

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE 1  
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES  
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre : .....  
Série : .....

## THÈSE

*Pour l'obtention du*

**DIPLÔME DE DOCTORAT 3<sup>ème</sup> CYCLE**

*Spécialité : Chimie Organique*

Présentée et soutenue par

**Imen BOUALIA**

---

***Conception et synthèse en série hétérocyclique de  
nouveaux dérivés quinazolinoquinoléines et  
pyrimidines polyfonctionnalisés à intérêt biologique  
potentiel***

---

**Devant le Jury composé de :**

<b>M. Abdelmadjid DEBACHE</b>	Pr. Université des frères Mentouri-Constantine 1	Président
<b>M. Raouf BOULCINA</b>	Pr. Université Mostefa Benboulaïd-Batna 2	Rapporteur
<b>Mme. Joëlle VIDAL</b>	Pr. CNRS, Université de Rennes 1-France	Co-rapporteur
<b>Mme. Assia SID</b>	Pr. Université Larbi Ben M'hidi-Oum El-Bouaghi	Examinatrice
<b>M. Dahmane TEBANI</b>	Pr. Université des frères Mentouri-Constantine 1	Examinateur
<b>M. Mebarek BAHNOUS</b>	Pr. Université des frères Mentouri-Constantine 1	Examinateur

**18-11-2019**

*A mes très chers parents, en témoignage d'affection et de reconnaissance pour le soutien, la compréhension et la patience dont ils ont toujours fait preuve tout au long de ma vie.*

*A mes sœurs et mon frère, pour leur soutien et leur affection, en témoignage de mon grand amour.*

*A mes oncles, tantes, cousins et cousines.*

*A toutes les personnes qui sont proches de mon cœur.*

## Remerciements

À l'issue de mes travaux réalisés au sein du Laboratoire de synthèse des molécules à intérêts biologiques (*SYMOBIO*) de la Faculté des Sciences Exactes de l'université des frères Mentouri-Constantine 1, je tiens tout particulièrement à remercier toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

Tout d'abord, je souhaite exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur **Raouf BOULCINA** mon directeur de thèse, sans lequel ce travail n'aurait pas été possible. Pour la qualité de l'encadrement que j'ai reçu, vous m'avez accompagné efficacement tout au long de la réalisation de ce travail, avec une bonne humeur constante ainsi que pour la confiance que vous m'avez accordée durant ces quatre années de thèse.

Je remercie également chaleureusement Monsieur le Professeur **Abdelmadjid DEBACHE**, pour m'avoir donné la possibilité de rejoindre son groupe de recherche, pour sa disponibilité et pour la confiance qu'il m'a témoignée. Un énorme merci à Madame la Professeure **Joëlle Vidal**, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe (CORINT), dans le cadre d'une formation Algéro-Française (Profas B+ 2018-2019). Je lui suis également reconnaissante pour sa disponibilité, ses qualités scientifiques et pour le soutien constant accordé durant une année de stage passer à Rennes (Université de Rennes 1).

Je tiens à remercier à nouveau le Professeur **Abdelmadjid DEBACHE**, de m'avoir honoré en acceptant la présidence du jury de cette thèse. Je tiens à exprimer également mes sincères remerciements à Messieurs **Dahmane TEBBANI**, professeur à l'université des Frères Mentouri-Constantine 1 et **Mebarek BAHNOUS**, Professeur à l'université des Frères Mentouri-Constantine 1 d'avoir accepté d'examiner ce travail. Je remercie également Mesdames **Joëlle Vidal**, Professeure à l'université de Rennes 1 et **Assia SID** Professeure à l'université Larbi Ben M'hidi-Oum El-Bouaghi d'avoir accepté de juger ce travail.

Ma profonde gratitude va à Monsieur **Bertrand CARBONI**, Directeur de recherche CNRS à l'Université de Rennes 1 de m'avoir accueillie avec un grand dévouement au sein de son laboratoire et pour les nombreux encouragements qu'il m'a prodigués durant mon séjour à Rennes dans le cadre d'un stage de formation de trois mois. Mention spéciale à Docteure **Fabienne BERREE**, Docteur **François CARREAUX** et Docteure **Aurélie MACE** pour leur aide et leurs précieux conseils.

Ma profonde gratitude va également à Monsieur le Docteur **Chawki Bensouici** du Centre National de Recherche en Biotechnologie de Constantine, pour les facilités accordées dans la réalisation des tests des activités anticholinestérase et antioxydante, et à Monsieur le Docteur **El Hassen Mokrani** du laboratoire de biochimie appliquée, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des frères Mentouri-Constantine 1 pour la réalisation des études de Docking moléculaire.

Mes remerciements vont également à Monsieur le Docteur **Muhammet Yildirim**, du département de Chimie, Faculté des Sciences et des Arts, Université Abant İzzet Baysal, Bolu, Turquie, pour son aide constant de réaliser les analyses par la spectrométrie de masse à haute résolution, ainsi que pour sa contribution précieuse lors de la rédaction et la correction pendant la révision de notre article. Merci à Madame la docteure **Arzu Birinci Yildirim** du département des grandes cultures, Faculté de l'agriculture et des sciences naturelles, Université Abant İzzet Baysal, Bolu, Turquie pour la réalisation des tests antimicrobiens.

Je souhaite remercier vivement tous les membres de notre laboratoire (SYMBOIO) à savoir : *Chaima Bouregghda, Rima Laroum, Sara Mahdjoub, Khawla Boudebbous Abdenour REDOUANE, Chamseddine DERABLI, Adil ZIADI CHIBANE, Abdelkrim SANDELI, Zineddine ZEBBICHE, Faiza Boukezzoula, Amina Debbache, Louisa Chouguiat, Imène Tebabel, Nora Chouha ainsi que les enseignants : Monsieur et Madame Boumoud, Naima Khiri, Saida Benzerka, Radia Tafer et Wassima Ghalem.*

Pour réussir une thèse de doctorat en chimie, vous devez faire appel à d'autres partenaires. Ainsi, je voudrais remercier tout le personnel impliqué dans les services suivants. Le service technique de la *RMN* à l'université des Frères Mentouri-Constantine 1 ainsi que le *CRMPO (Centre Régional des Mesures Physiques de l'Ouest)* et le département de *RMN* et de *cristallographie* de l'université de Rennes 1, pour leur aide et leur expertise.

Je suis également reconnaissante au ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et au département de chimie de l'Université des Frères Mentouri-Constantine 1 pour le financement qui m'a permis de travailler sur ce projet. Et enfin merci à tous ceux qui ont croisé mon chemin, et dont la liste serait ici beaucoup trop longue, mais qui ont contribué à faire passer ces années finalement tellement vite, et dans les meilleures conditions qui soient.



## Liste des abréviations & Symboles utilisés

### A

**AChE** : Acétylcholine estérase.

**ADN** : Acide Désoxyribose Nucléique.

**AHQ** : Hydroxyanthraquinone.

**AMP** : Adénosine mono-phosphate.

**APCI** : Ionisation chimique à pression atmosphérique (Atmospheric Pressure Chemical Ionization).

**Ar**: Aryle.

**ATP** : Adénosine triphosphate.

**AUT** : Autorisation temporaire d'utilisation.

### B

**B. subtilis** : Bacillus subtilis.

**BACE1**: Bêta-secrétase 1.

**BChE** : Butyrylcholine estérase.

### C

**Cat** : Catalyseur.

**CCM** : Chromatographie sur couche mince.

**ChT-L**: Chymotrypsine (chymotrypsin-like).

**CI<sub>50</sub> ou IC<sub>50</sub>** : Concentration inhibitrice médiane.

**Coll.** : Collaborateur.

**Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>** : Carbonate de césium.

**CsOH** : Hydroxyde de césium.

**Cu(OAc)<sub>2</sub>** : Acétate de cuivre (II).

**CUPRAC** : Capacité de réduction des antioxydants CUPriques (CUPric Reducing Antioxidant Capacity).

### D

**DABCO**: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane.

**DCM**: Dichlorométhane.

**DHFR** : Dihydrofolate réductase.

**DMAP** : *N,N*-Diméthylaminopyridine.

**DMF** : *N,N*-Diméthylformamide.

**DMSO** : Diméthylsulfoxyde.

### E

**E. coli** : Escherichia coli.

**EDTA** : Éthylènediaminetétraacétique.

**EGFR 1** : Récepteurs du facteur de croissance épidermique.

**Equiv. ou éq.** : Équivalent.

**ESI<sup>+</sup>** : Ionisation par électronébuliseur (Electrospray ionization).

**Et** : Ethyle.

### H

**h** : Heure.

**hAChE** : Acétylcholinestérase humaine.

**Het** : Hétéroatome.

**HRMS** : Spectrométrie de masse à haute résolution.

**Hz**: Hertz.

### I

***i-PrOH***: Isopropanol.

## L

**lit** : Littérature.

## M

**MA** : Maladie d'Alzheimer.

**MCM-41-NH<sub>2</sub>**: Composition de la matière Mobil n ° 41 (Mobil Composition of Matter No. 41).

**Me** : Méthyle.

**MHZ** : Mégahertz.

**Min**: Minute.

## N

**N°**: Numéro.

**NBT**: Nitro blue tetrazolium.

## O

**OMe**: Méthoxy.

**ORTEP**: Oak ridge thermal ellipsoid plot.

## P

**PA** : Activité post-acide (post-acid activity).

**Ph** : Phényle.

**pH** : Potentiel hydrogène.

**PM** : Pyriméthamine.

**ppm** : Partie par million.

## R

**Rdt** : Rendement.

**RMC** : Réactions à composants multiple.

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire.

**ROS** : Les espèces réactives de l'oxygène (reactive oxygen species).

**RX** : Diffraction des rayons X.

## S

**S. aureus** : Staphylococcus aureus.

**S. pyogènes** : Streptococcus pyogenes.

**SDS** : dodécylsulfate de sodium

**S<sub>N</sub>Ar** : Substitution nucléophile aromatique.

## T

**T. fus** : Température de fusion.

**T. a** : Température ambiante.

**TCA**: Acide trichloroacétique.

**THF** : Tétrahydrofurane.

**TL**: Trypsine (trypsin-like).

## V

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.

$\Delta$  : Chauffage.

$\delta$ : Déplacement chimique.

$^{\circ}\text{C}$  : Degré Celsius.

## Généralités expérimentales

### ❖ Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire:

Les spectres ont été enregistrés sur des appareils à transformée de Fourier :

- Brüker avance DPX 250 (**250.13 MHz** pour le proton, **62.53** pour le carbone 13) du département de Chimie de l'université des frères Montouri-Constantine 1.
- Brüker Advance 300 et 400 MHz (**300** ou **400 MHz** pour le proton et **75.47** ou **100 MHz** pour le carbone-13) au service de RMN à l'université Rennes 1, CNRS, ISCR (Institut des Sciences Chimiques de Rennes 1),

Les déplacements chimiques sont enregistrés en échelle  $\delta$  et exprimés en partie par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne.

Les spectres sont enregistrés dans le (DMSO- $d_6$ ) et le chloroforme deutéré  $CDCl_3$ . Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz).

La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : **(s)** : singulet, **(d)** : doublet, **(t)** : triplet, **(q)** : quadruplet, **(qt)** : quintuplet, **(m)** : multiplet, **(dd)** : doublet dédoublé, **(td)** : triplet dédoublé.

### ❖ Spectrométrie de masse à haute résolution :

Les spectres de masse ont été réalisés sur les appareils Agilent Technologies GC-MS en impact électronique 70 eV après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire, sur Brüker MICROTOF-Q ESI/QqTOF ou sur Varian-Ion Spectrometer ESIFTICR/MS QFT-9 4T.

### ❖ Diffraction des rayons X :

Les mesures des intensités diffractées ont été enregistrées sur un diffractomètre Brüker AXS du laboratoire de la cristallographie (Univ. Rennes, CNRS, ISCR (Institut des Sciences Chimiques de Rennes), UMR 6226, F-35000 Rennes, France). La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda K\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ).

### ❖ **Points de fusion :**

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler du département de chimie de l'université des Frères Mentouri-Constantine 1 et à l'université Rennes 1, CNRS, ISCR (Institut des Sciences Chimiques de Rennes 1), et n'ont pas été corrigés.

### ❖ **Chromatographies :**

Pour les chromatographies sur colonnes, du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh) a été utilisé. Quant aux chromatographies sur couches minces (CCM), des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F254, épaisseur : 0.2 mm) ont été utilisées puis révélées par une lampe UV réglée à 254 nm ou 365 nm.

### ❖ **Les solvants :**

Les solvants de réactions, de chromatographie et de recristallisation sont utilisés après distillation. A noter qu'aucune purification préalable n'a été effectuée sur les produits et autres réactifs commerciaux utilisés.

## Table des matières

Remerciements.....	II
Liste des abréviations & Symboles utilisés .....	IV
Généralités expérimentales .....	VI
Table des matières.....	VIII
<i>Introduction générale</i> .....	1

### Partie I :

#### *Synthèse et évaluation biologique des nouveaux dérivés quinazolino-quinoléines et fonctionnalisation des positions 4 et 2' des dérivés de 4-chloroquinazoline-2'-chloroquinoléines*

### Chapitre I :

#### *Préparation des hétérocycles quinazolines quinoléiques*

<b>1</b>	<b>Introduction :</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Méthodes des synthèses des 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones :</b> .....	<b>12</b>
2.1	Condensation de l'antranilamide avec des aldéhydes ou des cétones :.....	12
2.2	Cyclisation réductrice des <i>o</i> -nitrobenzamides (ou <i>o</i> -azidobenzamides) avec des aldéhydes et des cétones :.....	13
<b>3</b>	<b>Méthodes des synthèses des quinazoline-4(3H)-ones :</b> .....	<b>14</b>
3.1	À partir des 2-aminobenzonitriles et d'alcools benzyliques :.....	14
3.2	À partir d'antranilamide et d'arylaldéhydes :.....	15
3.3	À partir d'anhydride isatoïque, d'aldéhydes aromatiques et de l'urée :.....	16
<b>4</b>	<b>Méthodes des synthèses des quinazolines :</b> .....	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>Méthodes des synthèses des quinazolino-quinoléines :</b> .....	<b>18</b>
<b>6</b>	<b>Résultats et discussion :</b> .....	<b>21</b>
6.1	Synthèse des dérivés de type 2-chloro-3-formylquinoléine :.....	22
6.2	Synthèse des dérivés de type 2,3-dihydroquinazoline-4(1H)-ones :.....	22
6.3	Synthèse des dérivés de type quinazoline-4(3H)-ones :.....	24

6.4	Synthèse des dérivés de type 4-chloroquinazolin-quinoléines :.....	25
6.5	Synthèse des dérivés de type 4-phénoxy (phénylthio) quinazolin-quinoléines : ....	27
6.5.1	Étude spectrale :.....	31
6.5.2	Étude cristallographique du composé <b>6a</b> :.....	33
6.6	Synthèse des dérivés de type 4-phénoxyquinazolin-(2-phénoxy) quinoléiques : ...	34
6.6.1	Étude spectrale :.....	37
6.7	Synthèse des dérivés de type 4-phénoxyquinazolin-(2-anilino)quinoléines : .....	38
6.7.1	Étude spectrale :.....	41
6.8	Synthèse des dérivés de type 4-arylquinazolin-quinoléines et 4-aryl quinazolin(2-aryl)quinoléines :.....	42
6.8.1	Étude spectrale :.....	45
6.9	Synthèse des dérivés de type morpholinoquinazolin-quinoléines :.....	47
6.9.1	Étude spectrale :.....	51
<b>7</b>	<b>Partie expérimentale</b> .....	<b>54</b>
7.1	Procédure générale pour la préparation des quinazolinones <b>3a-c</b> :.....	54
7.2	Procédure générale pour la préparation des quinazoline-4(3H)-ones <b>4a-c</b> :.....	56
7.3	Procédure générale pour la préparation des 4-chloroquinazolines-quinoléiques <b>5a-c</b> : .....	58
7.4	Procédure générale pour la préparation des dérivés 4-phénoxy (phénylthio) quinazolines-quinoléiques <b>6a-i</b> :.....	60
7.5	Procédure générale pour la préparation des 4-phénoxyquinazolines-(2-phénoxy) quinoléiques <b>7a-d</b> :.....	67
7.6	Procédure générale pour la préparation des 4-phénoxyquinazolin-(2-anilino)quinoléines <b>8a-d</b> :.....	71
7.7	Procédure générale pour la préparation des 4-arylquinazolin-quinoléines et 4-arylquinazolin-(2-aryl)quinoléines <b>9a-c</b> et <b>10</b> :.....	75
7.8	Procédure générale pour la préparation de la 4-morpholinoquinazolin-quinoléine <b>11</b> : .....	79

7.9	Procédure générale pour la préparation des 4-morpholino(aryle) quinazoline-(2-morpholino)quinoléine <b>12a-b, 13-15</b> : .....	80
7.10	Étude cristallographique : .....	84

## Chapitre II :

### *Évaluation biologique des dérivés quinazolino-quinoléines*

<b>1</b>	<b>Intérêts biologiques des dérivés de la quinazoline:</b> .....	<b>88</b>
1.1	Activité antipaludique : .....	88
1.1.1	Le paludisme : .....	88
1.1.2	Quinazolines antiplasmodiales : .....	89
1.2	Activité inhibitrice de tyrosine kinases : .....	91
1.2.1	Le géfitinib (Iressa®) : .....	91
1.2.2	L'erlotinib (Tarceva®) : .....	92
1.2.3	Le lapatinib (Tyverb®) : .....	92
1.3	Activité hypnotique : .....	93
1.4	Activité inhibitrice des phosphodiesterases 3 et 4 : .....	94
1.5	Activité antagoniste des récepteurs $\alpha$ 1-adrénergiques : .....	94
1.6	Activité cytotoxique antifolique : .....	96
1.7	Les inhibiteurs de protéasome : .....	96
<b>2</b>	<b>Évaluation biologique de l'activité inhibitrice du protéasome</b> : .....	<b>99</b>
<b>3</b>	<b>Conclusion</b> : .....	<b>106</b>

## Partie II :

### *Synthèse, caractérisation et évaluation biologique de nouveaux dérivés de la pyrimidines.*

## Chapitre I :

### *Préparation des 3-amino-2-cyanopyrimidines substituées*

<b>1</b>	<b>Introduction</b> : .....	<b>109</b>
<b>2</b>	<b>Méthodes de synthèse des pyrimidines:</b> .....	<b>111</b>
2.1	Synthèse à base de la thiourée avec des bromoalcanes : .....	112
2.2	Synthèse à base d'halogénures de thiouronium : .....	114

2.3	Synthèse à base de la thiourée :.....	116
<b>3</b>	<b>Résultats et Discussion : .....</b>	<b>119</b>
3.1	Synthèse des dérivés de type bis(bromures de 2-alkylisothiouronium):.....	120
3.2	Synthèse des dérivés de type 2-arylidènemalononitriles :.....	121
3.3	Synthèse des dérivés de type bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines):.....	122
3.3.1	Étude spectrale:.....	129
3.4	Synthèse des dérivés de type 4-amino-5-cyano-pyrimidines :.....	131
3.4.1	Étude spectrale:.....	137
<b>4</b>	<b>Étude du mécanisme réactionnel :.....</b>	<b>138</b>
<b>5</b>	<b>Partie expérimentale .....</b>	<b>140</b>
5.1	Procédure générale pour la préparation des 2,2'-(alcane-1,3-diyl)bis(thiouroniums): .....	140
5.2	Procédure générale pour la préparation de bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) :.	141
5.3	Procédure générale pour la préparation des 2-alkylthiouronium : .....	154
5.4	Procédure générale pour la préparation de 4-amino-5-cyano-pyrimidines:.....	154

## Chapitre II :

### *Évaluation biologique des dérivés pyrimidiques*

<b>1</b>	<b>Intérêt biologique des dérivés de la pyrimidine :.....</b>	<b>171</b>
1.1	La pyrimidine, un agent antibactérien et antifongique: .....	171
1.2	La pyrimidine, un agent anti-inflammatoire : .....	172
1.3	Les pyrimidines antioxydantes:.....	173
1.4	Les pyrimidines inhibitrices de l'acétylcholinestérase :.....	174
1.5	Autres effets biologiques des pyrimidines: .....	174
<b>2</b>	<b>Évaluation biologique :.....</b>	<b>177</b>
2.1	Évaluation anti-Alzheimer des analogues de la pyrimidine : .....	177
2.1.1	Évaluation <i>in vitro</i> de l'inhibition de la cholinestérase :.....	178
2.1.2	Mode opératoire : .....	181

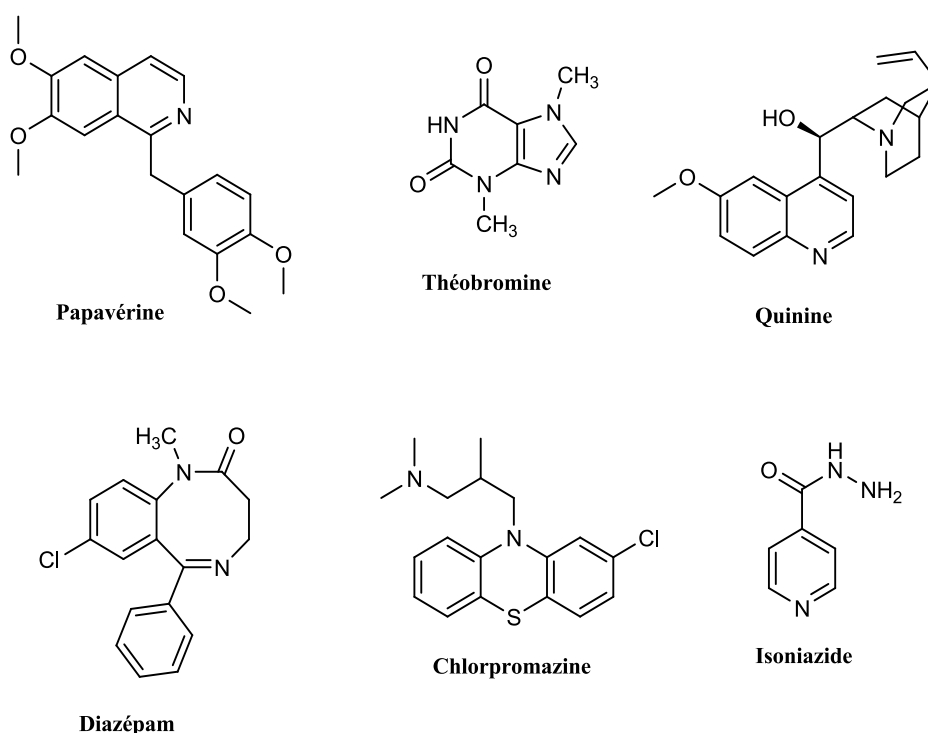


2.2	Études de Docking moléculaire :.....	181
2.2.1	Mode opératoire : .....	183
2.3	Évaluation in vitro de l'activité antioxydante :.....	184
2.3.1	Mode opératoire : .....	185
2.3.2	Analyses statistiques :.....	187
2.4	Évaluation de l'activité antibactérienne :.....	188
2.4.1	Mode opératoire : .....	189
<b>3</b>	<b>Conclusion :.....</b>	<b>190</b>
	<b><i>Conclusion générale</i> .....</b>	<b>191</b>
	<b><i>Bibliographié</i>.....</b>	<b>194</b>
	<b><i>Annexes</i>.....</b>	<b>206</b>
	<b>Résumé.....</b>	<b>239</b>
	<b>Abstract.....</b>	<b>240</b>
	<b>ملخص.....</b>	<b>241</b>

## *Introduction générale*

À la fin du deuxième millénaire, c'est environ 20 millions de composés chimiques que nous avons été capables d'identifier. Parmi ceux-ci, deux tiers étaient totalement ou partiellement aromatiques et pratiquement la moitié d'entre eux étaient des composés hétérocycliques.<sup>1</sup>

Les hétérocycles présentent la plus grande des divisions classiques de la chimie organique et ont une grande importance en biologie et en industrie. La papavérine, la théobromine, la quinine, sont quelques exemples de médicaments naturels contenant des hétérocycles.<sup>2,3</sup> On remarque également le diazépam, la chlorpromazine, l'isoniazide sont divers médicaments synthétiques contenant des hétérocycles (**Figure I**).



**Figure I** : Exemple de certains médicaments contenant des noyaux hétérocycliques.

Les produits pharmaceutiques classiques qui imitent les produits naturels ayant une activité biologique comportent généralement des hétérocycles. Par conséquent, les chercheurs sont activement engagés dans la recherche de produits pharmaceutiques, de pesticides, d'insecticides, de rodenticides et de désherbants améliorés en suivant des modèles naturels.

<sup>1</sup> Ponra, S.; Majumdar, K. C. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 37784.

<sup>2</sup> Chin, Y. W.; Balunas, M. J.; Chai, H. B.; Kinghorn, A. D. *AAPS J.* **2006**, *8*, 239.

<sup>3</sup> Koehn, F. E.; Carter, G. T. *Nat. Rev. Drug. Discovery* **2005**, *4*, 206.

Certains colorants, les luminophores, les pesticides et les herbicides sont également de nature hétérocyclique. Étant donné que tous les processus biologiques sont de nature chimique, ces composés hétérocycliques naturels et synthétiques participent à des réactions chimiques dans le corps humain.<sup>4,5</sup>

Les hétérocycles sont également utilisés chimiquement comme agents antibactériens, antifongiques, anti-VIH actifs et anti-leishmaniose, ainsi que comme agents génotoxiques, antituberculeux, anticancéreux. Des acides aminés essentiels (proline, histidine et tryptophane), l'hémoglobine<sup>6</sup> et des hormones (kinétine, hétéroauxine, cytokinines) contiennent également des fractions hétérocycliques.

C'est au sein de notre laboratoire que nous avons développé depuis quelques années un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de composés hétérocycliques<sup>7,8,9,10,11,12,13</sup> originaux polyfonctionnalisés.

Dans la continuité des travaux réalisés au sein de notre laboratoire, il m'a été confié un travail de synthèse et de pharmaco-modulation en série quinazolinoquinoléine et pyrimidine par l'utilisation des méthodologies simples et efficaces, qui s'intitule : « *Conception et synthèse en série hétérocyclique de nouveaux dérivés quinazolinoquinoléines et pyrimidines polyfonctionnalisés à intérêt biologique potentiel* ».

Sur un plan méthodologique, cette thèse est scindée en deux parties :

La première partie traite la synthèse des nouveaux dérivés quinazolinoquinoléines et fonctionnalisation des positions 4 et 2' de leurs dérivés 4-chloroquinazoline-2'-chloroquinoléines, ainsi que l'évaluation de leurs propriétés biologiques.

---

<sup>4</sup> Mital, A. *Sci. Pharm.*, **2009**, *77*, 497.

<sup>5</sup> Nagalakshmi, G. *Indian J. Pharm. Sci.*, **2008**, *70*, 49.

<sup>6</sup> Perutz, M. F.; Rossmann, M. G.; Cullis, A. F.; Muirhead, H.; Will, G.; North, A. C. *Brookhaven Symp. Biol.* **1960**, *13*, 165.

<sup>7</sup> (a) Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Synlett* **2008**, *4*, 509; (b) Nemouchi, S.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Debache, A. *Comptes Rendus Chim.* **2012**, *15*, 394.

<sup>8</sup> Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5248.

<sup>9</sup> Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 272.

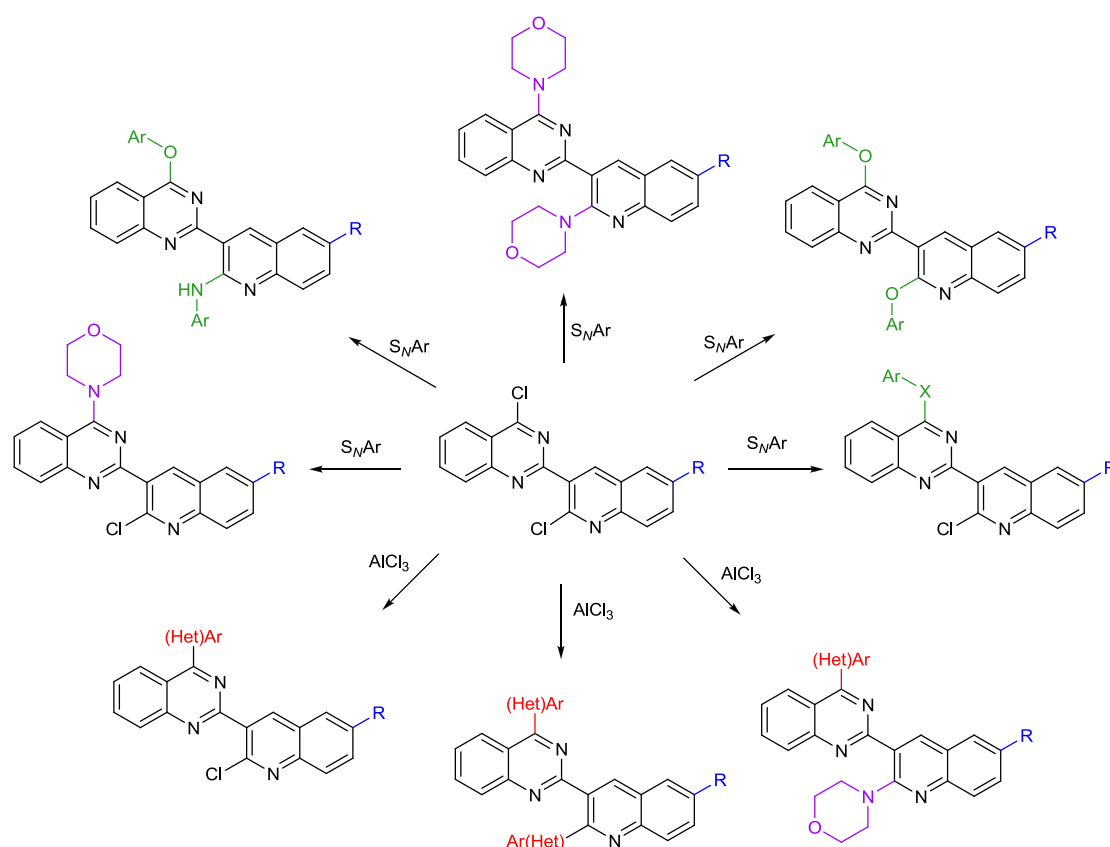
<sup>10</sup> Debache, A.; Boulcina, R.; Tafer, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Chinese J. Chem.* **2008**, *26*, 2112.

<sup>11</sup> Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Demonceau, A.; Debache, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5124.

<sup>12</sup> Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Debache, A. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, *6*, 79.

<sup>13</sup> Boualia, I.; Benelhadj, S.; Debache, A.; Boulcina, R. *Der Pharma Chem.* **2017**, *10*, 62.

Dans le premier chapitre de cette partie, nous avons préparé une nouvelle série de quinazolines quinoléiques à partir des dihydroquinazolinones, suivant une succession de réactions d'oxydation et de chloration, en s'inspirant des travaux précédents de notre équipe de recherche.<sup>14</sup> Ici, nous nous pencherons plus particulièrement sur l'influence de la présence du groupement quinoléine en position 2 du noyau quinazoline ainsi que la fonctionnalisation de la position 4 du noyau de quinazoline. La diversité chimique a été introduite par une ou plusieurs réactions d'une gamme de phénols, thiophénols, amines ou anilines avec les dérivés dichlorés des quinazolinoquinoléines faciles à préparer. **(Schéma II).**



**Schéma II**

Les quinazolinoquinoléines fonctionnalisées sont synthétisés selon deux voies chimiques principales :

- La réaction de substitution nucléophile étudiée dans le cadre de cette thèse, est un sujet central en synthèse chimique, permettant la construction de liaisons carbone-carbone et carbone-

<sup>14</sup> Derabli, C.; Boulcina, R.; Kirsch, G.; Debache, A. *Tetrahedron* **2017**, *15*, 351.

hétéroatome à partir de différents ensembles de nucléophiles et d'électrophiles.<sup>15</sup> Un des facteurs importants pour assurer une réaction nucléophile hautement efficace et sélective tout en évitant des réactions secondaires indésirables, comme l'élimination, est de choisir le groupe partant sur l'électrophile. La substitution nucléophile aromatique ( $S_NAr$ ) est l'une des classes de réactions les plus largement utilisées dans la recherche pharmaceutique et chimique, fournissant une plate-forme largement utile pour la modification des squelettes cycliques aromatiques.

Dans les réactions de substitution nucléophile aromatique ( $S_NAr$ )<sup>16</sup> un groupe partant (X) porté par un carbone aromatique hybridé  $sp^2$  est remplacé par un nucléophile (Nu). Plusieurs scénarios mécanistiques peuvent être conçus : voies en deux étapes à travers un complexe de Meisenheimer (**Schéma IA**) ou un benzyne (**Schéma IB**) comme intermédiaires de réaction et qui sont des mécanismes de réaction communément acceptés. Alors que le cas d'un processus concerté ( $cS_NAr$ ) a été considéré comme cas rare (**Schéma IC**).<sup>17</sup>

- L'introduction d'un fragment aryle ou hétéroaryle en C-2' du cycle quinoléine ou en C-4 de la quinazoline a souvent été effectuée via une réaction catalysée par le nickel de la quinoline avec de l'arylzinc,<sup>18</sup> couplage Suzuki avec des acides arylboroniques<sup>19</sup> ou par une réaction de la N-oxyde-quinoléine avec l'indole.<sup>20</sup>

---

<sup>15</sup> (a) Brückner, R. *Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*; Harmata, M., Ed.; Springer: Heidelberg, **2010**, Chap. 2. (b) Brückner, R. *Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*; Harmata, M., Ed.; Springer: Heidelberg, **2010**, Chap. 5.

<sup>16</sup> Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*; Wiley-VCH: Weinheim, **2013**.

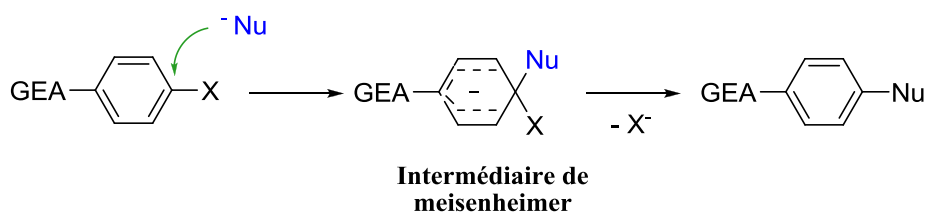
<sup>17</sup> (a) Błaziak, K.; Danikiewicz, W.; Mąkosza, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7276. (b) Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71. (c) Studer, A.; Curran, D. P. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 765. (d) Crespi, S.; Protti, S.; Fagnoni, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9612.

<sup>18</sup> Tobisu, M.; Hyodo, I.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *31*, 12070.

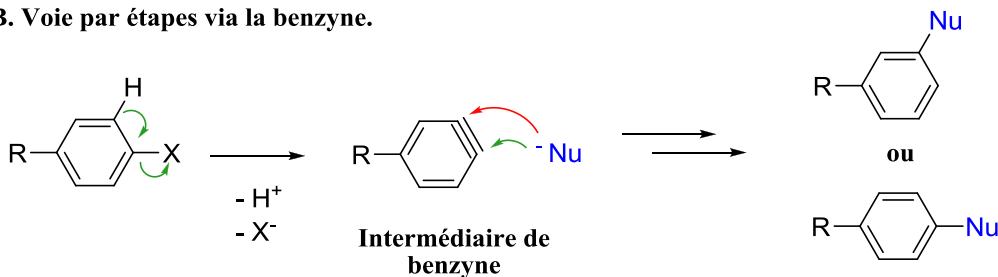
<sup>19</sup> Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4267.

<sup>20</sup> Hoemam, M. Z.; Kumaravel, G.; Xie, R. L.; Rossi, R. F.; Meyer, S.; Sidhu, A.; Cuny, G. D.; Hauske, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2675.

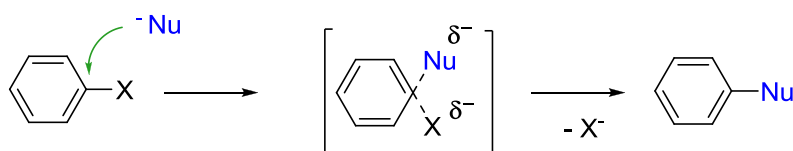
**A. Voie par étapes via le complexe de Meisenheimer.**



**B. Voie par étapes via la benzyne.**



**C. Voie concertée (cSNAr).**



**Schéma I**

Malgré le mérite des protocoles existants pour la synthèse de classes spécifiques de composés hétérocycliques, ces méthodes ne sont malheureusement pas libres des limitations de réalisations en termes de lenteur de réactions, d'utilisation de catalyseurs coûteux, de conditions opératoires strictes ou de synthèse en plusieurs étapes des produits de départ.

Au cours des dernières années, des réactions de formation des liaisons C-C entre des chlorures d'hétéro-aryles contenant un fragment C(Cl)=N et diverses arènes ou hétéroarènes riches en électrons en présence de AlCl<sub>3</sub> comme catalyseur efficace et peu coûteux ont été rapportées.<sup>21,22,23,24,25,26</sup> Les nucléophiles carbonés aryles ou hétéroaryles ont permis la création, contrôlée par AlCl<sub>3</sub>, d'une ou deux liaisons C-C. La méthodologie ne nécessite pas l'utilisation

<sup>21</sup> Pal, M.; Batchu, V. R.; Parasuraman, K.; Yeleswarapu, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6806.

<sup>22</sup> Pal, M.; Batchu, V. R.; Dager, I.; Swamy, N. K.; Padakanti, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2376.

<sup>23</sup> Kodimuthali, A.; Nishad, T. C.; Prasunamba, P. L.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 354.

<sup>24</sup> Kodimuthali, A.; Chary, B. C.; Prasunamba, P. L.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1618.

<sup>25</sup> Kumar, K. S.; Chamakuri, S.; Vishweshwar, P.; Iqbal, J.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3269.

<sup>26</sup> Kumar, K. S.; Kumar, S. K.; Sreenivas, B. Y.; Gorja, D. R.; Kapavarapu, R.; Rambabu, D.; Krishna, G. R.; Reddy, C. M.; Rao, M. V. B.; Parsa, K. V. L.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2199.

de catalyseurs coûteux ou de ligands complexes et peut être considérée comme une alternative utile à la réaction de Suzuki, même si elle était limitée aux partenaires riches en électrons.

Dans le but de continuer la synthèse de nouveaux composés biologiquement actifs, nous allons traiter, dans le deuxième chapitre, l'évaluation biologique de nouveaux dérivés hybrides quinazoline-quinoléine.

La deuxième partie de cette thèse, qui se compose également de deux chapitres, sera dédiée à la synthèse, la caractérisation et l'évaluation biologique de nouveaux dérivés des pyrimidines.

Les travaux réalisés dans le premier chapitre portent sur la synthèse de 4-amino-5-cyano-pyrimidines et bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) substituées par l'utilisation d'une réaction de condensation catalysée par le  $K_2CO_3$ . Cette réaction va nous donner les produits désirés à partir des produits de Knoevenagel et des intermédiaires de type bromures de 2-alkylisothiouronium selon le (Schéma III).

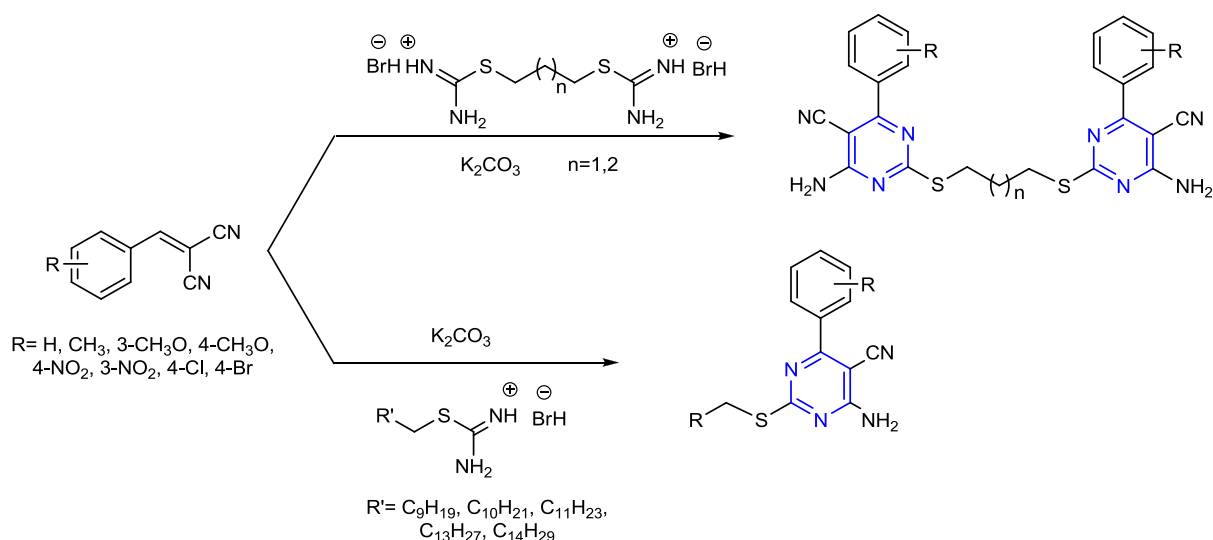


Schéma III

Au deuxième chapitre de cette partie, nous rapportons le développement de 4-amino-5-cyano-pyrimidines et bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) substituées en tant qu'agents à ciblage multiple qui présentent une inhibition de la cholinestérase ainsi que des propriétés antioxydantes et antibactériennes.



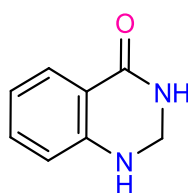
***Partie I :***  
***Synthèse et évaluation biologique des nouveaux***  
***dérivés quinazolino-quinoléines et***  
***fonctionnalisation des positions 4 et 2' des dérivés***  
***4-chloroquinazolin-2'-chloroquinoléines***



***Chapitre I :***  
***Préparation des hétérocycles quinazolines***  
***quinoléiques***

## 1 Introduction :

Les dihydroquinazolinones constituent une classe essentielle de composés hétérocycliques azotés, principalement en raison de leurs réactivités diverses, ce qui en fait des intermédiaires pratiques en synthèse organique.<sup>27</sup> Grâce à leurs potentiels biologiques prometteurs,<sup>28</sup> elles sont utilisées pour leurs propriétés pharmacologiques comprenant des activités antitumorales, antibactériennes, antidéfibrillatoires, antipyrétiques, antihypertoniques et diurétiques. Les dihydroquinazolinones sont préconisées également comme agonistes antihistaminiques, antibiotiques, antifongiques, analgésiques, antidépresseurs et vasodilatateurs.<sup>29</sup>



**Figure 1.1 :** Structure de la dihydroquinazolinone.

L'intérêt croissant de ces hétérocycles est illustré par quelques exemples de molécules contenant les motifs quinazoline-4(3*H*)-one et quinazoline très sollicitées. On les retrouve notamment dans des médicaments approuvés tels que l'Erlotinib, qui est utilisé lors du traitement de plusieurs types de tumeurs.<sup>30</sup> On retrouve également la prazosine, un R-adrénergique bloquant,<sup>31</sup> la métolazone, la quinethazone, le raltitrexed, la fenquizone, ainsi que des produits naturels bioactifs tels que la fébrifugine et isofébrifugine.<sup>32</sup>

---

<sup>27</sup> Brow, D. J.; Katrizky, A. R.; Rees, C. W. *Pergamon Press: Oxford*. **1984**, 3, 57.

<sup>28</sup> (a) Alagarsamy, V.; Raja, S. V.; Dhanabal, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 235. (b) Alagarsamy, V.; Pathak, U. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 3457.

<sup>29</sup> (a) Okumura, K.; Oine, T.; Yamada, Y.; Hayashi, G.; Nakama, M. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 348. (b) Bonola, G.; Da Re, P.; Magistretti, M. J.; Massarani, E.; Setnikar, I. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 1136. (c) Alaimo, R. J.; Russel, H. E. *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 335. (d) Neil, G. L.; Li, L. H.; Buskirk, H. H.; Moxley, T. E. *Cancer Chemother.* **1972**, 56, 163. (e) Levin, J. I.; Chan, P. S.; Bailey, T.; Katocs, A. S.; Venkatesan, A. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1141.

<sup>30</sup> Gundla, R.; Kazemi, R.; Sanam, R.; Muttineni, R.; Sarma, J. A. R. P.; Dayam, R.; Neamati, N. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3367.

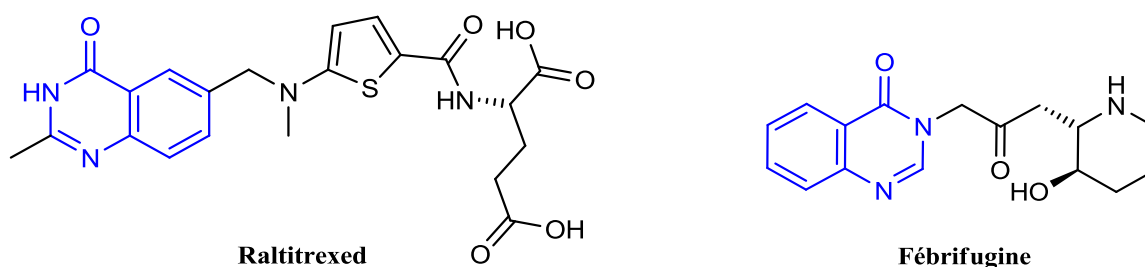
<sup>31</sup> Mendes da Silva, J. F.; Walters, M.; Al Damluji, S.; Ganellin, C. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7254.

<sup>32</sup> (a) Cohen, E.; Klarberg, B.; Vaughan, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2731. (b) Selvam, T. P.; Kumar, P. V. *Res. Pharm.* **2011**, 1, 1.

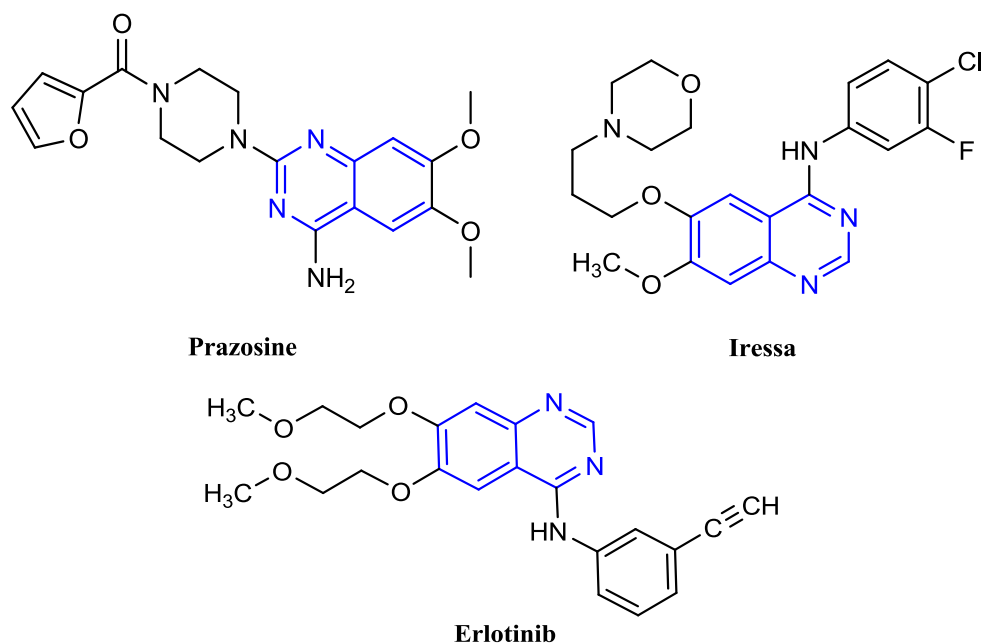


**Figure 1.2 :** Structures de la quinazolin-4(3H)-one et de la quinazoline.

Similairement, l'iressa, un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique, a récemment été approuvé par l'association américaine « *Food and Drug Administration* » pour le traitement du cancer des poumons.<sup>14</sup>



**Figure 1.3 :** Quelques molécules biologiques contenant le motif quinazolinone.



**Figure 1.4 :** Quelques molécules biologiques contenant le motif quinazoline.

## 2 Méthodes des synthèses des 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones :

De nombreux protocoles ont été développés pour la préparation de cette classe importante de composés. La littérature révèle l'utilisation de plusieurs stratégies de synthèse des 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones. Parmi les différentes voies de synthèse décrites, deux méthodes ont été sélectionnées.

### 2.1 Condensation de l'antranilamide avec des aldéhydes ou des cétones :

Un protocole efficace pour la synthèse des 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones en utilisant un catalyseur acide a été décrit par S. B. Bharate et Coll.<sup>33</sup>. En faisant réagir un aldéhyde ou une cétone aromatiques/aliphatiques avec de l'antranilamide en présence d'Amberlyst-15 comme catalyseur dans de l'acétonitrile à 80 °C pendant 45 min, ils obtiennent des rendements des dihydroquinazolines attendues entre 65 et 90 % (Schéma 1.1).

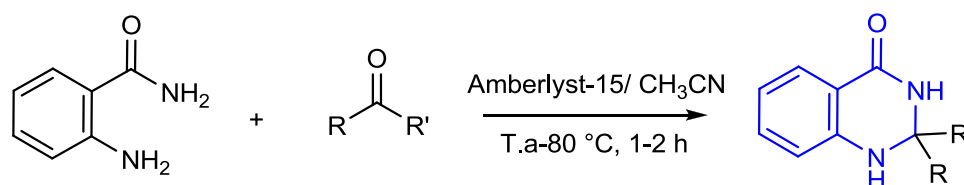


Schéma 1.1

K. Ramesh et Coll.<sup>34</sup> ont développé une méthode écologique pour synthétiser des 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones par condensation de l'antranilamide avec des aldéhydes aromatiques. Une catalyse par la  $\beta$ -CD ( $\beta$ -cyclodextrine) dans de l'eau à 55-60 °C en une seule étape et on peut engendrer d'excellents rendements (Schéma 1.2).

<sup>33</sup> Bharate, S. B.; Mupparapu, N.; Manda, S.; Bharate, J. B.; Mudududdla, R.; Yadav, R. R.; Vishwakarma R. A. *Arkivoc* **2012**, 8, 308.

<sup>34</sup> Ramesh, K.; Karnakar, K.; Satish, G.; Anil Kumar, B. S. P.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6936.

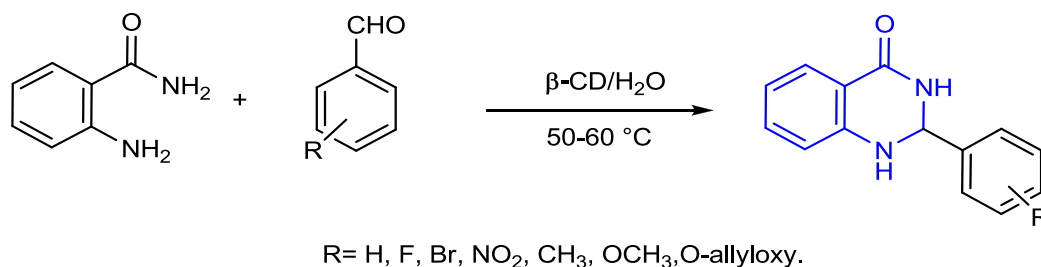


Schéma 1.2

## 2.2 Cyclisation réductrice des *o*-nitrobenzamides (ou *o*-azidobenzamides) avec des aldéhydes et des cétones :

L'utilisation d'iodure de samarium (II) (SmI<sub>2</sub>), obtenu à partir du mélange de Sm et I<sub>2</sub>, comme catalyseur par Weike Su et Coll.<sup>35</sup> simultanément avec le groupe de Guoping Cai et Coll.<sup>36</sup>, a permis l'accès à une gamme importante de 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones par cyclisation réductrice des *o*-nitrobenzamides ou *o*-azidobenzamide avec des aldéhydes et des cétones. La réaction est entamée à température ambiante pour une durée d'une à deux heures entre le catalyseur et les 2-azido ou 2-nitro-benzamides en présence du méthanol, puis, chauffée à reflux pendant trois heures après l'ajout de l'aldéhyde (ou la cétone) (Schémas 1.3 et 1.4).

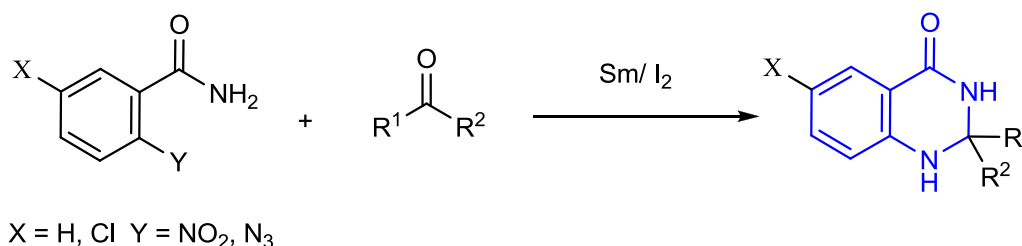


Schéma 1.3

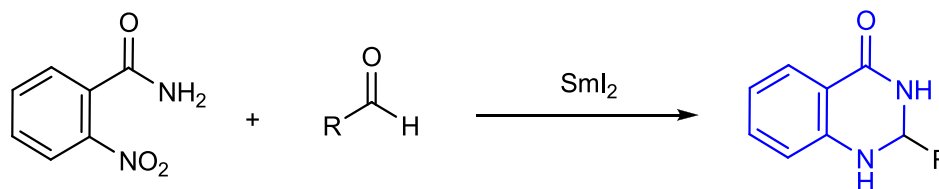


Schéma 1.4

<sup>35</sup> Weike, S.; Bibo, Y. *Aust. J. Chem.* **2002**, 55, 695.

<sup>36</sup> Cai, G.; Xu, X.; Li, Z.; Weber, W. P.; Lu P. *J. Heterocyclic. Chem.* **2002**, 39, 1271.

Daqing Shi et Coll.<sup>37</sup> ont synthétisé une série de 1,2-dihydroquinazoline-4(3*H*)-ones par cyclisation réductrice induites par le système TiCl<sub>4</sub>/Zn des *o*-nitrobenzamides avec des aldéhydes ou des cétones. L'avantage de cette méthode est la facilité d'accessibilité aux matières premières, ainsi que la procédure de manipulation pratique et les rendements modérés à élevés (**Schéma 1.5**).

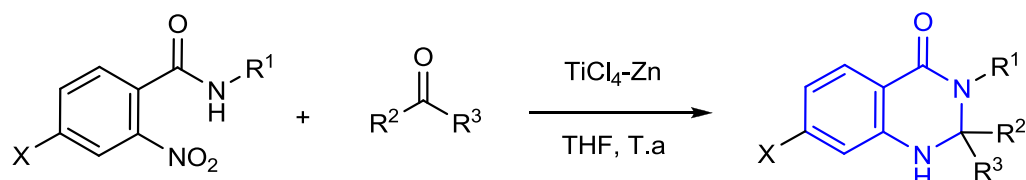


Schéma 1.5

### 3 Méthodes des synthèses des quinazoline-4(3*H*)-ones :

#### 3.1 À partir des 2-aminobenzonitriles et d'alcools benzyliques :

Récemment, en 2019, Yongke Hu et Coll.<sup>38</sup> et le groupe de Qi Wang<sup>39</sup> ont développé une méthode simple et efficace catalysée par Cu(OAc)<sub>2</sub>/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou par CsOH via une synthèse oxydative directe pour l'obtention des quinazolinones à partir de 2-aminobenzonitriles et d'alcools benzyliques. Cette stratégie de synthèse tolère une large gamme de substrats et permet l'accès à une variété de quinazolinones avec des rendements bons à excellents (**Schéma 1.5** et **1.6**).

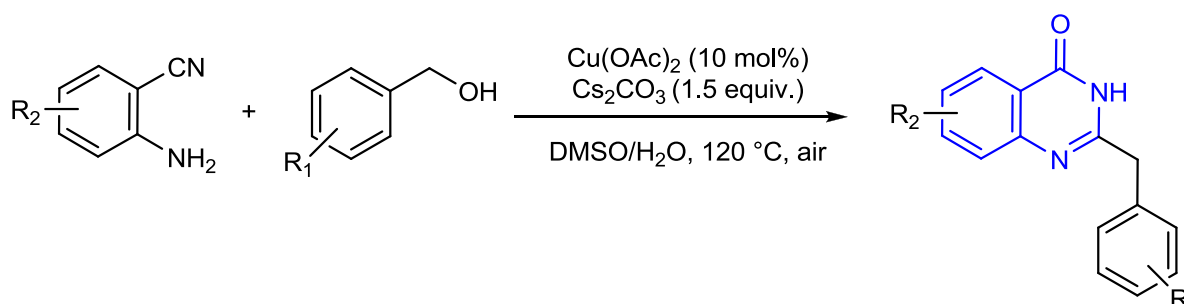


Schéma 1.5

<sup>37</sup> Shi, D.; Rong, L.; Wang, J.; Zhuang, Q.; Wang X.; Hu, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3199.

<sup>38</sup> Hu, Y.; Li, S.; Li, H.; Li, Y.; Li, J.; Duanmua, C.; Li, B. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2744-2748.

<sup>39</sup> Xu, Q.; Wang, Q.; Lv, M.; Liu, J.; Li, Y.; Cao, H.; Zhang, X. *Chem. Sus. Chem.* **2019**, *13*, 3034-3048.

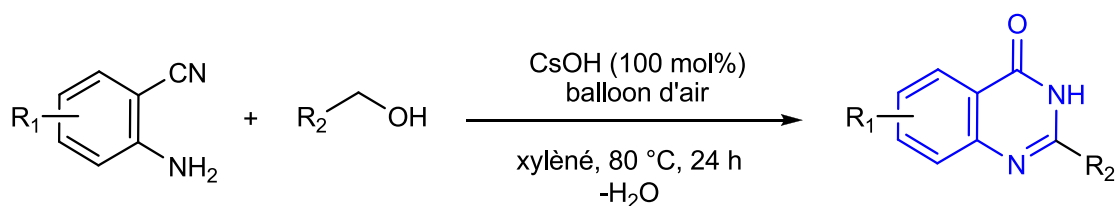


Schéma 1.6

En 2014, Haoquan Li et Coll.<sup>40</sup> ont synthétisé une série de quinazoline-4(3H)-ones à partir de 2-aminobenzonitriles et de bromobenzènes par une réaction de carbonylation, utilisant le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base peu coûteuse dans un mélange du DMSO-H<sub>2</sub>O (1/1) à 120 °C, avec l'aide d'un catalyseur au palladium sous pression de 10 bars de CO (Schéma 1.7).

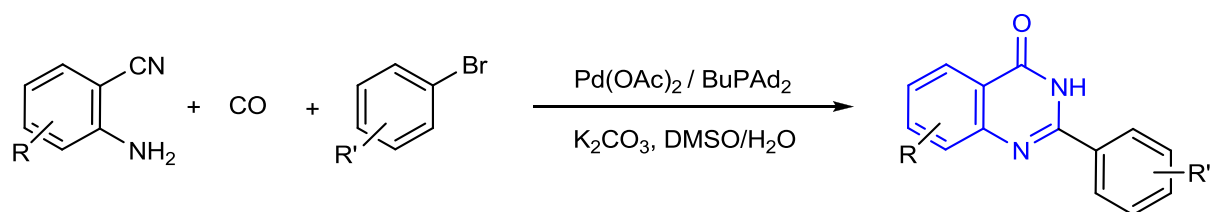


Schéma 1.7

### 3.2 À partir d'anthranilamide et d'arylaldehydes :

Selon Dattatraya V. Hase et Coll.,<sup>41</sup> les quinazoline-4(3H)-ones peuvent être préparées par une cyclisation oxydante d'anthranilamide (1 mmol) et des benzaldéhydes (1 mmol) en présence d'une quantité catalytique de Gd<sub>2</sub>MoO<sub>6</sub>.ZnO (5 mol %) dans du toluène à reflux. Les quinazoline-4(3H)-ones ont été obtenues avec d'excellents rendements (91 % dans le cas du 2-hydroxybenzaldehyde) (Schéma 1.8).

<sup>40</sup> Li, H.; He, L.; Neumann, H.; Beller, M.; Wu, X. F. *Green. Chem.* **2014**, *16*, 1336.

<sup>41</sup> Hase, D. V.; Jayaram, R. V.; Thirumalai, K.; Swaminathan, M. *Chemistry. Select.* **2019**, *4*, 3440.



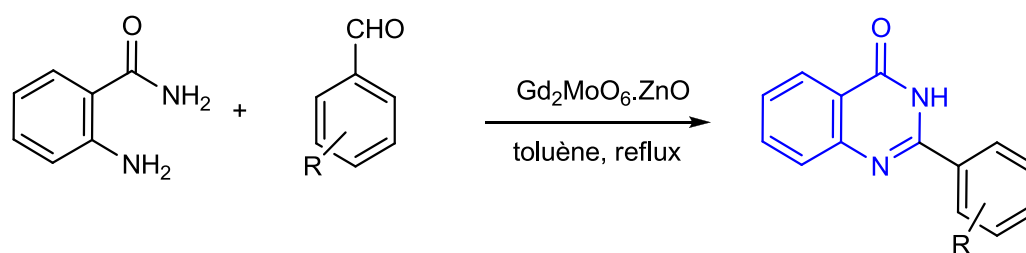


Schéma 1.8

### 3.3 À partir d'anhydride isatoïque, d'aldéhydes aromatiques et de l'urée :

Les quinazolin-4(3H)-ones ont été synthétisées par une réaction à trois composants et en « one-pot » entre des aldéhydes aromatiques, d'anhydride isatoïque et d'urée par G. M. Ziarani et Coll.<sup>42</sup>, dans des conditions sans solvant et en utilisant de la silice mésoporeuse fonctionnalisée par un acide sulfonique (SBA-Pr-SO<sub>3</sub>H) à 120 °C. Les 4-aryl-quinazolin-4(3H)-one sont obtenues avec des rendements élevés avec des temps de réaction généralement courts (15 min) (Schéma 1.9).

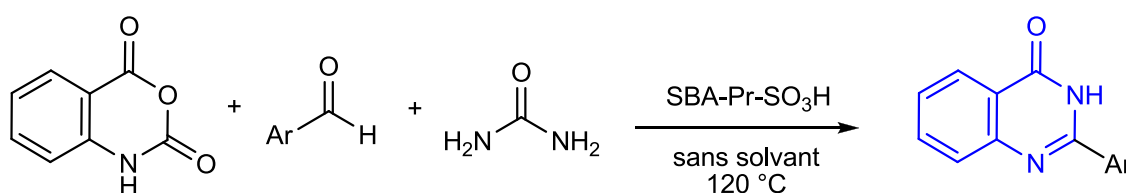


Schéma 1.9

## 4 Méthodes des synthèses des quinazolines :

Le groupe de L. Tang<sup>43</sup> a développé une nouvelle méthode pour la préparation des quinazolines catalysée par du Pd/C via une stratégie de transfert d'hydrogène, entre des *o*-nitroacétophéno nes et des amines benzyliques ou des acides aminés. Ces transformations se déroulent sans contraintes dans l'eau, donnant les quinazolines désirées avec des rendements modérés à bons (Schémas 1.10 et 1.11).

<sup>42</sup> Ziarania, G. M.; Afsara, S.Y.; Gholamzadeha, P.; Badieib, A. *Org. Chem. Res.* **2019**, 5, 1, 64.

<sup>43</sup> Tang, L.; Wang, P.; Fan, Y.; Yang, X.; Wan, C.; Zha, Z. *Chem. Cat. Chem.* **2016**, 8, 3565.

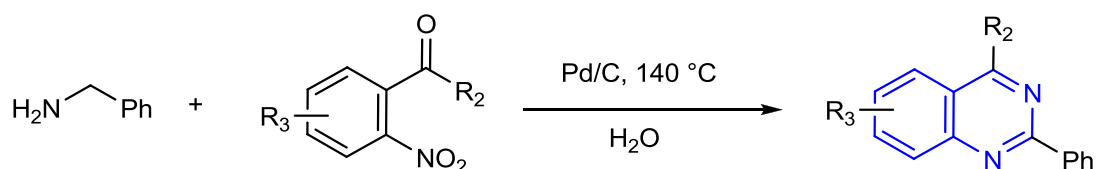


Schéma 1.10

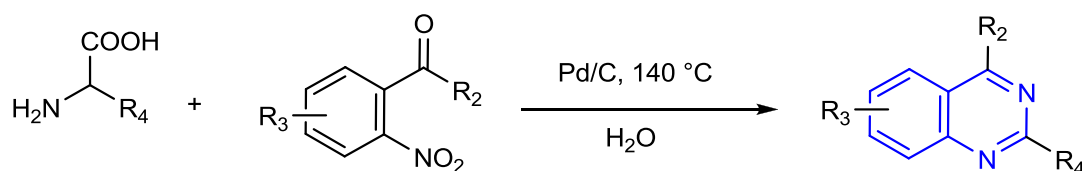


Schéma 1.11

T. Pandula et Coll.<sup>44</sup> ont décrit une synthèse catalytique efficace des dérivés de la quinazoline à partir des réactions de couplage déshydrogéné d'aminophényl-cétone avec des amines en présence comme catalyseur d'un complexe cationique de ruthénium coordonné au phénol. Ces réactions ont fourni des quinazolines différemment substituées avec des rendements quantitatifs (Schéma 1.12).

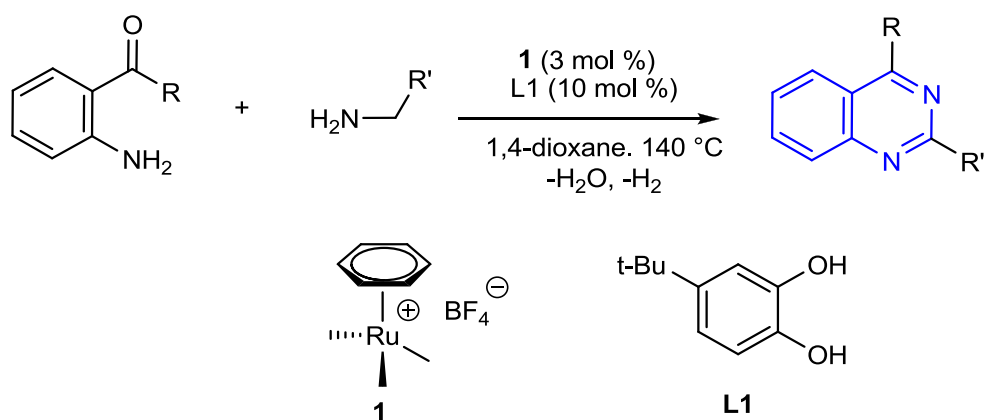


Schéma 1.12

Récemment, le groupe de K. Chakrabarti et Coll.<sup>45</sup> a synthétisé toute une série de quinazolines substituées par condensation de la 2-aminobenzylamine avec de l'alcool benzylique en présence d'un complexe d'iridium (2 % en moles) sous atmosphère d'argon et sans aucune base externe.

<sup>44</sup> Pandula, T.; Arachchige, K.; Yi, C. S. *Org. Lett.* **2019**, *9*, 2968-2972.

<sup>45</sup> Chakrabarti, K.; Maji, M.; Kundu, S. *Green. Chem.* **2019**, *21*, 1999-2004.

Ils obtiennent un rendement maximum de 94 % enregistré pour la 2-phénylquinazoline après 24 heures de réaction (**Schéma 1.13**).

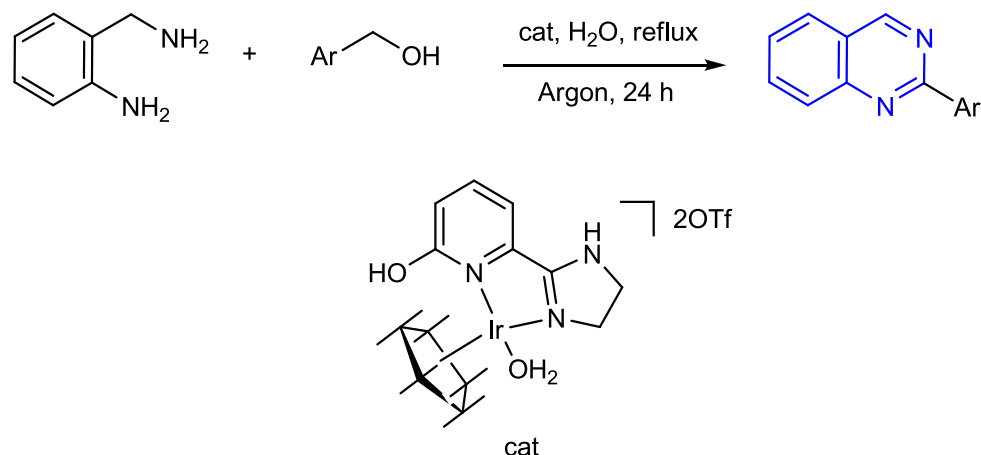


Schéma 1.13

D'autre part, K. Das et Coll.<sup>46</sup> ont préparé une série de dérivés quinazoliques par un couplage déshydrogéné des alcools 2-aminobenzyliques et des benzonitriles catalysés par un complexe de manganèse (**Schéma 1.14**).

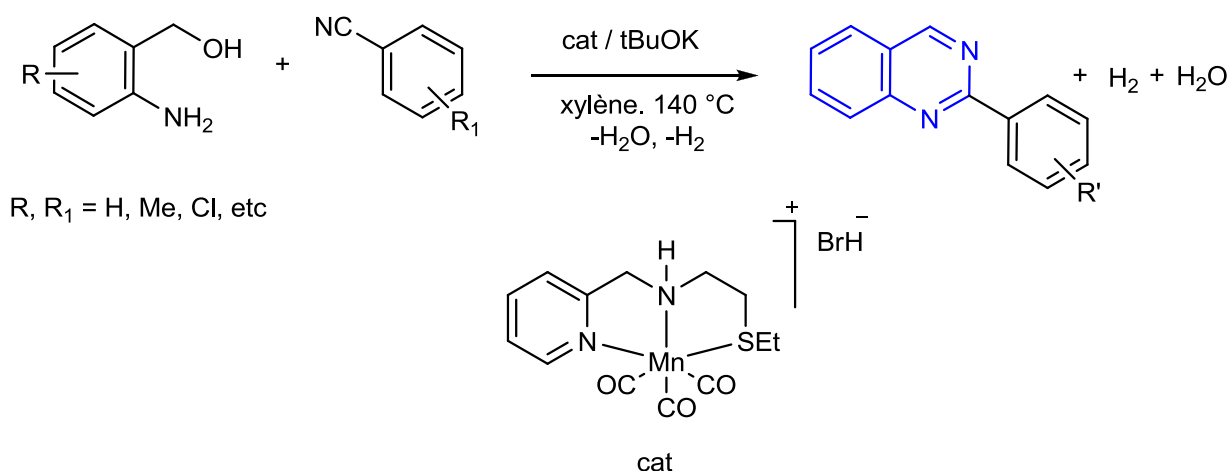


Schéma 1.14

## 5 Méthodes de synthèses des quinazolino-quinoléines :

Une synthèse des 1,2-dihydroquinazoline/quinazolines quinoléiques a été réalisée dans notre laboratoire par C. Derabli et Coll.<sup>47</sup>. Ils ont réussi, en développant une procédure générale,

<sup>46</sup> Das, K.; Mondal, A.; Pal, D.; Srimani, Di. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9, 3223.

<sup>47</sup> Derabli, C.; Boulcina, R.; Kirsch, G.; Carboni, B.; Debache, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 200.

efficace et en une seule étape, la synthèse des dérivés de la 1,2-dihydroquinazoline via une réaction catalysée par la DMAP avec la 2-aminobenzophénone, des aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques et de l'acétate d'ammonium (**Schéma 1.15**).

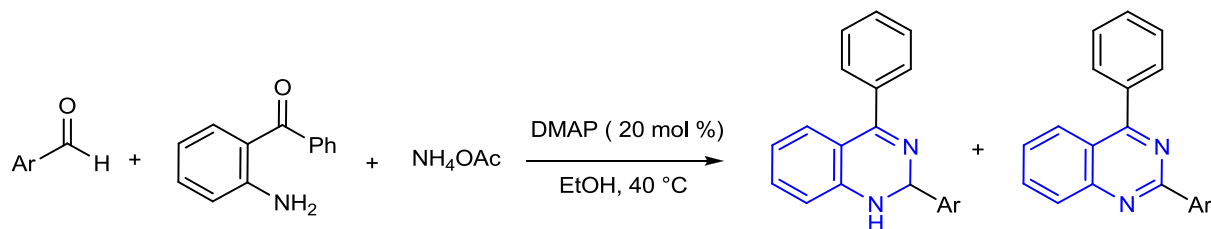


Schéma 1.15

Le même groupe<sup>14</sup> a décrit un protocole efficace et à haut rendement pour une synthèse d'une nouvelle classe de composés hybrides 4-anilinoquinazolino-quinoléines. Les composés cibles ont été préparés en premier lieu par réaction de 2-aminobenzamide avec les 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhydes (**Schéma 1.16**).

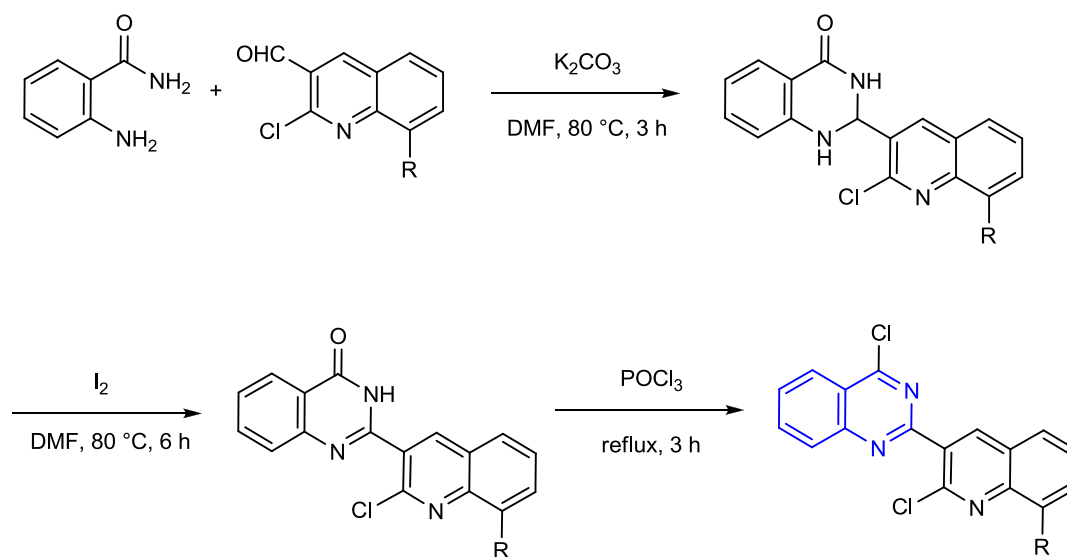
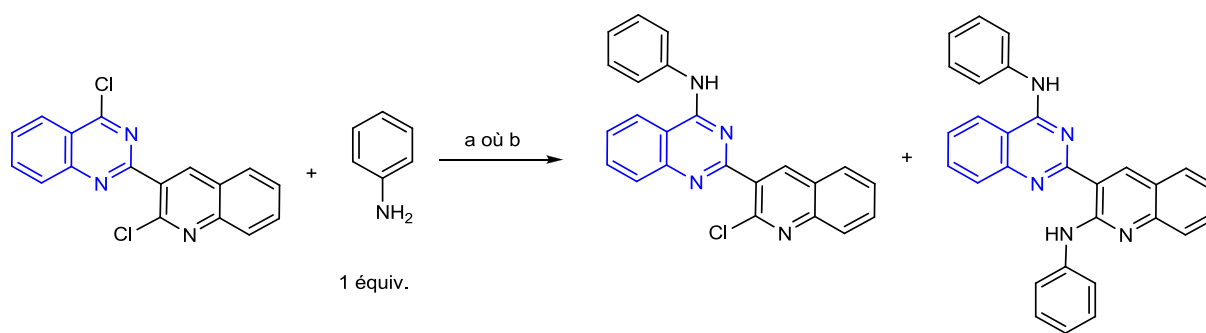


Schéma 1.16

Après oxydation et chloration, les 2-quinolyl-4-chloroquinazolines clés ont été converties en 2-(2-arylaminoquinolyl)-4-arylaminoquinazolines correspondantes et en N-hétéroaryl-2-(2-(hétéroarylamino)quinoléine-3-yl)quinazoline-4-amines (**Schéma 1.17**).

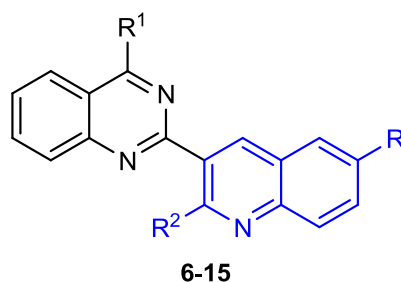


(a): *i*-PrOH, reflux, (b): DMF, 80-90 °C

Schéma 1.17

## 6 Résultats et discussion :

Dans la grande famille des dérivés de la quinoléine, les hybrides, qui combinent cette structure à un fragment quinazoline, un autre hétérocycle important possède des activités biologiques significatives.<sup>48</sup> Ils ont principalement été synthétisés par carbonylation de 2-aminobenzylamine et de 2-bromoquinoléine catalysée par le palladium,<sup>49</sup> par couplage de Suzuki de la chloroquinazolinone avec l'acide 2-quinolyboronique,<sup>50</sup> ou par une réaction à trois composants catalysés par la DMAP à partir des 2-formylquinoléines, 2-aminobenzène et l'acétate d'ammonium.<sup>35</sup> Dans la continuité de notre programme de recherche axée sur la conception et la synthèse de molécules potentiellement bioactives,<sup>51,52</sup> et, dans le cadre de nos études sur les inhibiteurs du protéasome 20S non peptidiques et non covalents,<sup>53,54,55</sup> ici, nous nous concentrons d'abord sur la préparation d'une série de nouvelles molécules hybrides de 3-(quinazol-2-yl)-quinoléines **6-15** via des réactions d'hétéroarylation induites par  $AlCl_3$ , ou par des réactions de types  $S_NAr$  avant d'étudier leurs efficacités sur l'inhibition de la protéasome 20S (**Figure 1.5**).



**Figure 1.5** : Structure générale des 3-(quinazol-2-yl)-quinoléines ciblées **6-15**.

<sup>48</sup> Alagarsamy, V.; Chitra, K.; Saravanan, G.; Solomon, V. R.; Sulthana, M. T.; Narendhar, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 628.

<sup>49</sup> Chen, J.; Natte, K.; Neumann, H.; Wu, X. F. *RSC. Adv.* **2014**, *4*, 56502.

<sup>50</sup> Sutherland, H. S.; Hwang, I. Y.; Marshall, E. S.; Lindsay, B. S.; Denny, W. A.; Gilchrist, C.; Joseph, W. R.; Greenhalgh, D.; Richardson, E.; Kestell, P.; Ding, A.; Baguley, B. C. *Invest. New Drugs* **2012**, *30*, 2035.

<sup>51</sup> Mahdjoub, S.; Boulcina, R.; Yildirim, M.; Lakehal, S.; Boulebd, H.; Debache, A. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 2366.

<sup>52</sup> Derabli, C.; Boualia, I.; Abdelwahab, A. B.; Boulcina, R.; Bensouici, C.; Kirsch, G.; Debache, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2481.

<sup>53</sup> Basse, N.; Montes, M.; Marechal, X.; Qin, L.; Bouvier-Durand, M.; Genin, E.; Vidal, J.; Villoutreix, B. O.; Reboud-Ravaux, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 509.

<sup>54</sup> Maréchal, X.; Genin, E.; Qin, L.; Sperandio, O.; Montes, M.; Basse, N.; Richey, N.; Miteva, M. A.; Reboud-Ravaux, M.; Vidal, J.; Villoutreix, B. O. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*, 2351.

<sup>55</sup> Villoutreix, B. O.; Khatib, A. M.; Cheng, Y.; Miteva, M. A.; Marechal, X.; Vidal, J.; Reboud-Ravaux, M. *Oncotarget* **2017**, *8*, 10437.

Alors que les 2-aryl-2,3-dihydroquinazoline-4(1H)-ones et les quinoléines sont bien connues en tant que classes individuelles d'hétérocycles, leurs formes combinées, c'est-à-dire les 2-quinoléinoquinazolinones, sont plutôt rares. Par conséquent, la génération d'une bibliothèque de composés basée sur cette structure présentait un intérêt particulier pour évaluer leurs activités biologiques. Ce qui implique le développement d'une méthodologie appropriée et efficace pour accéder à ces structures polycycliques.

### 6.1 Synthèse des dérivés de type 2-chloro-3-formylquinoléine :

C'est souvent grâce à la pluralité des méthodes et des différents modes de fermeture de l'hétérocycle, que la synthèse des quinoléines, par des amines aromatiques, s'effectue facilement. C'est Koeigs et Coll.<sup>56</sup> qui ont mis en œuvre la première synthèse de la quinoléine. Cette synthèse s'effectue en passant les vapeurs de l'éthylamine ou d'autres alkylamines sur l'acroléine.

À partir des acétanilides provenant de l'acétylation des dérivés de l'aniline, nous avons synthétisé trois dérivés 2-chloro-3-formylquinoléines. Pour ce faire, nous avons suivi le protocole décrit par O. Meth-Cohn et B. Narine<sup>57</sup> en faisant réagir les acétanilides, préparés en amont par l'action de l'anhydride acétique sur les amines correspondantes, avec le réactif de Vilsmeier (DMF / POCl<sub>3</sub>) (Schéma 1.18).

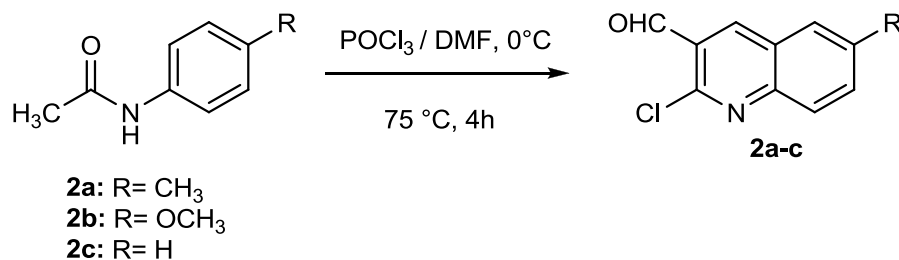


Schéma 1.18

### 6.2 Synthèse des dérivés de type 2,3-dihydroquinazoline-4(1H)-ones :

Nous avons d'abord synthétisé les précurseurs requis en utilisant les procédures précédemment employées avec succès dans notre laboratoire.<sup>14</sup> Les intermédiaires **3a-c** ont été préparés avec

<sup>56</sup> Barton D. David Ollis, W. éd. *Lst*, 1<sup>ère</sup> éd, **1979**, 4, 157.

<sup>57</sup> Meth-Cohn, O.; Narine, B. *Tetrahedron Lett*, **1978**, 23, 2045.

des rendements élevés, selon la méthode de K. Juvale et M. Wiese<sup>58</sup> en couplant le 2-aminobenzamide **1** avec les quinoléine-3-carboxaldéhydes **2a-c** appropriés en présence de  $K_2CO_3$  dans le DMF à 80 °C (**Schéma 1.19**).

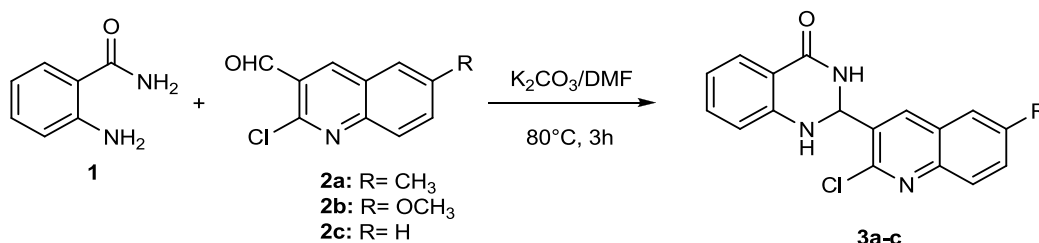


Schéma 1.19

Le tableau suivant rassemble les caractéristiques physiques des dérivés 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones obtenus ainsi que les rendements réalisés (calculés après recristallisation) :

Tableau 1.1 : Synthèse des dérivés des 2,3-Dihydroquinazoline-4(1H)-ones **3a-c**.

Entrée	Produit	Structure	Rdt* (%)	T. fus (°C)
1	3a		91	> 260
2	3b		90	> 260
3	3c		94	> 260

\*Rendement en produit pur.

<sup>58</sup> Juvale, K.; Wiese, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6766.



Les réactions conduisent à des résultats d'excellents rendements en produits purs (90-94%). Par ailleurs les structures des produits préparés ont été établies par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ).

L'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1\text{H}$ ) du composé **3a** (Figure 1.6), montre pour le noyau quinazolinone, trois signaux singulets caractéristiques, un singlet large à 8.55 ppm attribué au proton porté par l'azote 3 du groupement amide, un autre singlet assigné au proton porté par l'azote 1 résonnant à 6.24 ppm. Tandis que le signal singlet qui apparaît à 7.16 ppm est assigné au proton en position 2 du noyau quinazolinone.

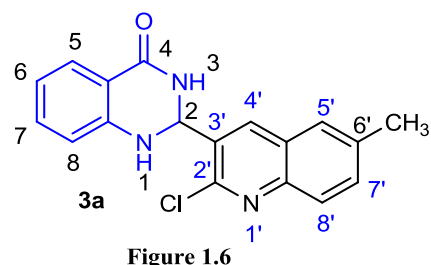


Figure 1.6

On notera en particulier la présence d'un signal singlet d'intégration 1H à 8.34 ppm attribuées au proton H-4' du noyau quinoléine et un singlet d'intégration 3H assigné aux protons du groupement méthyle en position 6' du même noyau à 2.50 ppm.

En spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  pour le même produit, on observe la présence de deux signaux caractéristiques : Un premier correspondant au carbone de la fonction amide à 164.0 ppm tandis que l'autre qui apparaît dans la zone du champ fort à 21.5 ppm est celui du groupement méthyle.

### 6.3 Synthèse des dérivés de type quinazoline-4(3H)-ones :

En utilisant comme agent oxydant l'iode, nous avons étudié la réaction d'oxydation des composés **3a-c**. En effet, la réaction d'oxydation en présence de  $\text{I}_2$  dans DMF à 80-90 °C, conduit exclusivement à une nouvelle série de composés de types quinazoline-4(3H)-ones **4a-c** avec des rendements de 76-86%

La réaction est illustrée dans le schéma suivant et les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

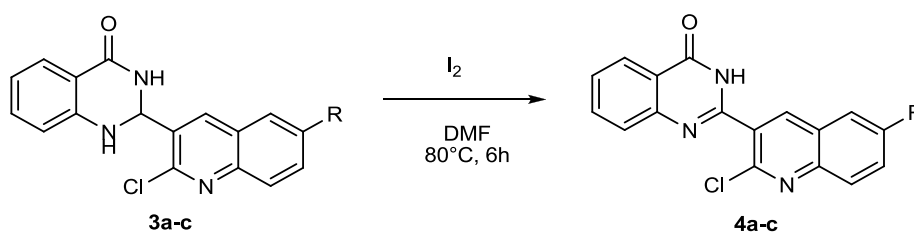
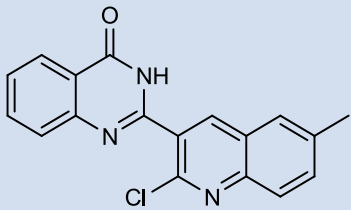
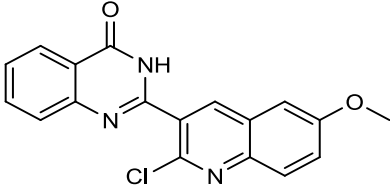
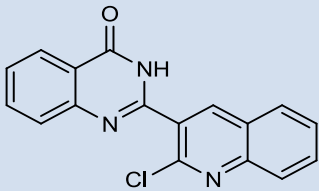


Schéma 1.20

Tableau 1.2 : Les dérivés quinazoline-4(3H)-ones **4a-c** préparés.

