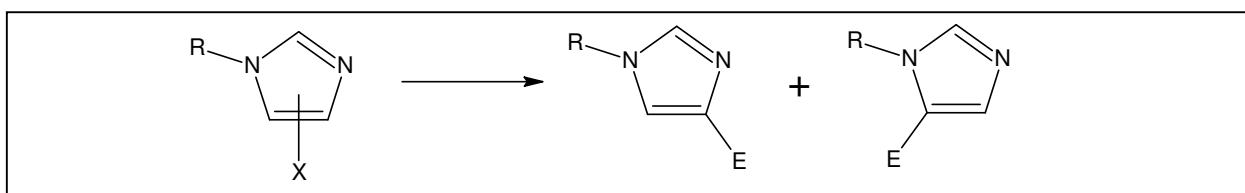
L'introduction d'une fonction carbonylée peut s'effectuer par métallation sur l'imidazole *N*-protégé puis ajout de *N,N*-diméthylformamide⁵⁸, de *N*-formylpipéridine⁵⁹ ou de dioxyde de carbone⁶⁰. L'accès à l'imidazole métallé est alors réalisé par lithiation directe de l'imidazole ou bien par échange métal / halogène^{61, 62}.

La lithiation directe ne permet pas l'introduction de fonctions acides carboxyliques en position 4, celle ci s'effectuant préférentiellement en position 2 puis en position 5 ; le composé 2,5-dicarboxylique se décarboxyle lors de l'hydrolyse pour donner l'acide *N*-méthylimidazole-5-carboxylique. Afin d'obtenir le dérivé 4 carboxylique la méthode utilisée est l'échange métal / halogène.

La bromation ou la iodation de l'imidazole conduit à un mélange de composés mono et polyhalogénés. La métallation de ces composés polyhalogénés s'effectue comme lors de la lithiation du *N*-méthylimidazole, à savoir dans l'ordre 2, 5 puis 4. Ainsi pour obtenir un composé carbonylé en 5, il a fallu effectuer des métallations / additions successives en introduisant des groupements aisément éliminables ou à partir de composés non halogénés en position 2.

Le passage à des composés monohalogénés en 4 ou 5 a été effectué pour réaliser l'échange métal / halogène. Toutefois les essais de lithiation sur ces composé donnent toujours, après addition d'un électrophile, un mélange de produits substitués en position 4 et 5, et parfois en position 2 en raison d'un équilibre rapide entre les anions en 4(5) et 2 (**Schéma 4, p37**)^{60, 61, 62}

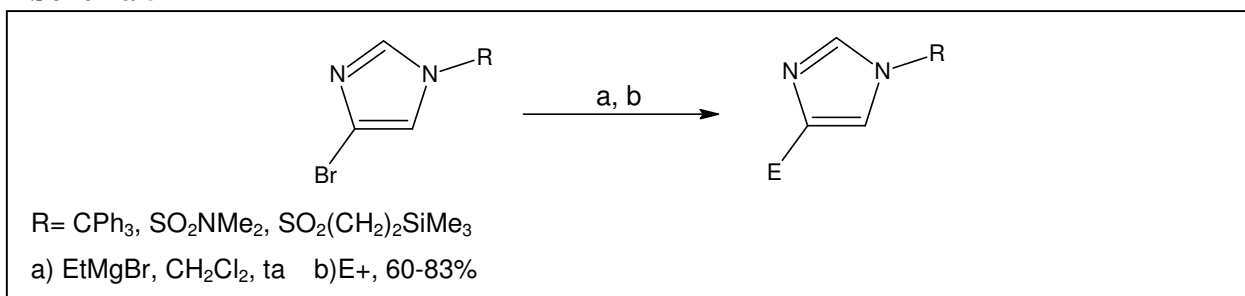
Schéma 4



Ainsi la méthode la plus efficace est la méthode utilisée par Katrizky⁶⁰ en effectuant l'échange métal / halogène sur un 4(5)-bromoimidazole non protégé sur l'azote, en formant le dianion par addition de deux équivalents de tert-butyle lithium avant d'ajouter l'électrophile.

Une méthode simple et efficace pour accéder à des anions en position 4 consiste à échanger le brome grâce au bromure d'éthylmagnésium sur un 4-bromoimidazole protégé, dans le dichlorométhane. L'introduction d'une fonction carbonylée s'effectue alors avec de bons rendements. Cette méthode est applicable en série iodée, mais l'inconvénient réside dans la difficulté à obtenir le monoiodoimidazole (**schéma 5, p 33**)^{62, 63}.

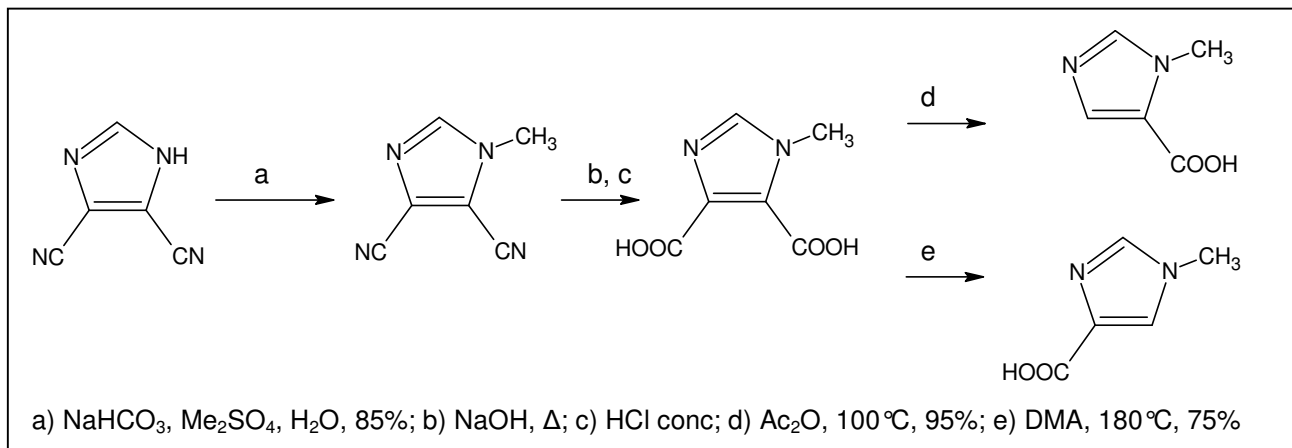
Schéma 5



Une autre méthode de synthèse des acides 4(5)-imidazole carboxyliques est réalisée à partir de 4,5-dicyanoimidazole (**Schéma 6, p38**)^{64, 65, 66}.

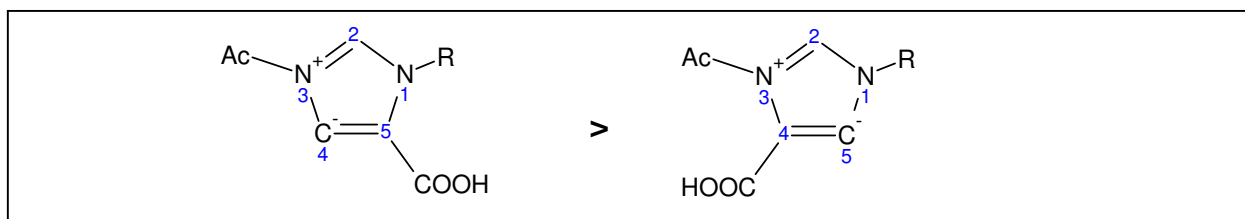
Après protection de l'azote imidazolique (méthylation), l'hydratation des fonctions nitrile permet d'accéder à l'acide *N*-méthylimidazoledicarboxylique qui est ensuite décarboxylé sélectivement en position 4 dans l'anhydride acétique, ou en 5 dans le DMA, le DMF, la *N*-méthylpyrrolidinone pour donner les acides *N*-méthylimidazoles-4- et 5-carboxyliques.

Schéma 6



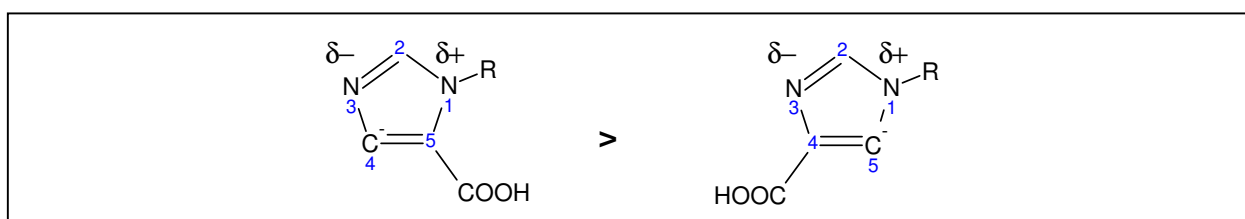
Cette sélectivité a été expliquée. Ainsi lors de l'acylation par l'anhydride acétique, il se forme un sel de *N*-3-acétylimidazolium avant de perdre un proton pour donner le *N*-acétylimidazole. L'acylation facile en position 3 sur l'azote pour donner le 3-acétylimidazolium qui stabiliserait l'état de transition comportant une charge négative en position 4 adjacente plutôt que l'état de transition ou une charge négative apparaîtrait en position 5⁶⁷(schéma 7).

Schéma 7



Dans le cas de la décarboxylation dans le *N,N*-diméthylacétamide, des considérations électrostatiques permettent d'avancer une explication. Dans l'acide *N*-méthylimidazole-4,5-dicarboxylique, l'azote en 1 est porteur d'une charge partielle positive tandis que l'azote en position 3 est porteur d'une charge partielle négative. L'apparition d'une charge négative en position 5 est donc plus stabilisante pour l'état de transition (schéma 8) et permet de former préférentiellement l'acide imidazol-4-carboxylique.

Schéma 8



II-2) Couplages amidiques

La formation de la liaison amidique entre un acide carboxylique et une amine est un sujet très étudié en chimie organique, notamment par le fait que ce type de condensation est à l'origine des enchaînements peptidiques.

Les méthodes les plus courantes pour y parvenir passent par l'activation de l'acide avant de condenser l'amine sur la forme activée de ce dernier ainsi obtenue.

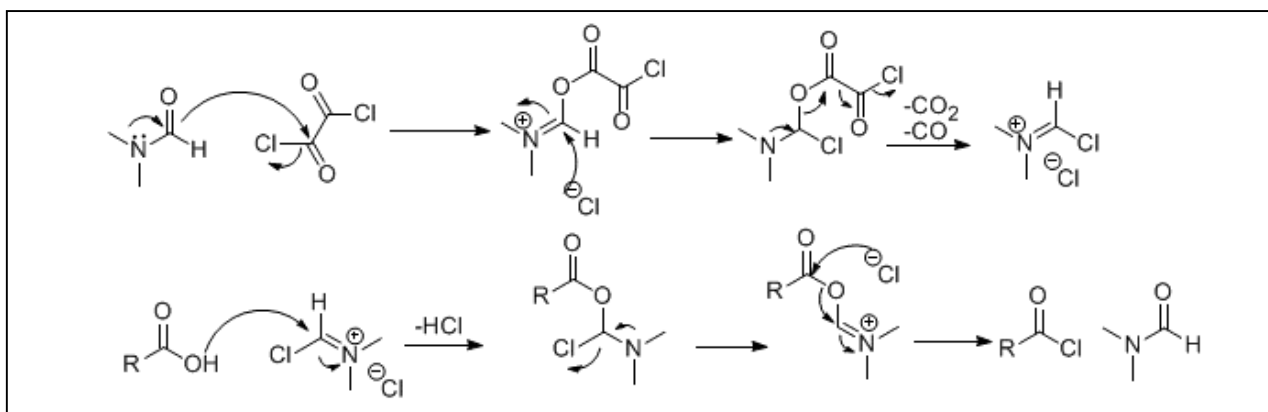
Les méthodes d'activation les plus courantes ne concernent que l'acide qui sera activé avant l'introduction du nucléophile nécessaire pour le couplage.

II-2-1) Activation par la formation d'halogénure d'acide

Cette méthode est la plus couramment utilisée, l'atome d'halogène introduit est généralement un atome de chlore mais peut être aussi parfois un atome de fluor.

Pour former des chlorures d'acides, les agents chlorants les plus utilisés sont le chlorure de thionyle ou le pentachlorure de phosphore. Le chlorure de thionyle peut être utilisé comme réactif dans un solvant inerte ou comme solvant et réactif ; l'excès est alors éliminé après réaction par évaporation sous pression réduite. La réaction peut aussi être réalisée en utilisant le chlorure d'oxalyle comme agent de chloration. Il est possible de catalyser cette réaction en utilisant une petite quantité de DMF. Le chlorure de *N*-diméthylchlorodiméthylèniminium est formé, et est alors l'agent de chloration de cette réaction⁶⁸.

Schéma 9



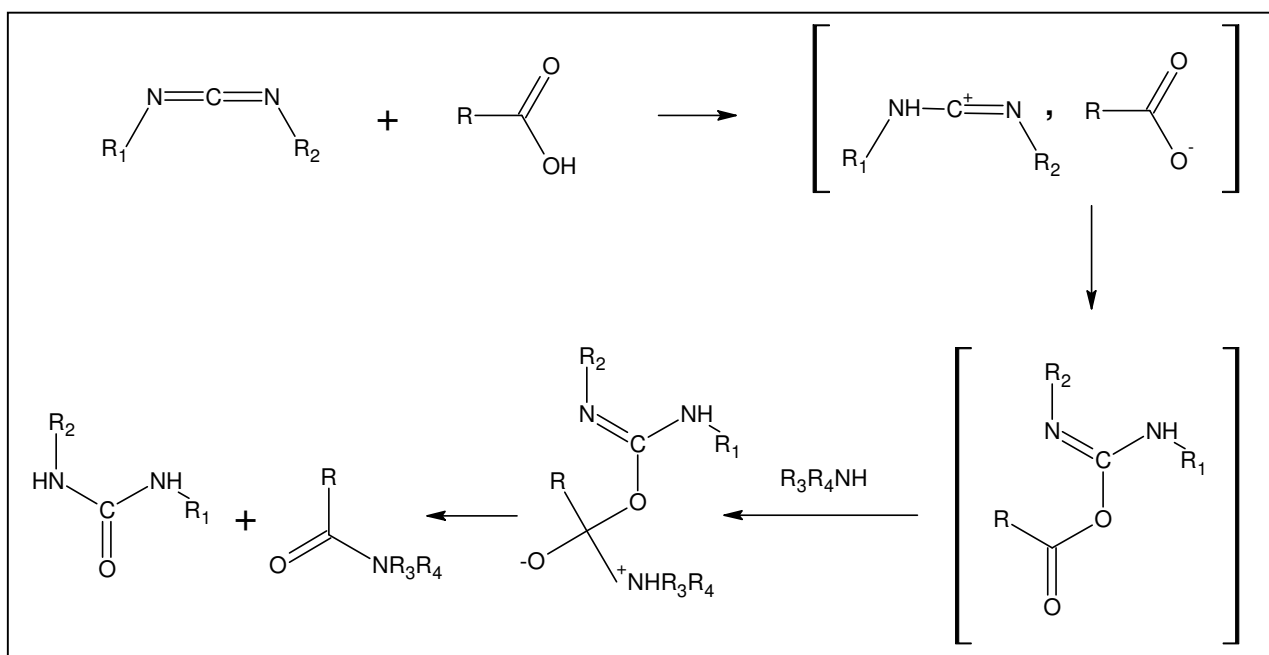
II-2-2) Activation par la formation d'esters activés d'isourées

Cette méthode permet l'obtention d'un ester activé plus réactif que l'acide de départ pour réaliser la condensation d'un nucléophile sur ce dernier.

Ces esters sont obtenus par action d'un acide carboxylique sur les carbodiimides de type $R-N=C=N-R^{69}$. Les plus utilisés sont le *N,N*-diisopropylcarbodiimide (DIC), le *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et le chlorhydrate de *N*-éthyl-*N'*-diméthylaminopropyl-carbodiimide (EDCI).

Le mécanisme réactionnel implique une protonation initiale du carbodiimide, puis l'addition du carboxylate (**Schéma 9**). L'intermédiaire formé subit ensuite l'attaque nucléophile de l'amine dans le milieu.

Schéma 9

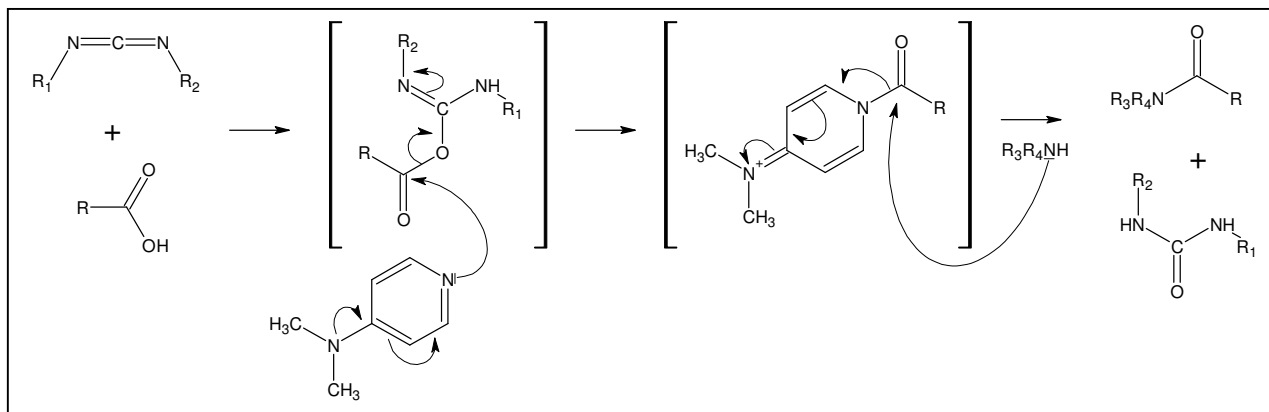


L'efficacité de cette méthode dépend de l'encombrement et de la basicité de l'amine introduite dans le milieu. Ainsi, les amines de basicité moyenne donnent les meilleurs rendements. Si l'amine est trop basique la protonation du carbodiimide sera plus difficile. Cependant l'introduction d'un acide fort en excès dans le milieu permet de contrebalancer cet effet⁷⁰.

Un des inconvénients majeur de cette méthode est le traitement de la réaction, et surtout l'élimination du sous produit urée formé. L'utilisation par exemple de l'EDCI qui donne une urée hydrosoluble, permet par un lavage à l'eau d'éliminer ce sous produit⁷¹.

La réaction avec le DCC peut être optimisée en additionnant de manière catalytique un activateur d'acylation comme la pyridine ou la 4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine (DMAP)⁷² (Schéma 10).

Schéma 10



II-2-3).Activation par la formation d'anhydrides

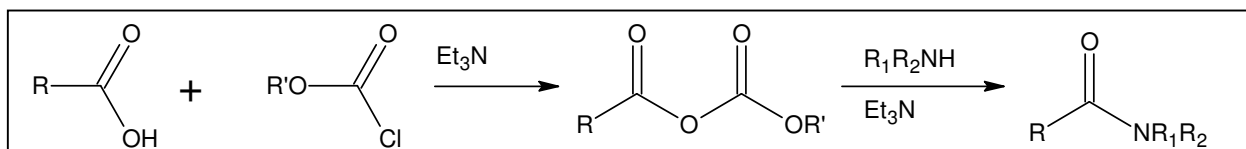
II-2-3-1).Anhydrides symétriques

Les anhydrides symétriques sont en général utilisés lorsqu'ils sont commerciaux, il s'agit de composés ayant une chaîne alkyle courte et ne permettant que la synthèse d'amides aliphatiques légers comme les acétamides, propionamides ou encore butyramides. Comme tous les anhydrides, ils sont mis en réaction directement avec l'amine en présence d'une base organique ou minérale.

II-2-3-2).Anhydrides mixtes d'acides carboxyliques et carboniques

Les anhydrides mixtes sont formés par réaction à basse température entre l'acide carboxylique et un chloroformiate d'alkyle (éthyle, isobutyle, isopropényle). Cette entité formée est très réactive et donne l'amide désiré par réaction avec une amine en présence de triéthylamine (Schéma 11).

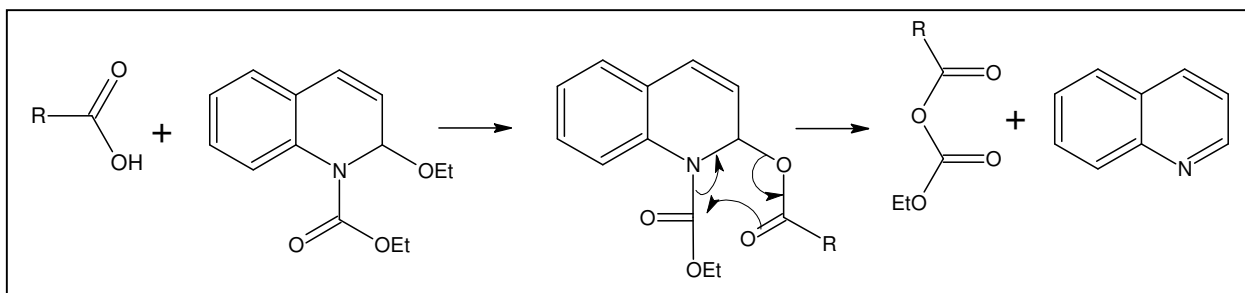
Schéma 11



Il est aussi possible d'obtenir l'anhydride mixte par action de la *N*-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-quinoléine (EEDQ) souvent utilisé en synthèse peptidique.

Un état de transition à 6 centres, libère ainsi l'anhydride et de la quinoléine (**schéma 12**). L'aminolyse de ce composé conduit à l'amide désiré avec de bons rendements, les sous produits de la réaction étant de l'éthanol et du CO₂⁷³.

Schéma 12

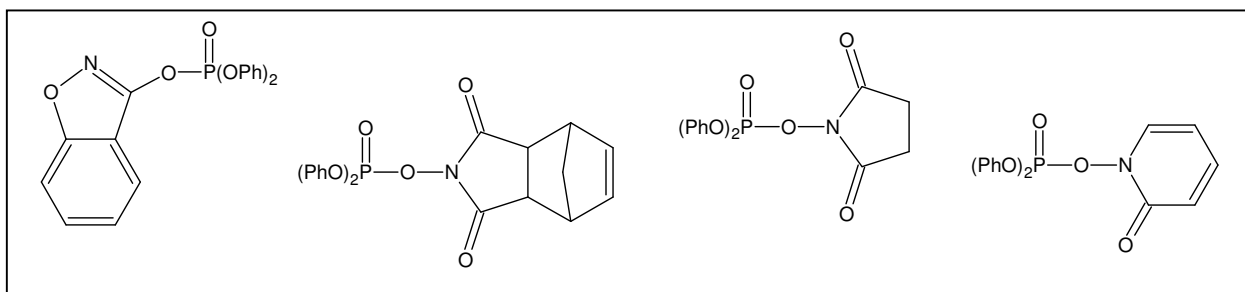


II-2-3-3).Anhydrides mixtes d'acides carboxyliques et phosphoriques

Les anhydrides mixtes d'acides carboxyliques et phosphoriques sont préparés par addition d'un carboxylate sur un acide phosphorique activé.

L'acide phosphorique peut être activé sous forme d'ester comme le diphénylphosphate de 1,2-benzsoxazole-3-yle (BDP) qui permet d'accéder à des benzamides et cinnamamides. D'autres esters activés de *N*-hydroxylamine peuvent aussi être utilisés (**Schéma 13**) comme le diphénylphosphate de 2-pyridon-1-yle, le diphénylphosphate de norborn-5-ène-2,3-dicarboxyimidoyle (NDPP), diphénylphosphate de *N*-succinimidoyl (SDPP)^{74, 75, 76, 77}.

Schéma 13

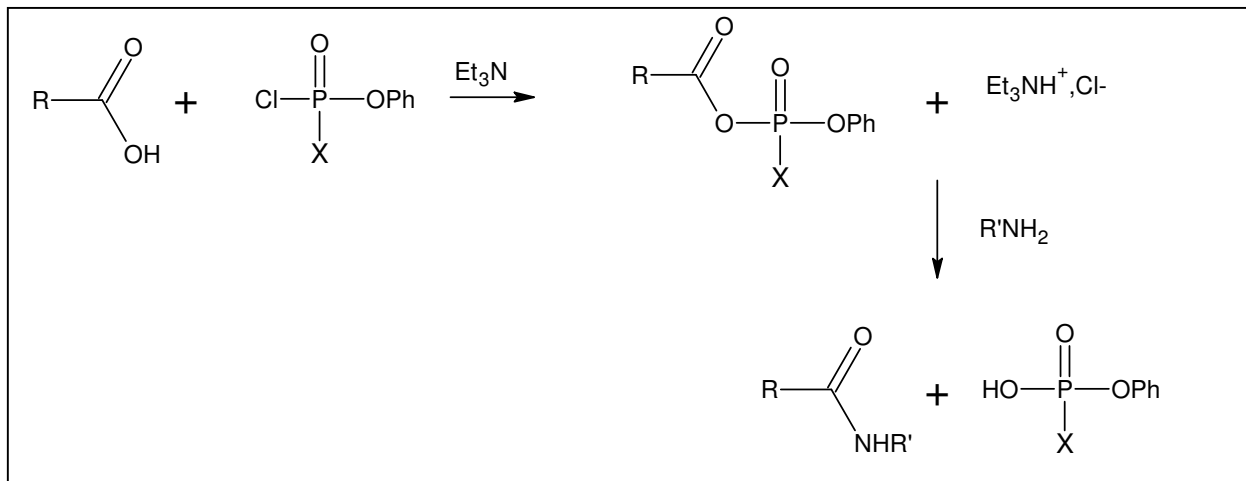


Tous ces composés libèrent après aminolyse l'amide désiré et un acide phosphorique.

Il est aussi possible de former d'autres anhydrides mixtes d'acides carboxyliques et phosphoriques à partir de chloro-*N*-phénylphosphoramidate de phényle ou de

dichlorophosphate de phényle (DCP) pour obtenir les amides correspondants avec de bons rendements.^{78, 79, 80}(Schéma 14)

Schéma 14



Aussi, le DCP est utilisé en présence de pyridine lors de l'activation des acides pour former des thioesters. Selon Liu, le DCP est un agent de phosphorylation supérieur au chlorophosphate de diphenyle, au chlorophosphate de diéthyle ou au *N,N*-diméthylphosphoramidate^{81, 82}.

II-3) Arylation pallado-catalysée de composés aromatiques

La formation de biaryles nécessite la formation d'une liaison carbone-carbone. Les catalyseurs palladiés ont apporté diverses solutions pour effectuer cette liaison.

II-3-1) Réaction de Suzuki- Miyaura

Le couplage entre un halogénure d'aryle et un dérivé aryle boronique grâce à un catalyseur palladié et une base oxygénée permet d'accéder aux biaryles avec généralement de bons rendements^{83, 84}(Schéma 15, p44).

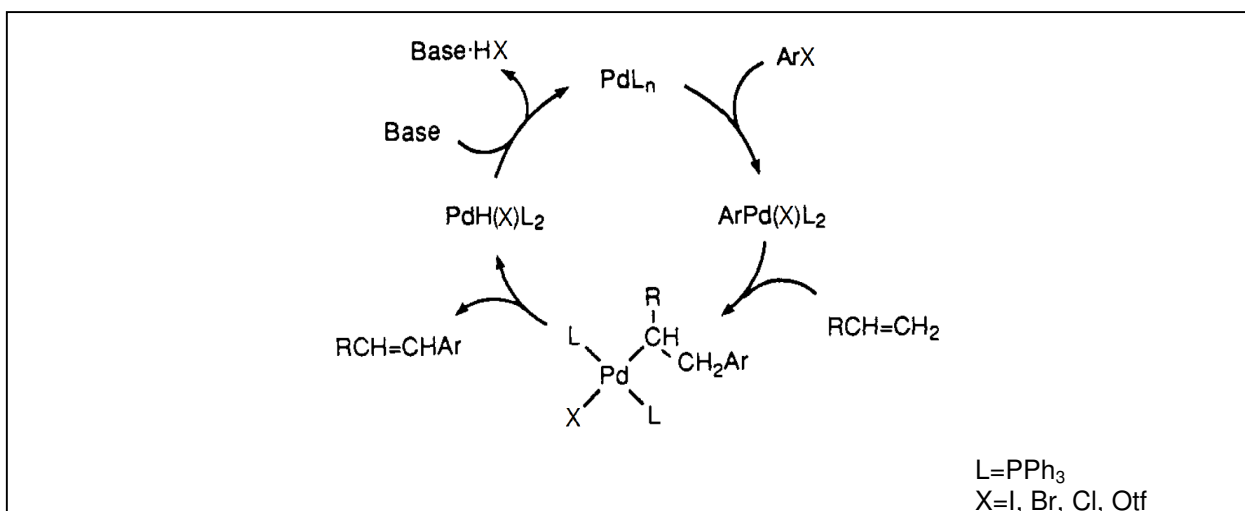


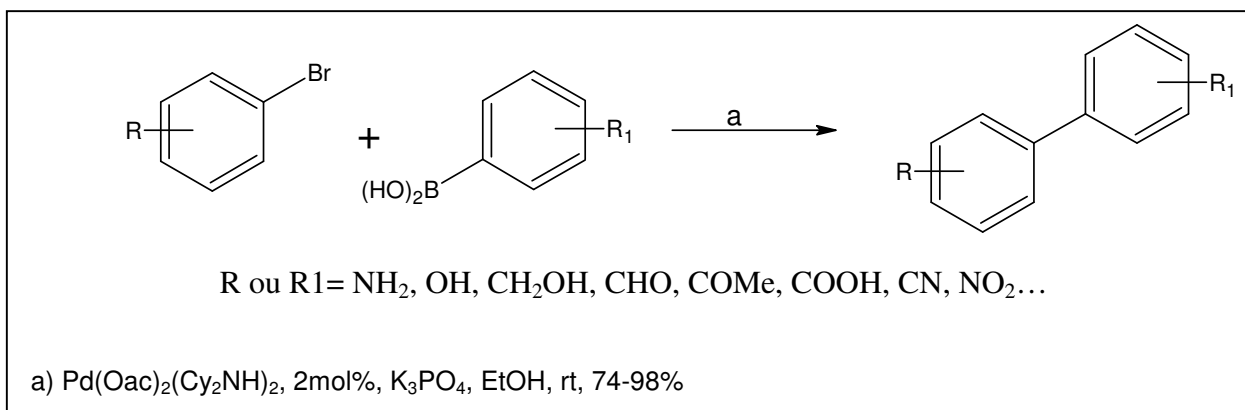
Schéma 15

Ce type de couplage a trouvé de nombreuses applications et sa généralité a été montrée pour coupler les composés organoborés avec des alcynes ou des alcènes halogénés⁸⁵.

Cependant ces réactions restent très sensibles aux conditions opératoires, notamment à la présence de l'oxygène de l'air.

Un nouveau catalyseur au palladium (DAPCy) fabriqué à partir de Pd(OAc)₂ et de dicyclohexylamine, commercialement disponible et peu coûteux a été mis au point pour la réaction de couplage de Suzuki et permet de donner des produits de couplage avec de bons rendements⁸⁶. Ce catalyseur stable à l'air a été caractérisé et bien défini par cristallographie aux rayons X. Un système catalytique utilisant le DAPCy dans EtOH à température ambiante et dans des conditions aérobies, fournit une méthode générale et pratique pour préparer les biaryls avec un large éventail de groupes fonctionnels à partir de bromures et d'acides aryl-boronique (Schéma 16).

Schéma 16



II-3-2) Réaction de Heck

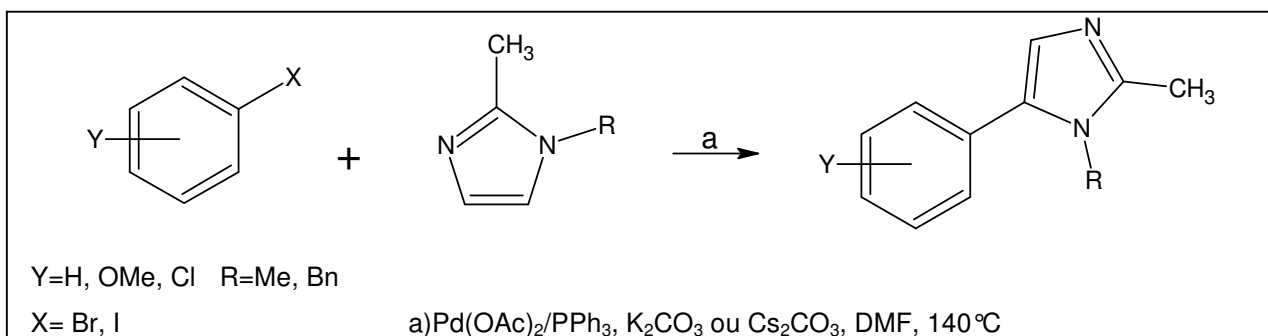
Des couplages ont pu être réalisés entre des halogénures d'aryles et des composés aromatiques en présence de Pd(0). Cette transformation s'apparente aux réactions dites de Heck qui permettent de coupler des halogénures ou pseudo halogénures d'aryles, d'alcènes ou d'alcynes à des alcènes en présence de Pd(0) et d'une base⁸⁷.

En ce qui concerne la synthèse de biaryles, ce type de couplage s'avère efficace aussi bien lors de couplages intramoléculaires, qu'intermoléculaires sur des composés hétérocycliques.

Ainsi Pivsa-Art *et al.* ont montré qu'il était possible de coupler des halogénures d'aryles avec des hétérocycles azotés et notamment des 2-méthylimidazoles *N*-alkylés avec des rendements allant de 66 à 95 %⁸⁸.

Le système catalytique le plus efficace est un mélange d'acétate de palladium, de triphénylphosphine et de carbonate de potassium ou de césium (**Schéma 17**).

Schéma 17

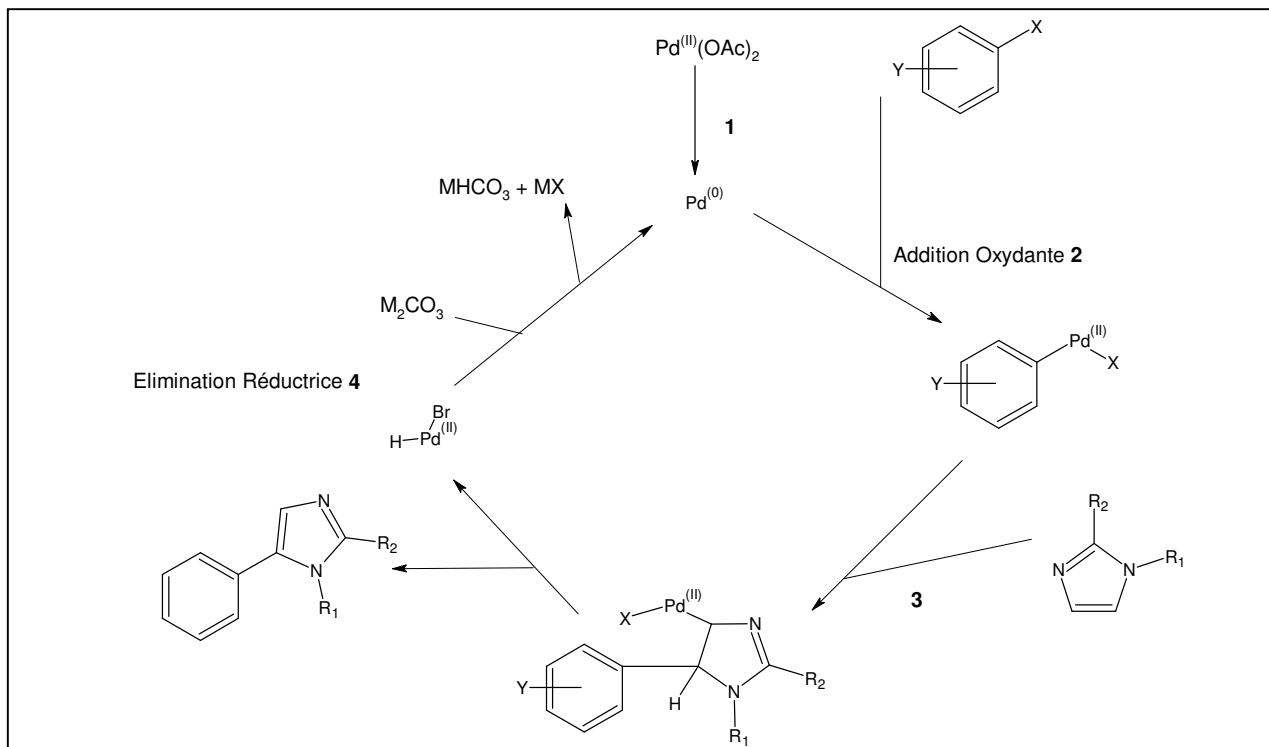


Leurs travaux ont permis de montrer que le couplage s'effectuait selon un ordre préférentiel C-5 > C-2 > C-4 sur les positions libres de l'imidazole.

Le mécanisme proposé pour ces réactions est un cycle catalytique faisant intervenir le Pd(0) dont les différentes étapes sont (**Schéma 18, p46**):

1. la réduction du Pd^(III)(OAc)₂ en Pd(0),
2. l'addition oxydante du bromure d'aryle sur le Pd(0),
3. l'attaque électrophile de l'espèce arylhalogénopalladium (II) sur l'imidazole pour former un adduit d'arylpalladium (II)
4. élimination réductrice pour former le produit d'arylation et régénérer le Pd(0).

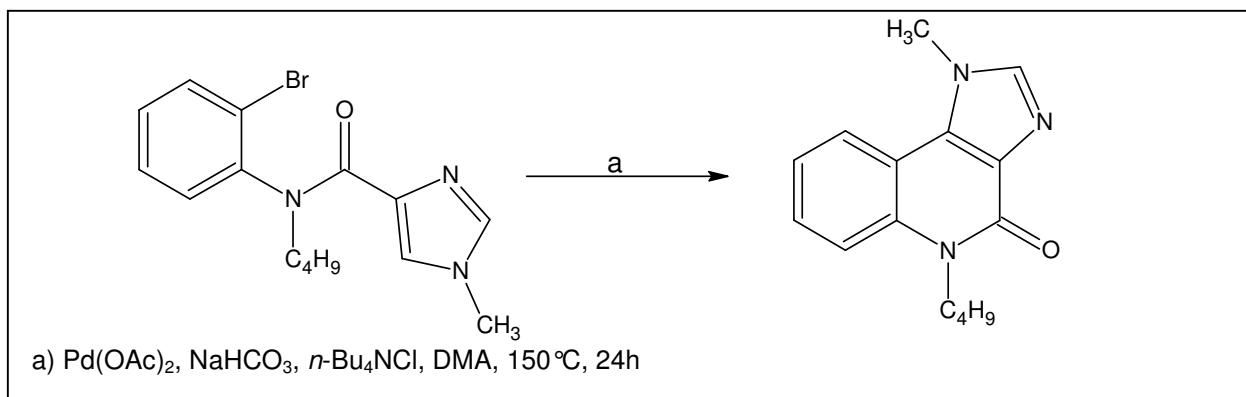
Schéma 18



Le couplage intramoléculaire a été exploité pour cycliser de nombreux composés et s'est révélé être un outil précieux pour accéder à certains composés polycycliques et hétérocycliques, et notamment pour synthétiser des *1H*-imidazo[4,5-*c*]quinoléin-4(5*H*)-one.

L'optimisation des conditions opératoires, par Kuroda et Suzuki^{89, 90}, pour cette dernière cyclisation a permis de synthétiser le composé tricyclique avec 83 % de rendement au moyen d'un système catalytique composé d'acétate de palladium, d'hydrogencarbonate de sodium et de chlorure de tétra-*n*-butylammonium dans le *N,N*-diméthylacétamide à 150°C (**Schéma 19**).

Schéma 19



Il a été remarqué que la cyclisation ne s'effectuait pas lorsque l'azote amidique n'était pas substitué, le produit de départ étant récupéré intact.

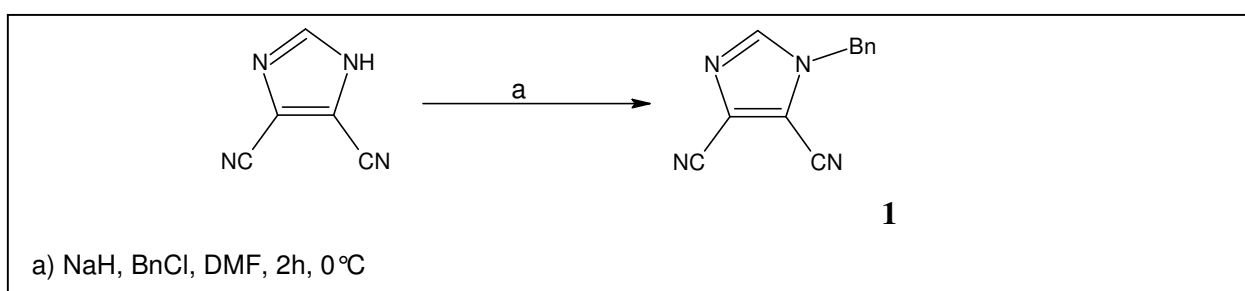
III) Travaux réalisés

III-1) Synthèses des acides imidazol-4(5)-carboxyliques

La synthèse des acides imidazole-4-carboxyliques *N*-méthylés a déjà été réalisée à partir du 4,5-dicyanoimidazole, et les dérivés benzylés seront synthétisés par la même méthode. La décarboxylation sélective sur un acide imidazole-4,5-dicarboxylique permet d'accéder sélectivement aux acides imidazolecarboxyliques désirés.

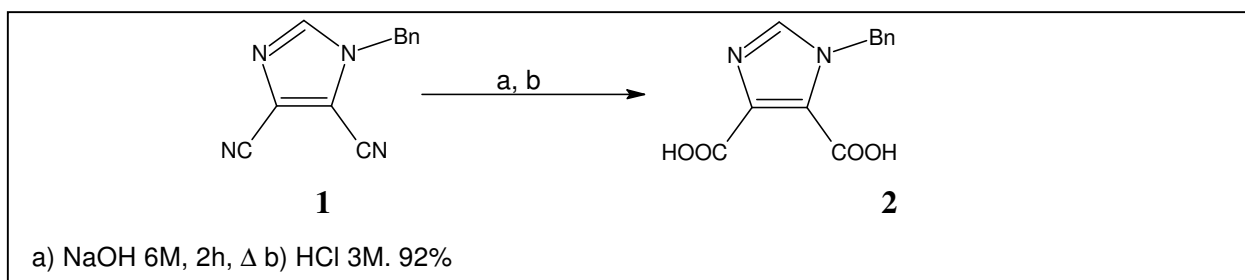
L'azote imidazolique du 4,5-dicyanoimidazole a tout d'abord été alkylé par un groupement benzyle par action de l'hydrure de sodium et du chlorure de benzyle dans le DMF (*N,N*-diméthylformamide) pour donner le 4,5-dicyano-*N*-benzylimidazole **1** (Schéma 20) avec un rendement de 74%.

Schéma 20



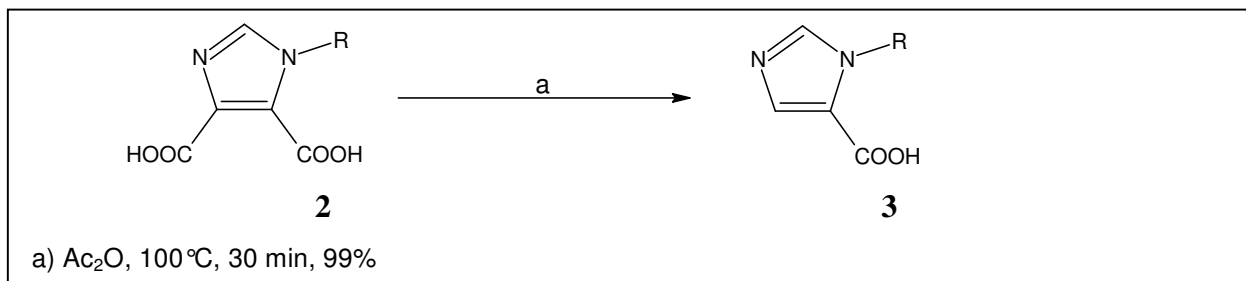
Les fonctions nitriles du 4,5-dicyanoimidazole **1** obtenues ont ensuite été hydrolysées (Schéma 21) en présence d'hydroxyde de sodium 6M et après acidification, l'acide imidazole-4,5-dicarboxylique **2** est obtenu avec 92% de rendement.

Schéma 21



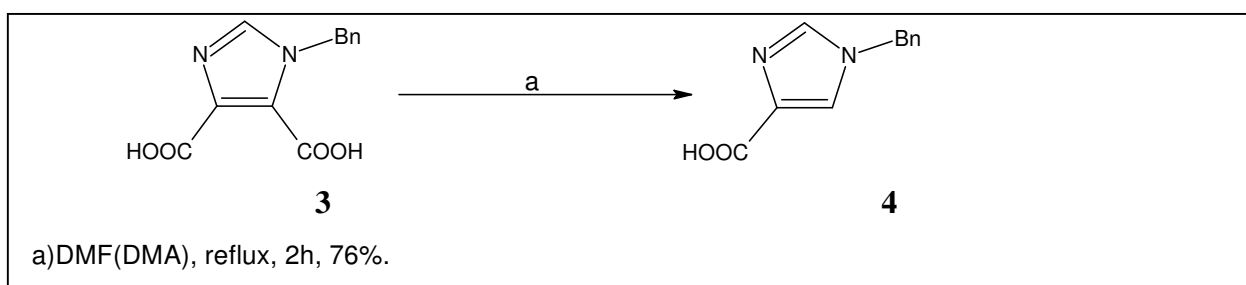
L'acide imidazole-4,5-dicarboxylique **2** est ensuite décarboxylé en position 4 dans l'anhydride acétique à 100°C pour donner l'acide imidazole-5-carboxylique *N*-benzylé (**Schéma 22**).

Schéma 22



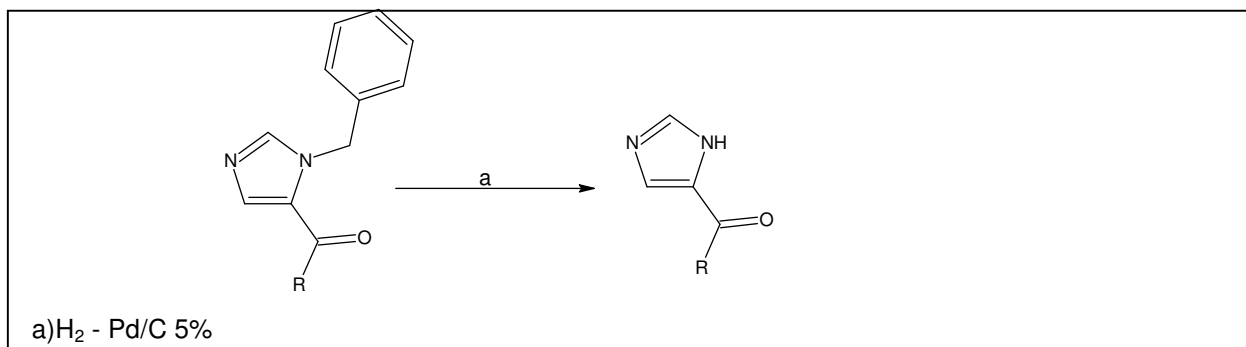
L'acide imidazole-4,5-dicarboxylique **2** peut aussi être décarboxylé en position 5 dans le *N,N*-diméthylacétamide (DMA) ou dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF) à reflux pour obtenir l'acide imidazole-4-carboxylique *N*-benzylé **4** avec un rendement de 76%. (**Schéma 23**)

Schéma 23



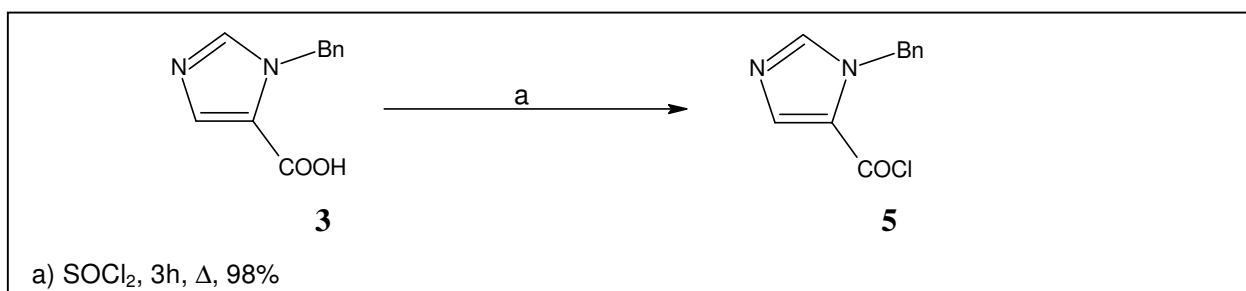
Les synthèses des acides imidazole-4-carboxyliques *N*-benzylés **3** et **4** présentent de bons rendements et sont intéressantes car le groupement benzyle pourrait être éliminé par hydrogénation catalytique (**Schéma 24**).

Schéma 24



Pour coupler ces acides carboxyliques, un moyen consiste à activer ces acides en formant un halogénure d'acide, cette activation a été effectuée à l'aide du chlorure de thionyle pour former des chlorures d'acyles. Les acides imidazolecarboxyliques *N*-benzylés ont été chauffés au reflux du chlorure de thionyle. Le chlorure de *N*-benzylimidazole-5-carboxyle **5** a ainsi pu être isolé avec un rendement de 98% (**Schéma 25**). Le chlorure de *N*-benzylimidazole-4-carboxyle n'a pu être isolé.

Schéma 25

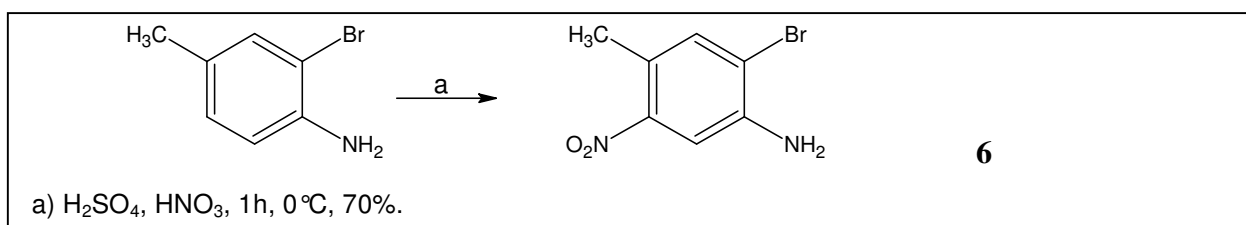


III-2) Synthèse de la 2-bromo-4-méthyl-5-nitroaniline

Les synthèses des différentes anilines sont effectuées à partir de 2-bromoanilines qui seront substituées correctement avant d'effectuer les couplages amidiques.

La 2-bromo-4-méthylaniline est mise en solution dans l'acide sulfurique à 0°C, de l'acide nitrique (60%) est ajouté. La réaction est agitée pendant une heure à 0°C, le mélange réactionnel est hydrolysé. La 2-bromo-4-méthyl-5-nitroaniline **6** est récupérée par filtration et recristallisée dans l'éthanol avec un rendement de 70% (**Schéma 26**).

Schéma 26



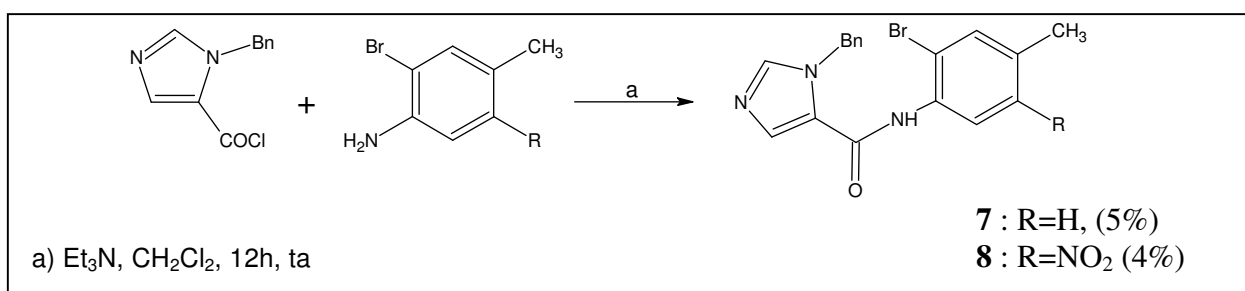
III-3) Synthèses des *N*-aryl-2-imidazol-4-ylcarboxamides

Les acides imidazolecarboxyliques précédemment synthétisés ont ensuite été couplés à deux amines aromatiques la 2-bromo-4-méthylaniline et la 2-bromo-4-méthyl-5-nitroaniline **6** synthétisées.

Le couplage a tout d'abord été réalisé par la réaction entre le chlorure d'acyle **5** précédemment formé et les amines (**Schéma 27**). Ces réactions de couplage ont permis d'obtenir les amides 1-benzyl-*N*-(2-bromo-4-méthylphényl)-1*H*-imidazole-5-carboxamide **7** et 1-benzyl-*N*-(2-bromo-4-méthyl-5-nitrophényl)-1*H*-imidazole-5-carboxamide **8**, cependant les rendements n'excèdent pas 5%.

La qualité du chlorure d'acyle, qui a pu être estérifié par l'éthanol, n'est pas directement mise en cause, les faibles rendements peuvent en partie être expliqués par la faible nucléophilie des anilines et la formation de chlorhydrates dus à la basicité de celles-ci.

Schéma 27

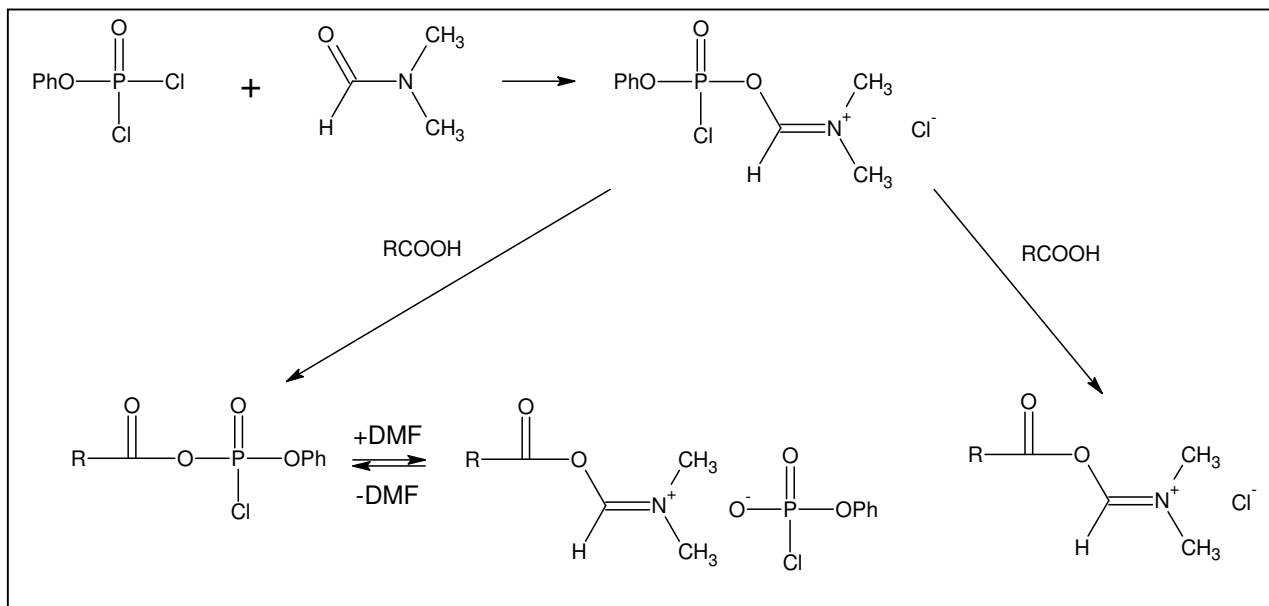


Une autre méthode utilisant une activation sous forme d'anhydride phosphorique, a été utilisée avec plus de succès.

Cette réaction fait intervenir en plus des deux substrats principaux, un agent de couplage (DCP), une base organique, et un solvant. Cette méthode permet d'obtenir de meilleurs rendements mais demande de longs temps de réaction difficilement compatibles avec la production rapide de dérivés et reste très dépendant de l'amine utilisée pour le couplage.

Le *N,N*-diméthylformamide permet de catalyser la formation d'ester ou d'amide au moyen du dichlorophosphate de phényle (**Schéma 28, p51**). En effet il se forme entre le DCP et le DMF un complexe qui réagit avec l'acide carboxylique pour donner un anhydride mixte d'acide carboxylique et phosphorique ou une autre espèce chimique activée *N*-méthylanionium.

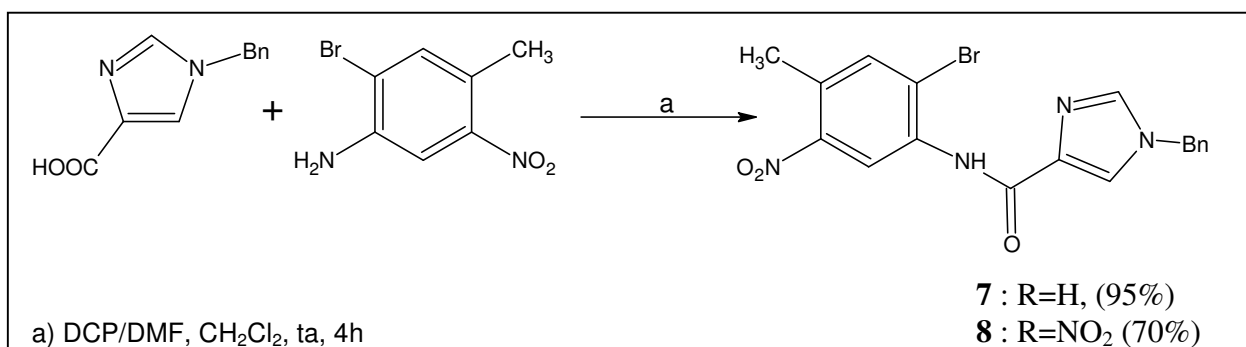
Schéma 28



Cette méthode permet de réduire notablement le temps de réaction tout en augmentant les rendements de ces dernières. L'alcoolyse ou l'aminolyse mène alors aux esters ou amides désirés en un temps de réaction plus court.

Les synthèses des *N*-(2-bromo-4-méthyl)-1-(1-benzylimidazol-4-yl)carboxamide **7** et *N*-(2-bromo-4-méthyl-5-nitrophényl)-1-(1-benzylimidazol-4-yl)carboxamide **8** ont été effectuées en formant le complexe DCP-DMF avant d'ajouter l'acide *N*-benzylimidazole-4-carboxylique puis les 2-bromo-4-méthyl-5-nitroaniline puis la pyridine (**Schéma 29**). Après 4h d'agitation à température ambiante, les amides **7** et **8** sont obtenus avec des rendements de 95% et 70%.

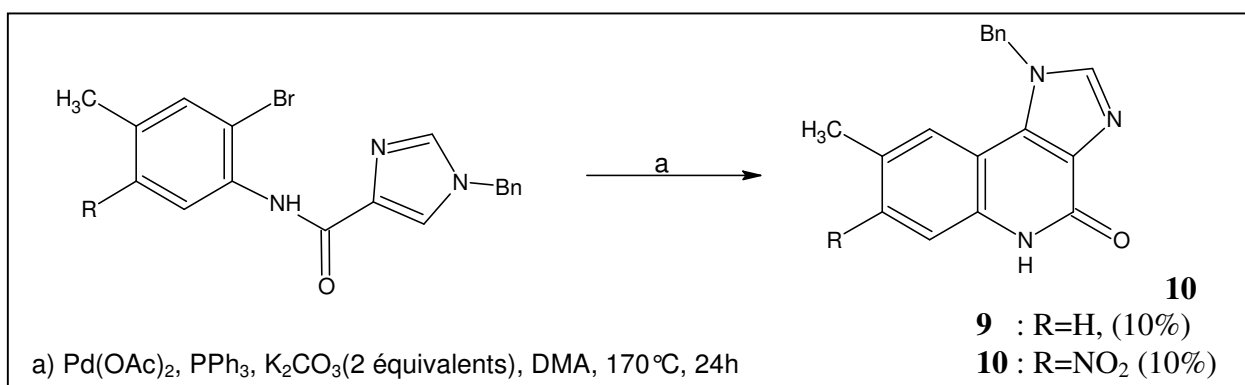
Schéma 29



III-4) 3-benzyl-8-méthyl-7-nitro-3,5-dihydro-4H-imidazo[4,5-c]quinoléin-4-one

Afin de réaliser la cyclisation des dérivés non protégés sur l'azote quinoléique, il est nécessaire d'augmenter la quantité de base utilisée par rapport à la réaction en série méthylée (**Schéma 19, p 46**). La cyclisation des *N*-(2-bromo-4-méthyl-5-nitrophényl)-1-(1-benzylimidazole-4-yl)carboxamide **9** et *N*-(2-bromo-4-méthyl-5-nitrophényl)-1-(1-benzyl-imidazole-4-yl)carboxamide **10** ont alors été effectuées (**Schéma 30**) dans les conditions opératoires suivantes : chauffage dans le DMA à 170°C en présence d'acétate de palladium et de triphénylphosphine en quantité catalytique, et en présence de carbonate de potassium en excès (2 équivalents).

Schéma 30



Ces conditions opératoires ont permis d'obtenir les produits tricycliques **9** et **10** avec des rendements de 10%.

Ces faibles rendements comparativement à ceux obtenus par cyclisation de dérivés *N*-alkylés, doivent pouvoir s'expliquer par la présence d'un azote non protégé, ne permettant pas une régénération optimale du catalyseur palladié.

III-5) Travaux complémentaires

En vue de continuer la synthèse et les pharmacomodulations sur la structure, il a été envisagé sur le composé **10** de réduire en amine le groupement NO₂. Ainsi différents essais de réduction ont été menés avec des méthodes classiques de réduction (H₂, Pd/C, THF, ta, 24h ; HCO₂⁻, Et₃NH⁺, Pd/C ; Zn / HCl) cependant, les différents essais de réduction du groupement nitro n'ont pu être menés. Ainsi, des pharmacomodulations envisagées sur cette position n'ont pu être réalisées.

Parallèlement il n'a pas été possible de cliver la fonction benzyle de l'imidazole. Ce clivage envisagé selon une méthode classique par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur métallique, n'a pu être mené.

De ce fait les pharmacomodulations supplémentaires, notamment l'introduction d'un groupement halogéné à la place du NO₂ en vue d'effectuer des arylations de type Suzuki en cette position, doivent être envisagées plus tôt au cours de la synthèse.

