

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES FRERES MENTOURI-CONSTANTINE
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre.....

Série.....

THESE PRESENTEE
POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTEUR 3^{ème} CYCLE (LMD)
EN CHIMIE

OPTION
Chimie Organique

THEME

***Préparation et évaluation biologique de composés
polycycliques hybrides quinoléine-hétérocycles à visée
thérapeutique***

PAR

Mme HAIOUR Hasna

Soutenue le 14/06/2015 devant le jury :

Président	S. RHOUATI	Pr. U. Frères Mentouri-Constantine
Directeur de Thèse	A. BELFAITAH	Pr. U. Frères Mentouri-Constantine
Examineur	F. BENAYACHE	Pr. U. Frères Mentouri-Constantine
Examineur	M. BENKHALED	Pr. U. Hadj Lakhdar Batna
Examineur	D. A. ROUAG	Pr. U. Frères Mentouri-Constantine
Examineur	N. KACEM-CHAOUICHE	Pr. U. Frères Mentouri-Constantine

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de synthèse Organique (PHYSYNOR) au sein de l'équipe de recherche « synthèse de molécules à objectif thérapeutique » de l'Université des Frères Mentouri-Constantine.

Mes plus vifs remerciements s'adressent au Professeur Ali BELFAITAH qui a initié, suivi et dirigé ce travail durant ces années. Je le remercie tout particulièrement pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet, pour la confiance qu'il m'a accordé, pour les conseils avisés qu'il a su me prodiguer tout au long de ce travail, ainsi que pour sa patience et sa compréhension.

Mes plus vifs remerciements et ma profonde gratitude vont également au Dr Bouraiou Abdelmalek, maître de conférences à l'Université des frères Mentouri-Constantine, qui a activement participé à ce travail, pour le suivi et les conseils prodigués.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au professeur José Luis Marco-Contelles du Laboratoire de Chimie Médicinale de l'IQOG (Instituto de Química Orgánica General) du CSIC de Madrid (Espagne), et de l'UINI (Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica), de l'université Complutense de Madrid (UCM), pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire au CSIC, dans le cadre d'un stage de formation de courte durée au cours de l'année 2014. Je tiens à lui exprimer mes plus sincères remerciements pour l'intérêt manifesté, la chaleur de son accueil, la confiance témoignée et le soutien constant accordé durant mon séjour à Madrid, ce qui m'a permis de finaliser une partie de ce travail dans d'excellentes conditions. Nous tenons également à lui exprimer notre profonde reconnaissance pour son dynamisme et le rôle important dans la coordination de tous les tests anti-Alzheimer. Mes remerciements vont également au Dr Mourad Chioua du CSIC pour sa présence durant mon stage, sa gentillesse, sa sollicitude et pour les analyses effectuées.

Que Madame le professeur María Jesús Oset-Gasque et Melle Nuria García-Font du département de biochimie et de biologie moléculaire II de la faculté de pharmacie de l'université Complutense de Madrid, Mme Isabel Iriepa et Mr Ignacio Moraleda, du département de chimie organique et inorganique de la faculté de biologie, des sciences de l'environnement et chimiques de l'université de Alcalá, de Barcelone (Espagne) puissent trouver à travers cette thèse l'expression de notre profonde gratitude pour la réalisation des différents tests d'activités biologiques (tests anti-Alzheimer).

Que Mr le Docteur Sofiane BOUACIDA de l'Unité de recherche CHEMS, Université des frères Mentouri-Constantine, soit assuré de toute ma reconnaissance pour le temps consacré et les efforts déployés dans la partie réservée à la spectroscopie des Rayons X.

Mes remerciements s'adressent aux professeurs Salah RHOUATI président du jury, Mme Fadila BENAYACHE, Mr Djamil-Azzedine ROUAG, Mr Nourredine KACEM-CHAOUCHE de l'université des frères Mentouri-Constantine, et à Mr le professeur Mohamed BENKHALED de l'université Hadj Lakhdar de Batna, membres de ce jury, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie également l'ensemble des membres de l'équipe « synthèse des molécules à objectif thérapeutique » SMOTH », Mmes Boudine Hayette, Ladraa Souheila, Chelghoum Meryem et Melles Zama Sana, Benhassine Anfel, ainsi que MM Boulebd Housseem et Bouchouit Mehdi, qui ont su créer et entretenir, par leur présence, une ambiance favorable à la recherche et par la même induire une émulation certaine et fructueuse.

Généralités expérimentales

Résonance magnétique nucléaire:

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

- Brüker avance DPX 250 (**250 MHz** pour le ^1H , **62,9 MHz** pour le ^{13}C) du département de chimie de l'université des frères Mentouri-Constantine.
- VARIAN Mercury spectromètres-300, -400 (**300 MHz** ou **400 MHz** pour le proton et **75.47** ou **100 MHz** pour le carbone-13), de l'IQOG (Instituto de Química Orgánica General) du CSIC (Spanish National Research Council) de Madrid, Espagne.

Seules les fréquences de ces appareils seront précisées dans les parties expérimentales.

Les positions des pics (déplacement chimique) sont données en échelle δ et exprimées en partie par millions (ppm). Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré CDCl_3 (sauf indication contraire). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les notations suivantes sont utilisées : **s** : singulet, **s_L**: singulet large, **d** : doublet, **t** : triplet, **q** : quadruplet, **m** : multiplet, **dd** : doublet dédoublé, **td** : triplet dédoublé, **qd** : quadruplet dédoublé, **ddd** : doublet de doublet dédoublé...

Spectroscopie Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu FT-IR-8201 du laboratoire IR-UV-Visible du département de chimie de la faculté des sciences exactes de l'université des frères Mentouri-Constantine, et seules les fréquences de bandes d'absorption significatives sont citées. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr et les liquides dissous dans le Nujol. Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} .

Spectrométrie de masse et analyse élémentaire :

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Hewlett-Packard HP-1100 MSD Electro-Spray en mode positif, et sur un appareil Agilent 1200 LC-Agilent 6500 Accurate Mass à source d'ionisation API-ES, et pour les analyses élémentaires sur un appareil Carlo-Erba instr. CHNS/O. EA 1108 de l'IQOG (Instituto de Química Orgánica General) du CSIC (Spanish National Research Council) de Madrid, Espagne.

Diffraction des rayons X :

Les mesures des intensités diffractées ont été enregistrées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel KappaCCD de l'unité de recherche ECHEMS de l'université des frères Mentouri-Constantine. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène (λ K α = 0.71073 Å).

Point 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, et n'ont pas été corrigés.

Chromatographies :

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh). Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur plaques en verre recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄. Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F₂₅₄, épaisseur : 0.2 mm) et ont été révélées par une lampe UV réglée à 254 nm.

Solvants et réactifs :

- Le Diméthoxyéthane (DME), le Tétrahydrofurane (THF) et le toluène ont été distillés sur sodium/benzophénone.
- Le *N,N*-diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur CaCl₂ puis distillé et conservé sur tamis moléculaire (4 Å).
- Les amines (Et₃N, *m*-anisidine,...) sont, en général, distillées sur hydrure de calcium (CaH₂).
- L'oxychlorure de phosphore (POCl₃), le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et 1,2-dichloroéthane ont été distillés sur P₂O₅ (pentoxyde de phosphore).
- L'éthanol (EtOH) et le méthanol (MeOH) sont distillés sur du magnésium en tournures, en présence d'iode.

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation. Les autres produits commerciaux ont été, dans la majorité des cas, utilisés sans purification préalable.

Les milieux nutritifs GIBCO® ont été approvisionnés auprès de GIBCO : Invitrogen Cell Culture / Life Technologies, Madrid (Espagne).

Abréviations & Symboles utilisées

Ac	Acétyle (MeCO)
Ac₂O	Anhydride acétique
ACh	Acétylcholine
AChE	Acétylcholinestérase
AChEI	Inhibiteur de l'acétylcholinestérase
AcONa	Acétate de sodium
AcTCho	Acétylthiocholine
ADN	Acide déoxyribonucléique
AFU	Unités de fluorescence arbitraires
ALAT	Alanine amino transférase
Ar	Aryle
ARN	Acide ribonucléique
arom	Aromatique
BA	β-Amyloïde
Benzile	PhCOCOPh
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
BuChE	Butyrylcholinestérase
BuChEI	Inhibiteur de la butyrylcholinestérase
CAS	Site anionique catalytique
CBA	Contrôle β-amyloïde
CCM	Chromatographie sur couche mince
CE₅₀	Concentration efficace médiane
CMI	Concentration minimale inhibitrice
Conc	Concentré
<i>m</i>.CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Cth	Contrôle thioflavine A
Δ	Chauffage
δ	Déplacement chimique
Dimédone	5,5-Diméthylcyclohexan-1,3-dione
DCC (DCCI)	<i>N, N'</i> -Dicyclohexylcarbodi-imide
DCM	Dichlorométhane

<i>de</i>	Excès diastéréoisomérique
DHP	1,4-Dihydropyridine
DMAP	<i>N,N</i> -Diméthyl-4-aminopyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane (glyme)
DMEM-F12	Milieu nutritif Dulbecco modifié (Dulbecco's Modified Eagle Medium)
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DO	Densité optique
DRO	Dérivés réactifs de l'oxygène.
DTNB	Acide 5.5-dithiobis-2-nitrobenzoïque
E	Enzyme
EBA	Enzyme + BA
EBA-prop	Enzyme + BA + iodure de propidium
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
EMEM	Milieu nutritif essentiel (Eagle's Minimum Essential Medium).
éq	Equivalent
Et	Ethyle
EWG (GEA)	Groupement électroattracteur (electron-withdrawing group)
FBS	Sérum de bovin foetal.
FDA	Agence fédérale pour le médicament et l'alimentation (Federal Food and Drug Administration) (USA)
FT-IR	Infra-rouge à transformée de Fourier
Glial	Ensemble de cellules qui forment l'environnement des neurones.
Glu	Glutamate
GlutaMAX	L-Alanyl-L-glutamine (dipeptide)
HepG2	Cellules hépatiques humaine de type 2 (human hepatoma cell).
HFIP	1,1,1,3,3,3-Héxafluoro-2-propanol
His	Histidine
HMRS	Spectrométrie de masse à haute résolution
Hz	Hertz.
Ile	Isoleucine.
IC₅₀	Concentration inhibitrice médiane.
INT	Chlorure de 2-(4-iodophényl)-3-(4-nitrophényl)-5-phényl-2 <i>H</i> -tétrazolium.

I.R	Infra-rouge
IP	Iodure de propidium (diiodure de 3,8-diamino-5-[3-(diéthylméthylammmonio)propyl]-6-phénylphénantridinium).
Km	La constante de Michaelis-Menten.
Leu	Leucine.
LPO	Peroxydation des lipides.
MA	Maladie d' <i>Alzheimer</i>
MCRs	Réactions à composants multiples
Me	Méthyle
MS/ESI	Spectrométrie de masse en mode d'ionisation par électro-nébulisation (electo-pray)
MTDLs	Multi-Target Directed Ligands (composé à cibles multicentriques)
MTT	Bromure de 3-(4,5-diméthyl-2-thiazolyl)-2, 5-diphényl-2 <i>H</i> -tétrazolium.
MTS	Bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxy phényl)-2-(4-sulfophényl)-2 <i>H</i> -tétrazolium
MW	Micro-wave (micro-onde)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
PAS	Site anionique périphérique
PBS	Sel de tampon phosphate (Phosphate Buffer Salt).
Ph	Phényle
PDE	Phosphodiesterases
Phe	Phénylalanine.
pH	Poids en hydrogène (mesure de l'acidité)
PKB	Protéine kinase B
PTSA	Acide <i>para</i> .toluène sulfonique
ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayons X
SEM	Erreur standard maximale
Ser	Sérine
T.A (T.amb)	Température ambiante
TEA	Triéthylamine
THF	Tétrahydrofurane
ThT	Thioflavin T

T.fus	Température de fusion
TMS	Tétraméthylsilane (Me ₄ Si)
Trp.	Tryptophane
TTC	Chlorure de 2,3,5-triphényl-2 <i>H</i> -tétrazolium (Chlorure de tétrazolium)
TPP	Triphénylphosphine (phosphane)
Tyr	Tyrosine
VIH-1 (HIV)	<i>Virus de l'immunodéficience humaine</i> de type 1
XTT	2,3-bis-(2-méthoxy-4-nitro-5-sulfophényl)-2 <i>H</i> -tétrazolium-5-carboxanilide.

«*Sommaire*»

SOMMAIRE

Avant-Propos	1
Partie 1: Partie théorique	
1 La quinoléine et ses dérivés :	7
1.1 Intérêt et utilisation	7
1.2 Les hybrides quinoléine-hétérocycles	12
2 La Maladie d'Alzheimer	
2.1 Introduction:	18
2.2 Les dérivés de la tacrine et la maladie d'Alzheimer.	19
2.3 Les dérivés hybrides de la tacrine	23
2.4 Quelques méthodes de synthèse des analogues structuraux de la tacrine	30
2.4.1 Préparation des dérivés précurseurs	33
2.4.2 La réaction de <i>Friedländer</i> et les analogues de la <i>Tacrine</i>	36
3 Conclusion	42
Partie 2: Résultats et discussion	
1 Préparation des matériaux de base : les 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhydes	44
2 Préparation de dérivés hybrides (quinoléin-3-yl)-4H-pyrane.	47
2.1 Synthèse du composé hybride (2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-4H-pyrane 4a	47
➤ <i>Etude cristallographique du composé 4a</i>	49
2.2 Préparation des hybrides (2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-tacrine 5a-c	50
➤ <i>Etude cristallographique des composés 5a-c</i>	52
2.3 Synthèse des hybrides tacripyrines 6a-c et 7a-c	53
➤ <i>Etude cristallographique du composé 3a</i>	54
➤ <i>Etude cristallographique des composés 6b et 6c</i>	56
2.4 Préparation des analogues de Tacrine à noyau quinolyle modifié 8a-c .	57
2.4.1 Préparation des matériaux de départ : les dérivés de 7-méthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde 2a' et 2a''	57
➤ <i>Etude cristallographique du composé 2a''</i>	60
2.4.2 Préparation des dérivés de 4H-pyranes précurseurs 4d et 4e	61
➤ <i>Etude cristallographique des composés 4d et 4e</i>	62
2.4.3 Préparation des dérivés de la Tacrine correspondants 8a-c	63
2.5 Autres dérivés de Tacrine à noyau quinoléinyle modifié 4f-i	64
3 Préparation de dérivés (quinoléin-3-yl)-pyridine-tacrine 9-12	66

3.1 Préparation de 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-substitué-nicotinonitriles 13-20	68
➤ <i>Etude cristallographique du composé 14</i>	69
3.2 Préparation de dérivés de 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile 21-24	71
3.3 Préparation des hybrides (quinoléin-3-yl)-pyridine-tacrine	74
4 Préparation de dérivés hybrides naphtopyrane-tacrine	75
4.1 Addition de dérivés du naphthol : préparation des 2-amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-4H-benzochromène-3-carbonitriles 25-26	75
4.2 Préparation de dérivés hybrides (quinoléin-3-yl)-naphtopyrane-tacrine 27-28	76
5 Préparation de dérivés hybrides (2-chloroquinoléin-6-yl)-hétérocycles	77
5.1 Préparation du 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle 2b'	78
➤ <i>Etude cristallographique du composé 2b'</i>	80
5.2. Préparation du 2-chloro-6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle 30	80
5.3 Préparation des dérivés (quinoléin-6-yl)-4H-pyranes 32a-b, 33a et 34a-b	82
5.4 Préparation des dérivés (quinoléin-6-yl)-2-aminobenzochromènes 35 et 36	83
5.5. Préparation du dérivé hybride (quinoléin-6-yl)-1,4-dihydropyridine 37	84
➤ <i>Etude cristallographique du composé 37</i>	87
6 Conclusion	88

Partie 3: Evaluation biologique

1 Analyse <i>in vitro</i> de l'hépatotoxicité	93
➤ Résultats et discussion	95
➤ Conclusion	99
2 Mesure de la capacité inhibitrice des analogues de Tacrine vis-à-vis de l'ACHé et la	101
2.1 Mesure de l'IC ₅₀ (concentration maximale inhibitrice médiane)	101
➤ Résultats et discussion	102
2.2 Analyse cinétique de l'inhibition d'EeAChE par les analogues de Tacrine.	104
2.3 Etude de l'effet inhibiteur de 6b sur l'agrégation induite Aβ ₁₋₄₀ par EeAChE	106
➤ Origine d'Aβ : la protéine APP	106
➤ Résultats et discussion	108
3 Essais de Neuroprotection	109
➤ Résultats et discussion	110
4 La modélisation moléculaire	112
4.1 Docking des énantiomères (<i>R</i>) et (<i>S</i>) de 6b vis-à-vis de l'acétylcholinestérase	112
4.2 Conclusion	116
5 Conclusions et perspectives	116

Partie 4: Partie expérimentale

A. Evaluation biologique : matériel et méthodes	119
1 Test d'hépatotoxicité	119
2 Mesure de la capacité inhibitrice des analogues de Tacrine vis-à-vis de l'ACHÉ et la	120
3 Etude de l'effet inhibiteur de 6b sur l'agrégation induite $A\beta_{1-40}$ par EeAChE	121
4 Essais de neuro-protection	121
B. Protocoles expérimentaux et détermination de structure	123
1 Préparation des matériaux de base et autres intermédiaires-clé	123
2 Préparation de dérivés hybrides (quinoléin-3-yl)-hétérocycles	131
3 Préparation des dérivés hybrides (quinoléin-3-yl)-Tacrine	137
4 Préparation des dérivés hybrides (quinoléin-6-yl)-hétérocycle	158
Conclusion générale	168
Formulaire	171
Résumés	178
Annexes	

«Avant-Propos»

Depuis quelques années notre équipe de recherche « Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique » (*SMOTH*), qui active au sein du laboratoire des produits naturels d'origine végétale et de synthèse organique « *PHYSYNOR* », a développé un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique potentielle contenant comme structure de base le motif quinolinyle.

Cela nous a permis d'acquérir un certain savoir-faire dans le domaine, qui s'est traduit par la synthèse de bon nombre de dérivés quinoléiques nouveaux,¹ dont certains ont montré activité biologique remarquable (antibactériens, antioxydants et anti-tumoraux).² En effet, la quinoléine et ses dérivés représentent une classe importante dans la famille des hétérocycles puisqu'on retrouve le motif structural quinoléinyle dans une grande variété de composés bioactifs naturels,³ et aussi dans une large gamme de produits synthétiques à efficacité démontrée dans divers domaines tel que le domaine pharmaceutique et thérapeutique comme bactéricides,⁴ anti-inflammatoires,⁵ anti-hypertensifs,⁶ antibiotiques,⁷ agents anti-HIV-1,⁸ ... et autres agrochimiques,⁹ ou dans celui de la luminescence.¹⁰

Ces dernières années, la chimie des hétérocycles a connu un grand essor grâce notamment à la mise au point de méthodologies de synthèse nouvelles, ou à l'adaptation et/ou la

¹ (a) Bouraiou, A.; Berrée, F.; Bouacida, S.; Carboni, B.; Debache, A.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8(6), 374-377; (b) Bouraiou, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Benali-Cherif, N.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Open Org. Chem. J.* **2010**, 4, 1-7; (c) Bouraiou, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, 45, 329-333; (d) Menasra, H.; Kedjadja, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Synthetic Commun.* **2005**, 35, 2779.

² (a) Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Bentchouala, C.; Smati, F.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2012**, 9, 309-313; (b) Laalaoui, K.; Bendjeddou, D.; Menasra, H.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Satta, D. *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **2003**, 41A, 255; (c) Rezig, R.; Chebah, M.; Rhouati, S.; Ducki, S.; Lawrence, N. *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, 10, 111.

³ (a) Montalban, A. G. "Heterocycles in Natural Product Synthesis", Ed., Wiley-VCH., New York, **2011**, pp. 299-339; (b) Katoh, M.; Matsune, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6221; (c) Decker, M. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5411-5413; (d) Guilbaud, N.; Kraus-Berthier, L.; Meyer-Losic, F.; Malivet, V.; Chacun, C.; Jan, M.; Tillequin, F.; Michel, S.; Koch, M.; Pfeiffer, B.; Atassi, G.; Hickman, J.; Pierre, A. *Clin. Cancer Res.* **2001**, 7, 2573; (e) Aguinaldo, A. M.; Dalangin-Mallari, V. M.; Macabeo, A. P. G.; Byrne, L. T.; Abe, F.; Yamauchi, T.; Franzblau, S. G. *Antimicrob. Agents*, **2007**, 29, 744-746.

⁴ (a) Simeon, M.; John, N.; Georgia, L.; Eleni, Vasiliki, K. G.; Dimitrios T.; Pavlos, N. Nikolaos, C.; Georgios, T. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2007**, 29, 742-744; (b) Aguinaldo, M. A.; Dalangin-Mallari, V. M.; Macabeo, A. P. G.; Byrne, L. T.; Abe, F.; Yamauchi, T.; Franzblau, S. G. *Antimicrob. Agents*, **2007**, 29, 744-746.

⁵ Leatham, P. A.; Bird, H. A.; Wright, V.; Seymour, D.; Gordon, A. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* **1983**, 6, 209-211.

⁶ Muruganantham, N.; Sivakumar, R.; Anbalagan, N.; Gunasekaran, V.; Leonard, J. T. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, 27, 1683-1687.

⁷ Mahamoud, A.; Chevalier, J.; Davin-Regli, A.; Barbe, J.; Pages, J. M. *Curr. Drug Targ.* **2006**, 7, 843-847.

⁸ (a) Wilson, W. D.; Zhao, M.; Patterson, S. E.; Wydra, R. L.; Janda, L.; Strekowski, L.; Schinazi, R. F. *Med. Chem. Res.* **1992**, 2, 102-110; (b) Strekowski, L.; Mokrosz, J. L.; Honkan, V. A.; Czarny, A.; Cegla, M. T.; Patterson, S. E.; Wydra, R. L.; Schinazi, R. F. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1739-1746.

⁹ (a) Katritzky, R. A.; Rees, W. C.; Scriven, E. F. V. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1st Ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, pp. 277-295; (b) Heide, L.; Bogl, V. *Food Lab. Newsl.* **1986**, 5, 12.

¹⁰ (a) Zhang, X.; Shetty, A. S.; Jenekhe, S. A. *Macromolecules*, **1999**, 32, 7422-7429; (b) Jenekhe, S. A.; Lu, L.; Alam, M. M. *Macromolecules*, **2001**, 34, 7315-7324.

modification de procédures classiques avec l'utilisation de milieux réactionnels inédits, de nouveaux catalyseurs ..., et surtout sont devenues plus performantes et moins coûteuses.

En chimie médicinale, une des méthodologies souvent utilisées est le remplacement isostérique. Les isostères sont des substituants ou des molécules n'ayant pas nécessairement la même taille, ni le même volume, mais présentant des propriétés physiques ou chimiques similaires, ce qui peut se traduire par l'obtention de composés nouveaux possédant des activités biologiques du même type et/ou améliorées, et pouvant présenter des changements significatifs en terme de stabilité, de toxicité ou de sélectivité. On notera également que l'introduction du noyau quinoléine a déjà été utilisée avec succès dans un certain nombre de pharmacomodulations.¹¹

D'un autre côté, la synthèse de composés constitués par une association de molécules bioactives prises séparément, peut donner lieu à des produits hybrides uniques ayant les propriétés de chacune de ces molécules. Cette approche peut constituer une réponse à toute la panoplie de médicaments spécifiques utilisés actuellement dans le traitement de certaines pathologies à effets multiples.

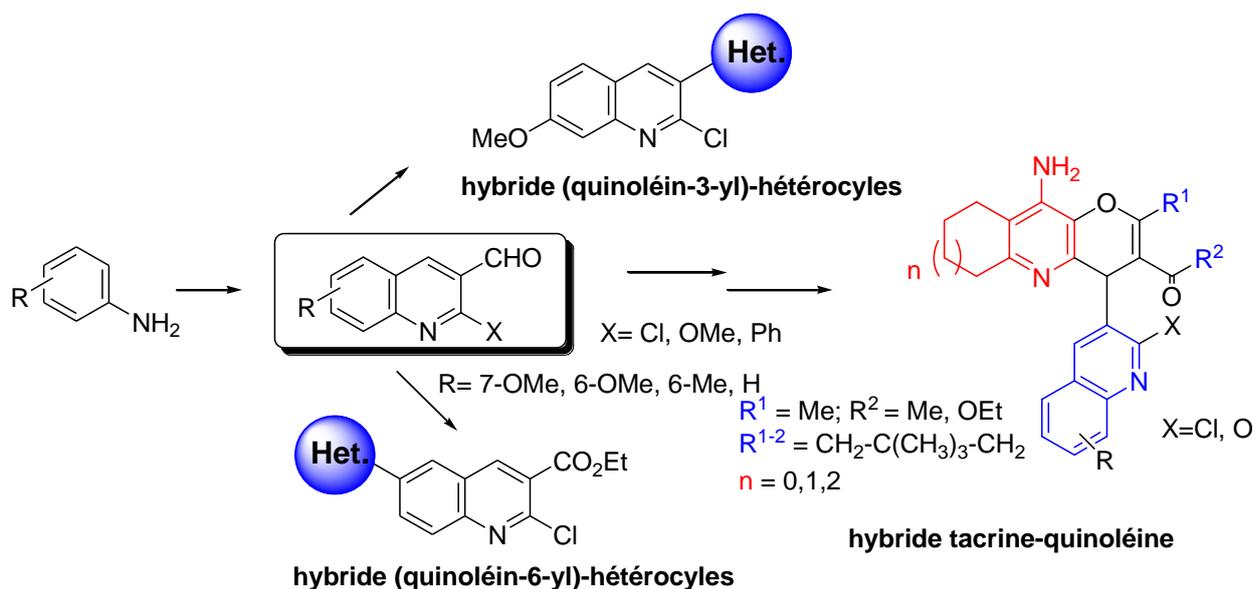
Stratégies de synthèse

Initialement, notre objectif principal était de « valoriser » des composés quinoléiques dont certaines voies de synthèse avaient été mises au point au laboratoire, et de réaliser des couplages avec des entités hétérocycliques hautement fonctionnalisées de structures diversifiées pour accéder à des analogues structuraux de produits bioactifs.