Entrée	Produit	Structure	Rdt* (%)	T. fus (°C)
1	4a		84	> 260
2	4b		86	> 260
3	4c		76	> 260

\*Rendement en produit pur.

Les structures de ces composés ont été établies par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ). On notera en particulier en RMN du proton pour le composé **4a** par exemple (**Figure 1.7**), la disparition du signal du proton H-2 et celui du proton porté par l'azote 1, et ce par rapport aux structures de départ. En revanche, on observe toujours un singulet large, mais plus déblindé à 12.80 ppm correspondant au proton de la fonction amide du noyau quinazolinone.

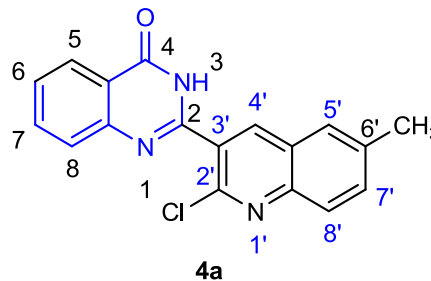


Figure 1.7

L'analyse de spectre RMN du carbone 13 pour le même produit, montre la présence d'un signal caractéristique au carbone de la fonction amide à 161.9 ppm, mais dans le cas présent, moins déblindé par rapport au produit de départ.

#### 6.4 Synthèse des dérivés de type 4-chloroquinazolin-quinoléines :

À la suite de nos recherches axées sur la synthèse de nouveaux composés biologiquement actifs, nous nous sommes penchés sur la synthèse des dérivés originaux hybrides possédant à la fois les noyaux quinoléines et quinazoline fonctionnalisés, et ce, dans le but d'étudier entre autres leur réactivité vis-à-vis de la réaction de substitution nucléophile aromatique.

En nous inspirant des études de la réaction de chloration de la position 4 du noyau quinazolin-4(3*H*)-one, décrites par K. Juvale et Coll.,<sup>59</sup> nous avons utilisé la même procédure pour synthétiser des quinazolines quinoléiques chlorés. En effet, nous avons réalisé cette réaction sur nos composés **4a-c** en faisant varier le substituant quinoléique en position 2.

La réaction est réalisée à reflux, en présence de POCl<sub>3</sub> comme agent de chloration pendant 18 heures. Une variété de 4-chloroquinazolines **5a-c** ont été obtenus avec de bons rendements. La réaction est illustrée dans le schéma **1.21** qui suit et les résultats sont réunis dans le tableau **1.3** :

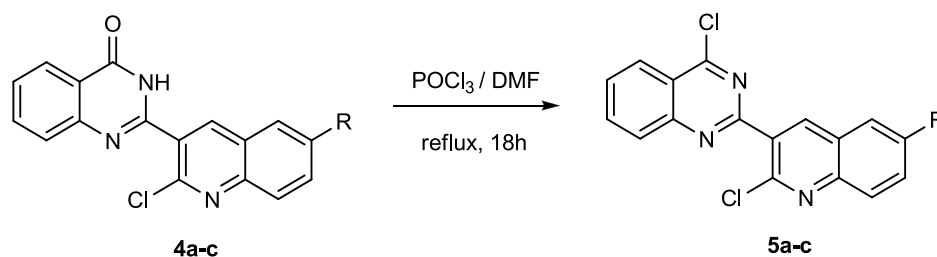


Schéma 1.21

Tableau 1.3 : Synthèse des 4-chloro-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)quinazolines **5a-c**.

Entrée	Produits	Structure	Rdt* (%)	T. fus (°C)
1	5a		78	206-208
2	5b		70	152-154
3	5c		76	170-172

\*Rendement en produit pur.

<sup>59</sup> Juvale, K.; Gallus, J.; Wiese, M. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7858.

La confirmation des structures des quinazolines quinoléiques chlorés **5a-c** a été fournie par leurs spectres HRMS, RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ .

Par comparaison au produit de départ (**4a**) le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **5a** (Figure 1.8) montre clairement la disparition du proton porté par l'atome d'azote de la fonction amide du noyau quinazolinone.

En spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$ , et pour le même composé **5a**, on observe en particulier l'absence du carbone caractéristique de la fonction amide.

### 6.5 Synthèse des dérivés de type 4-phénoxy (phénylthio) quinazolinoquinoléines :

Une méthode simple, efficace et rapide pour la synthèse régiosélective des monoaryl d'éthers contenant la moitié quinazoline a été développée par V. Deore et Coll.<sup>60</sup>. Cette approche ouvrira une nouvelle voie en chimie médicinale pour la découverte de médicaments à base de quinazoline. La réaction a été effectuée dans du DMF en présence de NaH pendant 4 à 6 heures à température ambiante avec des rendements assez bons. Les produits ont été purifiés par recristallisation (Schéma 1.22).

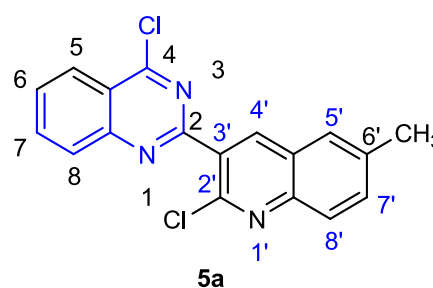


Figure 1.8

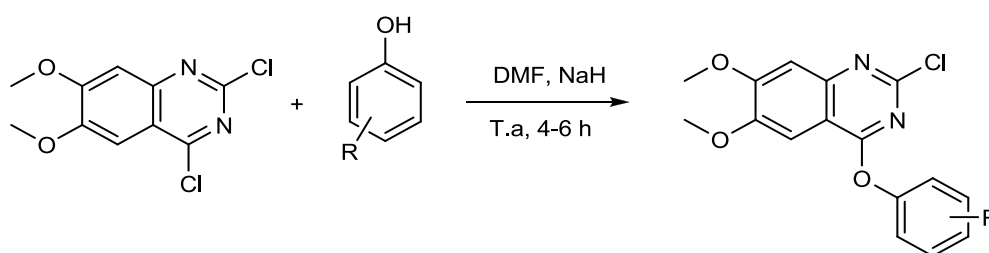


Schéma 1.22

A. B. Patel et Coll.<sup>61</sup> ont synthétisé de leur part la 2-chloro-4-(*m*-tolylloxy)quinazoline à partir de la 2,4-dichloroquinazoline avec du *p*-crésol et en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La réaction effectuée

<sup>60</sup> Deore, V.; Lohar, M. V.; Yewalkar, N.; Mundada, R.; Ranaware, S.; Kumar, S. *J. Heterocyclic. Chem.* **2007**, *44*, 495.

<sup>61</sup> Patel, A. B.; Chikhaliya, K. H.; Kumari, P. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 4439.

à 80 °C dans l'éthanol sous atmosphère d'azote a fourni régiosélectivement en position 4 l'intermédiaire éther (**Schéma 1.23**).

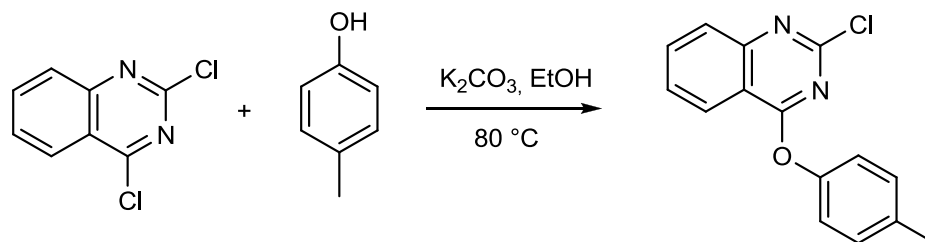


Schéma 1.23

Une série de quinazolines, à activité cardiovasculaire, comportant un groupe 4-((2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy) substitués en position 4 ont été synthétisées par M. C. Gomés-Cil et Coll.<sup>62</sup> L'introduction du substituant alcoxy en C-4 a été réalisée dans des conditions de catalyse par transfert de phase (**Schéma 1.24**).

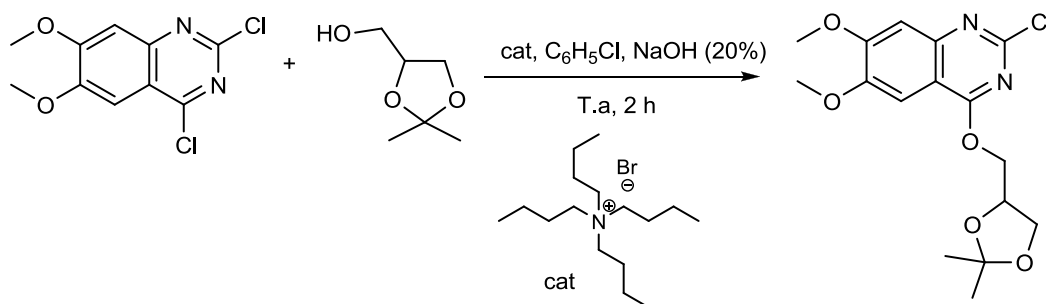


Schéma 1.24

Sur la base de notre étude précédente portant sur une nouvelle classe d'hybrides 4-anilinoquinoléino-quinazolines en utilisant des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques avec diverses amines aromatiques<sup>14</sup>, nous avons décidé de développer de nouveaux analogues structurels possédant un noyau quinazoline fonctionnalisé en position 4 par un fragment phénoxy et phénylthio grâce à l'utilisation des phénols ou des thiols comme nucléophiles (**Schéma 1.25**).

<sup>62</sup> Gomés-Cil, M. C.; Gomés-Parra, V.; Sanchez, F.; Torres, T. *J. Heterocyclic. Chem.* **1984**, *21*, 1189.

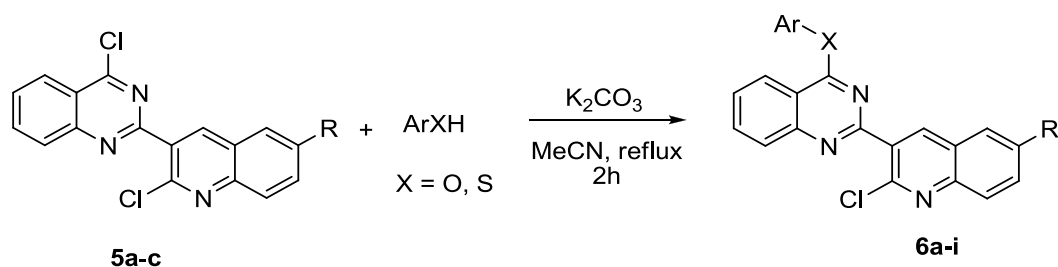
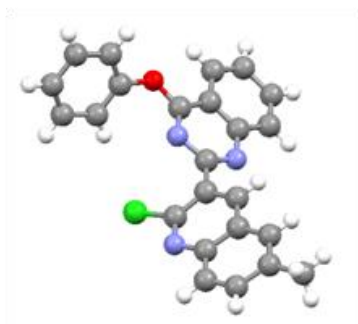


Schéma 1.25

En nous basant sur les résultats obtenus par B. Song et Coll.,<sup>63</sup> nous avons additionné dans une première réaction du phénol (1 équivalent) sur le composé **5a** (1 équivalent) dans l'acétonitrile et le mélange est porté à reflux en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Le produit de la substitution correspondant, **6b** a été isolé avec un rendement élevé de 92% (Tableau 1.4, entrée 2). La structure du composé **6a** a été confirmée par diffraction des rayons X (Figure 1.9)<sup>64</sup>. Ceci a confirmé la haute régiosélectivité de la réaction vis-à-vis de la substitution en position C-4 puisqu'une conversion complète s'est produite dans un délai court de 2 heures sans affecter le chlore en position C-2' du noyau quinoléine.

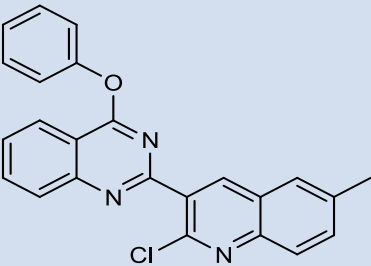
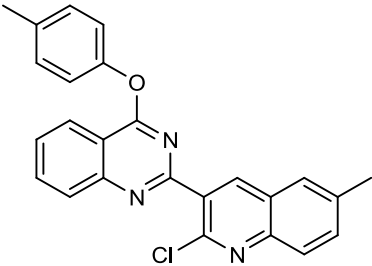
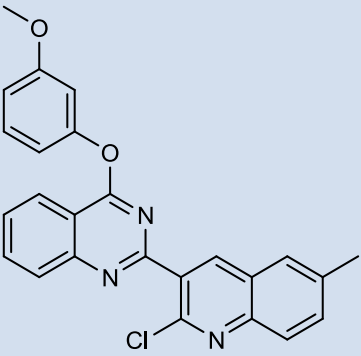
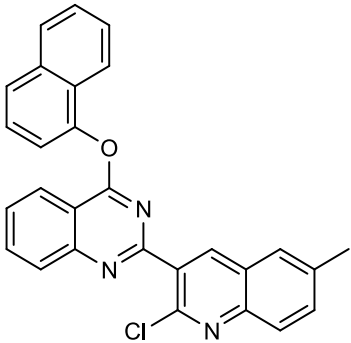
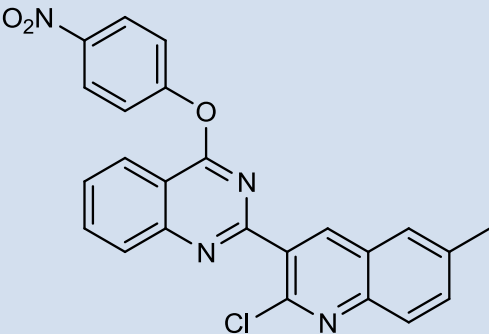
Figure 1.9 : Représentation ORTEP de composé **6a**.

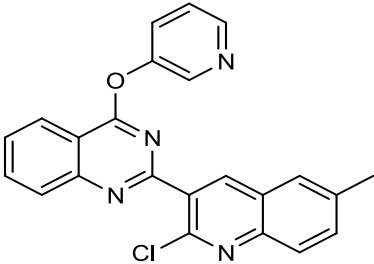
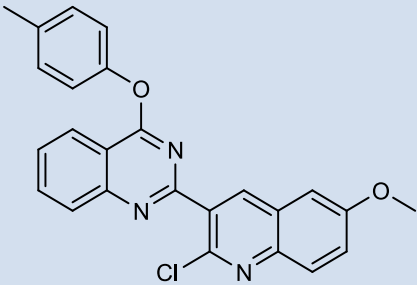
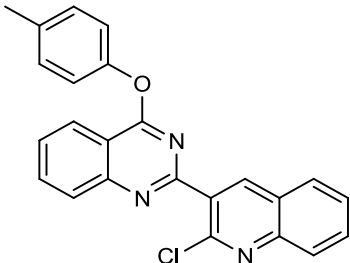
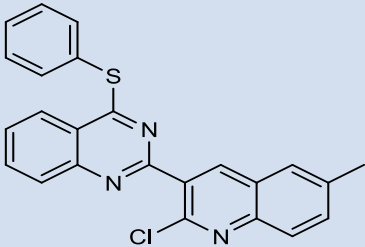
Ce résultat nous a incités à démontrer la généralité de cette méthode avec d'autres dérivés du phénol portant différents groupes. Selon ce protocole, nous avons produit exclusivement les quinazolines monosubstituées **6a-h** correspondantes avec des rendements élevés (Tableau 1.4). De même, le dérivé **6i** a été synthétisé à partir du thiophénol et de **5a** avec un rendement de 83% (Tableau 1.4, entrée 9).

<sup>63</sup> Song, B.; Baoan, S.; Pinaki S, B.; Song, Y.; Deyu, H.; Wei, X. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 109.

<sup>64</sup> CCDC 1871916 contient les données cristallographiques du composé **6a**. Ces données peuvent être obtenues gratuitement auprès du Cambridge Crystallographic Data Center, à l'adresse [www.ccdc.cam.ac.uk / data\\_request / cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

**Tableau 1.4 :** Synthèse des 2-(2-chloroquinoléine-3-yl)-4-aryloxyquinazolines **6a-i**.

Entrée	Produits	Structure	Rdt* (%)	T. fus (°C)
1	6a		84	159-160
2	6b		92	148-150
3	6c		88	166-168
4	6d		93	162-164
5	6e		71	236-238

6	6f		71	156-158
7	6g		89	162-164
8	6h		80	170-172
9	6i		83	163-165

\*Rendement en produit pur.

### 6.5.1 Étude spectrale :

Les structures de tous les produits ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques telles que la RMN  $^1\text{H}$ , la RMN  $^{13}\text{C}$ , la masse à haute résolution, ainsi que par diffraction des rayons X pour le produit **6a**.



### 6.5.1.1 Spectroscopie RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C :

Les spectres de la RMN <sup>1</sup>H confirment les structures des produits finaux. On constate que les protons des noyaux aromatiques sont observés dans l'intervalle de [8.71-6.86] ppm, dont la multiplicité varie d'un composé à un autre, et ce suivant la nature et la position des substituants portés par ces cycles aromatiques. On note également dans la zone du champ fort, l'apparition des signaux singlets correspondants aux protons des groupements méthyle dans les environs de 3.80 ppm et 2.40 ppm respectivement.

Pour le composé **6a** par exemple (Figure 1.10), on peut observer l'apparition d'un signal singlet à 8.49 ppm caractéristiques au proton H-4' du cycle quinoléine, alors que celui des protons du groupement méthyle directement lié au noyau quinoléine apparaissent à 2.45 ppm sous forme de singlet.

Les pics des protons aromatiques pour ce composé **6a** apparaissent dans la zone du champ moyennement faible à 8.50-7.30 ppm.

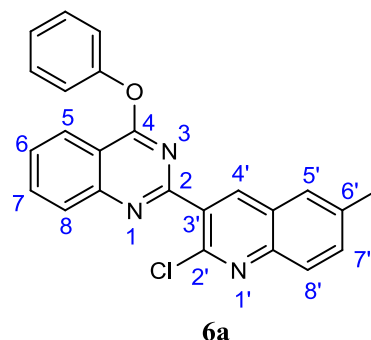


Figure 1.10

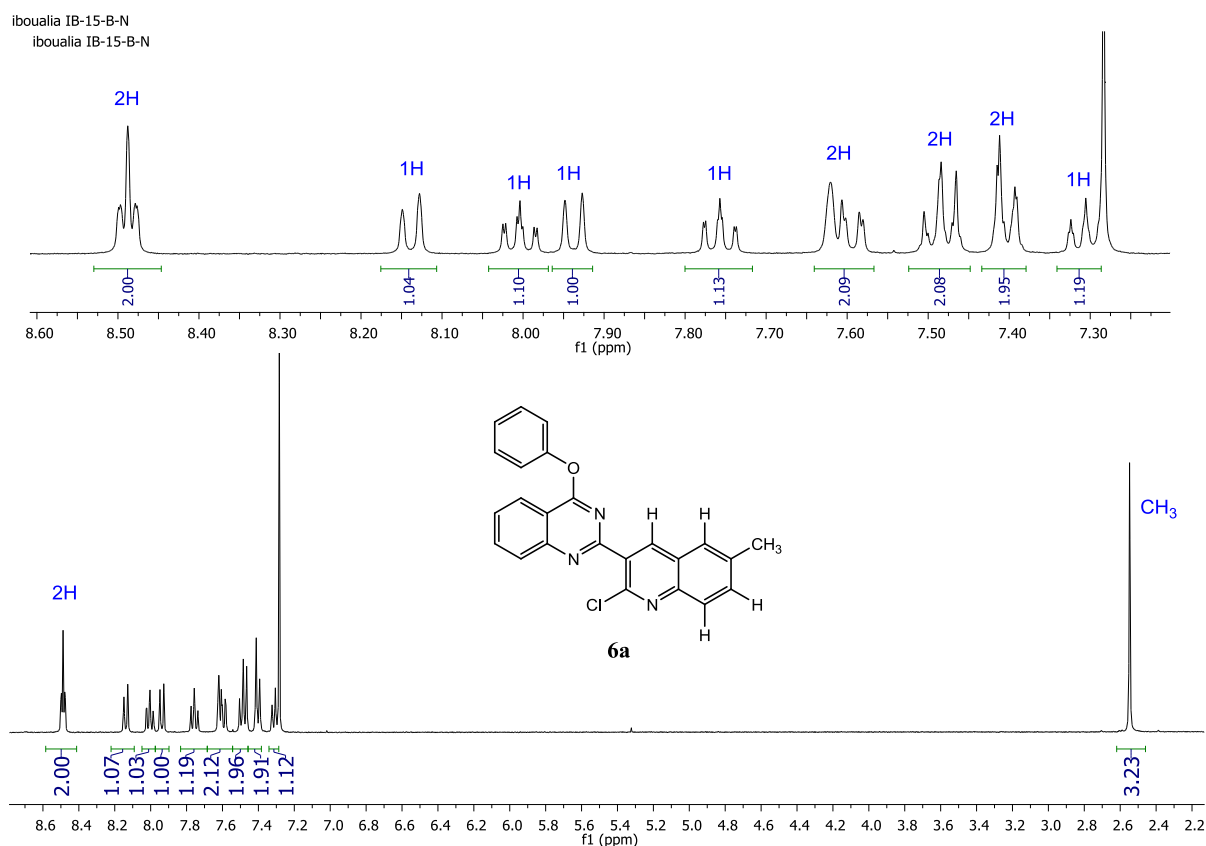


Figure 1.11. Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **6a**.

En spectroscopie RMN du carbone 13, et pour le même composé **6a**, on distingue en particulier, deux pics caractéristiques du noyau quinoléine à 147.8 ppm et 139.9 ppm qui correspondent aux deux carbones C-2' et C-4' respectivement. Un autre signal caractéristique est celui du groupement méthyle qui apparaît à 21.6 ppm. Les deux signaux caractéristiques du cycle quinazoline sont ceux des carbones C-2 et C-4 qui sortent respectivement vers 159.7 et 166.4 ppm.

### 6.5.2 Étude cristallographique du composé **6a** :

Pour confirmer sa structure, nous avons soumis le composé **6a** à une analyse par diffraction des Rayons X. Cette étude a été réalisée au laboratoire de cristallographie à l'institut des Sciences Chimiques de Rennes. La représentation ORTEP de la structure cristalline et la prise de vue du cristal sont illustrées dans les figures ci-dessous.

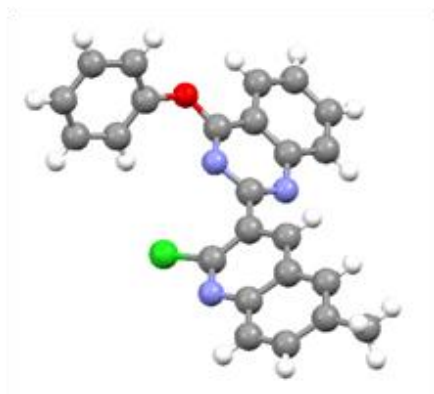
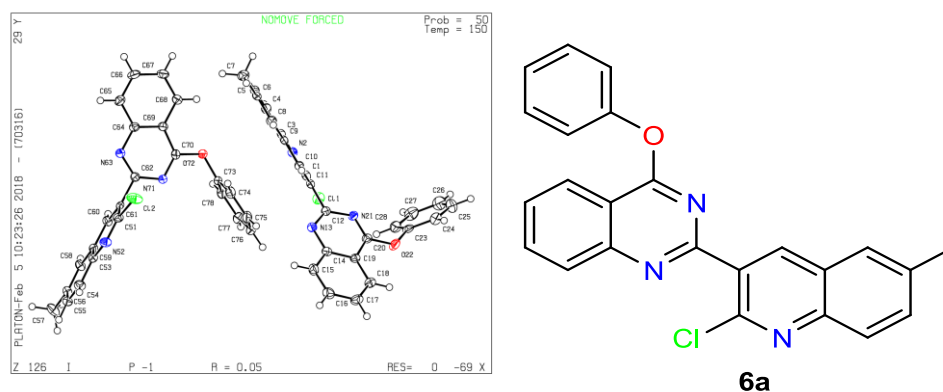


Figure 1.12 : Représentation ORTEP de composé **6a**.

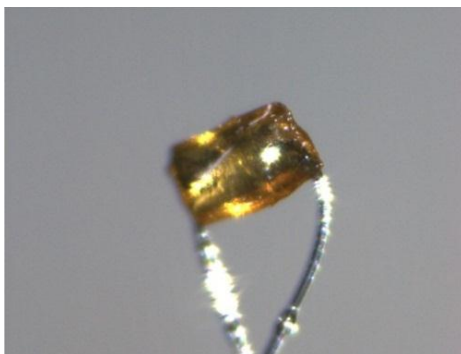


Figure 1.13 : Prise de vue du cristal.

### 6.6 Synthèse des dérivés de type 4-phénoxyquinazolin-(2-phénoxy) quinoléïques :

Par la suite, nous nous sommes intéressés également à la fonctionnalisation de la position 2' du noyau quinoléïne pour l'obtention des dérivés de type éthers. Ces hétérocycles ont été produits à partir des dérivés phénoliques commerciaux via une substitution nucléophile aromatique sur les dérivés 4-chloroquinazolin-quinoléïques **5a-c** ou **6a-i** en présence de carbonate de potassium comme catalyseur (Schéma 1.26).

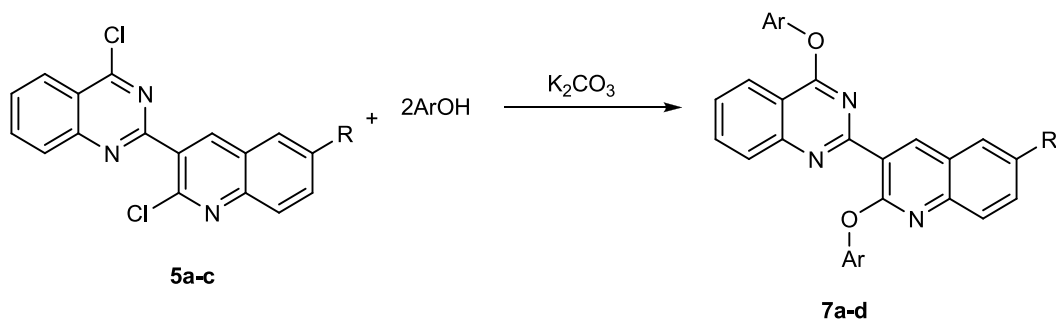


Schéma 1.26

Afin d'optimiser les conditions réactionnelles, différents essais de substitution nucléophile ont été menés (Tableau 1.5) en modulant le solvant (acétonitrile, N,N-diméthylformamide), la nature des réactifs de départ, les quantités du catalyseur, le temps de réaction et les conditions opératoires. Ces manipulations ont été réalisées à l'aide d'un montage sous atmosphère d'argon.

Notre première tentative a été effectuée sur le composé **5a** avec deux équivalents du phénol dans les mêmes conditions que celles effectuées lors de la préparation du composé **6a** ( $K_2CO_3$ ,  $CH_3CN$ , reflux). Cependant la formation du dérivé quinazolino-quinoléïne disubstitué **7a** ne s'est pas produite, même après 16 h dans du  $CH_3CN$  à reflux.

Ensuite, nous avons étudié la réaction avec le DMF sec, car selon la littérature, il s'agit du solvant le plus couramment employé pour ce genre de réactions. Au bout de 5h à reflux, on observe la formation du produit **7a**, mais avec un rendement très médiocre. Malgré ce résultat, nous avons quand même encore laissé la réaction tourner pendant 16h. On obtient alors le produit **7a** avec un rendement modeste 23%.

**Tableau 1.5 :** Synthèse de la 4-phénoxyquinazolin-(2-phénoxy)quinoléine **7a** sous différentes conditions réactionnelles.

Paramètres étudiés	Essais	Conditions retenues
<b>Solvant</b>	CH <sub>3</sub> CN, DMF sec	DMF sec
<b>Temps de réaction</b>	2h, 5h, 16h, 24h (par CCM)	16h
<b>Dérivé 4-chloroquinazoline</b>	<b>5a, 6a</b>	<b>5a</b>
<b>Température</b>	Reflux	reflux
<b>Dérivé phénoliques</b>	phénol, phénol anhydre, phénolate de potassium	phénol
<b>Catalyseur</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , sans catalyseur	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
<b>Nombre d'équiv. de catalyseur</b>	1 éq, 2 éq, 3 éq	3 éq

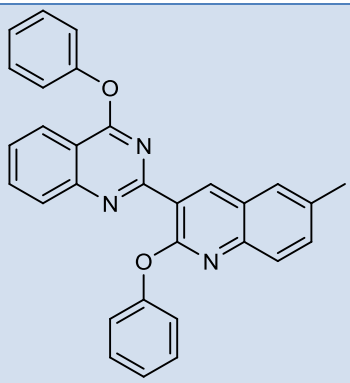
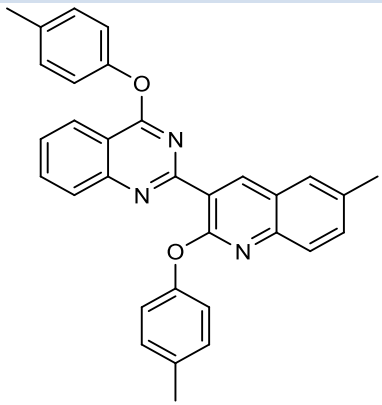
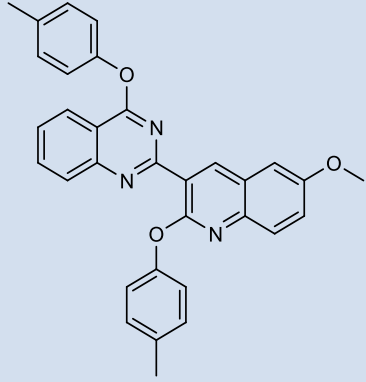
Pour améliorer le rendement, la répétition de la réaction sous reflux de DMF sec avec le phénol anhydre a donné un rendement similaire après 16 h. D'autre part, nous avons essayé avec du phénolate de potassium dans les mêmes conditions (DMF sec, reflux, 16h), mais cette fois ci sans catalyseur. Aucun produit n'a été formé.

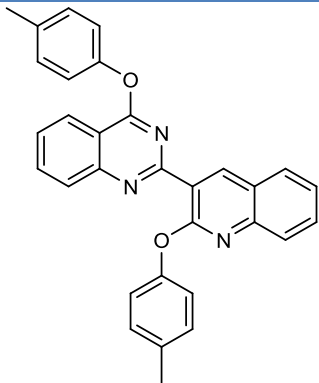
Lorsque la réaction a été réalisée avec les dérivés de phénoxyquinazoline **6a** dans des conditions similaires, on a observé des rendements identiques.

Concernant la quantité catalytique minimale requise pour cette réaction, nous avons constaté que 1 équiv. et 2 équiv. du catalyseur donnent des rendements faibles. Par contre, l'augmentation de la concentration du catalyseur à 3 équiv. a conduit à cette amélioration du rendement.

Le meilleur résultat a été observé lorsqu'on a utilisé la 4-chloroquinazoline (**5a**) et 2 éq du phénol, le  $K_2CO_3$  comme catalyseur dans du DMF à reflux pendant 16 h. Cette procédure nous a permis de synthétiser une série de produits 4-phénoxyquinazolin-(2-phénoxy) quinoléiques avec des rendements modérés (23 à 53%) (**Tableau 1.6**).

**Tableau 1.6** : Synthèse des 2-(6-alkyl-2-phénoxyquinoléin-3-yl)-4-phénoxyquinazolines **7a-d**.

Entrée	Produits	Structure	Rdt* (%)	T. fus (°C)
1	7a		23	246-248
2	7b		52	146-148
3	7c		45	118-120

4	7d		53	144-146
---	----	---	----	---------

\*Rendement en produit pur.

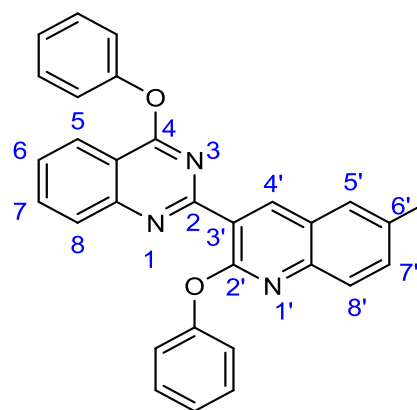
### 6.6.1 Étude spectrale :

L'identification des structures des dérivés phénoxyquinazolines préparés a été établie facilement par les méthodes spectroscopiques usuelles. En effet, les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire (RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ) sont en accord avec les structures proposées.

#### 6.6.1.1 Spectroscopies RMN $^1\text{H}$ et RMN $^{13}\text{C}$ :

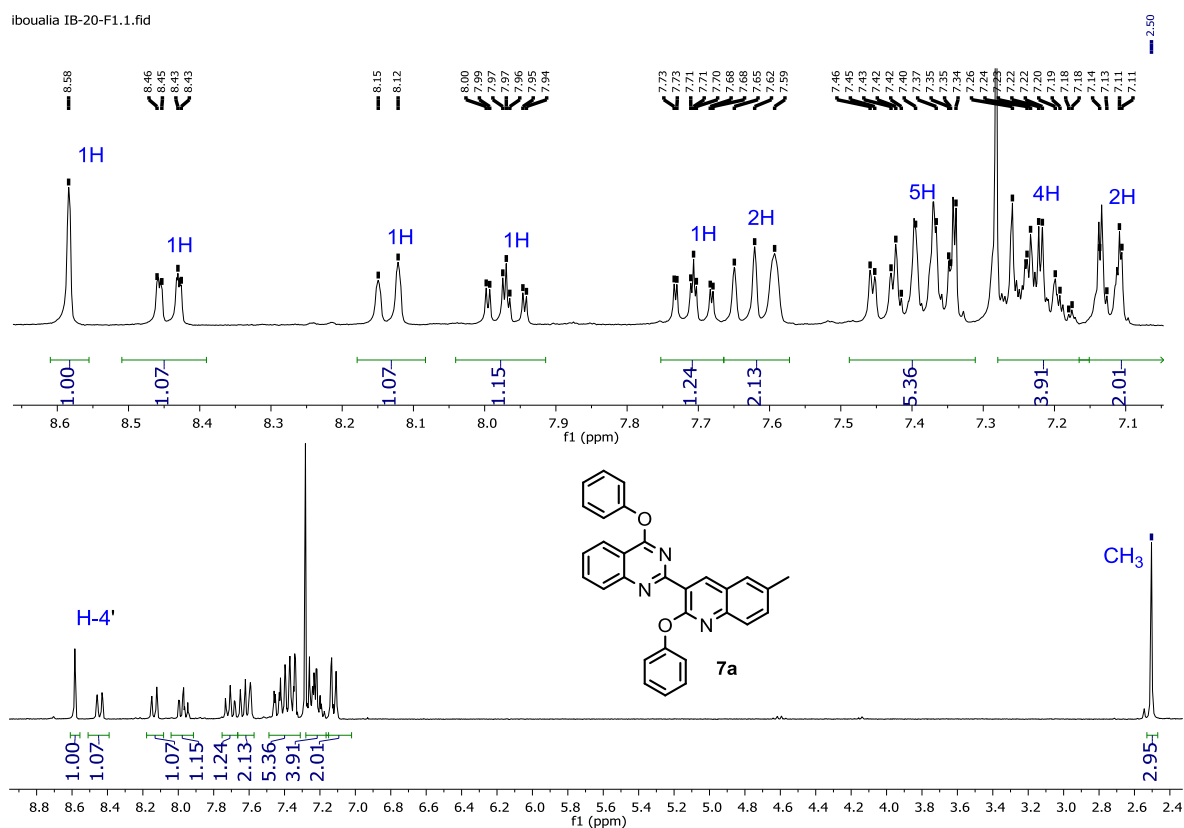
L'analyse du spectre du composé **7a** (Figure 1.14) en RMN  $^1\text{H}$  révèle particulièrement l'apparition d'un singulet à 8.58 ppm d'intégration 1H attribué au proton porté par le carbone C-4' du noyau quinoléine. La présence également d'un signal singulet d'intégration 3H à 2.50 ppm correspond au groupement méthyle sur le cycle quinoléique.

En plus, le composé **7a** présente dans la zone aromatique la même empreinte que celle du produit de départ (**6a**) avec l'apparition de 5 nouveaux pics en plus entre 8.58 et 7.02 ppm.



7a

Figure 1.14



**Figure 1.15.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **7a**.

L'analyse du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **7a** en montre entre autres, l'existence d'un signal à champ magnétique faible à 144.9 ppm qui correspond au carbone C-4' du cycle quinoléine. On note également que les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone entre 166.2 et 115.1 ppm. Un autre pic caractéristique au groupement méthyle sort à 21.4 ppm.

### 6.7 Synthèse des dérivés de type 4-phénoxyquinazolin-(2-anilino)quinoléines :

Pour élargir la gamme de ces composés hybrides, conçus essentiellement pour les études biologiques, la préparation d'une série variée et riche de ces hétérocycles a été réalisée par une réaction de substitution nucléophile aromatique à partir de l'aniline commerciale. Pour les composés ayant les motifs phénoxy, nous avons réalisé cette étape de substitution en présence d'HCl comme catalyseur dans l'*i*-PrOH à reflux (**Schéma 1.27**).

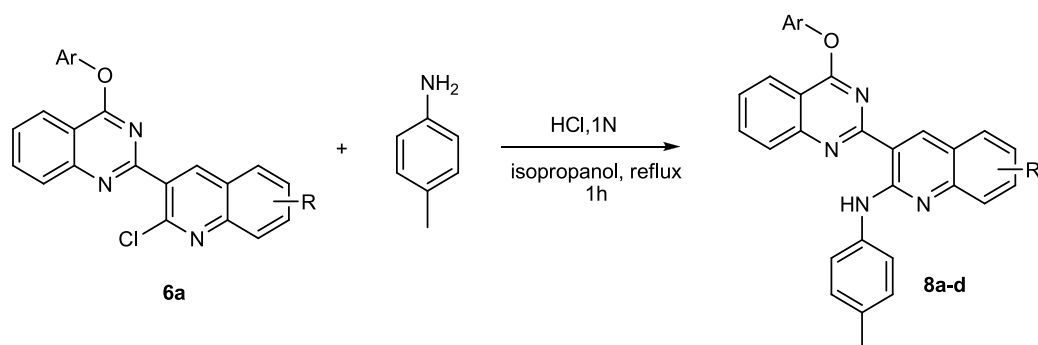


Schéma 1.27

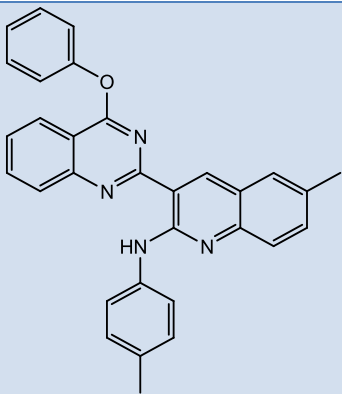
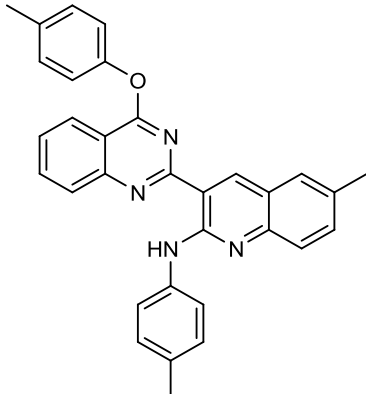
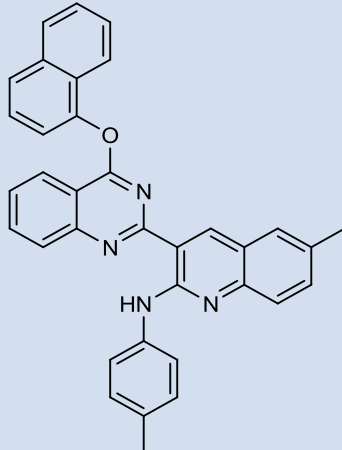
Nous avons procédé selon la méthode décrite par C. Derabli et Coll.<sup>14</sup> pour la substitution nucléophile aromatique du chlore par des groupements amines. La procédure expérimentale consiste à employer le substrat et le réactif en quantité équimolaire en présence de l'acide chlorhydrique 1N dans le DMF à température ambiante. Cependant, par l'emploi de cette méthode, le produit de départ a été récupéré intact même après plusieurs heures de réaction.

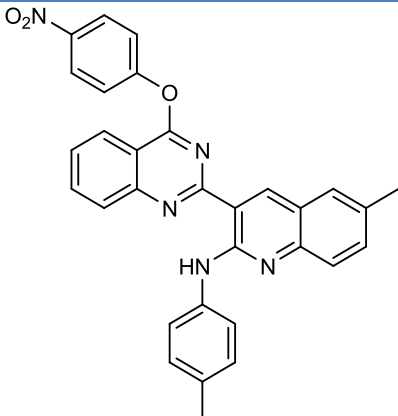
Nous avons ensuite essayé de chauffer le mélange réactionnel à 80 °C pour trouver finalement après 4h que cette réaction conduit au produit attendu avec un rendement de 60%. Ce rendement relativement bon nous a amenés à essayer une 2<sup>ème</sup> méthode, qui a été décrite par le même groupe,<sup>14</sup> et qui consiste en l'utilisation de l'acide chlorhydrique 1N dans l'*i*-PrOH chauffé à reflux pendant une heure. L'aminquinazoline **8a** a été obtenue avec de très bons rendements (88%).

La généralisation de cette réaction sur d'autres substrats a conduit à la formation des produits **8b-d** avec succès. Le tableau **1.7** résume les résultats de la réaction de formation des dérivés de type 4-phénoxyquinazolin-(2-anilino)quinoléines.



**Tableau 1.7 :** Synthèse des 6-méthyl-3-(4-phénoxyquinazolin-2-yl)-N-*p*-tolylquinoléin-2-amines **8a-d**.

Entrée	Produits	Structure	Rdt* (%)	T. fus (°C)
1	8a		88	248-250
2	8b		62	> 260
3	8c		72	252-254

4	<b>8d</b>		43	228-230
---	-----------	---	----	---------

\*Rendement en produit pur.

### 6.7.1 Étude spectrale :

Les structures des composés **8a-d** ont été bien déterminées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ) et sont conformes à celles proposées.

#### 6.7.1.1 Spectroscopie RMN $^1\text{H}$ et RMN $^{13}\text{C}$ :

L'analyse spectrale du composé **8a** (Figure 1.16) en RMN  $^1\text{H}$  par exemple, montre en particulier, deux signaux singulets caractéristiques : Le premier à environ 12.36 ppm est assignée au proton porté par l'azote (fonction amine), tandis que l'autre à 8.88 ppm est attribué au proton H-4' du noyau quinoléine.

On peut distinguer aussi la présence de deux signaux sous forme de singulets qui correspondent aux deux groupements méthyles, portés par les cycles quinoléique et l'aniline et résonnant vers 2.46 et 2.40 ppm respectivement.

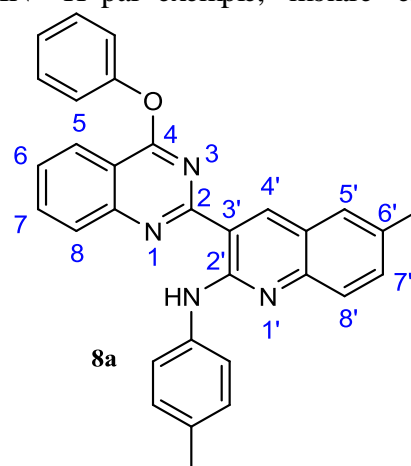


Figure 1.16

Le spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **8a** montre un signal à champ magnétique faible à 147.0 ppm correspondant au carbone C-4' du cycle quinoléine. Deux autres pics caractéristiques à 21.2 et 20.9 ppm, correspondent aux groupements méthyles des noyaux quinoléine et aniline. Le reste des carbones aromatiques donnent des signaux dans la zone située entre 165.9 et 114.8 ppm.

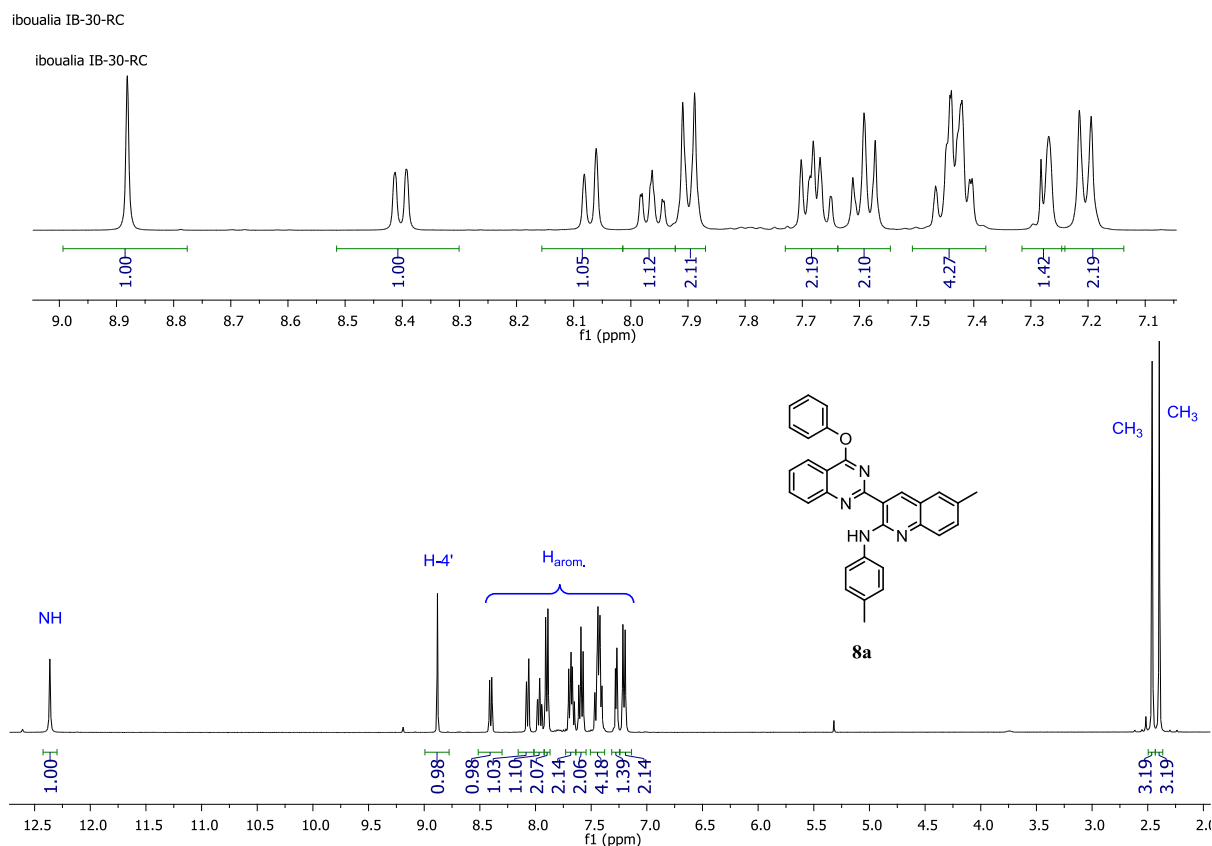


Figure 1.17. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **8a**.

### 6.8 Synthèse des dérivés de type 4-arylquinazolin-quinoléines et 4-arylquinazolin(2-aryl)quinoléines :

Dans cette partie de notre travail, nous avons porté notre attention sur la création d'une nouvelle liaison carbone-carbone au sein du système hétérocyclique hybride quinazolino-quinoléine.

Selon la méthode décrite par A. Kodimuthali et Coll.,<sup>56</sup> la 2-chloropyrazine a montré une réactivité remarquable vis-à-vis l'hétéroarylation des arènes et des hétéroarènes, offrant ainsi un accès direct à une variété de pyrazines substituées par un aryle et hétéroaryle en position 2 avec d'excellents rendements dans des conditions réactionnelles douces (**Schéma 1.28**).

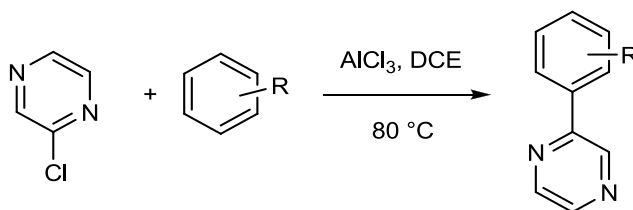


Schéma 1.28

La réactivité du fragment  $-C(Cl)=C-C=N-$  vis-à-vis à la formation de liaison C-C induite par  $AlCl_3$  a été étudiée par le même groupe<sup>55</sup> par la réaction de 7-chloro-5-phényl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine avec des arènes et des hétéroarènes. Cette étude a fourni une nouvelle méthodologie hautement sélective pour la préparation de pyrazolopyrimidines substitués en position 7 par un groupement aryle ou hétéroaryle (**Schéma 1.29**).

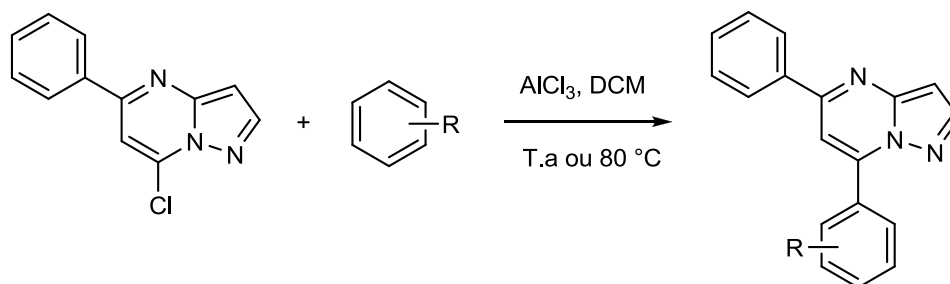


Schéma 1.29

K. S. Kumar et Coll.<sup>57</sup> ont rapporté une méthode directe pour la préparation des thiéno[2,3-d]pyrimidines substituées en position 4 par un (hétéro)aryle catalysé par  $AlCl_3$ . Une variété de nouvelles thiénoypyrimidines a été préparée en utilisant cette méthodologie en une étape. À noter que la méthodologie ne fonctionne bien qu'avec des arènes ou des hétéroarènes riches en électrons. De plus, elle ne nécessite pas l'utilisation de catalyseurs coûteux à base de métaux de transition ou de réactifs organométalliques, et pourrait donc devenir une alternative utile à la synthèse directe des thiénoypyrimidines présentant un intérêt pharmacologique basé sur la diversité des structures (**Schéma 1.30**).

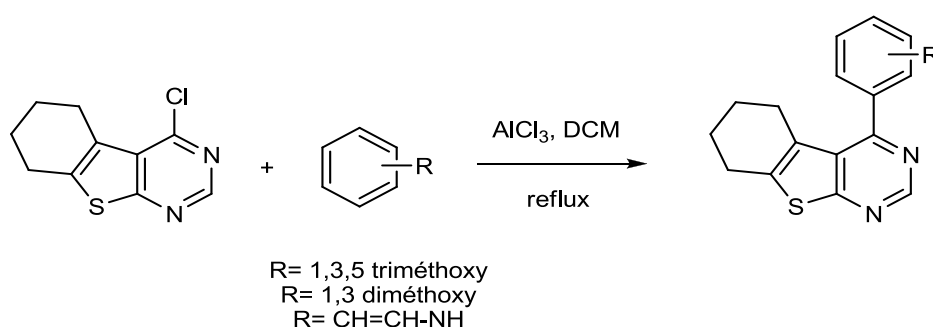


Schéma 1.30

Le même groupe<sup>58</sup> a synthétisé un certain nombre de dérivés 2-(1*H*-indol-3-yl) quinoléine-3-carbonitriles par une réaction de formation de liaison C-C catalysée par  $AlCl_3$  entre le 2-chloroquinoléine-3-carbonitrile et divers indoles substitués. La méthodologie n'exige aucune

N-protection des indoles utilisés et fournit les produits correspondants avec de bons rendements (**Schéma 1.31**).

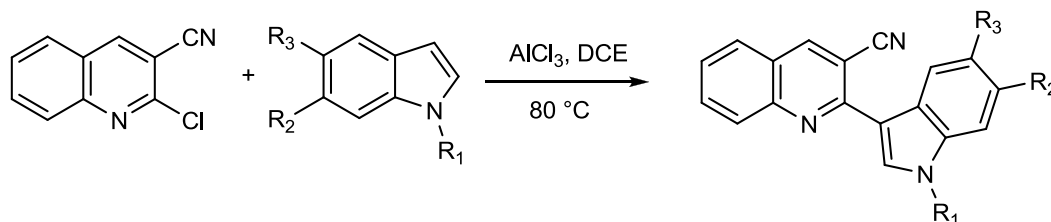


Schéma 1.31

Nous avons donc décidé d'explorer la préparation des 2-aryl- ou 2-hétéroaryl quinoléinoquinazolines impliquant comme catalyseur le chlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>). Les produits **9a-c** ont été efficacement obtenus avec d'excellents rendements à partir de 1,3,5-triméthoxybenzène, d'indole et de pyrrole et le composé **5a** dans le 1,2-dichloroéthane (DCE) à 80 °C pendant 3h (**Schéma 1.32**). Comme observé précédemment, pour les réactions de type S<sub>N</sub>Ar, aucun adduit de la quinoléine 2-substituée n'a été détecté. Cependant, l'utilisation d'un excès de 1,3,5-triméthoxybenzène avec **5a** comme substrat, pendant 15 h au lieu de 3h dans le DCE comme solvant, a permis d'obtenir le composé bisubstitué souhaité **10**.

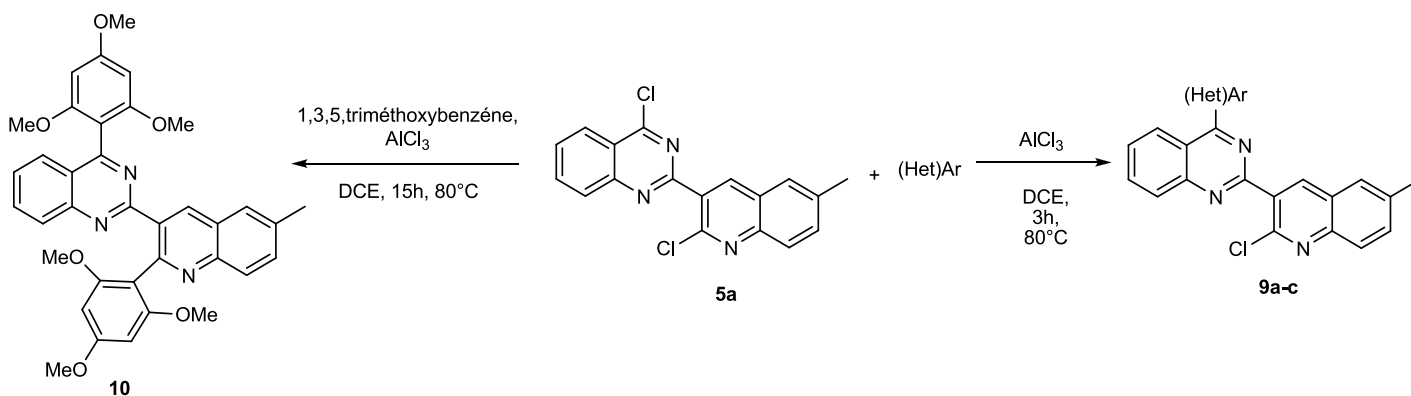
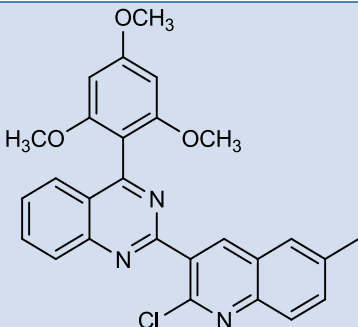
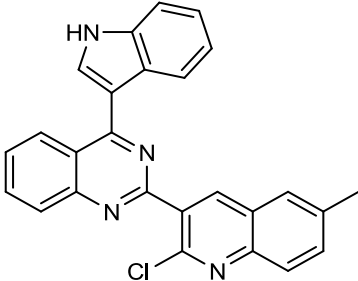
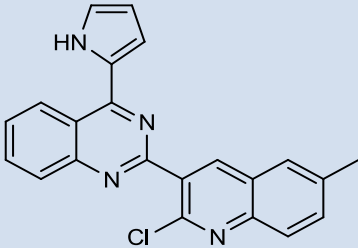
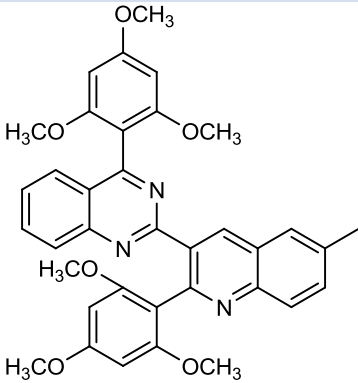


Schéma 1.32

Le tableau **1.8** résume les propriétés physiques des produits préparés ainsi que les rendements réalisés.

**Tableau 1.8** : Synthèse des 2-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-4-(phényl)quinazolines **9a-c** et **10**.

Entrée	Produits	Structure	Rdt* (%)	T. fus (°C)
1	<b>9a</b>		83	98-100
2	<b>9b</b>		71	242-244
3	<b>9c</b>		91	182-184
4	<b>10</b>		61	128-130

\*Rendement en produit pur.

### 6.8.1 Étude spectrale :

Les techniques physico-chimiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ) ont servi comme les outils principaux pour la détermination des structures des produits obtenus.

### 6.8.1.1 Spectroscopie RMN $^1\text{H}$ et RMN $^{13}\text{C}$ :

L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  de composé **9a** (Figure 1.18) indique la présence d'un signal singulet à 8.60 ppm attribué au proton H-4' du cycle quinoléine. Un autre pic caractéristique sous forme de singulet à 2.56 ppm correspond au groupement méthyle lié également au noyau quinoléine. Par ailleurs, les protons des trois groupements méthoxyles sur les noyaux aromatiques sortent sous forme de deux singulets d'intégration 3H et 6H à 3.92 et l'autre à 3.70 ppm respectivement.

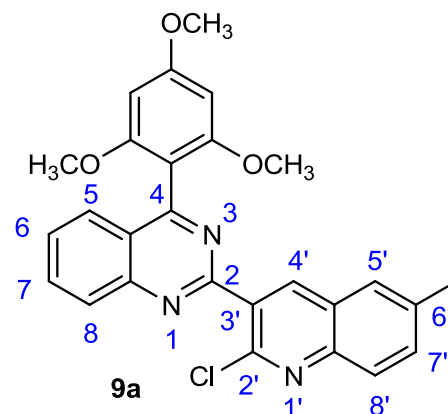


Figure 1.18

Les pics des deux protons du noyau 1,3,5-triméthoxyphényle résonnent à 6.30 sous forme d'un singulet, les autres protons aromatiques sont observés dans la zone habituelle à 8.19-7.55 ppm.

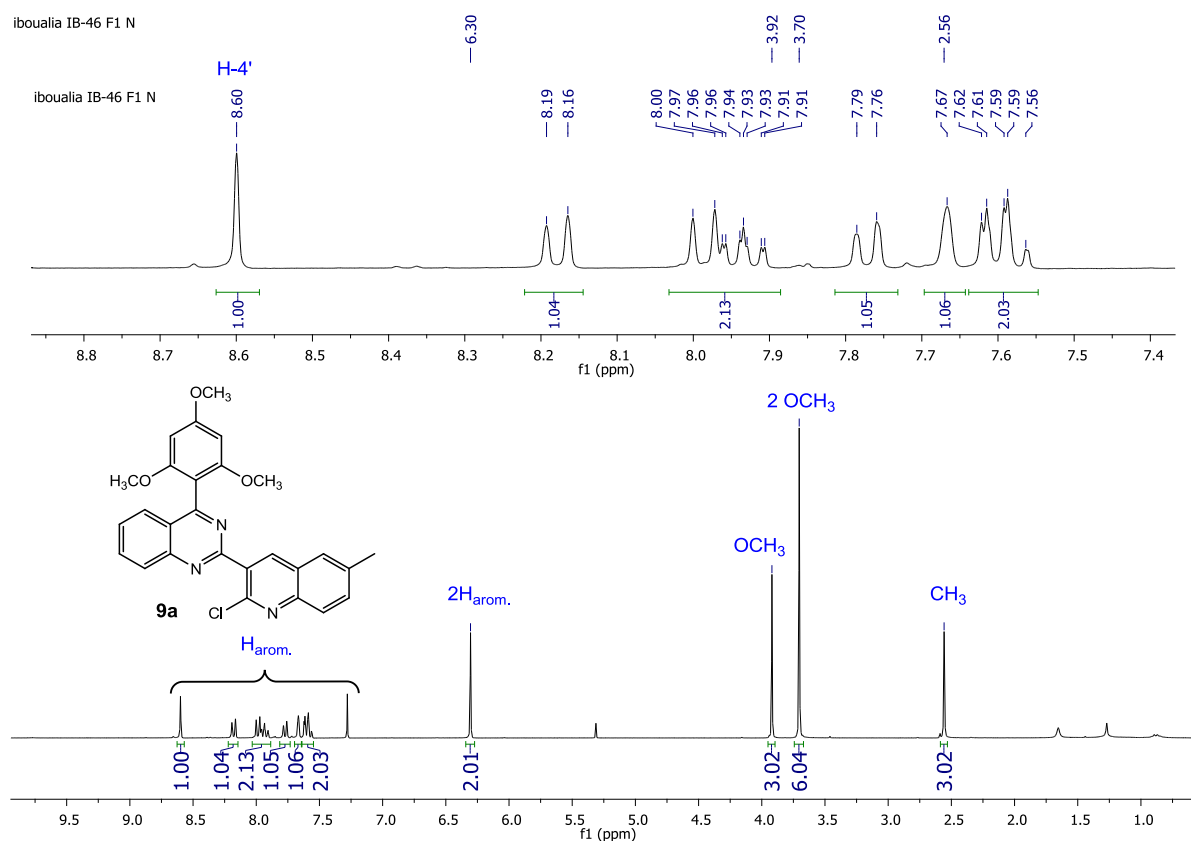


Figure 1.19. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **9a**.

En spectroscopie RMN du carbone 13, pour le même composé **9a**, on remarque en particulier un pic caractéristique du noyau 1,3,5-triméthoxyphényle à 91.0 ppm qui correspond aux deux carbones tertiaires (C-H). Deux autres signaux caractéristiques sont ceux des groupements méthoxyles qui apparaissent dans la zone du champ fort à 55.8 et 55.5 ppm. Alors que celui du

carbone de groupement méthyle du noyau quinoléine apparaît à 21.6 ppm. Le reste des signaux sont attribués aux carbones aromatiques et sont situés dans la zone attendue entre 166.2 et 107.6 ppm.

### 6.9 Synthèse des dérivés de type morpholinoquinazolin-quinoléines :

Une série de nouveaux dérivés de la 4-morpholine-quinazoline substituée a été conçue et synthétisée par W. Peng et Coll.<sup>65</sup> en faisant réagir la 2,4-dichloro-7-nitroquinazoline avec la morpholine en présence de la triéthylamine dans le dichlorométhane à 0 °C. Leurs activités inhibitrices de PI3K $\alpha$  et antiprolifératives contre diverses lignées de cellules cancéreuses ont été évaluées *in vitro*. (Schéma 1.33).

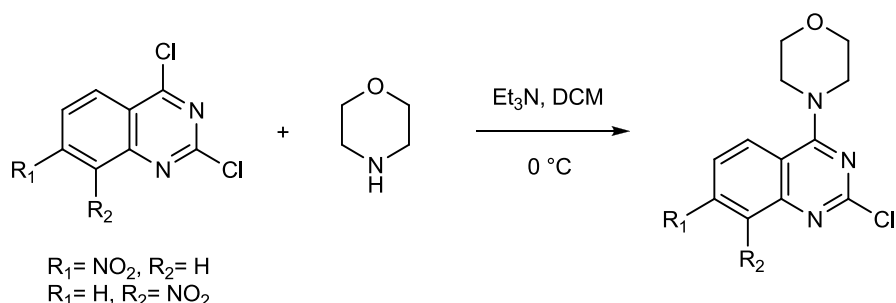
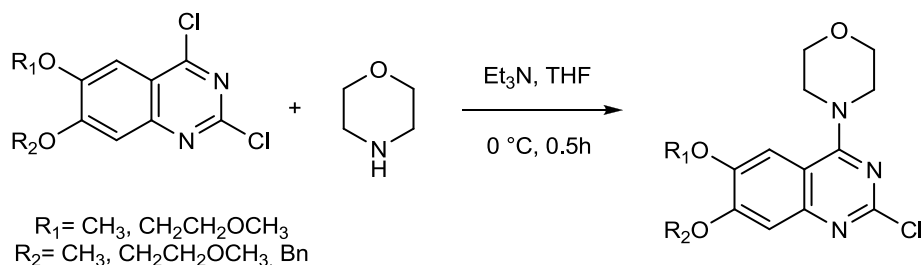


Schéma 1.33

X. M. Wang et Coll.<sup>66</sup> ont conçu, synthétisé et caractérisé une série de 4-morpholinoquinazolines à partir de 2,4-dichloro-6,7-dialkyloxyquinazolines et de la morpholine dans le THF, leurs activités anti-prolifératives contre les lignées de cellules cancéreuses HCT-116 et MCF-7 ont été évaluées. La plupart des composés présentaient une activité antiproliférative puissante (Schéma 1.34).



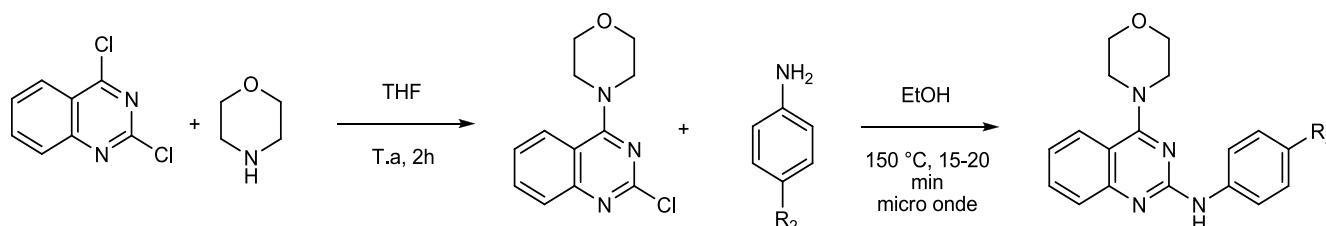
<sup>65</sup> Peng, W.; Tu, Z. C.; Long, Z. J.; Liu, Q.; Lu, G. *Euro. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 644.

<sup>66</sup> Wang, X. M.; Xin, M. H.; Xu, J.; Kang, B. R.; Li, Y.; Lu, S. M.; Zhang, S. Q. *Euro. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 382.



## Schéma 1.34

Par ailleurs, le groupe de S. B. Wang et Coll.<sup>67</sup> a décrit la synthèse des dérivés de la 2-chloro-4-(N-substitués) quinazoline à partir de la 2,4-dichloroquinazoline et la morpholine, qui a été suivie par une réaction de substitution nucléophile aromatique sous irradiation par micro-onde. Ces réactions ont fourni des 4-morpholino-2-amino-quinazolines différemment substituées avec des rendements bons à excellents (Schéma 1.35).



## Schéma 1.35

Les morpholines sont des structures privilégiées et largement utilisées dans les médicaments et la chimie médicinale.<sup>68,69,70</sup> C'est principalement en raison de l'amélioration des propriétés pharmacocinétiques qu'elles possèdent que<sup>71</sup> nous avons décidé d'appliquer les méthodes décrites dans la littérature à la synthèse de nouveaux dérivés présentant un substituant morpholine sur la quinazoline ou (et) sur des parties de la quinoléine, et ce, dans l'objectif de préparer des produits originaux à intérêt biologique éventuel (Schéma 1.36).

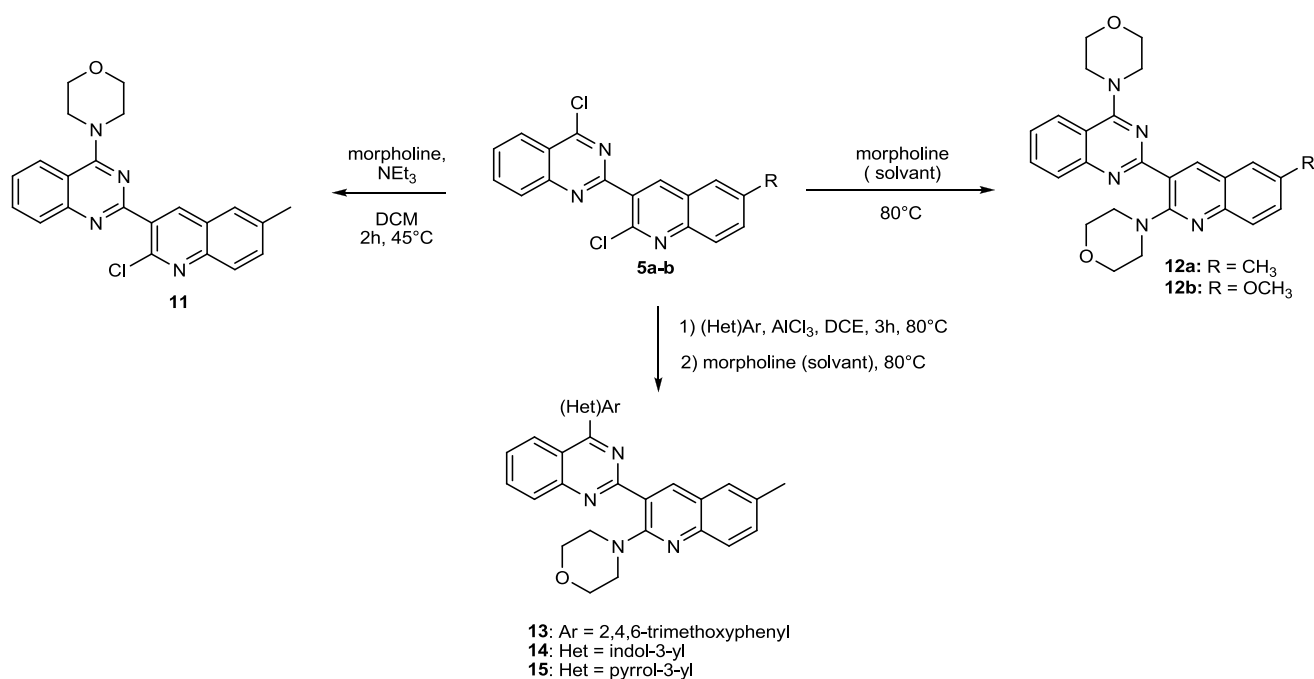
<sup>67</sup> Wang, S. B.; Cui, M.; Wang, X. F.; Ohkoshi, E.; Goto, M.; Yang, D. X.; Li, L.; Yuan, S.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H.; Xie, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 3083.

<sup>68</sup> Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845.

<sup>69</sup> Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.

<sup>70</sup> Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F.; Peace, S.; Pickett, S. D.; Luscombe, C. N. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1062.

<sup>71</sup> Naim, M. J.; Alam, O.; Alam, M. J.; Alam, P.; Shrivastava, N. *Int. J. Pharmacol. Pharm. Sci.* **2015**, *3*, 40.



**Schéma 1.36** : Synthèse des dérivés de la morpholine **11**, **12a-b** et **13-15**.

En premier lieu, pour la conversion de **5a** en **11**, nous avons utilisé la triéthylamine comme base en présence de deux équivalents de la morpholine dans le dichlorométhane à 45 °C le chauffage de ce mélange pendant 2 heures suivant la méthode rapportée par N. D. Adams et Coll.<sup>72</sup> conduit à la 4-morpholino-quinazolinequinoléine **11** avec d'excellents rendements en produit pur. Comme observé précédemment pour les réactions de substitution nucléophile aromatique ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ), aucune substitution en position 2' de la quinoléine n'a été détectée même en utilisant deux équivalents de la morpholine.

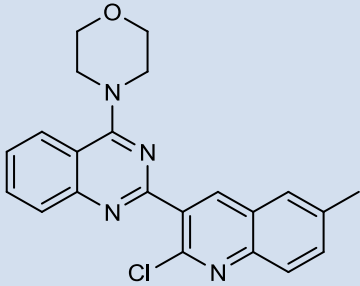
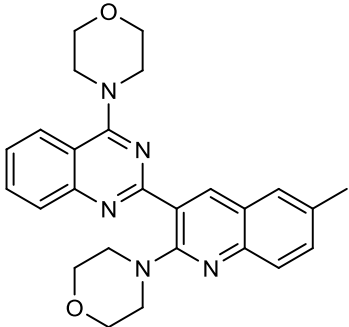
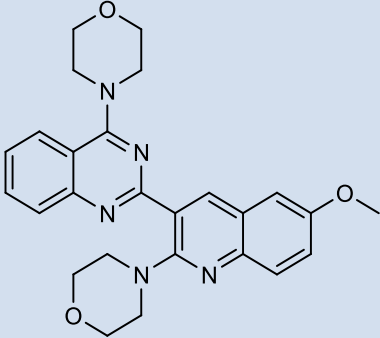
Pour l'obtention des dérivés quinazolin-quinoléines disubstituées, nous avons tenté la même procédure utilisée précédemment pour synthétiser les composés **8a-d**, cependant il y a eu une formation du produit monosubstitué **11** sans aucune trace de produit désiré.

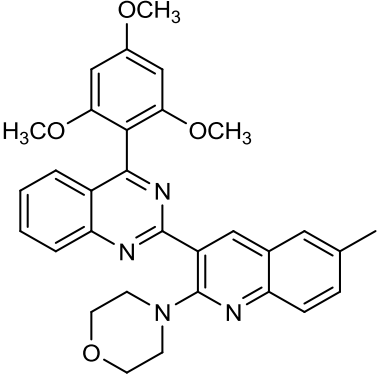
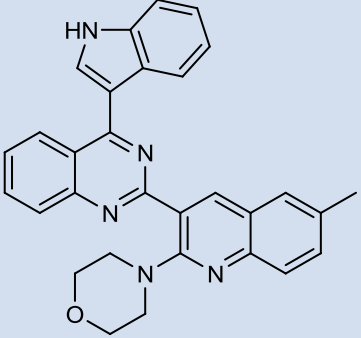
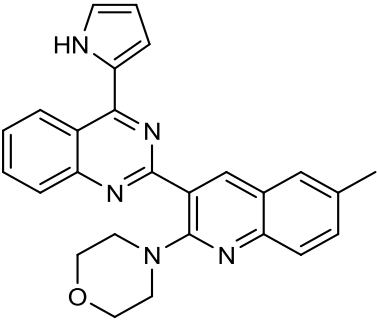
Devant la présence du produit **11** issu de la mono substitution sur le chlore de la quinazoline en position 2, obtenue lors des premiers essais, nous avons voulu améliorer la réaction en faveur de l'obtention du produit de la disubstitution.

<sup>72</sup> Adams, N. D.; Burgess, J. L.; Darcy, M. G.; Knight, S. D.; Newlander, K. A.; Ridgers, L. H.; Schmidt, S. J. Brevet: WO2008157191. **2008**.

On notera que lorsque nous avons utilisé la morpholine en tant que solvant dans cette réaction, à 80 °C pendant 1h, nous avons obtenu respectivement les produits **12a** et **12b** avec des rendements de 88 et 84% (**Tableau 1.9**). Dans les mêmes conditions ont été synthétisés les composés **13**, **14**, **15** ayant successivement les fractions triméthoxyphényle, indolyte et pyrrolyle en position 4 du cycle quinazoline.

**Tableau 1.9** : Synthèse des dérivés de la morpholine.

Entrée	Produits	Structure	Rdt* (%)	T. fus (°C)
1	11		91	140-142
2	12a		88	96-98
3	12b		84	116-118

4	13		92	162-164
5	14		78	250-252
6	15		79	184-168

\*Rendement en produit pur.

### 6.9.1 Étude spectrale :

Les structures des composés **11**, **12a-b** et **13-15** ont été parfaitement vérifiées par les méthodes spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire (RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ).

### 6.9.1.1 Spectroscopie RMN $^1\text{H}$ et RMN $^{13}\text{C}$ :

L'analyse du spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1\text{H}$ ) du composé **12a** (Figure 1.20) par exemple, montre des signaux caractéristiques du noyau morpholine : Les deux triplets à 3.70 et 3.33 ppm sont attribués aux huit protons méthylènes  $\text{CH}_2\text{-N}$ , tandis que huit autres protons des quatre groupements méthylènes  $\text{CH}_2\text{-O}$  donnent un signal multiplet dans l'intervalle [4.00 – 3.83] ppm.

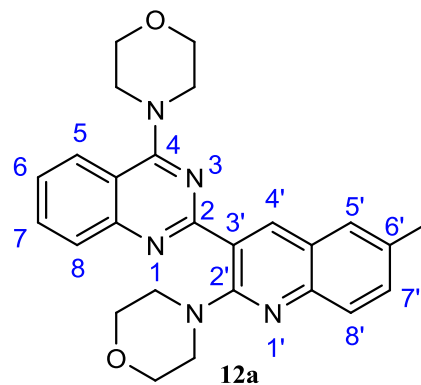
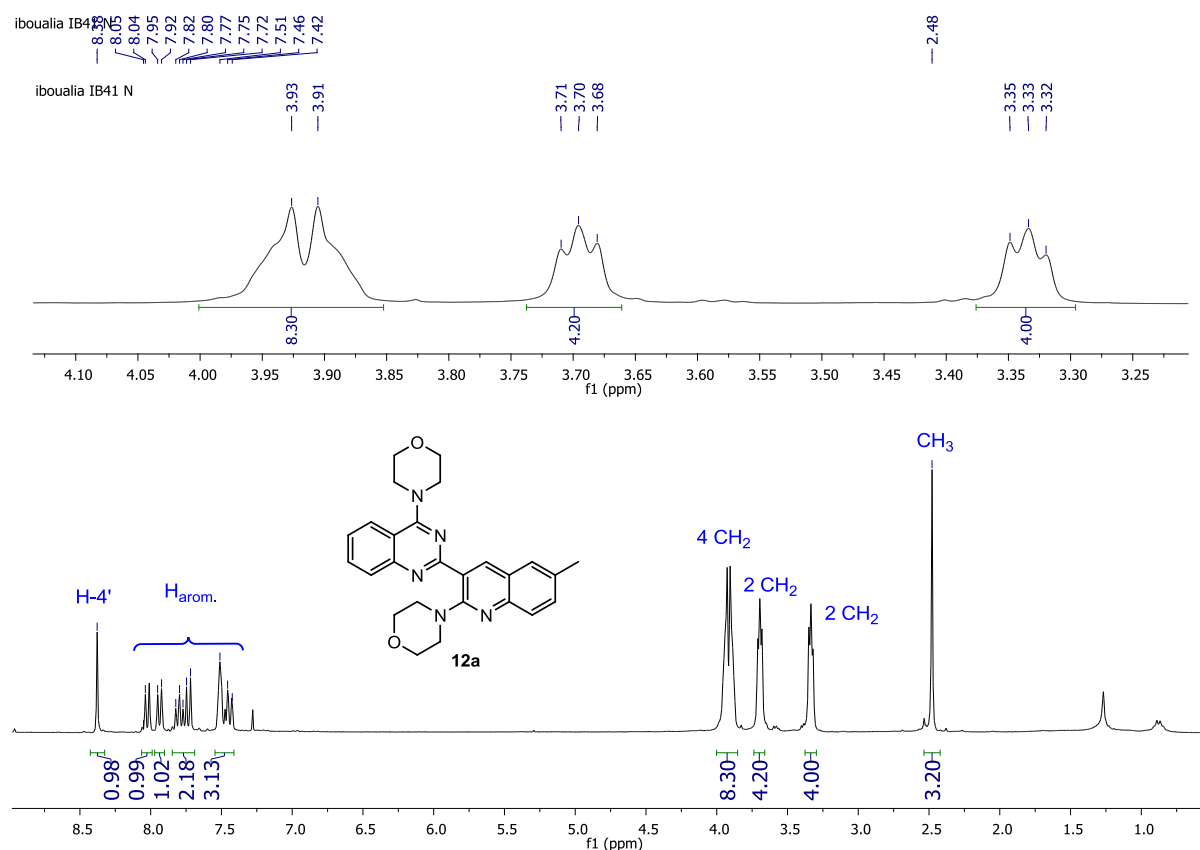


Figure 1.20

Comme nous l'avons mentionné pour les structures précédentes ayant le même squelette, on observe aussi pour ce composé deux pics caractéristiques du noyau quinoléine : Un signal singulet à 8.38 ppm assigné au proton H-4' et un autre caractéristique du groupement méthyle à 2.48 ppm.

Les autres pics des protons aromatiques apparaissent entre 8.02 et 7.40 ppm.

Figure 1.21. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **12a**.

Le spectre RMN du carbone 13 du composé **12a** montre la présence des signaux caractéristiques du noyau morpholine. En effet, deux signaux à 66.9 et 66.8 ppm sont attribués aux quatre groupements CH<sub>2</sub>-O et sont plus déblindés par rapport aux autres carbones des quatre groupements CH<sub>2</sub>-N qui donnent deux signaux à 50.3 et 49.5 ppm. Sur le spectre apparaît également un pic caractéristique du groupement méthyle du noyau quinoléine à 21.3 ppm. Quant aux signaux des carbones aromatiques, ils apparaissent dans la zone habituelle entre 164.7 et 114.6 ppm.

## 7 Partie expérimentale

### 7.1 Procédure générale pour la préparation des quinazolinones 3a-c:

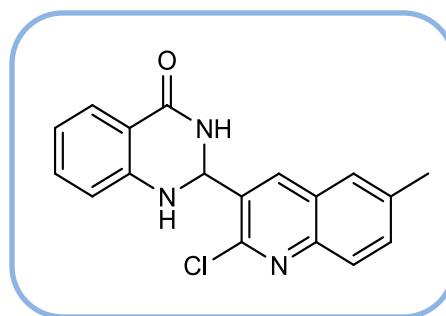
Dans un ballon de 100 mL sont introduites 5 mmol de 2-aminobenzamide et 5 mmol du dérivé quinoléique correspondant avec 5 mmol de  $K_2CO_3$  dans 10 mL DMF. Le mélange réactionnel est chauffé à 80 °C pendant 3 heures. À la fin de la réaction, on laisse le mélange revenir à température ambiante puis on le verse sur de l'eau glacée. Le solide obtenu est filtré sur Büchner, lavé à l'eau glacée et purifié par recristallisation dans l'éthanol.

**(3a) : 2-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one:**

**1**

**Rendement :** 91%

**Aspect:** Solide blanc

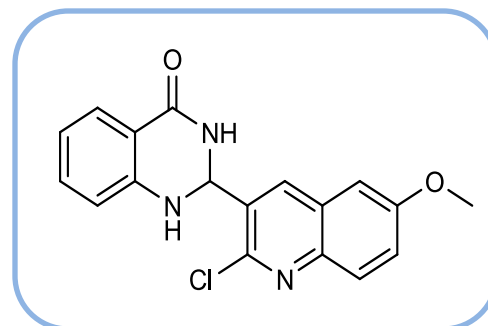


**Point de fusion:** >260 °C (Lit. : 265 °C)<sup>73</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.30 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.86 – 6.73 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

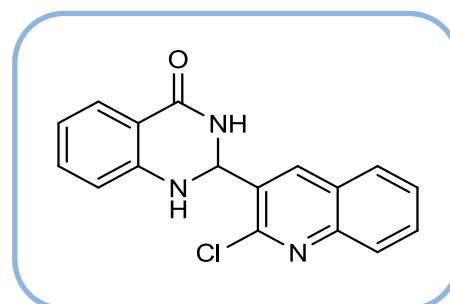
**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 164.0, 148.2, 148.0, 145.9, 137.9, 137.7, 134.0, 133.9, 132.1, 127.9, 127.7, 127.5, 127.2, 118.3, 115.4, 115.3, 64.5, 21.5.

<sup>73</sup> Dhanunjaya Rao, A. V.; Vykunteswararao, B. P.; Bhaskarkumar, T.; Jogdand, N. R.; Kalita, D.; Lilakar, J. k. D.; Siddaiah, V.; Sanasi, P. D.; Raghunadh, A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4714.

**(3b) : 2-(2-Chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one :****2****Rendement :** 90%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** >260 °C (Lit. : >260 °C)<sup>14</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.82 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 158.0, 147.3, 145.8, 142.7, 136.6, 133.5, 132.0, 128.9, 128.1, 127.5, 123.7, 117.7, 115.7, 114.8, 106.3, 63.9, 55.7.

**(3c) : 2-(2-Chloroquinoléin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one :****3****Rendement :** 94%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** >260 °C (Lit. : >260 °C)<sup>14</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.59 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H).



**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 163.8, 149.9, 147.7, 147.1, 137.5, 133.2, 131.2, 130.6, 130.5, 127.4, 123.8, 117.7, 117.4, 114.7, 111.4, 111.2, 63.8.

## 7.2 Procédure générale pour la préparation des quinazoline-4(3H)-ones 4a-c:

Dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant, 10 mmol des composés **3a-c** sont dissoutes dans 10 mL de DMF puis sont additionnés 15 mmol de l'iode. Le mélange réactionnel est chauffé à 80 °C pendant 6 heures. Après refroidissement, le mélange est versé sur 50 mL d'eau. Le précipité formé est filtré sur fritté, lavé avec de l'eau (3×50 mL) et 50 mL d'une solution à 20% de thiosulfate de sodium afin d'éliminer les traces d'iode, suivi par un lavage à l'eau. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

**(4a) : 2-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)quinazolin-4(3H)-one :**

4

**Rendement :** 84%

**Aspect:** Solide blanc

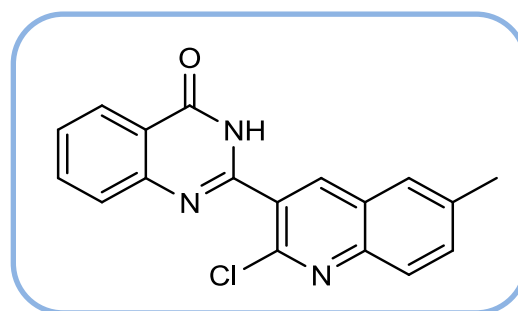
**Point de fusion:** >260 °C

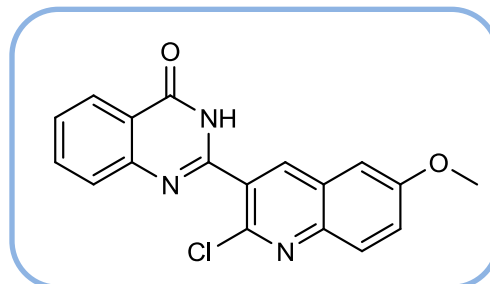
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 12.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.22 (dd,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 10.3, 3.3$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.61 (td,  $J = 7.2, 0.8$  Hz, 1H), 2.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 161.9, 151.6, 149.0, 146.4, 146.2, 140.1, 138.3, 135.2, 134.8, 128.3, 128.0, 127.8, 127.6, 126.5, 126.4, 121.8, 21.6.

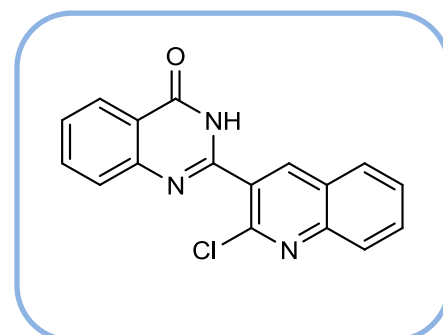
**HRMS (ESI $^+$ )** pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}^{35}\text{ClNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ :

- Calculée : 344.0561.
- Trouvée : 344.0559.



