

UNIVERSITE ASSANE SECK DE ZIGUINCHOR



UFR : SCIENCES & TECHNOLOGIES

ECOLE DOCTORALE SCIENCES, TECHNOLOGIES & INGENIERIE

Laboratoire de Chimie et Physique des Matériaux (LCPM)

Département de chimie

Conception, synthèse et évaluation In vitro/In silico de molécules antipaludiques potentielles dérivées de quinoléine et de pipérazine

Thèse de DOCTORAT

Présentée et soutenue publiquement le 16/04/2024

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ ASSANE SECK DE ZIGUINCHOR
(SPÉCIALITÉ SYNTHÈSE ORGANIQUE ET PRODUITS NATURELS)

Par Mr **Moussa TOURE**

Composition du jury :

Mr. Alassane DIATTA	Professeur Titulaire (CAMES)	UASZ	Président
Mr. El Hadji Alioune FALL	Maître de Conférence (CAMES)	UCAD	Rapporteur
Mr. Pascal MARCHAND	Professeur des Universités, Université de Nantes		Rapporteur
Mr. Issa SAMB	Maître de Conférence (CAMES)	UADB	Rapporteur
Mr. Mamadou LO	Maître Assistant (CAMES)	UASZ	Examineur
Mr. Christian CAVE	Professeur des Universités, Université Paris-Saclay		Co-directeur
Mr. Abdoulaye GASSAMA	Professeur Titulaire (CAMES)	UASZ	Directeur de thèse

RESUME

Cette thèse présente la conception et la synthèse efficace d'une variété d'analogues de *N*-aryle-*N*-benzylamino-7-chloroquinoléine et de pipérazine, suivie d'une évaluation *in vitro* de leur activité antipaludique sur les souches *Pf3D7* et *PfW2* du parasite responsable du paludisme. Au total, 45 molécules dérivées de la quinoléine et 31 molécules dérivées de la pipérazine ont été préparées avec de bon rendements. Les résultats obtenus lors des tests *in vitro* ont montré que les molécules étudiées présentent des activités prometteuses dans la gamme micro-molaire.

En particulier, le composé **5i** a démontré une efficacité prometteuse contre la souche *Pf3D7* avec une concentration inhibitrice de 0,25 μM , tandis que le composé **5l** a présenté une activité significative contre la souche *PfW2* avec une concentration inhibitrice de 5,82 μM . Dans la catégorie des dérivés de la pipérazine, les composés **P6a** (0,15 μM) et **P6h** (0,21 μM) ont révélé les résultats d'activité les plus prometteurs contre les souches *Pf3D7* et *PfW2* respectivement.

L'évaluation de la cytotoxicité de ces composés sur des lignées cellulaires HUVEC a révélé des résultats favorables pour la majorité des composés. En particulier, le composé **5i**, s'est démarqué en affichant un indice de sélectivité remarquable de 175, renforçant ainsi leur potentiel en tant qu'agents antipaludiques sélectifs.

La découverte de candidat médicament repose sur l'identification de composés présentant des propriétés physicochimiques adéquates. Le docking moléculaire et la prédiction d'ADME, des techniques couramment utilisées en conception de médicaments, ont été employés pour identifier des composés inhibiteurs de la protéine EHMT2 afin d'empêcher la méthylation des histones. Ces analyses ont fourni des informations cruciales sur les interactions moléculaires entre les composés et la cible biologique, ainsi que des prédictions sur leur comportement pharmacocinétique.

Dans leur ensemble, ces résultats confirment la pertinence des analogues de quinoléine et de pipérazine synthétisés en tant qu'agents antipaludiques potentiels. Ces travaux ouvrent la voie à de nouvelles perspectives pour le développement de médicaments antipaludiques plus efficaces et sélectifs, combinant des approches expérimentales et *in silico* pour une compréhension approfondie de leur mode d'action et de leur profil pharmacocinétique.

Mots-clés : paludisme, *P. falciparum*, quinoléine, pipérazine, protéine, docking moléculaire, ADME, EHMT2.

ABSTRACT

This thesis presents the design and efficient synthesis of a variety of N-aryl-N-benzylamino-7-chloroquinoline and piperazine analogues, followed by in vitro evaluation of their antimalarial activity against Pf3D7 and PfW2 strains of the parasite responsible for malaria. In all, 45 quinoline-derived molecules and 31 piperazine-derived molecules were prepared in good yields. The results obtained in vitro tests showed that the molecules studied showed promising activity in the micromolar range.

In particular, compound **5i** demonstrated promising efficacy against the Pf3D7 strain with an inhibitory concentration of 0.25 μM , while compound **5l** showed significant activity against the PfW2 strain with an inhibitory concentration of 5.82 μM . In the piperazine derivatives category, compounds **P6a** (0.15 μM) and **P6h** (0.21 μM) revealed the most promising activity results against the Pf3D7 and PfW2 strains respectively.

Evaluation of the cytotoxicity of these compounds on HUVEC cell lines revealed favorable results for the majority of compounds. Compound **5i**, in particular, stood out with a remarkable selectivity index of 175, reinforcing their potential as selective antimalarial agents.

Drug candidate discovery relies on the identification of compounds with suitable physicochemical properties. Molecular docking and ADME prediction, techniques commonly used in drug design, were employed to identify compounds that inhibit the EHMT2 protein to prevent histone methylation. These analyses provided crucial information on the molecular interactions between the compounds and the biological target, as well as predictions on their pharmacokinetic behavior.

Taken together, these results confirm the relevance of the synthesized quinoline and piperazine analogues as potential antimalarial agents. This work opens up new prospects for the development of more effective and selective antimalarial drugs, combining experimental and in silico approaches for an in-depth understanding of their mode of action and pharmacokinetic profile.

Keywords: malaria, *P. falciparum*, quinoline, piperazine, protein, molecular docking, ADME, EHMT2.

REMERCIEMENTS

Louange à Dieu qui m'a accordé la force, le courage et surtout la patience nécessaire pour mener à bien cette thèse de doctorat !

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Prof. **Abdoulaye GASSAMA**, pour la confiance qu'il m'a accordée ainsi que pour son soutien inestimable et son engagement constant tout au long de ce voyage académique. Je vous remercie tout particulièrement pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet, pour les conseils avisés que vous avez sus me prodiguer tout au long de ce travail.

Mes remerciements s'étendent également à mon codirecteur, Prof. **Christian CAVE**, dont l'accueil chaleureux dans son laboratoire a enrichi mon expérience de recherche. Sa collaboration a été une source d'inspiration, et je suis reconnaissant pour l'opportunité qui m'a été offerte de travailler au sein de son équipe.

Je souhaite également exprimer ma sincère reconnaissance envers les membres du jury, les rapporteurs, Dr **El Hadji Alioune FALL**, Dr **Issa SAMB** et Prof. **Pascal MARCHAND** d'avoir accepté d'étudier mon travail et à l'élaboration de leur rapport. Merci à Prof. **Alassane DIATTA**, d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, ainsi qu'à Dr **Mamadou LO** d'avoir accepté d'examiner mon travail. Trouvez ici l'expression de ma gratitude, ainsi que mes remerciements les plus sincères.

Que Madame le Docteur **Sandrine COJEAN** puisse trouver à travers cette thèse l'expression de ma profonde gratitude pour la réalisation des différents tests d'activités biologiques.

Je remercie le service de coopération et d'action culturelle de l'ambassade de France au Sénégal, qui a facilité ces travaux de thèse en m'octroyant une bourse de recherche doctorale d'une durée de 12 mois réparti sur trois ans. Sans lui, ces travaux seraient difficiles à réaliser.

Un immense merci aux enseignants de mon département, dont la passion pour l'enseignement et la recherche a été une source constante d'inspiration. Leurs connaissances approfondies et leur dévouement envers l'excellence académique ont façonné ma formation et ont eu un impact significatif sur cette thèse.

Je me dois également de remercier les membres du laboratoire LCPM avec qui j'ai souvent échangé, ingénieur de recherche, professeurs et chercheurs, vos encouragements et conseils m'ont toujours donné l'espoir. Je tiens à remercier tout particulièrement Prof. **Magatte CAMARA**, le responsable du laboratoire LCPM, pour son soutien logistique, qui a grandement allégé les contraintes liées à mes déplacements académiques.

Remerciements

Je tiens également à remercier chaleureusement mes collègues doctorants et post-doctorants d'horizons parfois si lointains, pour leur collaboration, leurs échanges fructueux et leur soutien mutuel. Les discussions stimulantes et le partage d'idées ont enrichi mon parcours académique et personnel.

*Je remercie également **Olivier LAVERGNE** et **Ervé GALONS** de l'équipe parasitologie pour leurs disponibilités et conseils ainsi que les membres du laboratoire BioCIS pour leur expertise en synthèse organique.*

*En fin, un merci spécial à ma famille pour leur soutien indéfectible, leur encouragement constant et leur compréhension pendant les moments exigeants de ce projet. Leur amour et leur encouragement ont été mes piliers, et je leur suis infiniment reconnaissant. Je souhaite tout particulièrement remercier mes frères : **Mamadou TOURE, Boubacar TOURE et Oumar TOURE** pour leur amitié sincère et leur enthousiasme à partager nos idées. Sans oublié leurs épouses respectives **Penda Boye DIALLO, Ramatoulaye KANTE et Hassanatou Bah** qui ont joué également un rôle important dans cette aventure. Je ne serais oublié de remercier vivement ma tendre épouse, **Aïssatou SANE**, pour sa patience, son soutien, sa bienveillance, sa compréhension durant toutes ces années. Ton amour fait ma force !*

Je suis reconnaissant d'avoir pu compter sur votre présence à chaque étapes de ce parcours.

DÉDICACES

Je dédie cette thèse à mes défunts parents, **Fatoumata SANE** et **Diao TOURE**, que je ne cesserai jamais d'aimer, que le Paradis céleste soit votre dernière demeure ! Amine !

A la mémoire de ma petite sœur, **Mariama Corka DIALLO**, que son âme repose en paix !

A mon frère, **Mamadou TOURE** ! Mention spéciale à toi ! Pour ton amour, ton affection et ton soutien inconditionnel.

A ma chère épouse pour sa patience, son amour, son soutien, et les sacrifices dont elle a toujours consenti à mon égard.

A mes frères et sœurs pour leurs soutiens inconditionnels, leurs encouragements dans les moments difficiles.

A toute ma famille, ma belle-famille !

Une pensée toute particulière à mon adorable homonyme, **Moussa TOURE** !

LISTE DES PUBLICATION ET COMMUNICATIONS

Publication :

- P.1 **TOURE, M.**; Sambou, O.; Gassama, A.; Cave, C.; Cojean, S. "Synthesis and evaluation of quinoline and piperidine dearivatives as EHMT2 inhibitors: prospects for antimalarial drug development". *World J. Pharm. Life Sci.* **2023**, 9 (11), 1–11.

Communications orales :

- C.1 **TOURE, M.**; Gassama, A.; Cave, C. "Nouvelle voie de synthèse et analyse structurale de dérivés de la quinoléine : étude de l'activité antipaludique", *3^{ième} Journée Scientifique Annuelle de la SOACHIM/Sénégal*, Sénégal, Bambey, 22 juillet **2023**.

Prix de la meilleure communication

- C.2 **TOURE, M.**; Gassama, A.; Cave, C. "Nouvelle voie de synthèse et analyse structurale de dérivés de la quinoléine : étude de l'activité antipaludique", *23^{ième} Journées Scientifiques Annuelles de la SOACHIM*, Guinée, Conakry, 7 au 11 août **2023**.

- C.3 **TOURE, M.**; Gassama, A.; Cave, C. Conception, "Developing potential anti-malarial drugs through a new drug design method", *7^{ième} Edition de la conférence CasamanSun combinée au 1^e forum sur les Innovations Technologiques en Energies Renouvelables (FITER)*, Sénégal, Ziguinchor, 23 au 26 novembre **2022**.

- C.4 **TOURE, M.**; Gassama, A.; Cave, C. "Conception, Synthèse et Analyse Structurale de Dérivés de la Quinoléine : Etude de l'Activité Antipaludique", *1^{ième} Edition des Doctoriales Conjointes de l'Université Assane Seck de Ziguinchor*, Sénégal, Ziguinchor, 10 et 11 novembre **2022**.

Prix de la meilleure communication

- C.5 **TOURE, M.**; Gassama, A.; Cave, C. "Evaluation de l'activité antipaludique de nouvelle classe de molécule dérivés des quinoléines", *2^{ième} Edition des doctoriales de l'Ecole Doctorale des Sciences et Techniques et des Sciences de la Société EDSTSS*, Sénégal, Bambey, 22 et 23 juin **2022**.

- C.6 **TOURE, M.**; Gassama, A.; Cave, C.; Cojean, S. "Conception, Synthèse et Analyse Structurale des Dérivés de la Quinoléine : Etude de l'Activité Antipaludéenne", *10^{ième} Edition*

des journées scientifiques du collectif des doctorats de l'UGB, Sénégal, Saint-Louis, 24 au 26 février **2022**.

- C.7 **Toure, M.**; Gassama, A.; Cave, C. Conception, Synthèse et Analyse Structurale des Dérivés de la Quinoléine : Etude de l'Activité Antipaludéenne, *5^{ième} EDITION DES JOURNEES SCIENTIFIQUES DE CAMES (JSDC-5)*, Sénégal, Dakar, 6 au 9 décembre **2021**.
- C.8 **Toure, M.**; Gassama, A.; Cave, C. "Synthèse de nouvelle classe de molécule antipaludique dérivés de la quinoléine", *2^{ième} Journées Scientifiques Annuelles de la SOACHIM/Sénégal*, Sénégal, Ziguinchor, 20 et 21 juin **2019**.

Communications posters :

- CP.1 **Toure, M.**; Gassama, A.; Cave, C. "Developing potential anti-malarial drugs through a new drug design method", *7^{ième} Edition de la conférence CasamanSun combinée au 1^e forum sur les Innovations Technologiques en Energies Renouvelables (FITER)*, Sénégal, Ziguinchor, 23 au 26 novembre **2022**.
- CP.2 **Toure, M.**; Gassama, A.; Cave, C.; Cojean, S. "Design, Synthesis and Structural Analysis of Quinoline Derivatives: Study of Antimalarial Activity", *29th Young Research Fellows Meeting (YRFM 2022)*, France, Nantes University, 4th – 6th july **2022**.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

RESUME	I
ABSTRACT	II
REMERCIEMENTS	III
DÉDICACES	V
LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATION	VI
SOMMAIRE	IX
ABRÉVIATIONS	XVI
LISTE DES FIGURES	XVIII
LISTE DES SCHEMAS	XX
LISTE DES TABLEAUX	XXII
INTRODUCTION GENERAL	1
<i>Chapitre 1 RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE PALUDISME</i>	5
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE PALUDISME	6
I. Définition et situation mondiale	6
I.1. Définition	6
I.2. Situation mondiale	6
II. Historique du paludisme	8
II.1. Aspect épidémiologique	9
II.2. Aspect thérapeutique	9
II.3. Répartition géographique	10
III. Epidémiologie du paludisme	11
III.1. Agent causal	11
III.2. Le vecteur du paludisme	13
III.3. Cycle de <i>plasmodium</i>	14
IV. Différent type de paludisme	17
IV.1. Neuro-paludisme	17
IV.2. Paludisme de la femme enceinte	18
V. Diagnostic	19

Sommaire

V.1.	Diagnostic clinique	19
V.2.	Diagnostic biologique du paludisme	19
VI.	Les principaux antipaludiques	21
VI.1.	La chloroquine et les amino-4-quinoléines	23
VI.2.	La méfloquine et les aryl-amino-alcools	27
VI.3.	L'artémisinine et ses dérivés	28
VII.	Prophylaxie du paludisme	30
VII.1.	Protection contre les moustiques	31
VII.2.	La chimioprophylaxie	32
VIII.	Conclusion	33
 <i>Chapitre 2 RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DERIVES DE LA</i>		
QUINOLEINE		35
I	GENERALITE SUR LES DERIVES QUINOLEIQUES	36
	Introduction	36
I.1.	Aspects historiques de la quinoléine	37
I.2.	Intérêt biologique des dérivés quinoléiques	39
I.2.1.	Dérivés quinoléiques à activités antipaludiques	40
I.2.2.	Dérivés quinoléiques à activité anticancéreux	42
I.2.3.	Dérivés quinoléiques à activités antibactériennes	44
I.2.4.	Dérivés quinoléiques antifongique	45
I.2.5.	Dérivés quinoléiques à activité antituberculeux	46
I.2.6.	Autres propriétés biologiques des dérivés quinoléiques	47
I.3.	Propriétés chimiques de la quinoléine	48
I.3.1.	Caractère aromatique de la quinoléine	49
I.3.2.	Caractère aromatique des sels de quinoléinium	49
I.4.	Méthodes de synthèse des quinoléines	50
I.4.1.	Synthèse de la quinoléine de Conrad–Limpach	51
I.4.2.	Synthèse de quinoléine de Gould-Jacob	52
I.4.3.	Synthèse de quinoléine de Friedländer	52
I.4.4.	Synthèse de quinoléine de Pfitzinger	53
I.4.5.	Synthèse de quinoléine Skraup/Doebner-von Miller	54

Sommaire

I.4.6.	Synthèse de quinoléine de Combes	55
I.4.7.	Synthèse de quinoléine de Povarov	56
I.5.	Synthèse de quinoléine par l'intermédiaire de nouvelles routes synthétiques	57
I.5.1.	À partir de 2-Aminobenzaldehydes et acétates allyliques	57
I.5.2.	A partir d'Amines et Alcynes	58
I.5.3.	Protocoles médiés par les métaux de transition	58
I.5.4.	Cyclisme électrophilique	59
I.5.4.1.	Proposition de mécanisme de synthèse du composé II.92	59
I.5.4.2.	Proposition de mécanisme de synthèse du composé II.95	60
I.5.5.	Cyclisation oxydative	61
I.5.6.	Synthèse de la 4,7-dichloroquinoléine	62
Conclusion		64
I	OBJECTIF DES TRAVAUX DE THESE	64
I.1	Contexte / problématique :	64
I.2	le choix de la 4,7-dichloroquinoléine	65
I.2.1	Réactivité du noyau aromatique	65
I.2.2	Mécanisme de la réaction de la 4,7-dichloroquinoléine	65
II.3.	Les cibles potentielles	66
II.3.1.	Les cibles dérivées de la 4/8-aminoquinoleine.	66
II.3.2.	Les cibles dérivées de la pipérazine.	67
<i>Chapitre 3</i>	<i>SYNTHÈSE ET CARACTERISATION DES DÉRIVÉS DE LA</i>	
<i>QUINOLEINE</i>		69
	SYNTHÈSE ET CARACTERISATION DES DÉRIVÉS DE LA QUINOLEINE	70
I.	SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS 4-AMINOQUINOLEINE	70
I.1.	Conception théorique des composés	70
I.2.1.	La rétro-synthèse de la molécule cible	71
I.2.	Synthèse des intermédiaires clés	71
I.2.2.	Synthèse des intermédiaires 7-chloro-N-(phényl)quinolin-4-amine (3a-e)	72
I.3.	Synthèse des molécules cibles	73
I.3.1.	Synthèse de 7-chloro-N-(phényl-substitué)-N-[(4-fluorophényl)méthyl]quinolin-4-amine	73
I.3.2.	Synthèse de N-[(phényl-substitué)méthyl]-7-chloro-N-(3,4-dichlorophényl)quinolin-4-amine	74
I.3.3.	Synthèse de N-[(phényl-substitué)méthyl]-7-chloro-N-(3-fluorophényl)quinolin-4-amine	74

I.3.4.	Synthèse de N-[(phényl-substitué)méthyl]-7-chloro-N-(3-chloro-2-méthyl-phényl)quinolin-4-amine	76
I.2.3.	Synthèse d'intermédiaires 7-chloro-N-(alkyl)quinolin-4-amine	77
I.3.5.	Synthèse de N-[(2-bromophényl)méthyl]-7-chloro-N-(2-chloroéthyl)quinolin-4-amine	77
I.4.	Synthèse des dérivés acétamides à partir des amines secondaires	78
I.4.1.	Synthèse du composé 10	78
I.4.2.	Synthèse des composés 12(a-c)	78
I.5.	Synthèse de précurseurs mono-alkylés par la voie A	79
I.5.1.	Synthèse de la 4-amino-7-chloroquinoléine	79
I.5.2.	Alkylation de la 4-amino-7-chloroquinoléine	80
I.6.	Synthèse des précurseurs amides par la voie B	81
I.6.1.	Synthèse de N-(7-chloro-4-quinolyl)-2-phénoxy-acétamide (18)	82
I.7.	Activités biologiques des dérivés de la 4-aminoquinoléine	83
I.7.1.	Évaluation in vitro de l'activité des dérivés N-benzyl-N-aryl-aminoquinoléines.	83
II.	SYNTHESE DES DERIVES DE LA 8-AMINOQUINOLEINE	87
II.1.	Synthèse des intermédiaires dérivés amides	88
II.1.1.	Synthèse de E-3-phenyl-N-(8-quinolyl)prop-2-enamide (26)	88
II.1.2.	Synthèse de 2-phénoxy-N-(8-quinolyl)acetamide (27)	89
II.1.3.	Synthèse de 2-(4-bromophénoxy)-N-(8-quinolyl)acétamide (30)	89
II.2.	Synthèse des produits cibles amides	90
II.2.1.	Synthèse de E-N-[(4-fluorophényl)méthyl]-3-phenyl-N-(8-quinolyl)prop-2-enamide (31)	90
II.2.2.	Synthèse des composés 32(a-c) dérivés des amides	90
II.2.3.	Synthèse de N-[(3-bromophényl)méthyl]-2-chloro-N-(8-quinolyl)benzamide (35)	91
II.3.	Activité antipaludique des dérivés de la 8-aminoquinoléine	92
III.	SYNTHESE DES DERIVES PIPERIDINE	94
III.1.	Synthèse de 1-Boc-4-(3,4-dichloroanilino)pipéridine (37)	94
III.2.	Synthèse de N-(1-boc-pipéridin-4-yl)-N-(3,4-dichloro-phényl)-cinnamamide 38	94
III.3.	Synthèse des dérivés pipéridines 41a-b et 43a-c	95
III.4.	Synthèse des N-(phényl-substitué)-2-phénoxy-acetamide (44a-d)	96
III.5.	Activité biologique des dérivés pipéridines et autres composés	96
Conclusion		97

<i>Chapitre 4 SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES DÉRIVÉS DE LA PIPÉRAZINE</i>	98
I. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DÉRIVÉS DE LA PIPÉRAZINE	99
I.1. Introduction	99
I.2. Profil thérapeutique des dérivés de la pipérazine	100
I.2.1. Activité antipaludique	100
I.2.2. Autres activités biologiques	103
II. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE LA PIPÉRAZINE	108
II.1. Objectifs	108
II.2. Notre stratégie	108
II.3. La cible	109
II.4. CHIMIE	110
II.4.1. Synthèse des molécules souhaitées	110
II.4.2. Réduction de la fonction amide en amine	112
II.4.3. Molécules de deuxième génération	113
III. ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DES DÉRIVÉS PIPÉRAZINE	115
III.1. Activité biologique de la série des dérivés benzyle-pipérazine	116
III.2. Activité biologique de la série des dérivés diphenylméthyl pipérazine.	118
IV. Conclusion	120
<i>Chapitre 5 ANALYSE IN SILICO DES DÉRIVÉS DE LA QUINOLÉINE ET DE LA PIPÉRAZINE</i>	121
ANALYSE IN SILICO DES DÉRIVÉS DE LA QUINOLÉINE ET DE LA PIPÉRAZINE	122
I. Introduction	122
II. Amarrage moléculaire	123
II.1. Concepts et définition de docking moléculaire	123
II.1.1. Définition de l'amarrage moléculaire	123
II.1.2. Concepts de l'amarrage moléculaire	124
II.2. Matériels et méthodes	125
II.2.1. La protéine EHMT2 : Euchromatine Histone Lysine Méthyl Transférase 2	125
II.2.2. Propriétés physico-chimiques de l'EHMT2/G9a	126

II.2.3.	Environnement d'exploitation moléculaire (MOE)	127
II.2.4.	Préparation du récepteur et des ligands	128
III.	Discussion des résultats d'analyse <i>in silico</i>	129
III.1.	Amarrage moléculaire des dérivés de la quinoléine	129
III.2.	La ressemblance médicamenteuse et de l'ADME de nos composés	133
III.2.1.	Propriétés pharmacocinétiques des dérivés de la quinoléine	136
III.3.	Amarrage moléculaire des dérivés de la pipérazine	138
III.3.1.	Préparation des ligands pipérazine	138
III.3.2.	Analyse des résultats d'amarrage des dérivés de la pipérazine	139
III.4.	Prédictions des propriétés d'ADME des dérivés de la pipérazine	142
IV.	APPROCHES PAR FRAGMENT	145
IV.1.	Principe de l'approche par fragment	145
IV.1.1.	L'avènement de l'approche par fragment	145
IV.1.2.	Définition d'un fragment	146
IV.1.3.	Avantage de l'approche par fragment	146
IV.1.4.	Les étapes de l'approche par fragment	147
IV.1.5.	Approche par fragment et paludisme	148
IV.2.	Découverte d'un composé hit	149
IV.2.1.	Préparation des fragments pour l'identifications des hits	149
IV.3.	Optimisation du fragment dans la poche de liaison	153
IV.3.1.	FBDD et MedChem Transformations	153
IV.3.2.	MedChem transformation	153
IV.3.3.	Application des règles MedChem Transformation	153
IV.3.4.	Application des MCT dans MOE	154
IV.	Conclusion	156
	CONCLUSION GENERALE	159
	Chapitre 6 PARTIE EXPERIMENTALE	162
VI.1	CHIMIE	163
VI.1.1	SYNTHÈSE DES DÉRIVES QUINOLÉIQUES	163
VI.1.2	SYNTHÈSE DES DÉRIVES DE LA PIPERIDINE	181

Sommaire

VI.1.3	SYNTHESE DES DERIVES PIPERAZINES	185
IV.2.	PROCÉDURE BIOLOGIQUE	194
IV.2.1.	Test in vitro de croissance et de prolifération de <i>P. falciparum</i>	194
IV.2.2.	Essai de cytotoxicité in vitro	194
IV.3.	ETUDE <i>IN SILICO</i>	195
IV.3.1.	Similarité <i>in silico</i> des médicaments et analyse ADME	195
IV.3.2.	Arrimage moléculaire	195
	REFERENCES BIBLIOGRAPYIQUE	196

ACT	Artemisinin based Combination Therapy.
ADN	Acide déoxyribonucléique
ADME	Absorption Distribution Métabolisme Excrétion
AMQ	Aminoquinoléine
ARN	Acide ribonucléique
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
CADD	Computer Aided Drug Design
CCM	Chromatographie sur couche mince
CI₅₀	Concentration inhibitrice médiane
CE₅₀	Concentration efficace médiane
CC₅₀	Concentration Cytotoxique médiane
DMAP	N,N-Diméthyl-4-aminopyridine
DIPEA	N, N-Diisopropyléthylamine
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DDT	Dichloro-Diphényl-trichloroéthane
EHMT2	Euchromatic Histone Lysine MethylTransferase 2
FBDD	Fragment Based Drug Design
HKMT	Histone Lysine Methyl Transferase
J	Constante de couplage
MII	Moustiquaires imprégnées d'insecticides
MILDA	Moustiquaires Imprégnées à Longue Durée d'Action
m/z	Rapport masse/charge
MS/ESI	Spectrométrie de masse en mode d'ionisation par électro-nébulisation
MOE	Molecular Operating Environment
MCT	MedChem Transformation
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

Abréviations & symboles

PCR	Polymerase chain reaction
<i>PfATP4</i>	<i>Plasmodium falciparum</i> sodium-ATPase
<i>PfCRT</i>	<i>Plasmodium falciparum</i> chloroquine résistance transporteur
<i>PfHKMT</i>	<i>Plasmodium falciparum</i> histone lysine N-méthyltransférase
<i>PfMDR</i>	<i>Plasmodium falciparum</i> multi-drug résistance
P-gp	P-glycoprotéine
pH	Poids en hydrogène (mesure de l'acidité)
ppm	Partie par million
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RMSD	Root-Mean-Square Deviation
Ro5	Lipinski's Rule of five
SD	Standard Deviation (Incertitude)
SNC	Système nerveux central
SN1	Substitution nucléophile d'ordre 1
TPSA	Topological Polar Surface Area
TMS	Tétraméthylsilane (Me ₄ Si)
TDR	Test de diagnostic rapide
HTS	High-Throughput Screening
CyP	Cytochrome P450
μM	micro-molaire

LISTE DES FIGURES

Chapitre I :

Figure I. 1 : Structures cibles A, B et C-----	2
Figure I.1 : malaria-carte du monde -----	10
Figure I.2 : Femelle du genre Anophèle se gorgeant -----	14
Figure I.3 : Cycle de vie de Plasmodium chez le moustique et chez l'Homme ^{34,35} -----	15
Figure I.4 : Goutte épaisse colorée au Giemsa : trophozoïtes de Plasmodium falciparum et deux noyaux de globules blancs-----	20
Figure I.5 : Frottis de sang : Plasmodium falciparum, gamétocyte (MGG ; × 1 000) -----	20
Figure I.6 : Cibles potentielles identifiées chez P. falciparum ³⁴ -----	23
Figure I.7 : Structure de la Vérapamil-----	25
Figure I.8 : Représentation schématique de PfCRT -----	26

Chapitre II :

Figure II.1 : Structure chimique de la quinoléine. -----	36
Figure II.2 : Structure des médicaments antipaludiques à base de quinoléine.-----	37
Figure II.3 : Premiers dérivés de la 8-aminoquinoléine, agents antimalariques synthétiques historiques de type quinoléine. -----	38
Figure II.4 : Premiers dérivés de la 4-aminoquinoléine, agents antipaludiques synthétiques historiques à base de quinoléine.-----	39
Figure II.5 : Structure des dérivés organométallique de la chloroquine. -----	41
Figure II.6 : Bis-quinoléine à activité antipaludique -----	41
Figure II.7 : Dérivés de la 7-chloroquinolinyl hybridé à activité antipaludique. -----	42
Figure II.8 : Exemples de composés quinoléiques naturels et hémi-synthétique. -----	42
Figure II.9 : Quelques composés hybrides de la quinoléine bioactifs-----	43
Figure II.10 : dérivé quinoléique contenant de l'urée à activité anticancéreuse -----	44
Figure II.11 : Structure de dérivés de la quinoléine antibactérienne -----	45
Figure II.12 : Structure chimiques hybride de dérivés quinoléiques à activité antifongique. -----	46
Figure II.13 : Structure des composés antituberculeux -----	47
Figure II.14 : Molécules à propriété antiradicalaire et antioxydant -----	47
Figure II.15 : Structure chimique des composés anti-VIH et antidiabétique -----	48
Figure II.16 : Structure des cibles A, B, C et D -----	67
Figure II.17 : Structure générale des dérivés de la pipérazine (P) -----	67

Chapitre III :

Figure III.1 : 8-Aminoquinolines en usage clinique et en cours de développement -----	88
Figure III.2 : Interface de recherche dans SciFinder -----	94

Chapitre IV :

Figure IV.1 : Structure chimique de la pipérazine -----	99
Figure IV.2 : Structure des composés IV.2 et IV.3 -----	100
Figure IV.3 : Structure des composés IV.4 et IV.5 -----	101
Figure IV.4 : Structure du composé IV.6 -----	101
Figure IV.5 : Structure des composés IV.7 et IV.8 -----	102
Figure IV.6 : Dérivés de pipérazine antipaludique -----	102
Figure IV.7 : Structure des composés IV.11 -----	103
Figure IV.8 : Dérivés de pipérazine anti-microfilaire -----	104
Figure IV.9 : Dérivés de pipérazine régulateur du SNC -----	105
Figure IV.10 : Dérivés de pipérazine antimicrobiens -----	106
Figure IV.11 : Dérivés de pipérazine anticancéreux -----	108
Figure IV.12 : Illustration cartographique tridimensionnelle de la PfHKMT cristallisée avec BIX-01294 source Protéine Data Bank (BDB). -----	109
Figure IV.13 : Molécules publiées par le groupe de Fuchter qui ciblent la PfHKMT. -----	110
Figure IV.14 : Structure générale des dérivés de la pipérazine (P) -----	110

Chapitre V :

Figure V.1 : L'encrage d'une petite molécule (ligand) à une cible protéique -----	123
Figure V.2 : Schéma illustrant le principe de "lock and key" de Fisher -----	124
Figure V.3 : Structure en 3D de la protéine EHMT2 (G9a) -----	128
Figure V.4 : Interactions entre 5j et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D -----	131
Figure V.5 : Interactions entre 5i et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D -----	132
Figure V.6 : Interactions entre 35 et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D -----	132
Figure V.7 : Interactions entre 32c et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D -----	133
Figure V.8 : Interactions entre 38 et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D -----	133
Figure V.9 : Interactions entre P6c et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D -----	140
Figure V.10 : Interactions entre P6b et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D -----	141
Figure V.11 : Interactions entre le P9a et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D -----	141
Figure V.12 : Evaluation des ligands analysés par la méthode BOILED-Egg -----	142
Figure V.13 : Zoom de la distribution des composés dans le jaune d'œuf d'Egan -----	143

Figure V.14 : Approches pour la découverte de ligands : (a) criblage à haut débit ; (b) conception par fragment ; (c) conception par fragment actifs -----	147
Figure V.15 : Les étapes de l'approches par fragment-----	148
Figure V.16 : Interaction du fragment F3 avec les résidus du site actif de G9a -----	151
Figure V.17 : Représentation en 3D des interactions entre les fragments sélectionnés et G9a -----	152
Figure V.18 : Amarrage des fragments de sortie de F3 avec les résidus du site actif de G9a-----	155
Figure V.19 : Structure d'entrée et de sortie du fragment F3 avec MCT-----	156

LISTE DES SCHEMAS

Chapitre II :

Schéma II.1 : Stratégie de conception des principaux composés dérivés quinoléiques à activité antifongique. -----	45
Schéma II.2 : Les formes limites de la quinoléine-----	49
Schéma II.3 : Les formes limites des sels de quinoléinium -----	50
Schéma II.4 : Voie de synthèse classique de la quinoléine -----	51
Schéma II.5 : Synthèse de Conrad-Limpach-Knorr -----	51
Schéma II.6 : Mécanisme de Conrad-Limpach-----	52
Schéma II.7 : Schéma général de la synthèse de quinoline Gould-Jacobs. -----	52
Schéma II.8 : Schéma général de réaction de la synthèse de la quinoline friedländer. -----	53
Schéma II.9 : Mécanisme des réactions de Friedländer.-----	53
Schéma II.10 : Synthèse des dérivés de la quinoléine de Pfitzinger à partir de l'isatine -----	54
Schéma II.11 : Mécanisme de formation des dérivés de la quinoléine à partir de l'isatine-----	54
Schéma II.12 : Schéma général de synthèse de quinoline de Skraup/Doebner-Von Miller.-----	54
Schéma II.13 : Schéma général de synthèse de quinoléine Doebner-von Miller. -----	55
Schéma II.14 : Schéma général de synthèse de quinoléine de Combes.-----	55
Schéma II.15 : Mécanisme de réaction de la quinoléine de Combes-----	56
Schéma II.16 : Synthèse de quinoléine de Povarov -----	56
Schéma II.17 : Réaction de Povarov modifiée-----	57
Schéma II.18 : Amination allylique palladium-catalysée/réaction en cascade Stetter catalysée par le sel de thiazolium.-----	57
Schéma II.19 : Synthèse des quinoléines par une réaction en cascade-----	58
Schéma II.20 : Schéma général de synthèse de quinoléine.-----	58
Schéma II.21 : Réaction médiée par un triflate d'alkyle d'arylisothiocyanates et d'alcyne pour obtenir des quinoléines-----	59

Schéma II.22 : Mécanisme de réaction médiatisé par l'alkyle triflate -----	59
Schéma II.23 : Méthode de synthèse de quinoléine hautement substituée -----	60
Schéma II.24 : Cyclisation électrophilique photochimique pour former des quinoléines hautement fonctionnalisées. -----	61
Schéma II.25 : Cyclisation oxydative des diamines aryl avec des composés carbonyles. -----	61
Schéma II.26 : Dérivé de la dihydroquinolinone via la réaction en cascade -----	62
Schéma II.27 : Voie de synthèse 1 de la 4,7-dichloroquinoléine -----	62
Schéma II.28 : Synthèse de la 4,7-dichloroquinoléine en utilisant le réactif acide de Meldrum -----	63
Schéma II. 29 : Synthèse de la 4,7-dichloroquinoléine utilisant l'ester diéthylique de l'acide oxaloacétique -----	63
Schéma II.30 : Mécanisme de réaction de la 4-chloroquinoléine -----	66

Chapitre III :

Schéma III.1 : Schéma général retro-synthétique de la cible 5 -----	71
Schéma III.2 : Synthèse des composés 3(a-e) -----	72
Schéma III.3 : synthèse des composés cibles (5a-d) à partir de l'intermédiaire 3b -----	73
Schéma III.4 : Synthèse des composés cibles (5f-j) à partir de l'intermédiaire 3c -----	74
Schéma III.5 : Synthèse des composés cibles 5(k-n) à partir de l'intermédiaire 3d -----	75
Schéma III.6 : Synthèse des composés cibles 5(o-q) -----	75
Schéma III.7 : Synthèse des composés cibles 8r-t -----	76
Schéma III.8 : Synthèse des composés 7a-b -----	77
Schéma III.9 : Synthèse de la molécule 8 -----	77
Schéma III.10 : Tentative de synthèse du composé 10 -----	78
Schéma III.11 : Synthèse des composés 12a-c -----	79
Schéma III.12 : Rétro-synthèse de la molécule cible de formule 15 -----	79
Schéma III.13 : Synthèse de 4-amino-7-chloroquinoléine -----	80
Schéma III.14 : Synthèse des composés mono-alkylés -----	80
Schéma III.15 : Synthèse des composés 14c et 17 -----	81
Schéma III.16 : Rétro-synthèse de la molécule cible 19 -----	81
Schéma III.17 : Synthèse de la molécule 18 -----	82
Schéma III.18 : Synthèse de la molécule 19a-b -----	82
Schéma III.19 : Synthèse de l'intermédiaire 26 -----	89
Schéma III.20 : Synthèse de l'intermédiaire 27 -----	89
Schéma III.21 : Synthèse de l'intermédiaire 30 -----	90
Schéma III.22 : Synthèse de la molécule cible 31 -----	90

Schéma III.23 : Synthèse des molécules cibles 32(a-c)-----	91
Schéma III.24 : Synthèse de <i>N</i> -[(3-bromophényl)méthyl]-2-chloro- <i>N</i> -(8-quinolyl)benzamide (35) -----	92
Schéma III.25 : Synthèse du composé 37 -----	94
Schéma III.26 : Synthèse du composé 38 -----	95
Schéma III.27 : Synthèse des composés 41a-b et 43a-c -----	95
Schéma III.28 : Synthèse des dérivés amides 44a-d-----	96

Chapitre IV :

Schéma IV.1 : Structure des composés P5 et P6 -----	111
Schéma IV. 2 : Réaction de réduction du composé P8-----	113
Schéma IV.3 : Schéma rétro-synthétique de la molécule cible P9-----	113
Schéma IV.4 : Synthèse du composé P10 et P13 -----	113
Schéma IV.5 : Synthèse du composé P9-----	114
Schéma IV.6 : Synthèse du composé 17-----	114
Schéma IV.7 : Synthèse du composé P19 -----	115

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre I :

<i>Tableau I. 1 : Dates historiques avec leurs découvertes</i> ^{15-17,24,25} -----	9
Tableau I.2 : Les principaux antipaludiques -----	22
Tableau I.3 : Mécanismes et cibles d'action des anti-malariques-----	24
Tableau I.4 : Résumé des polymorphismes génétiques -----	30

Chapitre III :

Tableau III.1 : Activité antipaludique in vitro des dérivés de la 4-aminoquinoléine-----	85
Tableau III.2 : Évaluation in vitro des propriétés antipaludiques des composés avec le lien amide. -----	93
Tableau III.3 : Activités antipaludiques des composés dérivés de la pipéridine-----	96

Chapitre IV :

Tableau IV. 1 : Produits de synthèse des analogues 1,4-disubstitué enregistrés de la pipérazine.....	111
Tableau IV. 2 : Produits de réduction des analogues de la pipérazine enregistrés	113
Tableau IV.3 : Optimisation de la réaction de couplage de l'amine avec le bromo-benzyle.....	114
Tableau IV. 4 : Relation Structure–Activité en position 1 des dérivés de la pipérazine.	117
Tableau IV. 5 : Relation Structure–Activité en position 1, 4 de la pipérazine.	118
Tableau IV.6 : Relation Structure–Activité en position 1 de la pipérazine.	119

Chapitre V :

Tableau V.1 : Propriété physico-chimiques de la protéine EHMT2 prédites par ProtParam-----	127
Tableau V.2 : Bibliothèque de composés synthétique bioactifs de dérivés quinoléique -----	129
Tableau V.3 : La valeur S-scoring et CI_{50} des ligands dérivés d' aminoquinoléine sélectionnés -----	130
Tableau V.4 : La règle de Cinq de Lipinski pour l'analyse de nos ligands -----	134
Tableau V.5 : Les propriétés pharmacocinétiques des dérivés de la quinoléine -----	137
Tableau V.6 : Bibliothèque de composés synthétique bioactifs de dérivés quinoléique -----	139
Tableau V.7 : La valeur S-score et CI_{50} des ligands dérivés de la pipérazine sélectionnés -----	139
Tableau V.8 : Règle des cinq de Lipinski des composés dérivés de 1,4-pipérazine -----	144
Tableau V.9 : Définition d'un fragment selon la règle de 3 (Ro3) en comparaison avec les règles de Lipinski et Veber -----	146
Tableau V.10 : Structure des fragments identifiés -----	149
Tableau V.11 : Structure des fragments identifiés -----	150
Tableau V.12 : Résultats d'amarrage des fragments identifiés -----	151
Tableau V.13 : Résultats de sortie du fragment F3 après MCT -----	156

Introduction générale

INTRODUCTION GENERAL

Le paludisme, également connu sous le nom malaria, est une maladie parasitaire potentiellement mortelle qui affecte des millions de personnes dans le monde chaque année. Il est principalement dû à des parasites du genre Plasmodium transmis à l'homme par des piqûres de moustiques femelles de l'espèce Anophèles infectés, appelés "vecteur du paludisme". Malgré les avancées significatives dans la lutte contre cette maladie, elle demeure l'une des plus grandes causes de maladies graves et de décès à l'échelle mondiale. Les statistiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), révèlent qu'environ 3,2 milliards de personnes sont exposées au risque de contracter le paludisme¹, avec 247 millions de nouveaux cas estimés et 619 000 décès en 2021.² Parmi ces décès estimés, 96 % surviennent en Afrique subsaharienne, touchant particulièrement les jeunes enfants et les femmes enceintes². Une telle incidence clinique a de très sérieuses conséquences pour les pays concernés.

Au cours des dernières années, l'extension rapide de la résistance aux médicaments ainsi que l'absence de vaccin ont considérablement compromis les options thérapeutiques. A cet effet, l'OMS recommande l'utilisation de la thérapie combinée à l'artémisinine (qui est très actifs contre les souches résistantes³) pour le traitement du paludisme.⁴ Cependant, le coût élevé des traitements à base d'artémisinine, les incertitudes d'approvisionnement et l'émergence de souches résistantes ont entravé la lutte contre le paludisme.^{1,5}

Dans ce contexte, il est impératif de développer de nouveaux agents chimio-thérapeutiques offrant un profil de sécurité amélioré et un mode d'action différent pour contrôler et éventuellement abolir cette maladie parasitaire.

La chimie médicinale a joué un rôle crucial dans la découverte de nouveaux médicaments antipaludiques.⁶ Les dérivés quinoléiques, en particulier, ont émergé comme une classe prometteuse de composés ayant une activité antipaludique significative.⁷ Ces dérivés sont caractérisés par la présence d'un noyau quinoléique et de substituants fonctionnels variés, ce qui leur confère une activité biologique spécifique.⁸ La quinoléine est l'une des structures moléculaires de base les plus importantes utilisées dans le développement de médicaments pour le traitement du paludisme⁹. Cela est dû à l'activité biologique élevée de la fraction quinoléine dans l'inhibition de la croissance des parasites.⁹⁻¹¹

Introduction générale

Selon Sandra et collègues,¹² les dérivés pipérazines semblait être une autre alternative pour faire face aux problèmes de résistance. Ces dérivés présentent une activité potentielle contre les souches *Pf3D7* et *PfW2*. Les fractions de pipérazine émergent comme un échafaudage primaire pour améliorer les propriétés médicamenteuses des molécules dans le processus rationnel de conception du médicament.¹³ Le substituant présent sur le système du noyau de la pipérazine est soupçonné d'être le facteur responsable de l'action médicamenteuse variable de la molécule.

En conséquence, dans le cadre de notre recherche doctorale, nous nous sommes concentrés sur le développement de nouveaux analogues de la 4-aminoquinoléine, visant à accroître leur efficacité contre les souches résistantes (*PfW2*) et sensibles (*Pf3D7*) du paludisme. En réponse aux défis posés par la résistance aux médicaments, nous avons également exploré la possibilité d'utiliser des dérivés de la pipérazine, offrant une alternative prometteuse. Ce travail de recherche vise à comprendre les mécanismes d'action de ces molécules et à concevoir de nouveaux composés thérapeutiques, avec une meilleure stabilité métabolique.¹⁴

Pour ce faire, des analogues structuraux de l'aminquinoléine et de la pipérazine ont été développés. L'activité antipaludique de ces molécules ont été testées *in vitro* sur des souches sensibles et résistantes de *P. falciparum*. Ces composés ont montré une activité remarquable contre la souche sensible et résistante à la chloroquine.

Dans la dynamique de rechercher de nouveaux médicaments antipaludiques efficaces contre les souches *Pf3D7* et *PfW2*, nous avons identifiés les molécules cibles, dérivés aminoquinoléines, de formule générale **A** et **B** et dérivés pipérazines de formule **C**.

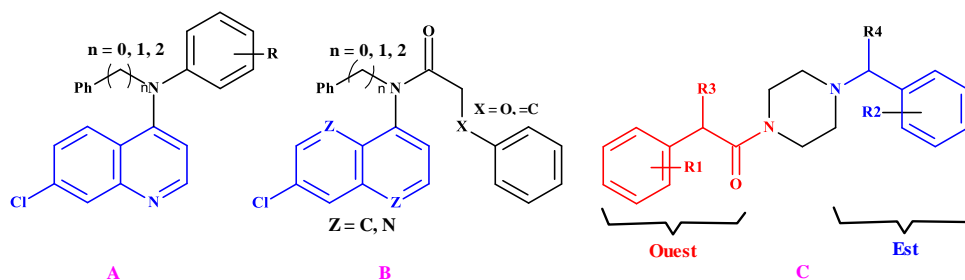


Figure 1.1: Structures cibles A, B et C

Ainsi, notre ultime objectif dans le processus de découverte de médicaments est de concevoir des molécules présentant une forte affinité pour leurs cibles, une biodisponibilité élevée et des

Introduction générale

propriétés physicochimiques appropriées. La connaissance des interactions entre une cible protéique impliquée dans une ou plusieurs pathologies avec de petites molécules organiques (ligands) est primordiale dans la conception.

Pour atteindre cet objectif, notre travail intègre une dimension crucial de la recherche médicamenteuse : la conception de médicaments assisté par ordinateur CADD pour Computer Aided Drug Design, notamment le docking moléculaire et l'évaluation des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (ADMET) pour mieux comprendre les interactions moléculaires.

Ce manuscrit est structuré en trois parties distinctes :

La première partie de ce document est consacré à une étude bibliographique visant à situer ce travail de thèse dans le contexte actuel de la recherche sur les antipaludiques. Cette partie comprend deux chapitres. Le premier chapitre aborde les généralités sur le paludisme, mettant en lumière les problèmes de résistance associés aux antipaludique actuels. Le chapitre 2 se concentre sur les dérivés de la quinoléine bioactive, examinant leurs méthodes de synthèse et leurs avancés thérapeutiques.

La section des résultats et des discussions est subdivisée en trois chapitres distincts. Le troisième chapitre se consacre à la synthèse des dérivés 4/8-aminoquinoléine, ainsi que leurs études biologiques. Le quatrième chapitre, commence par un rappel bibliographique sur les dérivés de la pipérazine, puis explore la synthèse des dérivés pipérazines 1,4-disubstitués, accompagnée de l'évaluation biologique de cette série de composé. Le cinquième chapitre expose les résultats de nos investigations en CADD.

Enfin, la dernière section, le sixième chapitre, dédiée à la partie expérimentale, conclut ce manuscrit en présentant les détails de nos travaux et des procédures expérimentales.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE PALUDISME

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE PALUDISME

I. Définition et situation mondiale

I.1. Définition

Endémie parasitaire majeur, le paludisme (*palu* = marais) ou malaria (= mauvais air)^{15,16} est une érythrocytopathie provoquée par le développement dans les hématies d'un hématozoaire du genre *plasmodium* transmis aux personnes par la piqûre d'un moustique femelle de l'espèce Anophèle infecté¹⁷.

I.2. Situation mondiale

I.2.1. Cas de paludisme dans le monde

A l'heure actuelle, près de 100 pays sont considérés comme impaludés, dont près de la moitié en Afrique subsaharienne. Même si ce nombre est très inférieur à ce qu'il était au milieu des années 50 (140 pays), plus de 3 milliards, soit 40%, de personnes dans le monde sont encore exposées au paludisme.

Malgré de nombreux progrès dans la lutte antipaludique, le paludisme reste un fléau pour l'humanité puisqu'il est encore potentiellement létal et concerne environ la moitié de la population mondiale. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le paludisme, au niveau mondial, serait à l'origine de 247 millions de cas en 2021 contre 245 millions en 2020, soit une hausse de près de 2 millions². La plupart des cas, 95% ont été enregistrés en 2021 dans la région Afrique de l'OMS.

Bien que ces chiffres restent alarmants, l'OMS enregistre un recul du taux d'incidence des cas de paludisme (cas pour 1000 habitants exposés au risque de paludisme) au niveau mondial, passant de 81,1 en 2000 à 56,3 en 2019 puis remonté à 59 en 2021. Néanmoins, cette baisse a considérablement ralenti entre 2015 et 2019, l'incidence ayant diminué à 58,9 pour 1000 habitants en 2015 pour rester à un niveau similaire jusqu'en 2019.²

Le *P. falciparum* est le parasite du paludisme le plus prévalent dans la région Afrique de l'OMS ; il a été en effet à l'origine de 99,7 % des cas de paludisme estimés en 2018 dans la région africaine de l'OMS, tout comme dans les régions Asie du Sud-Est (50 %), Méditerranée orientale (71 %) et Pacifique occidental (65 %).

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

I.2.2. Mortalité associée

Selon le dernier rapport de l'OMS en 2022, le nombre de décès dus au paludisme a été estimé à 619 000 en 2021, soit 6 000 décès de moins que l'année précédente¹⁸.

Les enfants âgés de moins de 5 ans constituent le groupe le plus vulnérable face au paludisme.

La part de la charge mondiale de morbidité palustre supportée par la région africaine de l'OMS est disproportionnée. La région Afrique de l'OMS continue de payer le plus lourd tribut au paludisme.

En 2020, l'ensemble de la région a enregistré :

- 96 % de tous les décès dus au paludisme (602 000 décès) ;
- 80 % de tous les décès dus au paludisme dans la région concernent des enfants de moins de 5 ans.

De 2000 à 2019, la région a accompli des progrès considérables en réduisant sa charge palustre : la mortalité associée au paludisme a chuté de 30,1 décès pour 100 000 habitants exposés au risque de paludisme en 2000 à 13,8 en 2019 et 15,3 en 2020 (OMS, 2021).

Malgré ces progrès, la baisse de la mortalité liée au paludisme a ralenti depuis 2016. Toutefois, les progrès ont tendance à stagner depuis 2015 dans les pays situés dans les zones de transmission modérée et élevée, et les interruptions liées à la COVID en 2020 ont eu un impact sur la charge du paludisme dans la région.

I.2.3. Le paludisme au Sénégal

Le Sénégal fait partie des pays de l'Afrique Subsaharienne (ASS) où le paludisme est endémique et constitue un problème de santé publique car le fardeau de la maladie est toujours lourd notamment dans certaines régions du pays et les décès qui lui sont attribuables persistent.

Le Sénégal a connu au cours des dix dernières années, une baisse importante du fardeau du paludisme en raison de l'intensification des interventions de prévention et de prise en charge du paludisme dans le pays.

Des défis demeurent encore, notamment ceux en rapport avec l'accès universel aux interventions majeures que sont le diagnostic par les tests de diagnostic rapide (TDR) et le traitement par les combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) jusqu'au niveau communautaire.

Le paludisme est endémique dans tout le Sénégal et la population entière est exposée à la maladie.

Le nombre de cas de paludisme a diminué de 38 % entre 2015 et 2019 (de 69 à 50 pour 1 000

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

habitants) et le nombre de décès dus au paludisme a diminué de 7,1 % au cours de la même période (de 0,30 à 0,28 pour 1 000 habitants)¹⁹.

Le Plan stratégique national (PSN) du Sénégal 2016-2020 s'est fixé comme objectif le seuil de pré-élimination – défini par le Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) – soit une incidence annuelle inférieure à cinq cas pour 1 000 habitants.²⁰

Malgré l'amélioration de l'accès et de la qualité des services de lutte contre le paludisme dans le secteur de la santé publique, le taux de demande de soins pour les maladies fébriles est resté stagnant (54 % en 2014, 53 % en 2018) chez les enfants de moins de cinq ans²⁰.

On distingue deux zones épidémiologiques dans le pays :

_la zone tropicale au sud et au sud-est, avec une transmission toute l'année qui culmine pendant la saison des pluies et une transmission plus faible pendant le reste de l'année.

_la zone sahélienne au nord, avec une transmission plus élevée vers la fin de la saison des pluies et une transmission très faible pendant le reste de l'année.

La prévalence nationale des parasites est passé de 5,9 % en 2008 à moins de 1 % en 2017. Trois régions administratives du sud – Tambacounda, Kolda et Kédougou – présentent la charge de morbidité due au paludisme la plus élevée, avec une prévalence estimée respectivement à 1 %, 3 % et 7 %¹⁹.

En 2006, le PNLP du Sénégal a adopté des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) comme traitement de première intention et a introduit des TDR en 2007.

II. Historique du paludisme

Le paludisme est probablement une des plus vieilles maladies de l'humanité. On prétend même que l'homme préhistorique en était atteint. Dans la période historique, les Védas (« Textes de la connaissance ») de l'Inde ancienne, le décrivent comme « la reine des maladies », une maladie attribuée à la colère du dieu Shiva. Par la suite, plusieurs papyrus et différents monuments de l'Egypte ancienne font référence à une maladie associant fièvre, frissons et augmentation du volume de la rate. Dans la mythologie chinoise, le paludisme est décrit sous la forme de trois démons dont les deux premiers sont respectivement munis d'un marteau et d'un seau d'eau froide tandis que le troisième entretient un four brûlant. Ces trois démons rappellent évidemment des symptômes classiques de l'affection : céphalées, sueurs, fièvre²¹. En Grèce, enfin, bien sûr, Hippocrate et Galien identifient des fièvres particulières dont ils soulignent la périodicité.²²

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

II.1. Aspect épidémiologique

Au Moyen Âge, une grande partie de l'Europe en souffrait. La maladie sévissait aussi sur le nouveau continent, antérieurement à sa découverte, puisque ce sont les Espagnols qui apprirent des Indiens les propriétés fébrifuges de l'écorce du quinquina pour certaines fièvres. En Chine, dès le IV^{ème} siècle, le Qinghao ou *Artemisia annua* était connu pour ses vertus fébrifuges²³. Quelques dates historiques à retenir (tableau 1).

Tableau I. 1 : Dates historiques avec leurs découvertes^{15-17,24,25}

Année	Découvertes
1980	découverte des hypnozoïtes, responsables des rechutes
1976	première culture in vitro du <i>P. falciparum</i>
1948	Schort et Garnham mettent en évidence l'existence du cycle exoérythrocytaire tissulaire dans le foie
1933	Muller et Wiesmann découvrent les propriétés insecticides du DDT (Dichloro-Diphenyl-Trichloréthane) et la lutte contre le vecteur a eu le jour
1930	Don Francisco Lopez apprend aux indiens du Pérou les vertus de l'écorce du quinquina dans les fièvres intermittentes
1922	Stephens isole une quatrième espèce plasmodiale (<i>P. ovale</i>)
1895-1897	la transmission de cette affection par un moustique du genre Anophèle est soupçonnée par Ross et confirmée par Grassi en 1898 ;
1885-1890	Marchiafava, Celli et Golgi distinguent trois espèces parasites de l'homme (<i>P. falciparum</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. vivax</i>)
1880	Alphonse Laveran a découvert l'agent pathogène
1830	Maillot l'utilisation de la quinine fut codifiée lors de la campagne d'Alger
1820	Pelletier et Caventou isolent de la poudre du quinquina l'alcaloïde actif, la quinine

II.2. Aspect thérapeutique

De 1820 jusqu'à 1940 environ aucun progrès thérapeutique n'avait été réalisé, mais peu avant l'arrivée de la deuxième guerre mondiale, la chloroquine, antipaludique de synthèse après la primaquine, est préparée et ouvre la voie à toute une série de dérivés, 4-amino-quinoléines.

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

En 1957, l'OMS entreprit l'éradication du paludisme à l'échelle mondiale. Après des succès rapides surtout dans les pays développés, cette éradication est devenue de plus en plus difficile à l'apparition d'une résistance des vecteurs aux insecticides, en particulier le DDT. L'apparition de la résistance aux 4-aminoquinoléines, en 1961, a rendu la prise en charge thérapeutique du paludisme plus complexe. La mortalité et la morbidité de cette maladie ne font donc qu'augmenter. La découverte, en 1975 en Chine, de l'artémisinine et ses dérivés, qui n'ont connu aucune résistance jusqu'à lors donne un espoir considérable dans la lutte contre les effets néfastes du paludisme^{15,16}.

En 1992, un programme mondial de lutte contre le paludisme fut proposé à la conférence ministérielle d'Amsterdam²⁶. Il était basé sur une stratégie adaptée à l'épidémiologie, à l'écologie et aux capacités socio-économiques des différents pays ; la lutte était fondée sur le diagnostic et la prise en charge des malades, la prophylaxie des groupes à risque, la protection individuelle et la lutte anti-vectorielle.

En 1999, l'OMS a lancé le programme *Roll Back Malaria* (faire reculer le paludisme) dont l'objectif premier est de diminuer, voire de supprimer, la mortalité par paludisme en appliquant les directives du programme mondial de lutte contre le paludisme²⁶.

II.3. Répartition géographique

40 % de la population mondiale est située dans une zone infectée par le paludisme, particulièrement les zones tropicales défavorisées d'Afrique, d'Asie et d'Amérique Latine où il existe le *P. falciparum*, agent du paludisme le plus grave.

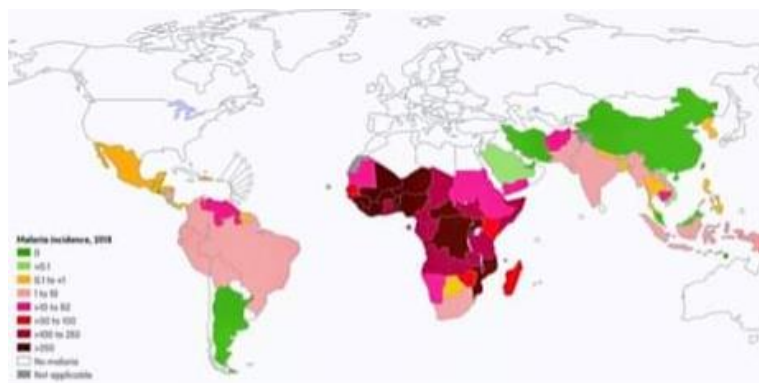


Figure I.2 : malaria-carte du monde

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

Officiellement, le paludisme a été éradiqué en **Europe**, y compris aux Açores, aux Canaries, à Chypre, dans les états de l'Europe de l'Est et dans la partie européenne de la Turquie. Il est tout de même à noter que la France reste un pays d'endémie par le biais des deux départements outre-mer que sont Mayotte et la Guyane.

En ce qui concerne le **continent africain**, le paludisme est très largement répandu dans toute l'Afrique sub-saharienne où coexistent *P. falciparum* (nettement prédominant), *P. ovale* et de manière plus sporadique, le *P. malariae* et le *P. vivax* qui peut être retrouvé en Afrique de l'Est¹⁶. Le paludisme a été éliminé sur l'île de la Réunion, il est par contre présent aux Comores et à Madagascar où coexistent ces quatre espèces.

En **Amérique du Nord**, le paludisme a été éradiqué au cours des années soixante. La transmission se poursuit en Amérique centrale, avec essentiellement *P. vivax* et également *P. falciparum*. Les îles des Caraïbes sont indemnes à l'exception d'Haïti et d'une partie de la République Dominicaine¹⁶. En **Amérique du Sud**, la transmission est essentiellement due à *P. falciparum* et *vivax*. Le paludisme sévit toujours en Guyane française mais essentiellement sur les fleuves et en forêt avec présence de souches résistantes aux amino-4-quinoléine. D'une manière générale toutes les grandes villes d'Amérique du sud ne sont pas atteintes sauf en Amazonie¹⁶.

En **Océanie**, La transmission est hétérogène. Certaines îles sont atteintes comme la Nouvelle Guinée, les Îles Salomon, les Vanuatu, mais d'autres en sont totalement dépourvues : La Polynésie Française, la Nouvelle-Calédonie, Wallis et Futuna, les îles Fidji et Hawaï. L'Australie et la Nouvelle Zélande ne sont pas touchées.

Aux **Proche et Moyen Orient**, *P. falciparum* sévit sur la côte Ouest de la péninsule arabique et au Yémen. Toutes les villes sont indemnes du paludisme ainsi que Le Bahreïn, l'état d'Israël, la Jordanie, le Liban, le Koweït et le Qatar. Le risque par rapport à *P. vivax* est faible dans les autres états que sont la Syrie, le sud-est de la Turquie, les Emirats Arabes Unis et le territoire d'Oman²⁷.

III. Epidémiologie du paludisme

III.1. Agent causal

Le paludisme est causé par un parasite du genre *Plasmodium* et est transmis par des moustiques femelles de l'espèce *Anophèles* qui piquent entre le coucher et le lever du soleil.

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

Le paludisme est déterminé par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales, dont cinq espèces sont habituellement retrouvées en pathologie humaine : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, et *P. knowlesi*. Si *P. falciparum* et *P. vivax* sont les plus répandus, alors *P. falciparum* est le plus dangereux car il entraîne les taux les plus élevés de complications et de mortalité. Cette forme potentiellement mortelle de paludisme est un grave problème de santé publique dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne.

Ces cinq espèces diffèrent par des critères biologiques et cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques.

Plasmodium falciparum

Il est la forme la plus pathogène et la seule être fréquemment mortelle. C'est l'espèce prédominante en Afrique tropicale, en Asie orientale et la région amazonienne ; il sévit toute l'année dans les pays équatoriaux. Il est responsable des résistances à un ou plusieurs antipaludiques^{28,29}. En effet, le cycle biologique de *P. falciparum* ne peut se dérouler qu'à des températures supérieures à 20°C, ce qui définit les zones où il sévit³⁰.

Plasmodium Vivax

Il est très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique, essentiellement en Afrique de l'Est. Sa transmission s'arrête en dessous de 15 °C²⁸. Sa période d'incubation minimale est de 11 à 15 jours. On peut observer des rechutes (accès de reviviscence) dues au réveil d'hypnozoïtes pendant 3 à 4 ans³¹. L'affection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne. Toutefois, en zone d'endémie, il peut avoir des répercussions sur l'état de santé des populations. On commence à voir surgir quelques résistances médicamenteuses de *P. vivax* à la chloroquine.

Plasmodium Ovale

Il sévit en Afrique intertropicale du centre et de l'Ouest (et dans certaines régions du Pacifique). Les infections dues à *P. Ovale* sont plus limitées³². Comme *P. vivax* dont il est très proche, il provoque des accès de fièvre bénigne et il peut être à l'origine d'une fièvre rythmée tierce. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut être beaucoup plus longue. L'évolution est

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

bénigne mais on peut observer des rechutes tardives (5 ans). Schématiquement, on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* en Afrique, là où cette dernière espèce n'existe pas.

✚ *Plasmodium malariae*

Il sévit sur les trois continents tropicaux de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours) et, surtout, par sa capacité à entraîner, en l'absence de traitement initial, des recrudescences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie²⁹). Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces rechutes tardives ne sont pas totalement élucidés — existe-t-il des mérozoïtes latents dans les lymphatiques, par exemple ? Après plusieurs jours d'évolution, lorsque le développement des parasites intra-érythrocytaires est synchrone, la fièvre devient rythmée avec une périodicité de 72 heures responsable d'une fièvre quarte. L'infection est bénigne mais *P. malariae* peut parfois entraîner des complications rénales²⁷.

✚ *Plasmodium knowlesi*

Il sévit en Asie du Sud-Est, en zone forestière, étroitement lié à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'Homme et le singe. Il se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne. Des cas dus à cette espèce ont été signalés assez fréquemment depuis 2004 chez l'Homme, dans les zones forestières d'Asie³³. Les infections sont le plus souvent simples. Entre 2008 et 2013, douze cas ont été identifiés chez des voyageurs dont huit en Europe (un cas en France)²⁷.

III.2. Le vecteur du paludisme

Le paludisme est transmis à l'Homme par la piqûre d'un moustique culicidé du genre *Anophèles* au moment de son repas sanguin. Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie (**fig. I.2**). Elle ne pique classiquement qu'à partir du coucher du soleil, avec un maximum d'activité entre 23 h et 6 h. Cela explique que l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides soit le moyen de prévention individuelle le plus efficace.



Figure I.3 : Femelle du genre Anophèle se gorgeant

Un vecteur n'est pas une simple seringue récupérant un agent pathogène chez un vertébré pour l'injecter à un autre. C'est un point de passage obligatoire pour la diffusion de l'agent pathogène qui va soit « simplement » s'y multiplier (virus) ou y assurer une part de son cycle (parasites).

Les larves d'anophèles se développent principalement dans les collections d'eau non polluée. Le développement et la longévité des anophèles dépendent de la température, avec un optimum entre 20 °C et 30 °C pour une durée de vie de l'ordre de 30 jours.

Il existe de très nombreuses espèces d'anophèles ; toutes ne sont pas capables de transmettre le paludisme. Les espèces les plus dangereuses sont les espèces anthropophiles (préférence pour effectuer leur repas sanguin sur l'Homme) et les espèces endophiles (qui se reposent à l'intérieur des maisons). Des résistances aux insecticides classiques sont apparues rapidement, limitant les moyens de lutte.

III.3. Cycle de *plasmodium*

Le parasite ne peut se transmettre d'Homme à Homme. Le cycle se déroule successivement chez l'Homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'anophèle (phase sexuée chez l'hôte définitif) (**fig. I.3**).

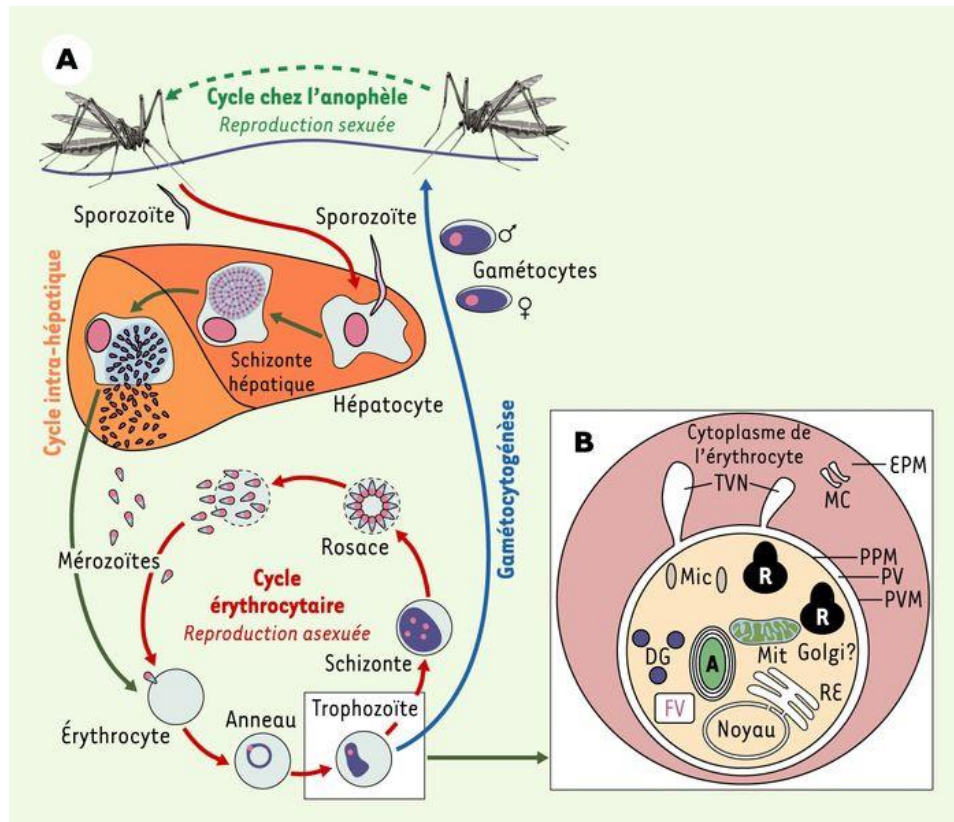


Figure I.4 : Cycle de vie de *Plasmodium* chez le moustique et chez l'Homme^{34,35}

Chez l'Homme, le cycle est lui-même divisé en deux phases de multiplication asexuée (schizogonie ou mérogonie) : la phase hépatique, ou pré-érythrocytaire (ou exo-érythrocytaire), qui correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique ; la phase sanguine, ou érythrocytaire, qui correspond à la phase clinique de la maladie.

III.3.1. Chez l'Homme

✚ Schizogonie pré-érythrocytaire

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle (moins d'une centaine) lors de son repas sanguin restent moins d'une trentaine de minutes dans la peau, la lymphe et le sang avant de gagner les hépatocytes³⁶. Une fois qu'il a pénétré dans un hépatocyte, le parasite toujours mononucléé prend le nom de trophozoïte. Lors de la schizogonie, le noyau du parasite amplifie son ADN et se divise de façon binaire, alors que son cytoplasme ne se divise pas. Ils évoluent ainsi en schizontes pré-érythrocytaires (formes multinucléées) qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes uninucléés (dits de première génération) dans le sang (10 000 à 30 000

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

mérozoïtes). La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains trophozoïtes intrahépatiques restent quiescents (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée qui entraîne la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs semaines à plusieurs mois après la piqûre du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces³⁴. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute). Ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae* — malgré l'existence de rechutes tardives — et à *P. knowlesi*²⁷.

Schizogonie érythrocytaire

Très rapidement, les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte, sa maturation en trophozoïte puis en schizonte mature prend 24, 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 4 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces derniers pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique ; la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile : c'est l'accès palustre. Dans l'accès de primo-invasion, le développement des parasites est asynchrone — tous les schizontes hépatiques n'arrivent pas à maturité au même moment — et la fièvre est souvent continue, anarchique ou irrégulière. Après plusieurs jours d'évolution et en l'absence de traitement, on observe une synchronisation des parasites : tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (fièvre quotidienne à *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). En pratique, au moment du diagnostic, la schizogonie de *P. falciparum* est rarement synchrone et donc la fièvre rarement tierce.

III.3.2. Chez l'Anophèle femelle

Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâles et femelles qui fusionnent en un œuf libre, mobile, dénommé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste³⁷. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique³⁸. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes, prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique des *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (entre, respectivement, 30 °C et 20 °C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses : 18 °C), plus long pour *P. malariae*.

Durant son cycle, le parasite utilise un matériel génétique de plus de 5 000 gènes pour pouvoir assurer les différentes métamorphoses qui lui permettent d'affronter les nombreux environnements variés et barrières qu'il rencontre³⁹.

IV. Différent type de paludisme

Il existe différentes formes de paludisme qui sont caractérisées par différents symptômes et touchent différents types de personnes dont les plus vulnérables sont les enfants et les femmes enceintes. On en présente ici que les deux formes les plus graves et mortelles.

IV.1. Neuro-paludisme

Le paludisme cérébral (cerebral malaria CM en anglais), également appelé neuro-paludisme, est la forme la plus grave de cette maladie. La CM se présente généralement comme une complication neurologique grave induite par une infection à *P. falciparum*⁴⁰. On estime qu'environ 1 % des enfants infectés par *P. falciparum* développeront une CM⁴¹. Les raisons et les voies biologiques expliquant pourquoi certains individus, contrairement à d'autres, développent une CM restent floues. Bien que les mécanismes exacts du développement de la CM ne soient pas encore complètement élucidés, certains facteurs de risque ont été associés à ce type de progression de la maladie.

Les patients atteints de la malaria cérébrale peuvent entrer dans un état de coma qui persiste pendant plus de 30 minutes après l'apparition des symptômes. Cependant, même si cela peut être un indicateur, les patients présentant tout degré de conscience altérée et d'autres signes de dysfonctionnement cérébral doivent être traités pour la malaria sévère.

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

Cette malaria cérébrale, appelée ainsi à cause de l'obstruction des capillaires du cerveau par les débris d'hématies éclatées, associe une élévation importante de la température (40 °C). Elle est de mauvais pronostic malgré le traitement. En raison des complications associées aux formes sévères d'infection à *P. falciparum*, dans le monde, la MC est une cause majeure de mortalité due au paludisme, responsable de près de 20 % des décès d'adultes et 15 % des décès d'enfants⁴².

IV.2. Paludisme de la femme enceinte

Le paludisme est grave chez la femme enceinte, avec un double risque :

- risque d'accès grave chez la mère ;
- risque pour le fœtus et le nouveau-né : **avortement spontané** ou **accouchement prématuré, petit poids de naissance**.

Il convient donc de traiter en urgence tout accès palustre chez une femme enceinte par de la quinine ou par des dérivés de l'artémisinine à partir du deuxième trimestre. En revanche, il faut savoir que le risque d'hypoglycémie au cours de l'accès à *P. falciparum*, majoré par la quinine, est plus fréquent chez la femme enceinte.

En zone d'endémie, le paludisme a des répercussions particulièrement graves chez les femmes enceintes, pour plusieurs raisons :

- les femmes enceintes, en particulier primigestes, sont plus exposées au risque d'accès palustres répétés et d'accès grave que le reste de la population, à âge égal dans une même région épidémiologique (correspondant à une affinité spécifique pour le placenta de certaines souches de *P. falciparum*) ;
- les accès palustres répétés majorent considérablement les anémies déjà fréquentes dans ces populations souvent défavorisées (carences nutritionnelles, multiparité), augmentant le risque de mort maternelle à l'accouchement ;
- le paludisme augmente le risque d'anémie, d'avortement, d'accouchement prématuré et d'insuffisance pondérale de l'enfant à la naissance.