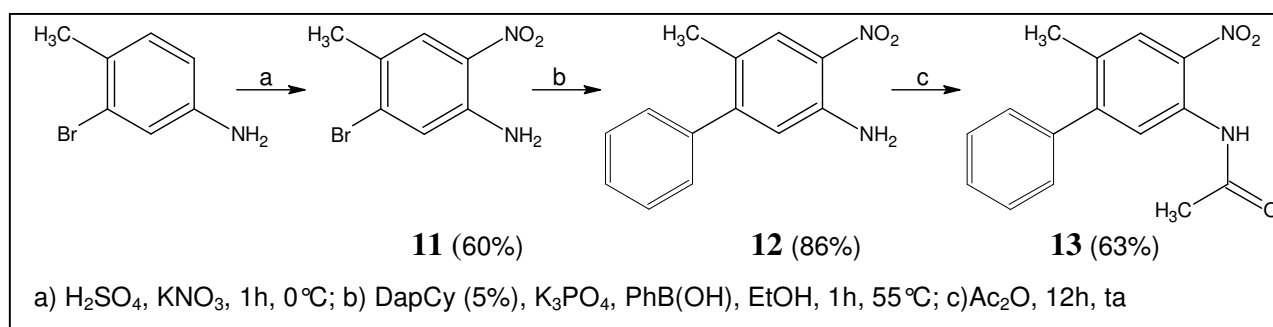
Les substituants désirés pouvant être introduits sur le motif ortho-bromoaniline avant le couplage amidique et la cyclisation palladocatalysée :

-soit par des couplages de type Suzuki sur les amines correctement substituées avant la réaction d'amidification.

-soit par des synthèses d'urées (par action des isocyanates sur des nitroanilines) qui seraient ensuite réduites pour effectuer la suite de la synthèse de nos composés.

La 3-bromo-4-méthylaniline est nitrée, et le composé **11** est obtenu après recristallisation dans l'éthanol avec un rendement de 60%. Le composé **11** obtenu est mis en réaction dans l'éthanol en présence d'un catalyseur palladié qui permet de s'affranchir de conditions particulières (notamment d'atmosphère inerte) et parfaitement compatible avec des fonctions amines non protégées. Ce couplage de Suzuki permet l'obtention après purification du diphenyle **12** avec un rendement de 86%. Le composé **12** est acylé en présence d'anhydride acétique dans le dichlorométhane, pour donner l'acétamide **13** avec un rendement de 63% (**Schéma 31**).

Schéma 31



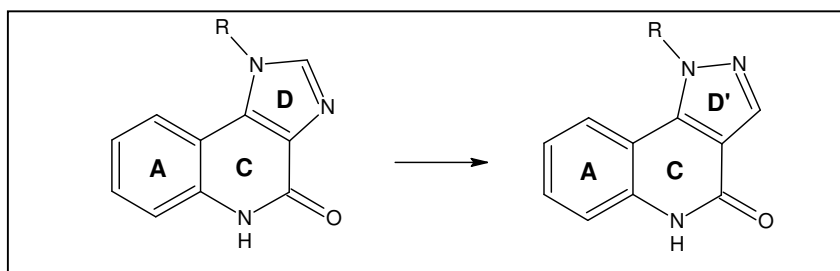
Les tentatives de réduction du groupe nitro du composé **13** en vue d'effectuer une réaction de Sandmeyer ont échouées et le composé **13** est récupéré ou dégradé.

L'aniline orthobromée nécessaire à la suite de la synthèse n'a pu être obtenue. Les difficultés de synthèse ainsi que les problèmes pour effectuer les pharmacomodulations ont entraîné une suspension des travaux sur ce modèle.

Synthèse des 1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[4,3-*c*]quinolin-4-one

Devant les faibles possibilités de pharmacomodulation des structures 3,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoléin-4-one, il a été nécessaire d'envisager une modification structurale et réaliser la synthèse par une voie différente (**Schéma 32**).

Schéma 32



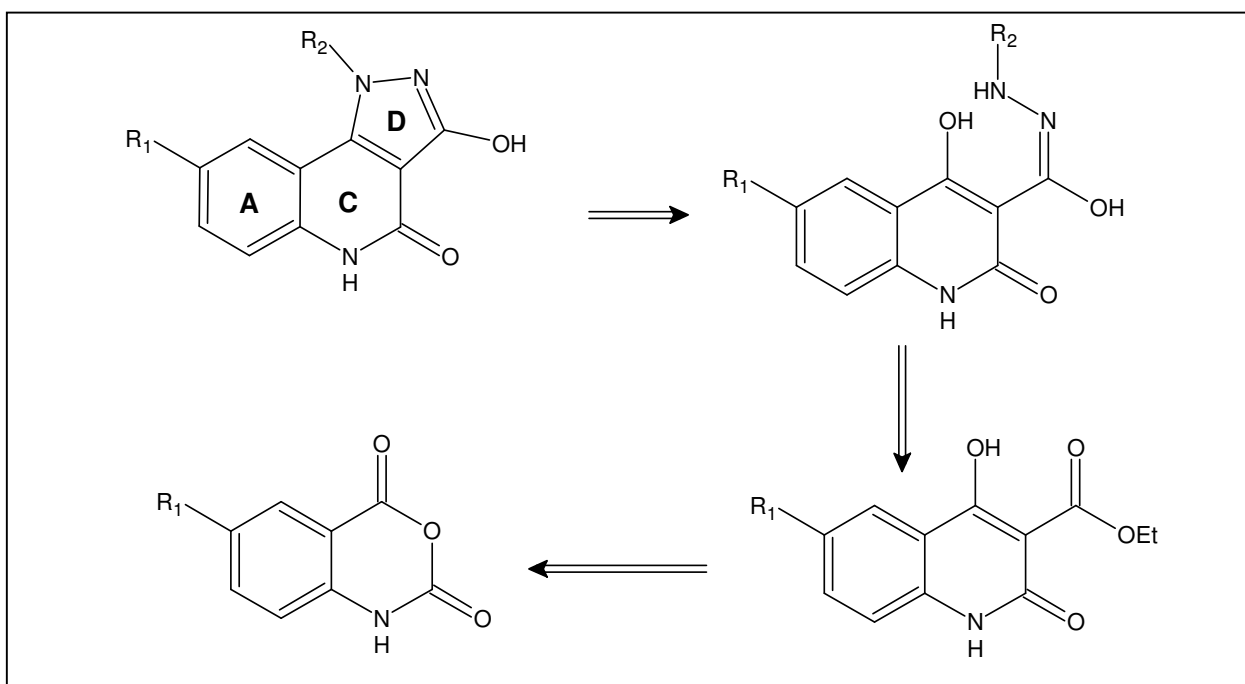
Une modification structurale est envisagée tout en conservant une structure tricyclique, mais en modifiant les modes d'accès à cette structure au vue de l'obtenir plus rapidement ou plus facilement. La modification de la nature du cycle C permettrait une autre voie d'accès. Cette nouvelle voie sera réalisée par ajout du cycle D, après formation des cycles A et B.

Le remplacement du cycle imidazole par un cycle pyrazole permettra d'envisager cette nouvelle voie de synthèse moins fastidieuse et permettant la réalisation de nouvelles pharmacomodulation.

D) Approche rétrosynthétique et aperçu bibliographique

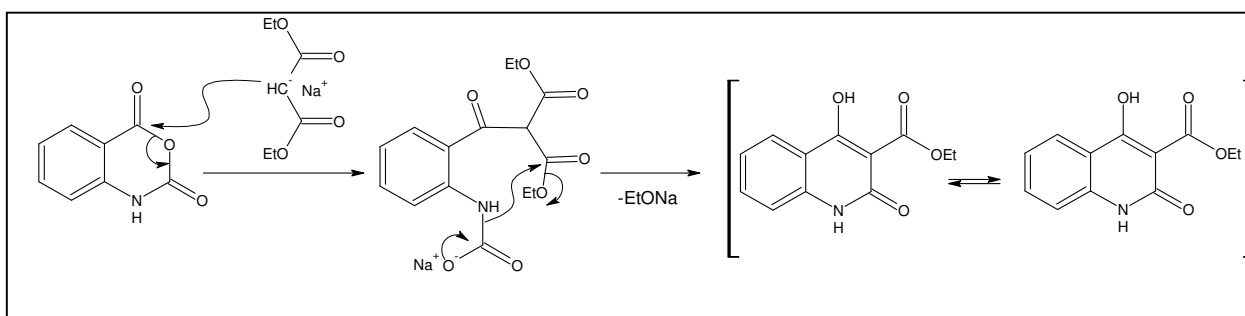
L'accès aux 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrocarbohydrazides a été envisagé selon le schéma réactionnel suivant, comprenant notamment la préparation des 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-carboxylates d'éthyle (**Schéma 33**). Les fonctionnalités en vue de pharmacomodulations seront introduites par l'intermédiaire d'une nitration directe sur le cycle A.

Schéma 33



La préparation des 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle s'effectue par condensation de malonate d'éthyle (**Schéma 34**) sur les anhydrides isatoïques⁹¹.

Schéma 34



Les différents 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylates d'éthyle sont ensuite mis en réaction avec diverses hydrazines afin de former les 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrocarbohydrazides désirés^{92, 93}.

Ces 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrocarbohydrazides pourraient être cyclisés par activation de l'hydroxyle 4 en groupement partant, tout comme Mitchinson⁹⁴ a synthétisé des 2,5-dihydropyrazolo[4,3-*c*]pyridin-3-ones.

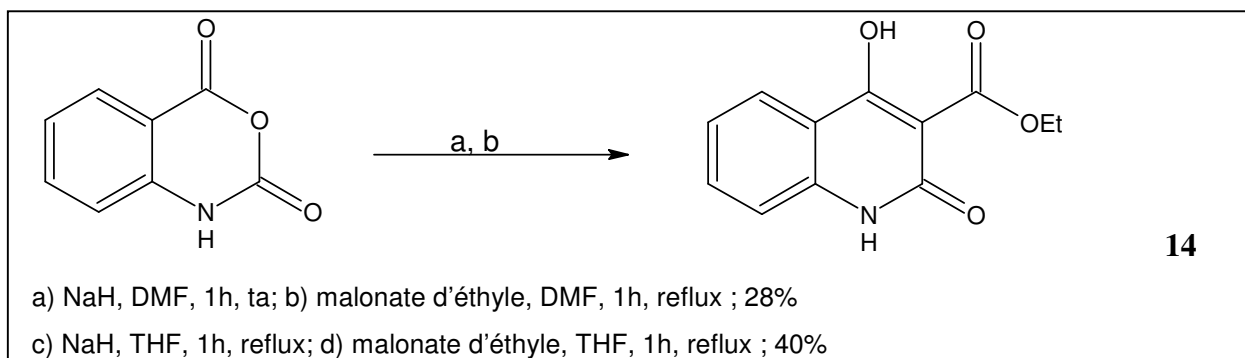
Ce groupement partant pourra être un groupement tosylo introduit directement en 4 des 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle ou un halogène comme le chlore introduit par la méthode de Ukrainets⁹⁵.

II) Travaux réalisés

II-1) 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylates d'éthyle

La synthèse du 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle s'effectue en deux temps. Le malonate d'éthyle est tout d'abord métallé par l'hydrure de sodium dans le DMF. Cette réaction s'effectue dans des conditions anhydres sous atmosphère d'azote. L'hydrure de sodium est mis en contact avec un large excès de malonate d'éthyle (4 équivalents) afin que la totalité de la base soit consommée. Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, la solution devient limpide montrant la consommation totale de l'hydrure de sodium. L'anhydride isatoïque est alors ajouté à la solution de malonate d'éthyle sodé. Le mélange est chauffé au reflux du solvant pendant 1h. Le 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle **14** est isolé par évaporation à sec, puis repris par le dichlorométhane avec un rendement de 28% (**Schéma 35**).

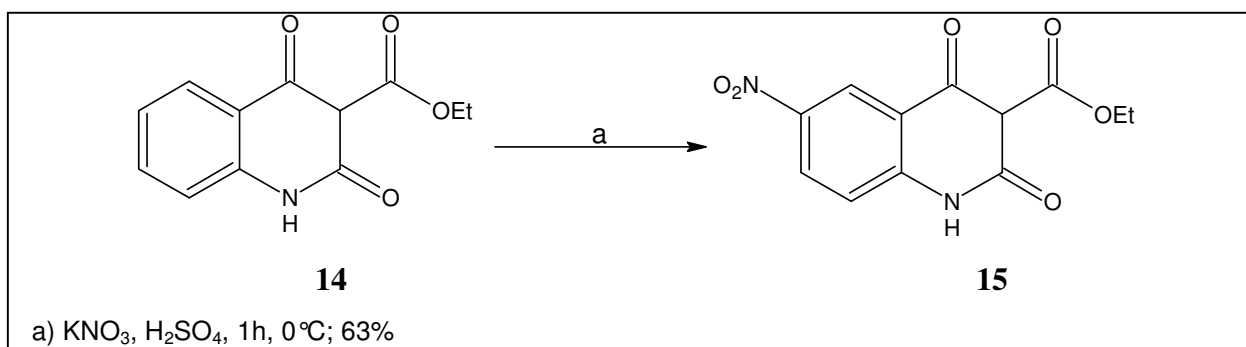
Schéma 35



Cette réaction peut aussi être réalisée dans le tétrahydrofurane (THF), selon la même méthode, le produit est alors isolé avec un rendement de 40% (**Schéma 35**) après ajout d'une solution aqueuse acide, puis extraction par l'acétate d'éthyle.

Le dérivé **19** nitré en position 6 des quinoléines est obtenu par nitration directe sur l'ester **14** (**Schéma 36**).

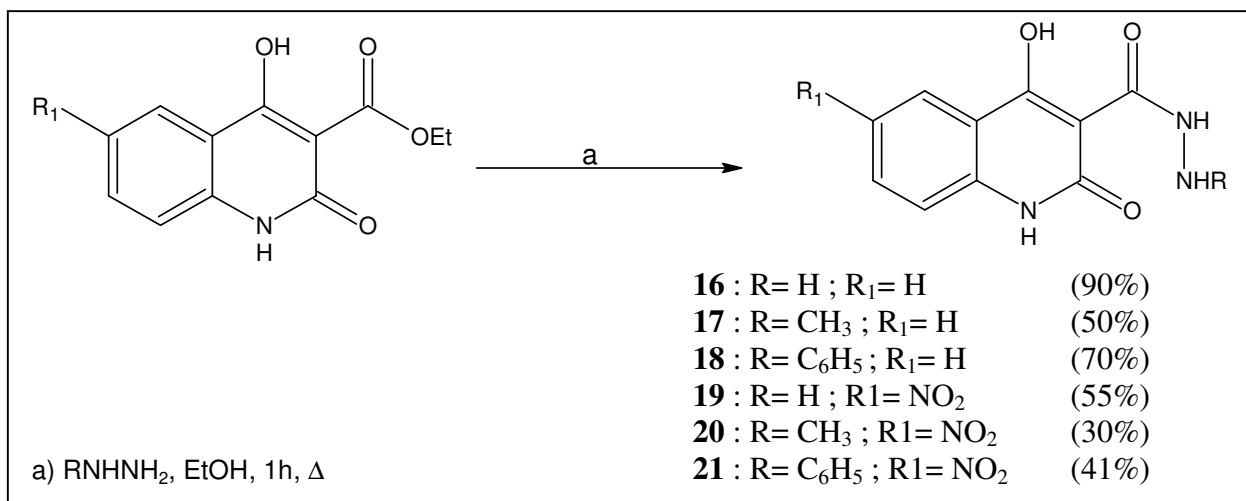
Schéma 36



II-2) 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carbohydrazide

L'aminolyse des composés est réalisée à l'aide de différentes hydrazines; elle est conduite dans l'éthanol au reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, les différents carbohydrazides ayant précipité sont isolés par filtration (**schéma 37**).

Schéma 37

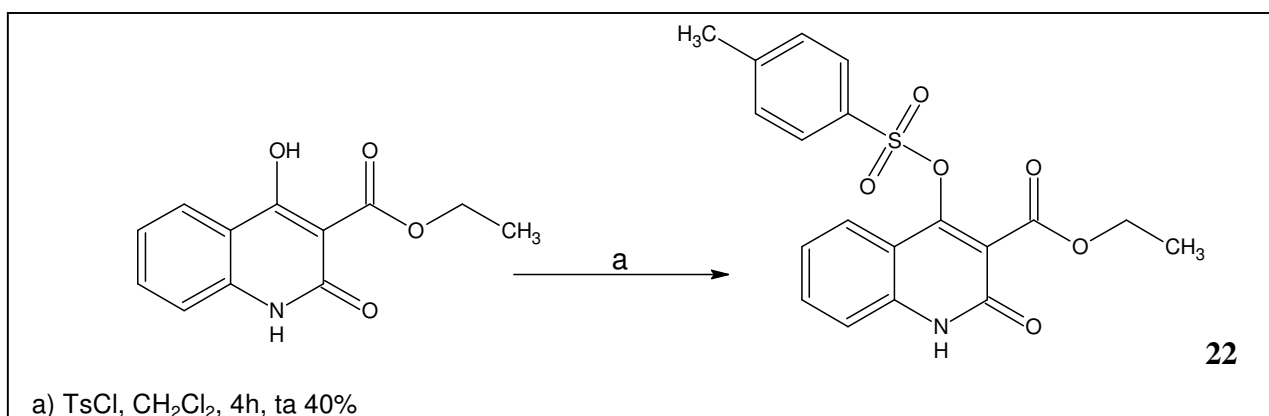


II-3) 4-[(4-méthylphényle)sulfonyl]oxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle

En vue de réaliser la dernière étape de cette synthèse, l'activation de l'hydroxyle en 4 est réalisée en vue d'une substitution nucléophile par l'hydrazine.

L'activation par le chlorure de tosyloxy du produit **14** est réalisée en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane (**Schéma 38**). Le produit **22** est obtenu avec un rendement de 40%.

Schéma 38



L'addition d'hydrazine sur le composé **22** n'a pas permis d'obtenir les pyridazinoquinoléinone et le composé **14** est récupéré.

Aussi l'activation par introduction d'un halogène comme le chlore en 4 de la quinoléine n'a pas été tenté.

La synthèse des 1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[4,3-*c*]quinoléin-4-one n'a pas pu être réalisée par le passage par des 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carbohydrazide.

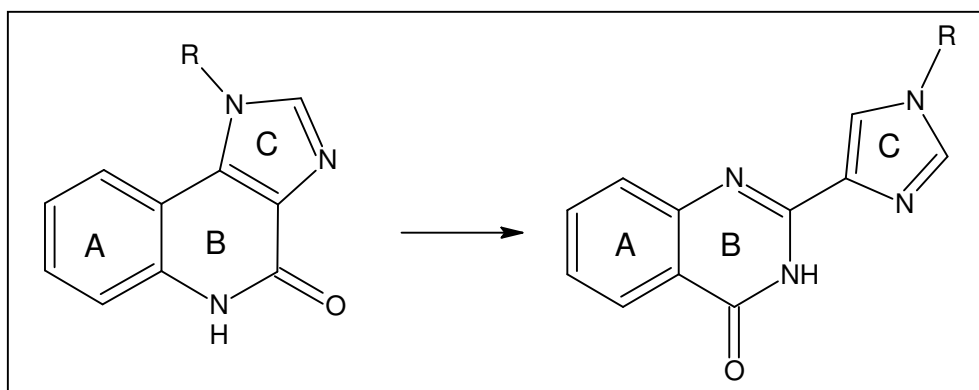
Cependant ces 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carbohydrazide possédant des enchainements donneur-accepteur-donneur potentiels de liaisons H, pourraient tout de même présenter des propriétés pharmacologiques intéressantes et devront être évalués sur lignée cellulaires et sur kinases.

Synthèse des hétéroarylquinazolin-4(3H)-ones

Parallèlement aux synthèses des structures tricycliques de motif quinoléin-4-one inspirées des analogues de grossularines inversées, nous nous sommes proposés de valider la synthèse de dérivés quinazolin-4-ones utilisant la réaction de Wittig en série azotée.

Cette structure diffère des précédentes (**Schéma 39**) notamment par l'inversion du « sens » de la fonction amide sur le cycle B de la structure. Un troisième cycle, C, est conservé mais ne partage plus deux atomes avec le cycle B. Le cycle pourra être imidazolique, ou dans un premier temps tout autre cycle hétéroaromatique afin de valider la méthode de synthèse de la structure quinazolin-one

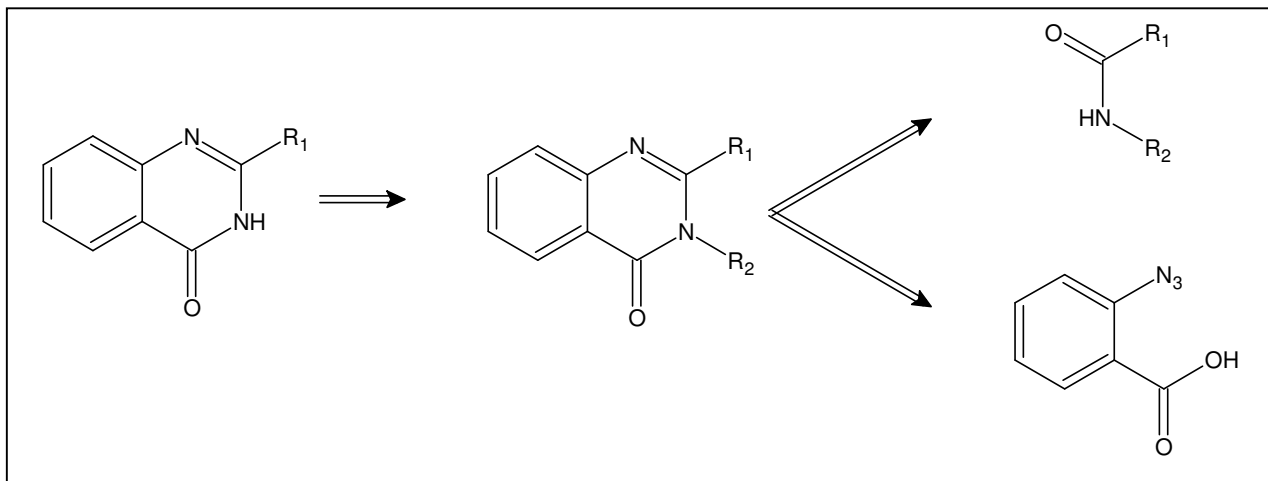
Schéma 39



I) Approche rétrosynthétique

La synthèse des hétéroarylquinazolin-4(3*H*)-ones comporte une réaction d'aza-Wittig intramoléculaire comme étape clef pour la synthèse du bicycle (**Schéma 40**).

Schéma 40



Les dérivés nécessaires à la réaction d'aza-Wittig sont synthétisés par couplage de type alkylation amidique entre un amide secondaire et un acide azidobenzoïque pour former l'imide qui sera utilisé ensuite pour réaliser la réaction de aza-Wittig.

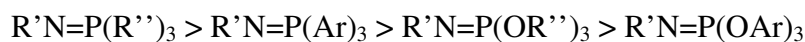
II) Aperçu bibliographique

II-1) La réaction d'aza-Wittig

La réaction d'aza-Wittig est l'analogue azoté de la réaction de Wittig des oléfines, elle implique la réaction d'un iminophosphorane avec un groupement carbonylé. La réaction est utile dans la synthèse d'imines acycliques, des hétérocumulènes, ainsi que lors de la synthèse hétérocyclique notamment pour la formation de double liaison carbone-azote.

La substitution de l'azote détermine directement la stabilité, la basicité, et la nucléophilie de l'iminophosphorane formé par réaction de Staudinger⁹⁶.

La réactivité générale des iminophosphoranes *N*-substitués et *P*-substitués est donnée comme suit :

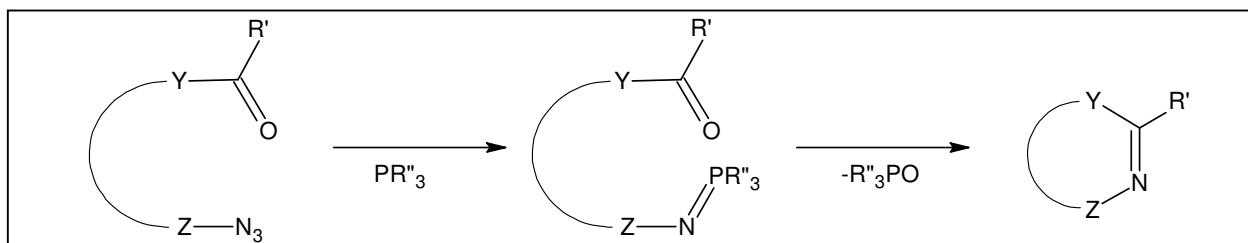


Avec R' = groupe aryle et Ar = groupement aromatique

Les groupements carbonylés des aldéhydes, cétones, halogénures d'acides et hétérocumulènes sont généralement de bon groupement pour effectuer la réaction d'aza-Wittig. Dans la réaction d'aza-Wittig intramoléculaire, les amides, imides et esters doivent aussi être réactifs pour donner l'imino-cyclisation.

La réaction d'aza-Wittig intramoléculaire offre une route directe à l'obtention synthétique de composés hétérocycliques naturels (**Schéma 41**). La réactivité dépend des substituants Y et R' sur le carbonyle, et de Z et R'' sur l'imino-phosphorane.

Schéma 41



Une application efficace de cette réaction implique de nombreux facteurs :

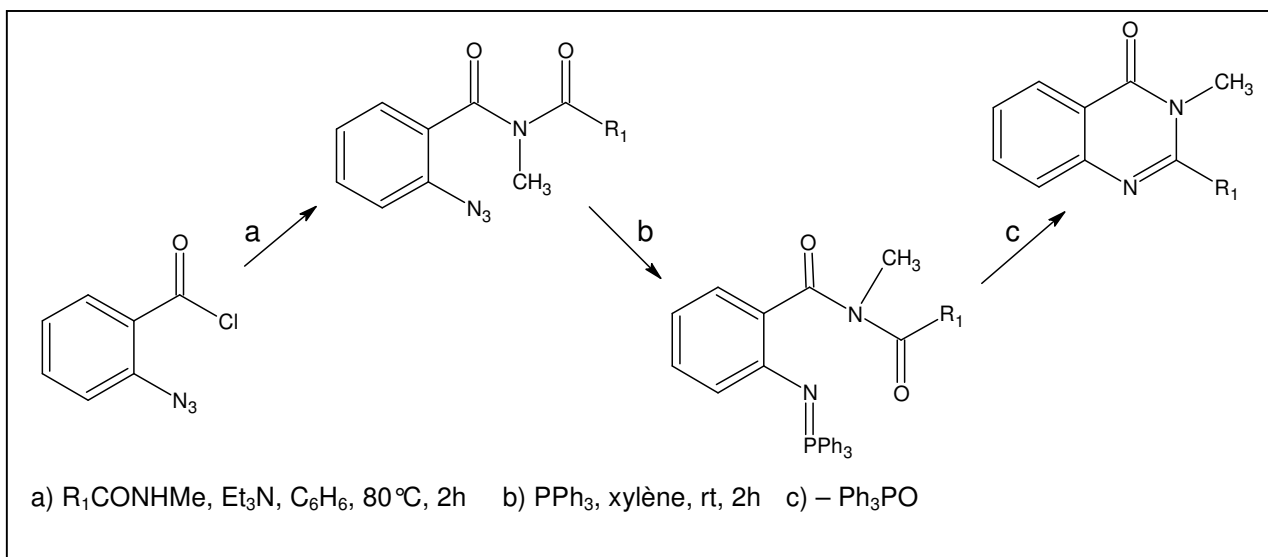
- La taille du cycle qui sera formé (5-7 chaînons > 4 chaînons)
- La réactivité du groupement carbonylé (COR, COAr, RCOOR >> RNCOR)
- La substitution du groupe iminophosphorane ($P(R'')_3 > P(Ar)_3 > P(OR'')_3$)
- La substitution sur l'azote (CH_2 , Ar, $C=C$, CO)
- L'énergie de « contrainte » qui est la différence de chaleur de formation entre le cycle insaturé et l'analogue saturé qui doit être inférieure à 20 kcal/mol.

Annélation de Quinazolinones

La synthèse de quinazolinones par la réaction d'aza-Wittig a déjà été réalisée. Cette synthèse utilise des dérivés de *N*-aryltriphényliminophosphoranes comme substrat; les dérivés sont obtenus à partir d'acides anthraniliques.

L'acylation des *N*-méthylamides avec du chlorure de 2-azidobenzoyl qui peut être obtenu à partir d'acide 2-azidobenzoïque, donne des imides. La triphénylphosphine sur ces imides donne par réaction de Staudinger, un iminophosphorane qui ensuite par réaction de aza-Wittig conduit aux 3-méthylquinazoléin-4(3*H*)-ones⁹⁷(Schéma 42).

Schéma 42



III) Travaux réalisés

III-1) Couplage amidique

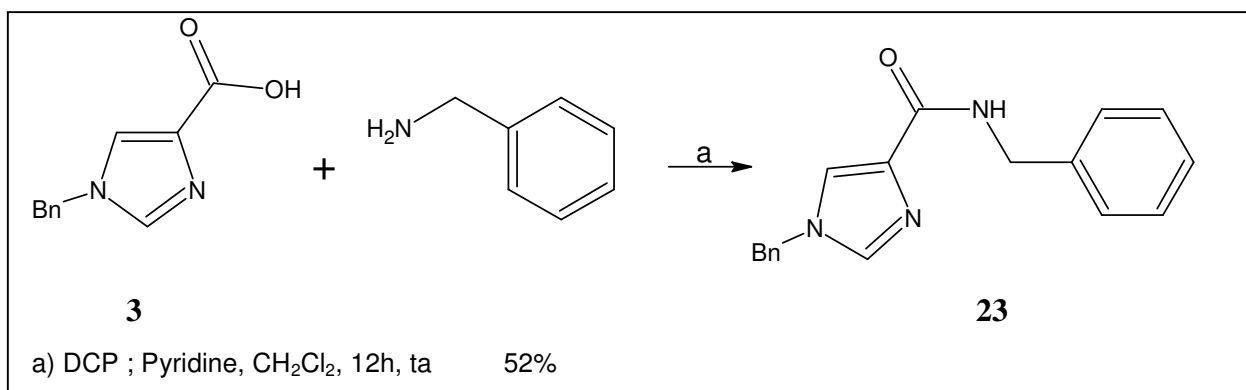
Pour former une liaison amidique entre un acide carboxylique et une amine, différentes méthodes ont été utilisées.

III-1-1) Activation sous forme d'anhydride phosphorique

L'acide imidazole carboxylique peut être activé par la formation d'un anhydride phosphorique tétracoordiné comme cela a déjà été vu précédemment dans ce travail pour la synthèse des 3,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoléin-4-one.

L'acide *N*-benzylimidazole-4-carboxylique **3** est activé sous forme d'anhydride mixte phosphorique et est ensuite mis en réaction avec de la benzylamine (**Schéma 43**) pour donner l'amide **23** avec un rendement de 52%.

Schéma 43



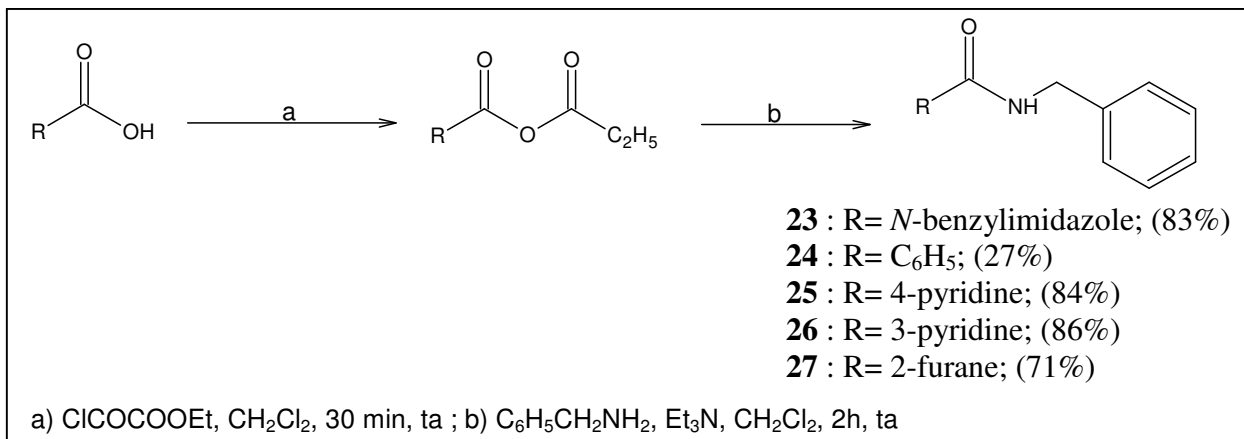
En raison de la difficulté à isoler et purifier les produits obtenus, due en particulier à la présence de phosphates, une autre méthode en utilisant le chloroformiate d'éthyle⁹⁸ a été utilisée.

III-1-2) Activation d'acide par formation d'anhydrides mixtes : synthèse de *N*-benzylamides

Le couplage amidique commence par l'activation d'acide *in-situ* à l'aide de chloroformiate d'éthyle. La benzylamine ajoutée attaque chimiosélectivement le carbonyle de l'ester⁹⁹.

Les *N*-benzylamides sont obtenues par cristallisation avec des rendements compris entre 71 et 86% et avec une pureté satisfaisante (**Schéma 44**).

Schéma 44

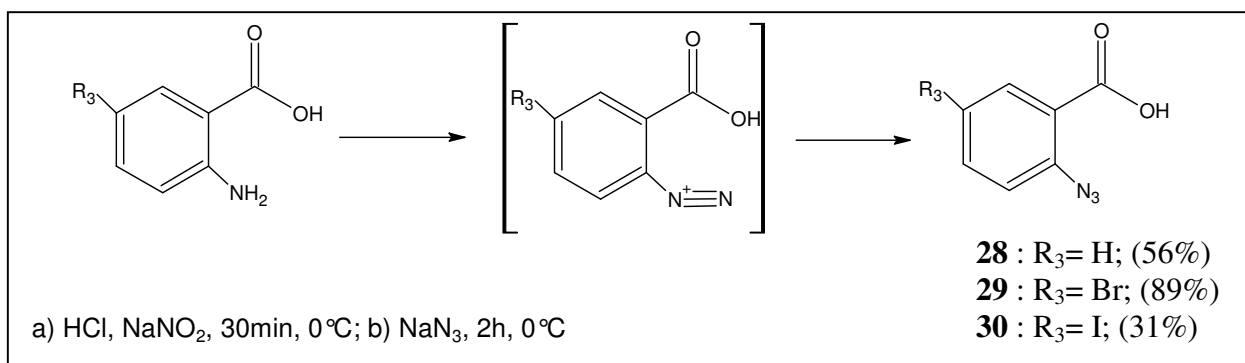


Ces composés synthétisés pourront être utilisés ultérieurement pour être couplé avec des acides azidobenzoïques.

III-2) Synthèse des acides azidobenzoïques

D'une manière générale, les acides azidobenzoïques nécessaires (avec des substituants différents dans la position 5) ont été préparés selon le procédé utilisé par Ardakani¹⁰⁰. L'azidation s'effectue sur des acides 2-aminobenzoïques en deux étapes. La première étape est la préparation de sel de diazonium par réaction d'un acide 2-aminobenzoïque avec de l'acide nitreux, généré *in situ* à partir d'un nitrite minéral. La deuxième étape est une substitution du diazonium par un groupement azido réalisée à température ambiante, et qui conduit à l'obtention d'un produit insoluble précipitant dans la solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Les acides azidobenzoïques sont donc facilement isolés par simple filtration (**Schéma 45**).

Schéma 45



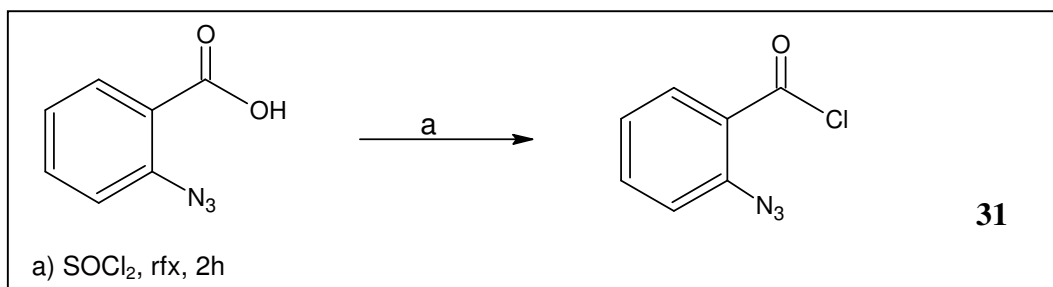
Les acides halogènoazidobenzoïques **29** et **30** pourront être utilisés pour être couplés avec les *N*-benzylamides, cependant l'étude sera effectuée dans un premiers temps avec l'acide azidobenzoïque **28**.

III-3) Condensation de *N*-benzylisonicotinamide et *N*-benzyl-2-furamide sur l'acide azidobenzoïque formation des imides

La réaction de couplage amidique entre l'amide *N*-substitué et le chlorure d'acyle est effectuée en présence d'hydruire de sodium à 0°C dans le THF¹⁰¹ (**Schéma 46**).

L'acide azidobenzoïque est activé sous forme de chlorure d'azidobenzoyl par le chlorure de thionyle (SOCl₂).

Schéma 46



Ce chlorure d'azidobenzoyl **31**, n'est pas isolé et est utilisé directement pour le couplage avec les dérivés *N*-benzylamide, après évaporation du chlorure de thionyle du milieu réactionnel.

Les dérivés amides **25** et **27** sont déprotonés par l'hydruire de sodium en excès. Le chlorure d'azidobenzoyl **31** est ajouté. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, les imides n'ont pas pu être isolés. Cette absence de réaction peut s'expliquer par la faible acidité des amides utilisés pour effectuer ces couplages.

La synthèse de dérivés quinazolin-4-one utilisant la réaction de Wittig en série azotée n'a pas pu être réalisée et les travaux temporairement suspendus au profit d'une nouvelle série réalisée avec l'aide de la modélisation moléculaire. Cependant ces travaux sont en cours de développement et l'obtention des imides par une nouvelle méthode est actuellement en voie d'investigation. La poursuite des recherches s'orientent vers l'utilisation de bases plus fortes comme les bases lithiées pour effectuer le couplage entre les amides et les chlorures d'acides azidobenzoïques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

GÉNÉRALITÉS

Solvants

Le tétrahydrofurane est distillé sur sodium/benzophénone extemporanément.

L'éther diéthylique, l'acétate d'éthyle et l'éther diisopropylique de pureté satisfaisante n'ont pas fait l'objet de distillation.

Le 1,2-dichloroéthane, dichlorométhane, sont distillés sur chlorure de calcium et conservés sur tamis moléculaire 4Å.

La pyridine est distillée et conservée sur tamis moléculaire 4Å.

Le *N,N*-diméthylformamide et le *N,N*-diméthylacétamide sont distillés et conservés sur tamis moléculaire 4Å.

Chromatographies

Chromatographies préparatives

Pour les chromatographies en phase liquide sur colonne ouverte, la phase stationnaire utilisée est le gel de silice 60 (70-230 mesh ASTM) Merck.

Chromatographies analytiques

Les réactions sont suivies par chromatographie sur couches minces (CCM) sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄.

Méthodes Spectroscopiques

RMN ¹H

Les spectres RMN du proton sont réalisés sur un spectromètre Bruker AC 250 (250 MHz). Les valeurs de déplacements chimiques (δ) sont exprimées en partie par million (ppm) avec comme standard interne pour les spectres du proton (¹H-RMN) le tétraméthylesilane (TMS).

Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz, la précision sur ces valeurs étant de 0,2 Hz. Les abréviations suivantes sont utilisées pour préciser la multiplicité des signaux :

s: singulet, d:doublet, dd: doublet de doublet, t: triplet, dt: doublet de triplet, td: triplet dédoublé, q: quadruplet, m: multiplet, ma: massif de pics, se: singulet élargi

Spectrométrie infrarouge

Les spectres infrarouges sont tracés au moyen d'un spectromètre Perkin Elmer Paragon 1000 PC après compression en pastille de KBr pour les produits solides ou en film liquide pur entre deux plaques de NaCl pour les produits huileux.

MESURES PHYSIQUES

Température de fusion

Les points de fusion, non corrigés, sont déterminés en tube capillaire sur appareil Electrothermal 9300.

T°C dec. : décomposition de l'échantillon et température limite de la mesure.

1-benzyl-1H-imidazole-4,5-dicarbonitrile 1

Méthode A : Alkylation

Dissoudre 5 g (42 mmol) de 4,5-dicyanoimidazole dans 50 mL de DMF. Refroidir la solution à 0°C et ajouter 2 g (50 mmol) d'hydruure de sodium en dispersion à 60% dans l'huile minérale. Laisser à température ambiante. Après 1 heure d'agitation, refroidir à 0°C et ajouter 5,8 mL (5 mmol) de chlorure de benzyle, agiter 30 minutes à température ambiante, chauffer le milieu à 75°C durant 1 heure et concentrer à sec. Reprendre dans 170 mL d'AcOEt, laver par deux fois avec 100 mL d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 0,5 M puis deux fois par 100 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer à sec. Recristalliser le produit dans l'éthanol pour obtenir 6,40 g de cristaux dorés.

Rdt : 74%

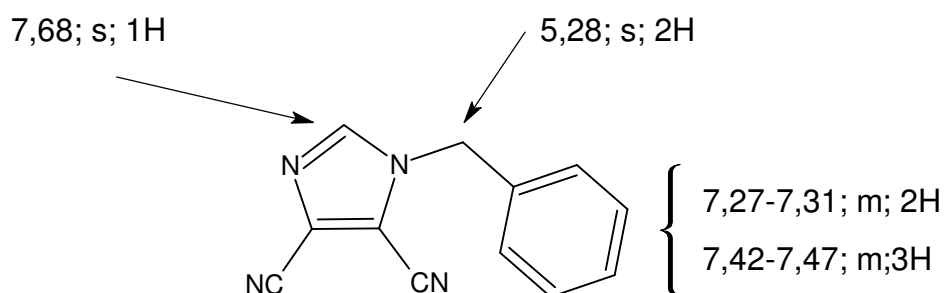
$C_{12}H_8N_4$

PM : 208,23

T[°]f (°C) : 126–127 (éthanol)

IR (KBr), cm^{-1} : 3432 (νC-H aromatique) ; 2237 (νCN) ; 1748 (νC=C imidazolique) ; 728 (δC=C aromatique)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



Acide 1-benzyl-1*H*-imidazole-4,5-dicarboxylique **2**

Méthode B : Hydrolyse de fonctions nitriles

Placer 3 g (14 mmol) de 1-benzyl-1*H*-imidazole-4,5-dicarbonitrile **1** dans 45 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium 6M. Chauffer au reflux pendant 2 heures, filtrer à chaud sur fritté puis laver le précipité par 170 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3M. Placer le milieu au réfrigérateur (4°C) pendant 20 heures, puis filtrer pour isoler 3,14 g de poudre blanche.

Rdt : 92 %

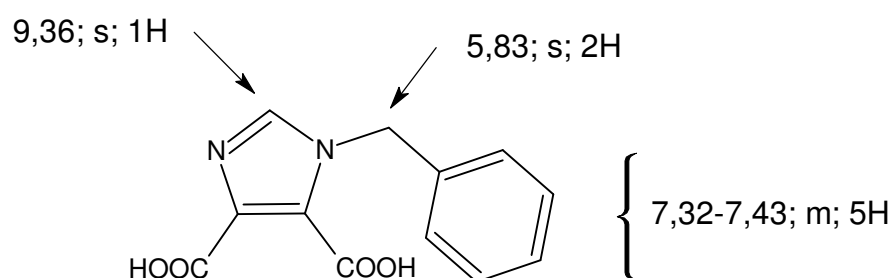
$C_{12}H_{10}N_2O_4$

PM : 246,22

T[°]f (°C) : 234-236 (eau)

IR (KBr) cm^{-1} : 3432 (νCH aromatique), 1574(νC=O), 1015 (νC-OH)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



Hydrogènes acides non observés

Acide 1-benzyl-1*H*-imidazole-5-carboxylique **3**

Méthode C1 : Décarboxylation sélective en position 4 :

Placer 1,0 g (4,06 mmol) d'acide 1-benzyl-1*H*-imidazole-4,5-dicarboxylique **2** dans 30 mL d'anhydride acétique et chauffer à 100°C à l'aide d'un bain d'huile chaud pendant 30 minutes. Concentrer à sec, reprendre le milieu dans l'éthanol, filtrer sur fritté puis recristalliser le composé dans l'éthanol pour recueillir 0,81 g de cristaux marrons.

Rdt : 99 %

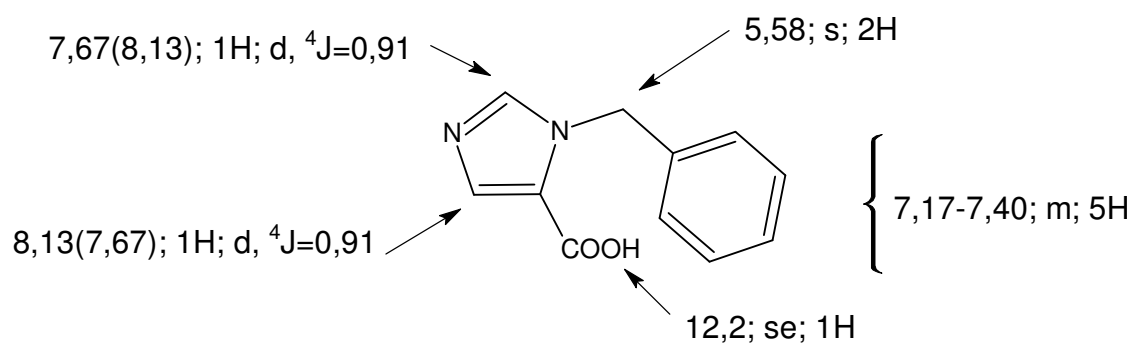
C₁₁H₁₀N₂O₂

PM : 202,21

T_f (°C) : 254-255 (EtOH)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1733 (νC=O),

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



Acide 1-benzyl-1*H*-imidazole-4-carboxylique **4**

Méthode C2 : Décarboxylation sélective en position 5 :

Placer 1,0 g (4,06 mmol) d'acide 1-benzyl-1*H*-imidazole-4,5-dicarboxylique **2** dans 36 mL de DMF. Chauffer au reflux pendant 2 heures. Evaporer à sec. Recristalliser dans l'éthanol pour récupérer 0,63 g d'une poudre blanche.

Rdt : 76 %

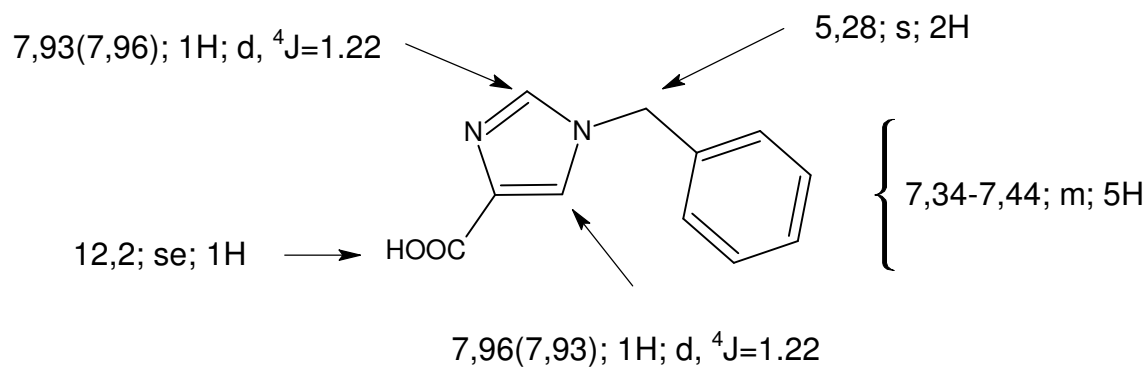
$C_{11}H_{10}N_2O_2$

PM : 201,21

T°f (°C) : 221–222 (éthanol)

IR (KBr), cm^{-1} : 3432 (νCH aromatique), 1580 (νC=O), 1015 (νC-O)

RMN 1H (DMSO- d_6): δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



Chlorure de 1-benzyl-1*H*-imidazole-5-carbonyle **5**

Méthode D : Conversion d'acide carboxylique en chlorure d'acide :

A 1,00 g (4,95 mmol) de l'acide 1-benzyl-1*H*-imidazole-5-carboxylique **3**, ajouter 10 mL de chlorure de thionyle. Chauffer à reflux pendant 3h sous atmosphère anhydre. Evaporer à sec. Rincer deux fois avec 5 mL de 1,2-dichloroéthane sec. Filtrer sur verre fritté, rincer à l'acétonitrile. Recueillir 1,07 g d'un solide marron.

Rdt : 98 %

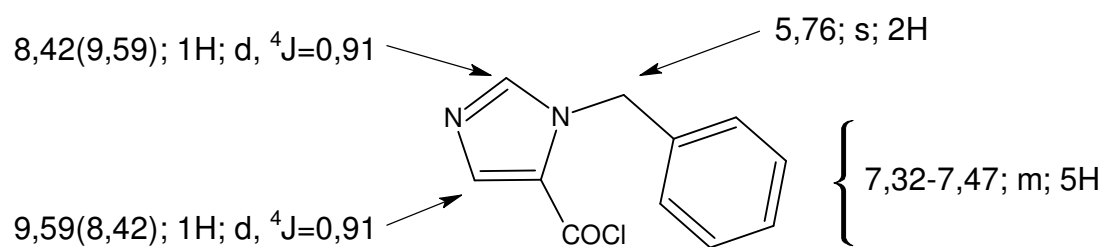
C₁₁H₉ClN₂O

PM : 220,66

T_f(°C) : 218-221 (EtOH)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1704 (νC=O), 733 (νC-Cl)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz):



2-bromo-4-méthyl-5-nitroaniline 6

Méthode E1 : Nitration

Dans 20 mL de H_2SO_4 à 0°C ajouter 2g de 2-bromo-4-méthylaniline (1.35 mL, 10.75 mmol), agiter jusqu'à dissolution complète. Après dissolution ajouter 1 mL d'acide nitrique 60% (1.4 équivalents) et agiter à 0°C pendant une heure. Verser le mélange réactionnel sur 100 ml d'eau froide. Filtrer le précipité et recristalliser dans EtOH. Après recristallisation récupérer 1,74g de cristaux oranges.

Rdt: 70%

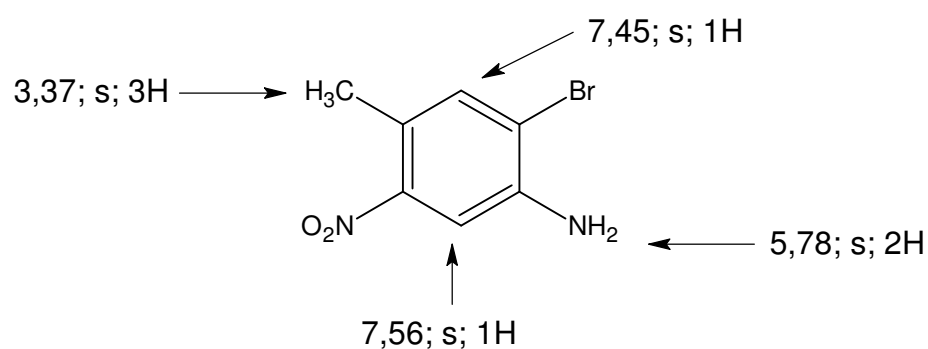
$\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2$

PM : 231,047

T[°]f ($^\circ\text{C}$) : 120-121 (éthanol)

IR (KBr), cm^{-1} : 3421 (νNH aromatique), 1513(νNO_2), 651 ($\nu\text{C-Br}$)

RMN ^1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-benzyl-N-(2-bromo-4-méthylphényl)-1H-imidazole-5-carboxamide 7

Méthode F1: N-Acylation par un chlorure d'acide

A une solution de 0,37 g (2 mmol) de 2-bromo-4-méthyl-5-aniline dans le dichlorométhane, ajouter 0,5 mL de triéthylamine. Ajouter ensuite goutte à goutte une solution de 0,46 (2.1 mmol) de chlorure d'acide **3**. Agiter à température ambiante pendant 12 h. Verser le mélange réactionnel sur 30 mL d'eau, extraire avec du dichlorométhane, laver la phase organique avec une solution saturée de NaHCO₃. Recristalliser dans l'éthanol.

Rdt : 5%

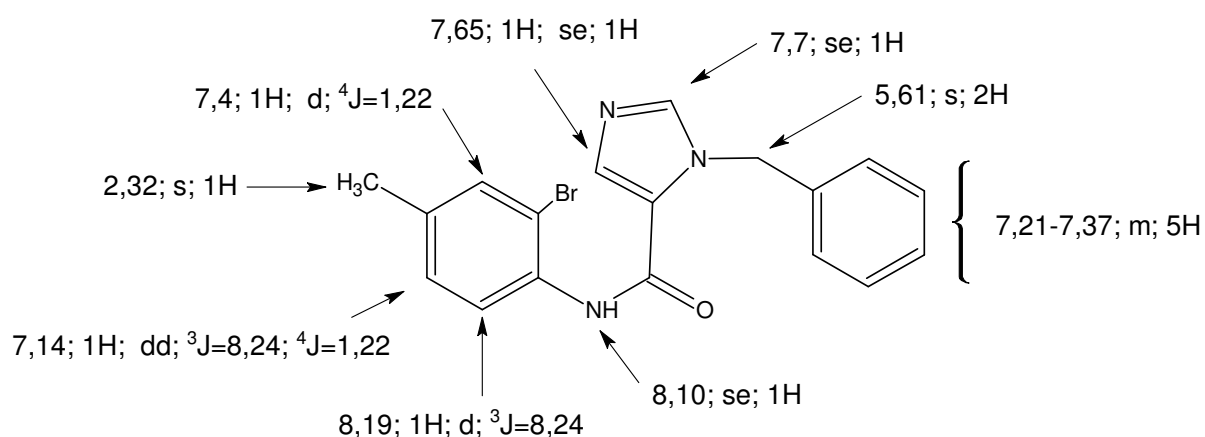
C₁₈H₁₆BrN₃O

PM : 370,255

T_f (°C) : 135-136 (EtOH)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3340 (ν NH), 1690 (ν C=O)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm); multiplicité ; J (Hz) :



1-benzyl-N-(2-bromo-4-méthyl-5-nitrophényl)-1H-imidazol-5-carboxamide **8**

Méthode F1: N-Acylation par un chlorure d'acide

Rdt : 4%

Méthode G: Amidification

Dans 0.64 mL (0,6 g, 8.2 mmol) de DMF à 0°C ajouter 0.83 mL (1,17 g, 5,55 mmol) de DCP , agiter 5 minutes. Ajouter ensuite 15 mL de dichlorométhane et 0,9 g (4,45 mmol) de 1-benzyl-1H-imidazole-5-carboxylique **3**. Agiter pendant 10 minutes puis ajouter 1.5 mL de pyridine et laisser pendant 10 minutes. Additionner enfin 1,2 g (5,19 mmol) de 2-bromo-4-méthyl-5-nitroaniline **6** et laisser réagir à température ambiante pendant 4 heures.

Verser le mélange réactionnel sur 30 mL d'eau, extraire avec du dichlorométhane, laver la phase organique avec une solution de HCl 1N. Recristalliser dans l'éthanol.

Rdt : 70%

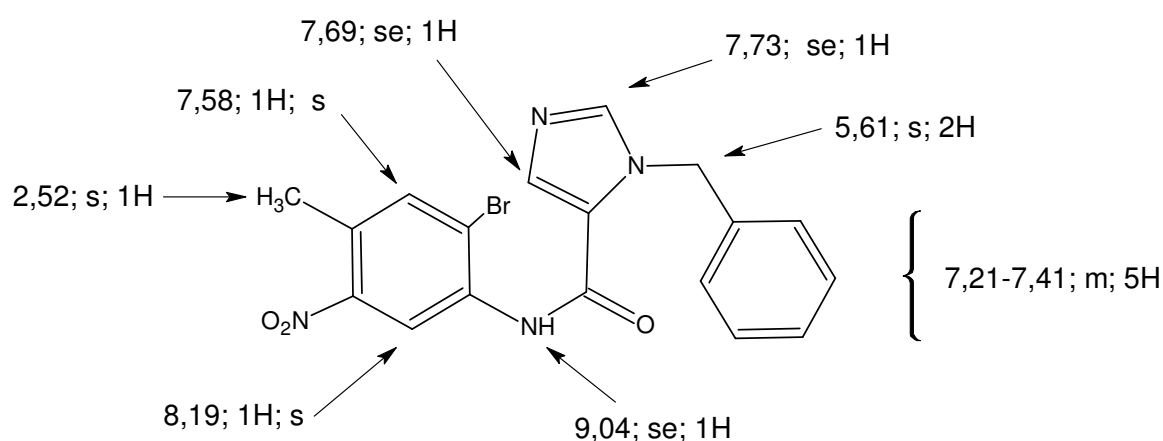
$C_{18}H_{15}BrN_4O_3$

PM : 415,241

T[°]f (°C) : 215-216 (EtOH)

IR (KBr), cm^{-1} : 3340 (ν NH), 1690 (ν C=O), 1530 (ν NO₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz):



3-benzyl-8-méthyl-3,5-dihydro-4H-imidazo[4,5-c]quinoléin-4-one 9

Méthode H1 : Cyclisation palladiée

Dans 20 mL de DMA mettre 0,66g (4,8 mmol) de K_2CO_3 , 0,053g (0,24 mmol) de $Pd(OAc)_2$, 0,125 g (0,48 mmol) de triphénylphosphine et 1g (2,7 mmol) de 1-benzyl-*N*-(2-bromo-4-méthylphényl)-1*H*-imidazol-5-carboxamide **7**. Dégazer le mélange sous vide et le placer sous atmosphère inerte (N_2). Chauffer pendant 24 heures à 170°C (reflux DMA) sous atmosphère inerte. Évaporer à sec, reprendre avec CH_2Cl_2 , laver avec H_2O , sécher sur Na_2SO_4 et évaporer. Purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane puis par l'acétate d'éthyle.

Rdt : 10%

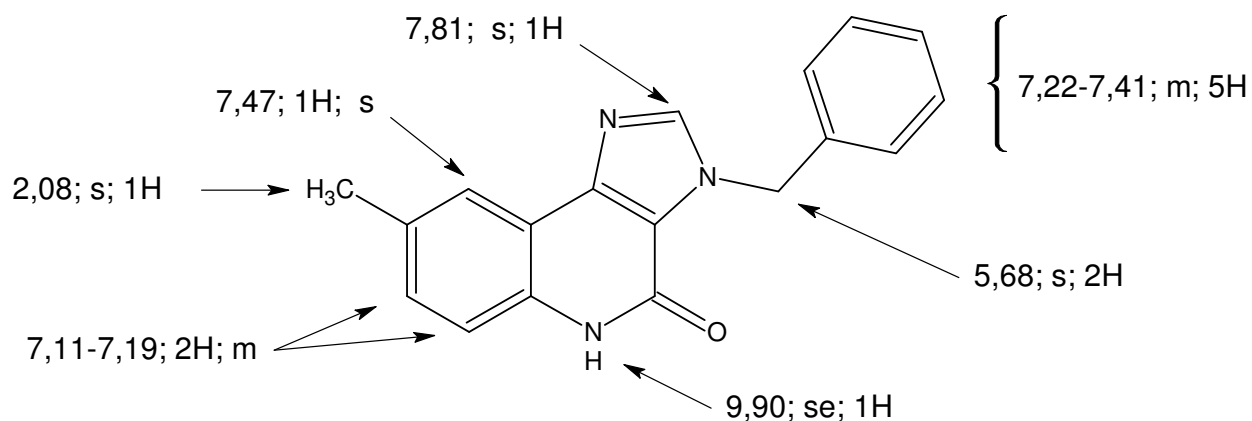
$C_{18}H_{15}N_3O$

PM : 289,331

T°f (°C) : 293-296 (AcOEt)

IR (KBr), cm^{-1} : 3335 (v NH), 1690 (v C=O)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-benzyl-8-méthyl-7-nitro-3,5-dihydro-4H-imidazo[4,5-c]quinoléin-4-one **10**

Méthode H : Cyclisation palladiée

Dans 20 mL de DMA mettre en suspension 0,66 g (4,8 mmol) de K_2CO_3 ; ajouter 0,053g (0,24 mmol) de $Pd(OAc)_2$, 0,125 g (0,48 mmol) de triphénylphosphine et 1g (2,41 mmol) de 1-benzyl-N-(2-bromo-4-méthyl-5-nitrophényl)-1H-imidazole-5-carboxamide **8**. Dégazer le mélange sous vide et le placer sous atmosphère inerte (N_2). Chauffer pendant 24 heures à 170°C (reflux DMA). Évaporer à sec, reprendre avec CH_2Cl_2 , laver avec H_2O , sécher sur Na_2SO_4 et évaporer. Purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane puis par l'acétate d'éthyle.

Rdt : 10%

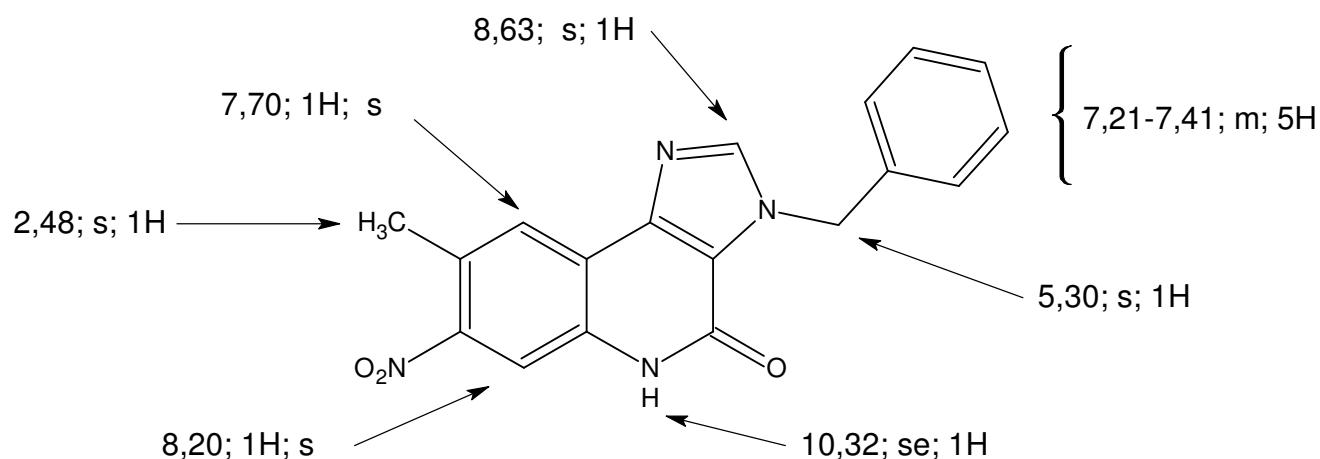
$C_{18}H_{14}N_4O_3$

PM : 334,329

T[°]f (°C) : >300 dec. (AcOEt)

IR (KBr), cm^{-1} : IR (KBr), cm^{-1} : 3340 (v NH), 1690 (v C=O), 1530 (v NO_2)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



5-bromo-4-méthyl-2-nitroaniline 11

Méthode E2 : Nitration “douce”

Dans 25 mL de H_2SO_4 à 0°C ajouter 4 g de 5-bromo-4-méthyleaniline (21,5 mmol), agiter jusqu'à dissolution complète. Après dissolution ajouter 2,5 g de KNO_3 (24,7 mmol, 1.15 équivalents) et agiter à 0°C pendant une heure. Verser le mélange réactionnel sur 100 mL d'eau froide. Filtrer le précipité et recristalliser dans EtOH. Après recristallisation récupérer 3 g de produit.