**(4b) : 2-(2-Chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)quinazolin-4(3H)-one :****5****Rendement:** 86%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** >260 °C**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 3.93 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 158.6, 149.3, 144.7, 143.4, 139.3, 134.8, 129.7, 127.9, 127.8, 127.4, 126.4, 124.7, 121.8, 106.8, 56.2.**HRMS (ESI<sup>+</sup>) pour C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>ClNa [M+Na]<sup>+</sup>:**

- Calculée : 360.0510.
- Trouvée : 360.0508.

**(4c) : 2-(2-Chloroquinoléin-3-yl)quinazolin-4(3H)-one :****6****Rendement :** 76%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** >260 °C (Lit. : >260 °C)<sup>14</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 12.68 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (td, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (td, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 161.5, 151.2, 148.5, 147.0, 146.8, 140.4, 134.7, 132.2, 128.6, 128.1, 128.0, 127.7, 127.4, 127.3, 126.0, 125.9, 121.3.

### 7.3 Procédure générale pour la préparation des 4-chloroquinazolines-quinoléiques 5a-c:

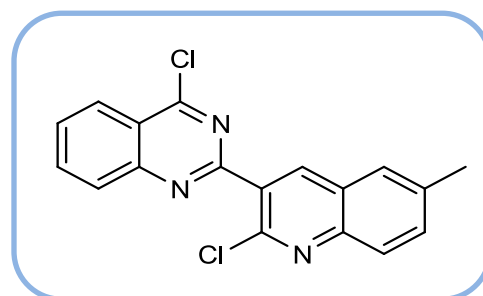
Dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant, 10 mmol de la quinazolin-4(3*H*)-one **4a-c** sont dissoutes dans 40 mL de POCl<sub>3</sub>. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures. Après élimination du solvant, le résidu est versé sur 100 mL d'eau glacée puis neutralisé avec l'hydroxyde d'ammonium. Le précipité qui se forme est isolé par filtration sous vide, rincé 2 fois avec 50 mL d'eau. Le solide est séché à température ambiante jusqu'à obtenir une masse constante.

**(5a) : 4-Chloro-2-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)quinazoline :**

7

**Rendement :** 78%

**Aspect:** Solide beige



**Point de fusion:** 206-208 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.64 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.09 – 7.97 (m, 2H), 7.81 (td, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

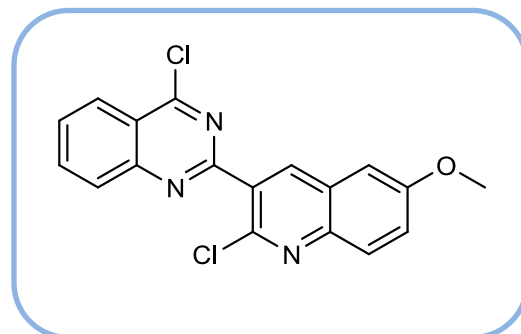
**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 162.5, 159.2, 151.4, 147.5, 146.3, 140.4, 137.6, 135.3, 133.9, 131.0, 129.4, 129.0, 128.1, 127.0, 126.7, 125.9, 122.4, 21.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>:

- Calculée : 362.0222.
- Trouvée : 362.0218.

**(5b) : 4-Chloro-2-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)quinazoline :**

8

**Rendement :** 70%**Aspect:** Solide beige**Point de fusion:** 152-154 °C

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.97 (m, 2H), 7.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

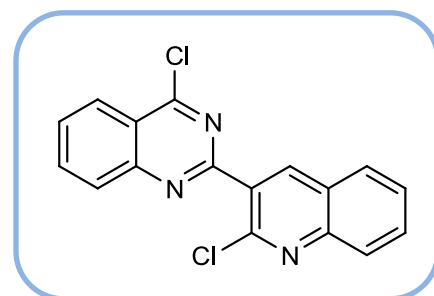
**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 162.4, 159.2, 158.4, 151.4, 145.8, 143.8, 139.8, 135.3, 131.2, 129.8, 129.4, 129.0, 127.8, 125.8, 124.3, 122.4, 105.5, 55.7.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) pour C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>:**

- Calculée : 378.0171.
- Trouvée : 378.0172.

**(5c) : 4-Chloro-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)quinazoline :**

9

**Rendement :** 76%**Aspect:** Solide beige**Point de fusion:** 170-172 °C (Lit. : >260 °C)<sup>14</sup>

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 8.72 (s, 1H), 8.35 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.04 (td,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.62 (td,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 162.5, 159.0, 151.3, 148.4, 147.6, 141.1, 135.4, 131.6, 131.1, 129.5, 129.0, 128.4, 128.2, 127.5, 126.6, 125.9, 122.4.

#### 7.4 Procédure générale pour la préparation des dérivés 4-phénoxy (phénylthio) quinazolines-quinoléiques 6a-i :

Dans un moncol de 50 mL, on introduit un dérivé du phénol ou du thiophénol (0.29 mmol) et  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.53 mmol) dans 1 mL d'acétonitrile. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 20 min avant qu'on lui additionne 0.29 mmol de 4-chloro-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)quinazoline **5a-c**. Le mélange est porté alors à reflux pendant 2h. Une fois revenu à température ambiante, on ajoute 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la phase organique est lavée avec une solution d'HCl (1N) et une solution de NaOH (1N) puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite.

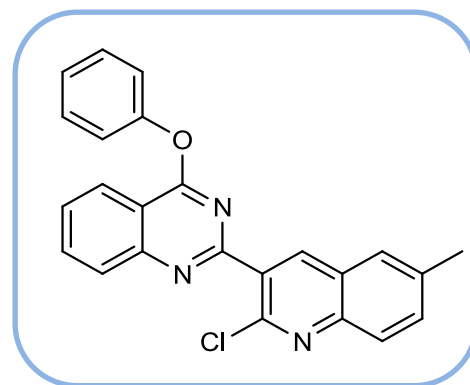
**(6a) : 2-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-4-phénoxyquinazoline :**

10

**Rendement :** 84%

**Aspect:** Solide marron

**Point de fusion:** 159-160 °C



**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 8.50-8.47 (m, 2H), 8.14 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.00 (ddd,  $J = 8.5, 7.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.76 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 2.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 166.5, 159.7, 152.4, 152.2, 147.8, 146.1, 139.9, 137.2, 134.4, 133.4, 132.0, 129.5, 128.2, 127.9, 126.8, 126.7, 125.8, 123.7, 121.9, 115.0, 21.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sup>35</sup>ClNa [M+Na]<sup>+</sup>:

- Calculée : 420.0874.
- Trouvée : 420.0875.

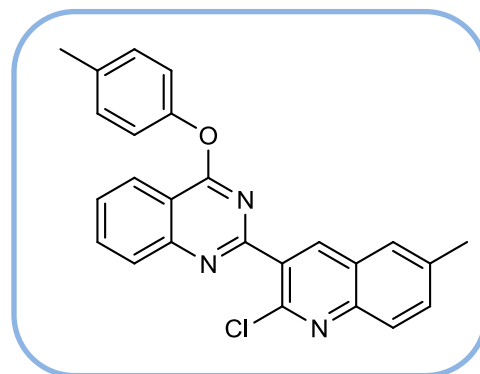
**(6b) : 2-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-4-(p-tolyloxy)quinazoline :**

11

**Rendement :** 92%

**Aspect:** Solide marron

**Point de fusion:** 148-150 °C



**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.50-8.44 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

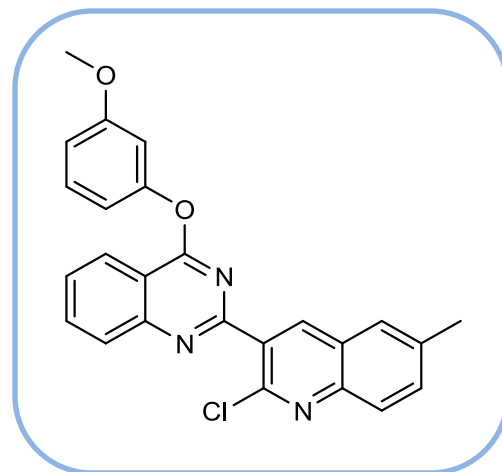
**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 166.6, 159.8, 152.2, 150.1, 147.9, 146.0, 139.8, 137.2, 135.4, 134.3, 133.4, 132.2, 129.9, 128.1, 127.9, 127.8, 126.8, 126.8, 123.8, 121.5, 115.1, 21.6, 20.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sup>35</sup>ClNa [M+Na]<sup>+</sup>:

- Calculée : 434.1031.
- Trouvée : 434.1033.

**(6c) : 2-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-4-(3-méthoxyphénoxy)quinazoline :**

12

**Rendement:** 88%**Aspect:** Solide beige**Point de fusion:** 166-168 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.50 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 12.2, 0.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.86 (ddd, *J* = 8.4, 2.4, 0.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

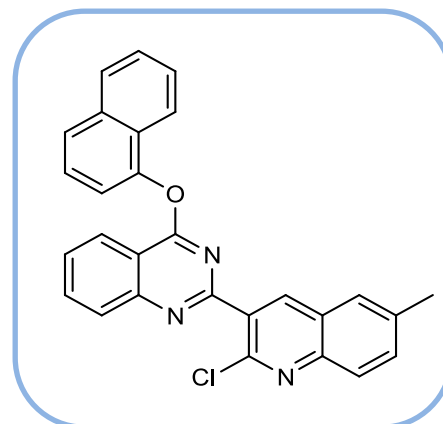
**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 166.4, 160.6, 159.7, 153.4, 152.2, 147.7, 145.9, 139.9, 137.2, 134.4, 133.4, 132.0, 129.8, 128.1, 127.9, 127.9, 126.8, 126.7, 123.7, 114.9, 114.0, 111.7, 108.0, 55.5, 21.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>ClNa [M+Na]<sup>+</sup>:

- Calculée : 450.0980.
- Trouvée : 450.0986.

**(6d) : 2-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-4-(naphthalen-1-yloxy)quinazoline :**

13

**Rendement :** 93%**Aspect:** Solide beige**Point de fusion:** 162-164 °C

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 8.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.03 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.85 – 7.76 (m, 3H), 7.58 – 7.40 (m, 6H), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

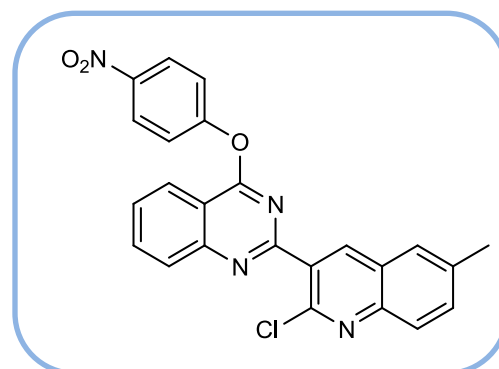
**RMN<sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 167.0, 159.8, 152.3, 148.5, 147.6, 145.8, 139.9, 137.0, 134.9, 134.5, 133.3, 131.7, 128.3, 128.1, 128.1, 127.7, 127.2, 126.7, 126.5, 126.4, 126.4, 126.1, 125.5, 123.7, 121.6, 118.4, 114.8, 21.5.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) pour C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sup>35</sup>ClNa [M+Na]<sup>+</sup>:**

- Calculée : 470.1031.
- Trouvée : 470.1033.

**(6e) : 2-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-4-(4-nitrophénoxy)quinazoline :**

14

**Rendement:** 71%**Aspect:** Solide beige**Point de fusion:** 236-238 °C



**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 8.48 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.39 – 8.33 (m, 2H), 8.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.04 (td,  $J = 8.5, 7.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.79 (td,  $J = 8.2, 7.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 4H), 2.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 165.6, 159.3, 157.2, 152.5, 147.4, 146.2, 145.4, 139.9, 137.5, 134.9, 133.7, 131.6, 128.4, 128.0, 126.8, 126.7, 125.3, 123.4, 122.8, 114.6, 21.6.

**HRMS (ESI $^+$ )** pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3^{35}\text{ClNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ :

- Calculée : 465.0725.
- Trouvée : 465.0725.

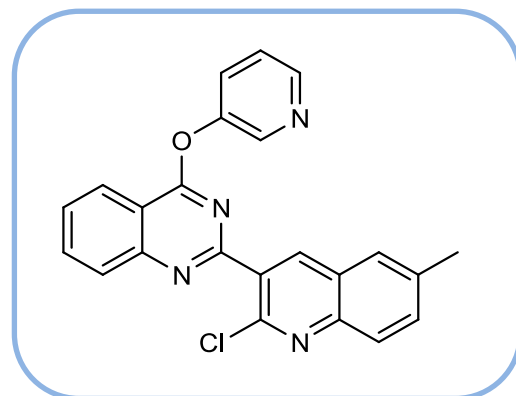
**(6f) : 2-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-4-(pyridin-3-yloxy)quinazoline :**

15

**Rendement :** 71%

**Aspect:** Solide marron

**Point de fusion:** 156-158 °C

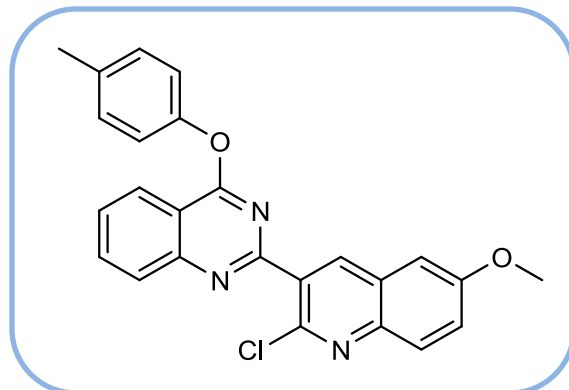


**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 8.71 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.57 (dd,  $J = 4.7, 1.4$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.03 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.88 – 7.73 (m, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.52 – 7.38 (m, 1H), 2.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 165.9, 159.2, 152.3, 149.1, 147.5, 146.9, 146.0, 143.8, 140.0, 137.3, 134.6, 133.5, 131.5, 129.8, 128.2, 128.2, 127.8, 126.8, 126.6, 123.9, 123.4, 114.5, 21.5.

**HRMS (ESI $^+$ )** pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :

- Calculée : 399.1007.
- Trouvée : 399.1002.

**(6g) : 2-(2-Chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-4-(p-tolyloxy)quinazoline :****16****Rendement :** 89%**Aspect:** Solide beige**Point de fusion:** 162-164 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.50-8.45 (m, 2H), 8.16-8.08 (m, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.5 Hz 1H), 7.74 (td, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

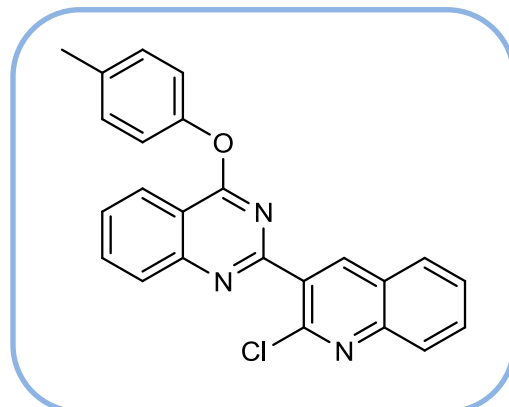
**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 166.6, 159.8, 158.2, 152.2, 150.1, 146.2, 143.5, 139.2, 135.4, 134.3, 132.4, 130.6, 129.9, 129.6, 128.1, 127.8, 127.8, 123.8, 123.7, 121.8, 121.5, 115.1, 105.5, 55.6, 20.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl[M+H]<sup>+</sup>:

- Calculée : 428.1160.
- Trouvée : 428.1164.

**(6h) : 2-(2-Chloroquinoléin-3-yl)-4-(p-tolyloxy)quinazoline :**

17

**Rendement :** 80%**Aspect:** Solide marron**Point de fusion:** 170-172 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.57 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.57 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 4H), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

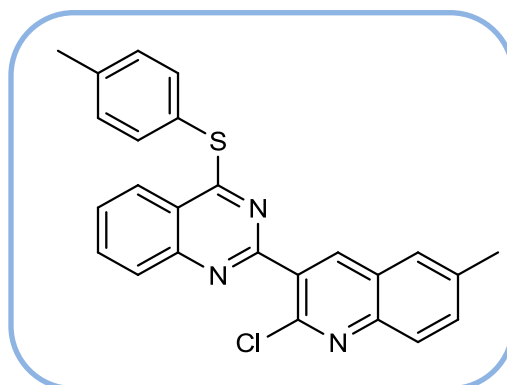
**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 166.6, 159.6, 152.2, 150.1, 148.8, 147.4, 140.4, 135.4, 134.3, 132.3, 131.1, 129.9, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.2, 126.7, 126.4, 123.8, 121.5, 121.4, 115.1, 20.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) pour C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sup>35</sup>ClNa [M+Na]<sup>+</sup>:**

- Calculée : 420.0874.
- Trouvée : 420.0876.

**(6i) : 2-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-4-(phénylthio)quinazoline :**

18

**Rendement :** 83%**Aspect:** Solide beige**Point de fusion:** 163-165 °C

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 8.40 (s, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 7.93 (ddd,  $J = 8.4, 7.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 7.78-7.63 (m, 3H), 7.55 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 4H), 2.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 171.4, 158.9, 149.0, 148.0, 146.1, 140.5, 137.2, 136.2, 134.2, 133.5, 131.9, 129.8, 129.3, 129.2, 128.0, 127.9, 127.1, 126.9, 126.9, 123.9, 121.7, 21.7

**HRMS (ESI $^+$ )** pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{S}^{35}\text{ClNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ :

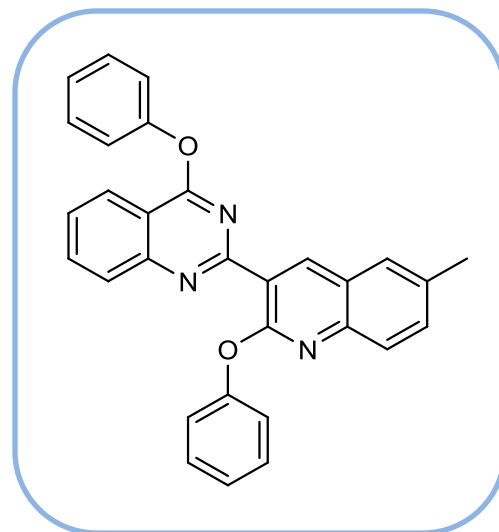
- Calculée 436.0651.
- Trouvée : 436.0649.

### ***7.5 Procédure générale pour la préparation des 4-phénoxyquinazolines-(2-phénoxy) quinoléiques 7a-d :***

Dans un moncol de 50 mL, sont introduites successivement 0.29 mmol de 4-chloro-2-(2-chloroquinoléin-3-yl) quinazoline **5a-c**, 0.87 mmol de phénol, 0.87 mmol de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans le DMF anhydre (2 mL) sous atmosphère d'argon. Le mélange est porté au reflux du solvant pendant 16h. On laisse le mélange réactionnel revenir à la température ambiante puis on ajoute 10 mL d'eau afin de faciliter l'extraction du résidu au EtOAc (3×10 mL). La phase organique est lavée à l'aide d'une solution d'HCl (1N) et d'une solution de NaOH (1N) puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane/ EtOAc (90/10).

**(7a) : 2-(6-Méthyl-2-phénoxyquinoléin-3-yl)-4-phénoxyquinazoline :**

19

**Rendement :** 23%**Aspect:** Solide beige**Point de fusion:** 246-248 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.58 (s, 1H), 8.44 (td, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (dt, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.31 (m, 5H), 7.28 – 7.15 (m, 4H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

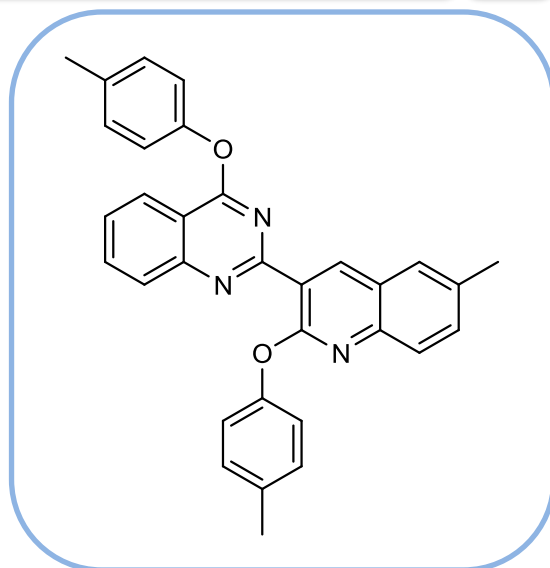
**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 166.2, 159.9, 158.8, 154.4, 152.5, 152.4, 144.9, 140.8, 134.6, 134.1, 132.5, 129.3, 129.1, 128.1, 127.5, 127.2, 126.9, 125.7, 125.4, 124.7, 124.1, 123.7, 121.7, 121.6, 115.1, 21.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>:

- Calculée : 456.1707.
- Trouvée : 456.1710.

**(7b) : 2-(6-Méthyl-2-(*p*-tolyl-2-oxoquinoléin-3-yl)-4-(*p*-tolyl-2-oxoquinazoline) :**

20

**Rendement :** 52%**Aspect:** Solide beige**Point de fusion:** 146-148 °C

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 8.56 (s, 1H), 8.43 (td,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.96 (td,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.69 (td,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.43 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 4H), 7.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

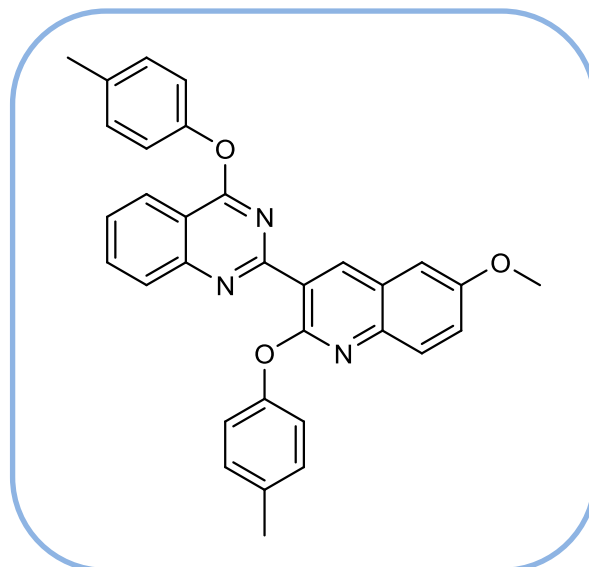
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 166.4, 160.1, 159.0, 152.4, 152.0, 150.2, 144.9, 140.7, 134.8, 134.5, 133.9, 133.4, 132.4, 129.8, 129.6, 128.1, 127.4, 127.2, 126.9, 125.6, 124.8, 123.7, 121.5, 121.4, 115.1, 21.4, 20.9, 20.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>:

- Calculée : 506.1839.
- Trouvée : 506.1839.

**(7c) : 2-(6-Méthoxy-2-(*p*-tolylloxy)quinoléin-3-yl)-4-(*p*-tolylloxy)quinazoline :**

21

**Rendement :** 45%**Aspect:** Solide beige**Point de fusion:** 118-120 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.56 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.14 – 8.10 (m, 1H), 7.96 (td, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 4H), 3.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

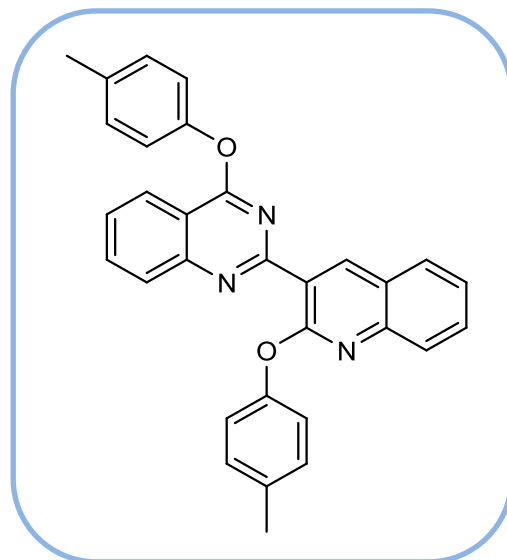
**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 166.4, 160.1, 158.1, 156.6, 152.4, 152.2, 150.2, 142.2, 140.1, 134.8, 134.0, 133.3, 129.8, 129.6, 128.9, 128.0, 127.4, 126.3, 125.0, 123.7, 122.3, 121.4, 121.4, 115.1, 106.2, 55.5, 21.0, 20.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>:

- Calculée : 522.1788.
- Trouvée : 522.1785.

**(7d) : 4-(p-Tolyloxy)-2-(2-(p-tolyloxy)quinoléin-3-yl)quinazoline :**

22

**Rendement** : 53%**Aspect**: Solide beige**Point de fusion**: 144-146 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.66 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (td, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (td, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 4H), 7.08 – 7.00 (m, 4H), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 166.4, 159.9, 159.5, 152.5, 151.9, 150.2, 146.6, 141.2, 134.8, 134.0, 133.6, 130.2, 129.9, 129.6, 128.1, 127.9, 127.5, 127.4, 125.6, 124.9, 124.8, 123.7, 121.6, 121.5, 115.2, 21.0, 20.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>:

- Calculée : 492.16833.
- Trouvée : 492.1680.

### **7.6 Procédure générale pour la préparation des 4-phénoxyquinazolin-(2-anilino)quinoléines 8a-d :**

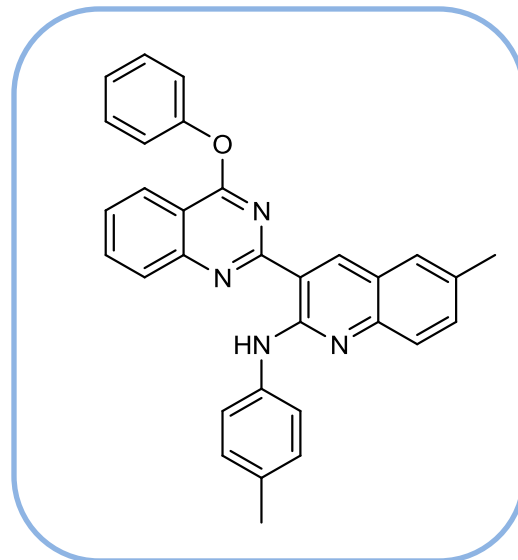
Dans un ballon de 100 mL muni d'un réfrigérant, 0.15 mmol (1 éq.) de 2-(2-chloroquinoléin-3-yl)-4-phénoxy-3,4-dihydroquinazoline **6a-d** sont dissoutes dans 2.5 mL d'isopropanol. On n'ajoute goutte à goutte 0.30 mmol (2 éq.) d'amine aromatique dissoute dans 2.5 mL d'isopropanol et une goutte d'HCl 1N. Le mélange est porté à reflux pendant 1 heure (le progrès de la réaction est suivi par CCM). À la fin de la réaction, le mélange est versé sur de l'eau



glacée, si un précipité se formé, il sera filtré sous vide puis séché et recristallisé dans l'éthanol. Si aucun précipité n'apparaît, le mélange sera extrait trois fois à l'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées.

**(8a) : 6-méthyl-3-(4-phénoxyquinazolin-2-yl)-N-p-tolylquinoléin-2-amine :**

23

**Rendement :** 88%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 248-250 °C

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 12.36 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.96 (td,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

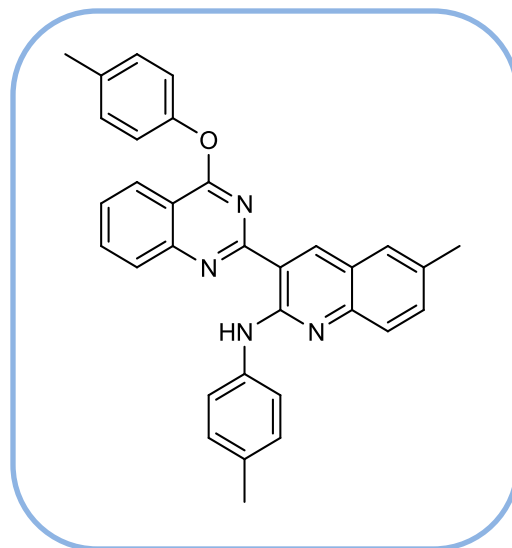
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 165.9, 158.9, 152.5, 152.5, 150.8, 147.0, 140.5, 138.7, 134.5, 133.2, 131.8, 130.9, 129.7, 129.2, 127.6, 127.4, 127.4, 126.2, 125.9, 123.8, 122.9, 122.0, 119.9, 119.7, 117.6, 114.8, 21.2, 20.9.

**HRMS (ESI $^+$ )** pour  $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ :

- Calculée : 491.1842.
- Trouvée : 491.1836.

**(8b) : 6-Méthyl-N-p-tolyl-3-(4-(p-tolyloxy)quinazolin-2-yl)quinoléin-2-amine :**

24

**Rendement:** 62%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** >260 °C

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 12.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

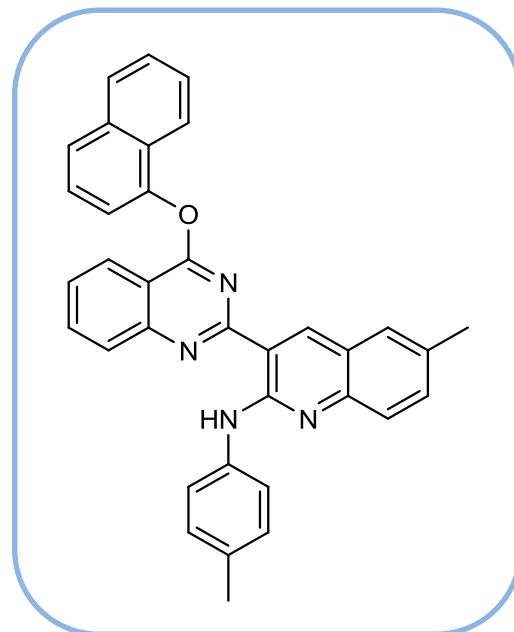
**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 166.0, 159.0, 152.5, 150.9, 150.3, 147.0, 140.5, 138.6, 135.5, 134.5, 133.1, 131.8, 130.9, 130.2, 129.2, 127.6, 127.4, 126.2, 123.8, 123.1, 121.6, 120.0, 117.8, 114.9, 21.2, 21.1, 20.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>:

- Calculée : 483.2179.
- Trouvée : 483.2182.

**(8c) : 6-Méthyl-3-(4-(naphthalen-1-yloxy)quinazolin-2-yl)-N-*p*-tolylquinoléin-2-amine**

25

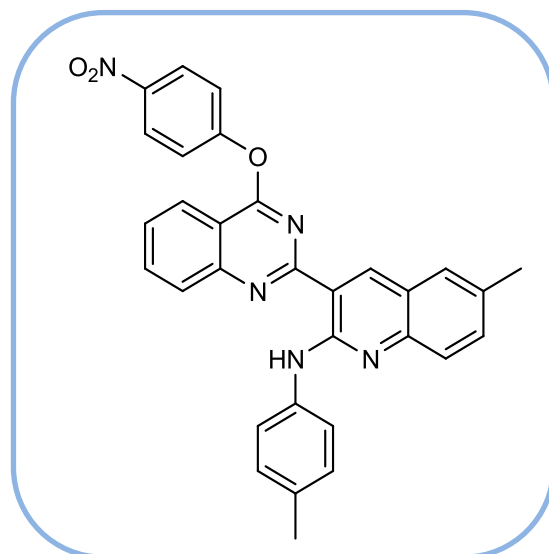
**Rendement :** 72%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 252-254 °C

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 12.25 (s, 1H), 8.65 – 8.58 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.95 (m, 4H), 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.78 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.50 (td, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 166.4, 159.2, 152.4, 151.0, 148.5, 146.9, 140.6, 138.6, 134.9, 134.7, 133.1, 131.7, 130.9, 129.2, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.2, 126.6, 126.6, 126.2, 126.1, 125.6, 123.8, 122.9, 121.6, 119.9, 118.5, 117.6, 114.7, 21.2, 20.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>35</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>:

- Calculée : 519.2179.
- Trouvée : 519.2182.

**(8d) : 6-Méthyl-3-(4-(4-nitrophénoxy)quinazolin-2-yl)-N-*p*-tolylquinoléin-2-amine :****26****Rendement:** 43%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 228-230 °C

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 12.34 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50-8.47 (m, 2H), 8.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 165.0, 158.8, 157.3, 152.3, 151.1, 147.2, 145.4, 140.3, 138.4, 135.1, 133.5, 132.2, 131.3, 129.3, 128.0, 127.5, 126.1, 125.5, 123.6, 122.8, 119.9, 117.1, 114.5, 20.9, 21.2.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) pour C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>:**

- Calculée : 514.1874.
- Trouvée : 514.1875.

### 7.7 Procédure générale pour la préparation des 4- arylquinazolin-quinoléines et 4-arylquinazolin-(2-aryl)quinoléines 9a-c et 10 :

Dans un ballon de 50 mL, on dissout la 4-chloro-2-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)quinazoline **5a** (1 mmol) et AlCl<sub>3</sub> (1.2 mmol) dans le dichloroéthane sec (10 mL) puis on laisse le mélange sous atmosphère d'argon à température ambiante pendant 5 min. Ensuite, on additionne le substrat nucléophile, Ar(Het)H (1 mmol) et on chauffe le mélange à 80 °C pendant

3h (15h pour le composé **10**). Une fois la réaction terminée (contrôlée par CCM), 10 mL d'H<sub>2</sub>O sont ajoutés. Après avoir agité pendant 20 minutes, on extrait le résidu au EtOAc (3×10 mL). La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl puis séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Les produits ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (Éluant: Cyclohexane / Acétate d'éthyle: 90/10 à 80/20).

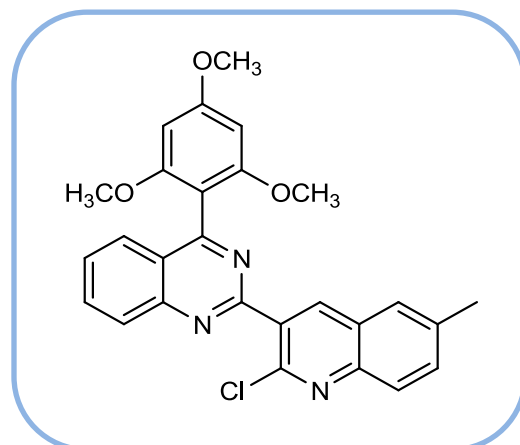
**(9a) : 2-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-4-(2,4,6-triméthoxyphényl)quinazoline :**

27

**Rendement :** 83%

**Aspect:** Solide marron

**Point de fusion:** 98-100 °C



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.60 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 – 7.89 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 6.30 (s, 2H), 3.92 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 6H, 2 O-CH<sub>3</sub>), 2.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

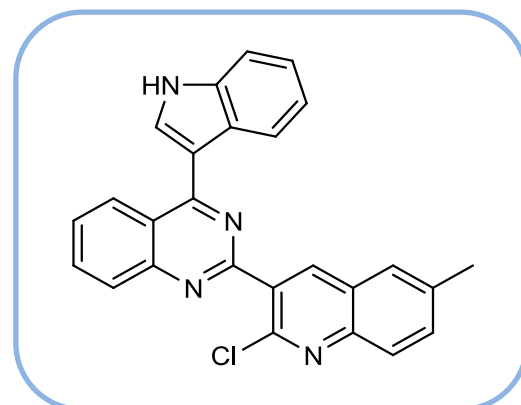
**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 166.2, 162.7, 160.4, 159.2, 150.6, 148.2, 146.1, 139.8, 137.1, 133.8, 133.2, 133.1, 128.7, 128.0, 127.6, 127.3, 126.9, 126.8, 124.2, 107.6, 91.0, 55.9, 55.8, 55.6, 21.62.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>35</sup>ClNa [M+Na]<sup>+</sup>:

- Calculée : 494.1242.
- Trouvée : 494.1242.

**(9b) : 2-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-4-(1H-indol-3-yl)quinazoline :**

28

**Rendement:** 71%**Aspect:** Solide marron**Point de fusion:** 242-244 °C

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 9.32 (s, 1H, NH), 8.64 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.39 – 8.32 (m, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.89 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.53 (m, 3H), 7.46 – 7.34 (m, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

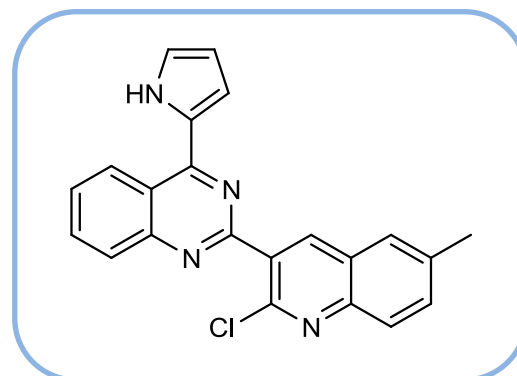
**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 163.7, 160.2, 151.4, 147.9, 146.1, 139.8, 137.3, 136.6, 133.7, 133.4, 133.2, 129.0, 128.9, 127.9, 127.7, 127.1, 127.0, 126.9, 126.5, 123.4, 121.8, 121.8, 121.7, 114.3, 111.5, 21.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) pour C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub><sup>35</sup>Cl[M+H]<sup>+</sup>:**

- Calculée : 421.1215.
- Trouvée : 421.1214.

**(9c) : 2-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-4-(1H-pyrrol-2-yl)quinazoline :**

29

**Rendement :** 91%**Aspect:** Solide marron**Point de fusion:** 182-184 °C

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 10.37 (s, 1H), 8.69 – 8.57 (m, 2H), 8.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.92 (td,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.69 (td,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 11.3, 2.8$  Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.59-6.50 (m, 1H), 2.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 159.4, 156.5, 151.8, 147.8, 146.1, 139.8, 137.4, 133.6, 133.4, 132.5, 129.1, 128.7, 128.0, 127.9, 126.9, 126.8, 125.8, 122.9, 119.5, 115.9, 112.0, 21.6.

**HRMS (ESI $^+$ )** pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_4^{35}\text{ClNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ :

- Calculée : 393.0877.
- Trouvée : 393.0877.

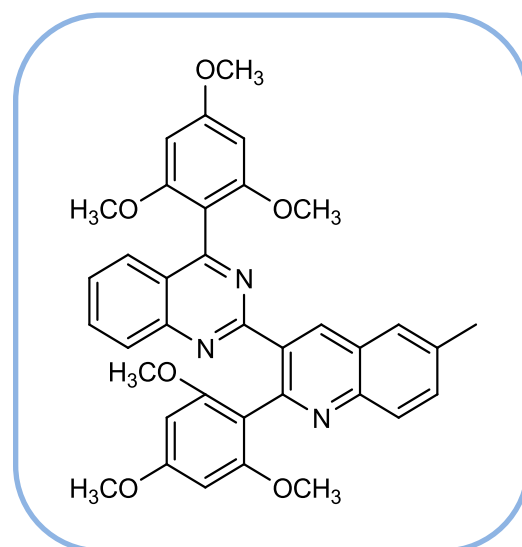
**(10) : 2-(6-Méthyl-2-(2,4,6-triméthoxyphényl)quinoléin-3-yl)-4-(2,4,6-**

**30**

**Rendement:** 61%

**Aspect:** Solide jaune

**Point de fusion:** 128-130 °C



**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 8.84 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 3H), 7.56 (td,  $J = 8.4, 1.1$  Hz, 2H), 7.41 (td,  $J = 8.1, 1.3$  Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 3.91 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 3.61 (s, 6H, 2 O- $\text{CH}_3$ ), 3.49 (s, 6H, 2 O- $\text{CH}_3$ ), 2.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 165.3, 162.2, 161.7, 160.8, 159.1, 159.0, 154.0, 150.4, 146.7, 137.4, 135.9, 134.5, 132.9, 131.8, 129.0, 128.6, 127.2, 127.0, 126.7, 126.6, 123.7, 113.7, 108.3, 91.0, 90.7, 55.8, 55.7, 55.5, 55.3, 21.6.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>:

- Calculée : 604.2442.
- Trouvée : 604.2437.

### 7.8 Procédure générale pour la préparation de la 4-morpholinoquinazolin-quinoliéine 11 :

Dans un monocol de 50 mL muni d'un réfrigérant, on introduit 0.29 mmol de 4-chloro-2-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)quinazoline **5a**, 0.58 mmol de triéthylamine, 0.58 mmol de la morpholine. Le mélange est dissout dans le dichlorométhane (2 mL) et laissé sous agitation à température ambiante pendant 5 min, puis chauffé à 45 °C pendant 2h. Une fois la réaction terminée, on extrait le résidu au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL). La phase organique est lavée successivement par des solutions saturées de NH<sub>4</sub>Cl (2×5 mL), NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) et NaCl (5 mL), puis séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (Éluant: Cyclohexane / Acétate d'éthyle: 80/20).

**(11) : 4-(2-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)quinazolin-4-yl)morpholine :**

31

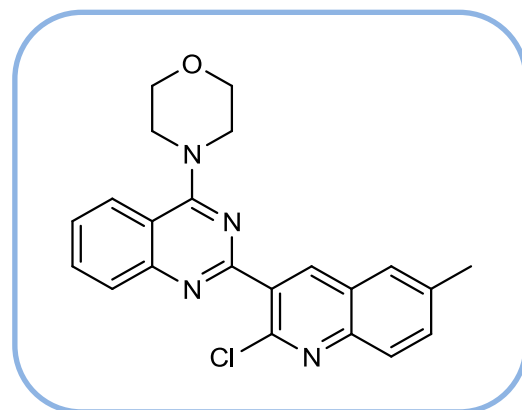
**Rendement:** 91%

**Aspect:** Solide jaune

**Point de fusion:** 140-142 °C

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.60 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.81 (td, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 8H, 4 CH<sub>2</sub>), 2.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 164.2, 159.4, 152.5, 148.0, 146.0, 139.5, 137.2, 133.2, 132.8, 129.1, 128.0, 127.0, 126.8, 125.9, 124.7, 114.9, 66.9, 50.3, 21.6.





**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sup>35</sup>ClNa [M+Na]<sup>+</sup>:

- Calculée : 413.1140.
- Trouvée : 413.1139.

### 7.9 Procédure générale pour la préparation des 4-morpholino(aryle)quinazoline-(2-morpholino)quinoléine 12a-b, 13-15 :

Les composés **5a-b** ou **9a-c** (0.29 mmol) sont dissouts dans 0.5 mL de morpholine, puis le mélange est chauffé à 80 °C pendant 1h (la réaction est suivie par CCM). À la fin de la réaction, on ajoute de l'eau en quantité suffisante pour dissoudre les sels. S'il y a formation d'un précipité, il sera filtré sous vide, séché et recristallisé dans l'éthanol. Si aucun précipité n'apparaît, le mélange réactionnel sera extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques seront séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. Les produits ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice (Éluant: Cyclohexane / Acétate d'éthyle: 80/20 à 60/40).

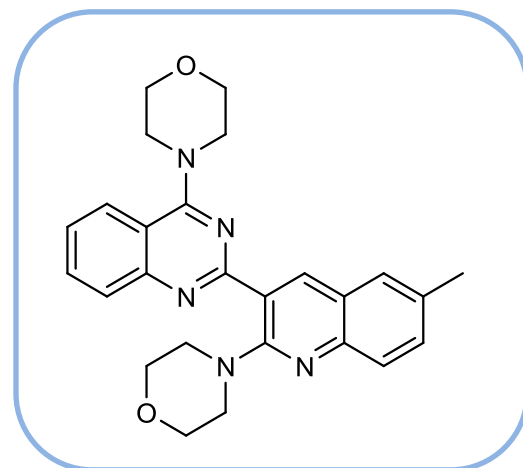
**(12a) : 4-(2-(6-Méthyl-2-morpholinoquinoléin-3-yl)quinazolin-4-yl)morpholine :**

32

**Rendement:** 88%

**Aspect:** Solide marron

**Point de fusion:** 96-98 °C



**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 8H, 4 CH<sub>2</sub>), 3.70 (t, *J* = 3.1 Hz, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.33 (t, *J* = 3.1 Hz, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 164.7, 161.8, 156.9, 152.8, 145.7, 140.6, 133.1, 132.9, 132.2, 128.9, 126.84, 126.7, 125.7, 125.5, 124.7, 124.4, 114.6, 66.9, 66.8, 50.3, 49.5, 21.3.

**HRMS (ESI $^+$ )** pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$  [M+H] $^+$ :

- Calculée : 442.2238.
- Trouvée : 442.2233.

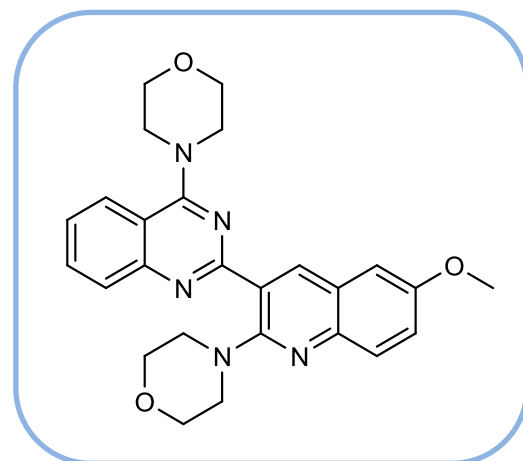
**(12b) : 4-(2-(6-Méthoxy-2-morpholinoquinoléin-3-yl)quinazolin-4-yl)morpholine :**

33

**Rendement:** 84%

**Aspect:** Solide marron

**Point de fusion:** 116-118 °C



**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 8.39 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.77 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.30 (dd,  $J = 9.3, 3.0$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 11H), 3.70 (t,  $J = 4.4$ , 4H, 2 CH $_2$ ), 3.31 (t,  $J = 4.4$ , 4H, 2 CH $_2$ ).

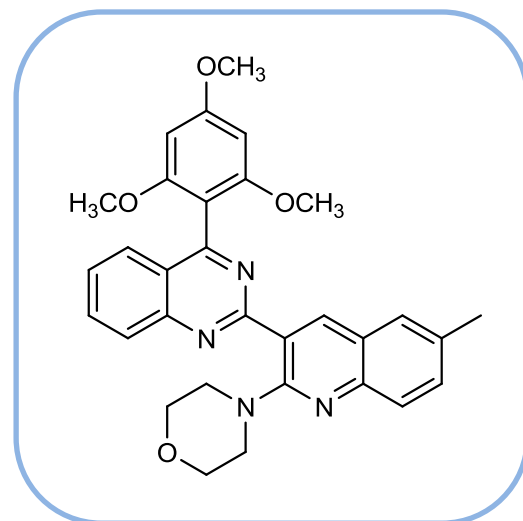
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 164.8, 161.8, 156.2, 155.9, 152.8, 143.1, 140.1, 132.9, 129.9, 128.9, 128.5, 126.1, 125.6, 125.0, 124.7, 122.0, 115.2, 114.6, 106.2, 67.0, 66.9, 55.5, 50.3, 49.7.

**HRMS (ESI $^+$ )** pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3$  [M+H] $^+$ :

- Calculée : 458.2187.
- Trouvée : 458.2192.

**(13) : 4-(6-Méthyl-3-(4-(2,4,6-triméthoxyphényl)quinazolin-2-yl)quinoléin-2-**

34

**Rendement:** 92%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 162-164 °C

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 8.36 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.92 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.54 (ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 10H), 3.42-3.5 (m, 4H), 2.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

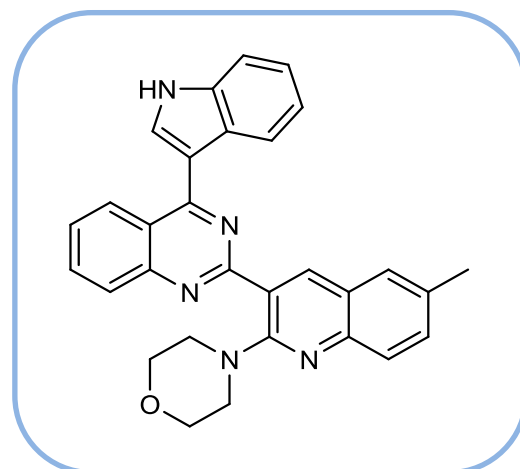
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 166.9, 163.3, 162.5, 158.9, 156.8, 150.9, 145.8, 141.0, 133.8, 133.0, 132.1, 128.4, 127.3, 127.2, 126.8, 126.7, 126.2, 124.4, 123.9, 107.5, 90.8, 66.8, 65.9, 55.7, 55.5, 49.5, 21.4.

**HRMS (ESI $^+$ )** pour  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ :

- Calculée : 545.2159.
- Trouvée : 545.2159.

**(14) : 4-(3-(4-(1H-indol-3-yl)quinazolin-2-yl)-6-méthylquinoléin-2-yl)morpholine :**

35

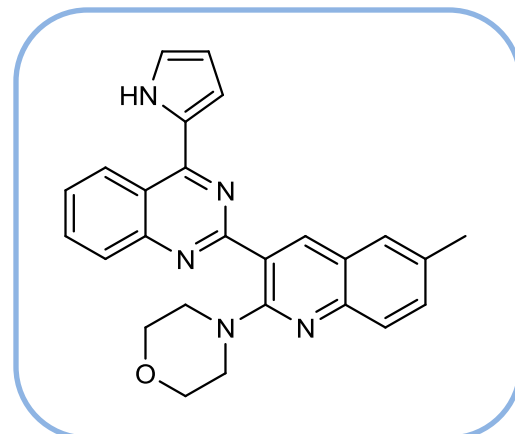
**Rendement:** 78%**Aspect:** Solide marron**Point de fusion:** 250-252 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 9.30 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 2H), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 3.74-3.63 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 4H), 2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 163.9, 162.6, 157.1, 151.8, 145.8, 141.1, 136.5, 133.6, 133.3, 132.4, 128.9, 128.8, 127.3, 127.0, 126.9, 126.7, 126.6, 125.9, 124.5, 123.5, 122.2, 121.8, 121.3, 114.3, 111.5, 66.7, 49.7, 21.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) pour C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>:**

- Calculée : 472.2132.
- Trouvée : 472.2136.

**(15) : 2-(2-Morpholine-6-méthylquinoléin-3-yl)-4-(1H-pyrrol-2-yl)quinazoline :****36****Rendement:** 79%**Aspect:** Solide marron**Point de fusion:** 184-186 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 10.30 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 – 7.87 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 3.67-3.60 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.36-2.9 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 162.0, 157.0, 156.9, 152.2, 145.8, 140.9, 133.7, 133.4, 132.4, 129.0, 128.62, 127.6, 126.9, 126.8, 125.8, 125.5, 124.5, 122.7, 119.3, 115.9, 112.2, 66.9, 49.7, 21.4.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>) pour C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>:**

- Calculée : 444.1795.
- Trouvée : 444.1800.

### 7.10 Étude cristallographique :

Les données cristallographiques ont été collectées sur un diffractomètre Bruker AXS (monochromateur multicouche  $\lambda$  K $\alpha$  = 0.71073 Å). La structure du composé **6a** a été résolue par un algorithme à double espace utilisant le programme SHELXT,<sup>74</sup> puis affinée par des méthodes des moindres carrés à matrice complète basées sur F2 (SHELXL).<sup>75</sup> La contribution des solvants désordonnés aux facteurs de structure calculés a été estimée à l'aide de l'algorithme

<sup>74</sup> Sheldrick, G. M. *Acta. Cryst.* **2015**, A17, 3.

<sup>75</sup> Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* **2015**, C71, 3.

BYPASS,<sup>76</sup> implémenté sous la forme de l'option SQUEEZE dans PLATON.<sup>77</sup> Un nouvel ensemble de données, sans contribution de solvant, a ensuite été utilisé pour le raffinement final. Tous les atomes non hydrogénés ont été raffinés avec des paramètres de déplacement atomique anisotrope. Les atomes de H ont finalement été inclus dans leurs positions calculées et traitées comme conduisant sur l'atome parent avec des paramètres thermiques contraignants.

**Tableau 1.10 :** Données cristallographiques du composé **6a**.

<b>Formule brute</b>	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O
<b>Masse molaire</b>	397.85 g / mol
<b>Température</b>	150 K
<b>Longueur d'onde</b>	0.71073 Å
<b>Système cristallin, groupe d'espace</b>	triclinique, <i>P</i> -1
<b>Dimensions de la cellule unitaire</b>	a = 11,3354 (16) Å, b = 14,123 (2) Å, c = 14,1317 (19) Å $\alpha = 69,417 (5)^\circ$ , $\beta = 70,634 (5)^\circ$ , $\gamma = 74,959 (5)^\circ$
<b>Volume</b>	1971.8 (5) Å <sup>3</sup>
<b>Z, Densité calculée</b>	4, 1.340 g.cm <sup>-3</sup>
<b>Coefficient d'absorption</b>	0.214 mm <sup>-1</sup>
<b>F (000)</b>	824
<b>Taille du cristal</b>	0,450 x 0,310 x 0,140 mm
<b>La couleur Cristal</b>	Marron

<sup>76</sup> Sluis, P. V. D.; Spek, A. L. *Acta. Cryst.* **1990**, A46, 194.

<sup>77</sup> Spek, A. L. *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7.

<b>Plage theta pour la Collecte de données</b>	2,153 à 27,710 °
<b>h_min, h_max</b>	-14, 14
<b>k_min, k_max</b>	-18, 18
<b>l_min, l_max</b>	-18, 18
<b>Réflexions recueillies / uniques</b>	43154/8964 [R (int) <sup>a</sup> = 0.0895]
<b>Réflexions [I &gt; 2σ]</b>	6862
<b>Complétude jusqu'à theta_max</b>	0.969
<b>Type de correction d'absorption</b>	multi-scan
<b>Max. et min. transmission</b>	0,970, 0,647
<b>Méthode de raffinement</b>	Moindres carrés sur $F^2$ à matrice complète
<b>Données / restrictions / paramètres</b>	8964/0/525
<b>qualité de l'ajustement</b>	1,029
<b>Indices R finaux [I &gt; 2σ]</b>	$R 1^c = 0,0555$ , $wR 2^d = 0,1304$
<b>Indices R (toutes les données)</b>	$R 1^c = 0,0788$ , $wR 2^d = 0,1442$
<b>Le plus grand diff. pic et trou</b>	0,668 et $-0,435 \text{ e}^- \cdot \text{Å}^{-3}$

***Chapitre II :***  
***Évaluation biologique des dérivés quinazolino-***  
***quinoléines***



## 1 Intérêts biologiques des dérivés de la quinazoline:

Les hétérocycles azotés sont par nature *omniprésents* et constituent la structure majeure de nombreux produits naturels, d'importantes molécules sur le plan pharmaceutique et des matériaux fonctionnels organiques.<sup>78</sup> Parmi les divers hétérocycles azotés connus, les quinoléines, les 2-aminoquinoléines et les quinazolines sont des motifs structurels importants trouvés dans plusieurs composés pharmacologiquement et biologiquement actifs.<sup>79</sup>

Ils présentent une large gamme d'activités pharmacologiques et biologiques telles que des activités antibactériennes,<sup>80</sup> anti-inflammatoires,<sup>81</sup> anticonvulsivantes,<sup>82</sup> antipaludiques,<sup>83</sup> antiasthmiques,<sup>84</sup> anti-Alzheimer<sup>85</sup> et anticancéreuses.<sup>86</sup>

### 1.1 Activité antipaludique :

#### 1.1.1 Le paludisme :

Le paludisme (malaria en anglais) est une maladie d'origine parasitaire se traduisant par de la fièvre et des troubles digestifs. Transmise par des moustiques (la femelle du genre *Anophèle*) infectés (**Figure 1.22**). Cette maladie, surtout importante pour les populations vivant en zone

---

<sup>78</sup> (a) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. **1996**. (b) Nepali, K.; Lee, H. Y.; Liou, J. P. *J. Med. Chem.* **2019**, *28*, 2851.

<sup>79</sup> (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 166. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 742. (c) Vandekerckhove, S.; D'hooghe, M. *Bioorg Med. Chem.* **2015**, *23*, 5098. (d) Ahmad, S.; Ahmad, I. *Med Chem Comm.* **2017**, *8*, 871.

<sup>80</sup> (a) Narender, P.; Srinivas, U.; Ravinder, M.; Rao, B. A.; Ramesh, C.; Harakishore, K.; Gangadasu, B.; Murthy, U. S. N.; Rao, V. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4600. (b) Kung, P. P.; Casper, M. D.; Cook, K. L.; Wilson-Lingardo, L.; Risen, L. M.; Vickers, T. A.; Ranken, R.; Blyn, L. B.; Wyatt, J. R.; Cook, P. D.; Ecker, D. J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4705.

<sup>81</sup> (a) Roma, G.; Di Braccio, M.; Grossi, G.; Mattioli, F.; Ghia, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1021. (b) Santagati, N. A.; Bousquet, E.; Spadaro, A.; Ronsisvalle, G. *Farmaco*. **1999**, *54*, 780.

<sup>82</sup> (a) Guan, L.-P.; Jin, Q. H.; Tian, G. R.; Chai, K. Y.; Quan, Z. S. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2007**, *10*, 254. (b) Ugale, V. G.; Bari, S. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 447.

<sup>83</sup> (a) Ridley, R. G. *Medical. Need. Nature*. **2002**, *415*, 686. (b) Verhaeghe, P.; Azas, N.; Gasquet, M.; Hutter, S.; Ducros, C.; Laget, M.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 396.

<sup>84</sup> (a) Benedetti, P.; Mannhold, R.; Cruciani, G.; Ottaviani, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3607. (b) Alafeefy, A. M.; Kadi, A. A.; Al-Deeb, O. A.; El-Tahir, K.E. H.; Al-Jaber, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4947.

<sup>85</sup> (a) Thatcher, T. H.; Luzina, I.; Fischelevich, R.; Tomai, M. A.; Miller, R. L.; Gaspari, A. A. *J. Invest. Dermatol.* **2006**, *126*, 821. (b) Mendes da Silva, J. F.; Walters, M.; Al Damluji, S.; Ganellin, C. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7254.

<sup>86</sup> (a) Zhang, Y.; Tortorella, M. D.; Liao, J.; Qin, X.; Chen, T.; Luo, J.; Guan, J.; Talley, J. J.; Tu, Z. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1086. (b) Juvale, K.; Gallus, J.; Wiese, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7858.

d'endémie (zone intertropicale), l'est aussi pour les voyageurs. Selon l'OMS (Organisation mondiale de la Santé), cette maladie cause aux alentours d'un million de victimes par an dans le monde.<sup>87</sup> En 2017, 219 millions de cas de paludisme dans 87 pays, dont 435 000 décès.<sup>88</sup> Près de 92 % des cas de paludisme et 93 % des décès dus à cette maladie sont survenus dans la région africaine. Cette région supporte une part disproportionnée de la charge mondiale de paludisme. De plus, les deux tiers des décès liés au paludisme surviennent chez les enfants de moins de 5 ans.



**Figure 1.22:** *Anopheles gambiae*.

### 1.1.2 Quinazolines antiplasmodiales :

Ce sont les quinazolines, et plus particulièrement des dérivés 2,4-diaminoquinazolines, qui, depuis une quarantaine d'années, étaient connues pour leurs propriétés antiplasmodiales excellentes (*in vitro* et *in vivo* sur modèle murin), grâce à leur action d'inhibition sur la DHFR du *Plasmodium*.<sup>89,90</sup>

A. Nzila et Coll.<sup>91</sup> ont montré que la di-aminoquinazoline QN254 [5-chloro-6N-(2,5-diméthoxybenzyl)quinazoline-2,4,6-triamine] est active contre la forte résistance-PM des souches du *plasmodium falciparum* VIS, suggérant que la QN254 pourrait être utilisée pour traiter le paludisme dans les régions à forte prévalence en résistance antifolate (**Figure 1.23**).

---

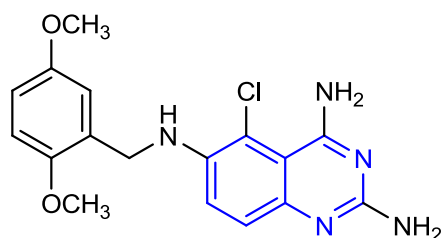
<sup>87</sup> <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>

<sup>88</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>

<sup>89</sup> Elslager, E. F.; Clarke, J.; Werbel, L. M.; Worth, D. F.; Davoll, J. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 827.

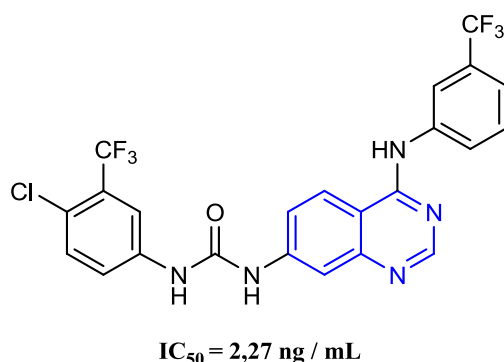
<sup>90</sup> Hynes, J. B.; Buck, J. M.; D'Souza, L.; Freishei, J. H. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1191.

<sup>91</sup> Nzila, A.; Rottmann, M.; Chitnumsub, P.; Kiara, S. M.; Kamchonwongpaisan, S.; Maneeruttanarungroj, C.; Taweechai, S.; Yeung, B. K.; Goh, A.; Lakshminarayana, S. B.; Zou, B.; Wong, J.; Ma, N. L.; Weaver, M.; Keller, T. H.; Dartois, V.; Wittlin, S.; Brun, R.; Yuthavong, Y.; Diagana, T. T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 2603.



**Figure 1.23 :** structure de la QN254.

La synthèse de nouvelles 6-uréido-4-anilinoquinazolines a été réalisée et leur activité antipaludique *in vitro* contre la *P. falciparum* sensible à la chloroquine a été examinée par S. Madapa et Coll.<sup>92</sup>. L'un des composés avait une valeur de  $IC_{50}$  de 2,27 ng/mL, ce qui était tout à fait compatible avec le médicament standard chloroquine utilisée dans les essais biologiques (Figure 1.24).



**Figure 1.24**

Selon le groupe anglais de Fuchter et Coll.<sup>93,94</sup> qui travaillait en partenariat avec l'Institut Pasteur à Paris, des dérivés de la quinazoline avaient une activité antiplasmodiale sur une cible originale, il s'agit d'une histone méthyltransférase, une enzyme qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la transcription de l'ADN (Figure 1.25).

<sup>92</sup> Madapa, S.; Tusi, Z.; Mishra, A.; Srivastava, K.; Pandey, S. K.; Tripathi, R.; Puri, S. K.; Batra, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 222.

<sup>93</sup> Malmquist, N. A.; Moss, T. A.; Mecheri, S.; Scherf, A.; Fuchter, M. *J. Proc. Natl. Acad. Sci.* **2012**, *109*, 16708.

<sup>94</sup> Sundriyal, S.; Malmquist, N. A.; Caron, J.; Blundell, S.; Liu, F.; Chen, X.; Srimongkolpithak, N.; Jin, J.; Charman, S. A.; Scherf, A.; Fuchter, M. *J. Chem. Med. Chem.* **2014**, *9*, 2360.

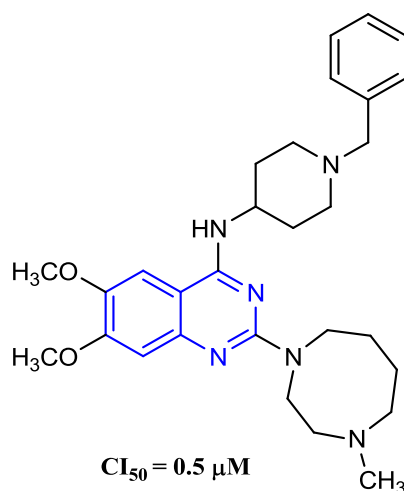


Figure 1.25

## 1.2 Activité inhibitrice de tyrosine kinases :

Une nouvelle classe de médicaments anticancéreux a réussi à améliorer le pronostic vital sur certains cancers, ce sont des inhibiteurs de tyrosine kinases. Ce groupe de médicaments révolutionnaires a vu le jour en 2001 avec l'emetinib (Glivec®). Basés sur un mécanisme d'inhibition de récepteurs de facteur de croissance à activité tyrosine-kinase intrinsèque, contrairement à la stratégie des anticorps monoclonaux, ils permettent l'approche chimiothérapeutique anticancéreuse ciblée.

On compte parmi ces inhibiteurs d'activité tyrosine kinase le gefitinib (Iressa®) et l'erlotinib (Tarceva®), qui ont obtenu une mise en circulation sur le marché japonais, américain et européen afin de traiter les cancers du poumon non à petites cellules.<sup>95</sup> On notera que les dérivés 4-anilinoquinazolines sont majoritairement présents dans cette famille d'inhibiteurs.

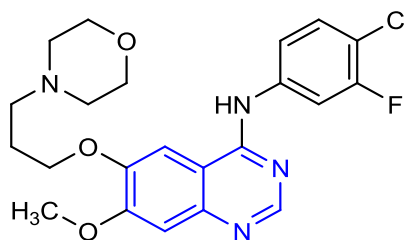
### 1.2.1 Le géfitinib (Iressa®) :

Ce composé inhibiteur de l'EGFR1 (le géfitinib) est prescrit dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et prend en charge le mésothéliome pleural malin<sup>96</sup>.

<sup>95</sup> Pao, W.; Miller, V.; Zakowski, M.; Doherty, J.; Politi, K.; Sarkaria, I.; Singh, B.; Heelan, R.; Rusch, V.; Fulton, L.; Mardis, E.; Kupfer, D.; Wilson, R.; Kris, M.; Varmus, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **2004**, *101*, 13306.

<sup>96</sup> Wakeling, A. E.; Guy, S. P.; Woodburn, J. R.; Ashton, S. E.; Curry, B. J.; Barker, A. J.; Gibson, K. H. *Cancer Res.* **2002**, *6*, 5749.

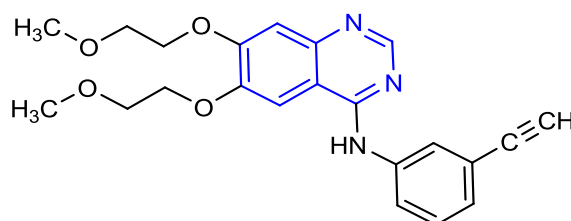
Actuellement, plusieurs tests cliniques en phase II et III sont menés dans la lutte contre le cancer du sein, du gliome, de la prostate, du rein et du côlon<sup>97</sup> (**Figure 1.26**).



**Figure 1.26** : Le géfitinib.

### 1.2.2 L'erlotinib (Tarceva®) :

Utilisable par voie orale et concurrent de l'ATP, l'erlotinib est un inhibiteur de l'EGFR. Son action provoque l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1, et déclenche l'apoptose chez un nombre conséquent de cas atteints de cancers du côlon, du pancréas, de la tête et du cou.<sup>98</sup> Ce traitement, agréé récemment dans le traitement de la première ligne du cancer du pancréas, est associé avec la gemcitabine (Gemzar®) (**Figure 1.27**).



**Figure 1.27** : L'erlotinib.

### 1.2.3 Le lapatinib (Tyverb®) :

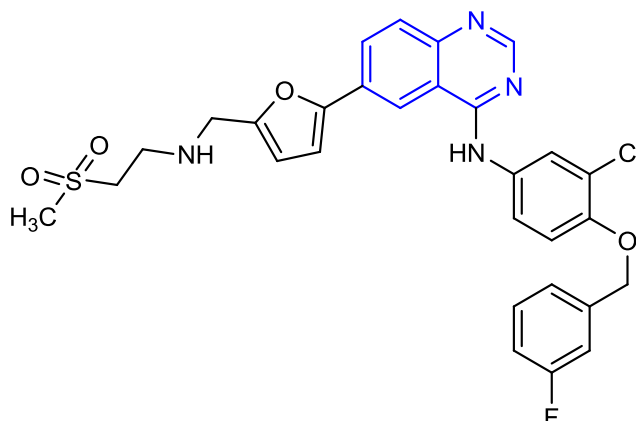
Le lapatinib fait partie de la famille des anilinoquinazolines. Utilisé comme inhibiteur de l'EGFR1,<sup>99</sup> on le retrouve dans le cadre d'une ATU de cohorte associée à la capécitabine (Xeloda®), dans des cas de cancer du sein avancé ou métastatique avec surexpression des

<sup>97</sup> Ranson, M. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2004**, *29*, 95.

<sup>98</sup> Hidalgo, M. *J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 3267.

<sup>99</sup> Wood, E. R.; Truesdale, A. T.; McDonald, O. B.; Yuan, D.; Hassell, A.; Dickerson, S. H.; Ellis, B.; Pennisi, C.; Horne, E.; Lackey, K.; Alligood, K. J.; Rusnak, D. W.; Gilmer, T. M.; Shewchuk, L. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 6652.

récepteurs Erb-2 chez les patients réfractaires aux traitements de 1<sup>re</sup> ligne (anthracycline + taxane + trastuzumab) (**Figure 1.28**).



**Figure 1.28** : Le lapatinib.

### 1.3 Activité hypnotique :

Le noyau 4(3H)-quinazolinone a été synthétisé et évalué par J. F. Wolfe et Coll.<sup>100</sup> pour son activité anticonvulsivante, anxiolytiques et hypnotique, dont le profil pharmacologique était comparable à celui des benzodiazépines. De plus, ces molécules sont connues pour se lier sur le site spécifique aux benzodiazépines des récepteurs gabaergiques.<sup>101</sup> Parmi ces molécules, la méthaqualone et la mécloqualone (**Figure 1.29**) ont été commercialisées dans différents pays, avant que leur usage ne soit finalement interdit pour cause de toxicomanie.



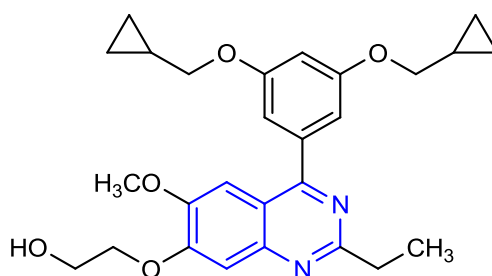
**Figure 1.29** : Structures de la méthaqualone (à gauche) et la mécloqualone.

<sup>100</sup> Wolfe, J. F.; Rathman, T. L.; Sleevi, M. C.; Campbell, J. A.; Greenwood, T. D. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 161.

<sup>101</sup> Koe, B. K.; Minor, K. W.; Kondratas, E.; Lebel, L. A.; Koch, S. W. *Drug Dev. Res.* **1986**, 7, 255.

### 1.4 Activité inhibitrice des phosphodiesterases 3 et 4 :

Une série de quinazolines a été préparée et évaluée pour son aptitude à inhiber la phosphodiesterase de l'AMP cyclique de type 3 et 4. De tels inhibiteurs seraient utilisables dans le domaine thérapeutique comme bronchodilatateurs (PDE3 et PDE4) et anti-inflammatoires (PDE4). Les inhibiteurs les plus puissants (**Figure 1.30**) présentaient des valeurs de  $CI_{50}$  entre 15 et 30 dans la gamme nanomolaire.<sup>102</sup>



**Figure 1.30**

### 1.5 Activité antagoniste des récepteurs $\alpha_1$ -adrénergiques :

S. F. Campbell et Coll.<sup>103</sup> ont rapportés la synthèse d'une série de dérivés 4-aminoquinazolines 6,7-diméthoxylés ainsi que l'évaluation de leurs activités antagonistes des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques.<sup>104,105</sup> Ils ont observé que plusieurs composés préparés à l'instar de la doxazosine ont montré une efficacité similaire à celle de la prazosine, cette dernière est principalement employée dans le traitement de l'hypertension artérielle (**Figure 1.31**).

<sup>102</sup> Charpiot, B.; Brun, J.; Donze, I.; Naef, R.; Stefani, M.; Mueller, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2891.

<sup>103</sup> Campbell, S. F.; Davey, M. J.; Hardstone, J. D.; Lewis, B. N.; Palmer, M. J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 49.

<sup>104</sup> Civantos Calzada, B.; Aleixandre de Artinano, A. *Pharmacol. Res.* **2001**, *44*, 195.

<sup>105</sup> Docherty, J. R. *Pharmacol. Ther.* **1989**, *44*, 241.

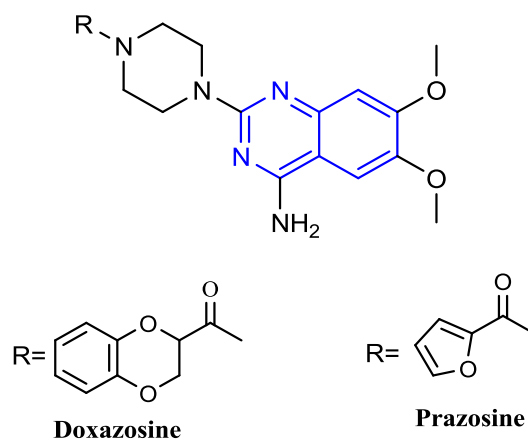


Figure 1.31

Il existe également d'autres molécules qui ont une excellente sélectivité des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques comme l'alfuzosine (Xatral® et Urion®) et la térazosine (Dysalfa® et Hytrine®) notamment au niveau de la prostate, de la vessie et de l'urètre. Ainsi, on les retrouve prescrites comme traitement symptomatique de certaines manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne de la prostate ou comme traitement adjuvant dans certaines formes de rétention urinaire (Figure 1.32).

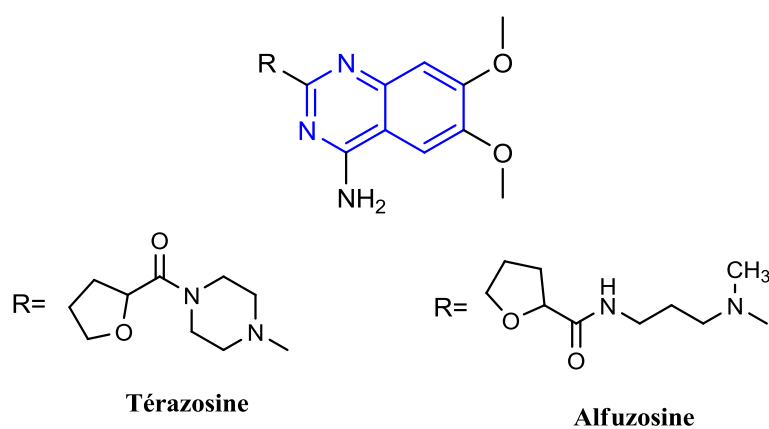
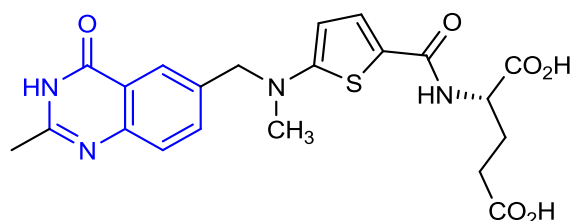


Figure 1.32



### 1.6 Activité cytotoxique antifolique :

L'ICI D1694<sup>106</sup> (raltitrexed, Tomudex®) est un agent antitumoral puissant doué d'une puissante activité d'inhibition de la thymidilate-synthétase (TS). Cette molécule est un analogue de l'acide folique appartenant à la famille des antimétabolites. Le raltitrexed est préconisé dans le traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades n'ayant pas reçu de fluoropyrimidine (**Figure 1.33**).



**Figure 1.33** : Le raltitrexed.

### 1.7 Les inhibiteurs de protéasome :

Ce grand complexe protéase multi-catalytique est responsable de la dégradation des protéines dans la cellule. Trois composantes principales construisent le protéasome constitutif 26S du mammifère, la particule centrale PC (ou protéasome 20S) et deux particules régulatrices PR (ou particules 19S).<sup>107,108</sup> Le protéasome 26S peut être inhibé en ciblant soit la PR, soit la PC. Seuls quelques inhibiteurs des activités PR ont été décrits.<sup>109</sup> Parmi ceux-ci se trouvent les dérivés de la quinoléine, le capzimin et le H18, qui bloquent la prolifération de nombreuses cellules tumorales en culture (**Figure 1.34**).<sup>110,111</sup>

<sup>106</sup> Jackman, A. L.; Taylor, G. A.; Gibson, W.; Kimbell, R.; Brown, M.; Hilary Calvert, A.; Judson, I. R.; Hughes, L. R. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 5579.

<sup>107</sup> Borissenko, L.; Groll, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 687.

<sup>108</sup> Dong, Y.; Zhang, S.; Wu, Z.; Li, X.; Wang, W. L.; Zhu, Y.; Stoilova-McPhie, S.; Lu, Y.; Finley, D.; Mao, Y. *Nature*, **2019**, *565*, 49.

<sup>109</sup> Muli, C.; Tian, W.; Trader, D. J. *Chem. Bio. Chem.* **2019**, *20*, 1739-1753.

<sup>110</sup> Perez, C.; Li, J.; Parlati, F.; Rouffet, M.; Ma, Y.; Mackinnon, A. L.; Chou, T. F.; Deshaies, R. J.; Cohen, S. M. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1343.

<sup>111</sup> Hu, S.; Jin, Y.; Liu, Y.; Ljungman, M.; Neamati, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 884.

En revanche, l'inhibition des activités de la PC ont été largement explorées<sup>112,113</sup> et ont conduit à l'approbation de puissants inhibiteurs de la PC, le bortézomib, le carfilzomib et l'ixazomib, pour le traitement du myélome et du lymphome à cellules du manteau.<sup>114,115</sup>

Cependant, des profils à problématiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, dues à la structure de leurs peptides et de la présence d'une ogive électrophile, ont été soulignés.<sup>112</sup>

Les quinoléines pourraient surmonter ces limitations, et il a été démontré que trois médicaments bien connus contenant cette structure, le saquinavir (anti-VIH),<sup>116</sup> le clioquinol (antifongique et antiprotozoaire)<sup>117,118</sup> et la chloroquine (anti-paludéen),<sup>119</sup> inhibent la PC *in vitro et in vivo* et sont associés à des activités anticancéreuses (**Figure 1.34**).

L'inhibiteur de la PC, 5-AHQ, a surmonté la résistance à l'inhibiteur du protéasome bortézomib *in vitro*.<sup>120</sup> Le VR23, un puissant inhibiteur sélectif de l'activité de la PC T-L, était efficace chez les souris pour contrôler les cellules de myélome multiple et le cancer du sein.<sup>121</sup> Le criblage virtuel basé sur de grandes bibliothèques à identifier les quinoléines **I**<sup>122</sup> et **II**<sup>123</sup> comme inhibiteurs de la PC. Le criblage d'une petite banque de quinoléines poly-substituées a montré que le composé **III** était actif contre les activités ChT-L et PA de la PC humaine.<sup>124</sup>

---

<sup>112</sup> Borissenko, L.; Groll, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 687.

<sup>113</sup> Cromm, P. M.; Crews, C. M. *ACS. Cent. Sci.* **2017**, *3*, 830.

<sup>114</sup> Manasanch, E. E.; Orlovski, R. Z. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2017**, *14*, 417.

<sup>115</sup> Park, J. E.; Miller, Z.; Jun, Y.; Lee, W.; Kim, K. B. *Transl. Res.* **2018**, *198*, 1.

<sup>116</sup> Pajonk, F.; Himmelsbach, J.; Riess, K.; Sommer, A.; McBride, W. H. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 5230.

<sup>117</sup> Mao, X.; Li, X.; Sprangers, R.; Wang, X.; Venugopal, A.; Wood, T.; Zhang, Y.; Kuntz, D. A.; Coe, E.; Trudel, S.; Rose, D.; Batey, R. A.; Kay, L. E.; Schimmer, A. D. *Leukemia* **2009**, *23*, 585.

<sup>118</sup> Zhai, S.; Yang, L.; Cui, Q. C.; Sun, Y.; Dou, Q. P.; Yan, B. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2010**, *15*, 259.

<sup>119</sup> Ruschak, A. M.; Kay, L. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, *109*.

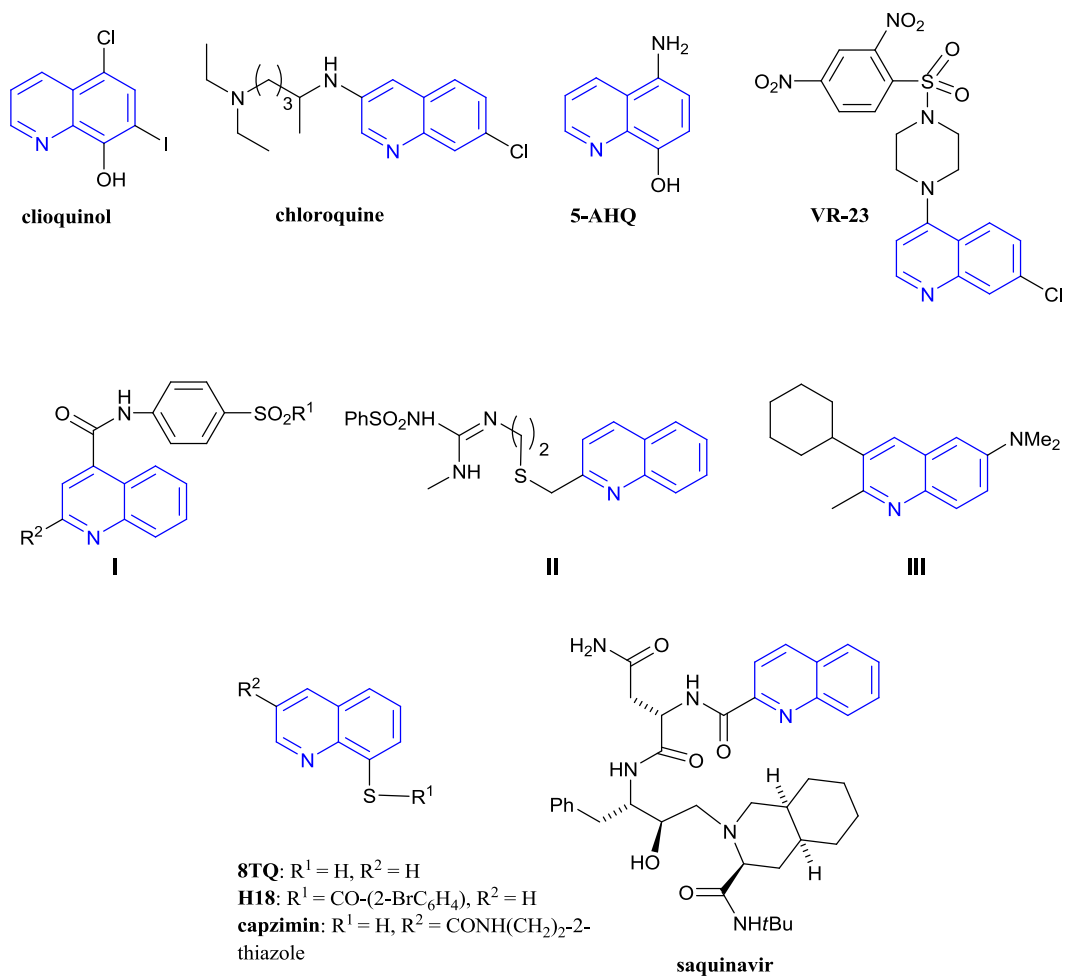
<sup>120</sup> Li, X.; Wood, T. E.; Sprangers, R.; Jansen, G.; Franke, N. E.; Mao, X.; Wang, X.; Zhang, Y.; Verbrugge, S. E.; Adomat, H.; Li, Z. H.; Trudel, S.; Chen, C.; Religa, T. L.; Jamal, N.; Messner, H.; Cloos, J.; Rose, D. R.; Navon, A.; Guns, E.; Batey, R. A.; Kay, L. E.; Schimmer, A. D. *J. Natl. Cancer Inst.* **2010**, *102*, 1069.

<sup>121</sup> Pundir, S.; Vu, H.-Y.; Solomon, V. R.; McClure, R.; Lee, H. *Cancer Res.* **2015**, *75*, 4164.

<sup>122</sup> Basse, N.; Montes, M.; Marechal, X.; Qin, L.; Bouvier-Durand, M.; Genin, E.; Vidal, J.; Villoutreix, B. O.; Reboud-Ravaux, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 509.

<sup>123</sup> Di Giovanni, C.; Ettari, R.; Sarno, S.; Rotondo, A.; Bitto, A.; Squadrito, F.; Altavilla, D.; Schirmeister, T.; Novellino, E.; Grasso, S.; Zappala, M.; Lavecchia, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 578.

<sup>124</sup> McDaniel, T. J.; Lansdell, T. A.; Dissanayake, A. A.; Azevedo, L. M.; Claes, J.; Odom, A. L.; Tepe, J. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2441.



**Figure 1.34** : Structures d'inhibiteurs de protéasome portant le squelette de la quinoléine.

## 2 Évaluation biologique de l'activité inhibitrice du protéasome :

Le noyau quinoléique est retrouvé dans de nombreux produits naturels et joue un rôle privilégié dans la découverte de médicaments.<sup>125,126</sup> Par exemple, la camptothécine, le topotécan, le belotécan ou le cabozantinib, qui inhibent la topoisomérase ou les tyrosines kinases, sont actuellement approuvés comme traitement anticancéreux. La structure de la quinoléine a également été utilisée dans la recherche d'inhibiteurs d'autres cibles importantes du cancer, telles que la polymérisation de la tubuline et la réparation de l'ADN et de la protéasome.<sup>122,123,127,128</sup>

Ayant à notre disposition une petite bibliothèque de 3-(quinazol-2-yl)-quinoléines **3-15**, nous avons évalué leurs activités biologiques en tant qu'inhibiteurs de la PC (constitutive humaine purifiée). La capacité à inhiber les trois activités protéolytiques, ChT-L, T-L et PA, a été mesurée par fluorescence de la 7-amino-4-méthylcoumarine (AMC,  $\lambda_{ex} = 360$  nm et  $\lambda_{em} = 460$  nm) libérée du substrat lors de son hydrolyse catalysée. En raison de leur faible fluorescence (**7c**, **9a**, **9b**, **9c**, **13**) ou modérée (**7d**) (**Figure 1.35**) aux longueurs d'onde attitrées, ces composés ont été intentionnellement exclus de la sélection afin d'éviter toute interprétation erronée.

---

<sup>125</sup> Solomon, V. R.; Lee, H. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1488.

<sup>126</sup> Musiol, R. *Expert Opin. Drug Discov.* **2017**, *12*, 583.

<sup>127</sup> Manasanch, E. E.; Orłowski, R. Z. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2017**, *14*, 417.

<sup>128</sup> Park, J. E.; Miller, Z.; Jun, Y.; Lee, W.; Kim, K. B. *Transl. Res.* **2018**, *198*, 1.