L'idée était ensuite de modifier la position et/ou la structure des hétérocycles hautement fonctionnalisés présents de manière à synthétiser des composés bi-, tri ou tétra-cycliques nouveaux susceptibles de posséder des activités biologiques, et qui pourraient servir le cas échéant d'intermédiaires dans la préparation de composés poly-hétérocycliques.

La stratégie globale est basée fondamentalement sur l'utilisation de réactions et autres procédures adéquates et/ou adaptées, simples, efficaces et de mise en œuvre facile dans la préparation de composés hybrides quinoléine-tacrine, et autres dérivés de la quinoléine associés en position 3 ou 6 à des hétérocycles de structures diversifiées, en utilisant des matériaux de base facilement accessibles. Le schéma ci-dessous rassemble l'essentiel des travaux réalisés.

¹¹ (a) Rodriguez-Sarmiento, R. M.; Nettekoven, M. H.; Taylor, S.; Plancher, J. M.; Richter, H.; Roche, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4495-4500; (b) Wei, L.; Zhang, Z. W.; Wang, S. X.; Ren, S. M.; Jiang, T. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 80-86; (c) Kouznetsov, V. V.; Gomez-Barrio, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3091-3113; (d) Dietrich, S. A.; Lindauer, R.; Stierlin, C.; Gertsch, J.; Matesanz, R.; Notararigo, S.; Diaz, J. F.; Altmann, K. H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10144-10157.



Nous détaillerons au cours de cette thèse :

- L'intérêt et l'utilisation des dérivés de la quinoléine et autres hybrides quinoléine-hétérocyles particulièrement dans le domaine biologique et médical. L'utilisation des dérivés de Tacrine et leur couplage avec diverses entités dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et leur apport dans la mise au point de composé unique multifonctionnel (MTDLs), ainsi que les différentes voies d'accès aux composés hybrides contenant comme structure de base, le motif tacrine seront également exposés (Partie 1).
- Les résultats auxquels nous sommes parvenus dans la préparation de dérivés hybrides tacrine-quinoléine et autres dérivés hétérocycliques hautement fonctionnalisés couplés au motif quinolyne en position 3 et 6 (Partie 2).
- L'évaluation biologique (tests anti-Alzheimer) portant sur quelques dérivés hybrides tacrine-quinoléine (Partie 3).
- Les différents procédures et autres protocoles expérimentaux utilisés, ainsi que les caractéristiques spectroscopiques et spectrométriques des composés préparés (Partie 4).

Certains travaux réalisés au cours de cette thèse ont fait l'objet de publications parues : *Tetrahedron Letters* (01), et *Acta cryst E* (03) dont les copies figurent en annexe, et de communications orales et affichées au cours de manifestations scientifiques internationales.

Partie 1 :
« Partie théorique »

Les hétérocycles sont des structures importantes, non seulement en raison de leur abondance (près de la moitié des 20 millions de composés répertoriés contiennent au moins un hétérocycle), et de leur extraordinaire diversité, mais surtout en raison de leur efficacité aussi bien dans le domaine médical et autre pharmaceutique (vitamines, hormones, antibiotiques...), que technique et technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants...).¹² De même, les hétérocycles polyfonctionnels sont des structures importantes sur le plan synthétique.¹³

Les structures hétérocycliques, principalement azotées, se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale ou produites par voie de synthèse. Ces structures sont parfois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés. Un certain nombre de composés hybrides comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote et/ou d'oxygène, ont montré une activité pharmacologique remarquable.¹⁴

Parmi les entités hétérocycliques répertoriées, les dérivés de la quinoléine constituent une classe de composés d'importance médicale et/ou thérapeutique avérée.¹⁵

Il est bien établi que les modifications structurales (mineures ou majeures) dans la structure d'une substance bioactive ou potentiellement active, d'origine naturelle ou synthétique, constituent une stratégie efficace afin de maximiser les propriétés pharmaco-cinétiques et pharmaco-dynamiques souhaitables, et de réduire au minimum les propriétés indésirables de cette substance. Cette approche explique le fait que des dérivés tels que ceux de la pyridine ou de la quinoléine et autres composés apparentés par exemple, sont souvent utilisés comme isostères de groupement aryle dans des molécules potentiellement actives.

Nous montrerons, dans ce qui suit, l'importance de cette approche dans la synthèse de composés contenant comme sous structure un motif quinoléine et autres hybrides nouveaux, et son apport dans le domaine thérapeutique.

¹² Eicher, T.; Hauptmann, S. "The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Syntheses and Applications". 2nd edition, eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.

¹³ Dyrup, J. A. "Small Ring Heterocycles", Part 1. A. Hassner, ed.; Wiley Inter-sciences: New York, **1983**, p. 11.

¹⁴ (a) Budavan, S. M.; Rahway, N. J. "The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals", 11th Ed. **1989**; (b) Gaudernak, E.; Seipelt, J.; Triendl, A.; Grassauer, A.; Kuechler, E. *J. Viro.* **2002**, *76*, 6004; (c) Ina, A.; Nishino, H.; Kuchide, M.; Takayasu, J.; Mukainaka, T.; Nobukuni, Y.; Okuda, M.; Tokuda, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 1282.

¹⁵ (a) Jones, G. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II". Eds.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Ed.; Elsevier-Science Ltd: New York, Oxford; **1996**, Vol. 5, Chap. 5, pp. 260-300; (b) Abdel-Wahab, B. F.; Khidre, R. E.; Farahat, A. A.; El-Ahl, A. S *ARKIVOC*, **2012**, (i), 211-276; (c) Rao, G. W.; Hu, W. X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3174-3176; (d) Pandey, S. K.; Singh, A.; Nizamuddin, A. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1188-1197; (f) Nasveld, P.; Kitchener, S. *Trans. R.Soc. Trop. Med. Hyg.* **2005**, *99*(1), 2-5.

1 La quinoléine et ses dérivés :

1.1 Intérêt et utilisation

La *Quinine*, extraite de *Cinchona succiruba* (*Rubiaceae*), qui représente le plus ancien et le plus connu de dérivés de la quinoléine, a été introduite en Europe en 1643. Sous forme de chlorhydrate, elle a une bonne résorption au niveau de l'intestin grêle et possède une action aussi bien préventive que curative contre le paludisme. La quinine représente jusqu'à nos jours, le médicament le plus utilisé contre la malaria, et elle est également utilisée comme vasodilatateur coronarien.¹⁶ La *Quinidine*, son énantiomère naturel, présente également des propriétés de régulateur du rythme cardiaque.¹⁷

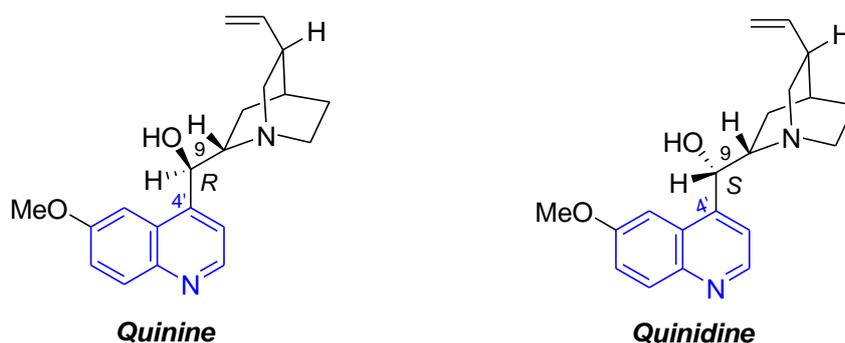


Figure 1 : Quelques dérivés de la quinoléine anti-malariques naturels

Un grand nombre de molécules bioactives possédant la sous-structure quinoléine sont décrites dans la littérature.¹⁸ Certains de ces composés ont montré une grande efficacité dans le domaine thérapeutique.^{19,20} Nous citerons dans ce qui suit quelques exemples parmi les plus significatifs.

¹⁶ (a) Solomon, W. "The Chemistry of Alkaloids". Van Nostrand Reinhold. Ed.; S. W. Pelletie: New York, **1970**, p. 301; (b) Wade, J. J. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 941; (c) Dorvault, F. "L'Officine", XXI^e Ed., Eds. Vigot, **1982**, p. 1331.

¹⁷ Allinger, N. L.; Cava, M. P.; de Jong, D. C.; Johnson, C. R.; Lebel, N. A.; Stevens, C. A. "Chimie Organique". Edscience/Mc Graw- Hill, **1975**, p. 774.

¹⁸ Montalban, A. G. "Heterocycles in Natural Product Synthesis". Ed., Wiley-VCH.: New York, **2011**, pp 299-339.

¹⁹ (a) Korolhovas, A.; Burekhalte, J. H. "Essentials of Medicinal Chemistry". Ed.; Wiley Interscience Pub.: New York, **1983**, p. 404; (b) Wright, C. W.; Jaddac-Kyereme, J.; Breen, A. G.; Brown, J. E.; Cox, M. F.; Croft, S. L.; Gokcek, Y.; Kendrick, H.; Phillips, R. M.; Pollet, P. L. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3187; (c) Sahu, N. S.; Pal, C.; Mandal, N. B.; Banerjee, S.; Raha, M.; Kundu, A. P.; Basu, A.; Ghosh, M.; Roy, K.; Bandyopadhyay, S. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1687; (d) Gaudernak, E.; Seipelt, j.; Triendl, A.; Grassauer, A.; Kuechler, E. *J. Viro*, **2002**, *76*, 6004.

²⁰ Tagawa, Y.; Miwa, K.; Tsukuda, R.; Yoshimura, Y.; Tanayama, Y.; Tanigawara, Y. *Am. Soc. Pharm. & Exp. Therap.* **1999**, *27*, 495-501.

La *Chloroquine* est le premier anti-malarique de synthèse.²¹ Un de ses dérivés, le *Plaquenil*,²² est utilisé en particulier dans le traitement de l'arthrose rhumatoïdale et du lupus érythémateux. Le *Nibiol* est le plus connu des dérivés de la 8-hydroxyquinoléine.²³ Le *Yatrène* est décrit comme un antiseptique efficace,²⁴ et le 6,7-diméthylquinoléine associé à un α -aminoacide en 2 et à un groupement méthylphosphate en position 3 est utilisé comme analgésique (traitement de la douleur).²⁵ Les fluoroquinolones^{26,27} sont des agents antibactériens largement utilisés. Ils inhibent les ADN *gyrase* et *topoisomérase IV*, des enzymes de type *topoisomérase II*, qui sont essentielles pour la réplication et la transcription de l'ADN.

Parmi les diverses molécules bioactives de cette classe, on citera la *Lomefloxacin* qui est un puissant antibiotique qui résiste à certains microbes auxquels la pénicilline et la céphalosporine restent sans action.²⁸ L'*Irloxacin*²⁹ est un composé qui contient à la fois le noyau quinolone et le système pyrrolique, c'est un inhibiteur de l'ADN *Gyrase* et qui présente également d'importantes propriétés antibactériennes.

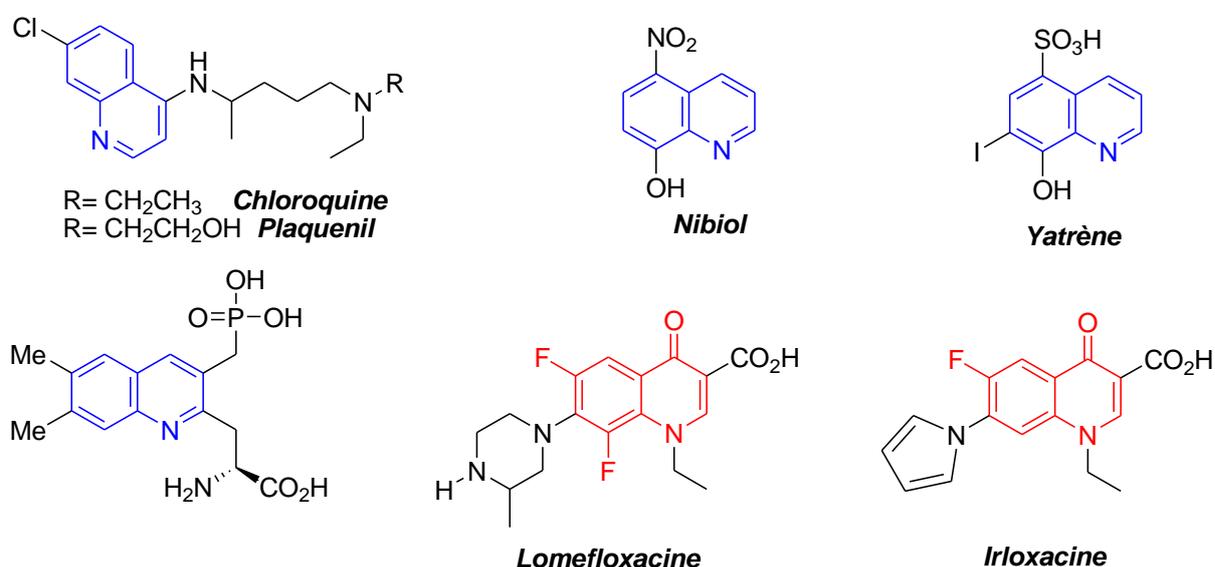


Figure 2 : Quelques dérivés de la quinoléine à activité thérapeutique démontrée

²¹ (a) Su, X. Z.; Kirkman, L. A.; Fujioka, H.; Wellems, T. E. *Cell*. **1997**, *91*, 593; (b) Dorvault, F. "L'Officine", XXI^e ed., Eds. Vigot, Paris, **1982**, p. 1725.

²² Dorvault, F. "L'Officine", XXI^e ed., Eds. Vigot, Paris, **1982**, p. 1065.

²³ Dorvault, F. "L'Officine", XXI^e ed., Eds. Vigot, Paris, **1982**, p. 346.

²⁴ Milne, G. W. A. "Gardener's commercially Important Chemicals synonyms, Trade Names, and properties". Ed.; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, New Jersey, **2005**, p. 339.

²⁵ Krishnamurthy, M.; Barry, D.; Gooch, B. D.; Beal, P. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 63-66.

²⁶ (a) Mc Guirk, P. R.; Jefson, M. R.; Mann, D. D.; Elliot, N. C.; Chang, P. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 611; (b) Pocidalo, J. J. "Les nouvelles quinolones", Ed. Arnette, Paris, **1985**

²⁷ Allain, P. "Les médicaments", 3rd Edition, CdM Editions, **2000**.

²⁸ Barton, D.; Ollis, D. "Comprehensive Organic Chemistry", 1^{ère} ed, **1979**, Vol. 4, p.160 et 190.

²⁹ Matar, S.; Frank, X.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1881-1884.

De nombreux autres exemples de composés synthétiques à activité biologique démontrée sont rapportés dans la littérature.^{9,30,31} Les acridines, composés apparentés aux quinoléines découverts en 1870, ont fait l'objet de nombreuses études qui ont donné des applications diverses notamment dans le domaine thérapeutique.

L'*Amascrine* par exemple, possède des propriétés anti-tumorales notables, particulièrement vis-à-vis des cellules cancéreuses P-388 et L-12104. Cette molécule agit en inhibant l'activité enzymatique des *topoisomérases* de type II, enzymes impliquées dans le processus de réplication de l'ADN.³² Suite au succès de l'*Amascrine* (AMSA), d'autres dérivés tel que le *AHMA* (en tests cliniques), dont le cycle aniline est substitué en *méta* par un groupement hydroxyméthyle, est plus stable et moins toxique que l'*Amascrine*.³³ Le dérivé hybride bis-quinoléine-pipéridine représenté ci-dessus a montré des propriétés d'inhibiteur de la *HIV-1 intégrase* remarquables.³⁴

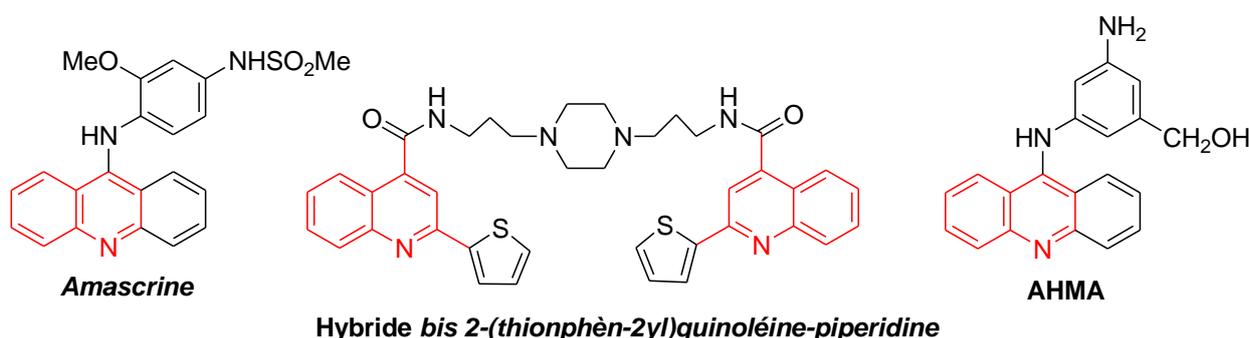


Figure 3 : Quelques composés hybrides de la quinoléine bioactifs

Quelques exemples de composés extraits de produits naturels sont également rapportés dans la littérature. La *Camptothécine* (CPT), alcaloïde pentacyclique isolé à partir d'un arbuste chinois le *camptotheca acuminata*, a été identifiée pour la première fois en 1966 par *Wall*, et *Coll*.³⁵ Une fois la cible moléculaire identifiée, elle agit comme inhibiteur de la *topoisomérase I*. La liaison de la *Camptothécine* au complexe ADN-*topoisomérase I* et l'interférence produite pendant l'étape de relégation, sont reconnues comme étant son premier mécanisme d'action. La stabilisation du complexe de clivage conduit ensuite à des coupures du double brin de l'ADN

³⁰ Raoni S. B.; Gonçalves, M. C. S.; Lourenço, F.; Bezerra, A. F. M.; de Souza, M. V. N.; Wardel, J. L.; Wardell, M. S. V.; Maria das Graças, M. O. H.; Costa, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 243-248.

³¹ Luo, Z-G.; Zeng, C-C.; Wang, F.; He, H-Q.; Wang, C-X.; Du, H-G.; Hu, L-M. *Chem. Res. Chinese Universities*, **2009**, *25*, 841-845.

³² Nelson, E. M.; Tewey, K. M.; Liu, L. F. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1984**, *81*, 1361-1365.

³³ Su, T. L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1677-1688.

³⁴ Sissi, C.; Palumbo, M. *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*, **2003**, *3*, 439-450.

³⁵ Wall, M.; Wani, M.; Cook, C.; Palmer, K.; Phail, A.; Sim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888.

provoquant la mort cellulaire. Le développement clinique de la *Camptothécine* a été interrompu dans les années 70.³⁶ L'*Irinotécan* (CPT-11) est un dérivé héli-synthétique de la *Camptothécine*, qui a montré une activité anti-tumorale remarquable envers des tumeurs solides humaines. Xéno-greffé sur des souris, ainsi que sur des tumeurs chez l'enfant, le CPT-11 est également actif dans le traitement des cancers du colon et du poumon.³⁷

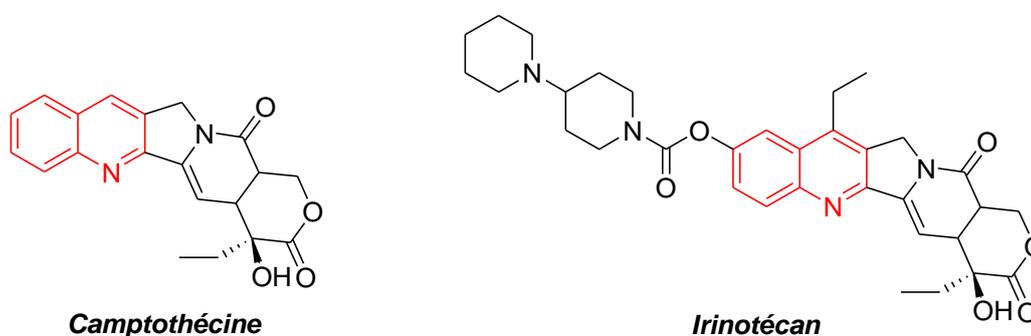


Figure 4 : Exemples de composés quinoléiques naturels et héli-synthétique.

Le second exemple a trait à l'utilisation de l'écorce de *Galipea longifolia*, qui contient toute une série de composés à noyau quinoléique (12 produits ont été isolés). Elle est utilisée sous forme de cataplasme dans le traitement de certaines lésions de la peau dont la leishmaniose cutanée.³⁸

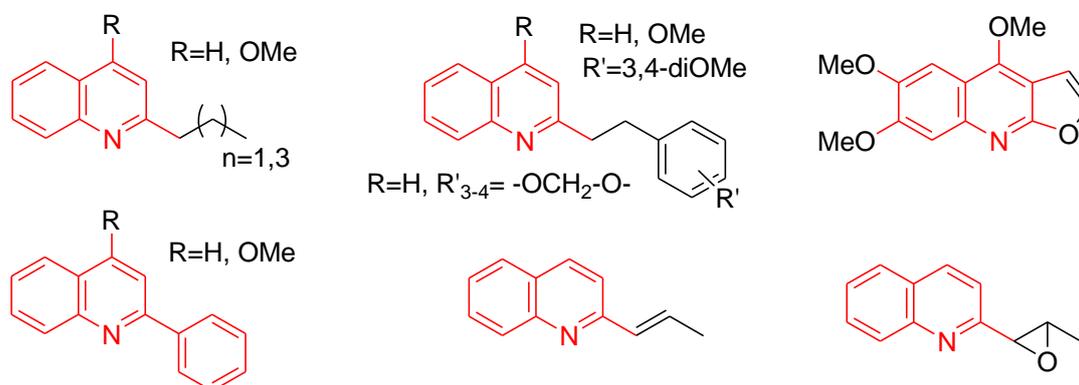


Figure 5 : Composés quinoléiques extraits de l'écorce de *Galipea longifolia*

³⁶ Spinorin, C. *Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.

³⁷ (a) Ma, Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. *J. Heterocycles*, **1997**, 46, 514; (b) Wall, M.; Wani, M.; Cook, C.; Palmer, K.; Phail, A.; Sim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3888.

³⁸ Fournet, A.; Barrios, A.; Muñoz, A. V.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. *Phyt. Res.* **1994**, 8, 174-178.

On terminera cet aperçu sur l'importance et l'utilité dans le domaine médicinal des dérivés de la quinoléine, par la mise au point de dérivés de chalcone quinoléinique et autres bis-chalcones à activité anti-tumorale remarquable rapportée par Abonia, et Coll.³⁹.

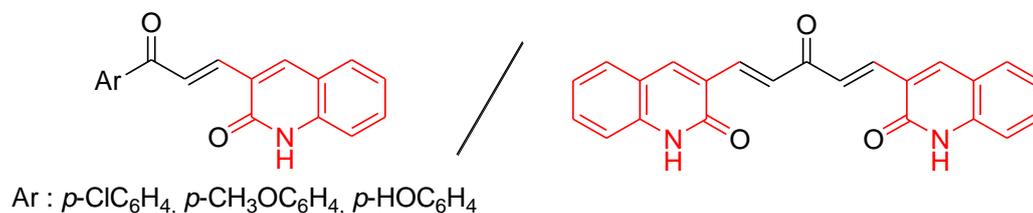


Figure 6 : Chalcones et bis-chalcones quinoléiniques à activité biologique

Dans notre laboratoire, la stratégie établie depuis quelques années est basée fondamentalement sur la mise au point de nouvelles méthodologies de synthèse de molécules de structures originales à objectif thérapeutique potentiel contenant comme structure de base, le noyau quinoléine. La détermination de la bio-activité des molécules préparées (pouvoir bactéricide, antifongique, antioxydant...), et de la relation éventuelle activité-structure, constituent le moteur d'une émulation certaine pour le développement de la chimie des biomolécules. Ainsi, l'évaluation biologique de dérivés de la quinoléine préparés dans notre laboratoire (chalcones et autres aldéhydes) a montré que quelque uns d'entre eux possèdent un pouvoir bactéricide sur certaines souches telles *Escherichia coli*, *K. Pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*,⁴⁰ et d'autres possèdent certaines potentialités immunomodulatrices *in vivo* et qu'ils stimulent les macrophages de la muqueuse ainsi que d'autres cellules telles les lymphocytes. Une corrélation entre la structure de ces composés et leur activité immunostimulante a été mise en évidence avec un effet optimal pour le 7-méthyl-2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde.⁴¹ Il a été également démontré que ce dernier possède de bonnes propriétés anti-oxydantes (effet scavenger > 85% à une concentration de 80 mM),⁴² alors que le 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-1-(4-méthoxyphényl)-propèn-2-one a montré une activité anticancéreuse (cytotoxicité) envers les cellules humaines K 562 (ID < 7.5 µg/mL).⁴³

³⁹ Abonia, R.; Insuasty, D.; Castillo, J.; Insuasty, B.; Quiroga, J.; Noguerras, M.; Cobo, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *57*, 29-40.