Rdt : 60%

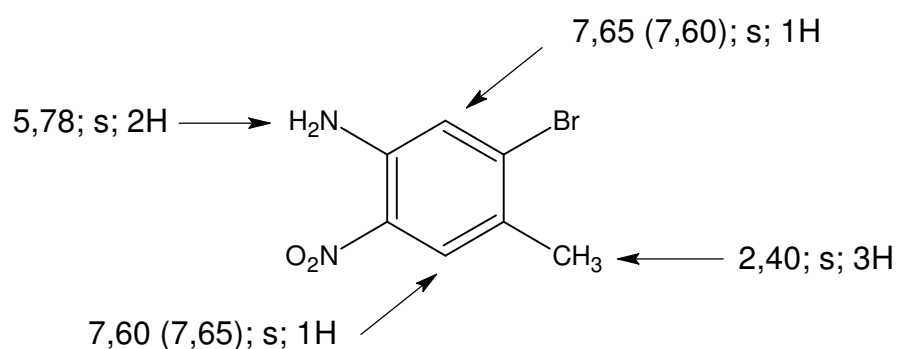
$\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2$

PM : 231,047

T[°]f ($^\circ\text{C}$) : 141-143 (EtOH)

IR (KBr), cm^{-1} : 3410 (νNH aromatique), 1524 (νNO_2), 660 ($\nu\text{C-Br}$)

RMN ^1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



6-méthyl-4-nitro-1,1'-biphényl-3-amine **12**

Méthode I : Couplage palladié de Suzuki

Dans 20 mL d'éthanol dissoudre 0,4g de 5-bromo-4-méthyl-2-nitroaniline **11** (1,73 mmol), 0,22g d'acide benzèneboronique (1,8 mmol) et 1,1g de K_3PO_4 (5,4 mmol, 3 équivalents). Ajouter ensuite 0,03g de DaPCy (3% mol), chauffer à 55°C pendant une heure puis agiter à ta pendant 30 minutes. Évaporer sec, reprendre par du dichlorométhane et purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane. Récupérer 0,34 g de cristaux blancs.

Rdt: 86%

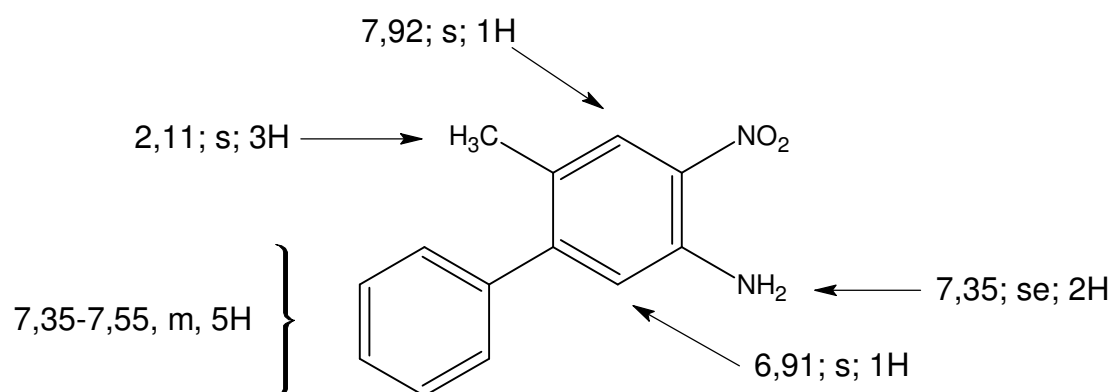
$C_{13}H_{12}N_2O_2$

PM : 228,253

T[°]f (°C): 147-149 (EtOH)

IR (KBr), cm^{-1} : 3400 (ν_{NH}), 1524 (ν_{NO_2}), 783-703 (δ_{CH} aromatique)

RMN 1H (DMSO- d_6): δ (ppm); multiplicité; J (Hz):



N-(6-méthyl-4-nitro-1,1'-biphényl-3-yl)acétamide **13**

Méthode J : *N*-Acylation

Dans 5 mL d'anhydride acétique ajouter 0,2 g de 6-méthyl-4-nitro-1,1'-biphényl-3-amine **12** (0,87 mmol) agiter à température ambiante pendant 12 heures. Évaporer sec et recristalliser dans l'éthanol. Récupérer 0,150 g de cristaux blancs.

Rdt : 63%

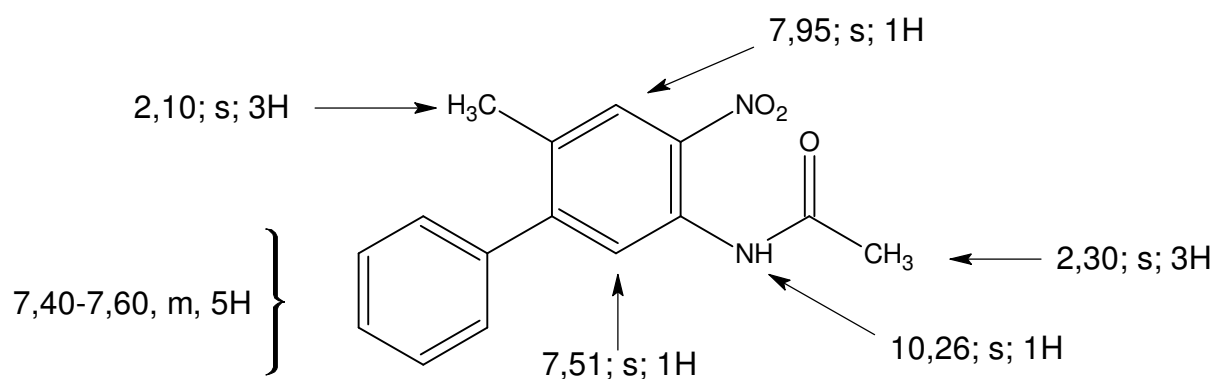
$C_{15}H_{14}N_2O_3$

PM : 270,283

T_f (°C) : 139-140 (H₂O)

IR (KBr), cm^{-1} : 3260 (ν_{NH}), 1653 ($\nu_{C=O}$), 1510 (ν_{NO_2}), 783-703 (δ_{CH} aromatique)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle 14

Méthode K1 : Condensation malonique

Dans 40 mL de DMF sec, ajouter 3 mL de malonate d'éthyle (3,17 g, 24,5 mmol, 4 équivalent) et 0,16 g d'hydrure de sodium (1,1 équivalents) et chauffer à 80°C pendant une heure. Ajouter 1g (6,13 mmol) d'anhydride isoïque et chauffer au reflux pendant une heure. Évaporer sec et reprendre avec du dichlorométhane, laver avec une solution d'HCl 1N puis par une solution saturée de NaCl. Décanter, récupérer la phase organique et sécher sur Na₂SO₄, évaporer le solvant puis recristalliser dans l'éther diisopropylique. Récupérer 0,4 g de cristaux blancs.

Rdt : 28%

Méthode K2 : Condensation malonique

Dans 50 mL de THF anhydre, ajouter 3 mL de malonate d'éthyle (3,17 g, 24,5 mmol, 4 équivalents) et 0,16 g d'hydrure de sodium (1,1 équivalents) et chauffer au reflux pendant une heure. Ajouter ensuite 1 g (6,13 mmol) d'anhydride isoïque et chauffer au reflux pendant une heure. Ajouter 100 mL d'eau, amener à pH neutre et extraire avec de l'acétate d'éthyle. Laver avec une solution d'HCl 1N puis par une solution saturée de NaCl. Evaporer et sécher sur Na₂SO₄ puis recristalliser dans l'éthanol. Récupérer 0,57 g de cristaux blancs. Rdt : 40%

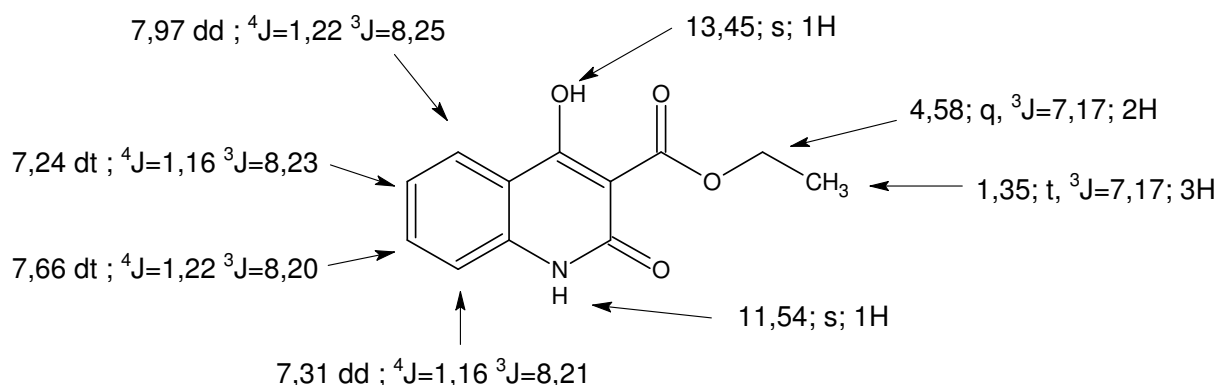
C₁₂H₁₁NO₄

PM : 233,220

T_f (°C) : 104-106 (éther diisopropylique)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3390-3250 (νOH, νNH) ; 1690 (νC=O ester) ; 1650 (νC=O amide)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



6-nitro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle **15**

Méthode E2 : nitration « douce »

Dans 20 mL de dichlorométhane mettre en solution 0,4 g (1,715 mmol) de 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle **14**. Ajouter à 0°C 0,2 g de KNO₃ (1,2 équivalents) dissous dans 10 mL de H₂SO₄, et laisser réagir pendant 1 heure à 0°C. Verser sur 100 mL d'eau froide. Extraire avec du dichlorométhane et laver par une solution de NaCl saturée, puis sécher sur Na₂SO₄. Evaporer le solvant pour récupérer 0,3 g de produit jaune pâle. Rdt : 63%

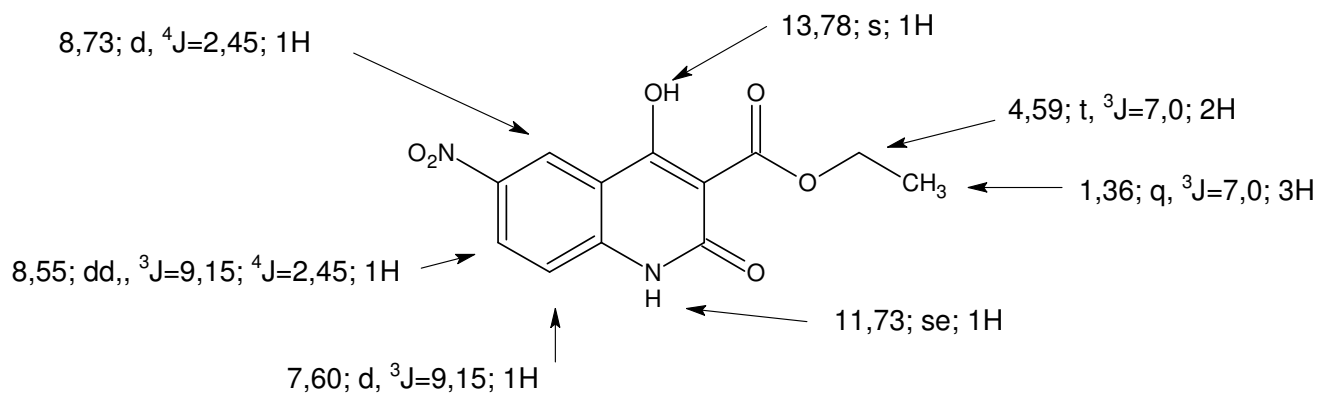
C₁₂H₁₀N₂O₆

PM : 278,218

T_f (°C) : 148-150 (dichlorométhane)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3390-3250 (νOH, νNH); 1690 (νC=O ester); 1650 (νC=O amide), 1535 (νNO₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carbohydrazide **16**

Méthode L1 : Hydrazinolyse

Dans 5 mL d'éthanol dissoudre 0,14 g (0,6 mmol) de 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate d'éthyle **14**, ajouter 0,05 mL (0,05 g, 1 mmol) d'hydrazine monohydraté et 0,5 mL d'eau. Chauffer au reflux pendant 1 heure et laisser refroidir à température ambiante, filtrer le précipité, recristalliser dans l'éthanol. Récupérer 0,12 g de produit blanc.

Rdt : 90%

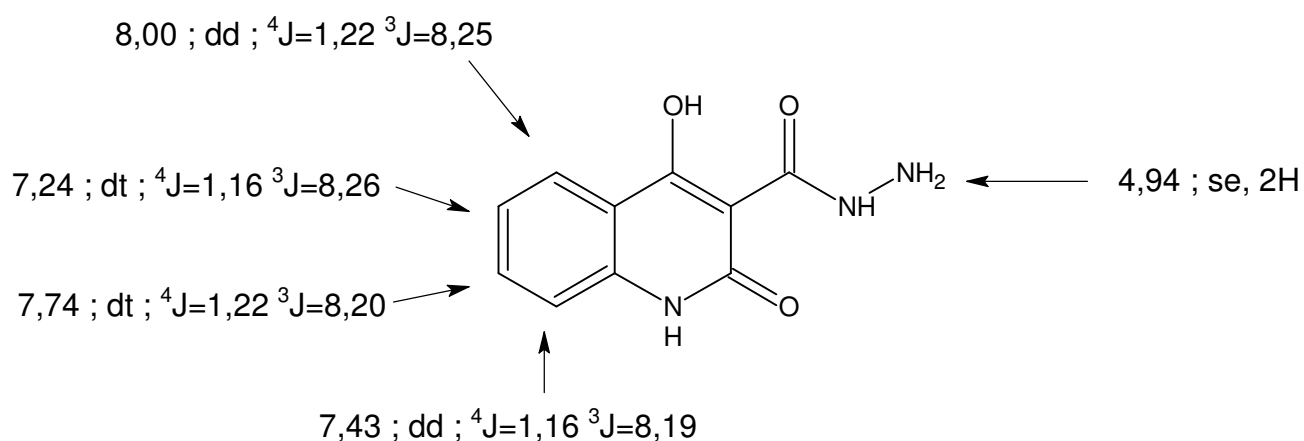
$C_{10}H_9N_3O_3$

PM : 219,197

T°f (°C) : 140-142 (éthanol)

IR (KBr), cm^{-1} : 3390-3250 (ν_{OH} , ν_{NH}); 1660-1650 ($\nu_{C=O}$ amide)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



4-hydroxy-2-oxo-*N'*-méthyl-1,2-dihydroquinoléine-3-carbohydrazide **17**

Méthode L : Hydrazinolyse

Dans 25 mL d'éthanol dissoudre 0,5 g (2,1 mmol) de 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate d'éthyle **14**, ajouter 0,12 mL (0,1 g, 2,2 mmol) de méthylhydrazine et 0,5 mL d'eau. Chauffer au reflux pendant 4 heures et laisser refroidir à température ambiante, filtrer le précipité, laver à l'éthanol froid puis avec de l'éther diisopropylique. Récupérer 0,35 g de produit blanc.

Rdt : 50%

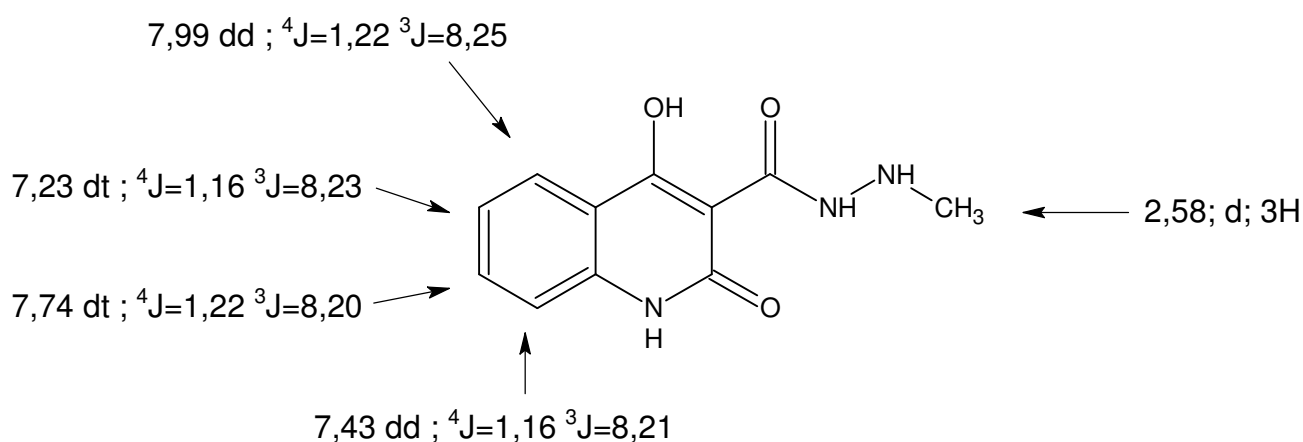
$C_{11}H_{11}N_3O_3$

PM : 233,223

T[°]f (°C): 124-126 (éther diisopropylique)

IR (KBr), cm^{-1} : 3390-3250 (ν_{OH} , ν_{NH}) ; 1660-1650 ($\nu_{C=O}$ amide)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



4-hydroxy-2-oxo-*N'*-phényl-1,2-dihydroquinoléine-3-carbohydrazide **18**

Méthode L : Hydrazinolyse

Dans 25 mL d'éthanol dissoudre 0,5 g de 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle **14**, ajouter 0,5 mL de phénylhydrazine et 0,5 mL d'eau. Chauffer au reflux pendant 4 heures et laisser refroidir à température ambiante, filtrer le précipité, laver à l'éthanol froid. Récupérer 0,46 g de produit jaune.

Rdt : 70%

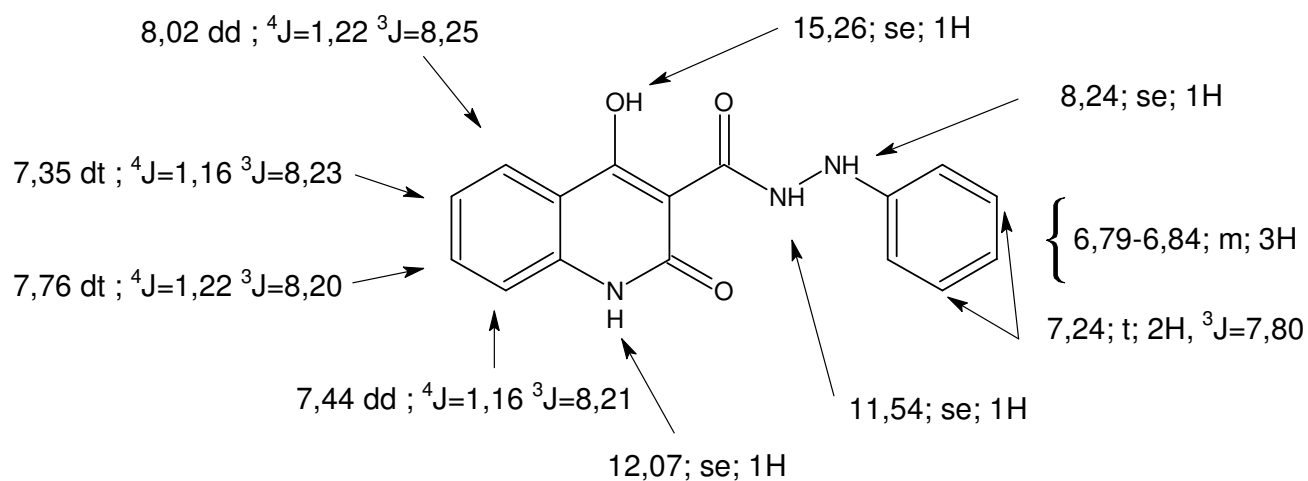
$C_{16}H_{13}N_3O_3$

PM : 295,293

T_f (°C) : 140-142 (éthanol)

IR (KBr) , cm^{-1} : 3390-3250 (ν_{OH} , ν_{NH}) ; 1660-1650 ($\nu_{C=O}$ amide)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



4-hydroxy-6-nitro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carbohydrazine 19

Méthode L : Hydrazinolyse

Dans 25 mL d'éthanol dissoudre 0,2g (0,72 mmol) de 6-nitro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle **15**, ajouter 0,1 mL d'hydrazine. Chauffer au reflux pendant 1 heure et laisser refroidir à température ambiante, ajouter 50 mL d'eau glacée et filtrer le précipité. Laver à l'éthanol froid. Récupérer 0,1 g de produit jaune.

Rdt : 55%

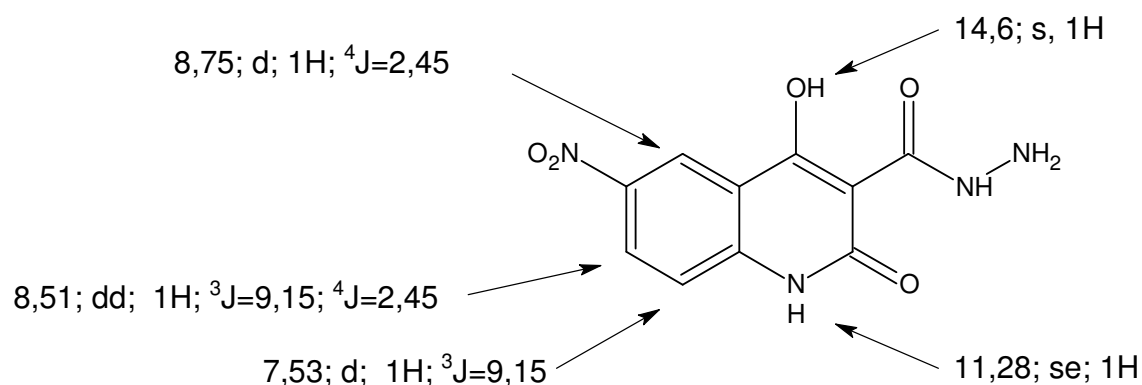
$C_{10}H_8N_4O_5$

PM : 264,194

T[°]f (°C) : >200 dec. (éthanol)

IR (KBr), cm^{-1} : 3390-3250 (ν_{OH} , ν_{NH}); 1660-1650 ($\nu_{C=O}$ amide), 1540 (ν_{NO_2})

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz):



4-hydroxy-6-nitro-2-oxo-*N'*-méthyle-1,2-dihydroquinoléine-3-carbohydrazine 20

Méthode L : Hydrazinolyse

Rdt: 30%

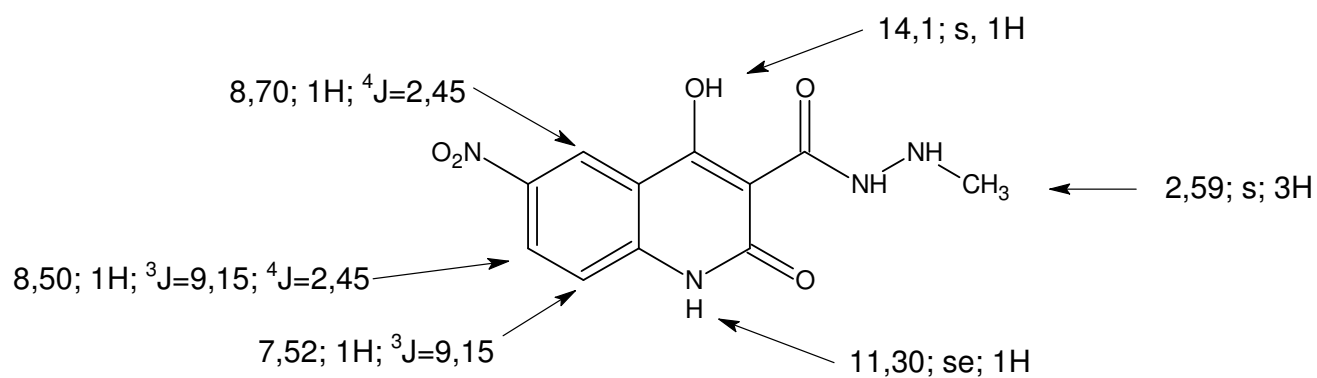
C₁₁H₁₀N₄O₅

PM : 278,221

T°f (°C) : >200 dec. (éthanol)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3390-3250 (νOH, νNH); 1660-1650 (νC=O amide), 1540 (νNO₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



4-hydroxy-6-nitro-2-oxo-*N'*-phényle-1,2-dihydroquinoléine-3-carbohydrazine 21

Méthode L : Hydrazinolyse

Rdt: 41%

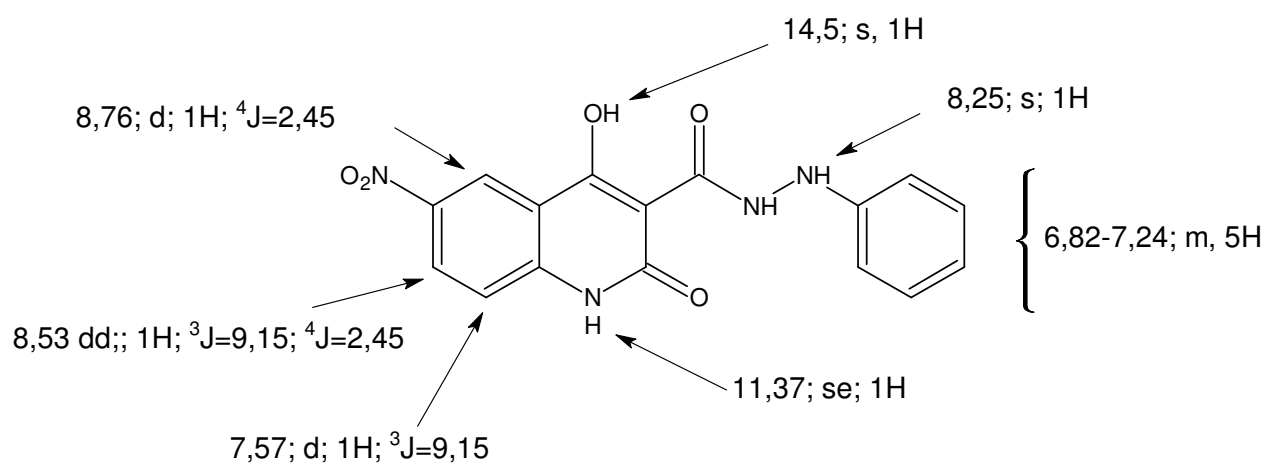
C₁₆H₁₂N₄O₅

PM : 340,290

T°f (°C) : 176-178 (éthanol)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3390-3250 (νOH, νNH); 1660-1650 (νC=O amide), 1540 (νNO₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



4-[[[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle **22**

Méthode M : Tosylation

Dans 10 mL de dichlorométhane, dissoudre 0,5 g (2,14 mmol) de 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle **14** puis ajouter 0,1 mL de triéthylamine et 0,408 g (1 équivalent) de chlorure de tosylo. Agiter pendant 4 heures à température ambiante. Ajouter 20 mL d'eau et extraire avec du dichlorométhane. Laver avec une solution de HCl 1N, sécher la phase organique sur Na₂SO₄, évaporer le solvant et recristalliser dans l'éther diisopropylique.

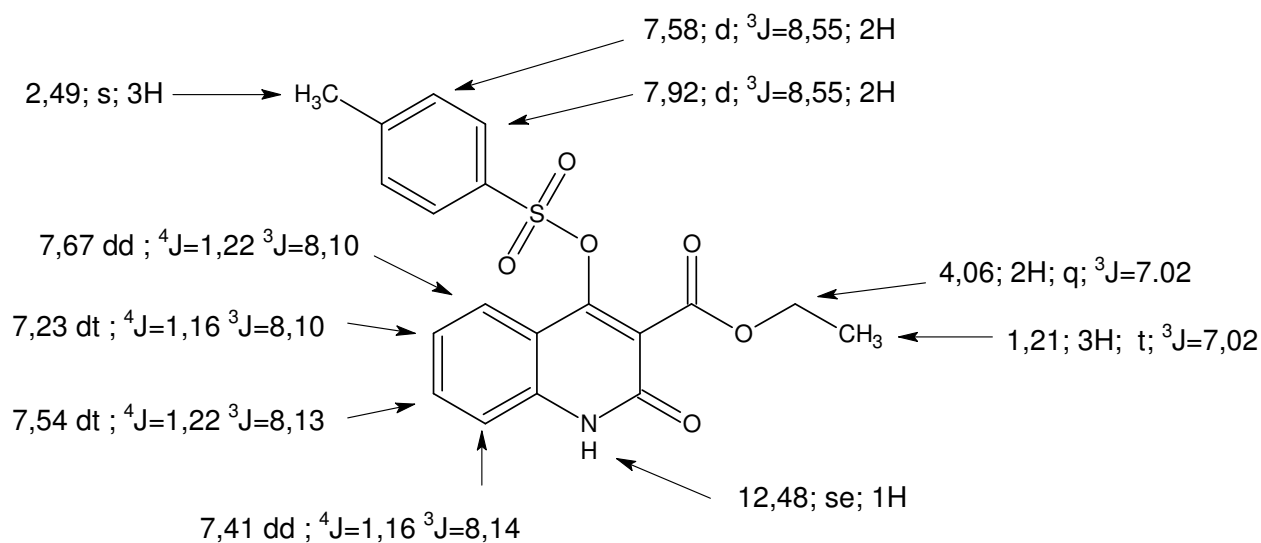
Rdt: 40%

C₁₉H₁₇NO₆S

PM : 387,407

T°f (°C) : 110-112 (éthanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



N,1-dibenzyl-1*H*-imidazole-4-carboxamide 23

Méthode G2 : Amidification

A 0,73 mL (9,39 mmol) de DMF, ajouter à 0°C 0,92 mL (6,18 mmol) de DCP. Agiter 5 minutes. Ajouter 55 mL de dichlorométhane et 1 g (4,94 mmol) d'acide *N*-benzylimidazole-4-carboxylique. Agiter 10 minutes. Ajouter 0,65 mL (5,93 mmol) de benzylamine. Agiter 10 minutes et ajouter 1,47 mL (1,83 mmol) de pyridine. Poursuivre l'agitation pendant 12 heures à TA. Verser dans 100 mL d'eau et extraire par 150 mL de dichlorométhane. Recueillir les phases organiques et les sécher sur Na₂SO₄. Recristalliser dans l'éthanol.

Rdt : 52 %

Méthode F2: *N*-Acylation par un anhydride mixte

Mettre en suspension 0,5 g d'acide *N*-benzylimidazole-4-carboxylique (2,47 mmol) dans 55 mL de dichlorométhane. Ajouter 0,38 mL (2,7 mmol) de Et₃N. Refroidir à 10°C et ajouter 0,26 mL (2,7 mmol) de chloroformiate d'éthyle. Agiter 30 minutes à TA. Ajouter 0,35 mL (3,2 mmol.) de benzylamine. Poursuivre l'agitation pendant 2 heures à TA. Evaporer à sec. Neutraliser par une solution de d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. Extraire le produit avec une solution d'acétate d'éthyle (2×25 mL), laver la phase organique avec de l'eau (1×20 mL). Sécher avec du sulfate de sodium. Filtrer et évaporer le solvant sous pression réduite. Recristalliser dans l'éther diisopropylique ou l'éthanol pour obtenir 0,60 g de poudre blanche.

Rdt: 83%

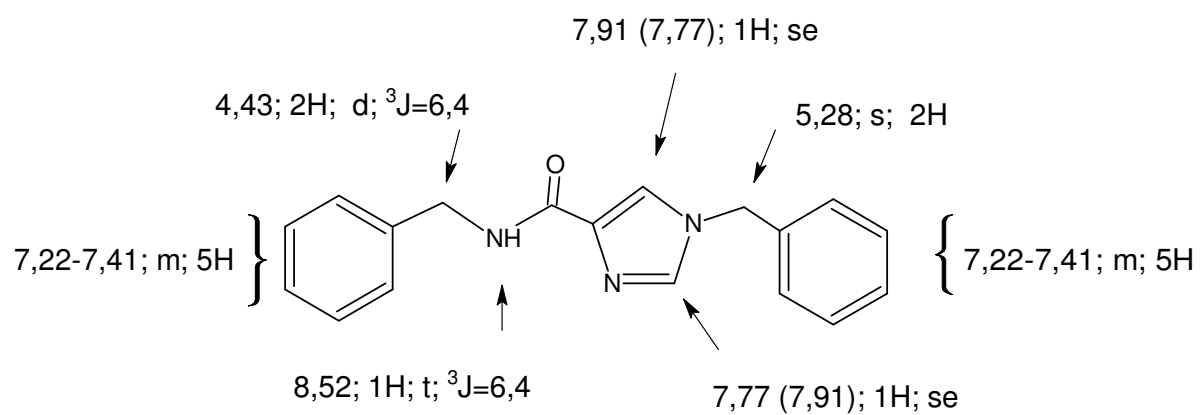
$C_{18}H_{17}N_3O$

PM : 291,37

T[°]f (°C): 163-164 (éthanol)

IR (KBr), cm^{-1} : 3309 (v NH), 3068 (v CH aromatique), 1644 (vC=O), 1568 (vC=C aromatique)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



N-Benzylbenzamide 24

Méthode F2 : N-Acylation par un anhydride mixte

Rdt: 27%

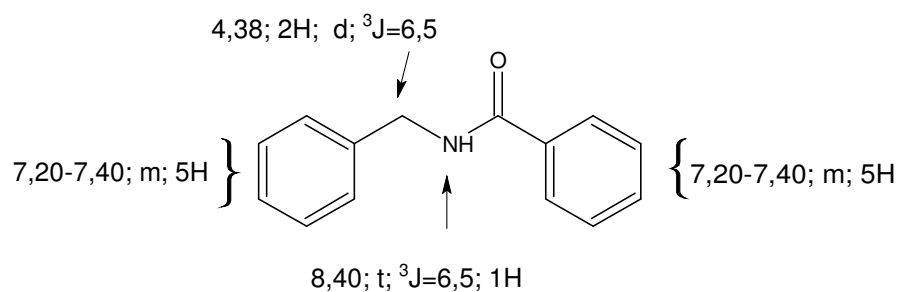
C₁₄H₁₃NO

PM : 211,26

T°f (°C) : 102-104 (éthanol)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3309 (ν NH), 3068 (νCH aromatique), 1568 (νC=C aromatique), 1644 (νC=O)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



N-Benzylisonicotinamide 25

Méthode F2 : N-Acylation par un anhydride mixte

Rdt : 84%

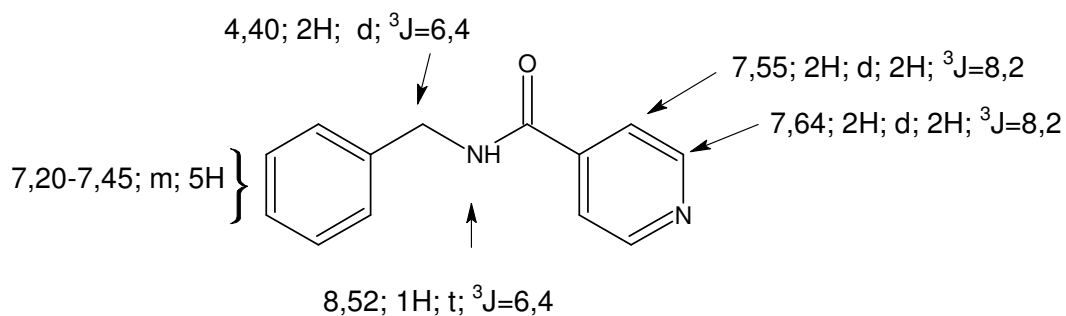
C₁₃H₁₂N₂O

PM : 212,25

T°f (°C) : 79-80 (éthanol)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3312 (ν NH), 3060(νCH aromatique), 1550 (νC=C aromatique), 1630 (νC=O)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



N-Benzylnicotinamide 26

Méthode F2 : N-Acylation par un anhydride mixte

Rdt: 86%

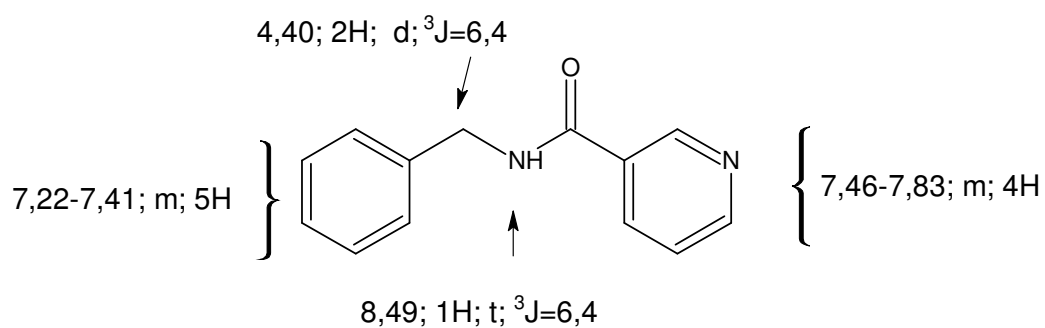
C₁₃H₁₂N₂O

PM : 212,25

T°f (°C) : 88-89 (éthanol)

IR (KBr), cm⁻¹ : 3309 (v NH), 3068 (vCH aromatique), 1568 (vC=C aromatique), 1644 (vC=O)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



N-benzyl-2-furamide 27

Méthode F2 : N-Acylation par un anhydride mixte

Rdt : 71%

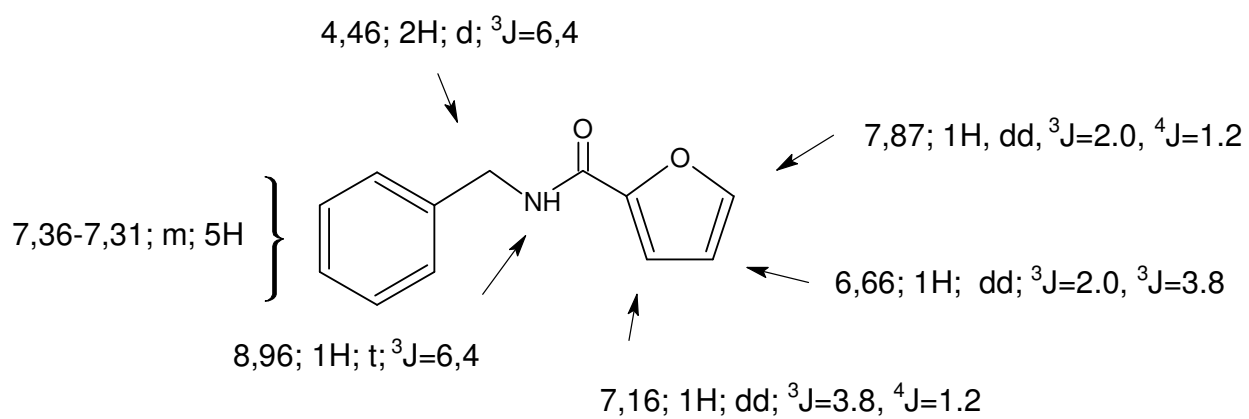
$C_{12}H_{11}NO_2$

PM : 201,22

T°f (°C) : 74-76 (éther diisopropylique)

IR (KBr), cm^{-1} : 3283 (v NH), 3121 (vCH aromatique), 1568 (vC=C aromatique), 1642 (vC=O)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



Acide 2-azidobenzoïque 28

Méthode N1 : Diazotation

Introduire 1,27 g (9,30 mmol) d'acide 2-aminobenzoïque dans 4 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N. Ajouter par petites fractions une solution de nitrite de sodium (11,0 mmol) dans 10 mL d'eau à 0°C. Agiter 10 minutes à 0°C, puis filtrer à froid le précipité formé. A la solution de diazonium ajouter goutte-à-goutte la solution d'azide de sodium (0,91 g, 14,0 mmol) dans 10 mL d'eau. Agiter 2 heures à 0°C puis filtrer, laver avec de l'eau et sécher le précipité formé.

Rdt : 56%

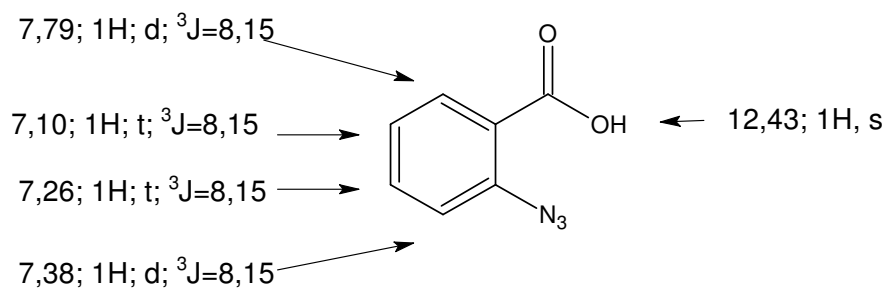
$C_7H_5N_3O_2$

PM : 163,134

T[°]f (°C) : 158-160 (eau)

IR (KBr), cm^{-1} : 2144 (v N_3)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



Acide 2-azido-5-bromobenzoïque **29**

Méthode N1 : Diazotation

Rdt : 89%

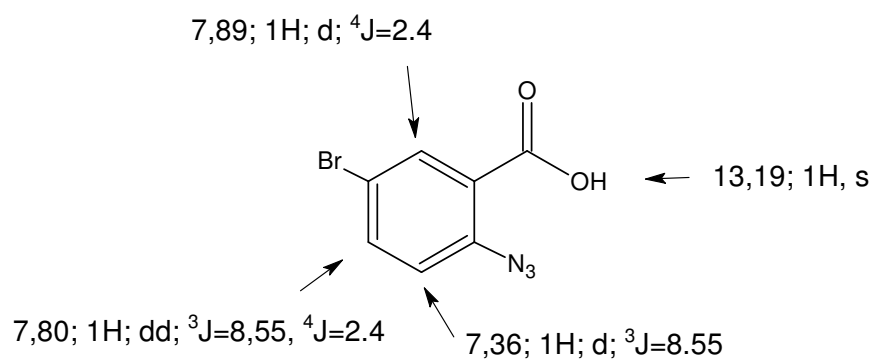
$C_7H_4BrN_3O_2$

PM : 242,03

T°f (°C) : 155,5-157 (eau)

IR (KBr), cm^{-1} : 2144 (νN_3)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



Acide 2-azido-5-iodobenzoïque **30**

Méthode N1 : Diazotation

Rdt : 31%

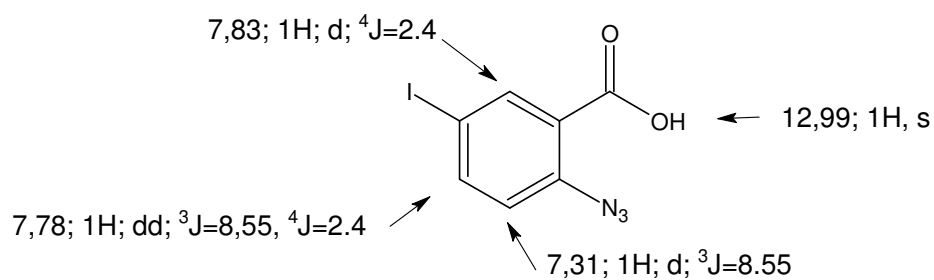
$C_7H_4IN_3O_2$

PM : 289,03

T°f (°C) : 132-134 (eau)

IR (KBr), cm^{-1} : 2144 (νN_3)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



SECONDE PARTIE

Conception « de novo » d'un inhibiteur potentiels de kinases

Introduction

Afin d'améliorer les voies de synthèses et d'augmenter les possibilités de pharmacomodulations en particulier pour les structures quinoléin-4-ones, il a été décidé de poursuivre les travaux selon une nouvelle approche faisant appel à la modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire peut être utilisée comme support pour la définition de la structure et de ses fonctionnalités. Elle permet de réaliser une approche plus rationnelle pour la conception et d'envisager les modulations sur la structure en écartant « d'entrée » les substituants qui pourraient être peu utiles pour l'interaction avec les cibles.

L'objectif fixé est de mettre au point des inhibiteur de kinases, occupant le site de fixation de l'ATP¹⁰² de façon compétitive.

En étudiant la cavité du site actif des kinases par modélisation moléculaire, il ressort certains points qui semblent essentiels à une interaction avec le site actif de la kinase.

Une caractéristique commune de leur mode de fixation implique 2 résidus donneurs-accepteurs de liaisons hydrogènes séparés par un seul résidu. Ainsi, la fixation de l'ATP dans le site actif de CDK2 (**Figure 17, p99**) montre que l'azote N1 de l'ATP accepte une liaison hydrogène du NH d'un résidu hydrophobe (Leu 83) tandis que l'azote N7 donne une liaison hydrogène avec le groupement carbonyle d'un résidu acide (Glu 81). La grande majorité des inhibiteurs de kinases effectue au moins une de ces deux interactions¹⁰³, aspect compréhensible puisque l'affinité d'une molécule est liée à la constante de dissociation du complexe molécule-protéine en regard du complexe ATP-protéine. Par la suite, toute autre interaction avec le reste du site actif ne pourra que renforcer cette affinité.

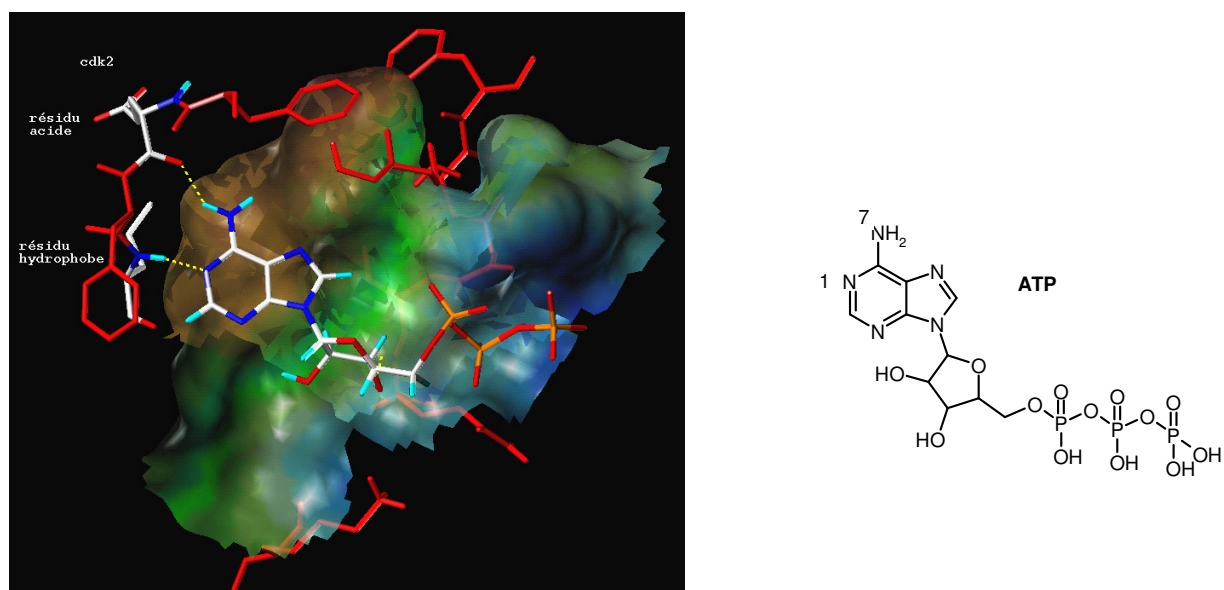


Figure 17 : fixation de l'ATP dans le site de CDK2 (1FIN.pdb ¹⁰⁴).

Il est aisé de comprendre qu'inhiber la fixation de l'ATP se voit mis en difficulté par plusieurs paramètres. En effet, l'ATP intracellulaire est très présent (resynthèse continue) et les kinases, utilisant toutes ce même substrat, ont un site relativement constant. Un candidat médicament doit donc être capable de se fixer correctement à la place de l'ATP en ayant une sélectivité vis-à-vis d'une seule kinase de préférence, même si parfois, inhiber plusieurs cibles aboutit à une synergie quant à l'effet pharmacologique souhaité.

La question de la sélectivité des inhibiteurs de kinases est un enjeu majeur, particulièrement à cause de leur mécanisme d'action le plus répandu (compétition avec l'ATP) qui n'est pas en faveur d'une haute sélectivité. Les caractéristiques essentielles du site de fixation de l'ATP des kinases étant conservées, un même composé peut se fixer de manière similaire sur différentes kinases. Des études cristallographiques réalisées sur plusieurs kinases en complexe avec l'ATP ont ainsi révélé l'existence de régions non occupées par l'ATP et structurellement différentes d'une protéine kinase à une autre. Les acides aminés les composant sont probablement la principale source de différenciation des inhibiteurs ciblant le site de liaison à l'ATP.

Des études cristallographiques réalisées sur plusieurs kinases en complexe avec l'ATP ont ainsi révélé l'existence de régions hydrophobes non occupées par l'ATP lui-même et structurellement différentes d'une protéine à une autre (**Figure 18, p 106**). Les acides aminés responsables de cette structure sont une source de différenciation des inhibiteurs compétitifs de l'ATP^{105, 106, 107}.

Le site actif des kinases possède cinq grandes régions (**Figure 18**), occupées ou non par l'ATP :

- la "hinge region" responsable de la force de l'inhibition¹⁰²: l'ATP s'y fixe *via* deux liaisons hydrogènes,
- la région de fixation du ribose où se situent quelques acides aminés permettant la formation de liaisons hydrogènes,
- la région de fixation des groupements phosphates,
- une poche hydrophobe « spécifique » structurellement différente d'une protéine-kinase à une autre et dont l'existence dépend d'un acide aminé particulier "Gate Keeper" qui permet ou non son accès. Chez CDKs, cette cavité est quasi inexistante du fait d'un acide aminé encombrant (Phe80 chez CDK2),
- la région accessible au solvant, où il serait possible d'obtenir une certaine sélectivité.

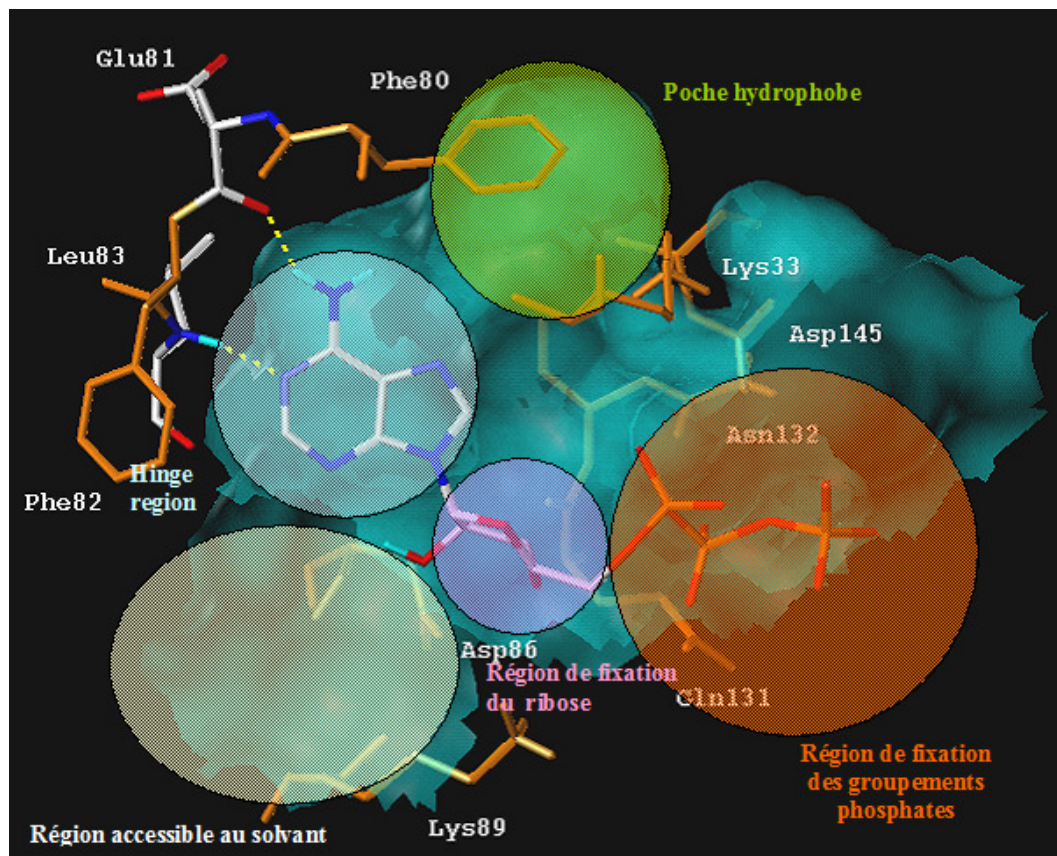


Figure 18 : Protéine CDK2 cristallisée avec l'ATP (code PDB : 1FIN¹⁰⁴)

Ainsi, on imagine aisément que des molécules pouvant interagir avec ces différentes cavités par des liaisons hydrophobes ou par liaison hydrogène en plus de la liaison essentielle avec la « hinge region », seraient potentiellement de bon candidats inhibiteurs de kinases.

Synthèse des 3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-ones

I) Conception de la structure

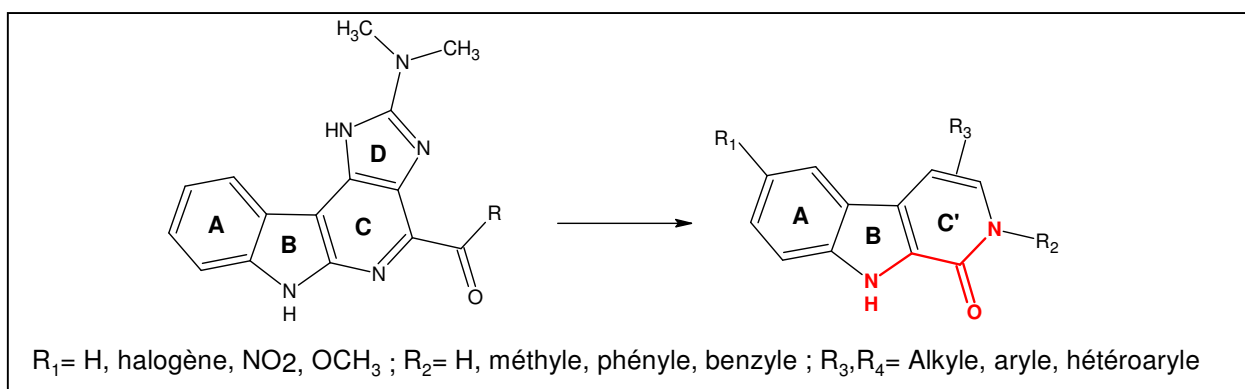
Pour obtenir un modèle cohérent, la structure doit avoir des possibilités de liaison H avec le substrat, avec comme minimum une paire donneur-accepteur (comme pour l'ATP) et ces interactions seraient maximales dans le cas où le substrat posséderait un enchaînement donneur-accepteur-donneur.

De ce fait, et compte tenu des travaux antérieurs nous nous sommes orienté vers une structure plane polyhétérocyclique, inspirée des grossularines pour s'introduire dans le site actif des kinases avec des substituants susceptibles d'en moduler l'encombrement.

Pour porter les substituants, il est nécessaire de trouver un «squelette» commun proche de la structure générale des grossularines, permettant une voie de synthèse courte et présentant des potentialités de pharmacomodulations.

Le motif reprendra l'enchaînement des cycles A, B et C des grossularines, et présentera un enchaînement donneur-accepteur pour mimer les interactions essentielles de l'ATP dans le site actif des kinases. L'enchaînement de type NH-CO-NH semble être le plus susceptible d'interagir avec le site de fixation de l'ATP. La structure ainsi obtenue est apparentée aux β -carbolin-1-ones.

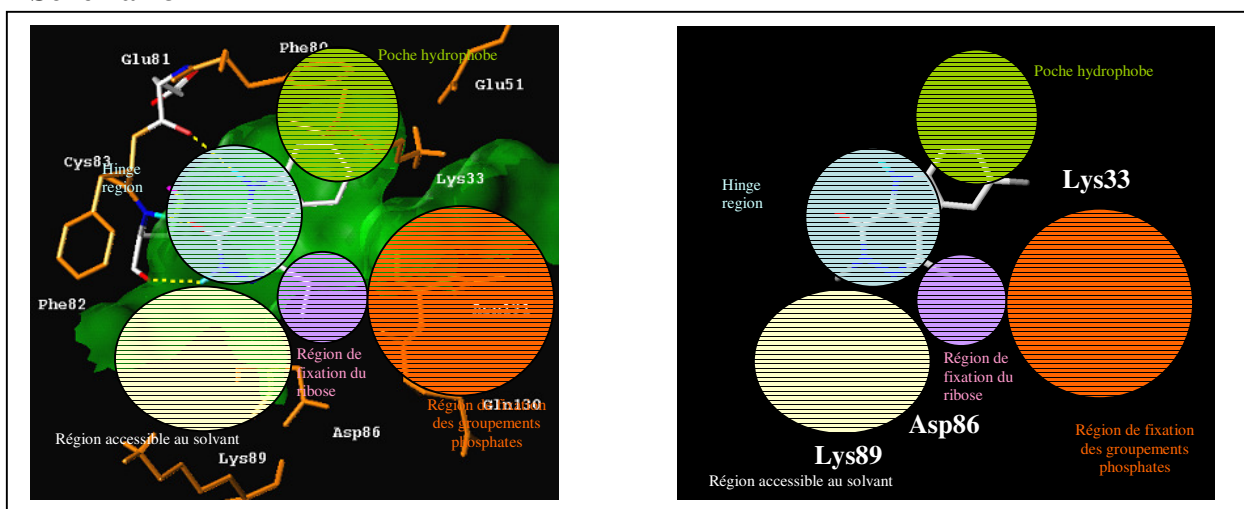
Schéma 47



La structure ainsi définie pourrait occuper le site actif des kinases, et établir les interactions essentielles avec la « hinge region ». Les groupements peu encombrants et hydrophobes (Cl, Br) en R_1 se placeraient dans la poche hydrophobe du site actif, et pourraient en tant qu'accepteur de liaison hydrogène (F, NO_2) interagir avec le résidu ammonium de la lysine.

Les modulations placées en R₂ et R₃, dans la région accessible au solvant et dans la région du ribose, pourraient présenter un plus fort encombrement (alkyle, aryle, hétéroaryle) occupant au mieux le site actif des kinases et des groupements donneurs ou accepteurs (NO₂, NH₂, -O-, -NH-...) de liaisons hydrogène pour créer une éventuelle interaction avec des résidus ammonium de la lysine 89 ou carboxylate de l'aspartate 86 acides aminées spécifiques des cdks (schéma 48).

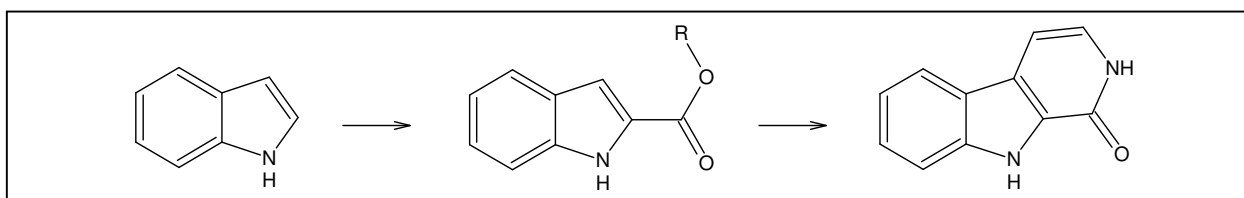
Schéma 48



II) Voies de synthèses

Le motif β -carbolin-1-one sera formés à partir de d'une structure générale indole (cycles A et B) qui sera fonctionnalisé en vue de la formation du cycle C (**Schéma 49**). Ce cycle C devra contenir l'enchaînement NH-CO (lactame) pour former l'alternance donneur-accepteur-donneur souhaitée.

Schéma 49

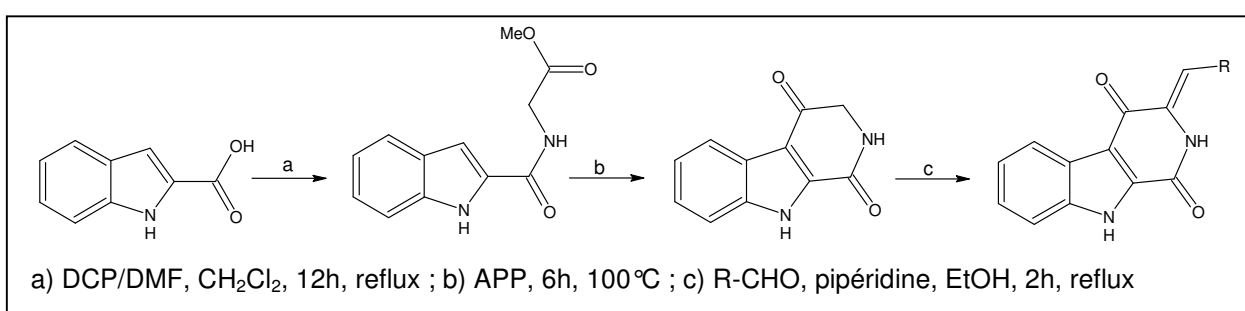


II-1) Par les 2,3-dihydro-1H- β -carboline-1,4(9H)-diones

La synthèse de ces composés a tout d'abord été envisagée à partir de dérivés amidiques de l'acide indole-2-carboxylique par couplage avec des glycinate de méthyle (**Schéma 50**). Ces composés seraient cyclisés en position 3 de l'indole par alkylation intra-moléculaire de type Friedel Craft.

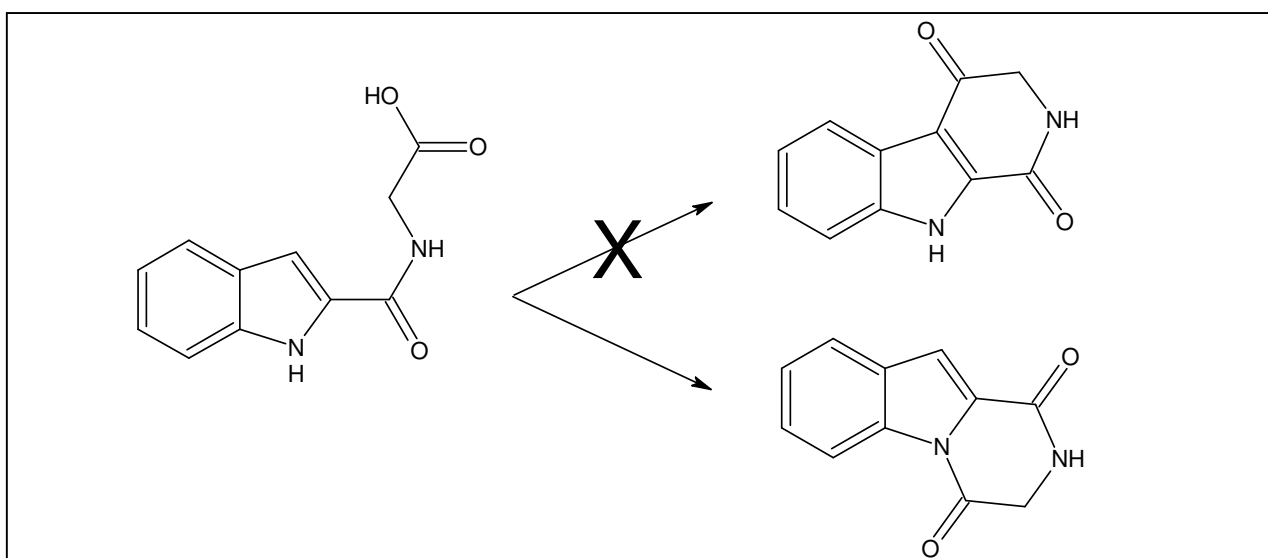
Les fonctionnalisations supplémentaires seraient envisagées par couplage de type Knoevenagel (**schéma 50**).