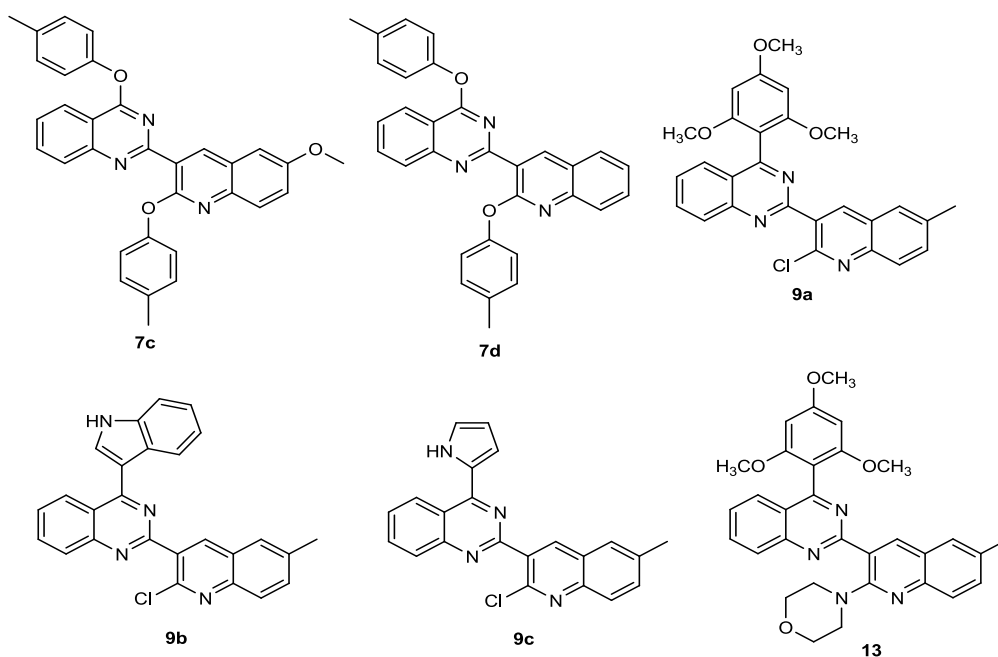
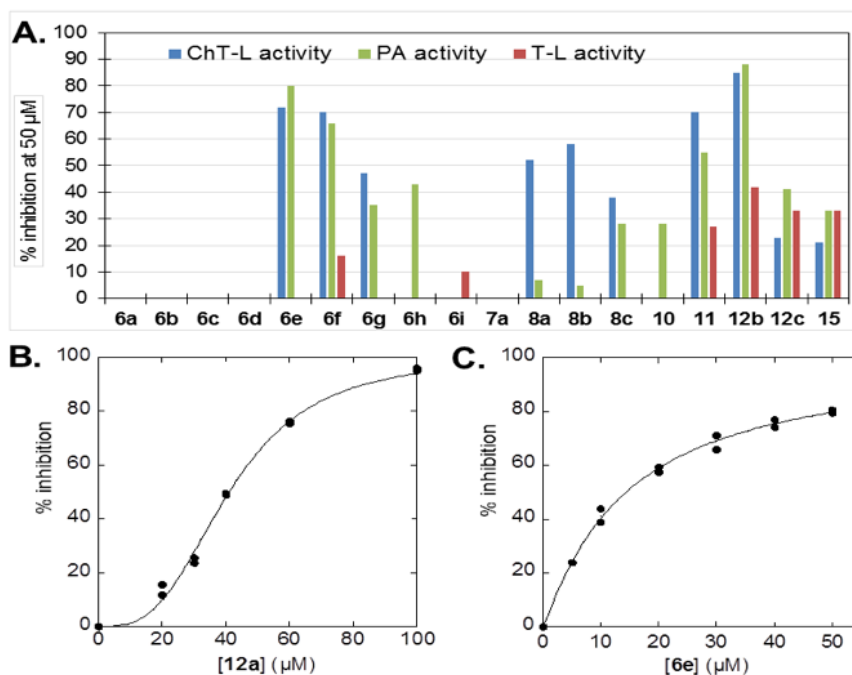


Figure 1.35

L'hydrolyse (pH = 8, 37 °C) du substrat peptidique fluorogène spécifique, Suc-LLVY-AMC (activité ChT-L) ou Z-LLE-AMC (activité PA) ou Boc-LLR-AMC (activité TL), était suivie pendant 45 min en présence du composé étudié (50  $\mu$ M, introduits sous forme de solution de DMSO) ou de DMSO (témoin). Le pourcentage d'inhibition a été déterminé à partir des vitesses initiales  $V_i$ , en présence du composé, et du  $V_{\text{control}}$ , en présence de DMSO (% d'inhibition =  $100 \times (1 - V_i / V_{\text{control}})$ ) (Figure 1.36.A).



**Figure 1.36 :** Effet des 3-(quinazol-2-yl)-quinoléines **6-15** sur le PC constitutif humain (pH 8, 37 °C). **A.** Inhibitions comparées des activités ChT-L, PA et T-L par les composés **6-15** à 50 µM. **B.** Profil d'inhibition de l'activité ChT-L de **12a**. **C.** Profil d'inhibition de l'activité PA de **6e**.

Dix composés sur dix-huit inhibaient assez (20%) à fortement (90%) les activités de ChT-L ou de PA à 50 µM. L'activité T-L était assez inhibée par 4 produits. Les composés qui ont présenté une inhibition supérieure à 70% ont été ainsi caractérisés par l'efficacité de leur réponse sur la dose (**Figure 1.36.B, 1.36.C**). Les concentrations donnant une inhibition de 50% (CI<sub>50</sub>) des composés **6e, 6f, 11** et **12a** (**Figure 1.37**) étaient comprises entre 19 et 44 µM pour l'activité ChT-L (**Tableau 1.11**), tandis que la CI<sub>50</sub> pour l'activité PA était de 34,2 ± 0,8 µM pour **12a** et 13,2 ± 0,6 µM pour **6e**. Comme pour les inhibiteurs quinoléiques de la PC, le saquinavir,<sup>129</sup> 5-AHQ<sup>130</sup> et **III**,<sup>131</sup> (**Figure 1.34**), le composé **6e** inhibe les activités de ChT-L et de PA, avec une activité similaire pour le PA et légèrement inférieure pour le ChT-L. L'inhibition des deux activités protéasomiques est une caractéristique intéressante. En effet, les inhibiteurs du protéasome utilisé dans le traitement du cancer ciblent principalement l'activité ChT-L des

<sup>129</sup> Pajonk, F.; Himmelsbach, J.; Riess, K.; Sommer, A.; McBride, W. H. *Cancer. Res.* **2002**, *62*, 5230.

<sup>130</sup> Li, X.; Wood, T. E.; Sprangers, R. *J. Natl. Cancer. Inst.* **2010**, *102*, 1069.

<sup>131</sup> McDaniel, T. J.; Lansdell, T. A.; Dissanayake, A. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2441.

protéasomes, mais leur efficacité est renforcée par la co-inhibition de l'activité PA ou T-L, en particulier dans les cas de myélome multiple résistant.<sup>132,133</sup>

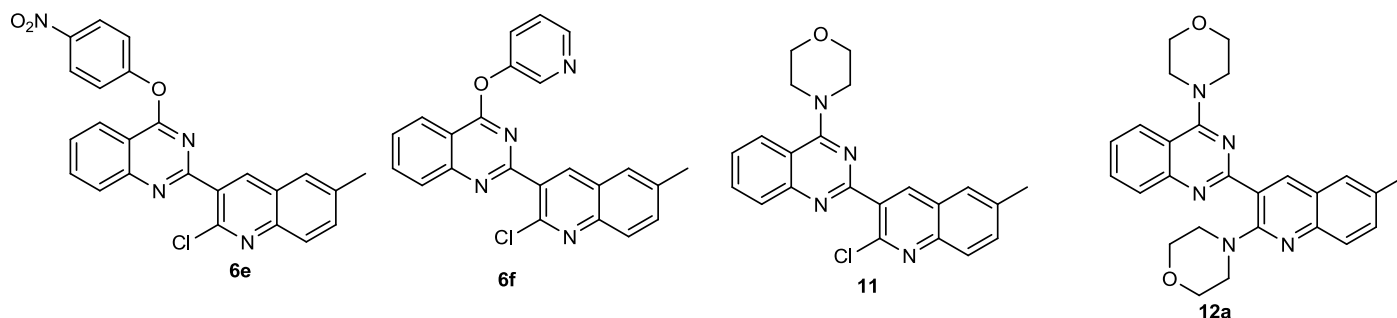


Figure 1.37

Tableau 1.11: Valeurs des  $CI_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) d'inhibition de la CP (pH 8, 37 °C).

	<b>6e</b>	<b>6f</b>	<b>11</b>	<b>12a</b>
Activité ChT-L	$35.4 \pm 0.6$	$19 \pm 1$	$44 \pm 1$	$41 \pm 1$
Activité PA	$13.2 \pm 0.6$	$66\%^a$	$55\%^a$	$34.2 \pm 0.8$

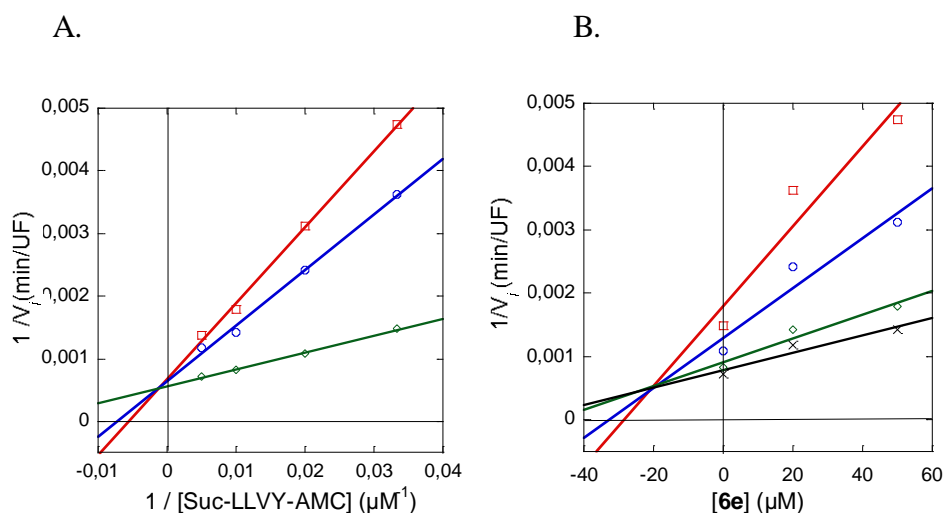
<sup>a</sup> % d'inhibition à 50  $\mu\text{M}$

Nous avons également étudié le mécanisme d'inhibition par le composé **6e**. La vitesse initiale de la réaction enzymatique a été mesurée à différentes concentrations de substrat et d'inhibiteur. Les représentations de Lineweaver-Burk et Dixon ont été tracées pour les activités ChT-L et PA (Figure 1.38 et 1.39).<sup>134</sup>

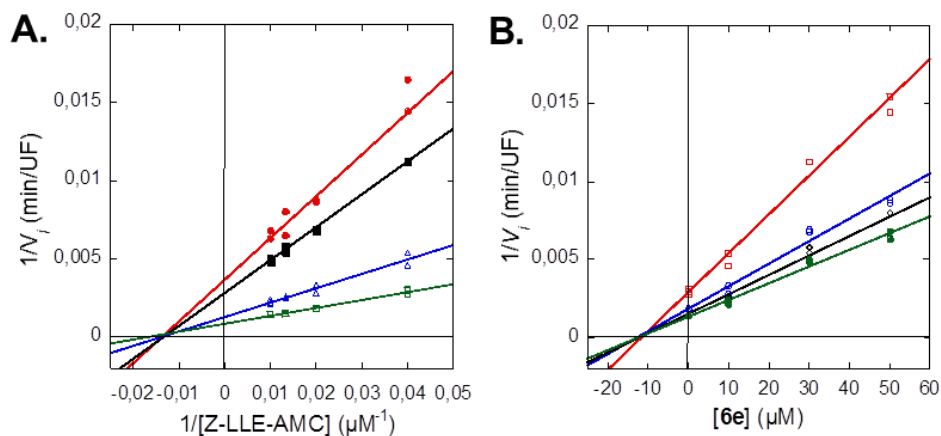
<sup>132</sup> Britton, M.; Lucas, M. M; Downey, S. L. *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 1278.

<sup>133</sup> Besse, A.; Besse, L.; Kraus, M. *Cell. Chem. Biol.* **2019**, *26*, 340.

<sup>134</sup> Bisswanger, H.; *Enzyme Kinetics: Principles and Methods*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co; **2008**.



**Figure 1.38:** A. Tracé Lineweaver-Burk avec  $[6e] = 0 \mu\text{M}$  ( $\bullet$ ),  $20 \mu\text{M}$  ( $\circ$ ) et  $50 \mu\text{M}$  ( $\square$ ). B. Tracé B. Dixon avec  $[\text{Suc-LLVY-AMC}] = 30 \mu\text{M}$  ( $\square$ ),  $50 \mu\text{M}$  ( $\circ$ ),  $100 \mu\text{M}$  ( $\triangle$ ) et  $200 \mu\text{M}$  ( $\times$ ). (UF: unité de fluorescence). Les points de données sont liés au taux moyen d'AMC libéré à partir d'une expérience réalisée en triple.

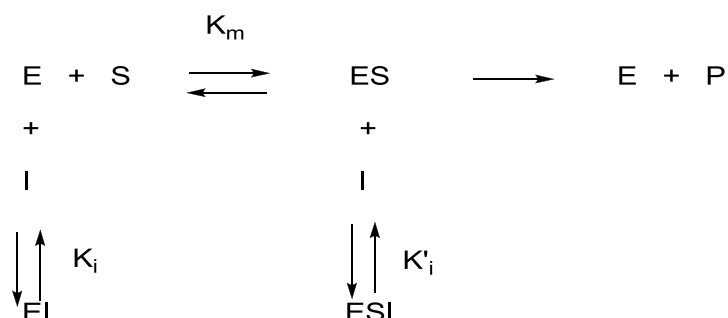


**Figure 1.39:** Inhibition non compétitive de l'activité PA des PC par **6e** (pH 8,  $37^\circ\text{C}$ ) A. Double tracé de Lineweaver-Burk réciproque avec  $[6e] = 0 \mu\text{M}$  ( $\square$ ),  $10 \mu\text{M}$  ( $\Delta$ ),  $30 \mu\text{M}$  ( $\blacksquare$ ) et  $50 \mu\text{M}$  ( $\bullet$ ). B. Tracé B. Dixon avec  $[\text{Z-LLE-AMC}] = 25 \mu\text{M}$  ( $\square$ ),  $50 \mu\text{M}$  ( $\circ$ ),  $75 \mu\text{M}$  ( $\diamond$ ),  $100 \mu\text{M}$  ( $\bullet$ ). UF. unité arbitraire de fluorescence.

Ces graphiques étaient compatibles avec une inhibition compétitive de l'activité ChT-L (**Figure 1.38** et **schéma 1.40**).<sup>133</sup> Cela indique que l'inhibiteur **6e** se lie exclusivement à l'enzyme libre avec une constante d'inhibition  $K_i = 19 \pm 1 \mu\text{M}$ . Un tel mécanisme d'inhibition compétitive a



été observé principalement pour l'activité ChT-L des dérivés peptidiques non covalents,<sup>135,136,137,138</sup> ainsi que pour l'activité PA de dérivés du tamoxifène.<sup>139</sup>



**Schéma 1.40:** Schéma réactionnel enzymatique pour des inhibiteurs réversibles (E: enzyme, S: substrat, I: inhibiteur, P: produit), activité de la ChT-L:  $K_m = 44,0 \pm 0,6 \mu\text{M}$ .

L'activité PA a été inhibée de manière non compétitive par le composé **6e** (**Figure 1.39**).<sup>133</sup> L'inhibiteur **6e** se lie avec une affinité égale à l'enzyme seule ou à l'enzyme en complexe avec le substrat ( $K_i = K'_i = 13,2 \pm 0,6 \mu\text{M}$ ).

Une inhibition non compétitive de la PC a été observée pour l'activité PA de la quinoléine 5-AHQ<sup>140</sup> (**Figure 1.34**) et pour l'activité ChT-L d'oxadiazoles,<sup>141</sup> des dérivés du tamoxifène<sup>142</sup> ou des dérivés peptidiques.<sup>143</sup> Les structures d'inhibiteurs en complexe avec la PC ont fourni une compréhension profonde du canal de liaison et des poches spécifiques pouvant être ciblées par des inhibiteurs compétitifs.<sup>144</sup>

Cependant, une modulation non compétitive de la PC suggère qu'une liaison à d'autres sites pourrait se produire tout en bloquant les activités de la PC. Jusqu'à présent, les seules preuves directes d'un tel mécanisme impliquant des dérivés non peptidiques ont été apportées à l'aide de dérivés de la quinoléine. La structure de **I** (**Figure 1.34**) dans un complexe avec des levures

<sup>135</sup> Desvergne, A.; Genin, E.; Maréchal, X. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3367.

<sup>136</sup> Basse, N.; Piguel, S.; Papapostolou, D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2842.

<sup>137</sup> Marechal, X.; Pujol, A.; Richy, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 322.

<sup>138</sup> Koguchi, Y.; Kohno, J.; Nishio, M. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 105.

<sup>139</sup> Hasegawa, M.; Yasuda, Y.; Tanaka, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 290.

<sup>140</sup> Li, X.; Wood, T. E.; Sprangers, R. *J. Natl. Cancer. Inst.* **2010**, *102*, 1069.

<sup>141</sup> Maréchal, X.; Genin, E.; Qin, L. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*, 2351.

<sup>142</sup> Hasegawa, M.; Yasuda, Y.; Tanaka, M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 290.

<sup>143</sup> Desvergne, A.; Genin, E.; Maréchal, X.; *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3367.

<sup>144</sup> Borissenko, L.; Groll, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 687.

PC a révélé un site de liaison inhabituel entre les sous-unités  $\beta 1$  et  $\beta 2$ ,<sup>145</sup> et des études de la RMN ont montré que la chloroquine se liait à un site allostérique de *Thermoplasma acidophilum* PC à l'interface  $\alpha$ - $\beta$ .<sup>146,147</sup> L'intérêt pour l'identification de modulateurs allostériques non compétitifs du protéasome est actuellement en croissance.<sup>148,149</sup>

---

<sup>145</sup> Beck, P.; Reboud-Ravaux, M. Groll, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11275.

<sup>146</sup> Sprangers, R.; Li, X.; Mao, X.; Rubinstein, J. L.; Schimmer, A. D.; Kay, L. E. *Biochemistry* **2008**, *47*, 6727.

<sup>147</sup> Ruschak, A. M.; Kay, L. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **2012**, *109*, 3454.

<sup>148</sup> Giżyńska, M.; Witkowska, J.; Karpowicz, P.; *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 359.

<sup>149</sup> Giletto, M. B.; Osmulski, P. A.; Jones, C. L.; Gaczynska, M. E. *Tepe. J. Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2734.

### 3 Conclusion :

Nous avons décrit dans cette partie une synthèse efficace, simple et générale de dérivés de 3-(quinazo1-2-yl)-quinoléine poly-substitués **6-15** en quelques étapes et avec des rendements élevés. La diversité chimique a été introduite par une ou plusieurs  $S_NAr$  sélectives d'une gamme de phénols, thiophénols, amines ou anilines avec les dérivés dichlorés faciles à préparer. Les nucléophiles carbonés aryles ou hétéroaryles ont permis la création, contrôlée par  $AlCl_3$ , d'une ou deux liaisons C-C.

La méthodologie ne nécessite pas l'utilisation de catalyseurs coûteux ou de ligands complexes et peut être considérée comme une alternative utile à la réaction de Suzuki, même si elle était limitée aux partenaires riches en électrons.

Plusieurs dérivés de la 3-(quinazo1-2-yl)-quinoléine ont inhibé les activités ChT-L et PA du PC. Le composé **6e** présente les meilleurs résultats d'inhibition des activités des différents mécanismes au niveau micromolaire.

***Partie II :***  
***Synthèse, caractérisation et évaluation***  
***biologique de nouveaux dérivés de la pyrimidines.***

***Chapitre I :***  
***Préparation des 3-amino-2-cyanopyrimidines***  
***substituées***

## 1 Introduction :

Les structures hétérocycliques représentent un intérêt biologique considérable en raison de leurs propriétés physiques et chimiques potentielles.<sup>150</sup> Parmi ces groupes, les composés pyrimidiniques occupent une place spécifique dans la chimie pharmaceutique, car ils sont des composants d'acides nucléiques. Pendant de nombreuses années, la chimie de la pyrimidine a suscité un grand intérêt en raison de son importance biologique (**Figure 2.1**).

La pyrimidine et ses dérivés sont reconnus comme constituants importants dans plusieurs médicaments,<sup>151</sup> produits chimiques et agricoles.<sup>152</sup> Les analogues de la pyrimidine possèdent plusieurs activités biologiques intéressantes telles que des activités antimicrobienne,<sup>153,154</sup> antitumorale,<sup>155</sup> antivirale,<sup>156</sup> hypnotique, sédatrice<sup>157</sup> et anticonvulsive.<sup>158</sup> De nombreux dérivés de la pyrimidine sont utilisés comme médicaments pour la thyroïde<sup>159</sup> et la leucémie.<sup>160</sup>

---

<sup>150</sup> Brown, R. C. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *1*, 3293.

<sup>151</sup> Qingyun, R.; Xiaosong, T.; Hongwu, H. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 752.

<sup>152</sup> Harkness, G. J.; Wells, C. H. J. *Pestic. Sci.* **1981**, *12*, 215.

<sup>153</sup> Padhy, A. K.; Bardhan, M.; Panda, C. S. *Indian. J. Chem.* **2003**, *42*, 910.

<sup>154</sup> Bakavoli, M.; Bagherzadeh, G.; Vaseghifar, M.; Shiri, A.; Pordel, M.; Mashreghi, M.; Pordeli, P.; Araghi, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 647.

<sup>155</sup> Raic-Malic, S.; Svedruz, D.; Gazivoda, T.; Marunovic, A.; Hergold-Brundic, A.; Nagl, A.; Balzarini, J.; DeClercq, E.; Mintas, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4806.

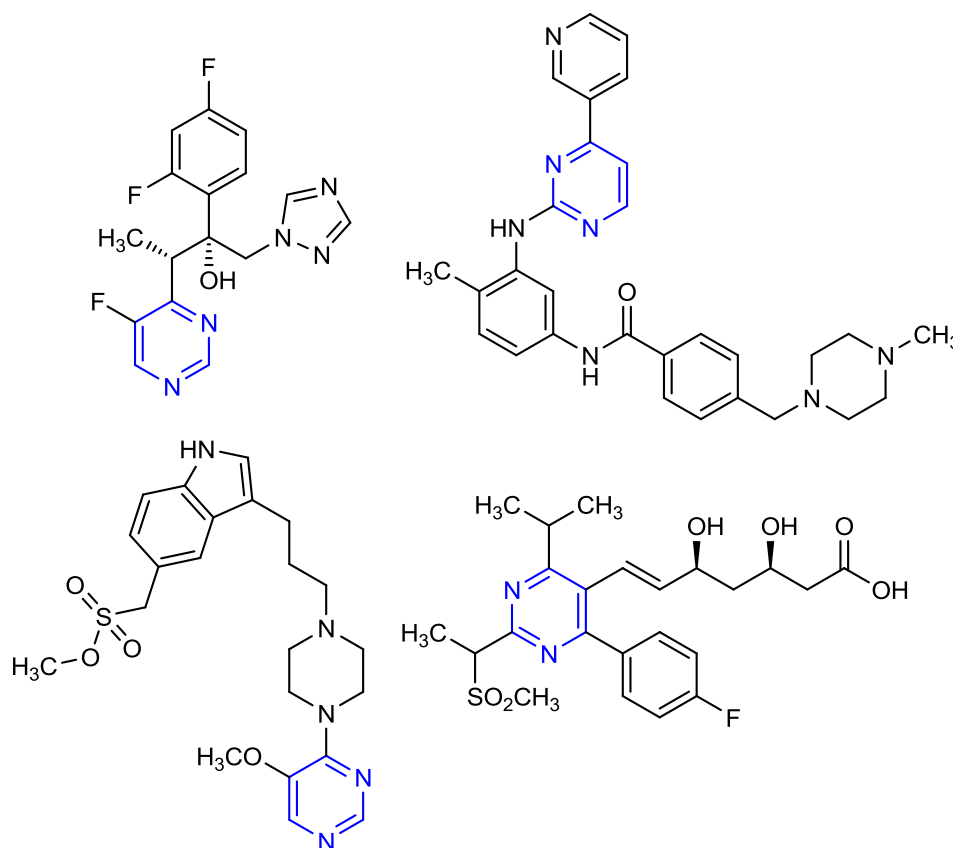
<sup>156</sup> Ramiz, M. M. M.; El-Sayed, W. A.; Hagag, E.; Abdel-Rahman, A. A. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 1028.

<sup>157</sup> Shaabani, A.; Soleimani, E.; Darvishi, M. *Chem. Mon.* **2007**, *138*, 43.

<sup>158</sup> Powers, D. L.; Sowell, J. W.; Freeman, J. J.; Kosh, J. W. *J. Pharm. Sci.* **1980**, *69*, 473.

<sup>159</sup> Williams, R. H.; Kay, G. A. *Arch. Intern. Med.* **1947**, *80*, 37.

<sup>160</sup> Raffa, D.; Daidone, G.; Maggio, B.; Cascioferro, S.; Plescia, F.; Schillaci, D. *Il. Farmaco.* **2004**, *59*, 451.



**Figure 2.1 :** Différents médicaments contenant un noyau pyrimidine.

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs dérivés de la pyrimidine ont été développés en tant qu'agents chimiothérapeutiques<sup>161</sup> et ont trouvé de nombreuses applications médicales comme anti-inflammatoires,<sup>162</sup> diurétiques,<sup>163</sup> antipaludiques<sup>164</sup> et cardiovasculaires.<sup>165</sup>

D'autres dérivés fonctionnalisés de la pyrimidine présentent une bonne activité antimycotique.<sup>166</sup> On retrouve également de bons agents antibactériens issus des dérivés pyrimidiques possédant également une activité inhibitrice contre l'ADN polymérase III.<sup>167</sup>

<sup>161</sup> Christopherson, R. I.; Lyons, S. D. *Med. Res. Rev.* **1990**, *10*, 505.

<sup>162</sup> Bekhit, A. A.; Fahmy, H. T. Y.; Rostom, S. A. F.; Baraka, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 27.

<sup>163</sup> Monge, A.; Martinez-Merino, V.; Sanmartin, C.; Fernandez, F. J.; Ochoa, M. C.; Bellver, C.; Artigas, P.; Fernandez-Alvarez, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 209.

<sup>164</sup> Deng, X.; Nagle, A.; Wu, T.; Sakata, T.; Henson, K.; Chen, Z.; Kuhlen, K.; Plouffe, D.; Winzeler, E.; Adrian, F.; Tuntland, T.; Chang, J.; Simerson, S.; Howard, S.; Ek, J.; Isbell, J.; Tully, D. C.; Chatterjee, A. K.; Gray, N. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4027.

<sup>165</sup> Kappe, C. O.; Kappe, T. *Arch. Pharm.* **1991**, *324*, 863.

<sup>166</sup> Agarwal, N.; Raghuvanshi, S. K.; Upadhyay, D. N.; Shukla, P. K.; Ram, V. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 703.

<sup>167</sup> Ali, A.; Aster, S. D.; Graham, D. W.; Patel, G. F.; Taylor, G. E.; Tolman, R. L.; Painter, R. E.; Silver, L. L.; Young, K.; Ellsworth, K.; Geissler, W.; Harris, G. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2185.

En tenant compte des applications biomédicales, avec la perspective d'identifier le profil pharmacologique des dérivés de la pyrimidine, il a été jugé utile de synthétiser de nouveaux dérivés substitués de cet hétérocycle. Afin de mettre en place de nouveaux agents thérapeutiques puissants, plusieurs 4-amino-5-cyano-6-arylpurimidines ont été synthétisées en utilisant une réaction de condensation entre les bromures de 2-alkylisothiuroniums et les 2-arylidènemalononitriles (**Schéma 2.1**).

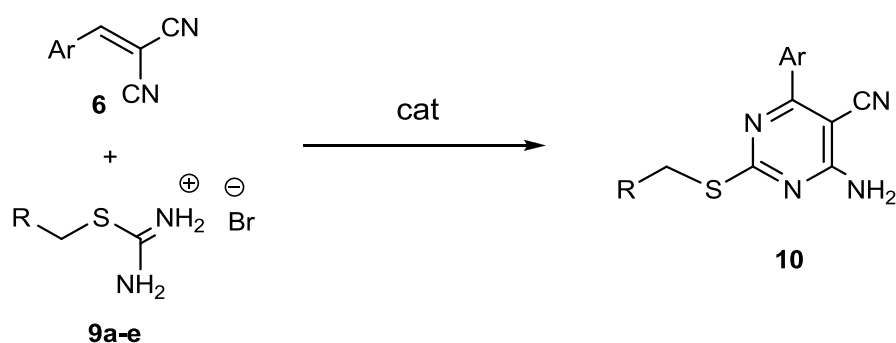


Schéma 2.1

Les activités antibactériennes des composés nouvellement synthétisés ont été évaluées contre plusieurs souches bactériennes. Leurs activités antioxydantes ont été évaluées à l'aide de plusieurs méthodes notamment par le test du dosage CUPRAC, le pouvoir réducteur ainsi que par le test de  $\beta$ -carotène et la méthode du superoxyde DMSO alcalin. L'activité anti-Alzheimer *in vitro* contre l'AChE et le BChE de ces composés a été également étudiée.

## 2 Méthodes de synthèse des pyrimidines:

Plusieurs méthodes ont été développées pour la préparation du cycle pyrimidine.<sup>168,169</sup> Les procédures de préparations générales et hautement sélectives du squelette pyrimidine substitué par un alkylthiol ont été peu étudiées à la littérature.

Les réactions multicomposants (RMC) sont devenues des méthodes de synthèse extrêmement importantes, car elles constituent un moyen puissant et efficace de construire des composés organiques par réaction en une seule étape et en « *one pot* » sans isolement des intermédiaires

<sup>168</sup> Hill, M. D.; Movassaghi, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6836.

<sup>169</sup> D'Souza, D. M.; Mueller, T. J. *J. Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095.



ni modification des conditions de réaction.<sup>170,171</sup> Récemment, plusieurs groupes de recherche ont mis au point des synthèses multicomposants des dérivés 2-alkylthiopyrimidines.

### 2.1 Synthèse à base de la thiourée avec des bromoalcane :

Une procédure efficace pour la synthèse des thiopyrimidines a été développée par J. Louvel et Coll.<sup>172</sup> en faisant réagir trois composants à la fois: Le malononitrile, la thiourée et divers benzaldéhydes substitués en présence de  $K_2CO_3$  à reflux de l'éthanol. L'alkylation des thiols obtenus avec des chlorures d'alkyles en présence de  $Na_2CO_3$  à 50 °C dans le DMF donne accès à d'autres thiopyrimidines isolées avec des rendements modérés (Schéma 2.2).

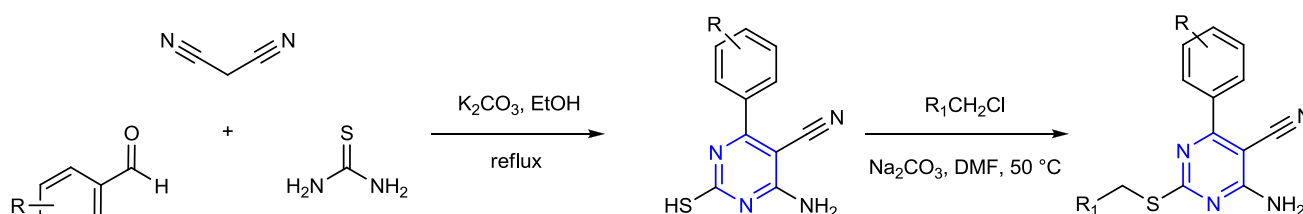


Schéma 2.2

M. Guo et Coll.<sup>173</sup> ont appliqué la méthode décrite par M. W. Beukers et Coll.<sup>174</sup> pour la synthèse des produits de la condensation de Knoevenagel afin de les transformer ensuite en thiopyrimidines correspondantes. Cette méthode est légèrement modifiée par rapport à celle rapportée par M. Kato et Coll.<sup>175</sup> qui ont utilisé comme catalyseur le  $K_2CO_3$  en chauffant le mélange réactionnel dans l'EtOH à reflux pendant 4 h. L'alkylation des thiols obtenus avec divers chlorures/ bromures d'aryles en présence de  $Et_3N$  s'effectue à température ambiante sous agitation pendant une nuit dans le MeCN (Schéma 2.3).

<sup>170</sup> Jalani, H. B.; A.N. Pandya, Pandya, D. H.; Sharma, J. A.; Sudarsanam, V.; Vasu, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4062

<sup>171</sup> Basso, A.; Banfi, L.; Riva, R. *Molecules* **2011**, 16, 8775.

<sup>172</sup> Louvel, J.; Guo, D.; Agliardi, M.; Mocking, T. A. M.; Kars, R.; Pham, T. P.; Xia, L.; Vries, H.; Brussee, J.; Heitman, L. H.; IJzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 3213.

<sup>173</sup> Guo, M.; Gao, Z. G.; Tyler, R.; Stodden, T.; Li, Y.; Ramsey, J.; Zhao, W. J.; Wang, G. J.; Wiers, C. E.; Fowler, J. S.; Rice, K. C.; Jacobson, K. A.; Kim, S. W.; Volkow, N. D. *J. Med. Chem.* **2018**, 22, 9966-9975

<sup>174</sup> Beukers, M. W.; Chang, L. C. W.; Kunzel, J. K. F. D., Mulder-Krieger, T., Spanjersberg, R. F., Brussee, J.; IJzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **2004**, 15, 3707.

<sup>175</sup> Kato, M.; Sato, N.; Okada, M.; Uno, T.; Ito, N.; Takeji, Y.; Shinohara, H.; Fuwa, M. Brevet: WO2005105778. **2005**.

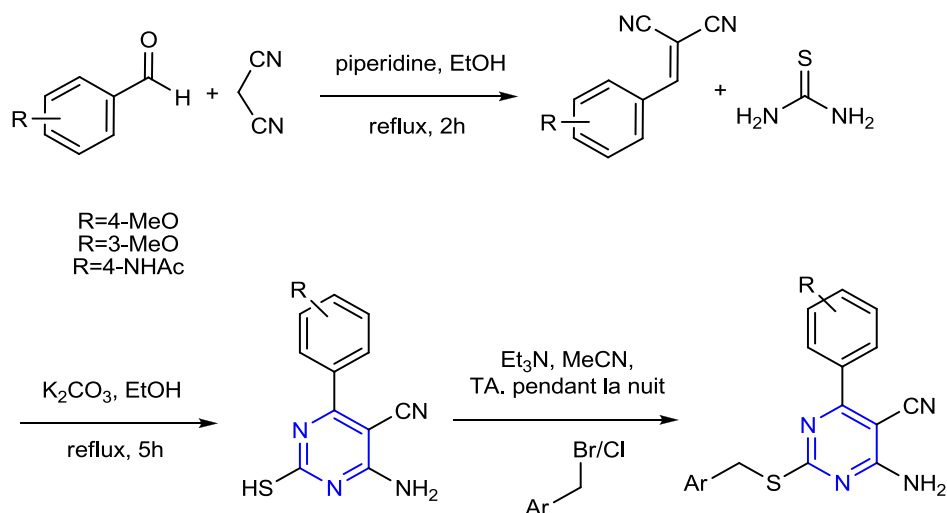


Schéma 2.3

La réaction a rapidement été étendue par S. A. EL-Sharabsy et Coll.<sup>176</sup> à la préparation d'une série de nouveaux 4-amino-5-carbonitrile-6-aryl-2-méthylthio-pyrimidines (Schéma 2.4).

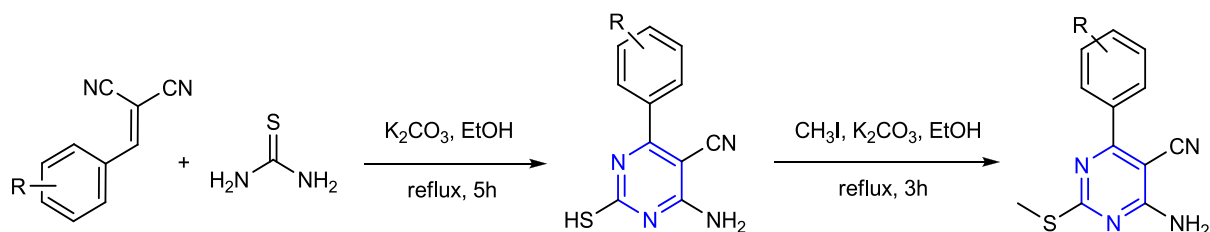


Schéma 2.4

Le mode opératoire de cette réaction est très simple à mettre en œuvre, il suffit de mélanger d'abord les deux réactifs de départ à savoir la thiourée et l'arylidénemalononitrile pendant 5 heures à reflux, en utilisant le  $K_2CO_3$  comme catalyseur, pour donner lieu à la formation des 4-amino-5-carbonitrile-6-aryl-2-thio-pyrimidines qui seront ensuite facilement alkylés par l'iodure de méthyle sous les mêmes conditions opératoires pendant 3h.

Une réaction à quatre composants et en "one-pot" entre le malononitrile, la thiourée, des aldéhydes aromatiques et des halogénures d'alkyles a été décrite par L. Xu et Coll.<sup>177</sup> dans laquelle un solvant respectueux de l'environnement a été employé en présence d'un catalyseur de transfert de phase. Cette procédure a été développée avec succès et a généré les 2-amino-3-

<sup>176</sup> El-Sharabsy, S. A.; Abdel Gawad, S. M. *J. prakt. Chem.* **1989**, 2, 207.

<sup>177</sup> Xu, L.; Gu, C.; Li, R.; Yu, Y.; Wang, T. *J. Iran. Chem. Soc.* **2015**, 9, 1561.

cyano-4-aryl-6-sulfane pyrimidines hautement fonctionnalisées avec d'excellents rendements (Schéma 2.5).

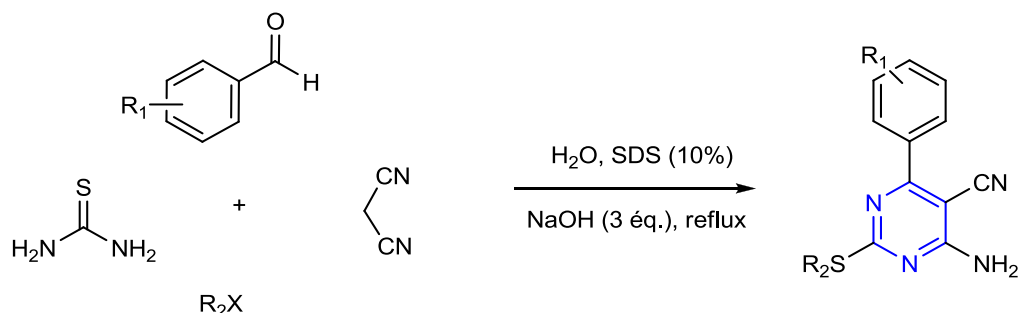


Schéma 2.5

## 2.2 Synthèse à base d'halogénures de thiouronium :

Une nouvelle série de 4-amino-5-cyano-2-méthyl/benzylthio-6-phénylpyrimidines substituées a été préparée par S. A. M. Abdel-Aziz et Coll.<sup>178</sup> via une réaction des sels de la S-méthyle (ou benzyle) isothiourée avec des benzylidènemalononitriles. Les composés désirés ont été obtenus avec des rendements modérés à bons (75 % dans le cas du benzaldéhyde) (Schéma 2.6).

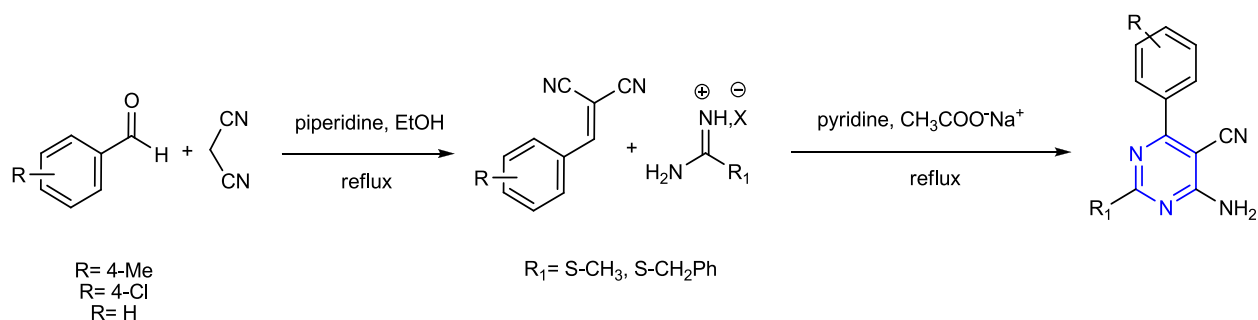


Schéma 2.6

Un protocole efficace pour la synthèse de nouveaux dérivés 4-amino-6-aryl-2-méthylthio pyrimidine-5-carbonitriles en utilisant la MCM-41-NH<sub>2</sub> comme nanocatalyseur a été décrit par S. Rostamizadeh et Coll.<sup>179</sup> en faisant réagir des aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques, du malononitrile et de l'iodure de S-méthylisothiouronium par une condensation en une seule étape et en « one pot » (Schéma 2.7).

<sup>178</sup> Abdel-Aziz, S. A. M.; Hussein, M. A.; Abdel-Raheem, I. T. *Bull. Pharm. Sci.* **2011**, 2, 149.

<sup>179</sup> Rostamizadeh, S.; Nojavan, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 418.

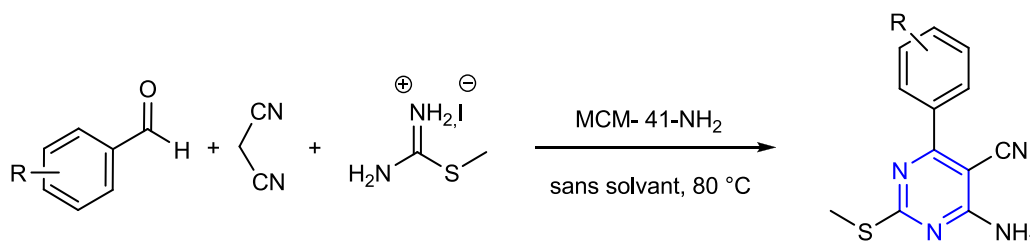


Schéma 2.7

Une synthèse efficace et facile des dérivés de la pyrimidine thiosubstituée à travers une réaction en une seule étape entre des aldéhydes aromatiques, du malononitrile et de sulfate de S-méthylisothiuronium dans du NaOH éthanolique est rapportée par L. Rong et Coll.<sup>180</sup>. En raison de la procédure de traitement simple, du faible coût et, en particulier, des rendements élevés en produits, cette méthode s'est révélée très utile et attrayante pour la synthèse des dérivés pyrimidiniques thiosubstitués (Schéma 2.8).

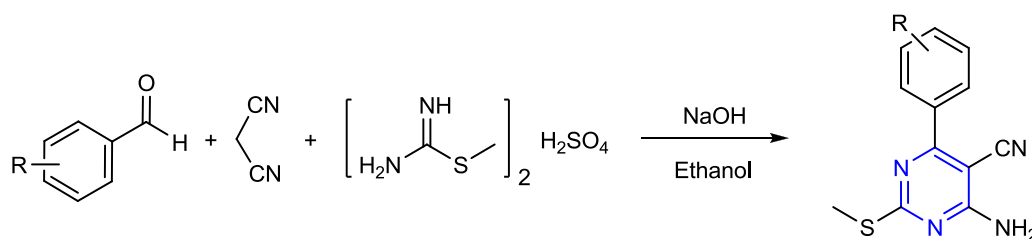


Schéma 2.8

Une variété de nouveau 2-alkylthiopyrimidines a été synthétisée dans notre laboratoire par C. Derabli et Coll.<sup>181</sup> par une simple condensation des arylidènemalononitriles avec différents halogénures de 2-alkylthiuronium. Les réactions ont été catalysées par du carbonate de potassium anhydre (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et ont été menées dans des conditions opératoires douces. Selon cette méthode, les produits ont été obtenus avec des rendements modérés à bons (Schéma 2.9).

<sup>180</sup> Rong, L.; Xia, S.; Yin, S.; Tao, S.; Zha, Y.; Tu, S. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 39, 3699.

<sup>181</sup> Derabli, C.; Boulcina, R.; Kirsch, G.; Debache, A. *Synth. Commun.* **2019**, 49, 395.

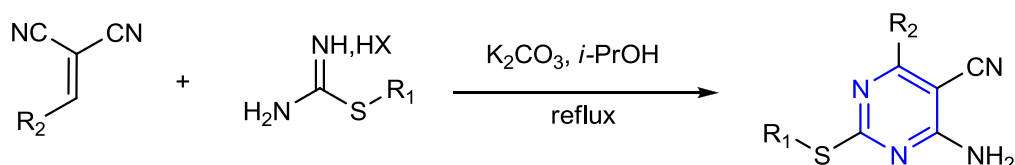


Schéma 2.9

### 2.3 Synthèse à base de thiourée :

La condensation de la thiourée avec des cyano-oléfines activées dans différentes conditions réactionnelles ont été étudiées par A. M. El-Agrody et Coll.,<sup>182</sup> par laquelle, une variété de thiopyrimidines a été obtenue avec de très bons rendements (Schéma 2.10).

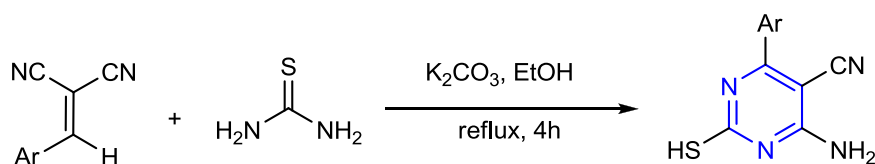


Schéma 2.10

Une méthode simple et efficace a été développée par Y. Nadia et A. Megally<sup>183</sup> pour la synthèse des dérivés 4,5-dihydro-2-mercapto-4-oxo-6-substitués pyrimidines en utilisant la triéthylamine comme catalyseur. Les composés nouvellement synthétisés ont été isolés avec d'excellents rendements (Schéma 2.11).

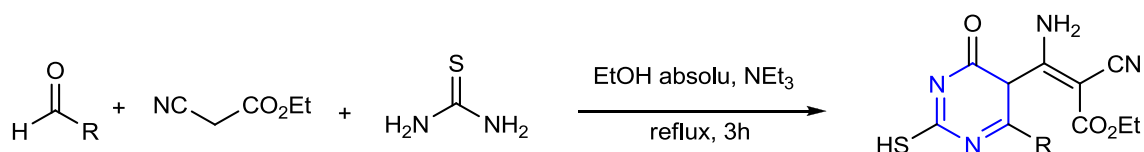


Schéma 2.11

M. S. Mohamed et Coll.<sup>184</sup> ont préparé une variété de nouveaux dérivés de la pyrimidine bicycliques et tricycliques obtenus par réaction de la 6-amino-2-thioxo-1H-pyrimidine-4-one avec différents réactifs (Schéma 2.12).

<sup>182</sup> El-Agrody, A. M.; Ali, F. M.; Eid, F. A.; El-Nassag, M. A. A.; El-Sherbeny, G.; Bedair, A. H. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 2006, 4, 839.

<sup>183</sup> Nadia, Y.; Megally, A. *Acta Chim. Slov*, 2015, 62, 168.

<sup>184</sup> Mohamed, M. S.; Awad, M. S.; Sayed, A. I. *Molecules* 2010, 15, 1882.

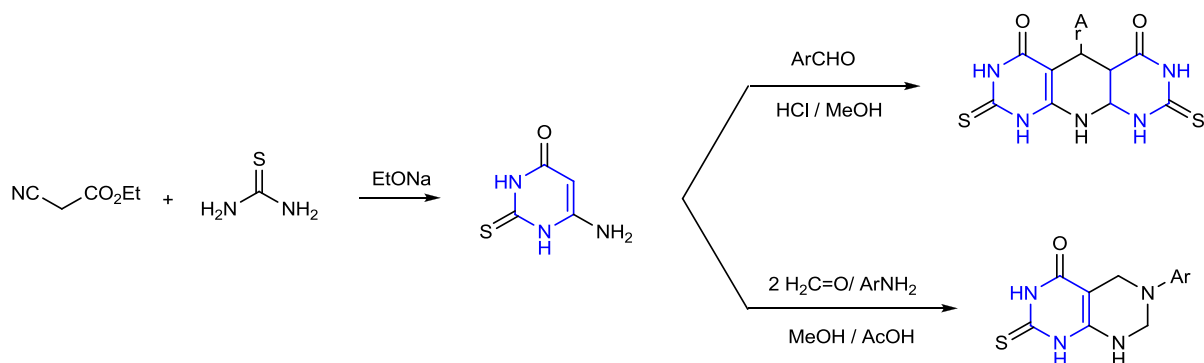


Schéma 2.12

À présent, nous allons rapporter les procédures réalisées avec succès dans notre laboratoire et qui ont fait l'objet de nombreuses publications.

La synthèse des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone a été développée par A. Debache et Coll.<sup>185</sup> avec des rendements bons à excellents. En utilisant l'acide phénylboronique comme catalyseur (PhB(OH)<sub>2</sub>) dans l'acétonitrile à reflux, la condensation à trois composants de Biginelli a été appliquée avec succès sur une diversité d'aldéhydes aromatiques, d'acétoacétate d'éthyle et de l'urée ou de la thiourée (Schéma 2.13).

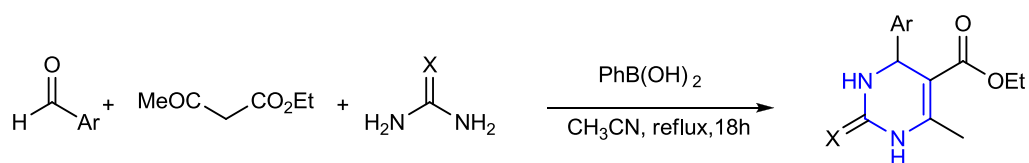


Schéma 2.13

Ce même groupe<sup>186</sup> a mis en place une méthode alternative pour la préparation des 3,4-dihydropyrimidinones par l'emploi de la triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>) (base de Lewis) comme nouveau catalyseur pour ce type de réaction. Le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C, dans des conditions exemptes de solvants pendant 10 h, donnant les produits attendus avec des rendements modérés à bons (Schéma 2.14).

<sup>185</sup> Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron. Lett.* **2006**, *47*, 5697.

<sup>186</sup> Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, *49*, 6119.

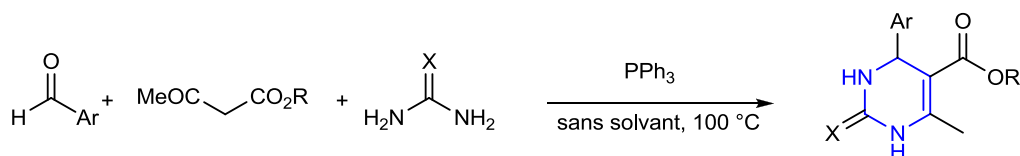


Schéma 2.14

Un protocole simple et efficace a été développé également par T. Boumoud et Coll.<sup>187</sup> pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones par une cyclocondensation à trois composants et en « *one pot* » d'un aldéhyde, d'un β-cétoester et de l'urée ou la thiourée dans des conditions exemptes de solvants, en utilisant le nitrate de magnésium (II) hexahydraté comme catalyseur (Schéma 2.15).

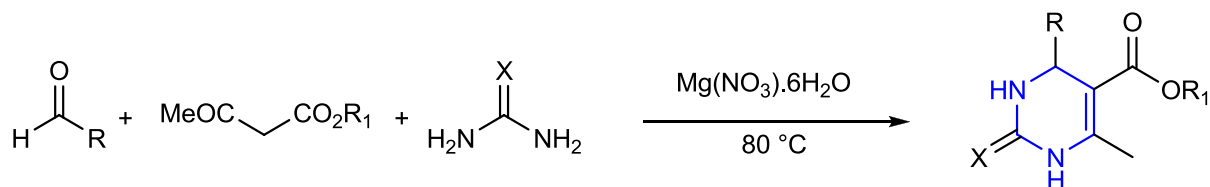


Schéma 2.15

<sup>187</sup> Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P. *Acta. Chim. Solv*, **2008**, 55, 617.

### 3 Résultats et Discussion :

Le noyau pyrimidine est présent dans de nombreux produits naturels et pharmaceutiques possédant une large gamme de propriétés biologiques significatives. On retrouve cet hétérocycle dans bon nombre d'agents inhibiteurs de la voie Jak / Stat,<sup>188</sup> inhibiteurs de phosphatidyl inositol 3-kinase,<sup>189</sup> antagonistes du récepteur A2A,<sup>190</sup> anti-HIV,<sup>191</sup> antiallergique,<sup>192</sup> anti hypertensifs,<sup>193</sup> et antibactériens.<sup>194,195</sup> De ce fait, de nombreux chercheurs ont contribué au développement de stratégies efficaces pour leurs constructions. Les pyrimidines ont été synthétisées par condensations à trois composants et en « *one pot* » d'alcyne terminaux, de soufre élémentaire et de carbodiimides.<sup>196</sup> De plus, les dérivés de la pyrimidine ont été obtenus à partir d'une réaction en une seule étape<sup>197</sup> ou par une réaction multicomposant en « *one pot* » catalysée au titane.<sup>198</sup> Aussi, une nouvelle série de dérivés pyrimidiniques a été synthétisée par réaction en cascade d'Aza-Wittig et des réactions d'annulation.<sup>199</sup>

Dans le cadre de notre intérêt sur la synthèse des hétérocycles potentiellement bioactifs, nous rapportons ici, un procédé simple avec des rendements modérés pour la synthèse d'une nouvelle série de 2-amino-3-cyano-4-aryl-6-sulfanépyrimidines fonctionnalisées en tant qu'inhibiteurs du cholinestérase.

En outre, une technique de docking moléculaire a également été réalisée pour décrire le modèle d'interaction des liaisons des inhibiteurs les plus actifs avec les résidus d'acides aminés composant le site actif des enzymes AChE et BChE.

---

<sup>188</sup> Nau, W. M.; Ghale, G.; Henning, A.; Bakirci, H.; Bailey, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11558.

<sup>189</sup> Chen, Z.; Venkatesan, A. M.; Dehnhardt, C. M.; Ayril-Kaloustian, S.; Brooijmans, N.; Mallon, R.; Feldberg, L.; Hollander, I.; Lucas, J.; Ker, Y.; Kong, F.; Mansour, T. S. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3169.

<sup>190</sup> Slee, D. H.; Chen, Y.; Zhang, X.; Moorjani, M.; Lanier, M. C.; Lin, E.; Rueter, J. K.; Williams, J. P.; Lechner, S. M.; Markison, S.; Malany, S.; Santos, M.; Gross, R. S.; Jalali, K.; Sai, Y.; Zuo, Z.; Yang, C.; Castro-Palomin o, J. C.; Crespo, M. I.; Prat, M.; Gual, S.; Díaz, J. L.; Saunders, J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1719.

<sup>191</sup> Danel, K.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 191.

<sup>192</sup> Kamal, A.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Bharathi, E. V.; Dastagiri, D.; Reddy, K.; Pushpavalli, M. S. N. C. V. L.; Pal-Bhadra, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5232.

<sup>193</sup> Tan, T.; Wang, M.; Chen, N. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 386.

<sup>194</sup> Vartale, S. P.; Kalyankar, B. D.; Kawale, D. S. *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci.* **2016**, *3*, 19.

<sup>195</sup> Guerry, P.; Jolidon, S.; Masciadri, R.; Stalder, H.; Then, R. *U. S. Patent* **1998**, *5*, 763.

<sup>196</sup> Wang, Z.; Wang, Y.; Zhang, W. X.; Hou, Z.; Xi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15108.

<sup>197</sup> Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *128*, 14254.

<sup>198</sup> Majumder, S.; Odom, A. L. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 3152.

<sup>199</sup> Wang, T.; Liu, S.; Zheng, C. H.; He, H. W. *J. Chem. Res.* **2008**, *11*, 619.



### 3.1 Synthèse des dérivés de type bis(bromures de 2-alkylisothiouronium):

La synthèse des composés intermédiaires et cible a été réalisée selon l'étape décrite dans le (schéma 2.16). La stratégie de synthèse commence par la préparation des bis (bromures de 2-alkylisothiouroniums) **3**, qui ne sont pas disponibles dans le commerce et ont été obtenus selon la méthode rapportée par T. Masquelin et Coll.<sup>200</sup> qui consiste en la condensation de deux équivalents de la thiourée **1** avec les bromures d'alkyles **2** dans l'éthanol à reflux pendant 6h.

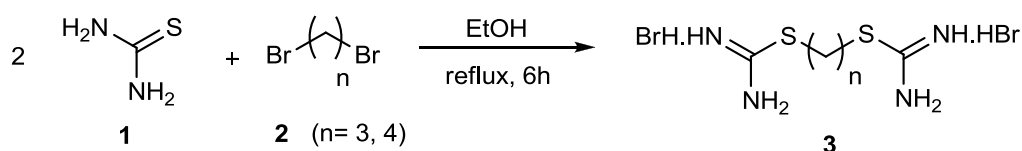


Schéma 2.16

Le tableau 2.1 résume les résultats obtenus lors de de la préparation des bromures de 2-alkylisothiouroniums.

Tableau 2.1 : Synthèse des dérivés bis(bromures de 2-alkylisothiouroniums).

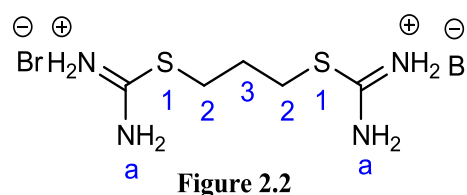
Entrée	Produit	Structure	Rdt* (%)	T. fus (°C)
1	3a		95	218
2	3b		95	232

\*Rendement en produit pur

Les structures des produits intermédiaires ont été établies par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C).

<sup>200</sup> Masquelin, T.; Sprenger, D.; Baer, R.; Gerber, F.; Mercadal, Y. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, 81.

L'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1\text{H}$ ) du composé **3a** (Figure 2.2), montre trois signaux caractéristiques : Un singulet large à 9.11 ppm d'intégration 4H attribué aux protons des deux groupements  $\text{NH}_2$ , ainsi qu'un triplet à 3.28



qui correspond aux quatre protons des deux groupements  $\text{CH}_2$  liés à l'atome de soufre. Par ailleurs, le signal quintuplet d'intégration 2H est attribué aux protons du groupement méthylène en C-3. Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de ces composés présente, à champ faible, le signal correspond au carbone hybridé  $\text{sp}^2$  à 170 ppm.

### 3.2 Synthèse des dérivés de type 2-arylidènemalononitriles :

La condensation de *Knoevenagel* est une réaction globale conduisant à un alcène fonctionnalisé en présence de bases entre un composé à méthylène activé et un aldéhyde (ou une cétone). Il est impératif que le composé carbonyle ne possède pas d'atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en  $\alpha$  du carbonyle, cela afin d'éviter la réaction d'énolisation concurrente. Cette réaction est primordiale en synthèse organique, car elle permet la formation d'une nouvelle double liaison carbone-carbone impliquant de nombreuses possibilités de réactivité.<sup>201</sup>

La condensation entre divers benzaldéhydes substitués **4** et un composé à méthylène activé en l'occurrence le malononitrile **5**, en présence d'une quantité catalytique de carbonate de potassium dans de l'éthanol à température ambiante entraîne la formation de 2-arylidènemalononitriles **6**. Les produits de la réaction ont été isolés à l'état pur avec des rendements quantitatifs après une simple filtration et un lavage à l'éthanol glacé (Schéma 2.17).

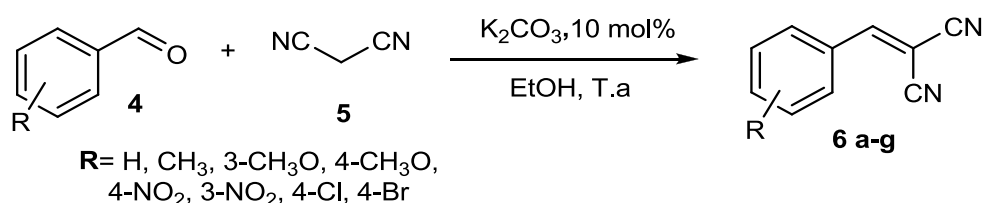


Schéma 2.17

<sup>201</sup> Yu, N.; Aramini, J. M.; Germann, M. W.; Huang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6993.

### 3.3 Synthèse des dérivés de type bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines):

Dans le cadre de nos travaux axés sur la synthèse des hétérocycles biologiquement actifs, nous nous sommes intéressés par la préparation des 4-amino-2-(alkylthio)-6-arylpirimidine-5-carbonitriles **7a-h**, ce qui nous donnera accès à de composés originaux qui n'ont jamais été décrits auparavant dans la littérature.

Pour la synthèse du composé **7a** (Schéma 2.18), la condensation des intermédiaires **3a** et **6a** résultants a été réalisée sous différentes conditions opératoires.

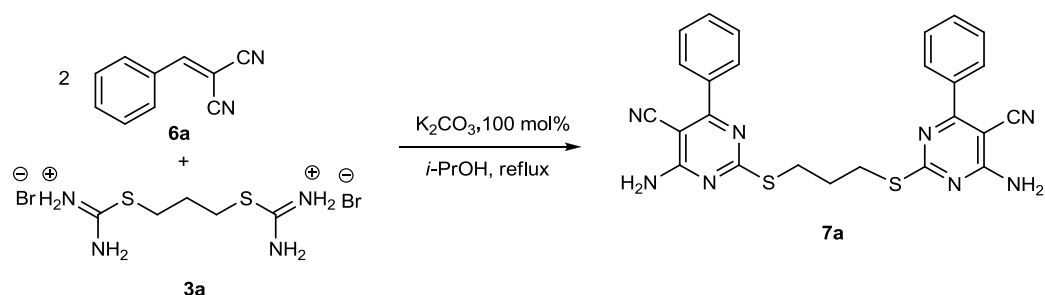


Schéma 2.18

Nous avons, dans le but d'optimiser les conditions réactionnelles de la réaction, procéder à plusieurs essais avant d'obtenir la bis(4-amino-5-cyano-pyrimidine) désirée en jouant sur plusieurs facteurs notamment la nature des solvants et des catalyseurs et leurs quantités ainsi que la température de la réaction.

Au début de notre étude, nous avons tenté de trouver une voie réalisable vers la formation de la pyrimidine **7a** sous des conditions douces.

Dans une expérience initiale, un mélange de 2 équivalents du 2-benzylidène-malononitrile **6a** et du bromure de 2-(propane-1,3-diyl)diisothiuronium **3a**, est laissé sous agitation dans de l'éthanol à température ambiante pendant 24 heures. Après un traitement simple, le produit correspondant a été isolé, mais malheureusement à l'état de traces (Tableau 2.2, entrée 1).

**Tableau 2.2 :** Synthèse de la 2,2'-(propane-1,3-diylbis(sulfanediy1))bis(4-amino-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile **7a** sous différentes conditions réactionnelles.

Entrée	Catalyseur	Catalyseur (% mol)	Solvants	Température (°C)	Temps (h)	Rdt*(%)
1	-	-	EtOH	25	24	Traces
2	-	-	<i>i-PrOH</i>	25	24	Traces
3	-	-	MeOH	25	24	Traces
4	-	-	CH <sub>3</sub> CN	25	24	-
5	HCl (37%)	2-3 gouttes	EtOH	25	24	Traces
6	HCl (37%)	2-3 gouttes	EtOH	Reflux	24	Traces
7	DABCO	10	EtOH	Reflux	5	51
8	DMAP	10	EtOH	Reflux	5	54
9	Et <sub>3</sub> N	2-3 gouttes	EtOH	Reflux	2	55
10	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	20	EtOH	Reflux	5	23
11	NaOH (1N)	2-3 gouttes	EtOH	Reflux	2	42
12	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	EtOH	Reflux	2	50
13	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	<i>i-PrOH</i>	Reflux	1	68

\*Rendement en produit pur

Effectuer la même réaction à température ambiante dans d'autres solvants tels que l'*i-PrOH* (Entrée 2), le MeOH (Entrée 3) n'a pas amélioré le rendement de la réaction, même lorsque le CH<sub>3</sub>CN a été utilisé (Entrée 4), car aucun produit n'a été formé.

Face à ces premiers résultats, nous avons tenté d'optimiser davantage les conditions de la réaction en utilisant différents catalyseurs. Les résultats sont énumérés dans le tableau 2.2.

Lorsque l'on a reconduit la même réaction à température ambiante dans l'EtOH, mais cette fois-ci en présence de quelques gouttes de HCl (37%) comme catalyseur, des traces du produit correspondant **7a** ont été observées (Entrée 5). Même en continuant la réaction sous reflux de l'éthanol, les résultats étaient identiques à celui enregistré précédemment (Entrée 6).

Par ailleurs, l'utilisation du DABCO a permis d'obtenir pour la première fois le produit souhaité avec un rendement modéré de 51% (Entrée 7). D'autres catalyseurs tels que, la DMAP, Et<sub>3</sub>N, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> et NaOH (1N) ont également été criblés. Cependant, tous ont donné le produit final avec des rendements faibles à modérés (Entrées 8 à 11).

L'utilisation de  $K_2CO_3$  (1 équiv.) comme catalyseur dans l'éthanol à reflux a facilité la réaction dans une certaine mesure, mais aucune de nos tentatives sous ces conditions n'a dépassé le rendement de 50% (Entrée 12).

En revanche, cette réaction était plus efficace lors de l'utilisation de  $K_2CO_3$  (1 équiv.) dans l'isopropanol à reflux (Entrée 13) donnant ainsi le produit attendu avec 68% de rendement.

Avec les conditions optimisées établies ci-dessus, nous avons ensuite tenté d'étendre le processus avec le bromure de 2-(propane-1,3-diyl)diisothiuronium **3a** et une série de 2-arylidénemalononitriles **6** contenant des groupements attracteurs ou donneurs d'électrons. Les résultats obtenus ont montré que la plupart des réactions donnaient de bons rendements en produits désirés, ce qui indique que la procédure de synthèse conçue ici et qui nécessite le  $K_2CO_3$  comme catalyseur est très appropriée pour la préparation des 2,2'-(propane-1,3-diylbis(sulfanediyl))bis(4-amino-6-arylpirimidine-5-carbonitrile) (Tableau 2.3).

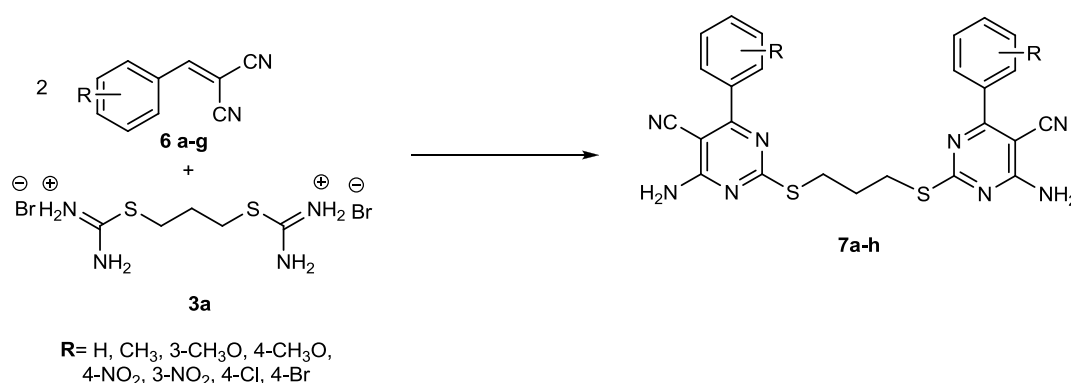
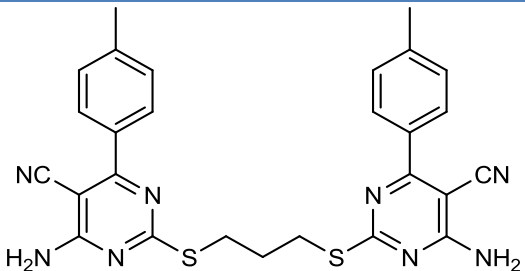
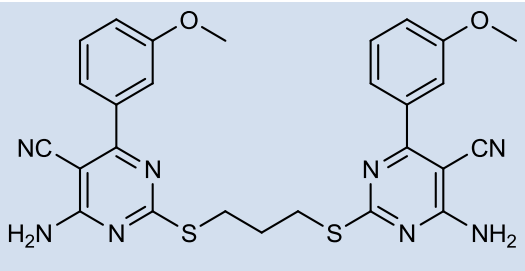
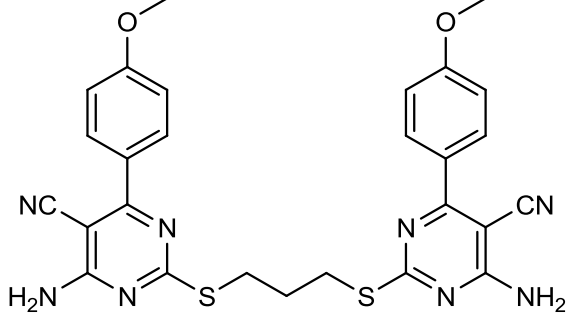
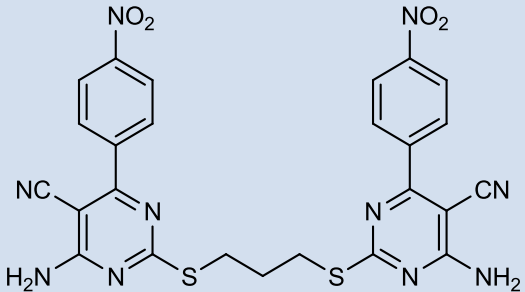
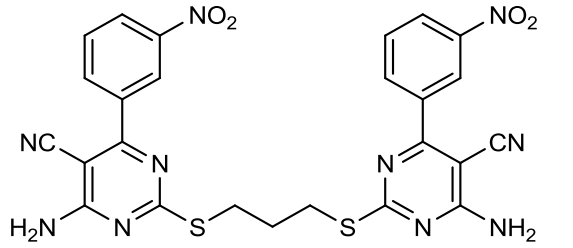
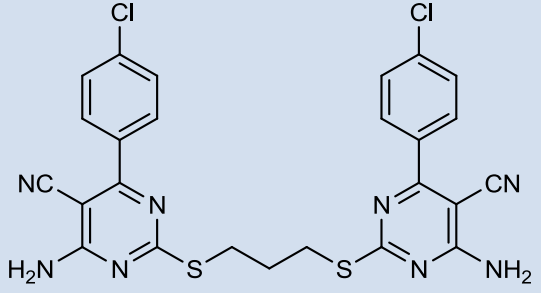
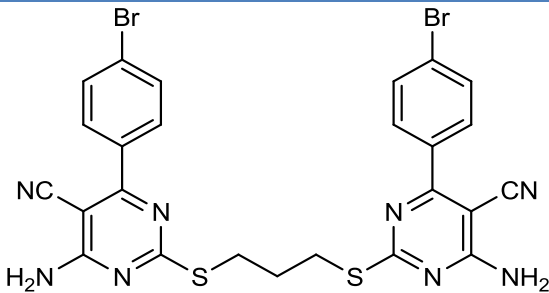


Schéma 2.19

Tableau 2.3 : Synthèse des dérivés bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) **7a-h**.

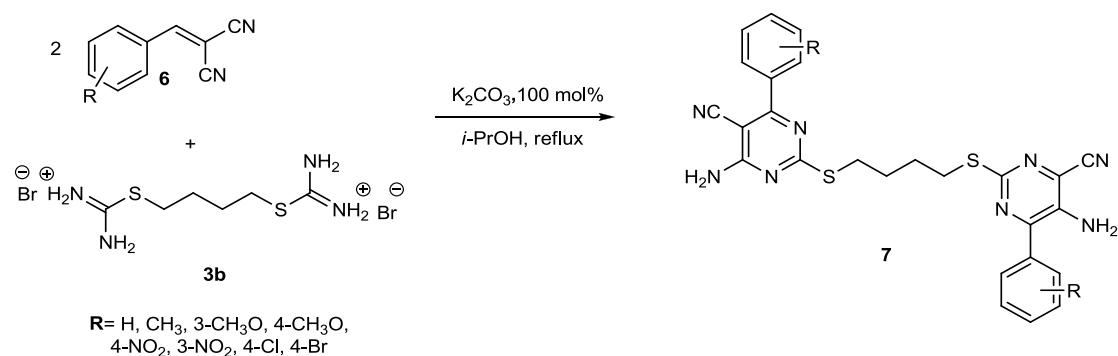
Entrée	Produit	Structure	Rdt* (%)	T. fus (°C)
1	<b>7a</b>		65	228-230

2	7b		58	> 250
3	7c		67	222
4	7d		64	> 250
5	7e		64	> 250
6	7f		66	238
7	7g		70	> 250

8	7h		69	> 250
---	----	--	----	-------

\*Rendement en produit pur

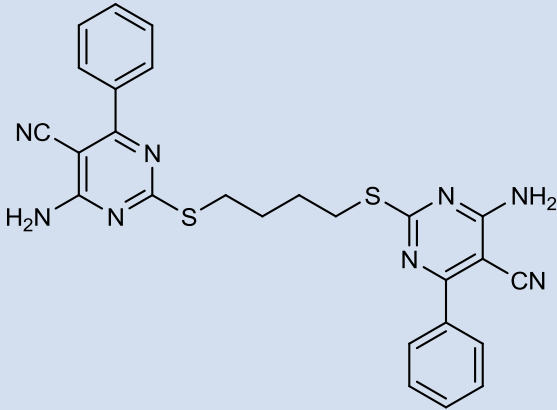
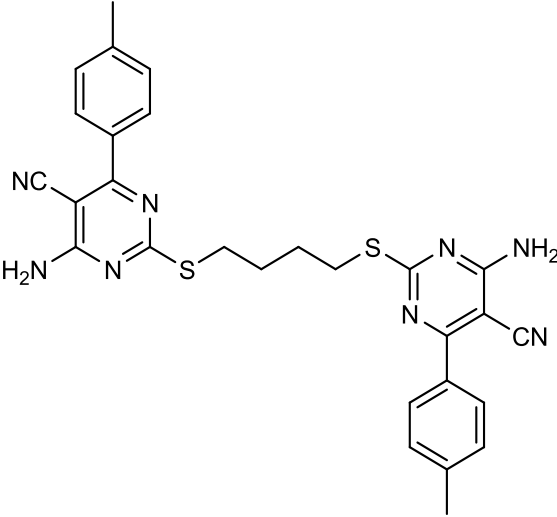
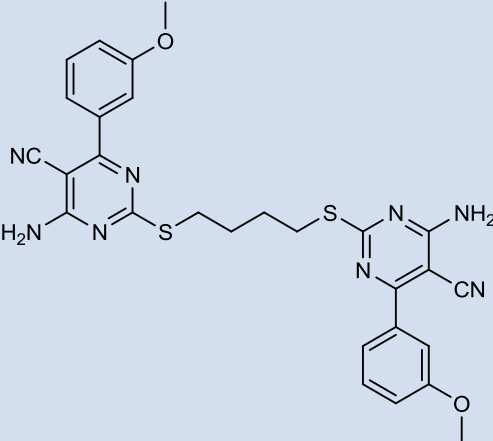
Au vu de ces résultats, nous avons suivi les mêmes conditions opératoires optimisées précédemment pour la synthèse de divers autres bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) à partir d'une gamme de 2-arylidènemalononitriles substitués (**Schéma 2.20**).



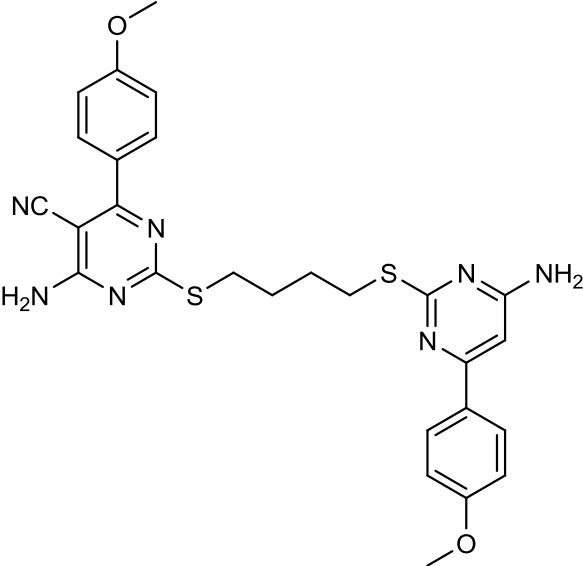
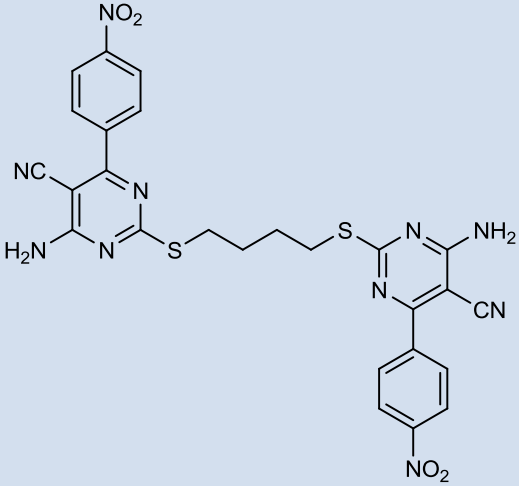
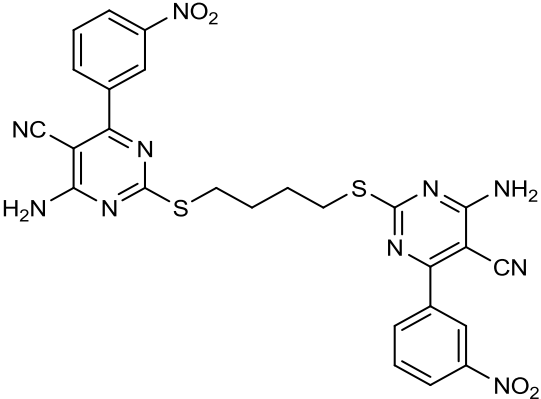
**Schéma 2.20**

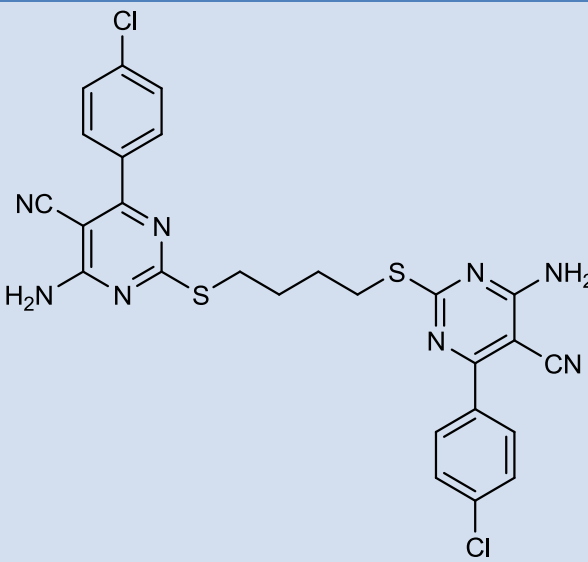
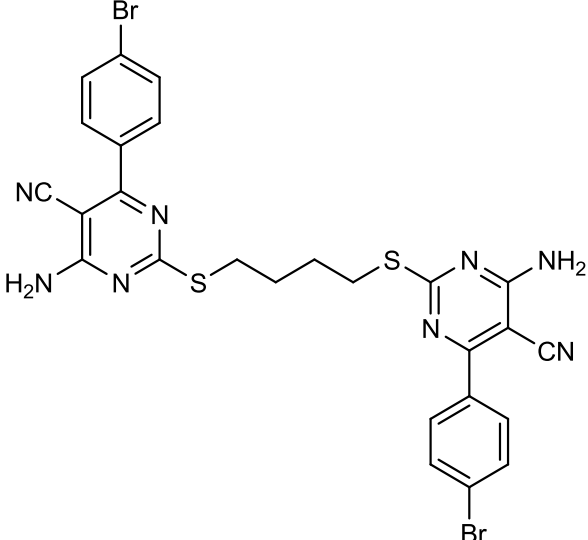
En effet, pour accéder à une variante de pyrimidines plus étendue, nous avons appliqué la même méthode par l'emploi d'un autre bromure de 2-alkylisothiuronium (**3b**). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 2.4. Les réactions des produits de la condensation de Knoevenagel **6** avec le sel **3b** ont abouti à toute une série des dérivés bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) **7i-p** avec des rendements compris entre 60 et 73 % (Tableau 2.4, entrées 1-8).

Tableau 2.4 : Synthèse des dérivés des bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) 7i-p.

Entrée	Produit	Structure	Rdt* (%)	T. fus (°C)
1	7i		63	> 250
2	7j		62	140
3	7k		73	226



4	7l		68	> 250
5	7m		68	> 250
6	7n		69	> 250

7	7o		60	> 250
8	7p		72	140

\*Rendement en produit pur

Nous remarquons que ces rendements ne sont pas influencés par la nature des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs sur le noyau pyrimidinique. Cependant, la réaction avec le 2-(3-méthoxybenzylidène)malononitrile était plus efficace en donnant le rendement plus élevé de 73% (Tableau 2.4, entrée 3). De même, l'utilisation d'un groupement électroattracteur comme dans le cas du 2-(4-bromobenzylidène)malononitrile a donné également un bon résultat (72%).

### 3.3.1 Étude spectrale:

La formation des produits a été bien confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et HRMS).

### 3.3.1.1 Spectroscopie RMN $^1\text{H}$ et RMN $^{13}\text{C}$ :

Les spectres de la RMN  $^1\text{H}$  confirment les structures des produits finaux. Les pics des protons aromatiques pour le composé **7h** (Figure 2.3) apparaissent sous forme de deux doublets avec la même constante de couplage dans l'intervalle 7.77-7.61 ppm. On note également dans la zone du champ fort l'apparition de deux signaux, dont le premier est formé d'un triplet d'intégration 4H à 3.22 ppm correspondant aux protons H-a, On observe également à 2.12 ppm un deuxième signal qui sort sous forme d'un quintuplet d'intégration 2H attribué aux protons H-b.

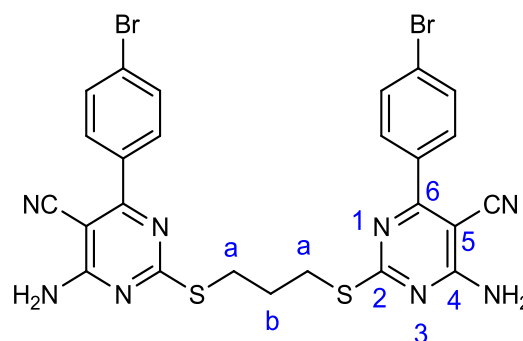
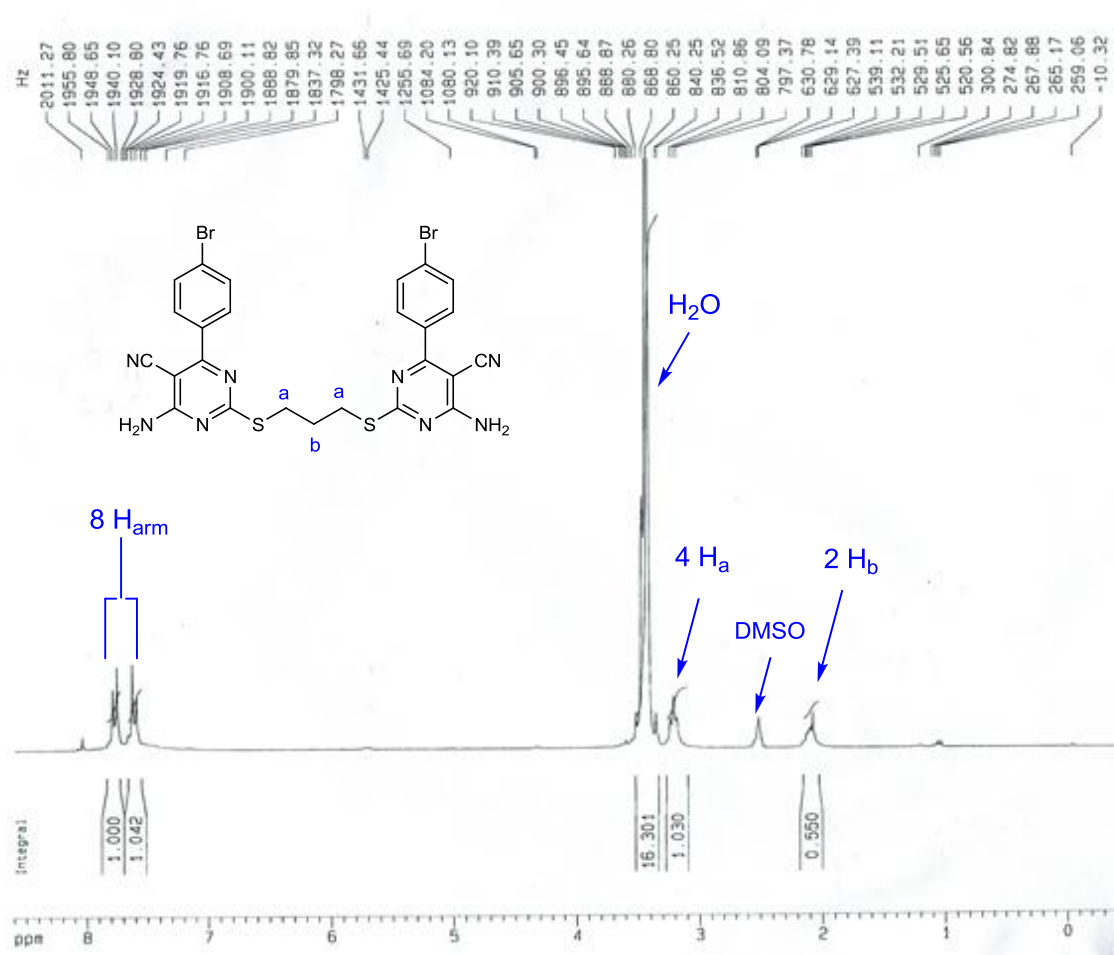


Figure 2.3

Figure 2.4 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **7h**

Le spectre RMN du carbone 13 du composé **7h** montre en particulier la présence des signaux caractéristiques du noyau pyrimidine. Le premier signal est celui du carbone C-2 qui apparaît à 173.5 ppm. Un autre carbone caractéristique du noyau pyrimidine est celui lié au groupement NH<sub>2</sub> et qui sort plus déblindé à 163.3 ppm. Un signal vers 116 ppm indique la présence du groupement CN. Par ailleurs, les carbones des deux groupements méthylènes C-a et C-b résonnent à 29.2 et 29.0 ppm respectivement.

### 3.4 Synthèse des dérivés de type 4-amino-5-cyano-pyrimidines :

Dans le but d'étudier la généralité et l'efficacité de ce protocole opératoire, nous avons substitué les bis bromures de 2-alkylisothiuronium (**3a-b**) par les bromures de 2-alkylisothiuroniums **9a-e** en les faisant réagir avec 1 équivalent du produit de Knoevenagel tout en conservant les conditions optimales décrites plus haut.

À cet effet, nous avons synthétisé, dans un premier temps par la condensation entre 1 équivalent de la thiourée et différents bromoalcanes, les bromures de 2-alkylisothiuroniums **9a-e** (Schéma 2.21).

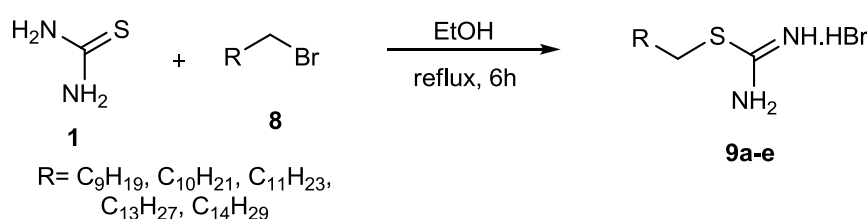
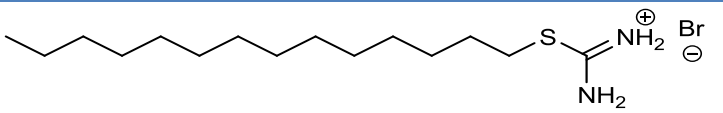
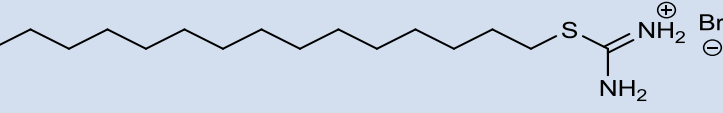


Schéma 2.21

Tableau 2.5 : Synthèse des bromures de 2-alkylisothiuroniums **9a-e**.