⁴⁰ (a) Bouraiou, A. "*Mémoire de magistère*", Université Mentouri-Constantine, **2004**; (b) Daoud, F.; Bahi, D. "*Mémoire d'ingénieur d'état*", Université Mohamed Boudiaf. M'sila, **2005**.

⁴¹ Laalaoui, K. *Thèse de doctorat*, U. Mentouri-Constantine, **2003**.

⁴² Laalaoui, K.; Bendjeddou, D.; Menasra, H.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Satta, D. *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **2003**, *41A*, 255.

⁴³ Rezig, R.; Chebah, M.; Rhouati, S.; Ducki, S.; Lawrence, N. *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, *10*, 111.

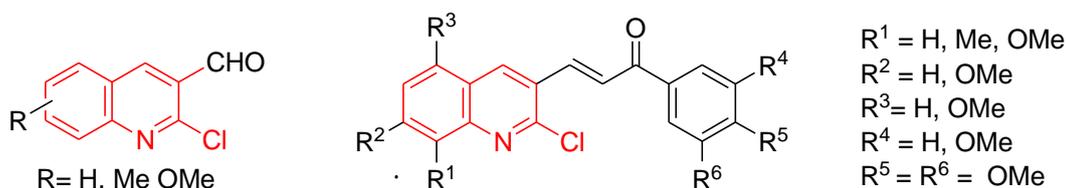


Figure 7 : Quelques dérivés de la quinoléine préparés dans notre laboratoire.

A travers ces quelques exemples choisis, nous avons montré l'intérêt et l'importance remarquables des dérivés de la quinoléine. Nous exposerons dans ce qui suit de manière non exhaustive l'intérêt et l'importance générés par les dérivés hybrides de la quinoléine et en particulier les hybrides quinoléine-hétérocycles.

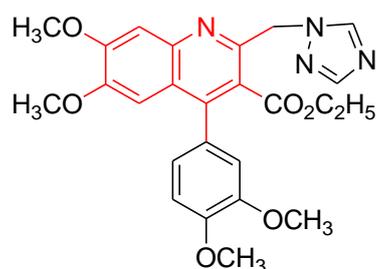
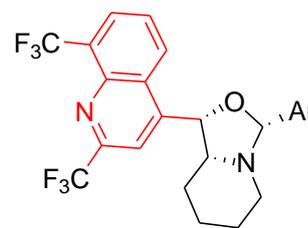
1.2 Les hybrides quinoléine-hétérocycles

Pour améliorer le profil pharmacologique des dérivés de la quinoléine, un certain nombre de travaux ont été réalisés, dont le couplage du motif benzopyridine avec des entités hétérocycliques de structures diverses.⁴⁴ Cette approche a donné des résultats très significatifs, et s'est traduite par la préparation d'un large éventail de composés hybrides nouveaux. Bon nombre de ces composés comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote et/ou d'oxygène tel que le noyau pyrazole, oxazole, coumarine, pyrrole..., ont montré une activité pharmacologique remarquable.⁴⁵

Par exemple, le dérivé hybride (quinoléin-2-yl)-triazole, illustré ci-dessous, est un anti-arthrytique très prometteur actuellement en essais cliniques aux USA et au Japon, alors que le composé constitué par une association méfloquine-oxazolidine est décrit comme un antibiotique très efficace *in vitro* contre les souches tuberculeuses T 113.⁴⁵

⁴⁴ (a) Simeon, M.; John, N.; Georgia, L.; Eleni, Vasiliki, K. G.; Dimitrios T.; Pavlos, N. Nikolaos, C.; Georgios, T. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2007**, 29, 742-744; (b) Kaila, N.; Janz, K.; deBernardo, S.; Bedard, P.W.; Camphausen, R.T.; Tam, S.; Tsao, D. H. H.; Keith J. C.; Nutter, C. N.; Shilling, A.; Sciame, R. Y.; Wang, Q. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 21-39.

⁴⁵ (a) Castagnolo, D.; Manetti, F.; Radi, M.; Bechi, B.; Pagano, M.; De Logu, A.; Meleddu, R.; Saddi, M.; Botta, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 5716-5721; (b) Iwanowicz, E. J.; Watterson, S. H.; Guo, J.; Pitts, W. J.; Murali Dhar, T. G.; Shen, Z.; Chen, P.; Gu, H. H.; Fleener, C. A.; Rouleau, K. A.; Cheney, D. L.; Townsend, R. M.; Hollenbaugh D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2059-2063.

Hybride *quinoléine-triazole*Hybride *Méfloquine-Oxazolidine***Figure 8:** Quelques hybrides quinoléine-hétérocycles à activité biologique démontrée

Les systèmes aromatiques tricycliques de type [2+1], structure rencontrée dans le cas des 2-phénylquinoléines,⁴⁶ représentent une classe de composé hautement actifs, et ils sont considérés comme des intercalants d'ADN d'où certaines activités anti-tumorales démontrées.^{14,47} Les agents intercalants sont des molécules planes qui s'intercalent parallèlement au sein de deux paires de bases de la double hélice d'ADN, et de par leur liaison avec l'ADN, elles bloquent la synthèse de l'ADN et de l'ARN, et peuvent entraîner la scission de l'ADN.

D'autre part des études ont montré que la présence de groupement aryle en position 2 du noyau quinoléinyle confère à ces composés des propriétés antibactériennes remarquables, et que ce type de composés joue un rôle significatif dans la découverte de nouveaux produits bactéricides.⁴⁸ Le 3-hydroxy-2-phényl-*N*-(1-phénylpropyl) quinoléin-4-carboxamide ou Talnetant (SB-223, 412) par exemple, est un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 3 (NK-3), développé par la firme pharmaceutique *Glaxo-Smith-Kline*. Il est actuellement en recherches cliniques pour plusieurs fonctions différentes, et notamment comme médicament antipsychotique potentiel pour le traitement de la schizophrénie.⁴⁹ Ce composé est décrit également comme un agent antimittotique qui inhibe la croissance cellulaire au stade de la mitose induisant ainsi un blocage de l'assemblage de la tubuline.⁵⁰

⁴⁶ (a) Atwell, G. J.; Bos, C. D.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1048-1052. (b) Atwell, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 396-401.

⁴⁷ Bennacef, I.; Perrio, C.; Lasne, M.; Barre, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2161-2165.

⁴⁸ (a) Nilsson, J.; Nielsen, E.; Liljefors, T.; Nielsen, M.; Sterner, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5713-5716. (b) Jason, M. E.; Robert, W. C.; Mark, C.; Gary, G. C.; Peter, H. H.; Brian, A. J.; MacLeod, A.; Rose, M.; Georgina, M. L.; Elena, M.; Fraser, M.; Michael, R.; Inmaculada, R.; Michael, G. N. R.; Bindi, S.; Kwei, L.T.; Brian, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5748-5751.

⁴⁹ Dawson, L. A.; Cato, K. J.; Scott, C.; Watson, J. M.; Wood, M. D.; Foxton, R.; de la Flor, R.; Jones, G.A.; Kew, J. N.; Cluderay, J. E.; Southam, E.; Murkitt, G. S.; Gartlon, J.; Pemberton, D. J.; Jones, D. N.; Davies, C. H.; Hagan, J. *Neuropsychopharmacology.* **2008**, *33*, 1642-1652.

⁵⁰ Bennacef, I.; Tymciu, S.; Dhilly, M.; Lasne, M. C.; Debruyne, D.; Perrio C.; Barré, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4533-4541

Quelques composés hybrides (2-phénylquinoléin-4-yl)-hétérocycle sont également décrits dans la littérature. Le 4-(5-phénylimidazol-3-yl)-2-phénylquinoléine possède principalement une affinité envers la neurokinine 3 (NK-3), alors que la présence du fragment 5-phénylpyrazol-3-yl lui confère une interaction préférentielle avec le récepteur NK-2.⁵¹

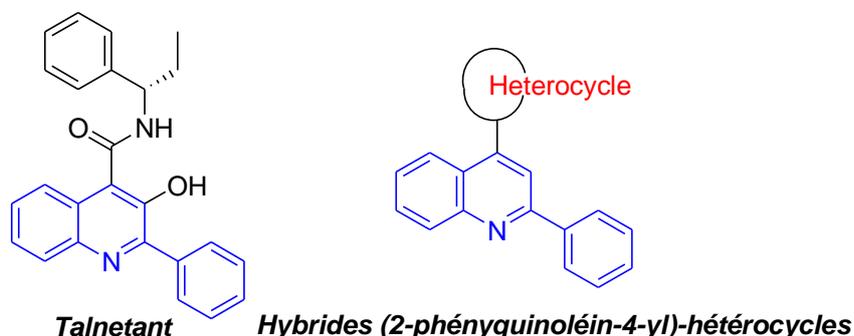


Figure 9: Quelques dérivés de 2-phénylquinoléine à activité biologique démontrée

De nombreux composés, naturels et synthétiques, contenant comme structure de base le noyau pyridine, ont montré leur utilité aussi bien dans le domaine de la synthèse organique (solvants, réactifs, intermédiaires), que le domaine biologique et thérapeutique (pharmacie, agrochimie, produits vétérinaires) et autre industriel (colorants, adhésifs...).⁵² Parmi ces derniers, les pyridines poly-fonctionnalisées sont des composés bien connus et leur réactivité a été largement explorée, et particulièrement les dérivés de 3-cyanopyridine.⁵³ La *Milrinone* par exemple, qui se différencie de l'*Amrinone* par la présence en β de l'atome d'azote d'un groupement nitrile à la place du groupement amine, fait que ce médicament cardiotonique⁵⁴ est

⁵¹ Borioni, A.; Mustazza, C.; Sestilli, I.; Sbraccia, M.; Turchetto, L.; Del Giudice, M. R. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 17-25.

⁵² (a) Lednicer, D. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Eds John Wiley & Sons, Inc., Ed. Wiley-Interscience: Hoboken, New Jersey (USA) **2008**, Vol. 7, Chap. 6, pp. 115-121; (b) Chan, B. K.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8489-8495; (c) Parsons, M. E.; Ganellin, C. R. *Brit. J. Pharmacol.* **2006**, *147*, S127-S135.; (d) Schuller, H. M.; Plummer, H. K., 3rd; Jull, B. A. *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* **2003**, *270*, 51-58. (e) Kouznetsov, V. V.; Mendez, L. Y. V.; Gomez, C. M. M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141-161; (f) Shimatani, T.; Hosotani, N.; Ohnishi, M.; Kumagai, K.; Saji, I. *J. Antibiot.* **2006**, *591*, 29-34 (g) Vegi, S. R.; Boovanahalli, S. K.; Sharma, A. P.; Mukkanti, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6297-6299; (h) Son, J. K.; Zhao, L. X.; Basnet, A.; Thapa, P.; Karki, R.; Na, Y. Jahng, Y.; Jeong, T. C.; Jeong, B. S.; Lee C. S.; Lee, E. S. *Euro. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 675-682; (i) Huang, W.; Qian, H. *Dyes and Pigments*, **2008**, *77*, 446-450; (j) Mijin, D.; Ušćumlić, G. S.; Perišić-Janjić, N. U.; Valentić, N. V. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *418*, 223-229; (l) Higashio, Y.; Shoji, T. *Appl. Catal. A: General*, **2004**, *260*, 251-259.

⁵³ (a) Krawczyk, S.; Otto, M.; Otto, A.; Coburger, C.; Krug, M.; Seifert, M.; Tell, V.; Molnár, J.; Hilgeroth, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *19*, 6309-6315; (b) Stockley, M.; Clegg, W.; Fontana, G.; Golding, B. T.; Martin, N.; Rigoreau, L. J. M.; Smith, G. C. M.; Griffin, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2837-2841.

⁵⁴ Alousi, A. A.; Canter, J. M.; Montenegro, M. J.; Fort, D. J.; Ferrari, R. A. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1983**, *5*, 792-803.

de 20 à 50 fois plus efficace que l'*Amrinone*.⁵⁵ Depuis de nouveaux analogues de la *Milrinone* ont été préparés et leur activité biologique évaluée.⁵⁶ De même, l'évaluation biologique de 3-cyanopyridines a montré que certains dérivés de 4,6-diaryl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile sont des inhibiteurs de la PDE 3, alors que la plupart des composés isostériques, les 4,6-diaryl-2-imino-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles ont montré une activité inhibitrice de la croissance des cellules cancéreuses du colon remarquable.⁵⁷

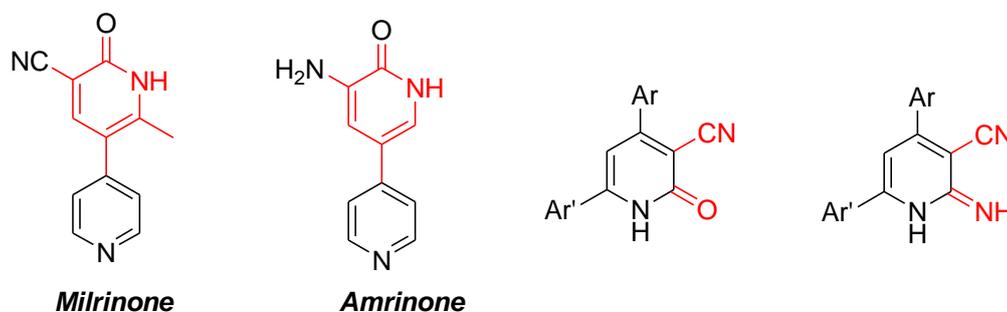


Figure 10: Quelques dérivés de 3-cyanopyridine bioactifs.

La combinaison de noyau quinoléique avec un motif pyridinique est également décrite dans la littérature. Les quelques composés hybrides rapportés tels les deux composés illustrés ci-après, montrent l'importance et l'utilité engendrée par cette association dans le domaine thérapeutique. Le 6,7-diméthoxy-3-(2-méthoxypyridin-5-yl)quinoléine est un inhibiteur de la prolifération de cellules anormales et il est aussi utilisé pour le traitement du psoriasis,⁵⁸ alors que ses analogues et dérivés parents les 3-cyanopyridinylquinoléines, représentés dans la figure 11, possèdent une activité antimicrobienne.⁵⁹

Cette association quinoléine-pyridine a également fourni des résultats spectaculaires dans le domaine de la chimiothérapie. La *Lavendamycine* est un puissant antibiotique qui dispose de propriétés antiprolifératives importantes contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses.⁶⁰

⁵⁵ Collins, I.; Moyes, C.; Davey, W. B.; Rowley, M.; Bromidge, F. A.; Quirk, K.; Atack, J. R.; McKernan, R. M.; Thompson, S. A.; Wafford, K.; Dawson, G. R.; Pike, A.; Sohal, B.; Tsou, N. N.; Ball, R. G.; Castro, J. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1887-1900, et références citées.

⁵⁶ (a) de Candia, M.; Fossa, P.; Cellamare, S.; Mosti, L.; Carotti, A.; Altomare, C. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2005**, *26*, 78-86; (b) Bekhit, A. A.; Baraka, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1405.

⁵⁷ Abadi, A. H.; Ibrahima, T. M.; Abouzid, K. M.; Lehmann, J.; Tinsley, H. N.; Gary, B. D.; Piazza, G. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5974-5982.

⁵⁸ Spada, A. P.; Maguire, M. P.; Persons, P. E.; Myers, M. R. *PCT Int. Appl.* **1992**.

⁵⁹ Khunt, R. C.; Datta, N. J.; Bharmal, F. M.; Mankad, G. P.; Parikh, A. R. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *10*, 97.

⁶⁰ (a) Balitz, D. M.; Bush, L. J.; Bradner, W. T.; Doyle, T. W.; O'Herron, F. A.; Nettleton, D. E. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 259; (b) Riou, J. F.; Helissey, P.; Grondard, L.; Giorgi-Renault, S. *Mol. Pharmacol.* **1991**, *40*, 699.

L'utilisation de la *Lavendamycine* comme agent cytostatique dans le traitement du cancer a échoué en raison de la faible solubilité dans l'eau et de la cytotoxicité non spécifique du composé.⁶¹ Certains composés analogues de la *Lavendamycine* se sont révélés des agents anticancéreux possédant une sélectivité remarquable envers les cellules cancéreuses de type *NAD(P)H: quinone oxydoréductase* (NQO1).⁶²

L'association pyridine-quinoléine est également observée dans certains composés polycycliques naturels présentant une structure en système d'anneaux de type ABCD d'importance médicinale avérée. Par exemple la *Streptonigrine*, qui a été isolé à partir de cultures de *Streptomyces flocculus*, possède une activité anti-tumorale envers les lymphomases, les leucémies et autres mélanomes.^{63,64} La combinaison d'une pyridine hautement fonctionnalisée avec un noyau quinoléine est liée à la valeur pharmaceutique de la *Streptonigrine* et de ses dérivés, ce qui a stimulé le développement de nouvelles voies de synthèse de composés hybrides analogues.

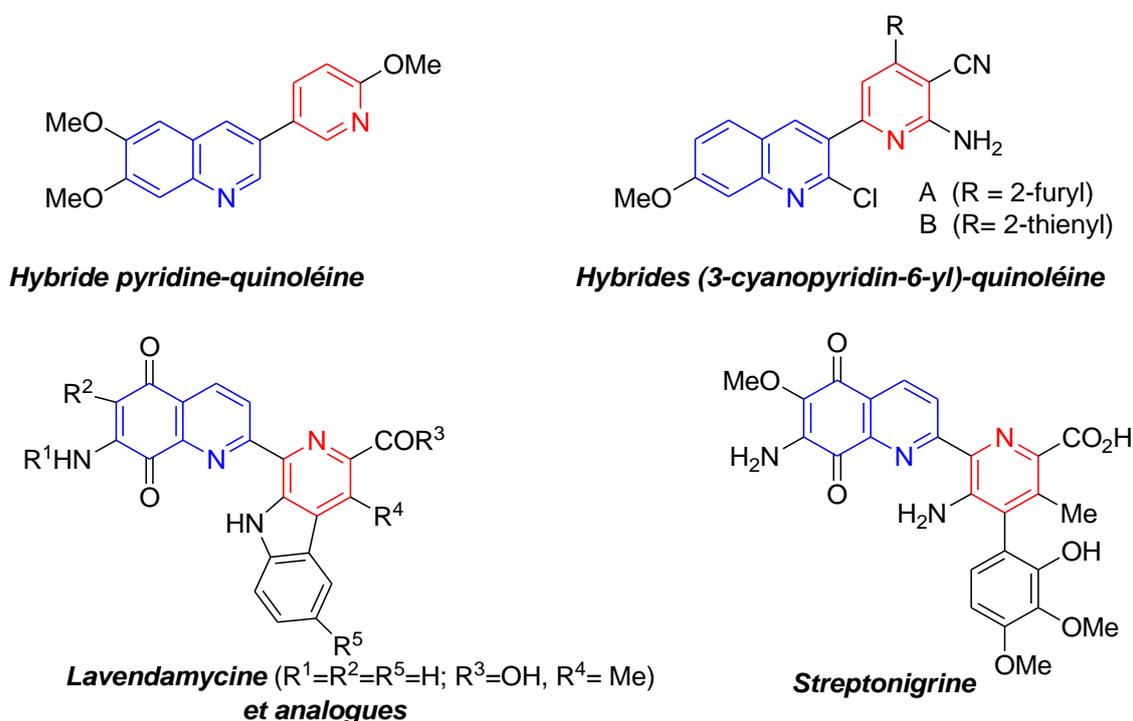


Figure 11: Quelques hybrides quinoléine-pyridine

⁶¹ Behforouz, M.; Gu, Z.; Cai, W.; Horn, M. A.; Ahmadian, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7089-7091.

⁶² Hassani, M.; Cai, W.; Koelsch, K.H.; Holley, D. C.; Rose, A. S.; Olang, F.; Lineswala, J. P.; Holloway, W. G.; Gerdes, J. M.; Behforouz, M.; Beall, H. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1899.

⁶³ Pittillo, R. F.; Woolley, C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *5*, 82-85.

⁶⁴ Rooseboom, M.; Commandeur, J. N. M.; Vermeulen, N. P. E. *Pharmacol. Rev.* **2004**, *56*, 53-102.

Dans ce contexte, certains travaux développés récemment par notre équipe de recherche se sont concrétisés par la synthèse de nouvelles séries de composés quinoléiques couplés à des hétérocycles de structures diversifiées tels que des oxiranes,⁶⁵ des pyrrolidines NH de géométrie contrôlée,⁶⁶ ainsi que celle de dérivés analogues et aza-analogues de flavonoïdes,⁶⁷ par exemple (Fig. 12). De même, un certain nombre de composés hybrides 2-phénylquinoléine-hétérocycles (hétérocycles à cinq ou six chaînons contenant un ou deux hétéroatomes) ont été préparés et leur activité antibactérienne envers des souches à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et autres à gram négatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia* et *Salmonella typhimurium*) évaluée. L'analyse des résultats des tests effectués sur les composés préparés, a montré que certains d'entre eux possèdent un pouvoir antibactérien remarquable ($CMI \leq 25 \mu\text{g/mL}$), et notamment les dérivés associés à l'entité quinoléine ou coumarine, et à des hétérocycles à cinq chaînons contenant deux hétéroatomes (pyrazole et azlactone).⁶⁸

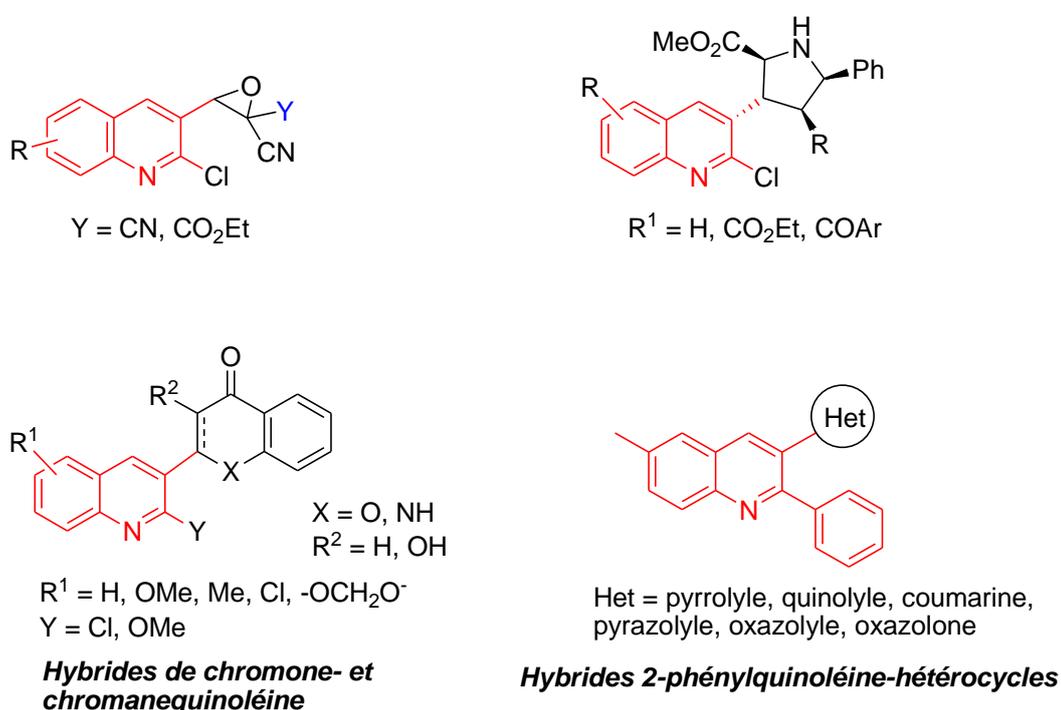


Figure 12: Quelques hybrides quinoléine-hétérocycles préparés dans notre laboratoire

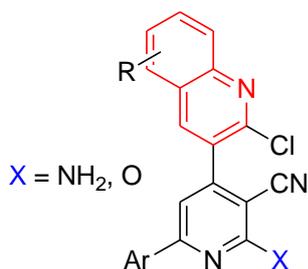
⁶⁵ Alliouche, H.; Bouacida, S.; Roisnel T.; Belfaitah, A. *Acta Cryst.* **2011**, E67, o1754-1755.

⁶⁶ Bouraiou, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Benali-Cherif, N.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Op. Org. Chem. J.* **2010**, 4, 1-7.

⁶⁷ Bouraiou, A.; Berrée, F.; Bouacida, S.; Carboni, B.; Debache, A.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 374-377

⁶⁸ Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Bentchouala, C.; Smati, F.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2013**, 10, 94-99.