En revanche, le véritable **paludisme congénital** est une éventualité relativement **rare** (barrière placentaire, hémoglobine fœtale moins favorable au développement du parasite, transfert des anticorps maternels si la mère est elle-même prémunie).

Par conséquent, le paludisme est une importante cause de surmortalité maternelle et infantile.

V. Diagnostic

V.1. Diagnostic clinique

Le paludisme est une urgence parasitologique dont la prise en charge nécessite un diagnostic rapide, précis et sûr afin de mettre en place un traitement adapté.

L'incubation est en moyenne de 15 jours. Un accès simple est observé dans plus de 90 % des cas. Les premiers symptômes surviennent au minimum 7 jours après la piqûre, parfois plusieurs mois plus tard. La fièvre est progressivement croissante, mal supportée, résistante aux antipyrétiques, accompagnée de céphalées, d'un syndrome pseudo-grippal, de vomissements et troubles digestifs. Les symptômes révélés au cours des accès palustres ne sont pas spécifiques au paludisme. La différenciation des autres causes de fièvre sur les seuls arguments cliniques susmentionnés ne permet au mieux qu'une sensibilité de l'ordre de 80 à 90% et une spécificité de 50%.

V.2. Diagnostic biologique du paludisme

Il nécessite un minimum de renseignement clinique. L'OMS recommande de procéder à une confirmation parasitologique rapide du diagnostic avant toute administration de traitement antipaludique aux patients suspectés d'être infectés. Cette identification directe de l'espèce plasmodiale peut être faite soit par examen microscopique (en utilisant la goutte épaisse et le frottis mince) soit par test de diagnostic rapide. Le « diagnostic microscopique du paludisme » est un examen technique, exigeant un grand soin à chaque étape des procédures opératoires normalisées, ainsi que des compétences visuelles et analytiques précises.

V.2.1. Techniques de référence

V.2.1.1. Goutte épaisse

Cette technique, très ancienne, réalise une **micro-concentration** et reste la méthode de référence. Elle consiste à examiner quelques microlitres de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa (**figure I.4**). C'est une excellente technique mais de réalisation un peu délicate et qui nécessite une bonne expérience pour la lecture ; en outre, le diagnostic d'espèce n'est pas toujours possible. Le nombre de parasites pour 200, 500 ou 1 000 leucocytes peut être compté. Le seuil de détection de la technique est de 10 à 20 parasites par microlitre de sang (environ 0,0002 à 0,0004 %).

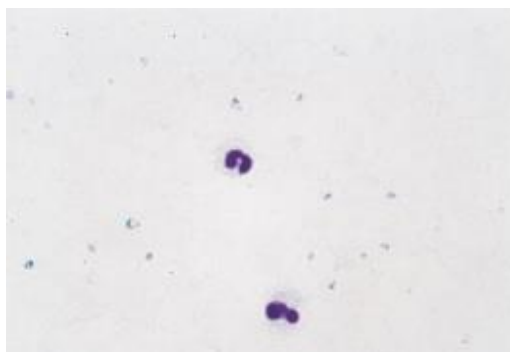


Figure I.5 : Goutte épaisse colorée au Giemsa : trophozoïtes de Plasmodium falciparum et deux noyaux de globules blancs

V.2.1.2. Frottis mince

La lame est colorée selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou de Giemsa après fixation à l'alcool. Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme), sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas d'hémolyse dans cette technique) (**fig. I.5**). Le diagnostic positif et le diagnostic d'espèce s'en trouvent facilités. En revanche, la quantité de sang examinée est plus faible que sur une goutte épaisse et cette méthode **peut être mise en défaut en cas de parasitémie faible** — sensibilité théorique dix à vingt fois moindre qu'avec la goutte épaisse. La parasitémie en pourcentage d'hématies parasitées doit être mesurée. Le seuil de détection de la technique est de 100 à 200 parasites par microlitre (environ 0,002 à 0,004 %).

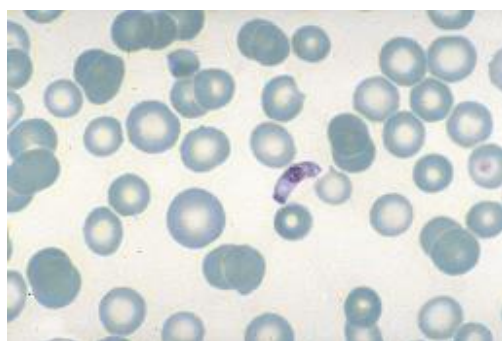


Figure I.6 : Frottis de sang : Plasmodium falciparum, gamétocyte (MGG ; × 1 000)

V.2.1.3. Tests de Diagnostic Rapide immunochromatographiques (TDR)

Les TDR sont des tests simples utilisables directement au point de soins, adaptés pour une utilisation en milieu rural par le personnel des soins de santé primaires. Les TDR utilisent des anticorps pour détecter des protéines spécifiques de *Plasmodium* (antigènes HRP-2, enzymes

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

parasitaires, LDH ou aldolase) du paludisme dans le sang du patient en chromatographie sur la bandelette. Une goutte de sang est placée sur la bandelette de test, où les anticorps et les antigènes se combinent pour créer une ligne distincte indiquant un test positif. La facilité d'utilisation et d'interprétation des résultats a été étudiée, les bandelettes ont été considérées comme les formats les moins pratiques et les moins facile d'utilisation.

VI. Les principaux antipaludiques

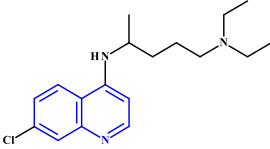
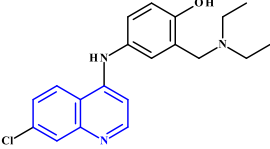
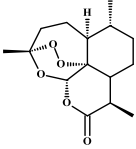
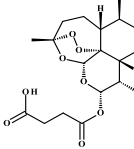
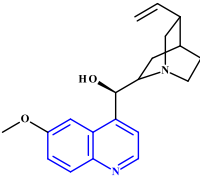
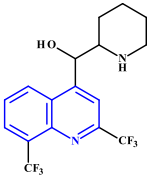
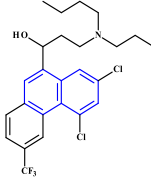
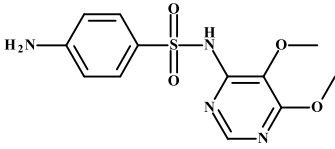
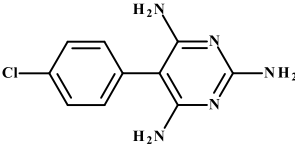
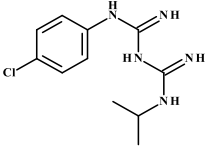
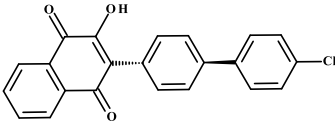
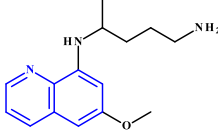
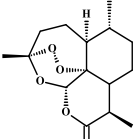
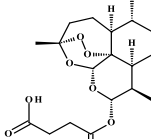
Il existe plusieurs médicaments antipaludiques⁴³. Les catégories principales antipaludéens peuvent être classés en fonction de leur mode d'action : les schizonticides, les inhibiteurs d'acides nucléique et les gamétocytocites (**tableau I.2**).

Les schizonticides, actifs contre toutes les formes asexuées sanguines du plasmodium. Ils regroupent les dérivés quinoléiques et les dérivés de l'ATR. Les gamétocytocides, actifs à la fois contre les gamétocytes du sang et, de manière limitée, contre les stades intrahepatocytaires⁴⁴. Ils inhibent la transformation des gamétocytes en gamètes lors du cycle sporogonique. Les gamétocytocites sont généralement des amino-8-quinoléines ou des dérivés de l'ATR. Les inhibiteurs des acides nucléiques agissent à la fois sur les stades érythrocytaires et sur les stades hépatiques. Ils regroupent les antimétabolites et les bloqueurs mitochondriaux.

Les antipaludiques agissent de façon à perturber les processus biologiques ou les voies métaboliques dans les différents compartiments du parasite (**fig. I.6**). Les 4-aminoquinoléines, y compris la chloroquine et l'amodiaquine, et les quinoléinéméthanol, tels que la quinine et la méfloquine, se concentrent à l'intérieur de la vacuole digestive du parasite, où ils sont supposés inhiber la formation d'hémozoïne et interférer avec la détoxification de l'hème. Les inhibiteurs de la falcipaine en cours de développement ciblent les protéases à cystéine qui participent à la dégradation de l'hémoglobine dans la vacuole digestive. Il a été montré récemment que le bleu de méthylène était non seulement un inhibiteur sélectif des disulfures réductases mais aussi un substrat agissant comme un rédox-cycling des disulfures réductases.⁴⁵

Les antibiotiques tels que l'azithromycine, la doxycycline et la clindamycine agissent au niveau de l'apicoplaste, où ils inhibent la traduction des protéines, causant la mort des parasites.

Tableau I.2 : Les principaux antipaludiques

SCHIZONTICIDE			
Amino-4-quinoléines		Dérivés de l'artémisinine	
			
Chloroquine (CQ)	Amodiaquine (AQ)	Artémisinine ART	Artésunate ARS
Arylaminoalcools			
			
Quinine (Q)	Méfloquine (MQ)	Halofantrine	
INHIBITEUR DES ACIDES NUCLEIQUES			
Antimétabolites			
			
Sulfadoxine	Pyriméthamine	Proguanil	
Bloqueurs mitochondriaux			
			
Atovaquone			
GAMETOCITOCIDES			
Amino-8-quinoléine		Dérivés de l'artémisinine	
			
Primaquine (PQ)	Artémisinine (ART)	Artésunate (ARS)	

L'atovaquone quant à elle, inhibe le transport des électrons dans la mitochondrie, tandis que les anti-folates inhibent la biosynthèse de *de novo* du folate dans le cytosol. Seuls les connaissances des mécanismes d'action des antipaludiques et le site de développement du parasite devraient découvrir de nouvelles molécules actives.

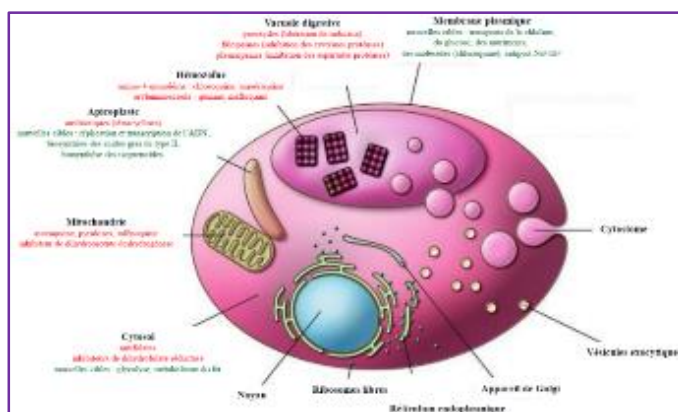


Figure I.7 : Cibles potentielles identifiées chez *P. falciparum*³⁴

Dans cette partie nous ne parlerons que les principaux antipaludiques quinoléiques et les dérivés de l'ART.

VI.1. La chloroquine et les amino-4-quinoléines

La chloroquine a été synthétisée pour la première fois en Allemagne en 1934 par la société Bayer.⁴⁶ Elle fût l'une des plus anciennes molécules antipaludiques de synthèse dont la première utilisation date des années 40, elle s'est rapidement révélée efficace, peu d'effets secondaires à faible coût et peut être utilisée aussi bien en prophylaxie qu'en chimiothérapie. Cependant, son utilisation massive et répandue a entraîné l'apparition des souches résistantes de *P. falciparum*. Cette résistance est apparue presque simultanément et indépendamment en Amérique du Sud et en Thaïlande vers la fin des années 50, la résistance a gagné presque toutes les régions où sévit *P. falciparum*.

VI.1.1. Mécanisme d'action

Depuis l'apparition de la résistance de *P. falciparum* à ces antipaludiques, des recherches ont été menées dans le but de comprendre le mécanisme d'action de la famille des amino-4-quinoléines. La chloroquine fut la plus étudiée, bien que son mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé. De plus, elle est une molécule de référence pour les tests *in vitro* de sensibilité des clones chloroquino-sensibles⁴⁷. Une des premières hypothèses stipule que la CQ agissait comme intercalant dans l'hélice de l'ADN, empêchant sa réplication et conduisant à la mort du parasite. Toutefois cette hypothèse a été très rapidement réfutée lorsqu'il a été montré que la CQ s'accumule dans la vacuole digestive et non dans le noyau.

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

Les amino-4-quinoléines et les amino-alcools sont des bases faibles, respectivement di- et mono-protonées, qui ont la capacité de traverser les différentes membranes de l'érythrocyte et du parasite, afin de s'accumuler dans la vacuole digestive acide du parasite et diminuer son acidité. La chloroquine exercerait une action en interférant avec le processus de détoxification de l'hème par le parasite⁴⁸. Lors de la phase érythrocytaire, le parasite se développe à l'intérieur des globules rouges humains. Il dégrade alors l'hémoglobine (constituant majeur des globules rouges), non seulement pour se fournir en acides aminés, mais aussi pour faire la place nécessaire à sa croissance et à sa division tout en maintenant la balance osmotique de la cellule-hôte.

L'hème libéré lors de ce processus est dangereux pour le parasite à cause de son pouvoir oxydant puissant. *Plasmodium* est capable de provoquer une bio-minéralisation de l'hème en un pigment insoluble, l'hémozoïne, dont le dimère non toxique est le résultat de ce processus de détoxification. Les antipaludiques de type amino-4-quinoléine, dont la chloroquine, présentent à la fois des propriétés d'accumulation sélective dans l'hématie parasitée et une localisation préférentielle dans la vacuole digestive où s'effectue la bio-minéralisation de l'hème. Leur action inhibitrice sur la formation de l'hémozoïne a été démontrée⁴⁸.

Tableau I.3 : Mécanismes et cibles d'action des anti-malariques

Molécules	Amino-4-quinoléines Amino-alcools	Dérivés de l'artémisinine	Antifolique/Antifolinique	Atovaquone
Site d'action	Vacuole digestive	Vacuole digestive	Cytoplasme	Mitochondrie
Mécanisme d'action	Accumulation dans la vacuole digestive du parasite. Augmentation du pH vacuolaire. Inhibition de l'hème polymérase impliquée dans la polymérisation de la férriprotoporphyrine IX en pigment insoluble	Molécules de structure endopéroxyde. Production de radicaux libres après interaction avec l'hème	Inhibition compétitive des enzymes de la voie de synthèse de l'acide folique Dihydroptéroate Dihydrofolate synthétase réductase DHFS DHFR	Inhibition de la Dihydroorotate deshydrogénase (DHOD) Altération du transport des électrons au niveau du cytochrome bc1
Effet final	Accumulation de férriprotoporphyrine IX toxique pour les membranes du parasite	Stress oxydant avec altération des protéines, des organites et des membranes du parasite.	Inhibition de la production d'acide folique. Altération de la synthèse des pyrimidines	Inhibition de la respiration mitochondriale et altération de la synthèse des pyrimidines.
Apparition de résistance	Lente	Non décrite	Rapide	

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

VI.1.2. Mécanisme de résistance

Le développement de la résistance à la CQ est dû principalement à deux facteurs : une demi-vie assez longue de la drogue⁴⁹ et une utilisation massive en prophylaxie, mais souvent mal conduite, conduisant à une pression médicamenteuse insuffisante, qui a permis la sélection de résistants.

Une caractéristique constante des parasites *P. falciparum* résistants à la CQ *in vitro* est leur accumulation réduite de CQ dans la vacuole digestive par rapport à l'accumulation du médicament chez les parasites sensibles à la CQ⁵⁰⁻⁵². Une autre caractéristique des parasites résistants à la CQ est leur chimiosensibilisation partielle à la CQ par des agents structurellement divers qui incluent le vérapamil, un bloqueur des canaux Ca^{2+} .⁵³ Les propositions pour expliquer ces caractéristiques des parasites résistants ont inclus des altérations du parasite intraérythrocytaire qui affectent l'absorption ou l'efflux de CQ au niveau de la membrane cytoplasmique, ou modifient la concentration de H^+ ou de CQ dans la vacuole digestive^{50,51,54-57}.

Les mutations à l'origine des résistances altèrent le mécanisme d'accumulation du médicament ou modificateur de sa cible⁵⁸. Pour étudier la base génétique de la résistance à *P. falciparum* CQ, Wellems *et al.*⁵⁹ ont établi un croisement génétique entre une souche CQ-sensible, HB3, et une souche CQ-résistante, Dd2. Les isolats résistants présentent une altération de l'accumulation de la chloroquine dans la vacuole digestive, réversibles sous l'action de modulateurs des pompes membranaires comme le vérapamil. Une spécificité structurelle élevée de l'accumulation de médicaments est observée. Le gène *pfprt* code pour une protéine transmembranaire localisée dans la membrane de la vacuole digestive qui est le transporteur associé à la résistance à la chloroquine⁶⁰. Un ensemble de mutations de ce gène (haplotype) est retrouvé dans tous les isolats naturels de phénotype chloroquinorésistant issus d'échecs cliniques du traitement par la chloroquine^{61,62}.

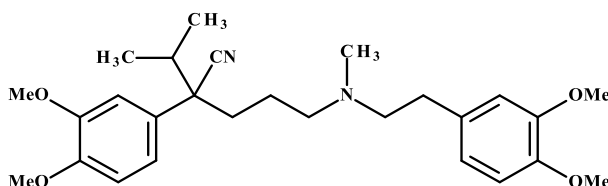


Figure I.8 : Structure de la Vérapamil

La comparaison séquentielle des allèles de *pfprt* des deux souches a permis de montrer que la résistance à la CQ peut être associée à une région d'environ 36 kB située sur le chromosome

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

^{763,64}. Un gène (*cg2*) initialement identifié comme un candidat probable à la résistance à la CQ a été écarté par des études d'échange allélique⁶⁵. Une grande partie de la réponse semble être une exigence de mutations multiples dans le gène responsable de la résistance à la chloroquine. Ce gène, *pfcr1* a été identifié récemment dans le segment chromosomique unique qui s'associait parfaitement à l'hérédité de la résistance à la chloroquine dans un croisement de laboratoire de *P. falciparum*⁵⁹. Le produit du gène, *PfCRT*, est un transporteur prédit qui se localise dans la membrane (**fig. I.8**) de la vacuole digestive et peut être impliqué dans le flux de médicament et/ou la régulation du pH⁶³.

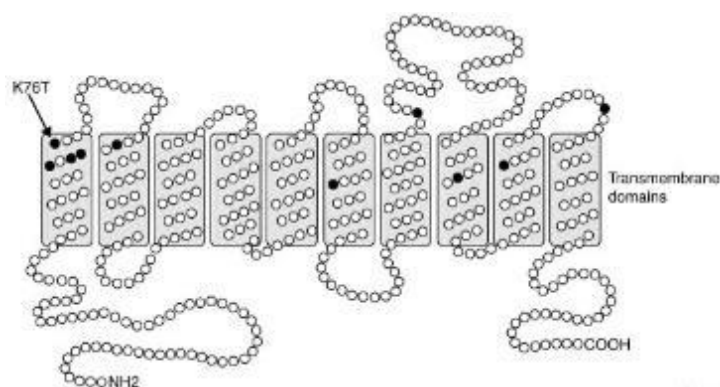


Figure I.9 : Représentation schématique de *PfCRT*

Un phénomène d'efflux de la chloroquine à l'extérieur de la vacuole digestive du parasite a été rapporté être l'une des raisons qui conduisent à une diminution de la sensibilité des souches de *P. falciparum* à la chloroquine⁶⁶. La résistance aux quinoléines a été décrite comme étant multigénique et épistatique^{67,68}. La *Pfcr1* (*Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter), protéine membranaire de transport de la vacuole digestive du parasite, a été impliquée dans le mécanisme d'efflux de la chloroquine. En effet, cette protéine est supposée jouer le rôle d'exportateur des métabolites hors de la vacuole digestive⁶⁷⁻⁶⁹. Huit mutations ponctuelles dans *PfCRT* (M74I, N75E, K76T, A220S, Q271E, N326S, I356T et R371I) distinguaient les descendants du croisement résistants à la chloroquine et sensibles à la chloroquine. Une forte liaison entre la résistance à la chloroquine et une seule mutation du gène *pfcr1* à la position K76T a été mise en évidence *in vitro* sur des clones chloroquino-résistants et cette mutation consiste en un remplacement d'un acide aminé lysine chargée positivement ($-NH_3^+$) par une thréonine neutre au niveau du codon 76 de la protéine⁶⁹. Autrement la mutation K76T semble être à l'origine de cette résistance à la CQ mais elle est toujours associée d'autres mutations. Le mode d'action de la

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

protéine *PfCRT* n'est pas encore élucidé mais des manipulations génétiques sur le taux d'expression de *PfCRT* sur des clones CQ-résistants semblent associer l'augmentation de la sensibilité à la CQ à une diminution de transport de la drogue par *PfCRT*.⁷⁰

VI.2. La méfloquine et les aryl-amino-alcools

Les frontières de la Thaïlande abritent les parasites *P. falciparum* les plus multirésistants au monde. La méfloquine MF a été développée à partir d'analogues de la quinoléine synthétisés durant la seconde guerre mondiale. En 1984, la méfloquine a été introduite comme traitement du paludisme à *falciparum* non compliqué, mais une résistance substantielle s'est développée en 6 ans. Une combinaison⁷¹ d'artésunate et de méfloquine guérit maintenant plus de 95% des infections aiguës bien qu'une recrudescence a été rapporté suite à l'utilisation de cette combinaison⁷². La méfloquine est active sur les quatre espèces de *Plasmodium* et malgré quelques résistances localisées en Thaïlande et au Vietnam, elle reste très utilisée en Asie contre les souches multi-résistantes. La méfloquine est largement acceptée comme un traitement sûr et efficace et un agent prophylactique pour le paludisme résistant à la chloroquine. Les effets indésirables neuropsychiatriques courants de la méfloquine peuvent toucher jusqu'à 40% des patients, tels que des étourdissements, des troubles du sommeil, une anorexie, une ataxie et de la fatigue. D'autres effets indésirables plus graves sont rares. Ils sont représentés principalement par des attaques de panique, des convulsions, une psychose aiguë, des délires paranoïaques...⁷³

VI.2.1. Mécanisme d'action

Les aryl-amino-alcools tous comme les amino-4-quinoléines sont des molécules qui peuvent s'accumuler dans la vacuole digestive du parasite et inhiber la formation de l'hémozoïne^{74,75}. La méfloquine, qui est un amino-alcool de structure quinoléique, est un antipaludéen schizonticide majeur. Elle agit comme la quinine au niveau des membranes cellulaires. Le mécanisme d'action de la MQ et les arylaminoalcools n'est pas encore étudié au clair.

VI.2.2. Mécanisme de résistance

La protéine de transport membranaire *Pfmdr1* (*Plasmodium falciparum* multi-drogues résistants) joue un rôle essentiel dans la sensibilité du parasite à la MF et aux autres arylaminoalcools. L'augmentation du nombre de copies de *pfmdr1* était le déterminant le plus important de la résistance *in vitro* et *in vivo* à la méfloquine^{76,77}. La résistance établie aux arylaminoalcools tels

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

que la méfloquine et la luméfántrine est médiée principalement par l'amplification génique du transporteur de médicaments *P. falciparum*, *Pfmdr1*. L'amplification du *Pfmdr1* est la principale cause de résistance à la méfloquine dans le paludisme à *falciparum*. Une ponctuelle mutation N86Y du gène *Pfmdr1* coexiste avec la mutation K76T du gène *Pfcr1* qui confère la résistance à la CQ. Cette mutation de *Pfmdr1* qui code pour la protéine *PfPgh1* (*P. falciparum* P-glycoprotéine homologue protéine 1) conduit à une augmentation de la sensibilité du parasite à la MF⁷⁸. D'autres sites polymorphes aux positions 1034 et 1042 sur le gène *Pfmdr1* ont été associés à la résistance à la méfloquine.

VI.3. L'artémisinine et ses dérivés

Ces antipaludiques sont parmi les plus actifs et possèdent le spectre d'activité le plus large. L'artémisinine est un peroxyde de sesquiterpène lactone extrait d'*artemisia annua*, « quinghao » (qui veut dire « herbe verte »). Cette plante est un antipaludique de la pharmacopée chinoise utilisé depuis plus de 2000 ans⁷⁹. En raison de la forte résistance parasitaire du *Plasmodium falciparum* à la plupart des médicaments disponibles, la monothérapie n'est plus utilisée pour traiter le paludisme.

Pour prévenir les récurrences et retarder le développement de la résistance parasitaire, l'OMS recommande l'utilisation de thérapies combinées à l'artémisinine (ACT), qui reposent sur l'utilisation simultanée de médicaments différents modes d'action²⁶. Les dérivés de l'artémisinine ont des demi-vies *in vivo* très courtes, mais ils sont à action rapide contre les parasites du paludisme intra-érythrocytaire asexué au stade sanguin. Par conséquent, les dérivés de l'artémisinine sont co-administrés avec des médicaments dont la demi-vie est plus longue²⁶.

VI.3.1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'artémisinine fait l'objet de nombreux débats dans la communauté scientifique. L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique portant un groupe peroxyde qui semble être la clé de son efficacité. Des preuves considérables suggèrent que la liaison peroxyde pharmacophorique dans l'artémisinine subit une activation réductrice par l'hème libéré par la digestion de l'hémoglobine dans la vacuole digestive du parasite. Il se produit par un transfert d'électron fourni par le fer(II) de l'hème. En présence du fer organique (Fe^{2+}), le pont endoperoxyde de l'artémisinine est clivé. Ce clivage entraîne l'activation de l'artémisinine et la libération des radicaux libres aux propriétés toxiques directes sur le parasite en développement⁸⁰⁻

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

⁸². Il est supposé également que l'ART réagisse avec l'hème ce qui empêcherait la détoxification de cette dernière et inhiberait une multitude d'enzymes^{81,83,84}. Il a été également démontré que le mode d'action de l'artémisinine est similaire à celui de la chloroquine, sur le fait de se lier à l'hème et d'inhiber la cristallisation de ce dernier en hémozoïne. Par ailleurs, il a été rapporté que l'artémisinine se lie à l'hème par alkylation et le complexe « adduit hème-artémisinine » inhibe la cristallisation de l'hémozoïne et libère des produits toxiques mortels pour les parasites⁵.

Un autre mécanisme possible est que l'artémisinine inhibe de manière très spécifique une pompe à calcium ATP-dépendante PfATP6, un réticulum sarcoendoplasmique calcium de *P. falciparum*, Homologue ATPase (SERCA) des mammifères et inhibe des protéases à cystéine telles que falcipaines et papaines^{80,82}.

VI.3.2. Mécanisme de résistance

En 1967, l'OMS a défini la résistance comme « la capacité d'une souche de *Plasmodium* de survivre ou de se multiplier malgré l'administration d'un traitement administré à doses égales ou supérieures aux doses habituellement recommandées, dans la limite de la tolérance du sujet ». L'artémisinine et ses dérivés (ART) sont les médicaments de première ligne contre le paludisme, mais la résistance compromet leur efficacité. La résistance à l'ART est médiée par des mutations de la protéine Kelch13 (*K13*) du parasite⁸⁵. Des chercheurs de l'Institut Pasteur à Paris, de l'Institut Pasteur du Cambodge, du CNRS et du National Institute of Allergy and Infectious Diseases/NIH américain avaient identifié dans le génome du parasite *Plasmodium falciparum* des mutations situées sur un gène particulier, au niveau du locus « K13 », conférant aux souches qui en sont porteuses une résistance à l'artémisinine^{86,87}. Ces travaux apportent la preuve formelle que le gène K13 est le déterminant majeur de la résistance à l'artémisinine chez les souches parasitaires.

A la suite de nombreuses études recherchant une association entre génotype et phénotype de sensibilité diminuée à l'artémisinine, des mutations sur le gène hélice K13 de *P. falciparum* ont été mises en évidence⁸⁸. Ce gène code pour une protéine propulsive en hélice impliquée dans les interactions protéine-protéine. Le rôle exact de cette mutation ponctuelle dans la diminution de la sensibilité du parasite à l'artémisinine est encore mal connu. Plusieurs mutations ont été identifiées dont C580Y, R539T, Y493H, I543T. Cependant toutes les mutations sur le gène K13 ne sont pas associées à une résistance in vivo à l'artémisinine. Ainsi la mutation A578S commune en

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

Afrique n'est pas associée à une diminution de la clairance parasitaire⁸⁸. A l'échelle régionale, la résistance à l'artémisinine est considérée lorsque plus de 5% des patients sont porteurs de *P. falciparum* avec une mutation associée à la résistance sur le gène K13⁸⁹.

Tableau I.4 : Résumé des polymorphismes génétiques

Qui sont des marqueurs moléculaires candidats pour la résistance de *P. falciparum* aux artémisines ou aux médicaments partenaires de l'ACT⁹⁰

Gène ID	Chromosome	Type de protéine	Polymorphisme	Associé à la résistance à :
pfert MAL7P1.27	7	Transporteur transmembranaire	K76T le plus important 72, 74, 75, variante > 6 autres variantes d'épissage SNP ?	Chloroquine Amodiaquine Quinine Luméfantine Artémisines
pfmdr1 PFE1150w	5	Homologue de la P-glycoprotéine (transporteur ABC)	5 SNP (86, 184, 1034, 1042, 1246) Amplification génique	Chloroquine Amodiaquine Méfloquine Luméfantine Quinine Artémisines
pfatp6 PFA0310c	1	ATPase dépendante du calcium du sarco/réticulum endoplasmique (SERCA)	2 SNP L263E (conçu) S769N (trouvés dans des échantillons de terrain en Français en Guyane)	Artémisines
Le G7 PF13_0271	13	Transporteur ABC	Insertion de trinuécléotides (trouvé en Thaïlande)	Artémisines
pfmrp1 PFA0590w	1	Transporteur ABC	Les SNP	Artémisines Luméfantine Sulphadoxine-pyriméthamine
pfubp1 PFA0220w	1	Ubiquitine carboxyl terminal hydrolase	SNP, indels	Artémisines (dans <i>P. chabaudi</i>)
pfap2-mu PFL0885w	12	Sous-unité mu de la protéine adaptatrice de clathrine	Les SNP	Artémisines (dans <i>P. chabaudi</i>)

VII. Prophylaxie du paludisme

La prophylaxie se définit comme étant un ensemble de moyens médicaux mis en œuvre pour empêcher l'apparition, l'aggravation ou l'extension des maladies.

La lutte anti-vectorielle est le principal moyen de prévenir et de réduire la transmission du paludisme. Si la couverture par les interventions de lutte anti-vectorielle est suffisante dans une région donnée, l'ensemble de la communauté sera protégé.

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

Deux formes de lutte anti-vectorielle sont efficaces dans beaucoup de situations : les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) et la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations.

VII.1. Protection contre les moustiques**VII.1.1. Moustiquaires imprégnées d'insecticides MII**

Les MII permettent de réduire les contacts entre le moustique vecteur et l'homme grâce à la fois à l'obstacle matériel qu'elles constituent et à l'effet insecticide. L'accès général et l'utilisation répandue dans la communauté permettent de tuer un grand nombre de moustiques, offrant ainsi une meilleure protection de la population.

En 2019, environ 46 % de la population exposée au risque de paludisme en Afrique était protégée par des moustiquaires imprégnées, contre 2 % en 2000. La couverture des MII n'a toutefois augmenté que marginalement depuis 2016.

VII.1.2. Pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations PID

La pulvérisation à effet rémanent offre un autre moyen très efficace de réduire rapidement la transmission du paludisme. Elle consiste à pulvériser l'intérieur des habitations, une ou deux fois par an en général. Mais pour obtenir une protection communautaire significative, il faut un niveau de couverture élevé. Au niveau mondial, la protection par pulvérisation à effet rémanent, qui a atteint un pic de 5 % en 2010, ne dépassait pas 2 % en 2019, un recul observé dans toutes les régions de l'OMS.

VII.1.3. Le dichloro-diphényl-trichloroéthane DDT

Le diphényl-dichloro-éthane fut synthétisé par Othmar Zeidler en 1873. Il n'attira guère l'attention jusqu'à ce que Paul Muller ne découvre ses propriétés insecticides, en 1939. Son homologue fut commercialisé en 1945 sous le nom de DDT (Dichloro-Diphényl-Trichloréthane). Ce nouveau venu provoqua une véritable révolution dans la lutte contre les insectes nuisibles. Le DDT n'est plus employé en santé publique que dans trois domaines : lutte antipaludique, lutte contre leishmanioses, lorsque les vecteurs sont endophiles, lutte contre les puces, vecteurs de la peste.

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

Le DDT est le pesticide synthétique le plus ancien et a été pulvérisé un peu partout dans le monde contribuant à l'éradication du paludisme dans environ 37 pays dont le Taiwan. Cependant le champ d'utilisation du DDT est limité par la résistance de nombreuses espèces vectorielles⁹¹. L'exposition à long terme des moustiques au DDT a favorisé l'acquisition d'une résistance. Le DDT, qui a provoqué une véritable révolution dans la lutte contre les insectes, a été interdit au bout d'un certain temps dans de nombreux pays à cause de son accumulation dans l'environnement et d'éventuels effets délétères sur la santé humaine.

VII.2. La chimioprophylaxie**VII.2.1. Prophylaxie suppressive**

La chloroquine, le proguanil, la méfloquine et la doxycycline sont des prophylactiques suppressifs. Cela signifie qu'ils ne sont efficaces pour tuer le parasite du paludisme qu'une fois qu'il est entré dans le stade érythrocytaire (stade sanguin) de son cycle de vie, et n'ont donc aucun effet jusqu'à ce que le stade hépatique soit terminé. C'est pourquoi ces prophylactiques doivent continuer à être pris pendant quatre semaines après avoir quitté la zone à risque.

La prophylaxie médicamenteuse consiste en la prise régulière d'un médicament dans le but d'empêcher le développement clinique du paludisme ou d'atténuer l'évolution de la maladie. Les voyageurs peuvent se protéger au moyen d'une chimioprophylaxie qui supprime le stade sanguin de l'infection palustre, ce qui évite que la maladie ne se déclare. L'OMS recommande en outre au moins 3 doses de traitement préventif intermittent (TPI) par la sulfadoxine-pyriméthamine pour les femmes enceintes vivant dans des zones où la transmission est modérée à forte, à chaque visite prénatale programmée après le premier trimestre. De même, pour les nourrissons vivant en Afrique dans des zones de forte transmission, trois doses de sulfadoxine-pyriméthamine en traitement préventif intermittent sont recommandées en même temps que les vaccinations systématiques.

Depuis 2012, l'OMS recommande la chimio-prévention saisonnière du paludisme comme stratégie complémentaire de prévention antipaludique dans le Sahel. Cette stratégie prévoit l'administration d'un traitement d'un mois d'amodiaquine et de sulfadoxine-pyriméthamine à tous les enfants de moins de cinq ans pendant la saison de forte transmission.

VII.2.2. Prophylaxie perturbatrice

L'invasion des érythrocytes par les mérozoïtes de *Plasmodium falciparum* est un processus complexe en plusieurs étapes médié par des interactions spécifiques entre les récepteurs hôtes et les ligands parasitaires. Une approche expérimentale consiste à empêcher le parasite de se lier aux globules rouges en bloquant la signalisation du calcium entre le parasite et la cellule hôte. Les protéines de type liaison érythrocytaire (EBL) et les homologues protéiques de liaison aux réticulocytes (HR) sont tous deux utilisés par les organites spécialisés de *P. falciparum* connus sous le nom de rhoptries et de micronèmes pour se lier à la cellule hôte. Perturber le processus de liaison peut arrêter le parasite⁹². Les anticorps monoclonaux contre PfRH1 (une protéine HR) bloquent l'invasion des mérozoïtes en inhibant spécifiquement la signalisation du calcium dans le parasite. En outre l'inhibition de cette signalisation calcique empêche la décharge d'EBA175 (protéine EBL) et donc la formation de la jonction entre le parasite et la cellule hôte⁹².

VIII. Conclusion

Il y a plus d'un demi-siècle, la mise au point de la chloroquine et du DDT a inspiré une campagne internationale d'éradication du paludisme, qui a connu des progrès substantiels dans de nombreuses régions, en dehors de l'Afrique. Aujourd'hui, une intensification des efforts et des ressources est observée pour résoudre le problème du paludisme, avec un accent particulier sur l'Afrique, où le fardeau du paludisme est le plus lourd.

La forte recrudescence récente de la maladie est attribuable à plusieurs facteurs, notamment la résistance des vecteurs, tels que les anophèles, aux insecticides conventionnels comme le DDT. D'autres causes comprennent l'augmentation de la population dans les zones à risque et, surtout, la résistance de nombreuses souches de *P. falciparum* (parasite responsable des formes mortelles de la maladie) aux médicaments classiquement utilisés, tels que la chloroquine et la méfloquine.

L'émergence de la résistance à l'artémisinine est l'une des plus grandes menaces pour les récents efforts d'éradication du paludisme.

Les dérivés quinoléiques se révèlent être des acteurs clés dans la lutte contre le paludisme. Leur potentiel en tant qu'agents antipaludiques offre une perspective prometteuse, notamment en raison de leur capacité à contourner la résistance observée envers les médicaments traditionnels. Ces

Partie A • Chapitre 1 Généralité sur le paludisme

composés ont été étudiés pour leur efficacité contre le parasite, y compris les souches résistantes, ouvrant ainsi de nouvelles voies dans la recherche de médicaments plus efficaces.

C'est dans ce contexte que l'exploration des dérivés de la quinoléine prend une importance cruciale.

Chapitre 2

**RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES
DERIVES DE LA QUINOLEINE**

I GENERALITE SUR LES DERIVES QUINOLEIQUES

Introduction

De nos jours, l'avancement de la science repose essentiellement sur plusieurs activités de recherche. L'intérêt que présentent les molécules contenant des noyaux hétérocycliques, résulte du fait que ces molécules constituent le squelette de base, pour une grande variété de composés d'intérêts biologique, chimique, pharmacologique et industriel⁹³⁻⁹⁵. On note que la majeure partie des composés organiques, connus dans la littérature, sont des hétérocycles⁹⁶.

Ils sont présents dans de nombreux produits naturels comme les antibiotiques tels que les pénicillines ou les céphalosporines, les alcaloïdes (la vinblastine, l'ellipticine, la morphine ou la réserpine) ; ils jouent un rôle important dans la majeure partie des processus biochimiques.

La mise en évidence des activités, très variées, de la majorité de ces molécules, encourage les chercheurs à synthétiser de nouvelles séries de produits hétérocycliques.

La quinoléine, également nommée leucoline, 1-azanaphthalène, 1-benzazine, ou benzopyridine et appartenant à la famille des alcaloïdes, est un composé organique aromatique hétérocyclique de formule chimique C₉H₇N (**fig. II.1**).

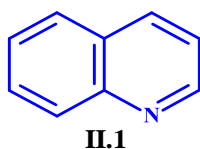


Figure II.1 : Structure chimique de la quinoléine.

Certains dérivés naturels de la quinoléine ont montré un profil pharmacologique favorable et un pouvoir bactéricide confirmé sur des souches sensibles⁹⁷.

Les dérivés de la quinoléine ont été largement étudiés dans différents domaines de la chimie, y compris les industries chimiques et pharmaceutiques. Il est à noter que les dérivés de la quinoléine présentent plusieurs sites réactionnels, leur conférant une grande réactivité, faisant de ces hétérocycles d'excellents précurseurs dans la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques susceptibles de présenter d'intéressantes propriétés biologiques, relatives au traitement de la

malaria⁹⁸, des maladies cardiovasculaires⁹⁸, antifongiques⁹⁹, antibiotiques¹⁰⁰, anti-tumorales¹⁰¹, antimicrobiennes. Ils sont également utilisés contre des microorganismes pathogènes, en particulier contre des microbes résistants¹⁰² et comme des inhibiteurs de corrosion¹⁰³. Le premier composé chimique qui a été une percée pour le traitement du paludisme a été la quinine, un alcaloïde isolé de l'écorce de cinchona arbre. Le principal motif de la quinine (**II.2**), qui a exhibé l'activité antipaludique était la quinoléine, sur la base de laquelle plus tard un grand nombre de dérivés synthétiques de quinoléine comme la Chloroquine (**II.3**), la Méfloquine (**II.4**), l'Amodiaquine (**II.5**) et tant d'autres composés ont été préparés et utilisés comme agents antipaludiques¹⁰⁴ (Fig. II.2). Plusieurs agents prometteurs anti-inflammatoires et anti-tumoraux, contiennent la structure quinoléine

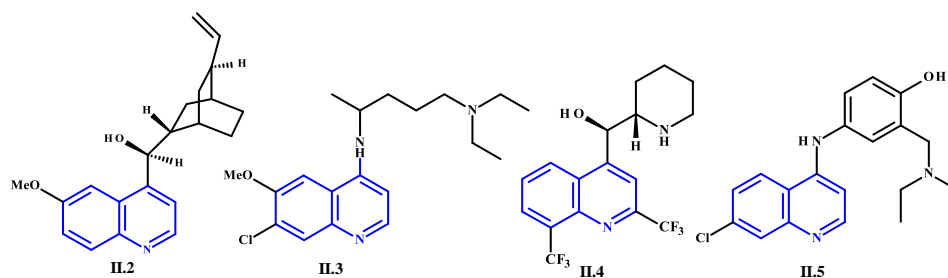


Figure II.2 : Structure des médicaments antipaludiques à base de quinoléine.

I.1. Aspects historiques de la quinoléine

Les composés contenant de la quinoléine sont utilisés depuis longtemps pour le traitement de la malaria, à commencer par la quinoléine alcaloïde isolée comme ingrédient actif à partir de l'écorce de Quinquina. Le quinquina porte le nom de la comtesse de Chinchon, qui selon la légende, a été guéri de la malaria en 1630 par une puissance fabriquée à partir de son écorce. L'écorce pulvérisée a été largement distribuée en Europe par les Jésuites au cours du 17^{ème} siècle¹⁰⁵.

La détermination de la structure des alcaloïdes du quinquina est devenue un défi pour les chimistes tout au long du XIX^e siècle. Bien que quelques tentatives de synthèse de la quinine aient été décrites^{106–108}, il est vrai que la voie de la synthèse est trop complexe pour une production commerciale.

Les premières tentatives de conception et de préparation de médicaments antipaludéens synthétiques sont nées de l'observation que le bleu de méthylène avait une certaine activité antipaludéenne. En modifiant sa structure, la première plasmogène antipaludique synthétique, appelée plus tard pamaquine (PamQ), a été synthétisée et utilisée pour la première fois en 1926. Elle s'est par la suite avérée trop toxique, et la primaquine (PrimQ) a été synthétisée comme un analogue moins toxique. Une modification systématique supplémentaire de la quinine et du bleu de méthylène a conduit à d'autres dérivés simples de la 6-méthoxy-8-aminoquinoléine : les agents antipaludiques synthétiques historiques de la quinoléine, pentaquine (PenQ) et isopentaquine (IsopenQ) (Fig. II.3).

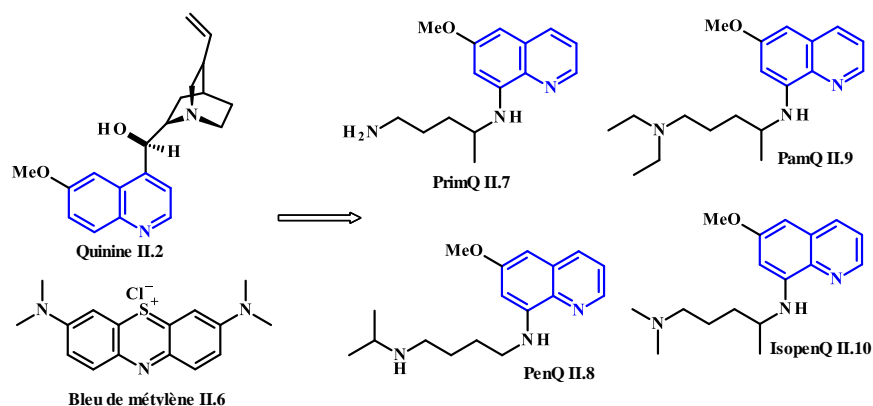


Figure II.3 : Premiers dérivés de la 8-aminoquinoléine, agents antimalariques synthétiques historiques de type quinoléine.

Dans des travaux ultérieurs, des scientifiques allemands de l'IG Farben ont rattaché la chaîne latérale de base de la PamQ à un certain nombre de systèmes de noyaux hétérocycliques, ce qui a conduit à la synthèse du dérivé d'acridine quinacrine (également appelé atébrine ou mépacrine), qui s'est révélé actif contre les stades sanguins de *Plasmodium falciparum*⁴⁶.

Les scientifiques des laboratoires Bayer en Allemagne ont également synthétisé la résochine 4-aminoquinoléine¹⁰⁹.

La résochine a d'abord été jugée trop toxique pour un usage clinique et a été ignorée pendant une décennie. Cependant, pendant la Seconde Guerre mondiale, les troupes alliées ont caisi une réserve de la sontaquine (SQ), un médicament apparenté, et ont commencé à réévaluer les deux médicaments (Fig. II.4).

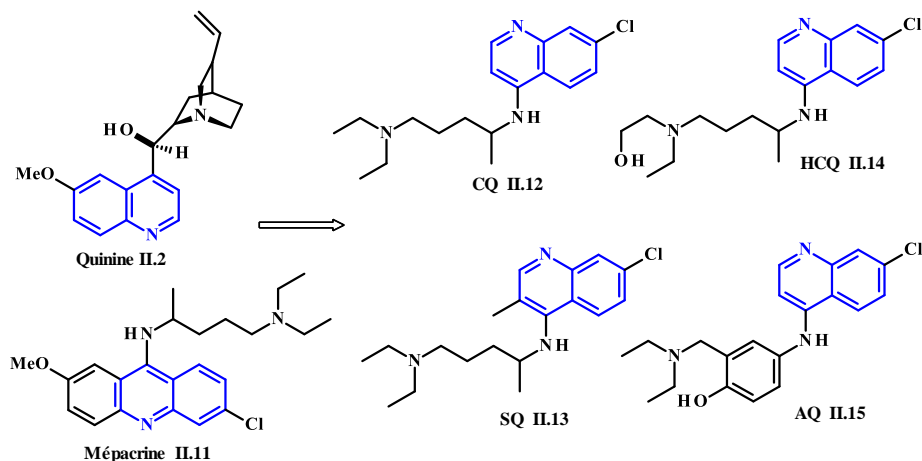


Figure II.4 : Premiers dérivés de la 4-aminoquinoléine, agents antipaludiques synthétiques historiques à base de quinoléine.

La résochine s'est avérée sûre à des concentrations thérapeutiques et a été rebaptisée chloroquine (CQ) et a fait l'objet d'essais cliniques en 1943^{106,109}. Elle fut bientôt le pilier de la chimiothérapie antipaludique. Même dans les années 1950, de nombreuses autorités ont sérieusement envisagé la possibilité d'éradiquer le paludisme. Au début des années 1960, l'Organisation mondiale de la santé a fourni des tonnes de chloroquine à inclure dans le sel de table dans certaines régions d'Amérique du Sud, d'Afrique et d'Asie, afin de contribuer à l'éradication du paludisme. Peu de temps après, les premiers cas de résistance à la CQ ont été signalés dans les mêmes régions où ce sel chloroquinisé avait été distribué. Depuis lors, la résistance à la CQ a atteint toutes les régions du monde où la CQ est utilisée, ce qui a constitué un grave problème pendant la guerre du Vietnam.

Un programme de dépistage massif aux États-Unis à la fin de la Seconde Guerre mondiale a produit un autre 4-aminoquinoléine, amodiaquine (AQ) comme alternative à la CQ.

La nouvelle recherche de composés actifs contre les parasites a permis de développer des dérivés améliorés de la première série de 4(8)-aminoquinoléines. De cette manière, de nouvelles perspectives d'agents antipaludiques comme la *t*-buthyl-primaquine, la tafénoquine, la tébuquine, l'isoquine, et plus d'autres ont été développées.

1.2. Intérêt biologique des dérivés quinoléiques

Les bactéries sont des micro-organismes qui présentent une grande diversité et une grande adaptabilité. Elles ont la capacité de survivre dans des conditions extrêmes, comme l'absence

d'oxygène et les hautes températures.¹¹⁰ Malheureusement, la résistance aux médicaments est devenue l'une des principales menaces pour la santé humaine.^{111,112}

Les chercheurs ont découvert que les structures contenant le motif quinoléine peuvent jouer un rôle important dans la recherche médicale. Ces structures ont un large spectre d'activité biologique et pharmacologique. La quinoléine, en particulier, est considérée comme un échafaudage précieux dans la chimie médicale en raison de ses nombreuses propriétés. Elle se trouve naturellement dans certaines plantes sous forme d'alcaloïdes.

Dans cette étude, nous explorons les avancées récentes dans l'utilisation de la quinoléine et de ses dérivés en tant qu'agents chimio-thérapeutiques puissants. Ces découvertes offrent aux chercheurs en chimie médicale de nouvelles perspectives pour la conception et la synthèse de dérivés de la quinoléine avec des implications pharmacologiques améliorées. Nous présentons également quelques exemples d'activités récentes de certains dérivés de la quinoléine.

1.2.1. Dérivés quinoléiniques à activités antipaludiques

Le paludisme est une maladie infectieuse tropicale qui pose de sérieux problèmes de santé publique^{113,114}. Elle est causée principalement par un protozoaire *Plasmodium falciparum*, qui est responsable de la mort de plus de 700 mille personnes chaque année avec un risque de contamination de plus de 40% de la population mondiale.

La dérivatisation de molécules de médicaments avec des espèces organométalliques est une bonne alternative pour moduler leur activité. L'un des composés des plus prometteurs est la « ferroquine » l'analogue ferrocénique de la chloroquine (**II.16**)^{48,115}.

La ferroquine s'est révélée efficace contre les isolats de *P. falciparum* qui sont multi-résistants, comparés à d'autres antipaludiques tels que la chloroquine, la pipéraquline¹¹⁶, dans la structure de ces composés, la chaîne carbonée de la chloroquine est remplacée par le groupe ferrocényle hydrophobe.

Un autre exemple d'un composé organométallique inspiré de la chloroquine est le complexe piano-stool (**II.17**). Ce composé aryle tricarbonyl chrome a montré une bonne activité *in vitro* contre deux souches du parasite, une sensible et une résistante à la chloroquine. L'activité du composé sur la

souche résistante est deux fois celle de la chloroquine. Des études ultérieures sont nécessaires pour déterminer l'origine de cette activité augmentée¹¹⁷.

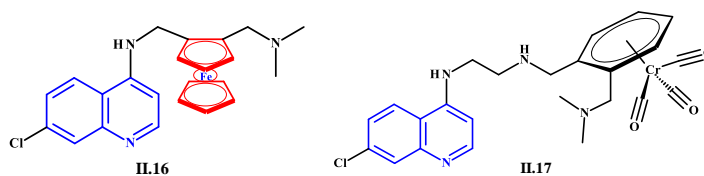


Figure II.5 : Structure des dérivés organométallique de la chloroquine.

Pendant ces dernières années, des progrès réels ont été réalisés dans l'élargissement de la lutte antipaludique et les efforts de prévention, en faisant appel aux composés bis-quinoléines, développés par Raynes et al.¹¹⁸, et qui possèdent une activité antipaludique remarquable contre les parasites sensibles et résistants à la Chloroquine.

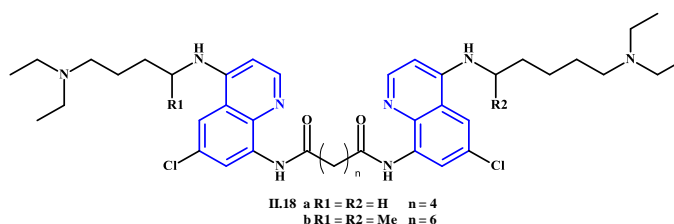


Figure II.6 : Bis-quinoléine à activité antipaludique

Mahajan et coll.¹¹⁹, ont mis au point de nouvelles 7-chloroquinolinylyl thio-urées, qui sont des agents antipaludiques potentiels. Actuellement, les chercheurs explorent comment améliorer et renforcer l'activité antipaludique des composés avec un échafaudage de quinoléine. Il s'agit principalement de dérivés de quinoléine synthétisés et hybridés avec des médicaments disponibles dans le commerce et potentiellement reconnus¹²⁰.

Les chercheurs affirment que l'hybridation entraînera des avantages de rentabilité et minimisera le risque d'interaction médicament-médicament. Lombard et coll. ont rapporté de la quinoléine hybridée avec un médicament à base d'artémisinine et ont fourni le composé **II.21** (figure II.8). Le composé hybride a montré une activité antipaludique, bien que pas autant que la dihydroartémisinine, mais il a montré une excellente activité antiplasmodiale¹²¹.

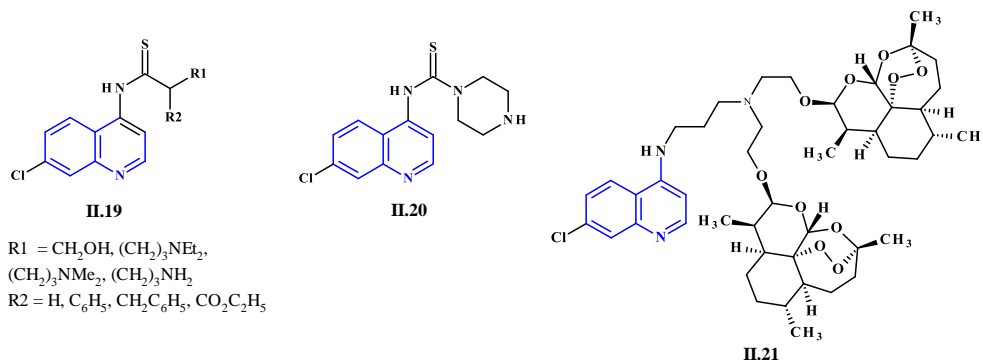


Figure II.7 : Dérivés de la 7-chloroquinolinyl hybridé à activité antipaludique.

I.2.2. Dérivés quinoléiques à activité anticancéreuse

Le cancer se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée des cellules. Cette prolifération anarchique peut affecter la plupart des tissus de l'organisme. Il entraîne jusqu'à 6 millions de morts par an, soit 12% des décès mondiaux.

Les dérivés de la quinoléine fusionnés avec divers hétérocycles ont montré une puissante activité anticancéreuse ciblant différents sites comme la topoisomérase I, la télomérase, la farnasyl transférase, la tyrosine kinase Src, la protéine kinase CK-II, etc.

La Camptothécine est isolée de la plante *Camptotheca acuminata*² qui présente des propriétés antitumorales remarquables par inhibition sélective de la topoisomérase I. Suite à des effets indésirables sévères, son développement a été arrêté en phase II lors des essais cliniques. En raison de leur intérêt pharmacologique, d'autres composés sont obtenus par héli-synthèse à partir de la camptothécine tel que L'irinotécane^{122,123} et le topotécane¹²⁴ (**Fig. II.9**).

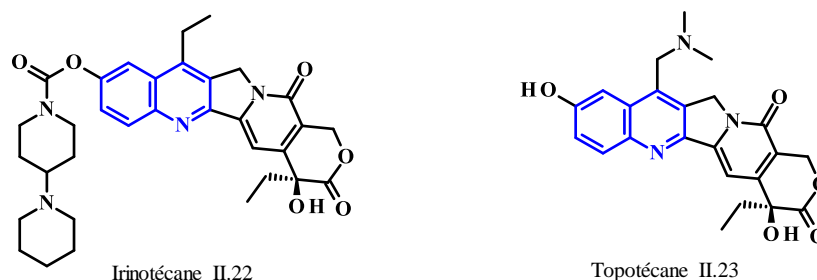


Figure II.8 : Exemples de composés quinoléiques naturels et héli-synthétique.

Les acridines, composés apparentés aux quinoléines, ont fait l'objet de nombreuses études qui ont donné des applications diverses notamment dans le domaine thérapeutique.

L'*Amascrine* par exemple, possède des propriétés anti-tumorales notables, particulièrement vis-à-vis des cellules cancéreuses P-388 et L-12104. Cette molécule agit en inhibant l'activité enzymatique des *topoisomérases* de type II, enzymes impliquées dans le processus de réplication de l'ADN¹²⁵. Suite au succès de l'*Amascrine* (AMSA), d'autres dérivés tel que le *AHMA* (en tests cliniques), dont le cycle aniline est substitué en *méta* par un groupement hydroxyméthyle (**fig. II.10**), est plus stable et moins toxique que l'*Amascrine*¹²⁶.

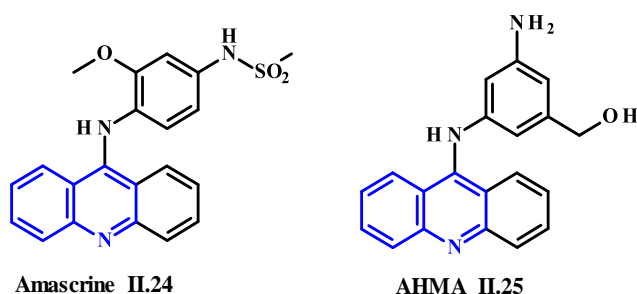


Figure II.9 : Quelques composés hybrides de la quinoléine bioactifs

L'autophagie est régulée à la hausse en réponse au stress métabolique, à un microenvironnement tumoral hypoxique et au stress thérapeutique dans divers cancers et intervient dans la progression tumorale et la résistance au traitement du cancer. Ici, nous avons identifié un dérivé de l'alcaloïde quinquina contenant de l'urée (**II.26**), qui présentait une cytotoxicité potentielle et inhibait l'autophagie dans les cellules du carcinome hépatocellulaire (CHC)¹²⁷. Pour améliorer sa solubilité et son efficacité, ils ont encapsulé **II.26** dans des supports de médicaments à l'échelle nanométrique. L'administration systémique de **II.26** à l'échelle nanométrique a considérablement supprimé la croissance tumorale primaire et empêché les métastases à distance tout en maintenant un profil de sécurité souhaitable¹²⁷. Nos résultats démontrent que **II.26** combine la modulation de l'autophagie et l'induction de l'apoptose dans une seule molécule, ce qui en fait une option thérapeutique prometteuse pour le CHC.

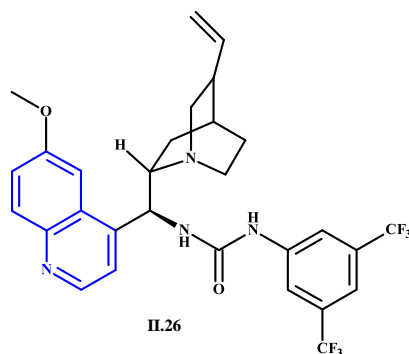


Figure II.10 : dérivé quinoléique contenant de l'urée à activité anticancéreuse

I.2.3. Dérivés quinoléiques à activités antibactériennes

L'augmentation spectaculaire de la prévalence des infections microbiennes multirésistantes au cours des dernières décennies est devenue un grave problème de santé publique.

La recherche de nouveaux agents antimicrobiens restera donc toujours une tâche importante et stimulante pour les chimistes médicinaux.

La famille de quinolone¹⁰⁴ forme une large classe de composés quinoléiques de synthèse dont quelques dérivés ont prouvé des activités thérapeutiques variées^{100,128}. L'acide nalidixique (commercialisé sous le nom de *Negram*) est considéré comme le pionnier historique des quinolones, il agit en tant qu'antiseptique, désinfectant et antibiotique, et a été découvert en 1962. En 1985, l'insertion de l'atome de fluor a permis d'augmenter fortement la diffusion cellulaire des quinolones, ce fut la naissance des fluoroquinolones qui sont de puissants antibiotiques capables de lutter contre une grande variété de germes chez l'homme et l'animal tels que les salmonelles, les colibacilles et autres streptocoques¹²⁹, la *norfloxacin* en est un exemple.

Les fluoroquinolones substituées de deuxième, troisième et quatrième génération, possèdent un spectre d'activité plus large que les quinolones de première génération¹³⁰. Ces antibiotiques de structure acide quinolone-3-carboxylique ont été développés pour les infections bactériennes à Gram positif, et à Gram négatif, pour le traitement des maladies des voies urinaires, et respiratoires, et de la peau chez les animaux de compagnie et le bétail (**Fig. II.13**)^{131,132}.

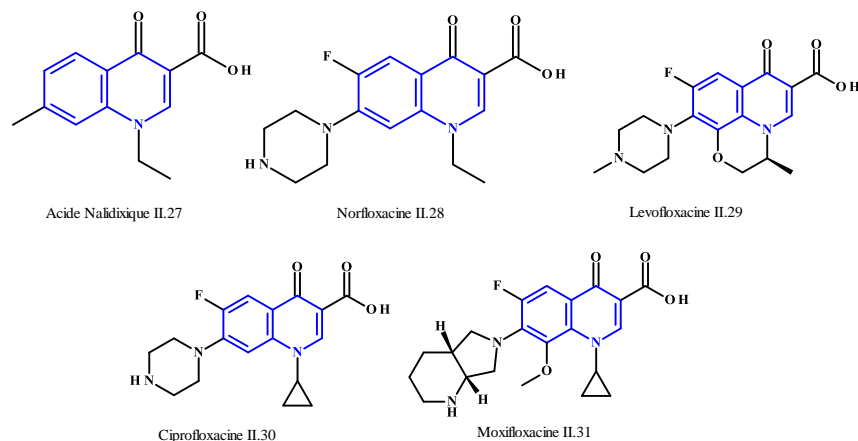


Figure II.11 : Structure de dérivés de la quinoléine antibactérienne

I.2.4. Dérivés quinoléiques antifongique

Les composés à activité antifongique 6-perfluoropropanyl quinoléine ont été synthétisés et rapportés par Fang et *coll.* (**schéma II.1**)¹²². Les dérivés de la quinoléine synthétisés ont présenté une excellente activité antifongique contre *Pyricularia oryzae*.

Le fongicide Tébufloquine a été choisi comme composé principal, le groupe *t*-Butyl a été remplacé par un groupe perfluoropropanyle et l'atome de fluor a été remplacé par le groupe méthyle. Ensuite, le groupe éther a été remplacé par un carbonate d'ester. Notre stratégie originale est décrite dans le schéma. De manière surprenante, les composés conçus ont présenté une excellente activité que le fongicide Tébufloquine contre *P. oryzae*¹²².

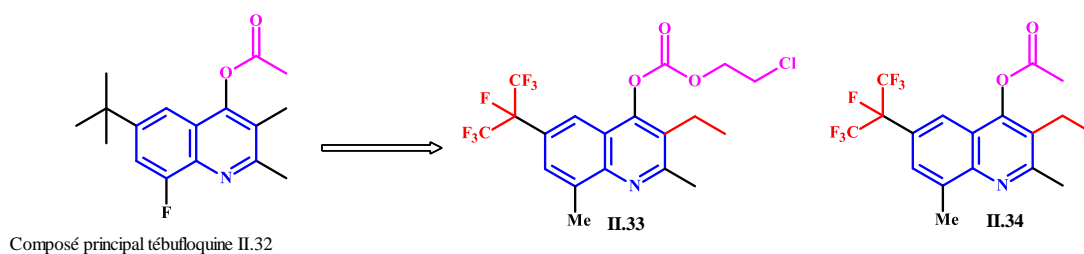


Schéma II.1 : Stratégie de conception des principaux composés dérivés quinoléiques à activité antifongique.

El Shehry et ses collègues ont synthétisé et rapporté un hybride pyrazole-quinoléine à activité antifongique (**Fig. II.14**)¹³³. Le composé synthétisé a présenté une bonne activité antifongique contre les espèces fongiques cibles.

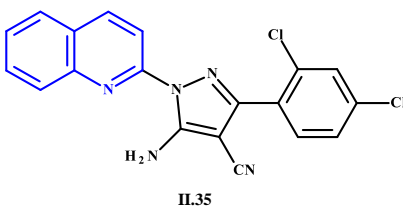


Figure II.12 : Structure chimiques hybride de dérivés quinoléiques à activité antifongique.

I.2.5. Dérivés quinoléiques à activité antituberculeux

Une nouvelle classe de composés chimiques, dont Tibotec Medicinal Compound 207 (TMC207), a été identifiée pour ses propriétés antimycobactériennes.¹³⁴ Ces composés ont suscité un grand intérêt dans le domaine de la lutte contre la tuberculose.

La bédaquiline **II.36**, également connue sous le nom de TMC207, est un médicament approuvé par l'US Food and Drug Administration pour le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante.¹³⁵ Il présente une activité antimycobactérienne spécifique en inhibant l'enzyme ATP synthase mycobactérienne, qui est essentielle à la synthèse de l'ATP. En se liant à la sous-unité c de cette enzyme, la bédaquiline entraîne l'inhibition de la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), qui est la source d'énergie pour la bactérie, entraînant finalement sa mort.¹³⁶ La bédaquiline est considérée comme un agent antituberculeux puissant et possède un nouveau mode d'action. Elle a récemment été approuvée pour le traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MR).¹³⁷

Une autre découverte intéressante est celle des indéno[1,2-c]quinoléines, une classe de composés ayant une conformation particulière. Des dérivés de ces indéno[1,2-c]quinoléines **II.37** et **II.38** ont été synthétisés et présentés comme des agents antituberculeux puissants, ainsi que des agents anti-inflammatoires efficaces avec une faible cytotoxicité.¹³⁸

Ces découvertes ouvrent de nouvelles perspectives dans la lutte contre la tuberculose, en offrant des options de traitement potentiellement plus efficaces et moins toxiques.

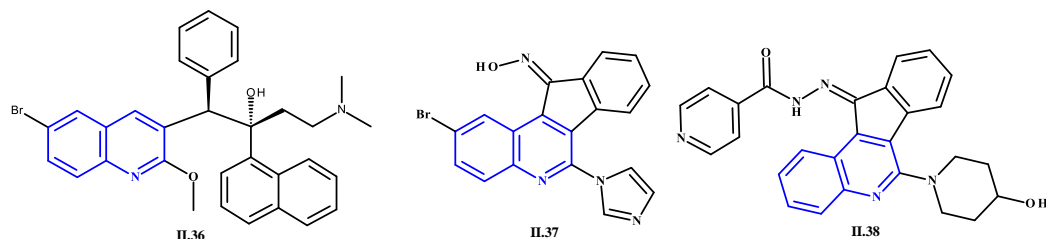


Figure II.13 : Structure des composés antituberculeux

I.2.6. Autres propriétés biologiques des dérivés quinoléiques

Il est à noter que la réaction « multicomposants » décrites par Povarov et catalysées par BiCl_3 a conduit à la synthèse efficace de la tétrahydroquinoléine avec une capacité antiradicalaire importante. L'acétamide (**Fig. II.17**) était 2,2 fois plus puissant que la vitamine E, l'antioxydant de référence¹³⁹. De manière similaire, un processus de Povarov catalysé par $\text{Ce}(\text{Otf})_3$, a conduit à un dérivé de la quinoléine liée à un groupe ferrocényle et accolée à un motif pyranone, constituant un agent de piégeage de radicaux, inhibant l'oxydation de l'ADN¹⁴⁰.

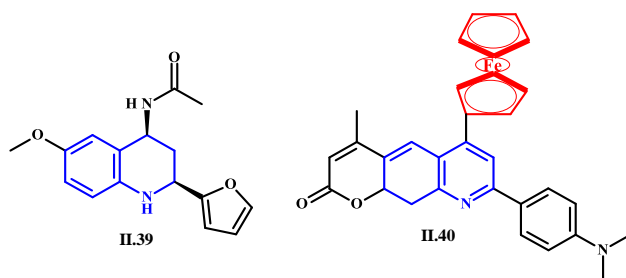


Figure II.14 : Molécules à propriété antiradicalaire et antioxydant

Une approche pour lutter contre les infections virales, en particulier le VIH/sida, consiste à utiliser des dérivés capables d'inhiber sélectivement certains défauts d'épissage.

Le composé de formule **II.41** peut être utilisé pour traiter ou prévenir les infections virales ou rétrovirales, ainsi que les infections liées au VIH, telles que le sida ou le VIH. Des études ont démontré que ce composé a la capacité de réduire la charge virale du VIH-1 chez les mammifères infectés par le VIH, tout en maintenant ou rétablissant un niveau élevé de numération de CD4^+ chez ces mammifères¹⁴¹.

Le Saquinavir **II.42** est un inhibiteur de la protéase antirétrovirale qui est utilisé dans le traitement et la prévention de l'infection par le VIH et du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Le saquinavir appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéase. Il agit en réduisant la quantité de VIH présente dans le sang. Bien qu'il ne puisse guérir le VIH, il peut réduire les risques de développer des complications graves liées au VIH, telles que des infections sévères ou le cancer.

Des essais préliminaires *in vitro* ont montré que certains dérivés de la quinoléine synthétisés présentaient des activités antidiabétiques. De plus, le composé **II.43** est considéré comme un inhibiteur de l'enzyme Acétyl-CoA carboxylase.¹⁴²

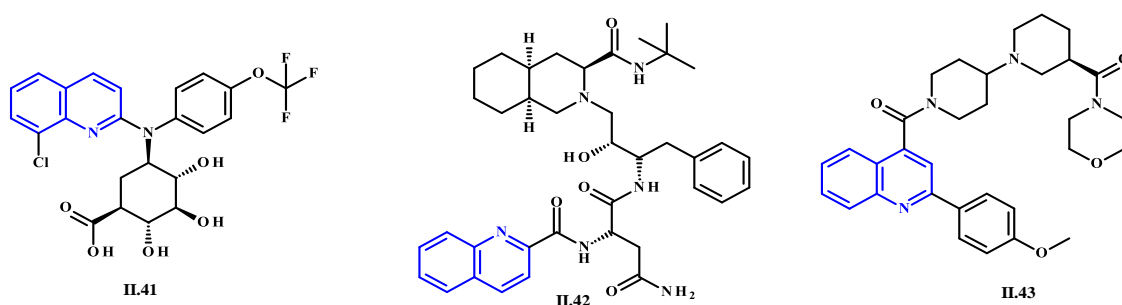


Figure II.15 : Structure chimique des composés anti-VIH et antidiabétique

I.3. Propriétés chimiques de la quinoléine

La quinoléine est un segment essentiel des composés naturels et synthétiques. En particulier, le système de noyau pyranoquinoléine a gagné une attention considérable car il s'agit d'une structure centrale, constituant le squelette de base d'un certain nombre d'alcaloïdes¹⁴³. En général, la quinoline est présente dans les produits naturels pharmacologiques actifs et dans les produits synthétiques. Ce composé est principalement utilisé comme modèle central pour la synthèse de divers médicaments. La quinoléine est une base tertiaire faible et peut former des sels avec des acides. Elle présente des réactions similaires à la pyridine et au benzène et peut également participer à des réactions de substitution électrophilique et nucléophile. Il n'est pas toxique pour l'homme¹⁴⁴. Pour regarder la répartition des électrons dans un hétérocycle aromatique, on peut regarder la réactivité en dessinant des formes mésomères.

I.3.1. Caractère aromatique de la quinoléine

La quinoléine est un composé bicyclique hétéro-aromatique qui dérive du naphthalène par l'échange d'un groupe méthyle par un atome d'azote (énergie de résonance de quinoléine : $222 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)¹⁴⁵. Cet échange, s'il conserve les propriétés aromatiques, conduit à une dissymétrie sur le plan électronique qui s'exprime dans les différentes formes limites (schéma I.2). Celles qui affectent l'aromaticité du cycle « benzénique » (E pour la quinoléine) sont minoritaires.

L'azote est presque toujours porteur d'une charge négative (formes limites C, D, et E) : les carbones du cycle pyridinique ont des densités électroniques plus faibles que celles des carbones du cycle benzénique accolé. Toutefois, elles sont supérieures à celles des carbones de la pyridine.

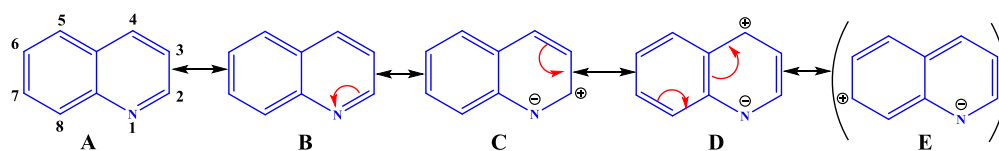


Schéma II.2 : Les formes limites de la quinoléine

On peut donc en déduire que les réactions avec des réactifs électrophiles seront plutôt orientées vers les carbones « benzéniques » (et plus particulièrement en positions 5 et 8) mais la protonation de l'azote, diminue leur vitesse. Toutefois, elles se feront plus rapidement qu'avec la pyridine, mais moins vite qu'avec le benzène. La bromation et la nitration en position 3 sur le cycle pyridinique ne sont pas des réactions de substitutions électrophiles aromatiques, mais des réactions d'additions-éliminations. Les réactions des réactifs nucléophiles sont orientées vers les carbones en α (position 2) et γ (position 4) de l'azote du cycle « pyridinique » pour la quinoléine.

I.3.2. Caractère aromatique des sels de quinoléinium

En outre il existe un autre effet très intéressant à comprendre dans la réactivité des quinoléines : le quinoléinium. Les formes limites des sels de quinoléinium (schéma II.3). La présence de charges positives sur l'azote ou l'oxygène affecte les densités électroniques de tous les carbones. Ainsi, en RMN ^1H , les déplacements chimiques ont tous des valeurs plus élevées que celles observées pour les protons correspondants de la quinoléine. Elles sont variables selon la nature du sel et le groupe lié à l'azote¹⁴⁵. Les positions 2 et 4 ont des densités électroniques particulièrement faibles, ce qui

rend les attaques des réactifs nucléophiles, plus faciles, comparées à celles effectuées sur la quinoléine.

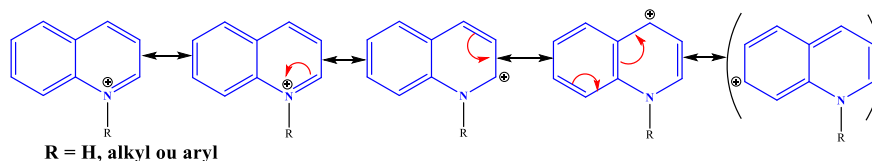


Schéma II.3 : Les formes limites des sels de quinoléinium

Les réactions de la quinoléine sont en rapport direct avec celles qui caractérisent les structures de base qui les constituent, benzène et pyridine. Ainsi, les réactions qui se font facilement avec le benzène, et avec difficultés avec la pyridine, seront orientées vers le cycle benzénique, et *vice versa*.

I.4. Méthodes de synthèse des quinoléines

La littérature rapporte un certain nombre de travaux relatifs à la synthèse des quinoléines^{146,147}. Jusqu'à présent, les chercheurs ont exploré de nombreux protocoles de synthèse pour construire et fonctionnaliser l'échafaudage de quinoline. En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de cet hétérocycle, un certain nombre de stratégies de synthèse de ces dérivés ont été mises au point depuis longtemps. Elles mettent en jeu des réactions de condensation d'amines aromatiques, avec des dérivés carbonylés, suivis d'une cyclisation intramoléculaire, permettant de préparer un certain nombre de quinoléines différemment substituées^{111,112,146,148,149}.