Entrée	Produit	Structure	Rdt*	T. fus
			(%)	(°C)
1	<b>9a</b>		93	110
2	<b>9b</b>		91	114
3	<b>9c</b>		96	116

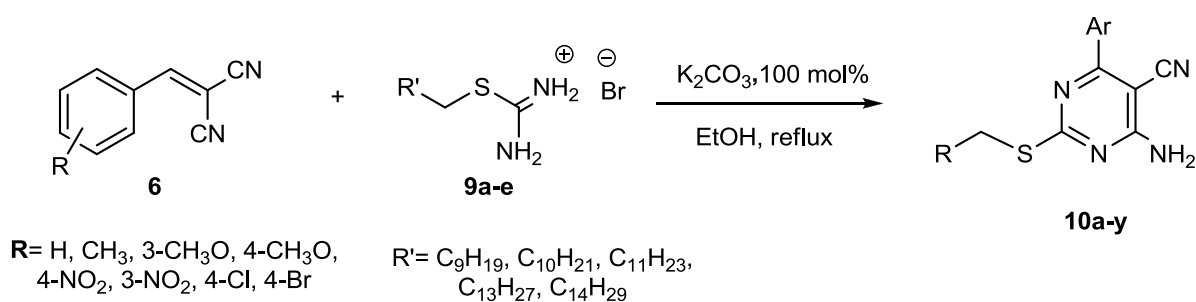
4	9d		95	118
5	9e		92	122

\*Rendement en produit pur

À noter que la substitution de l'éthanol par l'isopropanol (**Schéma 2.22**) en présence de  $K_2CO_3$  comme catalyseur a permis de fournir le 4-amino-2-(alkylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile **10a**.

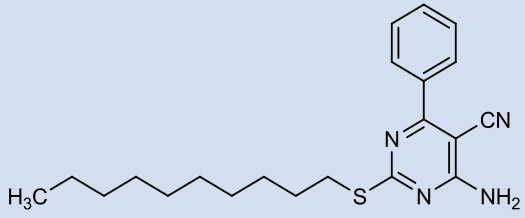
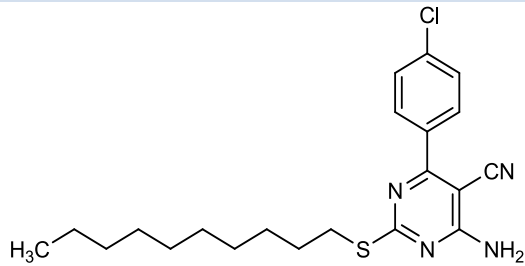
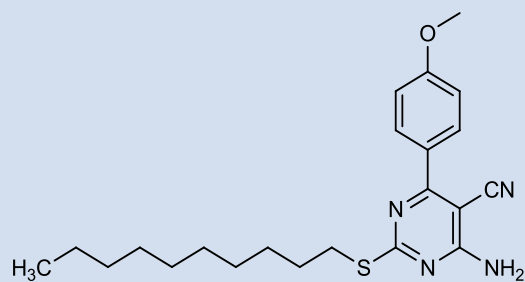
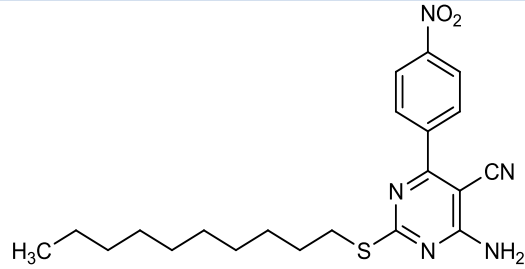
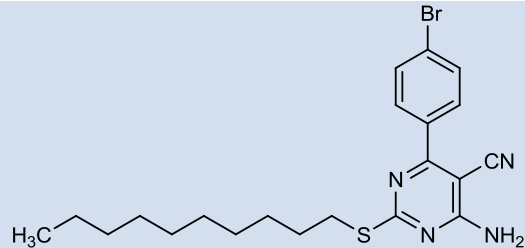
Cette méthode a été généralisée par la suite à divers 2-arylidènemalononitriles et différents halogénures de 2-alkylthiuroniums, permettant ainsi la synthèse d'une large série de thiopyrimidines **10a-y** portant des groupements donneurs ou attracteurs d'électrons. Les produits ont été obtenus par des rendements modérés à bons variant entre 46 et 92% au bout de 2 à 3 heures dans de l'*i-PrOH* à reflux (**Tableau 2.6**). Les réactions étaient remarquablement nettes et aucune séparation chromatographique n'était nécessaire. La présence des groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs sur le noyau aromatique en position **6**, n'a pas un grand effet sur les rendements. De même, divers autres halogénures de 2-alkylthiuroniums ont été utilisés avec succès.

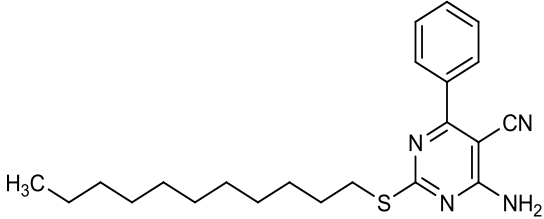
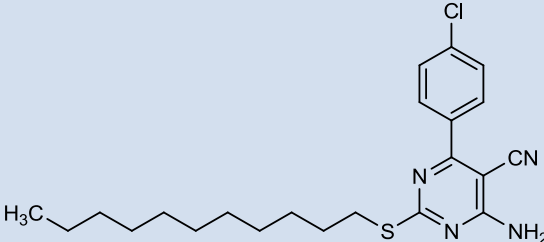
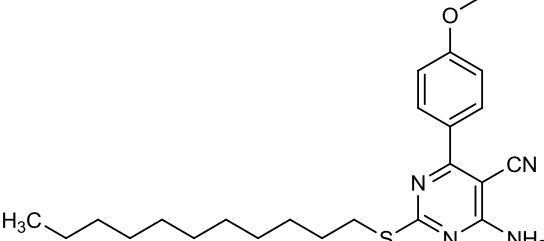
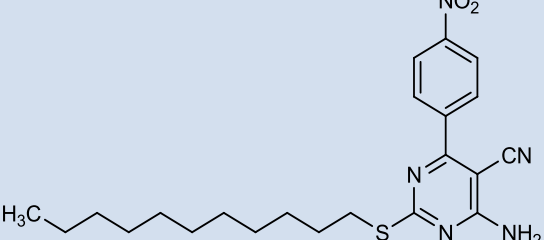
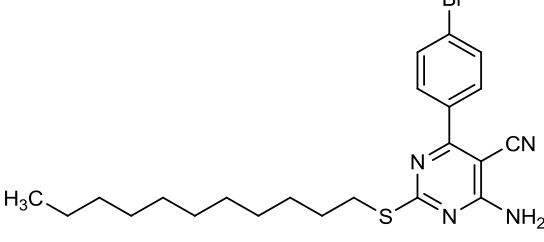
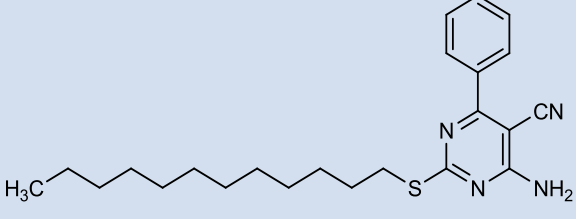
On note ici que la longueur de la chaîne carbonée portée par l'atome de soufre (en position 2) n'a pas beaucoup influencé les rendements sauf pour le sel de thiuronium **9a** où l'on a eu des rendements nettement inférieurs à ceux réalisés avec d'autres sels (**Tableau 2.6, entrées 1-5**).

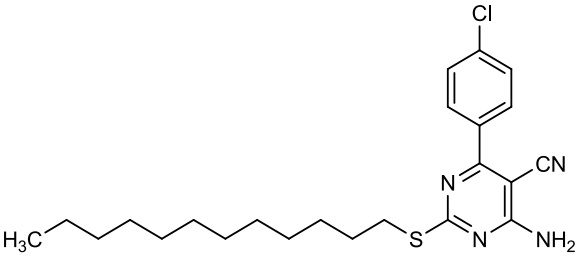
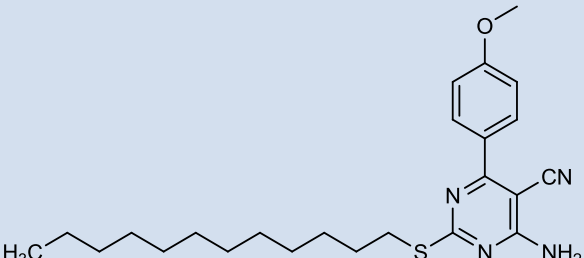
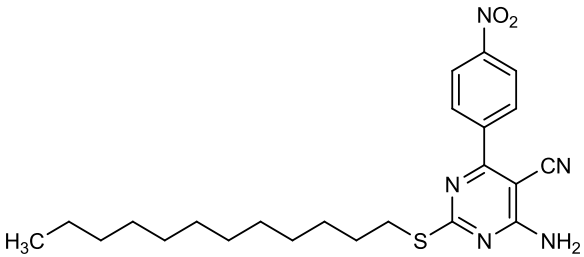
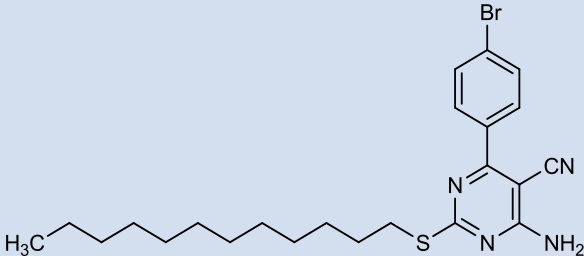
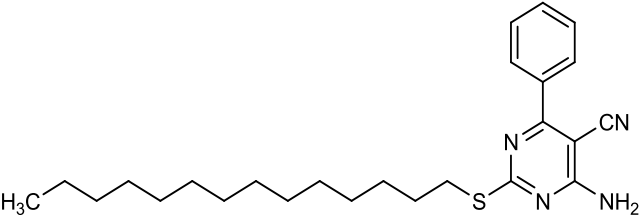
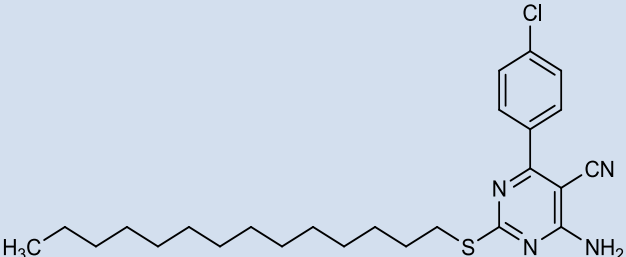


**Schéma 2.22**

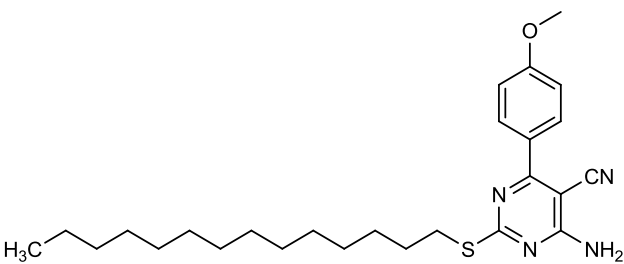
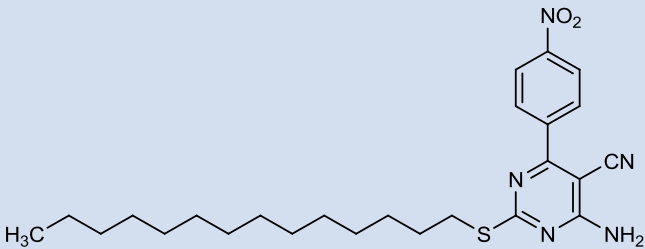
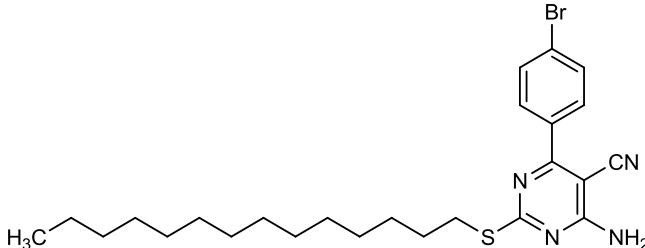
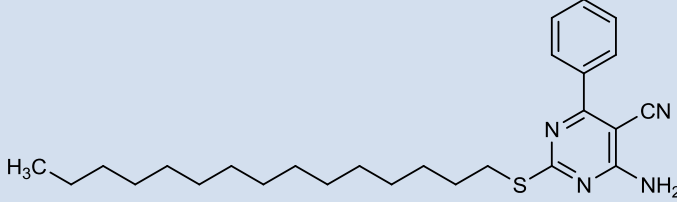
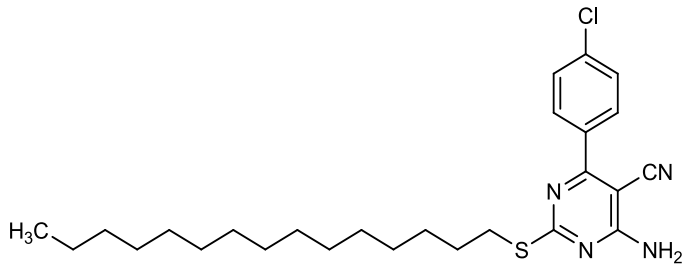
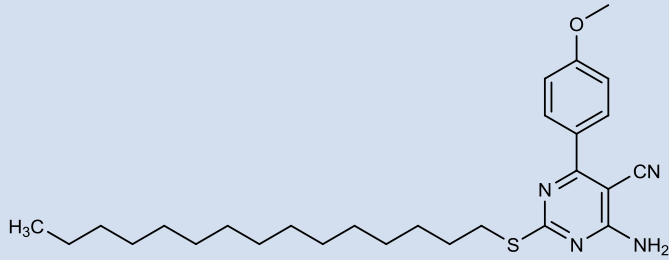
Tableau 2.6 : Synthèse des dérivés des 4-amino-5-cyano-pyrimidines.

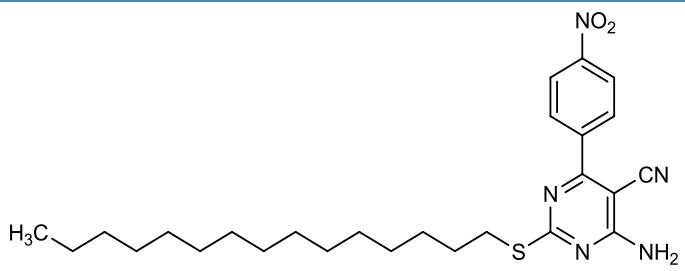
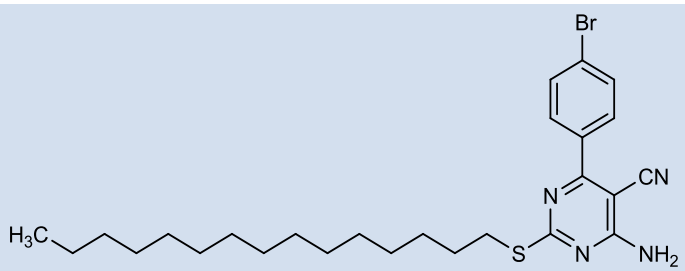
Entrée	Produit	Structure	Rdt* (%)	T. fus (°C)
1	10a		46	103
2	10b		62	126
3	10c		58	106
4	10d		56	146
5	10e		54	124

6	10f		64	92
7	10g		73	106
8	10h		69	101
9	10i		85	106
10	10j		86	118
11	10k		87	106

12	10l		85	106
13	10m		69	92
14	10n		77	134
15	10o		90	114
16	10p		83	100
17	10q		83	102



18	10r		72	96
19	10s		61	122
20	10t		85	118
21	10u		90	96
22	10v		92	108
23	10w		87	94

24	10x		76	136
25	10y		92	120

\*Rendement en produit pur

### 3.4.1 Étude spectrale:

L'identification des structures des dérivés 4-amino-5-cyano-pyrimidines a été réalisée par les méthodes spectroscopiques classiques.

Les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire (RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ) sont en accord avec les structures proposées.

#### 3.4.1.1 Spectroscopie RMN $^1\text{H}$ et RMN $^{13}\text{C}$ :

L'analyse du spectre de composé **10d** en RMN  $^1\text{H}$ , montre que les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle entre 8.39 et 7.0 ppm sous forme de deux doublets. Les protons de la fonction  $\text{NH}_2$  apparaissent à 5.87 ppm sous forme d'un singulet large, tandis que les protons H-a liés à l'atome de soufre donnent un triplet à 3.11 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, S- $\text{CH}_2$ ). On note également dans la zone du champ fort l'apparition d'un signal sous forme d'un quintuplet correspondant aux protons H-b à 1.77 ppm avec la même constante de couplage ( $J = 7.2$  Hz). Les quatorze protons H-c des sept groupements  $\text{CH}_2$  résonnent sous forme d'un signal multiplet dans l'intervalle [1.47– 1.28] ppm. Les protons du  $\text{CH}_3$  donnent à 0.90 ppm un signal triplet.

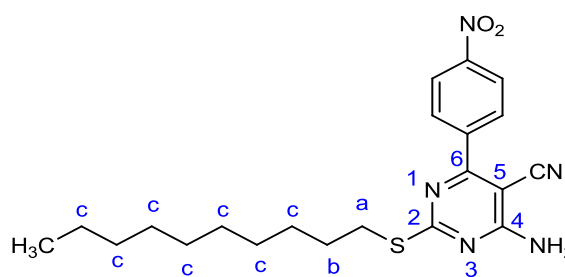


Figure 2.5

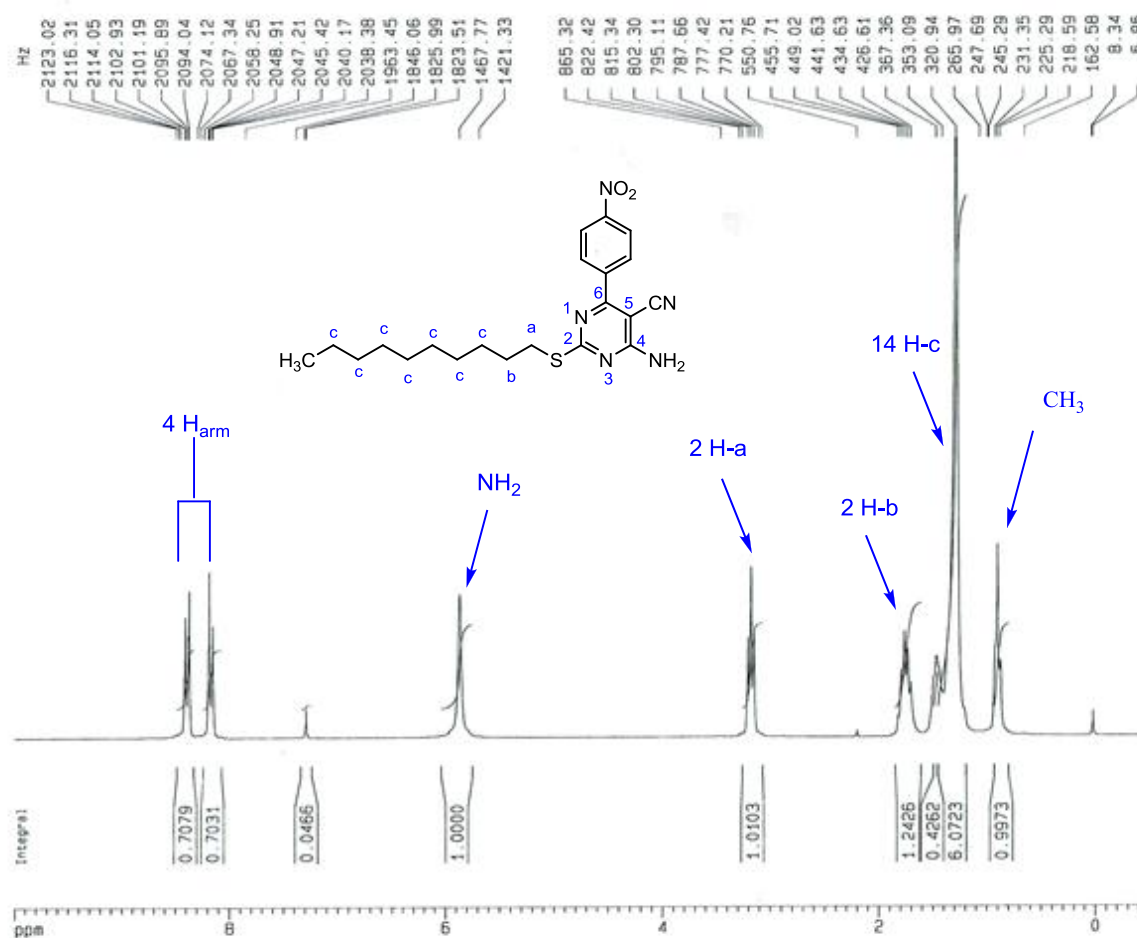


Figure 2.6 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **10d**.

L'analyse spectrale en RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **10d** montre l'existence de pics caractéristiques dans l'intervalle [33.0-14.3] ppm qui correspondent aux carbones hybridés  $\text{sp}^3$  de l'alcane accolé au cycle pyrimidine.

#### 4 Étude du mécanisme réactionnel :

Pour cette réaction, la voie mécanistique la plus logique suggère une condensation des bromures de 2-alkylthiouroniums avec les 2-arylidènemalononitriles selon une addition 1,4 de type Michaël. On observera alors la formation de l'intermédiaire **A** qui, une fois formé, se cyclise en présence du catalyseur pour donner lieu à un intermédiaire **B**, obtenu *in situ* dans la réaction, qui subit une aromatisation fournissant alors les produits désirés (**Schéma 2.23**).

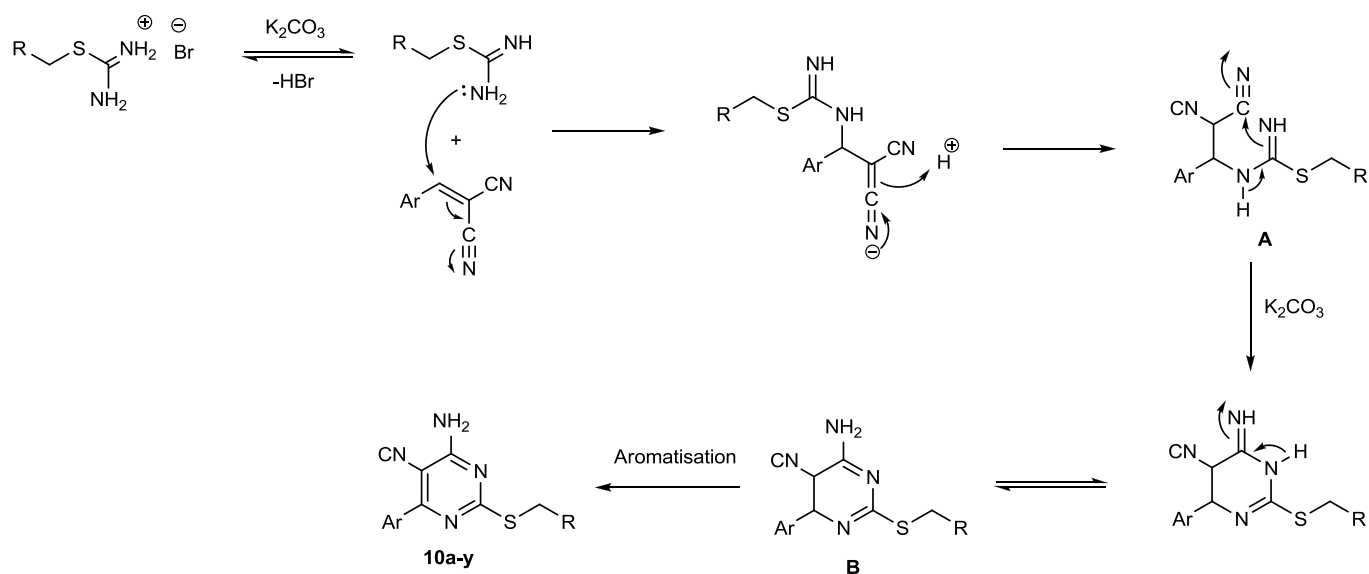


Schéma 2.23

## 5 Partie expérimentale

### 5.1 Procédure générale pour la préparation des 2,2'-(alcane-1,3-diyl)bis(thiouroniums):

Dans un moncol de 50 mL, sont introduites la thiourée (2 mmol) et un halogénure d'alkyle (1,2 mmol) dans l'EtOH (5 mL). Puis le mélange est porté à reflux pendant 6h. Une fois revenu à température ambiante, le mélange réactionnel sera évaporé sous vide pour éliminer le solvant, et récupérer le produit final qui sera utilisé après séchage sans aucune purification.

#### (3a) : Bromure de 2-(propane-1,3-diyl)diisothiouronium

37

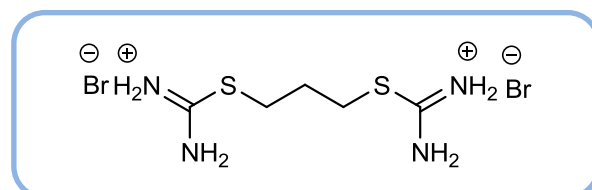
**Rendement** : > 95%

**Aspect**: Solide blanc

**Point de fusion**: 218 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**: 9.11 (s, 8H, 4 NH<sub>2</sub>), 3.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2 CH<sub>2</sub>), 1.94 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**: 170.0, 29.2, 29.0.



#### (4a) : Bromure de 2-(butane-1,4-diyl)diisothiouronium

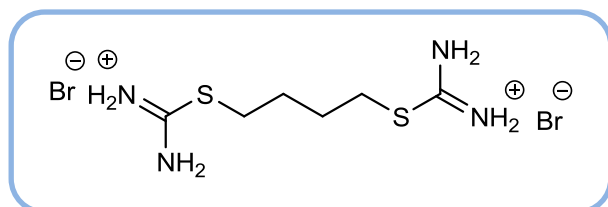
38

**Rendement** : > 95%

**Aspect**: Solide blanc

**Point de fusion**: 232 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**: 9.08 (s, 8H, 4 NH<sub>2</sub>), 3.24 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 1.70 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>).



RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 170.3, 29.9, 27.7.

## 5.2 Procédure générale pour la préparation de bis(4-amino-5-cyanopyrimidines):

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 1 mmol du sel de 2-alkylthiuronium et 2 mmol du dérivé 2-(arylidène)malononitrile avec 2 mmol de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans 10 mL d'isopropanol. Le mélange est porté à reflux pendant le temps nécessaire pour la disparition des produits de départ (La progression de la réaction a été contrôlée par CCM). Une fois la réaction terminée, le mélange est refroidi jusqu'à la température ambiante puis versé sur 100 mL d'eau. Le précipité qui se forme est isolé par filtration sous vide, puis recristallisé dans de l'éthanol.

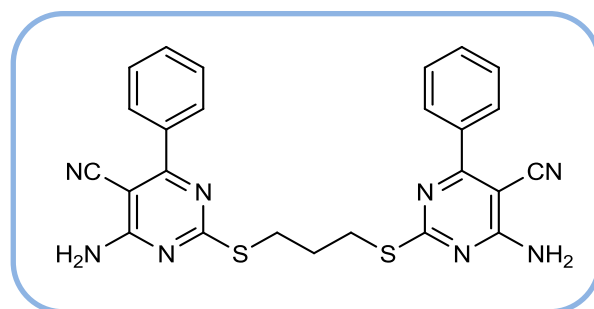
(7a) : 2,2'-(Propane-1,3-diylbis(sulfanediy))bis(4-amino-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile):

39

Rendement : 65%

Aspect: Solide marron

Point de fusion: 228-230 °C



RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.81 (dd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 4H), 7.57–7.48 (m, 6H), 3.23 (t,  $J = 6.8$  Hz, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.10 (qt,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

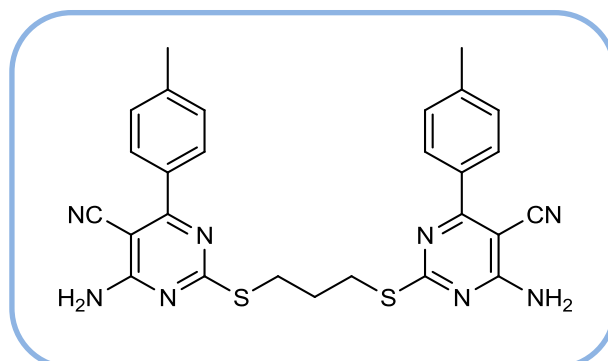
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 173.9, 167.7, 164.0, 136.4, 131.1, 128.9, 128.8, 116.7, 83.9, 29.7.

Microanalyse pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{S}_2$  :

- Calculée: C = 60.46; H = 4.06; N = 22.56; S = 12.91
- Trouvée: C = 59.86; H = 4.05; N = 22.07; S = 12.30

**(7b) : 2,2'-(Propane-1,3-diylbis(sulfanediy))bis(4-amino-6-*p*-tolylpyrimidine-5-carbonitrile) :**

40

**Rendement :** 58%**Aspect:** Solide beige**Point de fusion:** > 250 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.23 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.14 (qt, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

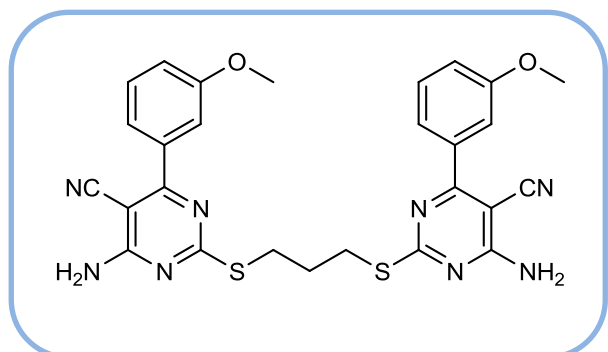
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 173.7, 167.2, 164.1, 141.3, 135.9, 135.5, 135.1, 133.4, 129.1, 128.7, 119.8, 116.9, 82.6, 29.6, 29.4, 20.9.

**HRMS (APCI<sup>-</sup>) pour C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>8</sub>S<sub>2</sub> [M-H]<sup>+</sup>:**

- Calculée : 523.15653.
- Trouvée : 523.15379.

**(7c) : 2,2'-(Propane-1,3-diylbis(sulfanediy))bis(4-amino-6-(3-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile) :**

41

**Rendement :** 67%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 222 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7.72 (m, 6H), 7.12 (m, 2H), 6.0 (s, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-O), 3.23 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.13 (qt, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 173.5, 167.2, 163.5, 159.2, 137.4, 129.9, 116.9, 116.5, 113.9, 82.8, 55.5, 29.5, 29.0.

**HRMS (APCI $^-$ )** pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2[\text{M}-\text{H}]^+$ :

- Calculée : 555.14636.
- Trouvée : 555.13685.

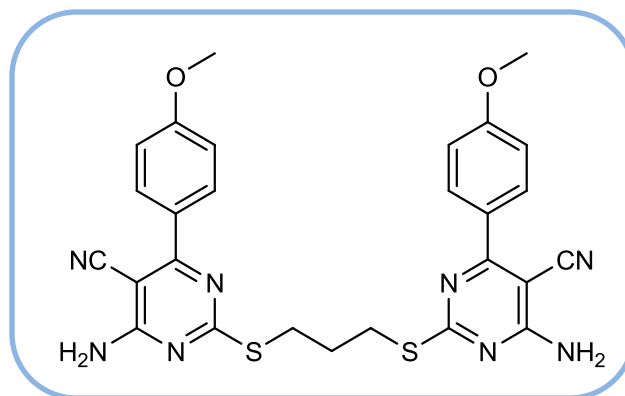
**(7d) : 2,2'-(Propane-1,3-diylbis(sulfane diyl))bis(4-amino-6-(3-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile) :**

42

**Rendement :** 64%

**Aspect:** Solide blanc

**Point de fusion:** > 250 °C



**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.85 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 4H), 7.03 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 4H), 3.79 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 3.23 (t,  $J = 6.8$  Hz, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.09 (qt,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 173.4, 166.7, 163.9, 162.1, 130.7, 128.4, 117.1, 114.3, 81.9, 55.9, 29.6.

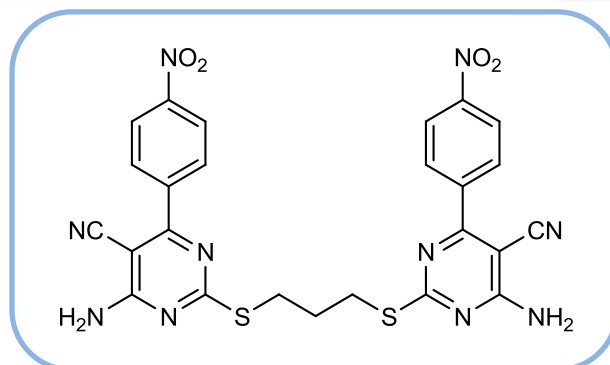
**HRMS (ESI $^+$ )** pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2\text{K}[\text{M}+\text{K}]^+$ :

- Calculée : 595.1121.
- Trouvée : 595.1101.



**(7e) : 2,2'-(Propane-1,3-diylbis(sulfanediy))bis(4-amino-6-(4-nitrophényl)pyrimidine-5-carbonitrile) :**

43

**Rendement** : 64%**Aspect**: Solide marron**Point de fusion**: > 250 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 5.79 (s, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.11 (qt, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

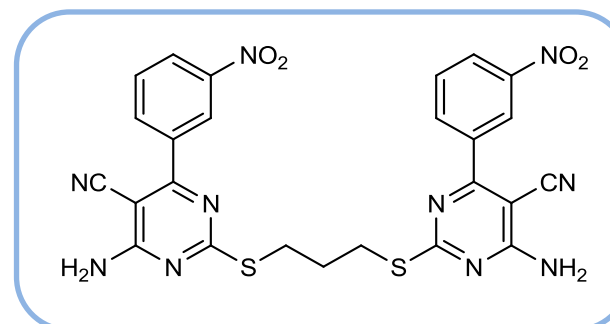
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 173.9, 165.2, 163.2, 148.7, 141.9, 129.9, 123.5, 119.5, 115.8, 83.3, 29.4, 29.1.

**HRMS (APCI<sup>-</sup>) pour C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M-H]<sup>+</sup>:**

- Calculée : 585.09539.
- Trouvée : 585.09021.

**(7f) : 2,2'-(Propane-1,3-diylbis(sulfanediy))bis(4-amino-6-(4-nitrophényl)pyrimidine-5-carbonitrile) :**

44

**Rendement** : 66%**Aspect**: Solide marron**Point de fusion**: 238 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.63 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.79 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.02 (s, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.09 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.17 (qt, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 173.9, 164.5, 163.2, 147.6, 137.3, 134.5, 129.1, 125.3, 116.1, 115.8, 82.8, 29.3, 29.1.

**HRMS (APCI $^-$ )** pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$   $[\text{M}-\text{H}]^+$ :

- Calculée : 585.09539.
- Trouvée : 585.09214.

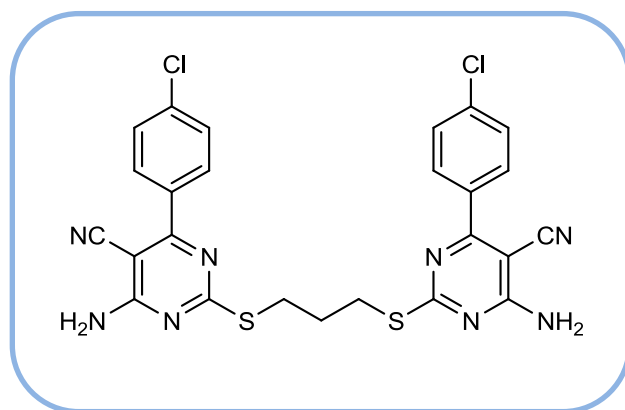
**(7g) : 2,2'-(Propane-1,3-diylbis(sulfanediy))bis(4-amino-6-(4-chlorophényl)pyrimidine-5- carbonitrile):**

45

**Rendement :** 70 %

**Aspect:** Solide blanc

**Point de fusion:** > 250 °C



**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.83 (dd,  $J = 6.8, 2$  Hz, 4H), 7.56 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 4H), 3.22 (t,  $J = 6.8$  Hz, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.08 (qt,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

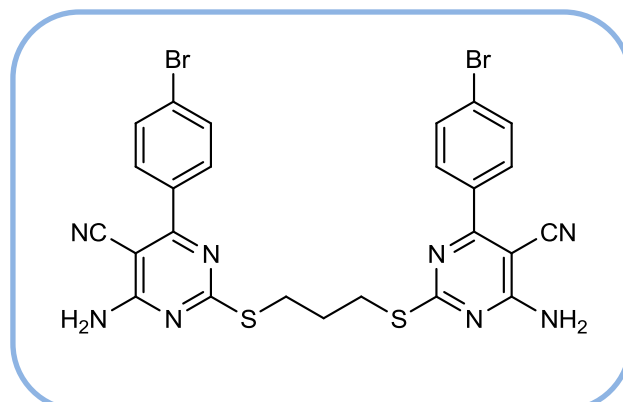
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 173.8, 166.4, 163.6, 136.4, 135.1, 130.8, 129.0, 116.5, 82.9, 29.7, 29.4.

**HRMS (ESI $^+$ )** pour  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{C}_{12}\text{N}_8\text{S}_2\text{K}$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ :

- Calculée : 603.0128.
- Trouvée : 603.0110.

**(7h) : 2,2'-(Propane-1,3-diylbis(sulfanediy))bis(4-amino-6-(4-bromophényl)pyrimidine-5-carbonitrile) :**

46

**Rendement :** 69%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** > 250 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 5.71 (br s, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.12 (qt, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

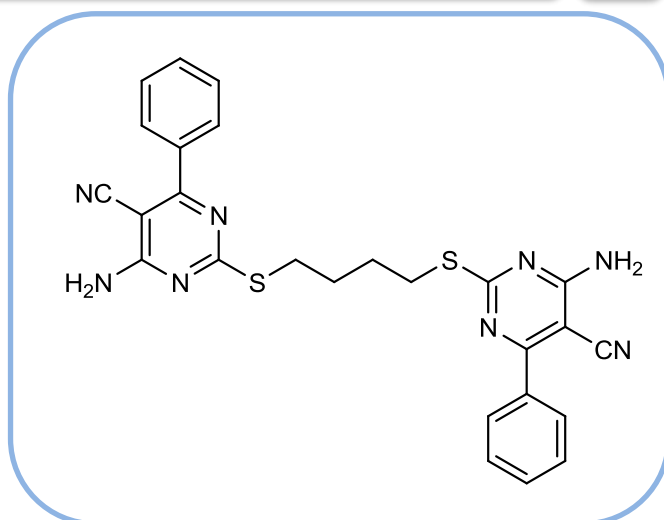
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 173.5, 165.8, 163.3, 134.9, 131.3, 130.2, 124.9, 116.0, 82.3, 29.2, 29.

**HRMS (APCI<sup>-</sup>) pour C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>8</sub>S<sub>2</sub> [M-H]<sup>+</sup>:**

- Calculée : 650.94626.
- Trouvée : 650.93832.

**(7i) : 2,2'-(Butane-1,4-diylbis(sulfanediy))bis(4-amino-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile) :**

47

**Rendement :** 63 %**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** > 250 °C

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.79 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 7.54 – 7.47 (m, 6H), 3.12 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.78 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 173.9, 166.4, 163.8, 136.4, 135.4, 130.5, 128.9, 116.3, 82.7, 30.2, 28.9, 26.0.

**HRMS (ESI $^+$ )** pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{S}_2\text{K}$  [M+K] $^+$ :

- Calculée : 549.1074.
- Trouvée : 549.1046.

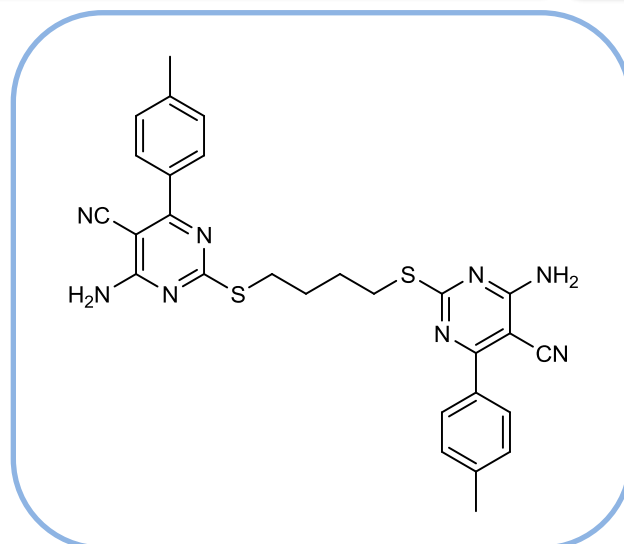
**(7j) : 2,2'-(Butane-1,4-diylbis(sulfanediyl))bis(4-amino-6-p-tolylpyrimidine-5-carbonitrile) :**

48

**Rendement :** 62%

**Aspect:** Solide beige

**Point de fusion:** 140 °C



**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 3.33-3.23 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1.82-1.78 (m, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 173.5, 166.5, 161.3, 145.8, 130.7, 130.2, 129.3, 128.8, 116.3, 82.8, 29.9, 29.1, 21.5.

**HRMS (APCI $^-$ )** pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{S}_2$  [M-H] $^+$ :

- Calculée : 537.17218.

- Trouvée : 537.16936.

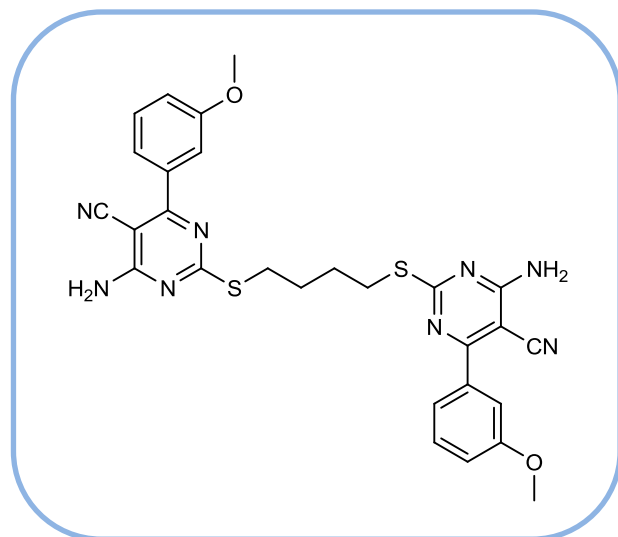
(7k) : 2,2'-(Butane-1,4-diylbis(sulfanediy)) bis(4-amino-6-(3-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile) :

49

**Rendement** : 73%

**Aspect**: Solide blanc

**Point de fusion**: 226 °C



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**: 7.49 – 7.43 (m, 6H), 7.15 – 7.12 (m, 2H), 5.97 (s, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-O), 3.14 – 3.11 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 1.81 – 1.78 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**: 173.6, 167.2, 163.5, 159.2, 137.4, 129.9, 120.9, 119.8, 116.9, 116.5, 114, 82.7, 55.4, 29.9, 28.5

**HRMS (APCI<sup>-</sup>) pour C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M-H]<sup>+</sup>**:

- Calculée : 569,16201.
- Trouvée : 569.15243.

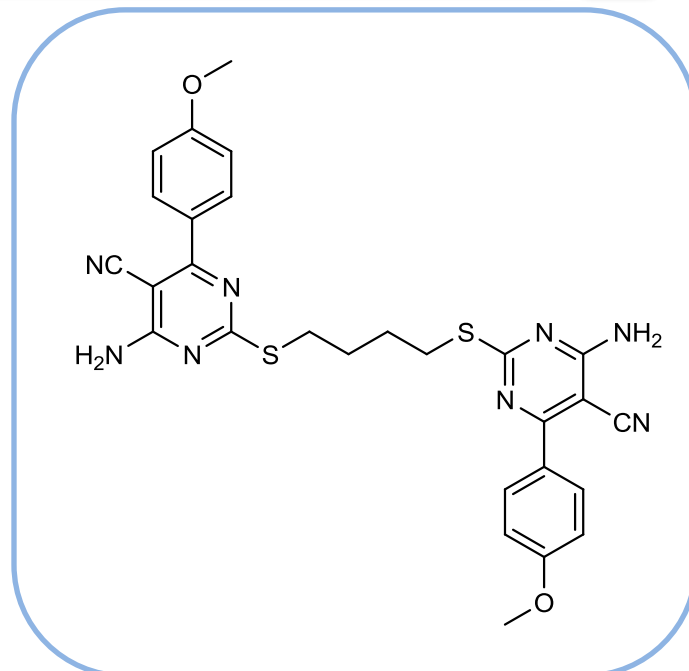
(71) : 2,2'-(Butane-1,4-diylbis(sulfanediy))bis(4-amino-6-(4-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile) :

50

**Rendement** : 68%

**Aspect**: Solide blanc

**Point de fusion**: > 250 °C



**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**: 7.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.87 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>-O), 3.12 (s, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 1.78 (s, 4H, 2 CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**: 173.9, 166.5, 163.7, 162.5, 130.3, 128.2, 117.5, 114.4, 82.0, 55.8, 30.2, 28.9, 25.8.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>K [M+K]<sup>+</sup>:

- Calculée : 609.1284.
- Trouvée : 609.1257.

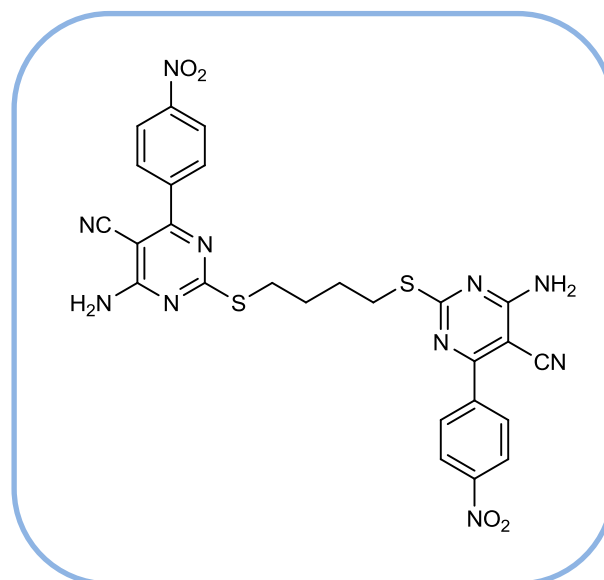
(7m) : 2,2'-(Butane-1,4-diylbis(sulfane diyl))bis(4-amino-6-(4-nitrophényl)pyrimidine-5-carbonitrile) :

51

**Rendement** : 68%

**Aspect**: Solide marron

**Point de fusion**: > 250 °C



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**: 8.33 (d, *J* = 8.7, 4H), 8.06 (d, *J* = 8.7, 4H), 6.09 (s, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.06 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.80 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

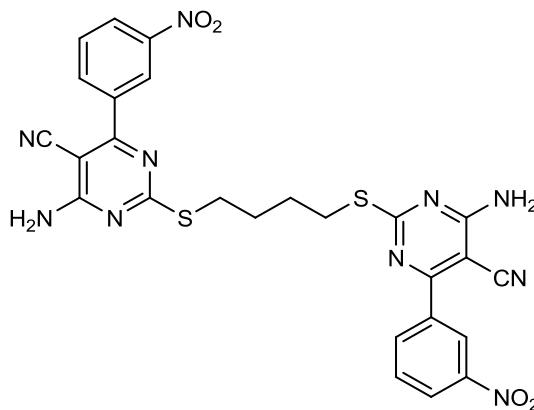
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm)**: 173.9, 165.1, 163.2, 148.8, 137.6, 135.1, 130.2, 123.8, 119.6, 83.2, 30.2, 28.7.

**HRMS (APCI<sup>-</sup>)** pour C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M-H]<sup>+</sup>:

- Calculée : 599.11104.
- Trouvée : 599.10129.

**(7n) : 2,2'-(Butane-1,4-diylbis(sulfanediy))bis(4-amino-6-(3-nitrophényl)pyrimidine-5-carbonitrile) :**

52

**Rendement :** 69%**Aspect:** Solide marron**Point de fusion:** > 250 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.63 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.80 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.05 (br s, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.23-2.11 (m, 4H), 1.84-1.72 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 174.3, 165.1, 163.5, 148.0, 137.6, 135.1, 130.7, 126.0, 123.5, 83.2, 30.1, 28.9.

**HRMS (APCI<sup>-</sup>) pour C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M-H]<sup>+</sup>:**

- Calculée : 599.11104.
- Trouvée : 599.10126.



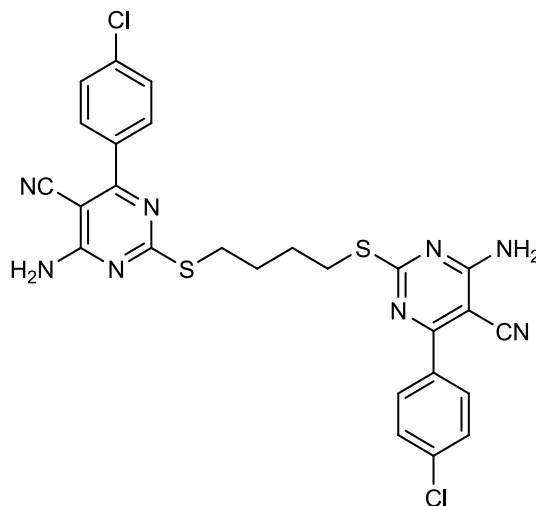
(7o) : 2,2'-(Butane-1,4-diylbis(sulfanediy))bis(4-amino-6-(4-chlorophényl)pyrimidine-5-carbonitrile) :

53

**Rendement :** 60 %

**Aspect:** Solide blanc

**Point de fusion:** > 250 °C



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.13 (s, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 1.78 (s, 4H, 2 CH<sub>2</sub>).

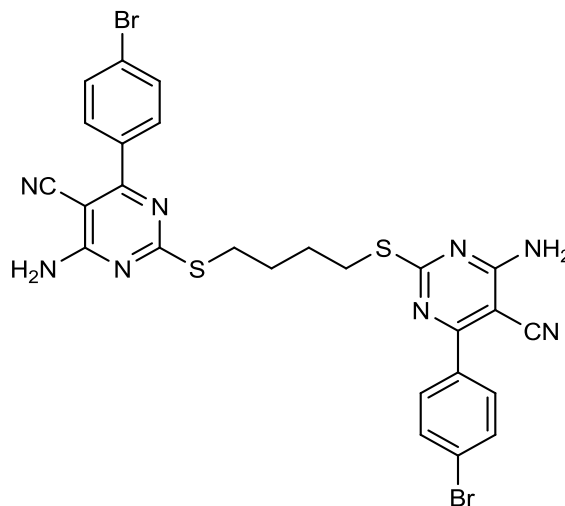
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 174.1, 166.5, 163.6, 136.3, 135.2, 130.8, 129.0, 116.6, 82.9, 62.4, 30.1, 28.7, 25.9.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>C<sub>12</sub>N<sub>8</sub>S<sub>2</sub>K [M+K]<sup>+</sup>:

- Calculée : 617.0297.
- Trouvée : 617.0266.

**(7p) : 2,2'-(Propane-1,3-diylbis(sulfanediy))bis(4-amino-6-(4-bromophényl)pyrimidine-5-carbonitrile) :**

54

**Rendement :** 72%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 160 °C**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 5.86 (br s, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 3.87–3.78 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.83 – 1.71 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 173.1, 165.6, 164.1, 133.6, 132.1, 130.5, 126.2, 124.9, 116.8, 81.9, 29.5, 29.2.**HRMS (ESI<sup>+</sup>)** pour C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>8</sub>S<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>:

- Calculée : 666.94830.
- Trouvée : 666.96191.

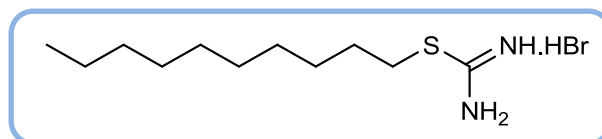
### 5.3 Procédure générale pour la préparation des 2-alkylthiouronium :

Dans un moncol de 50 mL, sont introduites la thiourée (1 mmol) et un halogénure d'alkyle (1,2 mmol) dans l'EtOH (5 mL). Le mélange est porté à reflux pendant une nuit. Une fois à température ambiante, on évapore le solvant sous vide, le produit final est isolé sans aucune purification.

#### (9a) : Hydrobromure de décylcarbamimidothioate:

55

**Rendement** : 93%



**Aspect**: Solide blanc

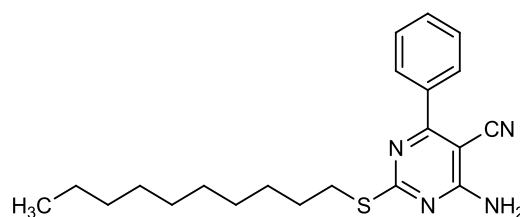
**Point de fusion**: 110 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 8.21 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.28 (t, *J*=7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.71 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42-1.26 (m, 14H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 172.2, 120.2, 32.2, 31.9, 29.7, 28.7, 28.4, 22.7, 14.2.

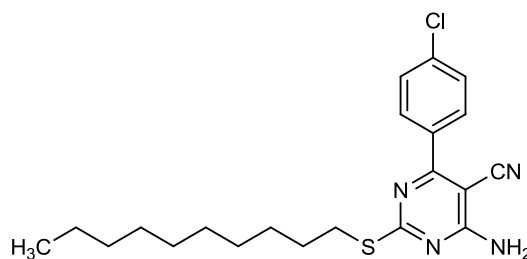
### 5.4 Procédure générale pour la préparation de 4-amino-5-cyano-pyrimidines:

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 1 mmol de 2-alkylthiouronium, 1 mmol d'un dérivé 2-arylidènemalononitrile et 1 mmol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Le mélange est dissout dans 10 mL d'EtOH puis porté à reflux. La progression de la réaction est suivie par CCM. À la fin de la réaction, le mélange est laissé revenir à température ambiante puis versé sur 100 mL d'eau. Le produit de la réaction est obtenu par filtration sous vide, puis purifié par recristallisation dans de l'éthanol.

**(10a) : 4-Amino-2-(décylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile :****56****Rendement :** 46%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 103 °C

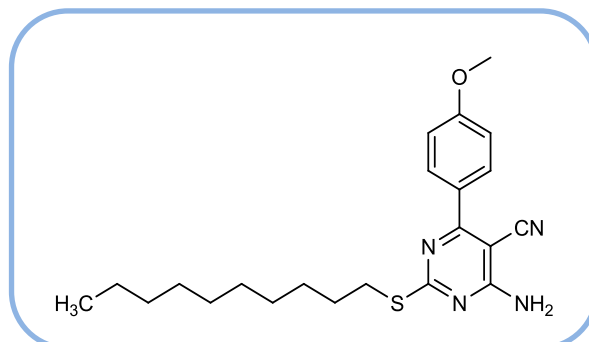
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.03 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.56 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 6.01 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.77 (qt, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47-1.29 (m, 14H), 0.91 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.3, 167.3, 163.6, 135.8, 131.5, 128.8, 128.7, 116.7, 83.1, 39.3, 32.0, 31.2, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 28.9, 28.6, 22.8, 14.2.

**(10b) : 4-Amino-6-(4-chlorophényl)-2-(décylthio)pyrimidine-5-carbonitrile :****57****Rendement :** 62%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 126 °C

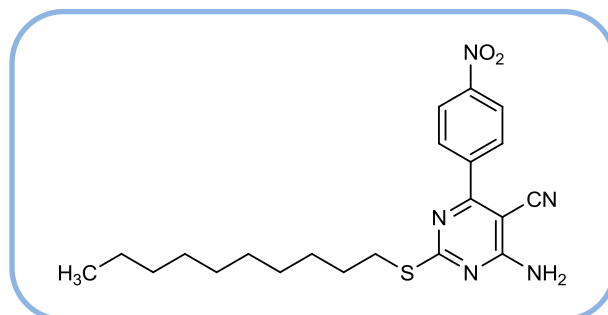
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.84 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.75 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.28 (m, 14H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.7, 166.1, 163.6, 137.9, 134.3, 130.2, 129.1, 120.2, 116.5, 104.5, 82.9, 32.0, 31.3, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 28.8, 22.8, 14.3.

**(10c) : 4-Amino-2-(décylothio)-6-(4-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile :****58****Rendement :** 58%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 106 °C

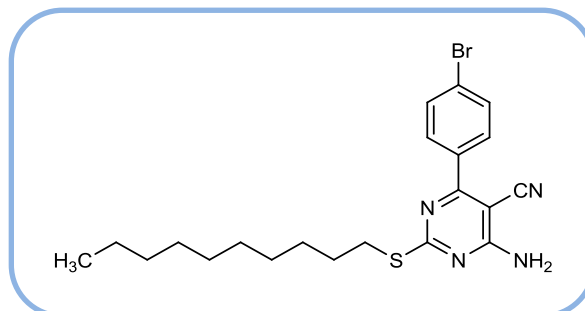
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.97 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.77 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47-1.28 (m, 14H), 0.90 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.0, 166.3, 163.8, 162.5, 130.7, 128.2, 119.8, 117.2, 114.1, 82.0, 55.6, 32.0, 31.2, 29.7, 29.4, 29.3, 29.0, 22.8, 14.3.

**(10d) : 4-Amino-2-(décylothio)-6-(4-nitrophényl)pyrimidine-5-carbonitrile :****59****Rendement :** 56%**Aspect:** Solide marron**Point de fusion:** 146 °C

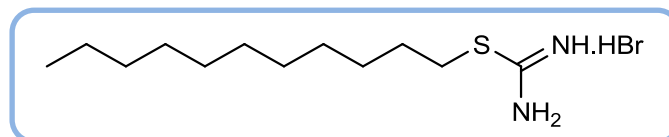
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.87 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.77 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47-1.28 (m, 14H), 0.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 176.3, 165.1, 163.3, 149.5, 141.6, 129.9, 123.9, 115.9, 83.6, 33.0, 32.0, 30.6, 30.0, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 28.9, 22.8, 14.3.

**(10e) : 4-Amino-6-(4-bromophényl)-2-(décylthio)pyrimidine-5-carbonitrile :****60****Rendement :** 54%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 124 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.88 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.79 (qt, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.28 (m, 14H), 0.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.7, 166.1, 163.5, 134.7, 132.1, 130.3, 126.4, 116.4, 82.8, 32.0, 31.3, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 28.9, 22.8, 14.3.

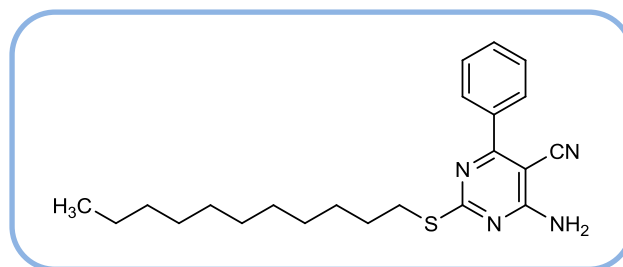
**(9b) : Hydrobromure de undécylecarbamiimidothioate :****61****Rendement :** 91%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 114 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.56 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.93 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42-1.26 (m, 16H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 172.1, 120.2, 32.0, 31.9, 29.6, 29.3, 28.9, 28.2, 25.6, 22.7, 14.1.

**(10f) : 4-Amino-6-phényl-2-(undécylthio)pyrimidine-5-carbonitrile :**

62

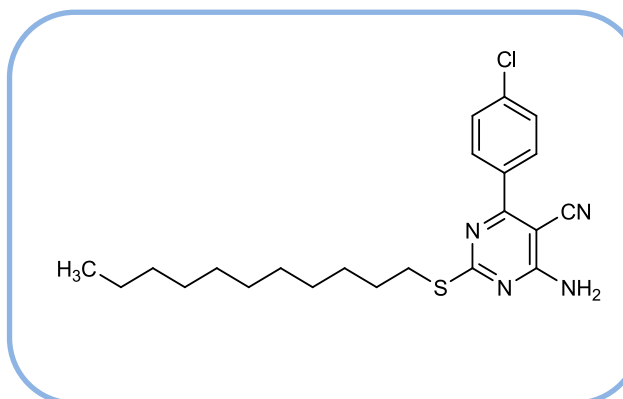
**Rendement :** 62%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 94 °C

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.02 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.55 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.89 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.79 (qt, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29-1.21 (m, 16H), 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.4, 167.3, 163.6, 135.9, 131.6, 128.8, 128.8, 116.7, 83.1, 32.3, 32.0, 31.2, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 28.9, 22.8, 14.2.

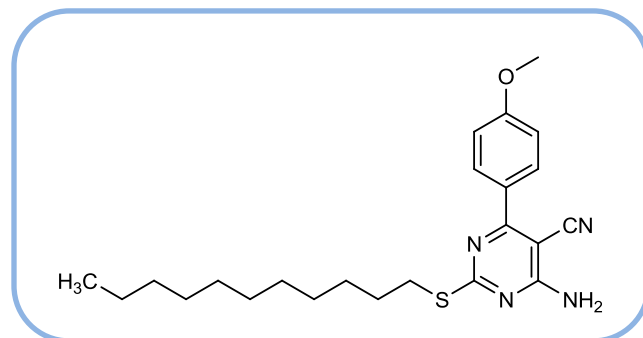
**(10g) : 4-Amino-6-(4-chlorophényl)-2-(undécylthio)pyrimidine-5-carbonitrile :**

63

**Rendement :** 73%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 106 °C

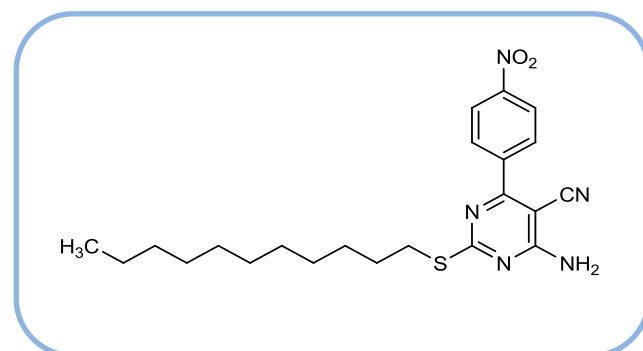
**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.76 (qt, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44-1.28 (m, 16H), 0.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.6, 165.1, 163.5, 137.9, 134.2, 130.1, 129.1, 119.8, 116.5, 109.8, 82.8, 32.0, 31.2, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 29.0, 22.8, 14.3.

**(10h) : 4-Amino-2-(undécylthio)-6-(4-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile :****64****Rendement :** 69%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 101 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.91 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.79 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47-1.28 (m, 16H), 0.90 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

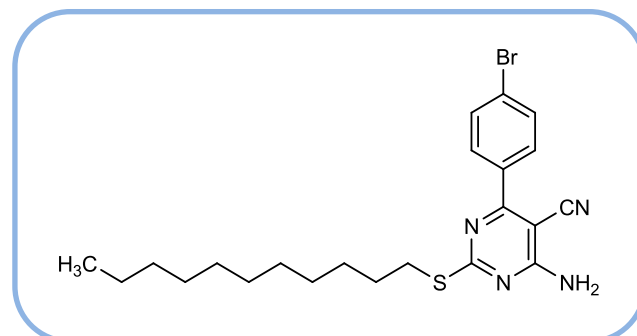
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.0, 166.3, 163.7, 162.5, 130.7, 128.2, 117.1, 114.1, 81.9, 55.6, 39.3, 32.0, 31.2, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 28.6, 22.8, 14.3.

**(10i) : 4-Amino-2-(undécylthio)-6-(4-nitrophényl)pyrimidine-5-carbonitrile :****65****Rendement :** 85%**Aspect:** Solide marron**Point de fusion:** 106 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.91 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.76 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.46-1.28 (m, 16H), 0.90 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

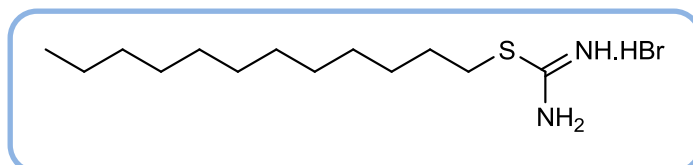
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 176.2, 165.1, 163.3, 149.4, 141.6, 129.3, 123.9, 119.9, 115.9, 83.5, 39.3, 32.0, 31.3, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.9, 28.7, 22.8, 14.3.



**(10j) : 4-Amino-6-(4-bromophényl)-2-(undécylthio)pyrimidine-5-carbonitrile :****66****Rendement :** 86%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 118 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.83 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.76 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.29 (m, 16H), 0.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.7, 166.1, 163.5, 134.7, 132.1, 130.3, 128.5, 126.5, 116.4, 82.8, 39.3, 32.3, 32.0, 31.3, 29.8, 29.7, 29.5, 29.4, 29.1, 29.0, 22.8, 14.3.

**(9c) : Bromhydrate de dodécylcarbamiimidothioate :****67****Rendement :** 96%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 116 °C

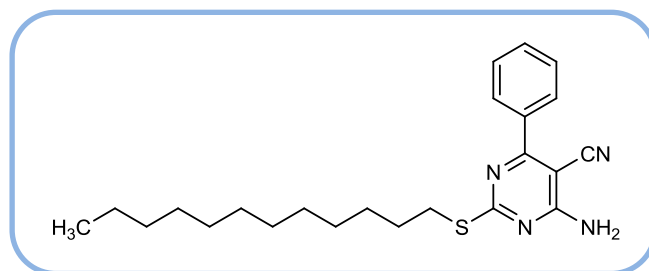
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.48 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.71 (qt, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.46-1.28 (m, 18H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 172.2, 119.9, 32.3, 31.9, 29.2, 28.7, 28.4, 22.8, 25.1, 14.3.

**(10k) : 4-Amino-2-(dodécylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile :****68****Rendement :** 87%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 106 °C

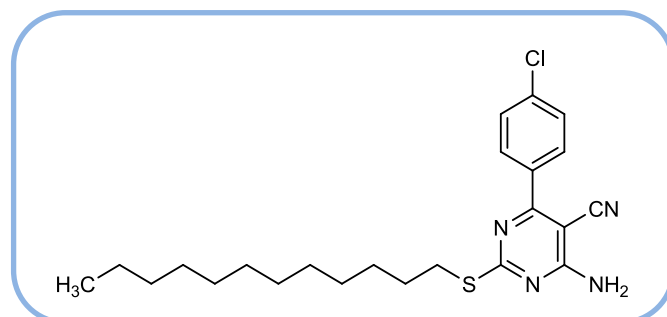
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.03-7.96 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.56-7.53 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.88 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.78 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.28-1.21 (m, 18H), 0.91 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

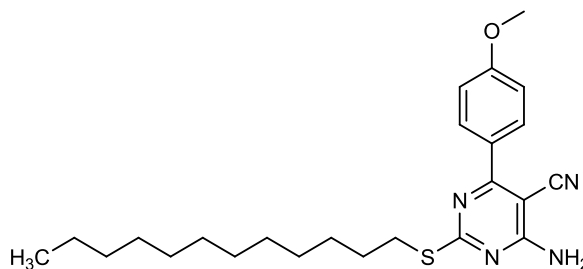
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.4, 167.3, 163.6, 135.9, 131.6, 128.8, 128.8, 116.7, 83.1, 39.3, 32.3, 32.0, 31.2, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.9, 22.8, 14.2.

**(10l) : 4-Amino-6-(4-chlorophényl)-2-(dodécylthio)pyrimidine-5-carbonitrile :****69****Rendement :** 89%**Aspect:** Solide beige**Point de fusion:** 106 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.90 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.76 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.46-1.28 (m, 18H), 0.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

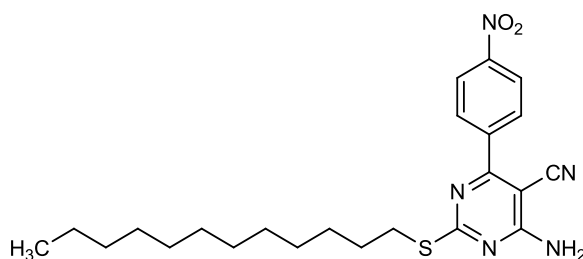
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.6, 165.9, 163.5, 137.9, 134.2, 130.1, 129.1, 116.5, 82.8, 32.3, 32.0, 31.2, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 28.9, 22.8, 14.3.



**(10m) : 4-Amino-2-(dodécylthio)-6-(4-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile :****70****Rendement :** 69%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 92 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.91 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.77 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47-1.28 (m, 18H), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.0, 166.3, 163.7, 162.5, 130.7, 128.2, 117.1, 114.1, 81.9, 55.5, 39.3, 32.0, 31.2, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 28.6, 22.8, 14.2.

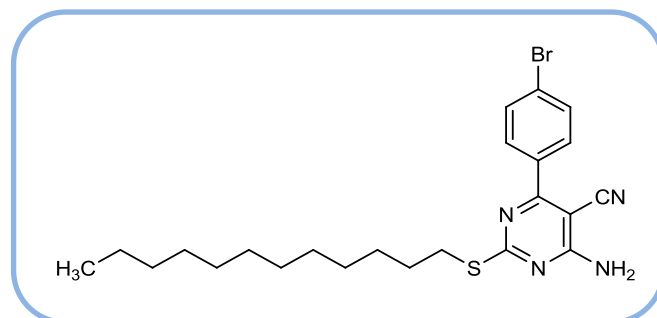
**(10n) : 4-Amino-2-(dodécylthio)-6-(4-nitrophényl)pyrimidine-5-carbonitrile :****71****Rendement :** 77%**Aspect:** Solide marron**Point de fusion:** 134 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.91 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.76 (qt, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.46-1.28 (m, 18H), 0.90 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 176.2, 165.1, 163.3, 149.5, 141.6, 129.9, 123.9, 115.9, 83.5, 39.3, 32.0, 31.3, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.9, 28.7, 22.8, 14.2.

**(10o) : 4-Amino-6-(4-bromophényl)-2-( dodécylthio)pyrimidine-5-carbonitrile :**

72

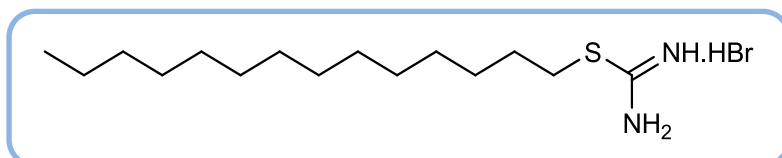
**Rendement :** 90%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 114 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.91 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.79 (qt, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.46-1.29 (m, 18H), 0.91 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.7, 166.1, 163.5, 134.7, 132.1, 130.1, 126.4, 116.4, 82.8, 39.3, 32.0, 31.3, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.0, 28.7, 22.8, 14.3.

**(9d) : Hydrobromure de tétradécylcarbamimidothioate:**

73

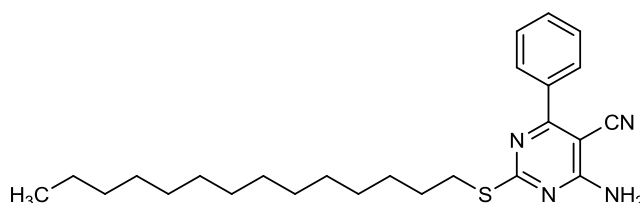
**Rendement :** 95%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 118 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.55 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.75 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44-1.28 (m, 20H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 172.0, 119.8, 32.1, 31.9, 29.6, 28.9, 28.4, 22.7, 14.2.

**(10p) : 4-amino-6-phényl-2-(tétradécylthio)pyrimidine-5-carbonitrile :**

74

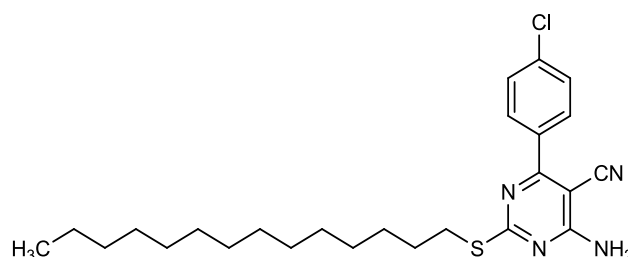
**Rendement :** 83%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 100 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.02 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.56-7.52 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.89 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.78 (qt, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.48-1.28 (m, 22H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.4, 167.3, 163.6, 135.9, 131.6, 128.8, 128.7, 116.7, 83.1, 32.0, 31.2, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 22.8, 14.3.

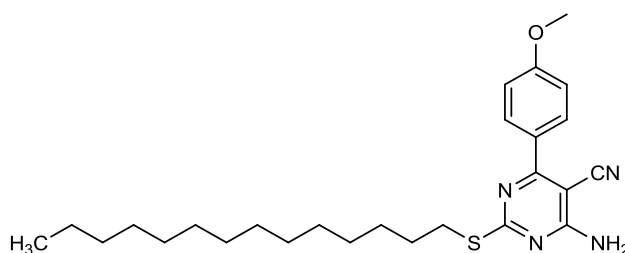
**(10q) : 4-Amino-6-(4-chlorophényl)-2-(tétradécylthio)pyrimidine-5-carbonitrile :**

75

**Rendement :** 83%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 102 °C

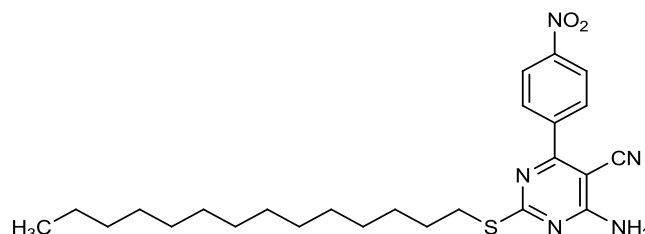
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.90 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.76 (qt, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.28 (m, 22H), 0.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.6, 166.1, 163.5, 137.9, 134.2, 130.1, 129.1, 119.9, 116.5, 82.8, 32.3, 32.0, 31.2, 29.8, 29.7, 29.5, 29.3, 29.0, 28.9, 22.8, 22.8, 14.3.

**(10r) : 4-Amino-2-(tétradécylthio)-6-(4-méthoxyphényl)pyrimidine-5-****76****Rendement** : 72%**Aspect**: Solide jaune**Point de fusion**: 96 °C

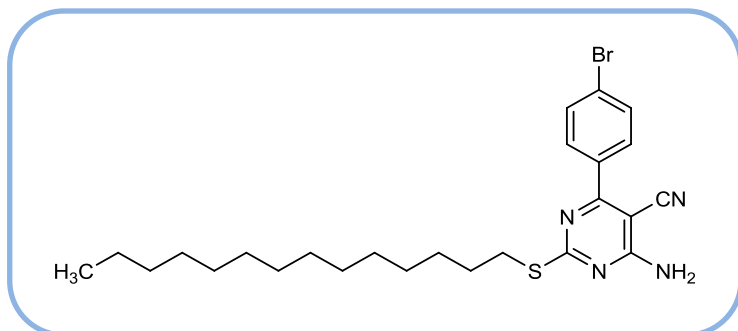
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.86 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.77 (qt, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.47-1.28 (m, 22H), 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 175.1, 166.3, 163.7, 162.4, 130.7, 128.2, 117.2, 114.1, 81.9, 55.6, 32.0, 31.2, 29.8, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 22.8, 14.3.

**(10s) : 4-Amino-2-(tétradécylthio)-6-(4-nitrophényl)pyrimidine-5-carbonitrile :****77****Rendement** : 61%**Aspect**: Solide marron**Point de fusion**: 122 °C

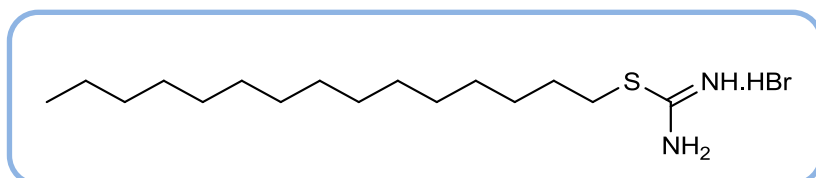
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.93 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.76 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.28 (m, 22H), 0.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 176.2, 165.1, 163.3, 149.4, 141.6, 129.9, 123.9, 115.9, 83.5, 39.3, 32.0, 31.3, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.9, 28.6, 22.8, 14.3.

**(10t) : 4-Amino-6-(4-bromophényl)-2-(tétradécylthio)pyrimidine-5-carbonitrile :****78****Rendement :** 85%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 118 °C

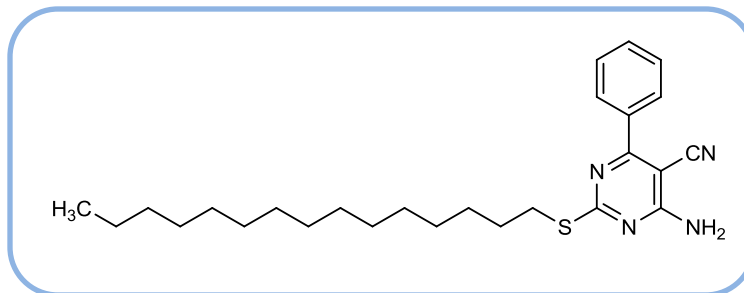
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 6.02 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.75 (qt, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42-1.28 (m, 22H), 1.02 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.6, 166.1, 163.5, 134.7, 132.0, 130.3, 126.4, 116.5, 82.8, 32.3, 32.0, 31.2, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.1, 29.0, 22.8, 14.3.

**(9e) : Hydrobromure de pentadécylcarbamiidothioate:****79****Rendement :** 92%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 122 °C

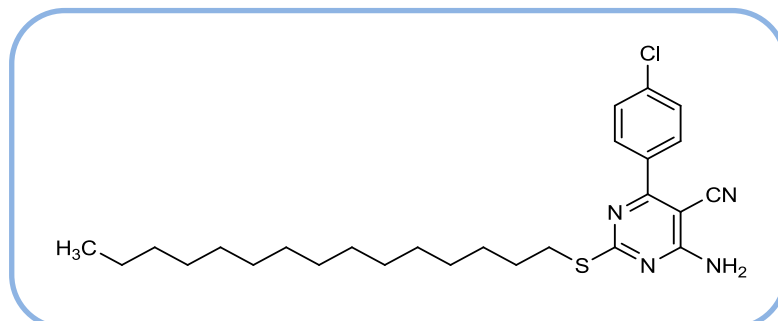
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.52 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.71 (qt, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.45-1.27 (m, 24H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 171.9, 120.1, 32.3, 31.9, 29.2, 28.7, 28.4, 22.7, 14.3.

**(10u) :4-Amino-2-(penta décylthio)-6-phénylpyrimidine-5-carbonitrile :****80****Rendement :** 90%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 96 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.04-8.00 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.56-7.51 (m, 3H<sub>Ar</sub>), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.77 (qt, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42-1.28 (m, 24H), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

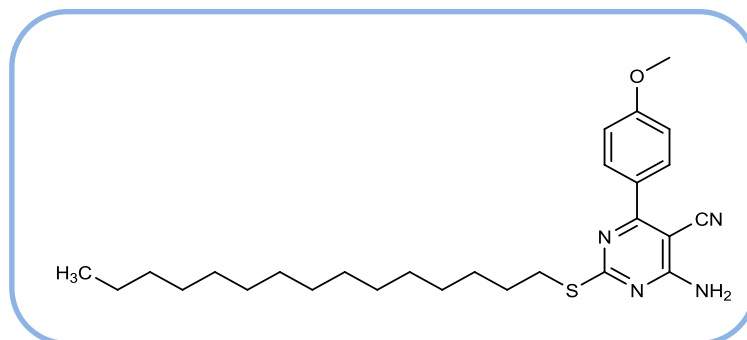
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.4, 167.3, 163.6, 135.9, 131.6, 128.8, 128.7, 116.7, 83.1, 32.0, 31.2, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 22.8, 14.3.

**(10v) :4-Amino-6-(4-chlorophényl)-2-(penta décylthio)pyrimidine-5-carbonitrile :****81****Rendement :** 92%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 108 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.73 (qt, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35-1.28 (m, 24H), 0.90 (t, *J* = 6.25 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

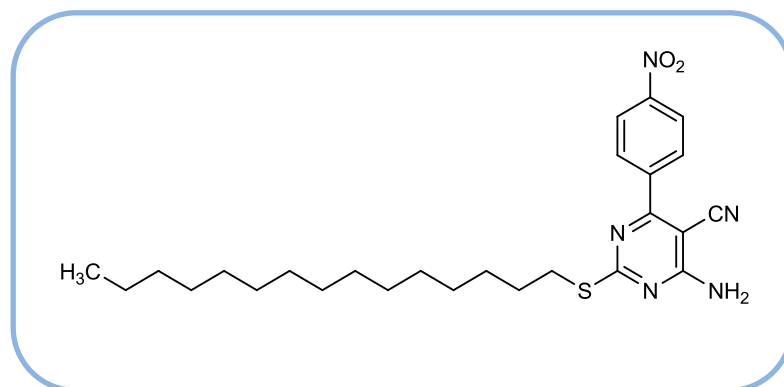
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.6, 166.1, 163.5, 137.9, 134.2, 130.2, 129.1, 119.9, 116.5, 82.8, 32.3, 32.1, 31.2, 29.8, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 29.0, 22.8, 14.3.



**(10w) : 4-amino-2-(penta-décylthio)-6-(4-méthoxyphényl)pyrimidine-5-carbonitrile :****82****Rendement :** 87%**Aspect:** Solide blanc**Point de fusion:** 108 °C

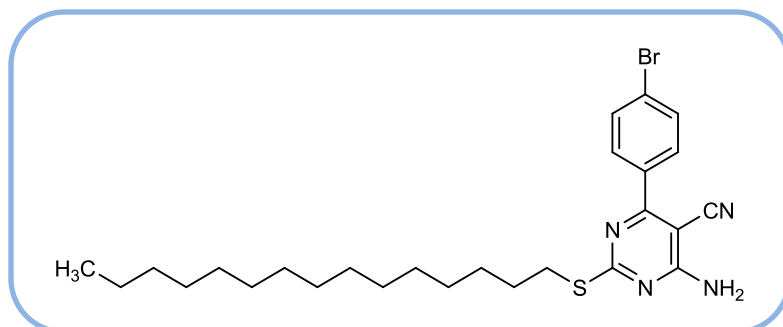
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 8.92 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.74 (qt, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.48-1.28 (m, 24H), 0.90 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.0, 166.3, 163.7, 162.4, 130.6, 128.2, 117.1, 114.1, 82.0, 60.5, 55.5, 39.3, 32.3, 32.0, 31.2, 29.8, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 28.6, 22.8, 14.3.

**(10x) :4-Amino-2-(penta-décylthio)-6-(4-nitrophényl)pyrimidine-5-carbonitrile :****83****Rendement :** 76%**Aspect:** Solide marron**Point de fusion:** 94 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 6.17 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.73 (qt, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.43-1.19 (m, 24H), 0.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 176.1, 165.1, 163.3, 149.4, 141.6, 129.9, 123.9, 119.9, 115.9, 82.8, 32.0, 31.3, 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 29.0, 28.6, 22.8, 14.3.

**(10y) :4-Amino-6-(4-bromophényl)-2-(penta décylthio)pyrimidine-5-carbonitrile :****84****Rendement :** 92%**Aspect:** Solide jaune**Point de fusion:** 120 °C

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 7.6 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H<sub>Ar</sub>), 6.13 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 1.72 (qt, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.31-1.29 (m, 24H), 0.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.4, 166.8, 164.3, 137.9, 134.2, 130.2, 129.1, 119.9, 116.5, 82.9, 32.3, 32.1, 31.2, 29.8, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 29.0, 22.7, 14.1.

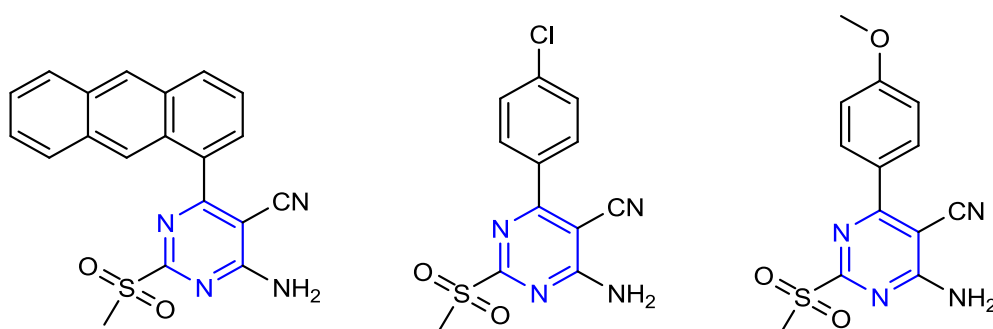
***Chapitre II :***  
***Évaluation biologique des dérivés pyrimidiniques***

## 1 Intérêt biologique des dérivés de la pyrimidine :

Les dérivés de la pyrimidine constituent un groupe diversifié de médicaments extrêmement importants grâce à leurs activités biologiques fort intéressantes. D'autre part, la dihydropyrimidine et ses dérivés ont suscité un intérêt croissant en raison de leurs propriétés thérapeutiques et pharmaceutiques, tels que les activités antivirale et antituberculeuse.<sup>202,203</sup> Les dihydropyrimidines sont employées comme agents antimicrobiens<sup>204,205</sup> et récepteurs de l'adénosine A2A humains.<sup>206</sup> Elles sont douées aussi d'activité inhibitrice de la cyclooxygénase-2,<sup>207,208</sup> et de la tyrosine kinase, cytotoxique<sup>209,210</sup> ainsi que l'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase.<sup>211</sup>

### 1.1 La pyrimidine, un agent antibactérien et antifongique:

Des dérivés de la pyrimidine substituée contenant les substituants 4-amino et 5-cyano ont été évalués biologiquement *in vitro* pour leur activité antibactérienne<sup>212</sup> contre différentes souches bactériennes à différentes concentrations, comparées à l'ampicilline et à la ciprofloxacine en tant que médicaments standards (**Figure 2.7**).



**Figure 2.7**

<sup>202</sup> Desai, B.; Sureja, D.; Naliapara, Y.; Shah, A.; Saxena, A. K. *Bio. Med. Chem.* **2001**, 9, 1993.

<sup>203</sup> Singh, K.; Singh, K.; Wan, B.; Franzblau, S.; Chibale, K. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2011**, 46, 2290.

<sup>204</sup> Baldev, A. D.; Vyas, K. B.; Patel, K. B.; Nimavat, K. S. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, 4, 2972.

<sup>205</sup> Hossain, M. K.; Bhuiyan, H.; Mizanur-Rahman, K. M.; Hossain, M. K.; Rahim, A. *Acta. Pharm.* **2006**, 56, 441.

<sup>206</sup> Gillespie, R. J.; Cliffe, I. A.; Dawson, C. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2924.

<sup>207</sup> Orjales, A.; Mosquera, R.; Lopez, B.; Olivera, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 2183.

<sup>208</sup> da Falcao, S. E. P.; de Melo, S. J.; Srivastava, R. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 276.

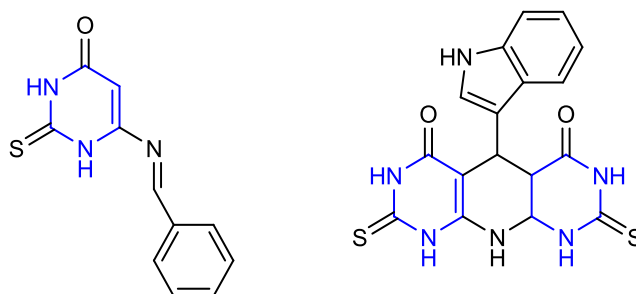
<sup>209</sup> Xie, F.; Zhao, H.; Zhao, L.; Lou, L.; Hu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 275.

<sup>210</sup> Jyostna, T. S.; Achaiah, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1453.

<sup>211</sup> Basiri, A.; Murugaiyah, V.; Osman, H.; Kumar, R. S.; Kia, Y.; Awang, K. B.; Ali, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 67, 221.

<sup>212</sup> Ghodasara, H. B.; Trivedi, A. R.; Kataria, V. B.; Patel, B. G.; Shah, V. H. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 6121.