Récemment, toute une série de dérivés de 3-cyanopyridine hautement substitués associés à un motif quinoléine ont été préparés dans notre laboratoire en une seule étape avec de bons rendements.⁶⁹



Hybrides quinoléine-(3-cyanopyridine)

Figure 13: Hybrides quinoléine-nicotinonitrile

Nous décrirons, dans le chapitre qui suit, l'importance de la *Tacrine* et de ses analogues dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer* et les voies de synthèse les plus utilisées.

2 La Maladie d'Alzheimer

2.1 Introduction:

En 1906, *Aloïs ALZHEIMER* a décrit des altérations morphologiques affectant le cortex cérébral chez des patients adultes présentant des troubles mentaux, caractérisés essentiellement par un affaiblissement intellectuel. Cette pathologie fut appelée maladie d'*Alzheimer* (MA).

La maladie d'*Alzheimer* (MA) représente un des plus communs désordres neuro-dégénératifs qui affectent près de 7% de la population de plus de 65 ans.⁷⁰ Cette maladie chronique est décrite comme une pathologie cérébrale dégénérative primitive d'étiologie inconnue, caractérisée par un déficit neuropsychique en progression continue. Elle est caractérisée par des troubles de la mémoire et une atteinte des autres fonctions cognitives avec une altération du jugement et de la pensée d'un degré suffisant pour perturber les activités de vie quotidienne des patients atteints de cette maladie.⁷¹

⁶⁹ Ladraa, S. "Thèse de doctorat en chimie", université Mentouri-Constantine 1, **2014**.

⁷⁰ Lahiri, D. K.; Farlow, M. R.; Hintz, N.; Utsuki, T.; Greig, N.H. *Acta Neurol. Scand.* **2000**, *17*, 660-667.

⁷¹ Francotte, P.; Graindorgea, E.; Boveriea, S.; de Tullioa, P.; Pirotea, B. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757-1778.

Elle résulterait d'une dégénérescence neuronale avec altération des neurotransmissions cérébrales des systèmes noradrénergique, sérotoninergique et dopaminergique, et avec une atteinte prédominante du système cholinergique, son diagnostic est purement clinique. Il existerait une relation entre le déficit des neurotransmissions cholinergiques et les différents symptômes, en particulier cognitifs, de la maladie d'*Alzheimer*. La figure ci-dessous illustre les dommages causés au cerveau d'un malade atteint de cette pathologie.

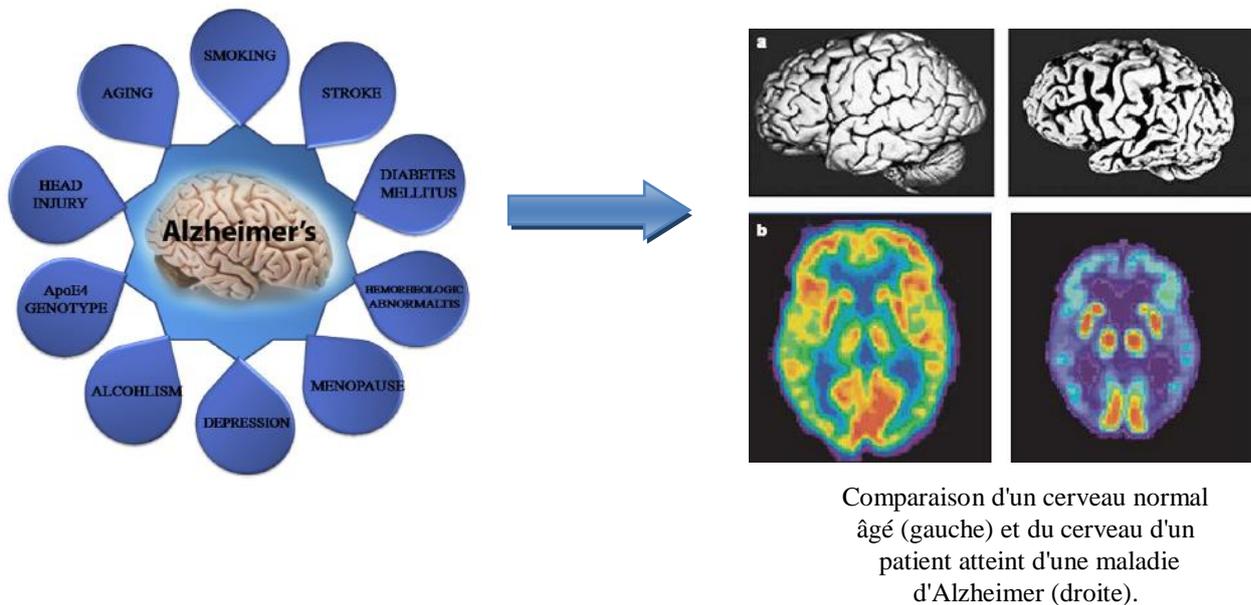


Figure 14: Effets de la maladie d'*Alzheimer* sur le cerveau.

2.2 Les dérivés de la tacrine et la maladie d'Alzheimer.

La *Tacrine*, première molécule à avoir été proposée pour ses propriétés cholinergiques dans les essais thérapeutiques de la MA, permet d'envisager un traitement symptomatique des démences de type *Alzheimer*. Elle agit principalement en inhibant l'activité enzymatique de l'*acétylcholinestérase* (AChE) et de la *butyrylcholinestérase*, responsables de la dégradation (destruction) de l'acétylcholine dans l'espace synaptique du système cholinergique.

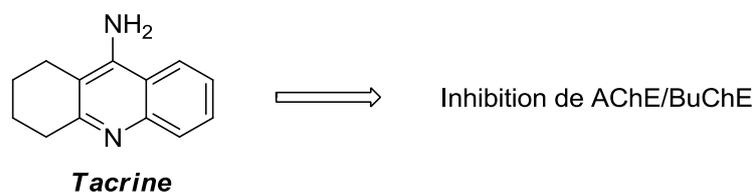


Figure 15 : Structure de Tacrine

Quelques études multicentriques ont permis de montrer une efficacité significative de la *Tacrine* chez les patients atteints de MA légère et modérée. L'efficacité prouvée de la *Tacrine* comme inhibiteur de l'*acétylcholinestérase (AChEI)* et de la *butyrylcholinestérase (BuChEI)* font que celle-ci représente actuellement le remède le plus utilisé dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*.^{72,73} On rappellera que l'acétylcholine est un neurotransmetteur qui assure plusieurs fonctions dont celle de la conservation de la mémorisation et l'apprentissage, et une diminution de son taux entraîne des altérations parfois irréversibles des fonctions cognitives et intellectuelles.

L'effet indésirable majeur de la *Tacrine* est son hépatotoxicité qui se traduit par l'élévation réversible des transaminases hépatiques sanguines, en particulier, l'*alanine aminotransférase* ou *ALAT*, ainsi que la faible sélectivité des effets cholinergiques périphériques.⁷⁴ Les autres effets indésirables observés sont essentiellement liés aux propriétés pharmacologiques de type cholinergique de la *Tacrine* (nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux et neurologiques).

Actuellement, seuls quatre médicaments ont reçu leur autorisation de mise sur le marché : la *Tacrine* (Cognex®) (FDA (USA) 1993, France 1994); l'*Huperzine A* ou *Donépézyll* (Aricept®) (1997); la *Rivastigmine* (Exelon®) (2000) et la *Galanthamine* (Reminyl®) (2001). L'usage thérapeutique de la *Tacrine*, bien que ce médicament vienne juste d'être retiré du marché par la FDA,⁷⁵ reste cependant le plus répandu de par le monde.

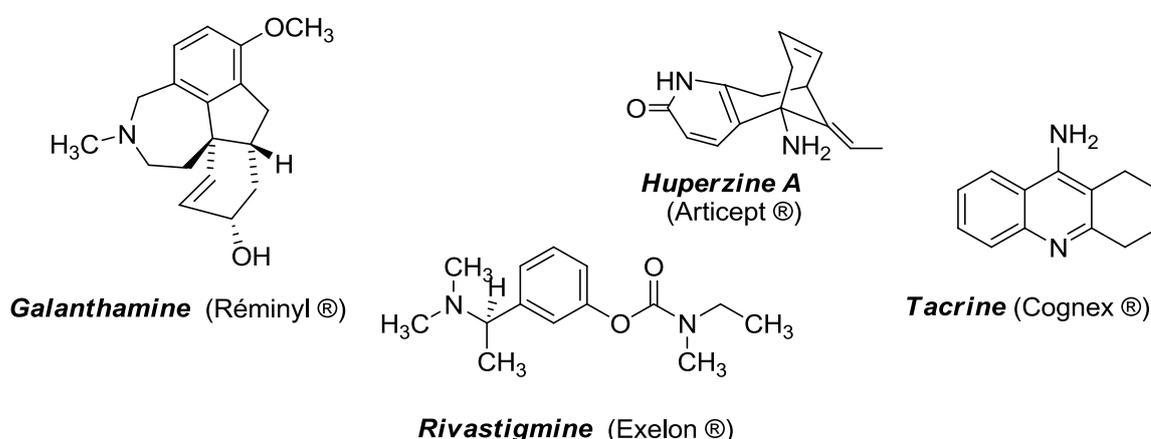


Figure 16: Structure des médicaments anti-*Alzheimer* commercialisés

⁷² Knapp, M. J.; Knopman, D. S.; Soloman, P. R.; Pendlebury, W. W.; Davis, C. S.; Gracon, S. I. *A.J. Am. Med. Assoc.* **1994**, *271*, 985–991.

⁷³ Crismon, M. L. *Ann. Pharmacother.* **1994**, *28*, 744-751.

⁷⁴ Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W. *J. Am. Med. Assoc.* **1994**, *271*, 992-998.

⁷⁵ O'Brien, P. J.; Irwin, W.; Díaz, D.; Howard-Cofield, E.; Krejsa, C. M.; Slaughter, R.; Gao, B.; Kaludercic, N.; Angeline, A.; Bernardi, P.; Brain, P.; Hougham, C. *Arch Toxicol.* **2006**, *80*, 580.

La figure ci-dessous représente la chronologie et les diverses avancées réalisées dans le traitement de la maladie d'Alzheimer au cours du temps.

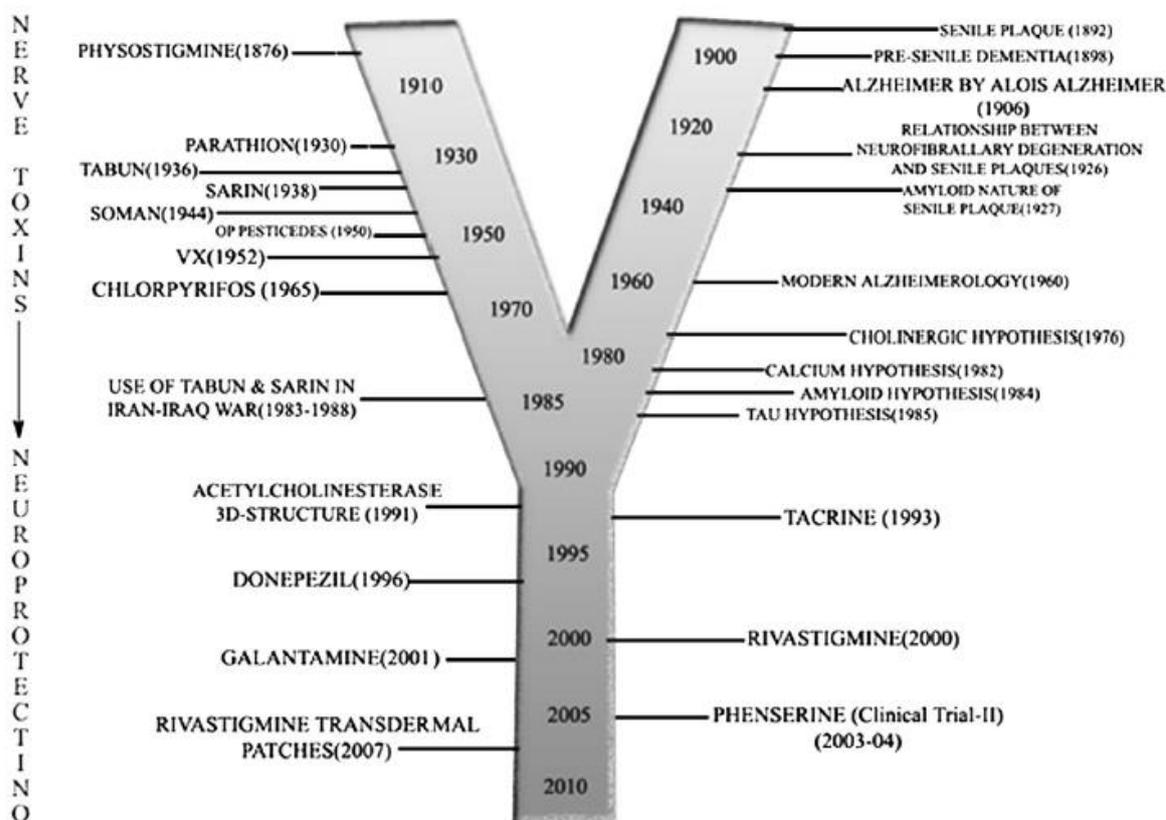


Figure 17 : Historique des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChEI).

Parmi les précurseurs de l'acétylcholine, différentes molécules ont été testées tel que la choline, la phosphatidylcholine ou la lécithine, les agonistes cholinergiques (pilocarpine, arécoline, nicotine) et les stimulateurs de la libération de l'acétylcholine (phosphatidylsérine, 4-aminopyridine), mais sans succès notable.⁷⁶ On notera cependant, que la physostigmine est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase qui a permis une amélioration des fonctions cognitives mais sa durée d'action est très courte,^{77,76} par comparaison avec celle de la Tacrine.⁷⁷

⁷⁶ Winblad, B.; Messamore, E.; O'Neill, C.; Cowburn, R. *Acta Neurol. Scand.* **1993**, 88, 4-6.

⁷⁷ Gustafson L. *Acta Neurol. Scand.* **1993**, 88, 39-41.

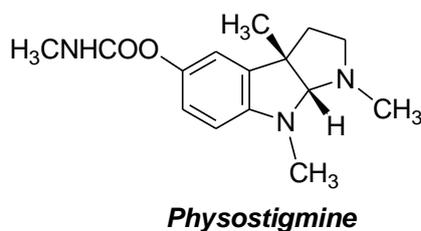


Figure 18: Structure de la Physostigmine.

Récemment, une nouvelle approche a été développée dans le domaine de la recherche et de la conception de molécules bioactives multifonctionnelles. Cette idée repose sur la combinaison de molécules à activités biologiques différentes en vue de créer de composés nouveaux hybrides possédant à la fois les propriétés de chacune de ces molécules, selon un choix approprié et judicieux.

Cette stratégie a été adoptée par certains groupes de recherche dans la préparation de composés où la *Tacrine* est combinée avec un autre fragment possédant une bio-activité appropriée supplémentaire dans l'objectif de disposer d'inhibiteurs multifonctionnels de l'*acétylcholinestérase* (*AChEI*), et capables d'atteindre plusieurs cibles liés au développement de la MA. En d'autres termes, utiliser un médicament unique comme inhibiteur sélectif de l'*AChE*, qui posséderait des propriétés anti-oxydantes, régulateur de l'*ALAT*, anti-vomissement, neuro-protecteur... (Fig. 19).

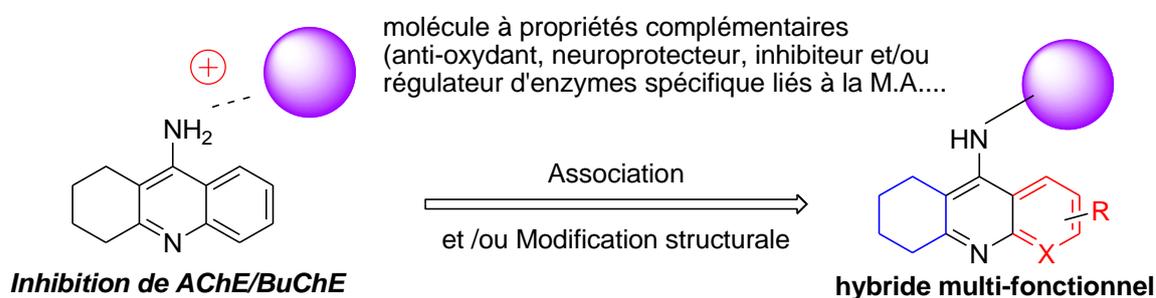


Figure 19 : Représentation schématique (idéalisée) de l'approche thérapeutique

Ainsi, le développement de nouveaux agents à effets multiples (analogues de la *Tacrine* de structure modifiée) représente la stratégie actuellement poursuivie dans les laboratoires de recherche sur le traitement de la maladie d'*Alzheimer*.^{78,79}

Nous donnerons dans ce qui suit l'essentiel des travaux réalisés et des résultats décrits dans la littérature dans la recherche de nouveaux analogues de la *Tacrine* à effets multiples, ainsi que les méthodologies développées pour accéder à ces composés.

2.3 Les dérivés hybrides de la tacrine

Pour faire face à la nature multifactorielle de la MA, la conception et la préparation de composés uniques qui peuvent atteindre et moduler simultanément les différentes cibles impliquées dans la manifestation des divers effets et autres désordres neuro-dégénératifs post-traumatiques de la maladie d'*Alzheimer* (Multi-Target Directed Ligands ou MTDLs), ont fait l'objet de plusieurs études. La structure de la *Tacrine*, a été largement utilisée comme block de construction (échafaudage de base) dans la conception et la préparation de nouveaux composés à cibles multicentriques, les MTDLs.

Certains dérivés hybrides de la *Tacrine* (tacrine-dihydropyridine hybrides, tacrine-acide lipoiq ue, tacrine-homodimères...) ont montré des potentialités comme inhibiteurs de l'*acétylcholinestérase* et une activité neuro-protectrice pour une utilisation future probable dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*.⁸⁰ Quelques exemples sont décrits dans ce qui suit :

Des hybrides tacrine-acide caféique, tacrine-acide férulique par exemple, ont été conçus comme de puissants inhibiteurs de l'*AChE* avec des propriétés anti-oxydantes. Cette approche permettrait de combiner les propriétés de la *Tacrine* avec celle de polyphénols naturels (inhibiteur de l'*acétylcholine estérase* et anti-radicaux libres).

L'acide caféique ou acide (*E*) 3-(3,4-dihydroxyphényl) prop-2-énoïque est un composé naturellement présent dans presque toutes les plantes, et particulièrement dans les grains de café d'où il fut isolé pour la première fois au XIX^e siècle. C'est un précurseur de l'acide férulique, de l'alcool coniférylique et de l'alcool sinapylique qui participent à la synthèse de la lignine qui forme les parois des cellules végétales, et c'est également un précurseur de molécules

⁷⁸ Decker, M. Recent *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 221-229.

⁷⁹ Youdim, M. B. H.; Buccafusco, J. J. *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 27-35.

⁸⁰ (a) Rosini, M.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Bolognesi, M. L.; Hrelia, P.; Minarini, A.; Tarozzi, A.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 360-363; (b) Hu, M. K.; Wu, L. J.; Hsiao, G.; Yen, M. H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2277-2282; (c) Marco-Contelles, J. L.; León, R.; de los Ríos, C.; Guglietta, A.; Terencio, J.; López, M. G.; García, A. G.; Villarroya, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7607-7610.

aromatiques.⁸¹ Bio-synthétisé par hydroxylation de l'acide *para*.coumarique (sous forme ester), lequel est obtenu par hydroxylation de l'acide cinnamique ou éventuellement *via* l'élimination du groupe amine de la tyrosine, il possède comme tous les polyphénols des groupes hydroxyles (-OH), capables de prévenir ou ralentir l'oxydation des lipides.

Il a été prouvé qu'à des concentrations supérieures à $2,8 \cdot 10^{-4}$ M, l'acide caféique était plus efficace que l'acide chlorogénique dans l'auto-oxydation du triacylglycérol. L'acide caféique (Fig. 20) au même titre que le *Trolox*, est capable de protéger les cellules contre les dommages provoqués par les radicaux libres. En présence de radicaux de monoxyde d'azote $\cdot\text{NO}$, l'acide caféique ou le *Trolox* inhibe *in vitro* la voie de l'apoptose induite par $\cdot\text{NO}$ des cellules épithéliales.⁸²

On rappellera que l'acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-carboxylique ou *Trolox* (Fig. 20) est un analogue hydrosoluble de la vitamine E (antioxydant) utilisé dans le domaine biologique et biochimique pour réduire le stress oxydatif, et les dommages causés par les radicaux libres.

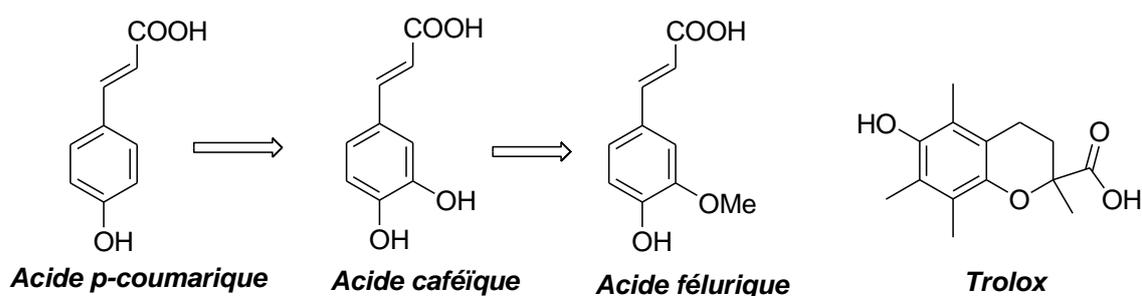


Figure 20: Quelques inhibiteurs de radicaux libres

L'acide férulique ou acide 4-hydroxy-3-méthoxycinnamique (Fig. 20) est un composé de structure extrêmement proche de celle de l'acide caféique à partir duquel il est bio-synthétisé par méthylation de la fonction hydroxyle en *méta* de l'acide caféique grâce à une enzyme spécifique, l'*acide caféique-O-méthyl transférase*.⁸³ Comme de nombreux polyphénols, c'est un antioxydant réactif avec les radicaux libres comme les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO).⁸⁴

⁸¹ Liyama, K.; Lam, T B. L.; Stone, B. A. *Plant Physiology*, **1994**, *104*, 315-320.

⁸² Chung, M. J.; Walker, P. A.; Hogstrand, C. *Aquatic Toxicology*, **2006**, *80*, 321-328.

⁸³ Shahadi, F.; Naczki, M. *Phenolics in food and nutraceuticals*, 2^e éd. CRC Press LLC, Florida, USA, **2004**, p. 4.

⁸⁴ Kanski, J.; Aksénova, M.; Stoyanova, A.; Butterfield, D.A. *J. Nutr. Biochem.* **2002**, *13*, 273-281.

Certaines études *in vitro* ont montré que ce dernier pourrait avoir une activité protectrice du foie,⁸⁵ et anti-tumorale directe dans le cas du cancer du sein⁸⁶ ou du foie.⁸⁷

Dans ce contexte, des hybrides tacrine-mélatonine et acide férulique-tacrine ont été conçus comme de puissants inhibiteurs de l'*AChE* avec des propriétés anti-oxydantes, par exemple.⁸⁸ On rappellera que la *Mélatonine* ou *N*-acétyl-5-méthoxytryptamine est une hormone fondamentale qui régule les rythmes biologiques circadiens (cycle d'une journée) chez les mammifères, et qui peut être administrée pour réduire les troubles du sommeil (insomnie) chez les patients âgés de plus de 65 ans en général. De même, des hybrides acide férulique-tacrine ont été synthétisés et sont considérés comme des médicaments candidats anti-*Alzheimer* multi-puissants.

Tous les composés cibles préparés ont montré par rapport à la *Tacrine*, une activité inhibitrice de l'*acétylcholinestérase* meilleure et une activité inhibitrice de la *butyrylcholinestérase* comparable.

Il est intéressant de noter que l'un des composés préparés a montré une action inhibitrice réversible et non-compétitive pour l'*acétylcholinestérase* indiquant une interaction avec le site anionique périphérique, mais une action compétitive inhibitrice réversible pour la *butyrylcholinestérase*. L'étude a également révélé que certains composés cibles ont, comparés au *Trolox*, une grande capacité à absorber les espèces réactives de l'oxygène (antioxydants).⁸⁹

Selon le même concept, des hybrides tacrine-(4-oxo-4*H*-chromène) ont été préparés en vue d'obtenir des agents multifonctionnels capables d'inhiber l'*AChE* et la β -*sécrétase*. De même quelques hybrides tacrine-(8-hydroxyquinoléines) présentent des propriétés de neuro-protecteurs, cholinergiques, antioxydants, et de complexations du cuivre (Fig. 21).⁹⁰

⁸⁵ Barone, E.; Calabrese, V.; Mancuso, C. *Biogerontology*, **2009**, *10*, 97-108

⁸⁶ Kampa, M.; Vassila-Ismini, A.; Notas, G.; Nifli, P. A.; Nistikaki, A.; Hatzoglou, A.; Bakogeorgou, E.; Kouimzoglou, E.; Blekas, G.; Boskou, D.; Gravanis, A.; Castanas, E. *Breast Cancer Res.* **2004**, *6*, 63-74.

⁸⁷ Yong Soo Lee, *Arch Pharm Res.* **2005**, *28*, 1183-1189.