Schéma 50



Cependant, des travaux de Suzuki¹⁰⁸ en 1996 ont montré qu'en conditions acides (acide polyphosphorique, APP) les seuls composés formés à partir des dérivés de glycine étaient les dérivés *N*-acylés (**Schéma 51**).

Schéma 51



Pour cette voie de synthèse il serait alors nécessaire d'effectuer la protection puis la déprotection de l'azote indolique par un groupement résistant aux conditions acides, pouvant facilement être retiré. La protection par un benzyle pourrait être utilisée, et serait alors retiré par action du chlorure d'ammonium¹⁰⁹.

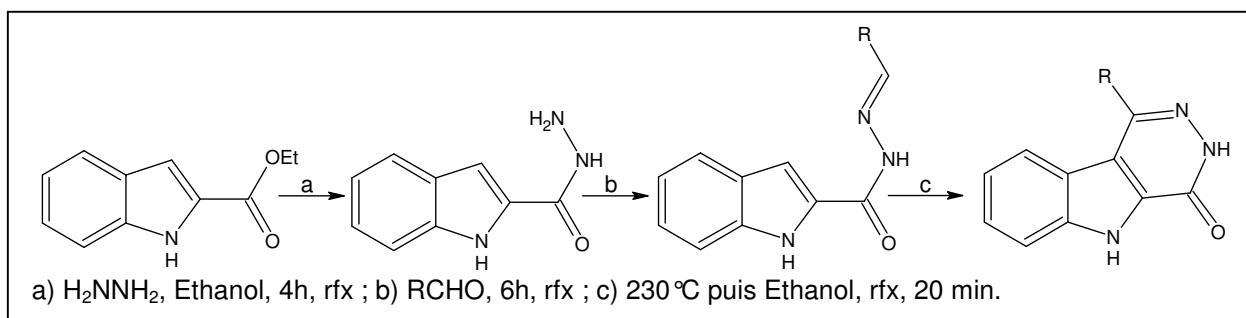
Aussi cette voie de synthèse ne sera pas exploitée et d'autres voies seront préférées.

II-2) Par les 3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-ones

La structure pyridazinoindol-4-one présentant le motif indole carboxamide souhaité a été trouvé dans la littérature¹¹⁰.

La synthèse de différents dérivés a déjà été réalisée par Sarhan à partir de l'acide indole-2-carboxylique en élaborant progressivement le troisième cycle (**Schéma 52**).

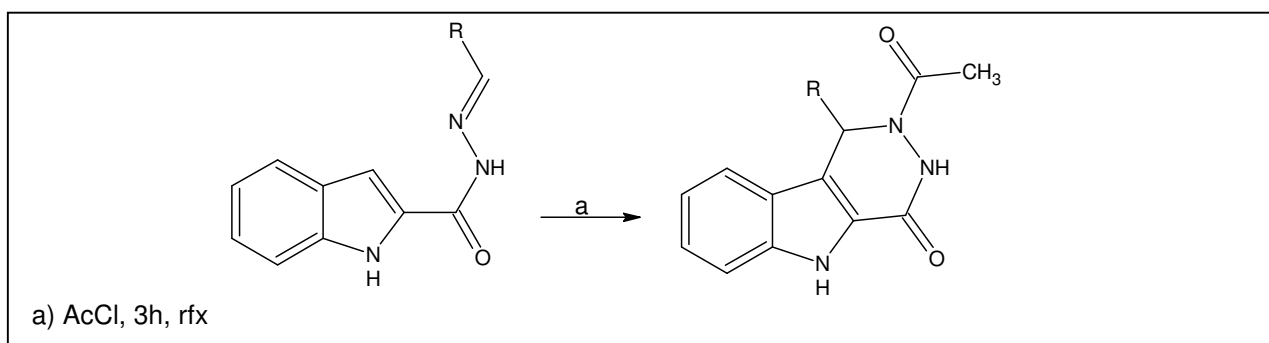
Schéma 52



L'indole-2-carboxylate d'éthyle est mis en réaction avec du monohydrate d'hydrazine pour donner l'hydrazide. Cet hydrazide est ensuite condensé avec des aldéhydes aromatiques pour donner différentes hydrazones qui seront ensuite cyclisées dans l'éthanol au reflux.

Une autre méthode de cyclisation par le chlorure d'acétyle a été décrite pour donner des indolopyridazines acylées (**Schéma 53**).

Schéma 53



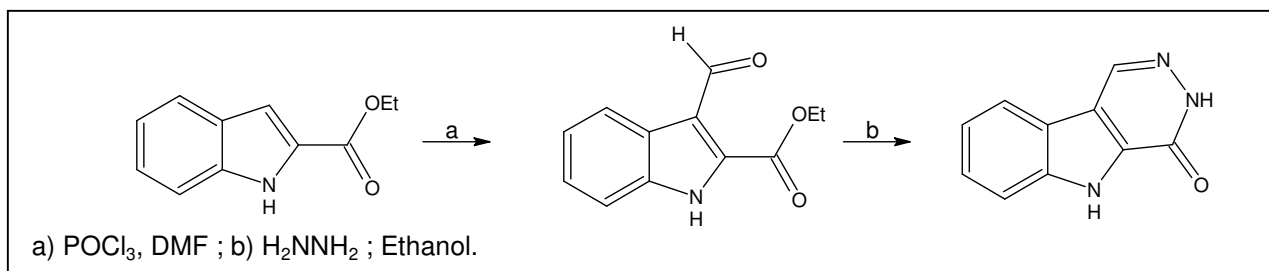
La cyclisation sur les composés les plus simples a pu être réalisée thermiquement pour le dérivé du formaldéhyde, et par activation avec le chlorure d'acétylène pour les dérivés de l'acétaldéhyde.

Bien que permettant l'obtention du motif pyridazinoindol-4-one ces méthodes ne sont pas exploitables (température, acétylation) pour une grande variété de fonctions chimiques. Une autre voie de synthèse par addition (formylation, acylation) dans un premier temps sur l'indole sera préférée.

II-3) Par les indoles-2,3-dicarbonylés

Aussi la 3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one peut être synthétisé à partir d'indole-2-carboxylate d'éthyle par formylation de Vilsmeier-Haak. Le composé dicarbonylé obtenu est cyclisé par action de l'hydrazine à température ambiante (**Schéma 54**).

Schéma 54



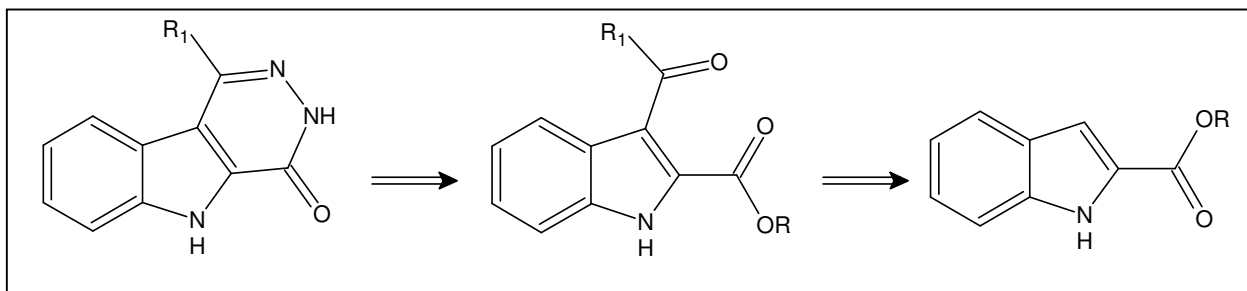
Ces composés, bien que d'accès rapide, n'ouvrent pas de grandes possibilités de modulations et une nouvelle méthode de synthèse est développée en vue d'obtenir rapidement et efficacement les différentes pyridazinoindol-4-ones.

Cette nouvelle méthode de synthèse comporte deux étapes clefs pour former le motif commun à tous les dérivés qui seront synthétisés (**Schéma 55, p106**).

- Une alkylation de type Friedel-Craft sur l'indole-2-carboxylé pour obtenir un indole dicarbonylé en 2 et 3.

- Une addition d'hydrazine pour former le cycle pyridazin-4-one.

Schéma 55



Cette structure apporte le double intérêt d'être rapidement accessible et la possibilité d'introduire une grande variété de groupements chimiques par la réaction de Friedel-Craft.

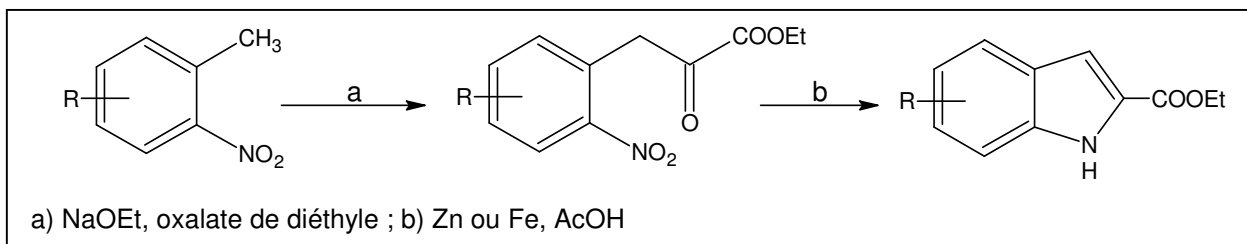
II) Aperçu bibliographique

II-1) Synthèses d'indoles

II-1-1) Synthèse de Reissert¹¹¹

Dans la synthèse de Reissert, les produits de départ sont des dérivés *o*-nitrotoluènes (**Schéma 56**).

Schéma 56



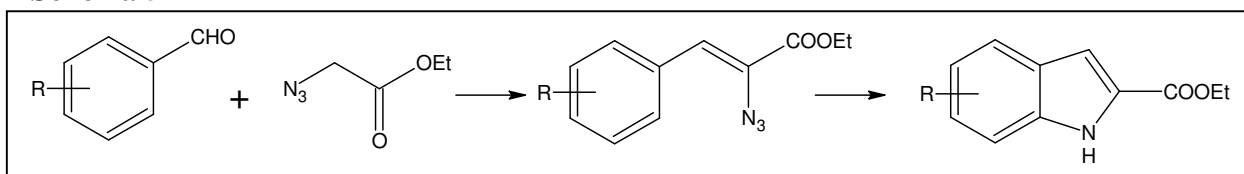
Après déprotonation par l'éthanoate de sodium, l'anion réagit sur l'oxalate de diéthyle pour donner l'*o*-nitrophénylpyruvate d'éthyle. Ce dernier par cyclisation réductrice permet d'accéder à des indole-2-carboxylates d'éthyle.

II-1-2) Synthèse de Hemetsberger¹¹²

La synthèse de Hemetsberger fait intervenir des α -azidocinnamates qui par thermolyse fournissent des indole-2-carboxylates d'éthyle. Les α -azidocinnamates sont obtenus par

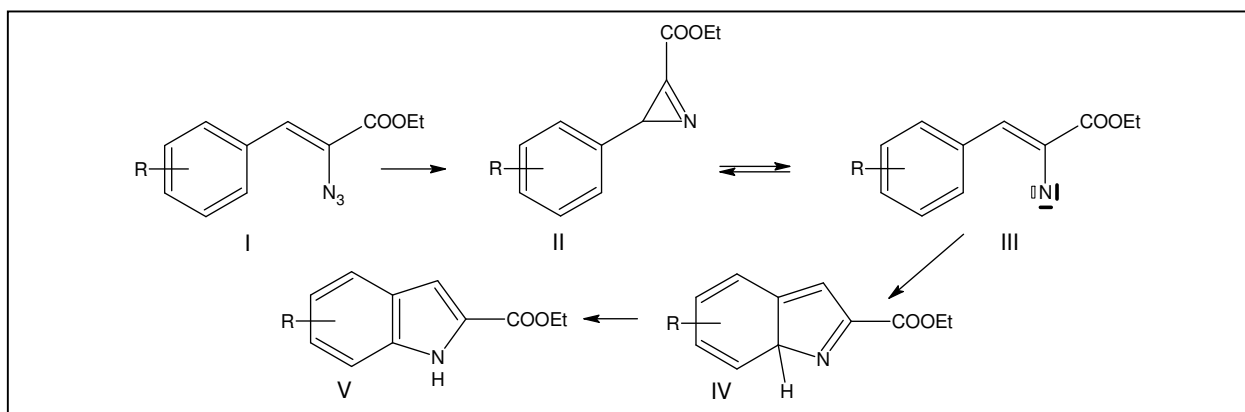
condensation en milieu basique d'un benzaldéhyde avec l'azidoacétate d'éthyle (**schéma 57**).

Schéma 57



Le mécanisme proposé (**Schéma 58**) comprend la décomposition en une azirine **II**, en équilibre avec un vinylnitrène **III**. Cette dernière forme, présente à plus haute température, s'additionne sur le noyau benzénique. L'aromatisation du produit **IV** s'effectue par réarrangement sigmatropique [1,5] d'un atome d'hydrogène :

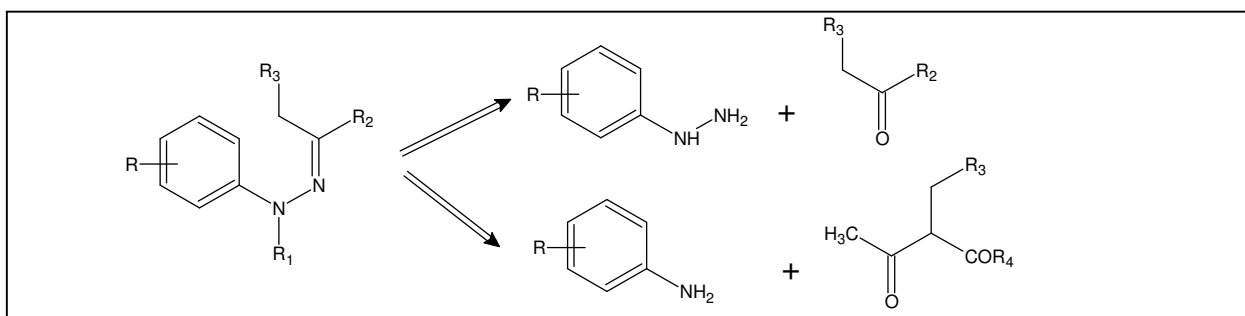
Schéma 58



II-1-3) Synthèse de Fisher^{113, 114, 115, 116}

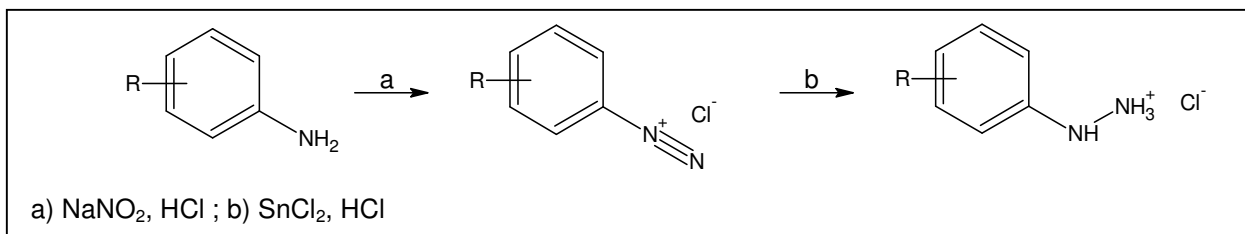
La synthèse de Fischer est la plus utilisée de toutes les synthèses d'indoles. Elle est basée sur la cyclisation d'arylhydrazones en présence d'un catalyseur acide. Ces arylhydrazones peuvent être synthétisées de deux manières (**Schéma 59, p108**).

Schéma 59



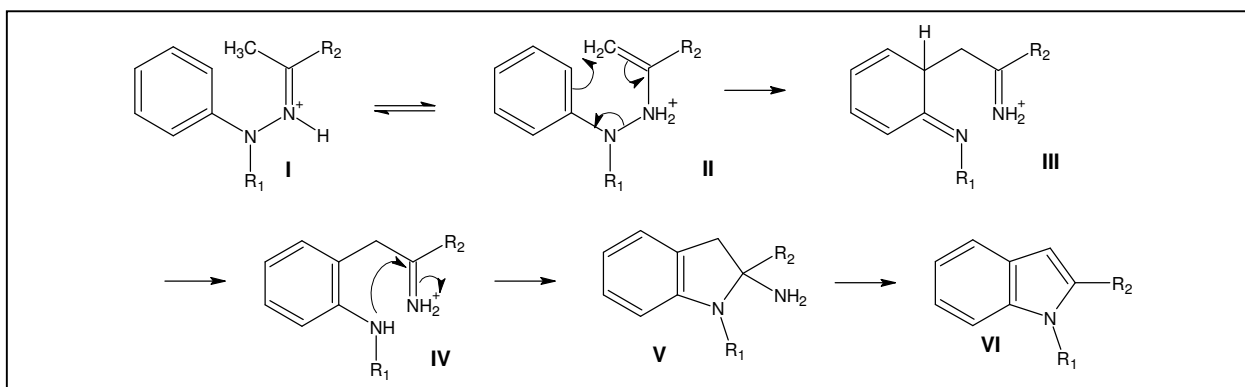
La première voie nécessite de partir de dérivés d'aniline dont le sel de diazonium est réduit en hydrazine puis condensé sur une cétone¹¹⁰ (**Schéma 60**). Cette voie est plus particulièrement utilisée pour la synthèses d'acides indole-2-carboxyliques (R₁=R₃=H, R₂=COOEt).

Schéma 60



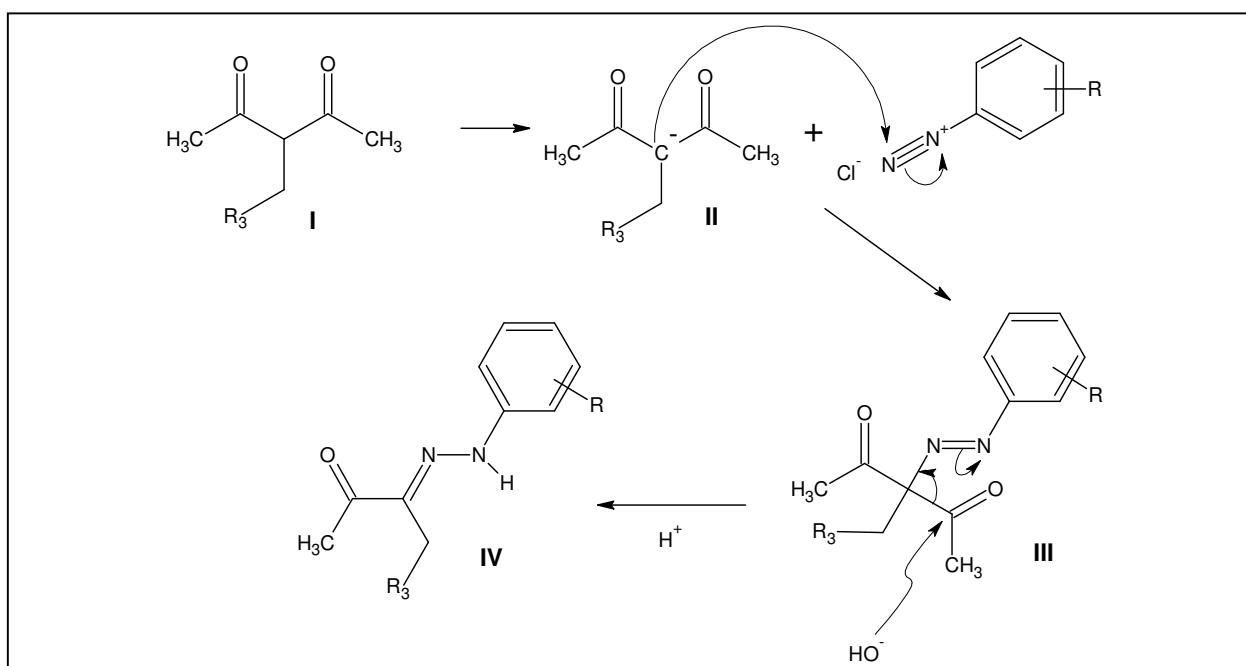
En milieu acide fort (acide polyphosphorique, acide para-toluènesulfonique dans le benzène ou le toluène, mélange à 10 % d'anhydride phosphorique dans l'acide méthanesulfonique, résine échangeuse de cations Amberlyst-15), la réaction passe par un intermédiaire doublement protoné **II**. Dans ce mécanisme (**Schéma 61**), la formation de l'ènehydrazine **III** devient l'étape lente du mécanisme. Aussi le produit **VIII** de la réaction est issu de l'ènehydrazine formée sous contrôle cinétique.

Schéma 61



La deuxième voie correspond à la réaction de Japp-Klingemann¹¹⁶ (**Schéma 62**) qui peut être appliquée aux β -cétoesters, β -cétoacides et β -cétoamides. En effet, la présence dans ces composés d'un atome d'hydrogène acide permet d'accéder facilement à l'énolate correspondant. Aussi, en faisant réagir ces énolates **II** sur le sel de diazonium de l'aniline choisie, on aboutit à l'azodérivé **III** instable qui, par élimination d'un groupement acyle ou par décarboxylation puis protonation, se transforme en hydrazone **IV**.

Schéma 62



Lorsque les groupements acyle et carboxyle sont tous les deux présents, le groupe partant peut être déterminé d'après l'ordre de priorité suivant : $-\text{COMe} > -\text{COOH} > -\text{COPh}$ ¹¹³.

Souvent, il n'est pas nécessaire d'isoler ces arylhydrazones, et la cyclisation peut être effectuée immédiatement¹¹².

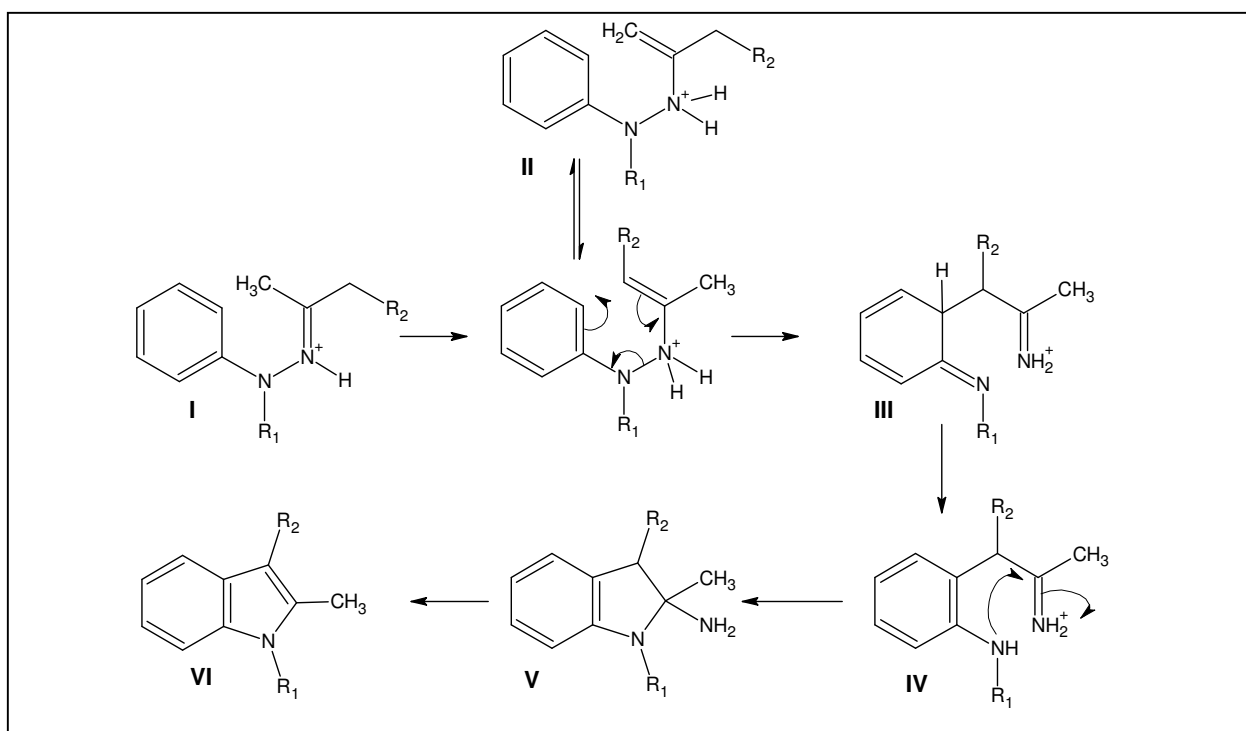
Pour effectuer cette cyclisation, on peut utiliser différents catalyseurs acides. Soit protiques tels que l'acide chlorhydrique^{112,114}, l'acide sulfurique dans des solutions aqueuses, dans l'alcool ou dans l'acide acétique ou l'acide *para*-toluènesulfonique dans le benzène¹¹². Soit de type acides de Lewis, tels que ZnCl_2 , FeCl_3 , AlCl_3 , CoCl_2 ou NiCl_2 , le plus efficace restant ZnCl_2 ¹¹⁵.

Plusieurs questions de régiosélectivité peuvent se poser lors de la cyclisation. Ainsi, si deux positions sont énolisables, deux produits sont susceptibles de se former. Or Hughes et Zhao^{118, 119} ont mis en évidence deux mécanismes de réaction en fonction de l'acidité du milieu.

Ainsi, en présence d'un acide faible (acide acétique) ou d'une solution diluée d'acide fort (acide chlorhydrique ou acide sulfurique) dans l'éthanol, le mécanisme (**Schéma 63**) comporte, dans un premier temps, une protonation de l'azote de l'imine dans la fonction hydrazone **I**.

Ensuite, par tautométrie, on accède aux ènehydrazines **II**. Un réarrangement sigmatropique [3,3] intervient alors avant que le produit **III** ne se réaromatise par prototropie. L'amine obtenue attaque alors l'imine protonée **IV** pour donner la 2-aminoindoline **V**. Le cycle pyrrolidinique de cette dernière s'aromatise alors en perdant une molécule d'ammoniac, aboutissant au composé indolique **VI**. Des études cinétiques et des données spectroscopiques ainsi que l'isolement des intermédiaires, ont permis de corroborer ce mécanisme. Il a été déterminé que l'étape lente de ce mécanisme est le réarrangement sigmatropique [3,3]. Ainsi la formation de l'ènehydrazine **II** est sous contrôle thermodynamique, et c'est donc l'ènehydrazine la plus substituée, donc la plus stable, qui se forme.

Schéma 63



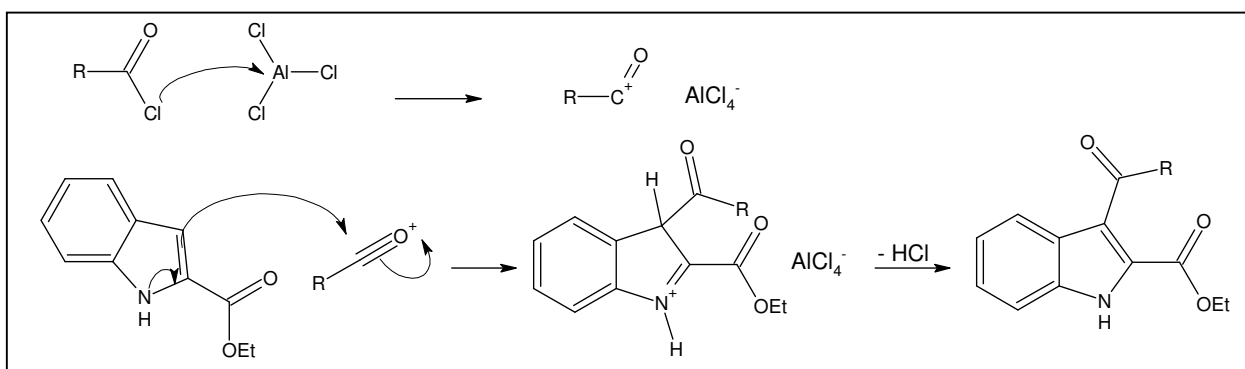
II-2) Acylation sur les indoles

L'acylation de l'indol-2-carboxylate d'éthyle a déjà été décrite par Murakami en 1988 ; la régio-selectivité de l'alkylation a déjà été discutée et les conditions d'obtention des indoles alkylés en 3 ont été décrites¹²⁰. Ainsi il a été montré que l'alkylation en 3 est majoritaire et augmente avec la faiblesse de l'acide utilisé.

Cette dernière est fonction de l'acide de Lewis utilisé mais aussi de la force de l'acide dont le composé acylé est le dérivé. Toutefois la substitution majoritaire reste dans tous les cas la position 3.

Un chlorure d'acide (ou anhydride d'acide) est mis en réaction avec un acide de Lewis pour l'activer sous forme d'un cation oxonium, qui sera attaqué par l'indole pour former l'ion 3-acyl-2-(éthoxycarbonyl)-3*H*-indolium lequel donnera l'indole dicarboxylé (**Schéma 64**).

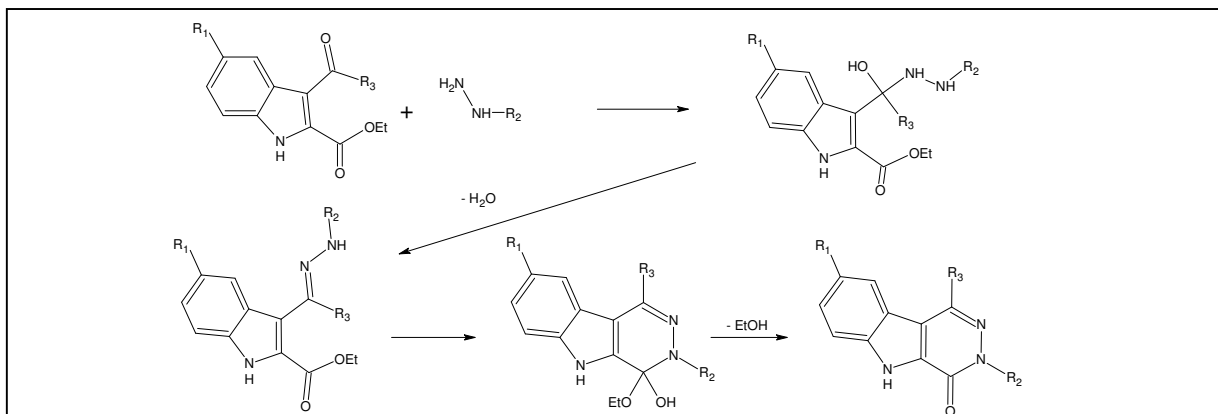
Schéma 64



II-3) Cyclisation par les hydrazines

L'addition d'hydrazine sur les composés 1,4-dicarboxylés permet l'obtention rapide d'un cycle pyridazinique. Cette addition s'effectuera préférentiellement sur une fonction cétone (ou aldéhyde) par rapport à une fonction acide, amide ou ester. L'hydrazone ainsi formée réagira avec la seconde fonction carbonyle pour former un cycle stable pyridazine (**Schéma 65**).

Schéma 65

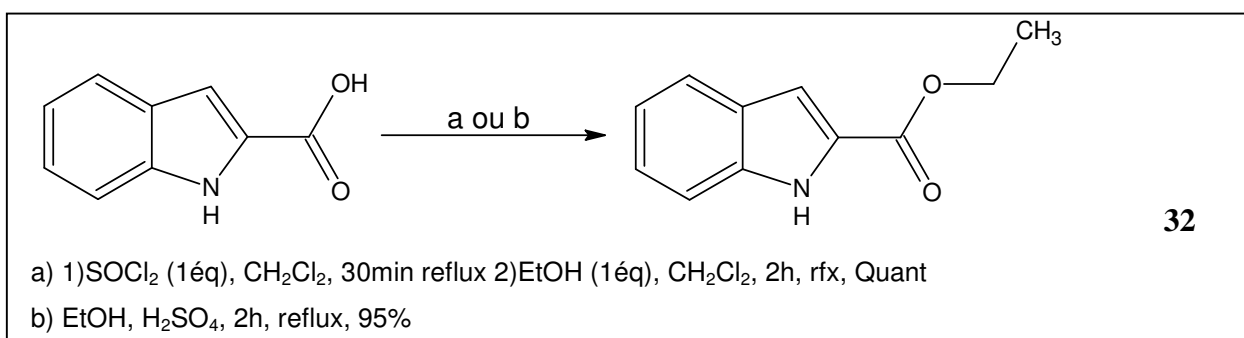


III) Travaux Réalisés

III-1) Modulations par la réaction de Friedel-Craft

La synthèse de cette première série de composés s'est réalisée à partir de l'acide indol-2-carboxylique commercial qui est estérifié par l'éthanol. Cette estérification peut être effectuée après activation de l'acide sous forme de chlorure d'acide ; le produit **32** est alors récupéré après addition d'eau, extraction au dichlorométhane et lavage de la phase organique. Cette esterification peut également être réalisée dans l'éthanol en excès par catalyse acide, où l'ester **36** est récupéré pur par précipitation après ajout d'eau (**Schéma 66**).

Schéma 66



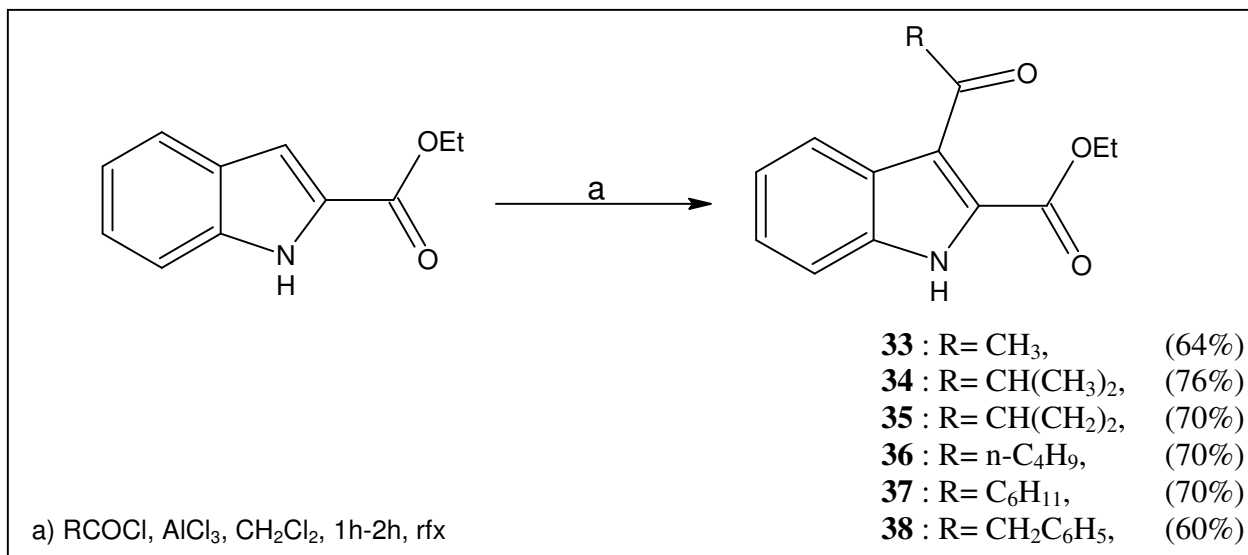
Malgré un rendement non quantitatif pour la méthode par excès d'éthanol, c'est la méthode qui sera la plus utilisée du fait d'un traitement simple ne nécessitant pas de purification particulière.

Les différentes alkylations de Friedel et Craft ont été réalisées dans le dichlorométhane en présence d' AlCl_3 . L'utilisation d'autres acides de Lewis comme SnCl_4 a été expérimenté, cependant sans gain particulier en terme de rendement ou de régiosélectivité, et ces méthodes n'ont pas été retenues. Aussi la réaction a été menée dans d'autres solvants pour la réaction a été tentée mais le dichlorométhane reste le meilleur solvant du point de vue de la simplicité et permet d'obtenir facilement et rapidement les différents produits dicarbonylés. Les chlorures d'acide utilisés sont les produits commerciaux.

L'indole-2-carboxylate d'éthyle **32** est mis en solution dans du dichlorométhane. Il est alors ajouté un à quatre équivalents de chlorure d'aluminium puis les différents chlorures d'acides. Après une à deux heures de réaction les différents produits sont récupérés.

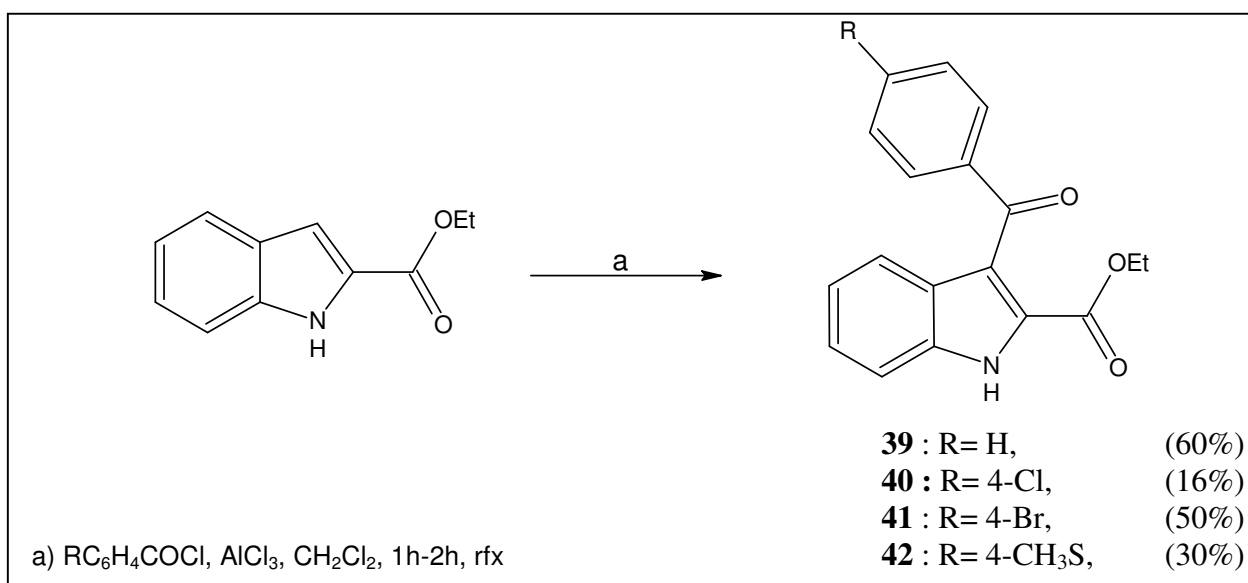
Les différents rendements après purification pour les dérivés en série alkyle varient autour de 70% (**Schéma 67**).

Schéma 67



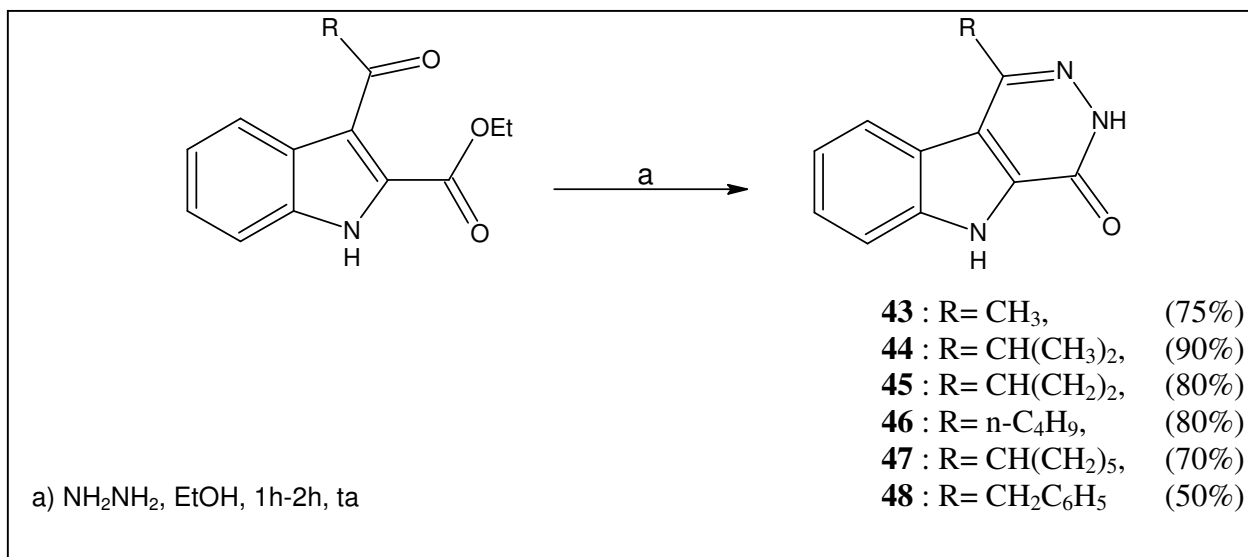
Des alkylations ont été réalisées à partir des chlorures de benzoyle diversément substitués en *para* par des fonctions halogènes ou méthanthio qui pourrait être oxydé pour donner un sulfoxyde potentiellement accepteur de liaisons hydrogènes. Les rendements après purification, des acylations varient de 30 à 60%. (**Schéma 68**).

Schéma 68



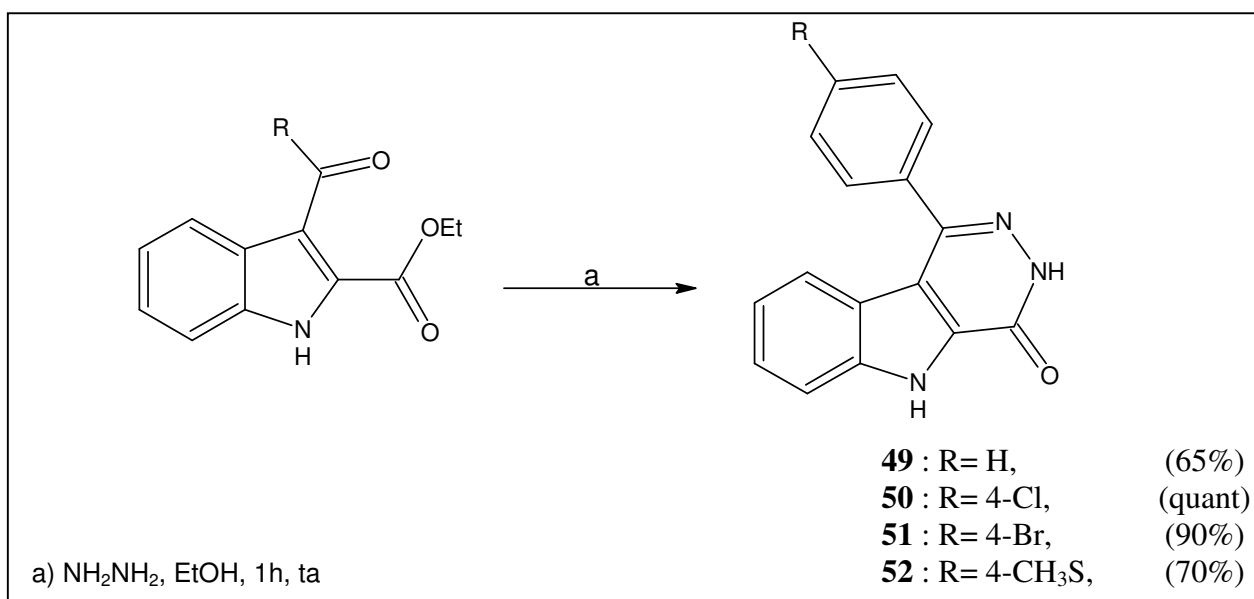
La fermeture du troisième cycle par addition d'hydrazine se réalise dans l'éthanol à température ambiante. Les différents produits dicarbonylés sont mis en solution dans l'éthanol ; cinq équivalents d'hydrazine sont ajoutés et le mélange agité jusqu'à précipitation. Le produit cyclisé est récupéré par filtration, avec des rendements variant de 70 à 90% (**Schéma 69**).

Schéma 69



Pour la synthèse des dérivés aromatiques, seulement deux équivalents d'hydrazine ont été utilisés (**Schéma 70**), et les temps de réaction n'excèdent pas 1h, montrant une plus grande réactivité des composés dicarbonylés aromatiques.

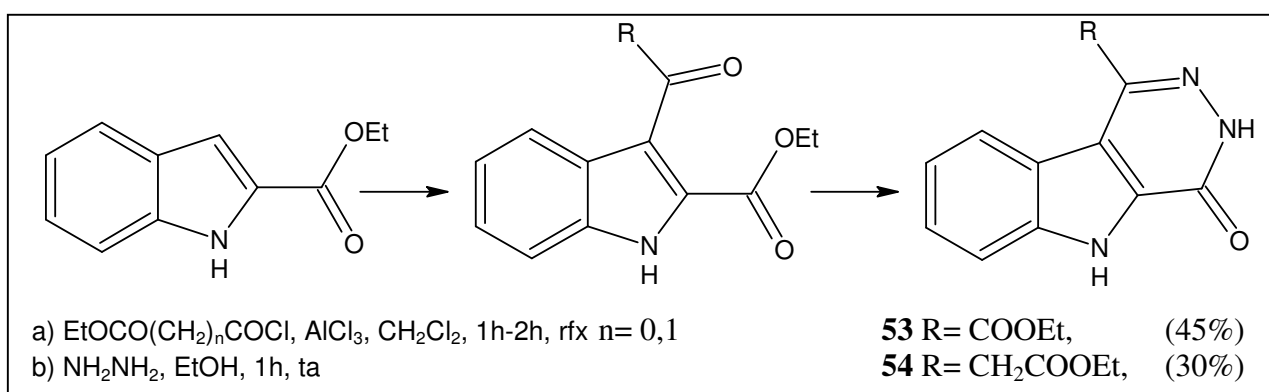
Schéma 70



Cas des dérivés « tri carbonylés »

En plus des couplages réalisés avec les dérivés alkyles et aromatiques, des acylations avec des chlorures d'éthylmalonyl et chlorures d'éthylloxalyle ont été réalisées. Les intermédiaires de synthèse dicarbonylés (ici tri carbonylés), n'ont pu être isolés et caractérisés du fait d'une faible stabilité. Ces composés non purifiés sont alors directement mis en réaction avec l'hydrazine (**Schéma 71**) pour donner les produits **53** et **54** avec des rendements respectifs pour les deux étapes de 45 et 30%.

Schéma 71



III-2) Modulations complémentaires sur le cycle indolique

En vue d'élargir la gamme de molécules à évaluer et afin de potentialiser les possibilités d'interaction avec le site actif des kinases, des pharmacomodulations sont envisagées. Ces pharmacomodulations peuvent, dans un premier temps être introduites en position 8 des molécules soit par réaction (nitration) sur les molécules finales ou par modulation (F, Cl, Br) sur l'indole-2-carboxylate d'éthyle avant la réaction de Friedel-Craft.

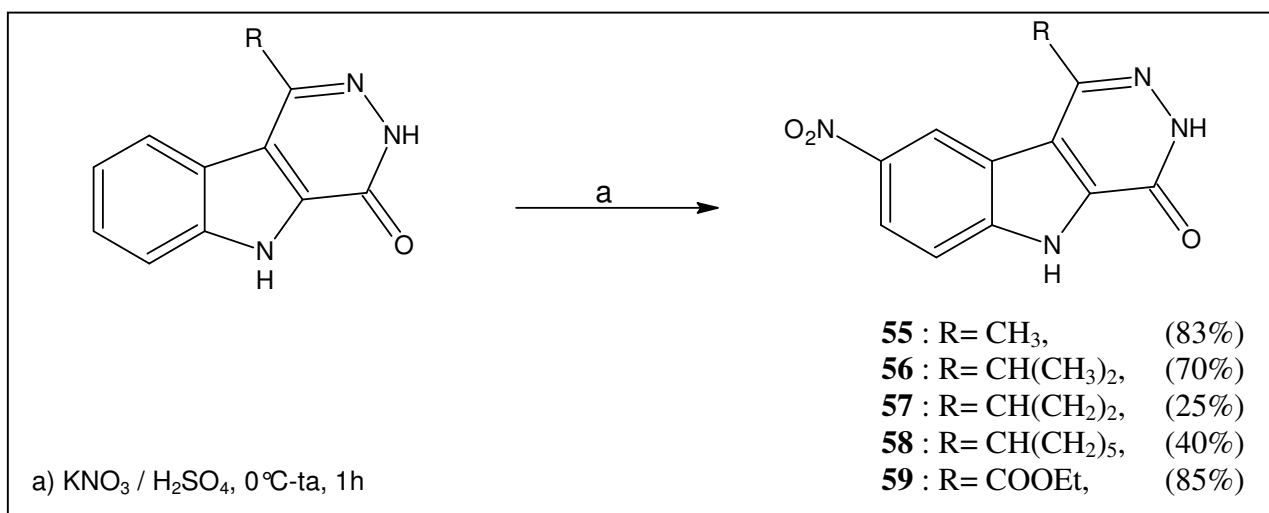
L'introduction d'une modulation en 5 du motif indole, permettrait soit une meilleure lipophilie soit une éventuelle interaction par liaison hydrogène (notamment avec les résidus lysine 33 pour CDK2)

Ces pharmacomodulations ont consisté en deux parties :

- L'introduction d'un groupement en 5 de l'indole accepteur de liaisons-H : NO₂.
- L'utilisation d'un schéma de synthèse partant de différents acides indole-2-carboxyliques substitués en 5 par différents halogènes accepteurs de liaison H comme le fluor, ou lipophiles comme le brome.

Les dérivés nitrés sont obtenus par nitration directe sur les produits précédemment synthétisés en utilisant la méthode « douce » utilisée pour la nitration des bromoanilines (**Méthode E2**). Les produits sont isolés avec des rendements variables compris entre 25 et 85% (**Schéma 72**).

Schéma 72



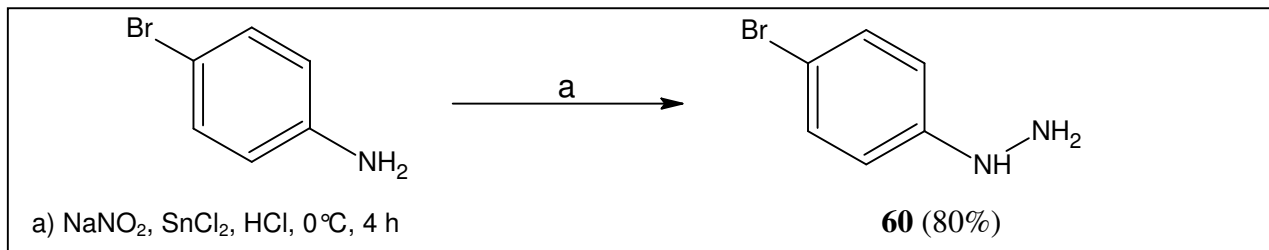
Des dérivés halogénés sur le motif indole ont aussi été synthétisés. L'halogénéation directe des composés précédemment synthétisés pouvant s'avérer fastidieuse (halogénéation directe, ou réduction de NO₂ suivie d'un substitution de NH₂ par Sandmeyer) il a été nécessaire de partir d'acides 5-halogénoindol-2-carboxyliques. Leur synthèse a été réalisée selon la première voie de la méthode de Fisher lorsque ces produits n'étaient pas disponibles commercialement. Cette synthèse a été utilisée surtout pour l'obtention du dérivé bromé, les composés fluorés et chlorés étant commercialement disponibles.

Synthèse de 5-bromoindol-2-carboxylate d'éthyle

La 4-bromoaniline est mise dans une solution d'acide chlorhydrique concentré, et le sel de diazonium est formé par addition de 1,1 équivalent de NaNO₂. Ce sel de diazonium est réduit

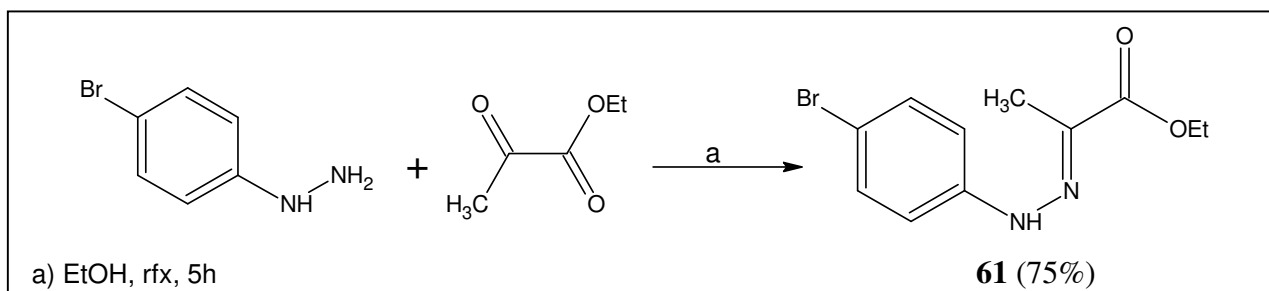
dans le milieu par du chlorure d'étain pour donner la 4-bromohydrazine qui est récupérée par filtration et extraction du filtrat (**Schéma 73**).

Schéma 73



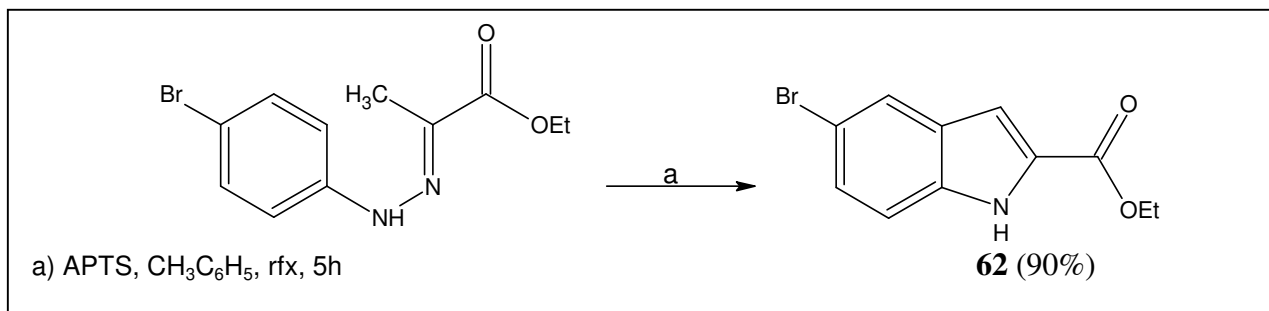
Cette 4-bromohydrazine est mise en réaction avec 1 équivalent de pyruvate d'éthyle au reflux de l'éthanol. Le mélange est refroidi dans un bain de glace et le précipité est récupéré. Le précipité est purifié par chromatographie pour donner l'hydrazone avec un rendement de 75% (**Schéma 74**).

Schéma 74



Cette hydrazone est portée au reflux du toluène en présence d'APTS. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle après neutralisation par de l'hydrogénocarbonate de sodium (**Schéma 75**).

Schéma 75

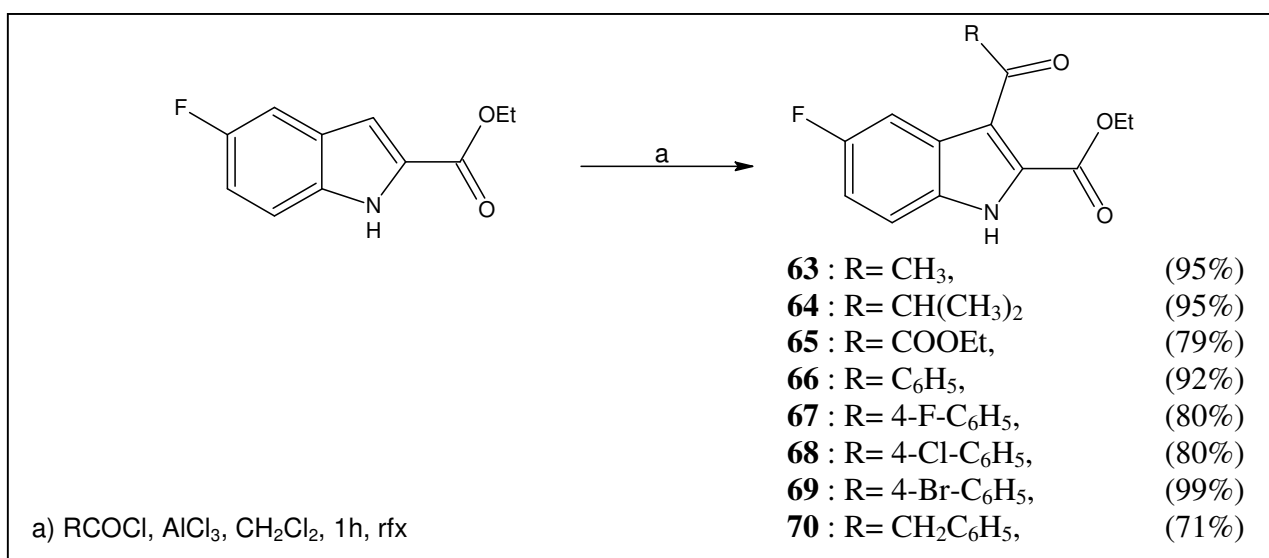


Acylation de Friedel Craft

La synthèse des dérivés halogénés utilise le même mode opératoire que pour les séries non halogénées. Cependant il n'a pas été nécessaire d'utiliser plus d'un équivalent de chlorure d'aluminium pour réaliser ces acylations tout en conservant de très bons rendements. Ce phénomène peut s'expliquer par l'effet inducteur de l'halogène en 5 de l'indole.

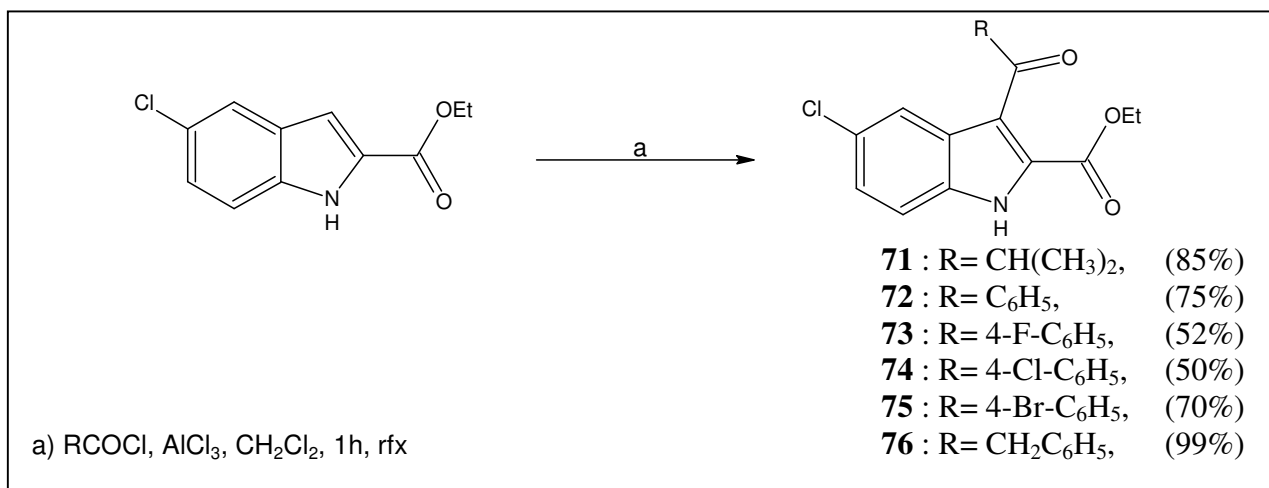
Les acylations sur les dérivés fluorés ont tout d'abord été réalisés et ont permis l'obtention de produits dicarbonylés avec des rendements compris entre 80 et 95% (**Schéma 76**).

Schéma 76



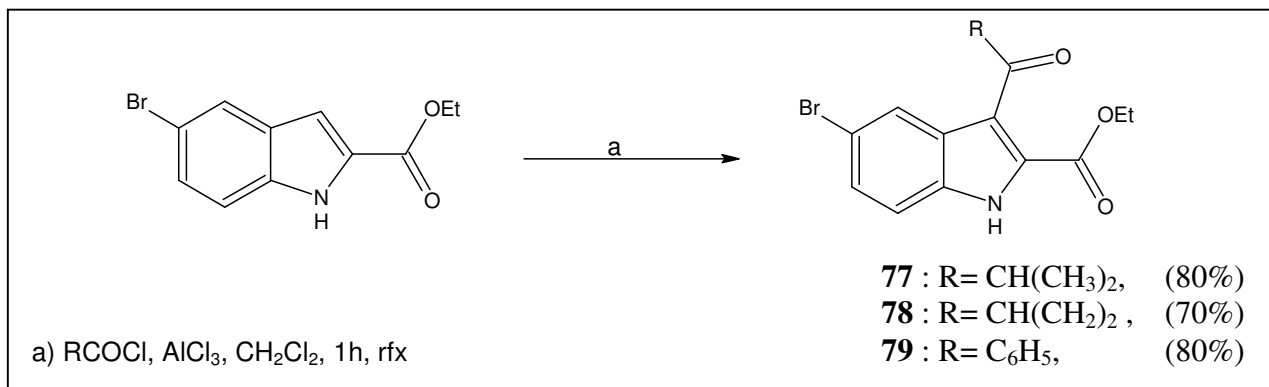
Les acylations sur les dérivés chlorés ont permis l'obtention de produits avec des rendements compris entre 70 et 90% (**Schéma 77**).

Schéma 77



Les acylations sur les dérivés bromés ont permis l'obtention de produits avec des rendements compris entre 70 et 80% (**Schéma 78**).