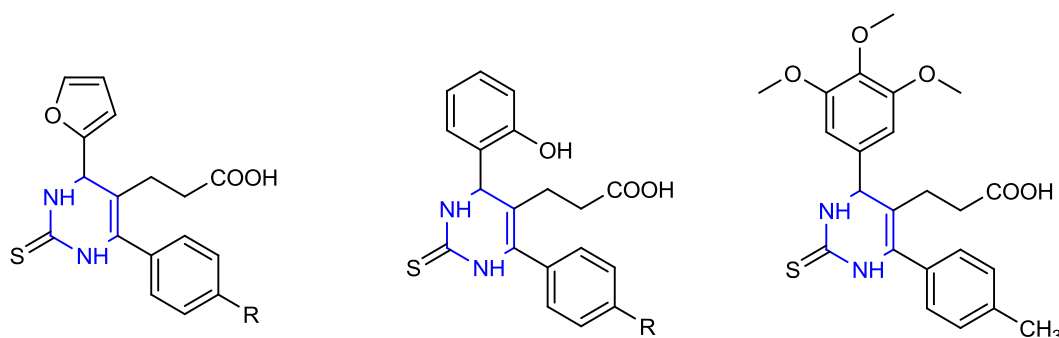
Une autre série de pyrimidines bicycliques et tricycliques a été obtenue à partir de la 6-amino-2-thioxo-1*H*-pyrimidine-4-one. La majorité des composés synthétisés ont présenté également une très bonne activité antimicrobienne<sup>213</sup> (**Figure 2.8**).



**Figure 2.8**

### 1.2 La pyrimidine, un agent anti-inflammatoire :

L'examen d'une série de dérivés de l'acide 3-(2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl-4,6-disubstitué)propénoïque a montré que ces composés possédaient une activité anti-inflammatoire significative pour la plupart de ceux-ci<sup>214</sup> (**Figure 2.9**).



**Figure 2.9**

De même, une variété de nouveaux dérivés de pyrimidines bicycliques et tricycliques sont pourvus d'une activité anti-inflammatoire fort intéressante<sup>215</sup> (**Figure 2.10**).

<sup>213</sup> Mohamed, M. S.; Awad, M. S.; Sayed, A. I. *Molecules* **2010**, *15*, 1882.

<sup>214</sup> (a) Mokale, S. N.; Shinde, S. S.; Elgire, R. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4424. (b) Bahekar, S. S.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1733. (c) Bahekar, S. S.; Shinde, D. B. *Acta. Pharm.* **2003**, *53*, 223.

<sup>215</sup> Mohamed, M. S.; Awad, M. S.; Sayed, A. I. *Molecules* **2010**, *15*, 1882.

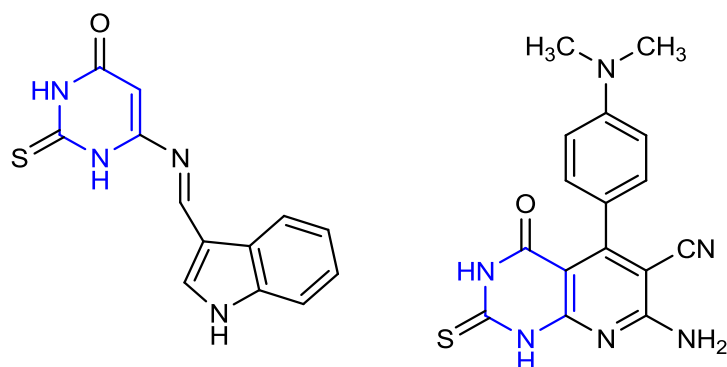


Figure 2.10

### 1.3 Les pyrimidines antioxydantes:

De nouvelles hexahydropyrimido[5,4-c]quinoléine-2,5-diones et 2 thioxohexahydropyrimido [5,4-c]quinoléine-5-ones ont été préparées par L. Ismaili et Coll.<sup>216</sup> via la réaction de Biginelli. Leurs propriétés antioxydantes ont été évaluées par deux méthodes dans lesquelles on mesure l'effet de piéger le radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) de même que les radicaux hydroxyles. Les résultats démontrent que les composés contenant un fragment de la thiourée ont une meilleure activité (Figure 2.11).

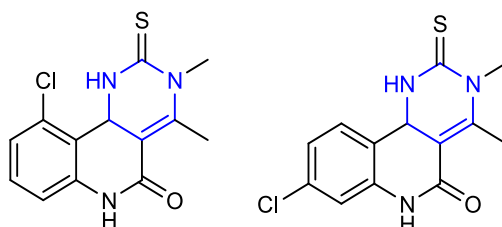


Figure 2.11

H. A. Stefani et Coll.<sup>217</sup> ont synthétisé de nouveaux dérivés dihydropyrimidinones sous irradiations des ultrasons en présence de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Certains de ces composés ont montré une bonne activité antioxydante *in vitro*. Les composés analogues **I** et **III** ont montré une forte activité contre la peroxydation lipidique induite par  $\text{Fe} + \text{EDTA}$ , alors que les composés **I** et **II** avaient les plus efficaces pour réduire les niveaux de ROS (Figure 2.12).

<sup>216</sup> Ismaili, L.; Nadaradjane, A.; Nicod, L.; Guyon, C.; Xicluna, A.; Robert, J. F.; Refouvelet, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1270.

<sup>217</sup> Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 513.

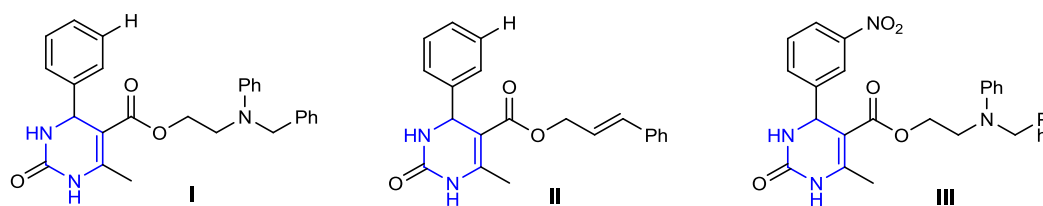


Figure 2.12

#### 1.4 Les pyrimidines inhibitrices de l'acétylcholinestérase :

L'importance des substitutions en position 4 des 1,2,3,4-tétrahydropyrimidines a été étudiée pour leurs activités inhibitrices de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BChE). Les données sur l'activité des inhibiteurs de la cholinestérase ont montré que tous les composés synthétisés se sont révélés très actifs contre ces deux enzymes. Le composé **I** a montré particulièrement une forte activité inhibitrice des AChE et de BChE par rapport au chlorhydrate de donépézil, un médicament administré pour des traitements dans des cas de maladies d'Alzheimer légers ou avancés<sup>218</sup> (Figure 2.13).

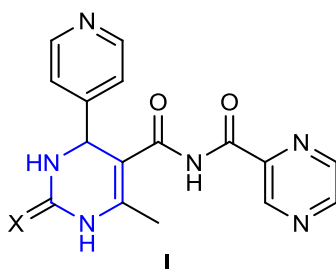


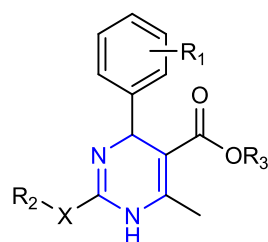
Figure 2.13

#### 1.5 Autres effets biologiques des pyrimidines:

Les 1,4-dihydropyrimidines sont de puissants inhibiteurs des canaux calciques qui freinent l'entrée du calcium dans les cellules surtout au niveau du système cardio-vasculaire. Lorsqu'elles sont comparées directement à des 2-hétéro-1,4-dihydropyridines substituées similaires, ces dernières sont environ 30 fois moins actives (Figure 2.14).<sup>219</sup>

<sup>218</sup> Elumalai, K.; Ashraf Ali, M.; Elumalai, M.; Eluri, K.; Srinivasan, S. *Biotechnology Reports* **2015**, 5, 1.

<sup>219</sup> Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1510.



R= 2-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 2CF<sub>3</sub>, 2,3-Cl  
 R<sub>1</sub>= Me, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> CH<sub>3</sub>  
 R<sub>2</sub>= Et, i-Pr, Me, SBu  
 X= O, S

Figure 2.14

L'hétérocycle 4-aryldihydropyrimidinone lié à une aminopropyl-4-arylpipéridine via un amide C-5 s'est révélé être un excellent modèle pour les antagonistes sélectifs du récepteur adrénérgique  $\alpha_{1A}$ .<sup>220</sup> Ces types de composés sont exceptionnellement puissants dans les études de liaison aux récepteurs clonés ainsi que dans les modèles pharmacodynamiques *in vivo* du tonus prostatique. En raison de leur sélectivité pour le récepteur  $\alpha_{1A}$  par rapport aux récepteurs  $\alpha_{1B}$  et  $\alpha_{1D}$ , ces composés ont des effets atténués sur le système cardiovasculaire (Figure 2.15).

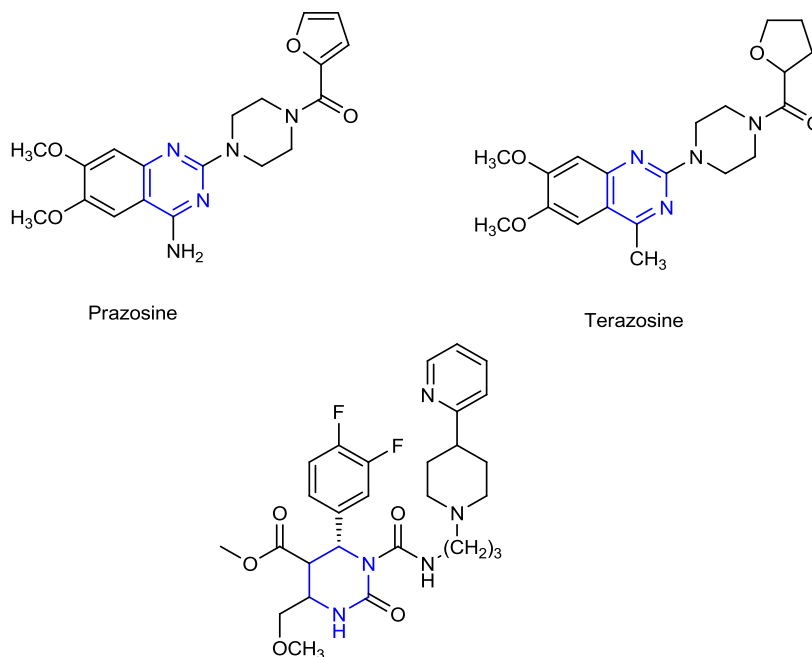
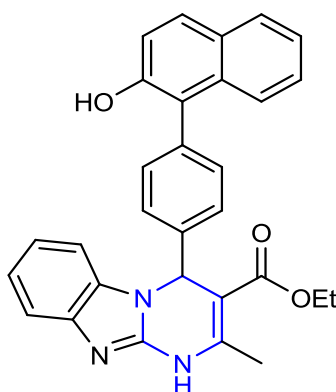


Figure 2.15

<sup>220</sup> Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Selnick, H. G.; Glass, K. L.; Rittle, K. E.; Gilbert, K. F.; Steele, T. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Ransom, R. W.; Kling, P.; Reiss, D.; Broten, T. P.; Schorn, T. W.; Chang, R. S.; O'Malley, S. S.; Olah, T. V.; Ellis, J. D.; Barrish, A.; Kassahun, K.; Leppert, P.; Nagarathnam, D.; Forray, C. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2703.

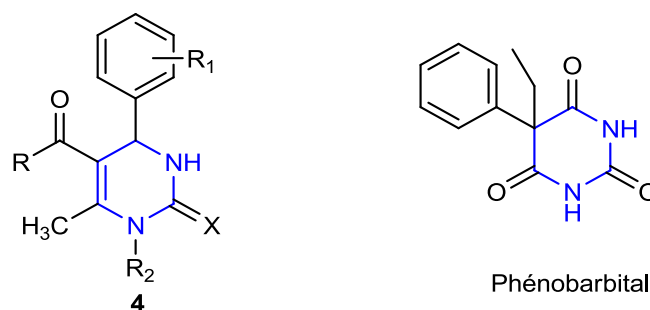


Une synthèse des dérivés dihydropyrimidines tricycliques a été réalisée afin d'évaluée *in vitro* leur activité anticancéreuse contre trois lignées différentes de cellules cancéreuses à savoir celles de la prostate (PC3), du poumon (NCI-H1299) et du côlon (HCT116). On notera que le composé représenté sur la **Figure 2.16** présente la plus forte activité contre les cellules cancéreuses PC3 ( $IC_{50} = 37 \mu M$ ).<sup>221</sup>



**Figure 2.16**

Connu pour le traitement de l'épilepsie, le Phénobarbital possède un cadre structurel similaire aux composés du type **4** qui ont montré une activité antiépileptique prometteuse (**Figure 2.17**).<sup>222</sup>



R= OMe, Me, OH, NH<sub>2</sub>, OMePh  
 R<sub>1</sub>= Ph, 4-Br, 3-OMe, 4-NO<sub>2</sub>, 3OH  
 R<sub>2</sub>= H, Me  
 X= O, S

**(Figure 2.17)**

<sup>221</sup> Kaur, N.; Kaur, K.; Raj, T.; Kaur, G.; Singh, A.; Aree, T.; Park, S.; Kim, T.; Singh, N.; Ok Jang, D. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 332.

<sup>222</sup> Lewis, R. W.; Mabry, J.; Polisar, J. G.; Eagen, K. P.; Ganem, B.; Hess, G. P. *Biochemistry* **2010**, *49*, 4841.

## 2 Évaluation biologique :

Les pyrimidines sont des unités structurales importantes présentes dans une grande variété de molécules, on les retrouve dans divers produits naturels<sup>223</sup> et substances d'importance biologique et pharmaceutique<sup>224</sup> ainsi que dans des agents thérapeutiques tels que le voriconazole,<sup>225</sup> le crestor, le gleevec<sup>226</sup> et l'avitriptan.<sup>227</sup> Plus particulièrement, les pyrimidines ont aussi été utilisées comme intermédiaires en chimie médicinale pour produire de nouvelles entités chimiques ayant un large éventail d'activités pharmacologiques.<sup>228</sup> Ainsi, cette structure exceptionnelle a été développée en tant qu'agents chimiothérapeutiques dans le traitement de divers types de cancer<sup>229,230</sup> et s'est avérée efficace en tant qu'agents antimicrobiens<sup>231</sup> et antioxydants.<sup>232</sup>

### 2.1 Évaluation anti-Alzheimer des analogues de la pyrimidine :

La maladie d'Alzheimer, en tant que trouble neurodégénératif, se manifeste par une détérioration progressive des fonctions intellectuelles et cognitives, une perte de mémoire et des troubles de la personnalité.<sup>233, 234</sup>

---

<sup>223</sup> (a) Lagoja, I. M. *Chem. Biodivers.* **2005**, 2, 1. (b) Undheim, K.; Benneche, T.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; McKillop, A., Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**, 6, 93. (c) Walker, S. R.; Carter, E. J.; Huff, B. C.; Morris, J. C. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3080. (d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 627.

<sup>224</sup> (a) Nagourney, R. A.; Fox, P.; Schein, P. S. *Canc. Res.* **1978**, 38, 65. (b) Russell, P. B.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3763. (c) Webb, M. E.; Marquet, A.; Mendel, R. R.; Rebeille, F.; Smith, A. G. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 963. (d) Gangjee, A.; Vasudevan, A.; Queener, S. F.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1438. (e) Limpert, A. S.; Mattman, M. E.; Cosford, N. D. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 717. (f) Large, J. M.; Torr, J. E.; Raynaud, F. I.; Clarke, P. A.; Hayes, A.; di Stefano, F.; Urban, F.; Shuttleworth, S. J.; Saghir, N.; Sheldrake, P.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 836.

<sup>225</sup> Dickinson, R. P.; Bell, A. S.; Hitchcock, C. A.; Narayanaswami, S.; Ray, S. J.; Richardson, K.; Troke, P. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2031.

<sup>226</sup> Frutos, R. P.; Wei, X.; Patel, N. D.; Tampone, T. G.; Mulder, J. A.; Busacca, C. A.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5800.

<sup>227</sup> Brodfuehrer, P. R.; Chen, B. C.; Sattelberg, T. T.; Smith, P. R.; Reddy, J. P.; Stark, D. R.; Quinlan, S. L.; Reid, J. G.; Thottathil, J. K.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9192.

<sup>228</sup> Fujii, M.; Obora, Y. I. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5569.

<sup>229</sup> Nassar, E. *J. Am. Sci.* **2010**, 6, 463.

<sup>230</sup> Nagarapu, L.; Vanaparathi, S.; Bantu, R.; Kumar, C. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 817.

<sup>231</sup> Jaiprakash, S. B.; Sasidhar, B. S. *Pharm. Lett.* **2012**, 4, 344.

<sup>232</sup> Mohamed, M. S.; Youns, M. M.; Ahmed, N. M. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 3374.

<sup>233</sup> Ito, K.; Ahadiéh, S.; Corrigan, B.; French, J.; Fullerton, T.; Tensfeldt, T. *Alzheimers Dement* **2010**, 6, 39.

<sup>234</sup> Weinstock, M. *Neurodegeneration* **1995**, 4, 349.

L'une des principales stratégies thérapeutiques adoptées pour la MA principalement symptomatique repose sur l'hypothèse cholinergique ciblant des enzymes cholinestérases (acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase).<sup>235</sup> L'inhibition de l'hydrolyse de l'acétylcholine en bloquant son enzyme métabolique, l'acétylcholinestérase (AChE), augmente la concentration en ACh et constitue une option de traitement symptomatique possible de la MA.

D'autre part, la butyrylcholinestérase (BChE) a récemment été considérée comme une cible potentielle, car elle joue également un rôle important dans la régulation du taux d'ACh.<sup>236</sup>

Cependant, en raison des pathologies complexes de la MA, les inhibiteurs actuels de l'AChE tels que le donépézil et la galantamine qui modulent une cible unique, ne peuvent qu'améliorer les symptômes cliniques, mais ne peuvent pas atténuer la progression du processus pathologique sous-jacent à la MA.<sup>237</sup> Comme il était indiqué dans certaines études antérieures, l'inhibition de la butyrylcholinestérase (BChE) représente une cible thérapeutique importante pour la MA. Il a également été récemment rapporté que la double inhibition de l'AChE et de la BChE pourrait atténuer les symptômes de la MA en raison du rôle clé que joue la BChE dans l'hydrolyse de l'ACh. Il est essentiel de s'assurer que le médicament inhibe à la fois l'AChE et la BChE.<sup>238</sup>

De plus, la lésion oxydative causée par la formation de radicaux libres et l'accumulation de fer s'est révélée être un autre facteur pathogène de la MA.<sup>239</sup>

### 2.1.1 Évaluation *in vitro* de l'inhibition de la cholinestérase :

Dans une étude très récente, X. Xu et Coll.<sup>240</sup> ont étudié l'activité de BACE1 de composés 4-amino-5-cyano-pyrimidines et ont découvert qu'au moins trois dérivés, très similaires à nos structures, présentaient de très puissants effets d'inhibition de la BACE1 avec de très faibles niveaux de CI<sub>50</sub>. Dans ce but, nous souhaitons étudier ici l'activité anti-ChE des dérivés bis(4-amino-5-cyanopyrimidines) préparées ultérieurement.

---

<sup>235</sup> Cummings, J. L. *N. Engl. J. Med.* **2004**, 351, 56.

<sup>236</sup> Mesulam, M. M.; Guillozet, A.; Shaw, P.; Levey, A.; Duysen, E. G.; Lockridge, O. *Neuroscience* **2002**, 110, 627.

<sup>237</sup> Huang, M.; Xie, S. S.; Jiang, N.; Lan, J. S.; Kong, L. Y.; Wang, X. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 508.

<sup>238</sup> Kamal, M. A.; Klein, P.; Luo, W.; Li, Y.; Holloway, H. W.; Tweedie, D.; Greig, N. H. *Neurochem. Res.* **2008**, 33, 745.

<sup>239</sup> Altamura, S.; Muckenthaler, M. U. *J. Alzheimers Dis.* **2009**, 16, 879.

<sup>240</sup> Xu, X.; Lü, P.; Wang, J.; Xu, F.; Liang, L.; Wang, C.; Niu, Y.; Xu, P. *Chem. Biol. Drug Des.* **2019**, 93, 926.

Nous avons sélectionné arbitrairement dix bis(4-amino-5-cyanopyrimidines) **7** qui ont été testés pour leurs activités inhibitrices *in vitro* contre l'AChE provenant d'*Electrophorus electricus* (anguille-AChE) et de la butyrylcholinestérase de sérum de cheval (eq BChE) selon la méthode d'Ellman avec quelques modifications.<sup>241</sup>

L'efficacité est exprimée en valeurs de  $CI_{50}$ , représentant la concentration d'un inhibiteur nécessaire pour réduire l'activité enzymatique de 50%. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus pour la galantamine, un inhibiteur de l'AChE utilisé en clinique, qui agit comme un inhibiteur compétitif.

Comme le montre le tableau 2.7, les dérivés **7** ont présenté des activités inhibitrices d'AChE avec des valeurs de  $CI_{50}$  comprises entre  $5,72 \pm 1,53$  et  $35,08 \pm 0,55$   $\mu\text{M}$ . La plus forte activité inhibitrice vis-à-vis de l'AChE et de la BChE a été démontrée par les hybrides bis-pyrimidiques ayant une chaîne carbonée à trois atomes de carbone entre 2 fragments pyrimidines. L'allongement de la chaîne carbonée a entraîné une diminution de l'activité, à l'exception du composé **7k** qui a donné une bonne activité.

D'autre part, la nature chimique des substituants ainsi que leurs positions sur le cycle benzénique ont une influence sur l'activité. En général, le pouvoir inhibiteur des dérivés bis-pyrimidines contre l'AChE était le suivant : *mé*ta-substitué > *para*-substitué. Cependant, la puissance inhibitrice contre la BChE était inversée (*para*-substitué > *mé*ta-substitué).

De plus, l'activité inhibitrice contre l'AChE dépendait fortement de la nature du substituant du cycle. Les composés contenant un groupe méthoxyle ou nitro possédaient une activité beaucoup plus élevée que ceux contenant un groupe bromo. Parmi ces composés, **7c**, portant un groupe *m*-méthoxyphényle en position 4 du cycle pyrimidine, présentait l'activité inhibitrice de l'AChE la plus élevée, suivie de **7f**, avec un groupe nitrophényle en position 4 du cycle pyrimidine, avec les valeurs de la  $CI_{50}$  respectivement de  $5,72 \pm 1,53$   $\mu\text{M}$  et de  $9,09 \pm 1,66$   $\mu\text{M}$ .

De manière similaire, ces composés ont montré une activité inhibitrice de la BChE, avec des valeurs de  $CI_{50}$  allant de  $12,19 \pm 0,57$  à  $123,09 \pm 1,14$   $\mu\text{M}$ . Le composé **7h** portant un groupe *p*-bromophényle en position 4 du noyau pyrimidine, avec une  $CI_{50}$  de  $12,19 \pm 0,57$ , avait une activité inhibitrice plus élevée que celle de la galantamine ( $CI_{50} = 31,77 \pm 2,22$   $\mu\text{M}$ ), alors que

---

<sup>241</sup> Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Jr Andres, V.; Feather-Stone, R. M. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88.

d'autres composés tels que **7f** et **7c** avaient des effets inhibiteurs similaires ou inférieurs avec des valeurs de  $CI_{50}$  respectivement de  $32,32 \pm 1,42 \mu\text{M}$  et  $44,41 \pm 2,32 \mu\text{M}$ .

La sélectivité d'inhibition des composés nouvellement synthétisés a été déterminée pour l'AChE et la BChE (**Tableau 2.7**). Dans l'ensemble, tous les composés avaient une préférence pour l'AChE, parmi lesquels, trois présentaient une sélectivité d'inhibition 5 à 10 fois supérieures à celle de l'AChE par rapport à la BChE. L'inhibiteur de l'AChE le plus sélectif était le composé **7k**, suivi de **7c** et **7b**, dont les affinités étaient respectivement de 10.11, 7.76 et 5.72 fois supérieures à celles de la BChE. Les sélectivités d'inhibition les plus faibles, de 0.77 et 1.6 fois seulement, ont été obtenues pour les composés **7h** et **7n** respectivement.

**Tableau 2.7** : La concentration inhibitrice médiane ( $CI_{50}$ ) contre l'AChE et la BChE, énergie de liaison et sélectivité calculées pour les bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) **7**.

Composés	AChE			BChE		
	$CI_{50} \mu\text{M}$ ( $\pm\text{SD}$ ) <sup>a</sup>	Sélectivité <sup>b</sup>	Énergie de liaison (KJ/mol)	$CI_{50} \mu\text{M}$ ( $\pm\text{SD}$ ) <sup>a</sup>	Sélectivité <sup>c</sup>	Énergie de liaison (KJ/mol)
<b>7b</b>	11.37 $\pm$ 2.12	5.72	-21.88	65.05 $\pm$ 1.14	0.17	-25.68
<b>7c</b>	<b>5.72 <math>\pm</math> 1.53</b>	7.76	-32.11	44.41 $\pm$ 2.32	0.13	-33.39
<b>7e</b>	32.43 $\pm$ 0.61	3.80	-19.14	123.09 $\pm$ 1.14	0.26 -	18.94
<b>7f</b>	<b>9.09 <math>\pm</math> 1.66</b>	3.56	-30.66	32.32 $\pm$ 1.42	0.28	-34.52
<b>7h</b>	15.92 $\pm$ 0.32	0.77	-18.10	<b>12.19 <math>\pm</math> 0.57</b>	1.31	-33.78
<b>7j</b>	17,58 $\pm$ 0.07	4.57	-19.34	80.33 $\pm$ 0.17	0.22	-20.58
<b>7k</b>	9.40 $\pm$ 0.16	10.11	-29.56	95.08 $\pm$ 0.56	0.099	-20.88
<b>7m</b>	17.26 $\pm$ 0.60	4.28	-20.15	73.95 $\pm$ 0.75	0.24	-19.85
<b>7n</b>	35.08 $\pm$ 0.55	1.60	-18.30	55.96 $\pm$ 0.07	0.63	-32.48
<b>7p</b>	30.42 $\pm$ 0.11	2.03	-20.96	61.78 $\pm$ 0.44	0.49	-18.84
<b>Galantamine<sup>d</sup></b>	21.82 $\pm$ 4.00	5.54	-18.27	31.77 $\pm$ 2.22	0.18	-20.97

<sup>a</sup> Les valeurs de  $CI_{50}$  exprimées sont la moyenne  $\pm$  SEM de trois mesures parallèles ( $p < 0,05$ ). <sup>b</sup> la sélectivité pour l'AChE est définie par  $IC_{50}$  (BChE) /  $IC_{50}$  (AChE). <sup>c</sup> La sélectivité pour la BChE définie par  $IC_{50}$  (AChE) /  $IC_{50}$  (BChE).

### 2.1.2 Mode opératoire :

L'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BChE) a été mesurée par la méthode spectrophotométrique mise au point par G. L. Ellman et Coll.<sup>238</sup>

Brièvement, 150 uL de 100 mM de tampon de phosphate de sodium (pH 8,0), 10 uL d'une solution d'échantillon dissoute dans du méthanol à différentes concentrations et 20 uL de solutions d'AChE ( $5,32 \times 10^{-3}$  U) ou de BChE ( $6,85 \times 10^{-3}$ U) ont été mélangés et incubés pendant 15 min à 25 °C. Puis 10 uL de DTNB [acide 5,5'-dithio-bis (2-nitrobenzoïque)] 0,5 mM ont été ajoutés. La réaction a ensuite été initiée par addition de 10 uL d'iodure d'acétylthiocholine (0,71 mM) ou de chlorure de butyrylthiocholine (0,2 mM). L'hydrolyse de ces substrats a été contrôlée spectrophotométriquement par la formation d'un anion 5-thio-2 nitrobenzoate jaune, résultant de la réaction du DTNB avec la thiocholine, libérée par l'hydrolyse enzymatique de l'iodure d'acétylthiocholine ou du chlorure de butyrylthiocholine, respectivement, à une longueur d'onde différente à 412 nm, toutes les 5 min pendant 15 min, en utilisant un lecteur de microplaques à 96 puits (lecteur de plaques multimode Perkin Elmer EnSpire, États-Unis) dans des expériences réalisés trois fois. La galanthamine a été utilisée comme composée de référence.

Les résultats ont été exprimés en concentration d'inhibition de 50% (CI<sub>50</sub>) et le pourcentage d'inhibition de l'AChE ou de la BChE a été déterminé par la comparaison des vitesses de réaction des échantillons par rapport à un échantillon à blanc (méthanol dans des tampons phosphate, pH 8) en utilisant la formule :

$$\text{Inhibition d'AChE ou BChE} = \frac{E - S}{E} \times 100$$

E : l'activité de l'enzyme sans extrait / S : l'activité de l'enzyme avec l'extrait

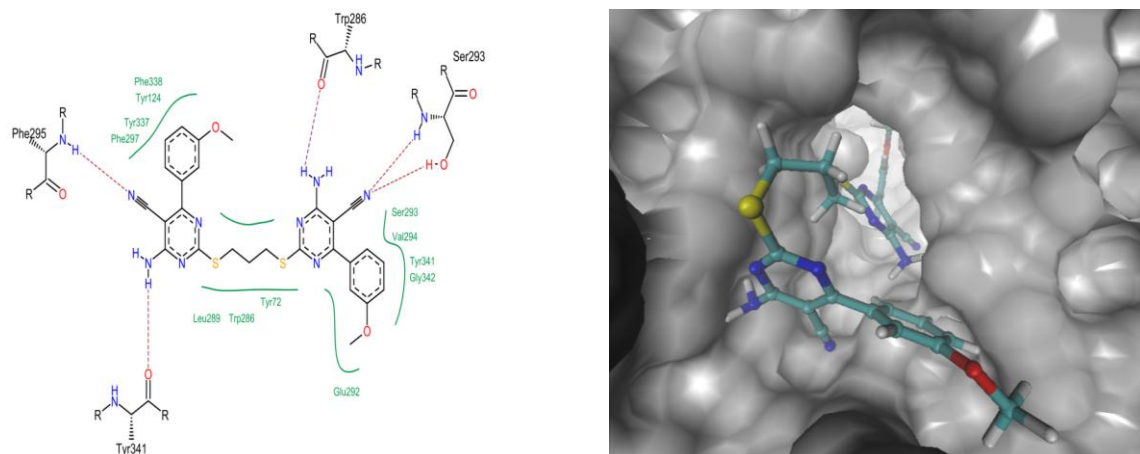
## 2.2 Études de Docking moléculaire :

Les calculs de docking moléculaire des composés conçus dans les sites actifs de l'AChE et de la BChE ont été réalisés à l'aide de FlexX, basé sur une construction de ligands.

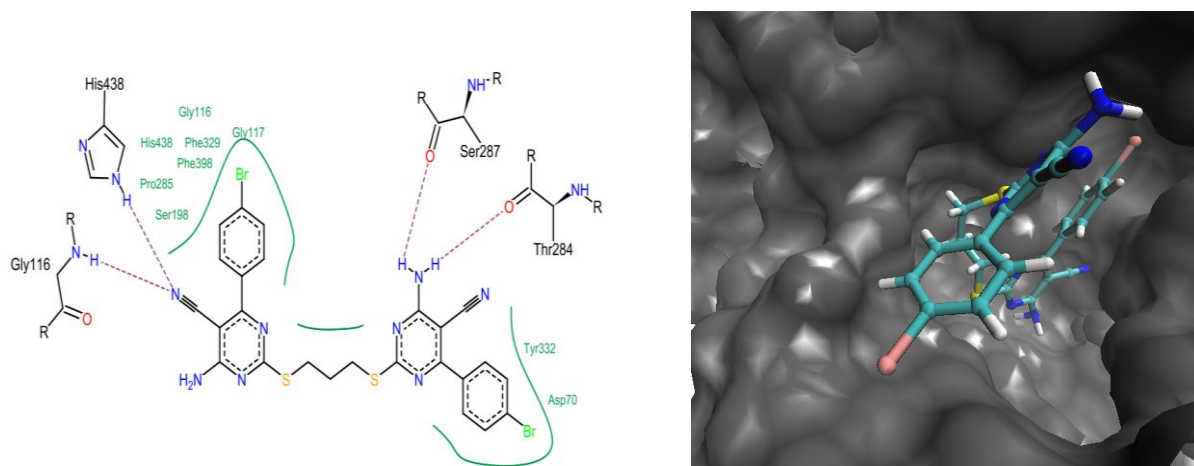
Premièrement, l'énergie de liaison a été prédite entre les composés synthétisés et les sites actifs de l'AChE et de la BChE en utilisant le docking moléculaire. Dans le tableau 2.7, on observe que les données expérimentales sur l'activité inhibitrice de l'AChE *in vitro* ont montré un accord satisfaisant avec les résultats du docking moléculaire. Et ce, par rapport à leurs énergies de liaison ( $\Delta G$ ) et leurs valeurs expérimentales des CI<sub>50</sub>. Les composés **7c**, **7f** et **7b** ont révélé

une activité inhibitrice supérieure à celle de la galantamine contre l'AChE et la BChE (voir tableau 2.7).

Les inhibiteurs les plus prometteurs **7c** et **7h** provenant de tests *in vitro* ont été sélectionné pour plus d'investigations sur leurs modes de liaisons avec les sites actifs respectivement de l'AChE et la BChE. Comme il est montré dans la **Figure 2.18**, **7c** s'accorde bien à l'entrée jusqu'au fond de la gorge active de l'AChE en formant 5 liaisons hydrogène.



**Figure 2.18:** Prédiction du mode de liaison de composé **7c** dans le site actif de l'AChE.



**Figure 2.19 :** Prédiction du mode de liaison du composé **7h** dans le site actif de l'BChE.

Le premier cycle pyrimidine était impliqué dans trois liaisons hydrogène, deux d'entre elles par leurs groupes carbonitriles avec Ser293 et une par son groupe amine avec Trp289. Le groupe amine du second cycle forme la quatrième liaison hydrogène avec Tyr341 tandis que la dernière liaison hydrogène a été observée entre le groupe carbonitrile du même cycle et Phe295. À noter que les deux cycles méthoxyphényle ont joué un rôle important dans la stabilisation du composé

**7c** à l'intérieur de la poche en faisant plusieurs interactions hydrophobes avec Tyr124, Tyr337, Tyr341, Phe338, Phe297, Ser293, Val294, Gly342 et Glu292.

D'autre part, **7h** couvre l'ensemble de la poche du site actif de la BChE en réalisant 4 liaisons hydrogène (**Figure 2.19**). Deux d'entre elles ont été observées entre le groupe amine du premier cycle et les deux résidus Ser287 et Thr284. Les deux autres liaisons hydrogène se sont formées entre le groupe carbonitrile du deuxième cycle et les deux résidus Gly116 et His448 de la BChE. Ce dernier résidu est considéré comme un membre essentiel de la triade catalytique BChE.<sup>242</sup>

Le composé **7h** était bien stabilisé dans la poche active de la BChE en raison de ses deux cycles Br-phényle formant des interactions hydrophobes avec Tyr332, Asp70, Gly117, Gly116, Phe329, Phe398, Ser198, Pro285 et His448.

### 2.2.1 Mode opératoire :

Avant de commencer le processus de docking, les coordonnées 3D du *hAChE* (ID: 4M0E)<sup>243</sup> et de *hBChE* (ID: 5NN0)<sup>244</sup> ont été extraites de la banque de données protéiques (<https://www.rcsb.org>), puis préparées en utilisant le package LeadIT 2.1.8 ([www.biosolveit.com](http://www.biosolveit.com)). Pour chaque enzyme, seule la chaîne catalytique a été conservée. Ensuite, leurs sites actifs ont été définis en sélectionnant tous les résidus dans un rayon de 6,5 Å autour des inhibiteurs dans les structures cristallines. Puis, l'état de protonation et les orientations des chaînes latérales de leurs résidus de sites actifs ont été inspectés. D'autre part, les structures 3D des composés conçus ont été dessinées, réduites au minimum et exportées sous forme de fichiers mol2 à l'aide de Chem3D 16.0 (<http://www.cambridgesoft.com>).

Les calculs de docking moléculaire des composés conçus dans les sites actifs de l'AChE et de la BChE ont été effectués à l'aide de FlexX 2.1.8<sup>245</sup> qui repose sur une construction incrémentale de ligands. La sélection des fragments de base a été définie en mode automatique

---

<sup>242</sup> Kosak, U.; Brus, B.; Knez, D.; Zakelj, S.; Trontelj, J.; Pisljar, A.; Sink, R.; Jukic, M.; Zivin, M.; Podkova, A.; Nachon, F.; Brazzolotto, X.; Stojan, J.; Kos, J.; Coquelle, N.; Salat, K.; Colletier, J. P.; Gobec, S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 119.

<sup>243</sup> Cheung, J.; Gary, E. N.; Shiomi, K.; Rosenberry, T. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *11*, 1091.

<sup>244</sup> Kosak, U.; Brus, B.; Knez, D.; Zakelj, S.; Trontelj, J.; Pisljar, A.; Sink, R.; Jukic, M.; Zivin, M.; Podkova, A.; Nachon, F.; Brazzolotto, X.; Stojan, J.; Kos, J.; Coquelle, N.; Salat, K.; Colletier, J. P.; Gobec, S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 119.

<sup>245</sup> Rarey, M.; Kramer, B.; Lengauer, T.; Klebe, G. *J. Mol. Biol.* **1996**, *261*, 470.



et le placement des fragments a utilisé l'algorithme standard. La fonction de notation FlexX, qui donne des scores  $\Delta G$  en kJ / mol, a été utilisée pour le classement des molécules.

### 2.3 Évaluation in vitro de l'activité antioxydante :

Le stress oxydatif est essentiel à l'étiologie de nombreuses maladies chroniques et dégénératives telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'obésité, l'épilepsie et la maladie d'Alzheimer.<sup>246</sup> Par conséquent, la synthèse de composés à potentiel antioxydant a retenu l'attention des chercheurs.<sup>247</sup> Ainsi, les capacités antioxydantes des composés synthétisés ont également été évaluées à l'aide du test de la capacité de réduction du cuivre (CUPRAC), du pouvoir réducteur ainsi que la méthode de décoloration du  $\beta$ -carotène et le piégeage du radical superoxyde par la méthode du DMSO alcalin. Pour le test CUPRAC, le composé **7p** a montré l'effet antioxydant le plus prometteur avec une valeur de  $CI_{50}$  de  $25.57 \pm 0.60 \mu M$  (**Tableau 2.8**), dont l'efficacité est à peu près égale à celle du BHT ( $CI_{50} = 24.28 \pm 3.22 \mu M$ ) et deux fois plus efficaces que celle du BHA ( $CI_{50} = 36.62 \pm 0.27 \mu M$ ), suivi de **7j** avec une  $CI_{50} = 26.50 \pm 1.51 \mu M$ . L' $\alpha$ -tocophérol et l'acide ascorbique ont été utilisés comme étalons pour l'inhibition par le dosage du pouvoir réducteur et les résultats sont donnés en valeur d' $A_{0.50}$ . Selon cette méthode, tous les composés testés ne présentaient aucune activité significative. En revanche, **7f** ( $CI_{50} = 4.91 \pm 0.32 \mu M$ ) et **7b** ( $CI_{50} = 9.5 \pm 1.30 \mu M$ ) pour l'inhibition dans le dosage du  $\beta$ -carotène présentaient les valeurs de  $CI_{50}$  les plus élevées parmi les produits sélectionnés. De même, le composé **7j** ( $CI_{50} = 0.37 \pm 0.28 \mu M$ ), suivi de **7p** ( $CI_{50} = 18.57 \pm 1.22 \mu M$ ) et **7m** ( $CI_{50} = 23.23 \pm 1.33 \mu M$ ) avait montré la meilleure inhibition par le dosage du DMSO alcalin (**Tableau 2.8**).

---

<sup>246</sup> a) Méndez-Armenta, M.; Nava-Ruíz, C.; Juárez-Rebollar, D.; Rodríguez-Martínez, E.; P. Yescas Gómez, *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**, 293. (b) Thanan, R.; Oikawa, S.; Hiraku, Y.; Ohnishi, S.; Ma, N.; Pinlaor, S.; Yongvanit, P.; Kawanishi, S.; Murata, M. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, 16, 193. (c) Marseglia, L.; Manti, S.; D'Angelo, G.; Nicotera, A.; Parisi, E.; Di Rosa, G.; Gitto, E.; Arrigo, T. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, 16, 378.

<sup>247</sup> a) Yang, L. X.; Zhang, L. J.; Huang, K. X.; Kun Li, X.; Hu, L. H.; Wang, X. Y.; Stockigt, J.; Zhao, Y. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2009**, 24, 425. (b) Nobre, P. C.; Borges, E. L.; Silva, C. M.; Casaril, A. M.; Martinez, E. J. Lenardão, D. Alves, L. Savegnago, G. Perin, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 6242. (c) E. A. Wilhelm, D. M.; Bortolatto, C. F.; Jesse, C. R.; Luchese, C. *Biol. Trace Elem. Res.* **2014**, 162, 200.

**Tableau 2.8 :** Activité antioxydante des bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) **7** à l'aide des tests CUPRAC, pouvoir réducteur,  $\beta$ -carotène et DMSO alcalin.

Composés	Test	Test du pouvoir	Test du $\beta$ -	Test du DMSO
	CUPRAC	réducteur	carotène	alcalin
	$A_{0.50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>a</sup>		$IC_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>a</sup>	
<b>7b</b>	238.42±0.46	270.38±0.10'	<b>9.5 ± 1.30</b>	238.96±0.46
<b>7c</b>	231.90±0.22	>200	15.48±0.32	236.72±0.74
<b>7e</b>	201.64±0.63	298.16±0.22	10.44±0.82	57.19±0.61
<b>7f</b>	203.24±1.66	222.81±0.82	<b>4.91±0.32</b>	81.11±1.89
<b>7h</b>	338.36±0.72	>200	32.01±0.55	210.35±0.67
<b>7j</b>	<b>26.50±1.51</b>	>200	20.07±1.06	<b>0.37±0.28</b>
<b>7k</b>	179.53±0.95	259.49±1.12	160.95±1.61	410.25±1.44
<b>7m</b>	177.05±0.15	>200	25.58±0.25	<b>23.23±1.33</b>
<b>7n</b>	400.71±1.63	>200	80.75±1.83	331.02±0.42
<b>7p</b>	<b>25.57±0.60</b>	213.30±0.20	17.19±0.38	<b>18.57±1.22</b>
<b>BHT<sup>b</sup></b>	24.28±3.22	>200	4.77±0.05	>200
<b>BHA<sup>b</sup></b>	36.62±0.27	44.32±4.82	4.99±0.11	>200
<b><math>\alpha</math>-Tocophérol</b>	46.24±3.38	81.10±5.53	4.15±0.06	52.17±5.87
<b>Acide ascorbique</b>	70.57±0.51	38.44±6.53	52.59±1.98	27.76±1.48

<sup>a</sup> les valeurs  $IC_{50}$  et  $A_{0.50}$  exprimées sont des moyennes  $\pm$  SD de trois mesures parallèles ( $p < 0,05$ ). <sup>b</sup> référence des composés - BHT: Hydroxytoluène butylé, BHA: Hydroxyanisole butylé.

### 2.3.1 Mode opératoire :

#### 2.3.1.1 Piégeage du radical superoxyde par la méthode du DMSO alcalin :

Le superoxyde a été généré selon la méthode du DMSO alcalin,<sup>248</sup> la réduction du NBT par le superoxyde a été déterminée en présence et en l'absence d'extraits au mélange réactionnel contenant du NBT (solution à 1 mg / mL dans de l'eau distillée) et 40  $\mu\text{L}$  d'échantillon à différentes concentrations, a été ajouté 130  $\mu\text{L}$  du DMSO alcalins (1,0 mL de DMSO contenant

<sup>248</sup> Kunchandy, E.; Rao, M. N. A. *Int. J. Pharm.* **1990**, *58*, 237.

NaM 5 mM dans 0,1 mL d'eau) pour donner un volume final de 200 µL. L'absorbance a été mesurée à 560 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques.

La diminution de l'absorbance à 560 nm avec les antioxydants indique la consommation de superoxyde généré. L'expérience a été répétée en trois en fois et le pourcentage de balayage a été calculé en utilisant la formule:

$$\text{Inhibition \%} = \frac{A \text{ échantillon} - A \text{ contrôle}}{A \text{ échantillon}} \times 100$$

### 2.3.1.2 Pouvoir réducteur :

Le pouvoir réducteur des composés testés a été déterminé selon la méthode décrite par A. Bouratoua et Coll.<sup>249</sup> Afin de déterminer l'activité de la puissance réductrice, 10 µL d'échantillon dilué en série ont été ajoutés à une microplaque à 96 puits. Ensuite, 40 µL de tampon phosphate à 0,2 M (pH 6,6) et 50 µL de ferricyanure de potassium (1%) ont été ajoutés à chaque puits et la plaque a été incubée à 50 °C pendant 20 min. Enfin, 50 µL de TCA (10%) et d'eau distillée (40 µL) et 10 µL de chlorure ferrique (0,1%) ont été ajoutés dans chaque puits afin de mesurer l'activité de la puissance réductrice. Puis, l'absorbance a été mesurée dans un lecteur de microplaques à 700 nm. Une absorbance élevée du mélange réactionnel indique un pouvoir réducteur plus important.

### 2.3.1.3 Test de la capacité de réduction du cuivre (CUPRAC):

La capacité de réduction du cuivre a été déterminée selon la méthode CUPRAC.<sup>250</sup> Dans chaque puits, le mélange réactionnel contenant 40 µL de solution échantillon et 50 µL de solution de chlorure de cuivre (II), 50 µL de solution alcoolique de néocuproïne et 60 µL de tampon aqueux d'acétate d'ammonium à pH 7 ont été ajoutés pour donner un volume final de 200 µL. Au bout de 30 minutes, l'absorbance a été mesurée à 450 nm.

Les résultats ont été enregistrés en termes d'absorbance comparée à l'absorbance de BHA et de BHT, qui ont été utilisés comme antioxydants standards.

---

<sup>249</sup> Bouratoua, A.; Khalfallah, A.; Bensouici, C.; Kabouche, Z.; AlabdulMagid, A.; Harakat, D.; Voutquenne-Nazabadioko, L.; Kabouche, A. *Nat. Prod. Res.* **2018**, *32*, 1873.

<sup>250</sup> Apak, R.; Guclu, K.; Ozyurek, M.; Karademir, S. E. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 7970.

### 2.3.1.4 Capacité antioxydante par la méthode de décoloration du $\beta$ -carotène:

L'activité de décoloration du  $\beta$ -carotène de nos composés a été évaluée en utilisant le système acide linoléique- $\beta$ -carotène décrit par G. J. Marco.<sup>251</sup> Ainsi, une solution de  $\beta$ -carotène (0,5 mg) dans 1 mL de chloroforme est ajoutée à 25  $\mu$ L d'acide linoléique et à 200  $\mu$ L de Tween 40.

Après évaporation sous vide du chloroforme, 50 mL de peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  sont ajoutés sous forte agitation. L'absorbance de la solution est ajustée à 0,8-09 nm. Des quantités de 160  $\mu$ L de cette solution sont ajoutées à 40  $\mu$ L de solution des composés synthétiques étudiés à différentes concentrations.

L'absorbance a été mesurée à 470 nm en utilisant un lecteur de microplaques à 96 puits. Le système en émulsion a été incubé pendant 2 h à 50 °C. Un blanc dépourvu de  $\beta$ -carotène a été préparé pour la soustraction de fond. BHA et BHT ont été utilisés comme normes.

Le taux de décoloration (R) du  $\beta$ -carotène a été calculé selon l'équation suivante :

$$R = \frac{\ln \frac{a}{b}}{t}$$

Où: ln = logarithme naturel, a = absorbance à t= 0 min, b = absorbance à l'instant t= 120 min.

L'activité antioxydante (AA) a été calculée en termes de pourcentage d'inhibition par rapport au contrôle, en utilisant l'équation suivante:

$$AA (\%) = \frac{A \text{ échantillon} - A \text{ contrôle}}{A \text{ échantillon}} \times 100$$

### 2.3.2 Analyses statistiques :

Toutes les données sur le test d'activité antioxydante se basent sur la moyenne d'analyses effectuées en trois fois. Les données ont été enregistrées en écart type.

Des différences notables ont été déterminées entre les moyennes grâce au test de Student (Student's t tests). Seules les valeurs de p inférieures à 0.05 étaient considérées comme significatives.

---

<sup>251</sup> Marco, G. J. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1968**, 45, 594.

## 2.4 Évaluation de l'activité antibactérienne :

Récemment, l'apparition d'une résistance bactérienne aux antibiotiques connus ( $\beta$ -lactamines, céphalosporines, quinolones) en raison de leur utilisation prolongée a généré des risques pour les patients comme une mortalité élevée, des séjours plus longs à l'hôpital et des coûts et risques d'infections secondaires.<sup>252, 253</sup>

Par conséquent, le développement de nouveaux candidats antimicrobiens a été l'objectif principal des chercheurs travaillant dans le domaine de la chimie médicinale et de l'industrie pharmaceutique au cours des deux dernières décennies.

Dans ce procédé, la méthode Kirby-Bauer (diffusion par disque)<sup>254</sup> a été utilisée pour évaluer l'effet des bis-pyrimidines synthétisées (**7**) sur différentes bactéries. Les propriétés antibactériennes des composés **7a**, **7d**, **7g**, **7i**, **7l** et **7o** ont été testés contre 10 souches bactériennes (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis* et *S. pyogenes*) (**Tableau 2.9**).

**Tableau 2.9 :** Activités antibactériennes des bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) **7**.

Diamètre moyen des zones d'inhibition <sup>a</sup>									
Les bactéries	Composés						Contrôles positifs		Contrôle négatif
	7a	7d	7g	7i	7l	7o	Érythromycine	Tétracycline	DMSO
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	-	15	30	-
<i>Pseudom. aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	16	-
<i>Salm. typhimurium</i>	-	-	-	-	-	-	12	21	-
<i>Serra. marcescens</i>	-	-	-	-	-	-	12	17	-
<i>Prot. vulgaris</i>	-	-	-	-	-	-	12	27	-
<i>Enterobac. cloacae</i>	-	-	-	-	-	-	-	30	-
<i>Kleb. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	14	27	-
<i>Staphyl. aureus</i> ,	-	-	-	-	12-13	-	32	33	-
<i>Staphyl. epidermidis</i>	-	-	-	-	17-18	-	45	12	-
<i>Streptoc.pyogenes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> Données présentées comme zone d'inhibition de la croissance bactérienne en mm.

<sup>252</sup> Cosgrove, S. E. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, S82.

<sup>253</sup> Ventola, C. L. *Pharm. Ther.* **2015**, *40*, 277.

<sup>254</sup> Andrews, J. J. *Antimicrob. Chemoth.* **2009**, *64*, 454.

Selon les résultats des tests, aucun des composés **7** n'a montré d'effet antibactérien contre les bactéries à gram négatives. Cependant, seul le composé **7l** a montré un effet antibactérien efficace contre la *S. epidermidis* (17-18 mm) et un bon effet antibactérien contre la *S. aureus* (13-12 mm) chez les bactéries à gram positif. Le composé **7l** présentait une zone d'inhibition supérieure à celle de l'antibiotique standard, la tétracycline (12 mm) contre la *S. epidermidis*, mais il présentait une zone d'inhibition plus basse que l'antibiotique standard, l'érythromycine (45 mm) contre la *S. epidermidis*. En revanche, la zone d'inhibition du composé **7l** (13-12 mm) contre la *S. aureus* était beaucoup plus basse que celle des antibiotiques, de la tétracycline (33 mm) et de l'érythromycine (32 mm) contre la *S. aureus*. En ce qui concerne les résultats de l'activité antibactérienne contre la *S. epidermidis* et la *S. aureus*, le composé **7l** peut être un agent antimicrobien prometteur pour le traitement des infections par prothèses implantées dans le corps humain et pour le traitement de diverses infections cutanées localisées et diffusées, respectivement.

#### 2.4.1 Mode opératoire :

L'activité antibactérienne des composés sélectionnés (**7a, 7e, 7i, 7k, 7n, 7r**) a été déterminée en utilisant un dosage par diffusion sur disque. Des plaques de cultures en gélose ont été préparées comme décrit précédemment.<sup>255</sup> Chaque souche bactérienne a été cultivée sur des plaques de Tryptic Soy Agar (TSA) et incubée pendant 2 jours à 37 °C.

La turbidité de chaque milieu de culture des bactéries a été ajustée pour être égale à celle de l'étalon 0,5 McFarland, puis les milieux de cultures ajustées ont été inoculés séparément sur des plaques de gélose Mueller Hinton à l'aide de Cotons-Tiges. Puis, 30 à 35 mg de chaque composé ont été pesés et dissouts dans du DMSO jusqu'à une concentration finale de 100 000 ppm.

13 µL de chaque solution ont été appliqués sur des disques de papier filtre stériles (6 mm de diamètre filtre en microfibre de verre, Whatman®). Des disques d'antibiotiques standard (tétracycline (30 µg), érythromycine (15 µg)) ont été utilisés, le DMSO étant utilisé comme contrôle négatif, car les composés ont été dissouts dans du DMSO. Après incubation, le diamètre de la zone (mm) a été mesuré. Trois expériences indépendantes ont été effectuées à des moments différents.

---

<sup>255</sup> Turker, H.; Yildirim, A. B. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* **2015**, 29, 281.

### 3 Conclusion :

Dans cette étude, nous rapportons le développement d'une nouvelle bibliothèque de 4-amino-5-cyano-pyrimidines et bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) substituées en tant qu'agents à ciblage multiple qui présentent une inhibition du cholinestérase ainsi que des propriétés antioxydantes et antibactériennes.

Dix des composés **7** ciblés présentaient des niveaux variables d'inhibition double de l'AChE, tandis que d'autres dérivés présentaient de bonnes propriétés antioxydantes. Le composé **7c** a présenté une forte inhibition de l'AChE ( $CI_{50} = 5,72 \pm 1,53 \mu\text{M}$ ); le composé **7h** ( $CI_{50} = 12,19 \pm 0,57 \mu\text{M}$ ) a été considéré comme l'inhibiteur le plus puissant de la BChE, alors que le composé **7f** a présenté une double inhibition de la BChE ( $CI_{50} = 9,09 \pm 1,66 \mu\text{M}$ ) et une très forte activité antioxydante dans le test de décoloration du  $\beta$ -carotène ( $CI_{50} = 4,91 \pm 0,32 \mu\text{M}$ ).

Une étude du Docking moléculaire a révélé que les composés **7c**, **7f** et **7b** présentaient une activité inhibitrice supérieure à celle de la galantamine vis-à-vis de l'AChE et de la BChE. Parmi tous les composés testés pour l'activité antioxydante dans le dosage du DMSO alcalin, le composé **7j** a présenté une très forte inhibition ( $CI_{50} = 0,37 \pm 0,28 \mu\text{M}$ ).

En revanche, seul le composé **7i** a montré des effets antibactériens puissants et efficaces contre la *S. epidermidis* et la *S. aureus* parmi tous les composés testés. Ces études approfondies ont démontré l'application potentielle de pyrimidines 4-disubstituées comme modèle appropriée pour développer de puissants agents pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

## *Conclusion générale*



L'objectif recherché à travers cette thèse se poursuit dans un cadre de continuité et de développement d'un axe de recherche élaboré dans notre laboratoire relatif à la mise au point de nouvelles stratégies de synthèses dans le domaine de la chimie des hétérocycles à visée thérapeutique.

Le travail effectué au cours de cette thèse est subdivisé en deux parties :

La première partie est composée de deux chapitres. Dans le premier chapitre, après avoir présenté un rappel bibliographique décrivant les principales voies de synthèses des dihydroquinazolines, quinazolines et quinazolines poly-fonctionnalisées, nous nous sommes intéressés à la préparation des dérivés hétérocycliques hybrides quinazolinoquinoléines originaux et la fonctionnalisation des positions 4 et 2' des dérivés 4-chloroquinazoline-2'-chloroquinoléines en quelques étapes et avec des rendements élevés.

La diversité chimique a été introduite par une ou plusieurs  $S_NAr$  sélectives d'une gamme de phénols, thiophénols, amines ou anilines avec les dérivés dichlorés faciles à préparer. Les nucléophiles carbonés aryles ou hétéroaryles ont permis la création, contrôlée par  $AlCl_3$ , d'une ou deux liaisons C-C.

La méthodologie ne nécessite pas l'utilisation de catalyseurs coûteux ou de ligands complexes et peut être considérée comme une alternative utile à la réaction de Suzuki, même si elle était limitée aux partenaires riches en électrons.

Dans le deuxième chapitre, ont été testées quelques molécules de cette série de composés pour leur activité ChT-L et PA du PC constitutif humain, plusieurs dérivés 3-(quinazol-2-yl)quinoléines ont montré une capacité inhibitrice pour ces activités.

Par la suite, et dans la deuxième partie de ce travail, nous rapportons le développement d'une nouvelle bibliothèque de 4-amino-5-cyano-pyrimidines et bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) substituées qui possèdent un intérêt biologique croissant. Cette partie est subdivisée également en deux chapitres :

Un premier chapitre sur la synthèse des dérivés 4-amino-5-cyano-pyrimidines par une réaction de condensation entre 2-alkylthiouronium et les dérivés 2-(arylidène)malononitrile en utilisant le  $K_2CO_3$  comme catalyseur. De nouveaux dérivés de cette molécule ont été préparés par une nouvelle voie synthétique. Cette méthode a donné de bons résultats, des produits purs à l'état brut avec de bons rendements.

Le deuxième chapitre de cette partie concerne l'évaluation biologique (tests, anti-*Alzheimer*, antioxydant et antimicrobien) des composés préparés.

Quelques dérivés de 4-amino-5-cyano-pyrimidines ont été soumis à une évaluation *in vitro* de leur activité anti-*Alzheimer*. L'analyse des résultats obtenus montre que tous les composés testés sont des inhibiteurs sélectifs de l'*acétylcholinestérase* et *butyrylcholinestérase*. Le composé **7c** a présenté une forte inhibition de l'AChE, tandis que le composé **7h** a été considéré comme l'inhibiteur le plus puissant de la BChE.

Une étude du Docking moléculaire a révélé que les composés **7c**, **7f** et **7b** présentaient une activité inhibitrice supérieure à celle de la galantamine vis-à-vis de l'AChE et de la BChE.

De même, quelques dérivés 4-amino-5-cyano-pyrimidines ont été évalués pour leur activité antioxydante dans le test CUPRAC, du pouvoir réducteur ainsi que le test de décoloration du  $\beta$ -carotène et la méthode du DMSO alcalin. Tous les composés testés ont montré une bonne activité antioxydante, en particulier le composé **7j** a présenté une très forte inhibition dans le dosage superoxyde DMSO alcalin.

Des tests antimicrobiens impliquant 10 souches bactériennes (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis* et *S. pyogenes*) ont été réalisés sur quelques dérivés de la 4-amino-5-cyano-pyrimidine. Seul le composé **7l** a montré des effets antibactériens puissants et efficaces contre la *S. epidermidis* et la *S. aureus* parmi tous les composés testés.

Toutes les molécules préparées ont été identifiées par les méthodes spectrales usuelles telles que la RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. Les produits originaux sont caractérisés davantage par la spectroscopie de masse haute résolution.

La fonctionnalisation ciblée de la plupart des molécules préparées permettra l'accès à de nombreuses banques de nouvelles structures qui présentent éventuellement des propriétés biologiques fortes intéressantes, ceci constitue des perspectives prometteuses dans la synthèse en série hétérocyclique.

## *Bibliographie*

- 1 Ponra, S.; Majumdar, K. C. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 37784.
- 2 Chin, Y. W.; Balunas, M. J.; Chai, H. B.; Kinghorn, A. D. *AAPS J.* **2006**, *8*, 239.
- 3 Koehn, F. E.; Carter, G. T. *Nat. Rev. Drug. Discovery* **2005**, *4*, 206.
- 4 Mital, A. *Sci. Pharm.*, **2009**, *77*, 497.
- 5 Nagalakshmi, G. *Indian J. Pharm. Sci.*, **2008**, *70*, 49.
- 6 Perutz, M. F.; Rossmann, M. G.; Cullis, A. F.; Muirhead, H.; Will, G.; North, A. C. Brookhaven Symp. Biol. **1960**, *13*, 165.
- 7 (a) Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Synlett* **2008**, *4*, 509; (b) Nemouchi, S.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Debache, A. *Comptes Rendus Chim.* **2012**, *15*, 394.
- 8 Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5248.
- 9 Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 272.
- 10 Debache, A.; Boulcina, R.; Tafer, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Chinese J. Chem.* **2008**, *26*, 2112.
- 11 Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Demonceau, A.; Debache, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5124.
- 12 Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Debache, A. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, *6*, 79.
- 13 Boualia, I.; Benelhadj, S.; Debache, A.; Boulcina, R. *Der Pharma Chem.* **2017**, *10*, 62.
- 14 Derabli, C.; Boulcina, R.; Kirsch, G.; Debache, A. *Tetrahedron* **2017**, *15*, 351.
- 15 (a) Brückner, R. *Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*; Harmata, M., Ed.; Springer: Heidelberg, **2010**, Chap. 2. (b) Brückner, R. *Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*; Harmata, M., Ed.; Springer: Heidelberg, **2010**, Chap. 5.
- 16 Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*; Wiley-VCH: Weinheim, **2013**.
- 17 (a) Błaziak, K.; Danikiewicz, W.; Małozza, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7276. (b) Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71. (c) Studer, A.; Curran, D. P. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 765. (d) Crespi, S.; Protti, S.; Fagnoni, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9612.
- 18 Tobisu, M.; Hyodo, I.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *31*, 12070.
- 19 Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4267.
- 20 Hoemam, M. Z.; Kumaravel, G.; Xie, R. L.; Rossi, R. F.; Meyer, S.; Sidhu, A.; Cuny, G. D.; Hauske, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2675.
- 21 Pal, M.; Batchu, V. R.; Parasuraman, K.; Yeleswarapu, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6806.
- 22 Pal, M.; Batchu, V. R.; Dager, I.; Swamy, N. K.; Padakanti, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2376.
- 23 Kodimuthali, A.; Nishad, T. C.; Prasunamba, P. L.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 354.
- 24 Kodimuthali, A.; Chary, B. C.; Prasunamba, P. L.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1618.
- 25 Kumar, K. S.; Chamakuri, S.; Vishweshwar, P.; Iqbal, J.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3269.
- 26 Kumar, K. S.; Kumar, S. K.; Sreenivas, B. Y.; Gorja, D. R.; Kapavarapu, R.; Rambabu, D.; Krishna, G. R.; Reddy, C. M.; Rao, M. V. B.; Parsa, K. V. L.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2199.
- 27 Brow, D. J.; Katrizky, A. R.; Rees, C. W. *Pergamon Press: Oxford.* **1984**, *3*, 57.
- 28 (a) Alagarsamy, V.; Raja, S. V.; Dhanabal, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 235. (b) Alagarsamy, V.; Pathak, U. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3457.

- 29 (a) Okumura, K.; Oine, T.; Yamada, Y.; Hayashi, G.; Nakama, M. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 348. (b) Bonola, G.; Da Re, P.; Magistretti, M. J.; Massarani, E.; Setnikar, I. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1136. (c) Alaimo, R. J.; Russel, H. E. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 335. (d) Neil, G. L.; Li, L. H.; Buskirk, H. H.; Moxley, T. E. *Cancer Chemother.* **1972**, *56*, 163. (e) Levin, J. I.; Chan, P. S.; Bailey, T.; Katocs, A. S.; Venkatesan, A. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1141.
- 30 Gundla, R.; Kazemi, R.; Sanam, R.; Muttineni, R.; Sarma, J. A. R. P.; Dayam, R.; Neamati, N. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3367.
- 31 Mendes da Silva, J. F.; Walters, M.; Al Damluji, S.; Ganellin, C. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7254.
- 32 (a) Cohen, E.; Klarberg, B.; Vaughan, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2731. (b) Selvam, T. P.; Kumar, P. V. *Res. Pharm.* **2011**, *1*, 1.
- 33 Bharate, S. B.; Mupparapu, N.; Manda, S.; Bharate, J. B.; Mudududdla, R.; Yadav, R. R.; Vishwakarma R. A. *Arkivoc* **2012**, *8*, 308.
- 34 Ramesh, K.; Karnakar, K.; Satish, G.; Anil Kumar, B. S. P.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6936.
- 35 Weike, S.; Bibo, Y. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 695.
- 36 Cai, G.; Xu, X.; Li, Z.; Weber, W. P.; Lu P. *J. Heterocyclic. Chem.* **2002**, *39*, 1271.
- 37 Shi, D.; Rong, L.; Wang, J.; Zhuang, Q.; Wang X.; Hu, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3199.
- 38 Hu, Y.; Li, S.; Li, H.; Li, Y.; Li, J.; Duanmua, C.; Li, B. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2744-2748.
- 39 Xu, Q.; Wang, Q.; Lv, M.; Liu, J.; Li, Y.; Cao, H.; Zhang, X. *Chem. Sus. Chem.* **2019**, *13*, 3034-3048.
- 40 Li, H.; He, L.; Neumann, H.; Beller, M.; Wu, X. F. *Green. Chem.* **2014**, *16*, 1336.
- 41 Hase, D. V.; Jayaram, R. V.; Thirumalai, K.; Swaminathan, M. *Chemistry. Select.* **2019**, *4*, 3440.
- 42 Ziarania, G. M.; Afsara, S.Y.; Gholamzadeha, P.; Badieib, A. *Org. Chem. Res.* **2019**, *5*, 1, 64.
- 43 Tang, L.; Wang, P.; Fan, Y.; Yang, X.; Wan, C.; Zha, Z. *Chem. Cat. Chem.* **2016**, *8*, 3565.
- 44 Pandula, T.; Arachchige, K.; Yi, C. S. *Org. Lett.* **2019**, *9*, 2968-2972.
- 45 Chakrabarti, K.; Maji, M.; Kundu, S. *Green. Chem.* **2019**, *21*, 1999-2004.
- 46 Das, K.; Mondal, A.; Pal, D.; Srimani, Di. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9, 3223.
- 47 Derabli, C.; Boulcina, R.; Kirsch, G.; Carboni, B.; Debache, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 200.
- 48 Alagarsamy, V.; Chitra, K.; Saravanan, G.; Solomon, V. R.; Sulthana, M. T.; Narendhar, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 628.
- 49 Chen, J; Natte, K.; Neumann, H.; Wu, X. F. *RSC. Adv.* **2014**, *4*, 56502.
- 50 Sutherland, H. S.; Hwang, I. Y.; Marshall, E. S.; Lindsay, B. S.; Denny, W. A.; Gilchrist, C.; Joseph, W. R.; Greenhalgh, D.; Richardson, E.; Kestell, P.; Ding, A.; Baguley, B. C. *Invest. New Drugs* **2012**, *30*, 2035.
- 51 Mahdjoub, S.; Boulcina, R.; Yildirim, M.; Lakehal, S.; Boulebd, H.; Debache, A. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 2366.
- 52 Derabli, C.; Boualia, I.; Abdelwahab, A. B.; Boulcina, R.; Bensouici, C.; Kirsch, G.; Debache, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2481.

- 53 Basse, N.; Montes, M.; Marechal, X.; Qin, L.; Bouvier-Durand, M.; Genin, E.; Vidal, J.; Villoutreix, B. O.; Reboud-Ravaux, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 509.
- 54 Maréchal, X.; Genin, E.; Qin, L.; Sperandio, O.; Montes, M.; Basse, N.; Richy, N.; Miteva, M. A.; Reboud-Ravaux, M.; Vidal, J.; Villoutreix, B. O. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*, 2351.
- 55 Villoutreix, B. O.; Khatib, A. M.; Cheng, Y.; Miteva, M. A.; Marechal, X.; Vidal, J.; Reboud-Ravaux, M. *Oncotarget* **2017**, *8*, 10437.
- 56 Barton D. David Ollis, W. éd. *Lst, Iere éd*, **1979**, *4*, 157.
- 57 Meth-Cohn, O.; Narine, B. *Tetrahedron Lett*, **1978**, *23*, 2045.
- 58 Juvale, K.; Wiese, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6766.
- 59 Juvale, K.; Gallus, J.; Wiese, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7858.
- 60 Deore, V.; Lohar, M. V.; Yewalkar, N.; Mundada, R.; Ranaware, S.; Kumar, S. *J. Heterocyclic. Chem.* **2007**, *44*, 495.
- 61 Patel, A. B.; Chikhaliya, K. H.; Kumari, P. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 4439.
- 62 Gomés-Cil, M. C.; Gomés-Parra, V.; Sanchez, F.; Torres, T. *J. Heterocyclic. Chem.* **1984**, *21*, 1189.
- 63 Song, B.; Baoan, S.; Pinaki S, B.; Song, Y.; Deyu, H.; Wei, X. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 109.
- 64 CCDC 1871916 contient les données cristallographiques du composé **6a**. Ces données peuvent être obtenues gratuitement auprès du Cambridge Crystallographic Data Center, à l'adresse [www.ccdc.cam.ac.uk / data\\_request / cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).
- 65 Peng, W.; Tu, Z. C.; Long, Z. J.; Liu, Q.; Lu, G. *Euro. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 644.
- 66 Wang, X. M.; Xin, M. H.; Xu, J.; Kang, B. R.; Li, Y.; Lu, S. M.; Zhang, S. Q. *Euro. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 382.
- 67 Wang, S. B.; Cui, M.; Wang, X. F.; Ohkoshi, E.; Goto, M.; Yang, D. X.; Li, L.; Yuan, S.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H.; Xie, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 3083.
- 68 Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845.
- 69 Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
- 70 Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F.; Peace, S.; Pickett, S. D.; Luscombe, C. N. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1062.
- 71 Naim, M. J.; Alam, O.; Alam, M. J.; Alam, P.; Shrivastava, N. *Int. J. Pharmacol. Pharm. Sci.* **2015**, *3*, 40.
- 72 Adams, N. D.; Burgess, J. L.; Darcy, M. G.; Knight, S. D.; Newlander, K. A.; Ridgers, L. H.; Schmidt, S. J. Brevet: WO2008157191. **2008**.
- 73 Dhanunjaya Rao, A. V.; Vykuteswararao, B. P.; Bhaskarkumar, T.; Jogdand, N. R.; Kalita, D.; Lilakar, J. K. D.; Siddaiah, V.; Sanasi, P. D.; Raghunadh, A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4714.
- 74 Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2015**, *A17*, 3.
- 75 Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3.
- 76 Sluis, P. V. D.; Spek, A. L. *Acta Cryst.* **1990**, *A46*, 194.
- 77 Spek, A. L. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7.

- 78 (a) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. **1996**. (b) Nepali, K.; Lee, H. Y.; Liou, J. P. *J. Med. Chem.* **2019**, *28*, 2851.
- 79 (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 166. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 742. (c) Vandekerckhove, S.; D'hooghe, M. *Bioorg Med. Chem.* **2015**, *23*, 5098. (d) Ahmad, S.; Ahmad, I. *Med Chem Comm.* **2017**, *8*, 871.
- 80 (a) Narender, P.; Srinivas, U.; Ravinder, M.; Rao, B. A.; Ramesh, C.; Harakishore, K.; Gangadasu, B.; Murthy, U. S. N; Rao, V. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4600. (b) Kung, P. P.; Casper, M. D.; Cook, K. L.; Wilson-Lingardo, L.; Risen, L. M.; Vickers, T. A.; Ranken, R.; Blyn, L. B.; Wyatt, J. R.; Cook, P. D.; Ecker, D. J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4705.
- 81 (a) Roma, G.; Di Braccio, M.; Grossi, G.; Mattioli, F.; Ghia, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1021. (b) Santagati, N. A.; Bousquet, E.; Spadaro, A.; Ronsisvalle, G. *Farmacolo.* **1999**, *54*, 780.
- 82 (a) Guan, L.-P.; Jin, Q. H.; Tian, G. R.; Chai, K. Y.; Quan, Z. S. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2007**, *10*, 254. (b) Ugale, V. G.; Bari, S. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 447.
- 83 (a) Ridley, R. G. *Medical. Need. Nature.* **2002**, *415*, 686. (b) Verhaeghe, P.; Azas, N.; Gasquet, M.; Hutter, S.; Ducros, C.; Laget, M.; Rault, S.; Rathelot, P.; Vanelle, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 396.
- 84 (a) Benedetti, P.; Mannhold, R.; Cruciani, G.; Ottaviani, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3607. (b) Alafeefy, A. M.; Kadi, A. A.; Al-Deeb, O. A.; El-Tahir, K.E. H.; Al-Jaber, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4947.
- 85 (a) Thatcher, T. H.; Luzina, I.; Fischelevich, R.; Tomai, M. A.; Miller, R. L.; Gaspari, A. A. *J. Invest. Dermatol.* **2006**, *126*, 821. (b) Mendes da Silva, J. F.; Walters, M.; Al Damluji, S.; Ganellin, C. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7254.
- 86 (a) Zhang, Y.; Tortorella, M. D.; Liao, J.; Qin, X.; Chen, T.; Luo, J.; Guan, J.; Talley, J. J.; Tu, Z. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1086. (b) Juvale, K.; Gallus, J.; Wiese, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7858.
- 87 <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>
- 88 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>
- 89 Elslager, E. F.; Clarke, J.; Werbel, L. M.; Worth, D. F.; Davoll, J. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 827.
- 90 Hynes, J. B.; Buck, J. M.; D'Souza, L.; Freishei, J. H. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1191.
- 91 Nzila, A.; Rottmann, M.; Chitnumsub, P.; Kiara, S. M.; Kamchonwongpaisan, S.; Maneeruttanarungroj, C.; Taweechai, S.; Yeung, B. K.; Goh, A.; Lakshminarayana, S. B.; Zou, B.; Wong, J.; Ma, N.L.; Weaver, M.; Keller, T. H.; Dartois, V.; Wittlin, S.; Brun, R.; Yuthavong, Y.; Diagana, T. T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 2603.
- 92 Madapa, S.; Tusi, Z.; Mishra, A.; Srivastava, K.; Pandey, S. K.; Tripathi, R.; Puri, S. K.; Batra, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 222.
- 93 Malmquist, N. A.; Moss, T. A.; Mecheri, S.; Scherf, A.; Fuchter, M. *J. Proc. Natl. Acad. Sci.* **2012**, *109*, 16708.
- 94 Sundriyal, S.; Malmquist, N. A.; Caron, J.; Blundell, S.; Liu, F.; Chen, X.; Srimongkolpithak, N.; Jin, J.; Charman, S. A.; Scherf, A.; Fuchter, M. *J. Chem. Med. Chem.* **2014**, *9*, 2360.

- 95 Pao, W.; Miller, V.; Zakowski, M.; Doherty, J.; Politi, K.; Sarkaria, I.; Singh, B.; Heelan, R.; Rusch, V.; Fulton, L.; Mardis, E.; Kupfer, D.; Wilson, R.; Kris, M.; Varmus, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **2004**, *101*, 13306.
- 96 Wakeling, A. E.; Guy, S. P.; Woodburn, J. R.; Ashton, S. E.; Curry, B. J.; Barker, A. J.; Gibson, K. H. *Cancer Res.* **2002**, *6*, 5749.
- 97 Ranson, M. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2004**, *29*, 95.
- 98 Hidalgo, M. *J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 3267.
- 99 Wood, E. R.; Truesdale, A. T.; McDonald, O. B.; Yuan, D.; Hassell, A.; Dickerson, S. H.; Ellis, B.; Pennisi, C.; Horne, E.; Lackey, K.; Alligood, K. J.; Rusnak, D. W.; Gilmer, T. M.; Shewchuk, L. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 6652.
- 100 Wolfe, J. F.; Rathman, T. L.; Slevi, M. C.; Campbell, J. A.; Greenwood, T. D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 161.
- 101 Koe, B. K.; Minor, K. W.; Kondratas, E.; Lebel, L. A.; Koch, S. W. *Drug Dev. Res.* **1986**, *7*, 255.
- 102 Charpiot, B.; Brun, J.; Donze, I.; Naef, R.; Stefani, M.; Mueller, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2891.
- 103 Campbell, S. F.; Davey, M. J.; Hardstone, J. D.; Lewis, B. N.; Palmer, M. J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 49.
- 104 Civantos Calzada, B.; Aleixandre de Artinano, A. *Pharmacol. Res.* **2001**, *44*, 195.
- 105 Docherty, J. R. *Pharmacol. Ther.* **1989**, *44*, 241.
- 106 Jackman, A. L.; Taylor, G. A.; Gibson, W.; Kimbell, R.; Brown, M.; Hilary Calvert, A.; Judson, I. R.; Hughes, L. R. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 5579.
- 107 Borissenko, L.; Groll, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 687.
- 108 Dong, Y.; Zhang, S.; Wu, Z.; Li, X.; Wang, W. L.; Zhu, Y.; Stoilova-McPhie, S.; Lu, Y.; Finley, D.; Mao, Y. *Nature*, **2019**, 565, 49.
- 109 Muli, C.; Tian, W.; Trader, D. J. *Chem. Bio. Chem.* **2019**, *20*, 1739-1753.
- 110 Perez, C.; Li, J.; Parlati, F.; Rouffet, M.; Ma, Y.; Mackinnon, A. L.; Chou, T. F.; Deshaies, R. J.; Cohen, S. M. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1343.
- 111 Hu, S.; Jin, Y.; Liu, Y.; Ljungman, M.; Neamati, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 884.
- 112 Borissenko, L.; Groll, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 687.
- 113 Cromm, P. M.; Crews, C. M. *ACS. Cent. Sci.* **2017**, *3*, 830.
- 114 Manasanch, E. E.; Orłowski, R. Z. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2017**, *14*, 417.
- 115 Park, J. E.; Miller, Z.; Jun, Y.; Lee, W.; Kim, K. B. *Transl. Res.* **2018**, *198*, 1.
- 116 Pajonk, F.; Himmelsbach, J.; Riess, K.; Sommer, A.; McBride, W. H. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 5230.
- 117 Mao, X.; Li, X.; Sprangers, R.; Wang, X.; Venugopal, A.; Wood, T.; Zhang, Y.; Kuntz, D. A.; Coe, E.; Trudel, S.; Rose, D.; Batey, R. A.; Kay, L. E.; Schimmer, A. D. *Leukemia* **2009**, *23*, 585.
- 118 Zhai, S.; Yang, L.; Cui, Q. C.; Sun, Y.; Dou, Q. P.; Yan, B. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2010**, *15*, 259.
- 119 Ruschak, A. M.; Kay, L. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, *109*.
- 120 Li, X.; Wood, T. E.; Sprangers, R.; Jansen, G.; Franke, N. E.; Mao, X.; Wang, X.; Zhang, Y.; Verbrugge, S. E.; Adomat, H.; Li, Z. H.; Trudel, S.; Chen, C.; Religa, T. L.; Jamal, N.;



- Messner, H.; Cloos, J.; Rose, D. R.; Navon, A.; Guns, E.; Batey, R. A.; Kay, L. E.; Schimmer, A. D. *J. Natl. Cancer Inst.* **2010**, *102*, 1069.
- 121 Pundir, S.; Vu, H.-Y.; Solomon, V. R.; McClure, R.; Lee, H. *Cancer Res.* **2015**, *75*, 4164.
- 122 Basse, N.; Montes, M.; Marechal, X.; Qin, L.; Bouvier-Durand, M.; Genin, E.; Vidal, J.; Villoutreix, B. O.; Reboud-Ravaux, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 509.
- 123 Di Giovanni, C.; Ettari, R.; Sarno, S.; Rotondo, A.; Bitto, A.; Squadrito, F.; Altavilla, D.; Schirmeister, T.; Novellino, E.; Grasso, S.; Zappala, M.; Lavecchia, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 578.
- 124 McDaniel, T. J.; Lansdell, T. A.; Dissanayake, A. A.; Azevedo, L. M.; Claes, J.; Odom, A. L.; Tepe, J. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2441.
- 125 Solomon, V. R.; Lee, H. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1488.
- 126 Musiol, R. *Expert Opin. Drug Discov.* **2017**, *12*, 583.
- 127 Manasanch, E. E.; Orlowski, R. Z. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2017**, *14*, 417.
- 128 Park, J. E.; Miller, Z.; Jun, Y.; Lee, W.; Kim, K. B. *Transl. Res.* **2018**, *198*, 1.
- 129 Pajonk, F.; Himmelsbach, J.; Riess, K.; Sommer, A.; McBride, W. H. *Cancer. Res.* **2002**, *62*, 5230.
- 130 Li, X.; Wood, T. E.; Sprangers, R. *J. Natl. Cancer. Inst.* **2010**, *102*, 1069.
- 131 McDaniel, T. J.; Lansdell, T. A.; Dissanayake, A. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2441.
- 132 Britton, M.; Lucas, M. M.; Downey, S. L. *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 1278.
- 133 Besse, A.; Besse, L.; Kraus, M. *Cell. Chem. Biol.* **2019**, *26*, 340.
- 134 Bisswanger, H.; Enzyme Kinetics: Principles and Methods. Weinheim: *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co*; **2008**.
- 135 Desvergne, A.; Genin, E.; Maréchal, X. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3367.
- 136 Basse, N.; Piguel, S.; Papapostolou, D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2842.
- 137 Marechal, X.; Pujol, A.; Richy, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 322.
- 138 Koguchi, Y.; Kohno, J.; Nishio, M. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 105.
- 139 Hasegawa, M.; Yasuda, Y.; Tanaka, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 290.
- 140 Li, X.; Wood, T. E.; Sprangers, R. *J. Natl. Cancer. Inst.* **2010**, *102*, 1069.
- 141 Maréchal, X.; Genin, E.; Qin, L. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*, 2351.
- 142 Hasegawa, M.; Yasuda, Y.; Tanaka, M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 290.
- 143 Desvergne, A.; Genin, E.; Maréchal, X.; *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3367.
- 144 Borissenko, L.; Groll, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 687.
- 145 Beck, P.; Reboud-Ravaux, M. Groll, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11275.
- 146 Sprangers, R.; Li, X.; Mao, X.; Rubinstein, J. L.; Schimmer, A. D.; Kay, L. E. *Biochemistry* **2008**, *47*, 6727.
- 147 Ruschak, A. M.; Kay, L. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **2012**, *109*, 3454.
- 148 Giżyńska, M.; Witkowska, J.; Karpowicz, P.; *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 359.
- 149 Giletto, M. B.; Osmulski, P. A.; Jones, C. L.; Gaczynska, M. E. *Tepe. J. Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2734.
- 150 Brown, R. C. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *1*, 3293.
- 151 Qingyun, R.; Xiaosong, T.; Hongwu, H. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 752.
- 152 Harkness, G. J.; Wells, C. H. J. *Pestic. Sci.* **1981**, *12*, 215.
- 153 Padhy, A. K.; Bardhan, M.; Panda, C. S. *Indian. J. Chem.* **2003**, *42*, 910.

- 154 Bakavoli, M.; Bagherzadeh, G.; Vaseghifar, M.; Shiri, A.; Pordel, M.; Mashreghi, M.; Pordeli, P.; Araghi, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 647.
- 155 Raic-Malic, S.; Svedruz, D.; Gazivoda, T.; Marunovic, A.; Hergold-Brundic, A.; Nagl, A.; Balzarini, J.; DeClercq, E.; Mintas, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4806.
- 156 Ramiz, M. M. M.; El-Sayed, W. A.; Hagag, E.; Abdel-Rahman, A. A. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 1028.
- 157 Shaabani, A.; Soleimani, E.; Darvishi, M. *Chem. Mon.* **2007**, *138*, 43.
- 158 Powers, D. L.; Sowell, J. W.; Freeman, J. J.; Kosh, J. W. *J. Pharm. Sci.* **1980**, *69*, 473.
- 159 Williams, R. H.; Kay, G. A. *Arch. Intern. Med.* **1947**, *80*, 37.
- 160 Raffa, D.; Daidone, G.; Maggio, B.; Cascioferro, S.; Plescia, F.; Schillaci, D. *Il. Farmaco.* **2004**, *59*, 451.
- 161 Christopherson, R. I.; Lyons, S. D. *Med. Res. Rev.* **1990**, *10*, 505.
- 162 Bekhit, A. A.; Fahmy, H. T. Y.; Rostom, S. A. F.; Baraka, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 27.
- 163 Monge, A.; Martinez-Merino, V.; Sanmartin, C.; Fernandez, F. J.; Ochoa, M. C.; Bellver, C.; Artigas, P.; Fernandez-Alvarez, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 209.
- 164 Deng, X.; Nagle, A.; Wu, T.; Sakata, T.; Henson, K.; Chen, Z.; Kuhen, K.; Plouffe, D.; Winzeler, E.; Adrian, F.; Tuntland, T.; Chang, J.; Simerson, S.; Howard, S.; Ek, J.; Isbell, J.; Tully, D. C.; Chatterjee, A. K.; Gray, N. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4027.
- 165 Kappe, C. O.; Kappe, T. *Arch. Pharm.* **1991**, *324*, 863.
- 166 Agarwal, N.; Raghuvanshi, S. K.; Upadhyay, D. N.; Shukla, P. K.; Ram, V. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 703.
- 167 Ali, A.; Aster, S. D.; Graham, D. W.; Patel, G. F.; Taylor, G. E.; Tolman, R. L.; Painter, R. E.; Silver, L. L.; Young, K.; Ellsworth, K.; Geissler, W.; Harris, G. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2185.
- 168 Hill, M. D.; Movassaghi, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6836.
- 169 D'Souza, D. M.; Mueller, T. J. *J. Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095.
- 170 Jalani, H. B.; A. N. Pandya, Pandya, D. H.; Sharma, J. A.; Sudarsanam, V.; Vasu, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4062
- 171 Basso, A.; Banfi, L.; Riva, R. *Molecules* **2011**, *16*, 8775.
- 172 Louvel, J.; Guo, D.; Agliardi, M.; Mocking, T. A. M.; Kars, R.; Pham, T. P.; Xia, L.; Vries, H.; Brussee, J.; Heitman, L. H.; IJzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3213.
- 173 Guo, M.; Gao, Z. G.; Tyler, R.; Stodden, T.; Li, Y.; Ramsey, J.; Zhao, W. J.; Wang, G. J.; Wiers, C. E.; Fowler, J. S.; Rice, K. C.; Jacobson, K. A.; Kim, S. W.; Volkow, N. D. *J. Med. Chem.* **2018**, *22*, 9966-9975
- 174 Beukers, M. W.; Chang, L. C. W.; Kunzel, J. K. F. D.; Mulder-Krieger, T.; Spanjersberg, R. F.; Brussee, J.; IJzerman, A. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *15*, 3707.
- 175 Kato, M.; Sato, N.; Okada, M.; Uno, T.; Ito, N.; Takeji, Y.; Shinohara, H.; Fuwa, M. Brevet: WO2005105778. **2005**.
- 176 El-Sharabsy, S. A.; Abdel Gawad, S. M. *J. prakt. Chem.* **1989**, *2*, 207.
- 177 Xu, L.; Gu, C.; Li, R.; Yu, Y.; Wang, T. *J. Iran. Chem. Soc.* **2015**, *9*, 1561.
- 178 Abdel-Aziz, S. A. M.; Hussein, M. A.; Abdel-Raheem, I. T. *Bull. Pharm. Sci.* **2011**, *2*, 149.
- 179 Rostamizadeh, S.; Nojavan, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 418.