Il existe plusieurs voies de synthèse classiques disponibles pour la synthèse du motif quinoléine. Les voies synthétiques qui sont largement utilisées comprennent la réaction de Combes¹⁵⁰, de Skraup¹⁵¹, de Conrad-Limpach¹⁵², de Povarov¹⁵³, de Doebner, de Doebner-Miller¹⁵⁴, de Gould-Jacobs¹⁵⁵ et la réaction de Riehm¹⁵⁶, qui utilisent principalement l'aniline comme précurseur de synthèse de ce type de composé hétérocyclique (**Schéma. II.4**).

Pour la construction et la fonctionnalisation de ce noble composé et de ses dérivés, un nombre énorme de techniques de synthèse ont été rapportées, parmi lesquelles des méthodes conventionnelles ou classiques, des méthodes catalysées sans métal de transition, des réactions d'irradiation par ultrasons et des processus chimiques plus écologiques ont été bien explorés. Des

processus chimiques plus verts pour la synthèse de la quinoléine et ses analogues seront discutés brièvement.

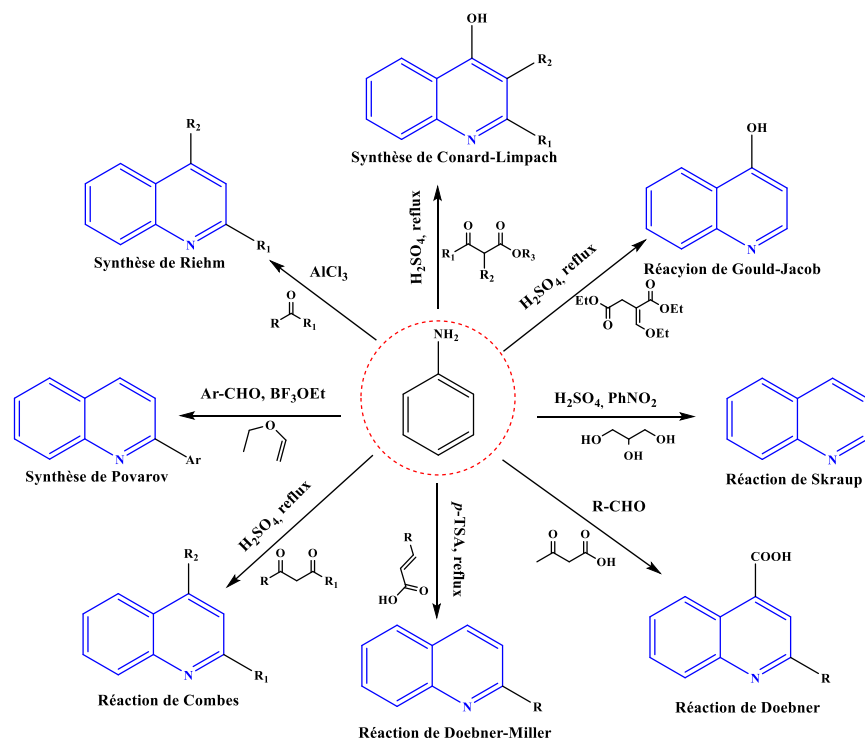


Schéma II.4 : Voie de synthèse classique de la quinoléine

I.4.1. Synthèse de la quinoléine de Conrad-Limpach

Une nouvelle méthode de synthèse des dérivés de la quinoléine a été décrite par Conrad et *coll.*¹⁵² en utilisant un β -cétoester comme agent de cyclisation. Selon les conditions de la réaction, les produits formés sont différents. Ainsi, à 250°C, le *p*-arylaminoacrylate est formé qui subit une cyclisation intramoléculaire pour conduire aux 4-quinolones. À une température supérieure à 100 °C et en présence d'un acide fort, il y a formation d'un β -cétoanilide qui se cyclise pour donner une 2-quinolone.

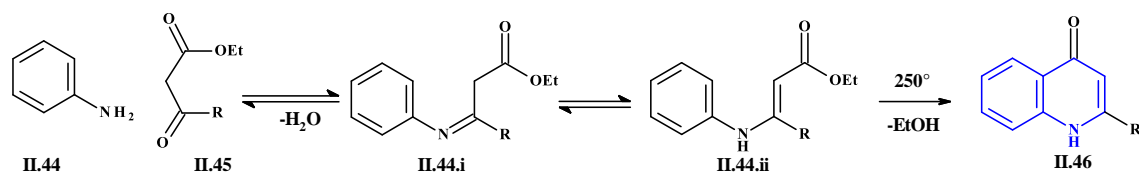


Schéma II.5 : Synthèse de Conrad-Limpach-Knorr

Ils ont fait une proposition de mécanisme de formation des deux dérivés de la quinoléine, selon la réaction de Conrad–Limpach. (Schéma : II.6)

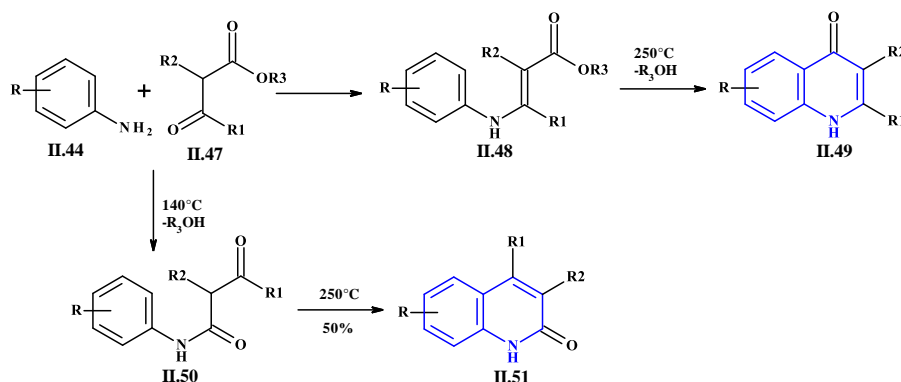


Schéma II.6 : Mécanisme de Conrad-Limpach

I.4.2. Synthèse de quinoléine de Gould-Jacob

Divers échafaudages de quinoline avec substituants au carbone-4 peuvent être préparés par des réactions en cascade connues sous le nom de réaction de cyclisation Gould-Jacob¹⁵⁵. Dans cette procédure 4-hydroxyquinoline est préparé à partir de l'aniline et l'éthoxyméthylmalonate diéther impliquant une série de réactions pour fournir la quinoléine (Schéma II.7). Ce protocole aide à la préparation de divers médicaments disponibles dans le commerce basé sur un échafaudage de quinoline comme squelette de base.

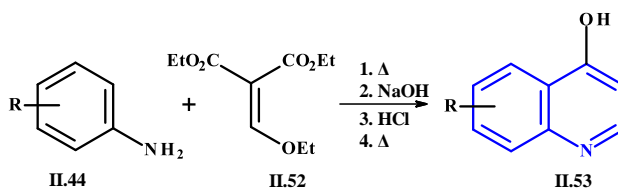


Schéma II.7 : Schéma général de la synthèse de quinoline Gould-Jacobs.

I.4.3 Synthèse de quinoléine de Friedländer

Dans cette procédure, une *ortho*-substitution de l'aniline et de l'aldéhyde ou de la cétone avec un groupe réactif de α -méthylène par condensation suivie d'une réaction de cyclo-déshydratation donne le composé (schéma II.8). Dans cette procédure de réaction, la régiosélectivité est un problème difficile lorsque des cétones asymétriques sont utilisées¹⁵⁷. La réaction est bien catalysée à l'aide d'une base ou d'un acide, tel qu'un acide de Bronsted ou un acide de Lewis, et les liquides

ioniques peuvent également bien activer la réaction. En outre, il peut se dérouler sans catalyseur en chauffant le mélange. Le mérite de cette procédure de réaction est la portée des substrats de divers groupes fonctionnels qui sont bien tolérés à la fois sur l'arylamine et la cétone.

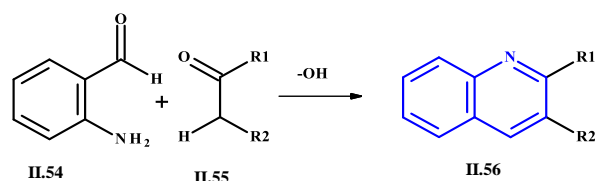


Schéma II.8 : Schéma général de réaction de la synthèse de la quinoléine friedländer.

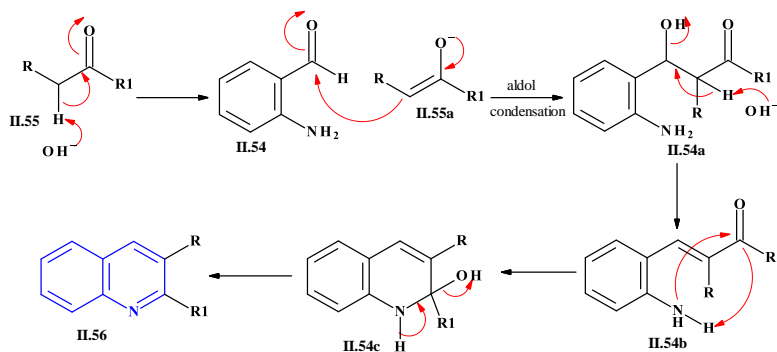


Schéma II.9 : Mécanisme des réactions de Friedländer.

I.4.4. Synthèse de quinoléine de Pfitzinger

La réaction de Pfitzinger, également connue sous le nom de réaction de Pfitzinger-Borsche, offre une voie de synthèse facile et adaptée aux acides quinoléine-4-carboxyliques. Cette réaction est particulièrement intéressante en raison de l'acide quinoléine-4-carboxylique et de ses analogues qui présentent une grande variété de propriétés médicinales¹⁵⁸. L'acide quinoléique sert également d'intermédiaire clé pour la synthèse de médicaments.

De façon similaire, des travaux décrits dans la littérature¹⁵⁸, rapportent la synthèse des quinoléines, mettant en jeu l'isatine et divers composés carbonylés, présentant un groupe méthylène en α , en présence d'une base (schéma II.10).

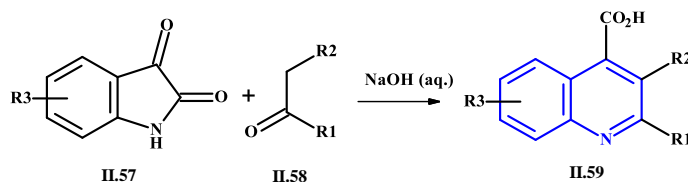
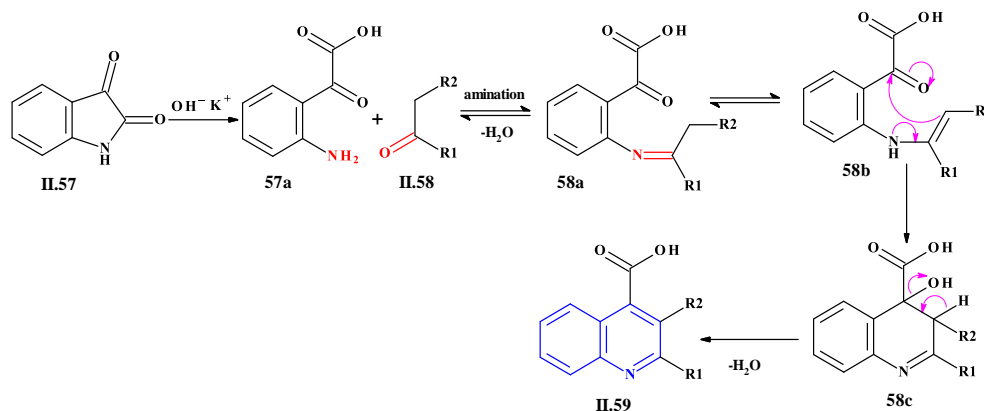


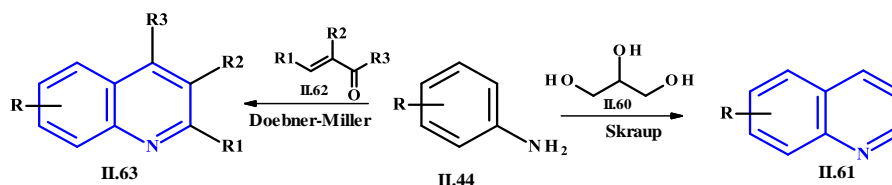
Schéma II.10 : Synthèse des dérivés de la quinoléine de Pfitzinger à partir de l'isatine

Un mécanisme plausible, illustré dans le schéma, a été proposé pour expliquer la formation des dérivés de la quinoléine, à partir de l'isatine.

**Schéma II.11 : Mécanisme de formation des dérivés de la quinoléine à partir de l'isatine****I.4.5. Synthèse de quinoléine Skraup/Doebner-von Miller**

Une méthode de synthèse très efficace, a été développée par Skraup et coll.¹⁵¹. Ainsi, ils ont synthétisé la quinoléine par l'intermédiaire de l'aniline et de la glycérine en présence d'un acide fort et d'un oxydant sous le reflux. Ici, un intermédiaire de crotonaldéhyde est généré in situ à partir du glycérol. Par la suite, l'aniline est ajoutée à la réaction sous chauffage pour fournir la quinoline. (Schéma II.12)

Doebner et coll.¹⁵⁴ ont décrit la synthèse des quinoléines substituées en position 2 et 3, par action des aldéhydes ou cétones α, β -insaturés sur l'aniline et ses dérivés.

**Schéma II.12 : Schéma général de synthèse de quinoline de Skraup/Doebner-Von Miller.**

Les inconvénients fondamentaux des synthèses de Skraup et Doebner-Von Miller sont que les deux s'avèrent être violemment exothermiques pendant la progression de la réaction, et la variété des oxydants et le milieu hautement acide requis rendent l'isolement du produit désiré fastidieux. La

regiosélectivité est également une préoccupation lorsque des anilines méta ou 3,4-disubstitués sont employées¹⁵⁹. La 2-méthylquinoléine et ses dérivés ont montré des activités biologiques substantielles.

Cependant, il existe différentes techniques pour la synthèse de la 2-méthylquinoléine, et celle de Doebner-von Miller est la meilleure. Yalgin et ses coll. Rapportent la synthèse de la méthylquinoléine à l'aide d'un protocole de réaction Doebner-von Miller modifié en présence d'un acide fort dans un réacteur à débit avec de l'aniline et de l'acroléine¹⁶⁰. Le dérivé 2-méthylquinoléine est synthétisé à l'aide d'un écoulement continu dans l'eau par la procédure de réaction Doebner-Miller. Cette méthode est une voie rapide et verte pour la synthèse des dérivés de la quinoléine pour fournir d'excellents rendements.

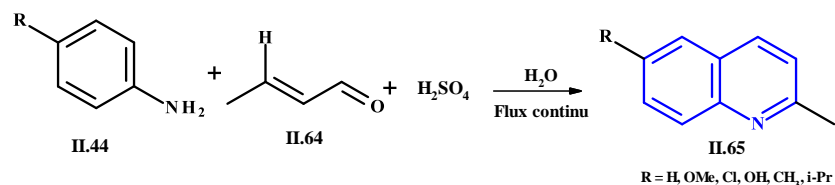


Schéma II.13 : Schéma général de synthèse de quinoléine Doebner-von Miller.

I.4.6. Synthèse de quinoléine de Combes

Les travaux de Combes et ses collègues sur la synthèse de dérivés de quinoléine font partie des premiers travaux décrits dans la littérature^{150,161}. Ils ont réalisé la synthèse de β -aminoénone par condensation des β -dicétones ou des aldéhydes β -cétoniques sur des arylamines par chauffage à 100°C en présence d'acide.

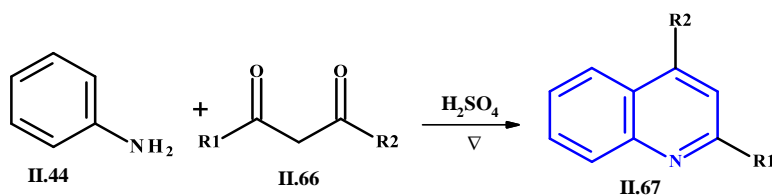


Schéma II.14 : Schéma général de synthèse de quinoléine de Combes.

Mécanisme réactionnel

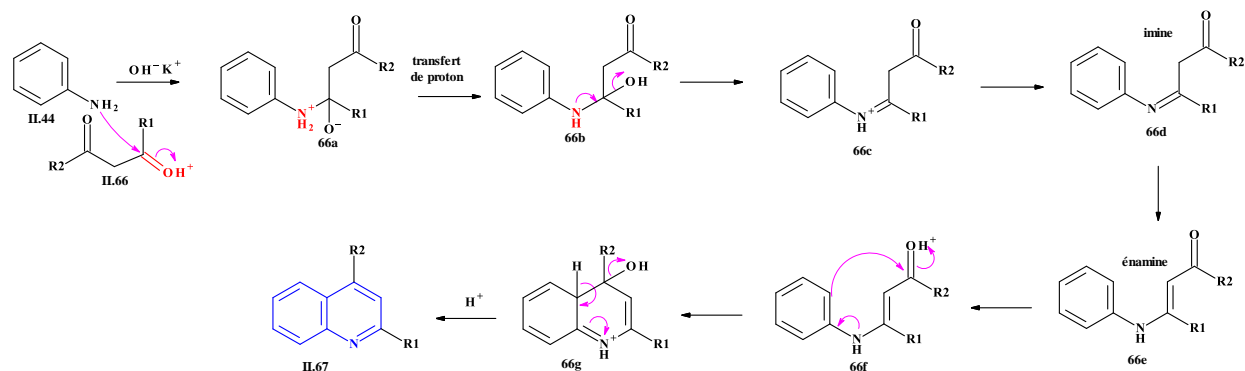


Schéma II.15 : Mécanisme de réaction de la quinoléine de Combes

I.4.7. Synthèse de quinoléine de Povarov

L'une des méthodes les plus puissantes donnant accès aux dérivés de la tétrahydroquinoléine est la réaction de Povarov (schéma II.16)¹⁶². Cette réaction peut être considérée comme une réaction inverse d'hétéro-Diels-Alder à demande électronique entre une N-arylaldimine (sous forme de diène) et une oléfine riche en électrons (en général un énoléther, comme diénophile)¹⁶³.

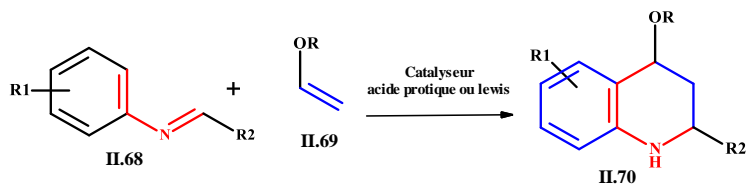


Schéma II.16 : Synthèse de quinoléine de Povarov

L'une des principales limites de la réaction de Povarov est la difficulté d'accéder aux réactifs d'éther énole de départ fonctionnalisés. En particulier, la réaction de Povarov réalisée avec des éthers d'énoles exo-cycliques n'avait pas été rapportée. Pour contourner ces limitations, nous avons récemment développé une réaction en cascade multi-catalytique et multi-composant "one pot" qui permet la synthèse de dérivés de spiro-quinoléine à partir de dérivés d'alkynol, d'aldéhydes et d'amines aromatiques par l'effet coopératif de deux catalyseurs : un complexe de platine et un acide de Brønsted (schéma II.15)^{164,165}. Fait intéressant, dans cette réaction, les deux réactifs nécessaires à la réaction de Povarov, l'éther énole et l'imine, sont formés catalytiquement in situ.

De plus, cette réaction peut être formellement considérée comme la première réaction de Povarov réalisée avec des éthers énoliques exo-cycliques.

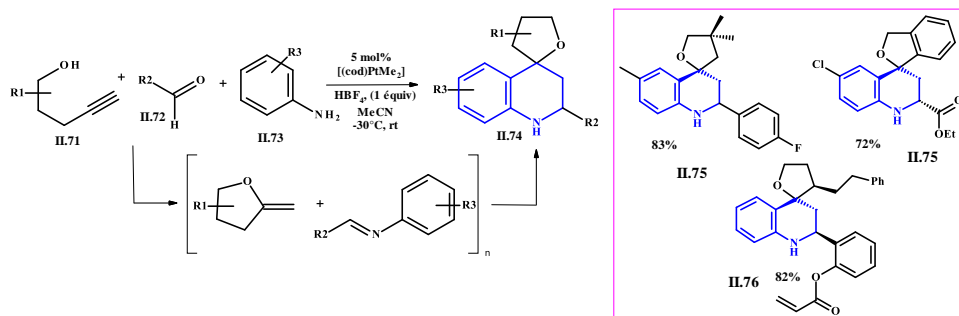


Schéma II.17 : Réaction de Povarov modifiée

I.5. Synthèse de quinoléine par l'intermédiaire de nouvelles routes synthétiques

I.5.1. À partir de 2-Aminobenzaldehydes et acétates allyliques

Y. Hamada et *coll.* ont signalé une méthode intéressante pour la synthèse de 2,3-dihydroquinolin-4-one substitués à l'aide d'un processus de cascade multicatalytique à pot unique : amination allylique Pd-catalysée/réaction Stetter catalysée au sel de thiazolium (schéma II.16)¹⁶⁶. Bien que ce processus ait été effectué avec trois acétates allyliques différents, la réaction lorsqu'elle est effectuée à la suite d'une procédure d'un pot semble se limiter à l'utilisation de 2-aminobenzaldehydes non substitués.

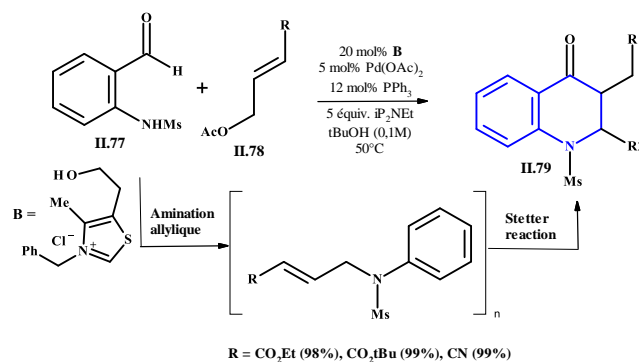


Schéma II.18 : Réaction en cascade Stetter catalysée par le sel de thiazolium.

I.5.2. A partir d'Amines et Alcynes

C. M. Che et *coll.* ont mis au point une méthode efficace pour préparer les quinolines par réaction d'anilines portant un groupe *o*-alkylcarbonyl ou *o*-arylcarbonyl avec alcynes en présence d'un catalyseur d'or (I) sous irradiation micro-ondes (schéma II.19)¹⁶⁷. La formation du dérivé de quinoline s'explique par une réaction en cascade initiée par une réaction d'hydroamination catalysée d'or suivie d'une condensation intramoléculaire.

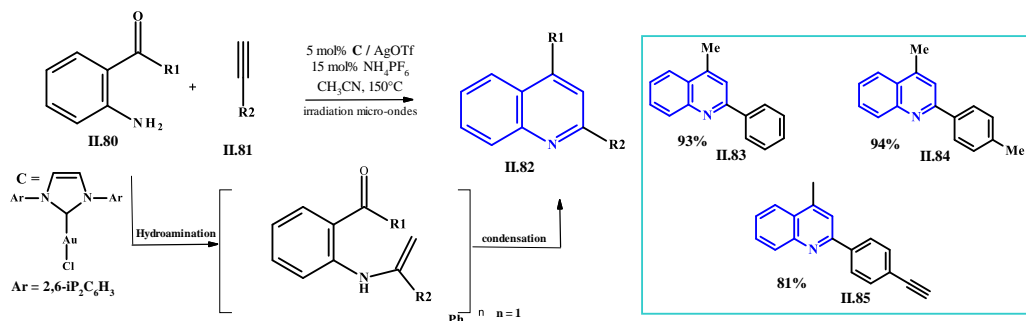


Schéma II.19 : Synthèse des quinoléines par une réaction en cascade

I.5.3. Protocoles médiés par les métaux de transition

La quinoléine 2-substituée est préparée à partir de l'alcool 2-aminobenzyle et d'un alcyne/cétone ou de l'alcool 2-aminophényléthyle et d'un aldéhyde à l'aide d'un catalyseur AgOTf ¹⁶⁸. Des quinoléines ancrées hétérocycliques importantes sur le plan synthétique, telles que le furane, le pyrrole et le thiophène, peuvent être synthétisées via une procédure facile et économique à l'aide d'un catalyseur au triflate d'argent dans le toluène avec des précurseurs et des additifs disponibles dans le commerce, comme l'ont rapporté Xu et *coll.* (schéma II.20). Par la suite, la synthèse en une étape de la quinoléine catalysée par le triflate d'argent avec un large éventail de substrats a été rapportée par Xu et *coll.*¹⁶⁹.

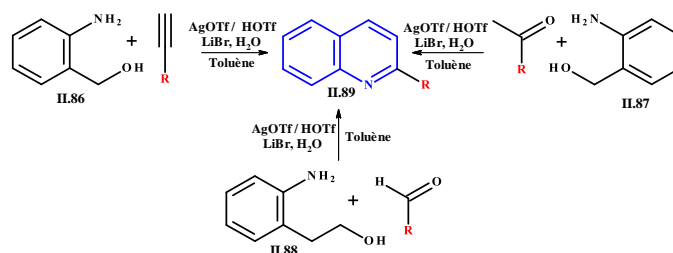


Schéma II.20 : Schéma général de synthèse de quinoléine.

I.5.4. Cyclisation électrophilique

Xi et *coll.*¹⁷⁰ ont rapporté une cyclisation électrophile médiée par alkyl-triflate des arylisothiocyanates et des alcynes (schéma II.21). La réaction a été présumée se dérouler à travers un ion carbénium formé par un alkyl-triflate, auquel l'alkyne est ajouté de manière régiosélective. L'intermédiaire cyclise, avec le triflate aidant à la déprotonation et à l'aromatisation nécessaires. De cette façon, ils ont pu obtenir diverses 2-thioquinoléines avec un excellent rendement.

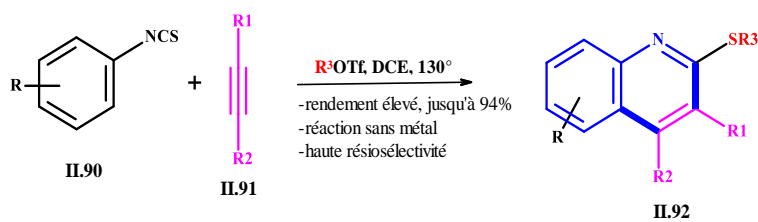


Schéma II.21 : Réaction médiée par un triflate d'alkyle d'arylisothiocyanates et d'alcynes pour obtenir des quinoléines

I.5.4.1. Proposition de mécanisme de synthèse du composé II.92

La transformation a consisté en une réaction en cascade de l'arylisothiocyanate avec l'alkyltriflate pour former l'ion carbénium alkylthiosubstitué, qui a suivi la réaction avec l'alkyne pour former l'intermédiaire, et l'annulation électrophile subséquente pour donner la quinoléine, comme la représentation schématique indique dans le schéma ci-dessous.

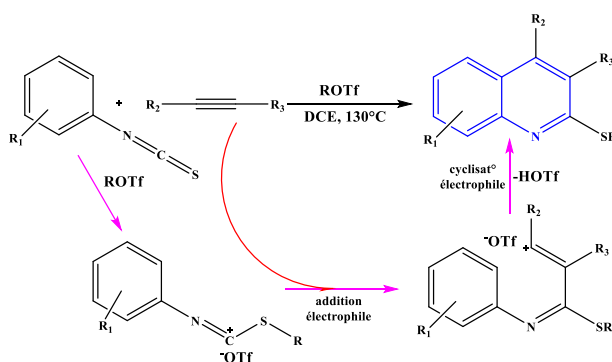


Schéma II.22 : Mécanisme de réaction médié par l'alkyle triflate

Danheiser et ses collègues¹⁷¹ ont élaboré une stratégie de benzannulation/iodocyclisation en deux étapes à l'égard des quinoléines hautement substituées (schéma II.23). Ces méthodes sont généralement efficaces pour la synthèse de quinolines portant de multiples substituants sur le noyau

hétérocyclique. La synthèse de quinoléines portant un niveau élevé de substitution sur le noyau benzénique reste un formidable défi¹⁷².

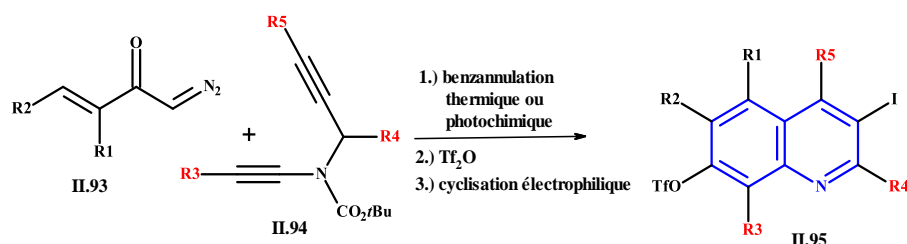


Schéma II.23 : Méthode de synthèse de quinoléine hautement substituée

I.5.4.2 Proposition de mécanisme de synthèse du composé II.95

D'un point de vue opérationnel, la benzannulation à base de vinylcétène décrite dans le schéma ci-dessus implique une seule étape de synthèse, mais d'un point de vue mécanique, elle procède par une « cascade » impliquant jusqu'à quatre transformations péricycliques distinctes. Dans la version originale de la benzannulation, la thermolyse ou l'irradiation d'une cyclobuténone sert d'étape de déclenchement de la cascade, en effectuant une ouverture de cycle électrocyclique réversible à quatre électrons pour produire l'intermédiaire vinylcétène transitoire.

Ce dernier est immédiatement intercepté par le partenaire réactionnel ynamide dans une cycloaddition [2 + 2] régiosélective qui donne une nouvelle cyclobuténone. Dans les conditions de la réaction, cet intermédiaire subit une ouverture de cycle électrocyclique réversible à quatre électrons pour générer le diénylcétène, qui se cyclise rapidement par fermeture de cycle électrocyclique 6- π pour fournir le produit de benzannulation de N-propargyl-aniline souhaité après tautomérisation.

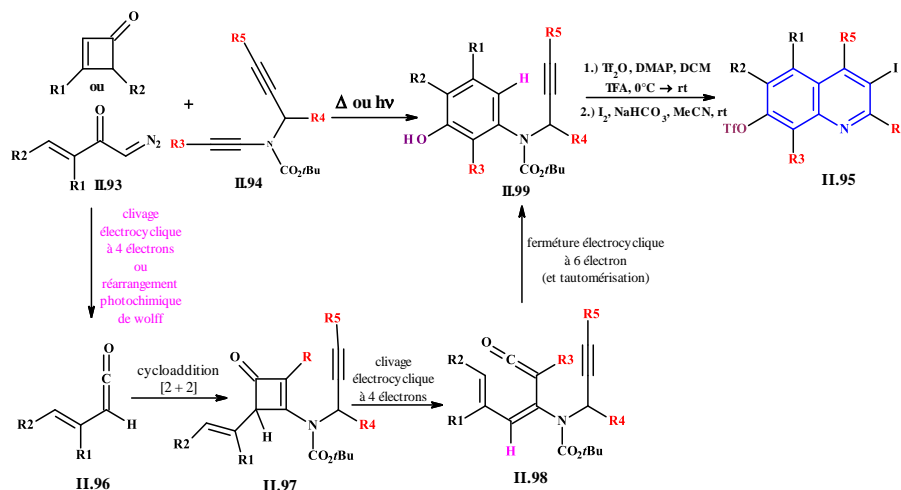


Schéma II.24 : Cyclisation électrophilique photochimique pour former des quinoléines hautement fonctionnalisées.

I.5.5 Cyclisation oxydative

Comme les efforts visant à effectuer des synthèses chimiques de manière respectueuse de l'environnement ont pris de l'ampleur ces dernières années, un intérêt considérable a été donné à l'oxydation aérobie comme méthode d'activation des liaisons. Lei et coll.¹⁷³ ont appliqué cette méthode à la synthèse de la quinoline à l'aide d'amines primaires simples (schéma II.25). Les quinoléines 2-aryl synthétisées sous cette atmosphère d'oxygène, ont été obtenues avec de bon rendement.

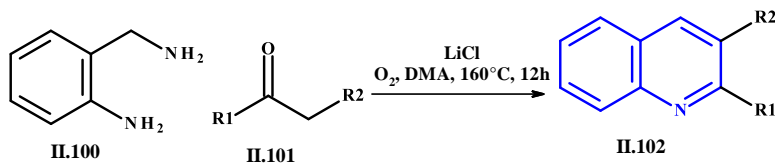


Schéma II.25 : Cyclisation oxydative des diamines aryl avec des composés carbonyles.

Mengyang Shen et coll.¹⁷⁴ présentent une nouvelle synthèse de dérivés de dihydroquinolinone par une réaction en cascade sans précédent de triflates d'*o*-silylaryle avec des pyrazolidinones. D'un point de vue mécanistique, on pense que la formation des produits implique une procédure en cascade comprenant la formation in situ d'aryne et son addition avec la pyrazolidinone, suivie de la coupure de la liaison N-N et de la formation/annulation de la liaison C-C intramoléculaire. Comparé aux méthodes de la littérature pour la synthèse des dihydroquinolinones, ce protocole

présente des avantages tels que des transformations en plusieurs étapes réalisées "one pot", un large éventail de substrats, des conditions de réaction douces et une bonne tolérance de divers groupes fonctionnels. En outre, les produits ainsi obtenus ont démontré une activité antiproliférative significative *in vitro* dans des lignées cellulaires cancéreuses humaines sélectionnées¹⁴⁶.

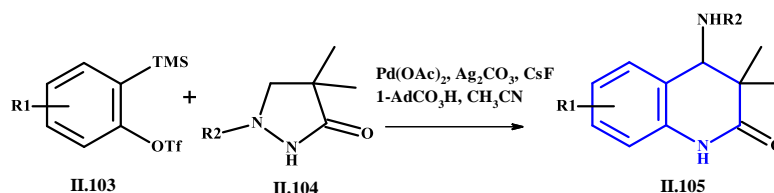


Schéma II.26 : Dérivé de la dihydroquinolinone via la réaction en cascade

I.5.6. Synthèse de la 4,7-dichloroquinoléine

La plupart des travaux récents sur la synthèse de la 4,7-dichloroquinoléine ont été réalisés selon la méthode de Price et Roberts¹⁷⁵, qui implique la condensation d'une *m*-chloroaniline **II.107** avec l'ester éthoxyméthylènemalonique **II.106** pour obtenir la base de Schiff **II.108**. L'intermédiaire **II.108** a été converti en 7-chloro-4(1H)-quinolone-3-carboxylate **II.109** par cyclisation thermique dans de l'éther phénolique (Ph₂O) bouillant. La saponification, la décarboxylation thermique et le traitement avec de l'oxychlorure de phosphore ont fourni la 4,7-dichloroquinoléine **II.112**.

La procédure décrite a été réalisée à grande échelle pour la préparation de grande quantité de 4,7-dichloroquinoléine¹⁷⁶.

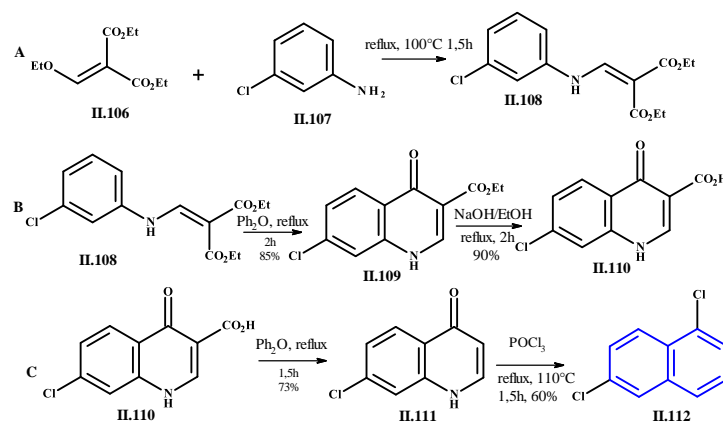


Schéma II.27 : Voie de synthèse 1 de la 4,7-dichloroquinoléine

En 2004, Guy et coll.¹⁷⁷ ont proposé une nouvelle voie de préparation de la 4,7-dichloroquinoléine (schéma 28). Ils ont employé l'acide de Meldrum (2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione)¹⁷⁸ **II.113** plutôt que l'ester éthoxyméthylènemalonique. Le réactif de l'acide de Meldrum présente le net avantage de donner le produit clé **II.112** en trois étapes plutôt qu'en cinq étapes.

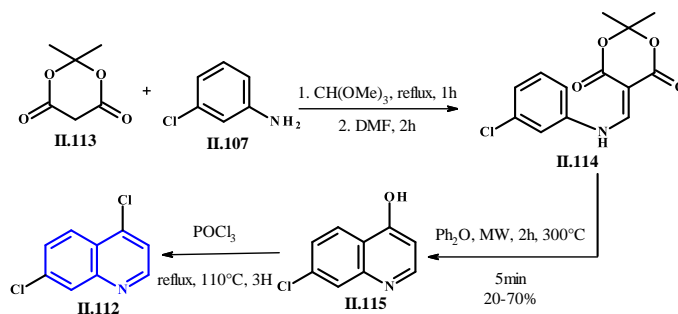


Schéma II.28 : Synthèse de la 4,7-dichloroquinoléine en utilisant le réactif acide de Meldrum

Surrey et Hammer¹⁷⁹ ont rapporté une méthode alternative pour la synthèse de la 4,7-dichloroquinoléine.²¹ Le traitement de l'ester diéthylique de l'acide oxaloacétique **II.116** avec la m-chloroaniline **II.107** en présence d'acide acétique a produit l'énamine correspondante **II.117**. À température élevée (>250 °C), l'énamine a subi une hétérocyclisation pour donner l'ester éthylique de l'acide 7-chloro-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylique **II.118**. L'hydrolyse alcaline de ce dernier et la décarboxylation de l'acide résultant à une température plus élevée ont produit la 7-chloro-4-hydroxyquinoléine **II.115**. Le traitement du composé **II.115** avec de l'oxychlorure de phosphore a donné la 4,7-dichloroquinoléine **II.112**. La procédure s'est accompagnée de la génération d'une petite quantité d'isomère d'acide 5-chloro-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylique, qui a été séparé du produit principal par cristallisation à partir de la pyridine chaude et d'alcool éthylique (schéma 29).

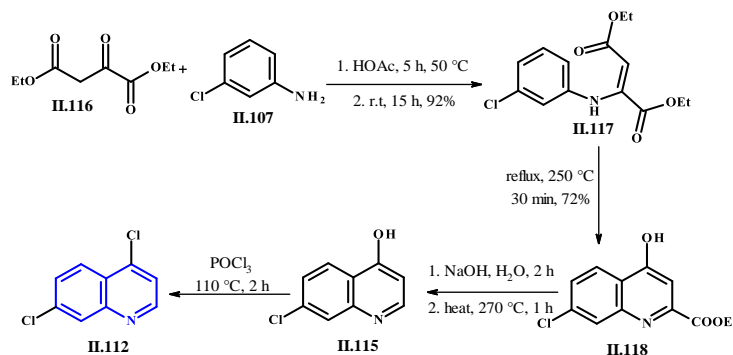


Schéma II. 29 : Synthèse de la 4,7-dichloroquinoléine utilisant l'ester diéthylique

Toutes ces réactions sont généralement effectuées à des températures très élevées (>250 °C) et deux produits régioisomères sur la position 7 et la position 5 des cycles quinoléine sont formés. Ceci est considéré comme un inconvénient important dans ces réactions. De plus, les produits favorisent le substituant en position 7 par rapport à la position 5 ; par conséquent, le rendement de l'isomère 7-substitué est faible et indésirable. Bien que la séparation des isomères soit possible, il s'agit néanmoins d'une opération laborieuse (difficile selon la taille et la nature du substituant) et coûteuse qui réduit encore le rendement final du composé souhaité.

Conclusion

En résumé, de grands progrès ont été réalisés ces dernières années pour atténuer le fardeau mondial du paludisme et réduire les souffrances qui en découlent. L'utilisation généralisée de la thérapie combinée à base d'artémisinine (ACT) a joué un rôle significatif dans le traitement du paludisme. Cependant, la montée de la résistance aux médicaments antipaludiques souligne la nécessité de maintenir la recherche active afin de rester en avance sur ce défi croissant.

Les dérivés de la quinoléine ont apporté une contribution majeure aux progrès de la synthèse organique et aux applications en chimie médicinale. Récemment, des échafaudages hybrides de quinoléine ont été synthétisés en association avec d'autres composés hétérocycliques, en utilisant différentes procédures telles que des réactions catalysées par des métaux de transition, l'irradiation par ultrasons, ou la synthèse multi-composants en "one pot". Des approches, souvent conformes aux principes de la "chimie verte", ont permis de synthétiser divers dérivés de quinoléine efficace.

La recherche et le développement continus de la synthèse, la modification et l'amélioration des activités biologiques et pharmaceutiques des échafaudages de quinoléine demeurent dynamiques. Jusqu'à présent, la quinoléine et ses dérivés ont démontré une polyvalence impressionnante, offrant une large gamme d'applications potentielles dans le traitement de différents types d'infections humaines, allant des infections bactériennes au cancer, en passant par le paludisme et les infections fongiques.

I OBJECTIF DES TRAVAUX DE THESE

I.1 Contexte / problématique :

Le Sénégal, à l'instar des 43 pays d'Afrique Subsaharienne est confronté à un problème de paludisme endémique qui constitue un enjeu majeur en matière de santé publique. Malgré les progrès réalisés, des défis demeurent encore, notamment ceux en rapport avec l'accès universel aux interventions majeures que sont le diagnostic par les tests de diagnostic rapide (TDR) et le traitement par les combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine (ACT) jusqu'au niveau communautaire.

La diversité génétique des parasites de *P. falciparum*, présents dans différentes régions, ainsi que la présence de formes variantes au sein d'un même moustique, constituent l'un des principaux obstacles à la conception d'un vaccin efficace contre le paludisme.^{180,181} De plus, la résistance à la chloroquine et à d'autres antipaludiques représente un défi complexe, résultant de divers facteurs tels que la résistances croisées entre molécules, l'utilisation prophylactiques et thérapeutique des médicaments, et la circulation de médicaments contrefaits.

Face à une potentielle impasse thérapeutique, il est impératif de trouver de nouveaux antipaludiques présentant un meilleur profil de sécurité, soit en monothérapie, soit en association, afin de lutter contre la résistance aux médicaments disponibles.

L'objectif principal est de développer une nouvelle classe de molécules novatrices, offrant une meilleure efficacité dans le traitement du paludisme, tout en minimisant les effets secondaires indésirables. La recherche se concentre sur la conception de molécules purement organiques, nécessaire pour contrôler le paludisme causé par le *P. falciparum* en identifiant de nouvelles voies thérapeutiques.

Notre objectif spécifique est donc la synthèse d'une bibliothèque de dérivés aminoquinoléine et de pipérazine, suivie de l'évaluation des composés dans des essais cellulaires *in vitro*. Les composés quinoléiques et pipérazines sont choisis en raison de leur potentiel en tant qu'inhibiteurs compétitifs des souches *Pf3D7* et *PfW2*, ainsi que de leur présence fréquente dans des produits naturels et médicaments biologiquement actifs. Ces dérivés sont considérés comme d'excellents

précurseurs pour la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques, avec le potentiel de présenter des propriétés biologiques intéressantes pour le traitement du paludisme.

En somme, l'objectif global est de contribuer au développement de nouvelles thérapies antipaludiques plus efficaces et adaptées aux besoins spécifiques de la région d'Afrique.

1.2 le choix de la 4,7-dichloroquinoléine

La 4,7-dichloroquinoléine est un composé hétérocyclique à deux cycles qui est couramment utilisé comme intermédiaire chimique dans la fabrication de médicaments antipaludiques à base d'aminoquinoléine. De plus, de nombreux médicaments et composés possédant des propriétés pharmaceutiques potentielles contiennent la structure de base de la quinoléine. En plus de son rôle dans la production de médicaments antipaludiques déjà existants, la 4,7-dichloroquinoléine continue de susciter un intérêt en tant qu'intermédiaire dans développement de nouveaux candidats médicaments.

La combinaison de l'importance des dérivés quinoléiques, et la résistance aux traitements chimiothérapeutiques a motivé notre projet de recherche. Celui-ci s'articule autour de la Conception, de la Synthèse, de l'Analyse et des Tests biologiques de nouvelles classe de molécules dérivées de la quinoléine. De plus, ce produit est facilement accessible sur le marché, ce qui en fait un choix pertinent pour notre étude.

1.2.1 Réactivité du noyau aromatique

L'atome de chlore situé en position 4 dans le cycle pyridine présente une réactivité nettement supérieure dans les réactions de substitution nucléophile aromatique¹⁸² que l'atome de chlore en position 7 dans le cycle benzénique. Par conséquent, il est possible d'effectuer des substitutions sélectives en remplaçant spécifiquement le chlore en position 4 pour obtenir des dérivés à cette position. La présence d'un atome d'halogène, en l'occurrence le chlore, renforce la réactivité de la quinoléine vis à vis des nucléophiles. Par exemple, en chauffant la 4-chloroquinoléine en présence d'une amine (H_2N-R), on obtiendra un produit de substitution aromatique nucléophile, où le chlore est remplacé par un atome d'azote.

1.2.2 Mécanisme de la réaction de la 4,7-dichloroquinoléine

Le mécanisme de réaction commence avec la 4-chloroquinoléine, où l'analyse la distribution des électrons révèle une différence de réactivité en les positions C2 et C4. En position C2, un atome

d'hydrogène est moins électronégatif que le carbone, tandis qu'en position C4, un atome de Chlore est plus électronégatif que le carbone. La position C4 est donc plus réactive, étant plus électrophile en raison de l'influence électronégative de l'atome de chlore (les halogènes attirent les électrons).¹⁸³

Le MR débute par une attaque nucléophile sur le carbone en position 4, ce qui entraîne la délocalisation des électrons dans le cycle jusqu'à l'atome d'azote adjacent. Cette délocalisation provoque un changement de l'hybridation de l'azote, passant de sp^2 à sp^3 , ce qui augmente le nombre d'électrons dans le cycle tout en préservant son caractère aromatique.

La deuxième étape est la ré-aromatation, où l'azote revient à son état d'hybridation sp^2 . La liaison la plus fragile est celle qui relie le chlore, car il exerce une forte attraction électronégative. Par conséquent, on observe rapidement la rupture de la liaison avec la libération d'un ion chlorure (Cl^-). En fin l'azote est déprotoné en utilisant le Cl^- , conduisant à la forme neutre du produit final.

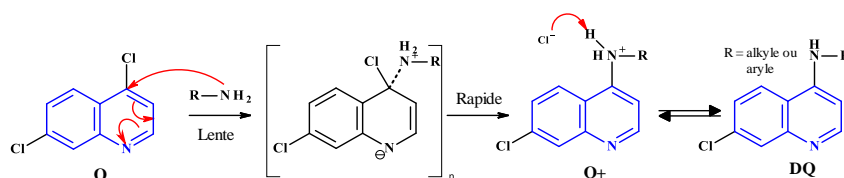


Schéma II.30 : Mécanisme de réaction de la 4-chloroquinoléine

En conséquence, dans notre quête pour identifier un nouvel antipaludéen, notre équipe a conçu, synthétisé et étudié les effets d'une nouvelle classe de dérivés quinoléiques. Au sein de cette nouvelle classe de molécules, nous avons identifié certaines cibles principales.

II.3. Les cibles potentielles

II.3.1. Les cibles dérivées de la 4/8-aminoquinoléine.

Dans cette série à base de 4-aminoquinoléine, avec une grande variété de substituants sur l'azote en position 4 de la quinoléine, nous avons identifié trois cibles, à savoir les cibles **A**, **B** et **C** parmi lesquelles la cible **A** occupe une position centrale. La préparation de ces cibles a été réalisée en utilisant un nombre d'étapes de synthèse limité à deux, qui implique des réactions de substitution nucléophile aromatique de type $SN1$ ainsi que des réactions d'acylations en partant de la 4,7-dichloroquinoléine, l'échafaudage principal.

Par ailleurs, une autre cible importante a été identifiée dans une série de composés basée sur la 8-aminoquinoléine, à savoir la cible **D**, qui présente un potentiel d'application dans le domaine de la santé en tant qu'anti-protazoaire potentiel. La cible peut être obtenue par une synthèse en deux étapes : tout d'abord, une réaction de condensation a été réalisée entre l'aminé 8-quinoléine et des dérivés acylés dans des conditions douces, suivie d'une réaction d'alkylation avec des dérivés benzyliques.

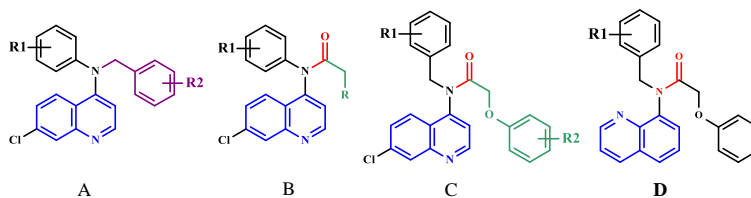


Figure II.16 : Structure des cibles A, B, C et D

Il est à noter qu'il existe peu d'exemples dans la littérature d'hétérocycles azotés fonctionnalisés par trois motifs différents au niveau de l'azote en position 4 et/ou 8 de la quinoléine. Ainsi, nous avons entrepris l'étude de l'influence de ces substituants sur les profils antipaludiques des composés, en les testant contre des souches 3D7 et W2 de *P. falciparum* sensibles et résistantes à la chloroquine. Les détails de synthèse des molécules dérivées de l' amino-4/8-quinoléine ainsi que les résultats obtenus lors des évaluations des tests bioactifs antipaludiques, sont développés dans le chapitre 3 de notre travail.

II.3.2. Les cibles dérivées de la pipérazine.

Au cours de cette thèse, nous avons également élaboré une nouvelle méthodologie *in silico* pour concevoir des molécules potentiellement efficaces dans le traitement du paludisme. Les premières molécules issues de notre analyse *in silico* étaient basées sur des dérivés de pipérazine de formule (**P**). Ces molécules offraient une possibilité de fonctionnaliser soit la partie Ouest, soit la partie Est, soit les deux (fig. II.17). La synthèse de ces nouveaux dérivés, ainsi que les résultats des études biologiques, sont détaillés dans le chapitre 4 de notre travail.

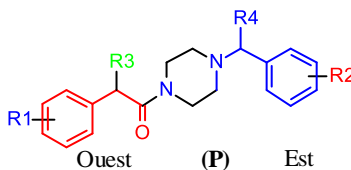


Figure II.17 : Structure générale des dérivés de la pipérazine (**P**)

DEUXIEME PARTIE : RESULTATS & DISCUSSIONS

Chapitre 3

SYNTHÈSE ET CARACTERISATION DES
DÉRIVÉS DE LA QUINOLEINE

SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES DÉRIVÉS DE LA QUINOLEINE

I. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS 4-AMINOQUINOLEINE

I.1. Conception théorique des composés

La chimie thérapeutique apporte une contribution intéressante à la résolution du grave problème de santé public posé par la chimiorésistance de *P. falciparum* aux médicaments antipaludiques. En particulier, les molécules contenant le noyau 7-chloroquinoléine sont des unités biologiquement actives et présentent un large éventail de propriétés pharmacologiques, telles que des propriétés antipaludiques et antituberculeuses¹⁸⁴⁻¹⁸⁷.

Une étude de la littérature sur les 4-aminoquinolines a clairement suggéré que l'activité antipaludique, en particulier l'inhibition de la formation de la β -hématine et l'accumulation du médicament au site cible, réside dans le noyau de la 4-aminoquinoléine¹⁸⁸.

Le contrôle du paludisme à *Plasmodium falciparum* nécessite l'identification de nouvelles molécules candidates agissant sur des nouvelles cibles thérapeutiques. En conséquence, un certain nombre de nouveaux analogues de la 4-aminoquinoléine avec une activité accrue contre la souche résistante à la chloroquine ont été développés en effectuant une modification synthétique de la chaîne latérale de la CQ^{189,190}.

En outre, l'incorporation de fonctionnalités bioactives au niveau de l'azote en position C⁴ de la quinoléine est apparue comme une stratégie prometteuse pour construire des molécules présentant une activité accrue contre *P. falciparum* résistant aux médicaments, ainsi qu'une meilleure stabilité métabolique¹⁴. Cette modification structurale nous a conduit à des amines tertiaires, c'est-à-dire avec trois groupements différents liés autour de l'azote en position 11 de l'aminoquinoléine.

La stratégie de synthèse pour obtenir les molécules cibles a été conçue et synthétisée à partir de la 4,7-dichloroquinoléine (commerciale), qui, par le biais d'une substitution nucléophile aromatique ou aliphatique en position 4, conduirait à l'intermédiaire réactionnel clé avec un groupe 4-amino substitué. Ces composés intermédiaires ont été traités avec divers dérivés benzyliques et/ou de chlorures d'acyles.

Il convient tout de même de rappeler que peu de rapports ont étudié les modifications structurales faites au niveau de l'azote en position 11, en greffant différents substituants alkyles ou aryles. Le challenge dans cette synthèse est de synthétiser des amines tertiaires à partir de l'azote en position

11 de l'aminquinoléine, en vue de faire une étude systématique comparative par rapport aux amines secondaires, avec le motif quinoléine, relatées dans la littérature.

Des tendances importantes et non identifiées auparavant sont déterminées pour l'activité contre les deux cibles et, de manière critique, nous élucidons les caractéristiques de cet échafaudage qui permettent une sélectivité élevée du parasite par rapport à l'hôte. Nous pensons que cette étude cimente davantage le potentiel de cet échafaudage en tant que candidat pour le développement de nouvelles thérapies indispensable pour contrôler le paludisme.

I.2.1. La rétro-synthèse de la molécule cible

La décomposition rationnelle de la molécule cible en synthons nous permet d'identifier les précurseurs nécessaires et d'analyser les différentes voies de synthèse en terme de faisabilité et de complexité. Dans ce contexte, le schéma rétro-synthétique ci-dessous représente notre approche synthétique le plus plausible pour la molécule **3**, qui est le précurseur fondamental de la cible **5**. D'abord, une réaction de substitution aromatique nucléophile des dérivés de l'aniline **2** avec la 4,7-dichloroquinoléine **1** : elle permet de former le composé **3** en substituant des groupes fonctionnels sur la structure de la dichloroquinoléine. Ensuite une réaction d'alkylation de **3** par les dérivés benzyliques **4** se poursuit en utilisant une base, pour donner la molécule finale **5**.

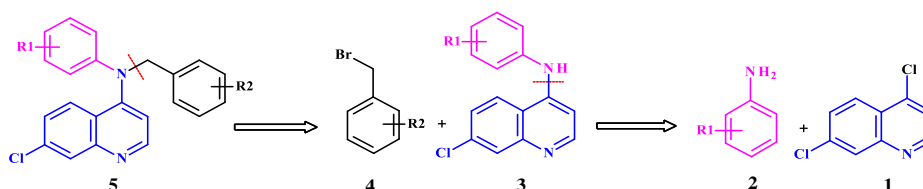


Schéma III.1 : Schéma général rétro-synthétique de la cible **5**

I.2. Synthèse des intermédiaires clés

En poursuivant nos travaux de recherche de nouveaux candidat médicament à activité antipaludique potentielle et dans le but de modifier la biodisponibilité ou d'améliorer la spécificité et surtout de mieux comprendre le mécanisme d'action des aminoquinoléines, nous avons entrepris dans cette étude un programme de synthèse de nouveaux dérivés de la 4-aminoquinoléine. A partir du squelette de base de la quinoléine, une modulation des substituants sur l'amine en position C⁴ attaché au cycle quinoléique a été effectuée. Ces nouvelles molécules ont été testées sur des clones de *P. falciparum* sensibles et résistants à la chloroquine.

I.2.2. Synthèse des intermédiaires 7-chloro-N-(phényl)quinolin-4-amine (3a-e)

Les molécules intermédiaires 7-chloro-N-(phényl-substitué)quinolin-4-amine **3a-e** ont été synthétisées selon une procédure de synthèse en une étape simple bien établie (schéma III.2). Par conséquent, la 4,7-dichloroquinoléine **1** a été traitée, dans l'éthanol absolu à 130°C, avec diverses dérivées anilinique substituées disponible dans le commerce, afin d'obtenir des dérivés de quinoléine 4-substitués. Une fois la réaction terminée (jugée par CCM) et après traitement de la réaction (voir partie expérimentale), les dérivés **3a-e** sont obtenus avec de très bon rendement.

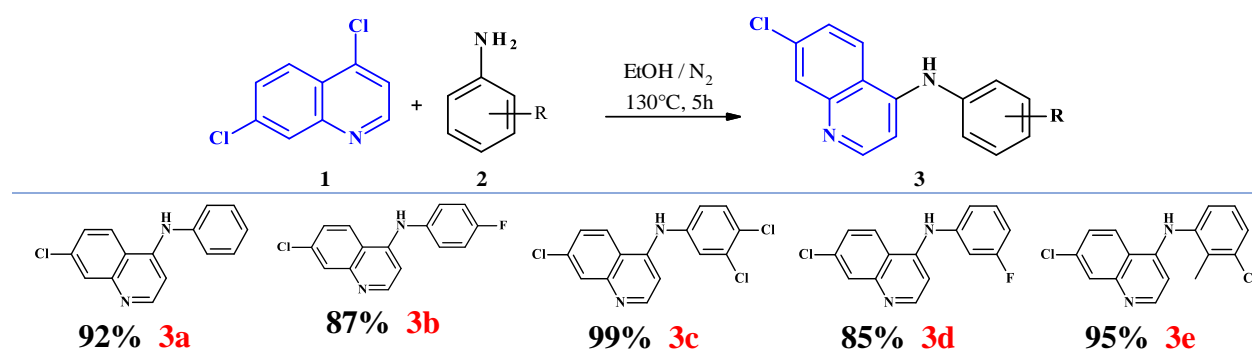


Schéma III.2 : Synthèse des composés 3(a-e)

Ainsi à partir de la 4,7-dichloroquinoléine, les dérivés intermédiaires ont été obtenus par substitution par le chlore en position C⁴ pour des amines aromatiques appropriés avec de bons rendements (85-99 %).

La structure de chacun des composés préparés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H, ¹³C) et elle est conforme à celle attendue. Concernant le spectre RMN ¹H, le signal correspondant au groupe amine à 11,0-11,5 ppm sous forme d'un large singulet est clairement observé à bas champ pour les composés **3b**, **3c** et **3d**, suivi des signaux des protons aromatiques qui présentent des déplacements (δ) dans l'intervalle 6,5 à 9,00 ppm. La présence d'un signal singulet large attribué au proton H du groupement NH dans l'intervalle 4,5-5,78 est observé pour le composé **3a** et **3e**. En général, le spectre RMN ¹H présente principalement des signaux entre 6,05 et 8,95 ppm car tous les carbones de la structure sont hybridés en sp² à l'exception du groupement méthyle du composé **3e** hybridé en sp³. Le spectre RMN ¹³C a montré les signaux de l'ensemble des carbones aromatiques dans la région de 165,3-100 ppm et le signal du carbone aliphatique (méthyle) à 13,72 ppm.

I.3. Synthèse des molécules cibles

Une attention particulière a été accordée à l'étude de l'impact de l'introduction de la fraction benzylique au niveau de l'azote en C⁴ du système cyclique de la quinoléine. En effet, dans la partie théorique nous avons constatés que, la quasi-totalité des travaux sur les dérivés quinoléiques mettaient en évidence la longueur de la chaîne latérale et que la distance entre les deux atomes d'azote exo-cycliques de la chloroquine peuvent affecter la résistance de *P. falciparum* aux 4-aminoquinolines.

I.3.1. Synthèse de 7-chloro-N-(phényl-substitué)-N-[(4-fluorophényl)méthyl]quinolin-4-amine

Dans le but d'obtenir les composés cibles, ces intermédiaires ont ensuite été chauffés avec un électrophile pour accéder aux analogues d'aminoquinoléines souhaités. Par conséquent, la substitution du proton libre de l'azote du composé **3b** (1 équiv.) par les bromures de benzyle substitués (3 équiv.) en présence d'une base dans un solvant approprié au reflux conduit aux composés **6a-d** (schéma III.3). Ainsi les molécules cibles sont obtenues avec des rendement satisfaisants allant de 49 à 88% à l'exception du composé **5c**, qui est obtenu avec un rendement faible de 26%. Ce faible rendement pourrait s'expliquer par le fait que le produit est issu de la réaction à température ambiante au moyen l'hydrure de sodium (NaH) dans le DMF.

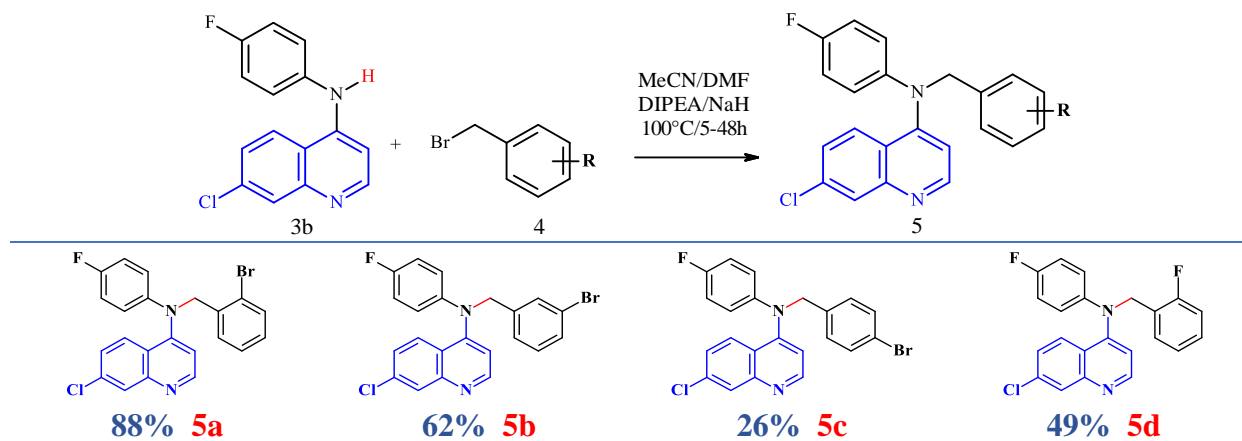


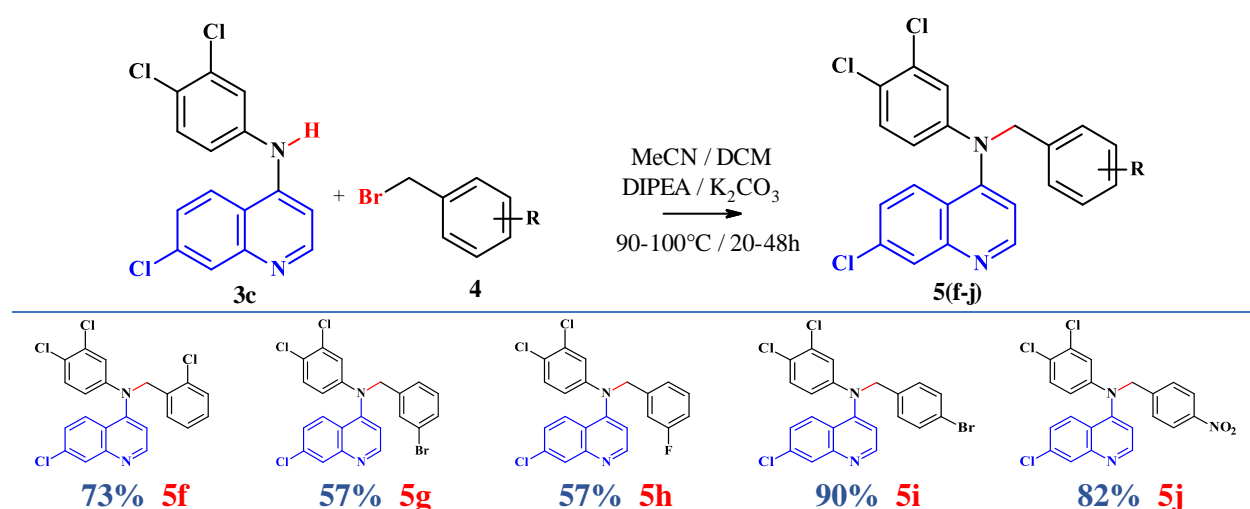
Schéma III.3 : synthèse des composés cibles (**5a-d**) à partir de l'intermédiaire **3b**

La structure de chacun des composés préparés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H, ¹³C et LC-masse) et elle est conforme à celle attendue.

L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale de ces composés en RMN ¹H montre, outre les signaux attendus, la présence d'un signal singulet attribué au proton méthylénique –CH₂– du motif benzylique dans l'intervalle [5,73-5,36] ppm.

I.3.2. Synthèse de N-[(phényl-substitué)méthyl]-7-chloro-N-(3,4-dichlorophényl)quinolin-4-amine

Selon le schéma III.4, le composé intermédiaire de formule **3c** préparés plus haut, contient un fragment NH libre qui est attaché à la position C⁴ du système cyclique de la quinoléine. L'alkylation de ce groupe NH libre avec un agent d'alkylation RX où « X » est un halogène et R un dérivé benzylique différemment substitués, au moyen d'une base (K₂CO₃ ou DIPEA), dans un solvant organique approprié à reflux, fournit les amines tertiaires, molécules cibles, de formule **5f-j** avec des rendements variant de 56 à 82 % selon la nature de la base introduite (schéma III.4).

Schéma III.4 : Synthèse des composés cibles (5f-j) à partir de l'intermédiaire **3c**

La structure de chacun des composés synthétisés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (LC-MS et RMN) et elle est conforme à celle attendue.

S'agissant le spectre RMN du proton, on observe, pour l'ensemble des structures, le signal du CH₂ différents selon la position des substituants R₁, R₂ et R₃ dans l'intervalle 4,25–5,90 ppm caractéristiques des CH₂ benzylique. Quant aux spectres RMN du carbone 13 nous ont permis d'identifier les carbones CH₂ benzyliques qui raisonne entre 60 ppm et 45ppm.

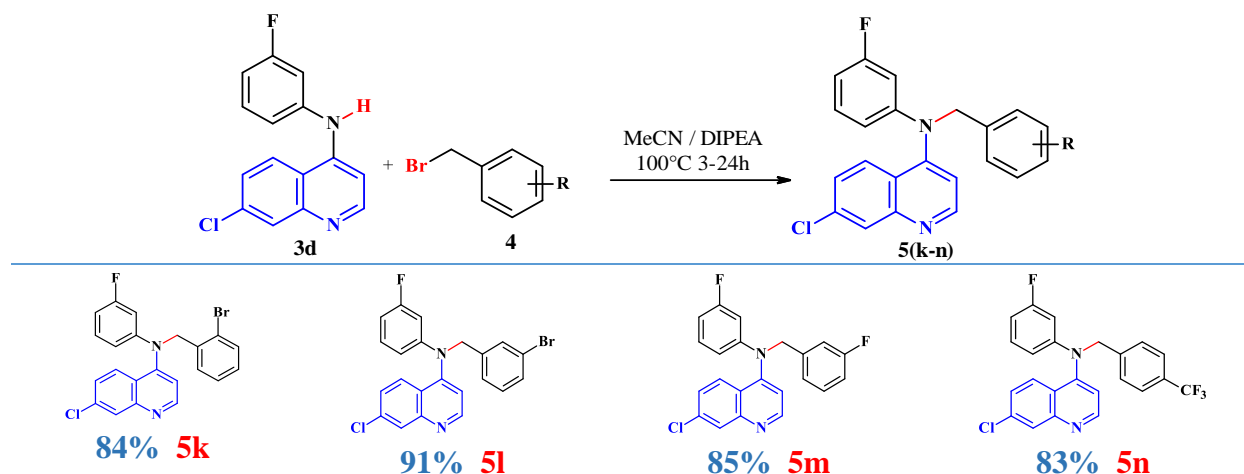
En analyse de la spectroscopie de masse on observe pour chaque composé un pic m/z qui correspond à la masse attendue. A titre d'exemple pour le 7-chloro-N-[(2-chlorophényl)méthyl]-N-(3,4-dichlorophényl)quinolin-4-amine (**5f**), la masse obtenue m/z est 448,9959 [M+H] contre 448,17 g.mol⁻¹ la masse théorique calculée.

I.3.3. Synthèse de N-[(phényl-substitué)méthyl]-7-chloro-N-(3-fluorophényl)quinolin-4-amine

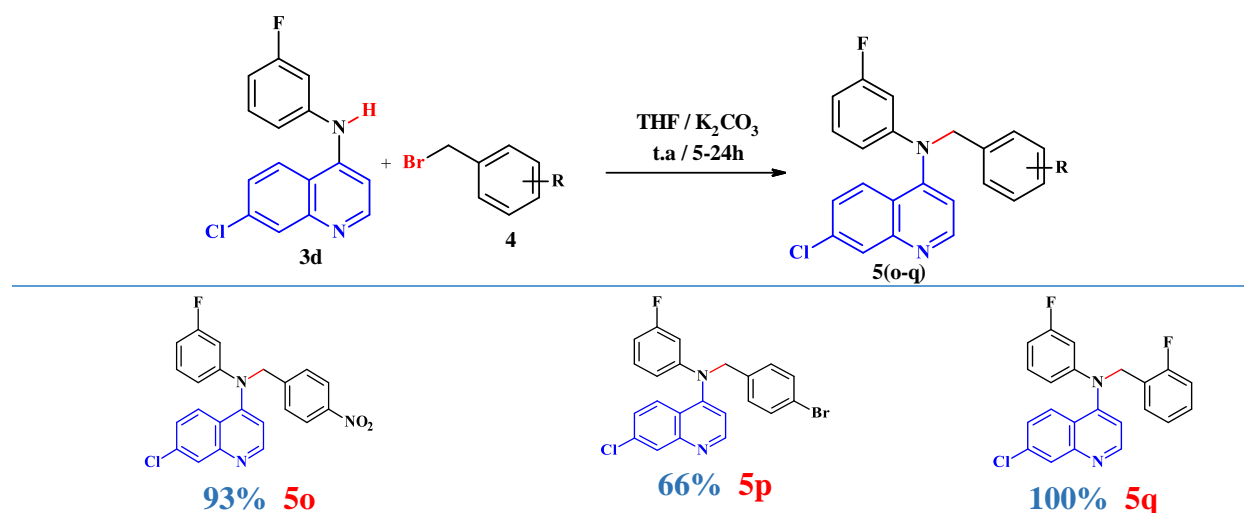
Des analogues **5k-n** avec des substituants benzyile en position 11 ont été synthétisés selon une méthodologie décrite précédemment, avec de légères modifications comme indiqué dans le

Partie B • Chapitre 3 Synthèse & caractérisation des dérivés de la quinoléine

schéma III.5. Par conséquent, le composé synthétisé **3d** a été traité, par une réaction d'alkylation, avec diverse dérivés benzyliques (gent d'alkylation) dans les conditions portées au reflux de l'acétonitrile au moyen du DIPEA comme base.



Pour la synthèse des analogues **5o-q**, nous avons modifié notre méthodologie de synthèse adoptée précédemment, qui contenait un certain d'étapes de synthèse non optimales. Ainsi, les molécules cibles **5o-q** ont été synthétisé en agitant, dans le THF à température ambiante au moyen du K_2CO_3 , l'amine secondaire **3d** et l'agent d'alkylation selon une procédure appropriée.



La pureté des molécules a été analysée par chromatographie et leur structure identifiée par différentes méthodes spectrales (spectrométrie de masse (MS) et résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone (RMN 1H et ^{13}C) (voir la partie expérimentale). L'analyse LC-MS a permis

d'observer le pic quasi-moléculaire $[M+H]^+$ de chaque composé. Les spectres RMN ^{13}C confirment l'obtention des composés par l'apparition du signal à δ équivalents à 55 à 57 ppm relatifs au groupement CH_2 du motif benzylique.

L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale de ces composés en RMN ^1H montre, outre les signaux attendus, la présence d'un signal singulet attribué au proton CH_2 du benzyle dans l'intervalle [4.93-5.96] ppm et la disparition du signal singulet large dans l'intervalle 9.99 et 11.56 ppm attribué au proton de l'amine secondaire $-\text{NH}-$ des intermédiaires.

1.3.4. Synthèse de N-[(phényl-substitué)méthyl]-7-chloro-N-(3-chloro-2-méthyl-phényl)quinolin-4-amine

Les composés cibles conçus **5r-t** ont été synthétisés via un protocole de synthèse simple et efficace. La voie de synthèse détaillée pour la synthèse de l'intermédiaire 7-chloro-N-(3-chloro-2-méthyl-phényl)quinolin-4-amine **3e** est décrite dans le schéma III.2. Le composé **3e** a ensuite été chauffé avec une variété d'agents alkylants, les bromures benzyliques), catalysée par une base (DIPEA) dans l'acétonitrile à 100°C , pour donner les isomères substitués souhaité **5r-t** avec un bon rendement (schéma III.7).

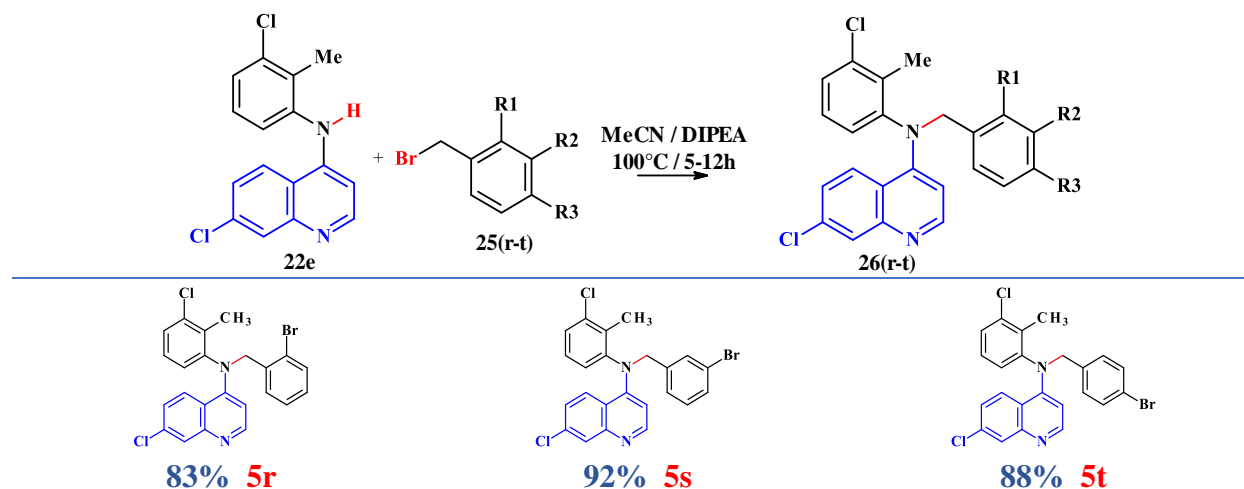
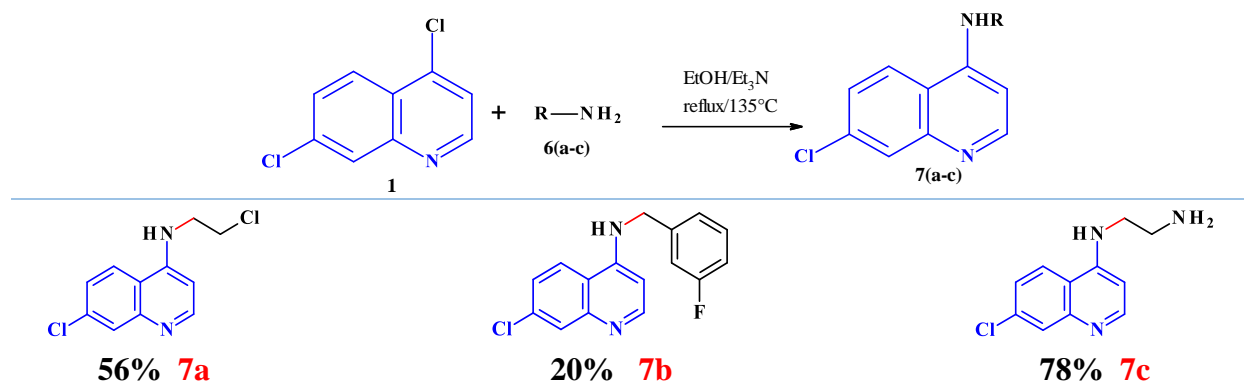


Schéma III.7 : Synthèse des composés cibles **5r-t**

L'ensemble des structures moléculaires **5r-t** ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles (LC-MS et RMN du ^1H et du ^{13}C) respectivement et elles sont conforme à celles attendues. Concernant le spectre RMN ^1H , le signal correspondant au groupe méthylénique à 2,27 ppm sous forme d'un singulet est clairement observé à haut champ pour tous les composés.