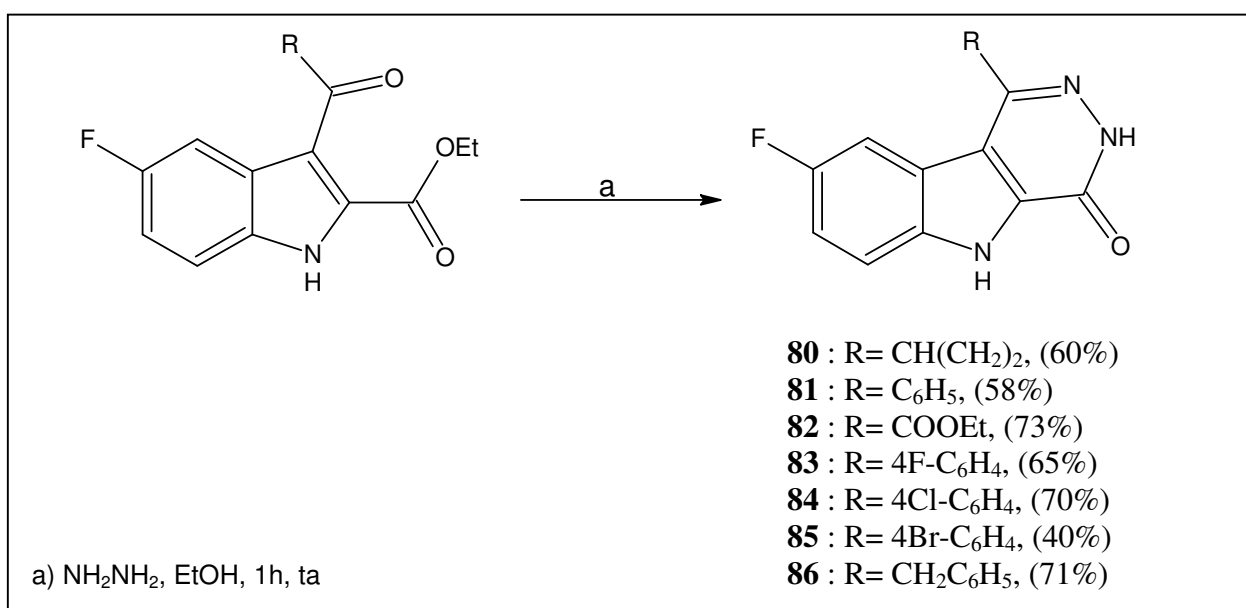
Schéma 78



Les composés dicarbonylés modulés en 5 de l'indole ont été mis en réaction avec l'hydrazine monohydrate dans l'éthanol pour donner les différents composés **80-95** avec des rendements compris entre 60 et 90%.

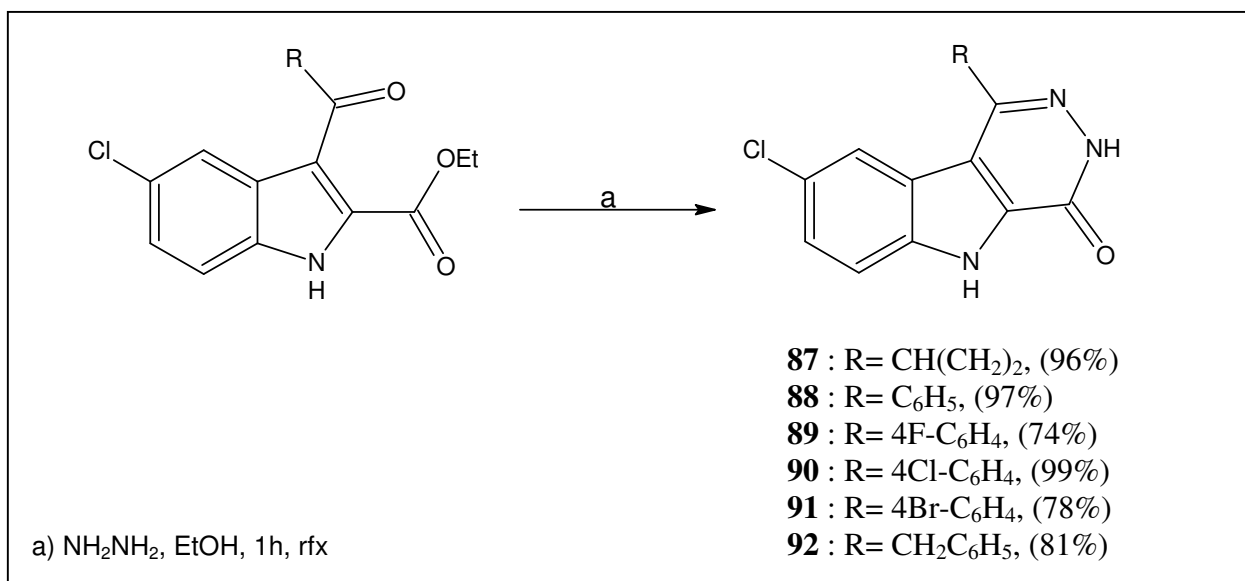
Les dérivés fluorés peuvent être obtenus à température ambiante dans l'éthanol avec de bons rendements (**Schéma 79**).

Schéma 79



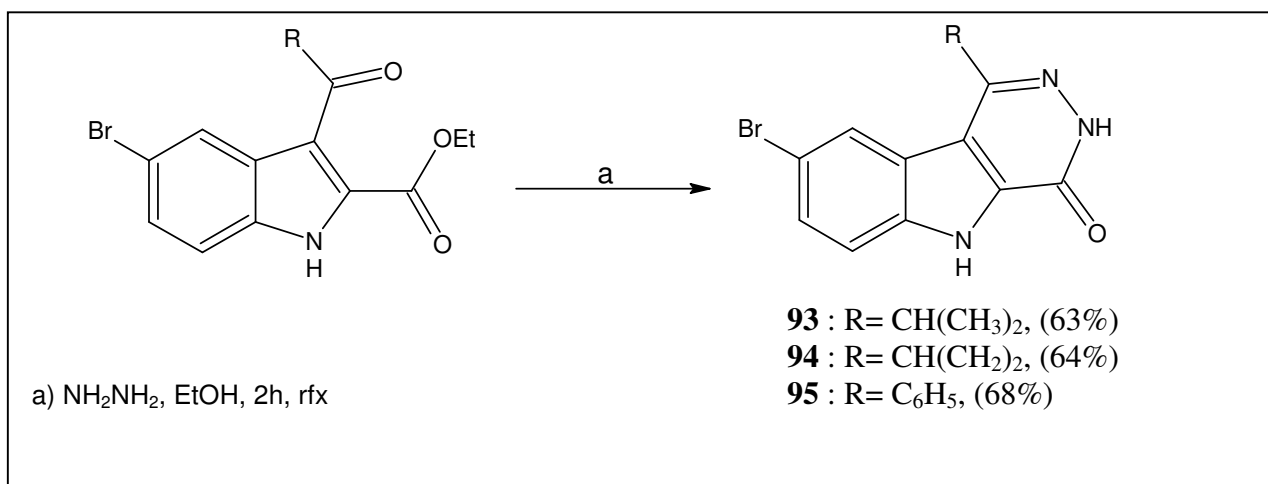
Les composés chlorés **87** à **92** sont synthétisés par une méthode similaire et obtenus en une heure dans l'éthanol au reflux (**Schéma 80**).

Schéma 80



Les composés bromés en 5 de l'indole, ont été synthétisés par action de l'hydrazine dans l'éthanol au reflux, pour donner les composés **93** à **95** avec de bons rendements (**Schéma 81**).

Schéma 81



III-3) Modulation complémentaire sur l'azote N3

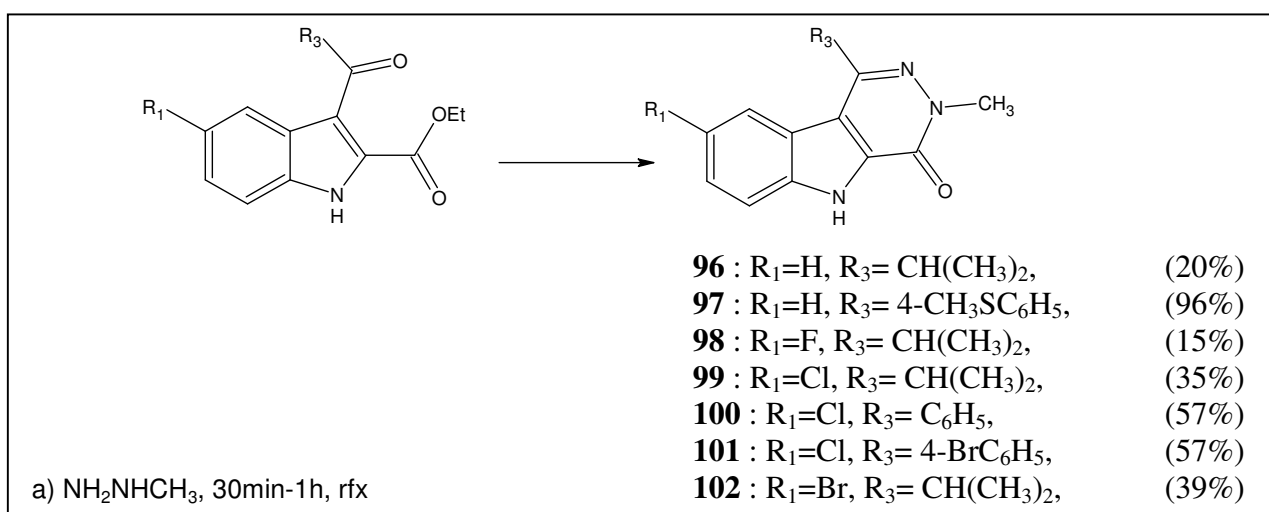
Afin de compléter et d'étudier les différentes pharmacomodulations, la synthèse de dérivés *N*-alkylés sur le lactame a été réalisée. Pour ces synthèses, les produits dicarbonylés précédemment synthétisés (**33**, **34**, **52**, **63**, **64**, **71**, **72**, **75**, **77**) ont été mis en réaction avec des

alkylhydrazines. En effet les différents essais d'alkylation sur les produits cyclisés n'ont pas permis d'obtenir les produits *N*-alkylés.

Pour obtenir les dérivés *N*-méthylés, les composés dicarboxylés obtenues précédemment sont mis en solution dans 1 mL de méthylhydrazine et chauffés au reflux pendant 30 minutes. On ajoute de l'éthanol et le mélange est ensuite refroidi à 0°C, le précipité qui se forme est récupéré par filtration.

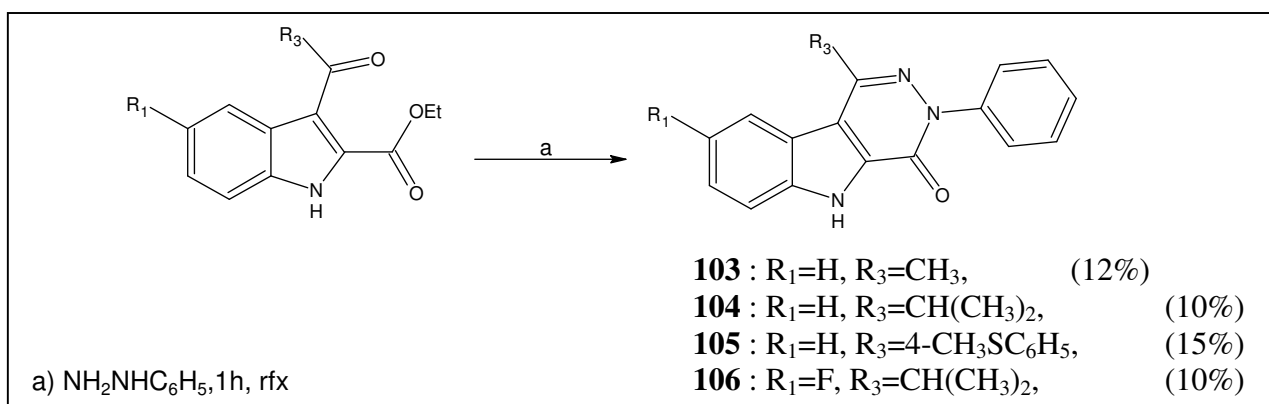
En règle générale le rendement de cette cyclisation n'excède pas 40% (sauf 96% pour le dérivé méthylthio) (**Schéma 82**).

Schéma 82



De même, des dérivés de la phénylhydrazine ont été synthétisés par la même méthode que les dérivés de la méthylhydrazine (**Schéma 83**). Les rendements restent très faibles.

Schéma 83



En ce qui concerne les dérivés obtenus par l'action de la benzylhydrazine, il n'a pas été possible d'utiliser la méthode précédemment décrite pour obtenir les dérivés cyclisés par la

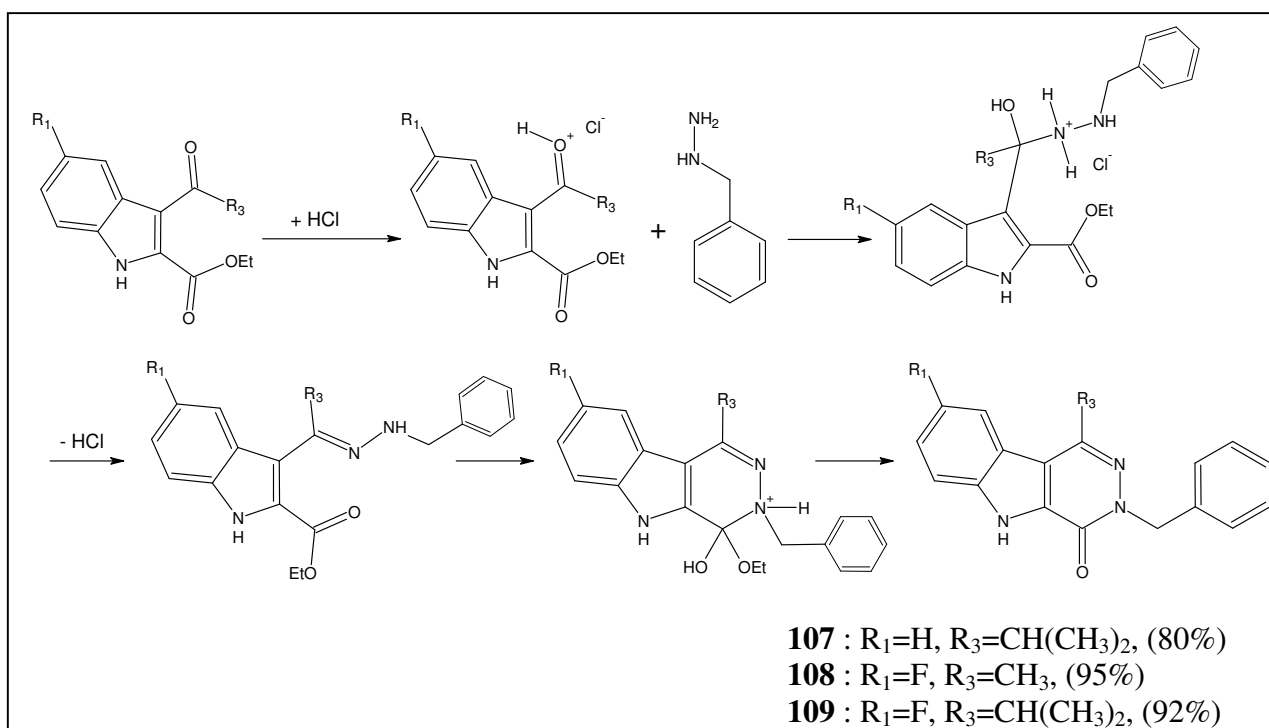
méthylhydrazine ou la phénylhydrazine. La méthode utilisée se rapproche de celle utilisée pour la cyclisation avec les hydrazines simples. Les différents composés dicarbonylés sont introduits dans l'éthanol, on ajoute alors deux équivalents de dichlorhydrate de benzylhydrazine. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux de l'éthanol pendant 1 heure, le produit cyclisé est alors récupéré après refroidissement par filtration. Cette méthode n'a pas permis d'obtenir les dérivés désirés avec de bons rendements. Ce phénomène peut s'expliquer par l'utilisation d'un sel chlorhydrique d'hydrazine peut-être peu soluble dans l'éthanol. Les essais dans un autre solvant comme la pyridine, pour capter HCl n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs rendements pour cette réaction.

L'utilisation du méthanol a alors été envisagée, de part ses propriétés proches de celle de l'éthanol et possédant un plus fort pouvoir solubilisant de HCl afin de dissoudre plus efficacement le dichlorhydrate d'hydrazine et utiliser HCl présent comme catalyseur acide de la réaction.

Les réactions ont été menées dans le méthanol à température ambiante, et les différents produits cyclisés récupérés pur par filtration et lavage avec du méthanol froid. Cette méthode a ainsi permis l'obtention de dérivés benzylés avec de très bons rendements (**Schéma 84**).

Toutefois cette méthode bien que présentant de bon rendements n'est applicable que pour les chlorures d'hydrazine.

Schéma 84



III-4) Modulation par introduction d'une chaîne carbonée sur la structure

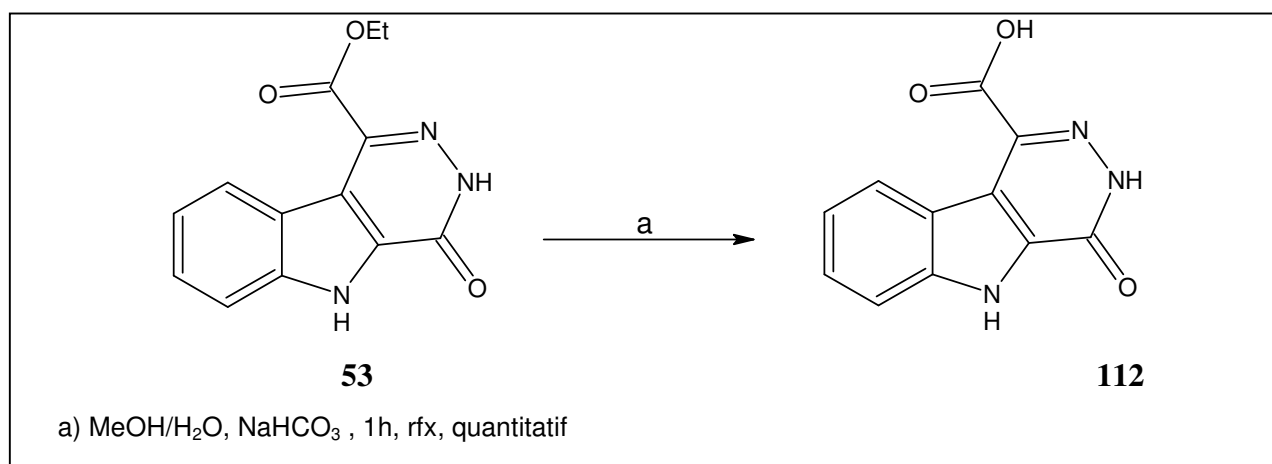
Les pharmacomodulations visant les acides aminées spécifiques de kinases, consistent en l'introduction de groupements potentiellement donneurs ou accepteurs de liaison H espacés par un « linker » chimique.

III-4-1) Réaction sur le 4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-carboxylate d'éthyle

Ces groupements possédant ce « linker » ont tout d'abord été introduits sur les dérivés possédant un groupe carboxylate d'éthyle en position 4 du tricycle. Il a alors été envisagé d'ajouter cette chaîne par couplage amidique ou estérification sur les acides obtenus par hydrolyse des fonctions esters sur les molécules **53** et **54** précédemment obtenues.

Ainsi l'hydrolyse de l'ester **53** a été réalisée dans une solution méthanol / eau (9/1) en présence d'hydrogénocarbonate de sodium au reflux pendant 1 heure. L'acide **112** est obtenu avec un rendement quantitatif (**Schéma 85**).

Schéma 85



Les différents essais d'activation de l'acide, par les méthodes développées en première partie, n'ont pas abouti, et aucun composé n'a pu être obtenu par cette méthode.

Des aminolyses ont alors été tentées sur le composé **53** dans différents solvants en utilisant une base minérale (CaCO₃, NaHCO₃...) comme catalyseurs pour la déprotonation de l'amine à coupler. Cependant ces aminolyses n'ont pas conduit aux dérivés souhaités et seul le composé **112** a pu être récupéré avec un rendement quantitatif.

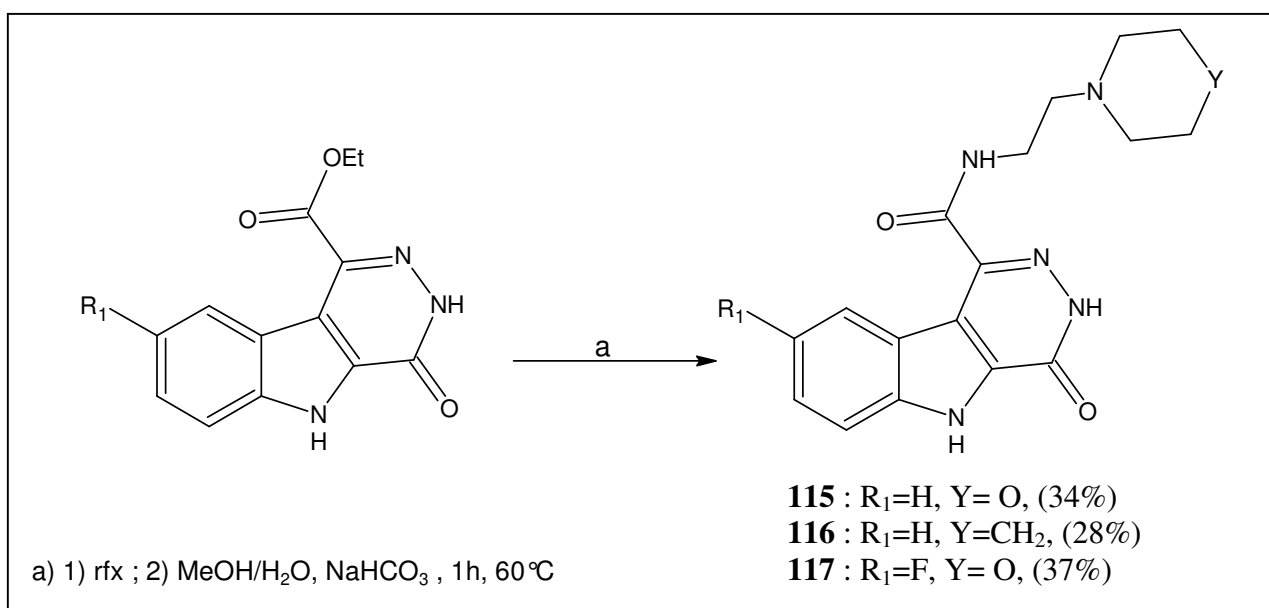
On note ainsi une grande sensibilité de l'ester éthylique aux milieux basiques. Il a alors été envisagé de synthétiser des amides par aminolyse des esters en utilisant les amines comme solvants réactifs. Ces amines présentent une extrémité lipophile susceptible d'accepter des liaisons hydrogène par le motif pyridine ou morpholine.

Les amines choisies doivent posséder un point d'ébullition élevé pour pouvoir chauffer le mélange hétérogène sans risquer d'évaporer celles-ci tout en utilisant le minimum d'amine pour la réaction.

Les amines utilisées sont la 2-morpholinoéthylamine (bp : 205°C) et la 2-piperidinoéthylamine (bp : 186°C).

L'ester est mis en suspension dans l'amine, et le mélange est chauffé jusqu'à dissolution de l'ester **53**. La solution est alors chauffée pendant encore une heure à 60°C. De l'éthanol est ajouté après refroidissement et les différents amides sont récupérés par filtration (**Schéma 86**).

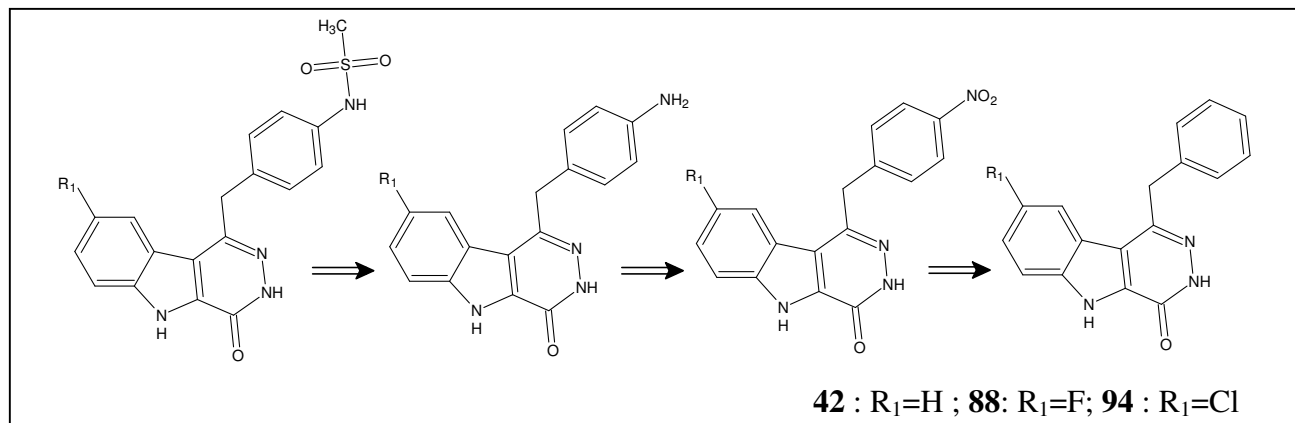
Schéma 86



III-4-2) Réaction sur les 1-benzyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one

D'autres pharmacomodulations en cette position ont été envisagées en introduisant des fonctions sur les dérivés benzylés par nitration directe des dérivés **42**, **90** et **96**, qui après réduction en amine pourraient permettre de nombreuses possibilités de fonctionnalisations (**Schéma 87**, p 125).

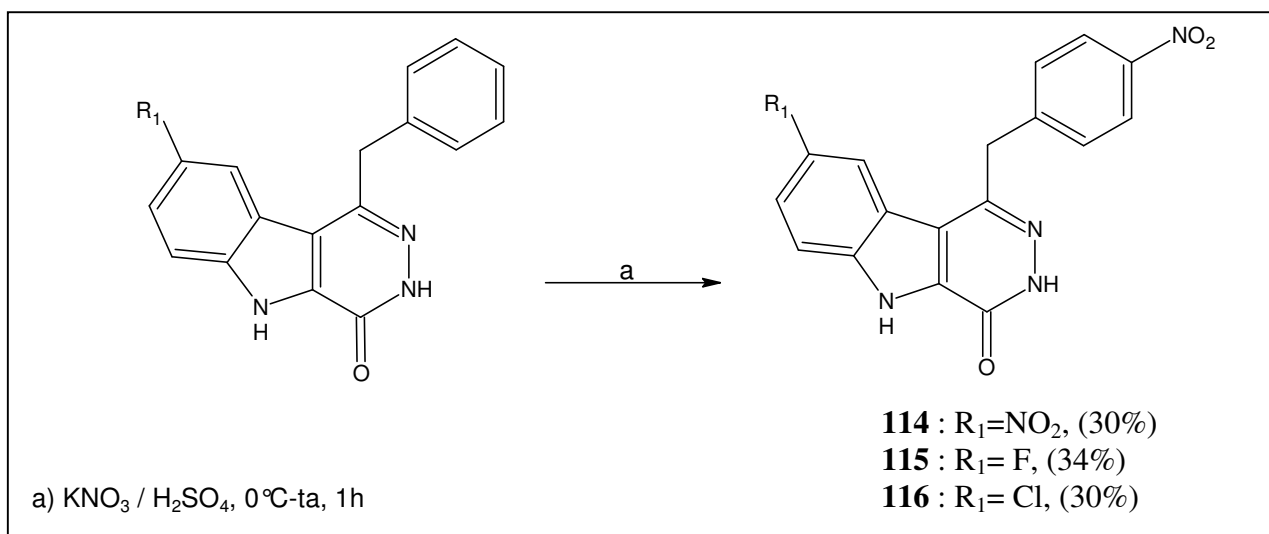
Schéma 87



La nitration du composé **40** nous donne ainsi le composé **114** dinitré (en 7 et sur le benzyle) avec un rendement de 30%.

La nitration directe sur les composés **88** et **94** a été réalisée et a permis l'obtention des produits **117** et **118** nitrés en *para* du benzyle avec des rendements variant autour de 30% (Schéma 88).

Schéma 88



La réduction des fonctions nitro a été tentée par divers agents réducteurs comme $SnCl_2/HCl$, Fe/HCl , Zn/HCl , Fe /formiate d'ammonium et $H_2/Pd/C$ en vue de l'obtention des dérivés mono-aminés pour faciliter les pharmacomodulations futures.

Il n'a pas été possible de réaliser la réduction de la fonction NO_2 pendant ces travaux. Cependant un mode opératoire permettant la réduction de cette fonction en amine ouvrirait une voie de pharmacomodulation utile sur cette position.

III-4-3) Insertion d'une fonctionnalisation sur l'azote N5

Suite aux synthèses des dérivés *N*-alkylés obtenus à partir des alkyldiazines, il a été envisagé de synthétiser, par une méthode analogue des dérivés obtenus à partir d'hydrazines fonctionnalisées ou fonctionnalisables.

Ainsi, une hydrazine substituée présentant un enchaînement alkyle (ou aryle) long terminé par un substituant donneur ou accepteur de liaisons doit être préparée pour effectuer ces composé.

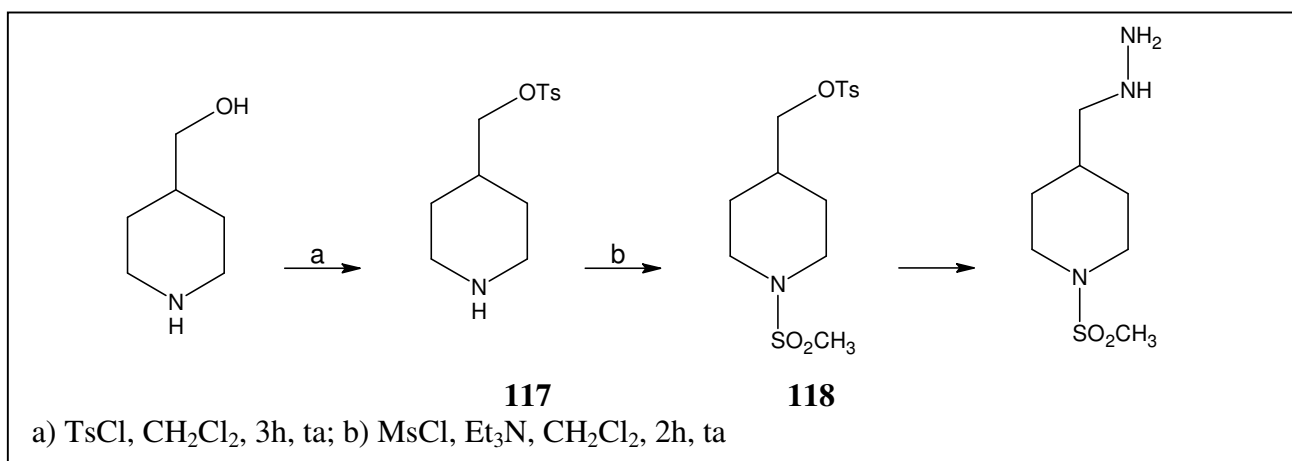
La synthèse d'une hydrazine fonctionnalisée est envisagée à partir de 4-méthanolpipéridine. L'utilisation de groupements protecteurs comme les groupements mésyle et tosyle permet d'obtenir des fonctions qui pourraient accepter des liaisons hydrogène au sein d'un site actif de kinase. Ces groupements permettraient aussi d'obtenir l'hydrazine par substitution nucléophile de la fonction alcool activée de la 4-méthanolpipéridine.

III-4-3-1) Synthèse d'une hydrazine substituée

La 4-méthanolpipéridine est mise en solution dans de le dichlorométhane, et un équivalent de chlorure de tosyle est ajouté. Le mélange réactionnel est agité trois heures à température ambiante. La solution est lavée par une solution de NaHCO₃, séchée et évaporée pour donner le composé tosylé **117** avec un rendement de 80%.

Le composé tosylé **117** est ensuite mis en réaction avec du chlorure de mésyle dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine. Le composé **118** est alors isolé après lavage à l'eau, séchage et évaporation, avec un rendement quantitatif (**Schéma 89**).

Schéma 89



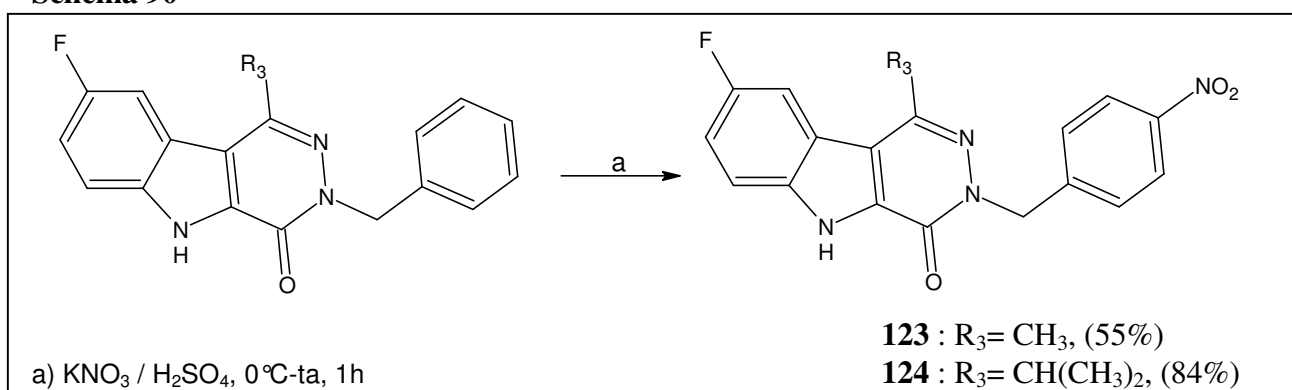
Les différents essais de SN sur le composé **118** n'ont pas permis l'obtention de l'hydrazine désirée ni même le produit iodé, intermédiaire envisagé pour la synthèse de l'hydrazine.

III-4-3-2) Réactions sur les 3-benzyl-8-fluoro-1-alkyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one

Il a donc été envisagé de travailler sur les dérivés *N*-benzylés **108** et **109**, qui ne peuvent pas être facilement nitrés sur le cycle indolique désactivé.

On se propose alors d'appliquer le schéma sur les composés benzylés. La nitration par le nitrate de potassium dans l'acide sulfurique, suivie par une réduction chimique de cette fonction ajoutée pour donner un dérivé aminé qui sera fonctionnalisé en urée ou en sulfamide (**Schéma 90**). La nitration des composés **108** et **109** a alors donné les composés nitrés **119** et **120** avec des rendements de 55 et 84%.

Schéma 90



Tout comme pour les dérivés nitrés sur un benzyle en 4, la réduction de la fonction NO_2 des composés **119** et **120** n'a pas pu être menée à bien, les composés étant récupérés intacts à l'issue des tentatives de réductions. En vue de continuer les travaux sur cette série, il sera nécessaire de développer une méthode efficace pour la réduction du groupe NO_2 afin de poursuivre les pharmacomodulations sur ces structures.

Ces nouvelles structures inspirées des grossularines par conception « *de novo* » ont pu être produites grâce à des voies de synthèse maîtrisées permettant l'introduction d'une large choix de pharmacophores.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indole-2-carboxylate d'éthyle 32

Méthode P1 : Estérification

Mettre en solution 10 g (62,1 mmol) d'acide indole-2-carboxylique dans 200 mL d'éthanol absolu ajouter ensuite goutte à goutte 5 mL d'acide sulfurique (3 éq). Chauffer au reflux de l'éthanol pendant 2 heures. Concentrer la solution et ajouter ensuite 100 ml d'eau, filtrer le précipité formé pour récupérer 10 g d'indole-2-carboxylate d'éthyle. Extraire le filtrat avec 3 fois 20 mL d'éther éthylique, laver la phase organique avec 50 mL d'une solution de carbonate de sodium saturée puis avec 100 mL d'eau. Évaporer la phase organique et recristalliser dans l'éther diisopropylique pour récupérer encore 1,1 g d'indole-2-carboxylate d'éthyle.

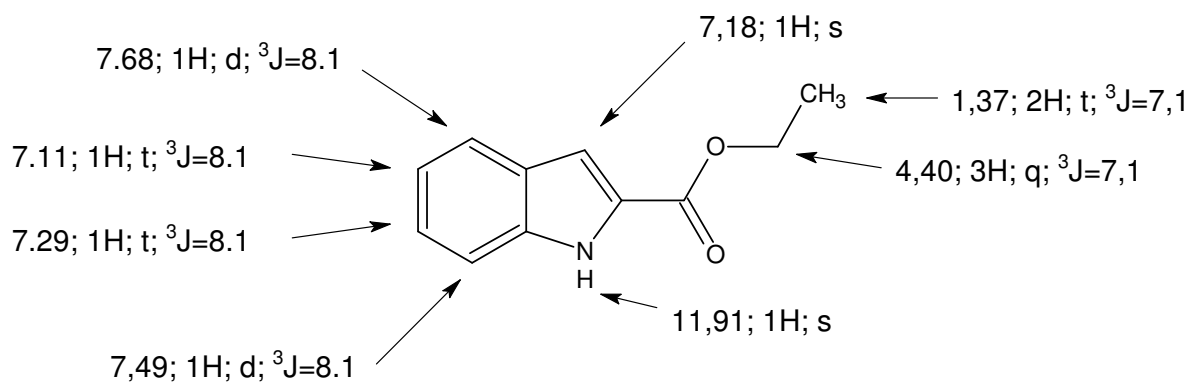
Rdt : 95%

$C_{11}H_{11}NO_2$

PM : 189,211

T°f (°C) : 72-76 (éther diisopropylique)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-acétyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **33**

Méthode R1 : Acylation de Friedel-Craft

Dans 10 mL de dichlorométhane introduire 1 g (5,29 mmol) d'indole-2-carboxylate d'éthyle **36**, ajouter 0,68 g (3 équivalents) de chlorure d'aluminium puis 1 mL de chlorure d'acétyle. Agiter au reflux pendant 1 heure. Hydrolyser avec 100 mL d'eau, extraire avec 50 mL de dichlorométhane, laver avec une solution saturée en NaHCO₃, puis par une solution de HCl 1N, sécher sur Na₂SO₄ et évaporer le solvant pour récupérer 0,78 g de produit blanc.

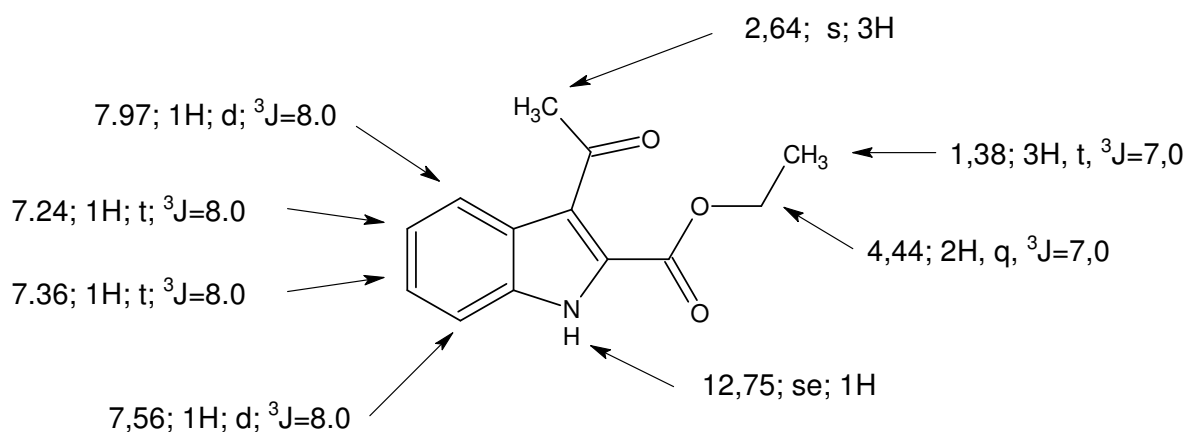
Rdt : 64%

C₁₃H₁₃NO₃

PM : 231,247

T[°]f (°C) : 79-81 (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-isobutyryl-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 34

Méthode R1 : Acylation de Friedel-Craft

Dans 10 mL de dichlorométhane introduire 0,3 g (1,6 mmol) d'indole-2-carboxylate d'éthyle **36**, ajouter 0,68 g (3 équivalents) de chlorure d'aluminium puis 0,169 g de chlorure d'isobutyryle. Agiter au reflux pendant 1 heure. Hydrolyser avec 100mL d'eau, extraire avec 50 mL de dichlorométhane, laver avec une solution saturée en NaHCO₃, puis par une solution de HCl 1N, sécher sur Na₂SO₄ et évaporer le solvant pour récupérer 0,31 g de produit blanc.

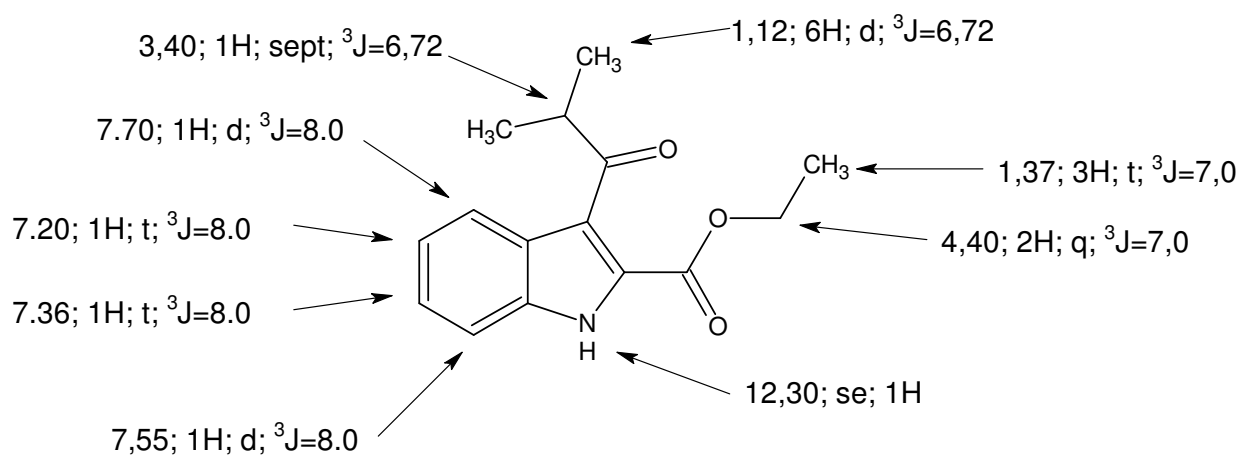
Rdt : 76%

C₁₅H₁₇NO₃

PM : 259,300

T[°]f (°C) : 77-79 (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆): δ (ppm); multiplicité; J (Hz):



3-cyclopropylcarbonyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **35**

Méthode R1 : Acylation de Friedel-Craft

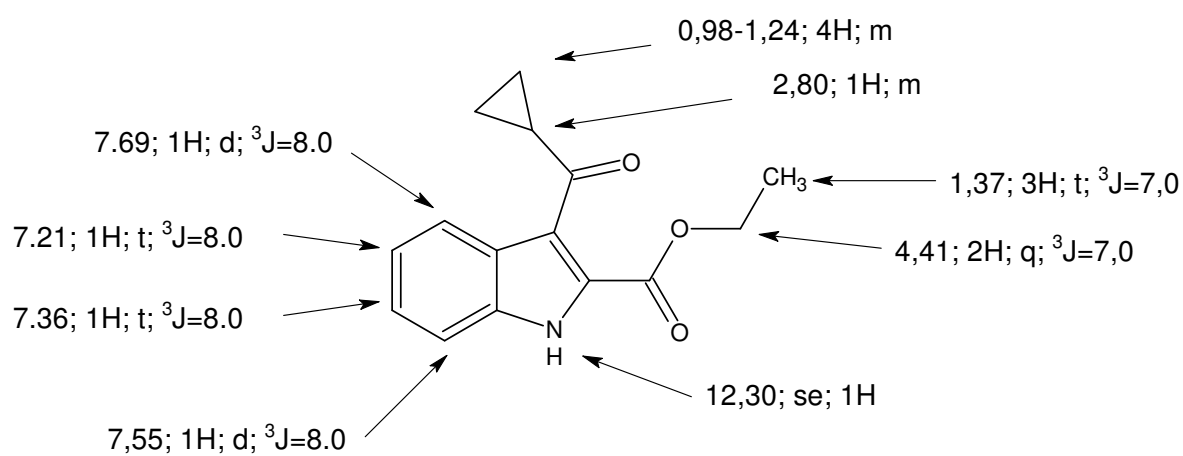
Rdt : 70%

C₁₅H₁₅NO₃

PM : 257,285

T°f (°C) : 78-80 (AcOEt)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



n-3-butylcarbonyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **36**

Méthode R1 : Acylation de Friedel-Craft

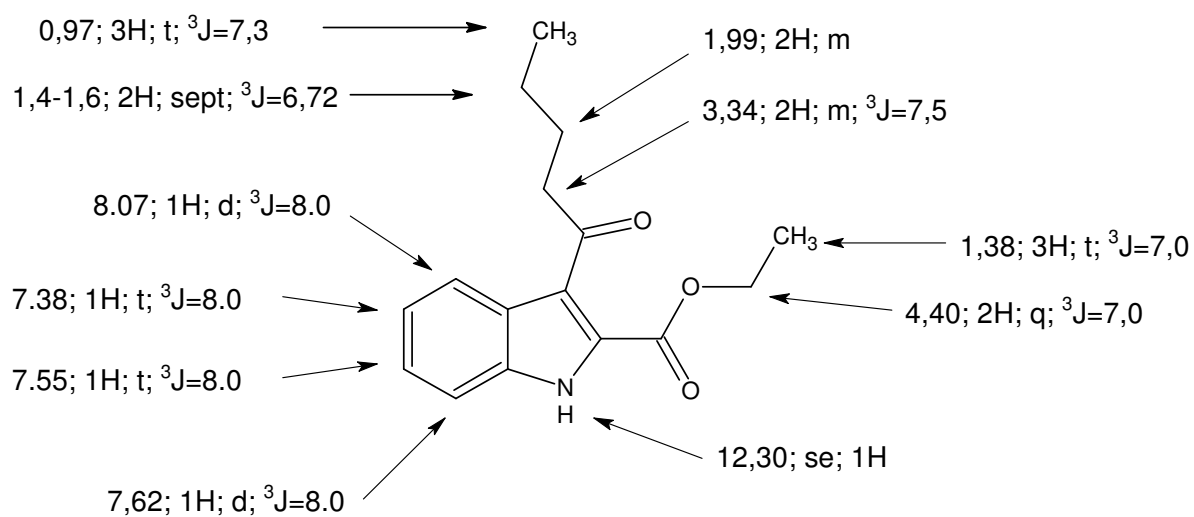
Rdt: 70%

C₁₆H₁₉NO₃

PM : 273,327

T°f (°C) : 74-76 (AcOEt)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-cyclohexylcarbonyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **37**

Méthode R1 : Acylation de Friedel-Craft

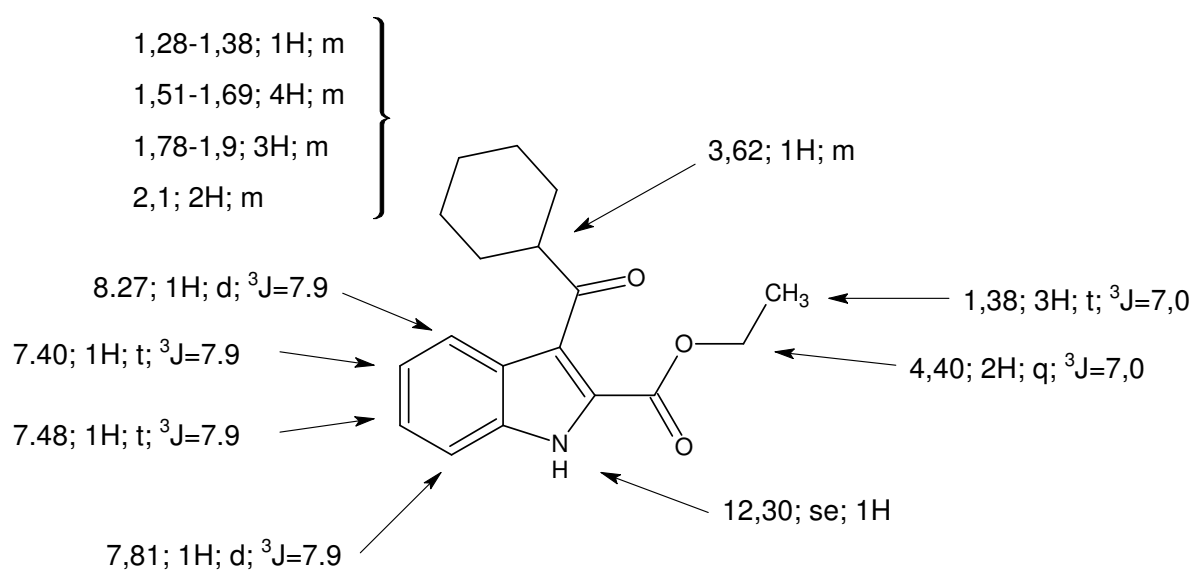
Rdt : 70%

C₁₈H₂₁NO₃

PM : 299,367

T°f (°C) : 84-86 (AcOEt)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-(phénylacétyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 38

Méthode R1 : Acylation de Friedel-Craft

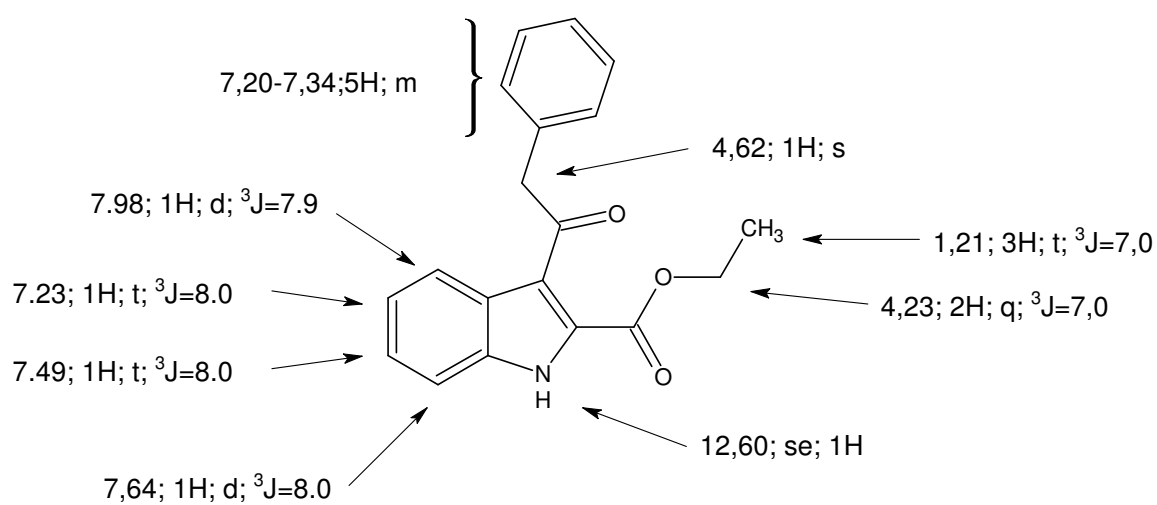
Rdt : 60%

C₁₉H₁₇NO₃

PM : 307,343

T[°]f (°C) : 85-87 (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆): δ (ppm); multiplicité; J (Hz):



3-benzoyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 39

Méthode R1 : Acylation de Friedel-Craft

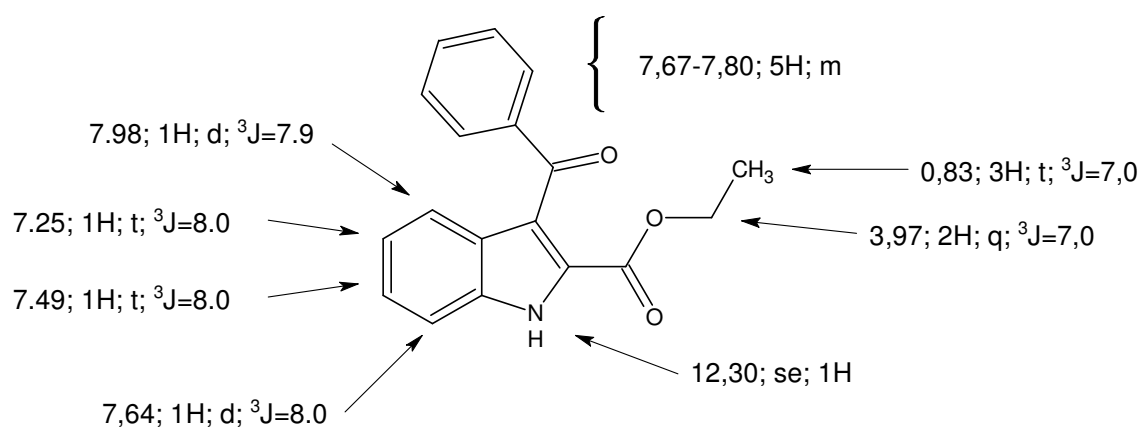
Rdt : 60%

C₁₈H₁₅NO₃

PM : 293,317

T°f (°C) : 91-93 (éthanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-(4-Chlorobenzoyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 40

Méthode R1 : Acylation de Friedel-Craft

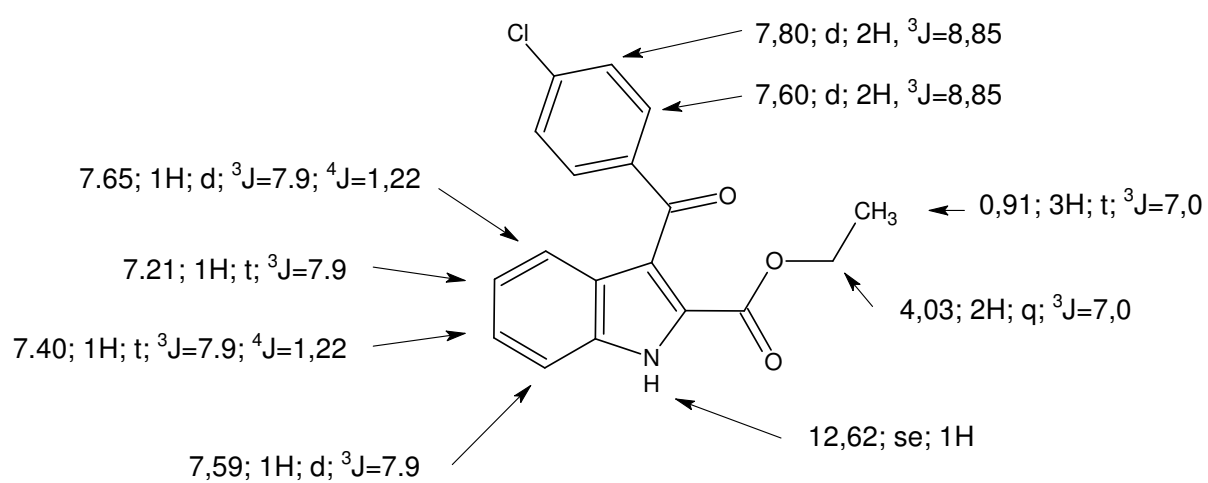
Rdt : 16%

C₁₈H₁₄ClNO₃

PM : 327,761

T°f (°C) : 98-100 (éthanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-(4-Bromobenzoyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **41**

Méthode R1 : Acylation de Friedel-Craft

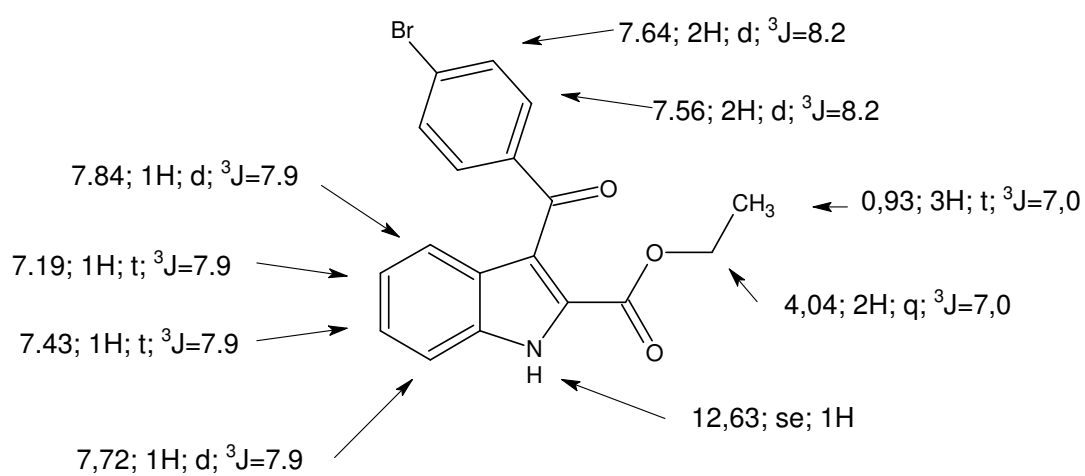
Rdt : 50%

C₁₈H₁₄BrNO₃

PM : 372,213

T°f (°C) : 110-112 (éthanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-(4-méthylthiobenzoyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 42

Méthode S1 : Acylation de Friedel-Craft à partir de l'acide carboxylique

Le chlorure d'acide est préparé selon la **méthode D1** et est ensuite mis en réaction par la **méthode R1**.

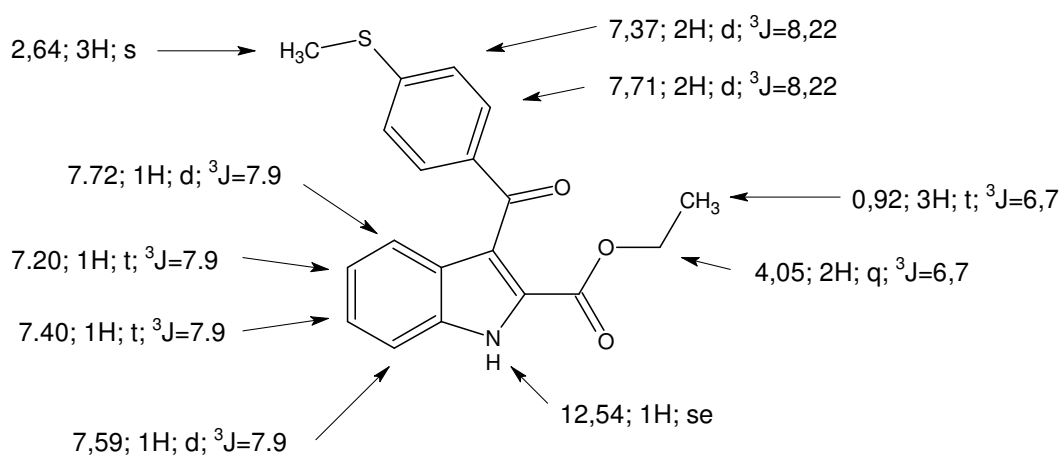
Rdt: 30%

C₁₉H₁₇NO₃N

PM : 339,409

T[°]f (°C): 122-124 (éthanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆): δ (ppm); multiplicité; J (Hz):



1-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **43**

Méthode T1 : Cyclisation par l'hydrazine

Dissoudre 0,09 g (0,39 mmol) de 3-acétyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **37** dans 5 mL d'éthanol, ajouter 0,1 mL d'hydrazine et chauffer au reflux pendant 1 heure. Refroidir à température ambiante, et récupérer par filtration, après lavage à l'éthanol froid, 0,06 g de cristaux blancs.