- 180 Rong, L.; Xia, S.; Yin, S.; Tao, S.; Zha, Y.; Tu, S. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 3699.
- 181 Derabli, C.; Boulcina, R.; Kirsch, G.; Debache, A. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 395.
- 182 El-Agrody, A. M.; Ali, F. M.; Eid, F. A.; El-Nassag, M. A. A.; El-Sherbeny, G.; Bedair, A. H. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 2006, *4*, 839.
- 183 Nadia, Y.; Megally, A. *Acta Chim. Slov.* **2015**, *62*, 168.
- 184 Mohamed, M. S.; Awad, M. S.; Sayed, A. I. *Molecules* **2010**, *15*, 1882.
- 185 Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron. Lett.* **2006**, *47*, 5697.
- 186 Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, *49*, 6119.
- 187 Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P. *Acta Chim. Solv.* **2008**, *55*, 617.
- 188 Nau, W. M.; Ghale, G.; Henning, A.; Bakirci, H.; Bailey, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11558.
- 189 Chen, Z.; Venkatesan, A. M.; Dehnhardt, C. M.; Ayril-Kaloustian, S.; Brooijmans, N.; Mallon, R.; Feldberg, L.; Hollander, I.; Lucas, J.; Ker, Y.; Kong, F.; Mansour, T. S. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3169.
- 190 Slee, D. H.; Chen, Y.; Zhang, X.; Moorjani, M.; Lanier, M. C.; Lin, E.; Rueter, J. K.; Williams, J. P.; Lechner, S. M.; Markison, S.; Malany, S.; Santos, M.; Gross, R. S.; Jalali, K.; Sai, Y.; Zuo, Z.; Yang, C.; Castro-Palomino, J. C.; Crespo, M. I.; Prat, M.; Gual, S.; Díaz, J. L.; Saunders, J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1719.
- 191 Danel, K.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 191.
- 192 Kamal, A.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Bharathi, E. V.; Dastagiri, D.; Reddy, K.; Pushpavalli, M. S. N. C. V. L.; Pal-Bhadra, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5232.
- 193 Tan, T.; Wang, M.; Chen, N. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 386.
- 194 Vartale, S. P.; Kalyankar, B. D.; Kawale, D. S. *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci.* **2016**, *3*, 19.
- 195 Guerry, P.; Jolidon, S.; Masciadri, R.; Stalder, H.; Then, R. *U. S. Patent* **1998**, *5*, 763.
- 196 Wang, Z.; Wang, Y.; Zhang, W. X.; Hou, Z.; Xi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15108.
- 197 Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *128*, 14254.
- 198 Majumder, S.; Odom, A. L. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 3152.
- 199 Wang, T.; Liu, S.; Zheng, C. H.; He, H. W. *J. Chem. Res.* **2008**, *11*, 619.
- 200 Masquelin, T.; Sprenger, D.; Baer, R.; Gerber, F.; Mercadal, Y. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*.
- 201 Yu, N.; Aramini, J. M.; Germann, M. W.; Huang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6993.
- 202 Desai, B.; Sureja, D.; Naliapara, Y.; Shah, A.; Saxena, A. K. *Bio. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1993.
- 203 Singh, K.; Singh, K.; Wan, B.; Franzblau, S.; Chibale, K. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2011**, *46*, 2290.
- 204 Baldev, A. D.; Vyas, K. B.; Patel, K. B.; Nimavat, K. S. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 2972.
- 205 Hossain, M. K.; Bhuiyan, H.; Mizanur-Rahman, K. M.; Hossain, M. K.; Rahim, A. *Acta Pharm.* **2006**, *56*, 441.
- 206 Gillespie, R. J.; Cliffe, I. A.; Dawson, C. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2924.
- 207 Orjales, A.; Mosquera, R.; Lopez, B.; Olivera, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2183.

- 208 da Falcao, S. E. P.; de Melo, S. J.; Srivastava, R. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 276.
- 209 Xie, F.; Zhao, H.; Zhao, L.; Lou, L.; Hu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 275.
- 210 Jyostna, T. S.; Achaiyah, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1453.
- 211 Basiri, A.; Murugaiyah, V.; Osman, H.; Kumar, R. S.; Kia, Y.; Awang, K. B.; Ali, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *67*, 221.
- 212 Ghodasara, H. B.; Trivedi, A. R.; Kataria, V. B.; Patel, B. G.; Shah, V. H. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 6121.
- 213 Mohamed, M. S.; Awad, M. S.; Sayed, A. I. *Molecules* **2010**, *15*, 1882.
- 214 (a) Mokale, S. N.; Shinde, S. S.; Elgire, R. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4424. (b) Bahekar, S. S.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1733. (c) Bahekar, S. S.; Shinde, D. B. *Acta. Pharm.* **2003**, *53*, 223.
- 215 Mohamed, M. S.; Awad, M. S.; Sayed, A. I. *Molecules* **2010**, *15*, 1882.
- 216 Ismaili, L.; Nadaradjane, A.; Nicod, L.; Guyon, C.; Xicluna, A.; Robert, J. F.; Refouvelet, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1270.
- 217 Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 513.
- 218 Elumalai, K.; Ashraf Ali, M.; Elumalai, M.; Eluri, K.; Srinivasan, S. *Biotechnology Reports* **2015**, *5*, 1.
- 219 Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1510.
- 220 Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Selnick, H. G.; Glass, K. L.; Rittle, K. E.; Gilbert, K. F.; Steele, T. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Ransom, R. W.; Kling, P.; Reiss, D.; Broten, T. P.; Schorn, T. W.; Chang, R. S.; O'Malley, S. S.; Olah, T. V.; Ellis, J. D.; Barrish, A.; Kassahun, K.; Leppert, P.; Nagarathnam, D.; Forray, C. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2703.
- 221 Kaur, N.; Kaur, K.; Raj, T.; Kaur, G.; Singh, A.; Aree, T.; Park, S.; Kim, T.; Singh, N.; Ok Jang, D. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 332.
- 222 Lewis, R. W.; Mabry, J.; Polisar, J. G.; Eagen, K. P.; Ganem, B.; Hess, G. P. *Biochemistry* **2010**, *49*, 4841.
- 223 (a) Lagoja, I. M. *Chem. Biodivers.* **2005**, *2*, 1. (b) Undheim, K.; Benneche, T.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F.V.; McKillop, A., Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**, *6*, 93. (c) Walker, S. R.; Carter, E. J.; Huff, B. C.; Morris, J. C. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3080. (d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 627.
- 224 (a) Nagourney, R. A.; Fox, P.; Schein, P. S. *Canc. Res.* **1978**, *38*, 65. (b) Russell, P. B.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3763. (c) Webb, M. E.; Marquet, A.; Mendel, R. R.; Rebeille, F.; Smith, A. G. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 963. (d) Gangjee, A.; Vasudevan, A.; Queener, S. F.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1438. (e) Limpert, A. S.; Mattman, M. E.; Cosford, N. D. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 717. (f) Large, J. M.; Torr, J. E.; Raynaud, F. I.; Clarke, P. A.; Hayes, A.; di Stefano, F.; Urban, F.; Shuttleworth, S. J.; Saghir, N.; Sheldrake, P.; et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 836.
- 225 Dickinson, R. P.; Bell, A. S.; Hitchcock, C. A.; Narayanaswami, S.; Ray, S. J.; Richardson, K.; Troke, P. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2031.
- 226 Frutos, R. P.; Wei, X.; Patel, N. D.; Tampone, T. G.; Mulder, J. A.; Busacca, C. A.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5800.

- 227 Brodfuehrer, P. R.; Chen, B. C.; Sattelberg, T. T.; Smith, P. R.; Reddy, J. P.; Stark, D. R.; Quinlan, S. L.; Reid, J. G.; Thottathil, J. K.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9192.
- 228 Fuji, M.; Obora, Y. I. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5569.
- 229 Nassar, E. J. *Am. Sci.* **2010**, *6*, 463.
- 230 Nagarapu, L.; Vanaparathi, S.; Bantu, R.; Kumar, C. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 817.
- 231 Jaiprakash, S. B.; Sasidhar, B. S. *Pharm. Lett.* **2012**, *4*, 344.
- 232 Mohamed, M. S.; Youns, M. M.; Ahmed, N. M. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 3374.
- 233 Ito, K.; Ahadiéh, S.; Corrigan, B.; French, J.; Fullerton, T.; Tensfeldt, T. *Alzheimers Dement* **2010**, *6*, 39.
- 234 Weinstock, M. *Neurodegeneration* **1995**, *4*, 349.
- 235 Cummings, J. L. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 56.
- 236 Mesulam, M. M.; Guillozet, A.; Shaw, P.; Levey, A.; Duysen, E. G.; Lockridge, O. *Neuroscience* **2002**, *110*, 627.
- 237 Huang, M.; Xie, S. S.; Jiang, N.; Lan, J. S.; Kong, L. Y.; Wang, X. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 508.
- 238 Kamal, M. A.; Klein, P.; Luo, W.; Li, Y.; Holloway, H. W.; Tweedie, D.; Greig, N. H. *Neurochem. Res.* **2008**, *33*, 745.
- 239 Altamura, S.; Muckenthaler, M. U. *J. Alzheimers Dis.* **2009**, *16*, 879.
- 240 Xu, X.; Lü, P.; Wang, J.; Xu, F.; Liang, L.; Wang, C.; Niu, Y.; Xu, P. *Chem. Biol. Drug Des.* **2019**, *93*, 926.
- 241 Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Jr Andres, V.; Feather-Stone, R. M. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88.
- 242 Kosak, U.; Brus, B.; Knez, D.; Zakelj, S.; Trontelj, J.; Pisljar, A.; Sink, R.; Jukic, M.; Zivin, M.; Podkova, A.; Nachon, F.; Brazzolotto, X.; Stojan, J.; Kos, J.; Coquelle, N.; Salat, K.; Colletier, J. P.; Gobec, S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 119.
- 243 Cheung, J.; Gary, E. N.; Shiomi, K.; Rosenberry, T. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *11*, 1091.
- 244 Kosak, U.; Brus, B.; Knez, D.; Zakelj, S.; Trontelj, J.; Pisljar, A.; Sink, R.; Jukic, M.; Zivin, M.; Podkova, A.; Nachon, F.; Brazzolotto, X.; Stojan, J.; Kos, J.; Coquelle, N.; Salat, K.; Colletier, J. P.; Gobec, S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 119.
- 245 Rarey, M.; Kramer, B.; Lengauer, T.; Klebe, G. *J. Mol. Biol.* **1996**, *261*, 470.
- 246 a) Méndez-Armenta, M.; Nava-Ruíz, C.; Juárez-Rebollar, D.; Rodríguez-Martínez, E.; P. Yescas Gómez, *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**, 293. (b) Thanan, R.; Oikawa, S.; Hiraku, Y.; Ohnishi, S.; Ma, N.; Pinlaor, S.; Yongvanit, P.; Kawanishi, S.; Murata, M. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *16*, 193. (c) Marseglia, L.; Manti, S.; D'Angelo, G.; Nicotera, A.; Parisi, E.; Di Rosa, G.; Gitto, E.; Arrigo, T. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *16*, 378.
- 247 a) Yang, L. X.; Zhang, L. J.; Huang, K. X.; Kun Li, X.; Hu, L. H.; Wang, X. Y.; Stockigt, J.; Zhao, Y. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2009**, *24*, 425. (b) Nobre, P. C.; Borges, E. L.; Silva, C. M.; Casaril, A. M.; Martinez, E. J. Lenardão, D. Alves, L. Savegnago, G. Perin, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6242. (c) E. A. Wilhelm, D. M.; Bortolatto, C. F.; Jesse, C. R.; Luchese, C. *Biol. Trace Elem. Res.* **2014**, *162*, 200.
- 248 Kunchandy, E.; Rao, M. N. A. *Int. J. Pharm.* **1990**, *58*, 237.
- 249 Bouratoua, A.; Khalfallah, A.; Bensouici, C.; Kabouche, Z.; AlabdulMagid, A.; Harakat, D.; Voutquenne-Nazabadioko, L.; Kabouche, A. *Nat. Prod. Res.* **2018**, *32*, 1873.

- 250 Apak, R.; Guclu, K.; Ozyurek, M.; Karademir, S. E. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 7970.
- 251 Marco, G. J. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1968**, *45*, 594.
- 252 Cosgrove, S. E. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, S82.
- 253 Ventola, C.L. *Pharm. Ther.* **2015**, *40*, 277.
- 254 Andrews, J. J. *Antimicrob. Chemoth.* **2009**, *64*, 454.
- 255 Turker, H.; Yildirim, A. B. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* **2015**, *29*, 281.

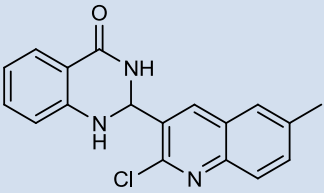
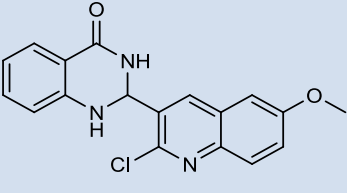
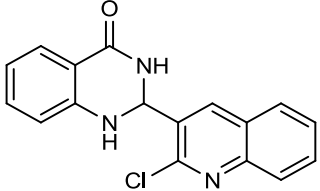
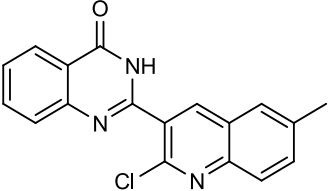
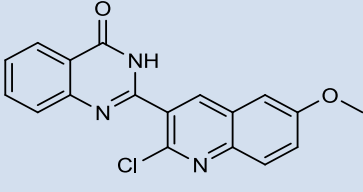
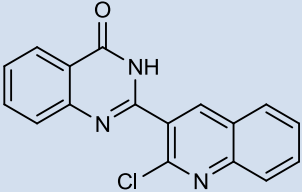
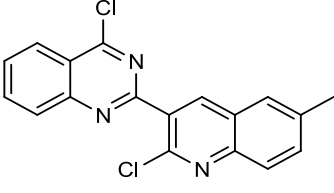
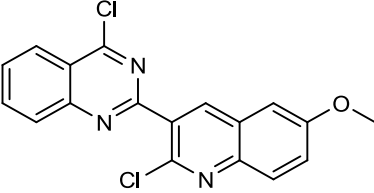
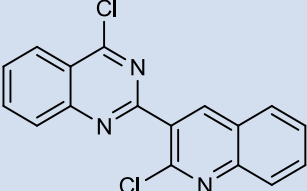
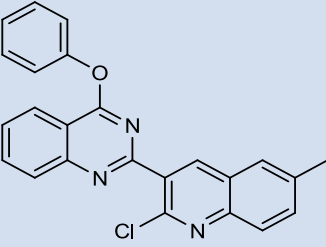
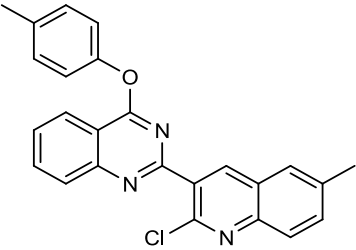
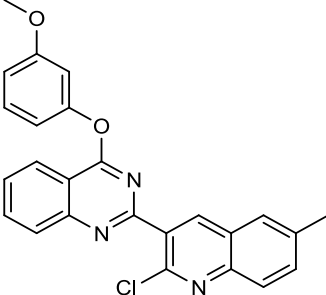
# *Annexes*

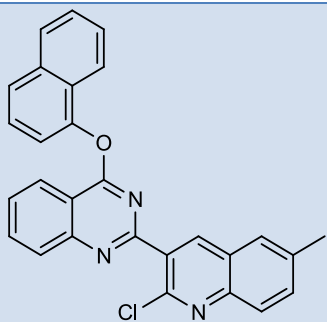
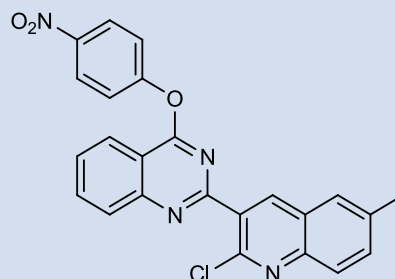
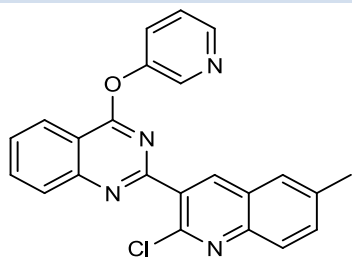
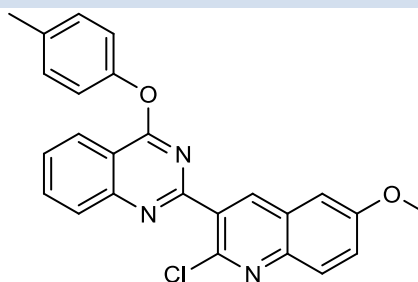
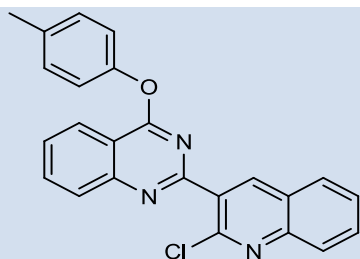
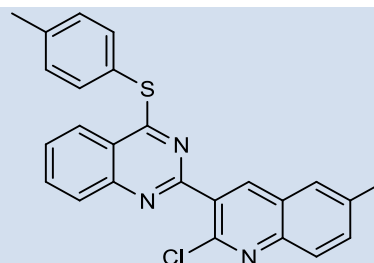
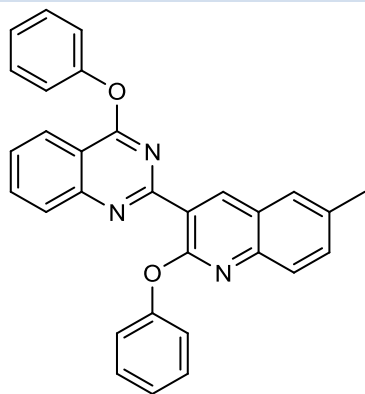
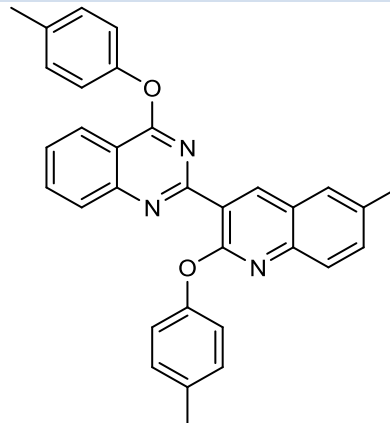
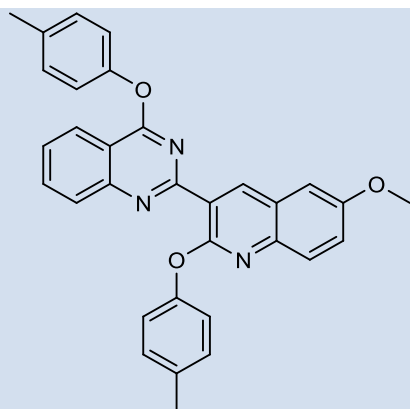
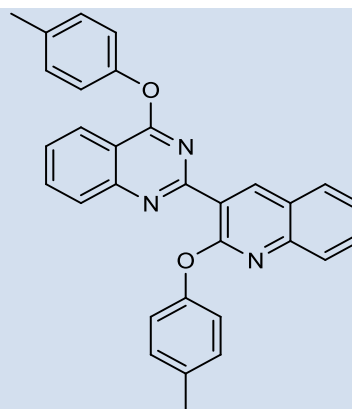
Une partie de ces travaux a fait l'objet d'une publication dans un journal scientifique international :

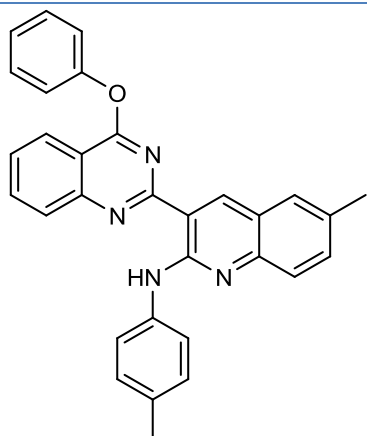
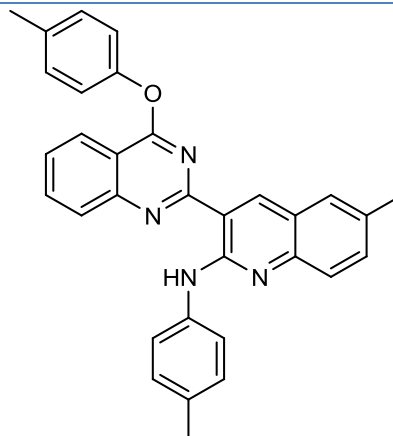
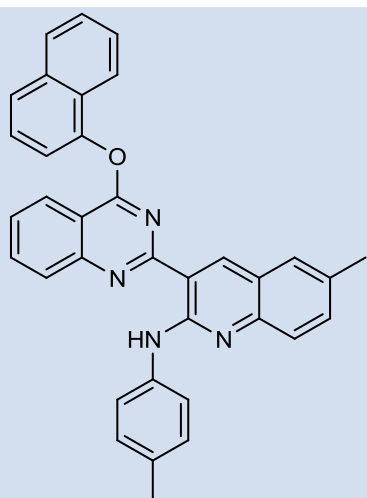
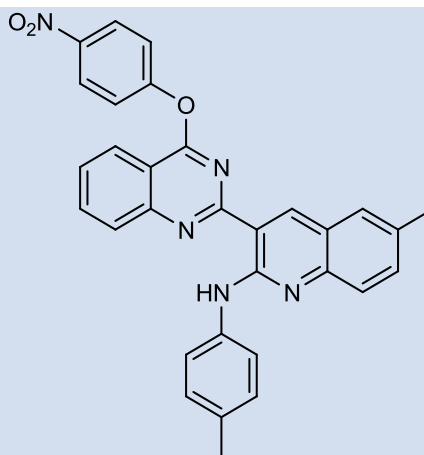
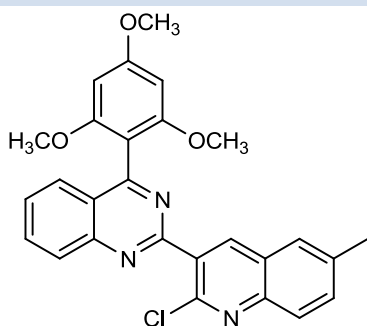
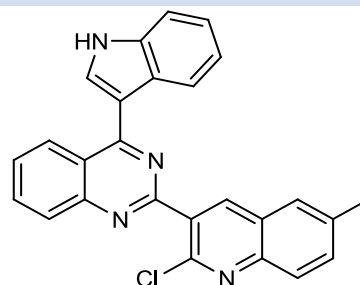
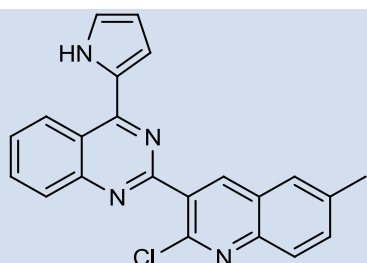
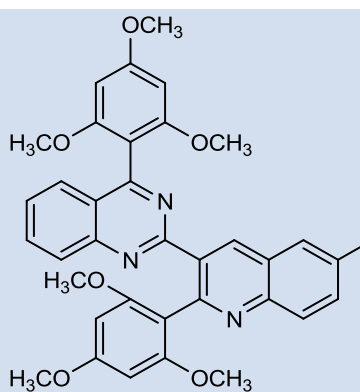
**Boualia, I.**; Derabli, C.; Boulcina, R.; Bensouici, C.; Yildirim, M.; Yildirim, A. B.; Mokrani, E. H.; Debache, A. « *Synthesis, molecular docking studies, and biological evaluation of novel alkyl bis(4-amino-5-cyanopyrimidine) derivatives* ». *Archiv der pharmazie* **2019**, xx, xxx.

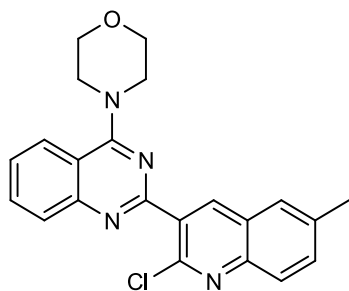
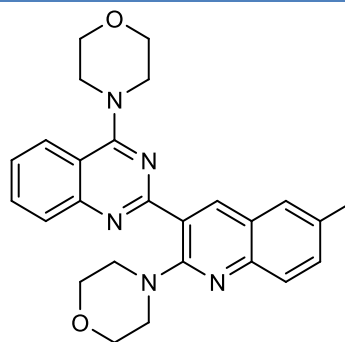
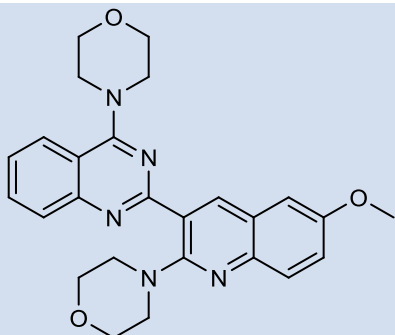
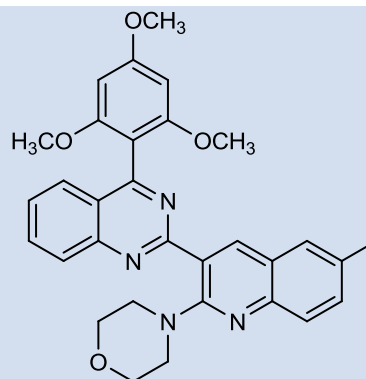
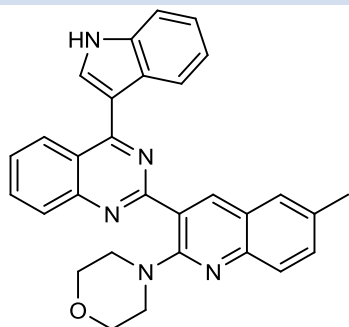
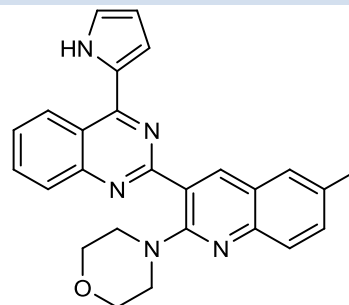
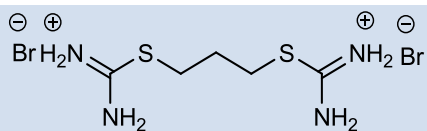
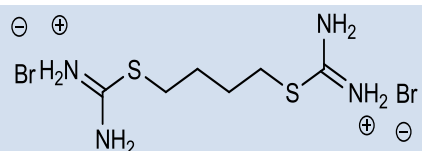
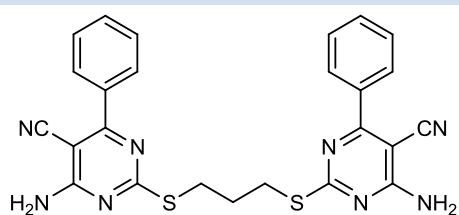
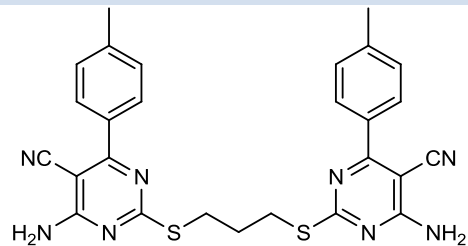
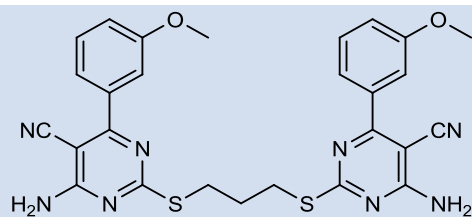
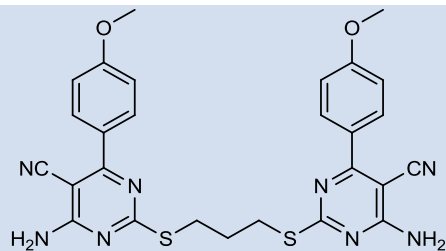


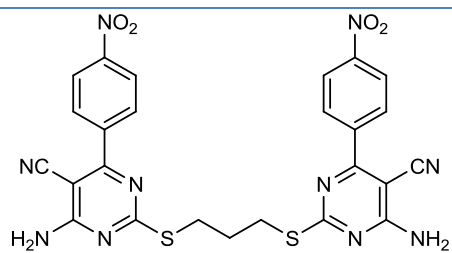
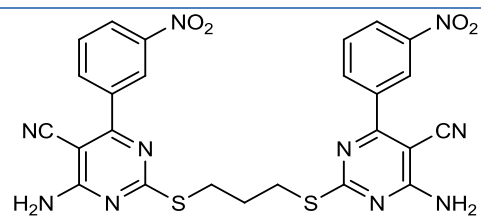
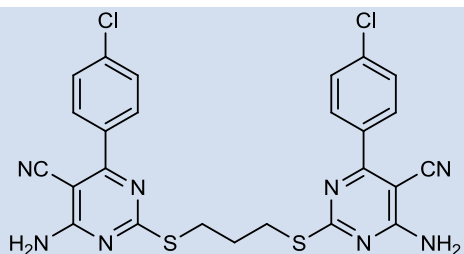
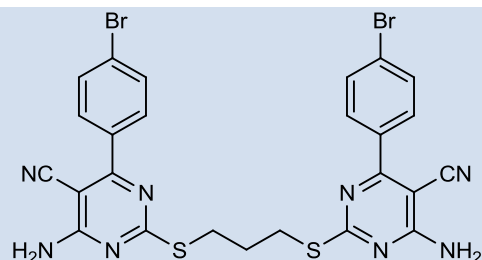
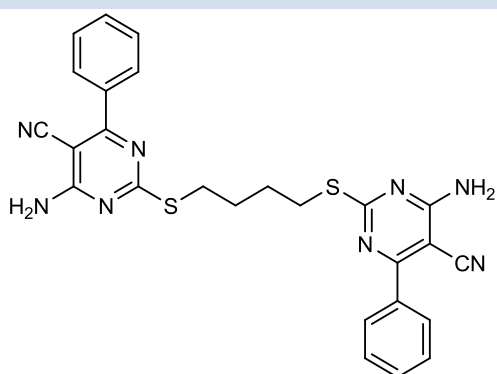
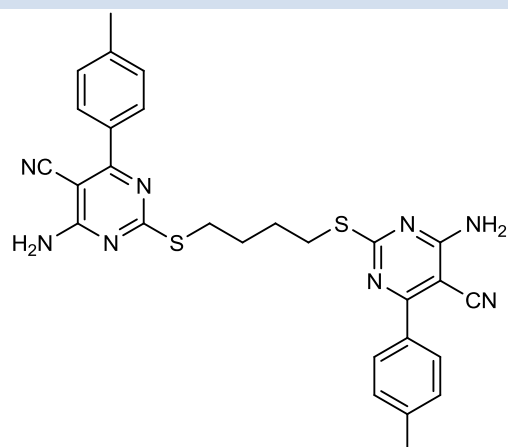
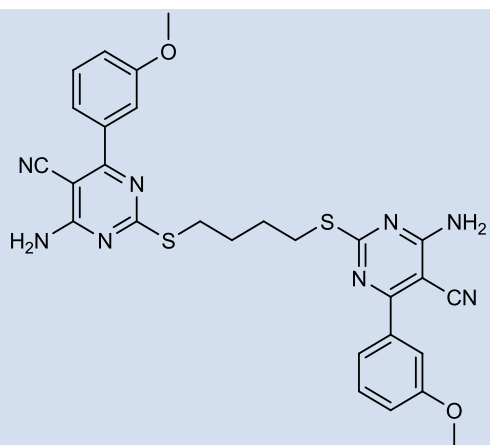
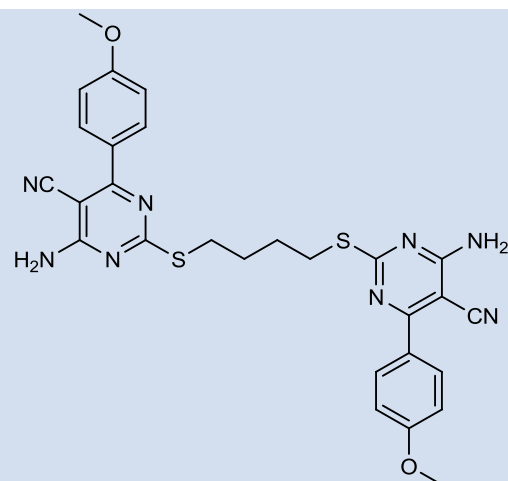
## Liste des molécules :

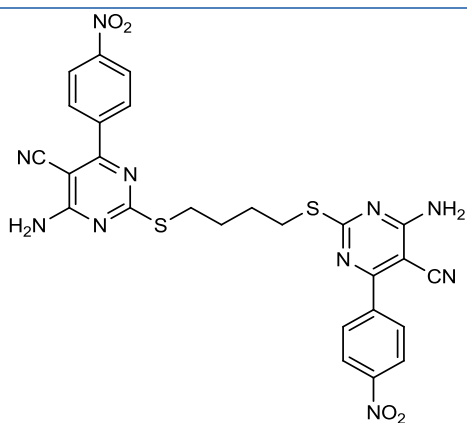
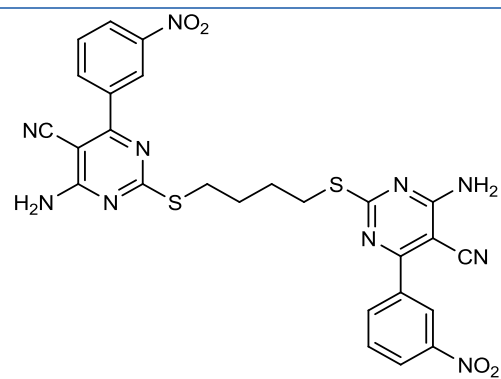
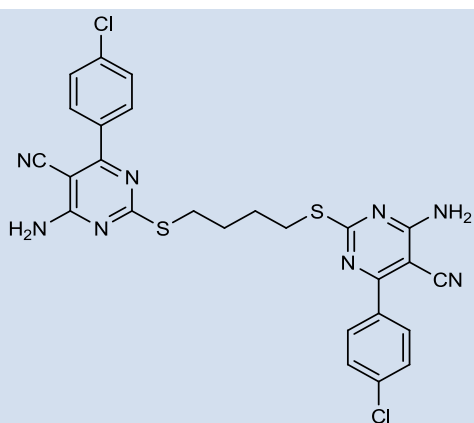
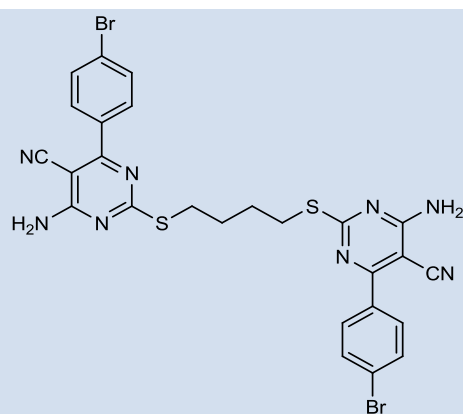
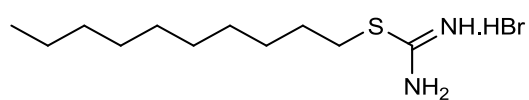
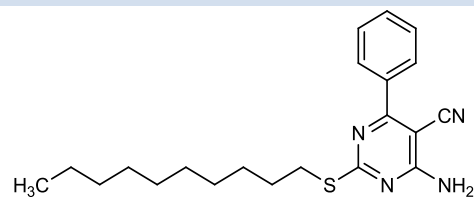
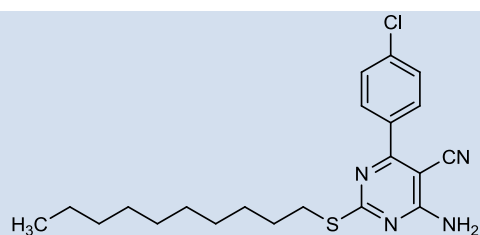
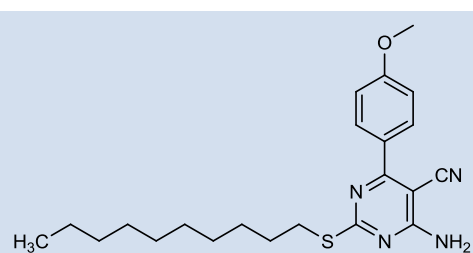
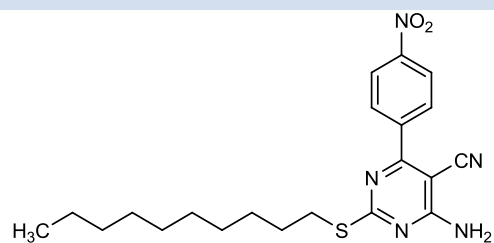
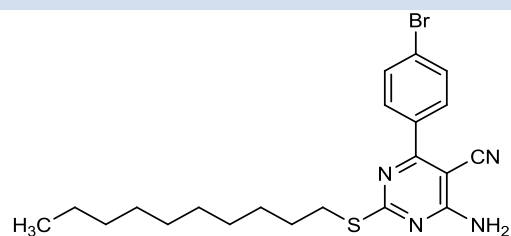
Structures	N°	Structures	N°
	<u>1</u>		<u>2</u>
	<u>3</u>		<u>4</u>
	<u>5</u>		<u>6</u>
	<u>7</u>		<u>8</u>
	<u>9</u>		<u>10</u>
	<u>11</u>		<u>12</u>

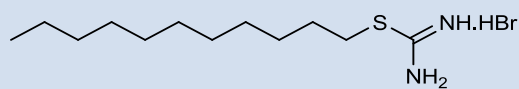
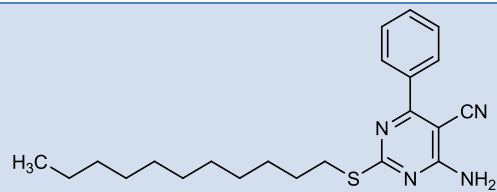
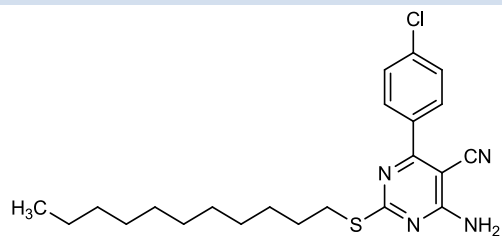
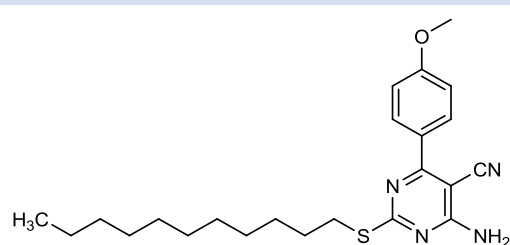
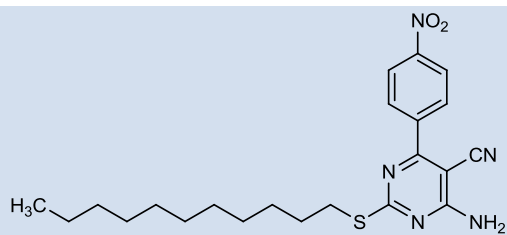
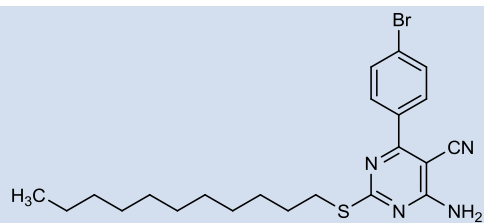
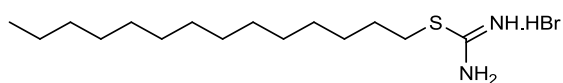
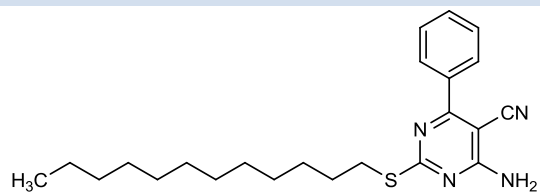
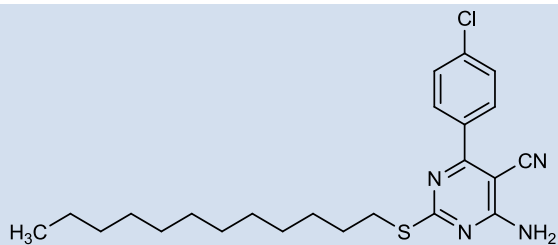
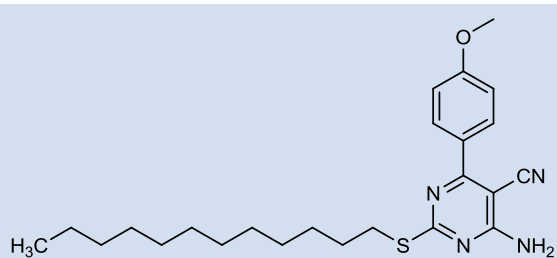
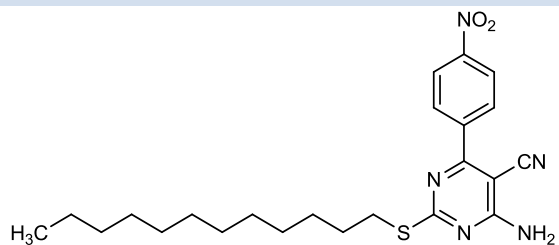
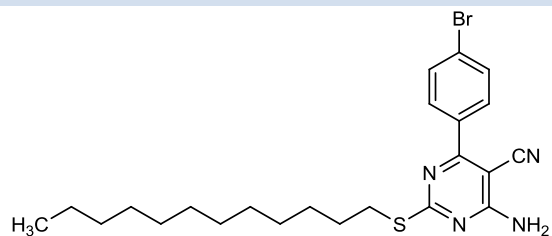
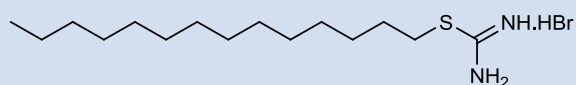
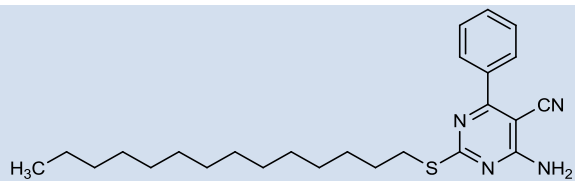
13141516171819202122

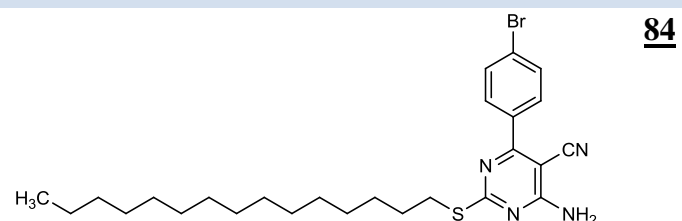
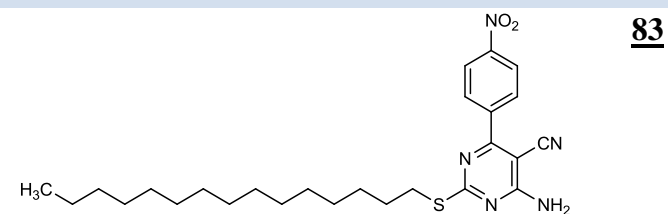
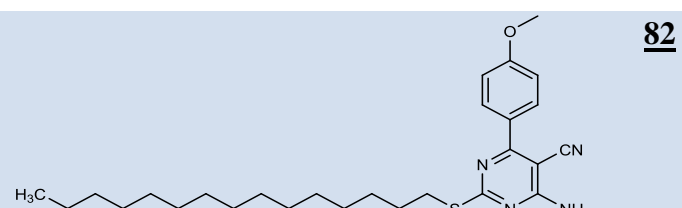
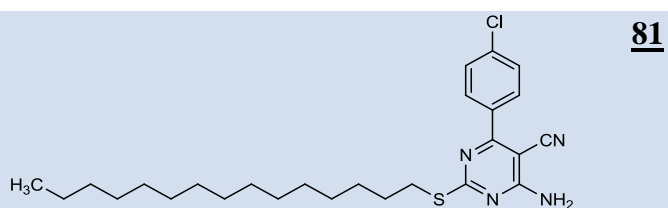
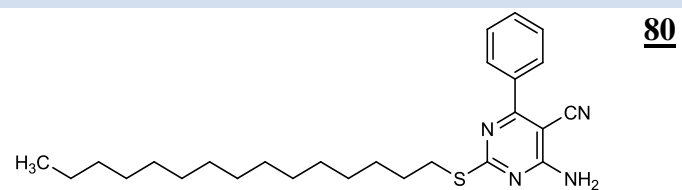
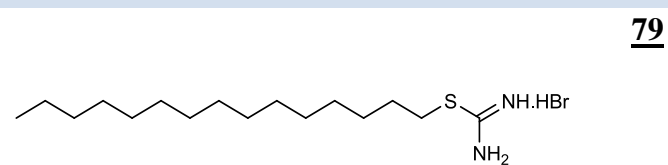
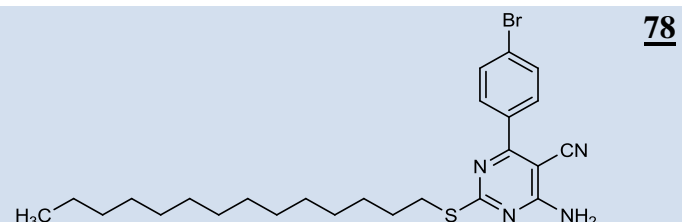
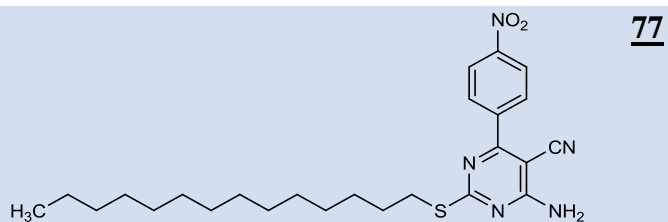
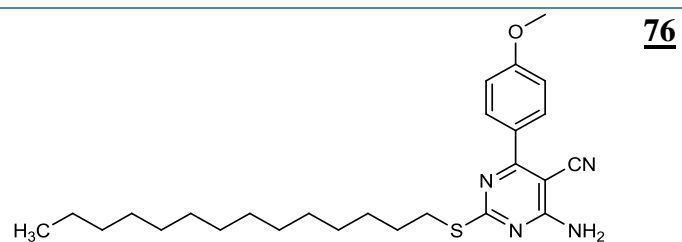
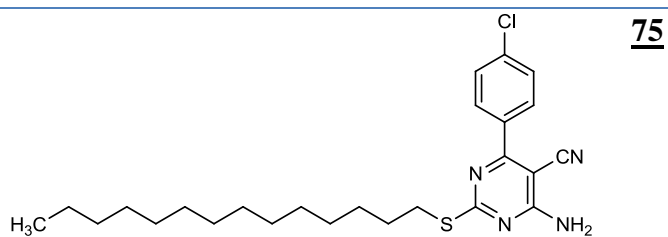
2324252627282930

313233343536373839404142

**43****44****45****46****47****48****49****50**

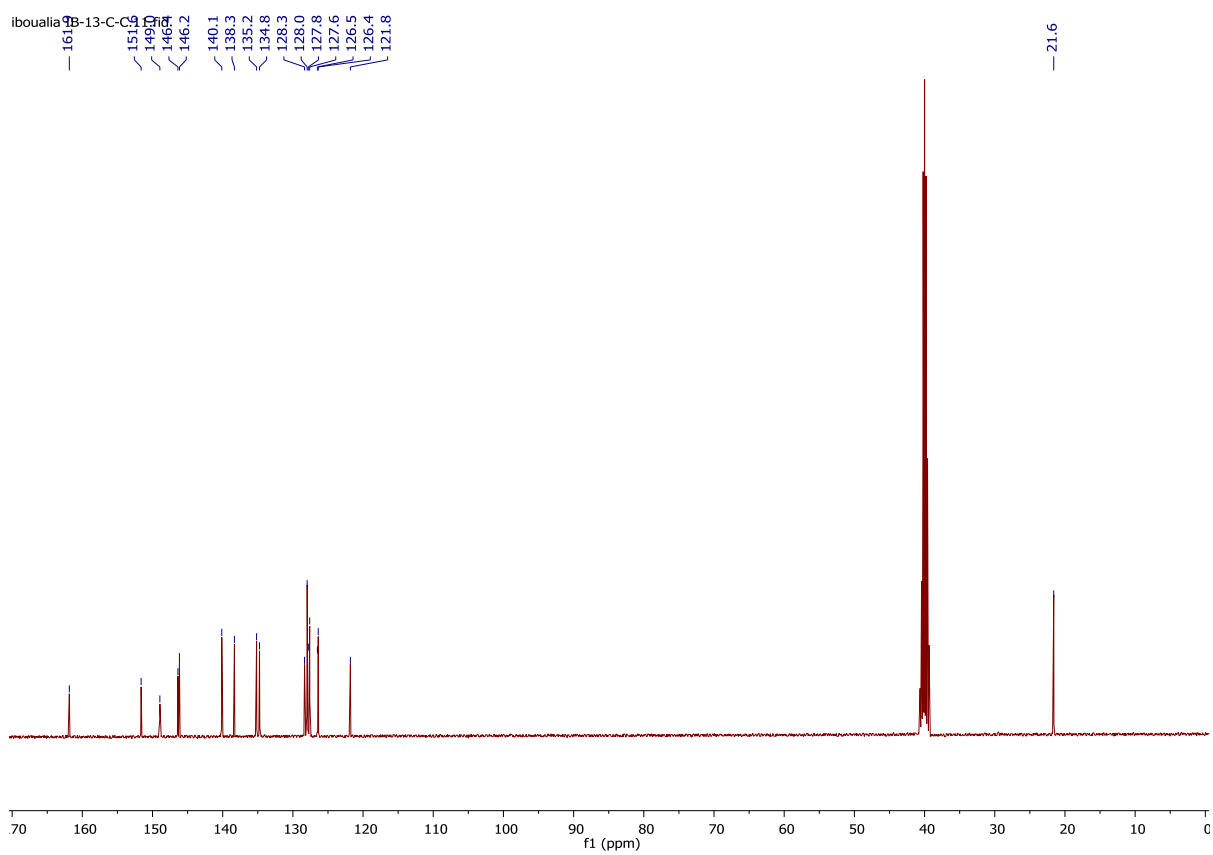
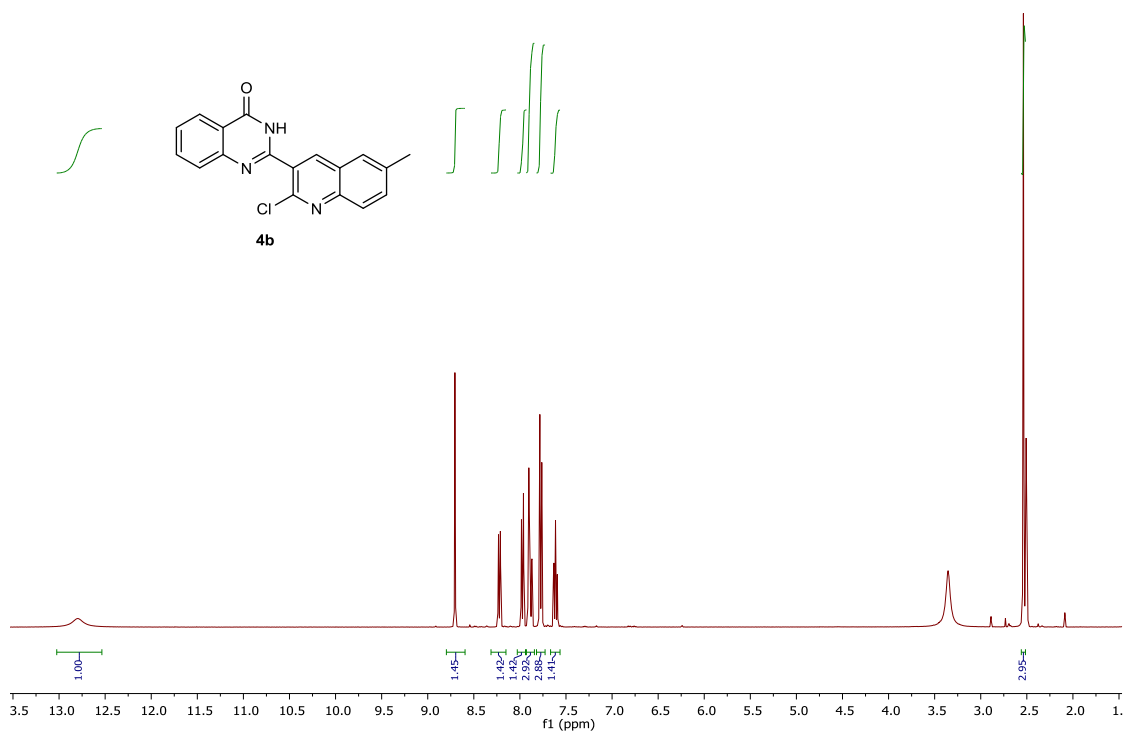
51525354555657585960

**61****62****63****64****65****66****67****68****69****70****71****72****73****74**

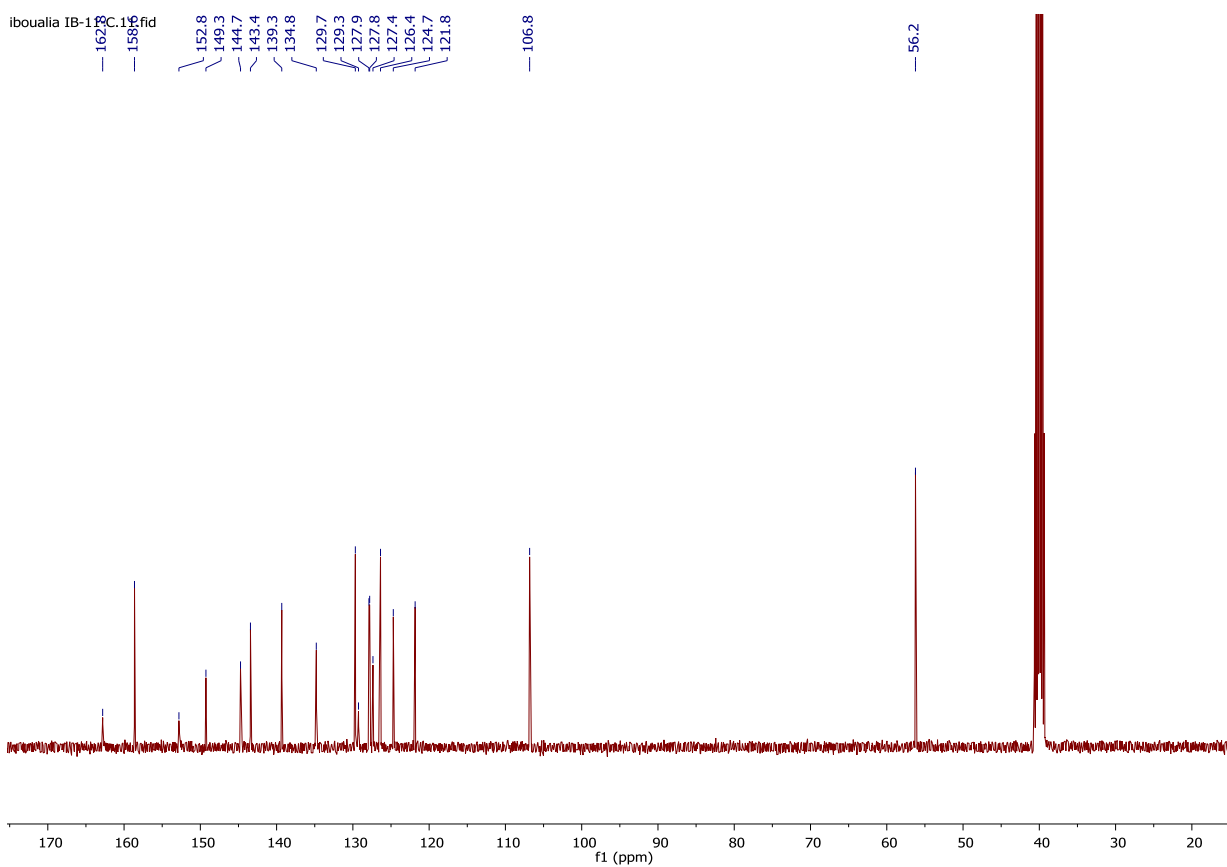
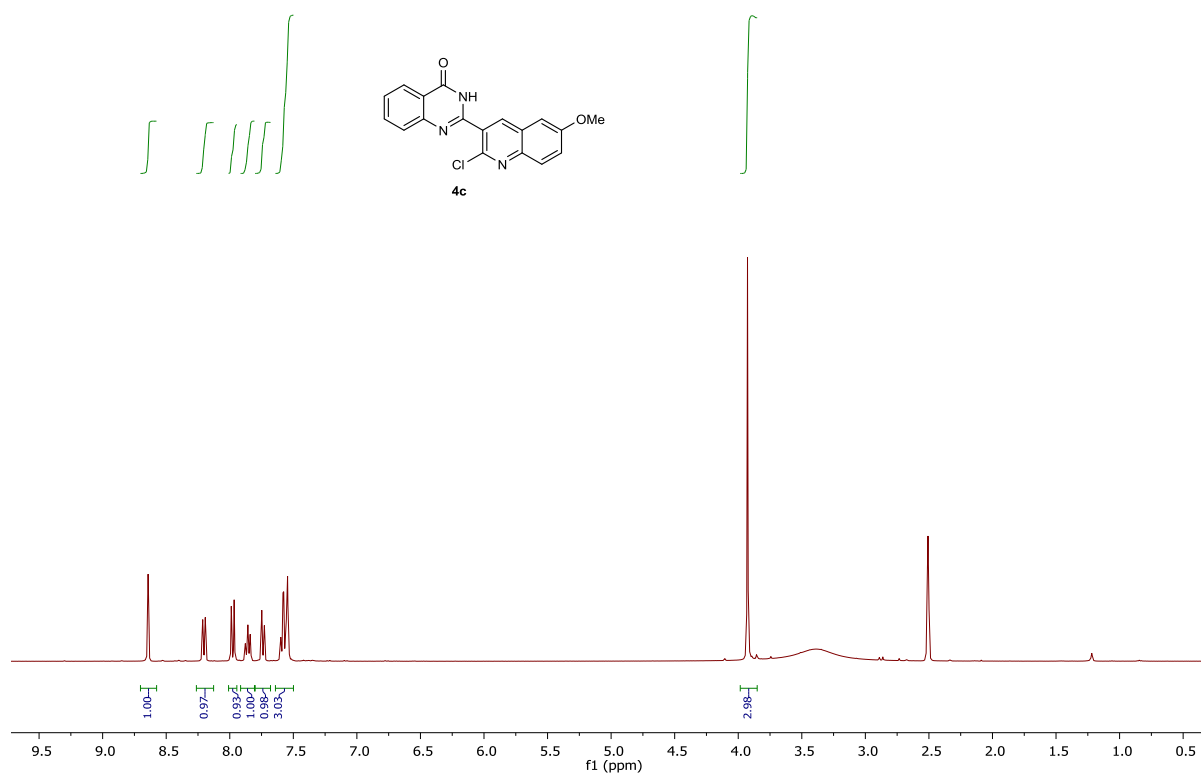




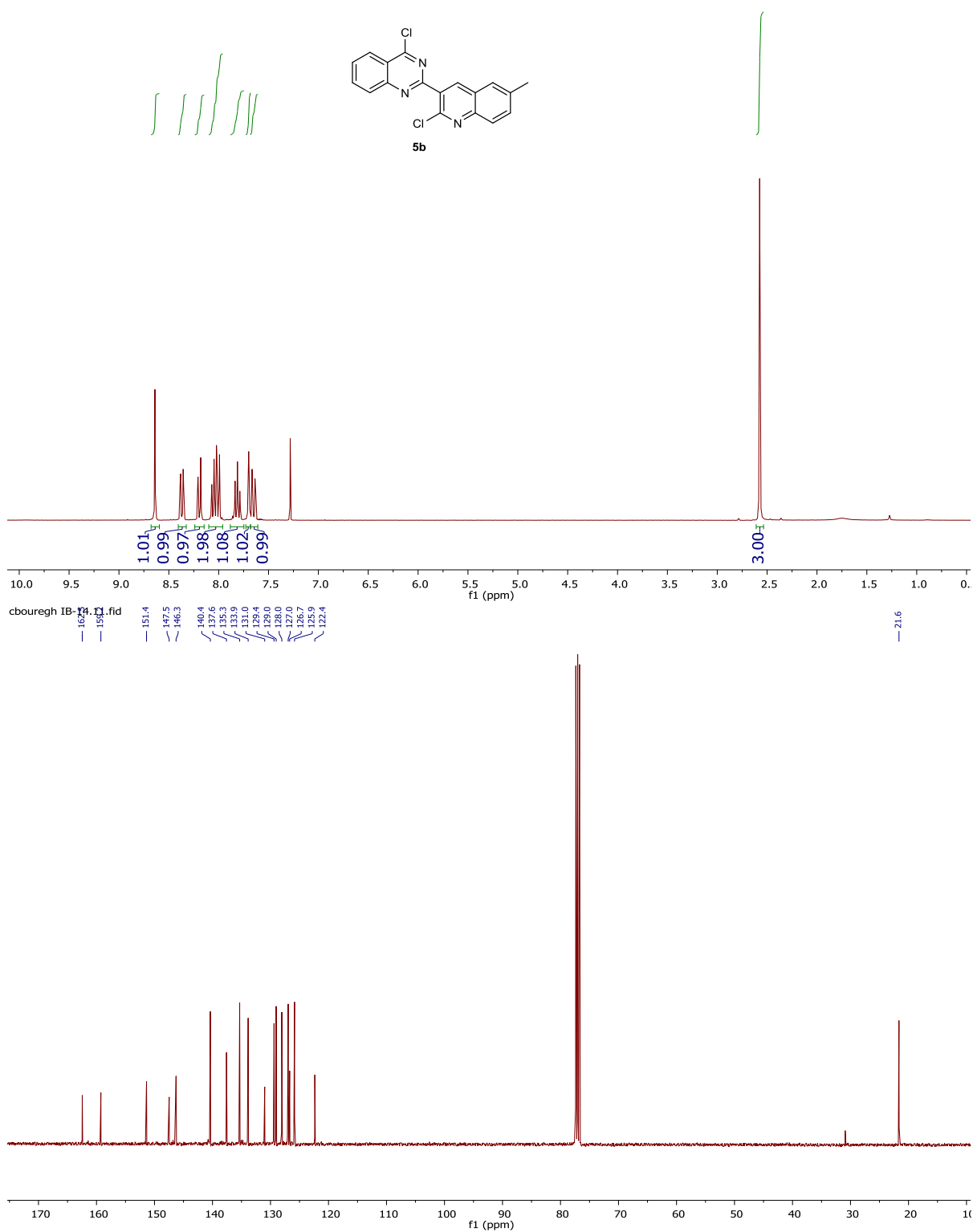
iboualia IB-13-C-C.10.fid



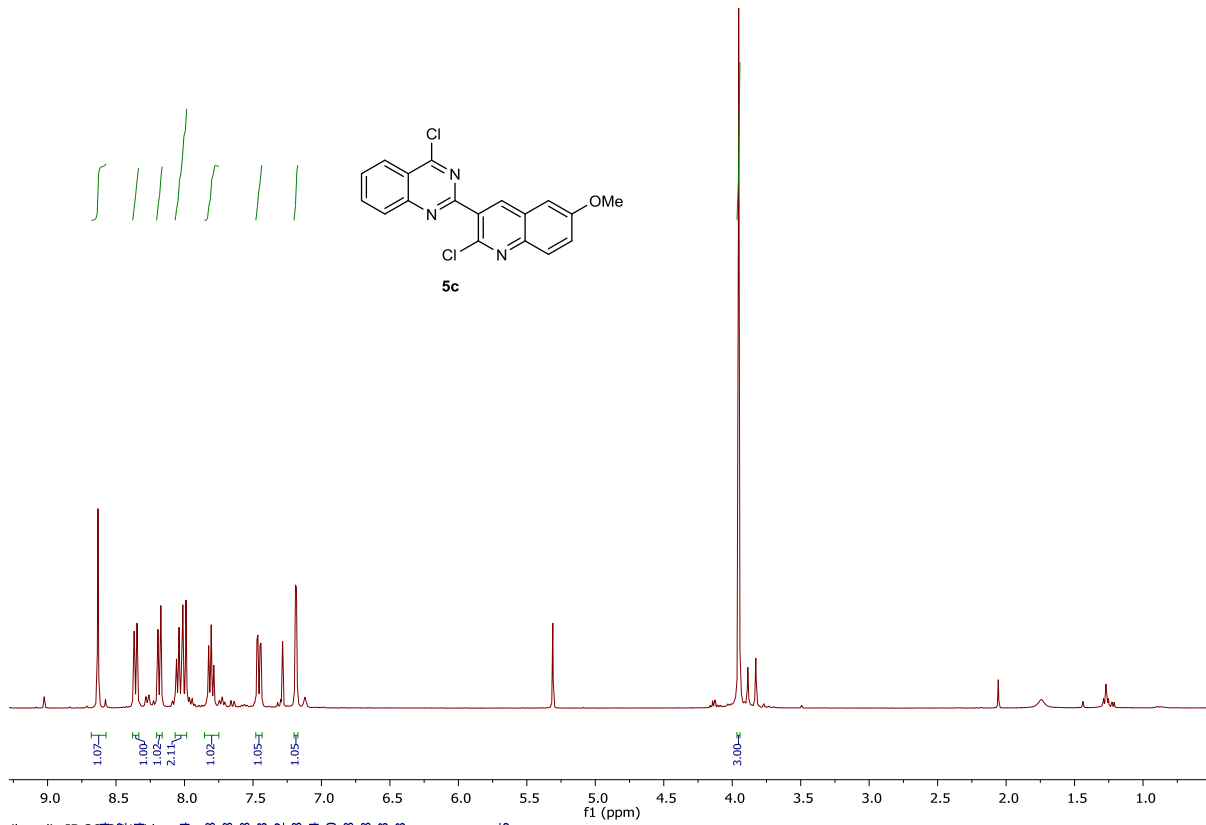
iboualia IB-11-C.10.fid



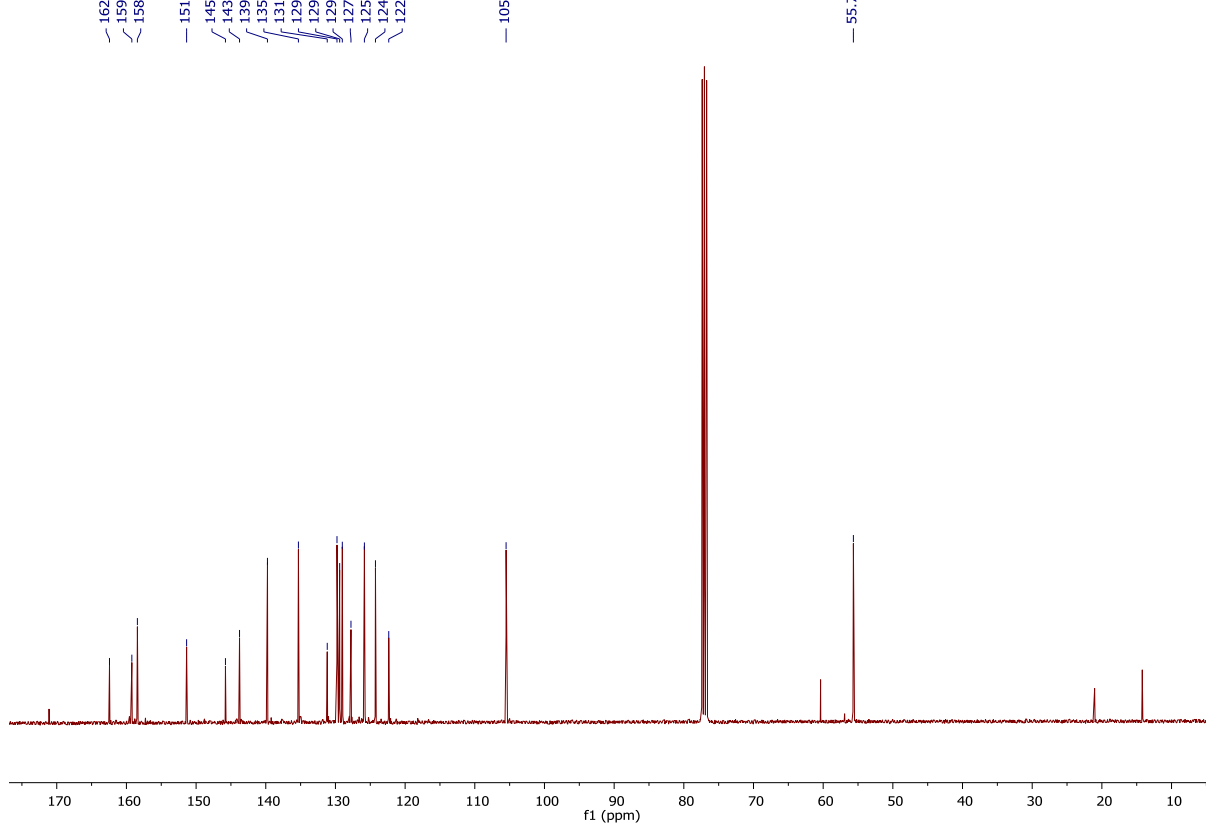
cbouregh IB-14.1.fid

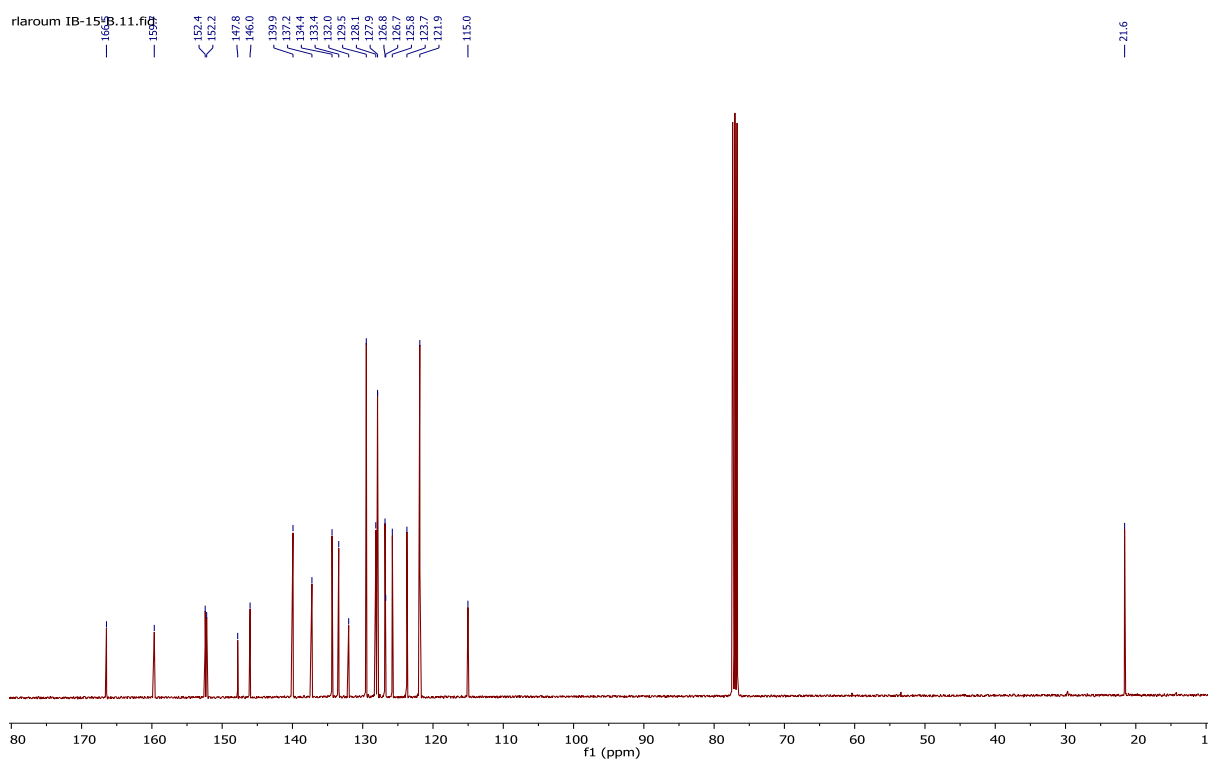
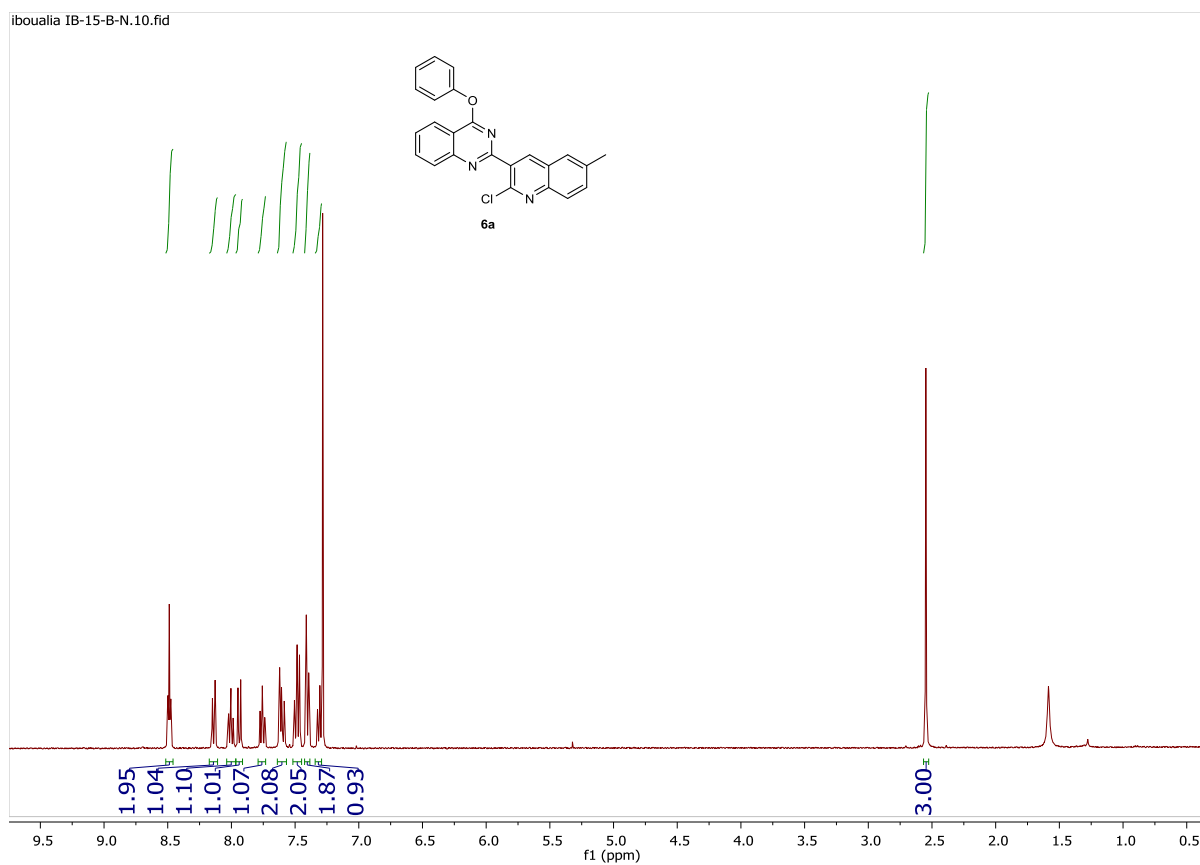


iboualia IB-36-N.10.fid

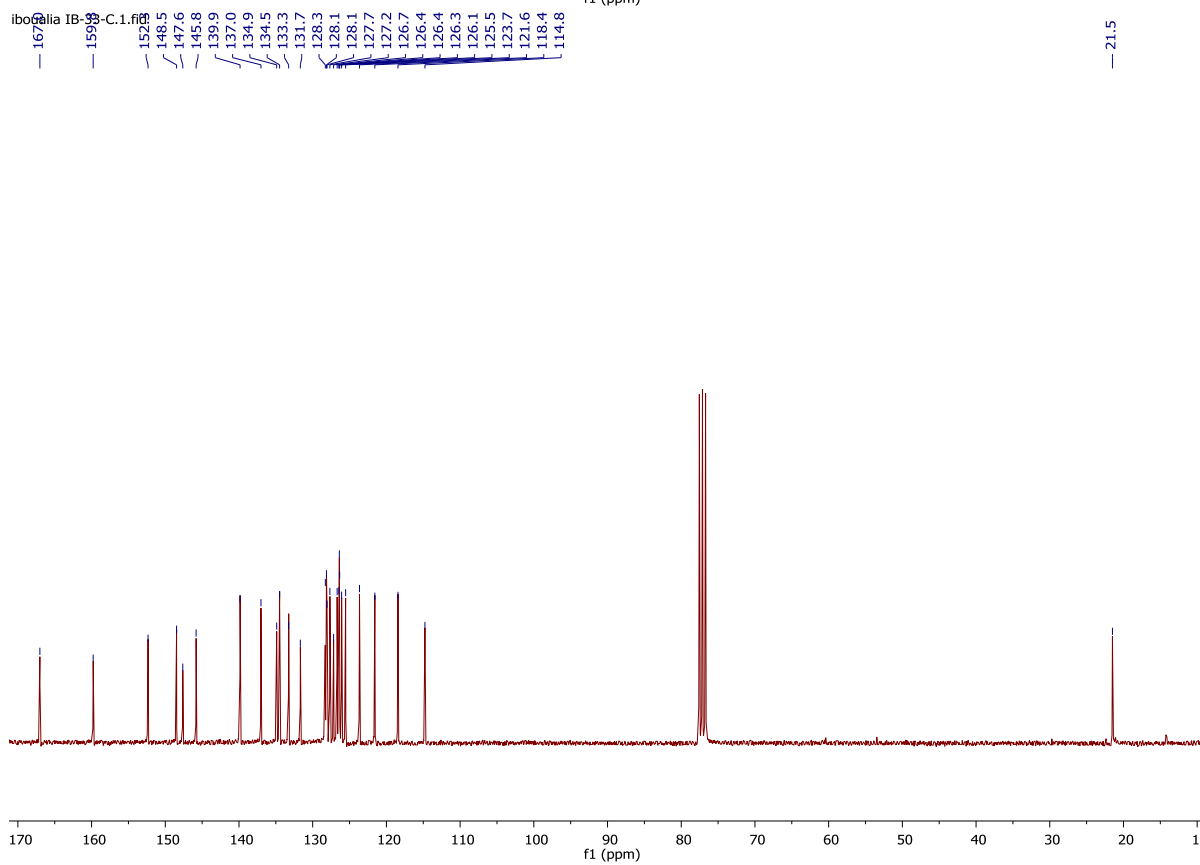
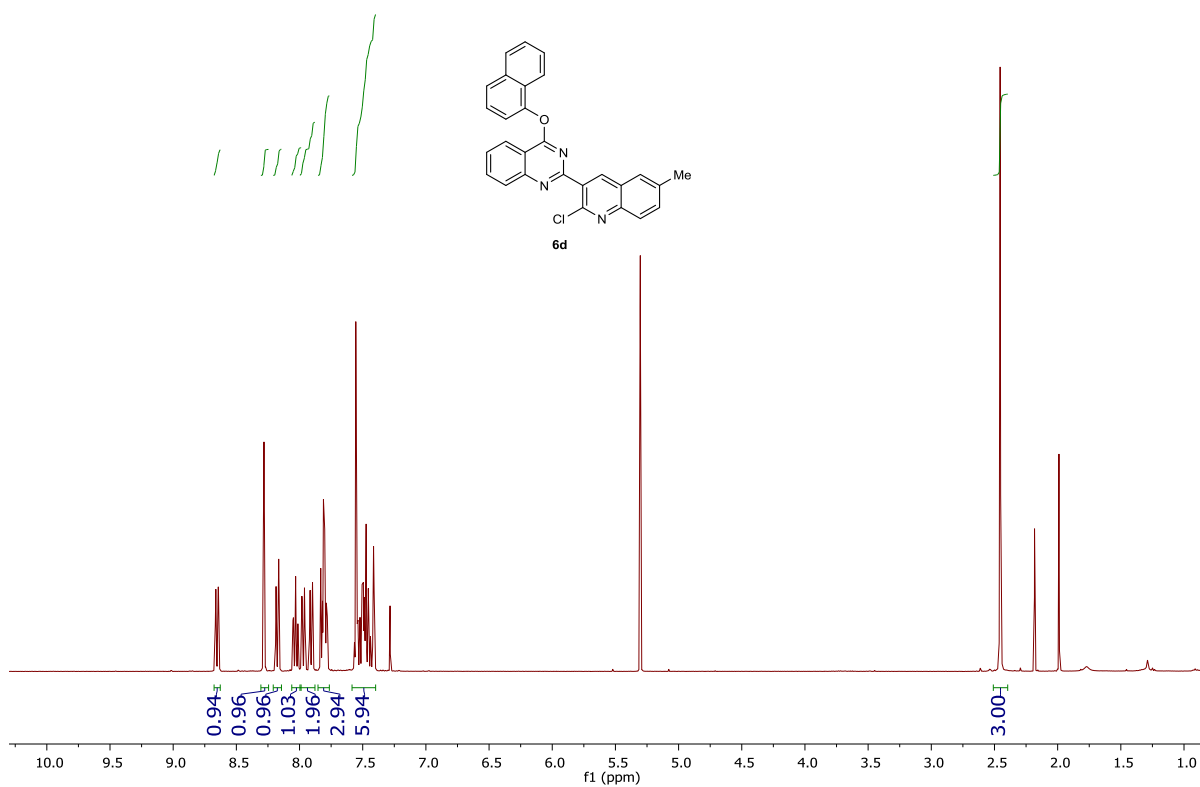


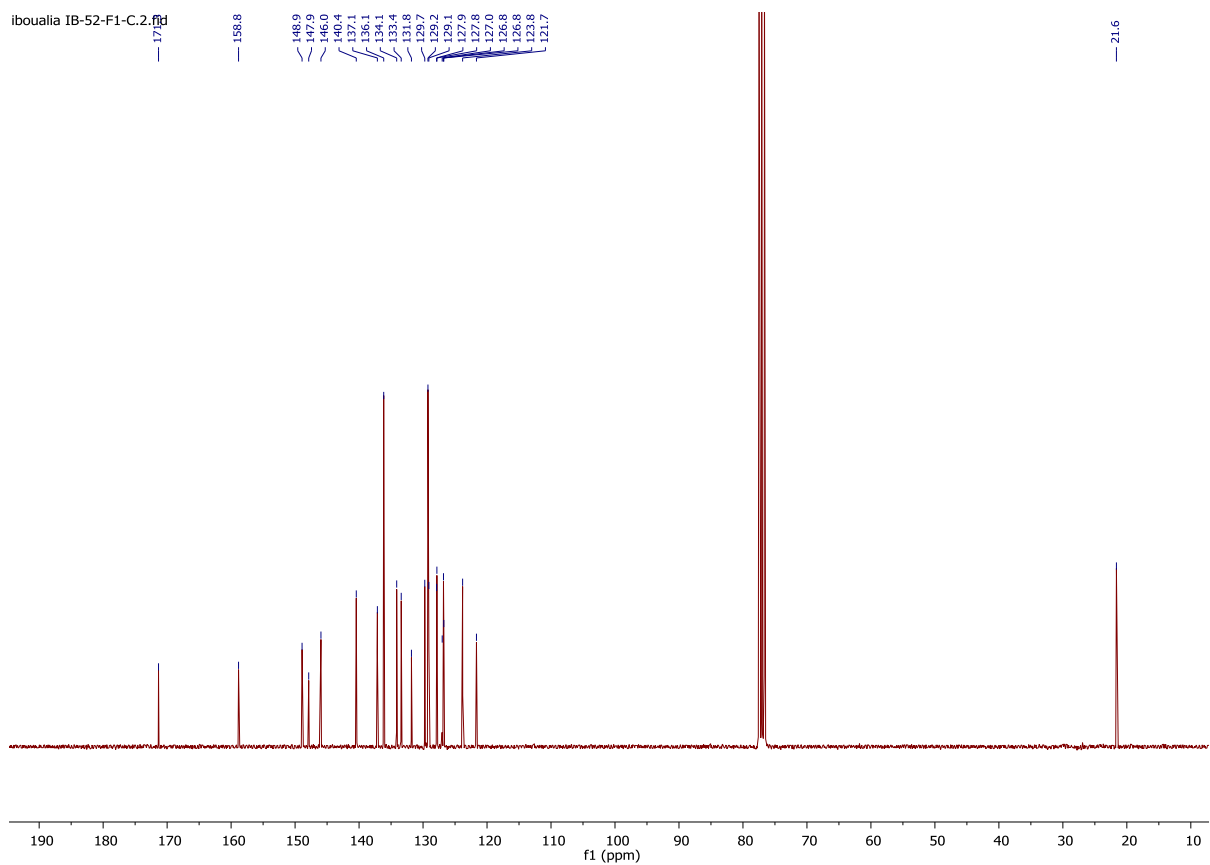
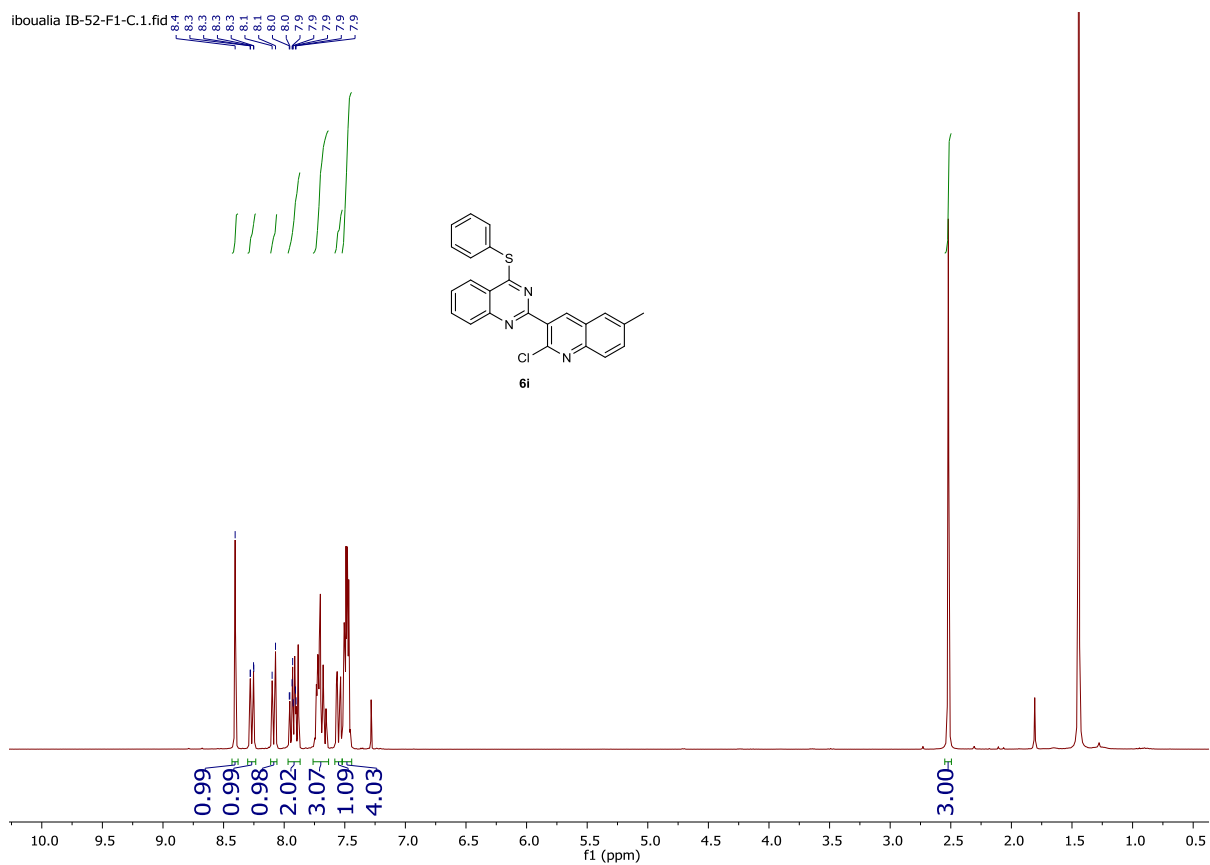
iboualia IB-36-N.10.fid