I.2.3. Synthèse d'intermédiaires 7-chloro-N-(alkyl)quinolin-4-amine

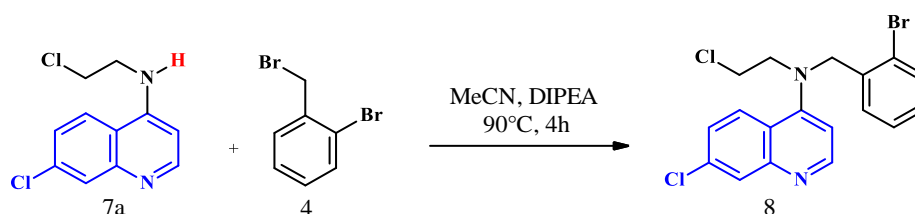
La voie de synthèse pour obtenir les intermédiaires **7a-c** a été réalisée à partir du composé **1** et des amines aliphatiques et aromatiques par une réaction de substitution nucléophile favorisant le clivage de la liaison C-Cl conduisant aux substances souhaitées avec des rendements de 56, 78 et 20% respectivement. L'éthanol anhydre a été utilisé à reflux comme solvant et la triéthylamine pour générer le nucléophile correspondant.

Schéma III.8 : Synthèse des composés **7a-b**

Ces dérivés ont également été identifiés par des données spectrales. En général, sur les spectres RMN ¹H des dérivés (**7a-b**), il y a deux signaux de protons aliphatiques différents à 3,79-3,63 ppm sous la forme de triplet qui intègre pour 2H attribué aux protons des deux CH₂. Et quand aux spectres RMN ¹³C de ces dérivés, nous observons à 42,52-44,47 ppm le signal Cl-CH₂ et -HN-CH₂ qui confirment cette modification moléculaire.

I.3.5. Synthèse de N-[(2-bromophényl)méthyl]-7-chloro-N-(2-chloroéthyl)quinolin-4-amine

La dérivée amine tertiaire correspondante de formule **8** contenant un groupe 4-aminoquinoléine a été synthétisée selon la procédure présentée dans le schéma III.9. Ainsi une réaction de substitution entre l'intermédiaire **7a**, une amine secondaire, et le 2-bromobenzyl bromide dans l'acétonitrile à 90°C au moyen du DIPEA a permis d'obtenir le composé **8** avec un rendement de 58%.

Schéma III.9 : Synthèse de la molécule **8**

La structure de la molécule a été identifiée et confirmée par les données spectrales usuelles (RMN et LC-MS). En général, lorsque nous comparons les spectres de RMN ^{13}C du dérivé **8** avec leur précurseur correspondant, nous observons que le signal du groupe NH à 5,36 ppm a disparu, mais également on note la présence d'un nouveau signal singulet aliphatique déblindé à (δ) 4,94 ppm qui s'intègre pour 2H, attribué aux protons du méthylène $-\text{CH}_2-$ benzylique qui confirme cette modification moléculaire.

I.4. Synthèse des dérivés acétamides à partir des amines secondaires

I.4.1. Synthèse du composé 10

Il est à noter que de nombreuses voies de synthèse ont été explorées sans succès pour la synthèse des dérivés acétamides à partir des composés intermédiaires amines secondaires. Nous avons obtenu des produits de dégradation ou récupéré les produits de départ n'ayant pas réagi. Le schéma ci-dessous récapitule les principales tentatives que nous avons réalisées pour la synthèse de ces composés.



Schéma III.10 : Tentative de synthèse du composé 10

I.4.2. Synthèse des composés 12(a-c)

En revanche, pour parvenir à synthétiser l'homologue **10**, nous avons apporté une légère modification des conditions réactionnelles. Ainsi, les dérivés acétamides **12a-c** sont obtenus par la condensation des aminoquinoléines intermédiaires avec les dérivés acylés dans le THF à température ambiante au moyen d'une base *i*-Pr₂NEt pendant 72 heures. Toutefois, les molécules sont obtenues avec des rendements très faibles. Le faible rendement est probablement dû à l'encombrement stérique autour du composé intermédiaire qui diminuerait la réactivité de l'azote en position C-4 de la quinoléine.

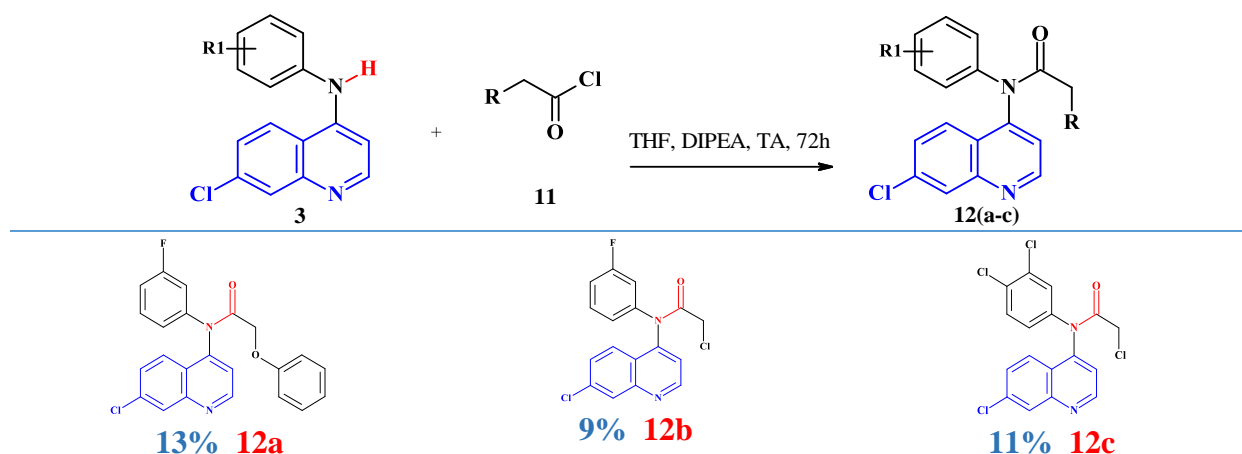


Schéma III.11 : Synthèse des composés 12a-c

Nous notons que les méthodes de synthèse ne sont pas optimisées pour maximiser le rendement des produits. Il est donc possible de cribler d'autres catalyseurs, bases et solvants pour améliorer encore cette méthodologie de synthèse vers les aminoquinoléines avec triple substituants sur l'azote en position 4 de la quinoléine.

I.5. Synthèse de précurseurs mono-alkylés par la voie A

Si on considère le schéma de la structure chimique **15** à atteindre représenté ci-dessous, on peut voir que différentes stratégies sont possibles selon l'ordre dans lequel sera construite la molécule. Le chauffage de la 4,7-dichloroquinoléine **1** au reflux du phénol en présence de carbonate d'ammonium $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ pourrait conduire à l'aminquinoléine **13**. Une alkylation de cette dernière par les dérivés de bromure de benzyle **4** fournirait le composé **14**, précurseur fondamental (mono-alkylé) pour la synthèse de la molécule finale. Ainsi, une réaction d'acylation de **14** au moyen d'une base par le phénoxyacétiques devrait donner la molécule cible (schéma III.12).

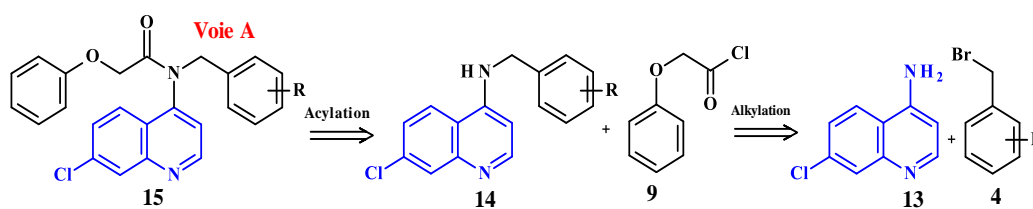


Schéma III.12 : Rétro-synthèse de la molécule cible de formule 15

I.5.1. Synthèse de la 4-amino-7-chloroquinoléine

Le produit de départ clé, la 4-amino-7-chloroquinoléine **13**, a été préparé par deux approches. La première approche consistait à chauffer la 4,7-dichloroquinoléine **1** avec de l'ammoniac dans le

méthanol à 165°C pour donner le composé **13** avec un rendement de 10%. Par contre la seconde approche a utilisé du carbonate d'ammonium/phénol comme source d'ammoniac pour obtenir le produit souhaité **13** avec un rendement de 90%.

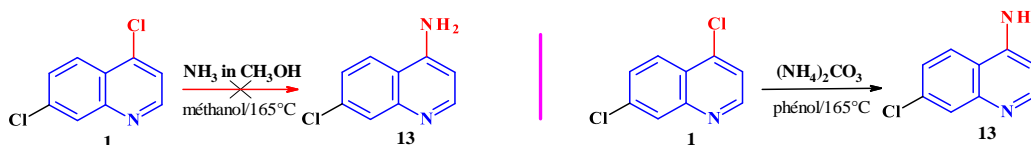


Schéma III.13 : Synthèse de 4-amino-7-chloroquinoléine

Dans le présent travail, l'effet du phénol dans la facilitation de la réaction entre la 4,7-dichloroquinoléine **1** et le carbonate d'ammonium est montré dans le schéma III.13. Dans ces conditions, l'utilisation du phénol a fait passer le rendement du composé **13** de 10 à 90%. Les produits préparés par les deux méthodes sont identiques en RMN et MS, mais la deuxième approche a donné des rendements bien meilleurs que la première méthode.

Il est généralement connu que dans la série des 9-chloroacridines, l'utilisation du phénol¹⁹¹ facilite grandement la réaction avec les amines aliphatiques. Il n'est donc pas surprenant de constater un transfert de l'utilisation du phénol dans la série des quinoléines.

I.5.2 Alkylation de la 4-amino-7-chloroquinoléine

Dans la perspective d'obtenir de nouveaux composés cibles, nous avons effectué une voie de synthèse impliquant deux étapes à partir de l'aminoquinoléine. L'étape 1 impliquait une réaction d'alkylation au niveau de l'atome d'azote attaché à la position C⁴ du système cyclique de la quinoléine dans l'acétonitrile à reflux et produisait les produits mono-alkylés souhaités avec des rendements faibles à modérés.

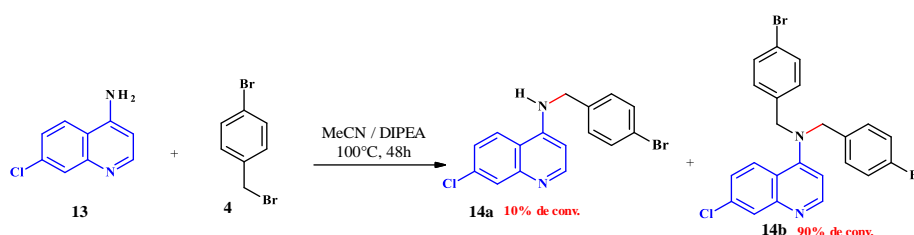


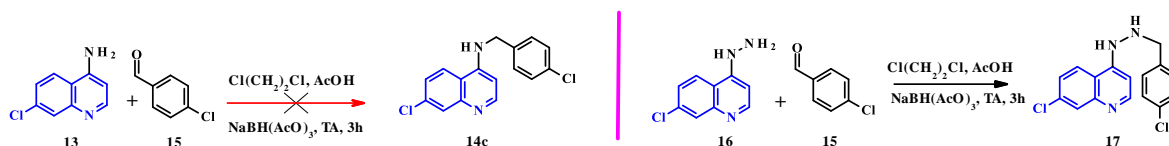
Schéma III.14 : Synthèse des composés mono-alkylés

En effet, le principal inconvénient de cette procédure était la formation du produits doublement alkylés qui s'avéraient difficiles à éliminer par chromatographie sur gel de silice et la nécessité de répéter la chromatographie pour produire des quantités de grammes de matériel analytique. L'étape suivante n'était donc plus envisageable (schéma III.14).

Partie B • Chapitre 3 Synthèse & caractérisation des dérivés de la quinoléine

Afin d'obtenir des produits mono-alkylés, nous avons modifié notre approche de synthèse adoptée précédemment. Ainsi, comme cela a été développé pour l'hydrazinylquinoléine **16**, l'aminoquinoléine a été soumise à une réaction d'amination réductrice afin d'obtenir les analogues souhaités et limiter le phénomène de double alkylation. Alors que l'étape de couplage dans le schéma III.15 s'est avérée inappropriée pour fournir suffisamment de matériel pour l'analyse. En réalité, lors de cette étape on observait une tache sur plaque CCM, mais après traitement à solution aqueuse on retrouve les produits de départ.

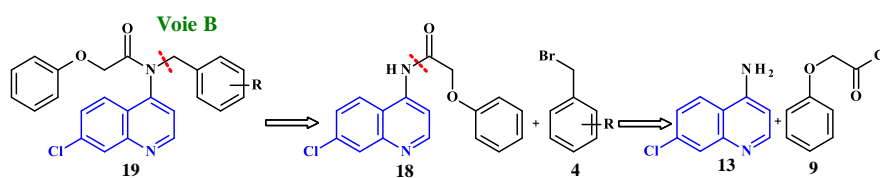
Pour expliquer cela deux hypothèses ont été émises, la première hypothèse stipule que le produit formé était trop instable. La deuxième hypothèse quant à elle, le produit formé est une imine et donc le traitement dans un milieu aqueux conduirait à l'hydrolyse de la fonction imine d'où le retour à l'étape initiale.

Schéma III.15 : Synthèse des composés **14c** et **17**

Les résultats de synthèse obtenus en utilisant la voie rétro-synthétique A, décrit précédemment, ne sont pas probants par rapport à l'objectif décliné plus haut, elle ne nous permettait pas d'obtenir le précurseur fondamental mono-alkylé afin d'obtenir les principales cibles.

I.6. Synthèse des précurseurs amides par la voie B

Afin de relever le défi de la mono-alkylation, nous avons utilisés une autre stratégie de synthèse mettant en jeu la voie B. Cette dernière utilise une méthode paradoxale à la voie A. Elle commence d'abord par une réaction d'acylation entre l'AMQ, préparée précédemment, et le phénoxyacétyle chloride pour former un amide primaire *N*-substitué, précurseur fondamental comme illustré dans le schéma rétro-synthétique ci-dessous.

Schéma III.16 : Rétro-synthèse de la molécule cible **19**

I.6.1. Synthèse de N-(7-chloro-4-quinolyl)-2-phénoxy-acétamide (18)

Afin d'éviter les produits intermédiaires doublement alkylés, une autre voie de synthèse en deux étapes est développée. Elle consiste d'abord, de préparer l'intermédiaire **18** par une réaction d'acylation à partir de l'aminoquinoléine **13** avec le phénoxyacétyl chlorure **9** (2,5 équiv) dans le THF/Et₃N à température ambiante pendant 24h.

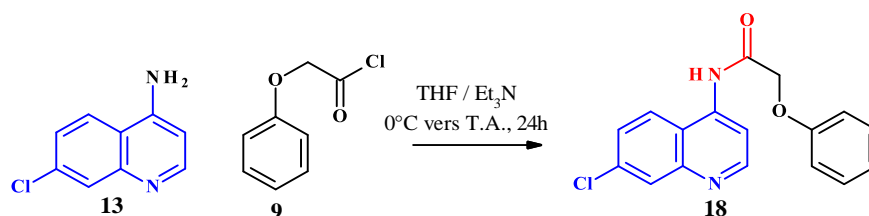


Schéma III.17 : Synthèse de la molécule 18

Ainsi, le composé intermédiaire formé est soumis à une réaction de substitution nucléophile avec les dérivés de bromure de benzyles substitués dans des conditions portées au reflux de l'acétonitrile au moyen de la DIPEA, qui a permis d'obtenir les composés **19a** et **19b** avec des rendements à optimiser.

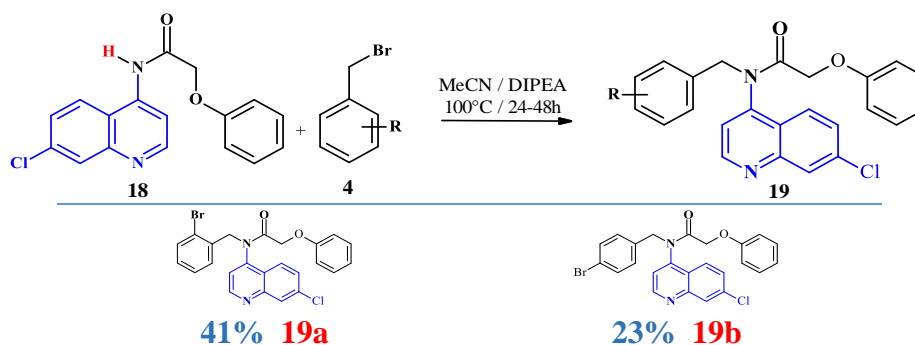


Schéma III.18 : Synthèse de la molécule 19a-b

La structure de chaque composé a été identifiée par différentes méthodes spectrales (spectrométrie de masse (MS) et résonance magnétique nucléaire du ¹H et ¹³C). L'analyse LC-MS a permis d'observer le pic moléculaire [M+H]⁺ du composé **19a** et [M+Cl]⁻ pour le composé **19b**.

L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale de ces composés en RMN ¹H montre la présence de deux signaux différents attribués aux protons aliphatiques -CH₂- du benzyle et les protons méthylènes du groupe carbonyle qui est moins déblindé et qui raisonne à 5.29 ppm et à 4.80ppm pour **19a** et 4,79ppm et 4,31ppm pour **19b**.

I.7. Activités biologiques des dérivés de la 4-aminoquinoléine

La résistance de *P. falciparum* contre les médicaments disponibles tels que la chloroquine et l'artémisinine ne cesse de croître et limite l'efficacité thérapeutique pour le traitement du paludisme.¹⁹² Compte tenu de tout ce qui précède, il y a un besoin urgent de concevoir de nouvelles molécules pharmacologiquement actives.¹⁹³

Les dérivés quinoléiques ont émergé comme une classe prometteuse de composés ayant une activité antipaludique significative.⁷ Une étude récente sur les aminoquinoléines a suggéré que l'activité antipaludique, en particulier l'inhibition de la formation de la β -hématine et l'accumulation du médicament au site cible, réside dans le noyau de la 4-aminoquinoléine¹⁸⁸. Les dérivés de la quinoléine agissent en bloquant la croissance des cristaux d'hème, une substance produite par le parasite responsable du paludisme. Ces molécules sont facilement obtenues par synthèse, et se présentent comme une stratégie économiquement viable pour développer de nouvelles bibliothèques de molécules. Leur capacité à perturber les processus vitaux du *Plasmodium* en fait des candidats intéressants pour le développement de nouvelles thérapies antipaludiques.

Un ensemble de critères de validation des composés est décrit dans le développement de nouveaux médicaments antipaludiques. Les composés à tester *in vitro* doivent de préférence répondre à des exigences spécifiques : Concentration de médicament létale qui réduit la viabilité du parasite de 50% (CI_{50}) < 1 μ M ; valeurs minimales de l'indice de sélectivité (IS) de 10, l'idéal étant supérieur à 100^{194,195}. Le test de chimio-sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* a pour but de déterminer la sensibilité des parasites à des molécules antipaludiques.

Les tests de chimio-sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* ont été réalisés dans le but de déterminer la sensibilité des souches Pf3D7 et PfW2 à des molécules antiplasmodiales, analogues de la quinoléine. La chloroquine a été utilisée comme témoin positif et comme référence.

I.7.1. Évaluation *in vitro* de l'activité des dérivés N-benzyl-N-aryl-aminoquinoléines.

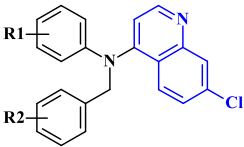
Dans un premier temps, la bibliothèque de molécules synthétisées d'analogues N-benzyl-N-aryl-4-aminoquinoléines, y compris les intermédiaires N-aryl-4-aminoquinoléine, a été évaluée et comparée pour leur efficacité antiplasmodiale *in vitro* contre les cibles Pf3D7 et PfW2. Les résultats des tests biologiques sont consignés dans le [tableau III.1](#).

L'analyse du tableau 1 a mis en évidence que les analogues étudiés présentaient une activité moins marquée que le médicament standard, à savoir la chloroquine. Cependant, parmi les composés **3e** ($CI_{50} = 1,61 \mu M$), **5c** ($CI_{50} = 0,54 \mu M$), **5i** ($CI_{50} = 0,25 \mu M$), **5j** ($CI_{50} = 2,96 \mu M$), **5t** ($CI_{50} = 2,20 \mu M$) et **7b** ($CI_{50} = 1,18 \mu M$) ont démontré une efficacité antipaludique prometteuse. En se basant sur les résultats observés concernant l'activité antiplasmodiale de ces molécules en tant qu'analogues de la quinoléine contenant à la fois des fractions aryles et benzyles, il est possible de résumer la relation structure-activité (SAR) en notant que les modifications apportées à l'atome d'halogène dans différentes positions sur le cycle *N*-benzyle ont un impact sur l'activité antiplasmodiale.

Les données d'activité suggèrent que le remplacement de la fraction *N*-aryle de **3d** par son homologue *N*-benzylamine **7b** a conduit à amélioration de l'efficacité antiplasmodiale.

En se basant sur l'étude de la SAR, il est également remarquable que la présence d'un groupe méthyle en position 2 sur la partie *N*-aryle semble favoriser une efficacité antipaludique accrue. Cette hypothèse est corroborée par la conversion de l'analogique **3c** ($CI_{50} > 100$) en son homologue **3e** ($CI_{50(3D7)} = 1,61 \mu M$ et $CI_{50(W2)} = 4,48 \mu M$), qui a montré une amélioration significative de l'activité antiplasmodiale.

Au départ, notre étude visait à explorer l'influence de la présence d'un groupe *N*-benzyle sur la position 4 de l'amine dans la destruction des parasites lorsque le cycle aryle était attaché à l'azote de l'aminquinoléine. Nos recherches ont révélé que parmi toutes les molécules de la *N*-benzyl-*N*-arylamino-7-chloroquinoléine, les analogues contenant du brome présentaient la meilleure efficacité antiproliférative contre les souches du parasite, en comparaison avec les analogues contenant du fluor et/ou chlore sur le cycle *N*-benzyle.

Tableau III.1 : Activité antipaludique *in vitro* des dérivés de la 4-aminoquinoléine


Cpds ID	R1	R2	Activité antiplasmodiale <i>in vitro</i> ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)		Cells HUVEC ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)	Indice de Sélectivité	
			Cl ₅₀ (3D7)	Cl ₅₀ (W2)		(3D7)	(W2)
3b	4-F	-	5,68±0,84	6,04±0,48	49.12±0.11	8.64	8.13
3c	3,4-Cl	-	60,21±3,20	>100	53.47±0.32	0.89	0.53
3d	3-F	-	>100	>100	55.22 ± 0.61	0.55	0.55
3e	2-CH ₃ , 3-Cl	-	1.61±0.21	4.48±1.54	66.99 ± 0.84	40.85	14.95
5a	4-F	2-Br	>100	>100	86.87 ± 0.75	0.87	0.87
5b	4-F	3-Br	23.19±2.78	8.83±2.06	59.54 ± 0.32	2.57	6.74
5c	4-F	4-Br	0,54±0,24	26.66±2.49	49.53 ± 0.17	91.72	1.86
5d	4-F	2-F	>100	>100	>100	1	1
5f	3,4-Cl	2-Cl	19,87±2,23	25,72±2,02	78.14±0.48	3.93	3.04
5g	3,4-Cl	3-F	10.76±0.14	8.54±3.26	53.74±0.28	4.99	6.29
5h	3,4-Cl	3-Br	13,06±1,89	13,48±2,05	82.17±0.60	6.29	6.10
5i	3,4-Cl	4-Br	0,25±0,10	25.85±4.21	43.21 ± 0.12	172.84	1.71
5j	3,4-Cl	4-NO ₂	2.96±0.40	10.16±2.51	77.56 ± 0.64	26.20	7.63
5k	3-F	2-Br	71.17±7.23	>100	82.42 ± 0.88	1.16	0.82
5l	3-F	3-Br	12.50±3.70	5.82±1.35	64.54 ± 0.48	5.16	11.09
5m	3-F	3-F	>100	>100	>100	1	1
5n	3-F	4-CF ₃	44.97±1.84	>100	61.24 ± 0.55	1.36	0.61
5o	3-F	4-NO ₂	6.07±2.74	12.22±1.44	59.67 ± 0.28	9.83	4.88
5p	3-F	4-Br	3.25±0.44	58.25±3.97	51.22 ± 0.60	15.76	0.88
5q	3-F	2-F	>100	>100	>100	1	1
5r	2-CH ₃ , 3-Cl	2-Br	5.99±0.94	>100	71.63 ± 0.54	11.96	0.72
5s	2-CH ₃ , 3-Cl	3-Br	4.71±0.95	52.79±7.06	75.98 ± 0.49	16.13	1.44
5t	2-CH ₃ , 3-Cl	4-Br	2.20±0.32	75.24±4.89	66.28 ± 0.87	30.13	0.88
7b	-	3-F	1,18±0,04	58.25±3.72	33.89±0.56	28.72	0.58
CQ	-	-	0,02±0,002	0,24±0,002	>1	52.63	4.76

Partie B • Chapitre 3 Synthèse & caractérisation des dérivés de la quinoléine

En se concentrant spécifiquement sur les analogues bromés du squelette benzylique, les composés **5c** (0,54 μM) et **5i** (0,25 μM), qui possèdent un atome de brome en position *para* sur la fraction *N*-benzyle, ont démontré la plus grande activité antiplasmodiale contre la souche *Pf3D7* lors des tests *in vitro* (comme indiqué dans le [tableau III.1](#)). Cela se traduit par une forte capacité à inhiber la croissance des cellules du parasite de *P. falciparum*. Il est évident que les composés qui présentent une bonne efficacité antiplasmodiale, possèdent également une faible cytotoxicité envers la lignée cellulaire HUVEC. De plus ils ont montré des indices de sélectivités élevés, plus que ceux de la chloroquine, un médicament antipaludique standard.

En revanche, une activité moindre a été observée lorsque le brome a été remplacé par le groupe fonctionnel NO_2 dans les analogues **5j** et **5o**, avec des valeurs de CI_{50} de 2,96 μM et 6,07 μM respectivement. En outre, l'analogue **5n**, contenant le groupe trifluorométhyle (CF_3) en position *para* du noyau benzylique, s'est révélé inefficace contre la souche résistante ($\text{CI}_{50} > 100$) et peu efficace contre la souche sensible ($\text{CI}_{50} = 44,97 \mu\text{M}$).

Tous les analogues de la *N*-benzyl-*N*-arylamino-7-chloroquinoléine comportant un halogène en position *ortho* sur le squelette *N*-benzyle, avec un groupe alkyle et/ou un halogène en différentes positions sur la fraction *N*-aryle, n'ont pas montré d'effet significatif dans l'inhibition de la croissance parasitaire, à l'exception des composés **5f** et **5r**, bien que leur activité reste limitée. Il est toutefois important de noter que l'analogue **5f** dépourvu de groupe méthyle sur le cycle *N*-aryle, s'est révélé environ trois (3) fois moins actif que son homologue **5r** ce qui confirme des résultats antérieurs.

Les observations de la structure-activité (SAR) indiquent clairement l'importance cruciale de la nature et de la position des substituants sur le noyau benzylique dans l'activité antiplasmodiale de ces analogues. Il est également suggéré que ces composés pourraient offrir de nouvelles perspectives pour surmonter la résistance aux médicaments. En général, l'introduction de substituants en position *para* sur le squelette *N*-benzylique a conduit à une augmentation significative de l'activité antiplasmodiale.

Ensuite, nous avons examiné l'effet des substituants en position *méta* sur le cycle *N*-benzyle de l'échafaudage aminoquinoléine. Parmi les résultats obtenus *in vitro*, les analogues **5b**, **5g** et **5l** ont affiché les valeurs de CI_{50} les plus prometteuses, avec des chiffres respectifs de 8,83 μM , 8,54 μM et 5,82 μM contre la souche résistante (W2). Les composés **3e** ($\text{CI}_{50(\text{W}2)} = 4,48 \mu\text{M}$) et **5l** ont

également présenté des valeurs de CC_{50} de 66,99 μ M et 64,54 μ M respectivement ce qui se traduit par les indices de sélectivités les plus élevés (14,95 et 11,09 respectivement) par rapport à la molécule de référence, la chloroquine.

En examinant de plus près la relation structure-activité (SAR), il apparaît que l'activité des composés dépend également de la substitution du noyau *N*-aryle. Cependant, il n'y a pas de tendance évidente en ce qui concerne l'activité par rapport aux types de substituants ou aux souches de parasites.

En résumé, nous pouvons observer que l'activité des composés dérivés 4-aminoquinoléine augmente selon que le substituant soit présent aux positions *ortho*, *méta* et *para* du cycle benzylique. Cependant, il semble que plus le substituant est proche du cycle quinoléique, moins le profil d'activité antipaludique soit favorable. Les échafaudages synthétiques les plus puissants, à savoir les composés **5c** et **5i**, présentant des caractéristiques optimales, ont démontré des valeurs de CI_{50} de 0,54 et 0,25 μ M respectivement contre la cible *Pf3D7*. Sur la base de ces résultats il est plausible de considérer que ces deux chémotypes pourraient être développés en tant que nouveau traitement antipaludéen.

Il est important de noter que la présence de groupe volumineux sur l'atome d'azote en position 4 pourrait expliquer en partie la diminution de l'activité antipaludique. En effet, cela pourrait rendre la molécule trop lipophile, ce qui, à un pH vacuolaire, pourrait expliquer la diminution de l'activité antipaludique au sein de cette série de dérivés quinoléiques.

II. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE LA 8-AMINOQUINOLÉINE

L'efficacité des 8-aminoquinolines contre les différents stades de développement du parasite du paludisme fait d'elles la classe de médicaments antipaludiques la plus utile. La distribution et le métabolisme des 8-aminoquinolines jouent un rôle très important dans leur efficacité antiparasitaire *in-vivo*.¹⁹⁶ Cela a conduit à la découverte de la tafénoquine **20** pour la prophylaxie contre les infections palustres¹⁹⁷ et de la sitamaquine **21** avec utilité pour le traitement de la leishmaniose¹⁹⁸ viscérale. Les 8-aminoquinolines, actuellement la primaquine **22** et la bulaquine **23**, sont la seule classe de médicaments approuvée pour le traitement des cas récurrents de paludisme à *P. vivax*. L'action prépondérante des 8-aminoquinolines contre les stades sexuels du parasite du paludisme en fait également des médicaments de choix pour leur activité de blocage de la transmission du paludisme.

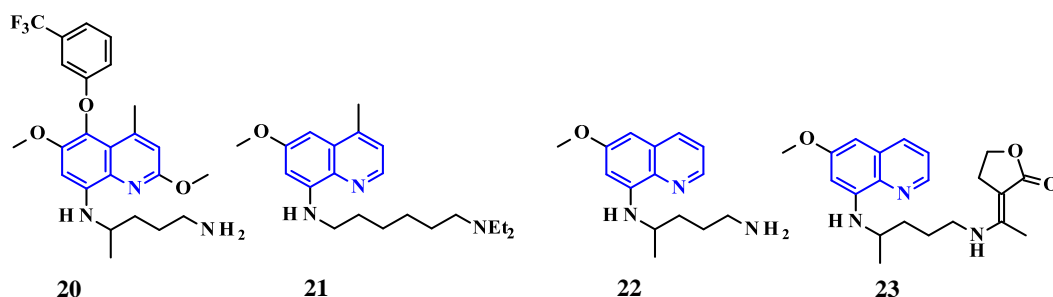


Figure III.1 : 8-Aminoquinolines en usage clinique et en cours de développement

L'utilisation des 8-aminoquinolines dans le traitement radical, l'activité de blocage de la transmission et la prophylaxie contre les infections paludéennes a fait l'objet de plusieurs articles et revues antérieures^{196,199-202}. Dans cette partie, nous nous concentrons spécifiquement sur les nouveaux analogues de 8-aminoquinolines prometteurs pour le traitement des infections palustres.

II.1.Synthèse des intermédiaires dérivés amides

Les réactions de formation de liaisons amides sont parmi les transformations les plus importantes en chimie organique et en biochimie en raison de la présence généralisée d'amides dans les produits pharmaceutiques, les produits naturels et les composés biologiquement actifs. La méthode courante de préparation des amides implique la réaction de dérivés activés de l'acide carboxylique, tels que les chlorures, les anhydrides ou les esters, avec des amines ou, alternativement, l'union directe des acides carboxyliques avec des amines assistées par des quantités stœchiométriques de réactifs de couplage²⁰³.

Un certain nombre de produits organiques et naturels contenant des liens peptidiques possèdent des activités biologiques intéressantes. Pour cette raison, le développement de nouveaux liens peptidiques contenant le cycle quinoléique en utilisant des réactions simples est devenu un domaine de recherche fascinants. On pense que cette approche présente un aperçu systématique, qui contient une liaison peptidique, sert d'excellente ligne directrice pour la synthèse organique de molécules bioactives.

II.1.1. Synthèse de E-3-phenyl-N-(8-quinolylyl)prop-2-enamide (26)

La condensation de la 8-aminoquinoléine avec le cinnamoyl chloride dans l'acétonitrile à température ambiante au moyen du carbonate de potassium pendant 48h a conduit au composé 26 avec un rendement de 88%.

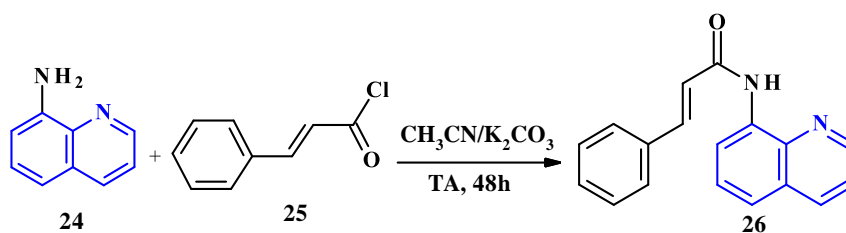


Schéma III.19 : Synthèse de l'intermédiaire 26

La structure a été identifiée par différentes méthodes spectrales (spectrométrie de masse (MS) et résonance magnétique nucléaire du ^1H et ^{13}C). L'analyse LC-MS a permis d'observer le pic moléculaire $[\text{M}+\text{H}]^+$ du composé.

L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale de ce composé en RMN ^1H montre le signal singulet large à 10,03 ppm intégrant pour un proton correspondant au proton du groupe NH de l'amine secondaire.

II.1.2. Synthèse de 2-phénoxy-N-(8-quinolyl)acétamide (27)

Le composé **27** a été obtenu par une procédure similaire à celui du composé **26** en remplaçant le cinnamoyl par le phénoxyacétyle chlorure dans le THF au moyen de la triéthylamine à température ambiante. Le composé **27** est obtenu avec un rendement de 100% après 3h de réaction. Les analyse spectroscopiques RMN du ^1H et ^{13}C et la spectrométrie de masse (MS) ont permis de confirmer la structure du composé.

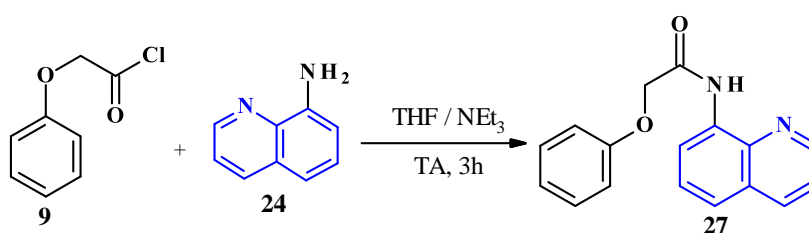
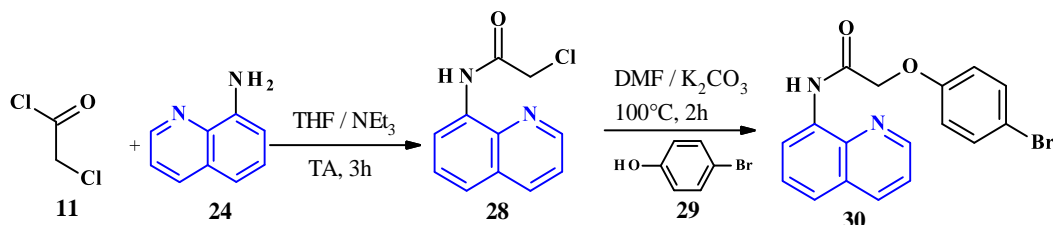


Schéma III.20 : Synthèse de l'intermédiaire 27

II.1.3. Synthèse de 2-(4-bromophénoxy)-N-(8-quinolyl)acétamide (30)

Pour la synthèse de l'intermédiaire **30**, nous avons procédé à une réaction impliquant deux étapes de synthèse. Nous sommes partis des travaux de Zhang et coll.²⁰⁴ Ainsi, le premier intermédiaire **28** est obtenu suite à une réaction de condensation entre le chlorure de chloroacétyle **11** et l'amine secondaire **24** dans le THF en présence de la triéthylamine. Il est obtenu avec un bon rendement. Cet intermédiaire est isolé et caractérisé par RMN et LC-MS.

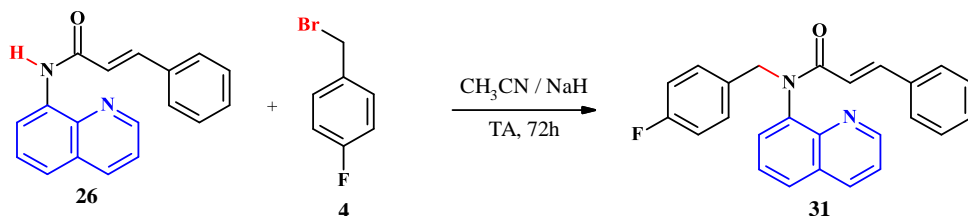
L'addition du *p*-bromophénol au dérivé **29** dans le DMF sec en présence de K_2CO_3 a conduit au composé **30** avec un rendement de 90%. La structure composé **30** a été établie par les analyses spectroscopies usuelles et la structure est conforme à celle attendue.

Schéma III.21 : Synthèse de l'intermédiaire **30**

II.2.Synthèse des produits cibles amides

II.2.1. Synthèse de E-N-[(4-fluorophényl)méthyl]-3-phenyl-N-(8-quinolyl)prop-2-enamide (31)

Le composé **31** est obtenu avec un rendement de 75% par la réaction de substitution nucléophile aromatique de l'intermédiaire **26** avec un dérivé benzylique approprié tel que le 4-fluorobromobenzyl **4** dans l'acétonitrile sec à température ambiante dans des conditions d'atmosphère inerte pendant 72 heures. Une fois la réaction terminée (jugée par CCM), le produit est purifié par colonne chromatographie sur gel de silice.

Schéma III.22 : Synthèse de la molécule cible **31**

Ce composé a été caractérisé sur la base de l'analyse de la RMN du proton et du carbone et la spectrométrie de masse. Concernant le spectre 1H , les protons éthyléniques subissent un déblindage sensible, comme vous pouvez le voir sur le spectre du composé **31** qui raisonnent à 7,77ppm et 6,11ppm. Nous retrouvons également le signal du proton méthylène à 5,31ppm.

II.2.2. Synthèse des composés 32(a-c) dérivés des amides

Selon le schéma 21, le composé intermédiaire de formule **27** préparés plus haut (schéma III.20), contient un fragment NH libre qui est attaché à la position 8 du système cyclique de la quinoléine. L'alkylation de ce groupe NH libre avec un agent d'alkylation RX où « X » est un halogène Br ou Cl et R un dérivé benzylique différemment substitués, utilisant de la triéthylamine ou le

diisopropyléthylamine comme base, dans un solvant organique approprié tel que le THF à température ambiante, fournit des amides disubstitués de formule **32(a-c)** avec des rendements qui varient de 40 à 69 %.

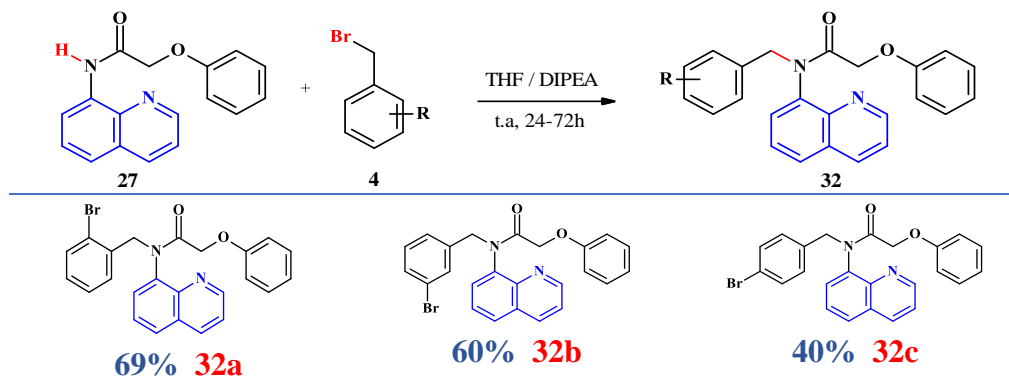


Schéma III.23 : Synthèse des molécules cibles **32(a-c)**

La structure de chacun des composés synthétisés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (LC-MS et RMN) et elle est conforme à celle attendue.

S'agissant le spectre RMN du proton, on observe, pour l'ensemble des structures, le signal des protons méthylènes (CH_2) différents dans l'intervalle 4,25 ppm et 5,90 ppm caractéristiques des CH_2 benzylique et CH_2 lié au groupement carbonyle. Sur le spectre RMN du ^{13}C on arrive à identifier facilement les carbones CH_2 benzyliques et acétamides qui raisonne entre 60 ppm et 45ppm.

L'analyse spectrométrie de masse nous confirme les structures en donnant le pic moléculaire m/z de chaque structure attendue.

II.2.3. Synthèse de N-[(3-bromophényl)méthyl]-2-chloro-N-(8-quinolyl)benzamide (**35**)

La N-(3-bromobenzyl)-2-chloro-N-(8-quinolyl)benzamide (**35**), analogue de la quinoléine a été synthétisé en deux étapes avec un bon rendement. Ainsi, l'amine de la 8-aminoquinoléine **24** a d'abord été alkylé par le bromure de benzyle substitué (**4**) dans l'acétonitrile en présence de K_2CO_3 pour donner le précurseur **33** (monoalkylé), avec 69% de rendement. L'acylation de **33**, par le 2-chlorobenzoyl chloride **34** dans le THF au moyen de la *i*-Pr₂EtN, a donné le composé **35** souhaité avec un rendement de 72% (schéma III.24). La structure du composé **33** et **35** a été établie par les analyses spectroscopies usuelles et la structure est conforme à celle attendue.

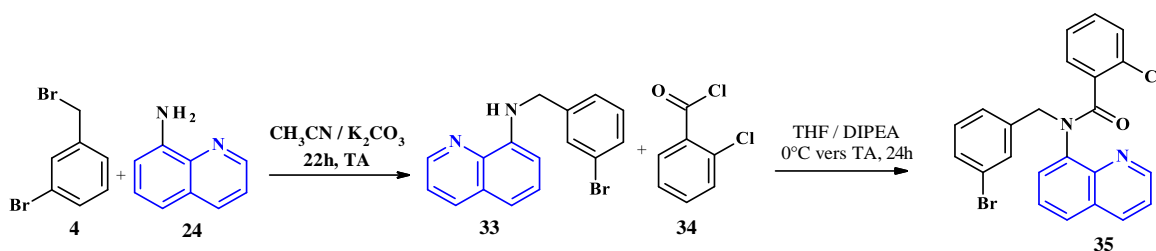


Schéma III.24 : Synthèse de N-[(3-bromophényl)méthyl]-2-chloro-N-(8-quinoly)benzamide (35)

II.3. Activité antipaludique des dérivés de la 8-aminoquinoléine

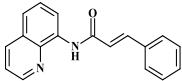
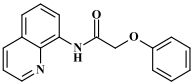
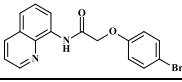
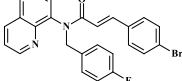
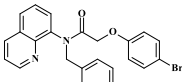
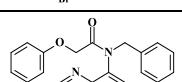
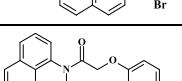
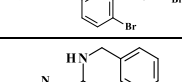
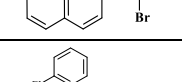
Dans cette deuxième section, nous procéderons à une analyse approfondie des données biologiques des composés dérivés de la 8-aminoquinoléine comportant une liaison peptidique. Ces composés ont fait l'objet d'une évaluation *in vitro* de leurs propriétés antipaludiques vis-à-vis des souches Pf3D7 et Pfw2. Les résultats de cette analyse sont répertoriés dans le [tableau III.2](#).

Comme il ressort clairement, les composés étudiés ne sont pas aussi actifs que le médicament standard, la chloroquine. Sur la base des données du tableau 3, seuls quatre (04) composés ont manifesté une activité notable contre les souches Pf3D7 et Pfw2. En particulier la molécule **35** s'est distinguée en montrant l'activité la plus forte contre les deux souches avec des valeurs d'IC₅₀ de 1,36 µM pour Pf3D7 et de 6,57 µM pour Pfw2. A l'inverse, le composé **27** a présenté la moins grande activité, avec une valeur IC₅₀ de 72,45 µM. Il faut noter que les composés dérivés de la 8-aminoquinoléine, notamment les composés **30**, **31** et **32a-c** contenant une liaison peptidique, n'étaient pas actifs (IC₅₀ supérieur à 100) sur l'activité des souches du parasite. Le composé **33** a montré la deuxième activité la plus significative contre la souche Pf3D7, avec un IC₅₀ de 7,60 µM.

L'évaluation des effets des substituants sur le cycle benzylique n'a pas révélé de tendance significative. Cependant, il est intéressant de noter que l'ajout du groupe 2-chlorobenzoyl a un impact positif sur l'activité antiproliférative des parasites du paludisme, comme le montre la comparaison entre **33** et **35**.

En ce qui concerne l'évaluation de l'activité cytotoxique de tous les composés étudiés, il est à noter que les résultats étaient globalement favorables, avec des valeurs de dose létale comprises entre 65,26 µM et >100, confirmant ainsi l'innocuité des composés testés. De manière notable, le composé **35** qui a présenté la meilleure activité, a également affiché le plus haut indice de sélectivité, avec une valeur de 63.

Tableau III.2 : Évaluation *in vitro* des propriétés antipaludiques des composés avec le lien amide.

ID Cpd	Structures	Activité <i>in vitro</i> ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)		HUVEC ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)	Indice de Sélectivité $\text{CC}_{50}/\text{CI}_{50}$	
		CI_{50} (3D7)	CI_{50} (W2)		CC_{50}	(3D7)
26		33,65±2,55	51,87±3,04	>100	2,97	1,93
27		72.45±5.22	>100	88.23±0.31	1,22	0,88
30		>100	>100	>100	1	1
31		>100	>100	>100	1	1
32a		>100	>100	89.74±0.21	0,90	0,90
32b		>100	>100	84.67±0.21	0,85	0,85
32c		>100	>100	>100	1	1
33		7,60±1,30	40,25±3,98	>100	13,16	2,48
35		1.36±0.61	6.57±1.24	85.78±0.17	63,07	13,06
CQ	Chloroquine	0,016±0,002	0,238±0,02	>1	64,10	4,20

Grâce aux développements récents en matière de logiciels, nous pouvons maintenant vérifier l'existence d'une structure biologique en utilisant l'énorme ressource du Big Data déjà disponible. L'outil que nous avons sélectionné était SciFinderⁿ, une plateforme de recherche avancée basée sur la collection de contenus de CAS. Nous l'avons utilisé pour mener une série de recherches filtrées, en nous concentrant sur la découverte de médicaments anti-infectieux, puisque les essais phénotypiques sont dominants dans ce domaine. Avec ces recherches, nous avons cherché à déterminer si une structure exacte existait, si oui quelle a été sa cible thérapeutique, dans l'ensemble de la base de données de chimie biologiquement active de CAS. Globalement, nous avons réussi à identifier que nos composés biologiquement actifs n'ont pas été décrit dans la littérature. Pour

confirmer les résultats de SciFinder, les plateformes en ligne à savoir SureChem et PubChem ont été utilisés.

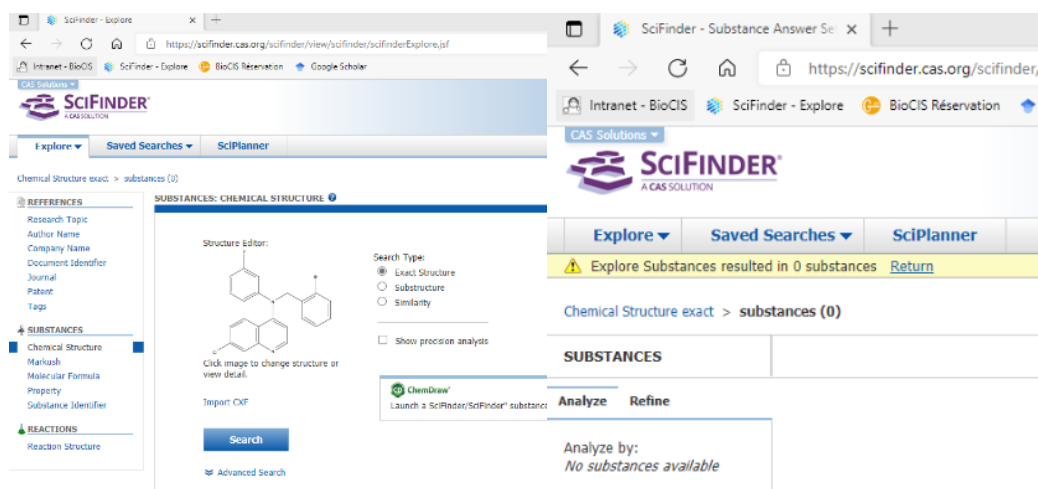


Figure III.2 : Interface de recherche dans SciFinder

III. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS PIPÉRIDINE

De nombreux dérivés pipéridiniques constituent des intermédiaires réactionnels intéressants pour la préparation de molécules possédant des propriétés biologiques.

III.1. Synthèse de 1-Boc-4-(3,4-dichloroanilino)pipéridine (37)

Une amination réductrice entre le boc-pipéridinone **36** et l'aniline **2c** en utilisant le sodium triacétoxyborohydrure comme source de réduction dans du 1,2-dichloroéthane conduit au composé **37** avec un rendement de 68%. L'analyse des spectres de RMN et de LC-MS a permis de confirmer sa structure.

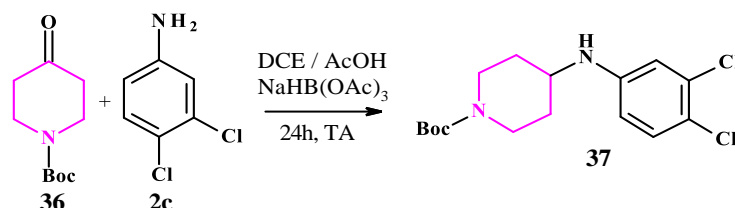
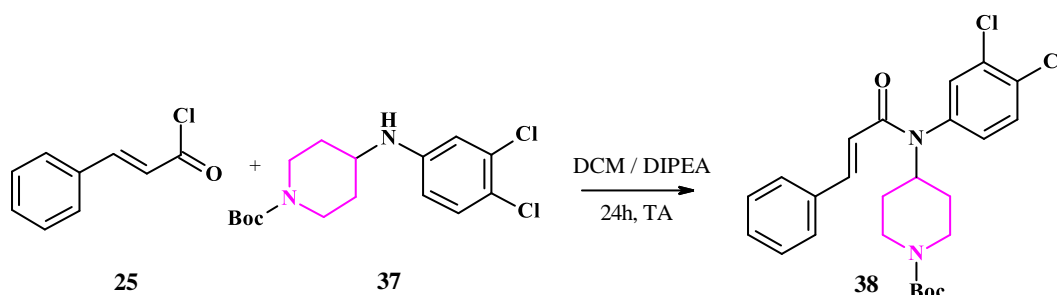


Schéma III.25 : Synthèse du composé 37

III.2. Synthèse de N-(1-boc-pipéridin-4-yl)-N-(3,4-dichloro-phényl)-cinnamide 38

Pour la deuxième étape de cette synthèse nous avons procédé à une acylation avec le chlorure d'acyle. Ainsi la condensation du chlorure de cinnamoyl **25** avec le composé intermédiaire **37** en présence de la diisopropyléthylamine à température ambiante dans le chlorométhane a conduit au

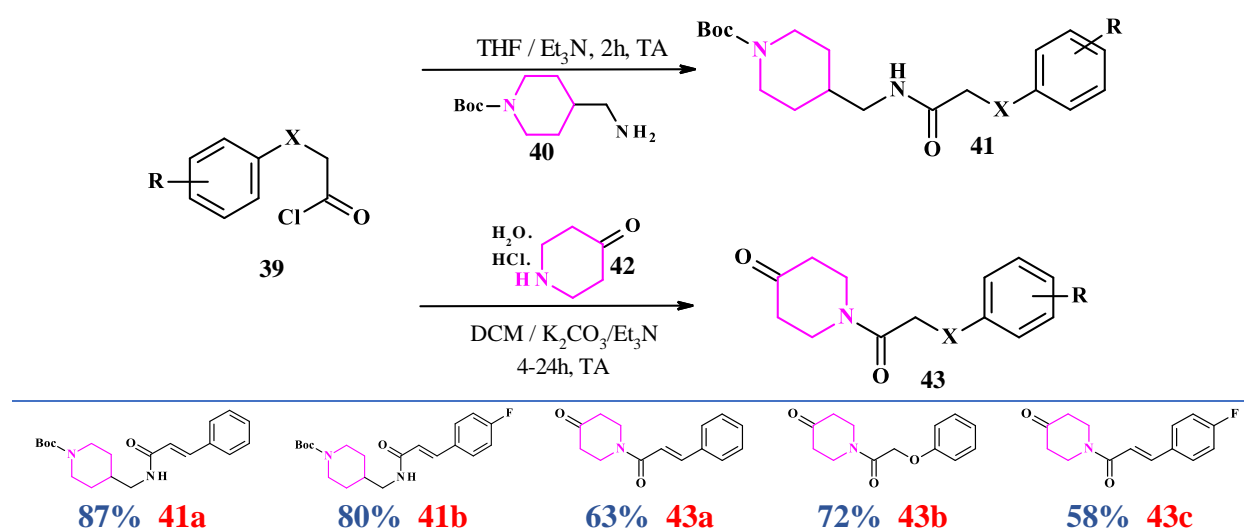
composé **38** avec de rendement faible de 28% (schéma III.26). La structure du composé a été établie par les analyses spectroscopique RMN et LC-MS.

Schéma III.26 : Synthèse du composé **38**

III.3. Synthèse des dérivés piperidines 41a-b et 43a-c

Pour la synthèse des analogues de la piperidine, nous avons modifié une méthodologie adoptée dans la littérature. La condensation de divers chlorures avec les dérivés de la piperidine, telles que le 1-Boc-4-piperidylméthanamine **40** ou la 4-piperidone hydrochloride hydrate **42** dans le THF ou DCM au moyen de la triéthylamine ou du carbonate de potassium à température ambiante a donné une série de cinq amides analogues de la piperidine avec de rendements satisfaisants (schéma III.27).

Les analyse spectroscopiques RMN du ^1H et ^{13}C et la spectrométrie de masse (MS) ont permis de confirmer la structure des composés.

Schéma III.27 : Synthèse des composés **41a-b** et **43a-c**

Partie B • Chapitre 3 Synthèse & caractérisation des dérivés de la quinoléine

Les molécules dérivées de la pipéridine ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H et RMN ^{13}C et leurs structures sont conformes à celles attendues. Les structures proposées ont été confirmées par la spectrométrie de masse MS.

III.4. Synthèse des N-(phényl-substitué)-2-phénoxy-acétamide (44a-d)

Une réaction d'acylation entre les dérivés chlorure d'acyle **39** et d'anilines **2** dans le THF à température ambiante pendant 2 heures conduit aux composés **44a-d** avec des rendements qui varient de 43 à 99%.

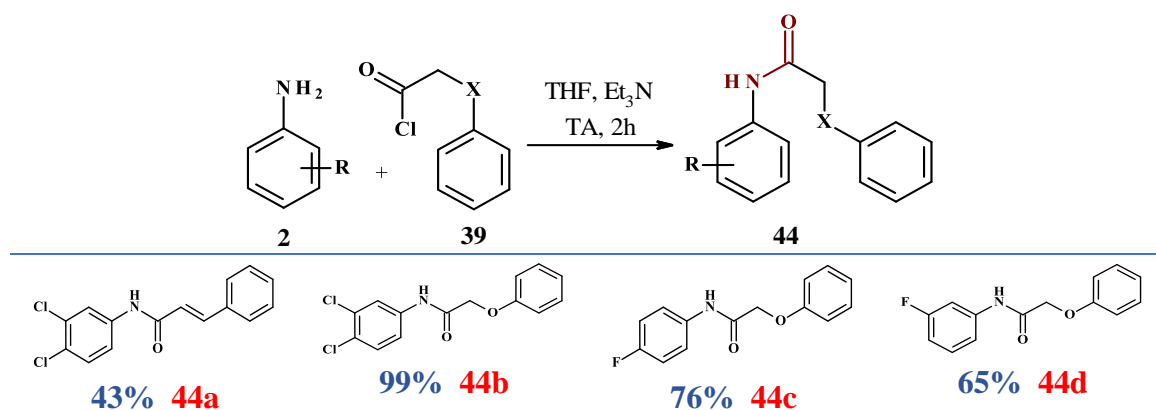


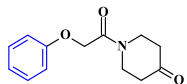
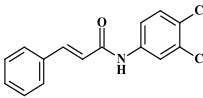
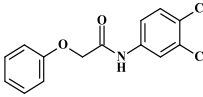
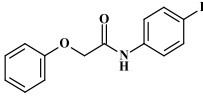
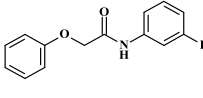
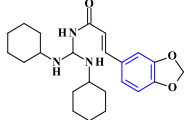
Schéma III.28 : Synthèse des dérivés amides 44a-d

III.5. Activité biologique des dérivés pipéridines et autres composés

Après avoir synthétisé quelques dérivés de la pipéridine, les composés testés ont été évalués pour leurs efficacités antipaludique et les résultats sont consignés dans le [tableau III.3](#).

Tableau III.3 : Activités antipaludiques des composés dérivés de la pipéridine

ID Cpd	Structures	Activité <i>in vitro</i> ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)		HUVEC ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)	Indice de Sélectivité $\text{CC}_{50}/\text{CI}_{50}$	
		CI_{50} (3D7)	CI_{50} (W2)	CC_{50}	Pf3D7	PfW2
37		$61,71 \pm 1,60$	>100	65.26 ± 0.52	1.06	0.65
38		$6,12 \pm 1,33$	$20,62 \pm 2,67$	92.73 ± 0.13	15.15	4.50
41		$41,02 \pm 2,20$	$33,25 \pm 1,61$	>100	2.44	3.01
43a		>100	>100	73.34 ± 0.61	0.73	0.73

43b		>100	>100	>100	1	1
44a		71,54±4,40	>100	82.44±0.44	1.15	0.82
44b		>100	>100	78.26±0.37	0.78	0.78
44c		>100	>100	84.72±0.30	0.85	0.85
44d		>100	>100	89.22±0.12	0.89	0.89
45		16,42±1,46	3,52±0,54	71.14±0.55	4.33	20.21
CQ	Chloroquine	0,0156±0,002	0,238±0,019	>1	64,10	4,20

Parmi les dérivés de la piperidine, seule la molécule **38** a manifesté une forte capacité inhibitrice envers la souche sensible, affichant une valeur d'IC₅₀ de 6,12 μM. L'introduction du groupe cinnamoyl à la molécule **37** donnant naissance au composé **38**, semble jouer un rôle crucial dans son activité antiplasmodiale, en comparaison avec le composé **37**, qui présente une activité environ dix fois plus faible. De manière inattendue, un composé intermédiaire, le composé **45**, a été isolé et a démontré une efficacité biologique très remarquable, avec une valeur de CI₅₀ de 16,42μM sur la souche sensible et de 3,52μM sur la souche résistante.

Il est à noter qu'aucune corrélation n'a été observée entre les activités antiplasmodiale et anti-HUVEC. Les composés ayant une dose létale élevée (CC₅₀ ≥ 80μM) vis-à-vis de la lignée cellulaire HUVEC se sont révélés inactifs contre les souches de *P. falciparum*. Cependant, les composés **38** (CC₅₀ = 92,73 μM) et **45** (CC₅₀ = 71,14 μM) ont présenté de bons indices de sélectivité, avec des valeurs respectives de 15,15 (3D7) et 20,21 (W2).

Conclusion

Au cours de nos recherches sur de nouveaux médicaments pour le traitement du paludisme, nous avons fait appel à la chimie médicinale pour apporter des modifications structurales des quinoléines afin d'obtenir de nouveaux composés plus sélectifs et moins toxiques. Au terme de ce chapitre, il a été développée la synthèse de nouveaux dérivés 4-aminoquinoléines et 8-aminoquinoléines. Par ailleurs, les composés synthétisés n'ont pas été décrits dans la littérature.

Les réactions de substitution nucléophile de type SN ont été utilisées pour fournir des composés aminés tertiaires et les réactions d'acylations nous ont permis d'obtenir des amides substitués dérivés de la quinoléine. L'étude de la relation structure activité a permis d'élucider que l'insertion des noyaux benzyliques sur l'atome d'azote en *para*position du cycle quinoléique a joué un rôle important sur l'activité des composés testés.

Cependant, les composés dérivés amides à base de la quinoléine quant à eux ont montré une activité moins bonne que les dérivés 4-aminoquinoléines sur les souches CQ-sensibles et CQ-résistantes. La double substitution sur l'azote en position 11 entraîne l'encombrement autour de la structure et ceci entraînerait une forte lipophilie. La forte lipophilie de ces composés expliquerait en partie la diminution de l'activité antiplasmodiale de ces composés.

Chapitre 4

SYNTHESE ET CARACTERISATION DES DIRIVES DE LA PIPERAZINE

I. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DERIVES DE LA PIPÉRAZINE

I.1. Introduction

Les hétérocycles azotés jouent un rôle essentiel dans la chimie médicinale et ont suscité un vif intérêt parmi les chercheurs²⁰⁵. Parmi ces composés, la pipérazine se distingue en tant que composé organique hétérocyclique à six chaînons, contenant deux atomes d'azote en positions 1,4 du cycle²⁰⁶. Le noyau de la pipérazine (**fig. IV.1**) revêt une importance capitale dans la conception rationnelle de médicaments, ayant démontré une grande variété d'applications biologiques réussies. Il est considéré comme un échafaudage fondamental et se trouve fréquemment dans les substances actives naturelles, couvrant un large éventail de domaines²⁰⁷. Les dérivés de la pipérazine présentent un large spectre d'activités pharmacologiques, incluant des propriétés antidépresseives²⁰⁸, anticancéreuses²⁰⁹, antibactériennes²¹⁰, antifongiques²¹¹, antipaludéennes²¹², ainsi que des inhibiteurs de la protéase du VIH. De nombreux médicaments bien connus, appartenant à différentes classes pharmacologiques, contiennent cet hétérocycle remarquable.



Figure IV.1 : Structure chimique de la pipérazine

Le maintien de l'équilibre entre les profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des molécules apparentées aux médicaments est un facteur important dans la conception et le développement de nouveaux médicaments. Ainsi, l'un des objectifs du processus de découverte de médicaments est de concevoir des molécules ayant une forte affinité pour leurs cibles et une biodisponibilité élevée avec des propriétés physicochimiques appropriées. Le noyau de la pipérazine possède deux atomes d'azote primaires qui améliorent les caractéristiques pharmacocinétiques des candidats médicaments en raison de leur pKa approprié²¹³. Ces sites azotés entraînent une augmentation essentielle de la solubilité dans l'eau des molécules de type médicament, jouant ainsi un rôle crucial dans la biodisponibilité. Nous n'avons mentionné ici que quelques-uns des nombreux exemples dans lesquels le noyau de la pipérazine a été utilisé comme échafaudage pour générer des molécules biologiquement actives.

I.2. Profil thérapeutique des dérivés de la pipérazine

Le modèle de la pipérazine contient des caractéristiques de construction et des points pharmacologiques qui fournissent des ligands puissants et sélectifs pour une gamme de cibles biologiques différentes en chimie médicinale²¹⁴. Les analogues de la pipérazine présentent un grand intérêt pour les activités biologiques que l'on retrouve dans un certain nombre de domaines thérapeutiques différents²¹⁵.

I.2.1. Activité antipaludique

L'identification de nouveaux agents antipaludiques est d'une importance primordiale pour lutter contre le paludisme, une maladie mortelle transmise par les moustiques^{216,217} qui continue de causer une importante morbidité et mortalité, en particulier en Afrique sub-saharienne^{218,219}. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes sont particulièrement les plus vulnérables à cette maladie dévastatrice²²⁰. Actuellement, la chimiothérapie reste le principal traitement du paludisme²²¹, cependant, l'émergence de la résistance aux médicaments antipaludiques disponibles constitue un défi majeur dans la lutte contre cette maladie.

Pour surmonter ce défi, plusieurs composés antipaludiques comportant un fragment de pipérazine ont été développés. Dans une étude menée par Ryckebusch et ses collaborateurs²²², des dérivés de la pipérazine ont été synthétisés et évalués pour leur activité antipaludique. Parmi ces composés **IV.2** et **IV.3** ont démontré une activité particulièrement élevée, avec une valeur IC_{50} comprise entre 6,5 et 12,6 nM contre la souche *P. falciparum* résistante à la chloroquine.

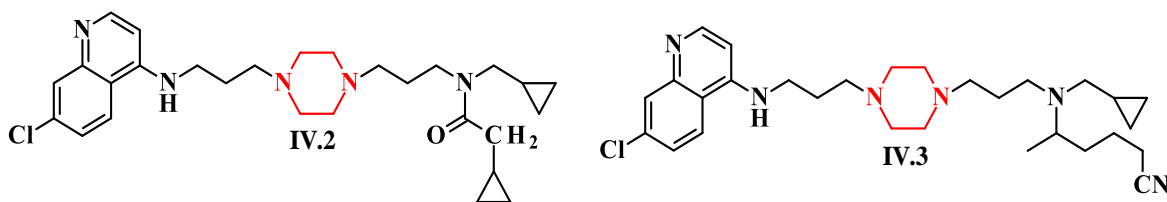


Figure IV.2 : Structure des composés IV.2 et IV.3

L'émergence de la résistance croissante de *P. falciparum* à la chloroquine a réduit considérablement les options de traitement chimiothérapeutiques disponibles pour lutter contre le paludisme. Face à ce défi, des chercheurs tels que Kumar et collègues¹³ ont entrepris la synthèse

Partie B • Chapitre 4 Synthèse & caractérisation des dérivés de la pipérazine

de nouvelles classes de triazines hybrides de 4-aminoquinoléine, qu'ils ont ensuite testées contre la souche 3D7 sensible à la chloroquine de *P. falciparum* dans un modèle *in vitro*. Parmi ces composés, les composés **IV.4** et **IV.5** ont émergé comme les agents antipaludiques les plus prometteurs, avec une suppression de plus de 99% de la parasitémie.

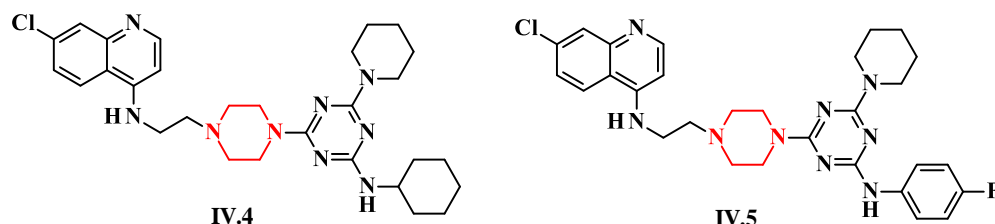


Figure IV.3 : Structure des composés IV.4 et IV.5

Dans une étude menée par Gnoata et son équipe, une série de nouveaux dérivés de pipérazine de l'acide ursolique a été synthétisée et testée contre différentes souches de *P. falciparum*. Les chercheurs ont également évalué l'effets de cytotoxicité de ces composés sur les cellules MRC-5. Parmi les composés développés par Gnoatto et al., le composé **IV.6** s'est révélé le plus actif, avec une valeur IC_{50} de 78 nM contre la souche FcB1 de *P. falciparum*, surpassant ainsi l'efficacité de la chloroquine qui a montré une IC_{50} de 130 nM.²²³

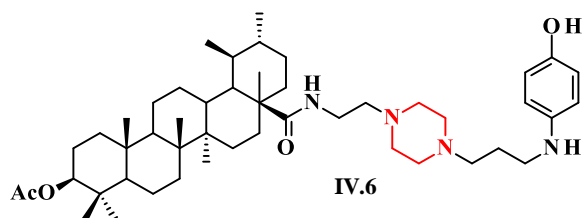


Figure IV.4 : Structure du composé IV.6

Les dérivés de l'hydroxyéthylpipérazine ont été étudiés pour leur activité antipaludique par Cunico et ses collègues²²⁴. Dans une étude *in vitro* contre le *P. falciparum* clone W2, résistant à la chloroquine, le composé **IV.7** s'est avéré être le plus actif, avec une CI_{50} de 5,1 mg/mL. Aucun des composés actifs n'a montré de cytotoxicité à forte concentration (100 μ g/ml). Une autre série d'hydroxyéthylpipérazines développée par Cunico et al.²²⁵ a également montré une activité

Partie B • Chapitre 4 Synthèse & caractérisation des dérivés de la pipérazine

significative *in vitro*. Le dérivé **IV.8** était l'agent antipaludique le plus actif, avec une CI_{50} de 16,9 μM .

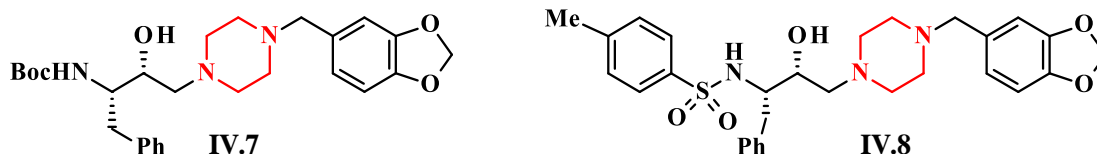


Figure IV.5 : Structure des composés IV.7 et IV.8

Dans une étude menée par Gemma et ses collaborateurs¹², des composés synthétisés ont été évalués pour leur activité antipaludique. Parmi ces composés, le composé **IV.9** a été signalé comme le plus puissant contre les souches K1 et W2, avec des valeurs d' IC_{50} de 16 et 33 μM respectivement.

Pretorius et son équipe²²⁶ ont développé des composés hybrides contenant des fragments de quinoléine et de pyrimidine, qui ont été évalués pour leur activité antipaludique. Tous les composés ont montré une activité contre les souches D10 et Dd2. Le composé hybride avec une liaison pipérazine, le composé **IV.10**, a été signalé comme le plus actif de la série, avec une CI_{50} de 0,157 μM contre la souche Dd2. De plus, il a affiché une activité comparable à celle de la combinaison fixe équimolaire de chloroquine et de primaquine contre les deux souches.

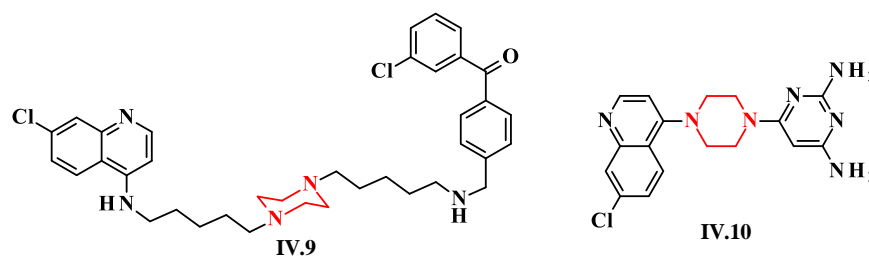


Figure IV.6 : Dérivés de pipérazine antipaludique

Une série de 18 composés dérivés de la 7-chloro-4-(pipérazine-1-yl)quinoléine a été synthétisée par réaction d'addition nucléophile de la pipérazine avec la 4,7-dichloroquinoléine. Ces composés ont ensuite été évalués *in vitro* pour leur activité antipaludique contre la souche de *P. falciparum*. Parmi ces composés, le composé 1-(4-chlorophenyl)-2-(4-(7-chloroquinolin-4-yl)piperazin-1-yl)éthanone (**IV.11**) s'est révélé plus puissant que le médicament standard Quinine, avec une CMI

de 0,18 µg/ml²²⁷. Son activité supérieure à celle de la Quinine, un médicament standard utilisé dans le traitement du paludisme, souligne son potentiel en tant que candidat pour le développement de médicaments antipaludiques plus efficaces. Cependant, des recherches supplémentaires seront nécessaires pour évaluer leur efficacité *in vivo* et leur innocuité avant de pouvoir les utiliser dans un contexte clinique

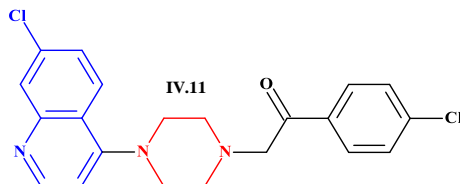


Figure IV.7 : Structure des composés IV.11

I.2.2. Autres activités biologiques

I.2.2.1. Activité anti-microfilaire

La filariose lymphatique, communément appelée éléphantiasis, est une maladie tropicale négligée. L'infection se produit lorsque les parasites filaires responsables de la maladie sont transmis à l'homme par des moustiques²²⁸. La filariose lymphatique altère le système lymphatique et peut entraîner une augmentation anormale du volume de certaines parties du corps, donnant lieu à des douleurs, un handicap sévère et une stigmatisation sociale.