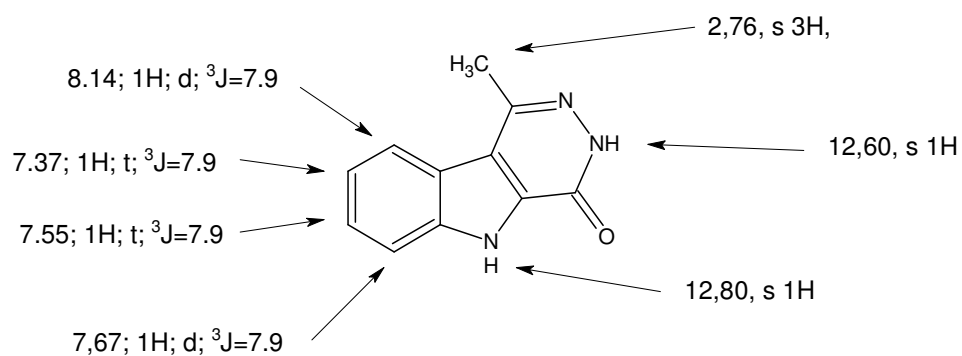
Rdt: 75%

C₁₁H₉N₃O

PM : 199,209

T_f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-isopropyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **44**

Méthode T1 : Cyclisation par l'hydrazine

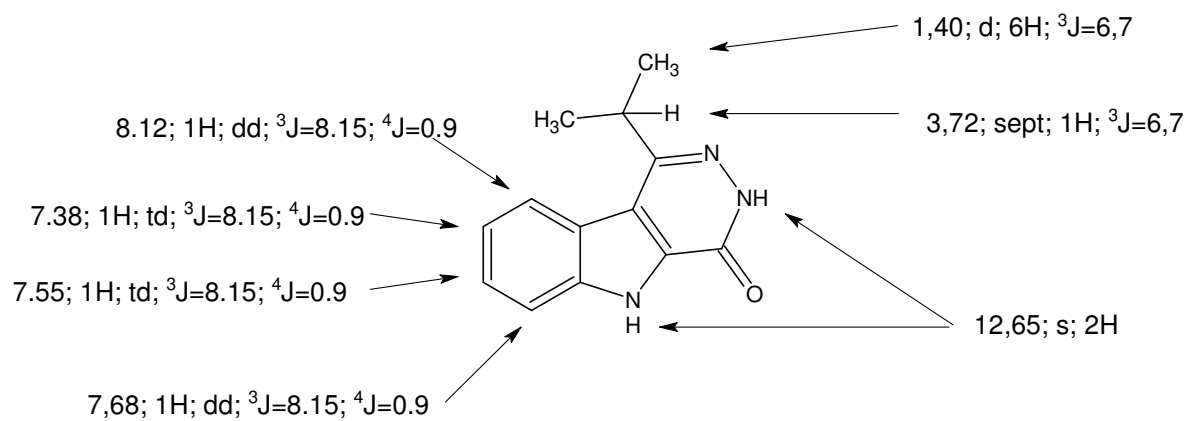
Rdt : 90%

C₁₃H₁₃N₃O

PM : 227,262

T°f (°C) : 305-308 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-cyclopropyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **45**

Méthode T1 : Cyclisation par l'hydrazine

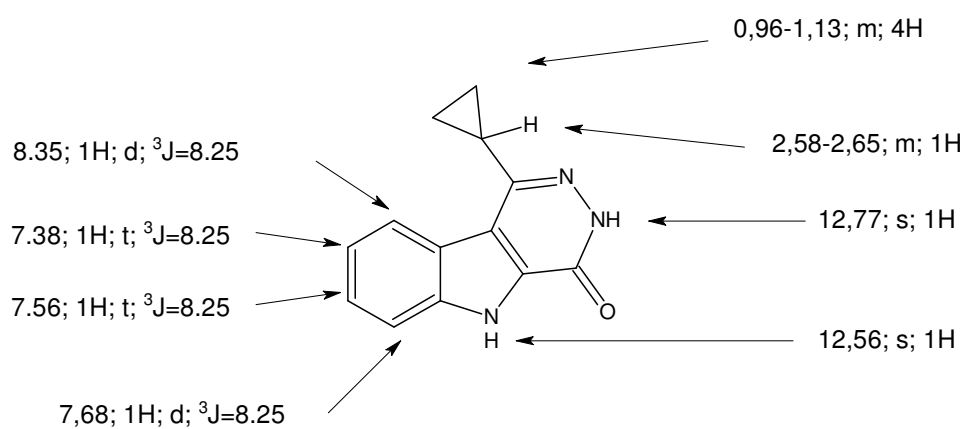
Rdt : 80%

C₁₃H₁₁N₃O

PM : 225,246

T°f (°C) : 308-310 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-butyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 46

Méthode T1 : Cyclisation par l'hydrazine

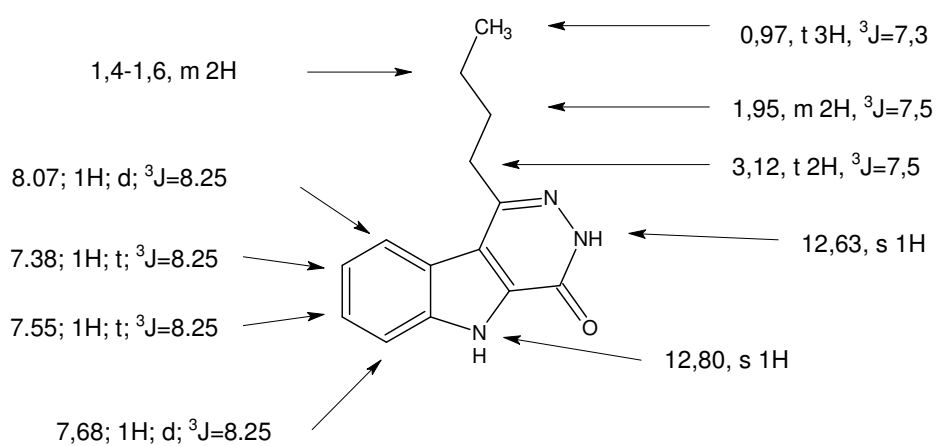
Rdt : 80%

C₁₄H₁₅N₃O

PM : 241,289

T°f (°C) : 298-300 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-cyclohexyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **47**

Méthode T1 : Cyclisation par l'hydrazine

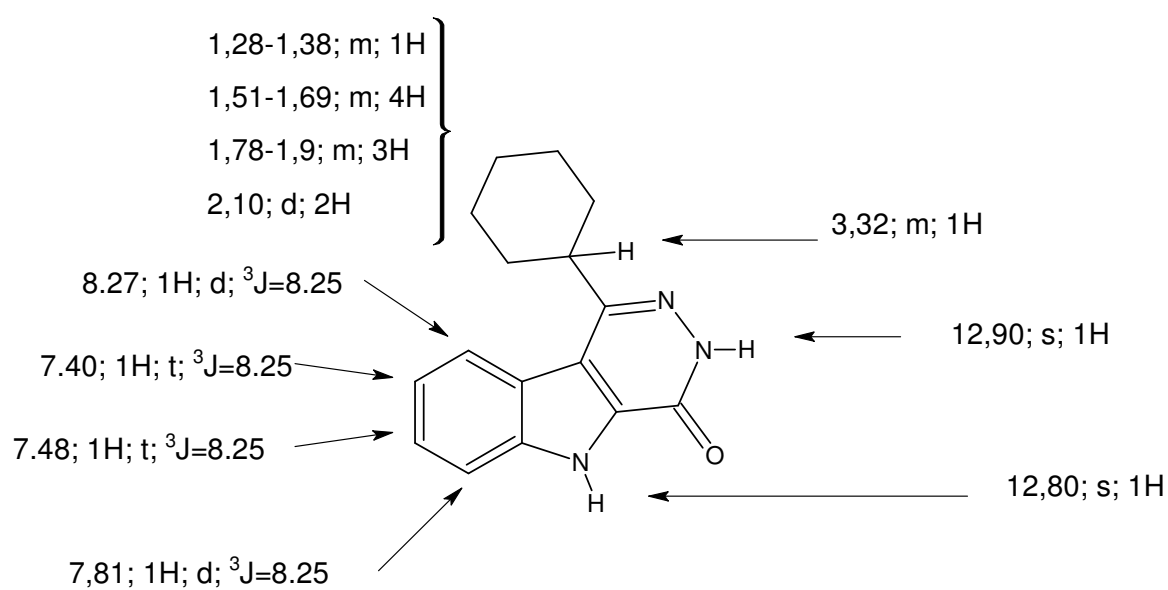
Rdt : 70%

C₁₆H₁₇N₃O

PM : 267,326

T[°]f (°C) : 335-340 (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-benzyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indole-4-one 48

Méthode T1 : Cyclisation par l'hydrazine

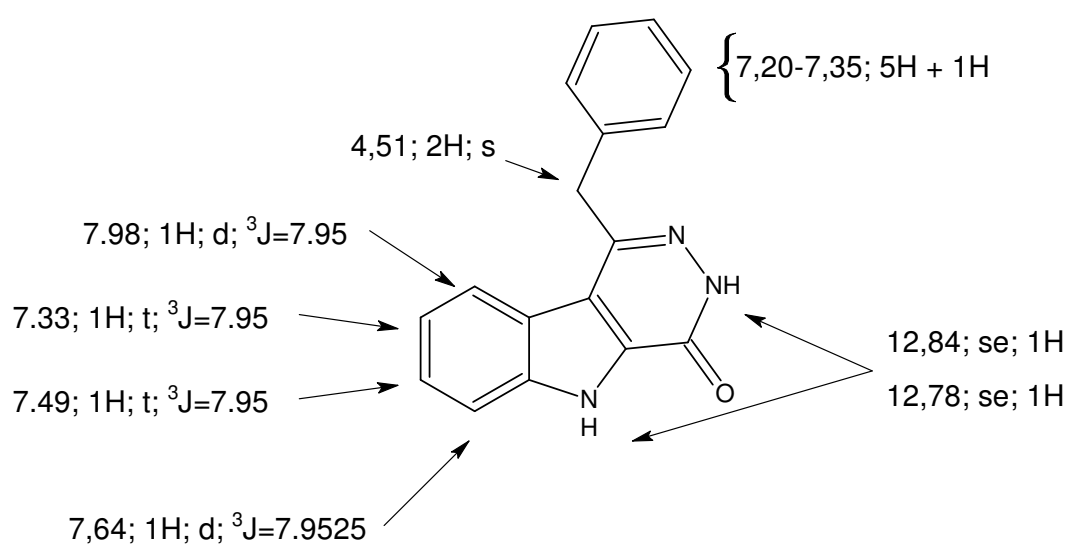
Rdt : 50%

C₁₇H₁₃N₃O

PM : 275,305

T[°]f (°C) : >300 dec. (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 49

Méthode T1 : Cyclisation par l'hydrazine

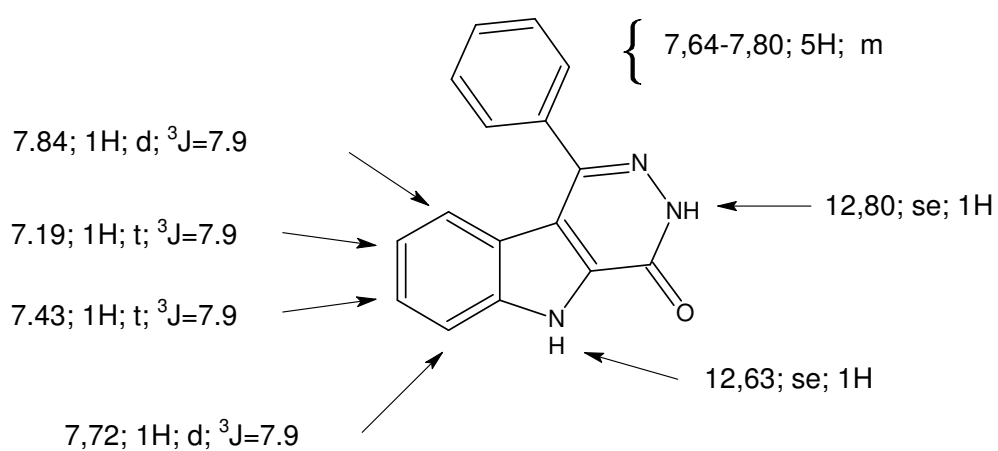
Rdt : 65%

C₁₆H₁₁N₃O

PM : 261,278

T°f (°C) : >300 dec. (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-(4-chlorophényl)-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 50

Méthode T1 : Cyclisation par l'hydrazine

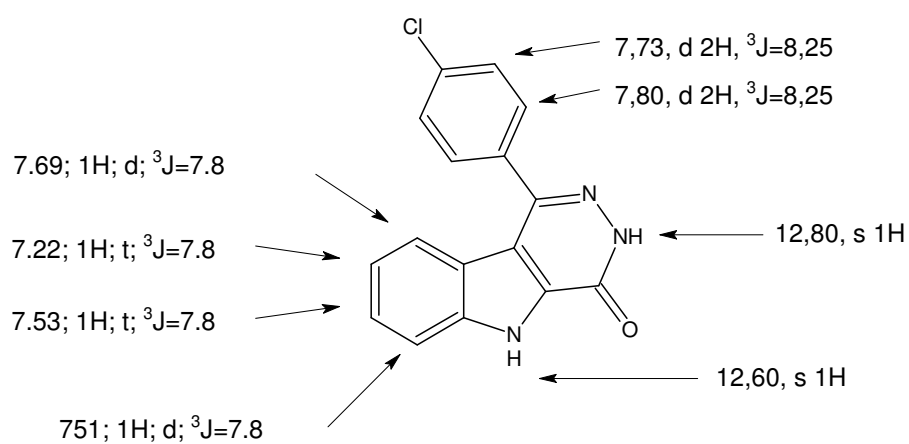
Rdt : 100%

C₁₆H₁₀ClN₃O

PM : 295,723

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-(4-bromophényl)-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one **51**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

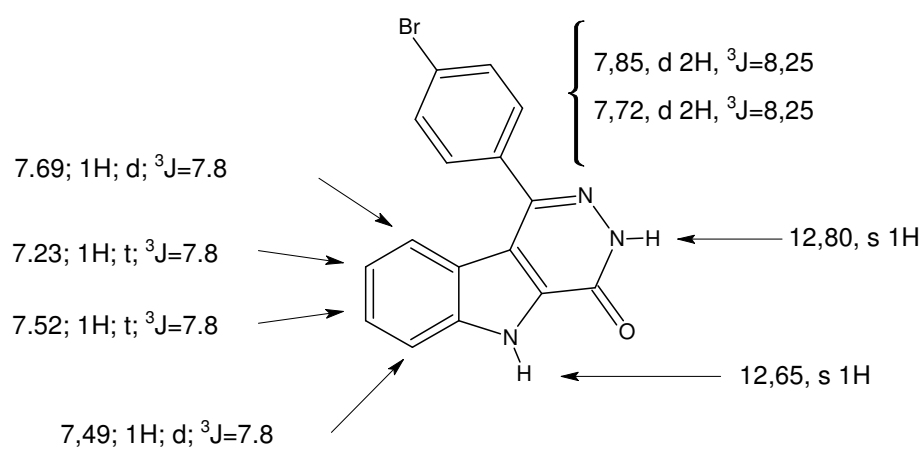
Rdt : 90%

$C_{16}H_{10}BrN_3O$

PM : 340,174

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-(4-méthylthiophényle)-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 52

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

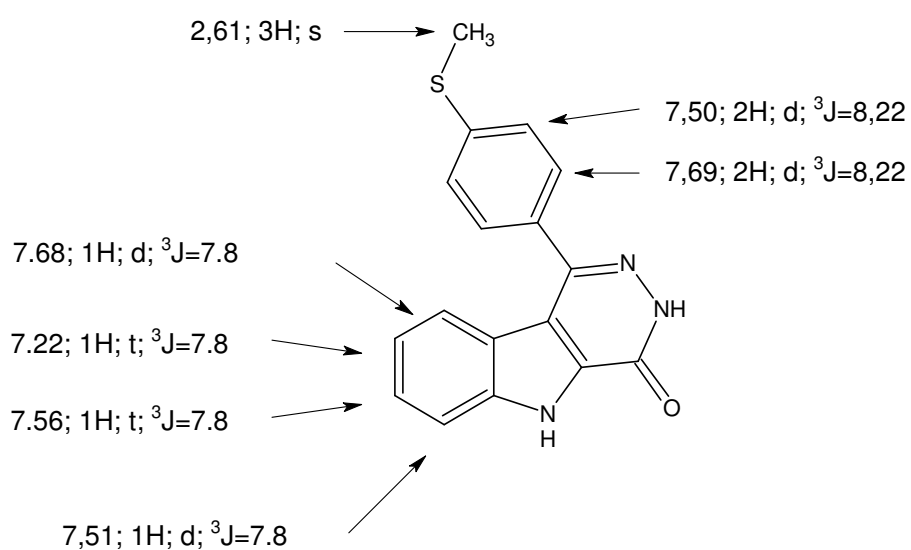
Rdt : 70%

C₁₇H₁₃N₃OS

PM : 307,371

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-[éthoxy(oxo)acétyl]-1*H*-indol-2-carboxylate d'éthyle **53**

Méthode R1 : Acylation de Friedel-Craft

Dans 10 mL de dichlorométhane introduire 1,7 g (9 mmol) d'indole-2-carboxylate d'éthyle **36**, ajouter 1,22 g (1 mL, 1 équivalent) de chlorure d'éthyle oxalyle puis 2,4 g de chlorure d'aluminium (18 mmol, 2 équivalents). Agiter au reflux pendant 1 heure. Hydrolyser avec 100 mL d'eau, extraire avec 50 mL de dichlorométhane, laver avec une solution saturée en NaHCO₃, puis par une solution de HCl 1N, sécher sur Na₂SO₄ et évaporer le solvant.

C₁₅H₁₅NO₅

PM : 289,283

T°f (°C): <40 (CH₂Cl₂)

4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-1- carboxylate d'éthyle **57**

Méthode T3 : Cyclisation par l'hydrazine

Le 3-[éthoxy(oxo)acétyl]-1*H*-indol-2-carboxylate d'éthyle est mis en solution dans l'éthanol et on ajoute ensuite 1 mL d'hydrazine, agiter pendant une heure. Filtrer le précipité formé récupérer après lavage à l'éthanol froid, 0,5 g de cristaux blancs.

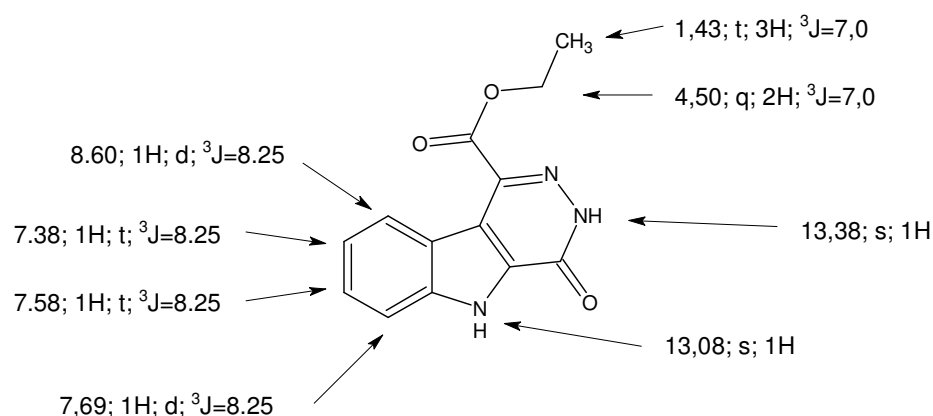
Rdt : 45% (2 étapes)

C₁₃H₁₁N₃O₃

PM : 257,245

T°f (°C) : 250-252 (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm); multiplicité ; J (Hz) :



4-oxo-4,5-dihydro-3H-pyridazino[4,5-b]indol-1- carboxylate d'éthyle 54

Méthode T3 : Cyclisation par l'hydrazine

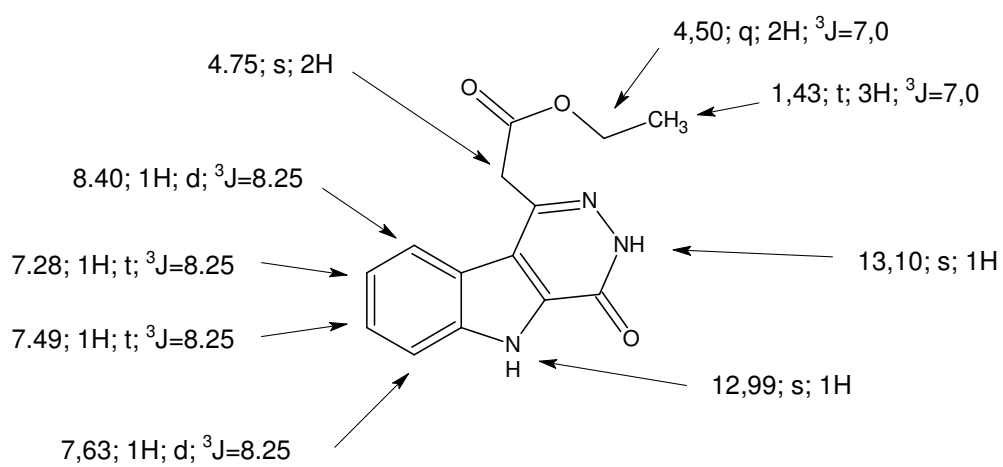
Rdt : 30% (2 étapes)

$C_{13}H_{11}N_3O_3$

PM : 257,245

T[°]f (°C) : 250-252 (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm); multiplicité ; J (Hz) :



1-méthyl-8-nitro-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **55**

Méthode E3 : Nitration

Dans 20 mL de H₂SO₄ mettre en solution 0,2 g (1 mmol) de 1-méthyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **43** puis ajouter 0,1 g de KNO₃, laisser réagir pendant 1 heure puis verser sur 50 mL d'eau froide. Filtrer le précipité formé et mettre à pH 6 le filtrat et récupérer le second précipité, regrouper les précipités et recristalliser dans l'éthanol. Récupérer 0,2 g de produit jaune.

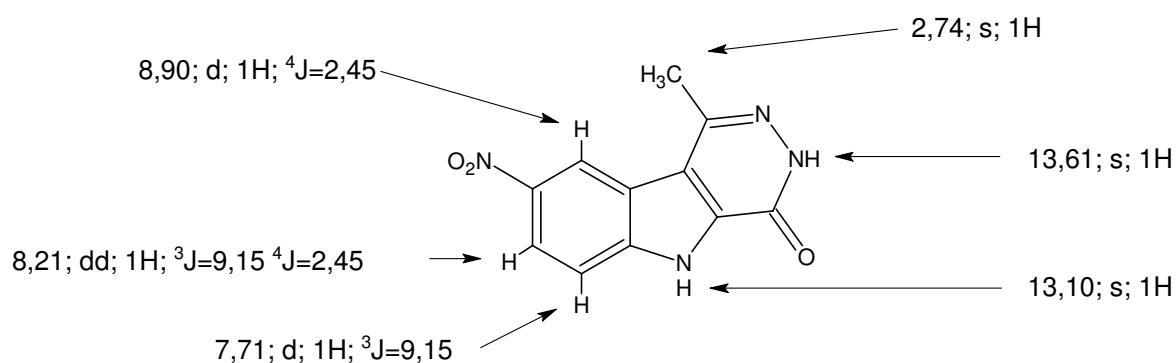
Rdt: 83%

C₁₁H₉N₄O₃

PM : 244,206

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-isopropyl-8-nitro-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 56

Méthode E3 : Nitration

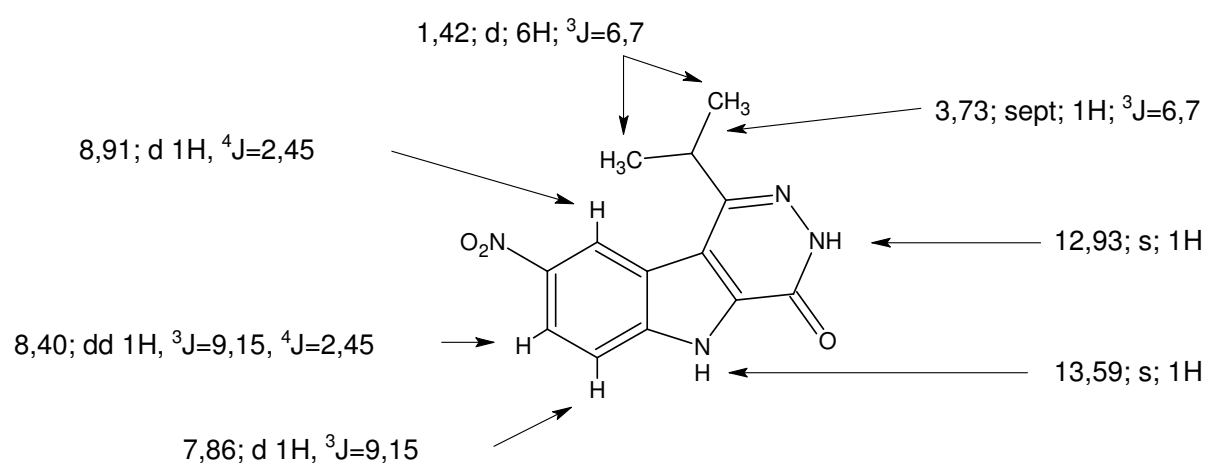
Rdt : 70%

C₁₃H₁₂N₄O₃

PM : 272,260

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz):



1-cyclopropyl-8-nitro-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **57**

Méthode E3 : Nitration

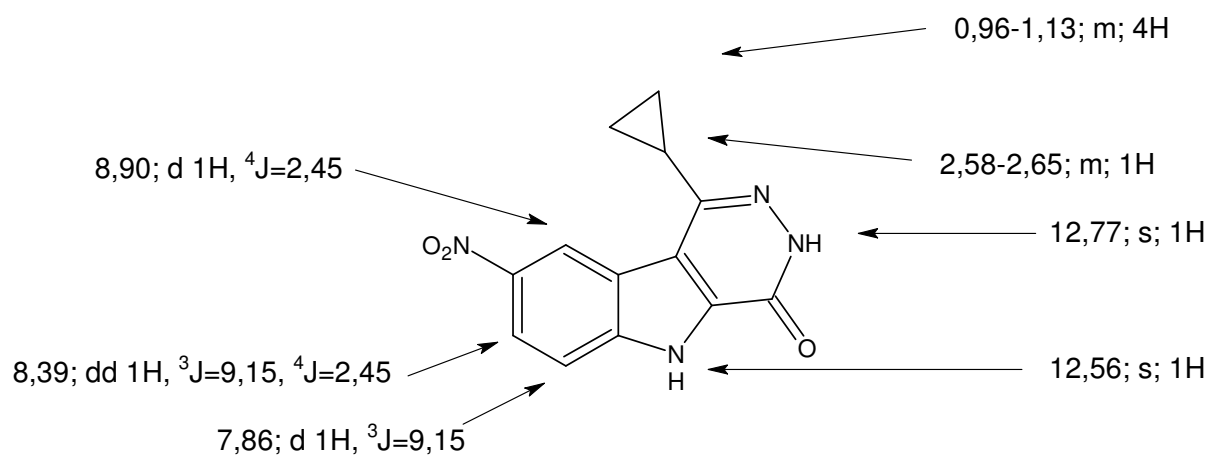
Rdt : 25%

C₁₃H₁₀N₄O₃

PM : 270,244

T°f (°C) : >300 (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-cyclohexyl-8-nitro-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **58**

Méthode E3 : Nitration

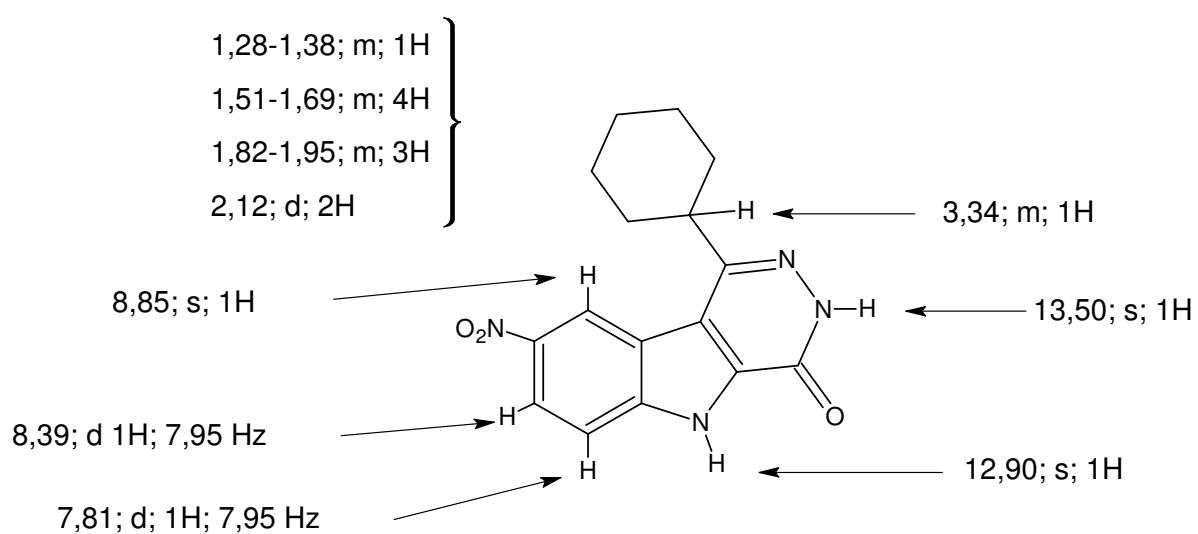
Rdt : 40%

C₁₆H₁₆N₄O₃

PM : 312,323

T°f (°C) : >300 dec. (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-nitro-4-oxo-4,5-dihydro-3H-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-carboxylate d'éthyle 59

Méthode E3: Nitration

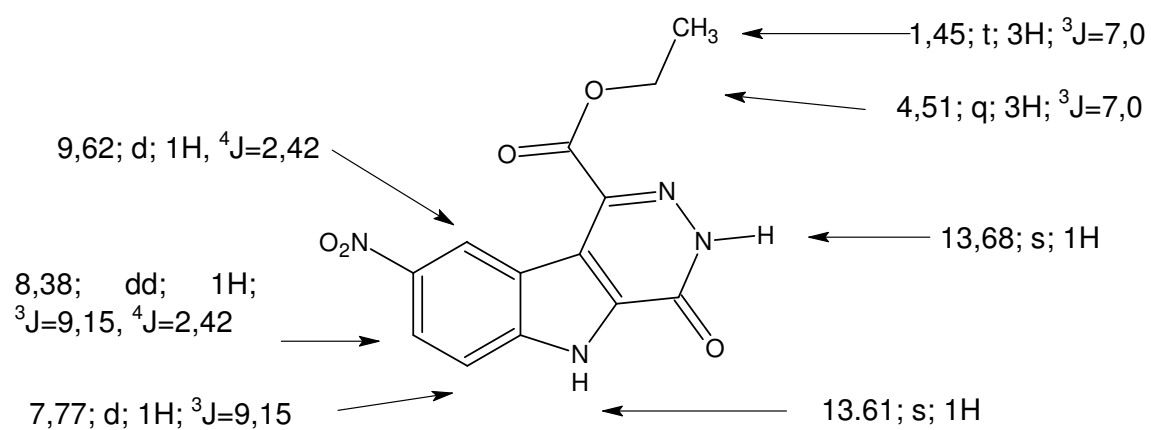
Rdt: 85%

C₁₃H₁₀N₄O₅

PM : 302,242

T°f (°C): 290 dec. (EtOH)

RMN ¹H (DMSO- d₆): δ (ppm); multiplicité; J (Hz):



(4-Bromophényl) hydrazine 60

Méthode U1 : Synthèse d'arylhydrazine

Dissoudre 2 g (10,62 mmol) de 4-bromoaniline dans 8 mL d'acide chlorhydrique concentré à 0 °C. Ajouter lentement 802 mg (10,62 mmol) de nitrite de sodium dissous dans 3 mL d'eau. Ajouter 6,608 g (34,86 mmol) de chlorure d'étain II dissous dans 20 mL d'acide chlorhydrique concentré. Agiter à 0 °C pendant 4 heures. Filtrer le précipité, laver avec 60 mL d'acide chlorhydrique concentré. Reprendre le précipité et le dissoudre dans 30 mL d'eau. Ajouter de la soude jusqu'à pH basique. Extraire avec de l'éther diéthylique. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Sans purification on obtient 1,77 g de produit.

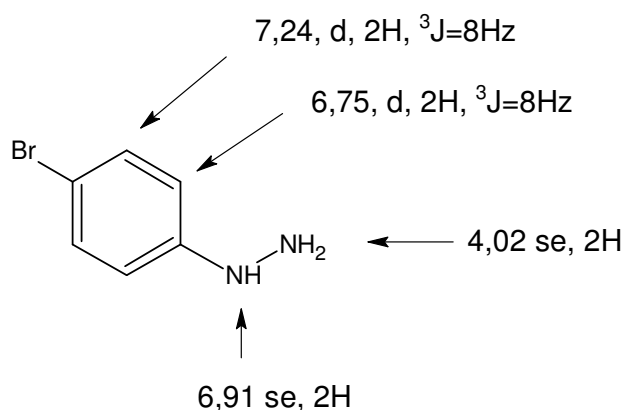
Rdt: 80%

$C_6H_7BrN_2$

PM : 187,037

T°f (°C): 70-80 (Ether diéthylique)

RMN 1H (DMSO- d_6): δ (ppm); multiplicité; J (Hz):



[2-(4-bromophényl)hydrazone]propanoate d'éthyle **61**

Méthode V1 : Synthèse d'arylhydrazone

Dissoudre 1,770 g (9,46 mmol) de **60** dans 20 mL d'éthanol à température ambiante sous argon. Ajouter lentement 1,16 mL (10,41 mmol) de pyruvate d'éthyle et chauffer à reflux pendant 5 heures. Placer le ballon à 0 °C pour faire précipiter le produit. Filtrer le précipité et laver avec de l'eau froide. Sécher le précipité.

Une chromatographie sur colonne éluee avec un mélange cyclohexane/ dichlorométhane 1 :10 puis dichlorométhane pur permet d'obtenir 2,04 g de produit.

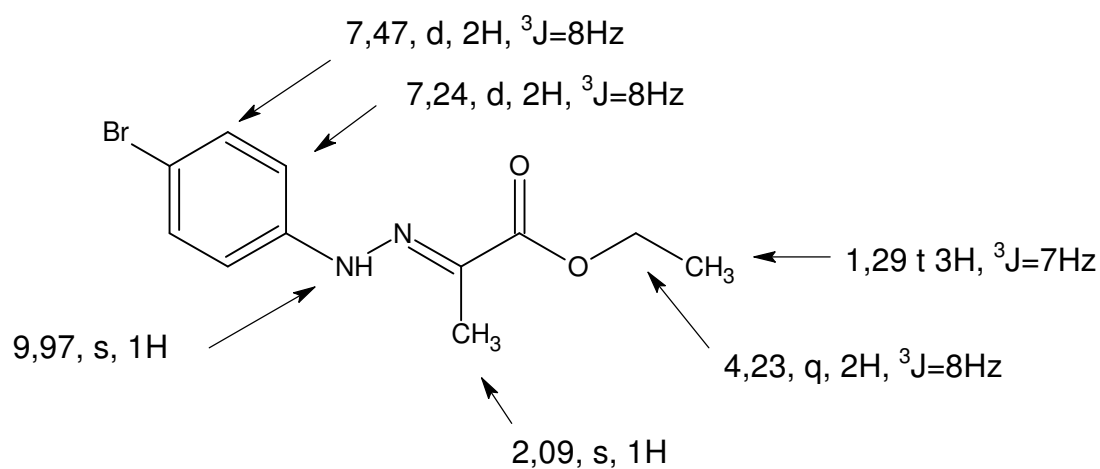
Rdt: 75%

$C_{11}H_{13}BrN_2O_2$

PM : 285,137

T_f (°C): 70-80 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆): δ (ppm); multiplicité; J (Hz):



5-bromo-indole-2-carboxylate d'éthyle **62**

Méthode W1 : Synthèse d'indole de Fisher

Dissoudre 300 mg (1,05 mmol) de **61** dans 6 mL de benzène à température ambiante sous argon. Ajouter 300 mg (1,575 mmol) d'acide para-toluènesulfonique monohydraté et chauffer à reflux avec un Dean-Stark pendant 5 heures. Ajouter une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraire le produit avec de l'acétate d'éthyle. Laver avec une solution d'acide chlorhydrique 1 N. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Sans purification on obtient 250 mg de produit.

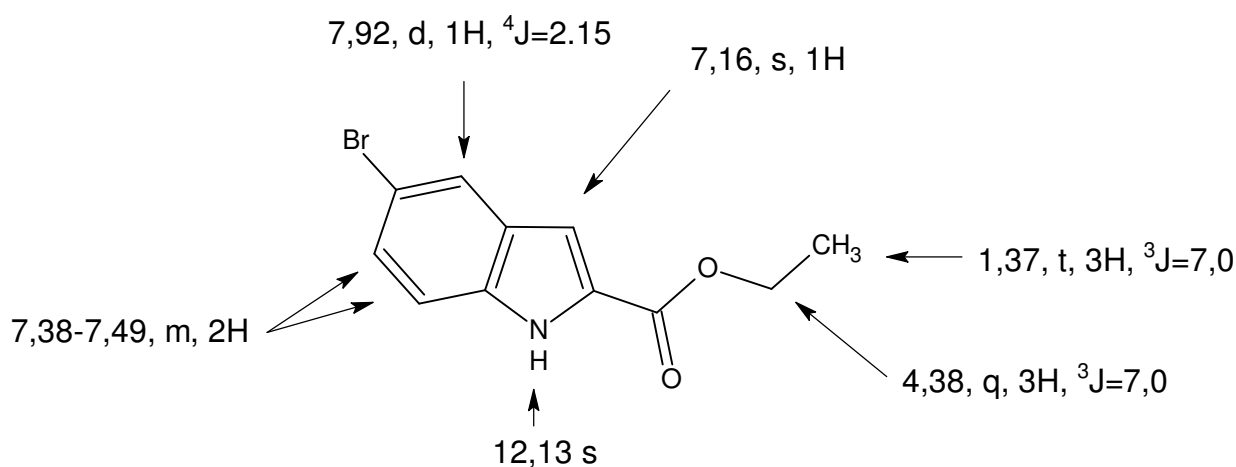
Rdt : 90%

$C_{11}H_{10}BrNO_2$

PM : 268,107

T_f (°C) : 184-186 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



5-fluoro-3-acétyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **63**

Méthode R2 : Acylation de Friedel-Craft

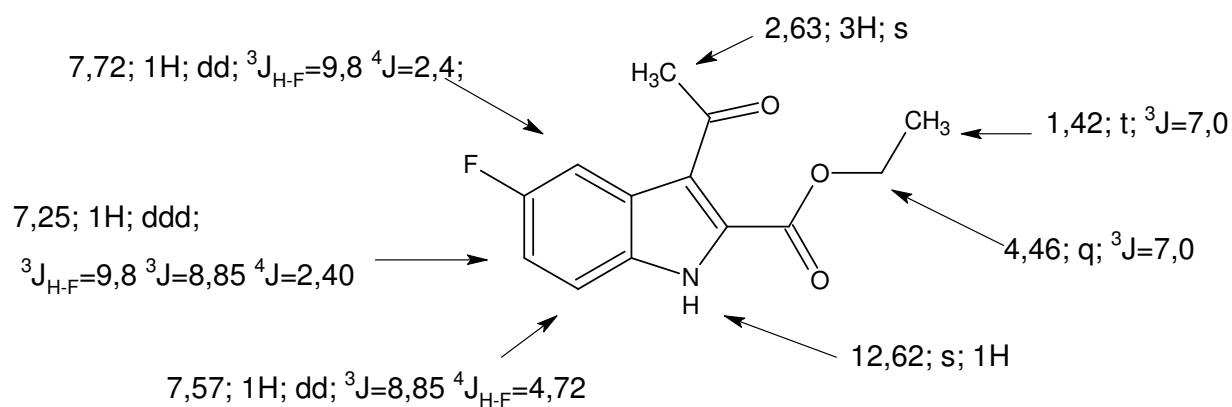
Rdt: 95%

C₁₅H₁₆FNO₃

PM : 277,291

T°f (°C) : 81-83 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



5-fluoro-3-isobutyryl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **64**

Méthode R2 : Acylation de Friedel-Craft

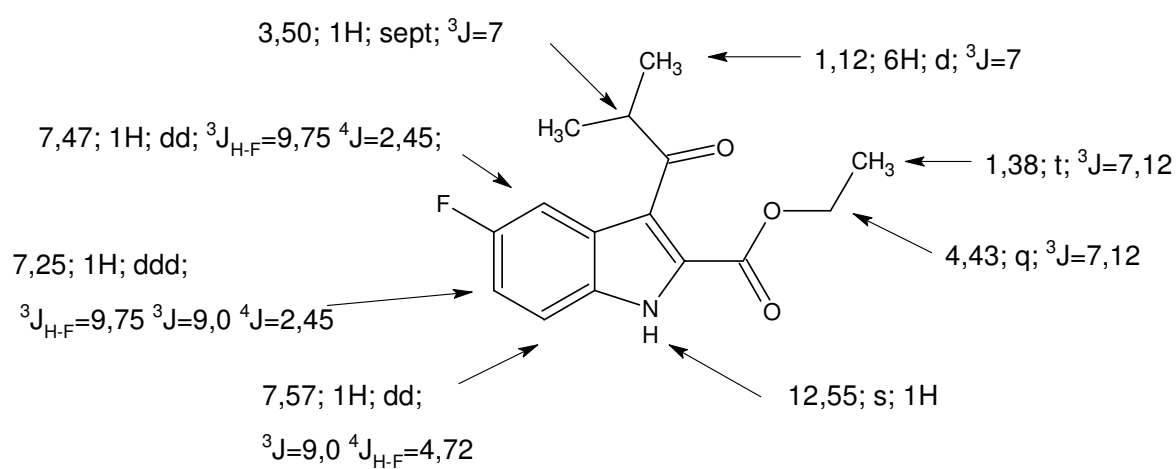
Rdt : 95%

C₁₅H₁₆FNO₃

PM : 277,291

T°f (°C) : 79-81 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-[éthoxy(oxo)acétyl]-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 65

Méthode R4 : Acylation de Friedel-Craft

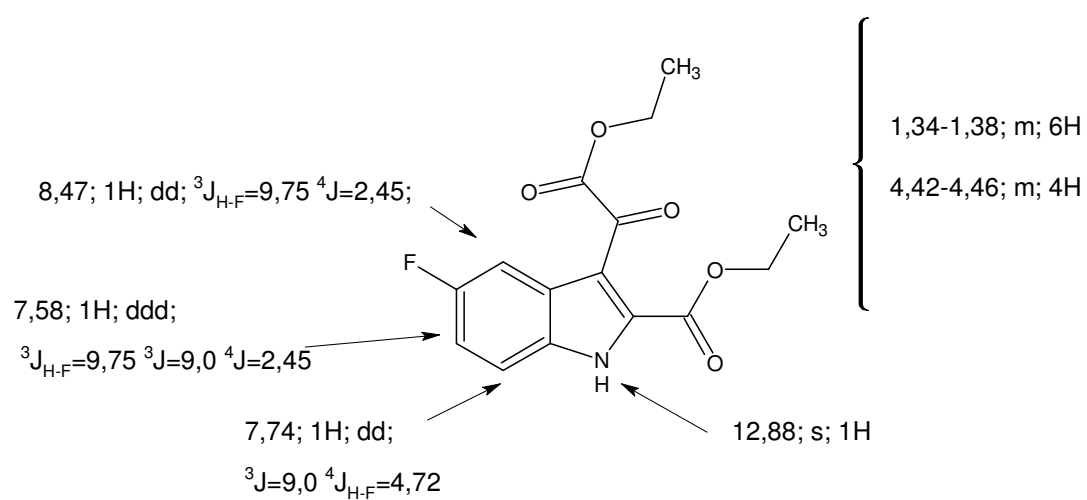
Rdt : 79%

C₁₅H₁₄FO₅

PM : 307,274

T°f (°C) : <40 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-benzoyl-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 66

Méthode R3 : Acylation de Friedel-Craft

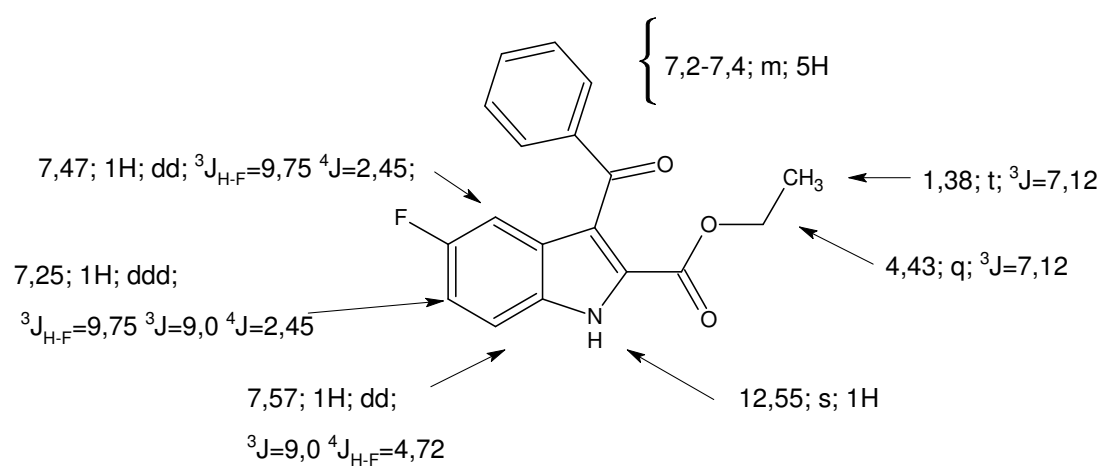
Rdt : 92%

$C_{18}H_{14}FNO_3$

PM : 311,307

T°f (°C) : 95-97 (Ethanol)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-(4-fluorobenzoyl)-5-fluoro--1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 67

Méthode R3 : Acylation de Friedel-Craft

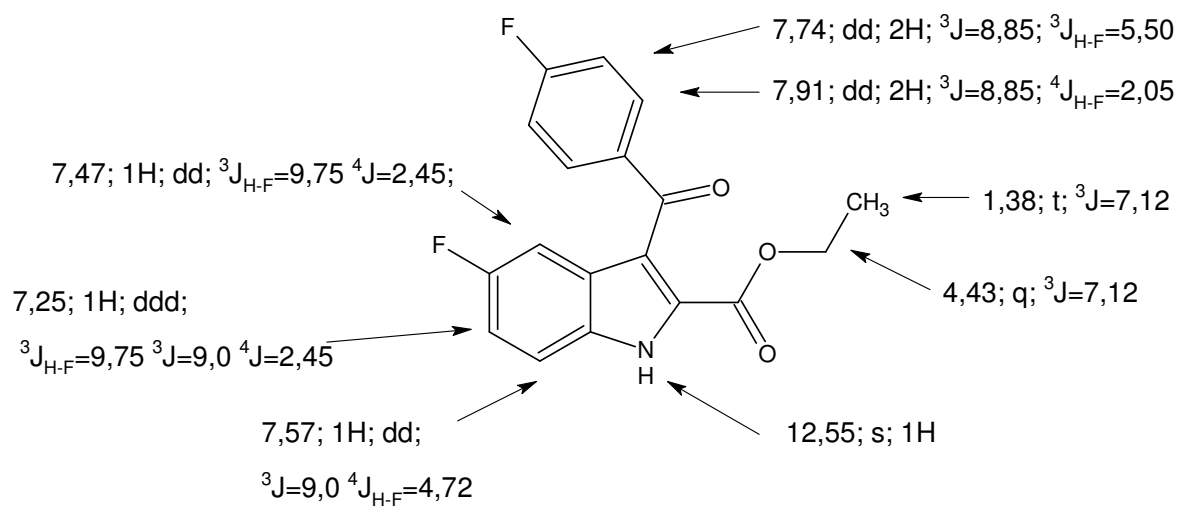
Rdt : 80%

C₁₈H₁₃F₂NO₃

PM : 329,298

T°f (°C) : 96-97 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-(4-chlorophényl)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 68

Méthode R3 : Acylation de Friedel-Craft

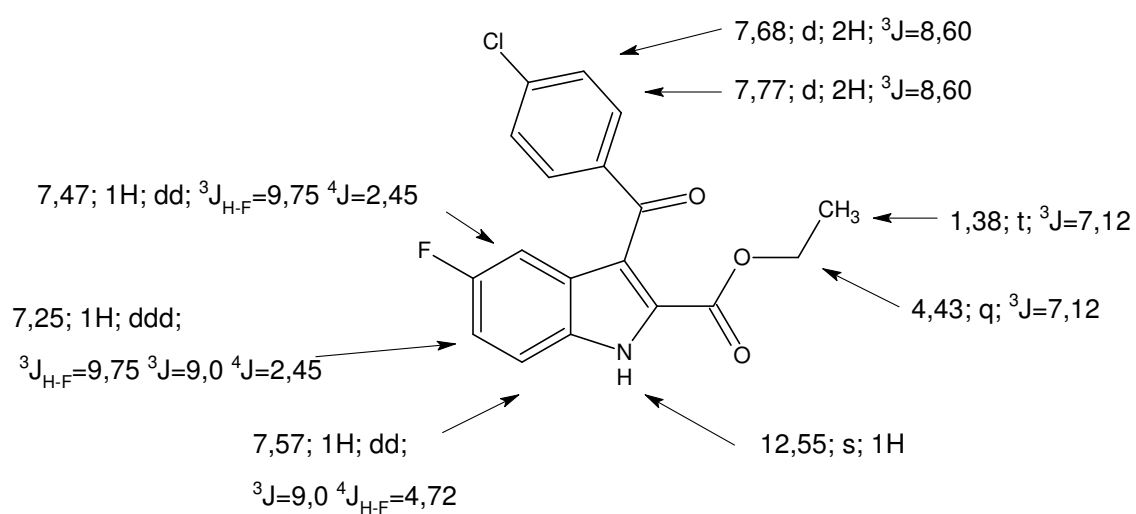
Rdt: 80%

C₁₈H₁₃ClFNO₃

PM : 345,752

T°f (°C) : 102-104 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-(4-bromophényl)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 69

Méthode R3 : Acylation de Friedel-Craft

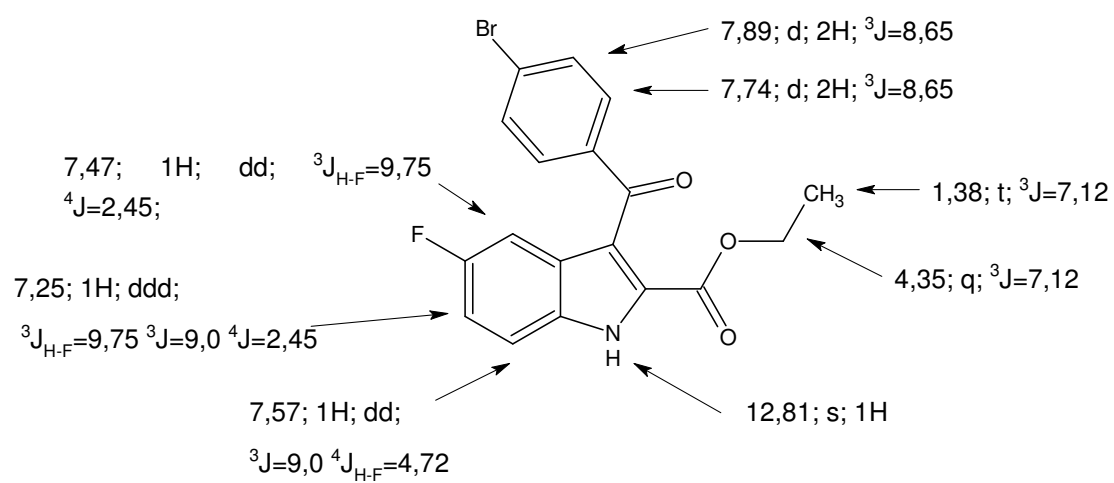
Rdt : 99%

C₁₈H₁₃BrFNO₃

PM : 390,203

T°f (°C) : 109-114 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



5-fluoro-3-(phénylacétyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 70

Méthode R3 : Acylation de Friedel-Craft

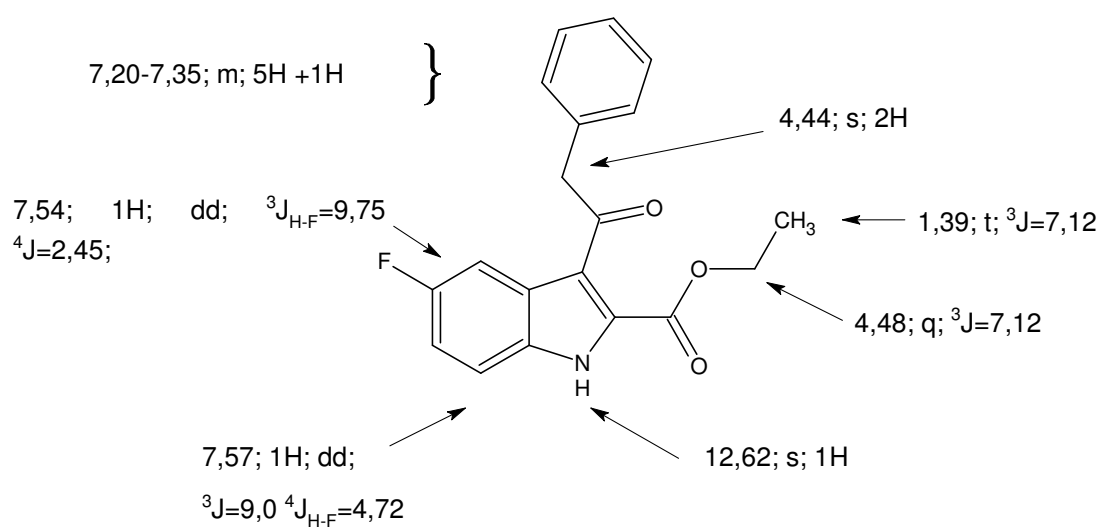
Rdt : 71%

C₁₉H₁₆FNO₃

PM : 325,334

T°f (°C) : 87-89 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



5-chloro-3-isobutyryl-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 71

Méthode R2 : Acylation de Friedel-Craft

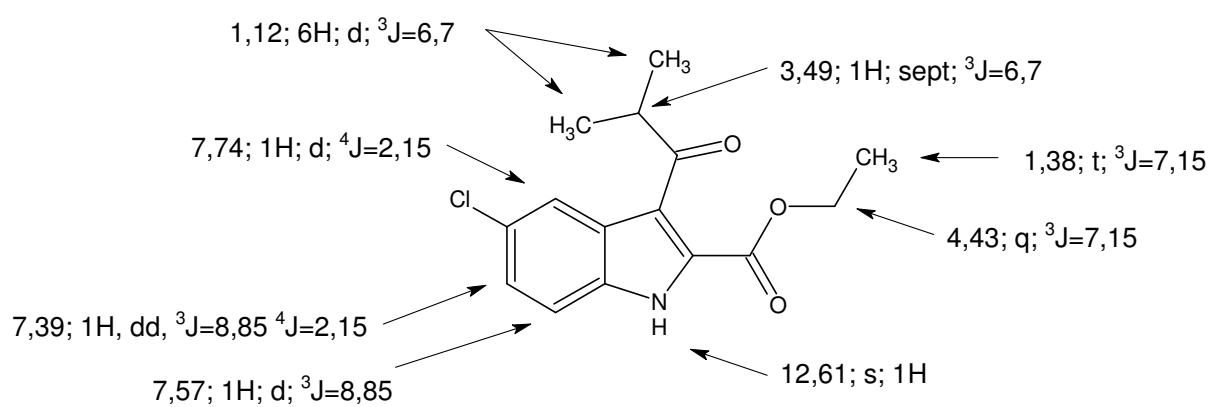
Rdt : 85%

$C_{15}H_{16}ClNO_3$

PM : 293,745

T°f (°C) : 158-160 (Ethanol)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-benzoyl-5-chloro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 72

Méthode R3 : Acylation de Friedel-Craft

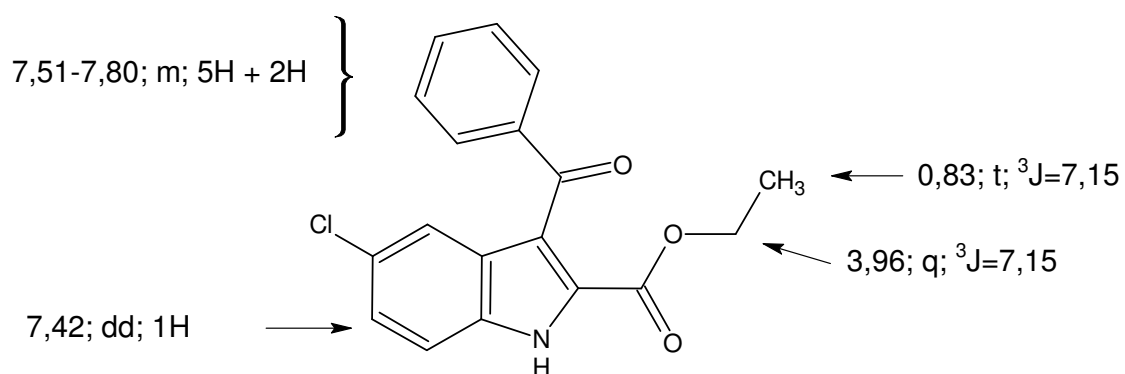
Rdt : 75%

C₁₈H₁₄ClNO₃

PM : 327,761

T[°]f (°C) : 182-184 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



5-chloro-3-(4-fluorobenzoyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **73**

Méthode R3 : Acylation de Friedel-Craft

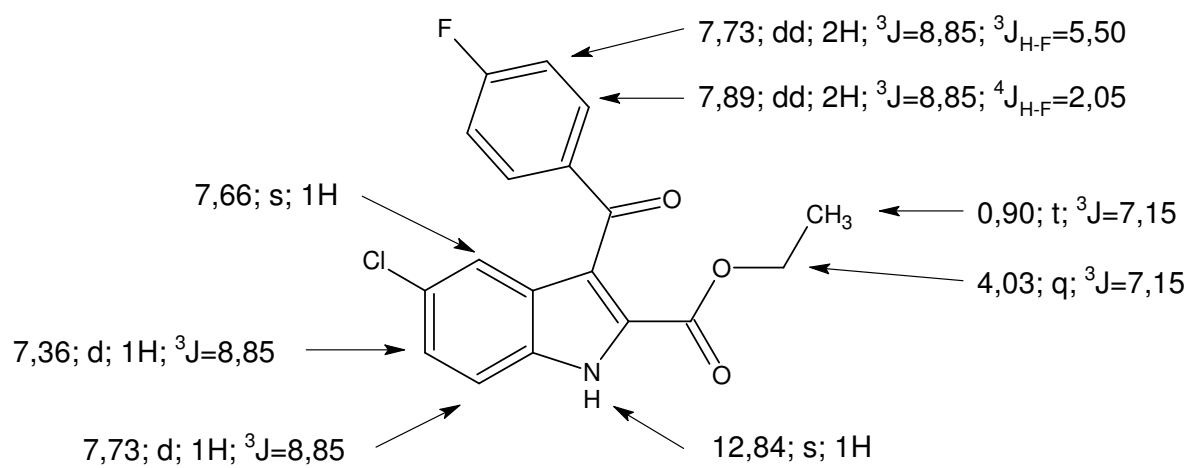
Rdt : 52%

C₁₈H₁₃ClFNO₃

PM : 345,752

T[°]f (°C) : 186-188 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-(4-chlorobenzoyl)-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 74

Méthode R3 : Acylation de Friedel-Craft

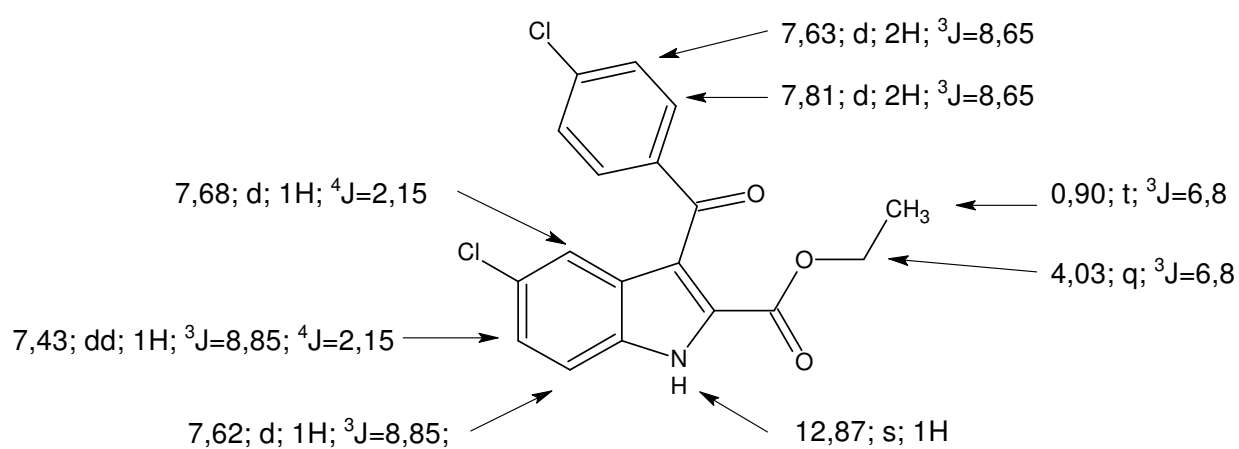
Rdt : 50%

C₁₈H₁₂Cl₂NO₃

PM : 362,206

T°f (°C) : 190-192 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-(4-bromobenzoyl)-5-chloro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle **75**

Méthode R3 : Acylation de Friedel-Craft

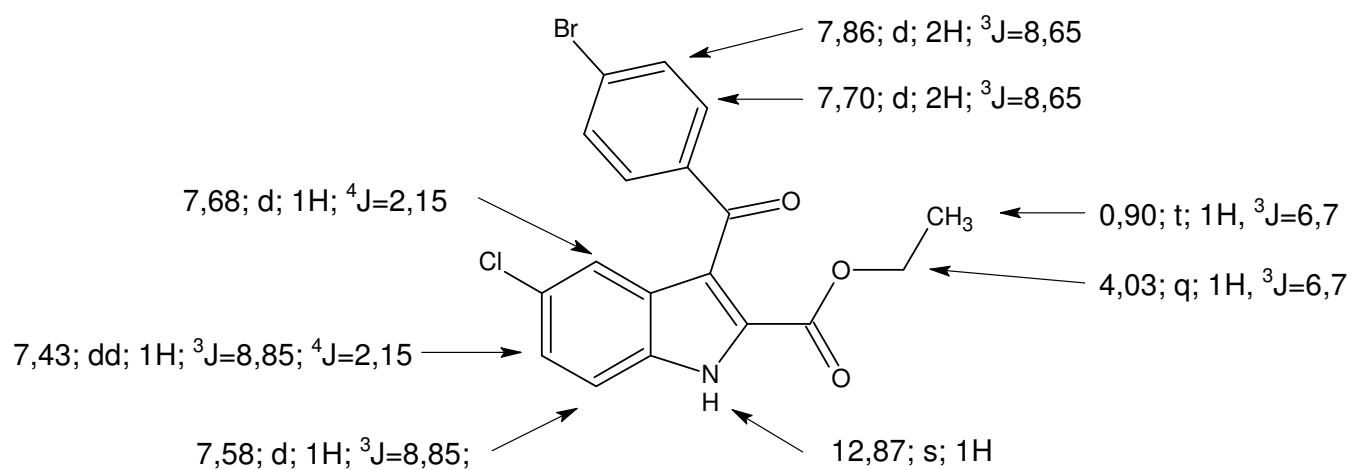
Rdt : 70%

$C_{18}H_{13}BrClNO_3$

PM : 406,657

T°f (°C) : 192-194 (Ethanol)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



5-chloro-3-(phénylacétyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 76

Méthode R3 : Acylation de Friedel-Craft

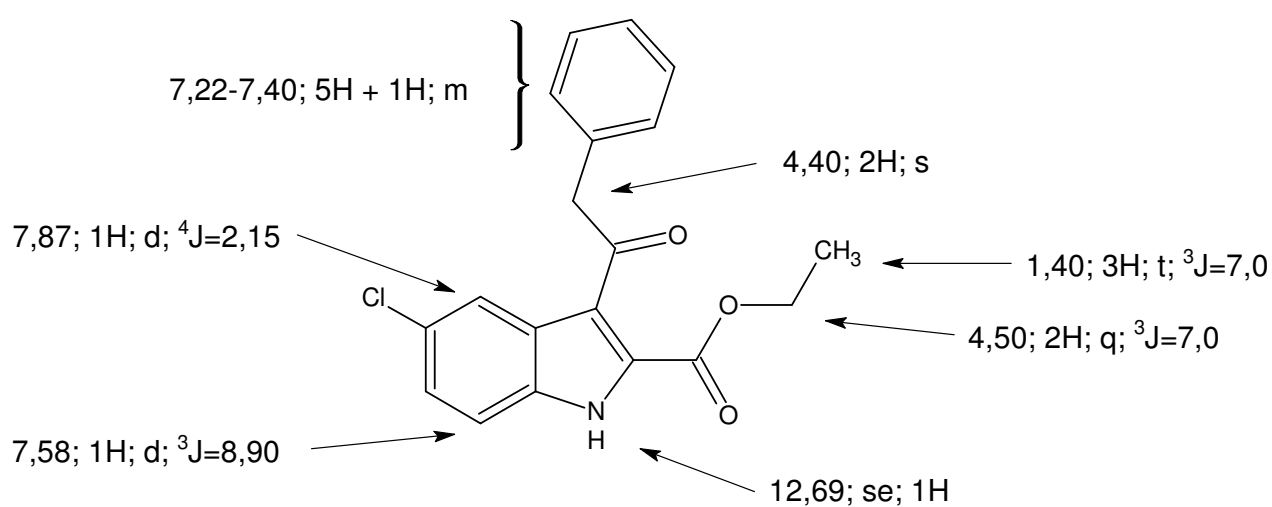
Rdt : 99%

C₁₇H₁₂ClN₃O

PM : 341,788

T°f (°C): >200 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



5-bromo-3- isobutyryl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 77

Méthode R2 : Acylation de Friedel-Craft

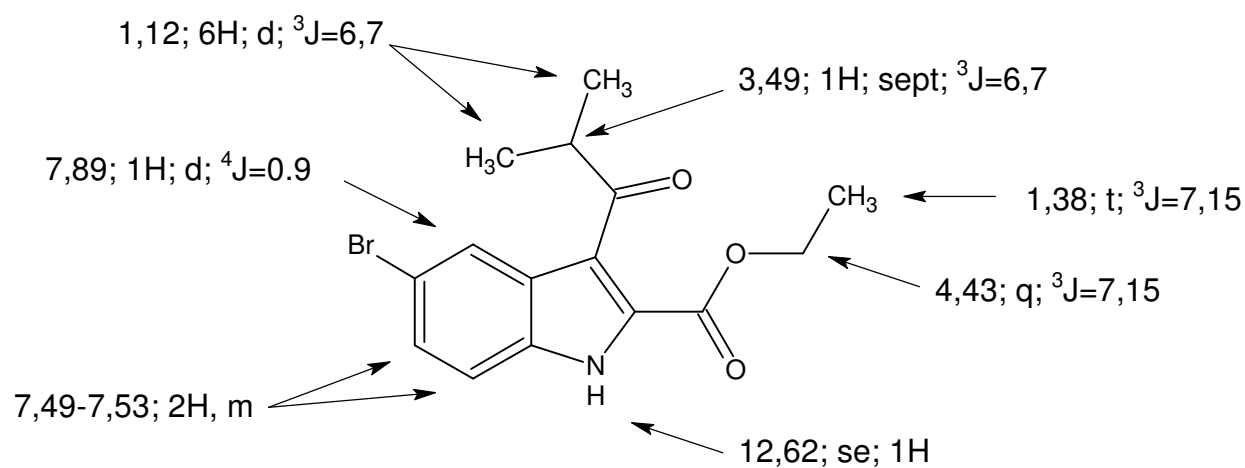
Rdt : 80%

C₁₅H₁₆BrNO₃

PM : 338,197

T°f (°C) : 158-160 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



5-bromo-3-cyclopropylcarbonyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **78**