⁸⁸ Rodriguez-Franco, M. I.; Fernandez-Bachiller, M. I.; Perez, C.; Hernandez-Ledesma, B.; Bartolome, B. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 459-462.

⁸⁹ Fang, L.; Kraus, B.; Lehmann, J.; Heilmann, J.; Zhang, Y.; Deckera, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2905-2909

⁹⁰ Fernandez-Bachiller, M. I.; Perez, C.; Gonzalez-Munoz, G. C.; Conde, S.; Lopez, M. G.; Villarroja, M.; Garcia, A.G.; Rodriguez-Franco, M. I.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4927-4937.

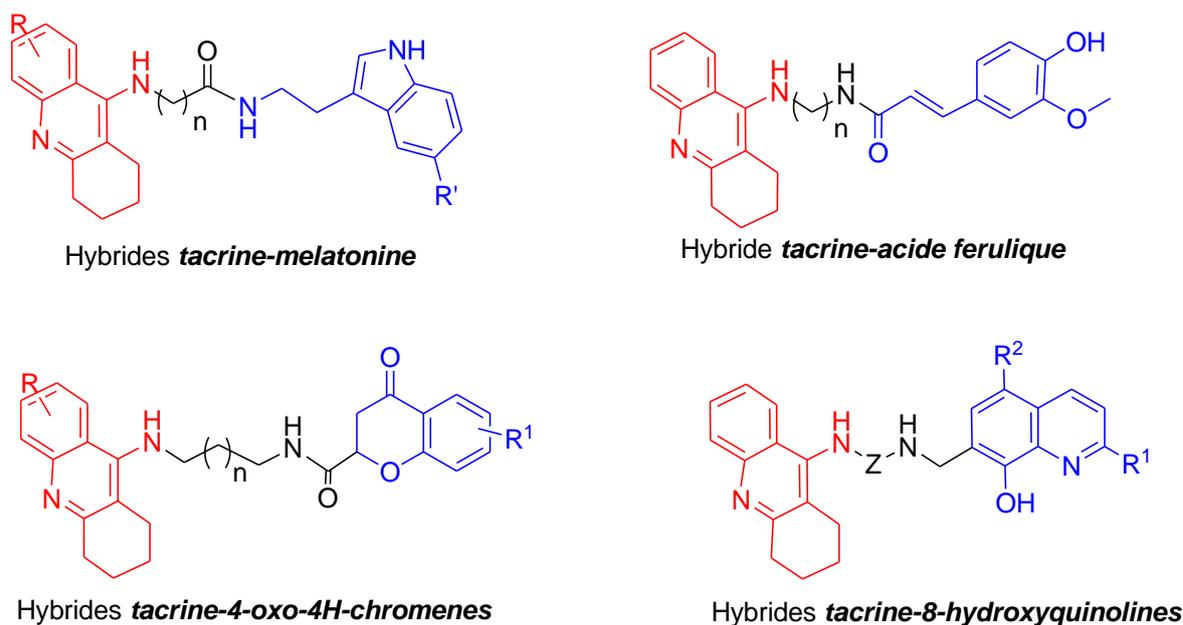


Figure 21: Quelques dérivés hybrides de la *Tacrine*

Une pharmaco-modulation convergente de l'*Huperzine A* et de la *Tacrine* a été réalisée par *Badia, et al.* L'évaluation de l'activité inhibitrice envers l'*AChE* des composés préparés montre que le composé porteur d'une double liaison éxo-cyclique de stéréochimie *E* est 2,5 fois moins actif comme *AChEI* que la *Tacrine*, mais beaucoup plus actif que son stéréoisomère *Z*, et que le composé hybride porteur seulement d'un substituant éthylidène (double liaison intra-cyclique) est un inhibiteur de l'*acétylcholinestérase (AChEI)* plus puissant que la *Tacrine*.⁹¹

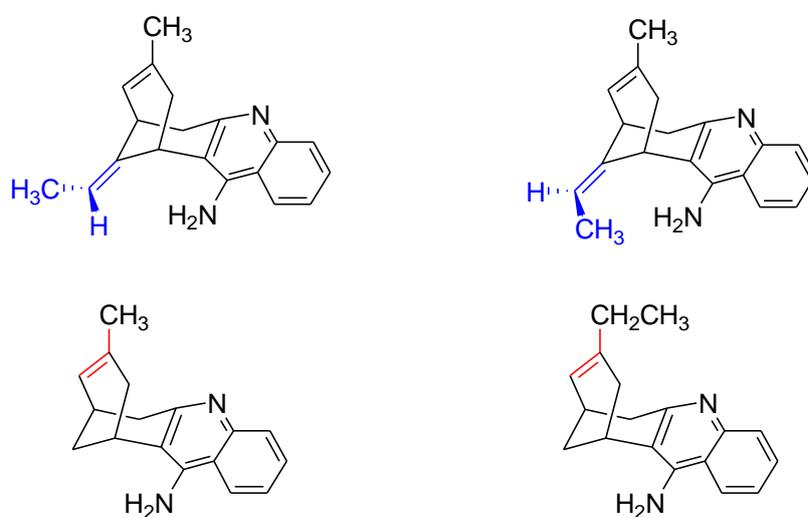


Figure 22: Dérivés hybrides *tacrine-Huperzine A*

⁹¹ Badia, A.; Banos, J. E.; Camps, P.; Contreras, J.; Gorbis, D. M.; Muñoz-Torrero, D.; Simon, M.; Vivas, M. N. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 427-440.

Récemment, une nouvelle série de composés hybrides tacrine-acide caféique a été préparée par *Rongbiao Pi, et al.* Les molécules issues de cette association possèdent une activité antioxydante supérieure à celle de l'hybride tacrine-acide félorique, et un des composés préparés, représenté ci-dessus, a montré une activité inhibitrice de l'*acétylcholinestérase (AChEI)* remarquable (Fig. 23).⁹²

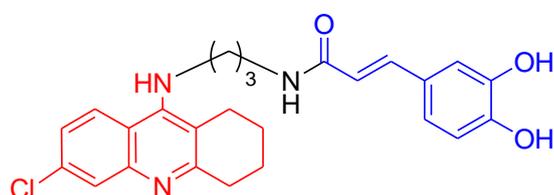


Figure 23: Hybride tacrine-acide caféique

Les coumarines sont des hétérocycles largement présents dans de nombreuses espèces de plantes, qui possèdent un large éventail d'activités biologiques dont celles associées à des troubles neurologiques, en particulier dans la maladie d'*Alzheimer*.^{93,94} Très récemment, *Wang, et al.* ont rapporté la conception, la synthèse, l'évaluation et la modélisation moléculaire d'une nouvelle série de composés hybrides tacrine-coumarine (Fig. 24) comme inhibiteurs multifonctionnels de l'*AChE* (anti-*Alzheimer*).⁹⁵

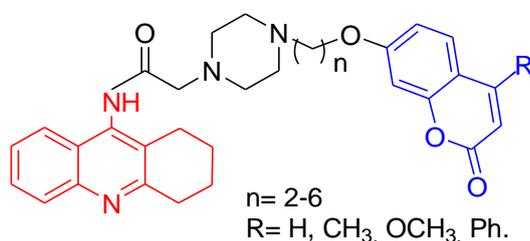


Figure 24: Hybrides tacrine-coumarine

⁹² Chao, X. J.; He, X. X.; Yang, Y.; Zhou, X.; Jin, M.; Liu, S.; Cheng, Z.; Liu, P.; Wang, Y.; Yu, J. C.; Tan, Y.; Huang, Y. J.; Qin, J.; Rapposelli, S.; Pi, R. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6498-6502.

⁹³ Novaroli, L.; Reist, M.; Favre, E.; Carotti, A.; Catto, M.; Carrupt, P. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6212-6217.

⁹⁴ Pisani, L.; Catto, M.; Giangreco, I.; Leonetti, F.; Nicolotti, O.; Stefanachi, A.; Cellamare, S.; Carotti, A. *Chem. Med. Chem.* **2010**, *5*, 1616-1630.

⁹⁵ Xie, S. S.; Wang, X. B.; Li, J. Y.; Yang, L.; Kong, L. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 540-553.

Récemment, une nouvelle série de composés hybrides tacrine-lophine a été préparée *via* une réaction à quatre composants impliquant la *N*-(3-aminopropyl)-5,6,7,8-tétrahydro-9-aminoacridine, le benzile, des dérivés du benzaldéhyde et l'acétate d'ammonium (NH₄OAc) au reflux de l'éthanol en présence de chlorure d'Indium comme catalyseur. Certains composés hybrides préparés se sont avérés de puissants et sélectifs inhibiteurs de l'*acétylcholinestérase* et de la *butyrylcholinestérase* à de très faibles concentrations (IC₅₀ ≈ 10⁻⁹ M).⁹⁶

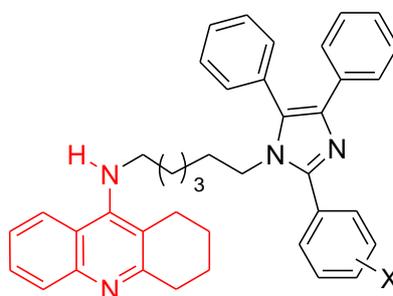


Figure 25: Hybrides tacrine-lophine

On terminera cet aperçu sur les analogues de la *Tacrine* par la description d'analogues contenant deux structures tacrines identiques (homo-dimère) ou différentes (hétéro-dimère) connectées entre elles par une chaîne alkyle.

Cette approche a été exploitée par *Pang*, et son équipe, qui ont montré que les bis-tacrines dont les groupements amines sont reliés entre eux par un pont héptaméthylène, constituant ainsi deux sites de liaison avec l'*acétylcholinestérase*, sont mille fois plus puissants que la *Tacrine*.⁹⁷ L'évaluation de la toxicité réalisée par la suite, a confirmé que cette molécule se lie à la fois aux sites anioniques centraux et périphériques de l'*AChE*, et inhibe les activités de la β -amyloïde (auto et agrégation induite).⁹⁸ Ils ont également montré, outre l'activité inhibitrice de l'*AChE* et de l'agrégation de la β -amyloïde, que certains de ces nouveaux composés homo- et hétéro-dimère de la *Tacrine* représentés ci-après, possèdent un pouvoir inhibiteur de la fonction non enzymatique de l'*AChE* envers l'*Aspartyle protéase* BACE1 légèrement ou nettement supérieur à celui de la bis-tacrine homo-dimère référence (Fig. 26).⁹⁹

⁹⁶ da Costa, J. S.; Bizarro Lopes, J. P.; Russowsky, D.; Petzhold, C. L.; de Amorim Borges, A. C.; Ceschi, M. A.; Konrath, E.; Batassini, C.; Santana Lunardi, P.; Saraiva Gonçalves, C. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 556-563.

⁹⁷ Pang, Y. P.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Hong, F.; Brimijoin, S. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 236-246.

⁹⁸ Rizzo, S.; Bartolini, M.; Ceccarini, L.; Piazzini, L.; Gobbi, S.; Cavalli, A.; Recanatini, M.; Andrisano, V.; Rampa, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1749-1760.

⁹⁹ Rizzo, S.; Bisi, A.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Belluti, F.; Gobbi, S.; Andrisano, V.; Rampa, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4336-4343.

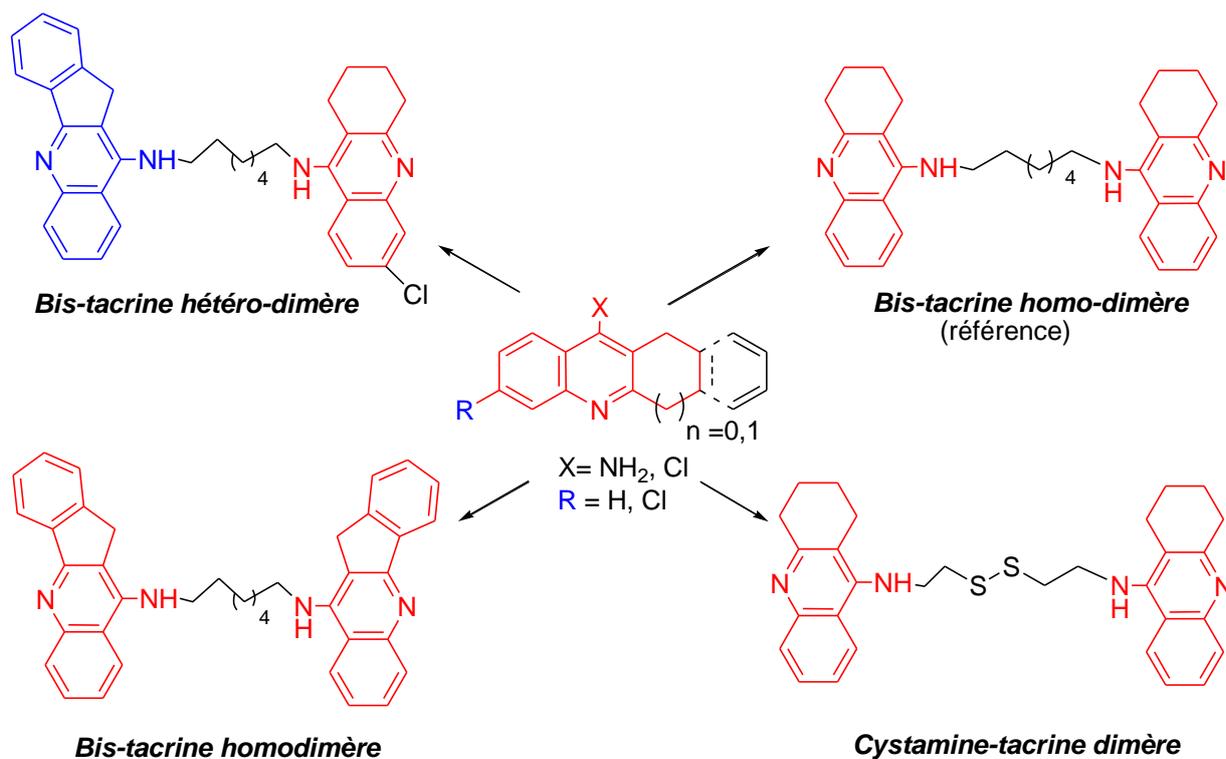


Figure 26: Quelques structures de bis-tacrine homo- et hétéro-dimères

Récemment Minarini, et *al.*¹⁰⁰ ont synthétisé et évalué l'activité d'analogues soufrés de bis-tacrine comme nouvel MTDLs. Le remplacement de la connexion entre les fonctions amines de la bis-tacrine (pont heptaméthylène) par la cystamine conduit à l'hybride cystamine-tacrine dimère qui possède une toxicité moindre que son congénère bis-tacrine, un pouvoir inhibiteur de l'*AChE*, de la *BuChE* et de la β -amyloïde ($A\beta$) (auto et agrégation induite) comparable, et une action neuro-protectrice sur les lignées cellulaires SH-SY5Y contre les lésions oxydatives générés par H_2O_2 , et ce par activation des *kinases* 1 et 2 (ERK1/2, extra-cellular signal-regulated kinase) et de la *protéine kinase B* (PKB). La figure ci-dessus (Fig. 26) représente quelques bis-tacrine homo- et hétéro-dimère multifonctionnels.

Un résumé des récents développements de l'approche thérapeutique des dérivés de la *Tacrine* dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*,¹⁰¹ montre que les progrès accomplis sont remarquables, néanmoins la mise au point de molécule unique pouvant simultanément atteindre les différentes cibles impliquées dans le développement de la MA, reste d'actualité.

¹⁰⁰ Minarini, A.; Milelli, A.; Tumiatti, V.; Rosini, M.; Simoni, E.; Bolognesi, M. L.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Motori, E.; Angeloni, C.; Hrelia, S. *Neuropharmacology*, **2012**, *62*, 997-1003.

¹⁰¹ Romero, A.; Cacabelos, R.; Oset-Gasque, M.; Samadi, A.; Marco-Contelles, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1916-1922.

2.4 Quelques méthodes de synthèse des analogues structuraux de la tacrine

La *Tacrine* (ou 9-amino-5,6,7,8-tétrahydroacridine) est une molécule composée de la fusion de trois cycles, un noyau benzénique (noyau **a**), un cycle pyridinique (noyau **b**) porteur de la fonction amine, et un cyclohexane (noyau **c**).

Dans la préparation des analogues de la *Tacrine* rapportés dans la littérature, les modifications introduites ont porté essentiellement sur les cycles **a** et **c**, le noyau **b** étant essentiel pour l'activité, reste intact. Les réactions de couplage avec d'autres entités concerneront en général le groupement amine, ou le groupement chlore dans le cas des 9-chloro-5,6,7,8-tétrahydroacridine.

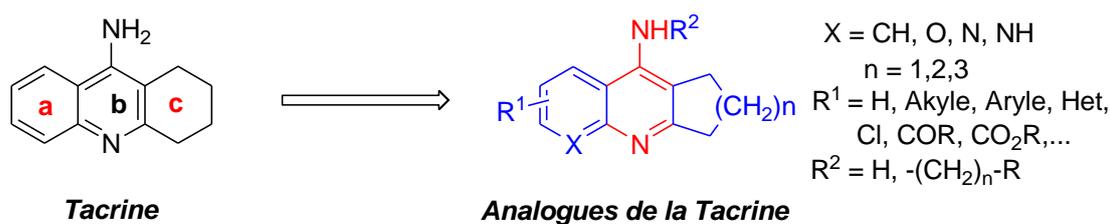


Figure 27: Sites objet de modifications structurales de la *Tacrine*.

Dans la préparation de la *Tacrine* et autres composés analogues, deux stratégies ont été développées.

La première consiste à préparer la *Tacrine* par une réaction de cyclo-déshydratation de l'anthranilonitrile avec la cyclohexanone,¹⁰² puis par une réaction adéquate, on procède à la connexion du fragment choisi (dérivé bromé le plus souvent) avec la structure aminoacridine pour former l'analogue de la tacrine *N*-alkylé.

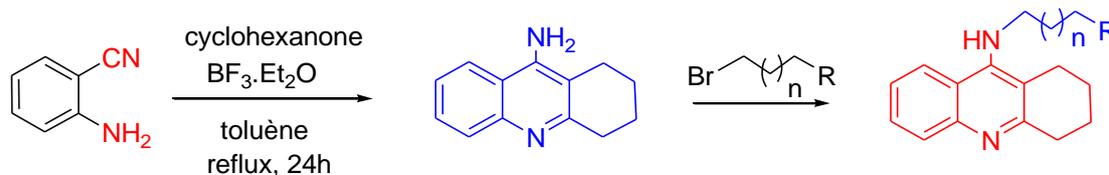
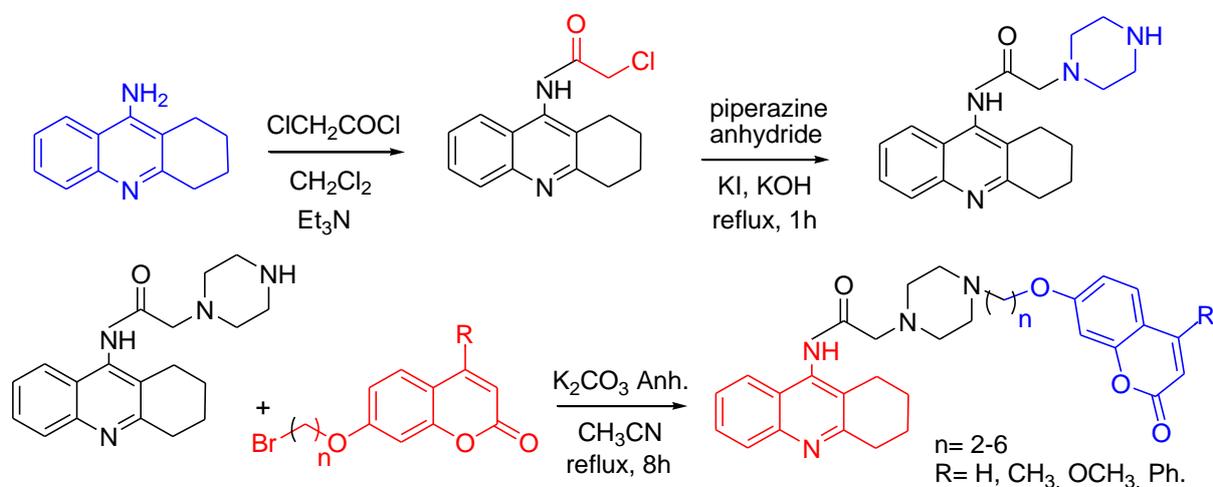


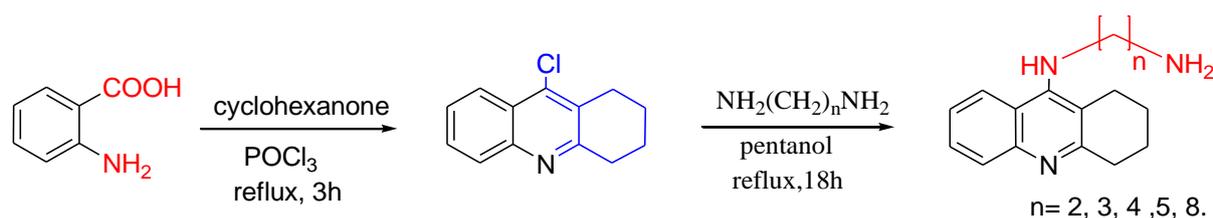
Schéma 1

¹⁰² Mc Kenna, M. T.; Proctor, G. R.; Young, L. C.; Harvey, A. L. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3516-3523.

Une réaction d'acylation de la *Tacrine* avec le chlorure de chloroacétyle donne le composé *N*-acylé correspondant, qui après un traitement avec la piperazine anhydride et en présence d'iodure de potassium, puis suivi de l'addition du dérivé bromé de la coumarine, conduit à la formation de l'hybride tacrine-coumarine. La réaction est décrite dans le schéma qui suit :



Une séquence-clé similaire utilise la réaction de condensation de l'acide anthranilique avec la cyclohexanone en présence de POCl_3 pour conduire au dérivé chloré. L'addition d'alkyle diamine qui s'en suit donne l'analogue de la *Tacrine*.



L'analogue aminé formé est alors apte à se connecter avec un acide carboxylique pour former une liaison de type peptidique (DCC , $[\text{DMAP}]$, CH_2Cl_2), et ainsi conduire au composé hybride cible recherché.

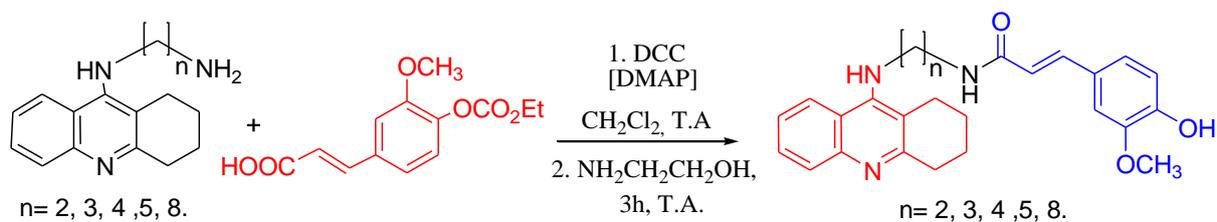


Schéma 4

On notera également l'utilisation de cétones cycliques chirales, préparées à partir de formes actives de monoterpènes naturels, dans la réaction de cyclo-déshydratation de l'antranitrile en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ comme catalyseur (Schéma 5). Le pouvoir inhibiteur des composés optiquement actifs de cette série envers l'*acétylcholine estérase* a également été testé.¹⁰³

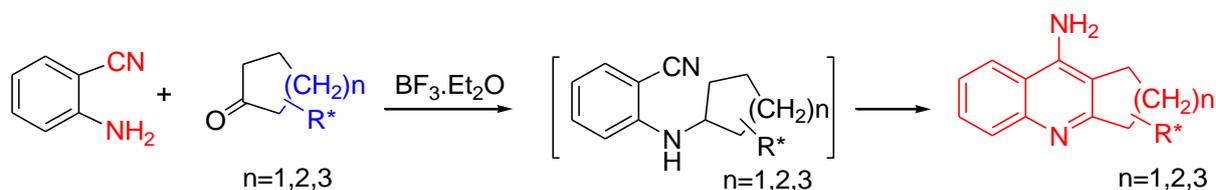


Schéma 5

La seconde approche, qui est la plus utilisée, consiste en une modification structurale du noyau **a** tout en préservant les deux fonctions nitrile et amine nécessaires à la construction du de la structure *Tacrine*. Dans ce contexte, l'étude bibliographique portant sur la réactivité de composés hétérocycliques diversement fonctionnalisés montre que des réactions sélectives ciblant simultanément des groupements fonctionnels vicinaux tels que des amines et des nitriles par exemple, ont été observées. Cette réaction se fait sans ouverture de cycle et la présence de fonctions cétone ou ester est tolérée. Cette approche est illustrée dans le schéma 6.

Pour ce faire on procède à la préparation de dérivés précurseurs tel que le 4*H*-pyrane par exemple, qui sont ensuite soumis à une réaction de type *Friedländer*. Ainsi l'addition au dérivé de 4*H*-pyrane, de cycloalcanone en présence d' AlCl_3 comme catalyseur, conduit au reflux du 1,2-dichloroéthane aux analogues de la *Tacrine* correspondants.