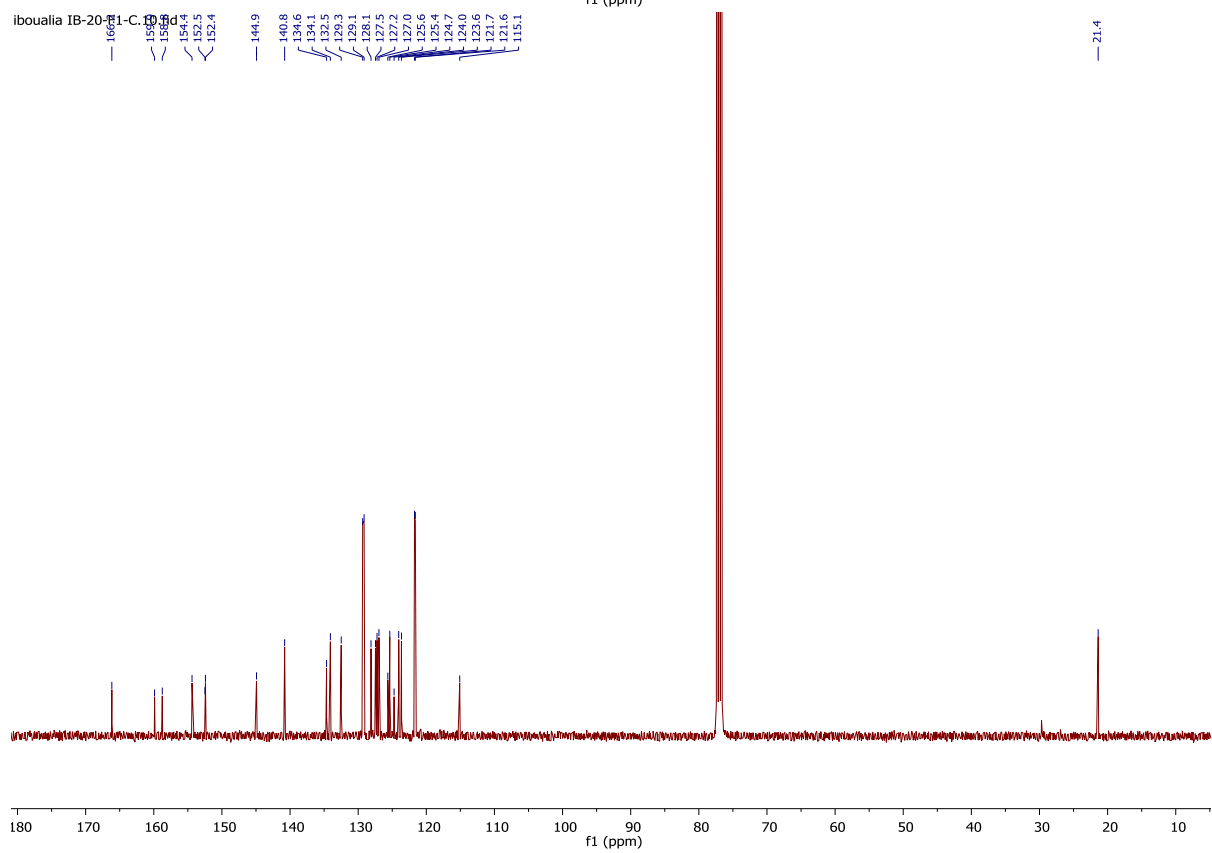
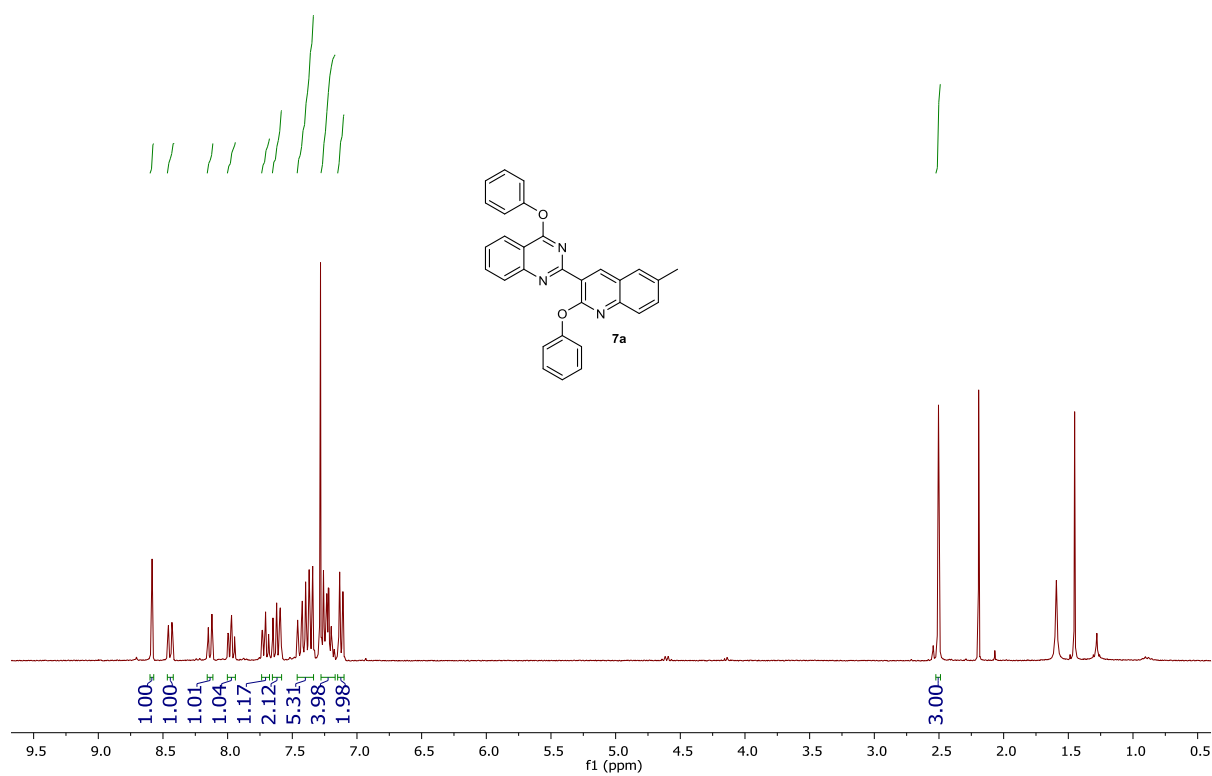


iboualia IB-33-A.10.fid



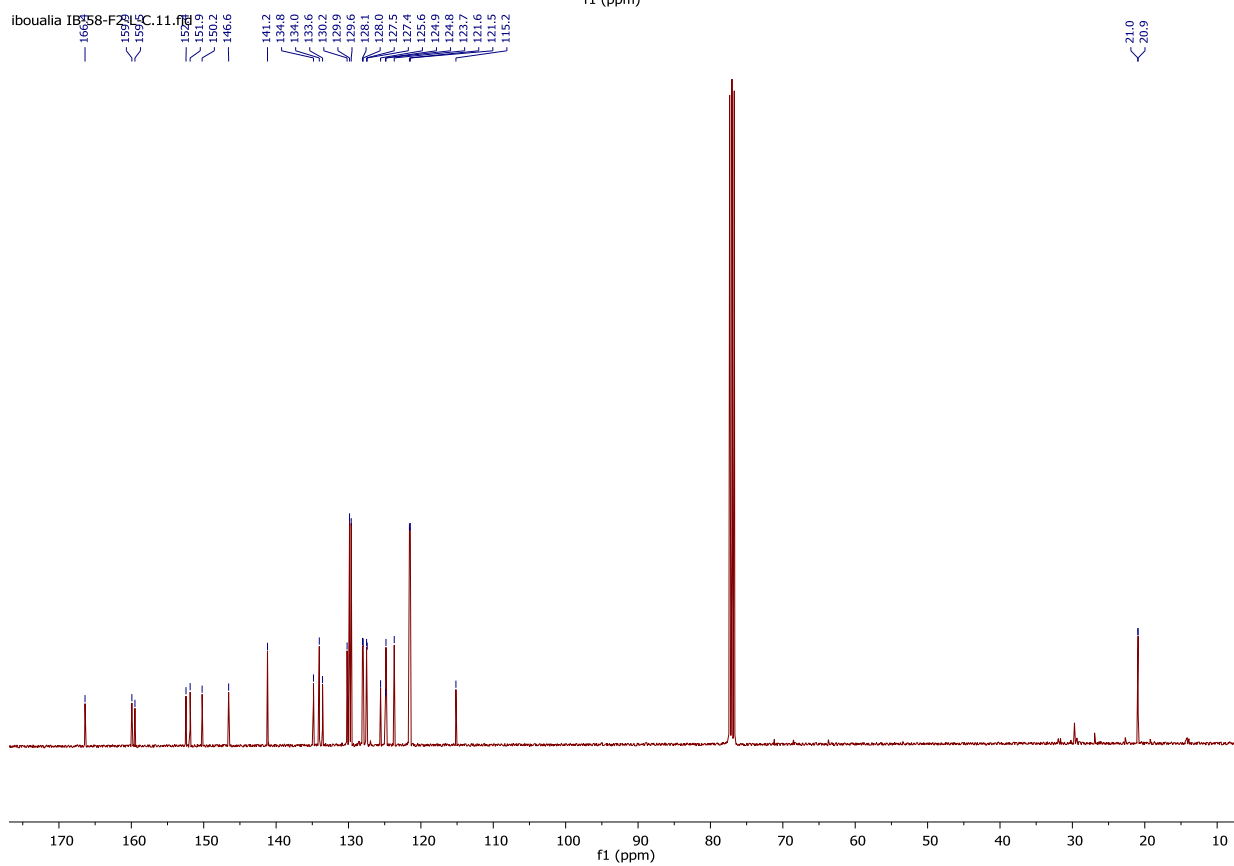
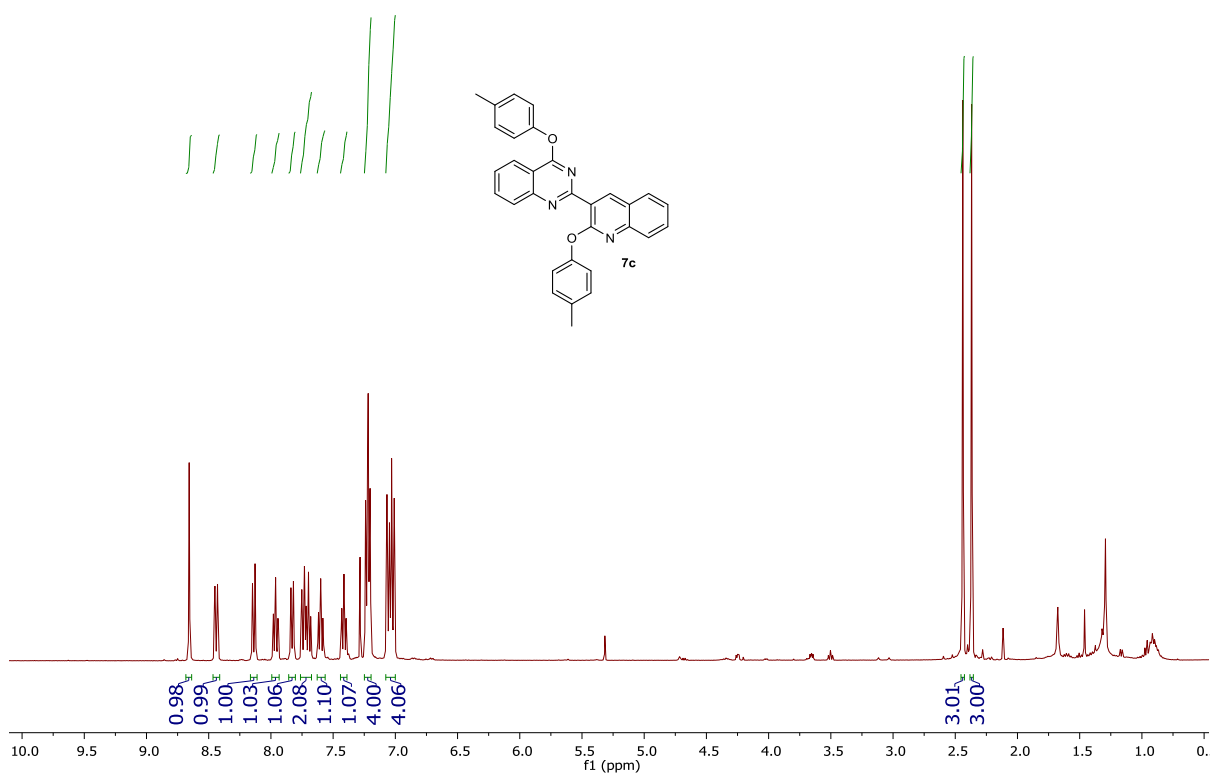


iboualia IB-20-F1.1.fid

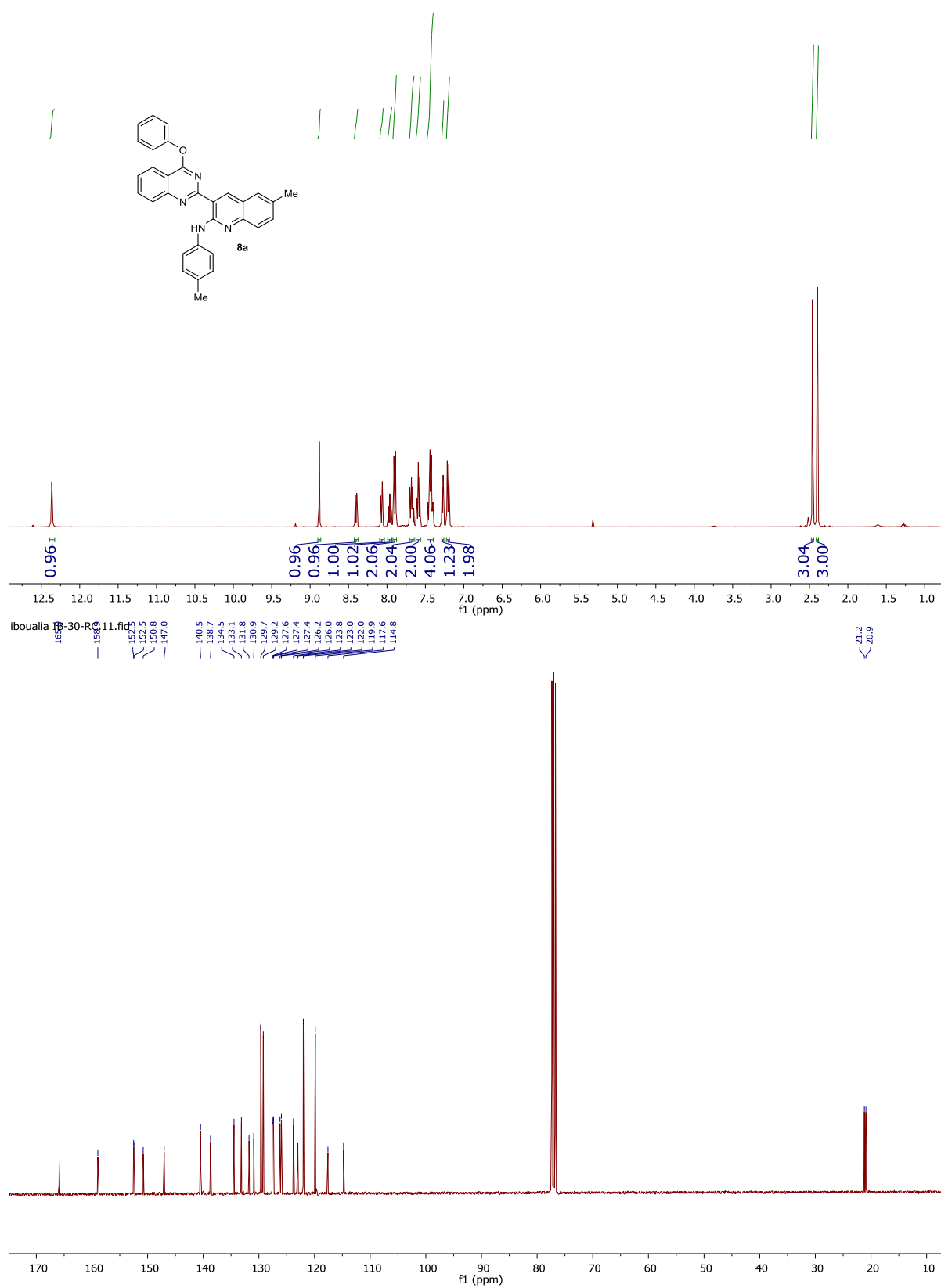




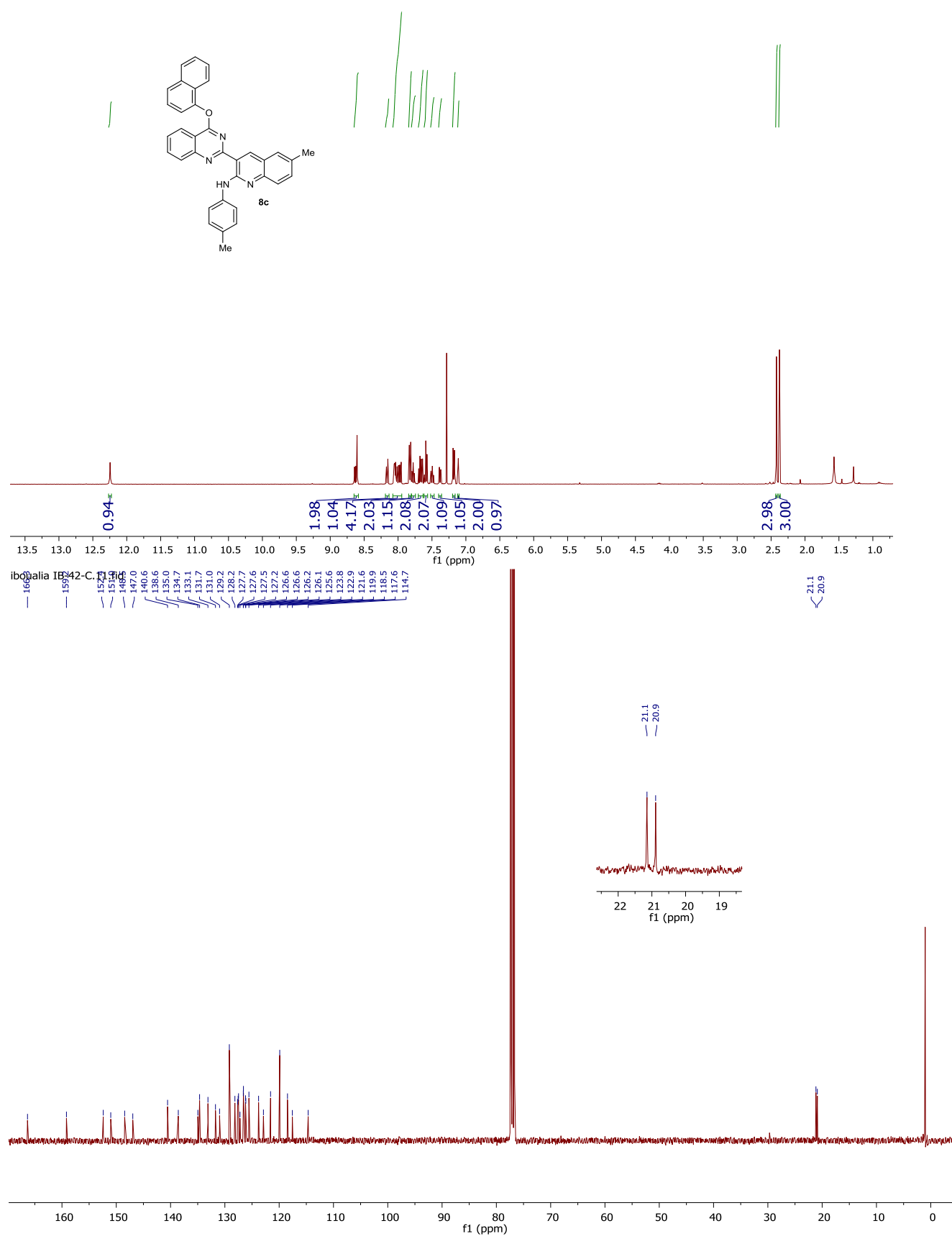
iboualia IB-58-F2-L-C.10.fid



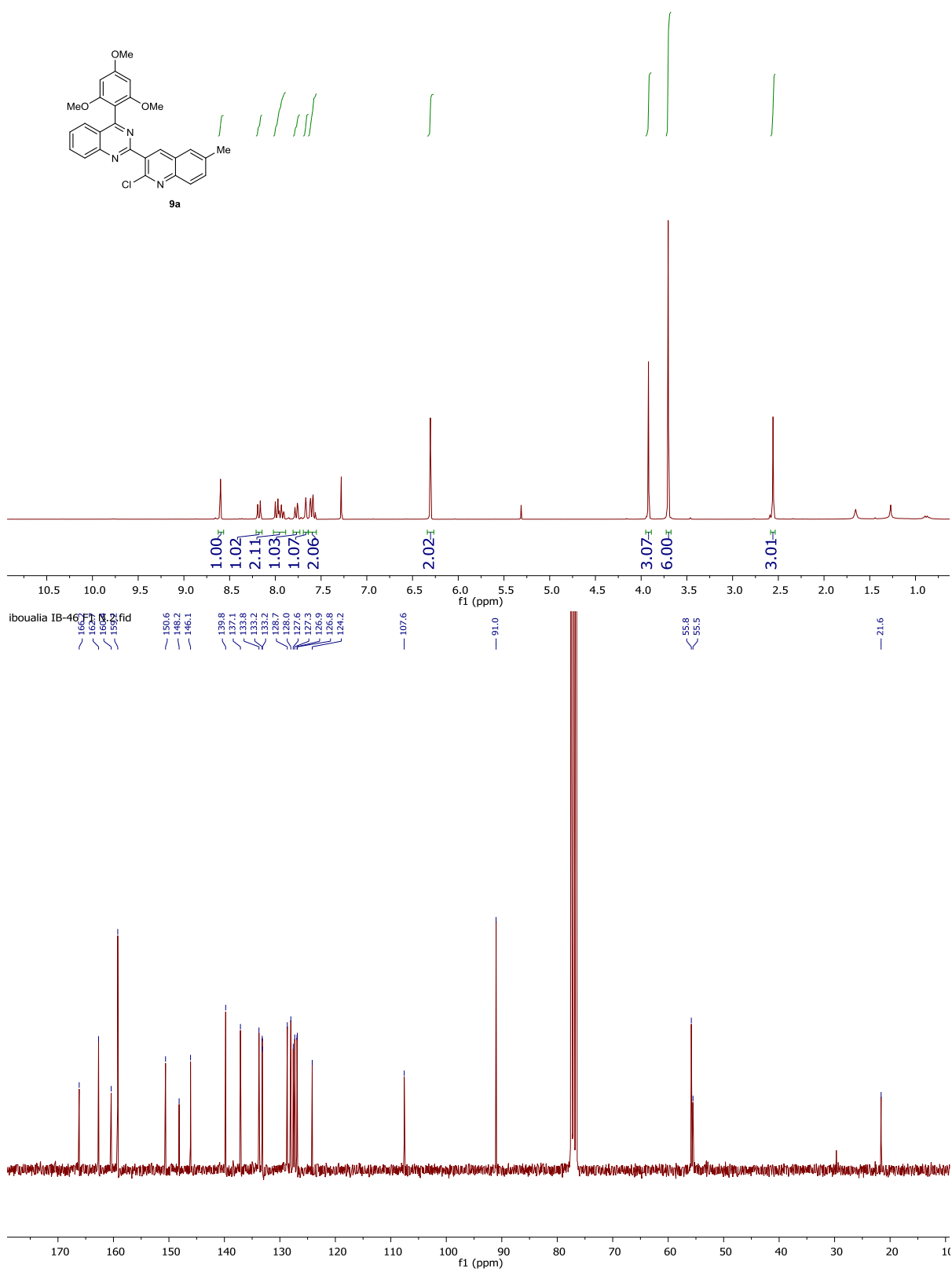
iboualia IB-30-RC.10.fid



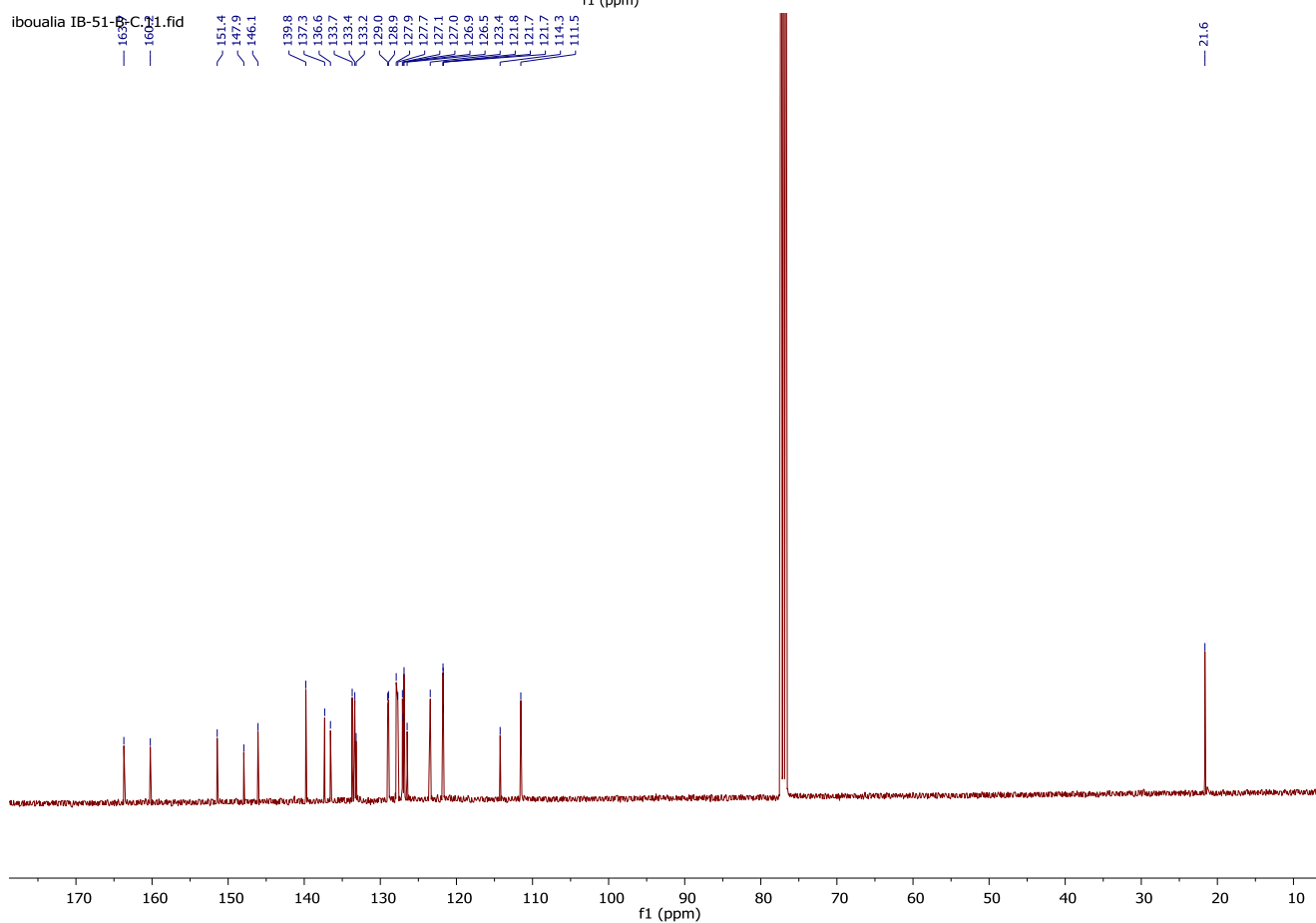
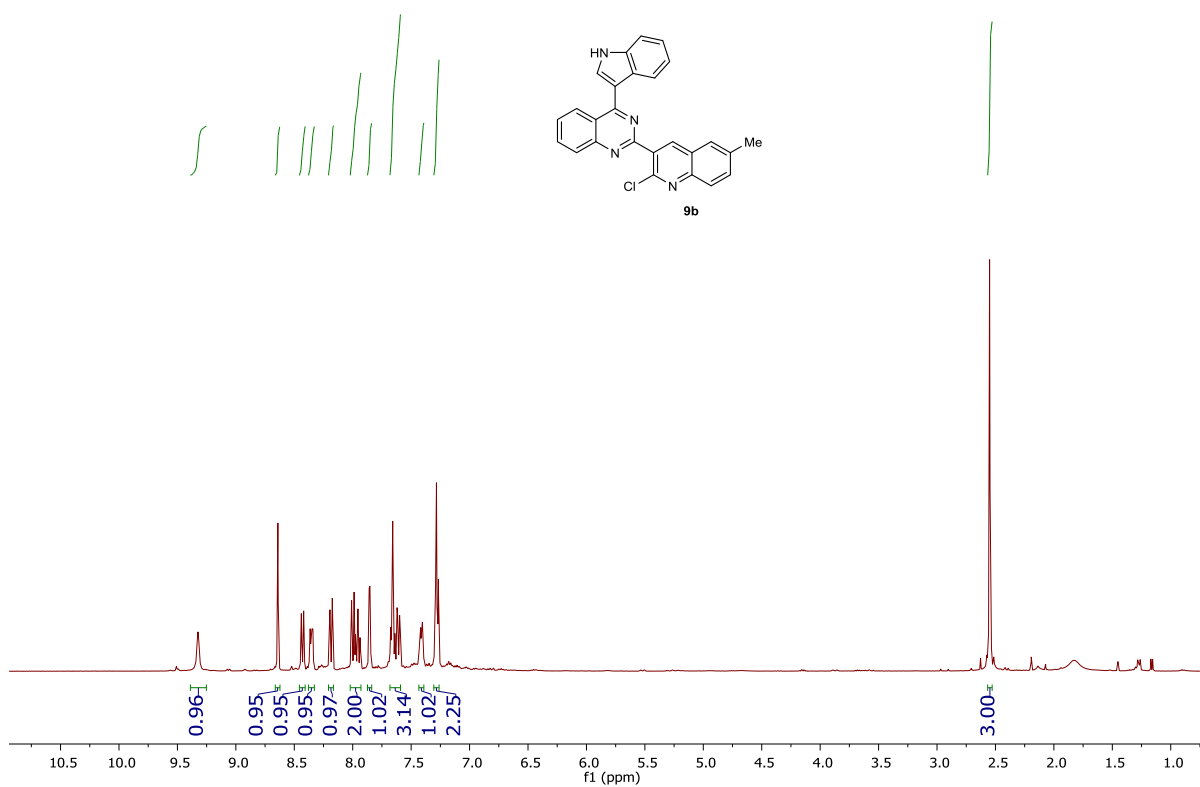
iboualia IB-42-C.10.fid

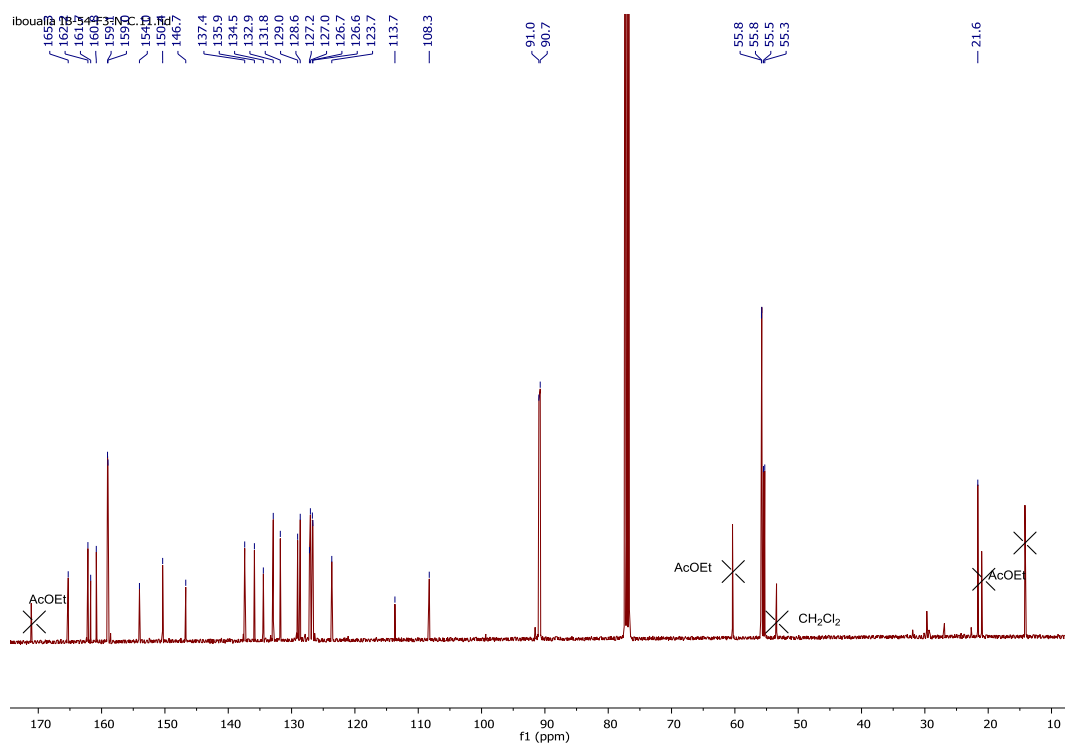
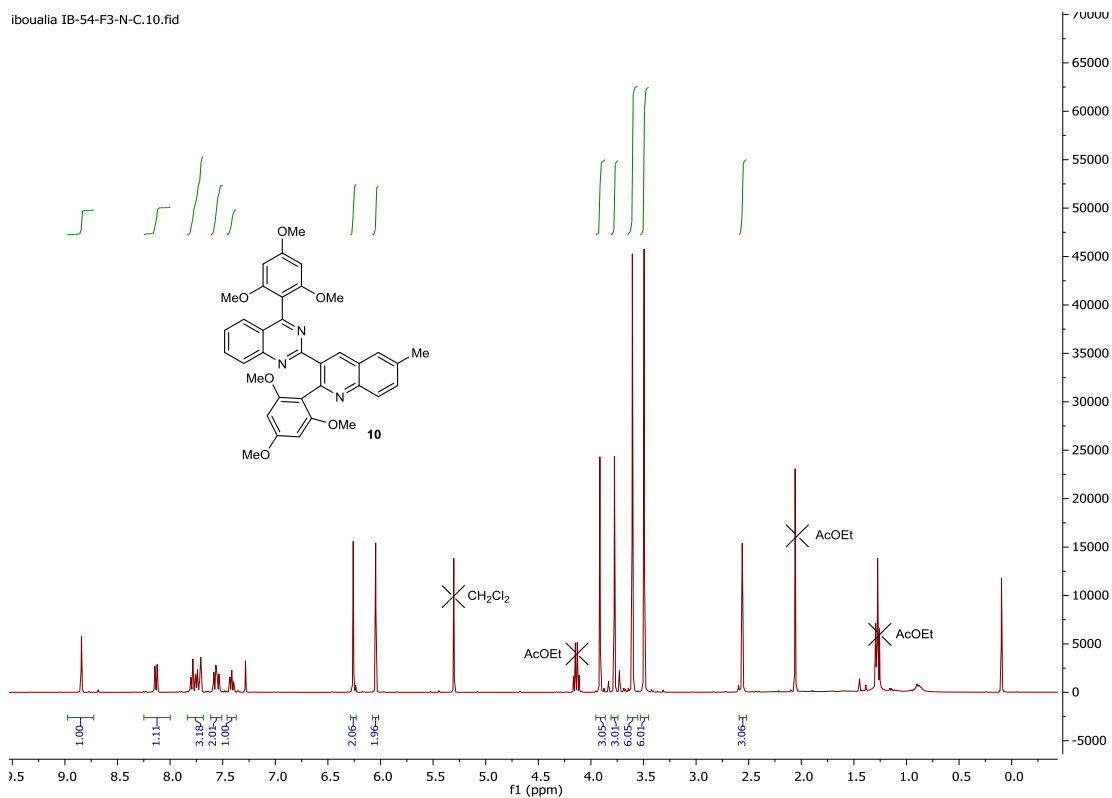


iboualia IB-46 F1 N.1.fid

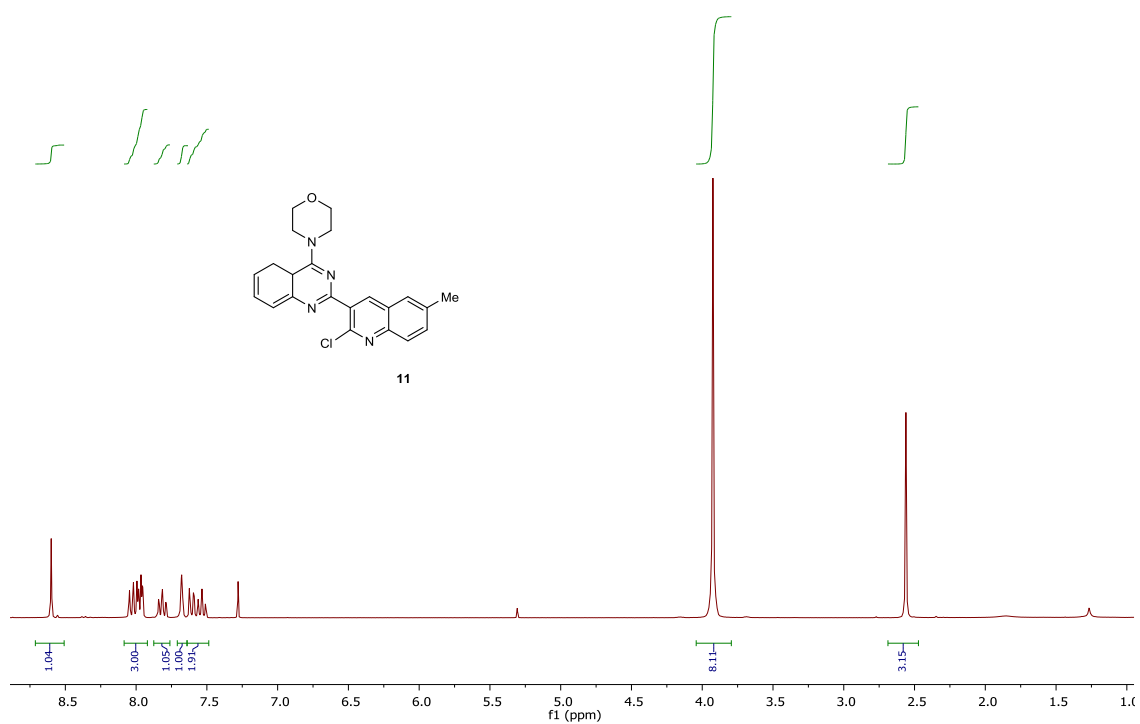


iboualia IB-51-B-C.10.fid

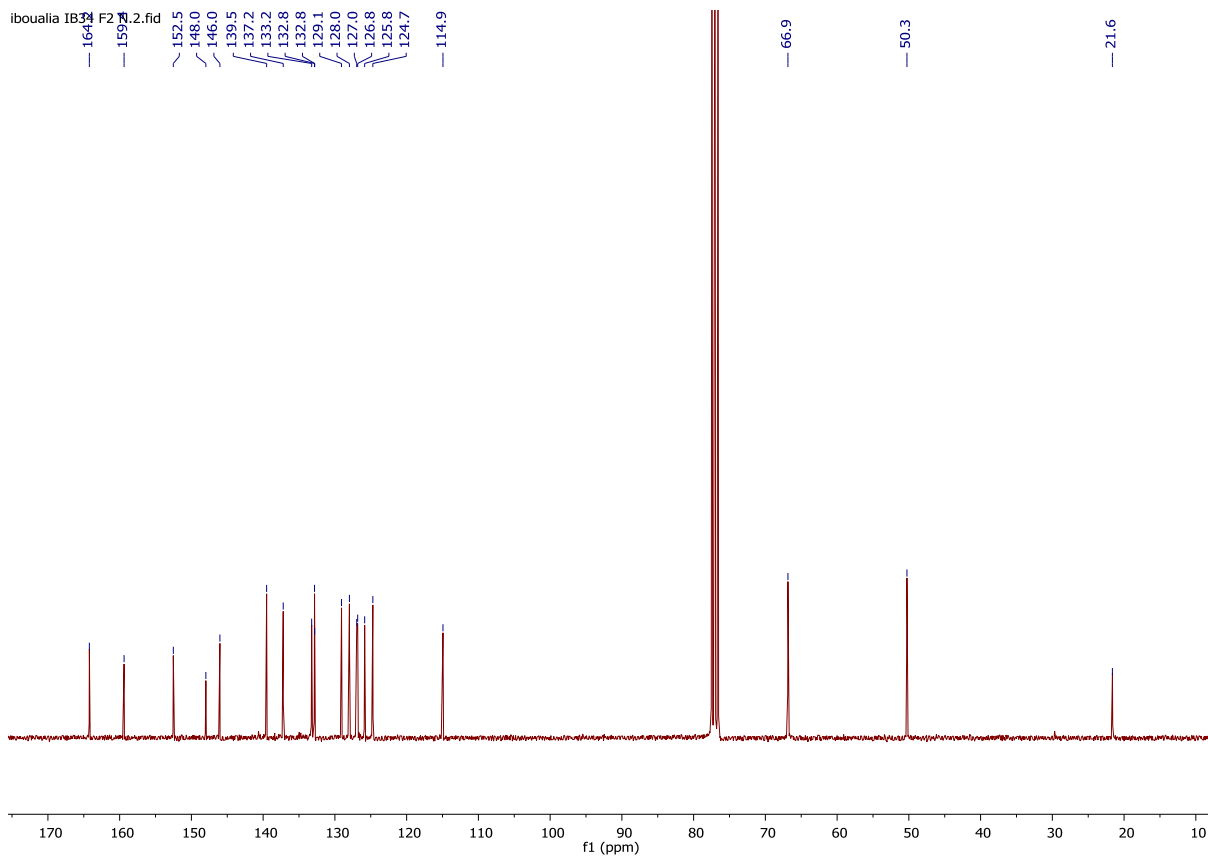




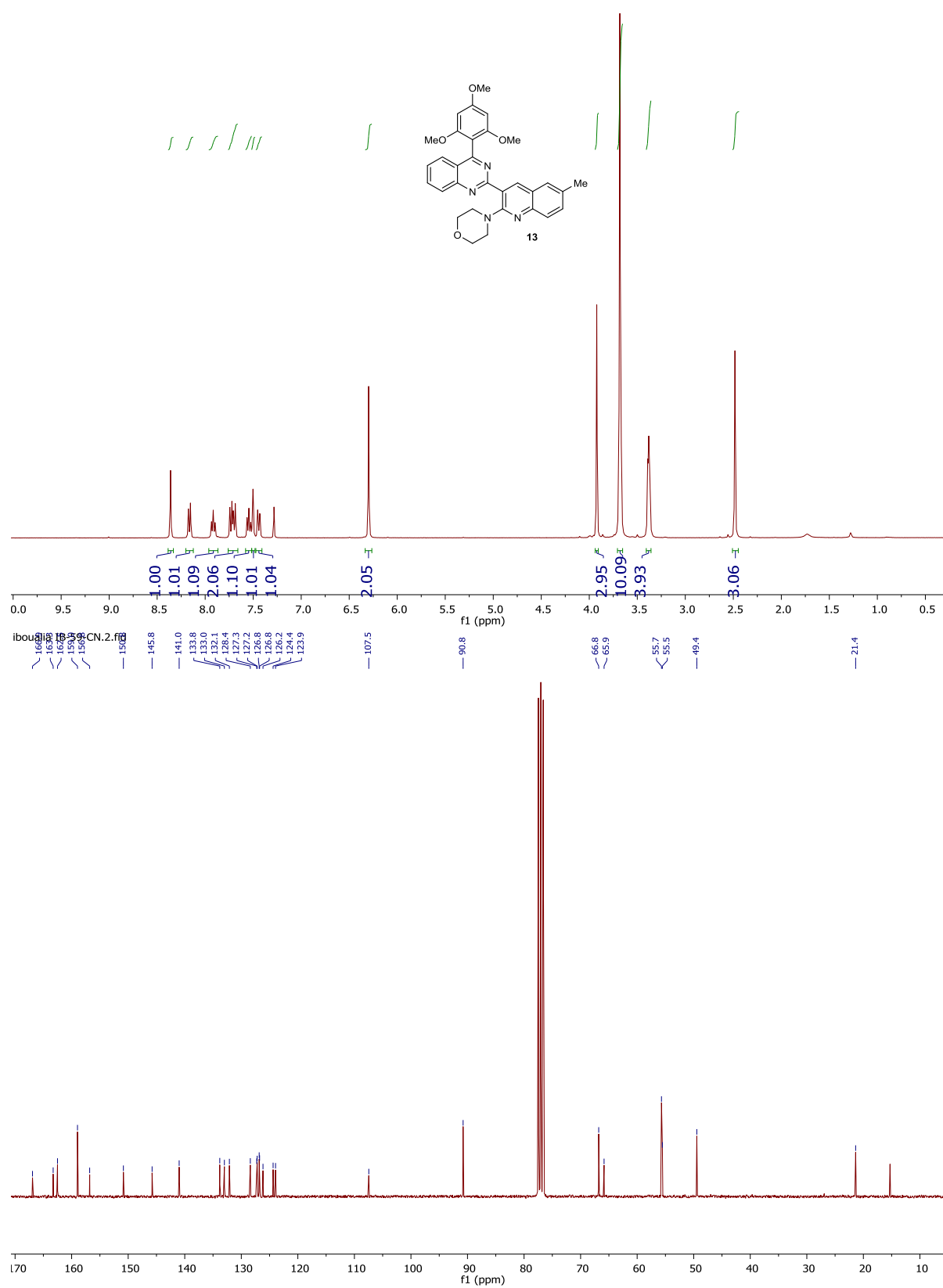
iboualia IB34 F1 N.1.fid



iboualia IB34 F2 N.2.fid

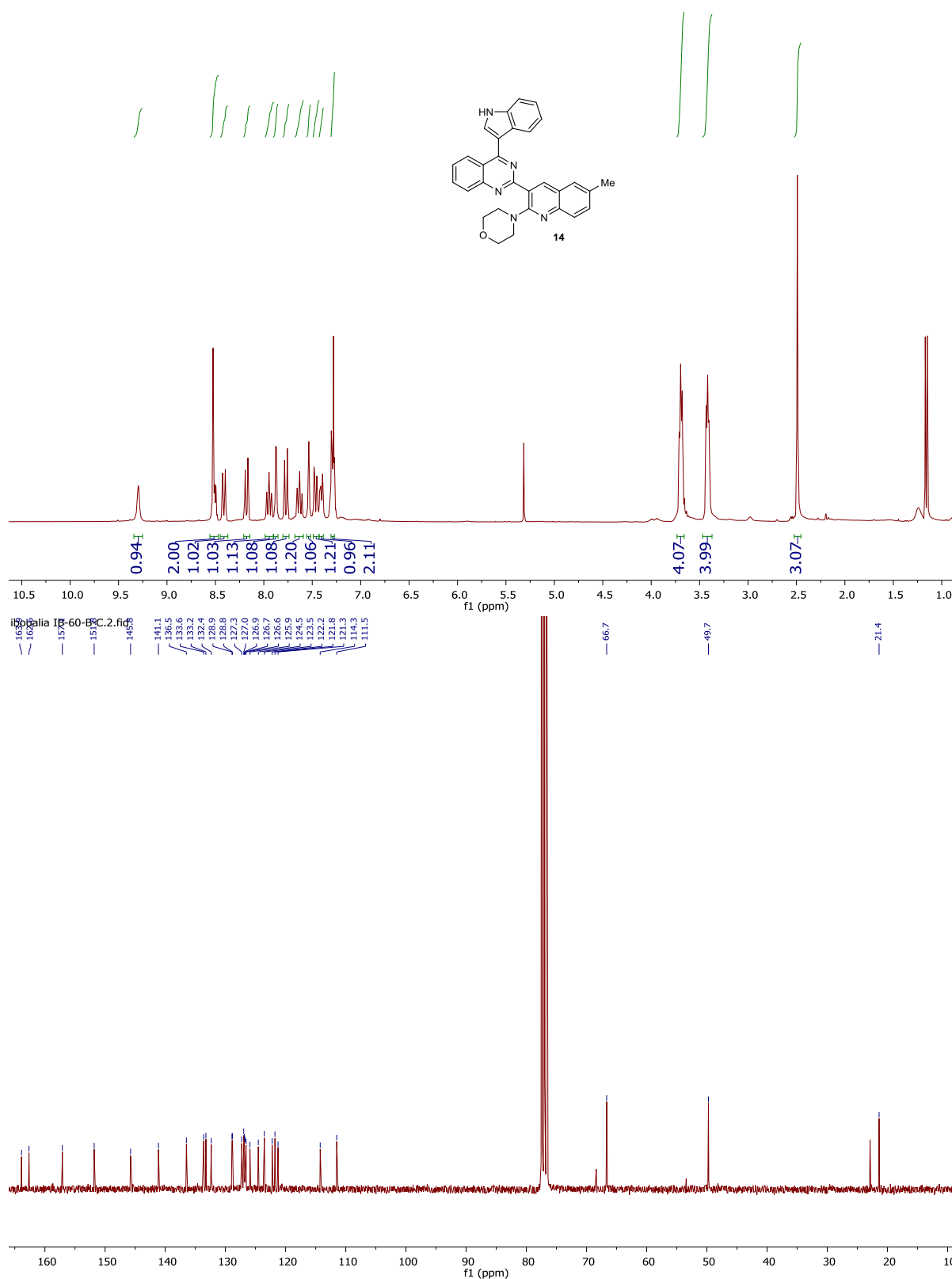


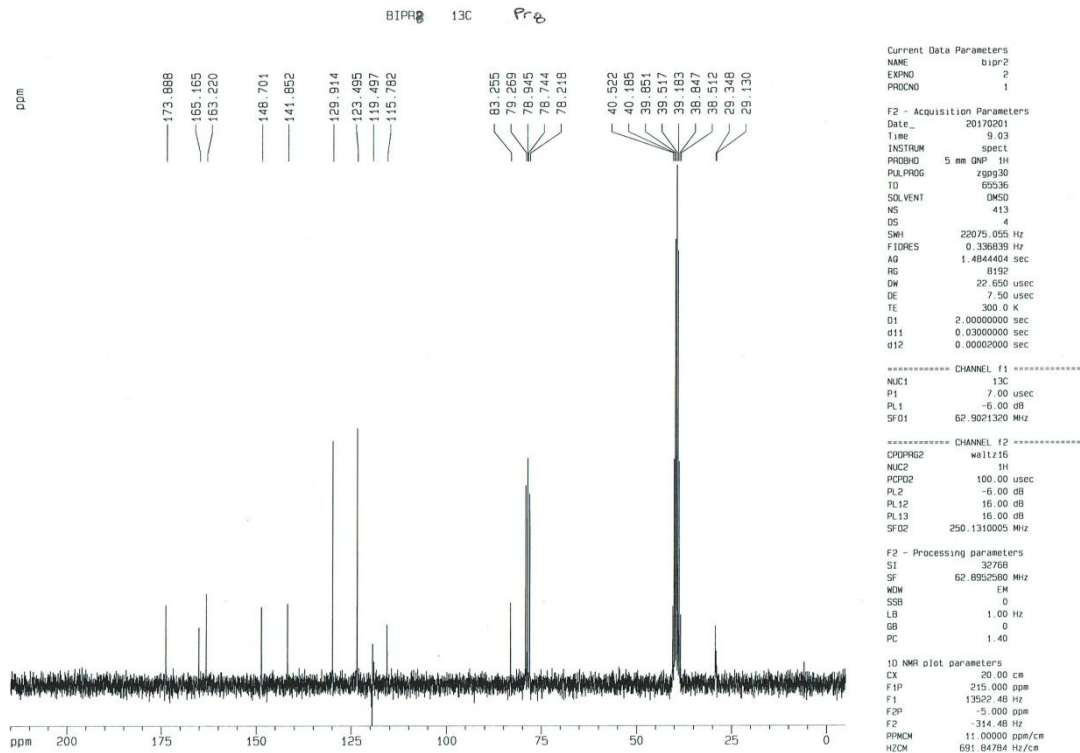
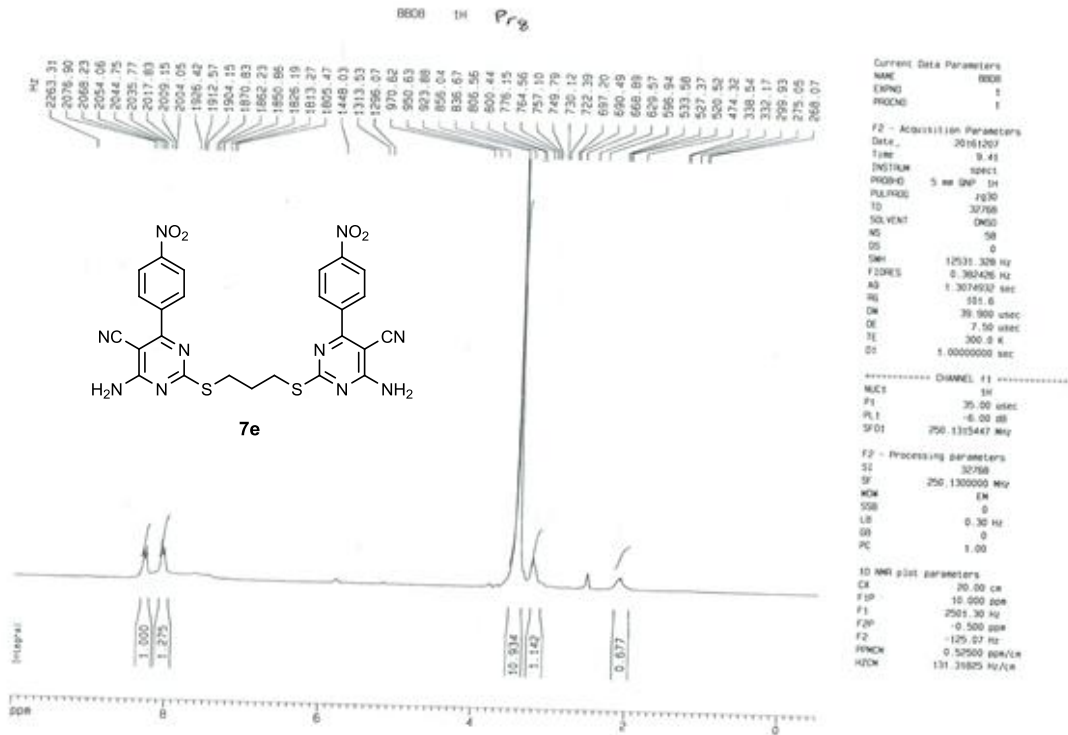
iboualia IB-59-CN.10.fid

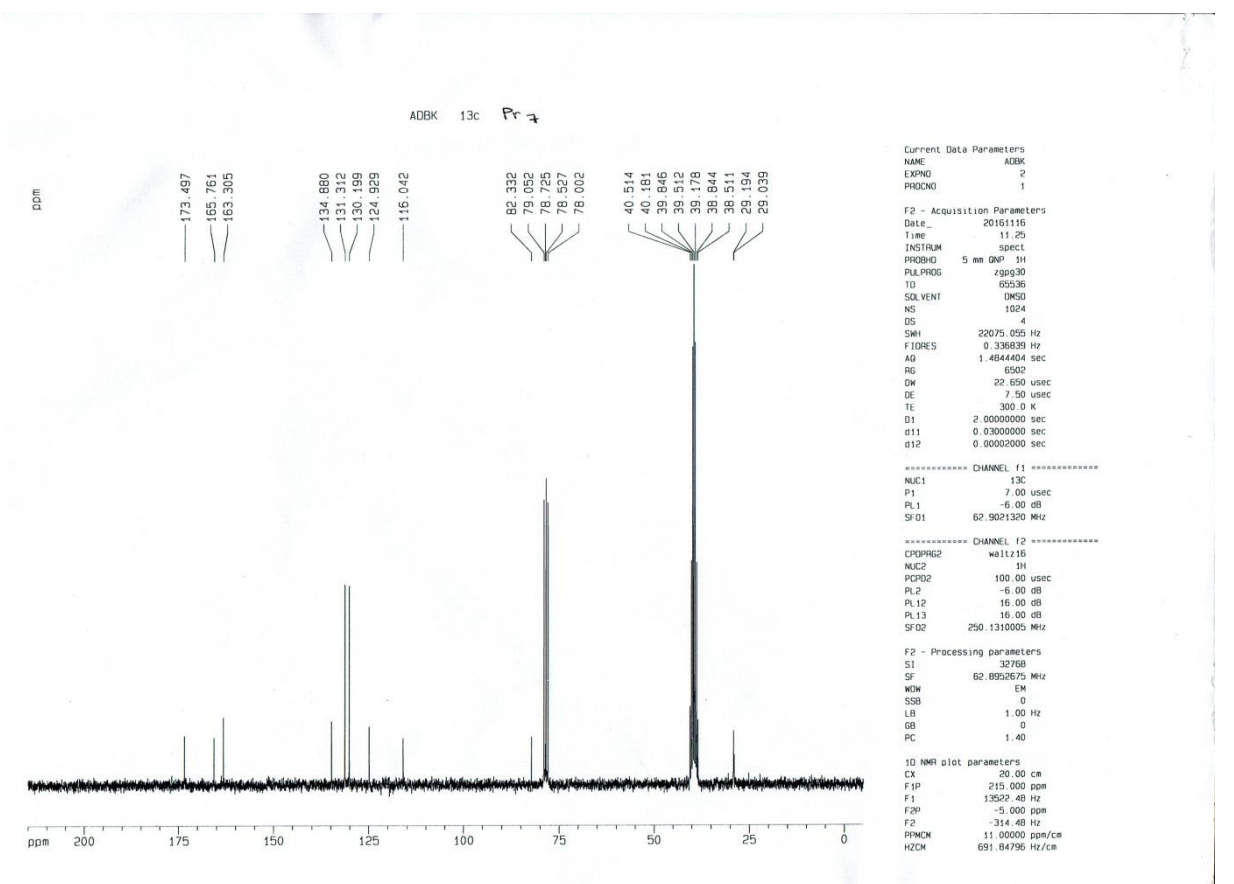
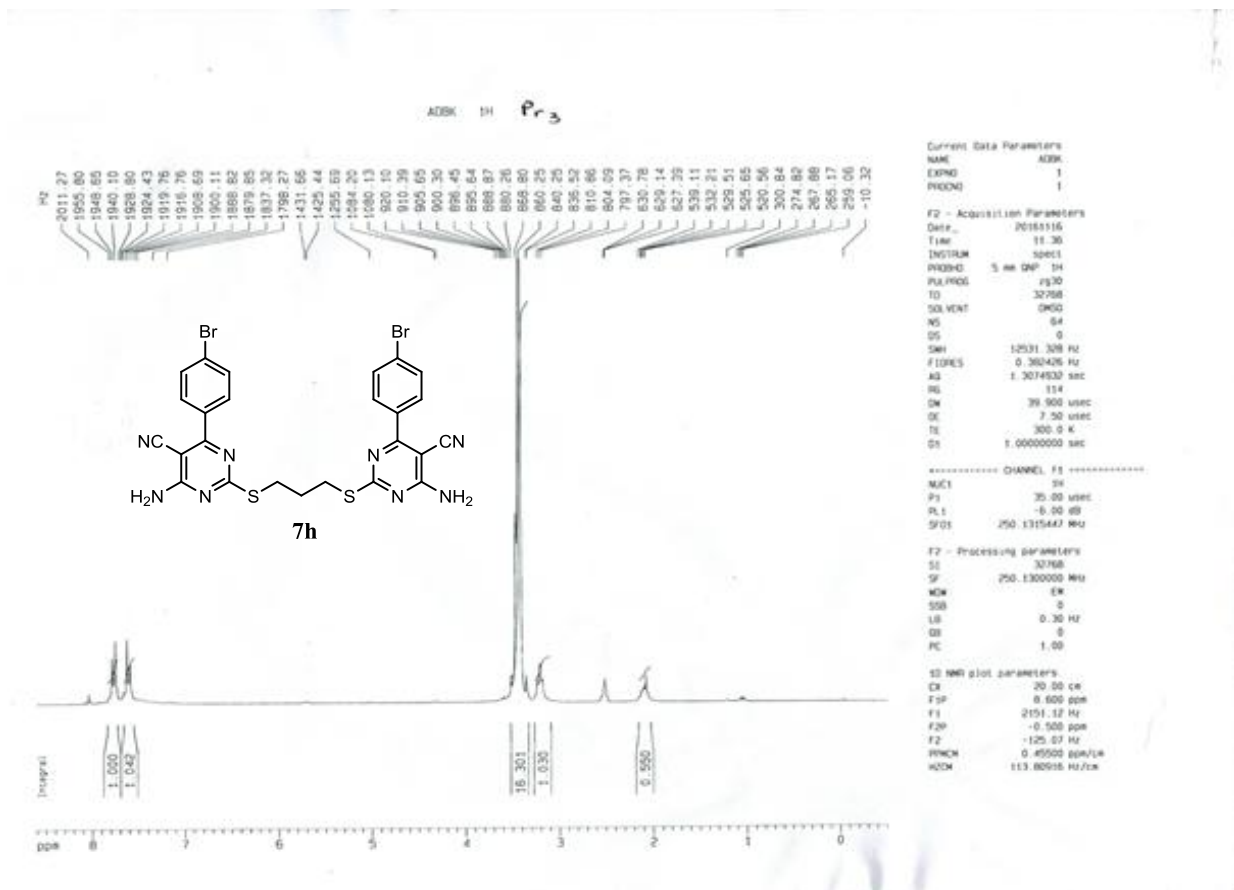


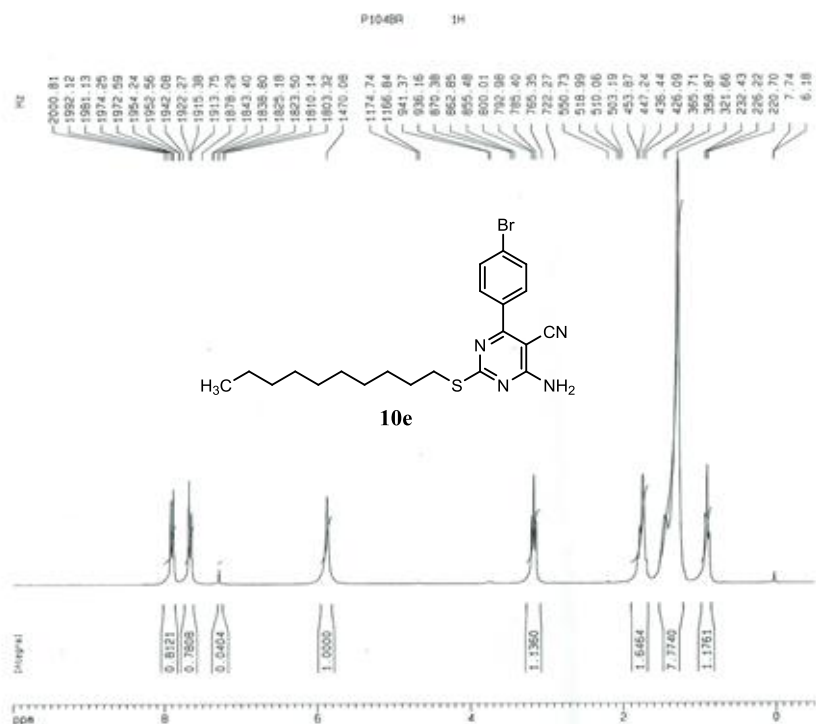


iboualia IB-60-B-C.1.fid









Current Data Parameters

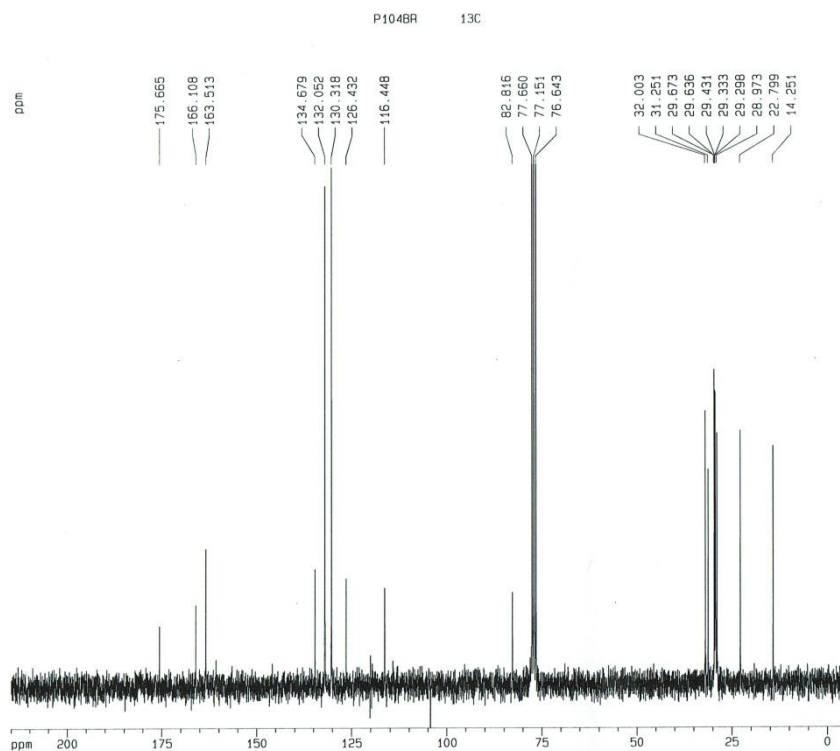
NAME P104BR  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20171024  
 Time 9.42  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 64  
 DS 4  
 SWH 12531.328 Hz  
 FIDRES 0.382426 Hz  
 AQ 1.3074932 sec  
 RG 101.5  
 DW 39.900 usec  
 DE 7.50 usec  
 TE 300.2 K  
 D1 1.0000000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 1H  
 P1 20.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SF01 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 250.1300000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 13.000 ppm  
 F1 250.130 MHz  
 F2P -5.000 ppm  
 F2 -125.07 Hz  
 PPMCM 0.52500 ppm/cm  
 HZCM 131.36825 Hz/cm



Current Data Parameters

NAME P104BR  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

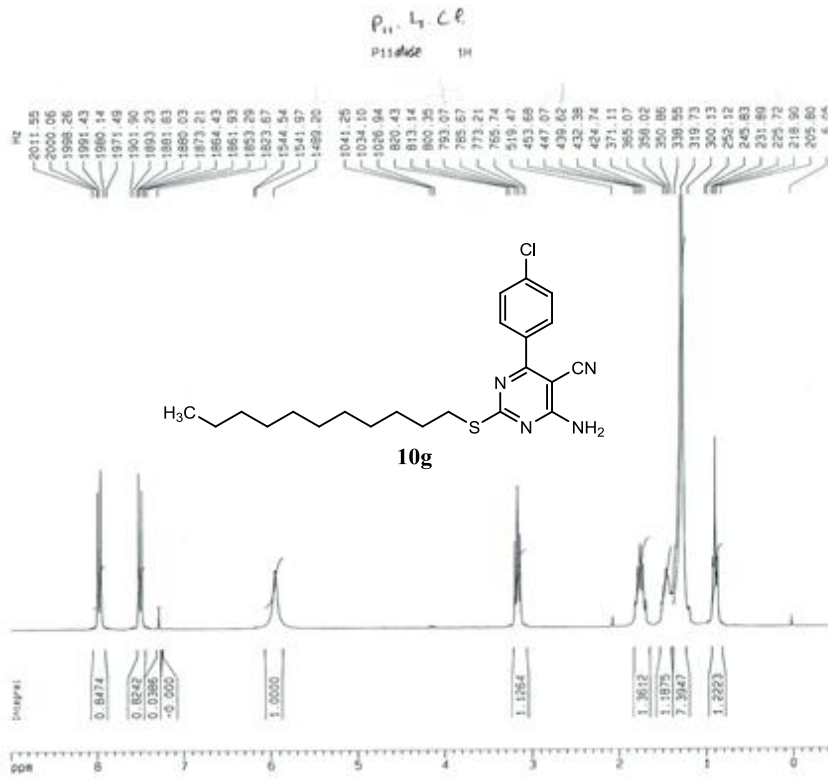
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20171024  
 Time 10.04  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 512  
 DS 4  
 SWH 22075.055 Hz  
 FIDRES 0.338839 Hz  
 AQ 1.4844404 sec  
 RG 8152  
 DW 22.650 usec  
 DE 7.50 usec  
 TE 300.2 K  
 D1 2.0000000 sec  
 d11 0.0300000 sec  
 d12 0.0000200 sec

----- CHANNEL f1 -----  
 NUC1 13C  
 P1 7.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SF01 62.9021320 MHz

----- CHANNEL f2 -----  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P2P2 100.00 usec  
 PL2 -6.00 dB  
 PL12 16.00 dB  
 PL13 16.00 dB  
 SF02 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 62.8952937 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 215.000 ppm  
 F1 13522.48 Hz  
 F2P -5.000 ppm  
 F2 -314.48 Hz  
 PPMCM 11.00000 ppm/cm  
 HZCM 691.84753 Hz/cm



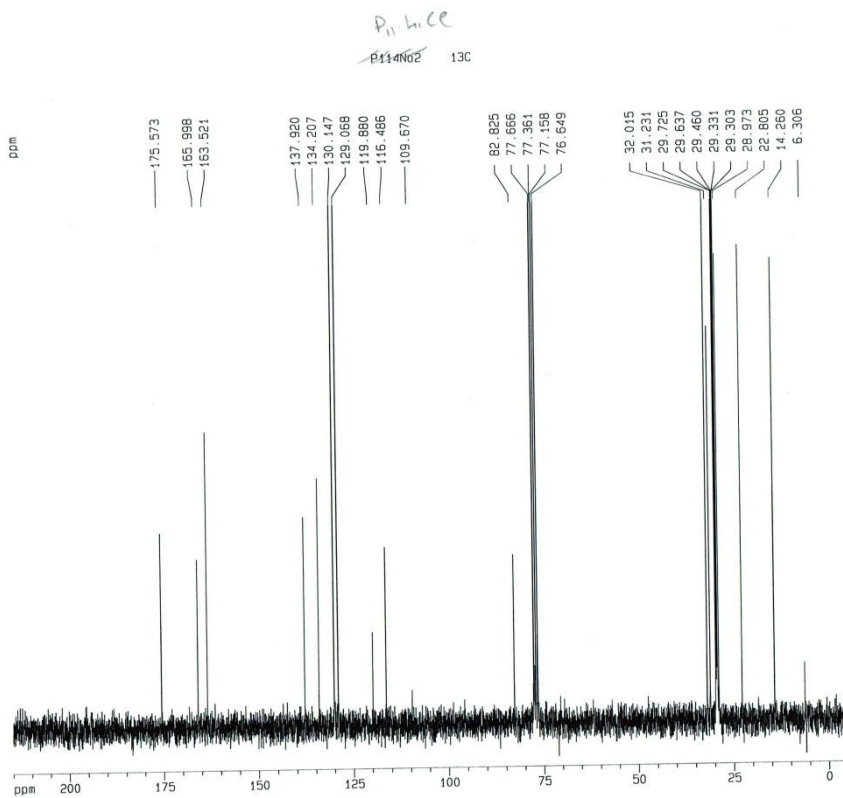
Current Data Parameters  
NAME P114662  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20171115  
Time 9.12  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H  
PULPROG zg30  
TD 32768  
SOLVENT CDCl3  
NS 64  
DS 0  
SWH 12531.328 Hz  
FIDRES 0.362426 Hz  
AQ 1.3074932 sec  
RG 64  
DM 39.900 usec  
DE 7.50 usec  
TE 300.0 K  
D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
NUC1 1H  
P1 35.00 usec  
PL1 -6.00 dB  
SF01 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 250.1300000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

1D NMR plot parameters  
CX 20.00 cm  
F1P 9.000 ppm  
F1 2051.17 Hz  
F2P -0.500 ppm  
F2 -125.03 Hz  
PQCH 0.47500 ppm/cm  
HZCM 128.81175 Hz/cm



Current Data Parameters  
NAME P114662  
EXPNO 2  
PROCNO 1

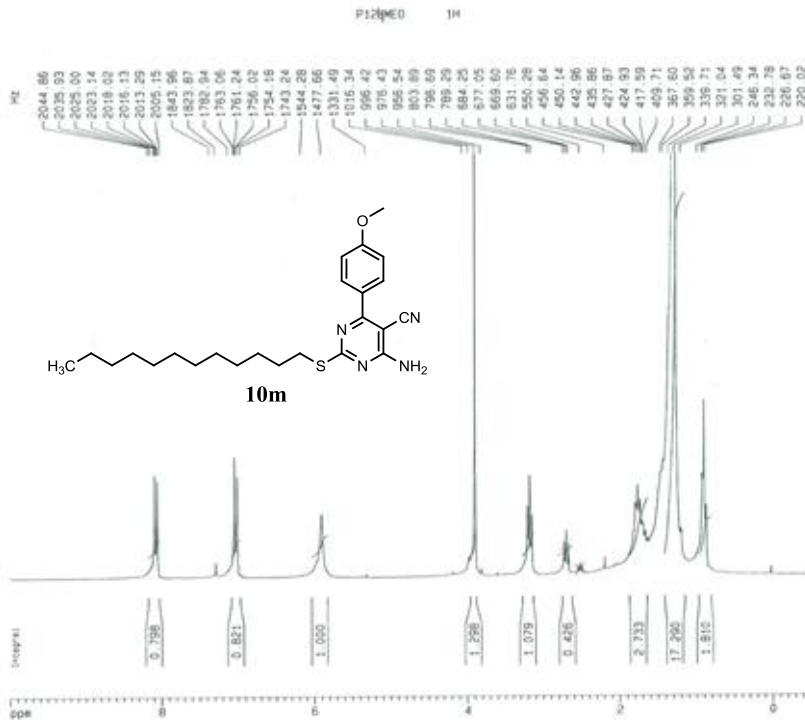
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20171115  
Time 9.30  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H  
PULPROG zgpg30  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 400  
DS 0  
SWH 20075.055 Hz  
FIDRES 0.336838 Hz  
AQ 1.4844404 sec  
RG 8192  
DM 22.650 usec  
DE 7.50 usec  
TE 300.0 K  
D1 2.00000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
d12 0.00020000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
NUC1 13C  
P1 7.00 usec  
PL1 -6.00 dB  
SF01 62.9021320 MHz

----- CHANNEL f2 -----  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -6.00 dB  
PL12 16.00 dB  
PL13 16.00 dB  
SF02 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 62.8952344 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

1D NMR plot parameters  
CX 20.00 cm  
F1P 215.000 ppm  
F1 13522.48 Hz  
F2P -314.48 Hz  
F2 -314.48 Hz  
PQCH 11.00000 ppm/cm  
HZCM 691.84753 Hz/cm



Current Data Parameters

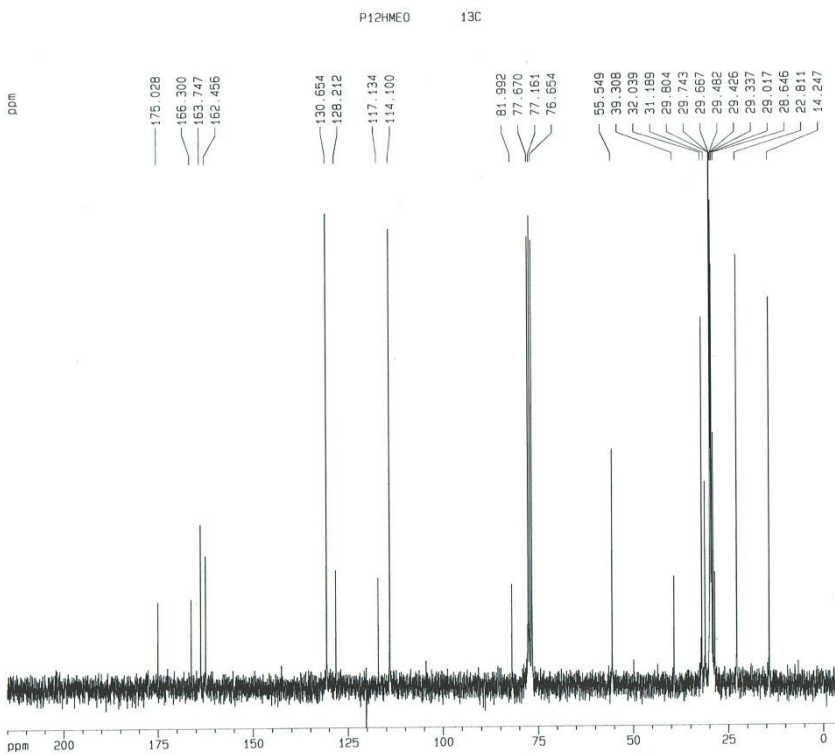
NAME P12HME0  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20171011  
Time 13.21  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H  
PULPROG zg30  
TD 32768  
SOLVENT CDCl3  
NS 64  
DS 0  
SWH 125.81328 Hz  
FIDRES 0.382436 Hz  
AQ 1.3024932 sec  
RG 57  
DM 39.900 usec  
DE 7.50 usec  
TE 300.0 K  
D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----  
NUC1 1H  
P1 35.00 usec  
PL1 -6.00 dB  
SFO1 500.1315447 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 500.1300000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

1D NMR plot parameters  
CX 20.00 cm  
F1P 12.000 ppm  
F1 2501.30 Hz  
F2P -0.500 ppm  
F2 -125.07 Hz  
PPMCM 0.52500 ppm/cm  
HZCM 131.31825 Hz/cm



Current Data Parameters

NAME P12HME0  
EXPNO 2  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20171011  
Time 13.48  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H  
PULPROG zgpg30  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 512  
DS 4  
SWH 22075.955 Hz  
FIDRES 0.338659 Hz  
AQ 1.4844404 sec  
RG 8192  
DM 22.650 usec  
DE 7.50 usec  
TE 300.0 K  
D1 2.00000000 sec  
d11 0.03000000 sec  
d12 0.00002000 sec

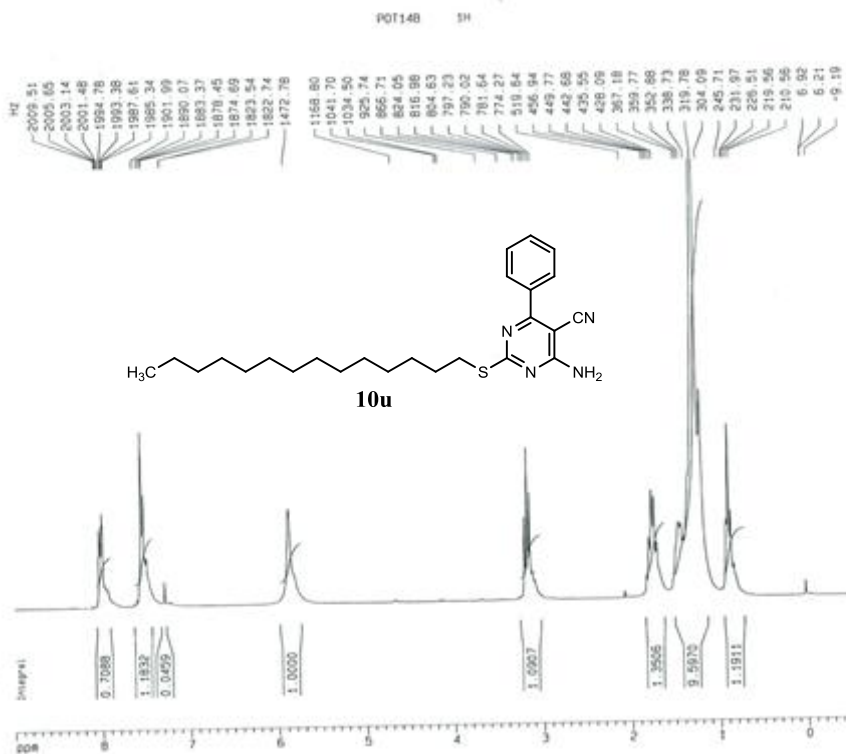
----- CHANNEL f1 -----  
NUC1 13C  
P1 7.00 usec  
PL1 -6.00 dB  
SFO1 62.9021320 MHz

----- CHANNEL f2 -----  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -6.00 dB  
PL12 16.00 dB  
PL13 16.00 dB  
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 62.8952337 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

1D NMR plot parameters  
CX 20.00 cm  
F1P 215.000 ppm  
F1 13522.48 Hz  
F2P -5.000 ppm  
F2 -314.48 Hz  
PPMCM 11.00000 ppm/cm  
HZCM 691.84753 Hz/cm





Current Data Parameters

NAME POT14B

EXPNO 1

PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 20171115

Time 12.32

INSTRUM spect

PROBHD 5 mm QNP 1H

PULPROG zg30

TD 32768

SOLVENT CDCl3

NS 64

DS 8

SWH 12531.326 Kz

FIDRES 0.382426 Hz

AQ 1.367432 sec

RG 64

DW 39.900 usec

DE 7.50 usec

TE 300.0 K

D1 1.90000000 sec

----- CHANNEL f1 -----

NUC1 1H

P1 35.00 usec

PL1 -6.00 dB

SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters

SF 250.1300000 MHz

WDW EM

SSB 0

LB 0.30 Hz

GB 0

PC 1.00

1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm

F1P 0.000 ppm

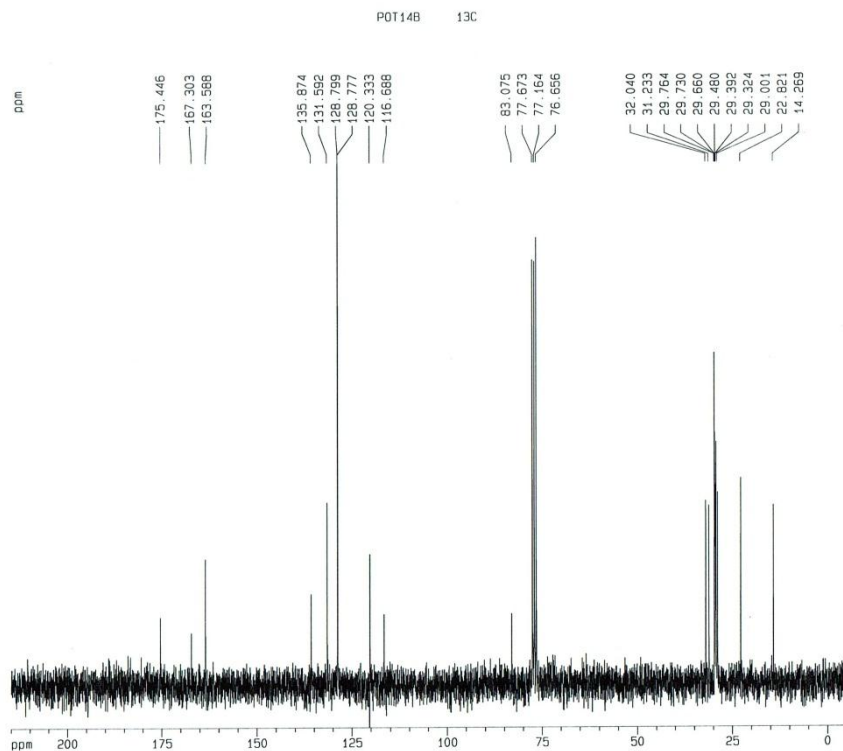
F1 2251.17 Hz

F2P -0.500 ppm

F2 -125.07 Hz

PRMCH 0.47500 ppm/cm

HZCM 118.8175 Hz/cm



Current Data Parameters

NAME POT14B

EXPNO 2

PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 20171115

Time 12.45

INSTRUM spect

PROBHD 5 mm QNP 1H

PULPROG zgpg30

TD 65536

SOLVENT CDCl3

NS 512

DS 4

SWH 22075.055 Hz

FIDRES 0.336839 Hz

AQ 1.484404 sec

RG 8192

DW 22.650 usec

DE 7.50 usec

TE 300.0 K

D1 2.00000000 sec

d11 0.03000000 sec

d12 0.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----

NUC1 13C

P1 7.00 usec

PL1 -6.00 dB

SFO1 62.9021320 MHz

----- CHANNEL f2 -----

CPDPRG2 waltz16

NUC2 1H

PCPD2 100.00 usec

PL2 -6.00 dB

PL12 16.00 dB

PL13 16.00 dB

SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters

SF 250.1300000 MHz

WDW EM

SSB 0

LB 1.00 Hz

GB 0

PC 1.40

1D NMR plot parameters

CX 20.00 cm

F1P 215.000 ppm

F1 13522.48 Hz

F2P -5.000 ppm

F2 -314.48 Hz

PRMCH 11.00000 ppm/cm

HZCM 691.84753 Hz/cm

## Résumé

Dans ce manuscrit nous nous sommes intéressés à la recherche axée sur la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques biologiquement actifs

Cette thèse est composée de deux parties principales :

La première partie décrit la préparation de nouveaux dérivés hétérocycliques hybrides quinazolino-quinoléines originales et la fonctionnalisation des positions 4 et 2' des dérivés 4-chloroquinazoline-2'-chloroquinoléines qui présentent des propriétés biologiques très intéressantes. La méthodologie ne nécessite pas l'utilisation de catalyseurs coûteux ou de ligands complexes et peut être considérée comme une alternative utile à la réaction de Suzuki, même si elle est limitée aux partenaires riches en électrons.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous rapportons le développement d'une nouvelle voie synthétique pour la préparation d'une bibliothèque riche et variée des 4-amino-5-cyano-pyrimidines et bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines) substituées, en utilisant le  $K_2CO_3$  comme catalyseur. Les molécules préparées présentent un potentiel biologique fort intéressant (anti-cholinestérase, antioxydant et antimicrobien).

**Mot-clé :** Dihydroquinazolinones, quinazolinones, poly-hétérocycles, condensation de Knoevenagel, quinazolino-quinoléines, pyrimidines, Maladie d'Alzheimer, activité biologique.



## Abstract:

In this manuscript, we are interested in research focused on the synthesis of new biologically active heterocyclic compounds.

This thesis consists of two main parts:

The first part was dedicated to the preparation of the new original quinazoline-quinoléine hybrid heterocyclic derivatives and the functionalization of the 4 and 2' positions of 4-chloroquinazoline-2'-chloroquinoléine derivatives, which have interesting biological properties. The present method doesn't require the use of expensive catalysts or complex ligands and can be considered a useful alternative to Suzuki reaction, even if it was limited to electron-rich partners.

In the second part of this work, we report the development of a new synthetic pathway for the preparation of a rich and wide library of substituted 4-amino-5-cyano-pyrimidines and bis(4-amino-5-cyano-pyrimidines), using the  $K_2CO_3$  as catalysts. The obtained molecules possess a good biological interest (anti-cholinesterase, antioxidant and antimicrobials).

**Keywords:** Dihydroquinazolinones, quinazolinones, polyheterocycles, Knoevenagel condensation, quinazolino-quinoléines, pyrimidines, Alzheimer's disease, biological activity.

## الملخص:

في هذه الأطروحة، كنا مهتمين بالبحث الذي يتمحور حول اصطناع مركبات حلقيّة غير متجانسة جديدة وفعالة بيولوجيا.

: تتكون هذه الرسالة من جزأين رئيسيين

تم تخصيص الجزء الأول لتحضير مشتقات حلقيّة غير متجانسة هجينة للكينازولينوكينولين أصلية وتوظيف المواضع 4 و2' لمشتقات 4-كلوروكوينازولين-2'-الكلوروكينولين، والتي تملك خواص بيولوجية مثيرة للاهتمام. هذه الطريقة لا تتطلب استخدام محفزات باهظة الثمن أو متفاعلات معقدة ويمكن اعتبارها بديلاً مفيداً لتفاعل سوزوكي، حتى ولو كانت مقتصرة على المتفاعلات الغنية بالإلكترونات.

في الجزء الثاني من هذا العمل، قمنا بتطوير طريقة اصطناع جديدة من أجل تحضير مكتبة جديدة من 4-أمينو-5-سيانو بيريميدين ومكرر (4-أمينو-5-سيانو بيريميدين)، باستخدام كربونات البوتاسيوم كعامل محفز. الجزيئات التي تم اصطناعها تملك فعالية بيولوجية عالية (مضادات الزهايمر، ومضادات الأكسدة ومضادات الميكروبات).

**مفاتيح اللفظ:** ديهيدروكينازولينون، كينازولينون، متعدد الحلقات، تكاثف، كينوزولينوكينولين، بيريميدين، مرض الزهايمر، فعالية بيولوجية.