Lors d'une étude de relation-structure-activité (SAR) détaillée sur les pipérazines 1,4-disubstituées, l'un des groupes de diéthylcarbamazine (DSC) **IV.12** a été remplacé par un hétérocycle tel que la quinoléine, l'isoquinoléoline et le benzimidazole, mais en aucun cas un composé ayant un meilleur profil d'activité que le DEC n'a été obtenu. Les composés remarquables qui ont émergé de cet effort sont **IV.13-17** possédant une activité marquée contre la filariose expérimentale²²⁹⁻²³². Le composé **IV.13**, préparé par les laboratoires Hoechst, s'est avéré avoir des effets supprimeurs prolongés sur les microfilières de *L. carinii* à une dose sous-cutanée de 4 mg/kg pendant 5 jours²²⁹. De même, les analogues structurels de l'amodiaquine, **IV.14** et **IV.15** ont montré une activité marquée contre *L. carinii* chez les rongeurs à une dose de 25-100 mg/kg^{230,231}. Cependant, les méthyl 5(6)-(4-substitués pipérazine-1-yl)benzimidazole-2-carbamates **IV.16** et **IV.17** ont tué 90 à 100% des microfilières et des vers

adultes de *L. carinii* chez des rats de coton à une dose intrapéritonéale de 30 mg/kg pendant 5 jours²³².

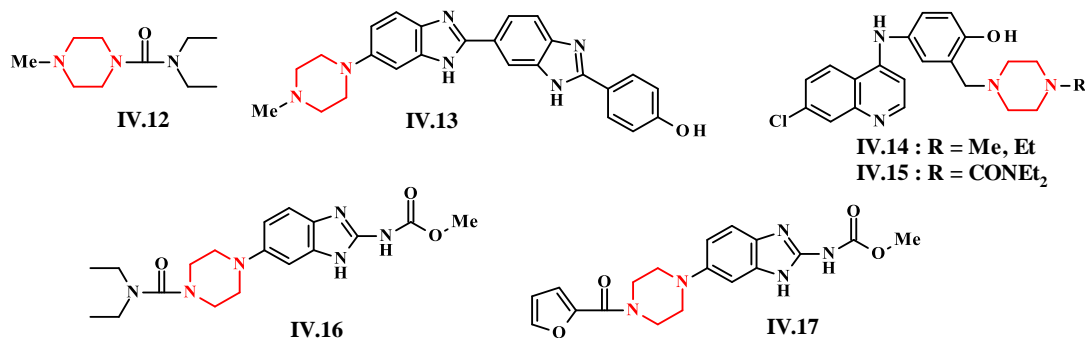


Figure IV.8 : Dérivés de pipérazine anti-microfilaire

I.2.2.2. Troubles du SNC

Dans le domaine des troubles du SNC, une étude récente menée Liu et ses collègues a examiné l'effet d'une série de nouveaux dérivés de pipérazine sur l'activité de fusion cible-effecteur cellulaire et l'activité antivirale *in vitro* contre le VIH-1²³³. Parmi les composés évalués, le composé **IV.18** s'est révélé être un puissant antagoniste du récepteur CCR5, avec une valeur CI_{50} de 6,29 μ M, ainsi qu'un inhibiteur anti-VIH-1 avec une valeur CI_{50} de 0,44 μ M.

Une autre étude menée par Bucle et ses collègues²³⁴ a porté sur la conception et la synthèse de nouveaux dérivés N-benzylpipérazino, évaluant leur activité antihistaminique sur l'iléon de cobaye. Parmi les composés synthétisés, le composé **IV.19** a montré l'activité antihistaminique la plus puissante sur l'iléon du cobaye, comparable à celle de la mépyramine, une référence.

De plus Kimura et ses collègues ont synthétisé et évalué l'activité antagoniste du calcium et antioxydant de deux types de nouveaux dérivés de diphenylalkyl-pipérazine²³⁵. Ces composés ont démontré une inhibition apparente des contractions induites par le KCl dans l'aorte isolée de rat. Ces composés ont été évalués pour leurs activités inhibitrices contre les contractions induites par le KCl dans des artères canines isolées (basilaire, coronaire, mésentérique et rénale). Parmi ces composés, les composés **IV.20** et **IV.21** ont montré les inhibitions les plus puissantes dans l'artère basilaire. De plus, les composés **IV.20** et **IV.22** possédaient une puissante activité inhibitrice contre les peroxydations lipidiques auto-oxydatives dans des homogénats de cerveau canin.

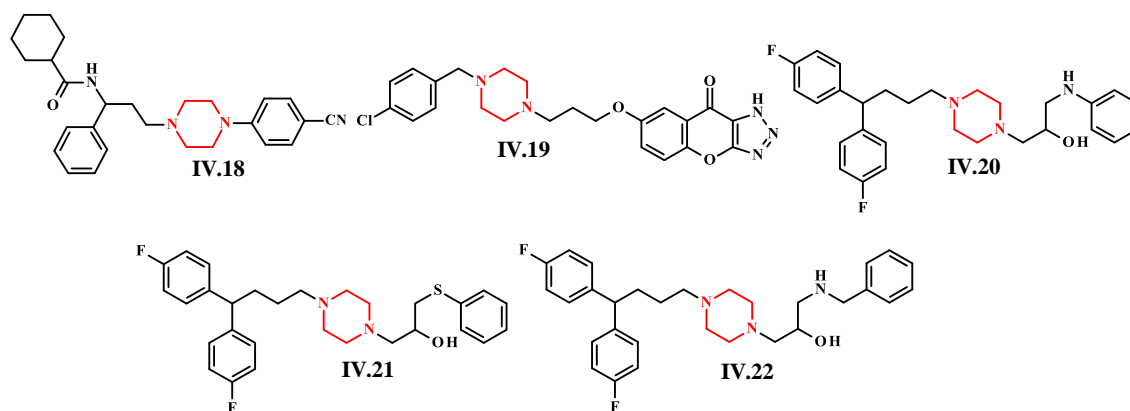


Figure IV.9 : Dérivés de pipérazine régulateur du SNC

Ces études mettent en évidence les propriétés potentiellement bénéfiques des dérivés de pipérazines dans le domaine des troubles du SNC, tels que l'antagonisme du récepteur CCR5, l'activité antihistaminique et l'inhibition des contractions vasculaires, ainsi que l'activité inhibitrice des peroxydations lipidiques.

1.2.2.3. Activités antimicrobiennes

Les dérivés de la pipérazine ont montré un potentiel prometteur dans la lutte contre les infections bactériennes. Voici quelques exemples d'études qui ont exploré l'activité antibactérienne de ces dérivés consigné dans la **fig. IV.10**.

Une série de dérivés de pipérazine contenant de l'azole a été conçue et synthétisée par Gan et ses collègues²¹¹. Ces composés ont été étudiés *in vitro* pour leurs activités antibactériennes et cytotoxiques. Les résultats préliminaires ont révélé que la plupart des composés présentaient des activités antibactériennes modérées à significatives *in vitro*. Les composés les plus prometteurs tels que les composés **IV.23** et **IV.24** ont démontré une efficacité antimicrobienne remarquable contre toutes les souches testées avec des valeurs de CMI allant de 3,1 à 25µg/mL. Ils ont présenté des activités comparables aux médicaments standard tels que le chloramphénicol et fluconazole utilisés en clinique.

Yu et son équipe ont préparé et testé une série de dérivés de norfloxacin pour leurs activités contre cinq bactéries phytopathogènes et trois champignons *in vitro*²³⁶. Les résultats des essais biologiques ont montré que la plupart des composés conservaient les activités antibactériennes de

la norfloxacin et présentait également certaines activités antifongiques en tant que composés amides d'acide carboxylique. Les composés **IV.25** et **IV.26** ont montré une meilleure activité contre *Xanthomonas oryzae* par rapport à la norfloxacin et tous les composés testés ont montré de meilleures activités antibactériennes que le sulfate de streptomycine agricole contre *X. oryzae*, *X. axonopodis* et *Erwinia aroideae*.

Shafiee et ses collègues ont rapporté une série de N-[2-(2-naphtyl)éthyl]pipérazinyl quinolones **IV.27** contenant un groupe fonctionnel lié au carbonyle sur l'espaceur éthylique, et ont évalué leur activité antibactérienne²³⁷. Les données antibactériennes ont révélé que certains composés présentaient une bonne activité antibactérienne. La modification de la position 8 et du substituant N-1 sur le cycle quinolone ainsi que la fonctionnalité de l'espaceur éthyle ont entraîné une amélioration significative de l'activité antibactérienne contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives.

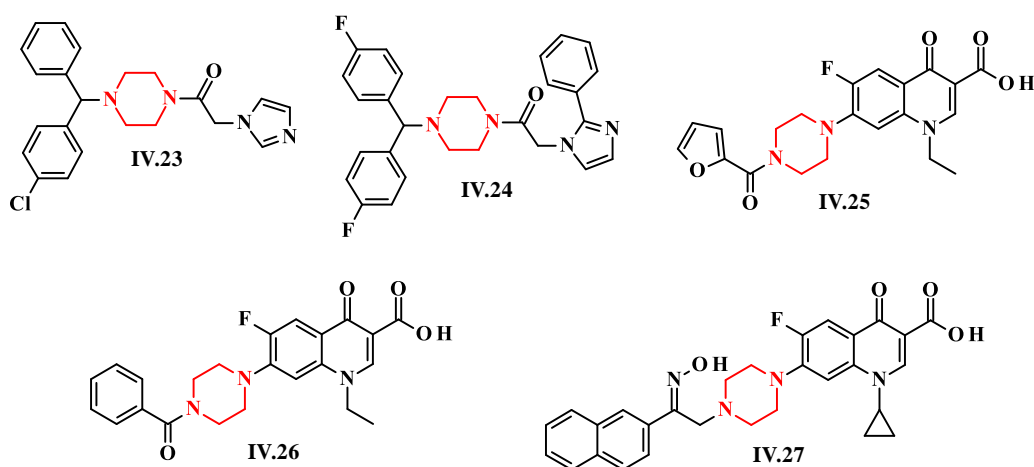


Figure IV.10 : Dérivés de pipérazine antimicrobiens

I.2.2.5. Activité anticancéreuse

L'OMS définit le cancer comme la croissance et la propagation incontrôlées de cellules. Il peut toucher presque toutes les parties du corps. À l'heure actuelle, c'est l'un des risques sanitaires les plus périlleux²³⁸. Les cellules cancéreuses se déplacent généralement vers d'autres parties du corps, entraînent la formation de nouvelles tumeurs. Outre la complexité de la maladie, la dernière décennie a vu des progrès notables dans la thérapie du cancer²³⁹. Plusieurs études ont exploré

Partie B • Chapitre 4 Synthèse & caractérisation des dérivés de la pipérazine

l'activité anticancéreuse des dérivés de pipérazine, montrant ainsi leur potentiel dans la lutte contre le cancer. Voici quelques exemples de ces études (**Fig. IV.11**).

Les dérivés substitués de la pipérazine développés par Ranise et collègues²⁴⁰ ont été évalués pour leur activité antiproliférative. Les composés **IV.28** et **IV.29** ont démontré une activité significative contre les lignées cellulaires ACHN et NCI-H226, avec des valeurs d'IC₅₀ de 0,13 et 1,03 µM respectivement. L'équipe de Hou²⁴¹ a synthétisé une variété de dérivés substitués par l'atome 4-*N* en utilisant l'ester 3-cyano-3,3-diphényl-propylique de l'acide 4-méthylpipérazine-1-carbodithioïque comme principal composé. Ces composés synthétisés ont été évalués pour leur activité anticancéreuse *in vitro*. Après évaluation, le composé **IV.30** a été signalé comme le composé le plus actif de la série, avec des valeurs d'IC₅₀ de 5,3 et 11,5 µM contre la lignée cellulaire HL-60 et Bel-7402 respectivement. Ce composé s'est avéré plus puissant que le composé principal²⁴¹.

Une série de dérivés *N*-[2-substitué-2-(2-thiénylethyl)pipérazinyl]quinolone a été synthétisé par Pardakhty et son équipe²⁴². Ces composés ont été évalués pour leur potentiel cytotoxique contre le carcinome épithélial de la bouche (KB) et le carcinome squameux humain (A431). Le composé **IV.31** a montré le potentiel de cytotoxicité le plus élevé, avec des valeurs d'IC₅₀ de 3,11 et 4,91 µg/mL contre les lignées cellulaires A431 et KB, respectivement.

Kumar et son équipe ont synthétisé une série de nouveaux dérivés de la pipérazine par une réaction de substitution nucléophile de la 1-benzhydryl-pipérazine avec divers chlorures de sulfonyle. Ces composés ont été évalués pour leur efficacité dans l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses du sein MDA-MB-231. Le composé 1-benzhydryl-4-(4-tert-butyl-benzènesulfonyl)-pipérazine **IV.32** a démontré une activité inhibitrice significative avec un pourcentage d'inhibition de $28,6 \pm 0,0003$ ²¹⁴. Shaharyar et ces collègues ont synthétisé des dérivés de la pipérazine et les ont évalués pour leur activité antiproliférative contre des lignées cellulaires de tumeurs pulmonaires humaines (A549). Après évaluation, le composé **IV.33** a été signalé comme le composé le plus actif *in vitro* avec une IC₅₀ de 9,0 µg/mL²⁴³.

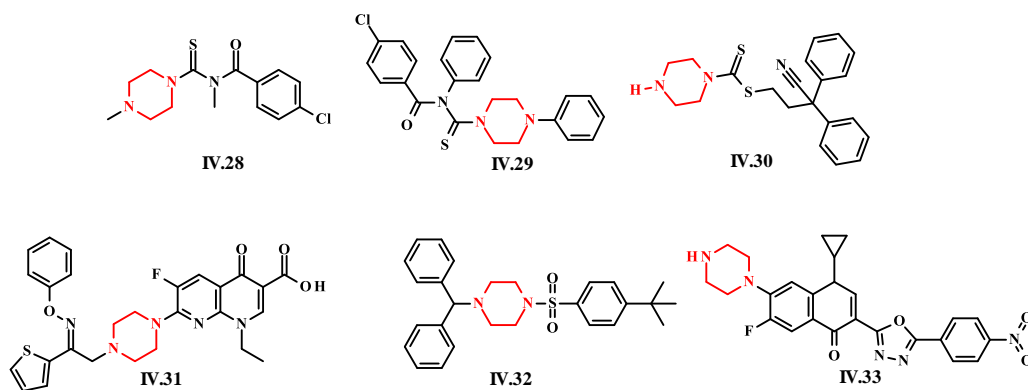


Figure IV.11 : Dérivés de pipérazine anticancéreux

Il ne fait aucun doute que, la pipérazine est indéniablement un modèle moléculaire qui a déjà confirmé son caractère médicamenteux. Historiquement utilisé pour le développement d'agents du système nerveux centrale (SNC), cette molécule présente désormais un intérêt croissant dans la conception de médicaments pour des maladies autres que les troubles du SNC. Il s'agit d'un modèle de base offrant des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques souhaitables. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour la recherche et le développement de nouveaux traitements thérapeutiques.

II. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE LA PIPÉRAZINE

II.1. Objectifs

Cette étude est basée sur l'application d'une nouvelle méthode *in Silico* pour développer des molécules potentiellement actives pour le traitement du paludisme. Malgré l'évolution du système de santé, le nombre de décès causés par le paludisme était estimé à 781 000 au cours de l'année 2020²⁴⁴. De plus, des souches résistantes évoluent contre les médicaments les plus puissants tels que l'Artémisinine et la polythérapie. Il est donc nécessaire de développer de nouveaux médicaments contre cette maladie menaçante.

II.2. Notre stratégie

Cette nouvelle méthode de conception de médicaments est basée sur le développement de médicaments existants pour d'autres applications et de tester leur affinité pour de nouvelles cibles.

Dans cette étude, nous ciblons les enzymes épigénétiques en raison de l'absence de facteurs de description distincts dans le génome de *Plasmodium spp.*²⁴⁵

II.3.La cible

Le contrôle du paludisme à *P. falciparum* nécessite l'identification de nouvelles molécules candidates agissant sur des nouvelles cibles thérapeutiques. La première cible épigénétique que nous avons choisie est l'Histone Lysine *N*-Méthyl Transférase (HKMT) (fig. IV.12). Les HKMT de *P. falciparum* (PfHKMT) jouent un rôle clé dans le contrôle de l'expression des gènes de *plasmodium* et représentent de nouvelles cibles épigénétiques antipaludique passionnante²⁴⁶. Les HKMT ont été impliquées dans la régulation transcriptionnelle de diverses protéines dans les organismes. Il a été démontré que la régulation épigénétique affecte l'expression des gènes tout au long du cycle de vie de plasmodium et, par conséquent, la modulation des cibles épigénétiques dans le parasite du paludisme présente une nouvelle approche pour la découverte de médicaments antipaludiques.

L'histone lysine méthyltransférase (HKMT) est une enzyme de modification de l'histone qui catalyse le transfert des groupes méthyle vers les résidus lysine et arginine de la protéine histone²⁴⁷. Le parasite du paludisme possède également HKMT, qui joue un rôle majeur dans le développement et la pathogenèse du parasite ainsi que dans la régulation de divers processus et voies biologiques.



Figure IV.12 : Illustration cartographique tridimensionnelle de la PfHKMT cristallisée avec BIX-01294 source Protéine Data Bank (BDB).

Le groupe de Fuchter a publié quelques molécules intéressantes (Fig. IV.13) qui ont une activité potentielle sur le *P. falciparum* pendant le cycle de vie intra érythrocytaire du parasite.²⁴⁵

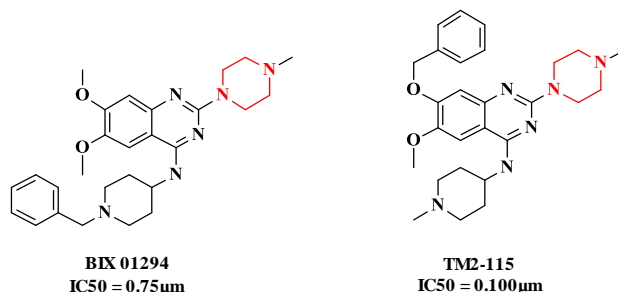


Figure IV.13 : Molécules publiées par le groupe de Fuchter qui ciblent la PfHKMT.

II.4. CHIMIE

Les premières molécules générales que nous avons extraites de notre analyse *in silico* étaient basées sur des dérivés de pipérazine (**P**), avec la possibilité de fonctionnaliser soit la partie Ouest, soit la partie Est, soit les deux (**1**).

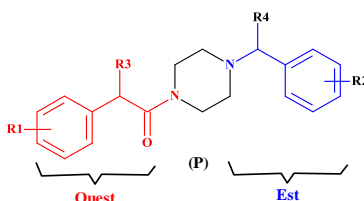


Figure IV. 14 : Structure générale des dérivés de la pipérazine (**P**)

II.4.1. Synthèse des molécules souhaitées

Dans cette synthèse, des pipérazines protégées commercialement, telles que le benzyle pipérazine **P3** ou bi-phénylméthyle benzène **P4**, ont été utilisé comme précurseurs. Ces pipérazines ont été couplées avec divers acides carboxyliques **2**, ce qui donne naissance aux premières molécules testées. L'objectif était d'établir une relation structure-activité (SAR) pour évaluer l'efficacité de ces nouvelles molécules. Le processus de couplage a été réalisé en activant l'acide carboxylique avec du chlorure de thionyle (SOCl_2) pour former des chlorures d'acyles²⁴⁸, qui sont plus réactifs. Ensuite, une amine a été ajoutée pour former une liaison amide avec un rendement moyen de 53 à 73%. Cette approche a permis de synthétiser une bibliothèque de nouvelles molécules d'amides dérivés de pipérazines (schéma IV.1).

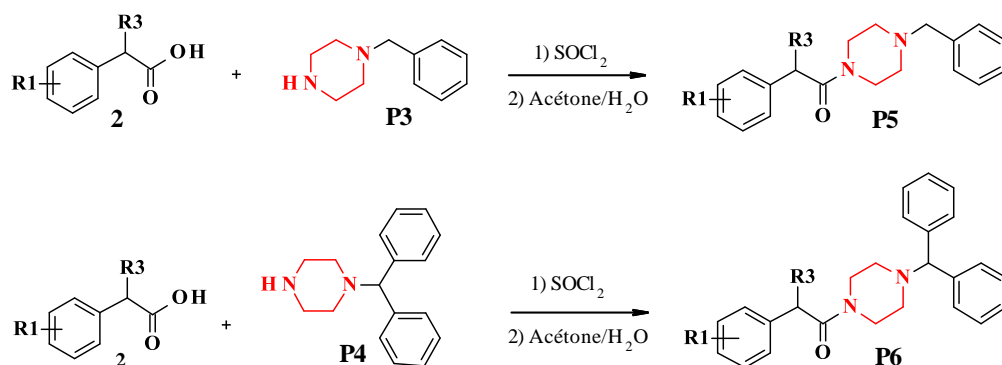
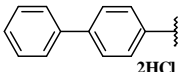
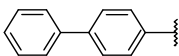
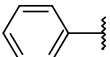
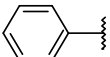
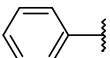
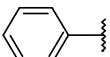

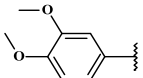
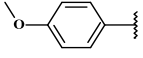
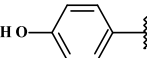
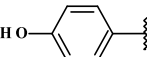
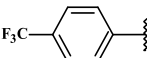
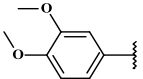
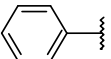


Schéma IV.1 : Structure des composés P5 et P6

Tableau IV. 1 : Produits de synthèse des analogues 1,4-disubstitué enregistrés de la pipérazine

Cpds ID	R1	R2	R	Rendement (%)
P5a			Ph-CH ₂ -	57
P5b		H	Ph-CH ₂ -	65
P5c		H	Ph-CH ₂ -	69
P5d		H	Ph-CH ₂ -	72
P5e		H	Ph-CH ₂ -	73
P5h	2-(OH)Ph-		Ph-CH ₂ -	58
P5f		H	Ph-CH ₂ -	63
P5g		H	Ph-CH ₂ -	56

Partie B • Chapitre 4 Synthèse & caractérisation des dérivés de la pipérazine

P6a		H	Ph-CH-Ph	71
P6b		H	Ph-CH-Ph	54
P6c			Ph-CH-Ph	56
P6d		(R)-OH	Ph-CH-Ph	73
P6e		(S)-OH	Ph-CH-Ph	53
P6f		H	Ph-CH-Ph	59
P6g		H	Ph-CH-Ph	61
P6h		H	Ph-CH-Ph	68
P6i		H	Ph-CH-Ph	55
P6j		(R)-OH	Ph-CH-Ph	73
P6k		H	Ph-CH-Ph	64
P6l	2-(OH)Ph-		Ph-CH-Ph	57
P6m		H		51

II.4.2. Réduction de la fonction amide en amine

Dans la deuxième étape de cette synthèse, les amides formé précédemment ont été réduit en amine en utilisant l'aluminium trihydride (AlH_3) préparé in situ à partir d'aluminium trichlorure et de lithium aluminium hydride ($\text{AlCl}_3/\text{LiAlH}_4$).^{249,250} Cette méthode a permis de fournir l'amine correspondante avec un rendement acceptable.



Schéma IV. 2 : Réaction de réduction du composé P8

Tableau IV. 2 : Produits de réduction des analogues de la pipérazine enregistrés

Cpds ID	R1	R2	R	Rendement (%)
P8a	4-Cl	H	Ph-CH-Ph	75
P8b	4-OMe	H	Ph-CH-Ph	83
P8c	3,4-OMe	H	Ph-	59
P8d	3-Cl	H	Ph-CH-	64

II.4.3. Molécules de deuxième génération

Sur la base de ces données, il a été suggéré de modifier la molécule 8 en la fonctionnalisant avec du fluor sur la position para du fragment Est. Afin d'obtenir cette molécule 8, nous avons suivi ce schéma de rétro-synthèse pour obtenir la molécule désirée, en commençant par le couplage avec l'amine suivi du couplage amide.

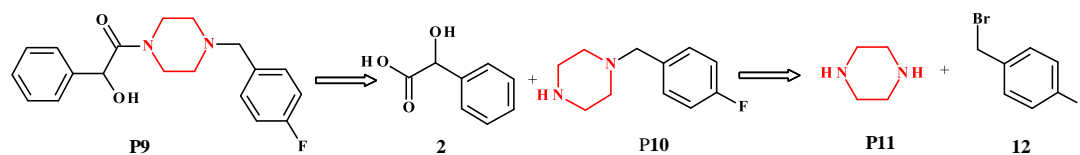


Schéma IV.3 : Schéma rétro-synthétique de la molécule cible P9

Nous avons optimisé les conditions de réaction du couplage de la pipérazine **P11** avec le bromobenzyle **12** en augmentant la dilution de la molécule **P11** et en augmentant le nombre d'équivalents de la pipérazine **P11**.²⁵¹

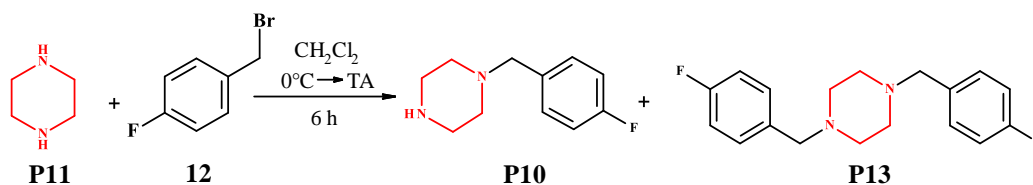


Schéma IV.4 : Synthèse du composé P10 et P13

Tableau IV.3 : Optimisation de la réaction de couplage de l'amine avec le bromo-benzyle

Entre	Nombre d'équivalent de pipérazine P11	P11	% de P10	% de P13
1	2	Sans dilution	5 *	95*
2	4	Dilué dans 40 ml de DCM	60 *	40*
3	6	Dilué dans 40 ml de DCM	100	0

*Les calculs sont basés sur les données de la RMN.

Ensuite, les deux molécules, **P10** et **P13**, ont été synthétisées séparément, afin de fournir les molécules requises. Par conséquent, le couplage de **P10** avec les acides carboxylique **2** par une réaction similaire à celle décrite plus haut (schéma IV.1), conduit aux composés désirés avec un bon rendement.

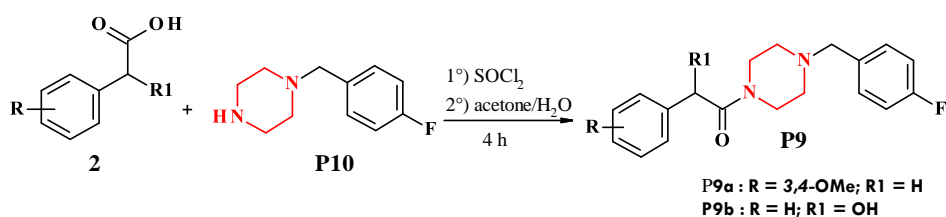


Schéma IV.5 : Synthèse du composé P9

Une alternative a été envisagée pour synthétiser certains dérivés, telle que la molécule **17**, qui repose sur l'utilisation de l'éthylène diamine **14** au lieu de la pipérazine **11** comme base. Pour réaliser cette modification, nous avons choisi de faire réagir l'éthyle amino-amide **15** avec le benzyle aldéhyde **16** en employant la méthode d'animation réductrice.²⁵² Tout d'abord, nous avons préparé l'amide **15** selon la réaction suivante.

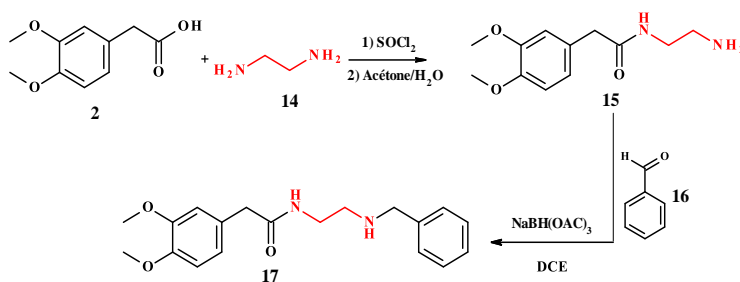
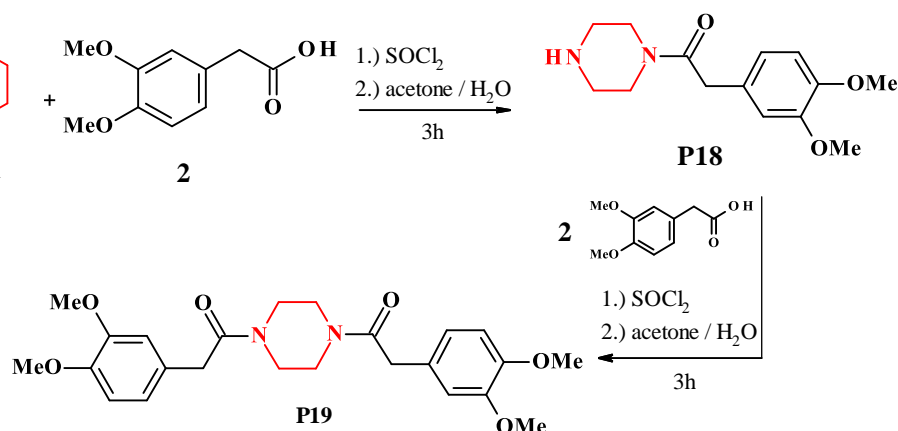


Schéma IV.6 : Synthèse du composé 17

Partie B • Chapitre 4 Synthèse & caractérisation des dérivés de la pipérazine

Un autre composé similaire à la pipérazine, appelé 2-(3,4-diméthoxyphényl)-1-[4-[2-(3,4-diméthoxyphényl)acétyl]pipérazin-1-yl]éthanone **P19**, a été synthétisé en deux étapes avec un rendement modéré. Tout d'abord, la pipérazine **P11** a été couplée avec un équivalent de l'acide carboxylique **2** pour former le précurseur **P18**. Ensuite, le composé **P18** a été couplé avec l'acide **2** dans un mélange d'acétone et d'eau, dans un rapport 1:1, en présence de chlorure de thionyle. Cette réaction a permis d'obtenir le composé **P19** souhaité avec un rendement de 68% (schéma IV.7).

Schéma IV.7 : Synthèse du composé **P19**

III. ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DES DÉRIVÉS PIPÉRAZINE

La résistance de *P. falciparum* contre les médicaments disponibles tels que la chloroquine et l'artémisinine ne cesse de croître et limite l'efficacité thérapeutique¹⁹² pour le traitement du paludisme. Compte tenu de tout ce qui précède, il y a un besoin urgent de concevoir de nouvelles molécules pharmacologiquement actives.¹⁹³

Les dérivés de la pipérazine sont des composés chimiques qui ont montré une efficacité biologique prometteuse contre le paludisme. Ces molécules sont facilement obtenues par synthèse, et se présentent comme une stratégie économiquement viable pour développer de nouvelles bibliothèques de molécules. Ces dérivés de la pipérazine peuvent agir en perturbant les voies métaboliques du parasite *Plasmodium*, en inhibant des enzymes clés ou en interférant avec le processus de signalisation cellulaire. Leur capacité à perturber les processus vitaux du *Plasmodium* en fait des candidats intéressants pour le développement de nouvelles thérapies antipaludiques.

Un ensemble de critères de validation des composés est décrit dans le développement de nouveaux médicaments antipaludiques. Les composés à tester *in vitro* doivent de préférences répondre à des exigences spécifiques : Concentration de médicament létale qui réduit la viabilité du parasite de 50% (CI_{50}) < 1 μ M ; valeurs minimales de l'indice de sélectivité (IS) de 10, l'idéal étant supérieur à 100^{194,195}. Le test de chimio-sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* a pour but de déterminer la sensibilité des parasites à des molécules antipaludiques.

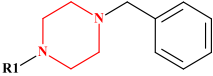
Les tests de chimio-sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* ont été réalisés dans le but déterminer la sensibilité des souches Pf3D7 et PfW2 à des molécules antiplasmodiale, analogues de la pipérazine. La chloroquine a été utilisé comme témoin positif et comme référence.

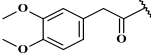
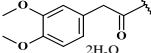
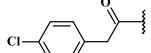
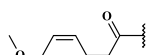
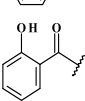

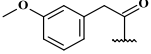
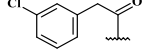
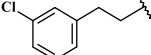
III.1. Activité biologique de la série des dérivés benzyle-pipérazine

Tout d'abord, nous avons étudiés l'effet des substituants en position 1 de la pipérazine en conjonction avec une variété de substituants en position 2 de l'éthanone sur la destruction des parasites lorsque la fraction benzyle était présente en position 4 de la pipérazine. L'activité antiplasmodiale *in vitro* de ces analogues sont consignés dans le **tableau IV.4**.

Les tests *in vitro* ont été réalisés pour évaluer l'activité antiplasmodiale des composés synthétisés contre les souches de paludisme Pf3D7 et PfW2. Selon les données du tableau IV.4, la plupart de ces analogues synthétiques se sont révélés inefficaces contre la souche résistante (PfW2), à l'exception des analogues **P5a** et **P5d**, qui ont montré une forte efficacité antipaludique, affichants des valeurs de CI_{50} de 1,84 μ M et 2,25 μ M respectivement. De même, seuls les composés **P5(a-c)** ont démontré une efficacité significative envers la souche sensible (Pf3D7), avec des valeurs respectives de CI_{50} de 1,89 μ M, 3,26 μ M et 3,91 μ M remarquablement la substitution en position méta du cycle aromatique, attaché en position 2 de l'éthanone, a conduit à une perte significative de l'efficacité antipaludique. En fin de compte, la molécule **P5a** s'est avérée être la plus efficace contre les deux souches.

Tableau IV.4 : Relation Structure–Activité en position 1 des dérivés de la pipérazine.



ID Composé	R1	Activité in vitro ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)	
		CI ₅₀ (3D7)	CI ₅₀ (W2)
P5a		1.89	1.84 ± 03
P5b		3.26	/
P5c		3.91	/
P5d		16.93	2.25
P5e		35.29	/
P5f		38.46	/
P5g		>100	/
P5h		>100	/
P8d		>100	/
CQ	Chloroquine	19,06	2,01

Ensuite, nous avons examiné l'effet de la variation des substituants en position 1 et 4 de la pipérazine de l'échafaudage.

D'après les données présentées dans le **tableau IV.5**, seul le composé **P9a** a démontré une forte activité contre les deux souches, affichant des valeurs de CI₅₀ de 0,78 μM pour 3D7 et de 2,08 μM pour W2. Il est cependant remarquable de noter le rôle crucial de l'atome de fluor dans l'efficacité antiproliférative contre les parasites du paludisme (comparé **P6m** et **P9a**). Les substituants fluor et/ou méthoxy ont conféré une grande sélectivité à ces composés vis-à-vis des souches de *Plasmodium*, comme en témoigne le composé **P9a**, qui s'est avéré être 24 fois plus actif que la chloroquine.

Tableau IV. 5 : Relation Structure–Activité en position 1, 4 de la pipérazine.

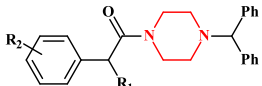
ID Composé	R1	R2	Activité <i>in vitro</i> ($\mu\text{M} \pm \text{SD}$)	
			CI ₅₀ (3D7)	CI ₅₀ (W2)
P6m			4.08	/
P8c			37.79	/
P9a			0.78 ± 0,06	2.08 ± 0,71
P9b			8.05 ± 3.26	/
P18		H	23.02	3.14
P19			6.31 ± 0,72	/
CQ	Chloroquine		19,06	2,01

Un aspect intéressant à noter est que la réduction de la fonction carbonyle (C=O) a considérablement réduit l'efficacité antipaludique au sein de cette série de composés. Cela est confirmé par la diminution de l'activité de la molécule **P6m** (CI₅₀ = 4,08 μM) par rapport à son homologue **P8c** (CI₅₀ = 37,79 μM), qui devient environ 10 fois moins actif.

III.2. Activité biologique de la série des dérivés diphenylméthyl pipérazine.

Initialement, nous avons exploré l'effet des substituants en position 1 de la pipérazine en conjonction avec une variété de substituants en position 2 de l'éthanone sur la destruction des parasites lorsque le bisphénylméthyle était conservé en position 4 de la pipérazine. Ainsi, on découvre que tous les analogues de la pipérazine présentaient une efficacité antipaludique maximale vis-à-vis des souches du parasite du paludisme. Les données de l'activité antiplasmodiale *in vitro* de ces analogues synthétiques sont consignés dans le **tableau IV.6**.

Tableau IV.6 : Relation Structure–Activité en position 1 de la pipérazine.



ID Composés	R ₁	R ₂	Activité in vitro (µM ± SD)	
			CI ₅₀ (3D7)	CI ₅₀ (W2)
P4a	/	/	0.78	0.1
P4b	/	/	0.81 ± 0,25	1.5 ± 0,5
P6a	H	4-(Ph) ; 2HCl	0.15 ± 0.04	/
P6b	H	4-(Ph)	0.71	0.22
P6c	Ph-	H	0.68 ± 0.14	2.99 ± 0.6
P6d	(R)-OH	H	0.38 ± 0.05	1.53 ± 0.49
P6e	(S)-OH	H	1.43 ± 0.45	/
P6f	H	4-(Cl)	0.7 ± 0.08	/
P6g	H	3,4-(OMe)	1.16 ± 0,26	2.85
P6h	H	4-(OMe)	1.55	0.21
P6i	H	4-(OH)	3.2	0.34
P6j	(R)-OH	4-(OH)	7.74	2.87
P6k	H	4-(CF ₃)	12.49	2.4
Fonction carbonyle réduite				
P8a	H	4-(Cl)	8.554	/
P8b	H	4-(OMe)	24.05	1.91
CQ	Chloroquine		19,06	2,01

L'analyse des données du tableau 3 a montré que tous les composés présentaient une bonne efficacité contre *Plasmodium falciparum*. Le composé **P6a**, sous forme de sel, s'est avéré être le plus actif contre la souche 3D7, affichant une valeur de CI₅₀ de 0,15 µM, surpassant ainsi tous les autres composés testés. Cependant, les composés **P6b**, **P6h** et **P6i** ont démontré une inhibition très marquée contre la souche résistante W2, avec des valeurs comparables de 0,22 µM, 0,21 µM et 0,34 µM respectivement. Les composés **P6c** à **P6e** ont montré une activité élevée lorsque le groupe R₁ était un groupe phénylique ou hydroxylique. L'atome de chlore présent dans le composé **P6f** et le groupement méthoxy des composés **P6g** et **P6h** sur le cycle phényle de la 2-phényl-1-(piperazin-1-yl)éthanone ont également montré une efficacité notable contre les souches de *Plasmodium*, avec

Partie B • Chapitre 4 Synthèse & caractérisation des dérivés de la pipérazine

des CI_{50} de 0,7 μ M, 1,16 μ M et 1,55 μ M respectivement. En revanche, lorsqu'un groupe trifluorométhyle était utilisé en tant que substituant en position 4 du cycle phénylique (R_2), on observait une perte d'activité antipaludique. La présence d'un groupe hydroxyle en position 4 du cycle phényle a entraîné une réduction significative de l'activité antiparasitaire du composé **P6d** ($IC_{50} = 0,38 \mu$ M) en comparaison avec le composé **P6j** ($IC_{50} = 7,74 \mu$ M).

Un élément intéressant à noter est que le profil d'activité antipaludique a été fortement influencé par la présence du groupe carbonyle dans la fonction amide. En effet, une diminution significative de l'efficacité antipaludique, jusqu'à douze fois, a été observée lors de la réduction du groupe carbonyle, par exemple dans le passage du composé **P6f** ($IC_{50} = 0,7 \mu$ M) au composé **P8a** ($IC_{50} = 8,55 \mu$ M).

IV. Conclusion

Dans cette section de notre évaluation biologique *in vitro* des composés analogues de la pipérazine, comprenant quarante variantes originales avec diverses substitutions et fonctionnalité, a démontré leur forte efficacité en tant que médicaments potentiels pour le traitement du paludisme. Ces analogues ont montré une efficacité notable, surpassant la chloroquine, en tant qu'inhibiteurs puissants compétitifs et sélectifs, avec des valeurs de CI_{50} dans la gamme des micro-molaires.

La synthèse des échafaudages analogues de la pipérazine 1,4-disubstitués a été réalisée avec succès, caractérisée à l'aide de méthodes standard, et a montré un rendement satisfaisant.

En résumé, les propriétés pharmacologiques de ces analogues de la pipérazine, font d'eux des candidats prometteurs pour le développement de médicaments cliniquement sûrs dans le traitement du paludisme. Notre laboratoire poursuit actuellement des travaux visant à améliorer davantage leur efficacité antiplasmodiale. Ces résultats offrent de solides perspectives pour la recherche future dans ce domaine vital de la lutte contre le paludisme.

Chapitre 5

**ANALYSE *IN SILICO* DES DERIVES
DE LA QUINOLÉINE ET DE LA PIPERAZINE**

ANALYSE *IN SILICO* DES DÉRIVES DE LA QUINOLÉINE ET DE LA PIPÉRAZINE

I. Introduction

Face à une porte verrouillée pour laquelle on ne dispose pas de la clé, deux approches se présentent : soit on entreprend laborieusement la création d'une clé de toutes pièces, étape par étape, soit on fouille un ensemble de clés existantes, dans l'espoir d'en trouver une qui s'adapte parfaitement à la serrure de la porte à ouvrir. Cette dernière stratégie, comparable à l'intervention d'un "serrurier d'urgence", résume le principe fondamental du criblage *in silico* (ou virtuel) appliqué à la conception de molécules actives. Plutôt que de façonner une molécule idéale dont la synthèse reste à faire, il peut être plus avantageux de sélectionner une ou plusieurs molécules existantes qui répondent aux spécifications requises.

Il est en effet inutile et coûteux d'évaluer expérimentalement des millions de molécules si l'outil informatique est capable de sélectionner précisément la petite centaine de molécules méritant des tests approfondis. Le principal avantage réside dans la possibilité d'explorer une très grande diversité chimique à moindre coût. Dans ce contexte, les outils *in silico*, tels que l'amarrage moléculaire, sont largement employés pour étudier les interactions et l'affinité de liaison dans le domaine de l'activité biologique des protéines et des peptides²⁵³.

La conception de médicaments *in silico* représente le pilier fondateur de la recherche et du développement de nouveaux médicaments et de molécules biologiquement actives. La conception de nouvelles molécules thérapeutiques réside à la convergence de la biochimie structurale, de la chimie, de la pharmacologie et de la médecine. La compréhension des interactions entre une cible protéique impliquée dans une ou plusieurs pathologies et de petites molécules organiques (ligands) est essentielle pour le développement et la conception en vue d'optimiser l'efficacité thérapeutique.

Dans ce contexte, nous allons mettre en œuvre quelques techniques utilisées dans la conception de médicaments assistée par ordinateur (CADD), notamment l'amarrage moléculaire et l'évaluation des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (ADMET).

II. Amarrage moléculaire

II.1. Concepts et définition de docking moléculaire

II.1.1. Définition de l'amarrage moléculaire

Le docking (amarrage) moléculaire est une procédure informatique qui vise à prédire l'orientation privilégiée d'un ligand vers sa cible macromoléculaire (récepteur), lorsque ceux-ci sont liés les uns aux autres pour former un complexe stable²⁵⁴. La capacité d'une protéine (enzyme) à interagir avec de petites molécules pour former un complexe supramoléculaire joue un rôle majeur dans la dynamique de la protéine, qui peut améliorer ou inhiber sa fonction biologique. La méthode vise donc à identifier les poses correctes de ligands dans la poche de liaison d'une protéine et à prédire l'affinité entre le ligand et la protéine (**fig. V.1**).

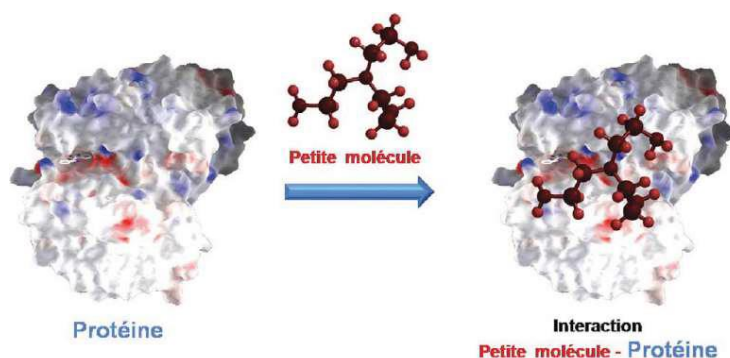


Figure V.1 : L'encrage d'une petite molécule (ligand) à une cible protéique

Le docking moléculaire s'effectue essentiellement en deux étapes :

Première étape, le docking proprement dit, est l'étape de sélection qui consiste à placer la petite molécule (ligand) dans le site actif du récepteur et évaluer les conformations, les positions et les poses plausibles pour garder les modes d'interactions les plus favorables.

Deuxième étape, le scoring, elle permet d'estimer l'affinité de liaison entre un récepteur et chacune des poses générées pendant le docking et donne un score aux poses obtenues. Elle estime les contributions énergétiques pour la stabilisation du complexe ligand-protéine.

II.1.1.1. Types de docking moléculaire

Il existe différents types de procédures de docking moléculaire selon la prise en compte de la flexibilité du ligand et/ou la cible et les fonctions de score permettant d'évaluer l'affinité de liaison de chacune des poses²⁵⁵.

On peut définir trois modèles :

- i. **Docking rigide**, au cours duquel les deux molécules sont considérées comme rigides. Cette technique reflète le principe de la clé et du serrure "lock and key" énoncé par Emile Fisher en 1890 où seul le ligand (la clé) possédant la bonne taille et la bonne forme, peut ouvrir la serrure : la protéine (**figure V.2**)²⁵⁶. Dans cette technique ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangement conformationnels suite à leur interaction. Le docking rigide est bien sûr le plus simple et demeure encore souvent employé pour l'amarrage protéine-protéine.

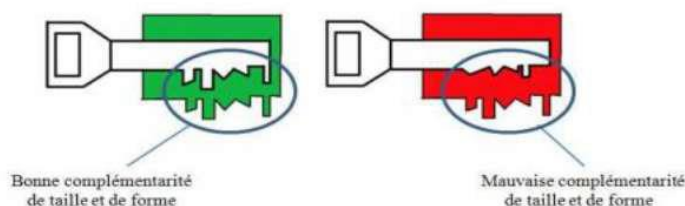


Figure V.2 : Schéma illustrant le principe de "lock and key" de Fisher

- ii. **Docking semi-flexible**, une rigide et l'autre flexible, il a permis d'obtenir des résultats plus précis et généralement utilisé pour l'amarrage protéine-ligand. Le plus souvent dans cette technique, le ligand est flexible afin d'explorer toutes ses conformations possibles, alors que la cible (récepteur) quant à elle est maintenue rigide durant l'assemblage, mais tient compte de la flexibilité du ligand.
- iii. **Docking Flexible**, dans cette technique, tous les deux sont flexibles²⁵⁷ (le récepteur et le ligand doivent modifier leur conformation pour s'adapter les uns aux autres).

II.1.2. Concepts de l'amarrage moléculaire

II.1.2.1. Mesure de la déviation quadratique moyenne RMSD

L'aptitude d'un algorithme à trouver l'emplacement correct du ligand par rapport à son récepteur est habituellement déterminée au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD (Root-

Mean-Square Deviation) du modèle conçu par le logiciel. Le RMSD a été calculé pour comparer les conformations et position des poses, soit entre elles deux à deux, soit par rapport à un ligand expérimental. Le RMSD est une mesure de distance exprimant la différence de conformation et de position entre une pose et une molécule de référence. Plus la prédiction du positionnement est précise, plus les différences entre les deux structures sont faibles, plus la valeur du RMSD est basse. La valeur seuil admise est une différence maximale de 2Å au-delà de laquelle la prédiction est considérée comme non adéquate dans les applications de docking protéine-ligand.

II.1.2.2. Fonction de notation scoring

Les fonctions de score sont utilisées pour estimer mathématiquement l'affinité de liaison entre un récepteur et chacune des poses générées pendant le docking²⁵⁸. C'est une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe. En effet, même si la conformation bioactive du ligand a été obtenue lors du docking, si les fonctions de score ne permettent pas de différencier les poses correctes de celles incorrectes, les composés les plus prometteurs pour la cible ne pourront pas être identifiés.²⁵⁹

II.1.2.3. Interaction protéine-ligand

Le docking moléculaire est l'une des approches informatiques les plus populaires dans la conception moderne de médicaments basée sur la structure. Il peut être utilisé non seulement pour identifier la conformation correcte d'un ligand dans la cavité de liaison de la cible, mais aussi pour estimer la force de l'interaction entre la cible et le ligand. Le docking s'intéresse à l'étude des interactions intervenant lors de la formation des complexes moléculaires telles que : les interactions hydrophobes, les interactions ioniques et les liaisons hydrogènes.²⁶⁰

II.2. Matériels et méthodes

II.2.1. La protéine EHMT2 : Euchromatine Histone Lysine Méthyl Transférase 2

Le G9a, également connu sous le nom d'Euchromatine Histone Lysine Méthyl Transférase 2 (EHMT2) est une enzyme qui catalyse l'addition de groupes méthyle à la lysine 9 de l'histone H3.^{261–263} Cette modification épigénétique joue un rôle crucial dans de nombreux processus

biologiques. En raison de l'importance du G9a, plusieurs inhibiteurs de cette enzyme ont été développés^{262,263}. Comme la majeure partie des HKMT²⁶⁴, du point de vue structural, le site actif de G9a réside dans le domaine SET (suppresseur de panachure 3-9, activateur de zeste et de trirhorax), où le peptide substrat se lie et est, à son tour, méthylé par un S-adenosyle cofacteur de la méthionine (SAM).^{262,263} Les inhibiteurs compétitifs de SAM se lient à la poche de liaison du cofacteur SAM de G9a, empêchant ainsi la méthylation des histones et, par conséquent, réduit l'activité enzymatique du G9a. Ces inhibiteurs offrent une stratégie prometteuse pour perturber les voies de régulation génique qui dépendent du G9a.

Il convient de noter que les histones lysine méthyltransférase (HKMT) sont présents non seulement dans les systèmes de mammifères, mais également également chez *P. falciparum*, l'un des agents responsables du paludisme humain. Dans le cas du parasite, ces protéines jouent un rôle essentiel dans la régulation de la voie de transcription génique. Par conséquent, en ciblant spécifiquement le G9a, il est possible de perturber ces processus chez *P. falciparum*. Pour approfondir des études sur les inhibiteurs compétitifs du G9a, nous avons choisi le récepteur humain G9a (PDB ID :2O8J) comme point d'ancrage pour nos structures. Cela nous permettra d'explorer des inhibiteurs compétitifs spécifiques du substrat de l'EHMT2.

II.2.2. Propriétés physico-chimiques de l'EHMT2/G9a

Le récepteur G9a, connu sous le nom d'euchromatine histone lysine méthyltransférase 2 (EHMT2) humain (PDB ID : 2OJ8) est une protéine avec un poids moléculaire total de 132,43 KDa et un pH isoélectrique de 5,38. C'est une protéine co-cristallisé avec le produit cofacteur S-Adénosyl-L-Homocistéine (SAH). Les propriétés physico-chimique de l'EHMT2 ont été prédites par l'outil web ProtParam²⁶⁵. Ce dernier permet de calculer divers paramètres physico-chimiques pour une séquences protéique donnée. Les paramètres calculés sont le poids moléculaire, point isoélectrique, composition en acide aminé, le coefficient d'extinction, l'indice d'instabilité, l'indice aliphatique et la grande moyenne d'hydropathie (GRAVY).

Tableau V.1 : Propriété physico-chimiques de la protéine EHMT2 prédites par ProtParam

Entrée	Propriété	valeur
1	Nombre d'acides aminés	1124
2	Nombre total d'atomes	8321
3	Indice d'instabilité	46,49
4	pI théorique	5,38
5	Indice aliphatique	77,37
6	GRAVY	-0,425
7	Masse moléculaire	129628,92 Da
8	Formule chimique	C ₅₆₄₄ H ₈₇₆₂ N ₁₆₀₈ O ₁₇₂₁ S ₉₂
9	Nombre de chaine	4

II.2.3. Environnement d'exploitation moléculaire (MOE)

L'amarrage moléculaire semble être une étape importante et nécessaire pour comprendre les réactions biologiques et dans la conception de médicament. Il a été utilisé, dans notre étude, pour étudier et identifier les interactions entre nos ligands et la protéine d'intérêt G9a.

Une pléthore d'outils informatiques a été développé et sont largement utilisés pour l'amarrage protéine-ligand, en particulier pour découvrir des médicaments basés sur de petites molécules bien structurées. Ces outils informatiques incluent MOE (Molecular Operating Environment).

MOE, qui aide à visualiser, caractériser et évaluer les interactions protéiques avec d'autres protéines ou ligands, a été utilisé dans cette étude. Les protéines et les petites molécules peuvent être conçues à l'aide d'applications modernes de conception in silico, et des relations structure-activité (SAR) dans les micromolécules peuvent être développées. Il fonctionne sur la base du criblage à haut débit, de l'amarrage, de la détermination de l'énergie, combinant la biologie, la chimie et les technologies de l'information.²⁶⁶

MOE a été sélectionné pour l'amarrage parmi diverses ressources disponibles car il possède une interface graphique conviviale. Il représente une bonne vue graphique des résultats en montrant les résidus de liaison aux ligands et aux récepteurs avec leurs positions et interactions. Dans MOE, les affinités de liaison récepteur-ligand avec toutes les géométries de liaison possibles sont priorisées

sur la base d'une valeur numérique appelée S-score. Les interactions des inhibiteurs avec les protéines réceptrices sont prédites sur la base du score S.²⁶⁷

II.2.4. Préparation du récepteur et des ligands

II.2.4.1. Préparation du récepteur G9a

Pour explorer les sites de liaison des ligands (inhibiteurs) sur la structure de l'enzyme récepteur l'EHMT2, sa structure 3D (fig. 3) a été téléchargé à partir de RCSB-PDB (www.rcsb.org/pdb). Les sites actifs de l'EHMT2 humain ont été récupérés à partir du module "Site Finder" de MOE.

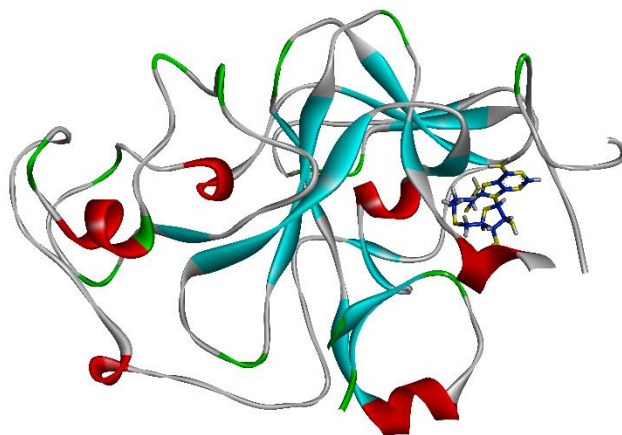


Figure V.3 : Structure en 3D de la protéine EHMT2 (G9a)

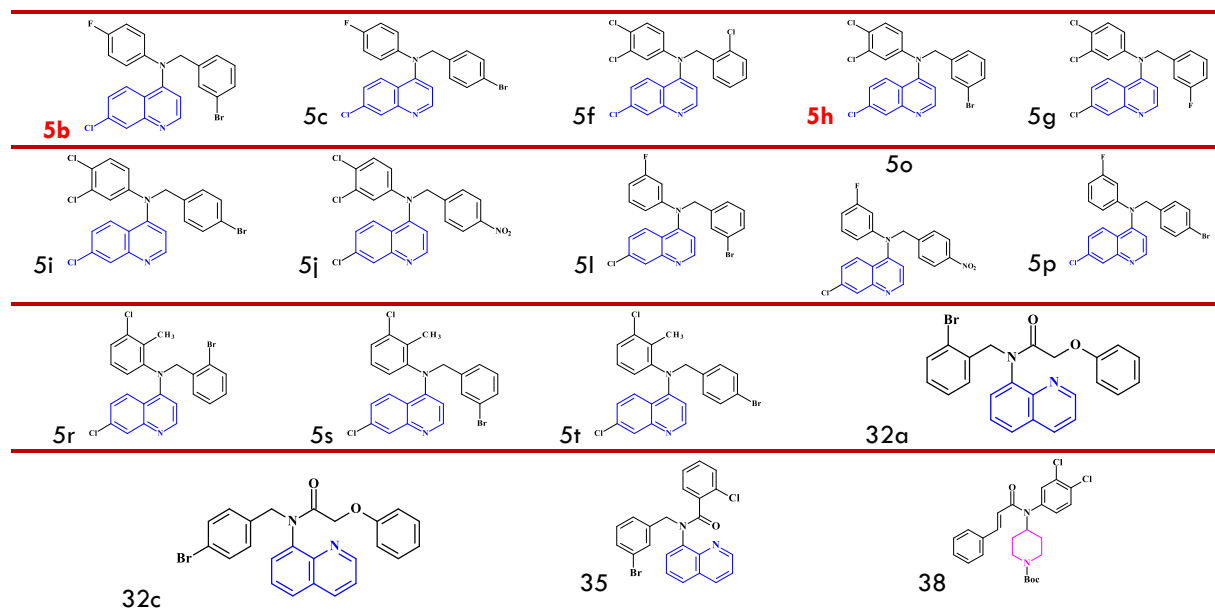
Les ligands et le récepteur ont été préparés pour l'amarrage en minimisant leur énergie, puis la protonation 3D dans MOE 2015.10 en éliminant les molécules d'eau et d'autres sites sur l'EHMT2, facilitant ainsi l'interaction des ligands avec le récepteur sélectionné. La protéine était considérée comme rigide en tenant compte de la flexibilité des dérivés de la quinoléine et de la pipérazine afin de pouvoir exploiter toutes les poses possibles.

Le module "Site Finder" de MOE, qui comprend un outil de calcul pour détecter la cavité enzymatique et le site le plus favorable, avait permis de détecter un maximum de **15 sites** dans la protéine EHMT2. Le premier site a été choisi pour la suite de notre étude, car il possède le volume le plus important et le cofacteur SAH.

II.2.4.2. Préparation des ligands

Les composés synthétiques les plus actifs ayant la meilleure efficacité antiplasmodiale *in vitro* ont été utilisés dans cette étude de l'amarrage moléculaire. L'ensemble des composés ont été dessinés et optimisés par le logiciel MOE 2015.10 et les molécules ainsi obtenues sont enregistrées au format mdb (molecule database).

Tableau V.2 : Bibliothèque de composés synthétique bioactifs



III. Discussion des résultats d'analyse *in silico*

III.1. Amarrage moléculaire des dérivés de la quinoléine

L'amarrage de l'EHMT2 humain contre des inhibiteurs sélectionnés a été réalisé à l'aide de MOE au niveau du site actif le plus favorable. Les résultats de l'amarrage ont été manipulés à l'aide de la fonction de notation GBVI/WSA dG avec le modèle de solvation de Born généralisé (GBVI). Le GBVI/WSA dG est une fonction de notation basée sur le champ de force, qui estime l'énergie libre de liaison du ligand à partir d'une orientation donnée. L'énergie de liaison est directement associée à la conformation adoptée par le ligand à l'intérieur du site actif de la protéine. L'évaluation des valeurs énergétiques peut suggérer les composés les plus actifs, car des valeurs

d'énergie de liaison plus faibles suggèrent une plus grande affinité entre le ligand et la cible testée. Les résultats ont montré que tous les ligands sélectionnés se trouvaient dans la poche de la protéine cible, présentant une interaction possible avec l'EHMT2. Les valeurs d'énergie générées par le logiciel MOE-Dock sont enregistrés dans le **tableau V.3**.

Les interactions intermoléculaires entre les composés et la cible G9a (ID :2O8J) ont été visualisées à l'aide du logiciel Discovery Studio Visualizer, ce qui a permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à l'activité des composés.

Tableau V.3 : La valeur S-scoring et Cl_{50} des ligands dérivés d'aminoquinoléine sélectionnés

N°	ID du ligand	Valeur de S (Kcal/mol)
01	5b	-7,2014
02	5c	-6,9619
03	5f	-7,2183
04	5g	-7,0842
05	5h	-6,0072
06	5i	-7,1948
07	5j	-7,5446
09	5l	-6,9552
10	5p	-6,8152
11	5r	-6,7931
12	5s	-6,8807
13	32c	-7,4031
14	35	-7,4402
15	38	-7,2759

Les valeurs d'énergie générées par le logiciel MOE-Dock (**tableau V.3**) ont démontré que les composés sélectionnés avaient des valeurs d'énergie de liaison les plus faibles, comprise entre **-7,5446** et **-6,7931** kcal/mol parmi les composés testés. Toutes les molécules ont montré une forte affinité avec le G9a.

A l'instar de l'amarrage *in silico*, le ligand **5j** a montré une énergie minimale inférieure à celle de la chloroquine, avec une valeur de **-7,5446** kcal/mol contre **-6,80** kcal/mol, ce qui en fait qu'il établit l'interaction la plus forte pour inhiber l'activité de G9a. L'analogue *N*-[3-bromobenzyl]-2-chloro-*N*-(8-quinolyl)benzamide **35**, qui a présenté une bonne efficacité antipaludique, a montré la deuxième affinité la plus forte, avec une énergie minimale de **-7,44** kcal/mol, ce qui en fait un

médicament potentiellement actif. Le composé synthétique **5i**, le plus efficace contre les parasites *Plasmodiums*, a été prédit qu'il présenterait une forte affinité de liaison pour G9a, avec une énergie de liaison de **-7,1948** kcal/mol. Cependant, l'analogue **32c**, qui était inefficace contre les souches du parasite, a démontré une bonne affinité avec le site actif de G9a en présentant un score de **-7,4031** kcal/mol comparable à celui de molécule **35**. Le molécule **38**, la seule dérivée de la pipéridine qui a démontré une bonne efficacité antipaludique, a également affiché une affinité élevée pour l'EHMT2, avec un score S de **-7,2759** kcal/mol.

L'analyse de la carte pharmacophorique a révélé que le composé **5j** est efficacement adopté dans le site de liaison de l'EHMT2 avec une interaction très forte (2,05Å) sous la forme de liaison hydrogène entre l'oxygène du groupe NO₂ et le résidu ARG966 (C) du site actif, ce qui lui confère une conformation plus stable. Une liaison hydrogène forte (2,84Å) pi-donneur non classique a été observé dans le complexe. En plus de ces liaisons hydrogènes, des interactions de type hydrophobes ont été observées (fig. 4).

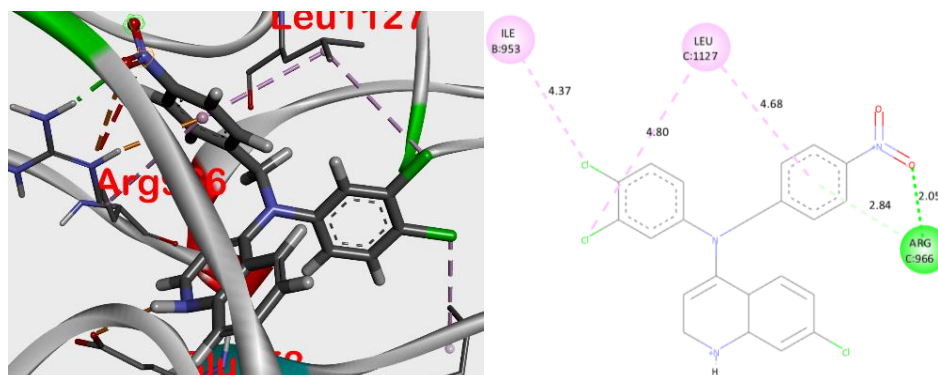


Figure V.4 : Interactions entre 5j et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D

La figure 5 montre clairement que la structure biomoléculaire **5i** est ancrée avec succès dans la poche de la protéine G9a. On observe également que l'atome d'azote protoné interagit avec le site actif GLU958 (B) par une liaison hydrogène forte de type donneur dans la conformation la plus stable du complexe 5i-2OJ8 (S = -7,19 kcal/mol). En plus les interactions électrostatiques et hydrophobes ont participé à la stabilité du complexe formé.

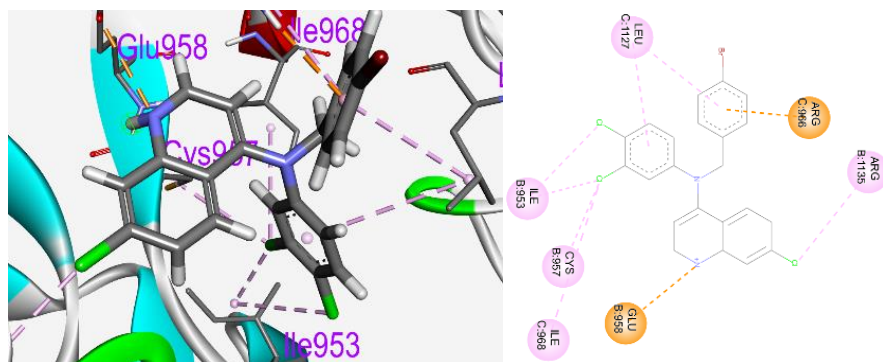


Figure V.5 : Interactions entre 5i et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D

Le composé **35**, analogue de la 8-aminoquinoléine, a maintenu une excellente capacité à inhiber la protéine G9a, et s'est tout aussi révélé efficace contre le *Plasmodium*. L'énergie libre de liaison est de -7,44 kcal/mol, ce qui indique la formation d'un complexe stable. De manière remarquable, une liaison hydrogène forte (2,53 Å) non classique a été observée entre le proton du groupe méthyle et l'oxygène du résidu GLU C:955. Les interactions électrostatiques et hydrophobes et les contacts de Van der Waals ont contribué à assurer une stabilité parfaite du complexe (fig. 6).

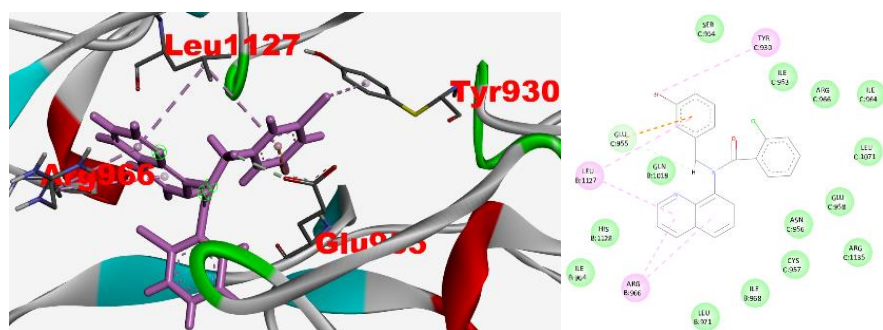


Figure V.6 : Interactions entre 35 et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D

Le complexe établi entre le composé **32c** et G9a a affiché une valeur de l'énergie libre de -7,40 kcal/mol avec trois interactions importantes sous forme de liaisons hydrogènes. L'oxygène de la fonction peptidique de **32c** forme deux liaisons hydrogène entre les résidus ARG B:966 et ARG C:966 du site actif de G9a et l'oxygène du phénol forme une liaison hydrogène ARG C:966. Un tel type d'interaction stabilise efficacement le complexe formé (fig. V.7).

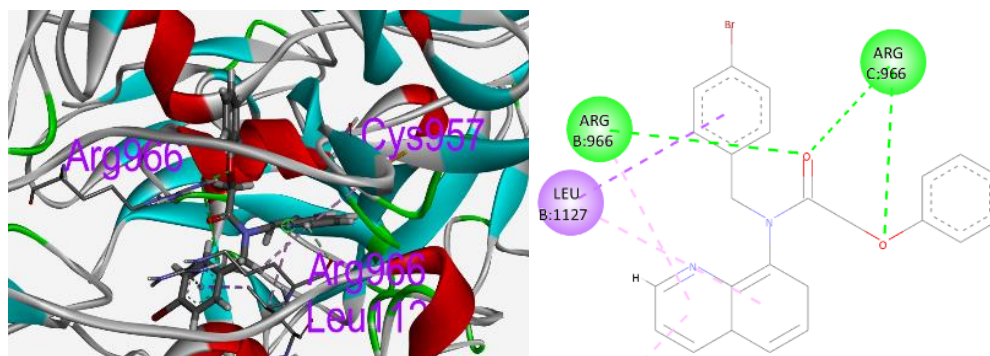


Figure V.7 : Interactions entre 32c et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D

La molécule **38**, dérivée de la pipéridine, a affiché une affinité élevée pour l'EHMT2, avec un score S de **-7,2759** kcal/mol. Il est important de noter que, le complexe avec le site actif de G9a a démontré que des interactions de type hydrophobes et électrostatiques lui conférant une bonne stabilité à travers le site de liaison.

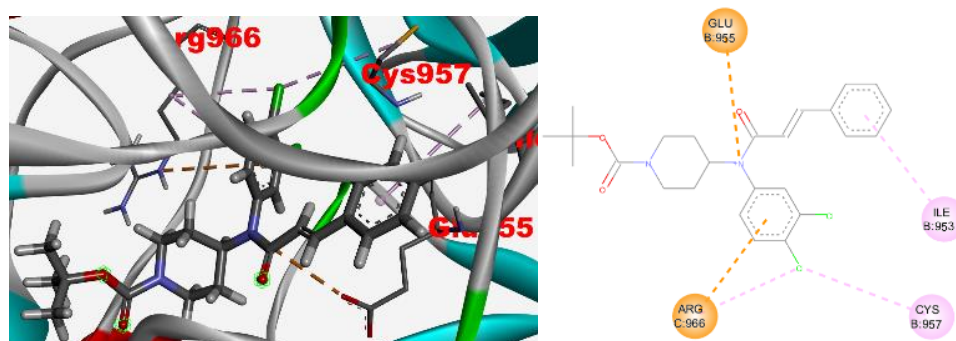


Figure V.8 : Interactions entre 38 et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D

Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle les composés **5j**, **5i** et **35** possèdent une activité biologique potentiellement forte pour bloquer la croissance des parasites de *P. falciparum* grâce à son interaction avec le G9a. Cependant, le composé **32c** a montré une grande affinité de liaison pour G9a par rapport à d'autres inhibiteurs, mais il ne peut pas être utilisé comme médicament actif.

III.2. La ressemblance médicamenteuse et de l'ADME de nos composés

L'analyse des interactions antagonistes des ligands (inhibiteurs) avec une protéine réceptrice ne peut garantir la pertinence d'un inhibiteur en tant que médicament, par conséquent, l'analyse

Partie B • Chapitre 5 Modélisation moléculaire

ADME des inhibiteurs est nécessaire dans le développement de médicaments²⁶⁸. L'efficacité d'un médicament à travers le corps humain est évaluée en termes d'Absorption, de Distribution, de Métabolisme et d'Élimination (ADME).^{269,270} Des erreurs fréquentes dans les analyses *in silico* de l'ADME ainsi qu'une toxicologie défavorable dans les systèmes biologiques sont les principales raisons de l'échec de la plupart des médicaments lors des essais cliniques. Suite aux essais *in vitro*, les composés ayant présenté le meilleur CI_{50} ainsi que la chloroquine, un antipaludéen standard, ont été évalués en fonction des paramètres ADMET à l'aide de la plateforme SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>)²⁷¹ afin de comparer et valider les prédictions, comme indiqué dans le **tableau 4**. Cela revêt d'une grande importance car cela permet d'identifier les caractéristiques structurales favorables à la biodisponibilité orale des molécules candidates en tant que médicaments.²⁷²

Tableau V.4 : La règle de Cinq de Lipinski pour l'analyse de nos ligands

Cpds ID	Lipinski's rule of five (Ro5)					Veber's Violation	n-ROTB	TPSA (Å ²)	F	Log S
	MW (g/mol)	Log P	DLH	ALH	Lipinski's Violation					
Règle	< 500	≤ 5	< 5	< 10	< 2	≤ 2	< 10	< 140	> 10%	> -5
5b	441,72	5,74	0	2	1	0	4	16,13	0,55	-7.19
5c	441,72	5,74	2	1	1	0	4	16,13	0,55	-7.19
5f	448,17	6,21	0	1	1	0	4	16,13	0,55	-7.90
5g	431,72	6,11	0	2	1	0	4	16,13	0,55	-7.46
5h	492,62	6,31	0	1	1	0	4	16,13	0,55	-8.21
5i	492,62	6,31	0	1	1	0	4	16,13	0,55	-8.21
5j	458,72	4,59	0	3	0	0	5	61,95	0,55	-7.36
5l	441,72	5,74	0	2	1	0	4	16,13	0,55	-7.19
5o	407,82	4,01	0	4	0	0	5	61,95	0,55	-7,00
5p	441,72	5,74	0	2	1	0	4	16,13	0,55	-7.19
5r	472,20	6,04	0	1	1	0	4	16,13	0,55	-7.92
5s	472,20	6,04	0	1	1	0	4	16,13	0,55	-7.92
5t	472,20	6,04	0	1	1	0	4	16,13	0,55	-7,86
32a	447,32	3,91	0	3	0	0	7	42,43	0,55	-6,08
32c	447,32	3,91	0	3	0	0	7	42,43	0,55	-6,08
35	451,74	5,03	0	2	0	0	5	33,20	0,55	-6,50
38	475,41	4,58	0	3	0	0	8	49,85	0,55	-6.89

Dans le but de déterminer les propriétés physicochimiques et la similitude avec un médicament oral actif, les critères de la règle de cinq de Lipinski^{273,274} ont été évalués. La règle de cinq de Lipinski (Ro5) dépend de quatre paramètres physicochimiques simples, qui sont : le poids moléculaire qui ne dépasse pas 500 g/mol, une lipophilie (Log P) inférieure à 5, et un nombre d'accepteurs et de donneurs de liaisons hydrogène qui devrait être inférieur à 10 et 5, respectivement.³¹

En complément de la règle de Lipinski, deux autres critères introduit par Veber²⁷⁵, à savoir une surface polaire topologique (TPSA) $\leq 140 \text{ \AA}$ et un nombre de liaisons pouvant pivoter ≤ 9 , sont souvent employés. Si la surface polaire topologique est inférieure à 140 \AA , cela indique une bonne absorption intestinale. Le score de biodisponibilité (F) est une mesure utilisée pour évaluer la capacité d'un médicament à être absorbé et à atteindre la circulation systémique de manière intacte²⁷¹.

Sur la base de l'étude *in silico*, par le serveur SwissADME, tous les composés ont obtenu des résultats selon les critères de Lipinski. Ils présentent une masse moléculaire comprise entre 407,82 et 492,62 g/mol, de 1 à 4 accepteurs de liaison hydrogène, ainsi qu'un nombre de donneurs d'hydrogène compris entre 0 et 2. Le coefficient de partage (log P), qui est une caractéristique importante dans le processus d'absorption et d'élimination des médicaments, se situe entre 3,91 et 6,31. Parmi ces composés, seuls les analogues 5j, 5o, 35 et 38 satisfont à tous les paramètres de la règle de Lipinski sans aucune violation. Par conséquent, ils pourraient donc être utilisés comme composés potentiellement thérapeutiques pour le développement de candidat médicament actif par voie orale et donc utile pour le traitement du paludisme. Cependant, le composé **32c** a montré une forte affinité pour le G9a et a réussi à franchir le Ro5, mais n'a montré aucune efficacité antipaludique. Le score de biodisponibilité était de 0,55 pour l'ensemble des composés, ce qui signifie une bonne propriété pharmacocinétique.²⁷⁶ La solubilité d'un composé dans l'eau pourrait améliorer sa biotransformation et son élimination en tant que médicament.²⁷⁷ Les composés ont montré une faible solubilité dans les milieux aqueux. La surface polaire topologique de ces composés est inférieure à 140 \AA^2 , ce qui indique qu'ils auront une bonne perméabilité à travers la

membrane plasmique cellulaire.²⁷⁵ En outre, le nombre de liaisons flexibles est compris entre 4 et 8 de, ce qui n'affecte pas négativement le taux de perméation.