¹⁰³ dos Santos-Pisoni, D.; Sobieski-da Costa, J.; Gamba, D.; Petzhold, C. L.; de Amorim-Borges, A. C.; Ceschi, M. A.; Lunardi, P.; Saraiva-Gonçalves, C. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 526-535.

On notera que le dérivé précurseur 4*H*-pyrane peut être transformé en 1,4-dihydropyridine correspondant lors de l'addition du composé 1,3-dicarbonylés au dérivé de *Knoevenagel* en présence de NH₄OAc, ou ultérieurement en dérivé pyridinique correspondant. Une étude sommaire de la littérature montre que les dérivés de 4*H*-pyrane (ou 1,4-dihydropyridine ou pyridine) porteurs d'un groupement amine libre en 2 et en position 3 un nitrile, sont des précurseurs très efficaces pour l'accès à des dérivés analogues de la *Tacrine* (addition de cycloalcanone selon les conditions standards de la réaction de *Friedländer*).

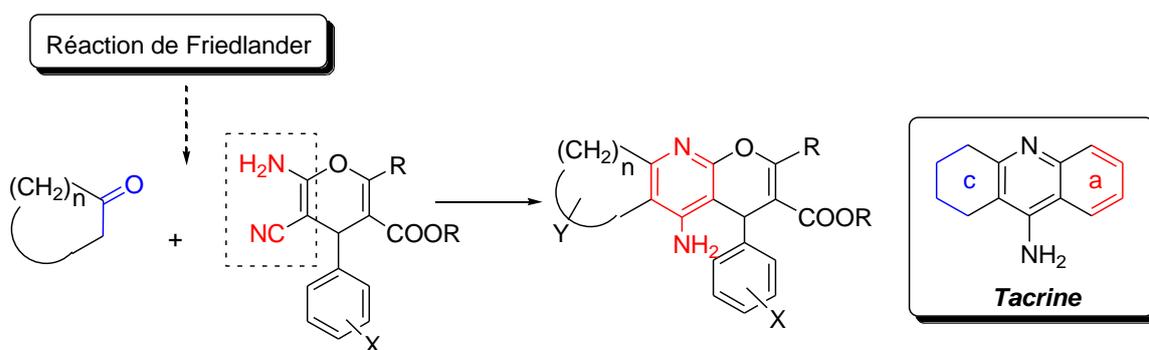


Schéma 6

On signalera également le remplacement du catalyseur AlCl₃ par le ZnCl₂ au reflux du nitrobenzène (120-130°C) dans la réaction de *Friedländer*,¹⁰⁴ mais les premières conditions sont préférées en raison de la plus grande simplicité du traitement de la réaction.¹⁰⁵

2.4.1 Préparation des dérivés précurseurs

En général, ces composés sont préparés selon une réaction one-pot invoquant un processus à trois composants. Ainsi, le traitement d'un aldéhyde aromatique avec le malononitrile donne l'arylméthylène malononitrile, lequel est converti *in situ* en dérivé du 4*H*-pyrane correspondant par addition de composé β-dicarbonylés.¹⁰⁶ La réaction est conduite dans l'éthanol à la température ambiante en présence pipéridine comme catalyseur. La séquence réactionnelle est illustrée dans le schéma suivant :

¹⁰⁴ Kawakami, H.; Ohuchi, M.; Kitano, M.; Ono, K. *Eur. Patern Appl.* A1-0 268 871. **1987**,

¹⁰⁵ Aguadol, F.; Badia, A.; Bafios, J. E.; Bosch, F.; Bozzo, C.; Camps, P.; Contreras, J.; Diersser, M.; Escolano, C.; Gorbig, D. M.; Mufioz-Torrero, D.; Pujol, M. D.; Simon, M.; Valderaza, M. T.; Vivas, N. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, 29, 205-221

¹⁰⁶ (a) Kuthan, J. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1995**, 62, 20-98; (b) Tabarrini, O.; Cecchetti, V.; Temperini, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M. G.; Fravolini, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2921-2928; (c) Wang, X.-S.; Shi, D.-Q.; Tu, S.-J.; Yao, C.-S. *Synthetic Commun.* **2003**, 33, 119; (d) Marco-Contelles, J. L.; de los Rios, C.; Garcia, A. G.; Villarroya, M.; Carreiras, M. C.; Martins, C.; Eleuterio, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2199-2218.

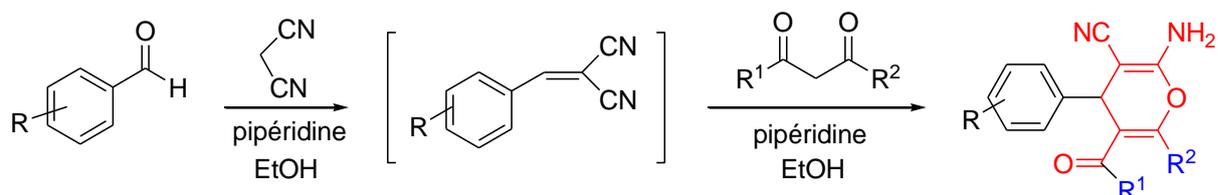


Schéma 7

L'isolation du produit de *Knoevenagel* est nécessaire dans certains cas,¹⁰⁷ comme le montre l'exemple qui suit :

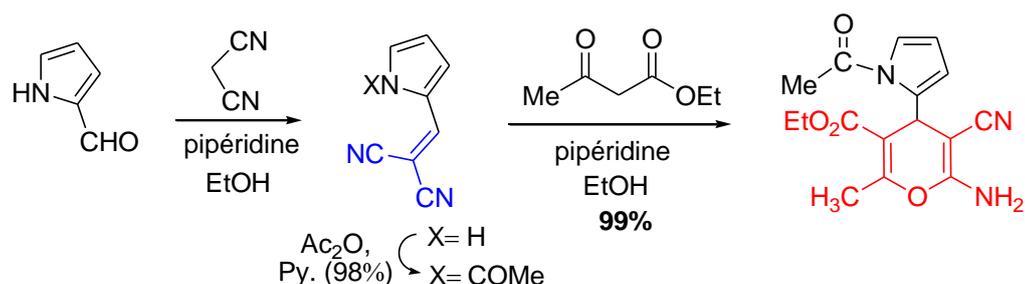


Schéma 8

On signalera également une synthèse de dérivés de 4*H*-pyrane hautement fonctionnalisés réalisée par *Quintero* et son équipe, à partir d' α -benzoylcinnamonnitriles. Ces derniers mis en présence de malononitrile et de quantité catalytique de pipéridine, conduisent, via une réaction d'addition de type *Michael*, à un adduit qui se cyclise en 4*H*-pyrane suite à une attaque nucléophile de l'oxygène du carbonyle sur le carbone du groupement nitrile.¹⁰⁸ La réaction est illustrée dans le schéma ci-après.

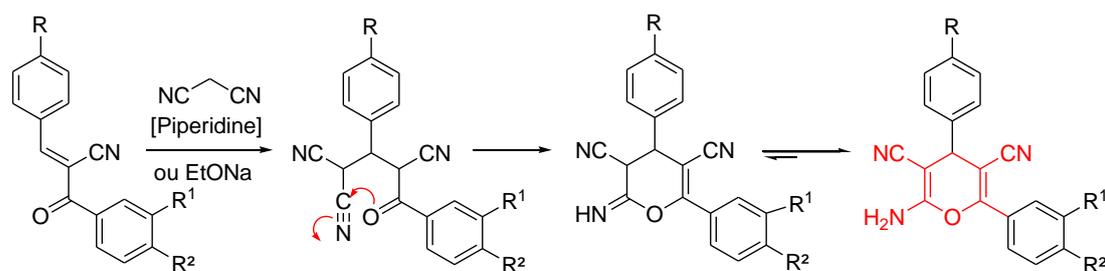


Schéma 9

¹⁰⁷ Bergauer, M.; Gmeiner, P. *Synthesis*, **2001**, 2281.

¹⁰⁸ Quintero, M.; Seoane, C.; Soto, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 21, 1835-1836.

Cette approche n'a pas le succès escompté du fait de ses limites : le substrat est un dérivé d' α -benzoylcinnamonnitrile, qui est obtenu à partir de benzaldéhyde et de benzoylacetonitrile!

On notera également que l'addition de quantité équimolaire d'arylidénemalononitrile et de dimédone en présence d'un excès d'acétate d'ammonium dans l'acide acétique, donne accès aux dérivés de 1,4-dihydropyridine précurseurs, en remplacement des 4*H*-pyranes.¹⁰⁹

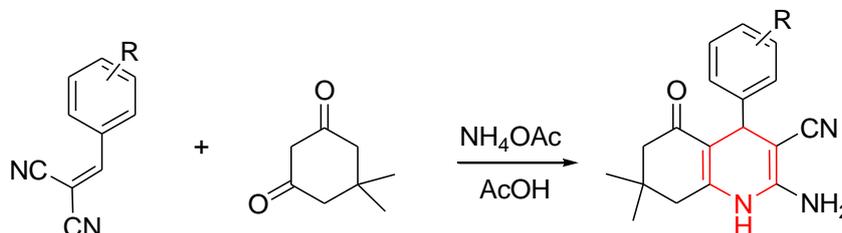


Schéma 10

On terminera cet aperçu sur les précurseurs potentiels par l'utilisation de dérivés de la pyridine comme précurseurs dans la préparation d'analogues de la *Tacrine*. Le traitement du dérivé de 4*H*-pyrane avec l'acétate d'ammonium dans l'acide acétique,¹¹⁰ conduit à la formation du dérivé pyridinique correspondant, avec des rendements variables.¹¹¹

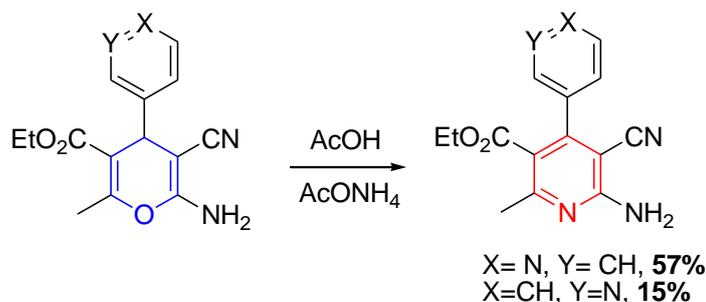


Schéma 11

Ces précurseurs porteurs des fonctionnalités amine et nitrile vicinales sont alors aisément transformés en dérivés de la *Tacrine* par addition de cycloalcanone, en présence d' $AlCl_3$ comme catalyseur au reflux du 1,2-dichloroéthane, ce sont les conditions standards de la réaction de *Friedländer*.

¹⁰⁹ Troschütz, R. *Arch. Pharm.* **1989**, 5, 285-290.

¹¹⁰ Tu, S.; Zhang, J.; Zhu, X.; Zhang, Y.; Wang, Q.; Xu, J.; Jiang, B.; Jia, R.; Zhang, J.; Shi, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 985, et références citées.

¹¹¹ (a) Samadi, A.; Marco-Contelles, J. L.; Soriano, E.; Alvarez-Perez, M.; Chioua, M.; Romero, A.; González-Lafuente, L.; Gandía, L.; Roda, J. M.; López, M. G.; Villarroya, M.; Garcia, A. G.; de los Ríos, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 5861; (b) Marco, J. L.; de los Ríos, C.; Garcia, A. G.; Villarroya, M.; Carreiras, M. C.; Martins, C.; Eleuterio, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2199-2218.

2.4.2 La réaction de *Friedländer* et les analogues de la *Tacrine*

Mc Kenna, et *Coll.* ont préparé une série de dérivés analogues de la *Tacrine* par addition de la cyclohexanone au dérivé de 2-amino-3-cyano-4*H*-pyrane en présence de chlorure d'aluminium dans le 1,2-dichloroéthane.⁹⁰

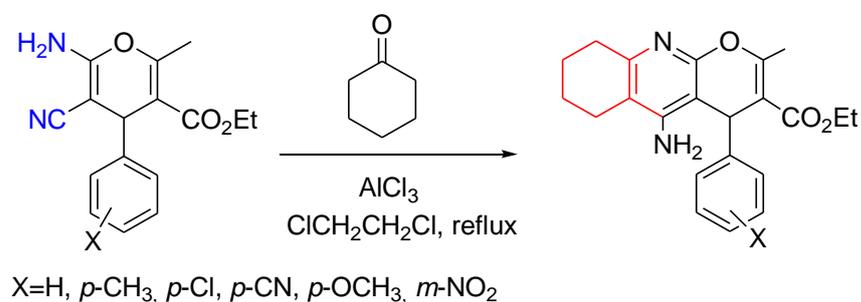


Schéma 12

J. L. Marco-Contelles et *A. Martinez-Grau* ont testé ce protocole en utilisant la cyclopentanone dans les mêmes conditions, le produit recherché est obtenu avec un rendement de 52%.¹¹²

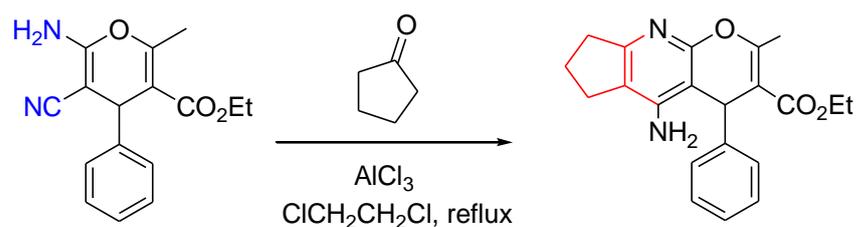


Schéma 13

M. Bergaeur et *P. Gmeiner* ont également remarqué que si la réaction de *Friedländer* dans les conditions standards,⁹⁵ se déroule correctement lors de l'addition de la cyclohexanone au 4-(1-acétyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-6-amino-5-cyano-2-méthyl-4*H*-pyran-3-carboxylate d'éthyle,¹¹³ aucune évolution de la réaction n'est observée en présence de cyclopentanone ou de cycloheptanone.⁹⁷

¹¹² Martinez-Grau, A.; Marco-Contelles, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3165-3170.

¹¹³ (a) Cheng, C. C.; Yan, S. J. *Org. React.* 1982, 28, 37; (b) Badia, A.; Banos, J. E.; Camps, P.; Contreras, J.; Gorbis, D. M.; Munoz-Torrero, D.; Pujol, M. D.; Simon, M.; Vivas, N.M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 427; (c) Marugan, M.; Martin, N.; Seoane, C.; Soto, J. L. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 145; (d) Zayed, S. E.; Elmaged, E. I. A.; Metwally, S.A.; Elnagdi, M. H. *Chem. Commun.* **1991**, 56, 2175.

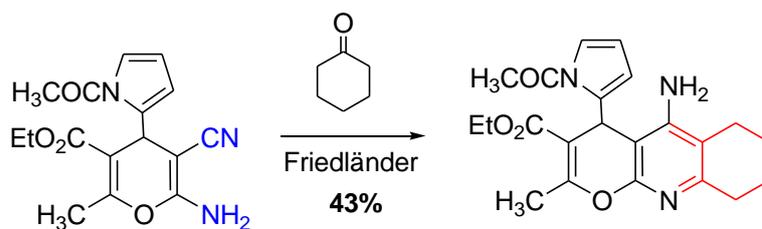


Schéma 14

Quelques séries d'analogues nouveaux de la *Tacrine* ont été préparés dans les conditions standards de la réaction de *Friedländer*, à partir des précurseurs constitués par les dérivés de 6-amino-5-cyano-2-méthyl-4*H*-pyran (ou 1,4-dihydropyridin ou pyridin)-3-carboxylate d'éthyle associés à divers hétérocycles et autres aryles, et de cycloalcanone ($n=0, 1, 2$),¹¹⁴ et leur pouvoir inhibiteur envers l'*AChE*, ainsi que leur activité neuroprotectrice évalués.¹¹⁵

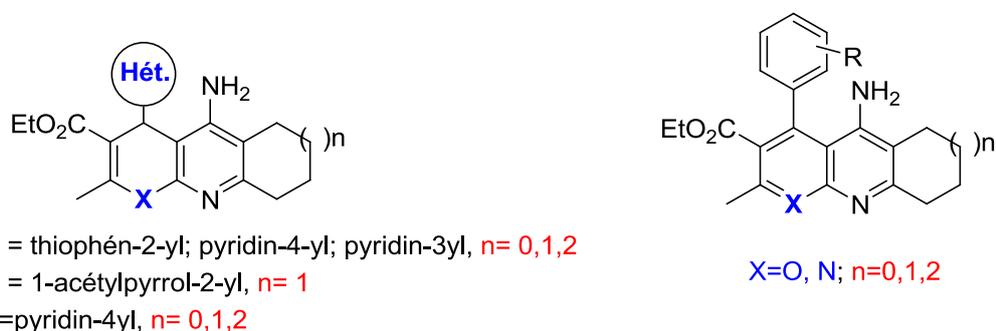


Figure 28: Exemples de modifications structurales des noyaux (a) et (c) de la Tacrine

La réaction de *Friedländer* appliquée dans des conditions standards, au 6-amino-4-aryl-5-cyano-2-méthyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate d'éthyle et à la cyclohexanone, conduit à la formation de l'hybride tacrine-1,4-dihydropyridine (DHP) ou tacripyrine, avec de bons rendements.¹¹⁶

¹¹⁴ (a) Shestopalov, A. M.; Niazimbetova, Z. I.; Evans, D. H.; Niyazymbetov, M. *Heterocycles*, **1999**, *51*, 101; (b) Abdel-Latif, F. F.; Shaker, R. M. *Indian J. Chem.* **1990**, *29B*, 322; (c) Elgemeie, G. E. H.; Gohar, A.-El.-K.M.; Regalia, H. A.; Elfahram, H. A. *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 131.

¹¹⁵ Leon, R.; Marco-Contelles, J. L.; Garcia, A. G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1167-1175.

¹¹⁶ Marco-Contelles, J. L.; Leon, R.; Guglietta, A.; Terencio, J.; Lopez, M. G.; Garcia, G. A.; Villarroya, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7607-7610.

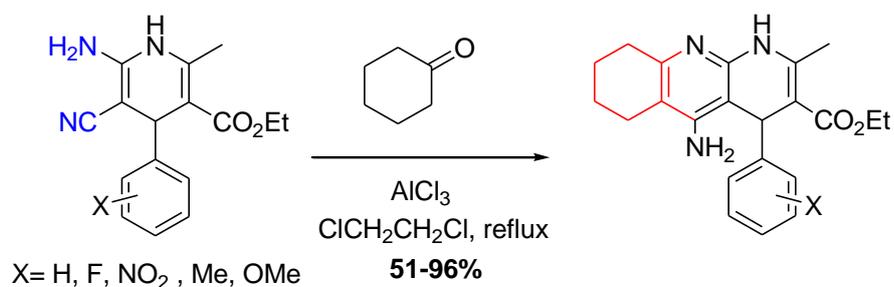


Schéma 15

Des études pharmacologiques complémentaires ultérieures ont montré que le dérivé de tacripyrine porteur sur le phényle d'un atome de fluor en position 4 (*para*), possède un pouvoir inhibiteur de l'*acétylcholinestérase* au niveau du cortex cérébral supérieur à celui de la *Tacrine*.

On note également une diminution sensible des effets secondaires indésirables dus à la maladie d'*Alzheimer* (neuro-protecteur) tels que : le trouble ou la perte de l'expression et de la compréhension du langage acquis parlé ou écrit (aphasie), les perturbations de la fonction perceptuelle affectant l'identification et la reconnaissance des objets, des visages...(agnosie), l'altération de la coordination des gestes liés à la manipulation d'objets et d'utilisation d'outils que nous utilisons dans la vie quotidienne (apraxie), l'altération des processus mentaux qui se rapportent à la fonction de connaissance tels que la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage...(cognition), les changements de comportement.....¹¹⁷

Toute une série de dérivés hybrides tacrine-1,4-dihydropyridine, les tacripyrimedones, a été préparée par *León*, et *Coll.* et leur activité inhibitrice envers l'*acétylcholinestérase* et la *butyrylcholinestérase* évaluée. Ces composés ont montré un pouvoir inhibiteur de l'*AChE* modéré et une sélectivité complète, aucune activité inhibitrice envers la *BuChE* n'a été décelée, ce qui représente, selon les auteurs, une famille nouvelle d'analogues de la *Tacrine* à application thérapeutique potentielle dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*.¹¹⁸

¹¹⁷ Pereira, J. D.; Caricati-Neto, A.; Miranda-Ferreira, R.; Shoubi Smali, S.; Oliveira Godinho, R.; de los Rios, C.; León, R.; Villarroya, M.; Samadi, A.; Marco-Contelles, J.; Jurkiewicz, N. H.; Garcia, A. G.; Jurkiewicz, A. *Eur. J. Pharm.* **2011**, *660*, 411-419.

¹¹⁸ León R.; de los Ríos, C.; Marco-Contelles, J. L.; Huertas, O.; Barrile, X.; Luque, J. F.; López, M. G.; García, A. G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7759-7769.

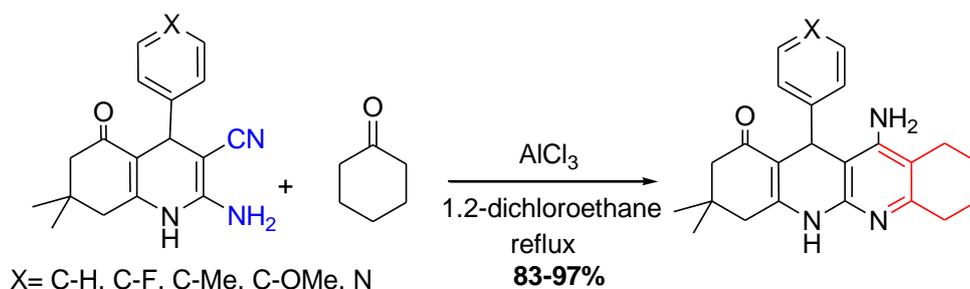
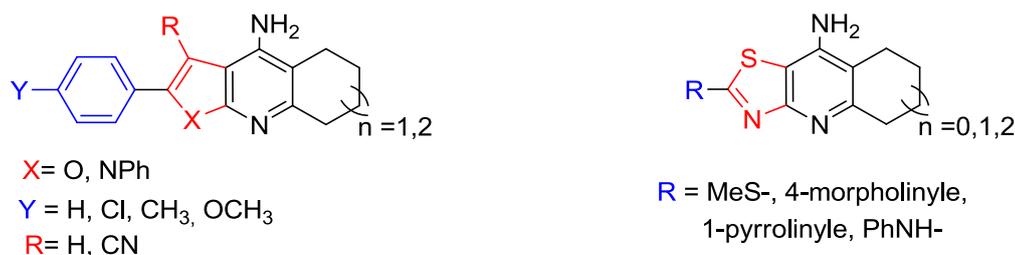


Schéma 16

Diverses autres variations du cycle **a** de la structure originelle de la *Tacrine* sont également relevées dans la littérature. *Thomae*, et *Coll.* ont procédé à la synthèse sous irradiation micro-ondes d'une série de composés analogues de la *Tacrine*, à partir de dérivés de 4-amino-1,3-thiazolo-5-carbonitrile et de cycloalcanone dans les conditions standards de *Friedländer*.¹¹⁹ On notera l'échange du cycle benzénique dans la structure *Tacrine* par un cycle furanique, pyrrolique ou 1,3-thiazole, porteur de fonctionnalités diverses.¹²⁰ L'évaluation biologique de furanotacrines et autres pyrrolotacrines montre que certains d'entre eux inhibent l'*AChE* et également la *BuChE*. Quelques exemples sont représentés dans la figure ci-dessous.

**Figure 28:** Autres exemples de modifications structurales du noyau (a) de la Tacrine

Très récemment, quelques dérivés hybrides chromène-tacrine ont été soumis à une évaluation biologique.¹²¹ Parmi les composés préparés le 11-amino-12-(3,4,5-triméthoxyphényl)-8,9,10,12-tétrahydro-7*H*-chroméno[2,3-*b*]quinoléin-3-ol possède le profil le plus prometteur

¹¹⁹ Thomae, D.; Perspicace, E.; Hesse, S.; Kirsch A. G.; Seck, P. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9309-9314.

¹²⁰ Martins, C.; Carreiras, C. M.; León, R.; de los Ríos, C.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Iriepa, I.; Moraleda, I.; Gálvez, E.; García, M.; Egea, J.; Samadi, A.; Chioua, M.; Marco-Contelles, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 6119-6130.

¹²¹ Oset-Gasque, M. J.; Pilar González, M.; Pérez-Peña, J.; García-Font, N.; Romero, A.; del Pino, J.; Ramos, E.; Hadjipavlou-Litina, D.; Soriano, E.; Chioua, M.; Samadi, A.; Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N.; Marco-Contelles, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 491-501, et références citées.

d'agent multifonctionnel (MTDLs) pour le traitement de la MA. En effet ce composé présente une bonne inhibition de l'*AChE*, il est non toxique et n'exerce pas d'inhibition de la *BuChE*. De plus, c'est un anti-oxydant de la LPO (peroxydation des lipides) et possède de bonnes propriétés neuro-protectrices.