Méthode R2 : Acylation de Friedel-Craft

Rdt : 70%

C₁₅H₁₄BrNO₃

PM : 336,181

T°f (°C) : 160-163 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :

0,97-1,10; 4H; m

8,49; 1H; d; ³J=1,52

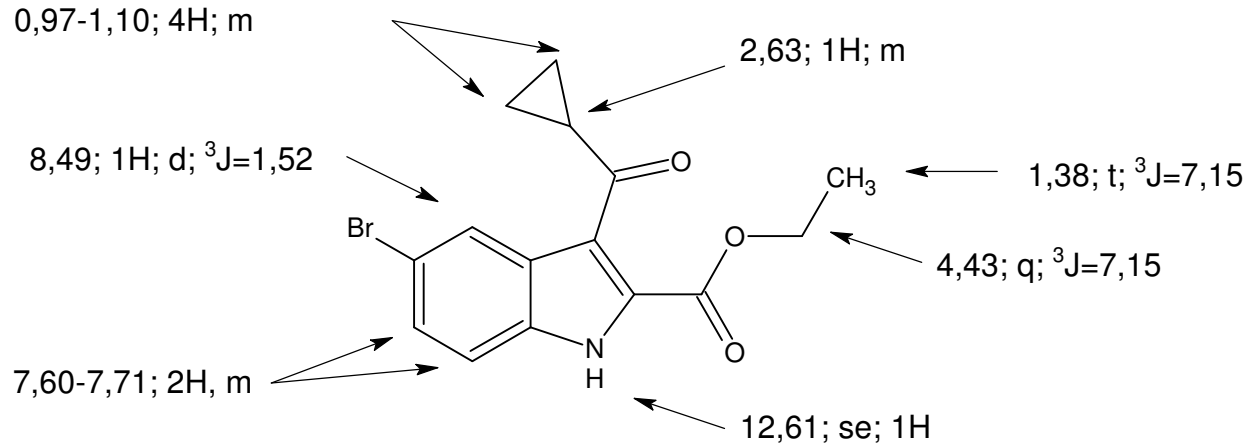
7,60-7,71; 2H; m

2,63; 1H; m

1,38; t; ³J=7,15

4,43; q; ³J=7,15

12,61; se; 1H



5-bromo-3-benzoyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 79

Méthode R2 : Acylation de Friedel-Craft

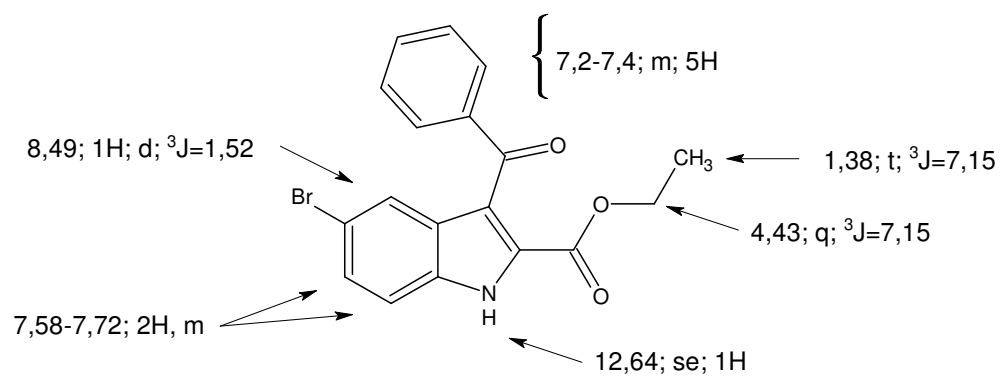
Rdt : 80%

C₁₈H₁₄BrNO₃

PM : 372,213

T[°]f (°C) : 189-190 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-fluoro-1-isopropyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **80**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

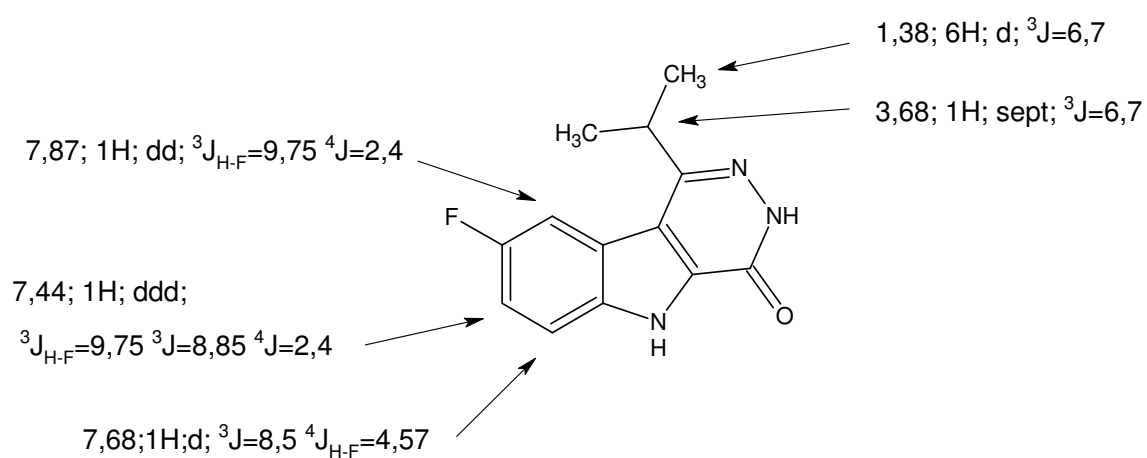
Rdt : 60%

C₁₃H₁₂FN₃O

PM : 245,252

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-fluoro-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **81**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

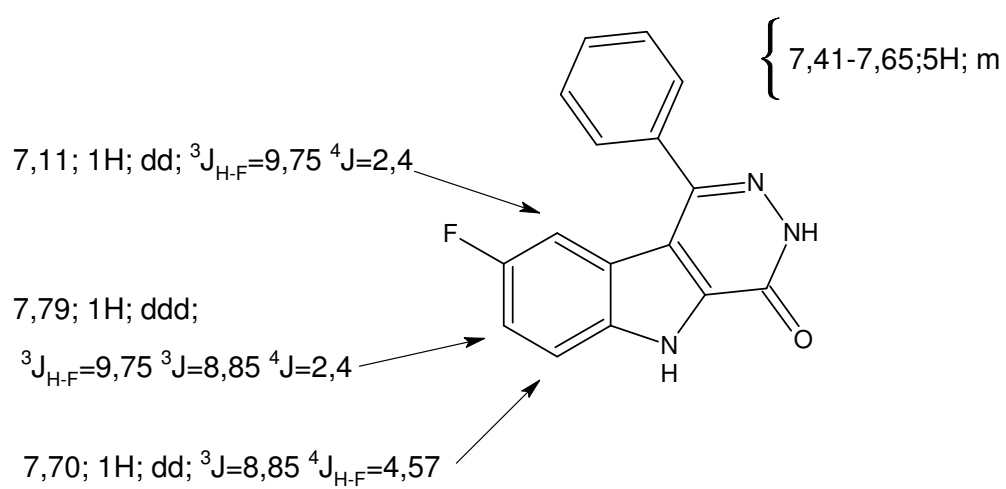
Rdt : 58%

C₁₆H₁₀FN₃O

PM : 279,269

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-fluoro-4-oxo-4,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-carboxylate d'éthyle **82**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

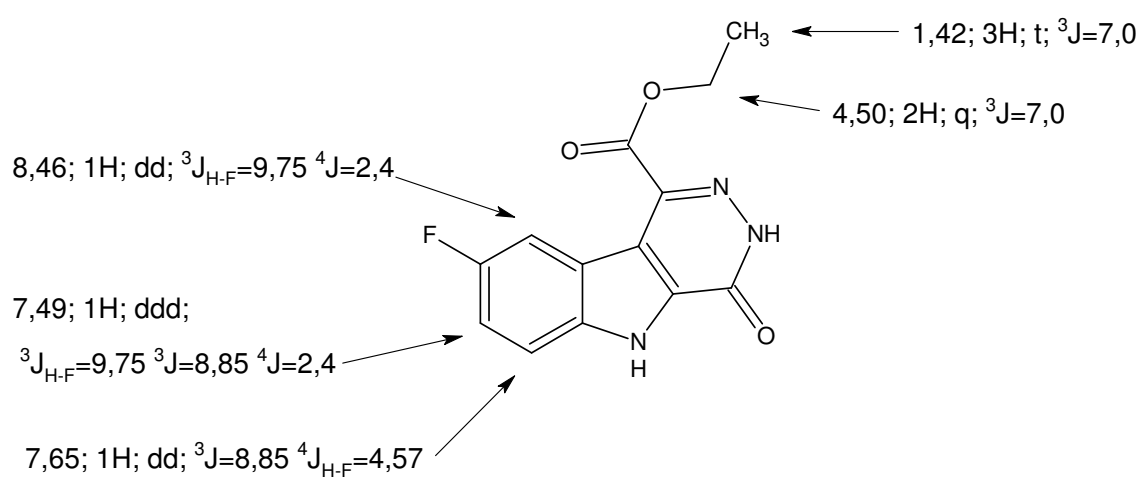
Rdt : 73%

C₁₃H₁₀FN₃O₃

PM : 275,235

T°f (°C) : 259-261 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-fluoro-1-(4-fluorophényl)-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **83**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

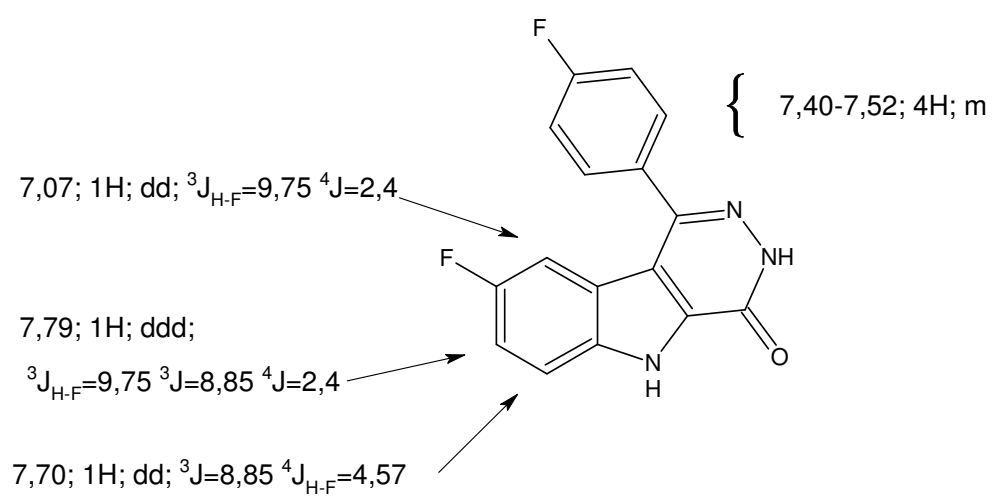
Rdt : 65%

C₁₆H₉F₂N₃O

PM : 297,259

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-(4-chlorophényl)-8-fluoro-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **84**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

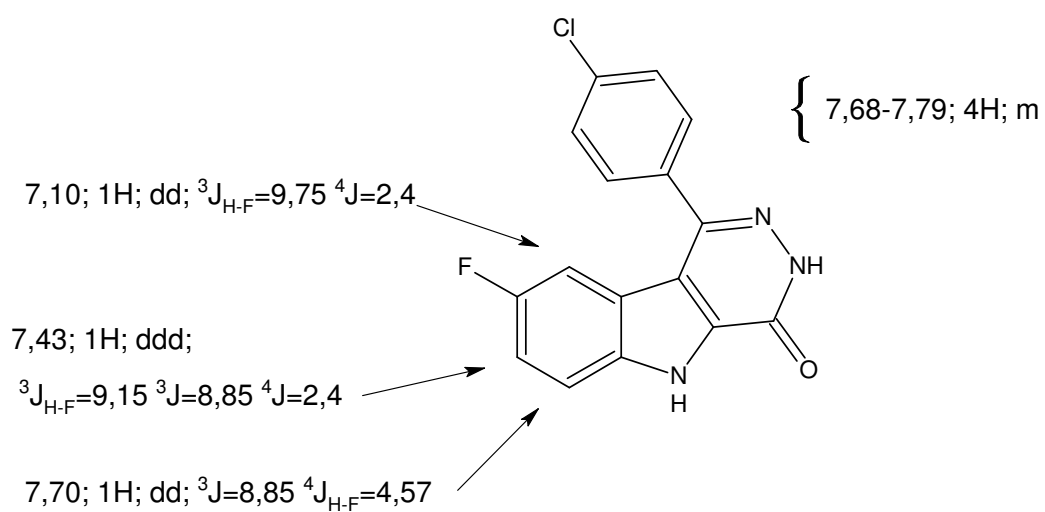
Rdt: 70%

C₁₆H₉ClFN₃O

PM : 313,713

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-(4-bromophényl)-8-fluoro-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **85**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

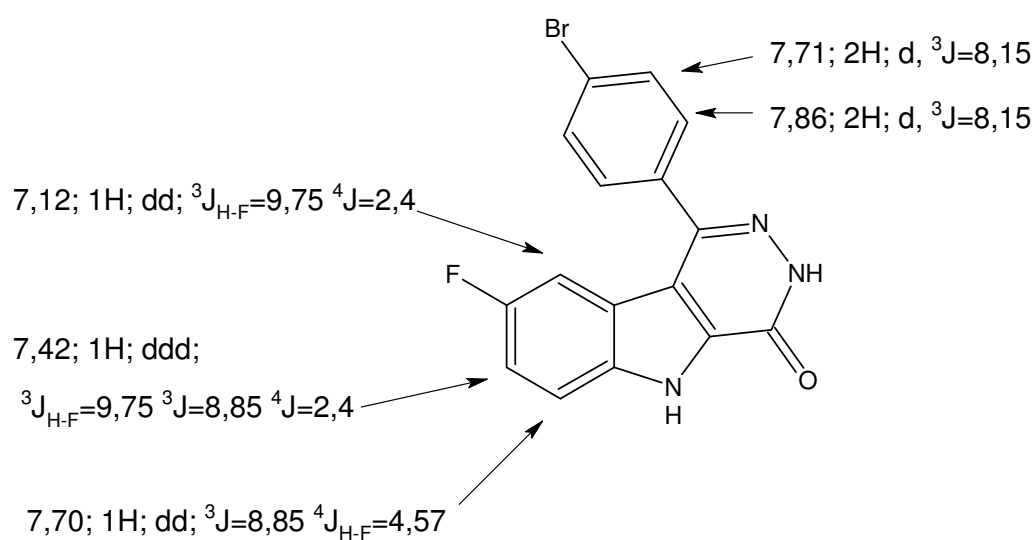
Rdt : 40%

C₁₆H₉BrFN₃O

PM : 358,165

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-benzyl-8-fluoro-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **86**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

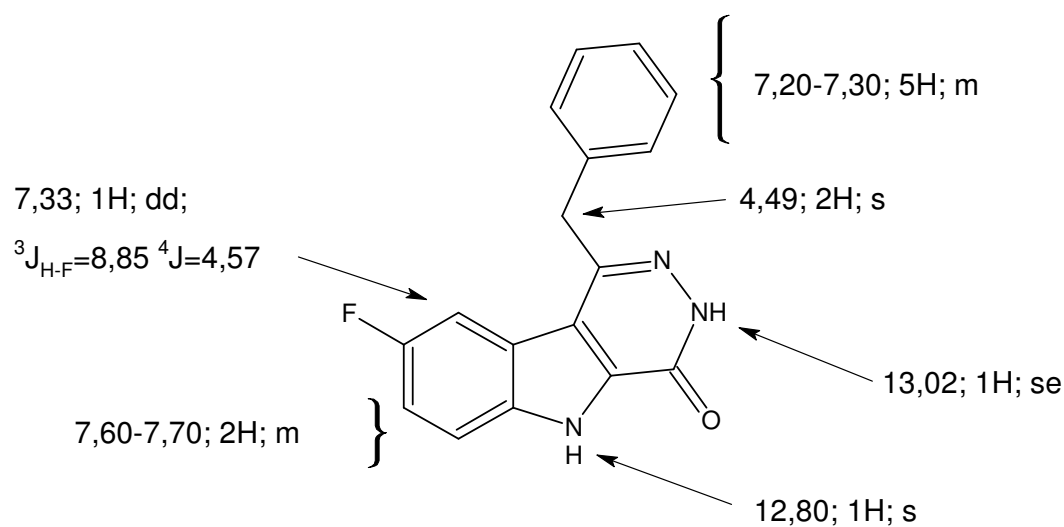
Rdt : 71%

C₁₇H₁₂FN₃O

PM : 293,295

T°f (°C) : >300 dec.(Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-chloro-1-isopropyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one **87**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

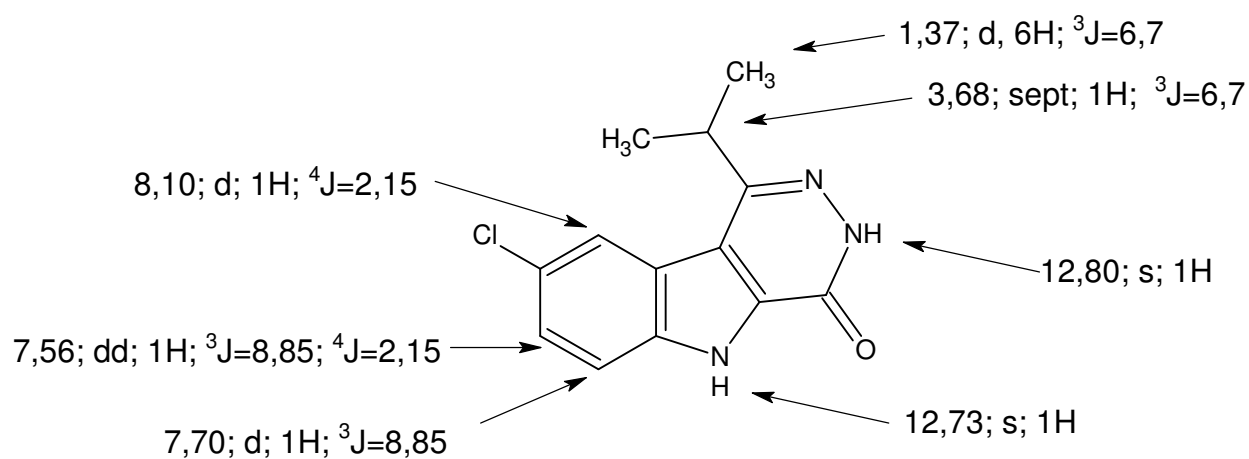
Rdt : 96%

C₁₃H₁₂ClN₃O

PM : 261,707

T[°]f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-chloro-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **88**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

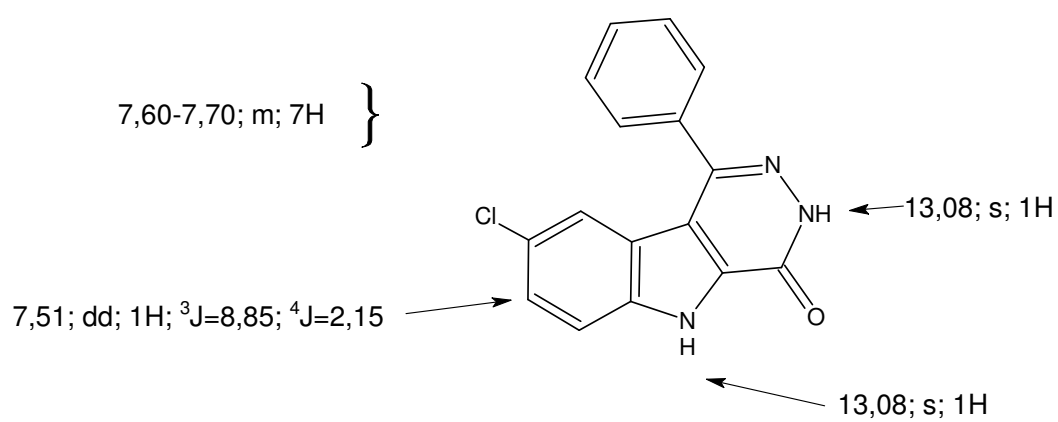
Rdt : 97%

C₁₆H₁₀ClN₃O

PM : 295,723

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-chloro-1-(4-fluorophényl)-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **89**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

Rdt : 74%

C₁₆H₉ClFN₃O

PM : 313,713

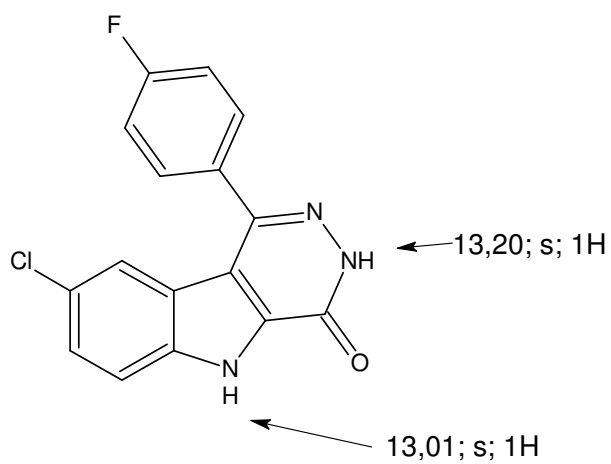
T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :

7,35-7,55; m; 4H

7,60-7,70; m; 3H

}



8-chloro-1-(4-chlorophényl)-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 90

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

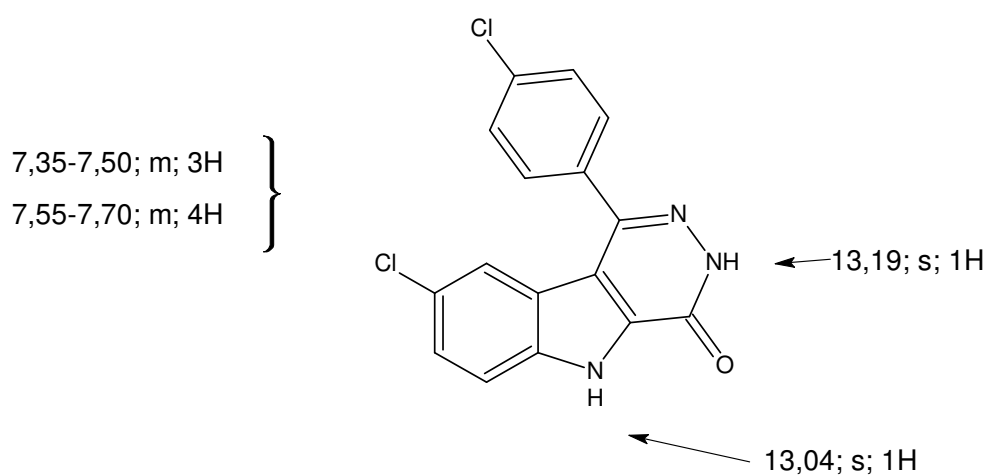
Rdt: 99%

C₁₆H₉Cl₂N₃O

PM : 330,168

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-(4-bromophényl)-8-chloro-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **91**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

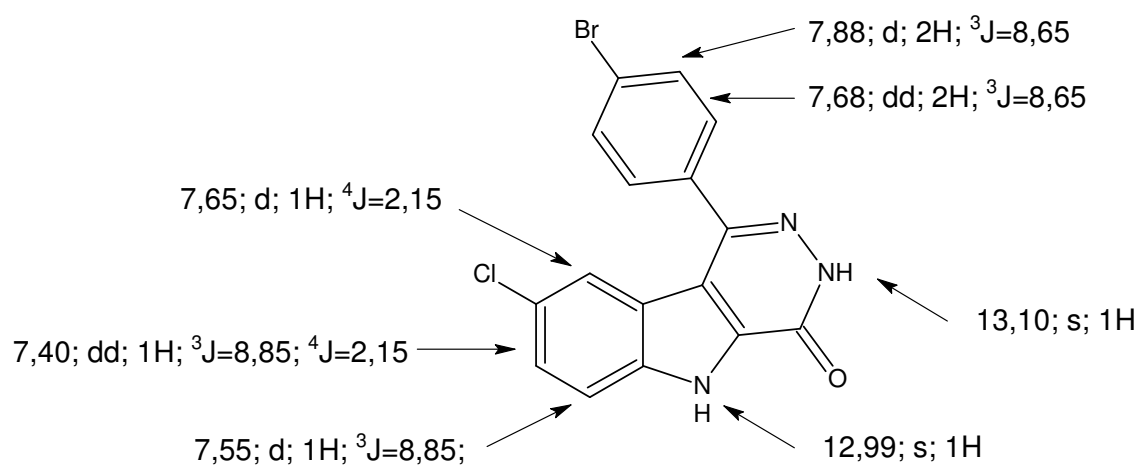
Rdt: 78%

C₁₆H₉BrClN₃O

PM : 374,619

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-benzyl-8-chloro-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **92**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

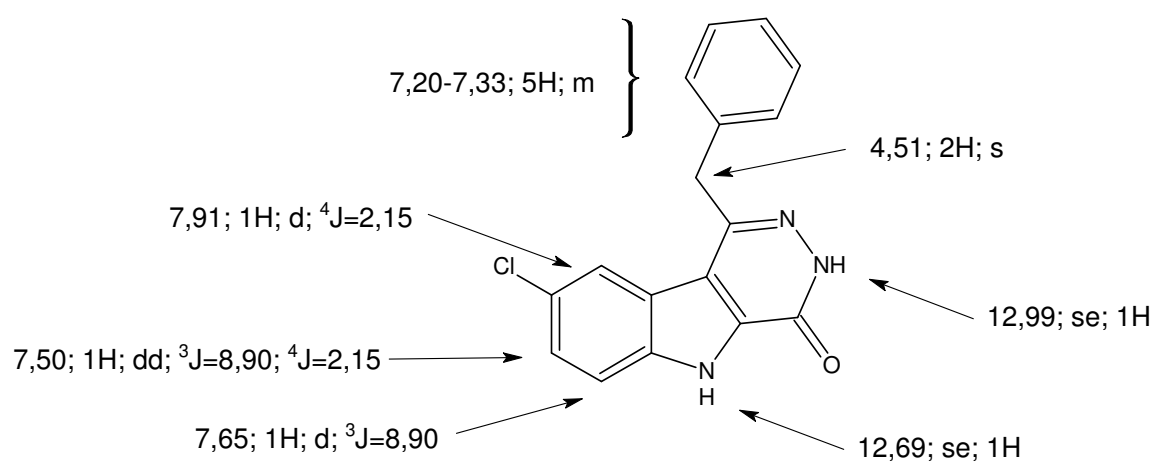
Rdt : 81%

C₁₇H₁₂ClN₃O

PM : 309,749

T[°]f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-bromo-1-isopropyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **93**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

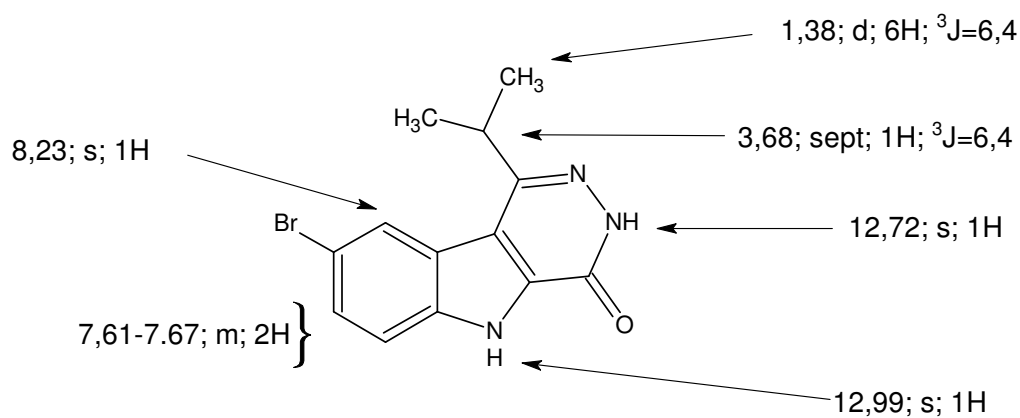
Rdt : 63%

C₁₃H₁₂BrN₃O

PM : 306,158

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-bromo-1-cyclopropyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 94

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

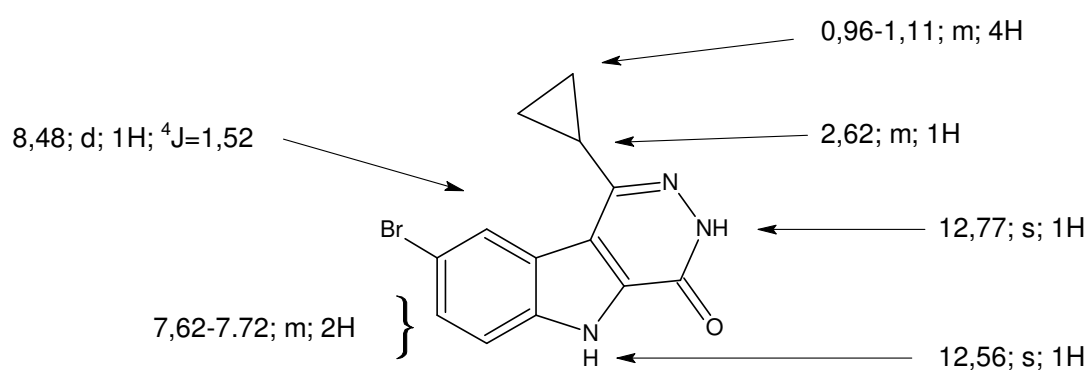
Rdt : 64%

C₁₃H₁₀BrN₃O

PM : 304,142

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-bromo-1-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one **95**

Méthode T2 : Cyclisation par l'hydrazine

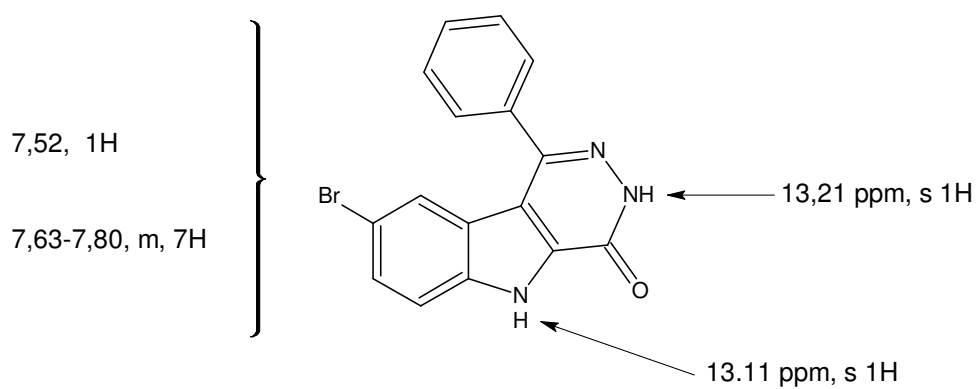
Rdt : 68%

C₁₆H₁₀BrN₃O

PM : 340,174

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-isopropyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **96**

Méthode X : Cyclisation par l'hydrazine

Dissoudre 0,08 g (0,39 mmol) de 3-isobutyryle-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **34** dans 5 mL d'éthanol, ajouter 1 mL de méthylhydrazine et chauffer au reflux pendant 1 heure. Refroidir à température ambiante, et récupérer par filtration, après lavage à l'éthanol froid, 0,06 g de cristaux blancs.

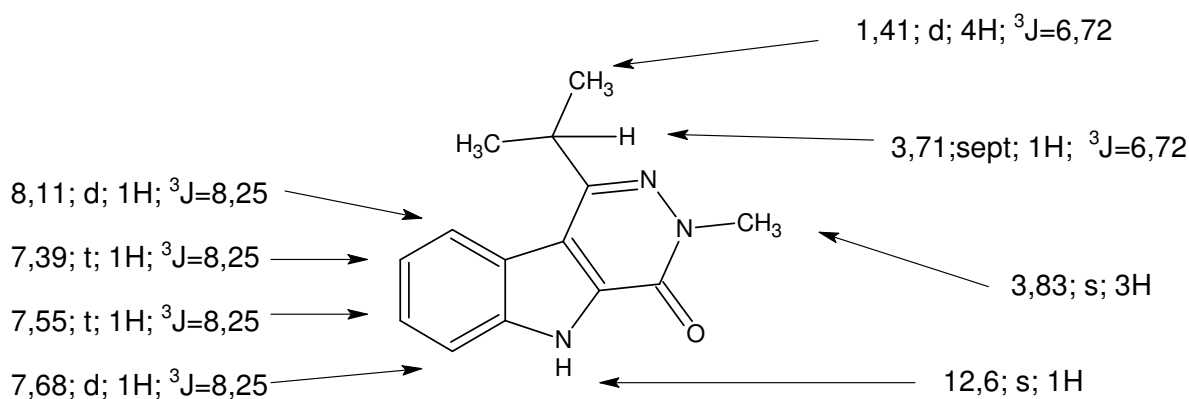
Rdt: 20%

C₁₄H₁₅N₃O

PM : 241,289

T_f (°C) : 290-292 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-méthyl 1-(4-méthylthiophényl)-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one 97

Méthode X : Cyclisation par l'hydrazine

Dissoudre 0.1 g (0.29 mmol) de 3-[4-(méthylthio)benzoyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **42** dans 2 mL de méthylhydrazine et chauffer au reflux (87°C) pendant 3 heures. Refroidir à température ambiante. Ajouter 10 mL d'éthanol froid et filtrer, récupérer après lavage à l'éthanol froid. Reprendre par 5 mL de méthanol et évaporer sous vide pour récupérer 0.09 g de cristaux blancs.

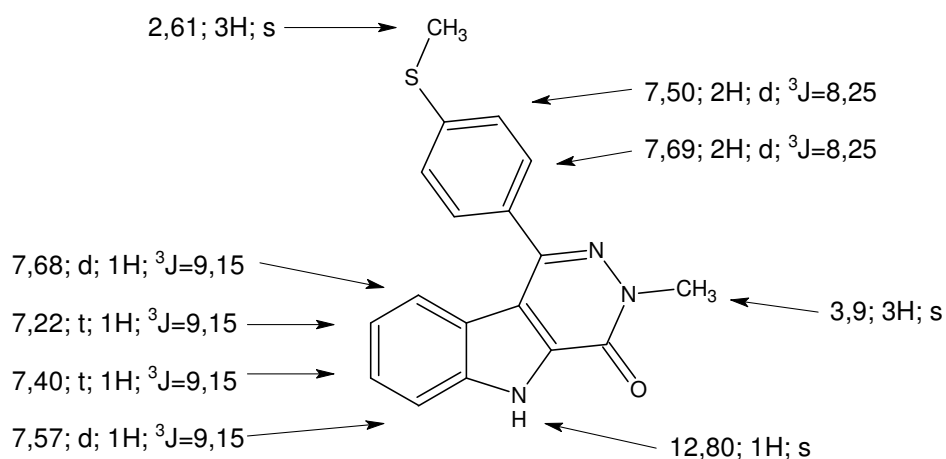
Rdt: 96%

C₁₈H₁₅N₃OS

PM : 321,397

T_f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-fluoro-1-isopropyl -3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **98**

Méthode X2 : Cyclisation par l'hydrazine

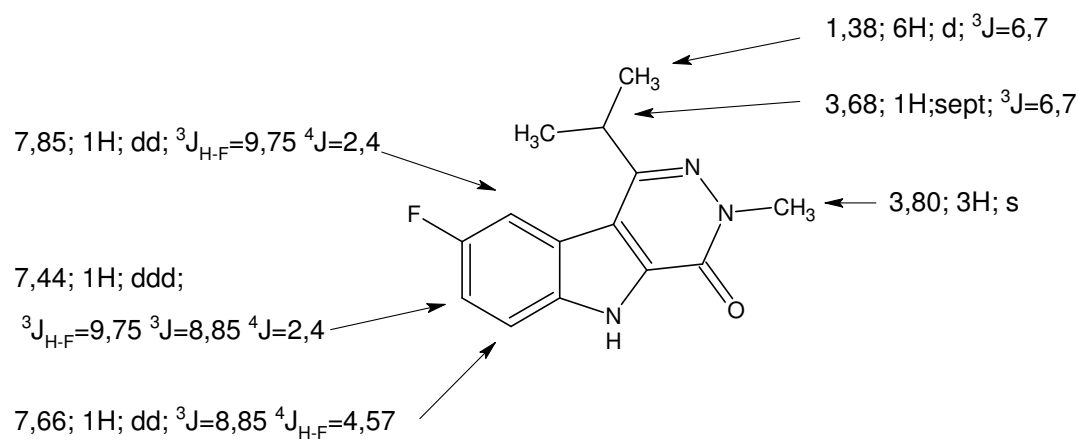
Rdt: 15%

C₁₄H₁₄FN₃O

PM : 259,279

T°f (°C): 290-295 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆): δ (ppm); multiplicité; J (Hz):



8-chloro-3-méthyl-1-isopropyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **99**

Méthode X : Cyclisation par l'hydrazine

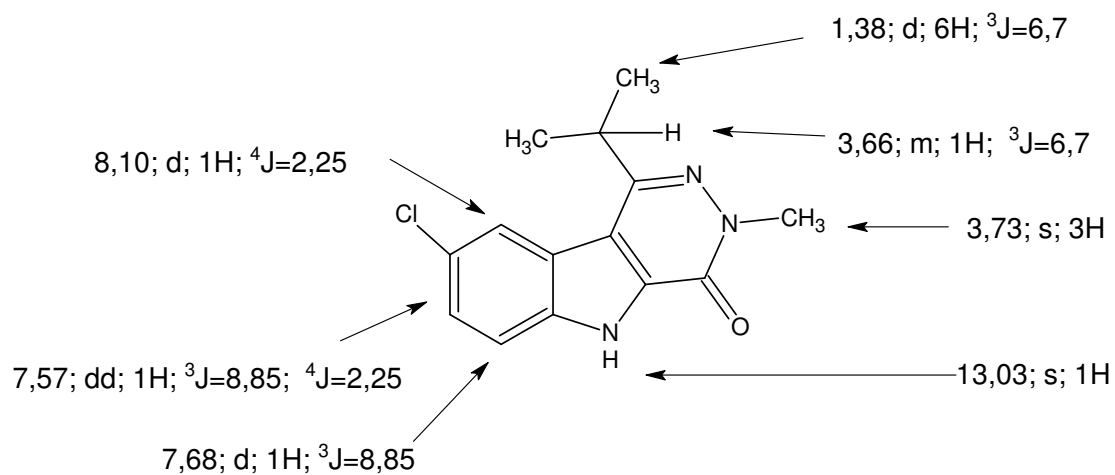
Rdt : 35%

C₁₄H₁₄ClN₃O

PM : 275,733

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-chloro-3-méthyl-1-phényl -3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 100

Méthode X : Cyclisation par l'hydrazine

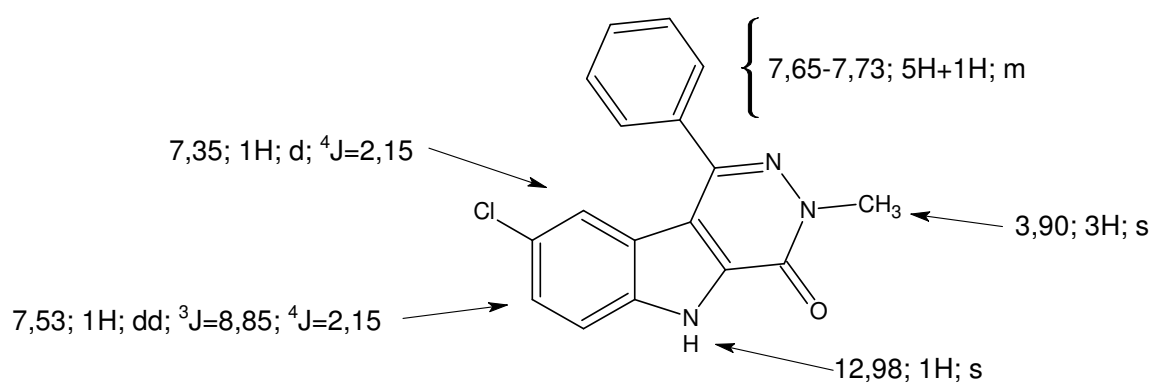
Rdt : 57%

C₁₇H₁₂ClN₃O

PM : 309,749

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-(4-bromophényl)- 8-chloro-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **101**

Méthode X : Cyclisation par l'hydrazine

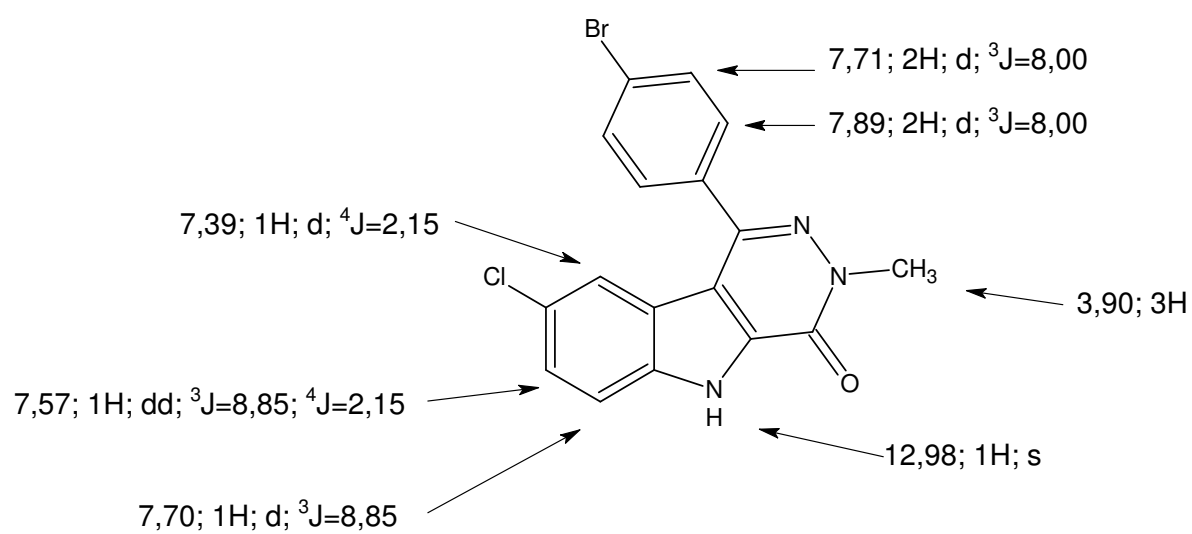
Rdt : 57%

C₁₇H₁₁ClBrN₃O

PM : 388,646

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-isopropyl-8-bromo-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 102

Méthode X : Cyclisation par l'hydrazine

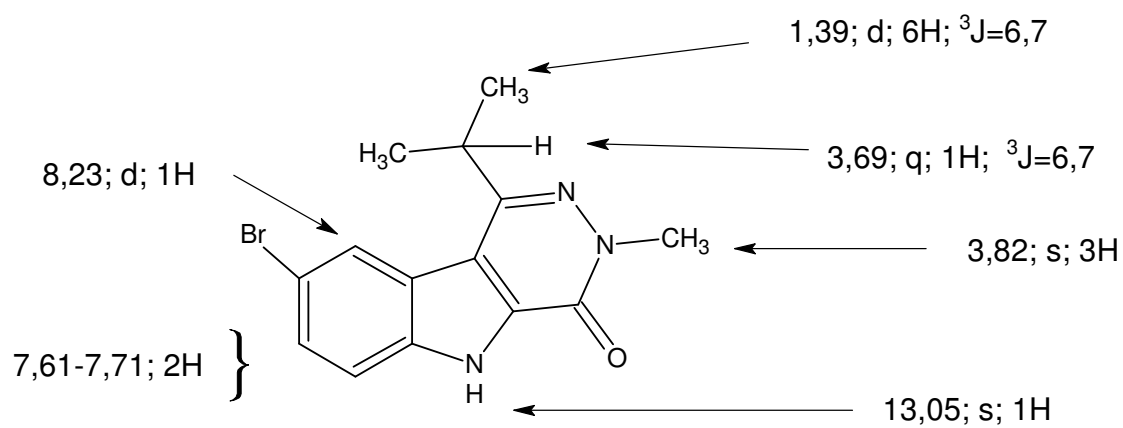
Rdt : 39%

C₁₄H₁₄BrN₃O

PM : 320,185

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-méthyl -3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one **103**

Méthode X : Cyclisation par l'hydrazine

Dissoudre 0,1 g (0,43 mmol) de 3-acétyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **33** dans 2 mL de phénylhydrazine et chauffer au reflux pendant 1 heure. Refroidir à température ambiante. Ajouter 10mL d'éthanol froid et filtrer, récupérer après lavage à l'éthanol froid. Reprendre par 5 mL de méthanol et évaporer sous vide pour récupérer 0,07 g de cristaux blancs.

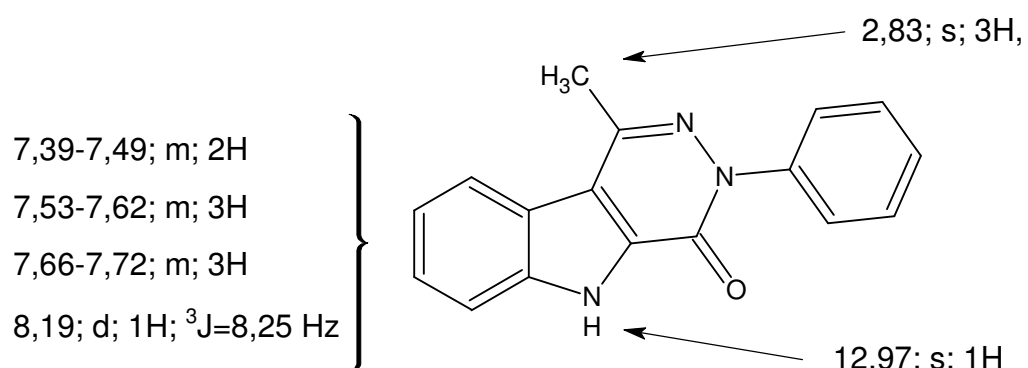
Rdt: 12%

C₁₇H₁₃N₃O

PM : 275,305

T[°]f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-isopropyl -3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one 104

Méthode X : Cyclisation par l'hydrazine

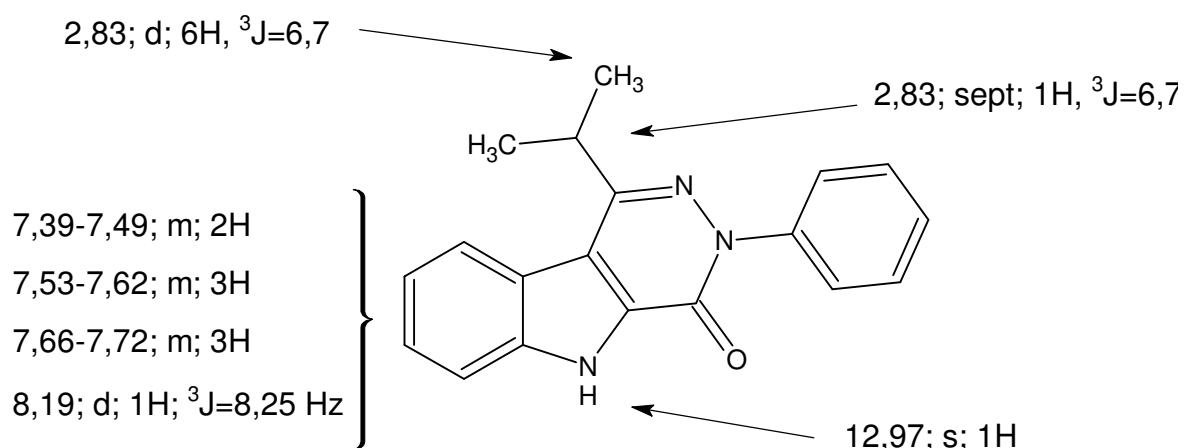
Rdt: 10%

C₁₉H₁₇N₃O

PM : 303,358

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



1-(4-méthylthiophényl)-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 105

Méthode X : Cyclisation par l'hydrazine

Rdt : 15%

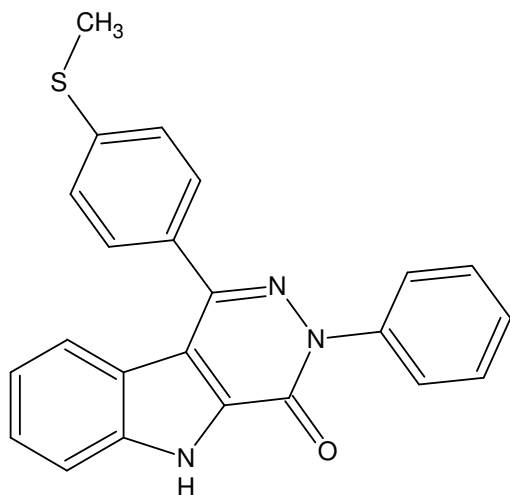
C₂₃H₁₇N₃OS

PM : 383,467

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

Masse: 406.2 (M+23-Na); 384.2 (M+1; 100); 371.3; 355.4; 329.3; 291,8; 269.5, 219,6; 155,6

Non caractérisé en RMN (produit insoluble):



8-fluoro-1-isopropyl -3-phényl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 106

Méthode X : Cyclisation par l'hydrazine

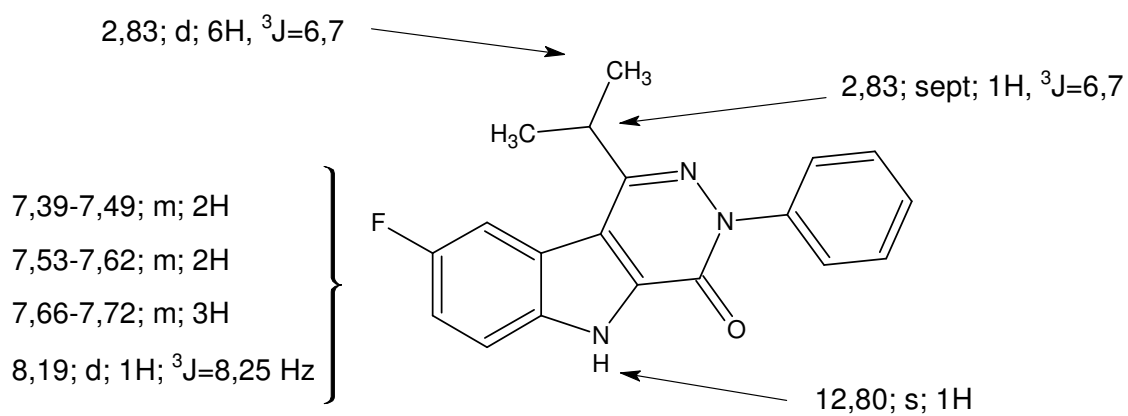
Rdt : 10%

C₁₉H₁₆FN₃O

PM : 321,348

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-benzyl-1-isopropyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one 107

Méthode X1 : Cyclisation par l'hydrazine

Dissoudre 0,5 g (1,9 mmol) de 3-isobutyryl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **34** dans 5 mL d'éthanol, ajouter 0,1 mL de dichlorhydrate de benzylhydrazine et chauffer au reflux pendant 2 heures. Refroidir à température ambiante, et récupérer par filtration, après lavage à l'éthanol froid, 0,14 g de cristaux blancs. Rdt: 25%

Méthode X3 : Cyclisation par l'hydrazine

Dissoudre 0,5 g (1,9 mmol) de 3-isobutyryl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **34** dans 5 mL de pyridine, ajouter 0,1 mL de dichlorhydrate de benzylhydrazine et chauffer au reflux pendant 3 heures. Refroidir à température ambiante, et récupérer par filtration, après lavage à l'éthanol froid, 0,07 g de cristaux blancs. Rdt: 12%

Méthode X3 : Cyclisation par l'hydrazine

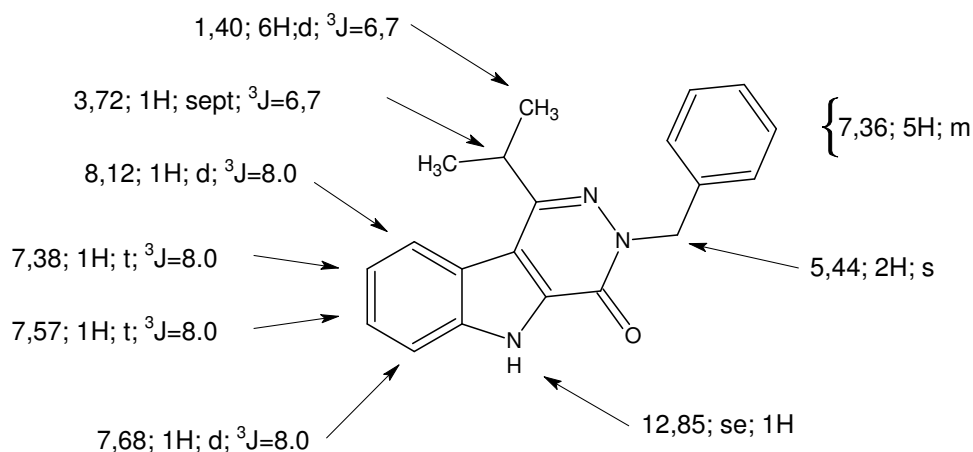
Dissoudre 0,5 g (1,9 mmol) de 3-isobutyryl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **34** dans 5 mL de méthanol, ajouter 0,1 mL de dichlorhydrate de benzylhydrazine et chauffer à 40°C pendant 20 minutes. Refroidir à température ambiante, et récupérer par filtration, après lavage à l'éthanol froid, 0,55 g de cristaux blancs. Rdt: 80%

C₂₀H₁₉N₃O

PM : 317,384

T_f (°C) : 308-310 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-benzyl-8-fluoro-1-méthyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 108

Méthode X3 : Cyclisation par l'hydrazine

Dissoudre 0,5 g (1,9 mmol) de 3-isobutyryl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **72** dans 5 mL de méthanol, ajouter 0.1 mL de dichlorhydrate de benzylhydrazine et chauffer à 40°C pendant 20 minutes. Refroidir à température ambiante, et récupérer par filtration, après lavage à l'éthanol froid, 0,55 g de cristaux blancs.

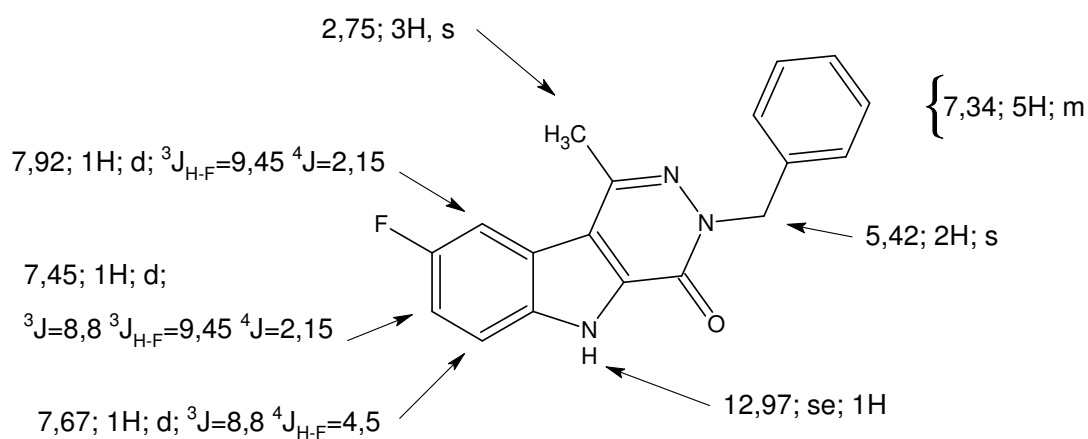
Rdt: 95%

C₁₈H₁₄FN₃O

PM : 307,322

T[°]f (°C) : 320-322 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



3-benzyl-8-fluoro-1-isopropyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one 109

Méthode X3 : Cyclisation par l'hydrazine

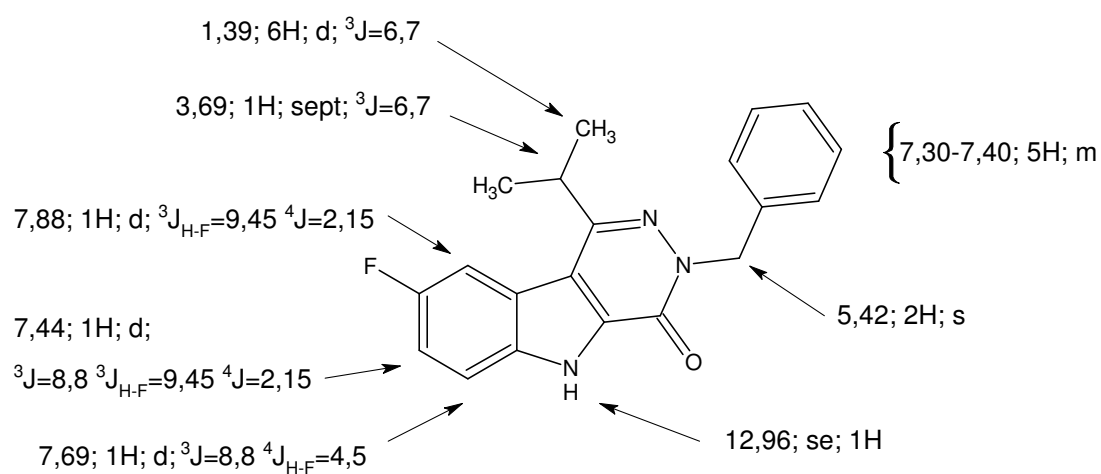
Rdt: 92%

C₂₀H₁₈FN₃O

PM : 335,375

T[°]f (°C) : 312-314 (Méthanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



Acide 4-oxo-4,5-dihydro-3H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylique 110

Méthode AA1 : Hydrolyse d'ester

Le 4-oxo-4,5-dihydro-3H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylate d'éthyle **53** est mis en solution dans le méthanol et on ajoute ensuite 1g de NaHCO₃, agiter pendant une heure au reflux. Evaporer à sec, reprendre avec de l'acétate d'éthyle. Laver avec une solution d'acide chlorhydrique (1N). Sécher sur Na₂SO₄ et évaporer le solvant.

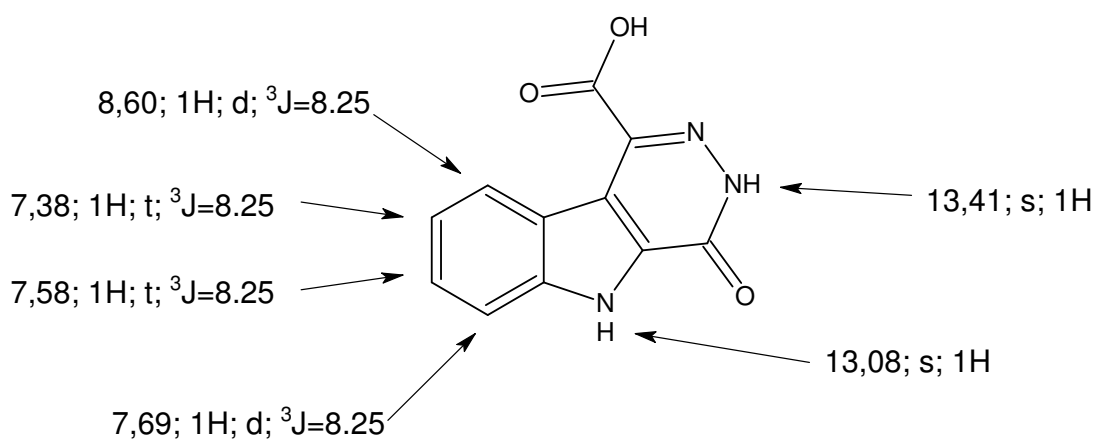
Rdt : quantitatif

C₁₁H₇N₃O₃

PM : 229,192

T_f (°C) : >300 dec. (AcOEt)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



N-(2-morpholin-4-yl)éthyl-4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-carboxamide **111**

Méthode AB1 : Aminolyse thermique d'ester

Dissoudre 0,5 g (1,9 mmol) de 4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-carboxylate d'éthyle **53** dans 2 mL de 2-morpholinoéthylamine et chauffer au reflux de l'amine jusqu'à dissolution complète et laisser refroidir à température ambiante. Ajouter 10 mL d'éthanol et chauffer à 60°C pendant 1 heure. Refroidir dans un bain de glace et filtrer. Reprendre par 5 mL de méthanol et évaporer sous vide pour récupérer 0,22 g de cristaux blancs.