En somme, les composés **5j**, **5o** et **35** satisfont à tous les paramètres de la règle de Lipinski, et ont également montré la plus grande affinité pour G9a, ce qui en font d'eux des médicaments potentiellement actifs par voie orale et des inhibiteurs thérapeutique de l'EHMT2 plus appropriés pour être testés dans les essais cliniques. Bien que les composés **32a** et **32c** aient une affinité de liaison élevé et respectent la règle de Lipinski, ils peuvent échouer comme médicaments actifs parce qu'ils présentent aucune efficacité biologique.

Le cytochrome P450 est une famille d'iso-enzymes essentielles, qui jouent un rôle crucial dans l'élimination des médicaments par biotransformation métabolique²⁷⁸ dans le corps humain. L'inhibition de ces iso-enzymes est certainement l'une des principales causes d'interaction médicamenteuses liées à la pharmacocinétique,^{279,280} entraînant des conséquences cliniques, telles qu'une augmentation des effets indésirables ou une diminution de l'efficacité d'un médicament.²⁸¹

III.2.1. Propriétés pharmacocinétiques des dérivés de la quinoléine

La P-gp (P-glycoprotéine) est une protéine de transport présente dans les cellules de nombreuses barrières tissulaires, notamment l'intestin, le foie et la barrière hémato-encéphalique.^{282,283} Son rôle principal est d'extruder activement certains médicaments et substances étrangères hors des cellules, ce qui peut affecter leur absorption, leur distribution et leur élimination dans l'organisme. Par conséquent, l'inhibition de la fonction de P-gp est considérée comme l'une des méthodes les plus utiles pour inverser la résistance multi-drogue acquis²⁸⁴. Le serveur SwissADME permet d'estimer qu'un produit chimique est un substrat de la P-gp ou un inhibiteur des iso-enzymes CYP les plus importants. Le modèle renvoie la réponse "oui" ou "non" selon que la molécule examinée a une probabilité plus élevée d'être un substrat ou non substrat de la P-gp (respectivement inhibiteur ou non inhibiteur des iso-enzymes du Cyp (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4)). Les résultats de cette étude sont consignés dans le [tableau V.5](#).

Tableau V.5 : Les propriétés pharmacocinétiques des dérivés de la quinoléine

Cpds ID	ABS	BBB	P-Gp	Cyp1a2	Cyp2c19	Cyp2c9	Cyp2d6	Cyp3a4	LogKp (cm/s)
5b	Faible	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	-3,86
5c	Faible	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	-3,92
5f	Faible	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	-4,18
5g	Faible	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	-4,18
5h	Faible	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non	-3,44
5i	Faible	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non	-3,71
5j	faible	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	-3,67
5l	Faible	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	-4,07
5o	Haute	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	-4,18
5p	faible	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	-4,58
5r	Faible	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	-4,18
5s	Faible	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	-3,73
5t	Faible	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	-3,73
32a	Haute	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	-5,17
32c	Haute	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	-5,17
35	Haute	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	-5,02
38	Haute	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	-4,90
CQ	Haute	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	-3,73

L'absorption de la molécule dans l'intestin est expliquée par le paramètre gastro-intestinal (GI). Les prédictions des propriétés pharmacocinétiques démontrent que tous les produits analogues de la 4-aminoquinoléine présentent une absorption GI limitée, à l'exception de l'analogue **5o**, qui présente une forte absorption par la membrane intestinale, ce qui signifie que ces composés sont généralement peu absorbés dans l'intestin. Cependant, à l'instar de l'absorption de la molécule dans l'intestin, tous les composés analogues de la 8-aminoquinoléine montrent une absorption gastro-intestinal élevée, ce qui montre qu'ils sont hautement absorbés dans l'intestin. Cette caractéristique correspond à une barrière physiologique qui restreint le passage de la plupart des composés du sang vers le cerveau, offrant ainsi une protection pour le cerveau. En ce qui concerne la barrière hémato-encéphalique (BBB), tous les produits 4-aminoquinoléine ont montré une réponse négative, tandis que les dérivés 8-aminoquinoléiques sont capable de franchir la barrière hémato-encéphalique. Une réponse négative à la BBB stipule que ces composés ne sont pas adaptés pour le traitement du système nerveux.

Sur la base des résultats du tableau 4, les prédictions obtenues via le serveur SwissADME indiquent que les composés **5j**, **5o**, **32c**, **35** et **38** sont de puissants inhibiteurs de la P-gp, car ils sont capables d'inhiber l'activité de la P-gp ATPase, et ils présentent une similitude avec la chloroquine en terme

de non-substrat. Un fait important à signaler est que parmi les composés 4-aminoquinoléine, seuls les analogues nitrés (**5j** et **5o**) sont des non substrats de la P-gp.

Lorsque l'on considère la famille des enzymes Cyp, l'iso-enzyme Cyp3A4 se distingue comme étant la plus importante, étant responsable du métabolisme d'environ 50% de tous les médicaments. En revanche, l'iso-enzyme Cyp2C9 joue un rôle majeur dans le métabolisme de plusieurs médicaments couramment utilisés.²⁸⁵ Les résultats de cette étude indiquent que seuls les composés **5h** et **5i** sont non-inhibiteurs de l'iso-enzyme Cyp3A4. Par ailleurs, en ce qui concerne l'enzyme Cyp2C9, la plupart des produits sont non-inhibiteurs. Il est à noter que toutes les molécules testées ont montré une capacité d'inhibition envers l'iso-forme Cyp1A2, à l'exception du composé **38**.

Le coefficient de perméation cutanée ($\text{Log } Kp$) est un paramètre utilisé dans une régression linéaire multiple.²⁸⁶ Il est important de noter que plus la valeur de $\text{log } Kp$ est négatif (exprimée en cm/s), plus la molécule est imperméable à la peau. Parmi les composés analogues de l'aminoquinoléine, la molécule **32c** présente le $\text{Log } Kp$ le plus bas, mesurant -5,17 cm/s, ce qui signifie qu'elle possède la plus faible perméabilité cutanée et est donc la moins susceptible de pénétrer à travers la peau.

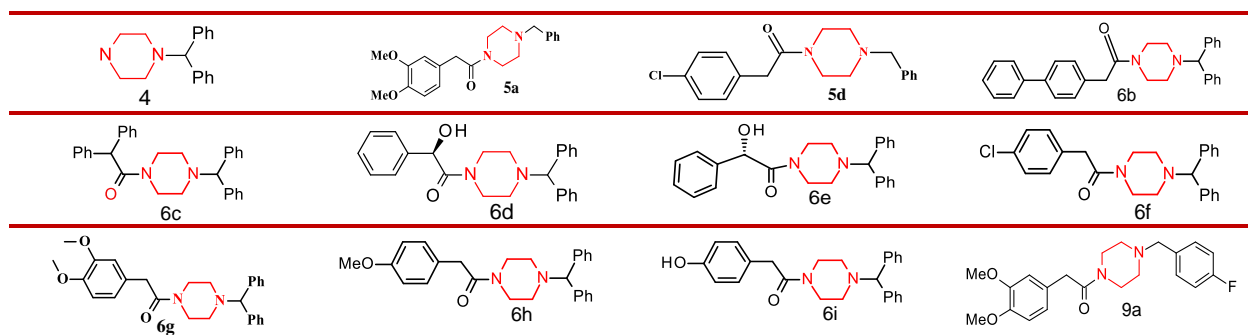
III.3. Amarrage moléculaire des dérivés de la pipérazine

Des simulations d'amarrage ligand-protéine ont été réalisées pour déterminer le mode de liaison le plus efficace de chacun des 13 dérivés de 1,4-pipérazine dans les sites catalytiques de l'**EHMT2** cibles moléculaires choisies (**ID : 2OJ8**). Ce récepteur macromoléculaire a été sélectionné en raison de son importance dans les processus de survie, de métabolisme, de reproduction et de prolifération des parasites.

III.3.1. Préparation des ligands pipérazine

Les composés synthétiques les plus actifs ayant la meilleure efficacité antiplasmodiale *in vitro* ont été utilisés dans cette étude de l'amarrage moléculaire. L'ensemble des composés analogues de la pipérazine ont été dessinés et optimisés par le logiciel MOE 2015.10 et les molécules ainsi obtenues sont enregistrées au format mdb (molecule database).

Tableau V.6 : Bibliothèque de composés synthétique bioactifs de dérivés quinoléique



III.3.2. Analyse des résultats d'amarrage des dérivés de la pipérazine

La flexibilité conformationnelle a été autorisée dans toutes les liaisons rotationnelles du ligand, tandis que la protéine a été utilisée comme structure rigide. Les meilleures poses ont été sélectionnées selon la fonction de notation GBVI/WSA dG avec le modèle de solvation de Born généralisé (GBVI), ce qui a permis d'élucider les aspects électroniques et structuraux du mode de liaison des ligands dans le site actif de la protéine. Les ligands ayant le score *S* le plus faible ont tendance à établir une forte interaction avec G9a sur des sites actifs spécifiques ([tableau 7](#)).

Tableau V.7 : La valeur *S*-score et CI50 des ligands dérivés de la pipérazine sélectionnés

N°	Nom du ligand	Valeur de <i>S</i> (Kcal/mol)
01	P6c	-8,2529
02	P6b	-8,0874
03	P9a	-7,8602
04	P6h	-7,8305
05	P6d	-7,6645
06	P6g	-7,6443
07	P6i	-7,6009
08	P6f	-7,3539
09	P5b	-7,0103
10	P6e	-6,8622
11	P5d	-6,7381
12	P4	-6,5145
13	CQ	-6,8003

Grace à l'ancrage de nos dérivés de la pipérazine, nous avons pu identifier les ligands présentant le score *S* minimum parmi tous les ligands testés. En particulier, le ligand **P6c**, s'est distingué en affichant la plus faible énergie libre de liaison, avec une valeur de **-8,2529** kcal/mol parmi les

inhibiteurs dérivés de la pipérazine. Le ligand **P6c** a établi une interaction avec le site actif de l'EHMT2 en formant deux liaisons H, entre l'oxygène de ASN B:956 et les protons en position alpha de l'azote de la pipérazine du ligand, l'une à une distance de 2,63Å, et l'autre à 2,96Å. De plus, le complexe présente des interactions électrostatiques (avec LEU B:1127 et LEU C:1127) ainsi que des interactions hydrophobes (avec ARG B:1135 et ARG C:966).

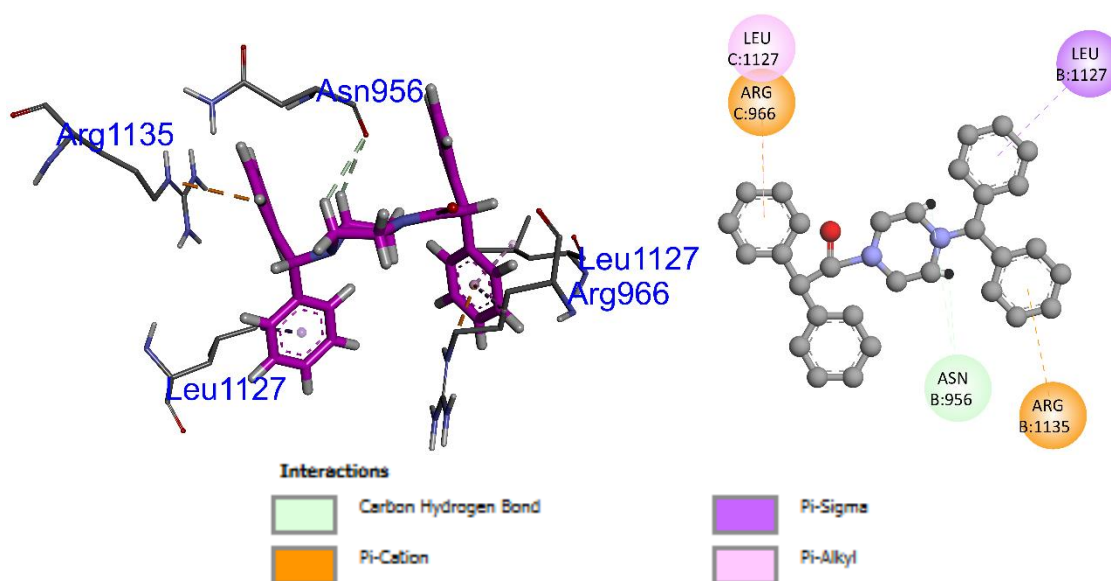


Figure V.9 : Interactions entre P6c et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D

Le composé **P6b** s'insère de manière très efficace dans le site de liaison, ce qui lui confère une affinité exceptionnellement élevée avec G9a, manifestée par une énergie de liaison de **-8,0874** kcal/mol. Il est particulièrement remarquable qu'une liaison hydrogène conventionnelle très forte a été observée, avec une distance de 2,64Å, entre le groupe C=O du ligand **P6b** et le groupe NH₂ de la chaîne latérale de ARG C:966. De plus, deux autres liaisons H non classiques de grande intensité ont été identifiées, l'une avec le résidu HIS C:1128 à une distance de 3,48Å, et l'autre avec ARG C:966 à une distance de 2,61 Å. Le composé est également impliqué dans des interactions hydrophobes, contribuant ainsi à la stabilité du complexe formé (voir **fig. 10**).

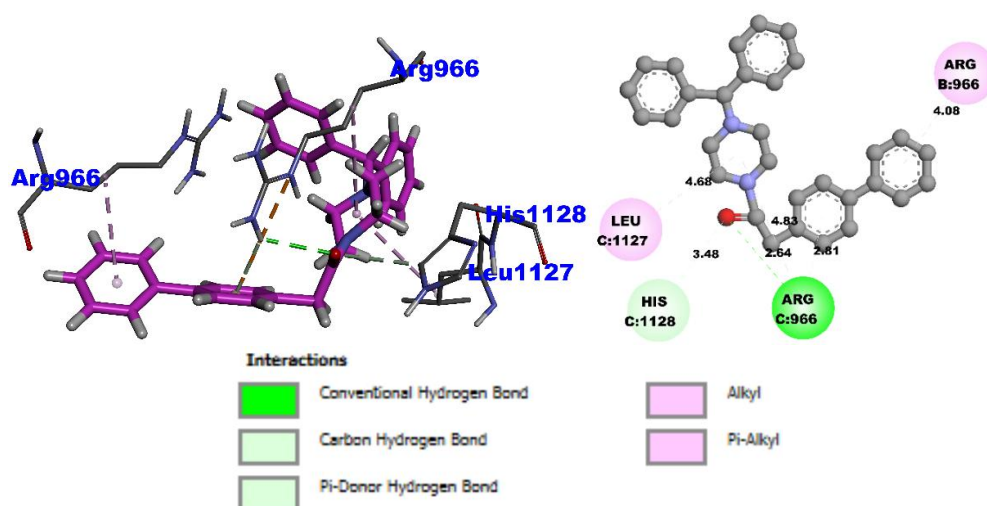


Figure V.10 : Interactions entre P6b et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D

Le ligand **P9a** a présenté une énergie libre de liaison de -7,8602 kcal/mol, ce qui confirme sa forte stabilité avec la protéine G9a. Ce ligand a établi deux interactions significatives de type liaison hydrogène, l'une entre l'atome d'azote du ligand et l'oxygène du résidu ARG C:966 à une distance de 2,41Å, et l'autre entre l'atome de fluor du ligand et le résidu ASN C:956 à une distance de 2,11Å. De plus, des interactions de type liaison H non classique avec les résidus SER C:954 et GLU C:955, ainsi que des interactions hydrophobes avec LEU B:1127 dans le site actif de G9a, ont contribué à la stabilité du complexe formé (voir [fig. 11](#)).

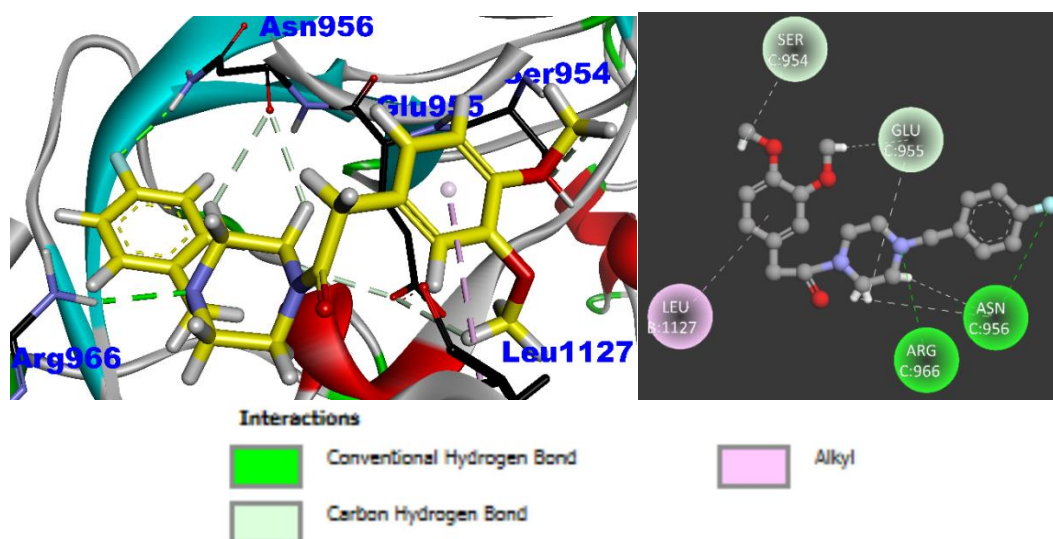


Figure V.11 : Interactions entre le P9a et les résidus du site actif de G9a, image en 3D et 2D

III.4. Prédiction des propriétés d'ADME des dérivés de la pipérazine

Une approche de modélisation computationnelle a été utilisée pour anticiper les caractéristiques pharmacocinétiques les plus prometteuses des produits. Cela a été réalisé en utilisant la plateforme SwissADME, qui a permis de prédire des paramètres tels que la capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), l'inhibition du cytochrome P450 (CYP) et la conformité avec la règle des cinq de Lipinski.²⁷³ De plus, nous avons employé la méthode BOILED-Egg d'Egan disponible dans l'outil SwissADME, pour l'absorption des inhibiteurs dans le tractus gastro-intestinal et le cerveau.

Le modèle BOILED-Egg (Brain Or IntestinaL Estimated permeation predictive model), également connu sous le nom d'œuf Egan, définit un seuil ($WLOGP \leq 5,88$ et $TPSA \leq 131,6$) et offre une représentation graphique intuitive de la distance entre la structure moléculaire d'un composé et la structure idéale pour une absorption efficace.²⁸⁷ Dans cette représentation 2D, la zone jaune (la partie vitelline) indique les molécules capable de franchir passivement la barrière hémato-encéphalique (BHE), tandis que les molécules situées dans la région blanche sont susceptibles d'être absorbées de manière passive par le tractus gastro-intestinal (GI). De plus, les points sont colorés en bleu s'ils sont prédits comme étant activement expulsés par la P-gp et en rouge s'ils sont prédits comme n'étant pas des substrats de la P-gp.

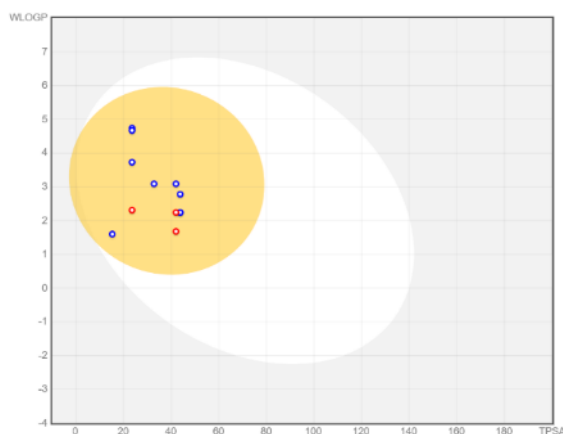


Figure V.12 : Evaluation des ligands analysés par la méthode BOILED-Egg

Selon les résultats de la pharmacocinétique et la similitude des médicaments obtenus à l'aide de SwissADME, il a été observé que tous nos composés se trouvent dans le jaune de l'œuf BOILED, ce qui suggère qu'ils ont une bonne capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique. Cela renforce l'idée que ces composés analogues de la pipérazine sont susceptibles d'être sans danger lorsqu'ils pénètrent dans le système nerveux central. En conséquence, ces composés pourraient être de bon candidat médicament pour le traitement de troubles cérébraux.

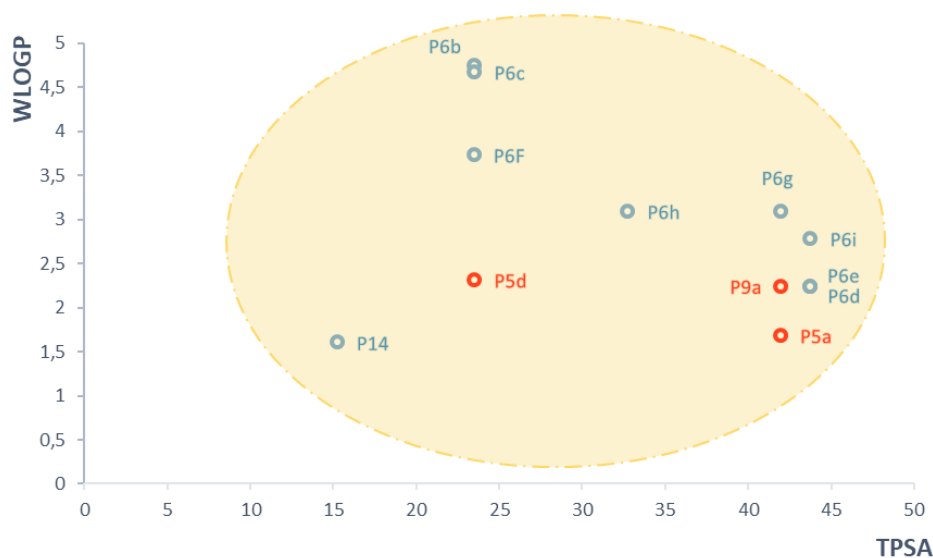


Figure V.13 : Zoom de la distribution des composés dans le jaune d'œuf d'Egan

En se basant sur le graphe 10, nous pouvons noter que seules les molécules **P5a**, **P5d** et **P9a**, qui contiennent la fraction benzylique, sont représentées en rouge. Cela suggère qu'elles ne sont pas des substrats de la P-glycoprotéine, bien qu'elles se trouvent à la surface du jaune d'œuf BOILED. Ces informations indiquent que nos meilleures molécules sont susceptibles de franchir facilement la barrière gastro-intestinale pour accéder efficacement à la circulation sanguine, ce qui confère à nos molécules dérivées de la 1,4-pipérazine une bonne biodisponibilité par voie orale.

Suite à notre essai *in vitro*, nous avons évalué les composés synthétisés qui ont présenté les meilleures valeurs d'IC₅₀, en utilisant les paramètres ADME. Les résultats des prédictions de SwissADME concernant nos composés sont résumés dans le [tableau V.8](#).

Tableau V.8 : Règle des cinq de Lipinski des composés dérivés de 1,4-pipérazine

Cpds ID	Règle des cinq de Lipinski (Ro5)					Règle de Veber		
	MW (g/mol)	Log P	DLH	ALH	Violation de Lipinski	n-ROTB	TPSA (Å ²)	Violation de Veber
Règle	< 500	≤ 5	< 5	< 10	< 2	< 9	< 140	≤ 2
P4	252,35	2,77	1	2	0	3	15,27	0
P5a	354,44	1,99	0	4	0	7	42,01	0
P5d	328,84	3,18	0	2	0	5	23,55	0
P6b	446,58	4,73	0	2	0	7	23,55	0
P6c	446,58	4,73	0	2	0	7	23,55	0
P6d	386,49	2,91	1	3	0	6	43,78	0
P6e	386,49	2,91	1	3	0	6	43,78	0
P6f	404,93	4,23	0	2	0	6	23,55	0
P6g	430,54	3,02	0	4	0	8	42,01	0
P6h	400,51	3,38	0	3	0	7	32,78	0
P6i	386,49	3,18	1	3	0	6	43,78	0
P9a	372,43	2,37	0	5	0	7	42,01	0
CQ	319,87	3,20	1	2	0	8	28,16	0

Dans cette étude, nous avons examiné si nos composés respectaient les critères de la règle des cinq de Lipinski, qui est conçue pour prédire la similitude avec les médicaments existants, la possibilité de devenir des médicaments par voie orale et les propriétés physico-chimiques.

Sur la base des données du tableau 8, il est clair que l'ensemble des composés dérivés de la pipérazine dont nous discutons ici satisfont aux critères de la règle de Lipinski. Ils présentent une masse molaire comprise entre 252,35 et 446,58 g/mol, un nombre approprié de liaisons hydrogènes selon les normes de Lipinski (accepteur de liaison H < 10 et donneur de liaison de H < 5), et un coefficient de partage Log P compris entre 1,99 et 4,73. Ce dernier paramètre est particulièrement important dans le processus d'absorption et d'élimination des médicaments. De plus, tous nos composés respectent les critères établis par Veber. Ces prédictions indiquent que nos meilleures molécules sont susceptibles d'être bien absorbées par le tractus gastro-intestinal, ce qui peut faciliter leur passage dans la circulation sanguine. Le score de biodisponibilité pour l'ensemble des composés est de 0,55, ce qui suggère une bonne propriété pharmacocinétique.²⁷⁶ De plus, les résultats montrent que les composés ne contreviennent à aucun des critères établis par ADME, ce qui suggère qu'ils pourraient théoriquement être administrés par voie orale sans problème.

En résumé, les résultats de cette analyse indiquent que l'ensemble des composés dérivés de la pipérazine répond aux critères établis par la règle des cinq de Lipinski et les critères de Veber, ce qui renforce la perspective que ces composés pourraient être de bons candidats médicaments.

IV. APPROCHES PAR FRAGMENT

La découverte de médicaments basée sur les fragments, bien qu'encore une approche relativement nouvelle, a connu un tel succès dans l'identification des hits pour des cibles protéiques qu'elle est déjà largement considérée comme représentant un changement radical dans les techniques de découverte de médicaments²⁸⁸. La stratégie consiste à identifier de petits ligands (généralement 300 Da) de faible affinité (fragments) et à les combiner ou à les développer pour produire des ligands plus complexes et de plus haute affinité.

IV.1. Principe de l'approche par fragment

IV.1.1. L'avènement de l'approche par fragment

L'approche par fragment en chimie médicinale a ses racines dans les années 1990 par la découverte de manière expérimentale des inhibiteurs de la protéine FK506, de la famille des FKBP²⁸⁹. Cependant, l'idée de concevoir des médicaments en utilisant de petits fragments remonte à un peu plus longtemps vers les années 1980 avec les travaux de Jencks et ses collègues qui ont mis en avant le fait qu'une molécule biologiquement active pouvait être assimilée à plusieurs entités moléculaires de tailles plus petites²⁹⁰.

Dans les années 1990, des scientifiques ont commencé à explorer plus systématiquement l'idée de diviser de grandes molécules en fragments plus petits pour étudier leurs interactions avec des protéines cibles. Cette approche a pris de l'ampleur au cours des deux dernières décennies²⁹¹. Les progrès technologiques, tant du côté expérimental que computationnel, ont contribué à rendre l'approche par fragment plus praticable et ont ouvert la voie au FBDD pour "Fragment-Based Drug Discovery" dans la conception de médicaments.

IV.1.2. Définition d'un fragment

Un fragment peut être défini comme une partie distincte d'une molécule plus grande, avec une faible masse molaire respectant la "règle des 3" (Ro3). Cette règle, établie par Congreve et ses collègues²⁹², est basée sur des paramètres similaires à ceux utilisés par Lipinski²⁷³ et Veber²⁷⁵ pour prédire la biodisponibilité d'une molécule organique. Ces fragments sont des entités chimiques autonomes, identifiables par leurs propriétés structurales et peuvent être des groupes fonctionnels spécifiques, des sous-structures ou des motifs moléculaires. Cependant, le concept Ro3 présente des limites dès lors qu'un atome de brome ou d'iode est présent dans le fragment, raison pour laquelle l'équipe de Jhoti et ses collègues, a estimé que le nombre limite d'atome non hydrogène (atomes lourds) pour un fragment ne doit pas dépasser 17 atomes²⁹³.

Tableau V.9 : Définition d'un fragment selon la règle de 3 (Ro3) en comparaison avec les règles de Lipinski et Veber

	Masse molaire (g.mol ⁻¹)	Nbre de LHA	Nbre de LHD	clogP	PSA (Å ²)	NRot
Règle de 3	< 300	< 3	< 3	< 3	< 60	< 3
Règle de Lipinski et Veber	< 500	< 10	< 5	< 5	< 140	< 10

Cette règle est largement utilisée aujourd'hui lors de la conception de chimio-thèques de fragments.

IV.1.3. Avantage de l'approche par fragment

Tout d'abord, les fragments, pour se fixer de manière optimale, doivent être plus petits ($150 < MW < 300$) et moins complexes que les composés évalués lors d'un criblage HTS ($250 < MW < 600$). Bien que les idées fondamentales de l'approche par fragments existaient depuis un certain temps, sa formalisation et son adoption généralisée, en tant que méthode alternative aux approches conventionnelles de la chimie combinatoire et de criblage à haut débit (HTS) (fig. V.14a), ont pris l'ampleur dans les années 1990. L'approche par fragment utilise de plus petites bibliothèques (< 1000) par rapport aux grandes bibliothèques utilisées dans les HTS ($> 10^6$). Cela réduit les coûts et la complexité associés à la manipulation de grandes quantités de composés. Les fragments utilisés dans cette approche sont souvent des sous-structures moléculaires de haute qualité, ce qui peut

améliorer les chances de succès lors de l'assemblage de ces fragments en composés plus complexes (fig. V.14b). Enfin, l'utilisation de fragments réactifs qui s'auto-connectent entre eux facilite à la fois leur détection et la formation du ligand²⁹⁴ (fig. V.14c).

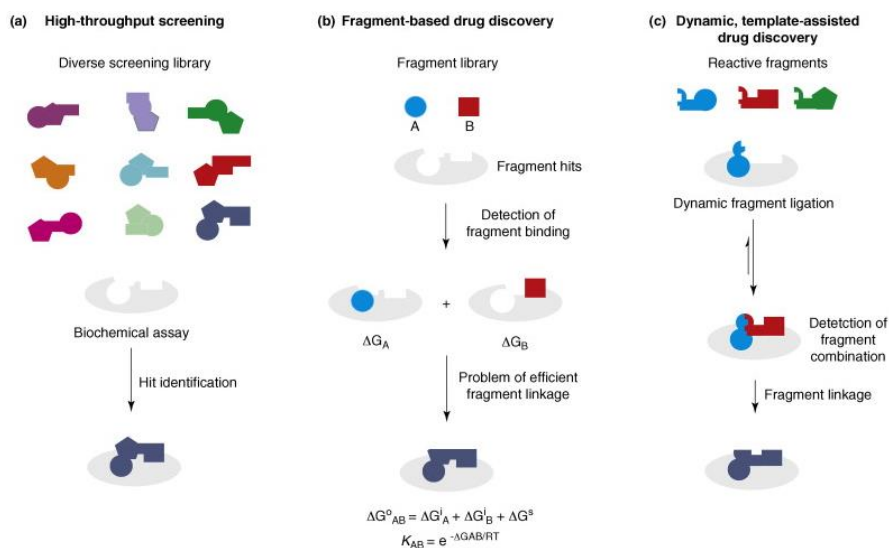


Figure V.14 : Approches pour la découverte de ligands : (a) criblage à haut débit ; (b) conception par fragment ; (c) conception par fragment actifs

IV.1.4. Les étapes de l'approche par fragment

Les étapes de l'approche par fragment en chimie médicinale impliquent une série de processus, de la préparation des fragments à leur assemblage en ligands complets. Voici les trois grandes étapes qui correspondent : à la conception d'une chimiothèque de fragments chimiques diversifiés, au criblage sur une cible thérapeutique et à la sélection de hits, et à l'optimisation des fragments hits en molécules lead, ce qui permet d'analyser l'interaction globale du ligand avec la protéine cible (fig. V.15).

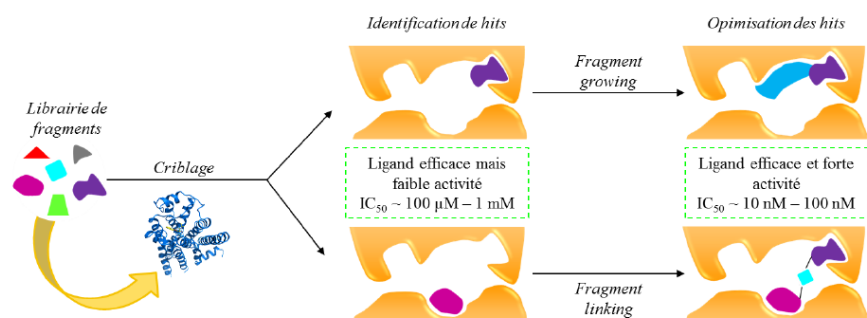


Figure V.15 : Les étapes de l'approches par fragment

Les hits identifiés et sélectionnés sont ensuite optimisés selon différentes stratégies^{295,296}. La stratégie de "fragment-growing" est la plus utilisée et plus efficace pour développer des hits issus d'une approche par fragment. Elle consiste à ajouter des groupements fonctionnels sur les hits identifiés afin d'accroître son activité. Cette approche ne peut être efficace que si le fragment identifié est réellement un point d'ancrage et ne change pas de mode de liaison au cours du processus d'optimisation²⁹⁷.

La stratégie de "fragment-linking", qui est très répandue, a pour but de relier chimiquement par un linker, plusieurs hits identifiés dans des poches de liaisons bien distinctes et voisines pour donner des molécules plus actives. Dans cette stratégie, les informations structurales permettant d'évaluer la longueur et la géométrie nécessaires pour le linker sont indispensables (**fig. V.15**).

Le développement de ces deux approches complémentaires dites "fragment-growing" et "fragment-linking" a permis de développer des composés présentant de fortes activités.

IV.1.5. Approche par fragment et paludisme

Le FBDD dans le contexte du paludisme est une méthode utilisée pour découvrir de nouveaux médicaments. Elle consiste à cibler des parties spécifiques des protéines ou des enzymes impliquées dans le cycle de vie du parasite responsable du paludisme, le *Plasmodium*. Les chercheurs ont identifié des parties critiques des protéines du parasite, telles que la dihydrofolate réductase (DHFR) et la dihydroptéroate synthase (DHPS), en utilisant des composés fragmentés pour cibler ces enzymes²⁹⁸. Des exemples d'applications du FBDD à des cibles spécifiques sont

relatés dans les articles de Lim et ses collègues²⁹⁹. En 2019, Liu et Quinn³⁰⁰ ont identifié grâce à cette approche de nouveaux inhibiteurs des cibles protéiques du paludisme, tel que la Thiorédoxine peroxydase 2 (Trx-Px2).

IV.2. Découverte d'un composé hit

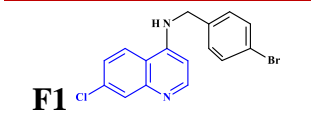
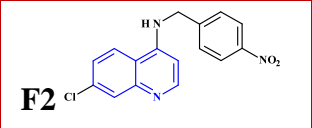
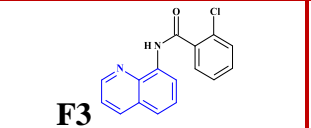
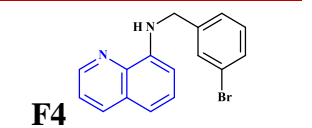
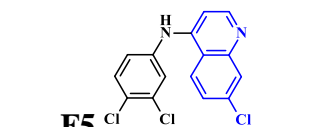
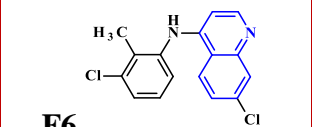
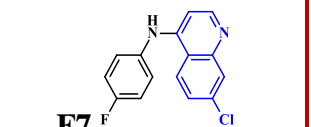
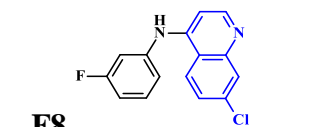
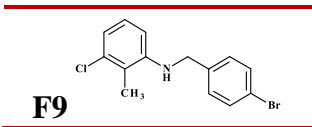
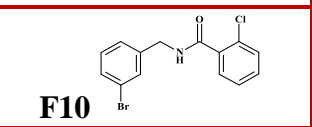
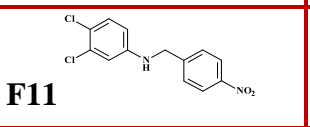
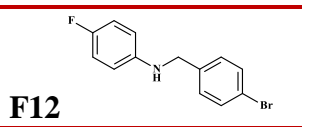
La découverte d'un composé hit est une étape cruciale dans le développement de nouveaux médicaments contre le paludisme, ou toute autre maladie, car il offre une base pour créer des candidats-médicaments potentiels qui pourraient éventuellement devenir des traitements efficaces.

IV.2.1. Préparation des fragments pour l'identifications des hits

La préparation de fragments est une méthode utilisée pour la découverte de molécules biologiquement actives. L'identification des hits est un processus utilisé dans la découverte de médicament pour identifier les composés qui ont le potentiel de se lier à une protéine cible spécifique et de moduler son activité de la manière souhaitée. Donc, un Hit est un composé qui affiche l'activité biologique souhaitée vers une cible médicamenteuse et reproduit cette activité lorsqu'il est retesté.

Les fragments sont bien préparés en tenant compte des propriétés physicochimiques appropriées (charge, état de protonation, minimisation de l'énergie...) à l'aide des logiciels MOE 2015.10 et BIOVIADraw 2021 (tableau V.10).

Tableau V.10 : Structure des fragments identifiés

 F1	 F2	 F3	 F4
 F5	 F6	 F7	 F8
 F9	 F10	 F11	 F12

Partie B • Chapitre 5 Modélisation moléculaire

Les données du tableau montrent que seul le **F3** satisfait à tous les critères proposés par Congreve et *coll.*²⁹², ce qui lui en fait un excellent point de départ pour initier une approche par fragment afin de développer de nouveaux inhibiteurs de la protéine EHMT2. Cependant, les composés **F6-8** et **F12** ont fait l'exception sur la lipophilie (qui est supérieure à 3) et **F11** satisfait à tous les critères de ladite règle sauf le nombre de liaison rotative, qui est au-delà de 3 liaisons (**tableau V.11**).

Tableau V.11 : Structure des fragments identifiés

Règle de 3	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
MW<300	347,6	313,7	282,7	313,2	323,6	303,2	272,7	272,7	310,6	324,6	297,1	280,1
H-Acc<3	1	3	2	1	1	1	2	2	0	1	2	1
H-Don<3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
LogP<3	4	2,2	3	3,5	4,4	4,2	3,8	3,8	4,8	4,2	3	4,4
Nrot<3	3	4	3	3	2	2	2	2	3	4	4	3
PSA<60	24,9	70,7	41,99	24,9	24,9	24,9	24,9	24,9	12,0	29,1	57,9	12,0

La FBDD est une approche de conception de médicaments où des petits fragments de molécules, plutôt que des composés entiers, sont utilisés comme points de départ pour la conception de médicaments. Ces fragments sont souvent des unités chimiques simples qui se lient faiblement à la cible biologique, mais leur assemblage peut conduire à des composés plus complexes et à une meilleure affinité. La FBDD vise à identifier des fragments qui peuvent se lier spécifiquement à une cible biologique, et ces fragments peuvent ensuite être développés et optimisés par des stratégies de chimie médicinale.

La première étape consiste à filtrer les fragments pour choisir le point de départ approprié, cette technique est souvent appelée « amarrage ». Le criblage virtuel d'une bibliothèque de fragments utilisant un modèle informatique de la structure cristalline du récepteur donne des fragments d'amarrage dans l'une des premières études de cette nature impliquant un récepteur. L'amarrage des fragments est évalué à l'aide d'une fonction de notation qui prédit les composés ressemblant à des fragments possédant une affinité de liaison élevée au récepteur.

Tableau V.12 : Résultats d'amarrage des fragments identifiés

Entrée	ID Composés	Affinité (kcal/mol)	RMSD (Å)
01	F1	-5,2303	2,6670
02	F2	-5,4986	1,5917
03	F3	-5,1212	1,0143
04	F4	-5,2684	1,2927
05	F5	-4,7983	1,5193
06	F6	-5,1954	1,0094
07	F7	-5,0653	1,6867
08	F8	-5,0589	2,2288
09	F9	-5,0362	1,9208
10	F10	-4,9179	3,0531
11	F11	-5,7844	0,8363
12	F12	-5,2293	1,3024

Toute simulation de docking requiert également la structure du ligand à partir de laquelle pourront être explorées différentes positions, orientations et conformations à la surface d'intérêt d'une protéine.

Les composés **F3**, **F6** et **F11** ont montré l'écart quadratique moyen, RMSD pour Root Mean Square Deviation, le plus faible parmi tous les fragments, avec des valeurs respectives de 1,014Å, 1,009Å et 0,836Å. Dans ce domaine, le docking révèle que le composé **F3** est pris en sandwich entre les résidus Asp1083 et Asp1074 du site actif G9a, tandis que l'atome de chlore est lié, par une liaison hydrogène conventionnelle, à Asp1083. L'atome de carbone en position 3 du fragment participe à une interaction hydrogène non classique avec Asp1074 (**fig. V.16**).

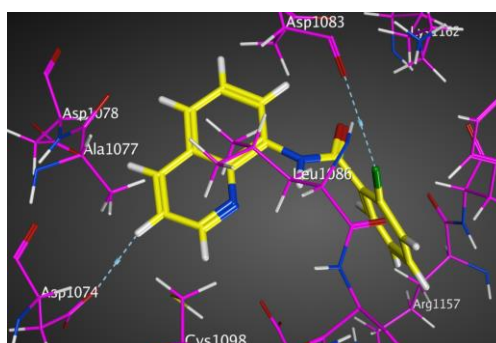


Figure V.16 : Interaction du fragment F3 avec les résidus du site actif de G9a

La stratégie de croissance de fragment, "fragment-growing", en conception de médicaments débute par l'identification d'un fragment moléculaire situé dans la poche de liaison au ligand du récepteur. Ce fragment initial, reconnu pour son affinité envers la cible biologique, sert de point de départ (**fig. V.17 : A-C**). Il est ensuite étendu de manière à optimiser son interaction avec les chaînes latérales des acides aminés présents dans la poche de liaison. Cette extension consiste à ajouter des groupes fonctionnels ou des parties moléculaires. Une fois que le fragment a été étendu de manière optimale, il est fusionné de manière covalente avec d'autres fragments ou molécules de "remplissage". La combinaison covalente de ces fragments aboutit à la formation d'une molécule unique, avec des propriétés pharmacologiques améliorées, représentant ainsi un nouvel échafaudage chimique. Les fragments **F11** et **F12** sont ancrés dans la même poche de liaison, tandis que les fragments **F11** et **F3** dans des cavités différentes (fig. 17D-E).

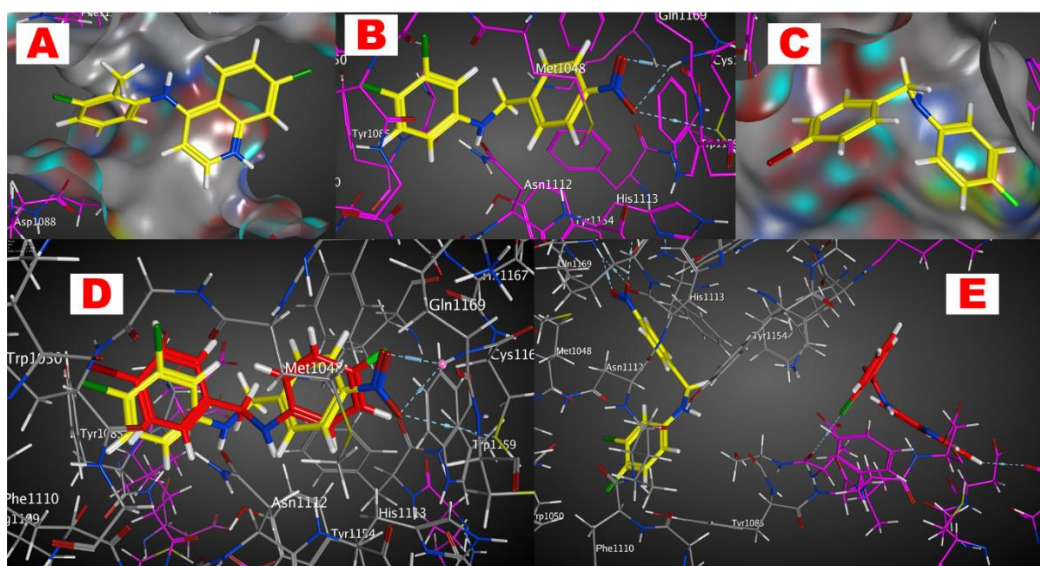


Figure V.17 : Représentation en 3D des interactions entre les fragments sélectionnés et G9a

IV.3. Optimisation du fragment dans la poche de liaison

IV.3.1. FBDD et MedChem Transformations

Dans le contexte de la FBDD, une fois que des fragments ont été identifiés comme se liant à une cible biologique, on peut utiliser des transformations en chimie médicinale pour optimiser ces fragments en les combinant de manière à créer des composés plus complexes et plus efficaces^{301,302}.

En résumé, la FBDD et les transformations en chimie médicinale sont des approches complémentaires dans le processus de conception de médicaments, où la FBDD peut fournir des points de départ fragmentaires, et la chimie médicinale intervient ensuite pour optimiser ces fragments en composés pharmaceutiques potentiels.

IV.3.2. MedChem transformation

Une "MedChem transformation" (transformation en chimie médicinale) se réfère à une modification chimique spécifique apportée à une molécule pour améliorer ses propriétés pharmacologiques.³⁰¹ Ces transformations sont souvent effectuées pour optimiser des composés candidats lors du processus de développement de médicaments. Les objectifs peuvent inclure l'amélioration de l'activité pharmacologique, la réduction de la toxicité ou l'ajustement de la biodisponibilité. Par exemple, une MedChem transformation pourrait impliquer l'ajout ou la modification de groupes fonctionnels spécifiques sur une molécule, la modification de la longueur ou de la nature des chaînes latérales pour améliorer l'affinité avec la cible biologique ou la sélectivité.

En résumé, les transformations en chimie médicinale sont des changements délibérés apportés à la structure d'une molécule dans le but d'améliorer ses propriétés en tant que médicament potentiel, étroitement intégrée à des modèles *in silico*.³⁰³

IV.3.3. Application des règles MedChem Transformation

Chemical Computing Group (Montréal, QC, États-Unis) a récemment ajouté la fonctionnalité MedChem Transformations (MCT) à sa suite logicielle MOE³⁰⁴. La croissance de fragments ou la construction d'un nouvel échafaudage de ligands se produit dans la poche de liaison au ligand de

la cible tridimensionnelle du récepteur, ce qui offre des avantages par rapport aux approches bidimensionnelles, telles que QSAR. Ce processus de novo, basé sur les concepts de Drug Guru³⁰⁵, crée de nouveaux ligands à l'aide de plus de 170 règles de transformation. Le MCT commence par un ligand fragmentaire de départ dans la poche de liaison au récepteur. Les règles de transformation sont appliquées à des parties discrètes du fragment à l'aide d'un algorithme d'appariement et de remplacement. Une fois qu'une correspondance est établie, les atomes correspondants sont remplacés et la partie non affectée du ligand est rajoutée à la molécule nouvellement créée. La transformation a lieu dans un environnement 2D, et la minimisation ou l'intégration 3D génère des coordonnées 3D pour la molécule. Après un filtrage basé sur le poids moléculaire, les interactions moléculaires, la toxicité, la solubilité ou d'autres attributs chimiques, la molécule se voit attribuer un score de faisabilité de synthèse. Les molécules peuvent être affinées à l'aide de champs de force et marquées à l'aide du programme d'amarrage MOE. Plus le fragment de départ est petit et simple, plus le nombre d'itérations nécessaires est grand pour ajouter suffisamment de groupes fonctionnels pour créer une molécule de la taille d'un médicament de remplissage de poche³⁰⁴. Dans certains cas, plusieurs itérations sont nécessaires pour que les groupes fonctionnels souhaités soient placés aux positions correctes du carbone. Avec ces résultats, un grand nombre de composés sont générés. Même avec le regroupement ou la prise d'empreintes digitales comme mécanisme de tri, on obtient plus de résultats qu'un individu ne peut inspecter efficacement.

IV.3.4. Application des MCT dans MOE

Au cours de cette étude, nous avons entrepris l'amarrage de fragments en utilisant le logiciel MOE, une approche qui s'est avérée prometteuse dans la conception de molécules pharmaceutiques. Le processus d'amarrage a permis d'ancrer ces fragments dans la poche de liaison au ligand du récepteur, établissant ainsi une base structurale pour la conception de composés plus complexes.

La sélection minutieuse de trois fragments, à savoir **F3**, **F6** et **F11**, pour l'application de MCT a été motivée par la recherche d'une optimisation structurelle et pharmacologique. Toutefois, à la sortie de ce processus, le fragment **F3** a émergé comme étant particulièrement sélectif par rapport aux autres.

Par la suite, l'application de MedChem Transformation (MCT) sur ces fragments amarrés a conduit à des résultats remarquablement sélectifs. Les modifications délibérées apportées à la structure moléculaire ont amplifié l'affinité des composés résultats, démontrant ainsi l'efficacité de la stratégie de fragments-growing et l'optimisation effectuée par MCT.

Les MCT ont permis d'ajuster finement les composés, renforçant leur capacité à interagir de manière optimale avec les chaînes latérales des acides aminés dans la poche de liaison (**fig. V.18**).

Parmi les fragments amarrés, le fragment **F3** a émergé comme particulièrement prometteur après l'application de MCT. Les résultats ont révélé une amélioration substantielle de la lipophilie, avec une énergie libre impressionnante de l'ordre de -6 kcal/mol (**tableau V.13**). Cela indique une forte affinité potentielle du fragment modifié envers la cible biologique.

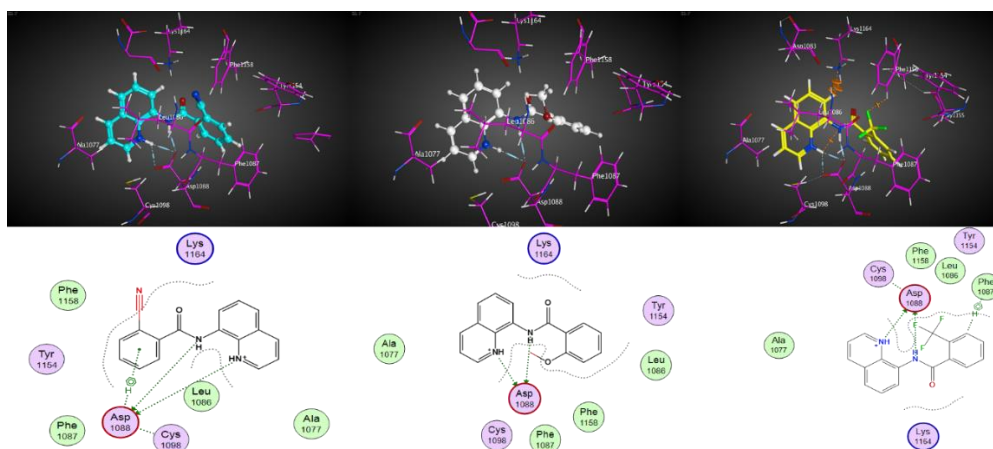


Figure V.18 : Amarrage des fragments de sortie de F3 avec les résidus du site actif de G9 α

Notamment, l'évaluation de la qualité de l'amarrage a été renforcée par un RMSD inférieur à 1, soulignant la précision de la modélisation moléculaire dans la prédiction des conformations optimales. Ces caractéristiques suggèrent que le fragment **F3**, après MCT, présente des interactions moléculaires plus stables et une meilleure intégration dans la poche de liaison au ligand du récepteur.

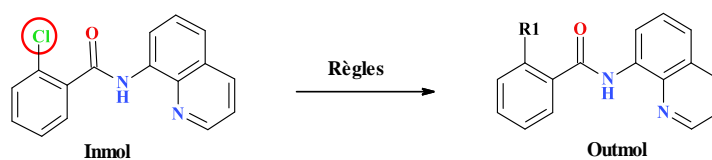


Figure V.19 : Structure d'entrée et de sortie du fragment F3 avec MCT

Fort de ces résultats, nous avons procédé à la sélection des trois meilleures molécules parmi les nombreuses issues du processus de transformation (**tableau V.13**). Cette sélection a été guidée par la recherche de la combinaison optimale de propriétés pharmacologiques, en mettant l'accent sur une affinité élevée, une lipophilie appropriée, le respect de Ro3 et une géométrie moléculaire ajustée.

Tableau V.13 : Résultats de sortie du fragment F3 après MCT

R1	Règle	MW (g/mol)	Log P	Score S (kcal/mol)	TPSA (Å ²)	RMSD	AS (%)
-CN	C[NOSFCIBrI]_to_C(cyano)	274,30	2,87	-6,2719	67,03	0,3152	52,38
-OMe	C[CNOSFCIBrI]_to_C(OMe)	279,32	2,91	-6,0847	52,47	0,2999	52,38
-SMe	C[CNOSFCIBrI]_to_C(SMe)	295,39	3,63	-6,0790	43,24	0,3003	56,52

En conclusion de cette étude, l'application de la stratégie de croissance de fragments associée à la MedChem Transformation (MCT) a été fructueuse dans la quête de molécules à fort potentiel pharmacologique. Parmi les douze fragments initialement identifiés, seul le fragment **F3** a réussi à respecter la règle de trois, démontrant ainsi son éligibilité remarquable en tant que candidat potentiel.

En outre, en comparant ces fragments modifiés, le **F3** semble surpasser ses homologues en termes d'affinité et de stabilité moléculaire. Par conséquent, il se positionne comme le meilleur candidat parmi les molécules résultant de l'étude de MCT.

IV. Conclusion

Cette étude a mis en évidence l'efficacité des dérivés de la quinoléine et pipérazine en tant qu'inhibiteurs potentiels de l'EHMT2, en se basant sur des évaluations de l'énergie libre de liaison. Parmi ces dérivés, le ligand **5j** et **P6c** ont émergé comme les plus prometteurs, affichant une énergie

de liaison exceptionnellement basse. Ses interactions clés avec le site actif de l'EHMT2, notamment des liaisons hydrogènes, les interactions électrostatiques et hydrophobes témoignent de leurs fortes affinités et de leurs stabilités dans les complexes formés. Ces résultats offrent des perspectives prometteuses pour la conception de nouveaux médicaments inhibiteurs de l'EHMT2 pour le traitement du paludisme.

Les prédictions *in silico* basées sur les critères de Ro5 de Lipinski, les critères de Veber et l'œuf d'Egan indiquent que nos composés possèdent des propriétés pharmacocinétiques favorables. Les résultats de l'évaluation ADME ne montrent aucune violation des normes établies, renforçant ainsi l'idée que ces composés pourraient être administrés par voie orale en toute sécurité.

Les résultats prometteurs de FBDD offrent une base solide pour la prochaine phase de développement, et le fragment **F3** se profile comme une entité potentiellement précieuse dans la conception de composés pharmaceutiques. La stratégie de croissance de fragments, combinée à une MedChem Transformation avisée, a ouvert la voie à une nouvelle génération de molécules avec un fort potentiel d'activité biologique.

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

Cette thèse de doctorat s'inscrit dans la continuité et de développement d'un axe de recherche au sein de notre laboratoire, axé sur la création de méthodologies adéquates et appropriées à la synthèse de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique, notamment ceux comportant le noyau quinoléine et/ou pipérazine comme structure de base. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité thérapeutique de ces composés dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué.

La thèse est divisée en trois parties distinctes. La première purement théorique, explore l'intérêt et l'utilisation des dérivés de la quinoléine, des dérivés de la pipérazine et des hybrides quinoléine-hétérocycles, en mettant en lumière leur pertinence dans le domaine biologique et médicale. Cette section s'attarde également sur les différentes voies d'accès aux composés hybrides comportant le motif quinoléine, en fournissant des schémas et figures explicites.

La deuxième partie, dédiée aux résultats et à la discussion, se divise en trois chapitres. Le premier chapitre présente la synthèse de nouveaux composés organique originaux dérivés de la 4-amino et 8-amino quinoléine, avec une diversité structurale hautement fonctionnalisés. Ainsi, 34 dérivés de 7-chloroquinolein-4-yl, 10 dérivés 8-aminoquinoléine et 7 dérivés de la pipéridine ont été préparés avec de très bons rendements. Ces composés sont évalués pour leurs activités antipaludiques contre les souches Pf3D7 et PfW2. Les résultats indiquent une activité prometteuse, notamment les composé **5i** et **5c** qui affichent des valeurs de CI_{50} de 0,25 μ M et 0,54 μ M respectivement contre la souche Pf3D7, comparable à la chloroquine. Cependant, les molécules avec la fonction amide, à l'exception de la molécule **35** (1,36 μ M), n'influençaient pas l'efficacité antiplasmodiale. Une discussion approfondie est menée sur la relation structure-activité antiparasitaire.

Le deuxième chapitre se concentre sur la synthèse de dérivés hétérocycliques analogues de la pipérazine substituée. L'évaluation biologique antipaludique sur la base d'un ensemble de données de 31 dérivés de pipérazine montre une bonne activité antipaludique contre les souches Pf3D7 et PfW2, dont les meilleurs sont les composés **P6a** (0,15 μ M), **P6b** (0,71 μ M) et **P6d** (0,38 μ M) contre la souche Pf3D7, et **P4a** (0,1 μ M), **P6h** (0,21 μ M), **P6b** (0,22 μ M) et **P6i** (0,34 μ M) contre la souche PfW2.

Conclusion générale

Le troisième chapitre, centré sur les approches *in silico*, intégrant les propriétés d'ADME, le docking moléculaire, et les FBDD. L'étude de docking révèle une forte affinité des composés avec la cible protéique G9a. Parmi ces dérivés, le ligand **5j** et **P6c** ont émergé comme les plus prometteurs, affichant une énergie de liaison exceptionnellement basse. Les prédictions *in silico* basées sur le Ro5 de Lipinski, les critères de Veber et l'œuf d'Egan indiquent que nos composés possèdent des propriétés pharmacocinétiques favorables. Les propriétés ADME des composés **5j** et **5o** et les dérivés pipérazines satisfont aux critères de biodisponibilité. Les résultats de l'évaluation ADME ne montrent aucune violation des critères établis, renforçant ainsi l'idée que ces composés pourraient être administrés par voie orale en toute sécurité. De plus, parmi les fragments initialement identifiés, seul le fragment **F3** a réussi à respecter la règle des trois et il surpasse ses homologues en termes d'affinité et de stabilité moléculaire.

Enfin, la troisième partie regroupe les procédures expérimentales, les données physico-chimiques, et les résultats permettant de caractériser sans ambiguïté les structures des produits synthétisés. L'utilisation de techniques spectroscopiques, telles que la RMN et la spectrométrie de masse, assure une identification sans équivoque des composés.

En résumé, ce travail de thèse présente une contribution significative à la conception de composés à visée thérapeutique contre le paludisme. Les résultats expérimentaux, appuyés par une approche *in silico*, ouvrent de nouvelles perspectives dans le développement de médicaments plus efficaces.

Les multiples références faisant état de l'activité biologique et l'utilisation thérapeutique des échafaudages synthétisés incitent à poursuivre cette étude par une évaluation biologique plus complète des produits synthétisés.

Une optimisation structurale plus approfondie des composés **5c**, **5i**, **5j**, **5l**, **P6a**, **P6d** et **P6h** pourrait être entreprise pour améliorer leur activité antipaludique tout en maintenant leur sélectivité. Des modifications ciblées pourraient être apportées pour renforcer l'efficacité et réduire la cytotoxicité. Approfondir la compréhension des mécanismes d'action de ces composés à travers des études mécanistiques approfondies aiderait à déterminer comment ils interagissent avec les cibles biologiques du parasite du paludisme. Cela peut orienter le processus d'optimisation et fournir des informations cruciales pour le développement de médicaments.

TROISIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 6

PARTIE EXPERIMENTALE

VI.1 CHIMIE

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés à température ambiante sur un spectromètre BRUKER UltraShield 300 et le tétraméthylsilane (TMS) a été utilisé comme référence interne. Les analyses ^1H ont été obtenues à 300 MHz et les analyses ^{13}C ont été obtenues à 75 MHz. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million par rapport au TMS ($\delta = 0,00$). Différents solvants deutérés ont été utilisés suivant la solubilité des produits. Pour les spectres ^1H , les abréviations s, d, t, q, dd et m se réfèrent à des signaux sous forme de singulet, doublet, triplet, quadruplet, doublet dédoublé et multiplet. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Les analyses par spectroscopie de masse ont été effectuées sur un appareil Waters Micromass Quattro quadripôle/temps de vol Q-TOF équipé d'une ionisation électrospray ESI ou d'une ionisation chimique à pression atmosphérique APCI.

Les réactions ont été suivies par chromatographies sur couche mince (CCM) gel de silice Macherey-Nagel Polygram Sil G/UV₂₅₄ et les produits ont été détectés sous l'éclairage ultraviolet à 254 nm. La purification des produits par colonne chromatographie a été effectuée sur gel de silice (Merck Kieselgel 60).

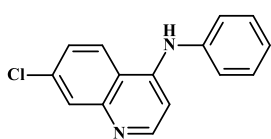
VI.1.1 SYNTHÈSE DES DÉRIVES QUINOLIQUES

Procédure générale pour la synthèse des intermédiaires 3a-e

A une solution de 10 mmol de 4,7-dichloroquinoléine (**1**) dissous dans 20 ml d'éthanol absolu on ajoute 1 équivalent de l'amine correspondante (aniline, 3-fluoroaniline, 4-fluoroaniline, 3,4-dichloroaniline et 3-chloro-2-méthylaniline). Le mélange réactionnel est agité au reflux de l'éthanol pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante le précipité formé est filtré et lavé plusieurs fois avec de l'éthanol.

7-chloro-N-phenylquinolin-4-amine (3a)

Yield: 92%; HRMS (ESI⁺): m/Z found 255.0708 (M + H⁺), calc 254,0611

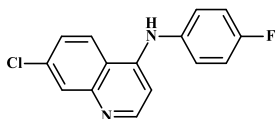


^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 144.33, 141.42, 140.74, 138.21, 131.36, 129.36, 129.20, 126.72, 126.31, 120.60, 117.39, 101.58.

7-chloro-*N*-(4-fluorophényl)quinolin-4-amine (3b)

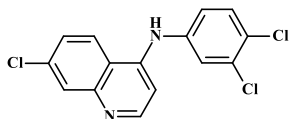
Yield: 87%; HRMS (ESI⁺): m/z found 273.0585 ($\text{M} + \text{H}^+$), calc 272.0517



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 11.18 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 8.2, 6.5$ Hz, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H).

7-chloro-*N*-(3,4-dichlorophényl)quinolin-4-amine (3c)

Yield: 89%; HRMS (ESI⁺): m/z found 322.9906 ($\text{M} + \text{H}^+$), calc 321.9831.

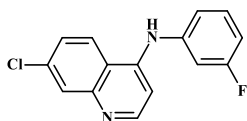


^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.21 (s, 1H), 8.86 (q, $J = 8.3, 6.5$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.18 (q, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.94 – 7.72 (m, 3H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 154.38, 143.80, 139.27, 138.36, 137.48, 131.99, 131.59, 129.34, 127.42, 126.98, 126.36, 125.38, 119.38, 116.25, 101.03.

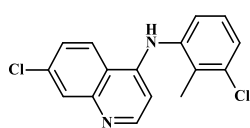
7-chloro-*N*-(3-fluorophényl)quinolin-4-amine (3d)

Yield: 85%; HRMS (ESI⁺): m/z found 273.0594 ($\text{M} + \text{H}^+$), calc 272.0517.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.36 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 8.2, 6.5$ Hz, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 2H), 7.27 (tdd, $J = 8.6, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 162.54 (d, $J = 245.4$ Hz, CF), 154.63, 143.59, 139.16, 138.97, 138.40, 131.54, 127.40, 126.35, 121.26, 119.27, 116.15, 114.18 (d, $J = 20.8$ Hz), 112.46 (d, $J = 23.4$ Hz), 100.76.

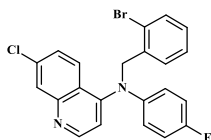
7-chloro-*N*-(3-chloro-2-methylphenyl)quinolin-4-amine (3e)Yield: 95%; HRMS (ESI⁺): m/Z found 303.0477 (M +H⁺), calc 302.0378.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.24 (dt, *J* = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.91 – 5.66 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 1.77 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 156.27, 142.96, 140.00, 139.06, 136.43, 135.77, 133.88, 129.48, 128.04, 127.85, 126.05, 124.71, 119.13, 115.42, 100.08, 13.72.

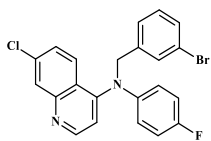
Procédure générale de synthèse de 5a–d

A une solution du composé **3b** (0.37 mmol, 100 mg) dans 20 mL de MeCN est lentement ajoutée 100 μL de DIPEA, 3 équivalant d'une solution d'agent alkylant (dérivé benzyle bromé substitué) dans 10 mL de MeCN sous agitation. Après 3 à 48h d'agitation à 100°C, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante et le précipité formé est filtré et lavé plusieurs fois avec de l'éther de pétrole.

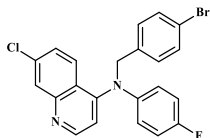
***N*-(2-bromobenzyl)-7-chloro-*N*-(4-fluorophenyl)quinolin-4-amine (5a)**Yield: 88%; HRMS (ESI⁺): m/Z found 443.0168 (M +H⁺), calc 441.7233.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.83 – 6.78 (m, 1H), 5.91 (s,

2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.15 (d, *J* = 225.4 Hz, CF), 155.37, 148.09, 139.65, 139.13, 133.46, 133.24, 130.38, 128.42, 128.07, 127.94, 127.83, 127.64, 126.71, 122.05, 117.94, 117.10, 116.79, 101.15, 57.06 (CH₂).

***N*-(3-bromobenzyl)-7-chloro-*N*-(4-fluorophenyl)quinolin-4-amine (5b)**Yield: 31%; HRMS (ESI⁺): m/Z found 443.0154 (M +H⁺), calc 441.7233.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.17 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 7.01 – 6.72 (m, 4H), 5.07 (s, 2H).

***N*-(4-bromobenzyl)-7-chloro-*N*-(4-fluorophenyl)quinolin-4-amine (5c)**

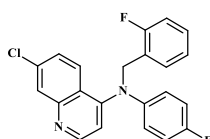
Yield: 26%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 443.0166 (M + H⁺), calc 441.7233.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.11 – 6.98 (m, 4H), 6.99 – 6.93 (m, 1H), 6.93 – 6.81 (m, 2H), 5.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),

5.02 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.70, 134.24, 132.44, 127.93, 127.74, 124.14, 122.31, 122.21, 115.99, 115.70, 114.72, 101.53, 55.04.

***N*-(2-fluorobenzyl)-7-chloro-*N*-(4-fluorophenyl)quinolin-4-amine (5d)**

Yield: 49%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 381.1014 (M + H⁺), calc 380.0892.



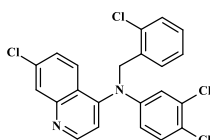
¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.65 (d, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (ddt, *J* = 7.8, 5.5, 2.5 Hz, 2H), 7.45 (ddt, *J* = 7.3, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 3H), 7.29 – 7.17 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.61 (s, 1H).

Procédure générale de synthèse de 5f–j

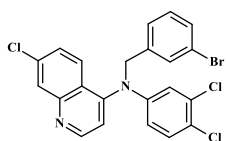
Procédure typique : A une solution agitée de 7-chloro-*N*-(3,4-dichlorophenyl)quinolin-4-amine **3c** (0.3 mmol, 1.0 équiv) dans MeCN (20 mL) ont été ajoutés un dérivé de bromure de benzyle (0.40 mmol, 1.3 équiv) et *i*-Pr₂EtN (DIPEA, 0.62 mmol, 2 équiv). Le mélange a été chauffé à 100°C et agité jusqu'à ce que la réaction soit complète, après 24 à 48h, comme contrôlé par CCM. La solution refroidie à température ambiante a été filtrée et le précipité a été lavé plusieurs fois avec de l'éther diéthylique. Les données spectroscopiques (¹H et ¹³C RMN) étaient en bon accord avec celles attendues pour l'échantillon.

***N*-(2-chlorobenzyl)-7-chloro-*N*-(3,4-dichlorophenyl)quinolin-4-amine (5f)**

Yield: 73%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 448.9959 (M + H⁺), calc 448.1720.

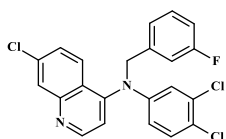


¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.71 – 7.56 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H).

***N*-(3-bromobenzyl)-7-chloro-*N*-(3,4-dichlorophenyl)quinolin-4-amine (5g)**Yield: 57%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 492.9481 (M +H⁺), calc 492.6230.

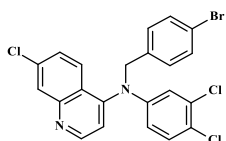
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 4H), 7.16 – 6.97 (m, 3H), 6.81 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.35, 152.30, 143.82, 142.18, 140.22, 137.60, 137.38, 132.75, 131.63, 130.88, 129.08, 128.62, 128.02, 124.60, 124.44, 123.50, 123.08, 121.19, 114.81, 101.40, 55.07.

***N*-(3-fluorobenzyl)-7-chloro-*N*-(3,4-dichlorophenyl)quinolin-4-amine (5h)**Yield: 57%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 431.0300 (M +H⁺), calc 430.0207.

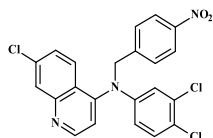
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.11 – 6.94 (m, 4H), 6.89 (dt, *J* = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.46 (d, *J* = 171.8 Hz), 140.26, 139.87, 137.71, 137.57, 132.73, 131.10, 130.99, 130.88, 128.00, 124.40, 123.09, 121.63, 121.59, 121.20, 115.57, 115.29, 114.87, 113.28, 112.98, 101.35, 55.23.

***N*-(4-bromobenzyl)-7-chloro-*N*-(3,4-dichlorophenyl)quinolin-4-amine (5i)**Yield: 90%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 492.9473 (M +H⁺), calc 492.6230.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 3H), 7.07 (t, *J* = 4.3 Hz, 3H), 6.88 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H).

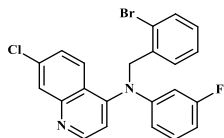
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.59, 140.27, 134.02, 132.73, 132.48, 132.12, 131.88, 130.87, 130.18, 128.40, 128.02, 127.75, 124.42, 123.11, 122.36, 121.22, 117.58, 114.89, 101.31, 55.21.

7-chloro-*N*-(3,4-dichlorophényl)-*N*-(4-nitrobenzyl)quinolin-4-amine (5j)Yield: 82%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 458.0336 (M + H⁺), calc 457.0152.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (dd, *J* = 13.8, 8.3 Hz, 2H), 8.29 – 8.17 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.03, 148.77, 147.27, 142.36, 139.85, 138.89, 137.19, 132.20, 131.85, 129.99, 127.82 (2CH), 127.20, 126.83, 125.69, 124.00 (2CH), 118.05, 117.52, 101.89, 56.15.

Procédure générale de synthèse de 5k–n : La 7-chloro-*N*-(3-fluorophényl)quinolin-4-amine **3d** (0,37 mmol), l'*i*-Pr₂EtN (en excès) et le dérivé de bromure de benzyle (0,52 mmol, 1,4 équiv) ont été chauffés dans de l'acétonitrile (20 mL) à reflux pendant 48 heures. Après refroidissement à température ambiante, la solution a été diluée avec du bicarbonate de sodium aqueux (NaHCO₃). La phase aqueuse a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques ont été lavées avec du NaCl saturé (40 ml) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le produit de la réaction a été purifié sur une colonne de chromatographie sur gel de silice. Éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 3/7.

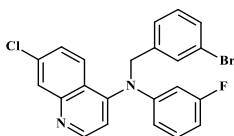
4-((2-bromobenzyl)(3-fluorophényl)amino)-7-chloroquinolinium (5k)Yield: 81%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 443.0172 (M + H⁺), calc 441.7233.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.71 (m, 1H), 7.62 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.18 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.74 (m, 1H), 5.85 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154.93, 148.06, 139.08, 133.27, 133.23, 131.88, 131.71, 130.52, 128.46, 128.17, 127.67, 126.62, 122.00, 121.25, 117.82, 117.35, 114.40, 112.19, 101.45, 57.18

***N*-(3-bromobenzyl)-7-chloro-*N*-(3-fluorophényl)quinolin-4-amine (5l)**Yield: 91%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 443.0167 (M + H⁺), calc 441.7233.

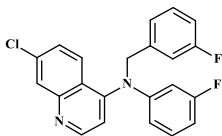
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.9, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.30 – 7.10 (m, 4H), 7.02 (dd, $J = 7.7, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72 – 6.52 (m, 3H), 5.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H).



^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.84 (d, $J = 245.4$ Hz), 154.16, 139.93, 137.53, 137.42, 131.56, 130.85, 130.41, 130.29, 129.09, 128.04, 124.62, 124.28, 123.47, 117.03, 114.73, 109.17, 108.89, 108.44, 108.15, 101.66, 54.98.

7-chloro-*N*-(3-fluorobenzyl)-*N*-(3-fluorophenyl)quinolin-4-amine (5m)

Yield: 85%; HRMS (ESI⁺): m/z found 381.0990 ($M + H^+$), calc 380.0892.

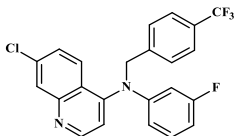


^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.79 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 4H), 7.29 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.05 (d, $J = 20.25$ Hz), 160.81 (d, $J = 18.75$ Hz), 154.89, 148.44, 139.58, 138.89, 137.58, 137.48, 131.72, 131.15, 127.61, 126.77, 122.74, 121.32, 118.08, 117.53, 115.23, 114.50, 113.73, 112.43, 101.46, 56.24.

7-chloro-*N*-(3-fluorophényl)-*N*-(4-(trifluorométhyl)benzyl)quinolin-4-amine (5n)

Yield: 83%; HRMS (ESI⁺): m/z found 431.0959 ($M + H^+$), calc 430.0860.



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.1, 3.9$ Hz, 3H), 7.52 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 6.85 (td, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.74 (td, $J = 9.2, 8.5, 2.0$ Hz, 2H), 6.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.69, 153.61, 142.73, 141.32, 139.73, 136.42, 130.82, 130.69, 127.43, 127.14, 125.76, 125.71, 124.05, 117.57, 115.77, 109.08, 108.80, 108.35, 108.06, 100.46, 53.84.