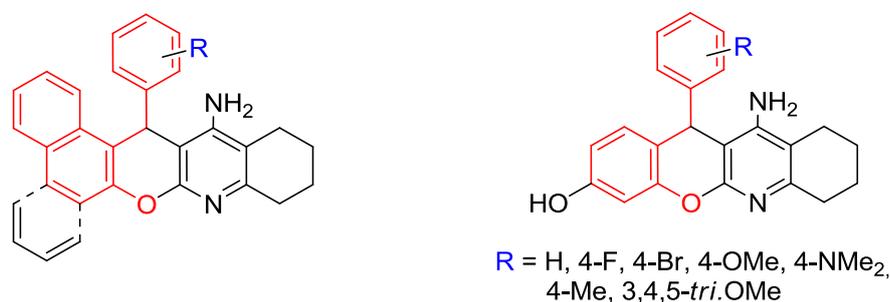


Figure 29: Quelques hybrides tacrine-chromènes

Quelques tentatives de mise au point de nouveaux inhibiteurs de l'*AChE*, par l'introduction de modifications du cycle c de la structure de la *Tacrine* ont été réalisées.

Tabbarini, et *al.* ont utilisé des dérivés de la *Velnacrine* (9-amino-8-hydroxy-5,6,7-trihydroacridine) dont le cycle saturé contient un atome de soufre en position 3, et le cycle aromatique **a** différemment substitué. Le choix de ces dérivés est basé sur le fait que la *Velnacrine* est un métabolite moins toxique que la *Tacrine*.¹²² Divers dérivés de thiapyranoquinoléine analogues structuraux de la *Tacrine* porteurs de substituants divers sur le noyau aromatique ont été préparés et leur pouvoir inhibiteur envers l'*acétylcholinestérase* testé. Les résultats obtenus sont controversés et semblent être liés à la nature et à la position du substituant porté par le noyau aromatique.

Une étude de la relation structure-activité des thia-analogues de la *Velnacrine* montre, d'une part que l'introduction de l'atome de soufre n'altère pas le pouvoir inhibiteur (similaire), et que la présence de groupement méthyle ou benzyle en position 4 (en α de la fonction hydroxyle) annihile ce pouvoir (inactives envers l'*AChE*). D'autre part, si le remplacement de la fonction hydroxyle par une cétone conduit à une légère augmentation de l'*AChEI*, celui-ci chute notablement lorsque la cétone est transformée en oxime.¹²³ Les séquences réactionnelles réalisées sont illustrées dans le schéma suivant :

¹²² Schutske, G. M.; Pierrat, F. A.; Kapples, K. J.; Cornfeldt, M. L.; Szewczak, M. R.; Huger, F. P.; Bores, G. M.; Haroutunian, V.; Davis, K. L. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1805.

¹²³ Tabbarini, O.; Cecchetti, V.; Temperini, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M. G.; Fravolini, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2921-2928.

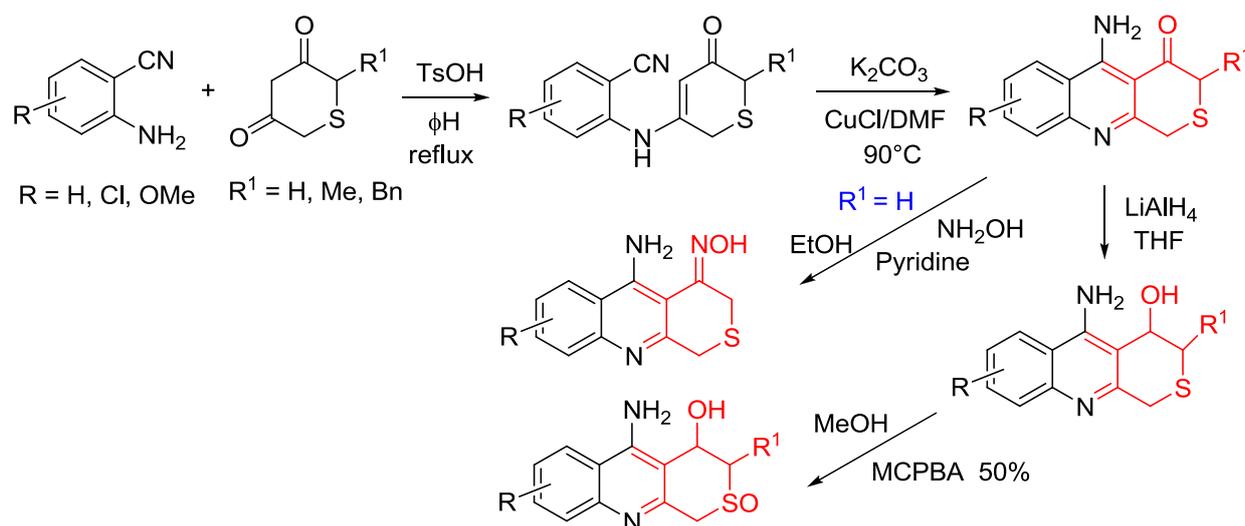


Schéma 17

Récemment, différents analogues de la *Tacrine* ont été préparés sous irradiation micro-onde par *Samadi*, et *Coll.* dans les conditions de la réaction de *Friedländer*, à partir de 2-aminopyridine-3,5-dicarbonitriles et de la cyclohexanone ou du 1-benzyl-4-pipéridone. La plupart de ces composés ont montré une bonne inhibition de l'*AChE*, et une sélectivité remarquable de l'inhibition de la *BuChE*.¹²⁴

On notera que l'utilisation de l'irradiation micro-onde est souvent préférée au chauffage classique car elle donne dans la plupart des cas un meilleur rendement.¹²⁵

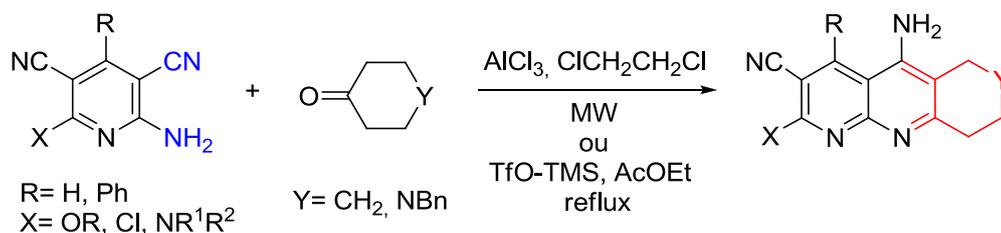


Schéma 18

De même, le remplacement de la cyclohexanone par le 1-propargyl-4-pipéridone (Y = N-CH₂-C≡CH) lors de la réaction *Friedländer* (R=H) a permis la préparation d'analogues de la *Tacrine* dont certains composés ont montré, outre leur qualité d'*AChEI*, la capacité simultanée d'inhiber les *monoamines oxydases* de type A/B (MAO-A/B).¹²⁶

¹²⁴ Samadi, A.; Valderasa, C.; de los Ríos, C.; Bastida, A.; Chioua, M.; González-Lafuente, L.; Colmena, I.; Luis Gandiáb, L.; Romero, A.; del Barrio, L.; Martín-de-Saavedra, M. D.; López, G.M.; Villarroyab, M.; Marco-Contelles, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 122-133.

¹²⁵ Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P. *Synthesis*, **2008**, 1600.

¹²⁶ Samadi, A.; de los Ríos, C.; Bolea, I.; Chioua, M.; Iriepa, I.; Moraleda, I.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Galvez, E.; Valderas, C.; Unzeta, M.; Marco-Contelles, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 251-262.

3 Conclusion

Dans ce chapitre réservé à l'aspect bibliographique, nous avons donné un aperçu sur les dérivés de quinoléine dans le domaine thérapeutique, et relevé en particulier l'importance des dérivés hybrides que nous avons illustrés par quelques exemples choisis.

Toute une partie a été réservée à la maladie d'*Alzheimer* et aux analogues de la *Tacrine* particulièrement. Nous avons abordé en particulier l'importance et l'impact des différentes méthodologies utilisées, dont l'utilisation d'isostères dans la préparation de ces dérivés. Les méthodes les plus utilisées pour la préparation des analogues de la *Tacrine* rapportées dans la littérature ont été également décrites, tout en essayant d'établir une certaine chronologie des progrès enregistrés dans ce domaine.

Nous décrirons dans la partie qui suit l'essentiel des résultats auxquels nous sommes parvenus dans la synthèse de dérivés hybrides quinoléine-hétérocycles, précurseurs nécessaires pour la préparation de composés analogues du point de vue structural à la *Tacrine*, les dérivés hybrides quinoléine-tacrine.

Partie 2 :
«Résultats et discussion»

Les dérivés quinoléiques formylés en β de l'azote représentent le matériau de base pour l'ensemble des investigations entreprise dans le cadre de cette thèse. Toute une série de dérivés de quinoléin-3-carbaldéhyde différemment substitués ont été utilisés, dont particulièrement le dérivé porteur en position 7 d'un groupement méthoxyle. Dans un premier temps, ce composé a été choisi comme modèle dans la préparation de composés précurseurs (4*H*-pyranes, pyridines) hautement fonctionnalisés nécessaires à la conception de séries originales de composés hybrides (quinoléin-3-yl)-tacrine. La réaction a ensuite été étendue aux dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhydes.

Dans la synthèse de dérivés hybrides (quinoléin-6-yl)-tacrine, nous avons utilisé un seul dérivé comme matériau de base, le 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde. Le choix de ce composé est basé sur la présence de sites favorables aux transformations chimiques envisagées qui nous permettront d'accéder aux composés recherchés.

1 Préparation des matériaux de base : les 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhydes

L'analyse des données de littérature montre que seulement trois voies sont rapportées dans l'introduction directe du groupement formyle sur le motif pyridinique de la quinoléine, et toutes utilisent le réactif de *Vilsmeier* (POCl_3/DMF) sur des substrats différents. *R. R. Amaresh et P.T. Perumal*¹²⁷ utilisent l'action du réactif de *Vilsmeier* sur le 2-azidoacétophénone pour préparer la 2-diméthylamino-4-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde avec un rendement faible (35%). *Ashok et Coll.*¹²⁸ accèdent aux dérivés de quinoléin-3-carbaldéhyde portant des atomes de chlore en position 2 et 4, à partir de matériaux de départ non facilement accessibles : les dérivés d'isoxazole tel le 5-hydroxy-3-aryloxazole, et la réaction de *Meth-Cohn*¹²⁹ qui est, sans aucun doute, la méthode de synthèse la plus utilisée et la plus adaptée pour la préparation de cette catégorie de composés. Ainsi, l'addition du réactif de *Vilsmeier* ($\text{POCl}_3 / \text{DMF}$), dans un rapport bien déterminé, à des acétanilides conduit aux dérivés de 2-chloroquinoléine formylés en β de l'azote avec des rendements acceptables (> 50%). L'ensemble de ces réactions sont représentées dans le schéma global qui suit :

¹²⁷ Amaresh, R. R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14327.

¹²⁸ Ashok, K.; Srideir, G.; Umaden, Y. *Org. Lett.* **1993**, 623.

¹²⁹ (a) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowsky, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. **1981**, 1520; (b) Meth-Cohn, O.; Taylor, D. N.; *Tetrahedron*, **1995**, *47*, 12870; (c) Meth-Cohn, O.; Rhouati, S.; Tarnowsky, B.; Robinson, A. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1*, **1981**, 1957;(d) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowsky, B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *33*, 3211.

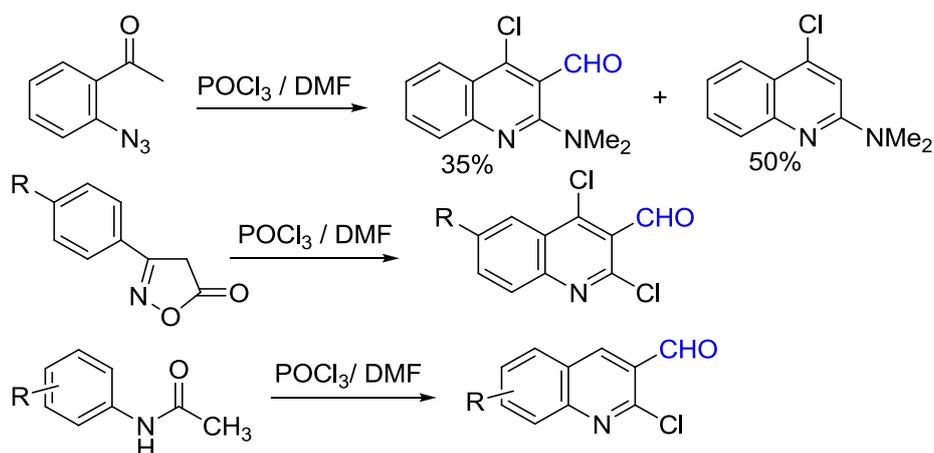


Schéma 19

Dans la réaction de *Meth-Cohn*, on relèvera que la nature de produit formé est intimement liée au rapport POCl_3/DMF . Selon ce rapport, on peut accéder: soit aux quinoléin-3-carbaldéhydes (rapport 7/3), soit aux 3-alkylquinoléines en présence de 1,1,2,2-tétrachloroéthane (rapport 3/1) ou à des quinoléin-3-carbonitrile en présence du chlorhydrate de l'hydroxylamine (rapport 1/1), et dans les trois cas on observe une introduction d'un atome de chlore en position 2. Cette réaction, avec ses variantes, est résumée dans le schéma ci-dessous :

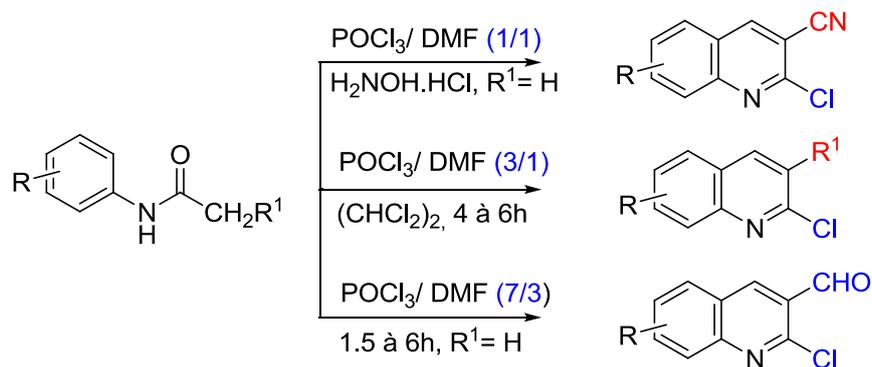


Schéma 20

Les matériaux de base utilisés lors de nos investigations, les dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde **2** sont obtenus en deux étapes suivant la méthode décrite par *Meth-Cohn* et *Coll.*¹²⁹ L'étape-clé de la méthode est sans aucun doute l'addition du réactif de *Vilsmeier* (7 POCl_3 / 3 DMF) à l'acétanilide.

Le mécanisme de la transformation d'acétanilide en 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde est représenté dans le schéma qui suit :^{129c}

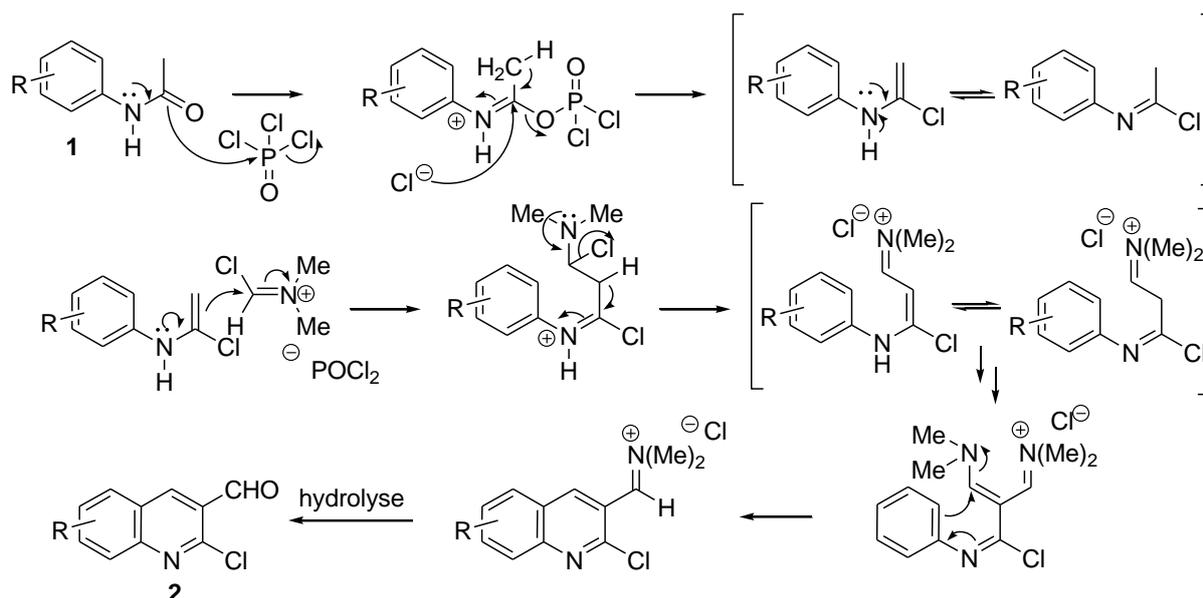


Schéma 21

Le traitement de dérivés de *N*-phénylacétamide **1**, préparés par une réaction d'acylation d'anilines correspondantes, avec le réactif de *Vilsmeier* conduit selon une réaction d'addition-cyclisation, aux dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde **2** avec de bons rendements. La séquence réactionnelle est décrite dans le schéma ci-dessous :

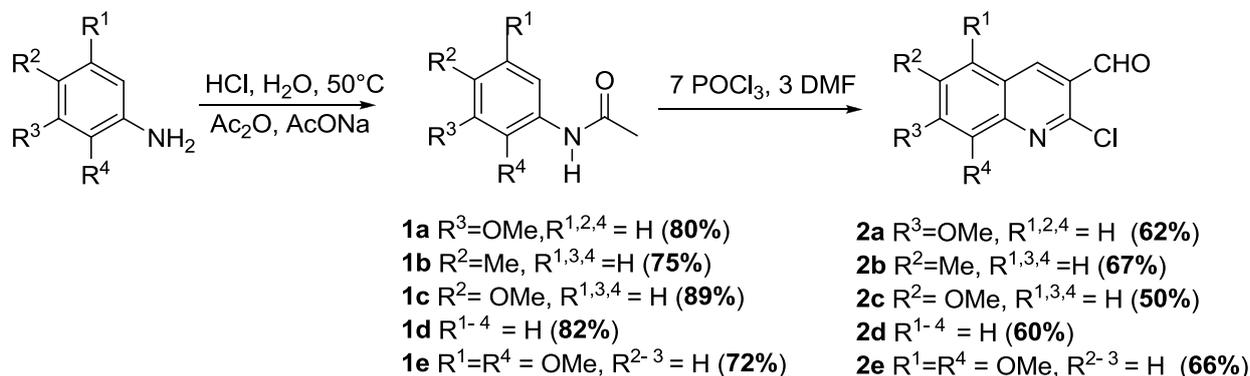


Schéma 22

Les résultats spectroscopiques ainsi que les propriétés physiques des composés préparés, acétanilides et autres dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhydes, sont en bon accord avec les structures proposées, et sont conformes à ceux décrits dans la littérature.³

2 Préparation de dérivés hybrides (quinoléin-3-yl)-4H-pyrane.

L'étude préliminaire a été axée sur l'utilisation du 2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde **2a** comme matériau de départ.

2.1 Synthèse du (2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-4H-pyrane **4a**

Le dérivé de 4H-pyrane **4a** est aisément accessible par l'utilisation d'une réaction one-pot. Cette séquence réactionnelle consiste à ajouter à la température ambiante, au dérivé de 2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde **2a** dissous dans l'éthanol (1.0 mmole dans 10 mL de EtOH), 1.1 équivalents de malonitrile ($\text{CH}_2(\text{CN})_2$) dissous dans le minimum de solvant (2-3 mL) et quelques gouttes de pipéridine comme catalyseur. Une fois la réaction terminée (jugée par CCM), on additionne 1.1 équivalents d'acétoacétate en présence de pipéridine (quantités catalytiques).¹³⁰ Après traitement de la réaction (voir partie expérimentale), le dérivé de 4H-pyrane hautement fonctionnalisé porteur en position 4 du motif quinolyne est obtenu avec un très bon rendement en produit pur (85%). La réaction est représentée dans le schéma ci-après.

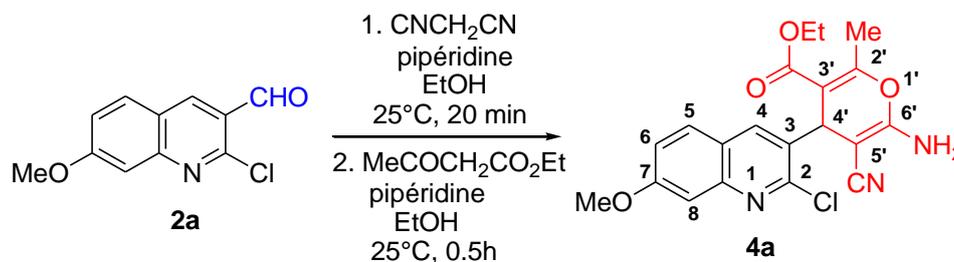


Schéma 23

Mécanisme proposé :

La réaction d'addition du malononitrile au dérivé de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde **2**, catalysée par la pipéridine dans les conditions de *Knoevenagel* (addition de composés à méthylène activé à un aldéhyde aromatique), conduit à un intermédiaire isolable, le quinolyldène) méthylène) malonitrile **3**. Ce dernier conduit, en milieu éthanolique et en présence de composé β -dicarbonylé et de base (quantité catalytique), selon une réaction d'addition de type 1,4 (Michaël), suivie d'une cyclisation intramoléculaire, au dérivé de 4H-pyrane **4** correspondant suite à une succession d'équilibres.

¹³⁰ Datta, N. J.; Khunt, R. C.; Parikh, A. R. *Ind. J. Chem.* **2002**, *41B*, 433-435.

Ce mécanisme est illustré dans le schéma qui suit :

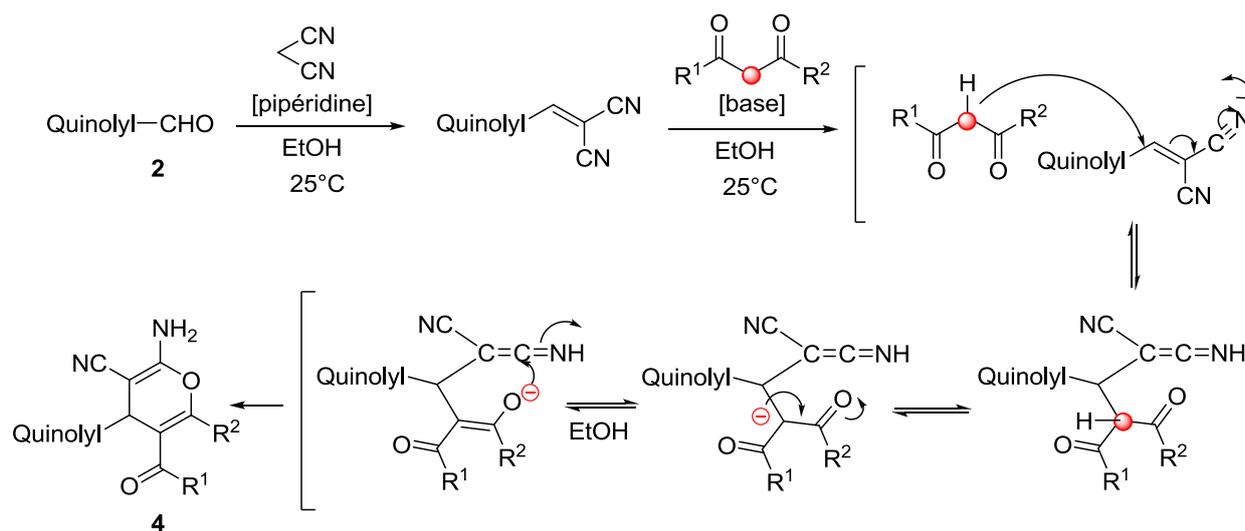


Schéma 24

La structure du composé **4a** a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , C-13 et IR), et elle est conforme à celle attendue.

La spectroscopie Infra-Rouge (FT-IR) montre une bande d'absorption forte à 2198 cm^{-1} , caractéristique de la présence du groupement fonctionnel majeur nitrile,¹³¹ une bande à 1716 cm^{-1} attribué à la vibration du groupement carbonyle de la fonction ester. On notera également une bande large vers 3350 cm^{-1} correspondant à la vibration de la fonction amine.

L'analyse du spectre de composé **4a** en RMN ^1H montre l'apparition d'un signal singulet large attribué aux deux protons du groupement NH_2 à 5.05 ppm, un singulet à 5.42 ppm assigné au proton H-4' du cycle pyranique. Le signal des protons du groupement méthyle directement lié au 4H-pyrane apparaissent à 2.42 ppm, tandis que ceux du CH_3 du groupement ester résonnent à 0.90 ppm (t, 3H, $J = 7.1\text{ Hz}$), accompagnés du signal des protons du groupement CH_2 de la fonction ester à 3.94 ppm sous forme d'un quadruplet d'intégration 2H avec la même constante de couplage. Les protons du groupement méthoxyle résonnent à 3.72 ppm (s, 3H). On ne remarque pas de changement notable des déplacements chimiques des protons aromatiques du noyau quinolylyle par rapport à ceux relevés dans le produit de départ **2a**.