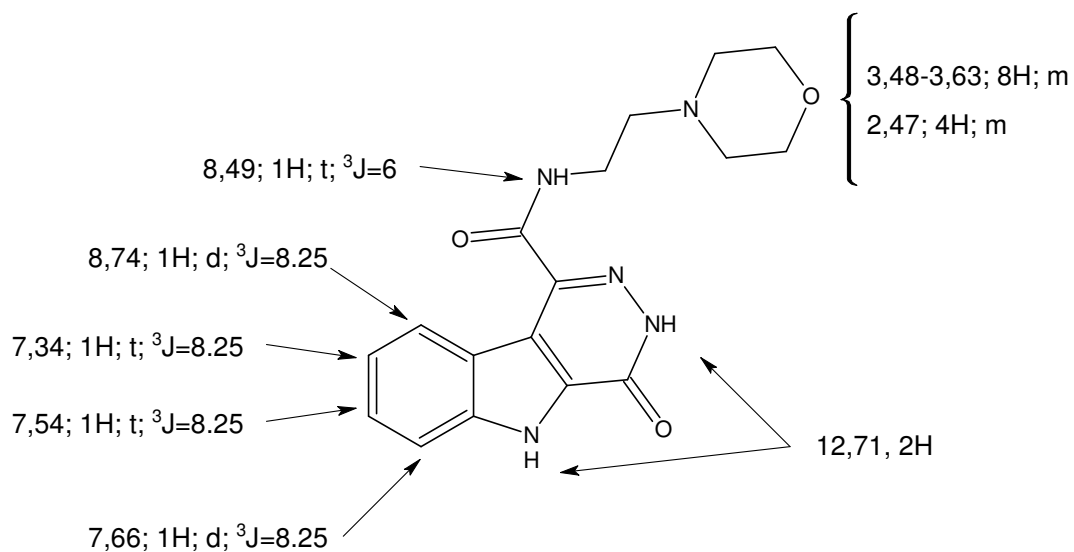
Rdt: 34%

C₁₇H₁₉N₅O₃

PM : 341,365

T_f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



N-(2-pipéridin-4-yl)éthyl-4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-carboxamide **112**

Méthode AB1 : Aminolyse thermique d'ester

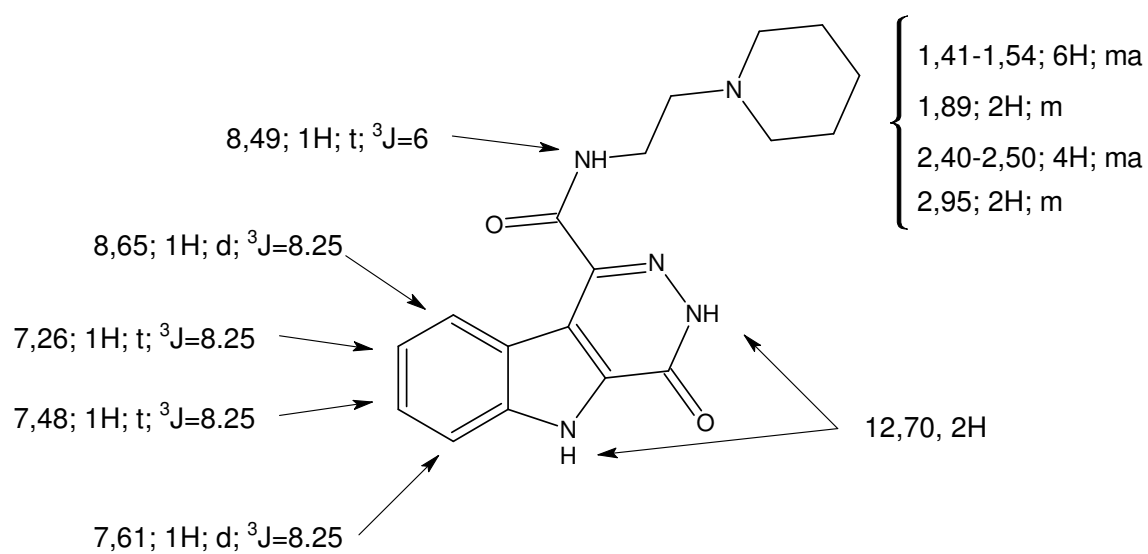
Rdt : 28%

C₁₈H₂₁N₅O₂

PM : 339,392

T°f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-fluoro-*N*-(2-morpholin-4-yléthyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-carboxamide **113**

Méthode AB1 : Aminolyse thermique d'ester

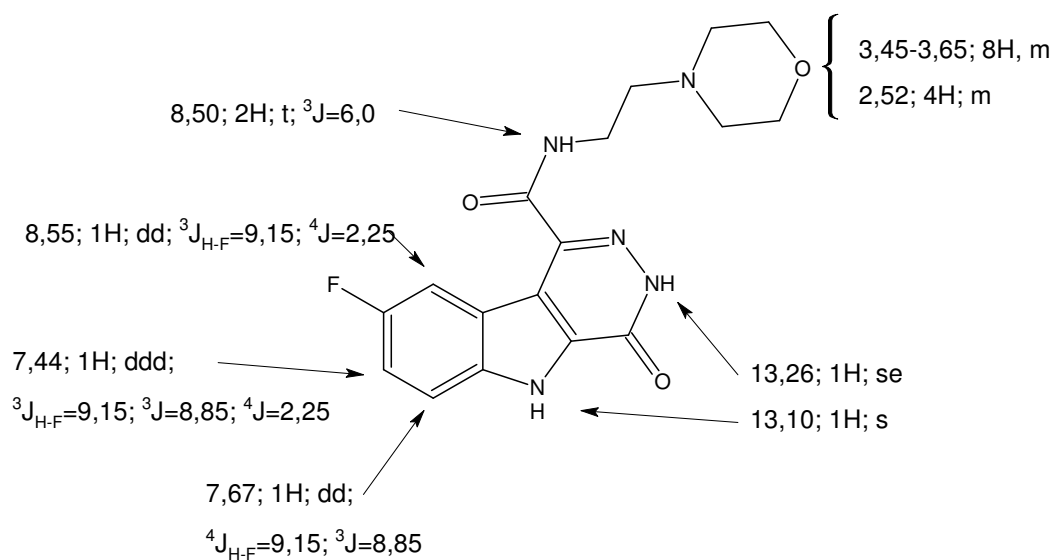
Rdt : 37%

C₁₇H₁₈FN₅O₃

PM : 359,355

T[°]f (°C) : >300 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-nitro-1-(4-nitrobenzyl)-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indole-4-one **114**

Méthode E5: Nitration

Dans 5 mL de H₂SO₄ mettre en solution 0,1 g (0,36 mmol) de 1-benzyle-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indole-4-one **48**. Après dissolution complète ajouter à 0°C 0,1 g de KNO₃, laisser réagir pendant une heure puis verser sur 100 mL d'eau froide. Filtrer le précipité formé et recristalliser dans l'éthanol. Récupérer 0,07 g de produit jaune.

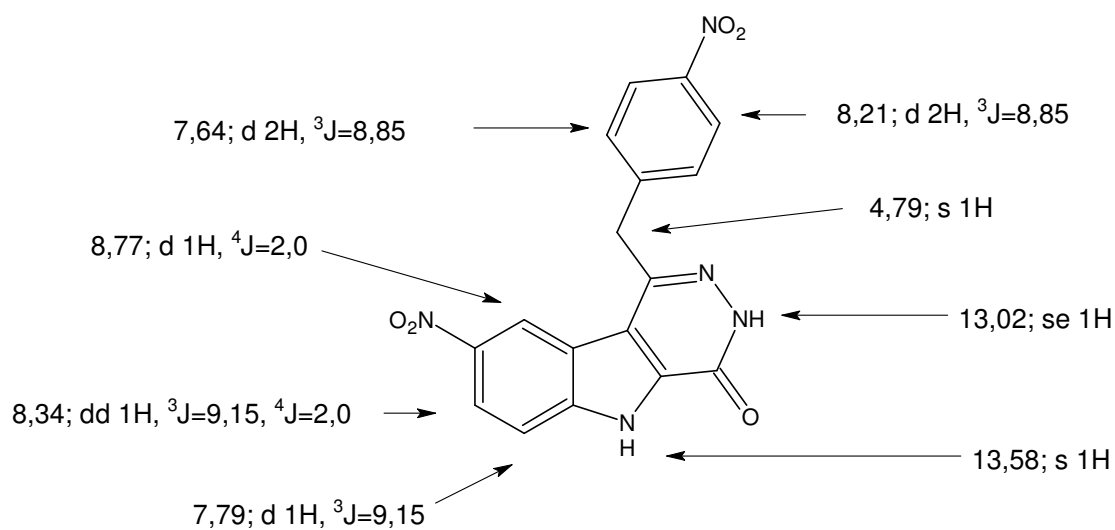
Rdt : 30%

C₁₇H₁₁N₅O₅

PM : 365,300

T[°]f (°C) : >300 dec. (éthanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-fluoro-1-(4-nitrobenzyl)-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indole-4-one **115**

Méthode E2: « Nitration douce »

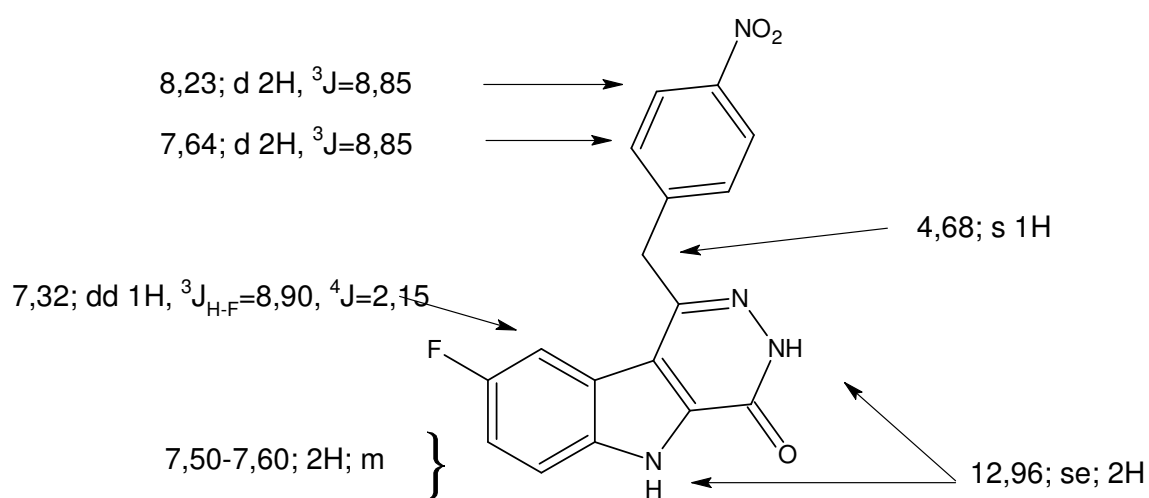
Rdt : 34%

C₁₇H₁₁FN₄O₃

PM : 338,293

T[°]f (°C) : >300 dec. (éthanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-chloro-1-(4-nitrobenzyle)-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-4-one **116**

Méthode E2: « Nitration douce »

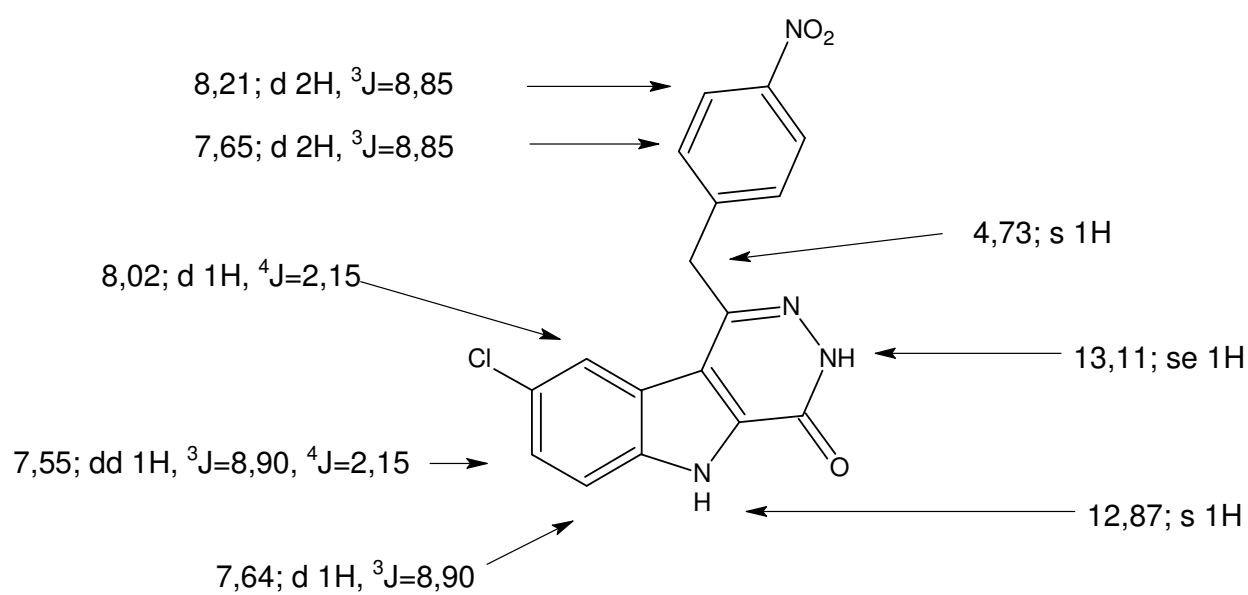
Rdt: 30%

C₁₇H₁₁ClN₄O₃

PM : 354,747

T°f (°C) : >300 dec. (éther)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



pipéridin-4-ylméthyl 4-méthylbenzènesulfonate 117

Méthode M : Tosylation

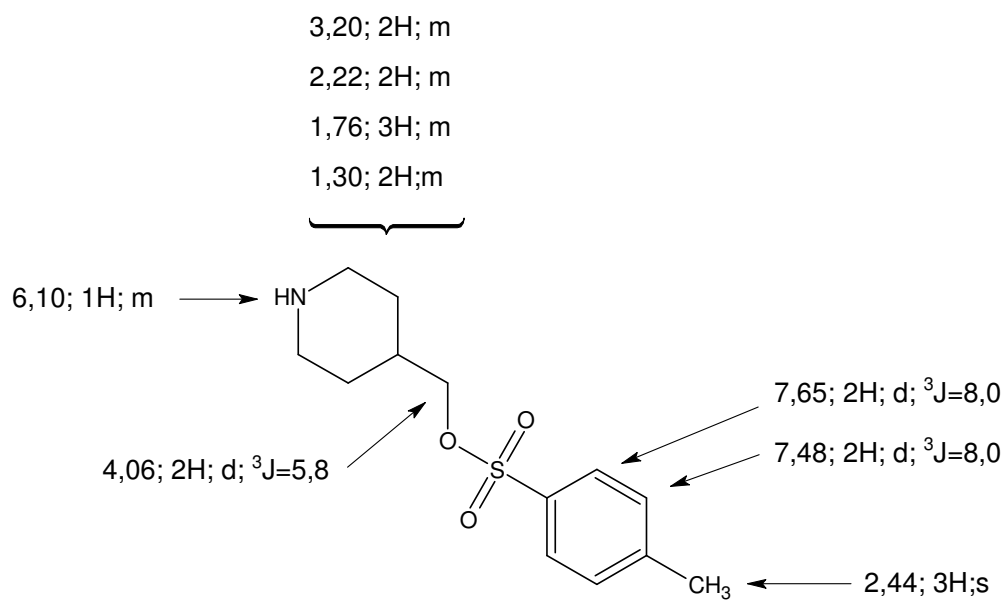
Rdt : 80%

$C_{13}H_{19}NO_3S$

PM : 269,361

T°f (°C) : 115-119 (éthanol)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



[1-(méthylsulfonyl)pipéridin-4-yl]méthyl 4-méthylbenzenesulfonate 118

Méthode M : Méthylation

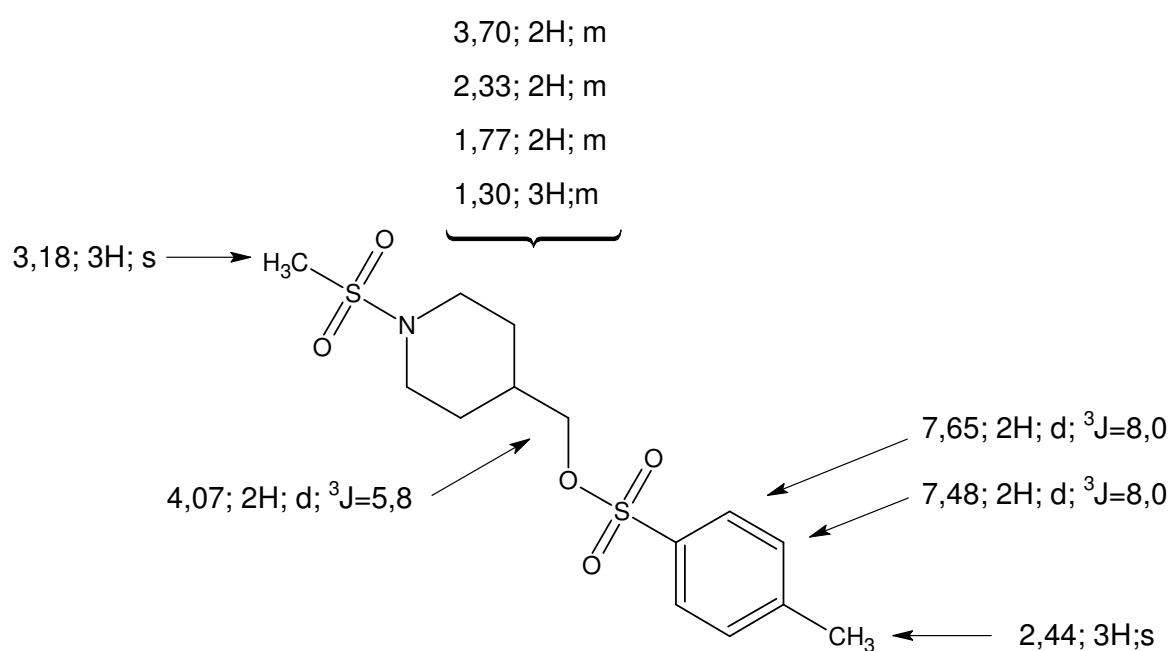
Rdt : 100%

$C_{14}H_{21}NO_5S_2$

PM : 347,352

T°f (°C) : 142-147 (éthanol)

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-fluoro-1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)- 3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **119**

Méthode E2 : « Nitration douce »

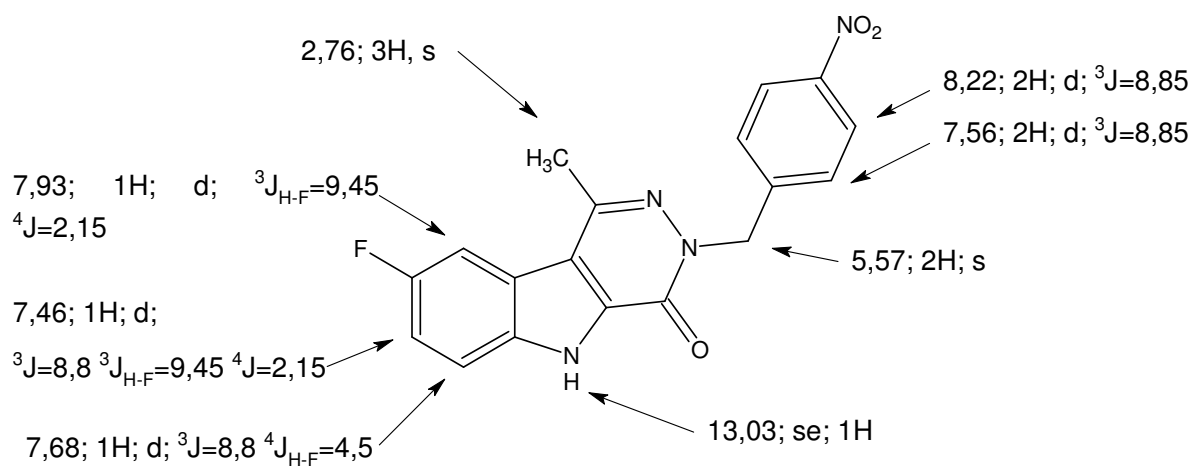
Rdt : 55%

C₁₈H₁₃FN₄O₃

PM : 352,319

T°f (°C) : 260-262 dec. (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



8-fluoro-1-isopropyl-3-(4-nitrobenzyl)-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one **120**

Méthode E2: « Nitration douce »

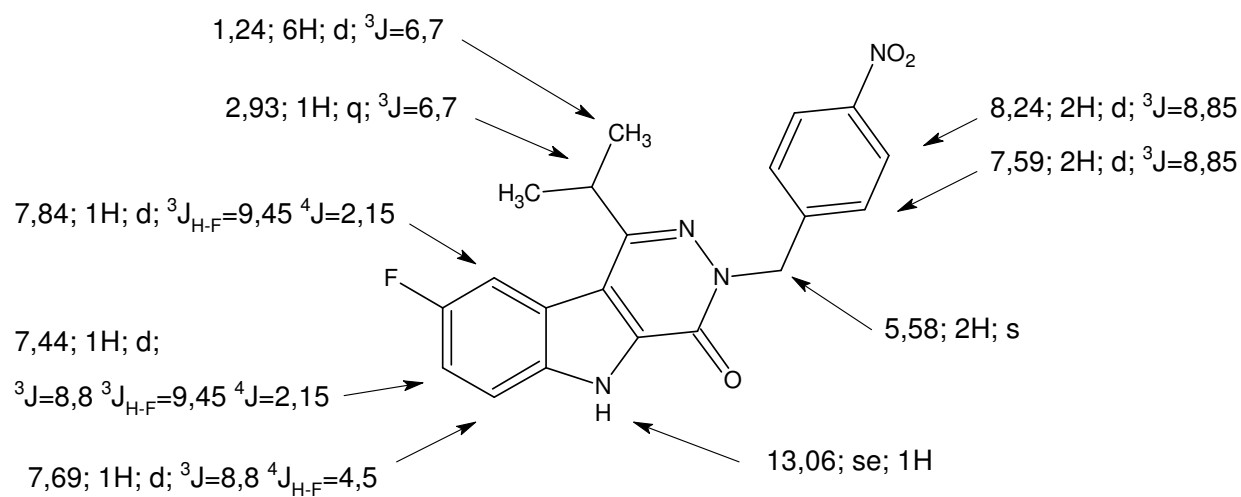
Rdt: 84%

C₂₀H₁₈FN₄O₃

PM : 380,373

T°f (°C) : 242-244 (Ethanol)

RMN ¹H (DMSO- d₆) : δ (ppm) ; multiplicité ; J (Hz) :



EVALUATIONS PHARMACOLOGIQUES

Nous exposerons dans ce chapitre les résultats des analyses pharmacologiques réalisées sur les différents composés cyclisés de la seconde partie. Ces différentes analyses ont été conduites au sein de deux laboratoires, que nous remercions chaleureusement pour le travail qu'ils ont effectué :

- l'équipe de Christianne Guillouzo, directeur de recherche à l'INSERM U522 de Rennes.

- l'équipe du Dr Laurent Meijer de la Station Biologique de Roscoff (unité CNRS).

Les différentes évaluations pharmacologiques réalisées sont les suivantes :

Etude de l'inhibition de kinases :

La majorité des molécules de la série des 3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-ones ont fait l'objet de tests concernant l'inhibition d'un panel de kinases et plus spécialement l'inhibition de Dyrk1A, CDK5 et GSK3. L'activité des composés sur ces dernières a été comparée à celle des inhibiteurs connus que sont les indirubines, l'olomoucine et la roscovitine

Evaluation de la cytotoxicité sur des lignées cellulaires :

Cette évaluation est effectuée sur des lignées cellulaires saines de type Fibroblaste (cellules saines de peau) d'une part, et d'autre part sur des lignées cellulaires cancéreuses de type Caco (colon), Huh7 (foie), MDA-MB 231 (sein), HCT 116 (colon), PC3 (prostate) et NCI (poumon).

L'activité des composés sur les lignées cellulaires a été comparée à celle des composés cytotoxiques connus comme le taxol, la doxorubicine et le 5-FU.

I) Etude de l'inhibition des kinases

I-1) Résultats

Les valeurs des CI_{50} obtenues sur chacune des cibles pour les différentes molécules de référence sont indiquées dans le tableau 3.

Tableau 3.

Composé	CI ₅₀ en μ M		
	CDK1	CDK5	GSK3
indirubine	10	5,5	0,60
5-bromo-indirubine	0,23	0,25	0,055
Olomoucine	7	3	-
Roscovitine	0,45	0,16	-

Parmi les molécules que nous avons synthétisé et qui ont fait d'évaluation sur kinases, les composés ayant montré une activité inhibitrice significative sont représentées sur la figure 19 et leurs activités reportée dans le tableau 4.

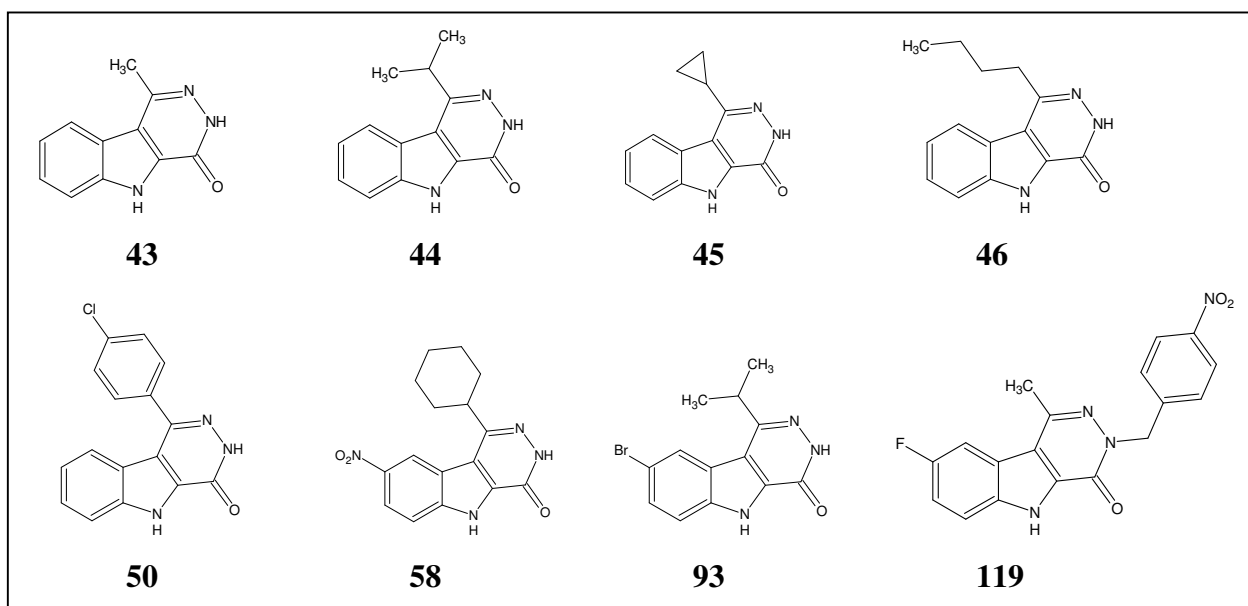


Figure 19 : Molécules ayant montré une activité sur une ou plusieurs kinases.

Tableau 4.

Composé	CI₅₀ en μM			
	CDK1	DYRK1A	CDK5	GSK3
43	-	60	> 100	> 100
44	-	32	37	> 100
45	-	42	95	> 100
46	-	64	100	> 100
50	-	34	> 100	> 100
58	-	> 100	> 100	55
93	-	14	30	60
119	10	4,7	7,2	2,1

I-2) Commentaires

Les molécules **43**, **44**, **45** et **46**, présentent des CI₅₀ cohérentes entre elles, c'est à dire du même ordre de grandeur pour des composés de structure générale proches, particulièrement les activités des molécules **44** et **45** qui sont comparables, notamment sur Dyrk1A.

Les résultats d'activités des molécules **50** et **58** restent à confirmer par des évaluations pharmacologiques complémentaires, ces deux composés étant les seuls de leur « famille » à obtenir de telle activités.

L'introduction d'un groupement lipophile comme le brome (composé **93**) sur la position 8 de la pyridazinoindole-4-one a permis un gain d'activité notable en comparaison de son analogue non halogéné.

Parmi les derniers composés synthétisés et testés, le composé **119** présente de bonnes activités sur les kinases testées, activités qui s'avèrent être proches de celle de l'indirubine.

Toutefois concernant l'ensemble des composés testés, une faible solubilité dans les solvants utilisés pour l'évaluation pharmacologique peut en partie expliquer les écarts de réponse obtenus entre deux structures proches.

II) Evaluation de la cytotoxicité sur des cellules

II-1) Résultats

Les cytotoxicités des composés sur les différentes lignées cellulaires sont reportées dans les tableaux 6 à 9. Les activités des produits de référence (taxol, doxorubicine et 5FU) sont aussi testé sur les mêmes lignées, sont données dans le tableau 5.

Tableau 5.

CI₅₀ nM ou µM	Huh7	Caco/Caco2	MDA-MB 231	HCT 116	PC3	NCI	fibroblaste
TAXOL	15 nM	50 nM	10 nM	1 nM	20 nM	20 nM	>25
DOXORUB ICINE	30 nM	20 nM	30 nM	70 nM	30 nM	20 nM	>25
5FU	>25 µM	15 µM	>25	8 µM	1 µM	1 µM	>25

Evaluations des 3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one fonctionnalisées en 1

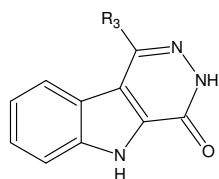


Tableau 6.

CI₅₀ µM	Huh7	Caco/Caco2	MDA-MB 231	HCT 116	PC3	NCI	fibroblaste
43	1	2	NT	NT	NT	NT	2
44	1	2	NT	NT	NT	NT	2
45	5	0,9	NT	NT	NT	NT	1,5
46	3	2	NT	NT	NT	NT	2
47	4	2	NT	NT	NT	NT	3
48	0,7	2	NT	NT	NT	NT	2
49	4	2	NT	NT	NT	NT	3
50	1	1	NT	NT	NT	NT	0,6
52	2	0,7	1,5	5	0,15	0,6	0,5
53	>25	2	NT	NT	NT	NT	10

Evaluations des 3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one fonctionnalisées en 1 et 8

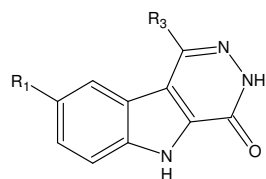


Tableau 7.

Cl ₅₀ μM	Huh7	Caco/Caco2	MDA-MB 231	HCT 116	PC3	NCI	fibroblaste
55	>25	>25	NT	NT	NT	NT	inactive
56	2	0,5	1	3	0,2	1	0,6
58	15	15	NT	NT	NT	NT	2
80	3	1,5	2	2	0,6	4	1
81	3	1,5	1	4	0,5	5	1,5
82	5	4	10	10	2	8	25
83	3	1,5	0,5	6	1,5	3	1,5
87	3	1,5	2	5	0,25	2	1,5
88	2	0,8	0,4	5	0,5	2	1,5
93	1	0,7	NT	NT	NT	NT	1
94	1	0,7	NT	NT	NT	NT	0,6
95	1,5	0,7	NT	NT	NT	NT	0,8

Evaluations des 3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one fonctionnalisées en 1, 3 et 8

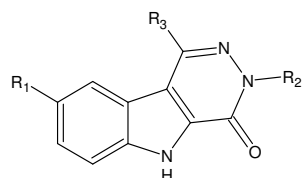


Tableau 8.

Cl ₅₀ μM	Huh7	Caco/Caco2	MDA-MB 231	HCT 116	PC3	NCI	fibroblaste
97	2,5	0,5	0,6	6	0,2	0,8	0,5
98	5	2	4	6	0,5	4	5
99	0,6	0,4	NT	NT	NT	NT	0,2
100	2	2	2	3	0,5	0,7	0,7
102	3	1,5	2	5	0,6	2	1,5
103	1	1	NT	NT	NT	NT	0,7
105	5	20	15	15	0,7	>25	>25

Evaluations des 3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one fonctionnalisées par des groupements encombrants

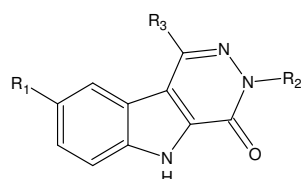


Tableau 9.

IC50 μM	Huh7	Caco/Caco2	MDA-MB 231	HCT 116	PC3	NCI	fibroblaste
107	2	1	1,5	5	0,6	0,9	1
111	2	0,4	1,5	5	0,2	2	0,6
112	1	0,8	2	3	0,5	2	1,5
116	3	2	NT	NT	NT	NT	25

II-2) Commentaires

L'ensemble des composés testés présentent des activités cytotoxiques sur les lignées cellulaires. Les molécules évaluées présentent de faibles CI_{50} sur au moins une lignée cellulaire cancéreuse mais la majorité agit sur l'ensemble des lignée cellulaire.

Aussi, la plupart des molécules sont actives sur les fibroblastes de la peau, montrant une probable toxicité, mais pouvant laisser présager d'une action sur la cellule, autre que par interaction avec le cycle cellulaire ; les cellules de la peau ont une division plus lente que les cellules cancéreuses et devraient être moins sensibles aux inhibiteurs de cycle cellulaire que les cellules cancéreuses.

Certaines molécules comme **84**, **104** et **105**, semblent présenter une certaine sélectivité pour les lignées cancéreuses prostatiques non-hormono-dépendante PC3.

Ces premières activités semblent encourageantes, cependant de nombreuses évaluations complémentaires sont nécessaires pour déterminer les mécanismes d'action et pour préciser une sélectivité.

Les synthèses des dérivés des molécules les plus actives devront être continuées et de nouvelles évaluations pharmacologiques permettront alors de confirmer ou d'infirmer les activités

inhibitrices sur des kinases du cycle cellulaire d'une part, et d'autre part les activités cytotoxiques sur des lignées cellulaires cancéreuses.

Avec des CI_{50} inférieures à 10 μM le composé **119** et ses dérivés peuvent se placer comme des points de départ pour de nouvelles pharmacomodulations.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Dans une première partie de ce travail mes travaux ont porté sur la synthèse de molécules de structure inspirées des grossularines. Ces premiers travaux se sont heurtés à des difficultés de synthèse et de pharmacomodulations dues à une faible réactivité de certains synthons en fin de synthèse. Aussi la synthèse des quinazolin-4-ones utilisant la réaction intramoléculaire de type aza-Wittig n'a pu être menée et de nouvelles méthodes sont en cours d'études.

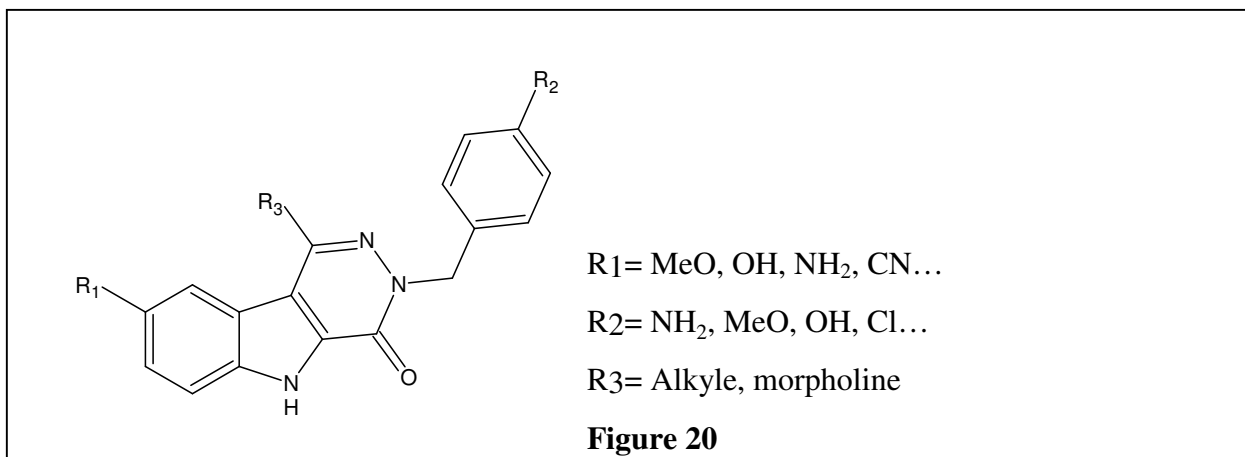
Dans une seconde partie de ce travail la mise au point et la synthèse de nouveaux composés par conception « *de novo* » a sorti une structure de synthèse rapide, et possédant des possibilités de pharmacomodulation. L'ensemble des possibilités de pharmacomodulations n'ayant pu être menés à terme au cours de ce travail, la synthèse de nombreux analogues est encore à explorer. Il reste de nombreuses voies d'investigations et de modulation sur ces structures. Ce travail n'est qu'un premier pas dans le développement de ces nouvelles structures.

Les composés de la seconde série synthétisés présentent des activités pharmacologiques encourageantes qui poussent à continuer les pharmacomodulations en s'appuyant sur la modélisation moléculaire.

Ainsi le composé **119** pourra être considéré comme un nouveau chef de file pour les pharmacomodulations à venir.

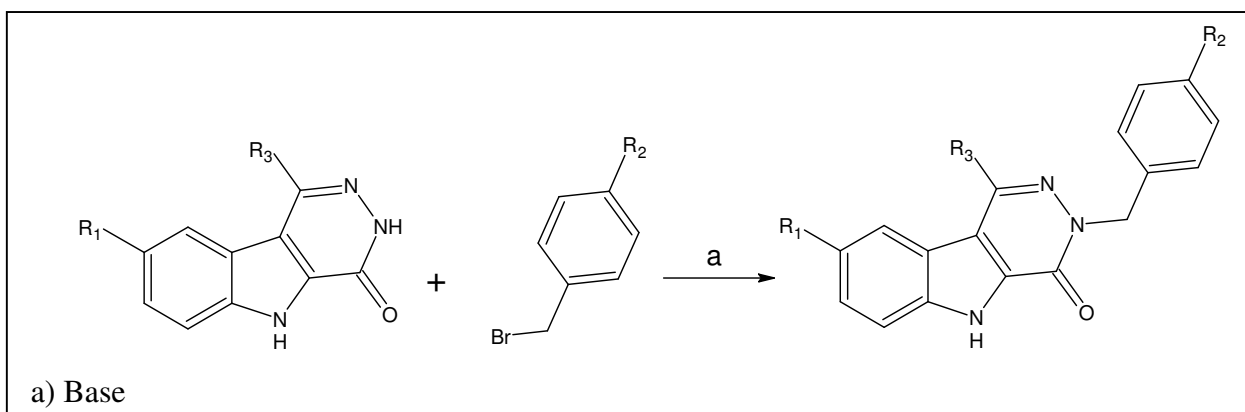
Il a été remarqué au cours des travaux une faible solubilité de l'ensemble des composés. Cette solubilité devra être augmentée, notamment dans les solvants utilisés pour effectuer les évaluations pharmacologiques, car c'est une cause possible des faibles activités observées sur les kinases évaluées. La liposolubilité pourrait aussi être augmentée en vue des prochaines évaluations pharmacologiques. De même l'hydrosolubilité pourrait être modulée par l'introduction de fonctions basiques protonables.

Un nouveau modèle pour les synthèses peut être défini pour les travaux à venir (**Figure 20**) .



Une variation pour la synthèse des analogues du composé **123** pourra être envisagée par benzylation de l'azote 3, par des chlorures ou bromure de benzles fonctionnalisés (**Schéma 91**).

Schéma 91



BIBLIOGRAPHIE

- 1 <http://www.bordet.be/fr/presentation/historic/cancer/cancer.htm> (01/09/07).
- 2 Organisation mondiale de la santé (OMS) ; <http://www.who.int/cancer/en/> (01/09/07).
- 3 <http://fr.wikipedia.org/wiki/Cancer> (01/09/07).
- 4 Remontet, L.; Estève, J.; Bouvier, A.-M.; Grosclaude, P.; Launoy, G.; Menegoz, F.; Exbrayat, C.; Tretare, B.; Carli, P.-M.; Guizard, A.-V.; Troussard, X.; Bercelli, P.; Colonna, M.; Halna, J.-M.; Hedelin, G.; Macé-lesec'h, J.; Peng, J.; Buemi, A.; Velten, M.; Jouglu, E.; Arveux, P.; Le Bodic, L.; Michel, E.; Sauvage, M.; Schvartz, C.; Faivre, J. *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, **2003**, 51, 3-30.
- 5 Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000, InVS (Institut de Veille Sanitaire), 21 octobre 2003.
- 6 Meijer, L. *Oncologie*, **2003**, 5, 311-326.
- 7 Pommier, Y.; Khon, K. W. *Medecine/Sciences*, **2003**, 19, 173-186.
- 8 Cours de cancérologie fondamentale du Pr Heron, Faculté de Médecine de Caen ; <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/index.html> (01/09/07).
- 9 Paulovich, A. G.; Toczyski, D. P.; Hartwell, L. H. *Cell*, **1997**, 88, 315-321.
- 10 Site de cancérologie du Pr Heron, Faculté de Médecine de Caen ; <http://www.oncoprof.net/Generale2000/index.html> (01/09/07).
- 11 Méric, J.B. ; Zelek, L. ; Khayat, D. *Guide pratique de cancérologie. 3ème ed. Paris : Masson*, **2003**, 310 pages (Collection Médiguides).
- 12 fr.wikipedia.org/wiki/Thérapie_génique (01/09/07).
- 13 Palmer, D. H.; Young, L. S.; Mautner, V. *Trends Biotechnol.*, **2006**, 24, 76-82.
- 14 <http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/> (01/09/07).
- 15 Schuster, M.; Nechansky, A.; Loibner, H.; Kircheis, R., *Biotechnol. J.*, **2006**, 1, 138-147.
- 16 Andrea Brancale, R. S. *Med. Res. Rev.* **2007**, 27, 209-238.
- 17 Arimondo, P. B.; Hélène, C. *Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents* **2001**, 1, 219-235.
- 18 Prudhomme, M. *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 1189-1212.
- 19 Blagden, S.; de Bono, J. *Current Drug Targets*, **2005**, 6, 325-335.
- 20 Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science*, **2002**, 298, 1912-1916.
- 21 Meijer, L.; Flajolet, M.; Greengard, P. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2004**, 25, 471-480.

- 22 Vandromme L., *Thèse Chimie Organique, Université de Paris XI*, **2005**, 243 pages.
- 23 Dreys, J.; Medinger, M.; Schmidt-Gersbach, C.; Weber, R.; Unger, C. *Current Drug Targets*, **2003**, 4, 113-121.
- 24 Adcock, I. M.; Chung, K. F.; Caramori, G.; Ito, K. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, 533, 118-132.
- 27 Hess-Stumpp, H.; Haberey, M.; Thierauch, K.-H. *ChemBioChem*, **2005**, 6, 550-557.
- 28 Thomas, A. L.; Morgan, B.; Horsfield, M. A.; Higginson, A.; Kay, A.; Lee, L.; Masson, E.; Puccio-Pick, M.; Laurent, D.; Steward, W. P. *J. Clin. Oncol.* **2005**, 23, 4162-4171.
- 25 Wakeling, A. E.; Guy, S. P.; Woodburn, J. R.; Ashton, S. E.; Curry, B. J.; Barker, A. J.; Gibson, K. H. *Cancer Res.* **2002**, 62, 5749-5754.
- 26 Cohen, M. H.; Williams, G. A.; Sridhara, R.; Chen, G.; McGuinn, W. D., Jr.; Morse, D.; Abraham, S.; Rahman, A.; Liang, C.; Lostritto, R.; Baird, A.; Pazdur, R. *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 1212-1218.
- 2 Tornillo, L.; Terracciano, L. M. *J. Clin. Pathol.* **2006**, 59, 557-563.
- 30 Kunick, C.; Lauenroth, K.; Wieking, K.; Xie, X.; Schultz, C.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Meijer, L.; Weber, A.; Jorgensen, F. S.; Lemcke, T. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 22-36.
- 31 Ryves, W. J.; Harwood, A. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2001**, 280, 720-725.
- 32 Martinez, A.; Alonso, M.; Castro, A.; Perez, C.; Moreno, F. J. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 1292-1299.
- 33 Smith, D. G.; Buffet, M.; Fenwick, A. E.; Haigh, D.; Ife, R. J.; Saunders, M.; Slingsby, B. P.; Stacey, R.; Ward, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 635-639.
- 34 Naerum, L.; Norskov-Lauritsen, L.; Olesen, P. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 1525-1528.
- 35 Kunick, C.; Zeng, Z.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Totzke, F.; Schaechtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Meijer, L.; Lemcke, T. *ChemBioChem*, **2005**, 6, 541-549.
- 36 Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 935-946.
- 37 Mortlock, A. A.; Keen, N. J.; Jung, F. H.; Heron, N. M.; Foote, K. M.; Wilkinson, R. W.; Green, S. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2005**, 5, 807-821.
- 38 Keen, N.; Taylor, S. *Nature Reviews Cancer*, **2004**, 4, 927-936.

- 39 Bolanos-Garcia, V. M. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **2005**, 37, 1572-1577.
- 40 McInnes, C.; Mezna, M.; Fischer, P. M. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2005**, 5, 181-197.
- 41 Collins, I.; Garrett, M. D. *Current Opinion in Pharmacology*, **2005**, 5, 366-373.
- 42 Tao, Z.-F.; Lin, N.-H. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2006**, 6, 377-388.
- 43 Arienti, K. L.; Brunmark, A.; Axe, F. U.; McClure, K.; Lee, A.; Blevitt, J.; Neff, D. K.; Huang, L.; Crawford, S.; Pandit, C. R.; Karlsson, L.; Breitenbucher, J. G. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1873-1885.
- 44 Sharma, V.; Tepe, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 4319-4321.
- 45 Sridhar, J.; Akula, N.; Pattabiraman, N. *AAPS Journal*, **2006**, 8, E204-E221.
- 46 Damiens, E.; Meijer, L. *Pathol. Biol.*, **2000**, 48, 340-351.
- 47 Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2002**, 23, 417-425.
- 48 Axel Huwe, R. M. A. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2003**, 42, 2122-2138.
- 49 Gray, N. S.; Wodicka, L.; Thunnissen, A.-M. W. H.; Norman, T. C.; Kwon, S.; Espinoza, F. H.; Morgan, D. O.; Barnes, G.; LeClerc, S.; Meijer, L.; Kim, S.-H.; Lockhart, D. J.; Schultz, P. G. *Science (Washington, D. C.)*, **1998**, 281, 533-538.
- 50 Barvian, M.; Boschelli, D. H.; Cossrow, J.; Dobrusin, E.; Fattaey, A.; Fritsch, A.; Fry, D.; Harvey, P.; Keller, P.; Garrett, M.; La, F.; Leopold, W.; McNamara, D.; Quin, M.; Trumpf-Kallmeyer, S.; Toogood, P.; Wu, Z.; Zhang, E. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 4606-4616.
- 51 Honma, T.; Yoshizumi, T.; Hashimoto, N.; Hayashi, K.; Kawanishi, N.; Fukasawa, K.; Takaki, T.; Ikeura, C.; Ikuta, M.; Suzuki-Takahashi, I.; Hayama, T.; Nishimura, S.; Morishima, H. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 4628-4640.
- 52 Senderowicz, A. M. *Invest. New Drugs*, **1999**, 17, 313-320.
- 53 Benson, C.; Kaye, S.; Workman, P.; Garrett, M.; Walton, M.; Bono, J. d. Br. *J. Cancer*, **2005**, 92, 7-12.

- 54 Moquin C., Guyot M., Grossularine, a Novel Indole Derivative from the Marine Tunicate, *Dendrodoa grossularia*, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25(44), 5047-5048.
- 55 Carré D., Moquin C., Guyot M., Structure du Complexe Moléculaire de le Grossularine II, Diméthylamino-2-Imidazo[4',5':4,3]pyrido[2,3-*b*]indolyle-4-(hydroxy-4-phényl)cétone, et du Tétrahydrofuranne, *Acta Cryst.* **1986**, C42, 483-485.
- 56 Delest B., Tisserand J-Y., Robert J-M., Nourrisson M-R., Pinson P., Duflos M., Le Baut G., Renard P. Pfeiffer B., Synthesis of 1-benzyl-8,9-dihydroimidazo[4,5-*c*]pyrrolo[3,2-*g*]-quinolin-4(5H)-one via palladium-catalyzed intramolecular arylation, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6079-6083
- 57 Delest B., Synthèse de Nouveaux Tétracycles à Structure Imidazo[4,5-*c*] pyrrolo[3,2-*g*]quinoléine, à Potentialité Antitumorales, Thèse de Doctorat, Nantes, 2002, 380 p.
- 58 Winter J., Retey J., A Simple and Efficient Synthesis of *N*-Protected Imidazole-4-carbaldehyde, *Synthesis* **1994**, 245-246.
- 59 Hartley D.J., Iddon B., Use of Vinyl Group as an Efficient Protecting Group for Azole N-atoms: Synthesis of Polyfunctionalized Imidazoles and Thieno[2,3-*d*] [3,2-*d*]imidazole, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(26), 4647-4650.
- 60 Katritzky A.R., Slawinski J.J., Brunner F., A General Route to 4-Substituted Imidazoles, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 1139-1145.
- 61 Iddon B., Lim B.L., Metal-Halogen Exchange Reactions of Mono and Poly-halogenoimidazoles, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 735-739.
- 62 Turner R.M., Lindell S.D., Ley S.V., A Facile Route to Imidazol-4-yl Anions and Their Reaction with Carbonyl Compounds, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5739-5740.
- 63 Turner R.M., Ley S.V., Lindell S.D., Synthesis of 4-Substituted Imidazoles via 4-Metallo Imidazole Intermediates, *Synthlett* **1993**, 748-750.
- 64 Yamada Y., Kumashiro L., Takenishi T., Synthesis of 4,5-Di- and 1,4,5-Trisubstituted Imidazole Derivatives from 4,5-Dicyanoimidazole, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41(5), 1237-1240.
- 65 Takahashi K., Mitsuhashi K., Selective Decarboxylation of 1-Methyl-4,5-imidazolecarboxylic Acid, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53(2), 557-558.
- 66 O'Connell J.F., Parquette J., Yelle W.E., Wang W., Rapoport H., Convenient Synthesis of Methyl 1-Methyl-2,4-dibromo-5-imidazolecarboxylate, *Synthesis* **1988**, 767-771.
- 67 Heterocyclic Compounds, chapitre 21, p373-375.
- 68 Eilingsfeld H., Seefelder M., Weidinger H., Amidchloride und Carbamidchloride, *Angew. Chem.* **1960**, 72(22), 836-845.

- 69 Kurzer F., Douraghi-Zadeh K., Advances in the Chemistry of Carbodiimides, *Chem. Rev.* **1967**, 67, 107-152.
- 70 Buzas A., Canac F., Egnell C., Fréon P., Delépine M., Sur la Réactivité des Carbodiimides : leur Application à la Préparation des Amides, *C.R. Acad. Sc. Paris* **1965**, 260, 2249-2251.
- 71 Sheepan J.C., Preston J., Gruickshank P.A., A Rapid Synthesis of Oligopeptide Derivatives without Isolation of intermediates, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87(11), 2492-2493.
- 72 Hassner A., Krepski L.R., Alexanian V., Aminopyridines as Acylation Catalysts for Tertiary Alcohols, *Tetrahedron* **1978**, 34, 2069-2076.
- 73 Belleau B., Malek G., A New Convenient Reagent for Peptide Syntheses, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90(6), 1651-1652.
- 74 Ueda M., Oikawa H., 1,2-Benzisoxazol-3-yl Diphenyl Phosphates : a New Reactive Activating Agent for the Synthesis of Amides, Esters, and Peptides via Condensation, *J. Org. Chem.* **1985**, 50(6), 760-763. ; -
- 75 Kim S., Kim S.S., 2-Pyridon-1-yl Diphenyl Phosphate. A Useful New Reagent for the Synthesis of Amides and Peptides, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 719.
- 76 Kiso Y., Miyazaki T., Satomi M., Hiraiwa H., Akita T., An Active-Ester-type Mixed Anhydride Method for Peptide Synthesis. Use of the New Reagent, Norborn-5-ene-2,3-dicarboximido Diphenyl Phosphate (NDPP), *J. Chem Soc., Chem. Comm.* **1980**, 1029-130. ;
- 77 Ogura H., Nagai S., Takeda K., A Novel Reagent (*N*-Succinimidyl Diphenylphosphate) for Synthesis of Active Ester and Peptide, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1467-1468.
- 78 Mestres R., Palomo C., A New Reagent for Activating Carboxyl Groups; Préparation and Reactions of Phenyl *N*-Phenylphosphoramidochloride, *Synthesis* **1982**, 288-291.
- 79 Collin X., *N*-Pyridinyl(méthyl)phtalimides et Analogues Structuraux Inhibiteurs de la Production du Tumor Necrosis Factor α (TNF α) à Potentialité Anti-inflammatoire, 266 p., Th : Sciences de la vie et de la Santé : Nantes : 2000.
- 80 Palomo C., Aizpurua J.M., Urchegui R., Iturbe M., Ochoa de Retana A., Cuevas C., A Convenient Method for β -Lactam Formation from β -Amino Acids Using Phenyl Phosphorodichloride Reagent, *J. Org. Chem.* **1991**, 56(6), 2244-2247.
- 81 Liu H.-J., Sabesan S.I., Direct Transformation of Carboxylic Acids to thiol Esters Induced by Phenyl Dichlorophosphate, *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 2645-2648.
- 82 Liu H.-J., Chan W.H., Lee S.P., Convenient Procedures For Esterification of Carboxylic Acids, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19(46), 4461-4464.
- 83 Tsuji J., Palladium Reagents and Catalysts. Innovations in Organic Synthesis, Chichester; *John Wiley and Sons Ltd*, **1995**, p.218-220.

- 84 R.F. Heck, Palladium Reagents in Organic Synthesis, *Academic Press, New York* **1985**.
- 85 Tsuji J., Palladium Reagents and Catalysts. Innovations in Organic Synthesis, Chichester : *John Wiley and Sons Ltd*, **1995**, p.228-231.
- 86 Bin Tao and David W. Boykin, Simple Amine/Pd(OAc)₂-Catalyzed Suzuki Coupling Reactions of Aryl Bromides under Mild Aerobic Conditions, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69(13), 4330-4335.
- 87 Whitcombe N.J., Hii K.K., Gibson S.E., Advances in the Heck Chemistry of Aryl Bromides and Chlorides, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449-7476.
- 88 Pivsa-Art S., Satoh T, Kawamura Y., Miura M., Nomura M., Palladium-catalyzed Arylation of Azole Compounds with Aryl Halides in the Presence of Alkali Metal Carbonates and the Use of Copper Iodide in the Reaction, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, 77, 467-473.
- 89 Kuroda T., Suzuki F., Synthesis of 1*H*-Imidazo[4,5-*c*]quinolin-4(5*H*)-one via Palladium-catalyzed Cyclisation of N-(2-Bromophenyl)-1*H*-imidazole-4-carboxamide, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(47), 6915-6918.
- 90 EP-A- 0 386 722, **1990**, Suzuki F., Kuroda T., Nakazato Y., Manabe H., Ohmori K., Imidazoquinolone Derivatives, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. 42 p.
- 91 Coppola G.M., Hardtmann G.E., Pfister O.R., Chemistry of 2*H*-3,1-Benzoxazine-2,4(1*H*)-dione (isatoic Anhydride). 2. Reactions with Thiopseudoureas and Carbanions, *J. Org. Chem.* **1976**, 41(5), 825-831.
- 92 Hayashi H., Miwa Y., Ichiwa S., Yoda N., Miki I., Ischii A., Kono M., Yasuzawa T., Suzuki f., 5HT₃ Receptor Antagonist, 4-Hydroxy-3-quinolinecarboxylic Acid Derivatives, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 617-626.
- 93 Ismaili L., Refouvelet B., Robert J.F., Synthesis of New Pyrazolo[4,3-*c*]quinolin-3-one Derivatives and Some Oxazolo[4,5-*c*]quinolin-2,4-diones, *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 719-722.
- 94 Andrew Mitchinson, John R. Atack, Peter Blurton, Robert W. Carling, José L. Castro, Karen S. Curley, Michael G. N. Russell, George Marshall, Ruth M. McKernan, Kevin W. Moore, 2,5-Dihydropyrazolo[4,3-*c*]pyridin-3-ones: functionally selective benzodiazepine binding site ligands on the GABA_A receptor, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, 14(13), 3441-3444
- 95 Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Sidorenko L.V.-Hydroxyquinol-2-ones. Synthesis of 2-Chloro-4-Hydroxyquinoline-3-Carboxylic Acid Ethyl Ester, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2005**, 41(8), 1019-1021.
- 96 S. Eguchi. Recent Progress in the Synthesis of Heterocyclic Natural Products by the Straudinger/Intramolecular aza-Wittig Reaction, *Arkivoc* ii, **2005**, 98-119

- 97 Takeuchi T., Eguchi S., A new route to quinazolinones via intramolecular aza-Wittig reaction, *Tetrahedron letters* **1989**,30(25), 3313-3314
- 98 O. Rahman, T. Kihlberg and B. Langstrom. Aryl triflates and [^{11}C]/ ^{13}C) Carbon Monoxide in the Synthesis of ^{11}C -/ ^{13}C -Amides, *J.Org. Chem.* **2003**, 68, 3558-3562
- 99 Brückner R, Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique, Université de Freiburg, **1999**, 203-217
- 100 M. A. Ardakani, R. K. Smalley and R. H. Smith. 1*H*- and 2*H* – Indazoles by Thermal and Photolytic Decomposition of o-Azidobenzoic Acid and o-Azidobenzaldehyde Derivatives, *J. Chem. Soc.* **1983**, 1, 2501-2506
- 101 H. Takeuchi, S. Hagiwara, S.Eguchi. A New Efficient Synthesis of Imidazolinones and Quinazolinone by Intramolecular aza-Wittig Reaction, *Tetrahedron* **1989**, 40, 6375-6386
- 102 Taylor S. S., Radzio-Andzelm E., Protein Kinase Inhibition: Natural and Synthetic Variations on a Theme, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, 1, 219-226
- 103 Engh R. A., Bossemeyer D., Structural Aspects of Protein Kinase Control – Role of Conformation Flexibility, *Pharmacology & Therapeutics* **2002**, 93, 99-111
- 104 Jeffrey P. D., Russo A. A., Polyak K., Gibbs E., Hurwitz J., Massague J., Pavletich N. P., Mechanism of CDK Activation Revealed by the Structure of a Cyclin A-CDK2 Complex, *Nature* **1995**, 376, 313-320
- 105 Scapin G., Structural Biology in Drug Design: Selective protein Kinase Inhibitors, *Drug Discov. Today*, **2002**, 7, 601-611.
- 106 Sawyer T. K., Bohacek R. S., Metcalf III, C. A. Shakespeare W. C., Wang Y., Sundaramoorthi R., Keenan T., Narula S., Weigele M. and Dalgarno D. C., Novel Protein Kinase Inhibitors: SMART Drug Design Technology, *BioTechniques* **2003**, 34, 2-15
- 107 Toledo L. M., Lydon N. B., Elbaum D., The Structure-based Design of ATP-site Directed Protein Kinase Inhibitors, *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 775-805
- 108 Suzuki H., Shinpo K., Yamazaki T., Niwa S., Yokoyama Y., Murakami Y., Synthetic Studies of 1,2,3,4-Tetrahydro-1,3,4,tri-oxo- β -carboline Alkaloids, *Heterocycles*, 1996, 42(1), 83-86.
- 109 Watanabe T., Kobayashi A., Nishiura M., Takamashi H., Usui T., Kamiyama I., Mochizuki N., Noritake K., Yokohama Y., Murakami Y. ; Synthetic studies on indoles and related compounds., *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 39(5), 1152-1156
- 110 Sarhan A. O., On the Synthesis and Reactions of Indole-2-carboxylic Acid Hydrazide, *Monatshefte für Chemie* **2001**, 132, 753-763.
- 111 Noland W.E., Baude F.J., Ethyl-2-carboxylate, *Org. Synth. Coll. Vol.V* **1973**, 567-571.

- 112 Watanabe T., Takahashi H., Kamakura H., Sakaguchi S., Osaki M., Toyama S., Mizuma Y., Ueda I., Murakami Y., Synthetic Studies on Indoles and Related Compounds. XXIX., Attempted Synthèses of Benz[f]indoles by Cyclization Reactions, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39(72), 3145-3152.
- 113 Hughes D.L., Progress in the Fischer Indole Reaction, A Review, *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, 25(6), 607-632.
- 114 Murakami Y., Watanabe T., Takahashi H., Yokoo H., Nakazawa Y., Koshimizu M., Adachi N., Kurita M., Yoshino T., Inagaki T., Ohishi M., Watanabe M., Tani M., Yokoyama Y., Fischer Indolization of 2-Sulfonyloxyphenylhydrazones : A New and Practical Approach for Preparing 7-Oxygenated Indoles and Application to the First Synthesis of Eudistomidin-A. (Fischer Indolization and Its Related Compounds. Part 28), *Tetrahedron* **1998**, 54(7-2), 45-64.
- 115 Shriner R.L., Ashley W.C., Welch E., 2-Phenylindole, *Org. Synth. Coll. Vol. III* **1955**, 725-727.
- 116 Phillips R.R., The Japp-Klingemann Reaction, *Org. React.* **1959**, 10, 143-178.
- 117 Nepluyev V.M., Bazarova I.M., Lozinskii M.O., *J. Org. Chem. USSR* **1989**, 25, 2011. (cf. March J., Advanced Organic Chemistry - 4ème éd., Wiley-Interscience Publications, **1992** - p 592.)
- 118 Zhao D., Hughes D.L., Bender D.R., DeMarco A.M., Reider P.J., Regioselective Fischer Indole Route to 3-Unsubstituted Indoles, *J. Org. Chem.* **1991**, 56(9), 3001-3006.
- 119 Hughes D.L., Zhao D., Mechanistic Studies of the Fischer Indole Reaction, *J. Org. Chem.* **1993**, 58(1), 228-233.
- 120 Murakami Y., Masanobu T., Yokoyama Y., Synthetic Studies on Indole and Related Compounds, An Unusual Acylation of Ethyl Indole-2-carboxylate in the Friedel-Craft Acylation, Chemical and Pharmaceutical Bulletin **1999**, 36(6), 2023-2035.

Pharmacomodulation de structures polyhétérocycliques d'origine marine : Synthèse d'analogues structuraux des grossularines comme inhibiteurs potentiels de kinases, à visée antitumorale.

Le **cancer** est un problème de santé publique majeur. La recherche en **chimiothérapie** progresse, afin de développer de nouveaux composés plus spécifiques, diminuant les effets secondaires et les phénomènes de résistance.

Ainsi la synthèse de nouvelles structures inspirée de molécules, comme les grossularines, issues d'organisme marin pourraient permettre de mettre au jour de nouveaux agents anticancéreux.

Dans une première partie de ce travail les synthèses et les pharmacomodulations d'analogues de grossularines inversées ont été réalisés. Les **3,5-dihydro-4H-imidazo[4,5-c]quinoléin-4-ones** ont été synthétisés par annélation palladocatalysée de *N*-aryl-2-imidazocarboxamides et la synthèse des **1,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinoléin-4-ones** est envisagée à partir d'anhydride isotoïque par synthèse malonique.

Dans la seconde partie de ce travail une nouvelle structure a été développée avec le soutien de la modélisation moléculaire. Cette conception « *de novo* » a permis l'obtention d'une structure qui sera synthétisée par une méthode efficace en deux étapes. Cette structure **3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one** permet l'introduction de multiples groupements par acylation de Friedel-Craft pendant la synthèse.

Ces molécules ont été évaluées sur **kinases** et sur lignées cellulaires cancéreuses. Sur kinases le composé le plus actif possède une CI_{50} de l'ordre de 5 μ M. Sur lignées cellulaires, les CI_{50} des composés les plus actifs sont inférieures à 1 μ M.

Cancer is a major problem of public health. The research in **chemotherapy** advances, to develop new more specific compounds, diminishing side effects and resistances.

So, the synthesis of new structures was inspired by molecules, as grossularines, exists of marine organism could allow to bring to light of new anticancerous agent.

In a first part, this job syntheses and pharmacomodulations of analogues of reversed grossularines were accomplished. **3,5-dihydro-4H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-one** was synthesized by palladocatalysed annelation of *N*-aryl-2-imidazocarboxamides and the synthesis of **1,5-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]quinolin-4-one** envisaged from isatoic anhydrides by malonic synthesis.

In a second part, a new structure has been developed with the support of molecular modelling. This comprehension « *de novo* » has allows the getting of a structure which will be synthesized by an efficient method in two stages. This structure **3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one** allows the introduction of numerous groups by acylation of Friedel-Craft during the synthesis.

These molecules were assessed on **kinases** and on cancerous cell descendants. On kinases the most active compound has IC_{50} in the order of 5 μ M. On cells, IC_{50} of the most active compounds is less than à 1 μ M.

PATRY Cédric

Laboratoire de Chimie Thérapeutique

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES, UNIVERSITÉ de NANTES