Procédure générale de synthèse de 5o–q :

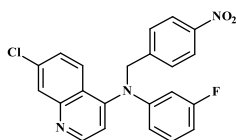
Un mélange d'amine secondaire **3d** (0,37mmol) et de K_2CO_3 (2,52mmol) est dissous dans du THF (20 mL). 30min plus tard, après addition de 2 équivalents du benzyle bromé correspondant

(bromure de 2-fluorobenzyle, bromure de 4-bromobenzyle et bromure de 4-nitrobenzyle), le mélange est maintenu sous agitation à 100°C pendant 24h. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu résultant est dissous dans 20mL d'une solution aqueuse de NaOH (10%). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3x20). Les phases organiques sont combinées et séchées sur du Na₂SO₄. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit est purifié sur une colonne chromatographie sur silice en utilisant un mélange DCM/MeOH (100/10) comme éluant. Les composés se présentent sous la forme d'une poudre jaune.

7-chloro-*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-(4-nitrobenzyl)quinolin-4-amine (5o)

Yield: 93%; HRMS (ESI⁺): m/Z found 408.0941 (M +H⁺), calc 407.0837.

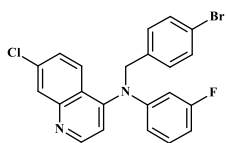
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (dd, *J* = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 2H), 7.95 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.33 (td, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H).



¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.20, 155.04, 148.77, 147.33, 142.47, 139.82, 138.99, 131.81, 131.69, 127.90, 127.77, 127.00, 123.98, 121.50, 118.11, 117.47, 114.82, 114.54, 112.78, 112.47, 101.73, 56.04.

N-(4-bromobenzyl)-7-chloro-*N*-(3-fluorophenyl)quinolin-4-amine (5p)

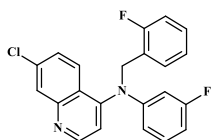
Yield: 66%; HRMS (ESI⁺): m/Z found 443.0176 (M +H⁺), calc 441.7233.



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 6H), 6.99 – 6.84 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H).

7-chloro-*N*-(2-fluorobenzyl)-*N*-(3-fluorophényl)quinolin-4-amine (5q)

Yield: 100%; HRMS (ESI⁺): m/Z found 381.1009 (M +H⁺), calc 380.0892.



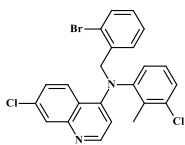
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 1H), 7.43 – 7.15 (m, 7H), 7.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 164.20, 154.86, 148.42, 139.60, 139.02, 131.74, 131.62, 130.83, 130.72, 129.16, 127.59, 126.82, 124.94, 121.35, 117.97, 117.39, 115.90, 115.19, 112.51, 101.41, 51.46.

Procédure générale de synthèse de 5r-t : Un mélange de 7-chloro-*N*-(3-chloro-2-methylphenyl)quinolin-4-amine **3e** (0,33mmol) et de 2,5 équivalents d'une solution de l'agent alkylant correspondant (bromure de 2-bromobenzyle, bromure de 3-bromobenzyle, bromure de 4-bromobenzyle) est dissous dans 20mL d'acétonitrile. Après avoir ajouté 100 μL de DIPEA en excès, le mélange est agité à 100°C pendant 5 à 7h. La solution, refroidie à température ambiante, est filtrée et le précipité est rincé avec 25mL d'éther de pétrole. Après une nuit de suspension, les composés désirés sont obtenus sous la forme d'un solide blanc.

***N*-(2-bromobenzyl)-7-chloro-*N*-(3-chloro-2-methylphenyl)quinolin-4-amine (5r)**

Yield: 83%; HRMS (ESI $^+$): m/z found 473.0038 (M + H $^+$), calc 472.2045.

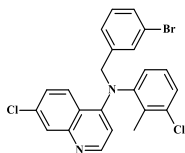


^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.45 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 5.7, 3.5$ Hz, 2H), 7.01 – 6.69 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 155.57, 148.12, 139.65, 139.15, 134.96, 133.38, 133.26, 130.42, 129.33, 128.55, 128.44, 128.23, 127.68, 126.75, 126.36, 122.07, 117.97, 116.92, 101.24, 57.10(CH $_2$), 14.93(CH $_3$).

***N*-(3-bromobenzyl)-7-chloro-*N*-(3-chloro-2-methylphenyl)quinolin-4-amine (5s)**

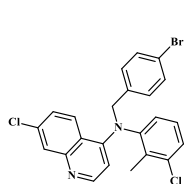
Yield: 92%; HRMS (ESI $^+$): m/z found 473.0050 (M + H $^+$), calc 472.2045.



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

***N*-(4-bromobenzyl)-7-chloro-*N*-(3-chloro-2-methylphenyl)quinolin-4-amine (5t)**

Yield: 88%; HRMS (ESI⁺): m/z found 473.0064 (M +H⁺), calc 472.2045.



¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 3H), 7.52 – 7.37 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

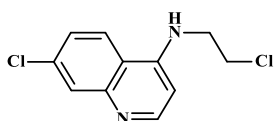
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.50, 134.08, 131.80 (2CH), 129.47, 128.91 (2CH), 128.39, 127.66, 126.56, 118.21, 100.95, 56.14 (CH₂), 14.67 (CH₃).

Procédure générale de synthèse de 7a–b :

A une solution de 10 mmol du composé **20** dissous dans 20 ml d'éthanol, on ajoute 1,5 équivalent de l'amine correspondantes (2-chloroéthanamine hydrochloride et 3-fluorobenzylamine) et 15 mmol de Et₃N. Le mélange réactionnel est agité à 135°C dans l'éthanol pendant 24 heures. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est trempé dans 20 ml de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite avec 3x20 ml de DCM et les phases organiques sont réunies et séchées sur du Na₂SO₄ anhydre puis filtré et concentrées sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane (4/6)).

7-chloro-*N*-(2-chloroéthyl)quinolin-4-amine (7a)

Yield: 56%; HRMS (ESI⁺): m/Z found 241.0323 (M +H⁺), calc 240.0221.

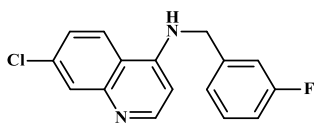


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.16 (m, 1H), 6.36 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.77 (t, *J* = 6.0, 5.4, 0.8 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 151.94, 149.20, 149.06, 135.20,

128.94, 125.78, 120.87, 117.30, 99.28, 44.47, 42.52.

7-chloro-*N*-(3-fluorobenzyl)quinolin-4-amine (7b)

Yield: 15%; HRMS (ESI⁺): m/Z found 287.0750 (M +H⁺), calc 286.0673.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 5.3, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.29 (m, 1H), 7.23 – 6.96 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H),

6.42 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H, NH), 4.56 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H). ¹³C

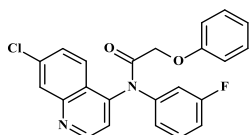
NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.43 (d, *J* = 45.6 Hz), 152.52, 152.03, 135.07, 130.62, 130.51, 129.01, 127.86, 126.38, 125.65, 123.53, 122.82, 114.97, 114.41, 100.87, 47.03.

Procédure générale de synthèse de 12a–b

Un mélange de l'amine secondaire correspondante (7-chloro-*N*-(3-fluorophenyl)quinolin-4-amine ou 7-chloro-*N*-(3,4-dichlorophenyl)quinolin-4-amine) (0,37 mmol), de DIPEA (0,93 mmol) a été agité dans le THF (20mL) à température ambiante pendant 1h. Après addition du chlorure d'acyle (0,55 mmol) correspondant, le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 48h heures. La réaction est concentrée sous pression réduite puis diluée avec du NaHCO₃ aqueux. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec du DCM. Les phases organiques sont séchées sur du MgSO₄, et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié sur colonne chromatographie de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyl (7/3) pour donner les composés souhaités sous forme de solide blanc.

N-(7-chloroquinolin-4-yl)-*N*-(3-fluorophenyl)phénoxyacétamide (12a)

Yield: 13%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 407.0765 (*M* + H⁺), calc 406.0884.

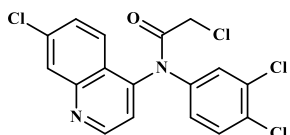


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 3H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.00 (m, 3H), 6.93 (t, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 1H), 6.77 – 6.66 (m, 1H), 6.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.54 (d, *J* = 139.7 Hz), 162.05, 156.95, 154.03, 152.20, 150.09, 136.26, 130.39, 129.93, 129.55, 127.89, 127.14, 125.93, 123.43, 122.57, 121.08, 115.70, 114.87, 111.55, 107.64, 104.41, 67.62.

chloro-*N*-(7-chloroquinolin-4-yl)-*N*-(3,4-dichlorophenyl)acétamide (12b)

Yield: 11%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 400.9601 (*M* + H⁺), calc 400.0861.



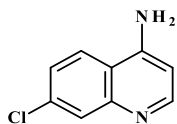
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.10 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.79, 150.42, 149.53, 147.76, 142.74, 136.71, 135.91, 133.14, 130.75, 129.16, 128.14, 124.63, 121.93, 120.63, 119.40, 116.19, 41.39.

7-Chloroquinolin-4-amine (13):

A la solution de 4,7-dichloroquinoline **1** (676 mg, 3,41 mmol) dans le phénol (3,2 g, 34 mmol) agitée dans un ballon bicols à 110 °C, le carbonate d'ammonium (1,64 g, 17,1 mmol) a été ajouté par portions d'une manière déterminée par l'intensité de la mousse se développant dans le ballon. Une fois l'addition terminée, le mélange a été agité à 165 °C pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, de l'éther diéthylique a été ajouté. La solution a été lavée avec du NaOH aqueux à 10 %, extraite avec de l'éther diéthylique et séchée sur du Na₂SO₄ anhydre. Le produit a été purifié par chromatographie sur colonne (éluant DCM /MeOH/Et₃N) avec le rapport [9.8/0.2/1%]. Le produit final a été obtenu sous forme de solide blanc.

Yield: 71%; HRMS (ESI⁺): m/z found 179.0335 (M +H⁺), calc 178.0298.

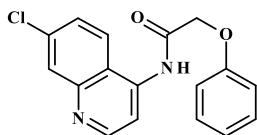


¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.58 – 8.50 (m, 1H), 8.01 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dt, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, Methanol-*d*₄) δ 152.88, 150.53, 148.61, 135.03, 125.99, 124.32, 123.48, 102.45, 47.25, 46.97, 46.69.

***N*-(7-chloroquinolin-4-yl)(phénoxy)acétamide (18) :**

Un mélange de 300 mg de 4-amino-7-chloroquinoline **13** (1,68 mmol) et de 3 équivalents de triéthylamine est dissout dans 20 mL de THF. Après addition de phénoxyacétyl chloride **9** (3,36 mmol ; 2 équivalents), le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 24h. Dans le mélange, on ajoute 30 mL d'une solution de NaOH (10%). La phase aqueuse est extraite avec 3x20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées puis concentrées au rot à vapeur sous pression réduite. Le résidu obtenu a nécessité une purification supplémentaire sur colonne chromatographie de silice avec l'éluant cyclohexane/acétate d'éthyl (7/3).

Yield: 45%; HRMS (ESI⁺): m/z found 313.0769 (M +H⁺), calc 312.0666.



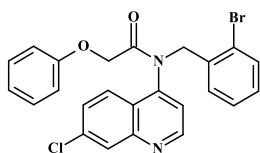
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H, *NH*), 8.91 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.04 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H, *CH*₂).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.91, 152.41, 149.35, 139.35, 135.65, 130.18 (2CH), 129.57, 127.78, 123.03, 120.29, 114.84 (2CH), 111.22, 102.85, 88.62, 67.79.

Procédure générale de synthèse de 19a–b : Un mélange de l'amide secondaire **18** (0,13mmol) et de 3 équivalents de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ est dissous dans 10mL d'acétonitrile à température ambiante. Après addition du dérivé bromo-benzylique correspondant **4** (0,26mmol), le mélange est maintenu sous agitation à 90°C pendant 48h. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu de la réaction est repris dans 30mL de NaOH aqueux. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 x 20 mL). Les phases organiques sont séchées sur du MgSO_4 , filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié sur colonne chromatographie de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyl (7/3) pour donner le composé sous forme de solide blanc.

***N*-(2-bromobenzyl)-*N*-(7-chloroquinolin-4-yl)phénoxyacétamide (19a)**

Yield: 41%; HRMS (ESI⁺): m/z found 483.0325 ($\text{M} + \text{H}^+$), calc 481.7689.

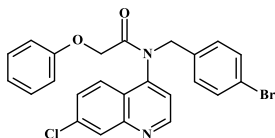


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H, CH), 8.11 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 3H), 7.52 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.04 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.67 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.81, 133.52,

130.29, 129.35, 128.99, 128.39, 127.36, 125.76, 120.82, 115.25, 114.84, 108.31, 70.09 56.87.

***N*-(4-bromobenzyl)-*N*-(7-chloroquinolin-4-yl)phénoxyacétamide (19b)**

Yield: 23%; HRMS (ESI⁺): m/z found 516.9541 ($\text{M} + \text{Cl}^-$), calc 517.2219.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.12 – 7.99 (m, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 – 6.82 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.31 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.40, 155.18,

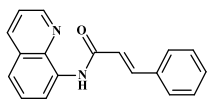
151.22, 135.37, 131.87, 131.87, 129.71, 129.66, 129.61, 128.93, 126.76, 124.90, 122.34, 122.09, 121.59, 116.19, 114.76, 111.79, 65.38, 45.57.

(2*E*)-3-phenyl-*N*-(quinolin-8-yl)prop-2-énamide (26)

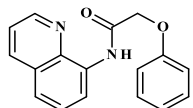
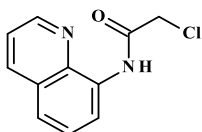
Un mélange de l'8-aminoquinoléine **24** (1g, 6,94 mmol) et 2g de carbonate de potassium (K_2CO_3) dans 20 mL d'acétonitrile sec a été agité pendant 30 min à température ambiante. Solubilisé dans 5mL de MeCN, le cinnamoyle chlorure **25** (1,28g ; 8,32 mmol) a été ajouté goutte à goutte dans le mélange réactionnel. Le mixte est mis en agitation pendant 72h à température ambiante. On ajoute 30 mL d'une solution basique de $NaHCO_3$ dans le mélange. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies, ont été rincée avec une solution salée de $NaCl$ (2x20 mL) et séchée sur du Na_2SO_4 . La partie organique a été concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographie gel de silice avec l'éluant DCM/MeOH (100/10). Le produit est obtenu sous forme de solide blanc.

Yield: 88%; HRMS (ESI⁺): m/z found 275.1186 (M + H⁺), calc 274.1106.

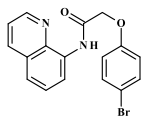
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.03 (s, 1H, NH), 8.94 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.86 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.64 (dq, $J = 6.7, 2.5$ Hz, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.13 (C=O), 148.15, 142.09, 138.51, 136.42, 134.86, 134.68, 129.89, 128.87 (2CHAR), 128.04 (2CHAR), 128.00, 127.51, 121.65, 121.61, 117.37-116.53 (4CH).



Procédure générale de synthèse de **27 et **28** :** Un mélange de 8-aminoquinoléine (500 mg, 3,47 mmol) et 10,40 mmol de triéthylamine (Et_3N) dans 20 mL de THF sec a été agité pendant 30 min à température ambiante. L'acétyl chlorure correspondant (1,5 équivalents) a été ajouté goutte à goutte dans le mélange réactionnel à 0°C. Le mixte est mis en agitation pendant 3h à température ambiante. On ajoute 30 mL d'une solution aqueuse de $NaOH$ (10%) dans le mélange. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x20 mL). Les phases organiques ont été lavée avec une solution salée de $NaCl$ (2x20 mL), séchée sur du Na_2SO_4 puis concentré, sous pression réduite. Le résidu obtenu a nécessité une purification supplémentaire sur colonne chromatographie avec l'éluant cyclohexane/AcOEt rapport 7:3. Le produit est obtenu sous forme de solide blanc.

phénoxy-*N*-(quinolin-8-yl)acétamide (27)Yield: 100%; HRMS (ESI⁺): m/z found 279.1154 (M + H⁺), calc 278.1055.¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.98 (s, 1H, NH), 8.86 (ddd, *J* = 9.0, 4.9, 2.5 Hz, 2H, 2CHAR),8.17 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H, CH), 7.62 – 7.52 (m, 2H, 2CHAR), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 15.1, 6.1 Hz, 2H, 2CH), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H, CH₂O).¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.83 (C=O), 157.44 (C-OAr), 148.66 (C=NAr), 138.80, 136.20, 133.74, 129.79 (2CHAR), 128.00, 127.23, 122.24 (2CHAR), 121.72, 116.80, 115.16 (2CHAR), 68.16 (CH₂).**chloro-*N*-(quinolin-8-yl)acetamide (28)**Yield: 93%; HRMS (ESI⁺): m/z found 221.0486 (M + H⁺), calc 220.0403.¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.82 (s, 1H), 8.79 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 2H, 2CHAR), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H, CH₂Cl).¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.37, 148.67, 138.79, 136.27, 136.27, 127.97, 127.17, 122.52, 121.78, 116.66, 43.34.**(4-bromophenoxy)-*N*-(quinolin-8-yl)acetamide (30)**

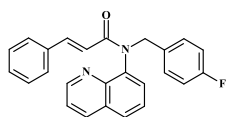
Dans un ballon à fond rond, 100 mg de 2-chloro-*N*-(quinolin-8-yl)acétamide **28** et 105 mg carbonate de potassium dans 15 ml de DMF ont été agité pendant 30 minutes. Le *p*-bromophénol **29** (65,74mg ; 0,48mmol) a été dissout dans 5 ml de DMF et a été ajouté goutte à goutte à la solution de **28**. Après avoir agité à 100°C pendant 2 heures, la réaction a été concentrée puis refroidie avec du NaHCO₃ saturé. La phase aqueuse a été extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyl. La phase organique séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous vide pour donner le composé pur **30** sous forme de solide blanc.

Yield: 90%; HRMS (ESI⁺): m/z found 357.0244 (M + H⁺), calc 356.0160.¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (s, 1H), 8.91 – 8.75 (m, 2H), 8.24 – 8.13 (m, 1H), 7.65 – 7.41 (m, 6H), 7.09 – 6.96 (m, 2H), 4.74 (s, 1H).

(2E)-N-(4-fluorobenzyl)-3-phenyl-N-(quinolin-8-yl)prop-2-enamide (31)

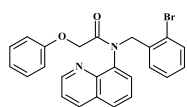
Dans un ballon à fond rond, 100mg de (2E)-3-phényl-N-(quinolin-8-yl)prop-2-énamide (**26**) et 5 équivalents d'hydruure de sodium dans 10 ml de MeCN ont été agité pendant une heures. Le *p*-fluorobenzyl bromide **4** (2 équivalents) a été dissout dans 8 ml de MeCN et a été ajouté goutte à goutte à la solution de **26**. Après avoir agité à température ambiante pendant 72 heures, la réaction a été concentrée puis refroidie avec du NaHCO₃ saturé. La phase aqueuse a été extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyl. La phase organique séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous vide. Le résidu obtenu a été purifié sur colonne chromatographie de gel de silice avec l'éluant cyclohexane/Acétate d'éthyl (6/4) pour donner le composé pur **31** sous forme de solide blanc.

Yield: 75%; HRMS (ESI⁺): m/z found 383.1605 (M + H⁺), calc 382.1481.



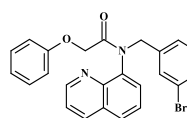
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.39 (m, 3H), 7.32 – 7.10 (m, 6H), 6.99 – 6.83 (m, 2H), 6.11 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.83, 162.07 (d, *J* = 245.0 Hz, **CF**), 151.07, 144.49, 142.03, 138.70, 136.30, 135.28, 133.89, 130.85, 130.74, 130.62, 129.50, 129.31, 128.59, 128.51, 127.73, 126.07, 121.99, 119.18, 115.12, 114.84, 52.09.

Procédure générale de synthèse de 32a–c : Un mélange de phénoxy-*N*-(quinolin-8-yl)acétamide **27** (100 mg, 0,37 mmol) et 3 équivalents de *i*Pr₂NEt est dissout dans 20 mL de THF. Après addition de 2 équivalents du benzyle bromide substitué correspondant **4** (0,9 mmol), le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 48h. Le solvant est éliminé et le résidu a été trempé dans 20 mL d'une solution aqueuse de NaHCO₃. La phase aqueuse a été extraite avec du CH₂Cl₂ (3x20 ml). Les phases organiques ont été séchés sur du Na₂SO₄ anhydre et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne gel de silice avec l'éluant cyclohexane/Acétate d'éthyl (6/4) pour donner les composés **32(a-c)** sous forme de poudre jaunâtre.

***N*-(2-bromobenzyl)(phénoxy)-*N*-(quinolin-8-yl)acétamide (32a)**Yield: 69%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 449.0713 (M + 2H⁺), calc 447.3239.

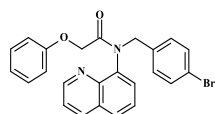
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.69–7.55 (m, 3H), 7.50–7.30 (m, 4H), 7.28–7.08 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.20, 155.04, 148.77, 147.33, 142.46, 139.82, 138.99, 131.81, 131.69, 127.90, 127.77, 127.00, 123.98, 121.49, 118.11, 117.47, 114.82, 114.54, 112.78, 112.47, 101.74, 56.04.

***N*-(3-bromobenzyl)(phénoxy)-*N*-(quinolin-8-yl)acétamide (32b)**Yield: 60%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 449.0713 (M + 2H⁺), calc 447.3239.

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.03 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.59–7.41 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31–7.04 (m, 5H), 6.92 (t, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H, CH₂N), 4.33 (s, 2H, CH₂O).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.99, 158.01, 151.25, 144.11, 139.84, 137.63, 136.48, 131.98, 130.48, 129.83, 129.61, 129.55, 129.27 (2CH), 129.09, 127.66, 126.29, 122.31, 122.22, 121.15, 114.63 (2CH), 66.63, 52.76.

***N*-(4-bromobenzyl)(phénoxy)-*N*-(quinolin-8-yl)acétamide (32c)**Yield: 40%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 449.0687 (M + H⁺), calc 447.3239.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.31–7.21 (m, 2H), 7.11 (td, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 3H), 7.06–6.96 (m, 2H), 6.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.31 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.91 (C=O), 158.01, 151.27, 144.12, 137.59, 136.59, 136.47, 131.38 (2CHAr), 130.91, 129.60 (2CHAr), 129.24 (2CHAr), 129.04, 126.26, 122.21, 121.39, 121.14, 114.63 (2CHAr), 66.61 (CH₂O), 52.60 (CH₂N).

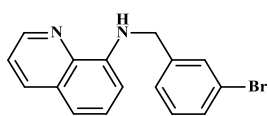
Procédure générale de synthèse de 33a–b :

Un mélange de l'amine 8-aminoquinoléine **24** (3,5 mmol) et de bromobenzyle correspondant **4** (5,25 mmol) est dissout dans de l'acétonitrile (20 mL). Du carbonate de potassium (14 mmol) est

ajouté en excès et le mélange est mis en agitation pendant 3 à 5 heures. Le liquide est éliminé et le résidu est refroidi dans une solution basique de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (40 mL) et séchée sur Na₂SO₄. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/9) pour donner le produit sous forme de solide blanc.

N-[(3-bromobenzyl)quinolin-8-amine (33a)

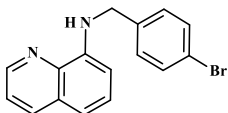
Yield: 69%; HRMS (ESI⁺): m/z found 315.1605 (M + 2H⁺), calc 313.1918.



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.76 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 4H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.62 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 147.03, 144.27 (C^{IV}), 141.86 (C^{IV}), 138.24 (C^{IV}), 136.06 (CH), 130.30, 130.26, 130.18, 128.66, 127.69, 125.82, 122.79 (C^{IV}), 121.48, 114.55, 105.25, 47.20.

N-(4-bromobenzyl)quinolin-8-amine (33b)

Yield: 75%; HRMS (ESI⁺): m/z found 313.0338 (M + H⁺), calc 312.0262.



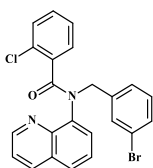
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 6.99 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H, NH), 6.50 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.03, 136.09, 131.70, 128.99, 127.68, 121.50, 114.48, 105.25, 47.09 (expérience JMOD).

Synthèse de N-[(3-bromophenyl)méthyl]-2-chloro-N-(8-quinolyl)benzamide (35)

Dans un ballon à fond rond, 100 mg de N-[(3-bromobenzyl)quinolin-8-amine **33** (0,32 mmol) et 100 μL de DIPEA dans 10 ml de THF ont été agités pendant une ½ heure. 81 μL de *m*-bromobenzyl bromide **34** (0,64 mmol) a été ajouté goutte à goutte à la solution de **33**. Après avoir agité à température ambiante pendant 48 heures, la réaction a été concentrée puis refroidie avec du NaHCO₃ saturé. La phase aqueuse a été extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyl. La phase organique séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous vide. Le résidu obtenu a été purifié sur colonne

chromatographie de gel de silice avec l'éluant cyclohexane/Acétate d'éthyl (6/4) pour donner le composé pur **35** sous forme de solide marron.

Yield: 72%; HRMS (ESI⁺): m/z found 453.0229 (M + H⁺), calc 451.7429.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 3H), 7.22 – 7.07 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.93 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.68 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H).

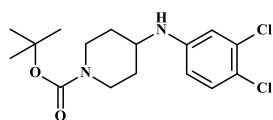
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.80, 150.75, 143.94, 139.91, 138.11, 136.54, 136.35, 131.81, 130.71, 130.39, 129.91, 129.76, 129.62, 129.09, 129.02, 128.72, 127.45, 127.20, 125.85, 125.73, 122.31, 121.81, 51.73.

VI.1.2 SYNTHÈSE DES DERIVES DE LA PIPERIDINE

1-Boc-4-(3,4-dichloroanilino)pipéridine (**37**)

In a nitrogen fed reaction vessel 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **36** (0.3g, 1.5 mmol) and 3,4-dichloro-phenylaniline **2c** (0.20 g, 1.23 mmol) were dissolved in dichloroethane (15 ml) and acetic acid (1.2 eq). Sodium triacetoxyborohydride (1.4 eq) was added at room temperature. The reaction was stirred overnight and then poured into a sodium hydroxyd solution (10%). The water phase was shaken three times with ethyl acetate (EtOAc). The combined organic phase was dried over sodium sulfate, evaporated and purified by flash chromatography (DCM 100% and DCM/MeOH 9,8/0,2) giving pure compound.

Yield: 68%; HRMS (ESI⁺): m/z found 345.1164 (M + H⁺), calc 344.1058.

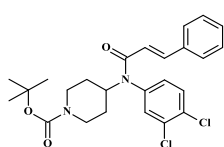


¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.35 – 3.21 (m, 2H), 2.85 (q, *J* = 14.0, 11.4, 2.8 Hz, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.36 – 1.16 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 146.28, 132.95, 130.70, 119.85, 114.15, 112.96, 79.73, 50.22 (2CH₂), 42.54, 32.14 (2CH₂), 28.42 (3CH₃).

***tert*-butyl 4-(3,4-dichloro-*N*-[(*E*)-3-phenylprop-2-énoyl]anilino)pipéridine-1-carboxylate (38)**

Un mélange de **37** (50mg ; 0,15 mmol) et de diisopropyléthylamine (0,3 mmol) est dissout dans de dichlorométhane (10 mL). Du cinnamoyl chloride **25** (0,22 mmol) est ajouté en excès et le mélange est mis en agitation pendant 48 heures à température ambiante. La réaction est concentrée et refroidie dans une solution de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (40 mL) et séchée sur MgSO₄. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (3/7) pour donner le produit sous forme de solide blanc.

Yield: 28%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 476.0247 (M + H⁺), calc 475.4074.



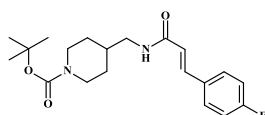
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 13.0 Hz, 6H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.94 – 1.58 (m, 4H), 1.35 (s, 9H).

Procédure générale de synthèse de 41a :

Un mélange de *t*-butyl 4-(aminométhyl)pipéridine-1-carboxylate **40** (2,33 mmol) et de triéthylamine en excès (5 mmol) est dissout dans le THF (15 mL). Après 30 minutes d'agitation, du cinnamoyl chloride correspondant (3,5 mmol) est ajouté goutte à goutte à 0°C. Le mélange est mis en agitation pendant 3h à température ambiante. Le liquide est éliminé et le résidu est refroidi avec une solution de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (40 mL) et séchée sur Na₂SO₄. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (3/7) pour donner le produit sous forme de poudre jaune claire.

***t*-butyl 4-[[*E*]-3-(4-fluorophenyl)prop-2-énoyl]amino]methyl]piperidine-1-carboxylate (41a)**

Yield: 80%; HRMS (ESI⁺): *m/z* found 363.1247 (M + H⁺), calc 362.2006.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 7.19 – 6.95 (m, 2H), 6.33 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.83 (s,

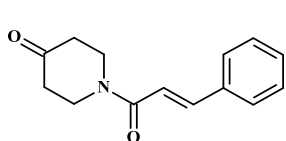
1H), 4.25 – 4.04 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.71 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.08 (dd, $J = 13.3, 1.1$ Hz, 2H), 1.72 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 1.28 (s, 9H).

Procédure générale de synthèse de 43a–b :

Un mélange de pipéridine (3,25 mmol) et de carbonate de potassium en excès (8 mmol) est dissout dans de dichlorométhane (10 mL). Après 40 minutes d'agitation, du chlorure d'acyle correspondant (6,5 mmol) est ajouté goutte à goutte à 0°C. Le mélange est mis en agitation pendant 24 à 48 heures en présence de 100µL de triéthylamine à température ambiante. Le liquide est éliminé et le résidu est refroidi avec une solution de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est ensuite extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (40 mL) et séchée sur Na₂SO₄. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (3/7) pour donner le produit sous forme de poudre blanche.

1-[(E)-3-phenylprop-2-enoyl]piperidin-4-one (43a)

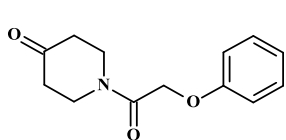
Yield: 63%; HRMS (ESI⁺): m/z found 230.1174 ($M + H^+$), calc 229.1103.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 4H), 7.41 (dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 15.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 2.57 (dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, MD₃OD) δ 207.76, 166.31, 143.29, 135.13, 129.59, 128.47 (2CH), 127.55 (2CH), 117.09, 39.58 (2CH₂), 34.80 (2CH₂).

1-(2-phenoxyacetyl)piperidin-4-one (43b)

Yield: 72%; HRMS (ESI⁺): m/z found 234.1131 ($M + H^+$), calc 233.1052.



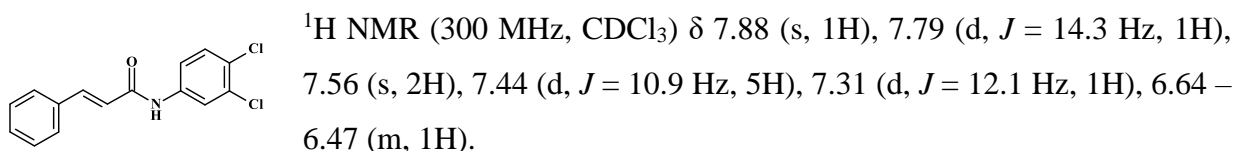
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.25 (m, 2H, 2CH), 7.09 – 6.92 (m, 3H, 3CH), 4.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H, CH₂), 3.90 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H, 2CH₂), 2.49 (q, $J = 6.7$ Hz, 4H, 2CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.26 (C=O), 166.99 (NC=O), 157.66 (C^{IV}), 129.77 (2CH), 121.96 (CH), 114.46 (2CH), 68.03 (CH₂O), 44.08 (2CH₂N), 41.51 (2CH₂).

Procédure générale de synthèse de 44a–d : A une solution contenant du THF (20 ml) est ajoutée 1,5 équivalent de triéthylamine (187µL) et 1 équivalent de l'aniline correspondante (3,4-dichloroaniline, *m*-fluoroaniline et *p*-fluoroaniline). Après 30min d'agitation sous argon à

température ambiante, 1,2 équivalent de chlorure d'acyle **39** est ajouté. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 3h. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu de la réaction est dissous dans 30mL d'eau mQ. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 15 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées sur du MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographie de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyl (7/3) pour donner le produit désiré sous forme de solide blanc jaunâtre.

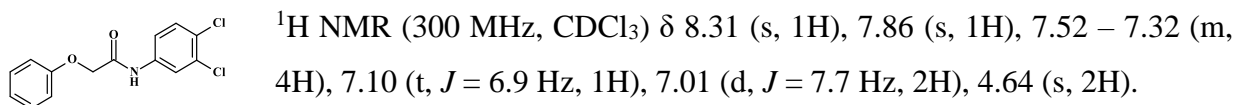
(2E)-N-(3,4-dichlorophényl)-3-phenylprop-2-enamide (44a)

Yield: 43%; HRMS (ESI⁺): m/z found 292.0289 (M + H⁺), calc 291.0218.



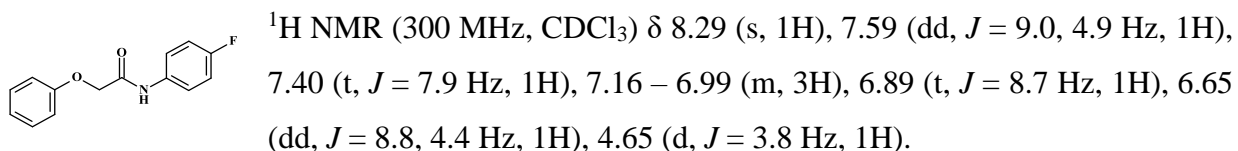
N-(3,4-dichlorophényl)(phénoxy)acétamide (44b)

Yield: 99%; HRMS (ESI⁺): m/z found 296.0238 (M + H⁺), calc 295.0167.



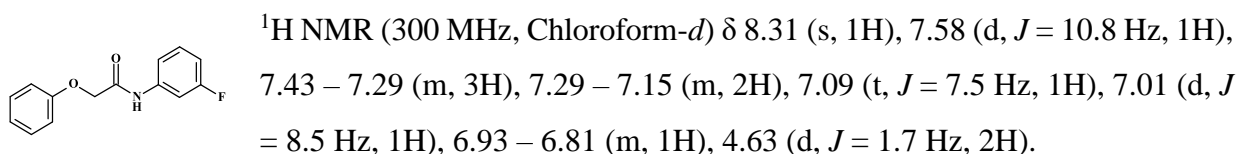
N-(4-fluorophényl)(phénoxy)acétamide (44c)

Yield: 76%; HRMS (ESI⁺): m/z found 246.0730 (M + H⁺), calc 245.0852.



N-(3-fluorophényl)(phénoxy)acétamide (44d)

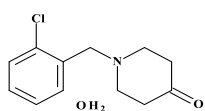
Yield: 65%; HRMS (ESI⁺): m/z found 246.0930 (M + H⁺), calc 245.0852.



Synthèse du benzyl-piperidin-4-one

A mixture of 4-piperidone monohydrate hydrochloride (0.49 g, 3.21 mmol) and anhydrous potassium carbonate (1.1 g, 8.03 mmol) in dry MeCN (20 mL) was stirred for 30 min at room temperature. Benzyl bromide (0.79g, 3.85 mmol) was added dropwise into the reaction mixture and heated at 85 °C for 7 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered and quenched with ice water (20 mL). The resulting mixture was extracted in dichloromethane (3x20 mL). The organic phase obtained was dried over anhydrous sodium sulphate and evaporated. The crude product obtained was purified by flash chromatography using DCM/MeOH to afford the title compound.

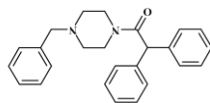
Yield: 61%; HRMS (ESI⁺): m/z found 242.0979 (M + H⁺), calc 241.0870.



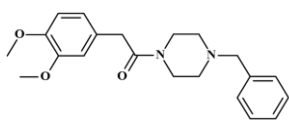
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 2.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 5H), 2.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 5H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.91, 135.84, 134.33, 130.49, 129.58, 128.40, 126.73, 58.25, 53.02 (2CH₂), 41.30 (2CH₂).

VI.1.3 SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS PIPÉRAZINES

Procédure générale de formation des amides : Dans un ballon à fond rond, 3g de l'acide correspondant (17,58 mmol) dans 4 ml de SOCl₂ et agité pendant deux heures, le liquide est concentré et ensuite dissous dans 8 ml d'acétone. La benzylpipérazine **3** a été dissoute dans 8 ml d'acétone et 12 ml d'eau. A 0°C, le dérivé acide a été ajouté goutte à goutte à la solution de pipérazine. Après avoir agité à température ambiante pendant 4 heures, la réaction a été concentrée puis refroidie avec du NaHCO₃ saturé. La phase aqueuse a été extraite trois fois avec du CH₂Cl₂, séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous vide. Le produit obtenu a été dissous dans de l'acétone et a été additionné d'une solution de 1N de KOH, puis concentré et extrait avec du DCM pour fournir le composé pur **19**. Poudre blanche.

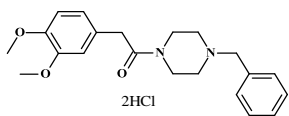
1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2,2-diphenyl-ethanone (P5a)Yield: 57%; HRMS (ESI⁺): m/z found 371.2045 (M + H⁺), calc 370.2045.

¹H NMR (300 MHz) δ 7.38 – 7.20 (m, 15H, CH), 4.95 (bs, 1H, CH), 3.30 (bs, 1H, CH), 2.76 (bs, 4H, CH₂), 2.30 (bs, 4H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 179.0 (CO), 142.0 (2 C), 137.6 (C), 129.1 (4 CH) 128.5 (3CH), 128.4 (4CH), 127.5 (2CH), 126.4 (2CH), 62.5 (CH₂), 61.5 (CH), 49.8 (2CH₂), 43.1 (2 CH₂).

1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethanone (P5b)Yield: 65%; HRMS (ESI⁺): m/z found 355.1943 (M + H⁺), calc 354.1954.

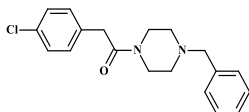
¹H NMR (300 MHz,) δ 7.32 – 7.26 (m, 5H, CH), 6.82 – 6.72 (m, 3H, CH), 3.88 (s, 6H, CH₃), 3.67-3.65 (m, 4H, CH₂), 3.48-3.44 (m, 4H, CH₂) 2.42 (tr, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂), 2.26 (tr, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 169.4, 148.9 (C), 147.6 (C), 137.3 (C) 128.9 (2 CH), 128.1 (2 CH), 127.36 (C), 127.0 (CH), 120.5 (2 CH), 111.5 (CH), 111.1 (CH), 62.5 (CH₂), 55.7 (2 CH₃), 52.6 (CH₂), 52.5 (CH₂), 45.8 (CH₂), 41.6 (CH₂), 40.6 (CH₂).

1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethanone (P5c)Yield: 69%; HRMS (ESI⁺): m/z found 427.2075 (M + H⁺), calc 426.1477.

¹H NMR (300 MHz,) δ 7.28 – 7.22 (m, 5H, CH), 6.78-6.69 (m, 3H, CH), 3.82 (s, 6H, CH₃), 3.66 -3.60 (m, 2H, CH₂), 3.44 -3.40 (m, 2H, CH₂), 3.37 (tr, *J* = 4.79 Hz, CH₂), 2.22 (tr, *J* = 4.79 Hz, 2H, CH₂).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 169.5 (CO), 148.9 (C), 147.7 (C), 137.4 (C), 129 (2 CH), 128.1 (2 CH) 127.4 (C), 127.1 (CH), 120.6 (CH), 111.6 (CH), 111.2 (CH), 62.6 (CH₂), 55.7 (2 CH₃), 52.7 (CH₂), 52.5 (CH₂), 45.9 (CH₂), 41.6 (CH₂), 40.4 (CH₂).

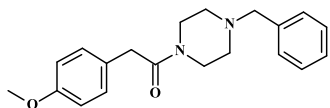
1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(4-chloro-phenyl)-ethanone (P5d)Yield: 72%; HRMS (ESI⁺): m/z found 329.2143 (M + H⁺), calc 328.1342.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.24 (m, 7H, CH), 7.15 (s, H, CH), 7.13 (s, H, CH), 3.65 (s, 2H, CH), 3.62 (tr, *J* = 5.24 Hz, 2H, CH₂), 3.47 (s, 2H, CH₂), 3.40 (tr, *J* = 5.24 Hz, 2H, CH₂), 2.39 (tr, *J* = 4.63 Hz, 2H, CH₂), 2.25 (tr, *J* = 4.63 Hz, 2H, CH₂).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.1 (CO), 137.2 (C), 133.7 (C), 132.9 (C), 130.2 (CH), 129.4 (CH) 129.0 (CH) 128.6 (2 CH), 127.6 (CH), 62.8 (CH_2), 52.9 (CH_2), 52.7 (CH_2), 45.1 (CH_2), 41.9 (CH_2), 40.5 (CH_2).

1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-ethanone (P5e)

Yield: 73%; HRMS (ESI⁺): m/z found 325.1374 ($\text{M} + \text{H}^+$), calc 328.1838.



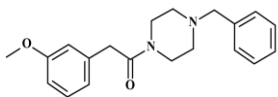
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17 – 7.15 (m, 5H, CH), 7.17 – 7.15 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H, CH), 6.91-6.86 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H, CH), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.66 (s, 4H, CH_2), 3.48-3.45 (m, 4H, CH_2). 2.42 (tr, $J = 4.35$

Hz , 2H, CH_2), 2.27 (tr, $J = 4.35 \text{ Hz}$, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.1 (CO) 158.5 (C), 142.2 (2C), 129.6 (2 CH), 128.7 (4 CH), 127.9 (6 CH), 127.1 (C), 114.2 (2CH), 76.0 (CH), 55.3 (CH_3), 51.9 (CH_2), 51.6 (CH_2), 46.3 (CH_2), 42.1 (CH_2), 40.1 (CH_2).

1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(3-methoxy-phenyl)-ethanone (P5f)

Yield: 63%; HRMS (ESI⁺): m/z found 325.1065 ($\text{M} + \text{H}^+$), calc 325.1838.



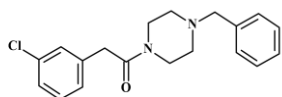
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.43 (m, 5H, CH), 7.27 (s, 1H, CH) 6.81 – 6.73 (m, 3H, CH), 3.77 (s, 3H, CH_3), 3.69 (s, 2H, CH_2), 3.41-3.12 (ls, 2H, CH_2), 2.78-2.17 (ls, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 169.4 (CO), 160.2 (C), 135.7 (C), 131.6 (2CH), 130.6 (CH) 130.3 (2 CH), 129.7 (2 CH), 120.7 (CH), 114.3 (CH), 112.9 (CH), 61.3 (CH_2), 55.5 (CH_3), 51.2 (CH_2), 51.0 (CH_2), 42.9 (CH_2), 41.2 (CH_2), 38.8 (CH_2).

1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(3-chloro-phenyl)-ethanone (P5g)

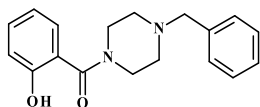
Yield: 56%; HRMS (ESI⁺): m/z found 329.2193 ($\text{M} + \text{H}^+$), calc 328.1342.

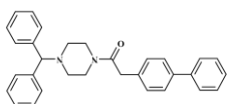
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.34 (m, 5H, CH), 7.22-7.24 (m, 3H, CH), 7.10-7.12 (m,

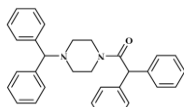


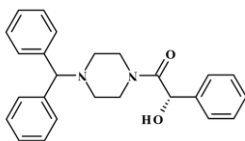
1H, CH), 3.72 (s, H, CH), 3.68 (tr, $J = 4.71 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3.60 (s, 2H, CH_2), 3.52 (tr, $J = 4.71 \text{ Hz}$, 2H, CH_2). 2.52 (tr, $J = 4.70 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2.42 (tr, $J = 4.70 \text{ Hz}$, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.7 (CO), 136.9 (C), 134.4 (C), 129.9 (CH) 129.5 (2 CH), 128.9 (CH), 128.5 (2CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 62.3 (CH_2), 52.5 (CH_2), 52.3 (CH_2), 45.4 (CH_2), 41.2 (CH_2), 40.2 (CH_2).

(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-(2-hydroxy-phenyl)-methanone (P5h)Yield: 58%; HRMS (ESI⁺): m/z found 297.2543 (M + H⁺), calc 296.1525.
¹H NMR (300 MHz, δ 8.40-7.99 (ls, 1H, OH), 7.37 – 7.23 (m, 8H, CH), 3.47 (s, 2H, CH₂), 3.10 (ls, 4H, CH₂), 2.58 (ls, 4H, CH₂).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 175.0 (CO), 161.8 (C), 147.7 (C), 135.6 (C), 135.1(CH), 130.9 (CH), 129.6 (CH) 128.8 (CH), 128.2 (CH), 119.0 (CH), 117.4 (2CH), 115.4 (C), 62.5 (CH₂), 49.7 (CH₂), 43.5 (CH₂).
1-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-2-biphenyl-4-yl-ethanone (P6b)Yield: 54%; HRMS (ESI⁺): m/z found 447.1543 (M + H⁺), calc 446.2558.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.21 (m, 19H, CH), 7.17 – 7.15 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH), 6.91-6.86 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH), 4.25 (s, 1H, CH), 3.79 (s, 2H, CH₂), 3.73 (tr, *J* = 4.27 Hz, 2H, CH₂), 3.52 (tr, *J* = 4.27 Hz, 2H, CH₂), 2.43 (S, 4H, CH₂).

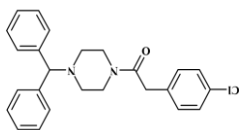
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.7 (CO), 142.1 (2 C) 140.9 (C), 139.7 (C), 134.2 (C), 129.1 (2 CH), 128.8 (4 CH), 128.0 (6 CH), 127.5 (2 CH), 127.4 (3 CH), 127.1 (2 CH), 76.0 (CH), 52.0 (CH₂), 51.6 (CH₂), 45.4 (CH₂), 42.1 (CH₂), 40.7 (CH₂).
1-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-2,2-diphenyl-ethanone (P6c)Yield: 56%; HRMS (ESI⁺): m/z found 447.3043 (M + H⁺), calc 446.2558.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.16 (m, 20H, CH), 7.17 – 7.15 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH), 6.91-6.86 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH), 5.13 (s, 1H, CH), 4.14 (s, 1H, CH), 3.68 (tr, *J* = 4.47 Hz, 2H, CH₂), 3.42 (tr, *J* = 4.47 Hz, 2H, CH₂), 2.35

(tr, *J* = 4.14 Hz, 2H, CH₂), 2.13 (tr, *J* = 4.14 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.3 (CO), 142.3 (2 C) 139.6 (2 C), 129.2 (4CH), 128.7 (8 CH), 127.9 (4 CH), 127.9 (2 CH), 127.3 (2 CH), 76.0 (CH), 55.0 (CH), 52.0 (2 CH₂), 46.3 (CH₂), 42.5 (CH₂)
S-1-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-2-hydroxy-2-phenyl-ethanone (P6e)Yield: 53%; HRMS (ESI⁺): m/z found 387.1041 (M + H⁺), calc 386.1994.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.18 (m, 15H, CH), 5.66 (s, H, CH), 4.18 (s, H, CH), 3.68 (sl, 2H, CH₂), 3.42 (sl, 2H, CH₂), 2.40-2.19 (m, 4H, CH₂), 1.76 (sl, H, COH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 165.9 (CO),

142.2 (2C), 135.4 (C), 129.1 (2 CH), 128.8 (4 CH), 128.1 (1 CH), 128.0 (6 CH), 127.4 (2CH), 115.8 (2 CH), 76.0 (CH), 59.0 (CH), 51.6 (2CH₂), 45.5 (CH₂), 43.1 (CH₂).

1-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-2-(4-chloro-phenyl)-ethanone (P6f)

Yield: 59%; HRMS (ESI⁺): m/z found 405.1593 (M + H⁺), calc 404.1655.

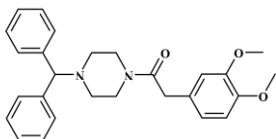


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.40 (m, 4H, CH), 7.32-7.27 (m, 7H, CH), 7.24-7.15 (m, 4H, CH), 4.22 (s, H, CH), 3.68 (s, 2H, CH), 3.66 (tr, *J* = 4.55 Hz, 2H, CH₂), 3.45 (tr, *J* = 4.55 Hz, 2H, CH₂). 2.38 (tr, *J* = 4.89 Hz, 2H, CH₂), 2.27 (tr, *J* = 4.89 Hz, 2H, CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.0 (CO), 142.2 (2 C) 133.6 (C), 132.9 (C), 130.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 128.8 (4 CH), 128.0 (4 CH), 127.4 (2 CH), 76.5 (CH), 52.0 (CH₂), 51.7 (CH₂), 45.5 (CH₂), 42.2 (CH₂), 40.4 (CH₂).

1-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)éthanone (P6g)

Yield: 61%; HRMS (ESI⁺): m/Z found 431,2300 (M +H⁺), calc 430,2256; Pf: 141 °C



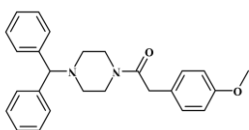
¹H NMR (300 MHz) δ 7.47 – 7.36 (m, 4H, CH), 7.34 – 7.24 (m, 4H, CH), 7.24 – 7.14 (m, 2H, CH), 6.85 – 6.76 (m, 2H, CH), 6.76 – 6.68 (m, 1H, CH), 5.27 (s, dcm), 4.20 (s, 1H, CH), 3.86 (s, 6H, OCH₃), 3.66 (tr, *J* = 4.8 Hz, 2H, NCH₂), 3.65 (s, 2H, CH₂), 3.44 (tr, *J* = 4.8 Hz, 2H, NCH₂), 2.37 (tr, *J* = 4.8 Hz, 2H, NCH₂), 2.25 (tr, *J* = 4.8 Hz, 2H, NCH₂).

¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 169.6, 149.1, 147.8, 142.2, 128.6, 127.8, 127.6, 127.1, 120.7, 111.7, 111.3, 75.8, 55.8, 51.8, 51.5, 46.2, 41.9, 40.5.

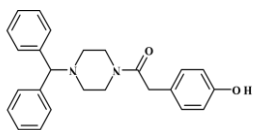
1-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-2-(4-methoxy-phenyl)-éthanone (P6h)

Yield: 68%; HRMS (ESI⁺): m/z found 401.1303 (M + H⁺), calc 400.2151.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.41 (d, *J* = 8.45 Hz 4H, CH), 7.33-7.14 (m, 8H, CH), 6.91-6.86 (d, *J* = 8.45 Hz 2H, CH), 4.23 (s, H, CH), 3.80 (s, 3H, CH₃), 3.70-3.68 (m, 4H, CH₂), 3.47 (tr, *J* = 4.55 Hz, 2H, CH₂). 2.40 (tr, *J* = 4.79 Hz, 2H, CH₂), 2.27 (tr, *J* = 4.79 Hz, 2H, CH₂).

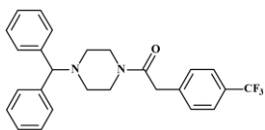


¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (CO) 158.5 (C), 142.2 (2C), 129.6 (2 CH), 128.7 (4 CH), 127.9 (6 CH), 127.1 (C), 114.2 (2CH), 76.0 (CH), 55.3 (CH₃), 51.9 (CH₂), 51.6 (CH₂), 46.3 (CH₂), 42.1 (CH₂), 40.1 (CH₂).

1-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-2-(4-hydroxy-phenyl)-éthanone (P6i)Yield: 55%; HRMS (ESI⁺): m/z found 387.1003 (M + H⁺), calc 386.1994.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.16 (m, 4H, CH), 7.02-6.59 (m, 2H, CH), 6.75-6.8 (m, 2H, CH), 5.30 (s, H, CH), 3.66-3.46 (m, 4H, CH₂), 2.94 (s, 2H, CH₂), 2.45-2.29 (m, 4H, CH₂).

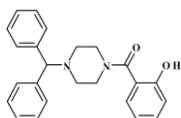
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (CO), 155.4 (C) 141.7 (2C), 132.9 (C), 130.6 (2 CH), 129.9 (2 CH), 128.8 (4 CH), 128.0 (4 CH), 126.9 (C), 115.8 (2 CH), 76.1 (CH), 52.0 (CH₂), 51.7 (CH₂) 46.5 (CH₂), 42.3 (CH₂), 42.0 (CH₂).

1-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone (P6k)Yield: 64%; HRMS (ESI⁺): m/z found 439.3040 (M + H⁺), calc 438.1919.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, 2H, CH), 7.41-7.18 (m, 12H, CH), 4.15 (s, 1H, CH), 3.55 (s, 2H, CH₂). 2.85 (s, 4H, CH₂), 2.41 (s, 4H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.6 (CO), 142.7 (C) 142.2 (2C),

139.4 (C), 130.0 (2 CH), 129.3 (2 CH), 128.9 (4 CH), 128.8 (4 CH), 127.4 (CH) 76.0 (CH), 52.0 (CH₂), 51.6 (CH₂), 49.3 (CH₂), 43.6 (CH₂), 40.6 (CH₂).

¹⁹F CF₃:(300 MHz, CDCl₃): δ 62.54 (CF₃).

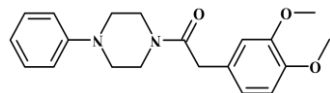
(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-(2-hydroxy-phenyl)-methanone (P6l)Yield: 57%; HRMS (ESI⁺): m/z found 373.0903 (M + H⁺), calc 372.1838.

¹H NMR (300 MHz,) δ 9.39-8.60 (ls, 1H, OH), 7.91 (d, 1H, CH), 7.45 – 7.21 (m, 11H, CH), 7.00 (d, 1H, CH), 6.90 (tr, 1H, CH), 4.26 (s, 1H, CH₂), 3.22 (ls, 4H, CH₂), 2.62 (ls, 4H, CH₂).

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 175.3 (CO), 161.6(C), 141.8 (2 C), 133.3 (CH) 130.6 (CH), 128.6 (4CH), 127.7 (4CH), 127.10 (2CH), 118.3 (C), 118.0 (CH), 116.7 (CH), 75.9 (CH), 50.2 (2CH₂), 44.6 (2 CH₂).

2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-ethanone (P6m)Yield: 51%; HRMS (ESI⁺): m/z found 341.1813 (M + H⁺), calc 340.1787.

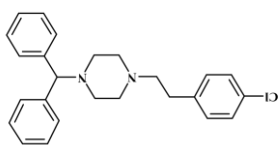
¹H NMR (300 MHz, δ 7.29 – 7.26 (m, 2H, CH), 6.92 – 6.76 (m, 6H, CH), 3.87 (s, 6H, CH₃), 3.81 (tr, *J* = 5.42 Hz, 2H, CH₂), 3.73 (s, 2H, CH₂), 3.61 (tr, *J* = 4.39 Hz, 2H, CH₂), 3.14 (tr, *J* = 4.39 Hz, 2H, CH₂), 3.0 (tr, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂).



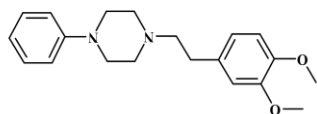
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 169.8 (CO), 151.0 (C), 149.2 (C),

148.0 (C), 129.3 (2 CH), 127.5 (C), 121.0 (C), 120.5 (CH), 116.6 (2 CH), 111.8 (CH), 111.4 (CH), 56.0 (2 CH₃), 49.6 (CH₂), 49.4 (CH₂), 45.1 (CH₂), 41.8 (CH₂), 40.7 (CH₂).

Procédure générale de réduction de l'amide en amine correspondante : A une solution de l'amide **19** (1 g, 3.28 mmol) dans THF (100 mL) à 20 °C, on a ajouté une solution de AlH₃ (30 mL) [préparée par addition goutte à goutte d'une solution de AlCl₃ (5 g, 37.27 mmol) dans Et₂O (20 mL) à une suspension de LiAlH₄ (1.4 mg, 37.03 mmol) dans Et₂O (15 mL) à 0 °C, agitation du mélange pendant 15 min, et décantation du solide résiduel]. Le mélange résultant a été agité pendant 2 heures et hydrolysé avec une solution aqueuse d'ammoniac 5 N (30 mL). La couche aqueuse a été séparée et extraite avec AcOEt (3x10 mL). Les couches organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (30 mL), séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous vide. Le résidu a été purifié par chromatographie flash (DMC/éthanol, 95:5) pour donner le composé correspondant.

1-Benzhydryl-4-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-piperazine (P8a)Yield: 75%; HRMS (ESI⁺): m/z found 391.3103 (M + H⁺), calc 390.1863.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.40 (m, 4H, CH), 7.29-7.27 (m, 7H, CH), 7.22-7.18 (m, 4H, CH), 4.35 (s, 1H, CH). 3.06-2.97 (m, 8H, CH₂), 2.76 (ls, 4H, CH₂).

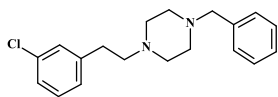
1-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-4-phenyl-piperazine (P8c)Yield: 59%; HRMS (ESI⁺): m/z found 327.3219 (M + H⁺), calc 326.1994.

¹H NMR (300 MHz, δ 7.26 – 7.25 (m, 2H, CH), 6.96 – 6.77 (m, 6H, CH), 3.87 (s, 6H, CH₃), 3.81 (tr, *J* = 5.42 Hz, 2H, CH₂), 3.85 (s, 6H, CH₃), 3.28-3.24 (m, 4H, CH₂), 2.85-2.80 (m, 2H, CH₂), 2.73-2.64 (m, 6H, CH₂). ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 151.5 (C), 149.0 (C), 147.6 (C), 133 (C), 129.3 (2

CH), 120.7 (C), 119.9 (CH), 116.2 (2 CH), 112.2 (CH), 111.4 (CH), 60.8 (CH₂), 56.0 (2 CH₃), 53.4 (2 CH₂), 49.3 (2 CH₂), 33.4 (CH₂).

1-Benzyl-4-[2-(3-chloro-phenyl)-ethyl]-piperazine (P8d)

Yield: 64%; HRMS (ESI⁺): m/z found 315.0571 (M + H⁺), calc 314.1550.

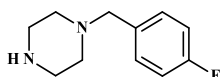


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30- 7.34 (m, 5H, CH), 7.22-7.24 (m, 3H, CH), 7.10-7.12 (m, 1H, CH), 3.54 (s, 2H, CH₂), 2.81-2.76 (2H, CH₂), 2.63-2.56 (m, 10H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 134.4 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (2 CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 63.1 (CH₂), 59.9 (CH₂), 53.1 (CH₂), 52.8 (CH₂), 46.2 (CH₂), 42.1 (CH₂), 40.6 (CH₂).

Procédure générale de formation de P10 : Dans un ballon à fond rond bien sec, 6,71g de pipérazine (6eq) ont été introduits et dissous dans du dichlorométhane anhydre. Sous atmosphère inerte, 2,46g, 1,67mL de bromure de fluorobenzyle dissous dans 40 ml de dichlorométhane ont été introduits goutte à goutte et ensuite agités pendant 6 heures. Le mélange réactionnel a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃. Extré avec du dichlorométhane 3 fois, séché sur du MgSO₄ puis concentré pour obtenir 56,35% du produit désiré.

1-(4-Fluoro-benzyl)-piperazine P10

Yield: 99%; HRMS (ESI⁺): m/z found 195.1081 (M + H⁺), calc 194.1219.



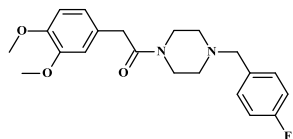
HRMS (ESI⁺): m/Z trouver 195,12(M +H⁺), calc 194,25; Pf : 95,7°C ; ¹H NMR (300 MHz) δ 7.36 – 7.06 (m, 2H, CH), 7.04 – 6.76 (m, 2H, CH), 3.38 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H, CH₂), 2.90 – 2.62 (m, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 3H, CH₂, NH), 2.32 (s, 4H, CH₂) ; ¹³C NMR (75 MHz) δ 163.5 (C), 131.8 (2C), 130.6 (2CH), 115.5 (CH₂), 115.0 (CH₂), 62.8 (CH₂), 54.3 (2CH₂), 46.0 (2CH₂).

Procédure générale de formation de P9a-b : Dans un ballon à fond rond, 3g de l'acide correspondant (17,58 mmol) dans 4 ml de SOCl₂ et agité pendant deux heures, le liquide est concentré et ensuite dissous dans 8 ml d'acétone. La 4-fluorobenzylpipérazine **P10** a été dissoute dans 8 ml d'acétone et 12 ml d'eau. A 0°C, le dérivé acide a été ajouté goutte à goutte à la solution de pipérazine. Après avoir agité à température ambiante pendant 4 heures, la réaction a été concentrée puis refroidie avec du NaHCO₃ saturé. La phase aqueuse a été extraite trois fois avec du CH₂Cl₂, séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous vide. Le produit obtenu a été dissous dans de

l'acétone et a été additionné d'une solution de 1N de KOH, puis concentré et extrait avec du DCM pour fournir les composés **P9a-b**. Poudre blanche.

2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-[4-(4-fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-ethanone (**P9a**)

HRMS (ESI⁺): m/Z = 373,1902 (M +H⁺) calc 372,1849

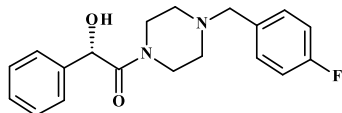


¹H NMR (300 MHz) δ 7.50 – 7.16 (m, 2H, CH), 7.07 – 6.87 (m, 2H, CH), 6.87 – 6.63 (m, 3H, CH), 3.85 (s, 6H, CH₃), 3.65 (s, 2H, CH₂), 3.65 – 3.61 (m, 2H, CH₂), 3.46 – 3.42 (m, 2H, CH₂), 3.41 (s, 2H, CH₂), 2.37 (tr, *J* = 4.3 Hz, 2H, CH₂), 2.21 (tr, *J* = 4.3 Hz, 2H, CH₂).

¹³C NMR (75 MHz) δ 169.7 (CO) 163.5 (C), 148.7 (C) 133.2 (C), 130.5 (CH), 127.5 (C), 120.7 (CH), 115.5 (CH₂), 115.3 (CH₂), 112.0 (CH₂), 111.3 (CH₂), 62.0 (CH₂), 56.0 (2CH₃), 54.3 (CH₂), 46.0 (CH₂), 41.5 (CH₂), 40.6 (CH₂). Fluor:115.88

S-1-[4-(4-Fluoro-benzyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-2-phenyl-ethanone (**P9b**)

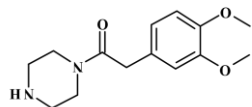
HRMS (ESI⁺): m/Z found 329,16 (M +H⁺), calc 328,1587; Mp: 113°C



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.27 (m, 5H, CH), 7.25 – 7.17 (m, 2H, CH), 7.04 – 6.93 (m, 2H, CH), 5.21 (s, 1H), 4.76 (s, 1H, OH), 3.85 – 3.58 (m, 2H, CH), 3.38 (s, 2H, CH), 3.35 – 3.09 (m, 2H, CH), 2.52 – 2.30 (m, 2H, CH), 2.30 – 1.77 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.5 (CO), 163.5 (CF), 139.1 (C), 132.9 (C), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 128.8 (2 CH), 128.3 (CH), 127.2 (2 CH), 115.0 (CH), 114.8 (CH), 71.3 (CH), 62.0 (CH), 52.2 (CH₂), 52.0 (CH₂), 44.6 (CH₂), 42.6 (CH₂).

2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-(piperazin-1-yl)ethanone (**P18**)

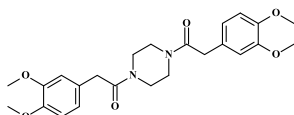


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.71 – 6.54 (m, 3H, CH), 3.71 (s, 6H, CH₃), 3.51 (s, 2H, CH₂), 3.45 (tr, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂), 3.28 (tr, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂), 2.64 (tr, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂), 2.51 (tr, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ , 169.6 (CO), 148.9 (C), 147.7 (C), 127.5 (C), 120.6 (CH), 111.7 (C), 111.2 (C), 55.8 (2 CH_3), 45.9 (CH_2), 45.6 (CH_2), 40.3 (2 CH_2).

2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-{4-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetyl]-piperazin-1-yl}-ethanone (P19)

HRMS (ESI⁺) : m/Z : found 465.2091 (M+Na⁺) , calc 442.2104 ; Mp: 154.2 °C



^1H NMR (300 MHz,) δ 7.01 – 6.54 (m, 6H, CH), 3.85 (s, 12H, CH_3), 3.71 – 3.55 (m, 4H, CH_2), 3.43 (sl, 4H, CH_2), 3.22 (sl, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz,) δ 170 (2 CO), 149.3 (2C), 148.3 (C), 127 (C), 120.7 (2CH), 111.6 (2CH), 111.4 (2 CH), 55.9 (4 CH_3), 45.7 (CH_2), 41.6 (CH_2) 40.7 (CH_2), 40.52 (CH_2).

IV.2. PROCÉDURE BIOLOGIQUE

IV.2.1. Test in vitro de croissance et de prolifération de *P. falciparum*

Les composés ont été testés contre les parasites de la souche de *P. falciparum* sensible 3D7 et de *P. falciparum* résistant W2, en utilisant l'approche SYBR Green I de deux jours basée sur la fluorescence.³⁰⁶ Les parasites ont été cultivés dans des conditions standard avec des modifications mineures à 2,5% d'hématocrites dans un milieu RPMI 1640 avec une parasitémie initiale de 1%. Les composés et le contrôle négatif ont été préparés par dilution double, dans une plage de 0,098-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, dans une plaque à fond plat de 96 puits pour obtenir un volume final dans chaque puits.³⁰⁷ Après 48 h d'incubation, les plaques ont été soumises à 3 cycles de congélation-décongélation pour obtenir une hémolyse complète. La suspension de lyse parasitaire a été diluée au 1/5 dans du tampon de lyse SYBR Green I. Les plaques ont ensuite été incubées pendant une autre heure à température ambiante dans l'obscurité et examinées pour les unités de fluorescence relative par puits à l'aide du Master epRealplex³⁰⁸. Les valeurs de CI_{50} des composés actifs ont été calculées par régression non linéaire en utilisant la version 1.2 du serveur ICEstimator.³⁰⁹

IV.2.2. Essai de cytotoxicité in vitro

Des cellules HUVEC ont été cultivées dans du milieu RPMI 1640 complété avec 10% de sérum bovin fœtal et 1 mM de L-glutamine et incubées dans 5% de CO_2 à 37 °C. La cytotoxicité des cellules hôtes a été évaluée en utilisant le test SYBR Green I comme décrit précédemment. Des

cellules HUVEC ont étéensemencées dans une plaque de 96 puits à 100 000 cellules/puits et incubées pendant 24 heures pour adhérer. Après avoir jeté le vieux milieu, les cellules ont été incubées dans le milieu contenant huit concentrations (0,78-100 µg/mL) de chaque extrait en double. Après 48 h d'incubation, les cellules ont été visualisées en utilisant un microscope inversé pour vérifier leur morphologie ou la viabilité cellulaire. Le milieu a ensuite été retiré et remplacé par du tampon de lyse sans SYBR Green I et les plaques ont été soumises à 3 cycles de congélation-décongélation. La suspension de lyse cellulaire a été diluée à 1:2 dans du tampon de lyse SYBR Green I. L'incorporation de SYBR Green I dans l'ADN cellulaire et l'analyse IC₅₀ ont été obtenues comme précédemment.

IV.3. ETUDE *IN SILICO*

IV.3.1. Similarité *in silico* des médicaments et analyse ADME

Le serveur en ligne SwissADME a été utilisé pour prédire la ressemblance médicamenteuse et les paramètres ADME.²⁷¹

IV.3.2. Arrimage moléculaire

La structure cristalline de la cible médicamenteuse du paludisme humain cocrystallisée avec SAH (PDB ID : 2O8J)³¹⁰ a été extraite de la Protein Data Bank (www.rcsb.org/pdb). La protéine a été préparée à l'aide du logiciel Molecular Operating Environment (MOE) version 2015.10, en éliminant toutes les molécules d'eau. Tous les composés ont été dessinés et optimisés par le logiciel MOE, et les molécules résultantes ont été enregistrées au format mdb (molecule data base). La protéine a été considérée comme rigide, mais la flexibilité des molécules a été prise en compte, afin que toutes les poses possibles puissent être exploitées.

Dans MOE, les affinités de liaison récepteur-ligand avec toutes les géométries de liaison possibles sont classées par ordre de priorité sur la base d'une valeur numérique appelée S-score. Les interactions des inhibiteurs avec les protéines réceptrices sont prédites sur la base du S-score.²⁶⁷ Les résultats du docking ont été manipulés à l'aide de la fonction de notation GBVI/WSA dG avec le modèle de solvation de Born généralisé (GBVI). GBVI/WSA dG est une fonction de notation basée sur un champ de force qui estime l'énergie libre de liaison du ligand à partir d'une orientation donnée.²⁶⁶ L'énergie de liaison est directement associée à la conformation adoptée par le ligand

dans le site actif de la protéine. Le module "Site Finder" de MOE détecte les cavités enzymatiques et le site le plus favorable dans la protéine.

Les interactions intermoléculaires entre les composés et la cible G9a (**ID:2O8J**) ont été visualisées à l'aide du logiciel Discovery Studio Visualizer, ce qui a permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'activité des composés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHYIQUE

- (1) WHO. WHO Guidelines for Malaria - 3 June 2022||Targeted Testing and Treatment (TTaT). *Geneva : World Health Organization 2022*. 2022, p 396.
- (2) WHO. *Regional data and trends: World malaria report 2022*; Geneva: World Health Organization; WHO/UCN/GMP/2022.08; Global Malaria Programme, 2022; p 16. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-UCN-GMP-2022.08>.
- (3) Nau, J. Y. Espoir Antipaludéen Grâce à Une Artémisinine Industrielle. *Rev. Med. Suisse* **2008**, *153*, 1005.
- (4) Le Tilly, O. Antipaludéens : Les Points Essentiels. *Antipaludéens Medicam.-Spec.* **2017**, 11.
- (5) Li, J.; Zhou, B. Biological Actions of Artemisinin: Insights from Medicinal Chemistry Studies. *Molecules* **2010**, *15* (3), 1378–1397.
- (6) Burrows, J. N.; Hooft van Huijsduijnen, R.; Möhrle, J. J.; Oouvray, C.; Wells, T. N. Designing the next Generation of Medicines for Malaria Control and Eradication. *Malar. J.* **2013**, *12* (1), 187.
- (7) Burrows, J. N.; Duparc, S.; Gutteridge, W. E.; Hooft van Huijsduijnen, R.; Kaszubska, W.; Macintyre, F.; Mazzuri, S.; Möhrle, J. J.; Wells, T. N. C. New Developments in Anti-Malarial Target Candidate and Product Profiles. *Malar. J.* **2017**, *16* (1), 26.
- (8) Bhagavathula, A. S.; Elnour, A. A.; Shehab, A. Alternatives to Currently Used Antimalarial Drugs: In Search of a Magic Bullet. *Infect. Dis. Poverty* **2016**, *5* (1), 103.
- (9) Van de Walle, T.; Cools, L.; Mangelinckx, S.; D'hooghe, M. Recent Contributions of Quinolines to Antimalarial and Anticancer Drug Discovery Research. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *226*, 113865.
- (10) Martinelli, A.; Moreira, R.; Cravo, P. V. L. Malaria Combination Therapies: Advantages and Shortcomings. *Mini Rev. Med. Chem.* **2008**, *8* (3), 201–212.
- (11) Fidock, D. A.; Eastman, R. T.; Ward, S. A.; Meshnick, S. R. Recent Highlights in Antimalarial Drug Resistance and Chemotherapy Research. *Trends Parasitol.* **2008**, *24* (12), 537–544.
- (12) Gemma, S.; Kukreja, G.; Campiani, G.; Butini, S.; Bernetti, M.; Joshi, B. P.; Savini, L.; Basilico, N.; Taramelli, D.; Yardley, V.; Bertamino, A.; Novellino, E.; Persico, M.; Catalanotti, B.; Fattorusso, C. Development of Piperazine-Tethered Heterodimers as Potent Antimalarials against Chloroquine-Resistant *P. Falciparum* Strains. Synthesis and Molecular Modeling. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (13), 3535–3539.
- (13) Kumar, A.; Srivastava, K.; Kumar, S. R.; Puri, S. K.; Chauhan, P. M. Synthesis and Bioevaluation of Hybrid 4-Aminoquinoline Triazines as a New Class of Antimalarial Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (24), 6530–6533.
- (14) Ghosh, R.; Biplab, D. Review on: Synthesis, Chemistry and Therapeutic Approaches of Imidazole Derivatives. *ChemInform* **2014**, *45* (50), no-no.

Références bibliographique

- (15) Golvan, Y. J. *Eléments de Parasitologie Médicale*. 4^e Edition Flammarion. Med. Sc Ed. Paris **1974**, 81–108.
- (16) Marc, G.; Bernad, L.; D., R.-L.; Gilles, B.; Jean, M.; Michel, R. Vaccins antipaludiques. *Médecine Trop. Édition* **1986**, 289–325.
- (17) Imbert, P.; Banerjee, A. Paludisme de l'enfant. *Encyclopédie Médicochirurgicale*; Pédiatrie 4-320-A-20, Maladies infectieuses 8-507-A-30.; 2002; p 24p.
- (18) Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde, Principaux messages. **2021**, 24.
- (19) *Sénégal. Severe Malaria Observatory*. <https://www.severemalaria.org/fr/pays/s%C3%A9n%C3%A9gal> (accessed 2021-11-05).
- (20) Yé, Y.; Tine, R.; N'Gbichi, J.-M.; Gueye, M.; Garley, A.; Gaye, I. U.S. President's Malaria Initiative Senegal. Malaria Operational Plan FY. Sénégal 2020, p 193.
- (21) Debacker, M. J. Paludisme: Historique, Mythes, Croyances et Idées Reçues. PhD Thesis, 2000.
- (22) Ambroise-Thomas, P. La petite et la grande histoire du paludisme. *Bull. Académie Natl. Médecine* **2007**, 191 (9), 1849–1858.
- (23) SAÏSSY, J. Le Paludisme Grave. *Encycloppédie Médicochirurgicale*; Anesthésie Réanimation 36-984-B-10; 2001; 12p.
- (24) Malvy, D.; Djossou, F.; Thierbaut, R.; Lebras, M. Plasmodies-Malaria, Forme Cliniques, Diagnostic. *Encyclopédie Médicochirurgicale*; Maladies infectieuses, 8-507-A-20.; 2000; p 16p.
- (25) Abdelkader, Z. Le Paludisme à La Proovince de Kenitra (État Actuel 1990-1996), Université de Rabat, 1998.
- (26) Mouchet, J.; Carnevale, P.; Coosemans, M.; Julvez, J.; Manguin, S.; Richard-Lenoble, D.; Sircoulon, J. Paludisme et Grandes Régions Biogéographiques. *Biodiversité du paludisme dans le monde. Montrouge (France): John Libbey Eurotext*. 2004, p 420p.
- (27) Université Médicale Virtuelle Francophone. *Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)*. <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html#11>
- (28) Picot, S. Plasmodium vivax est-il encore le paradigme d'un paludisme simple ? *Médecine Mal. Infect.* **2006**, 36 (8), 406–413.
- (29) Kone, B.; Ouedraogo, C.; Guiguemde, T. R. Affections Tropicales et Grossesse. *Traite D'Obstetrique* **2002**, 141, 5–043.
- (30) Daher, W. Nouvelles voies de lutte contre plasmodium falciparum: I. analogues ferrocéniques. PhD Thesis, Université du droit et de la santé, Lille, France, 2006.
- (31) SAÏSSY, J.; AVARGUÈS, P.; MION, G. Manifestations Cardiovasculaires. *Palud. Grave* **2001**, 85.
- (32) Mueller, I.; Zimmerman, P. A.; Reeder, J. C. Plasmodium Malariae and Plasmodium Ovale – the 'Bashful' Malaria Parasites. *Trends Parasitol.* **2007**, 23 (6), 278–283.

Références bibliographique

- (33) Cox-Singh, J.; Davis, T. M. E.; Lee, K.-S.; Shamsul, S. S. G.; Matusop, A.; Ratnam, S.; Rahman, H. A.; Conway, D. J.; Singh, B. Plasmodium Knowlesi Malaria in Humans Is Widely Distributed and Potentially Life Threatening. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *46* (2), 165–171.
- (34) Greenwood, B. M.; Fidock, D. A.; Kyle, D. E.; Kappe, S. H. I.; Alonso, P. L.; Collins, F. H.; Duffy, P. E. Malaria: Progress, Perils, and Prospects for Eradication. *J. Clin. Invest.* **2008**, *118* (4), 1266–1276.
- (35) Dooren, G. G. van; Waller, R. F.; McFadden, G. I.; Joiner, K. A.; Roos, D. S. Traffic Jams: Protein Transport in Plasmodium Falciparum. *Parasitol. Today* **2000**, *16* (10), 421–427.
- (36) Yuda, M.; Ishino, T. Liver Invasion by Malarial Parasites - How Do Malarial Parasites Break through the Host Barrier? *Cell. Microbiol.* **2004**, *6* (12), 1119–1125.
- (37) Kariu, T.; Ishino, T.; Yano, K.; Chinzei, Y.; Yuda, M. CelTOS, a Novel Malarial Protein That Mediates Transmission to Mosquito and Vertebrate Hosts. *Mol. Microbiol.* **2006**, *59* (5), 1369–1379.
- (38) Akaki, M.; Dvorak, J. A. A Chemotactic Response Facilitates Mosquito Salivary Gland Infection by Malaria Sporozoites. *J. Exp. Biol.* **2005**, *208* (16), 3211–3218.
- (39) Gardner, M. J.; Hall, N.; Fung, E.; White, O.; Berriman, M.; Hyman, R. W.; Carlton, J. M.; Pain, A.; Nelson, K. E.; Bowman, S. Genome Sequence of the Human Malaria Parasite Plasmodium Falciparum. *Nature* **2002**, *419* (6906), 498–511.
- (40) Nanfack, C. N.; Bilong, Y.; Kagmeni, G.; Nathan, N. N.; Bella, L. A. Malarial Retinopathy in Adult: A Case Report. *Pan Afr. Med. J.* **2017**, *27*, 224.
- (41) Storm, J.; Craig, A. G. Pathogenesis of Cerebral Malaria—Inflammation and Cytoadherence. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2014**, *4*, 100.
- (42) Wang, W.; Qian, H.; Cao, J. Stem Cell Therapy: A Novel Treatment Option for Cerebral Malaria? *Stem Cell Res. Ther.* **2015**, *6* (1), 141.
- (43) Millet, P. G. Molécules Antipaludiques: Mécanismes d'action, Mécanismes de Résistance et Relations Structure-Activité Des Schizontocides. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1994**, *51* (1), 120–120.
- (44) Baudon, D.; Robert, V.; Boudin, C.; Carnevale, P.; Gazin, P. Moyens de Lutte Antiplasmodiale : Chimiothérapie Antipalustre et Résistance, Les Vaccins, Lutte Antivectorielle. *Étude Médicinal* **1984**, 147–164.
- (45) Buchholz, K.; Schirmer, R. H.; Eubel, J. K.; Akoachere, M. B.; Dandekar, T.; Becker, K.; Gromer, S. Interactions of Methylene Blue with Human Disulfide Reductases and Their Orthologues from Plasmodium Falciparum. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52* (1), 183–191.
- (46) Coatney, G. R. Pitfalls in a Discovery: The Chronicle of Chloroquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1963**, *12* (2), 121–128.
- (47) Picot, S.; M. Loiseau, P.; Bienvenu, A.-L. New Anti-Malarial Drugs: Who Cares? *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14* (14), 1637–1642.

Références bibliographique

- (48) Biot, C.; Taramelli, D.; Forfar-Bares, I.; Maciejewski, L. A.; Boyce, M.; Nowogrocki, G.; Brocard, J. S.; Basilico, N.; Olliaro, P.; Egan, T. J. Insights into the Mechanism of Action of Ferroquine. Relationship between Physicochemical Properties and Antiplasmodial Activity. *Mol. Pharm.* **2005**, *2* (3), 185–193.
- (49) White, N. J. Preventing Antimalarial Drug Resistance through Combinations. *Drug Resist. Updat.* **1998**, *1* (1), 3–9.
- (50) Bray, P. G.; Mungthin, M.; Ridley, R. G.; Ward, S. A. Access to Hematin: The Basis of Chloroquine Resistance. *Mol. Pharmacol.* **1998**, *54* (1), 170–179.
- (51) Fitch, C. D. Plasmodium Falciparum in Owl Monkeys: Drug Resistance and Chloroquine Binding Capacity. *Science* **1970**.
- (52) Yayon, A.; Cabantchik, Z.; Ginsburg, H.; Cabantchi, Z. Identification of the Acidic Compartment of Plasmodium Falciparum-Infected Human Erythrocytes as the Target of the Antimalarial Drug Chloroquine. *EMBO J.* **1984**, *3* (11), 2695–2700.
- (53) Martin, S. K.; Oduola, A. M. J.; Milhous, W. K. Reversal of Chloroquine Resistance in Plasmodium Falciparum by Verapamil. *Science* **1987**, *235* (4791), 899–901.
- (54) Krogstad, D. J.; Gluzman, I. Y.; Kyle, D. E.; Oduola, A. M. J.; Martin, S. K.; Milhous, W. K.; Schlesinger, P. H. Efflux of Chloroquine from Plasmodium Falciparum: Mechanism of Chloroquine Resistance. *Science* **1987**, *238* (4831), 1283–1285.
- (55) Geary, T. G.; Divo, A. D.; Jensen, J. B.; Zangwill, M.; Ginsburg, H. Kinetic Modelling of the Response of Plasmodium Falciparum to Chloroquine and Its Experimental Testing in Vitro: Implications for Mechanism of Action of and Resistance to the Drug. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *40* (4), 685–691.
- (56) Dzekunov, S. M.; Ursos, L. M. B.; Roepe, P. D. Digestive Vacuolar pH of Intact Intraerythrocytic P. Falciparum Either Sensitive or Resistant to Chloroquine. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2000**, *110* (1), 107–124.
- (57) Sanchez, C. P.; Wunsch, S.; Lanzer, M. Identification of a Chloroquine Importer in Plasmodium Falciparum: differences in import kinetics are genetically linked with the chloroquine-resistant phenotype *. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272* (5), 2652–2658.
- (58) Le Bras, J.; Musset, L.; Clain, J. Les résistances aux médicaments antipaludiques. *Médecine Mal. Infect.* **2006**, *36* (8), 401–405.
- (59) Wellems, T. E.; Panton, L. J.; Gluzman, I. Y.; do Rosario, V. E.; Gwadz, R. W.; Walker-Jonah, A.; Krogstad, D. J. Chloroquine Resistance Not Linked to Mdr-like Genes in a Plasmodium Falciparum Cross. *Nature* **1990**, *345* (6272), 253–255.
- (60) Wellems, T. E.; Plowe, C. V. Chloroquine-Resistant Malaria. *J. Infect. Dis.* **2001**, *184* (6), 770–776.
- (61) Djimdé, A.; Doumbo, O. K.; Cortese, J. F.; Kayentao, K.; Doumbo, S.; Diourté, Y.; Coulibaly, D.; Dicko, A.; Su, X.; Nomura, T.; Fidock, D. A.; Wellems, T. E.; Plowe, C. V. A Molecular Marker for Chloroquine-Resistant Falciparum Malaria. *N. Engl. J. Med.* **2001**, *344* (4), 257–263.

Références bibliographique

- (62) Durand, R.; Jafari, S.; Vauzelle, J.; Delabre, J.-F.; Jesic, Z.; Le Bras, J. Analysis of Pfert Point Mutations and Chloroquine Susceptibility in Isolates of Plasmodium Falciparum. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2001**, *114* (1), 95–102.
- (63) Wellems, T. E.; Walker-Jonah, A.; Panton, L. J. Genetic Mapping of the Chloroquine-Resistance Locus on Plasmodium Falciparum Chromosome 7. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1991**, *88* (8), 3382–3386.
- (64) Su, X.; Kirkman, L. A.; Fujioka, H.; Wellems, T. E. Complex Polymorphisms in an ~330 kDa Protein Are Linked to Chloroquine-Resistant P. Falciparum in Southeast Asia and Africa. *Cell* **1997**, *91* (5), 593–603.
- (65) Fidock, D. A.; Nomura, T.; Cooper, R. A.; Su, X.; Talley, A. K.; Wellems, T. E. Allelic Modifications of the Cg2 and Cg1 Genes Do Not Alter the Chloroquine Response of Drug-Resistant Plasmodium Falciparum. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2000**, *110* (1), 1–10.
- (66) Taylor, H. M.; Triglia, T.; Thompson, J.; Sajid, M.; Fowler, R.; Wickham, M. E.; Cowman, A. F.; Holder, A. A. Plasmodium Falciparum Homologue of the Genes for Plasmodium Vivax and Plasmodium yoelii Adhesive Proteins, Which Is Transcribed but Not Translated. *Infect. Immun.* **2001**, *69* (6).
- (67) Ferreira, P. E.; Holmgren, G.; Veiga, M. I.; Uhlén, P.; Kaneko, A.; Gil, J. P. PfMDR1: Mechanisms of Transport Modulation by Functional Polymorphisms. *PLOS ONE* **2011**, *6* (9), e23875.
- (68) Mu, J.; Ferdig, M. T.; Feng, X.; Joy, D. A.; Duan, J.; Furuya, T.; Subramanian, G.; Aravind, L.; Cooper, R. A.; Wootton, J. C.; Xiong, M.; Su, X. Multiple Transporters Associated with Malaria Parasite Responses to Chloroquine and Quinine. *Mol. Microbiol.* **2003**, *49* (4), 977–989.
- (69) Lakshmanan, V.; Bray, P. G.; Verdier-Pinard, D.; Johnson, D. J.; Horrocks, P.; Muhle, R. A.; Alakpa, G. E.; Hughes, R. H.; Ward, S. A.; Krogstad, D. J. A Critical Role for PfCRT K76T in Plasmodium Falciparum Verapamil-Reversible Chloroquine Resistance. *EMBO J.* **2005**, *24* (13), 2294–2305.
- (70) Waller, K. L.; Muhle, R. A.; Ursos, L. M.; Horrocks, P.; Verdier-Pinard, D.; Sidhu, A. B. S.; Fujioka, H.; Roepe, P. D.; Fidock, D. A. Chloroquine Resistance Modulated in Vitro by Expression Levels of the Plasmodium Falciparum Chloroquine Resistance Transporter *. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278* (35), 33593–33601.
- (71) Adjuik, M.; Agnamey, P.; Babiker, A.; Borrmann, S.; Brasseur, P.; Cisse, M.; Cobelens, F.; Diallo, S.; Faucher, J.; Garner, P.; Gikunda, S.; Kremsner, P.; Krishna, S.; Lell, B.; Loolpapit, M.; Matsiegui, P.-B.; Missinou, M.; Mwanza, J.; Ntoumi, F.; Olliaro, P.; Osimbo, P.; Rezbach, P.; Some, E.; Taylor, W. Amodiaquine-Artesunate versus Amodiaquine for Uncomplicated Plasmodium Falciparum Malaria in African Children: A Randomised, Multicentre Trial. *The Lancet* **2002**, *359* (9315), 1365–1372.
- (72) Price, R. N.; Uhlemann, A.-C.; Brockman, A.; McGready, R.; Ashley, E.; Phaipun, L.; Patel, R.; Laing, K.; Looareesuwan, S.; White, N. J.; Nosten, F.; Krishna, S. Mefloquine Resistance in Plasmodium Falciparum and Increased Pfmdr1 Gene Copy Number. *The Lancet* **2004**, *364* (9432), 438–447.
- (73) Oueriagli Nabih, F.; Touhami, M.; Laffinti, A.; Abilkacem, L. [Mood disorder after malaria prophylaxis with mefloquine (two case reports)]. *L'Encephale* **2011**, *37* (5), 393–396.

Références bibliographique

- (74) Dorn, A.; Vippagunta, S. R.; Matile, H.; Jaquet, C.; Vennerstrom, J. L.; Ridley, R. G. An Assessment of Drug-Haematin Binding as a Mechanism for Inhibition of Haematin Polymerisation by Quinoline Antimalarials. *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55* (6), 727–736.
- (75) Egan, T. J.; Ncokazi, K. K. Quinoline Antimalarials Decrease the Rate of β -Haematin Formation. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99* (7), 1532–1539.
- (76) White, N. J. Antimalarial Drug Resistance. *J. Clin. Invest.* **2004**, *113* (8), 1084–1092.
- (77) Duraisingh, M. T.; Cowman, A. F. Contribution of the Pfmdr1 Gene to Antimalarial Drug-Resistance. *Acta Trop.* **2005**, *94* (3), 181–190.
- (78) Duraisingh, M. T.; Jones, P.; Sambou, I.; von Seidlein, L.; Pinder, M.; Warhurst, D. C. The Tyrosine-86 Allele of the Pfmdr1 Gene of Plasmodium Falciparum Is Associated with Increased Sensitivity to the Anti-Malarials Mefloquine and Artemisinin. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2000**, *108* (1), 13–23.
- (79) Hien, T.; White, N. J. Qinhaosu. *The Lancet* **1993**, *341* (8845), 603–608.
- (80) O'Neill, P. M.; Barton, V. E.; Ward, S. A. The Molecular Mechanism of Action of Artemisinin—The Debate Continues. *Molecules* **2010**, *15* (3), 1705–1721.
- (81) Posner, G. H.; O'Neill, P. M. Knowledge of the Proposed Chemical Mechanism of Action and Cytochrome P450 Metabolism of Antimalarial Trioxanes Like Artemisinin Allows Rational Design of New Antimalarial Peroxides. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (6), 397–404.
- (82) Woodrow, C. J.; Haynes, R. K.; Krishna, S. Artemisinins. *Postgrad. Med. J.* **2005**, *81* (952), 71–78.
- (83) Robert, A.; Benoit-Vical, F.; Claparols, C.; Meunier, B. The Antimalarial Drug Artemisinin Alkylates Heme in Infected Mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**, *102* (38), 13676–13680.
- (84) Krishna, S.; Uhlemann, A.-C.; Haynes, R. K. Artemisinins: Mechanisms of Action and Potential for Resistance. *Drug Resist. Updat.* **2004**, *7* (4), 233–244.
- (85) Birnbaum, J.; Scharf, S.; Schmidt, S.; Jonscher, E.; Hoeijmakers, W. A. M.; Flemming, S.; Toenhake, C. G.; Schmitt, M.; Sabitzki, R.; Bergmann, B.; Fröhlke, U.; Mesén-Ramírez, P.; Blancke Soares, A.; Herrmann, H.; Bartfai, R.; Spielmann, T. A Kelch13-Defined Endocytosis Pathway Mediates Artemisinin Resistance in Malaria Parasites. *Science* **2020**, *367* (6473), 51–59.
- (86) Straimer, J.; Gnädig, N. F.; Witkowski, B.; Amaratunga, C.; Duru, V.; Ramadani, A. P.; Dacheux, M.; Khim, N.; Zhang, L.; Lam, S.; Gregory, P. D.; Urnov, F. D.; Mercereau-Puijalon, O.; Benoit-Vical, F.; Fairhurst, R. M.; Ménard, D.; Fidock, D. A. K13-Propeller Mutations Confer Artemisinin Resistance in Plasmodium Falciparum Clinical Isolates. *Science* **2014**, *347* (6220), 428–431.
- (87) Khim, N.; Witkowski, B.; Duru, V.; Ariey, F.; Mercereau-Puijalon, O.; Ménard, D. La résistance de P. falciparum à l'artémisinine - Vers une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires parasitaires. *médecine/sciences* **2014**, *30* (8–9), 727–729.
- (88) Douine, M. Epidémiologie du paludisme chez les personnes travaillant sur des sites d'orpaillage illégal en Guyane : Quels enjeux pour la santé publique ? phdthesis, Université de Guyane, 2017.

Références bibliographique

- (89) Pribluda, V. S.; Evans, L.; Barillas, E.; Marmion, J.; Lukulay, P.; Chang, J. Were Medicine Quality and Pharmaceutical Management Contributing Factors in Diminishing Artemisinin Efficacy in Guyana and Suriname? *Malar. J.* **2014**, *13* (1), 77.
- (90) Fairhurst, R. M.; Nayyar, G. M. L.; Breman, J. G.; Hallett, R.; Vennerstrom, J. L.; Duong, S.; Ringwald, P.; Wellem, T. E.; Plowe, C. V.; Dondorp, A. M. Artemisinin-Resistant Malaria: Research Challenges, Opportunities, and Public Health Implications. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2012**, *87* (2), 231–241.
- (91) Mouchet, J. DDT and Public Health. *Cah. D'études Rech. Francoph. Santé* **1994**, *4* (4), 257–262.
- (92) Gao, X.; Gunalan, K.; Yap, S. S. L.; Preiser, P. R. Triggers of Key Calcium Signals during Erythrocyte Invasion by Plasmodium Falciparum. *Nat. Commun.* **2013**, *4* (1), 2862.
- (93) Southon, I. W.; Buckingham, J. *Dictionary of Alkaloids, Second Edition with CD-ROM*; CRC Press, 1989.
- (94) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (2), 863–910.
- (95) Komeilizadeh, H. Does Nature Prefer Heterocycles? *Iran. J. Pharm. Res.* **2006**, *5* (4), 229–230.
- (96) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. Heterocycles from Alkylidenecyclopropanes. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (4), 1213–1270.
- (97) Spinorin, C. Synthèse d'hétérocycles à Intérêt Biologique. *Ann Rev Microbiol* **1989**, *43*, 60.
- (98) Breuer, H. *Atlas de la chimie*; La Pochothèque; Le Livre de Poche: Paris, 2000.
- (99) Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H. *Compendio esencial de química farmacéutica*; Reverte, 1983.
- (100) Pocidalo, J. J.; Vachon, F.; Regnier, B. *Les Nouvelles Quinolones*; Arnette, 1985.
- (101) Bergh, J. C. S.; Tötterman, T. H.; Termander, B. C.; Strandgarden, K. A.-M. P.; Gunnarsson, P. O. G.; Nilsson, B. I. The First Clinical Pilot Study of Roquinimex (Linomide®) in Cancer Patients with Special Focus on Immunological Effects. *Cancer Invest.* **1997**, *15* (3), 204–211.
- (102) Khunt, R.; Datta, N.; Bharmal, F.; Parikh, A. R. Synthesis and Biological Evaluation of 3-Aryl-2-(2-Chloro-7-Methoxyquinolin-3-Yl)-4-Thiazolidinones. *ChemInform* **2001**, *32* (43), no-no.
- (103) Elmsellem, H.; Filali Baba, Y.; Elmsellem, H.; kandri rodi, Y.; Steli, H.; Fouad, O.; Ouzidan, Y.; Sebbar, N.; Essassi, E. M.; El-hajjaji, F.; Hammouti, B. Experimental and Quantum Chemical Studies on Corrosion Inhibition Effect of 6-Bromo-2-Oxo-1,2-Dihydroquinoline-4-Carboxylic Acid on Mild Steel in HCl Solution. *Pharma Chem.* **2016**, *8* (10), 128–137.
- (104) Remers, W. A. Antineoplastic Agents. *Wilson Gisvold's Textb. Org. Med. Pharm. Chem.* **1998**, *10*, 367.
- (105) Wallace, D. The Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Non-Infectious Conditions Other than Rheumatoid Arthritis or Lupus: A Critical Review. *Lupus* **1996**, *5* (1), 59–64.

Références bibliographique

- (106) Turner, R. B.; Woodward, R. B. The Chemistry of the Cinchona Alkaloids. *Alkaloids Chem. Physiol.* **1953**, *3*, 1–63.
- (107) Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, R. A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine [J. Am. Chem. Soc. 2001, 123 (14), 3239– 3242]. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (35), 8644–8644.
- (108) Raheem, I. T.; Goodman, S. N.; Jacobsen, E. N. Catalytic Asymmetric Total Syntheses of Quinine and Quinidine. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (3), 706–707.
- (109) Loeb, F.; Clark, W. M.; Coatney, G. R.; Coggeshall, L. T.; Dieuaide, F. R.; Dochez, A. R.; Hakansson, E. G.; Marshall, E. K.; Marvel, C. S.; McCoy, O. R. Activity of a New Antimalarial Agent, Chloroquine (SN 7618): Statement Approved by the Board for Coordination of Malarial Studies. *J. Am. Med. Assoc.* **1946**, *130* (16), 1069–1070.
- (110) Fisher, J. F.; Meroueh, S. O.; Mobashery, S. Bacterial Resistance to β -Lactam Antibiotics: Compelling Opportunism, Compelling Opportunity. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (2), 395–424.
- (111) Dyatkina, N. B.; Roberts, C. D.; Keicher, J. D.; Dai, Y.; Nadherny, J. P.; Zhang, W.; Schmitz, U.; Kongpachith, A.; Fung, K.; Novikov, A. A.; Lou, L.; Velligan, M.; Khorlin, A. A.; Chen, M. S. Minor Groove DNA Binders as Antimicrobial Agents. 1. Pyrrole Tetraamides Are Potent Antibacterials against Vancomycin Resistant Enterococci and Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (4), 805–817.
- (112) Kaatz, G. W.; McAleese, F.; Seo, S. M. Multidrug Resistance in Staphylococcus Aureus Due to Overexpression of a Novel Multidrug and Toxin Extrusion (MATE) Transport Protein. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49* (5), 1857–1864.
- (113) Lee, P.-W.; Liu, C.-T.; Rampao, H. S.; do Rosario, V. E.; Shaio, M.-F. Pre-Elimination of Malaria on the Island of Príncipe. *Malar. J.* **2010**, *9* (1), 1–10.
- (114) Hay, S. I.; Guerra, C. A.; Tatem, A. J.; Atkinson, P. M.; Snow, R. W. Urbanization, Malaria Transmission and Disease Burden in Africa. *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3* (1), 81–90.
- (115) Dive, D.; Biot, C. Ferrocene Conjugates of Chloroquine and Other Antimalarials: The Development of Ferroquine, a New Antimalarial. *ChemMedChem* **2008**, *3* (3), 383.
- (116) Barends, M.; Jaidee, A.; Khaohirun, N.; Singhasivanon, P.; Nosten, F. In Vitro Activity of Ferroquine (SSR 97193) against Plasmodium Falciparum Isolates from the Thai-Burmese Border. *Malar. J.* **2007**, *6* (1), 1–5.
- (117) Glans, L.; Taylor, D.; de Kock, C.; Smith, P. J.; Haukka, M.; Moss, J. R.; Nordlander, E. Synthesis, Characterization and Antimalarial Activity of New Chromium Arene–Quinoline Half Sandwich Complexes. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105* (7), 985–990.
- (118) Raynes, K.; Foley, M.; Tilley, L.; Deady, L. W. Novel Bisquinoline Antimalarials: Synthesis, Antimalarial Activity, and Inhibition of Haem Polymerisation. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *52* (4), 551–559.

- (119) Mahajan, A.; Yeh, S.; Nell, M.; van Rensburg, C. E. J.; Chibale, K. Synthesis of New 7-Chloroquinolinyl Thioureas and Their Biological Investigation as Potential Antimalarial and Anticancer Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (20), 5683–5685.
- (120) Nqoro, X.; Tobeka, N.; Aderibigbe, B. A. Quinoline-Based Hybrid Compounds with Antimalarial Activity. *Molecules* **2017**, *22* (12), 2268.
- (121) Lombard, M. C.; N'Da, D. D.; Breytenbach, J. C.; Kolesnikova, N. I.; Tran Van Ba, C.; Wein, S.; Norman, J.; Denti, P.; Vial, H.; Wiesner, L. Antimalarial and Anticancer Activities of Artemisinin–Quinoline Hybrid-Dimers and Pharmacokinetic Properties in Mice. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2012**, *47* (5), 834–841.
- (122) Fang, Y.-M.; Zhang, R.-R.; Shen, Z.-H.; Wu, H.-K.; Tan, C.-X.; Weng, J.-Q.; Xu, T.-M.; Liu, X.-H. Synthesis, Antifungal Activity, and SAR Study of Some New 6-Perfluoropropanyl Quinoline Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55* (1), 240–245.
- (123) Dallavalle, S.; Ferrari, A.; Biasotti, B.; Merlini, L.; Penco, S.; Gallo, G.; Marzi, M.; Tinti, M. O.; Martinelli, R.; Pisano, C.; Carminati, P.; Carenini, N.; Beretta, G.; Perego, P.; De Cesare, M.; Pratesi, G.; Zunino, F. Novel 7-Oxyiminomethyl Derivatives of Camptothecin with Potent in Vitro and in Vivo Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (20), 3264–3274.
- (124) Ettinger, D. S. Is There a Preferred Combination Chemotherapy Regimen for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer? *The Oncologist* **2002**, *7* (3), 226–233.
- (125) Nelson, E. M.; Tewey, K. M.; Liu, L. F. Mechanism of Antitumor Drug Action: Poisoning of Mammalian DNA Topoisomerase II on DNA by 4'-(9-Acridinylamino)-Methanesulfon-m-Anisidide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1984**, *81* (5), 1361–1365.
- (126) Tsann-Long. Development of DNA Topoisomerase II-Mediated Anticancer Agents, 3-(9-Acridinylamino)-5-Hydroxymethylanilines (AHMAs) and Related Compounds. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9* (18).
- (127) Jin, P.-R.; Ta, Y.-N. N.; Chen, I.-T.; Yu, Y.-N.; Hsieh, H. T.; Nguyen, V.-A. T.; Hsieh, S.-Y.; Hsia, T.; Liu, H.; Hsu, C.-W.; Han, J.-L.; Chen, Y. Cinchona Alkaloid-Inspired Urea-Containing Autophagy Inhibitor Shows Single-Agent Anticancer Efficacy. *J. Med. Chem.* **2021**.
- (128) Batanero, B.; Barba, F. Electrosynthesis of 3-Chloro-1, 4-Disubstituted-2 (1 H)-Quinolinones and 3, 3-Dichloro-4-Hydroxy-1, 4-Disubstituted-3, 4-Dihydro-2 (1 H)-Quinolinones, as Well as a New Convenient Process to Dioxindoles. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (9), 3706–3709.
- (129) McGuirk, P. R.; Jefson, M. R.; Mann, D. D.; Elliott, N. C.; Chang, P.; Cisek, E. P.; Cornell, C. P.; Gootz, T. D.; Haskell, S. L. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 7-Diazabicycloalkylquinolones, Including Danofloxacin, a New Quinolone Antibacterial Agent for Veterinary Medicine. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (4), 611–620.
- (130) Rees, C. A.; Boothe, D. M. Evaluation of the Effect of Cephalexin and Enrofloxacin on Clinical Laboratory Measurements of Urine Glucose in Dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2004**, *224* (9), 1455–1458.

Références bibliographique

- (131) Mugnaini, C.; Pasquini, S.; Corelli, F. The 4-Quinolone-3-Carboxylic Acid Motif as a Multivalent Scaffold in Medicinal Chemistry. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16* (14), 1746–1767.
- (132) Johnson, D. S.; Li, J. J. *The Art of Drug Synthesis*; John Wiley & Sons, 2013.
- (133) El Shehry, M. F.; Ghorab, M. M.; Abbas, S. Y.; Fayed, E. A.; Shedid, S. A.; Ammar, Y. A. Quinoline Derivatives Bearing Pyrazole Moiety: Synthesis and Biological Evaluation as Possible Antibacterial and Antifungal Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1463–1473.
- (134) Laurenzi, M.; Ginsberg, A.; Spigelman, M. Challenges Associated with Current and Future TB Treatment. *Infect. Disord.-Drug Targets Former. Curr. Drug Targets-Infect. Disord.* **2007**, *7* (2), 105–119.
- (135) Tong, A. S. T.; Choi, P. J.; Blaser, A.; Sutherland, H. S.; Tsang, S. K. Y.; Guillemont, J.; Motte, M.; Cooper, C. B.; Andries, K.; Van den Broeck, W.; Franzblau, S. G.; Upton, A. M.; Denny, W. A.; Palmer, B. D.; Conole, D. 6-Cyano Analogues of Bedaquiline as Less Lipophilic and Potentially Safer Diarylquinolines for Tuberculosis. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8* (10), 1019–1024.
- (136) Koul, A.; Dendouga, N.; Vergauwen, K.; Molenberghs, B.; Vranckx, L.; Willebrords, R.; Ristic, Z.; Lill, H.; Dorange, I.; Guillemont, J. Diarylquinolines Target Subunit c of Mycobacterial ATP Synthase. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3* (6), 323–324.
- (137) Van Heeswijk, R. P. G.; Dannemann, B.; Hoetelmans, R. M. W. Bedaquiline: A Review of Human Pharmacokinetics and Drug–Drug Interactions. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**, *69* (9), 2310–2318.
- (138) Tseng, C.-H.; Tung, C.-W.; Wu, C.-H.; Tzeng, C.-C.; Chen, Y.-H.; Hwang, T.-L.; Chen, Y.-L. Discovery of Indeno [1, 2-c] Quinoline Derivatives as Potent Dual Antituberculosis and Anti-Inflammatory Agents. *Molecules* **2017**, *22* (6), 1001.
- (139) Kouznetsov, V. V.; Gómez, C. M. M.; Parada, L. K. L.; Bermudez, J. H.; Méndez, L. Y. V.; Acevedo, A. M. Efficient Synthesis and Free-Radical Scavenging Capacity of New 2, 4-Substituted Tetrahydroquinolines Prepared via BiCl₃-Catalyzed Three-Component Povarov Reaction, Using N-Vinylamides. *Mol. Divers.* **2011**, *15* (4), 1007–1016.
- (140) Xi, G.-L.; Liu, Z.-Q. Coumarin Sharing the Benzene Ring with Quinoline for Quenching Radicals and Inhibiting DNA Oxidation. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 416–423.
- (141) Wang, L.-X.; Heredia, A.; Song, H.; Zhang, Z.; Yu, B.; Davis, C.; Redfield, R. Resveratrol Glucuronides as the Metabolites of Resveratrol in Humans: Characterization, Synthesis, and Anti-HIV Activity. *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93* (10), 2448–2457.
- (142) Huang, T.; Sun, J.; Wang, Q.; Gao, J.; Liu, Y. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Studies of Piperidinylpiperidines and Spirochromanones Possessing Quinoline Moieties as Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors. *Molecules* **2015**, *20* (9), 16221–16234.
- (143) Shobhashana, P. G.; Prasad, P.; Patel, M. P. SYNTHESIS, CHARACTERIZATION OF NEW 1, 2, 4-TRIAZOLE DERIVATIVES BEARING QUINOLINE NUCLEUS AND THEIR ANTIMICROBIAL AND ANTITUBERCULAR EVALUATION. *Heterocycl. Lett.* **2017**, *7* (3), 819–828.

Références bibliographique

- (144) Marella, A.; Tanwar, O. P.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzaman, M.; Alam, M. M. Quinoline: A Versatile Heterocyclic. *Saudi Pharm. J.* **2013**, *21* (1), 1–12.
- (145) Milcent, R.; Chau, F. *Chimie organique hétérocyclique: structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels*; EDP Sciences: Les Ulis, France, 2003.
- (146) Denmark, S. E.; Venkatraman, S. On the Mechanism of the Skraup–Doebner–Von Miller Quinoline Synthesis. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (4), 1668–1676. <https://doi.org/10.1021/jo052410h>.
- (147) Bharate, J. B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. Metal-Free Domino One-Pot Protocols for Quinoline Synthesis. *RSC Adv.* **2015**, *5* (52), 42020–42053.
- (148) Li, J. J. Pomeranz–Fritsch Reaction. In *Name Reactions*; Springer, 2014; pp 490–492.
- (149) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M. Reaction of Benzylideneaniline with Some Unsaturated Compounds. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1963**, *12* (11), 1878–1880.
- (150) Combes, A. Quinoline Synthesis. *Bull Chim Soc Fr.* **1888**, *49*, 89–94.
- (151) Skraup, V. Z. H.; Vorläufige, M. Eine Synthese Des Chinolins. *Bull Soc Chira* **1880**, *28*, 62.
- (152) Conrad, M.; Limpach, L. Synthesen von Chinolinderivaten Mittelst Acetessigester. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20* (1), 944–948.
- (153) Povarov, L. S. A Silver-Catalyzed Domino Route toward 1, 2-Dihydroquinoline Derivatives from Simple Anilines and Alkynes. *Russ. Chem Rev* **1967**, *36*, 656–670.
- (154) Doebner, O.; v. Miller, W. Ueber Phenylchinolin. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16* (2), 1664–1667.
- (155) Gould, R. G.; Jacobs, W. A. The Synthesis of Certain Substituted Quinolines and 5, 6-Benzoquinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61* (10), 2890–2895.
- (156) Engler, C.; Riehm, P. Ueber Die Einwirkung von Aceton Auf Anilin. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18* (2), 2245–2249.
- (157) Fallah-Mehrjardi, M. Friedlander Synthesis of Poly-Substituted Quinolines: A Mini Review. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2017**, *14* (3), 187–196.
- (158) Pfitzinger, W. Chinolinderivate Aus Isatinsäure. *J. Fuer Prakt. Chem.* **1885**, *33* (1), 100–100.
- (159) Ramann, G. A.; Cowen, B. J. Quinoline Synthesis by Improved Skraup–Doebner–Von Miller Reactions Utilizing Acrolein Diethyl Acetal. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (46), 6436–6439.
- (160) Yalgin, H.; Luart, D.; Len, C. First Examples of Doebner-Miller Reaction in Flow: Efficient Production of 2-Methylquinoline Derivatives in Water. *J. Flow Chem.* **2016**, *6* (2), 80–85.
- (161) Coscia, A. T.; Dickerman, S. C. Synthesis of Pyrido[4,3-b]Quinoline (2,10-Diazaanthracene) and Related Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (12), 3098–3100.
- (162) Povarov, L. S. α -UNSATURATED ETHERS AND THEIR ANALOGUES IN REACTIONS OF DIENE SYNTHESIS. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36* (9), 656.

Références bibliographique

- (163) Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. CAN-Catalyzed Vinylogous Povarov Reactions: The First Three-Component Synthesis of 2-Functionalized Tetrahydroquinolines from Anilines, -Cinnamaldehyde and Vinyl Ethers. *Synlett* **2007**, 2007 (7), 1079–1082.
- (164) Barluenga, J.; Mendoza, A.; Rodriguez, F.; Fananas, F. Synthesis of Spiroquinolines through a One-Pot Multicatalytic and Multicomponent Cascade Reaction We Gratefully Acknowledge Financial Support from the DGICYT (Grant No. CTQ2007-61048/BQU) and the MEC (Grant to AM and" Ramon y Cajal" Contract to FR). *Angew. Chem.-Ger. Ed.* **2008**, 120 (37), 7152.
- (165) Barluenga, J.; Mendoza, A.; Rodriguez, F.; Fananas, F. J. Synthesis of Spiroquinolines through a One-Pot Multicatalytic and Multicomponent Cascade Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (37), 7044–7047.
- (166) Nemoto, T.; Fukuda, T.; Hamada, Y. Efficient Synthesis of 3-Substituted 2, 3-Dihydroquinolin-4-Ones Using a One-Pot Sequential Multi-Catalytic Process: Pd-Catalyzed Allylic Amination–Thiazolium Salt-Catalyzed Stetter Reaction Cascade. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (26), 4365–4368.
- (167) Liu, X.-Y.; Ding, P.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. Synthesis of Substituted 1, 2-Dihydroquinolines and Quinolines from Aromatic Amines and Alkynes by Gold (I)-Catalyzed Tandem Hydroamination–Hydroarylation under Microwave-Assisted Conditions. *Org. Lett.* **2007**, 9 (14), 2645–2648.
- (168) Xu, X.; Zhang, X.; Liu, W.; Zhao, Q.; Wang, Z.; Yu, L.; Shi, F. Synthesis of 2-Substituted Quinolines from Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (24), 3790–3792.
- (169) Xu, X.; Liu, W.; Wang, Z.; Feng, Y.; Yan, Y.; Zhang, X. Silver-Catalyzed One-Step Synthesis of Multiply Substituted Quinolines. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57 (2), 226–229.
- (170) Zhao, P.; Yan, X.; Yin, H.; Xi, C. Alkyltriflate-Triggered Annulation of Arylisothiocyanates and Alkynes Leading to Multiply Substituted Quinolines through Domino Electrophilic Activation. *Org. Lett.* **2014**, 16 (4), 1120–1123.
- (171) Willumstad, T. P.; Boudreau, P. D.; Danheiser, R. L. Synthesis of Highly Substituted Quinolines via a Tandem Ynamide Benzannulation/Iodocyclization Strategy. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (23), 11794–11805.
- (172) Tanaka, S.; Yasuda, M.; Baba, A. Practical and Simple Synthesis of Substituted Quinolines by an HCl- DMSO System on a Large Scale: Remarkable Effect of the Chloride Ion. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (2), 800–803.
- (173) Wu, K.; Huang, Z.; Liu, C.; Zhang, H.; Lei, A. Aerobic C–N Bond Activation: A Simple Strategy to Construct Pyridines and Quinolines. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (12), 2286–2289.
- (174) Shen, M.; Zhao, J.; Xu, Y.; Zhang, X.; Fan, X. Synthesis of Dihydroquinolinone Derivatives via the Cascade Reaction of O-Silylaryl Triflates with Pyrazolidinones. *J. Org. Chem.* **2021**.
- (175) Price, C. C.; Roberts, R. M. 4, 7-Dichloroquinoline: Quinoline, 4, 7-Dichloro-. *Org. Synth.* **2003**, 28, 38–38.
- (176) Kenyon, R. L.; Wiesner, J. A.; Kwartler, C. E. Chloroquine Manufacture. *Ind. Eng. Chem.* **1949**, 41 (4), 654–662.

Références bibliographique

- (177) Madrid, P. B.; Sherrill, J.; Liou, A. P.; Weisman, J. L.; DeRisi, J. L.; Guy, R. K. *Bioorg Med Chem Lett* **2005**, *15*, 1015.
- (178) Lipson, V. V.; Gorobets, N. Y. One Hundred Years of Meldrum's Acid: Advances in the Synthesis of Pyridine and Pyrimidine Derivatives. *Mol. Divers.* **2009**, *13* (4), 399–419.
- (179) Surrey, A. R.; Hammer, H. F. Some 7-Substituted 4-Aminoquinoline Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (1), 113–116.
- (180) Raj, D. K.; Das, B. R.; Dash, A. P.; Supakar, P. C. Genetic Diversity in the Merozoite Surface Protein 1 Gene of Plasmodium Falciparum in Different Malaria-Endemic Localities. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2004**, *71* (3), 285–289.
- (181) Moore, S. A.; Surgey, E. G.; Cadwgan, A. M. Malaria Vaccines: Where Are We and Where Are We Going? *Lancet Infect. Dis.* **2002**, *2* (12), 737–743.
- (182) Rohrbach, S.; Smith, A. J.; Pang, J. H.; Poole, D. L.; Tuttle, T.; Chiba, S.; Murphy, J. A. Concerted Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2019**, *58* (46), 16368–16388.
- (183) Andersag, H.; Breitner, S.; Jung, H. Verfahren Zur Darstellung von in 4-Stellung Basisch Substituierte Aminogruppen Enthaltenden Chinolinverbindungen. *Ger. Pat* **1939**, 683, 692.
- (184) Macedo, B.; Kaschula, C. H.; Hunter, R.; Chaves, J. A.; van der Merwe, J. D.; Silva, J. L.; Egan, T. J.; Cordeiro, Y. Synthesis and Anti-Prion Activity Evaluation of Aminoquinoline Analogues. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (11), 5468–5473.
- (185) Carmo, A. M.; Silva, F. M.; Machado, P. A.; Fontes, A. P.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q.; Sergio, R. de A.; Coimbra, E. S.; Da Silva, A. D. Synthesis of 4-Aminoquinoline Analogues and Their Platinum (II) Complexes as New Antileishmanial and Antitubercular Agents. *Biomed. Pharmacother.* **2011**, *65* (3), 204–209.
- (186) Bellotti de Souza, N.; Carvalhaes, R.; Maria Lino do Carmo, A.; Jose Martins Alves, M.; Soares Coimbra, E.; Maria Neumann Cupolilo, S.; Abramo, C.; David Da Silva, A. Synthesis and In Vivo Antimalarial Activity of Quinoline/Mercaptopurine Conjugates. *Lett. Drug Des. Discov.* **2012**, *9* (4), 361–366.
- (187) Singh, P.; Singh, P.; Kumar, M.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Kumar, K.; Kumar, V.; Mahajan, M. P.; Bisetty, K. Synthesis, Docking and in Vitro Antimalarial Evaluation of Bifunctional Hybrids Derived from β -Lactams and 7-Chloroquinoline Using Click Chemistry. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (1), 57–61.
- (188) Dorn, A.; Stoffel, R.; Matile, H.; Bubendorf, A.; Ridley, R. G. Malarial Haemozoin/ β -Haematin Supports Haem Polymerization in the Absence of Protein. *Nature* **1995**, *374* (6519), 269–271.
- (189) Pérez, B. C.; Teixeira, C.; Albuquerque, I. S.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Gomes, J. R. B.; Prudêncio, M.; Gomes, P. N-Cinnamoylated Chloroquine Analogues as Dual-Stage Antimalarial Leads. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (2), 556–567.

- (190) Ray, S.; Madrid, P. B.; Catz, P.; LeValley, S. E.; Furniss, M. J.; Rausch, L. L.; Guy, R. K.; DeRisi, J. L.; Iyer, L. V.; Green, C. E.; Mirsalis, J. C. Development of a New Generation of 4-Aminoquinoline Antimalarial Compounds Using Predictive Pharmacokinetic and Toxicology Models. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (9), 3685–3695.
- (191) Anderson, M. O.; Sherrill, J.; Madrid, P. B.; Liou, A. P.; Weisman, J. L.; DeRisi, J. L.; Guy, R. K. Parallel Synthesis of 9-Aminoacridines and Their Evaluation against Chloroquine-Resistant *Plasmodium Falciparum*. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14* (2), 334–343.
- (192) Budiningsih, I.; Dachlan, Y. P.; Hadi, U.; Middeldorp, J. M. Quantitative Cytokine Level of TNF- α , IFN- γ , IL-10, TGF- β and Circulating Epstein-Barr Virus DNA Load in Individuals with Acute Malaria Due to *P. Falciparum* or *P. Vivax* or Double Infection in a Malaria Endemic Region in Indonesia. *PLoS One* **2021**, *16* (12), e0261923.
- (193) Krake, S. H.; Martinez, P. D. G.; McLaren, J.; Ryan, E.; Chen, G.; White, K.; Charman, S. A.; Campbell, S.; Willis, P.; Dias, L. C. Novel Inhibitors of *Plasmodium Falciparum* Based on 2,5-Disubstituted Furans. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 929–936.
- (194) Nunes, R. R.; Fonseca, A. L. da; Pinto, A. C. de S.; Maia, E. H. B.; Silva, A. M. da; Varotti, F. de P.; Taranto, A. G. Brazilian Malaria Molecular Targets (BraMMT): Selected Receptors for Virtual High-Throughput Screening Experiments. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2019**, *114*, e180465.
- (195) Katsuno, K.; Burrows, J. N.; Duncan, K.; van Huijsduijnen, R. H.; Kaneko, T.; Kita, K.; Mowbray, C. E.; Schmatz, D.; Warner, P.; Slingsby, B. T. Hit and Lead Criteria in Drug Discovery for Infectious Diseases of the Developing World. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, *14* (11), 751–758.
- (196) Brueckner, R. P.; Ohrt, C.; Baird, J. K.; Milhous, W. K. 8-Aminoquinolines. Rosenthal PJ, Editor. *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery*, 2001.
- (197) Baird, J. K. Tafenoquine for Travelers' Malaria: Evidence, Rationale and Recommendations. *J. Travel Med.* **2018**, *25* (1).
- (198) Yeates, C. Sitamaquine (GlaxoSmithKline/Walter Reed Army Institute). *Curr. Opin. Investig. Drugs Lond. Engl.* **2002**, *3* (10), 1446–1452.
- (199) Bhat, B. K.; Seth, M.; Bhaduri, A. P. Recent Developments in 8-Aminoquinoline Antimalarials. In *Progress in Drug Research / Fortschritte der Arzneimittelforschung / Progrès des recherches pharmaceutiques*; Bhat, B. K., Seth, M., Bhaduri, A. P., Bickel, M. H., Drews, J., Samson, F., Donoso, J. A., Swallow, D. L., Wechter, W. J., Loughman, B. E., West, G. B., Wilson, A. F., Jucker, E., Eds.; Birkhäuser: Basel, 1984; pp 197–231.
- (200) Nodiff, E. A.; Chatterjee, S.; Musallam, H. A. 1 Antimalarial Activity of the 8-Aminoquinolines. *Prog. Med. Chem.* **1991**, *28*, 1–40.
- (201) Schmidt, L. H. Relationships between Chemical Structures of 8-Aminoquinolines and Their Capacities for Radical Cure of Infections with *Plasmodium Cynomolgi* in Rhesus Monkeys. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, *24* (5), 615–652.

Références bibliographique

- (202) Baird, J. K.; Hoffman, S. L. Primaquine Therapy for Malaria. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *39* (9), 1336–1345.
- (203) Carlsen, L.; Dopp, D.; Dopp, H.; Duus, F.; Hartmann, H.; Lang-Fugmann, S.; Schulze, B.; Smalley, R. K.; Wakefield, B. J. *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry*, 1992.
- (204) Zhang, Y.; Guo, X.; Jia, L.; Xu, S.; Xu, Z.; Zheng, L.; Qian, X. Substituent-Dependent Fluorescent Sensors for Zinc Ions Based on Carboxamidoquinoline. *Dalton Trans.* **2012**, *41* (38), 11776–11782.
- (205) Guo, X.-Y.; Liu, G. Scaffold-Hopping Strategy toward Calanolides with Nitrogen-Containing Heterocycles. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24* (4), 295–298.
- (206) Sharma, S.; Anand, N. Chapter 5 - Piperazines. In *Pharmacochemistry Library*; Sharma, S., Anand, N., Eds.; Approaches to Design and Synthesis of Antiparasitic Drugs; Elsevier, 1997; Vol. 25, pp 148–170.
- (207) Al-Ghorbani, M.; Bushra, B. A.; Mamatha, S. V.; Khanum, S. A. Piperazine and Morpholine: Synthetic Preview and Pharmaceutical Applications. *Res. J. Pharm. Technol.* **2015**, *8* (5), 611–628.
- (208) Abdul Rafique, D.; Khurshid, M.; Nazim, S.; Baig, I.; Memon, T.; Rahil, M. The Importance of Six Membered Saturated Nitrogen Containing Ring in Psychological Disorders. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4* (1), 872–880.
- (209) Akkoç, M. K.; Yüksel, M. Y.; Durmaz, İ.; Atalay, R. Ç. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Indole-Based 1,4-Disubstituted Piperazines as Cytotoxic Agents. *Turk. J. Chem.* **2012**, *36* (4), 515–525.
- (210) Meher, C. P.; Rao, A. M.; Omar, M. Piperazine-Pyrazine and Their Multiple Biological Activities. *AJPSR* **2013**, *3*, 43–60.
- (211) Gan, L.-L.; Fang, B.; Zhou, C.-H. Synthesis of Azole-Containing Piperazine Derivatives and Evaluation of Their Antibacterial, Antifungal and Cytotoxic Activities. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31* (12), 3684–3692.
- (212) Ibezim, E.; Duchowicz, P. R.; Ortiz, E. V.; Castro, E. A. QSAR on Aryl-Piperazine Derivatives with Activity on Malaria. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2012**, *110* (1), 81–88.
- (213) Lacivita, E.; Leopoldo, M.; De Giorgio, P.; Berardi, F.; Perrone, R. Determination of 1-Aryl-4-Propylpiperazine pKa Values: The Substituent on Aryl Modulates Basicity. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (3), 1339–1344.
- (214) Ananda Kumar, C. S.; Nanjunda Swamy, S.; Thimmegowda, N. R.; Benaka Prasad, S. B.; Yip, G. W.; Rangappa, K. S. Synthesis and Evaluation of 1-Benzhydryl-Sulfonyl-Piperazine Derivatives as Inhibitors of MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cell Proliferation. *Med. Chem. Res.* **2007**, *16* (4), 179–187.
- (215) Guo, C.-C.; Tong, R.-B.; Li, K.-L. Chloroalkyl Piperazine and Nitrogen Mustard Porphyrins: Synthesis and Anticancer Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (9), 2469–2475.
- (216) Aditya, N. P.; Vathsala, P. G.; Vieira, V.; Murthy, R. S. R.; Souto, E. B. Advances in Nanomedicines for Malaria Treatment. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2013**, *201–202*, 1–17.

Références bibliographique

- (217) Mandal, S. Epidemiological Aspects of Vivax and Falciparum Malaria: Global Spectrum. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* **2014**, *4*, S13–S26.
- (218) Pfeil, J.; Sepp, K. J.; Heiss, K.; Meister, M.; Mueller, A.-K.; Borrmann, S. Protection against Malaria by Immunization with Non-Attenuated Sporozoites under Single-Dose Piperaquine-Tetraphosphate Chemoprophylaxis. *Vaccine* **2014**, *32* (45), 6005–6011.
- (219) Mabaso, M. L. H.; Ndlovu, N. C. Critical Review of Research Literature on Climate-Driven Malaria Epidemics in Sub-Saharan Africa. *Public Health* **2012**, *126* (11), 909–919.
- (220) Leroy, D.; Campo, B.; Ding, X. C.; Burrows, J. N.; Cherbuin, S. Defining the Biology Component of the Drug Discovery Strategy for Malaria Eradication. *Trends Parasitol.* **2014**, *30* (10), 478–490.
- (221) Abdul-Ghani, R.; Al-Maktari, M. T.; Al-Shibani, L. A.; Allam, A. F. A Better Resolution for Integrating Methods for Monitoring Plasmodium Falciparum Resistance to Antimalarial Drugs. *Acta Trop.* **2014**, *137*, 44–57.
- (222) Ryckebusch, A.; Debreu-Fontaine, M.-A.; Mouray, E.; Grellier, P.; Sergheraert, C.; Melnyk, P. Synthesis and Antimalarial Evaluation of New N1-(7-Chloro-4-Quinolyl)-1,4-Bis(3-Aminopropyl)Piperazine Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (2), 297–302.
- (223) Gnoatto, S. C. B.; Susplugas, S.; Vechia, L. D.; Ferreira, T. B.; Dassonville-Klimpt, A.; Zimmer, K. R.; Demailly, C.; Nascimento, S. D.; Guillon, J.; Grellier, P.; Verli, H.; Gosmann, G.; Sonnet, P. Pharmacomodulation on the 3-Acetylsolonic Acid Skeleton: Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel N-{3-[4-(3-Aminopropyl)Piperazinyl]Propyl}-3-O-Acetylsolamide Derivatives as Antimalarial Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16* (2), 771–782.
- (224) Cunico, W.; Gomes, C. R. B.; Moreth, M.; Manhanini, D. P.; Figueiredo, I. H.; Penido, C.; Henriques, M. G. M. O.; Varotti, F. P.; Krettli, A. U. Synthesis and Antimalarial Activity of Hydroxyethylpiperazine Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (3), 1363–1368.
- (225) Cunico, W.; Gomes, C. R. B.; Facchinetti, V.; Moreth, M.; Penido, C.; Henriques, M. G. M. O.; Varotti, F. P.; Krettli, L. G.; Krettli, A. U.; da Silva, F. S.; Caffarena, E. R.; de Magalhães, C. S. Synthesis, Antimalarial Evaluation and Molecular Modeling Studies of Hydroxyethylpiperazines, Potential Aspartyl Protease Inhibitors, Part 2. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (9), 3816–3820.
- (226) Pretorius, S. I.; Breytenbach, W. J.; de Kock, C.; Smith, P. J.; N'Da, D. D. Synthesis, Characterization and Antimalarial Activity of Quinoline–Pyrimidine Hybrids. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (1), 269–277.
- (227) Mahajan; Chundawat, T. S. Synthesis and Antimalarial Activity of 7-Chloro-4-(4-(2-(Oxo, Hydroxyl & Fluoro-2-1 (4-Phenyl)Ethyl)Piperazin-1-Yl)Quinoline Derivatives. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2021**, *12* (6), 7957–7971.
- (228) OMS. *Filariose lymphatique*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis> (accessed 2022-01-25).
- (229) Loewe, H.; Urbanietz, J. [Basic-substituted 2,6-bisbenzimidazole derivates, a novel class of substances with chemotherapeutic activity]. *Arzneimittelforschung.* **1974**, *24* (12), 1927–1933.

Références bibliographique

- (230) Elslager, E. F.; Perricone, S. C.; Tendick, F. H. Antifilarial Agents. I. Effects of 4-[(7-Chloro-4-Quinolyl) Amino]-. Alpha-(Mono-and Dialkylamino)-o-Cresols and Related Compounds against *Litomosoides Carinii* in Gerbils. *J. Med. Chem.* **1969**, *12* (6), 965–969.
- (231) Go, M.; Ngiam, T.; Wan, A. S. Synthesis of Some Novel Amodiaquine Analogs as Potential Antimalarial and Antifilarial Compounds. *J. Med. Chem.* **1981**, *24* (12), 1471–1475.
- (232) Dubey, R.; Abuzar, S.; Sharma, S.; Chatterjee, R. K.; Katiyar, J. C. Synthesis and Anthelmintic Activity of 5 (6)-[(Benzimidazol-2-Yl) Carboxamido]-and (4-Substituted Piperazin-1-Yl) Benzimidazoles. *J. Med. Chem.* **1985**, *28* (11), 1748–1750.
- (233) Liu, T.; Weng, Z.; Dong, X.; Chen, L.; Ma, L.; Cen, S.; Zhou, N.; Hu, Y. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Piperazine Derivatives as CCR5 Antagonists. *PLOS ONE* **2013**, *8* (1), e53636.
- (234) Buckle, D. R.; Rockell, C. J.; Smith, H.; Spicer, B. A. Studies on 1, 2, 3-Triazoles. 13.(Piperazinylalkoxy)-[1] Benzopyrano [2, 3-d]-1, 2, 3-Triazol-9 (1H)-Ones with Combined H1-Antihistamine and Mast Cell Stabilizing Properties. *J. Med. Chem.* **1986**, *29* (11), 2262–2267.
- (235) Kimura, M.; Masuda, T.; Yamada, K.; Kubota, N.; Kawakatsu, N.; Mitani, M.; Kishii, K.; Inazu, M.; Namiki, T. Novel Diphenylalkyl Piperazine Derivatives with Dual Calcium Antagonistic and Antioxidative Activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12* (15), 1947–1950.
- (236) Yu, Z.; Shi, G.; Sun, Q.; Jin, H.; Teng, Y.; Tao, K.; Zhou, G.; Liu, W.; Wen, F.; Hou, T. Design, Synthesis and in Vitro Antibacterial/Antifungal Evaluation of Novel 1-Ethyl-6-Fluoro-1,4-Dihydro-4-Oxo-7(1-Piperazinyl)Quinoline-3-Carboxylic Acid Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (11), 4726–4733.
- (237) Shafiee, A.; Emami, S.; Ghodsi, S.; Najjari, S.; Sorkhi, M.; Samadi, N.; Faramarzi, M. A.; Foroumadi, A. Synthesis and Antibacterial Activity of N-[2-(2-Naphthyl) Ethyl] Piperazinyl Quinolones. *J. Iran. Chem. Soc.* **2009**, *6* (2), 325–333.
- (238) Kutikhin, A. G.; Yuzhalin, A. E. Editorial: Pattern Recognition Receptors and Cancer. *Front. Immunol.* **2015**, *6*.
- (239) Yarden, Y.; Caldes, C. Basic Cancer Research Is Essential for the Success of Personalised Medicine. *Eur. J. Cancer* **2013**, *49* (12), 2619–2620.
- (240) Ranise, A.; Spallarossa, A.; Bruno, O.; Schenone, S.; Fossa, P.; Menozzi, G.; Bondavalli, F.; Mosti, L.; Capuano, A.; Mazzeo, F.; Falcone, G.; Filippelli, W. Synthesis of N-Substituted-N-Acylthioureas of 4-Substituted Piperazines Endowed with Local Anaesthetic, Antihyperlipidemic, Antiproliferative Activities and Antiarrhythmic, Analgesic, Antiaggregating Actions. *Il Farm.* **2003**, *58* (9), 765–780.
- (241) Hou, X.; Ge, Z.; Wang, T.; Guo, W.; Cui, J.; Cheng, T.; Lai, C.; Li, R. Dithiocarbamic Acid Esters as Anticancer Agent. Part 1: 4-Substituted-Piperazine-1-Carbodithioic Acid 3-Cyano-3,3-Diphenyl-Propyl Esters. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (16), 4214–4219.
- (242) Pardakhty, A.; Foroumadi, A.; Hashemi, M.; Rajabalian, S.; Heidari, M. R. In Vitro Cytotoxicity and Phototoxicity of N-Piperazinyl Quinolone Derivatives with a 2-Thienyl Group. *Toxicol. In Vitro* **2007**, *21* (6), 1031–1038.

Références bibliographique

- (243) Shaharyar, M.; Ali, M. A.; Abdullah, M. M. Synthesis and Antiproliferative Activity of 1-[(Sub)]-6-Fluoro-3-[(Sub)]-1, 3,4-Oxadiazol-2-Yl-7-Piperazino-1, 4-Dihydro-4-Quinolone Derivatives. *Med. Chem. Res.* **2007**, *16* (6), 292–299.
- (244) World malaria report 2021. *Geneva: World Health Organization*. World Health Organization 2021, p 24.
- (245) Malmquist, N. A.; Moss, T. A.; Mecheri, S.; Scherf, A.; Fuchter, M. J. Small-Molecule Histone Methyltransferase Inhibitors Display Rapid Antimalarial Activity against All Blood Stage Forms in *Plasmodium Falciparum*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2012**, *109* (41), 16708–16713.
- (246) Sundriyal, S.; Chen, P. B.; Lubin, A. S.; Lueg, G. A.; Li, F.; White, A. J. P.; Malmquist, N. A.; Vedadi, M.; Scherf, A.; Fuchter, M. J. Histone Lysine Methyltransferase Structure Activity Relationships That Allow for Segregation of G9a Inhibition and Anti-*Plasmodium* Activity. *MedChemComm* **2017**, *8* (5), 1069–1092.
- (247) Sharma, M.; Dhiman, C.; Dangi, P.; Singh, S. Designing Synthetic Drugs against *Plasmodium Falciparum*: A Computational Study of Histone-Lysine N-Methyltransferase (PfHKMT). *Syst. Synth. Biol.* **2014**, *8* (2), 155–160.
- (248) Manetti, D.; Ghelardini, C.; Bartolini, A.; Dei, S.; Galeotti, N.; Gualtieri, F.; Romanelli, M. N.; Teodori, E. Molecular Simplification of 1, 4-Diazabicyclo [4.3. 0] Nonan-9-Ones Gives Piperazine Derivatives That Maintain High Nootropic Activity. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (23), 4499–4507.
- (249) Finholt, A. E.; Jr, A. C. B.; Schlesinger, H. I. Lithium Aluminum Hydride, Aluminum Hydride and Lithium Gallium Hydride, and Some of Their Applications in Organic and Inorganic Chemistry1. *J Am Chem Soc* **1947**, *69*, 1199–1203.
- (250) Jousse-Karinthi, C.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Desmaële, D. Synthetic Application of Sequential Palladium-Catalyzed Allylic Acetate Alkylation and Michael Addition Carbocyclization: Synthesis of (μ m)-Dihydroerythramine. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001* (19), 3631–3640.
- (251) Myochin, T.; Kiyose, K.; Hanaoka, K.; Kojima, H.; Terai, T.; Nagano, T. Rational Design of Ratiometric Near-Infrared Fluorescent pH Probes with Various pKa Values, Based on Aminocyanine. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (10), 3401–3409.
- (252) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures1. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (11), 3849–3862.
- (253) Vidal-Limon, A.; Aguilar-Toalá, J. E.; Liceaga, A. M. Integration of Molecular Docking Analysis and Molecular Dynamics Simulations for Studying Food Proteins and Bioactive Peptides. *J. Agric. Food Chem.* **2022**, *70* (4), 934–943.
- (254) Ozalp, L.; Sağ Erdem, S.; Yüce-Dursun, B.; Mutlu, Ö.; Özbil, M. Computational Insight into the Phthalocyanine-DNA Binding via Docking and Molecular Dynamics Simulations. *Comput. Biol. Chem.* **2018**, *77*, 87–96.
- (255) Weidenhammer, E.; Tsongalis, G. J. An Overview of Molecular Genetics. *Mol. Diagn. Clin. Lab.* **2005**, 259–266.

Références bibliographique

- (256) Sullivan, S. M.; Holyoak, T. Enzymes with Lid-Gated Active Sites Must Operate by an Induced Fit Mechanism Instead of Conformational Selection. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, *105* (37), 13829–13834.
- (257) Fan, J.; Fu, A.; Zhang, L. Progress in Molecular Docking. *Quant. Biol.* **2019**, *7*, 83–89.
- (258) Dias, R.; de Azevedo Jr., W. F. Molecular Docking Algorithms. *Curr. Drug Targets* **2008**, *9* (12), 1040–1047.
- (259) Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3* (11), 935–949.
- (260) Isaacs, E. D.; Shukla, A.; Platzman, P. M.; Hamann, D. R.; Barbiellini, B.; Tulk, C. A. Covalency of the Hydrogen Bond in Ice: A Direct X-Ray Measurement. *Phys. Rev. Lett.* **1999**, *82* (3), 600.
- (261) Ding, J.; Li, T.; Wang, X.; Zhao, E.; Choi, J.-H.; Yang, L.; Zha, Y.; Dong, Z.; Huang, S.; Asara, J. M.; Cui, H.; Ding, H.-F. The Histone H3 Methyltransferase G9A Epigenetically Activates the Serine-Glycine Synthesis Pathway to Sustain Cancer Cell Survival and Proliferation. *Cell Metab.* **2013**, *18* (6), 896–907.
- (262) Wood, A.; Shilatifard, A. Posttranslational Modifications of Histones by Methylation. *Adv. Protein Chem.* **2004**, *67*, 201–222.
- (263) Branscombe, T. L.; Frankel, A.; Lee, J. H.; Cook, J. R.; Yang, Z.; Pestka, S.; Clarke, S. PRMT5 (Janus Kinase-Binding Protein 1) Catalyzes the Formation of Symmetric Dimethylarginine Residues in Proteins. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276* (35), 32971–32976.
- (264) Trosset, J.-Y.; Cavé, C. In Silico Drug–Target Profiling. In *Target Identification and Validation in Drug Discovery: Methods and Protocols*; Moll, J., Carotta, S., Eds.; de livres Methods in Molecular Biology; Springer: New York, NY, 2019; Vol. 1953, pp 89–103.
- (265) Gasteiger, E.; Hoogland, C.; Gattiker, A.; Duvaud, S.; Wilkins, M. R.; Appel, R. D.; Bairoch, A. Protein Identification and Analysis Tools on the ExPASy Server. (In) *John M. Walker (ed): The Proteomics Protocols Handbook, Humana Press.* 2005, pp 571–607.
- (266) Inc, C. C. G. Molecular Operating Environment (MOE). *Chem. Comput. Group Inc* **2016**, *1010*.
- (267) Clark, A. M.; Labute, P. 2D Depiction of Protein–Ligand Complexes. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47* (5), 1933–1944.
- (268) Tian, S.; Wang, J.; Li, Y.; Li, D.; Xu, L.; Hou, T. The Application of in Silico Drug-Likeness Predictions in Pharmaceutical Research. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2015**, *86*, 2–10.
- (269) Hospital, A.; Goñi, J. R.; Orozco, M.; Gelpí, J. L. Molecular Dynamics Simulations: Advances and Applications. *Adv. Appl. Bioinforma. Chem.* **2015**, *8*, 37–47.
- (270) Freire, A. C.; Podczeck, F.; Sousa, J.; Veiga, F. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I - O cólon como local de liberação de fármacos. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* **2006**, *42*, 319–335.

Références bibliographique

- (271) Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1), 42717.
- (272) Aminpour, M.; Montemagno, C.; Tuszynski, J. A. An Overview of Molecular Modeling for Drug Discovery with Specific Illustrative Examples of Applications. *Molecules* **2019**, *24* (9), 1693.
- (273) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46* (1–3), 3–26.
- (274) Fidelis Toloyi Ndombera; Geoffrey K. K. Maiyoh; Vivian C. Tuei. Pharmacokinetic, Physicochemical and Medicinal Properties of N-Glycoside Anti-Cancer Agent More Potent than 2-Deoxy-D-Glucose in Lung Cancer Cells. *J. Pharm. Pharmacol.* **2019**, *7* (4).
- (275) Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (12), 2615–2623.
- (276) Difa, C. A. In-Silico Pharmacokinetics Study on the Inhibitory Potentials of the C=O Derivative of Gedunin and Pyrimethamine against the Plasmodium Falciparum Dihydrofolate Reductase; A Comparative Study. *Int. Res. J. Adv. Eng. Sci.* **2018**, *3* (4), 137–142.
- (277) Ikpeazu, O. V.; Otuokere, I. E.; Igwe, K. K. In Silico Structure-Activity Relationship and Virtual Screening of Monosubstituted Doxycycline with Pseudomonas Aeruginosa Lipase. *J Anal Pharm Res* **2017**, *5* (3), 00139.
- (278) Testa, B.; Krämer, S. D. The Biochemistry of Drug Metabolism – An Introduction. *Chem. Biodivers.* **2008**, *5* (11), 2171–2336.
- (279) Hollenberg, P. F. Characteristics and Common Properties of Inhibitors, Inducers, and Activators of CYP Enzymes. *Drug Metab. Rev.* **2002**, *34* (1–2), 17–35.
- (280) Huang, S.-M.; Strong, J. M.; Zhang, L.; Reynolds, K. S.; Nallani, S.; Temple, R.; Abraham, S.; Habet, S. A.; Baweja, R. K.; Burckart, G. J.; Chung, S.; Colangelo, P.; Frucht, D.; Green, M. D.; Hepp, P.; Karnaukhova, E.; Ko, H.-S.; Lee, J.-I.; Marroum, P. J.; Norden, J. M.; Qiu, W.; Rahman, A.; Sobel, S.; Stifano, T.; Thummel, K.; Wei, X.-X.; Yasuda, S.; Zheng, J. H.; Zhao, H.; Lesko, L. J. New Era in Drug Interaction Evaluation: US Food and Drug Administration Update on CYP Enzymes, Transporters, and the Guidance Process. *J. Clin. Pharmacol.* **2008**, *48* (6), 662–670.
- (281) Kirchmair, J.; Göller, A. H.; Lang, D.; Kunze, J.; Testa, B.; Wilson, I. D.; Glen, R. C.; Schneider, G. Predicting Drug Metabolism: Experiment and/or Computation? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, *14* (6), 387–404.
- (282) Fojo, T.; Meneffee, M. Mechanisms of Multidrug Resistance: The Potential Role of Microtubule-Stabilizing Agents. *Ann. Oncol.* **2007**, *18*, v3–v8.
- (283) Gottesman, M. M.; Fojo, T.; Bates, S. E. Multidrug Resistance in Cancer: Role of ATP-Dependent Transporters. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2* (1), 48–58.

Références bibliographique

- (284) Martin, C.; Berridge, G.; Mistry, P.; Higgins, C.; Charlton, P.; Callaghan, R. The Molecular Interaction of the High Affinity Reversal Agent XR9576 with P-Glycoprotein. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *128* (2), 403–411.
- (285) Zanger, U. M.; Schwab, M. Cytochrome P450 Enzymes in Drug Metabolism: Regulation of Gene Expression, Enzyme Activities, and Impact of Genetic Variation. *Pharmacol. Ther.* **2013**, *138* (1), 103–141.
- (286) Potts, R. O.; Guy, R. H. Predicting Skin Permeability. *Pharm. Res.* **1992**, *9* (5), 663–669.
- (287) Daina, A.; Zoete, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem* **2016**, *11* (11), 1117–1121.
- (288) Norton, R. S. Fragment-Based Drug Discovery. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66* (12), 1463–1464.
- (289) Shuker (en anglais seulement), S. B.; Hajduk, P. J.; Prairies, R. P.; Fesik, S. W. Discovering High-Affinity Ligands for Proteins: SAR by NMR. *Science* **1996**, *274* (5292), 1531–1534.
- (290) Jencks, W. P. On the Attribution and Additivity of Binding Energies. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1981**, *78* (7), 4046–4050.
- (291) Murray, C. W.; Rees, D. C. The Rise of Fragment-Based Drug Discovery. *Nat. Chem.* **2009**, *1* (3), 187–192.
- (292) Congreve, M.; Carr, R.; Murray, C.; Jhoti, H. A “rule of Three” for Fragment-Based Lead Discovery? *Drug Discov. Today* **2003**, *8* (19), 876–877.
- (293) Jhoti, H.; Williams, G.; Rees, D. C.; Murray, C. W. The “rule of Three” for Fragment-Based Drug Discovery: Where Are We Now? *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12* (8), 644–644.
- (294) Schmidt, M. F.; Rademann, J. Dynamic Template-Assisted Strategies in Fragment-Based Drug Discovery. *Trends Biotechnol.* **2009**, *27* (9), 512–521.
- (295) Villemagne, B.; Flipo, M.; Blondiaux, N.; Crauste, C.; Malaquin, S.; Leroux, F.; Piveteau, C.; Villeret, V.; Brodin, P.; Villoutreix, B. O.; Sperandio, O.; Soror, S. H.; Wohlkönig, A.; Wintjens, R.; Deprez, B.; Baulard, A. R.; Willand, N. Ligand Efficiency Driven Design of New Inhibitors of Mycobacterium Tuberculosis Transcriptional Repressor EthR Using Fragment Growing, Merging, and Linking Approaches. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (11), 4876–4888.
- (296) Scott, D. E.; Coyne, A. G.; Hudson, S. A.; Abell, C. Fragment-Based Approaches in Drug Discovery and Chemical Biology. *Biochemistry* **2012**, *51* (25), 4990–5003.
- (297) Hajduk, P. J. Puzzling through Fragment-Based Drug Design. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2* (12), 658–659.
- (298) Bastien, D. Découverte d’inhibiteurs de la dihydrofolate réductase R67 impliquée dans la résistance au triméthoprime. **2012**.
- (299) Lim, S. S.; Debono, C. O.; MacRaild, C. A.; Chandrashekar, I. R.; Dolezal, O.; Anders, R. F.; Simpson, J. S.; Scanlon, M. J.; Devine, S. M.; Scammells, P. J.; Norton, R. S.; Lim, S. S.; Debono, C. O.; MacRaild, C. A.; Chandrashekar, I. R.; Dolezal, O.; Anders, R. F.; Simpson, J. S.; Scanlon,

Références bibliographique

- M. J.; Devine, S. M.; Scammells, P. J.; Norton, R. S. Development of Inhibitors of Plasmodium Falciparum Apical Membrane Antigen 1 Based on Fragment Screening. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66* (12), 1530–1536.
- (300) Liu, M.; Quinn, R. J. Fragment-Based Screening with Natural Products for Novel Anti-Parasitic Disease Drug Discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* **2019**, *14* (12), 1283–1295.
- (301) Dahlin, J. L.; Walters, M. A. The Essential Roles of Chemistry in High-Throughput Screening Triage. *Future Med. Chem.* **2014**, *6* (11), 1265–1290.
- (302) de Graaf, C.; Kooistra, A. J.; Vischer, H. F.; Katritch, V.; Kuijter, M.; Shiroishi, M.; Iwata, S.; Shimamura, T.; Stevens, R. C.; de Esch, I. J. P.; Leurs, R. Crystal Structure-Based Virtual Screening for Fragment-like Ligands of the Human Histamine H1 Receptor. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (23), 8195–8206.
- (303) Segall, M.; Champness, E.; Leeding, C.; Lilien, R.; Mettu, R.; Stevens, B. Applying Medicinal Chemistry Transformations and Multiparameter Optimization to Guide the Search for High-Quality Leads and Candidates. *J. Chem. Inf. Model.* **2011**, *51*, 2967–2976.
- (304) Wasko, M. J.; Pellegrine, K. A.; Madura, J. D.; Surratt, C. K. A Role for Fragment-Based Drug Design in Developing Novel Lead Compounds for Central Nervous System Targets. *Front. Neurol.* **2015**, *6*.
- (305) Stewart, K. D.; Shiroda, M.; James, C. A. Drug Guru: A Computer Software Program for Drug Design Using Medicinal Chemistry Rules. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14* (20), 7011–7022.
- (306) Manga, A.; Gassama, A.; Diatta, K.; Bassène, E.; Cojean, S.; Cavé, C. Antiplasmodial Activity of Extracts of *Khaya Senegalensis* (Ders.) A. Jus (Meliaceae) and *Melia Azedarach* L., Plants of Senegalese Traditional Medicine. **2018**.
- (307) Smilkstein, M.; Sriwilajaroen, N.; Kelly, J. X.; Wilairat, P.; Riscoe, M. Simple and Inexpensive Fluorescence-Based Technique for High-Throughput Antimalarial Drug Screening. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48* (5), 1803–1806.
- (308) Johnson, J. D.; Denuall, R. A.; Gerena, L.; Lopez-Sanchez, M.; Roncal, N. E.; Eaux, N. C. Assessment and Continued Validation of the Malaria SYBR Green I-Based Fluorescence Assay for Use in Malaria Drug Screening. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51* (6), 1926–1933.
- (309) *GLACE. Introduction à la méthode.* <http://www.antimalarial-icestimator.net/MethodIntro.htm> (accessed 2023-09-05).
- (310) Wu, H.; Min, J.; Lunin, V. V.; Antoshenko, T.; Dombrowski, L.; Zeng, H.; Allali-Hassani, A.; Campagna-Slater, V.; Vedadi, M.; Arrowsmith, C. H.; Plotnikov, A. N.; Schapira, M. Structural Biology of Human H3K9 Methyltransferases. *PLoS One* **2010**, *5* (1), e8570.