Pour confirmer la structure, nous avons soumis ce composé à une analyse par diffraction des Rayons X.

¹³¹ Silverstein, R. M.; Morill, T. C.; Bassler, G. C. "Spectrometric Identification of Organic Compounds"; Eds. De Boeck-Larcier, De Boeck-université; eds., John Wiley & sons : Paris-Bruxelles, **1998**, p.126.

➤ **Etude cristallographique du composé 4a**

Les monocristaux du composé **4a** ont été obtenus par une évaporation lente dans un mélange dichlorométhane/ acétonitrile.

a- **Etude préliminaire :**

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X de dimensions adéquates a été choisi pour la détermination de la structure

b- **Enregistrement des données de diffraction :**

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre *Enraf-Nonius* KAPPA CCD à 150°K (λ K α = 0.71073 Å). Un cristal adéquat, immergé au préalable dans une huile hydrocarbonée puis placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. En utilisant les scans psi et oméga, un nombre de 21289 réflexions ont été mesurées, qui sont réduit à 13714 réflexions uniques, avec $F_o > 2\sigma(F_o)$. La structure est résolue en utilisant une méthode directe (SIR2002)¹³² et 1938 réflexions ont été utilisées pour l'affinement des moindres carrés sur F2 avec les paramètres thermiques anisotropiques pour les atomes autres que l'hydrogène. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur les cartes de fourrier. L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.¹³³ Les tableaux et dessins ont été obtenus par utilisation des logiciels: ORTEP3¹³⁴ et DIAMOND.¹³⁵

L'essentiel des données cristallographiques sont rassemblés dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Données cristallographiques de **4a**

$C_{20}H_{18}ClN_3O_4$	$\alpha = 94.202(2)^\circ$
Mr = 399.82	$\beta = 92.334(5)^\circ$
Triclinique <i>P</i> -1	$\gamma = 86.66(5)^\circ$
$a = 9.221(9) \text{ \AA}$	$V = 979.28(17) \text{ \AA}^3$
$b = 9.4823(9) \text{ \AA}$	$Z = 2$
$c = 11.4986(12) \text{ \AA}$	

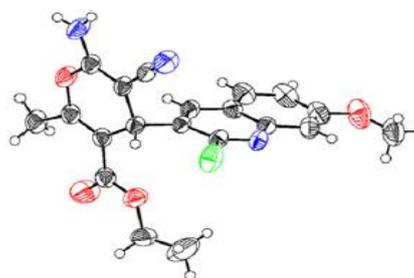


Figure 29: ORTEP de **4a**.

¹³² Burla, M. C.; Camalli M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 1103

¹³³ Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.

¹³⁴ Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837-838

¹³⁵ Brandenburg, K.; Berndt, M. *Diamond, Crystal impact*, Bonn, Germany, **2001**.

c- Description de la structure :

L'étude cristallographique du composé **4a** montre la présence d'une unité asymétrique qui contient un noyau 4*H*-pyrane lié en position 4 à un motif (2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl), une fonction amine et un groupement nitrile vicinaux, et porteur en position α de l'atome d'oxygène d'un méthyle et d'un groupement carboxylate d'éthyle en position β . Le noyau quinolyle, porteur d'un atome un chlore en position 2 et d'un groupement méthoxyle en 7, est quasi-planaire.

2.2 Préparation des hybrides (2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-tacrine 5a-c

Dans ce contexte, l'étude bibliographique portant sur la réactivité de composés hétérocycliques diversement fonctionnalisés précurseurs, montre que des réactions sélectives ciblant simultanément des groupements fonctionnels vicinaux tels que des amines et des nitriles par exemple, ont été observées. Ces réactions se font sans ouverture de cycle et la présence de fonctions cétone ou ester est tolérée.

Une fois le produit précurseur, le 4*H*-pyrane **4a** caractérisé sans ambiguïté, nous l'avons soumis à l'action de cycloalcanones (cyclopentanone, cyclohexanone et cycloheptanone) dans les conditions standards de la réaction de *Friedländer* (AlCl_3 , 1,2-dichloroéthane, reflux). L'application de cette méthode au composé **4a** conduit à la formation des analogues de la *Tacrine* **5a-c** avec de bons rendements. L'ensemble de ces réactions est représenté dans le schéma ci-dessous.

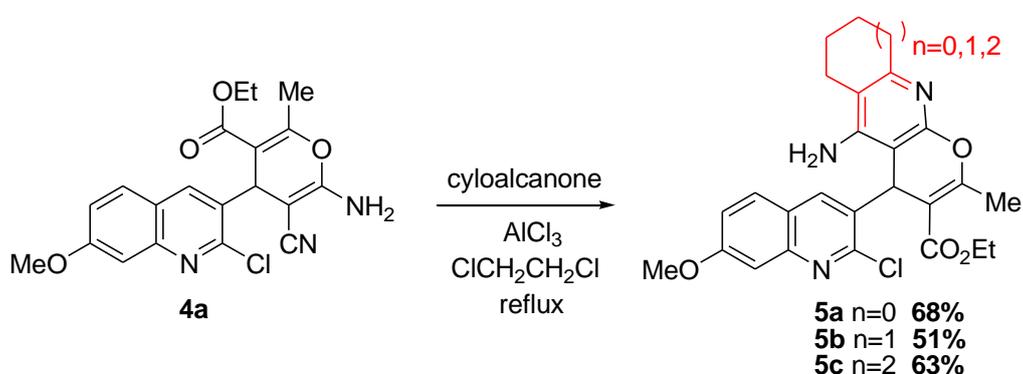


Schéma 25

La formation du fragment acridine à partir du précurseur 4*H*-pyrane a lieu selon un mécanisme bien déterminé.^{111b}

Mécanisme :

La réaction, catalysée par le chlorure d'aluminium, passe par plusieurs intermédiaires. Le premier intermédiaire est l'imine qui est en équilibre avec l'énamine correspondante, résultat de la condensation de l'amine pyranique sur la cétone cyclique. Le chlorure d'aluminium permet la cyclisation avec formation d'un « zwitterion », qui après hydrolyse donne le produit final.

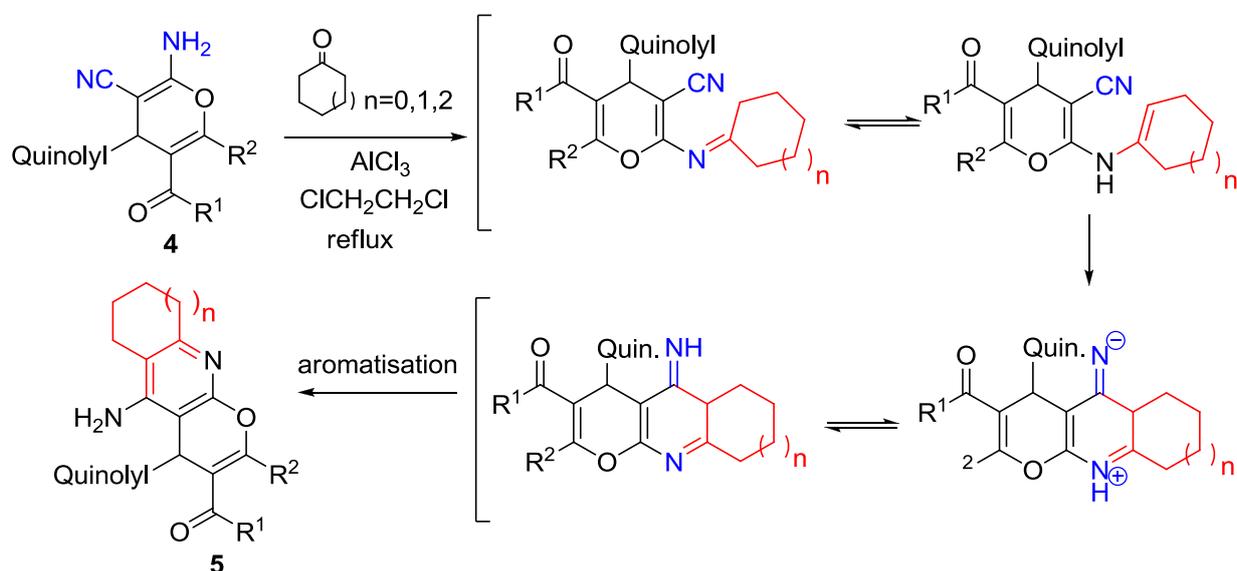


Schéma 26

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

Les analogues structuraux **5** de la tacrine présentent en spectroscopie IR une bande d'absorption correspondant au groupement carbonyle de la fonction ester ν_{CO} vers 1695 cm^{-1} , la bande attribuée à la fonction amine vibrant au-delà de 3340 cm^{-1} . On notera également l'absence de bandes caractéristiques du groupement fonctionnel nitrile.

L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale de ces composés en RMN ^1H montre, outre les signaux attendus, la présence d'un signal singulet attribué au proton H-4 du 4H-pyrane dans l'intervalle $[5.73-5.36]$ ppm, accompagné d'un signal singulet large entre 6.25 et 4.56 ppm attribué aux protons du groupement NH_2 . Les protons des cycles saturés sortent sous forme de multiplets dans l'intervalle attendu entre 2.99 et 1.22 ppm.

Il est bien établi que les informations sur l'arrangement spatial des atomes dans une molécule, le type de liaisons et d'interactions..., fournies par l'analyse de diffractométrie des rayons X, nous permet d'une part de déterminer sans ambiguïté la structure de cette molécule,

et d'autre part peut nous aider à comprendre sa réactivité, les diverses affinités et autres propriétés et ainsi prédire certains effets biologiques, dont le pouvoir inhibiteur sur des molécules cibles. Les analogues de la *Tacrine* **5** ont donc été soumis à une étude par diffraction des rayons X.

➤ **Etude cristallographique des composés 5a-c**

Les dérivés de la *Tacrine* **5a-c** sont obtenus avec des rendements en produits purs satisfaisants, selon la procédure décrite (voir partie expérimentale). Les monocristaux de chacun des trois composés sont obtenus d'une manière similaire, par évaporation lente dans l'acétate d'éthyle, et un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X appartenant à chacun des trois composés a été choisi.

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre *Enraf-Nonius* KAPPA CCD à 150°K (λ K α = 0.71073 Å). Nous avons utilisé, la même technique d'introduction du cristal, de résolution de structure et les mêmes logiciels d'enregistrement, d'affinements des paramètres structuraux et autres tableaux et dessins que celle décrite précédemment dans la détermination de structure du composé **4a**. Les données cristallographiques et autres paramètres structuraux sont rassemblées dans les **tableaux 2-4**.

Tableau 2. Données cristallographiques de **5a**

$C_{25}H_{24}ClN_3O_4$	$\alpha = 90^\circ$
Mr = 465.92	$\beta = 105.238 (2)^\circ$
Monoclinique $P2_1/a$	$\gamma = 90^\circ$
$a = 9.7506(3) \text{ \AA}$	$V = 2158.07 (12) \text{ \AA}^3$
$b = 13,6830 (4) \text{ \AA}$	$Z = 4$
$c = 16.7647 (6) \text{ \AA}$	

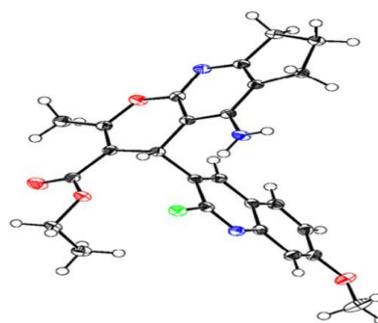


Figure 30: ORTEP plot de **5a**

Tableau 3. Données cristallographiques de **5b**

$C_{26}H_{26}ClN_3O_4$	$\alpha = 90^\circ$
Mr = 479.96	$\beta = 93.911 (2)^\circ$
Monoclinique $P2_1/c$	$\gamma = 90^\circ$
$a = 8,8244 (3) \text{ \AA}$	$V = 2595.56 (15) \text{ \AA}^3$
$b = 24.2821(8) \text{ \AA}$	$Z = 4$
$c = 12.1346 (4) \text{ \AA}$	

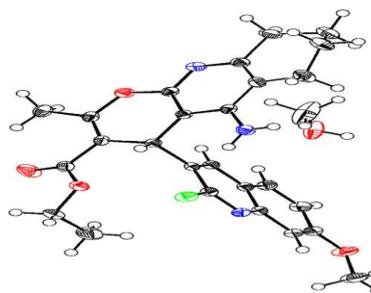


Figure 31: ORTEP plot de **5b**

Tableau 4. Données cristallographiques de **5c**

$C_{27}H_{28}ClN_3O_4$	$\alpha = 85.815(3)^\circ$
Mr = 493.97	$\beta = 89.301(3)^\circ$
Triclinique <i>P</i> -1	$\gamma = 77.065(3)^\circ$
$a = 9.1673(7) \text{ \AA}$	$V = 1223.48(17) \text{ \AA}^3$
$b = 10.8823(9) \text{ \AA}$	$Z = 2$
$c = 12.6171(11) \text{ \AA}$	

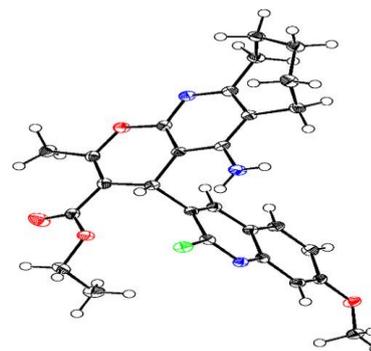


Figure 32: ORTEP plot de **5c**

L'étude cristallographique des composés **5a**, **5b** et **5c** (Fig. 30-32) montre la présence d'une unité asymétrique composée de la fusion de trois cycles : un cycle saturé, une 4-aminopyridine et un noyau 4*H*-pyrane porteur d'un méthyle en 2, un groupement carboxylate d'éthyle en 3, et du motif (2-chloroquinoléin-3-yl) en position 4. Les trois composés se différencient entre eux par la taille du cycle saturé (cinq, six ou sept chaînons). Le noyau quinolyle est quasi-planaire.

Fort du succès obtenu dans la synthèse d'analogues structuraux originaux de la *Tacrine* porteurs de la fonction ester, nous avons étendu notre étude à la préparation de nouvelles séries hybrides tacrine-quinoléine à partir de dérivés de 4*H*-pyranes autrement substitués, en d'autres termes possédant des substituants autres que le groupement carbétoxy en position 3. Pour ce faire, nous avons utilisé deux composés 1,3-dicarbonylés: la 2,4-pentadione et une β -dicétone cyclique : la dimédone, en suivant le même protocole que celui adopté dans la préparation de **4a**.

2.3 Synthèse des hybrides tacripyrines **6a-c** et **7a-c**

Si la réaction mettant en jeu la 2,4-pentadione se déroule correctement et donne un bon rendement, la stratégie one-pot appliquée à la dimédone montre qu'après 24h d'agitation, le produit intermédiaire le 2-((2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) méthylène) malononitrile **3a** est présent de façon très majoritaire (jugé par CCM). Nous avons donc effectué cette réaction en deux étapes distinctes : le produit de *Knoevenagel* est isolé (addition de 1.1 équivalents de malonitrile en présence de quantité catalytique de pipéridine dans l'éthanol), puis on additionne 1.1 équivalents de dimédone en présence de Et_3N comme base dans l'éthanol. Le rendement global de cette réaction est satisfaisant (64%).

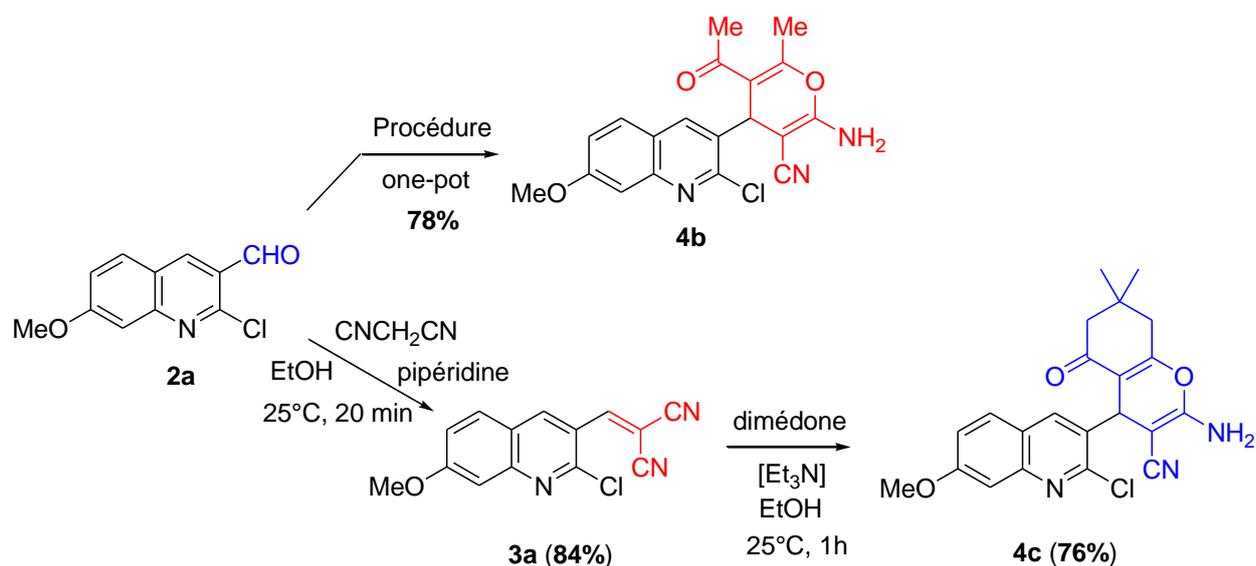


Schéma 27

Les spectres RMN du proton des composés **3a**, **4b** et **4c** sont en parfait accord avec les structures proposés et conformes à celles de composés similaires.

L'analyse du spectre RMN ¹H du composé **3a** montre un signal singulet caractéristique à 8.37 ppm attribué au proton H-4 du noyau quinoléinyle, un doublet à 7.88 ppm assigné au proton H-5 (1H, *J* = 8.9 Hz), accompagné des signaux des protons H-8 (1H, d, *J* = 2.4 Hz) à 7.38 ppm et H-6 à 7.33 ppm (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.4 Hz), et un signal singulet attribué au proton éthylénique à δ = 9.01 ppm. Le signal singulet des trois protons du groupement méthoxyle est également présent à 4.02 ppm.

Pour confirmer la structure du composé **3a**, nous l'avons soumis à une analyse par diffraction des Rayons X.

➤ *Etude cristallographique du composé 3a*

Les monocristaux du composé **3a** ont été obtenus par évaporation lente dans le dichlorométhane et un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X a été choisi.

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre *Enraf-Nonius* KAPPA CCD à 150°K (λ K α = 0.71073 Å). Nous avons utilisé, la même technique d'introduction du cristal, de résolution de structure et les mêmes logiciels d'enregistrement, d'affinements des paramètres structuraux et autres tableaux et dessins que celle décrite précédemment dans la détermination de structure du composé **4a**.

L'essentiel des données cristallographiques est réuni dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : Données cristallographiques du **3a**

$C_{17}H_{13}ClN_4O$	$\alpha = 90^\circ$
Mr= 324.76	$\beta = 92.1440(10)^\circ$
Monoclinic P 21/c	$\gamma = 90^\circ$
$a = 15.4809(7) \text{ \AA}$	$V = 1227.04(10) \text{ \AA}^3$
$b = 30.3774(14) \text{ \AA}$	$Z = 4$
$c = 10.4765(5) \text{ \AA}$	

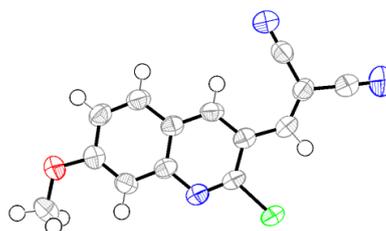


Figure 33: ORTEP de **3a**

L'étude cristallographique du composé **3a** (Fig. 33) montre la présence d'une unité asymétrique composée d'un noyau quinolyne lié en position 2 à un chlore, en 7 à un groupement méthoxyle, et à un groupement cyanoacrylonitrile.

Les composés **4b** et **4c**, soumis à la réaction de *Friedländer* dans les conditions standards, conduisent aux analogues de *Tacrine* attendus avec des rendements variables (Schéma 28).

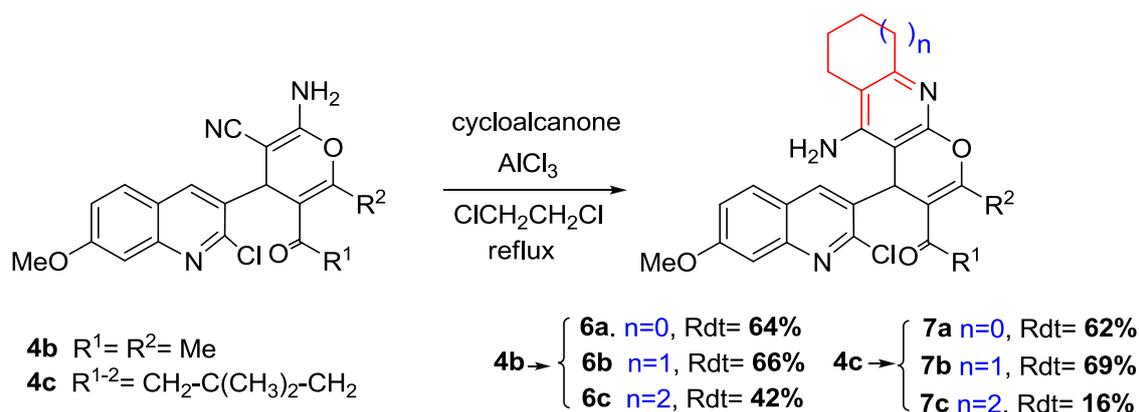


Schéma 28

L'analyse des résultats montre que si la réaction d'addition-hétérocyclisation se déroule correctement et donne des rendements en produits purs satisfaisants lors de l'utilisation, dans les conditions standards de *Friedländer*, de cycloalkanones à cinq et six chaînons (62-69%), on observe une chute dramatique du rendement lors de la réaction cyclo-déshydratation en présence de la cycloheptanone (16-42%), cela étant très probablement à la taille du cycle.

Pour confirmer la structure de certains de ces composés, nous avons soumis les composés **6b** et **6c**, à une détermination de structure par diffraction des rayons X.

➤ **Etude cristallographique des composés 6b et 6c**

Les dérivés analogues de la *Tacrine* **6b-c** sont obtenus avec des rendements en produits purs satisfaisants, selon la procédure décrite (voir partie expérimentale). Les monocristaux de chacun des trois composés sont obtenus d'une manière similaire, par évaporation lente dans un mélange chloroforme/acétonitrile

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X appartenant à chacun des trois composés a été choisi.

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre *Enraf-Nonius* KAPPA CCD à 150°K (λ K α = 0.71073 Å). Nous avons utilisé, la même technique d'introduction du cristal, de résolution de structure et les mêmes logiciels d'enregistrement, d'affinements des paramètres structuraux et autres tableaux et dessins que celle décrite précédemment dans la détermination de structure du composé **4a**.

Les données cristallographiques essentielles sont rassemblées dans les **tableaux 6** et **7**.

Tableau 6. Données cristallographiques de **6b**

$C_{25}H_{24}ClN_3O_3$	$\alpha = 107.099(6)^\circ$
Mr= 449.93	$\beta = 94.760(7)^\circ$
Triclinique P -1	$\gamma = 91.050(7)^\circ$
$a = 9.5698(9) \text{ \AA}$	$V = 2276.4 \text{ \AA}^3$
$b = 13.2097(12) \text{ \AA}$	$Z = 2$
$c = 18.9242(6) \text{ \AA}$	

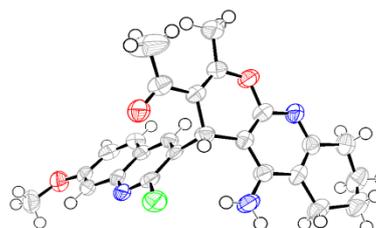


Figure 34: ORTEP plot de **6b**

Tableau 7. Données cristallographiques de **6c**

$C_{26}H_{26}ClN_3O_3$	$\alpha = 67.499(15)^\circ$
Mr= 463.95	$\beta = 64.495(15)^\circ$
Triclinique P -1	$\gamma = 61.588(14)^\circ$
$a = 14.101(3) \text{ \AA}$	$V = 2210.9(9) \text{ \AA}^3$
$b = 14.117(3) \text{ \AA}$	$Z = 4$
$c = 14.355(3) \text{ \AA}$	

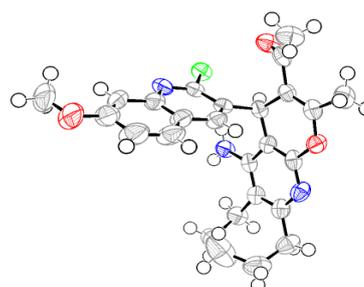


Figure 35: ORTEP plot de **6c**

L'étude cristallographique des composés **6b** et **6c** (Fig. 34-35) montre la présence d'une unité asymétrique composée de la fusion de trois cycles : un cycle saturé, une 4-aminopyridine et un noyau 4*H*-pyrane porteur d'un méthyle en 2, un groupement acétyle en 3, et du motif (2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) en position 4. Les deux composés se différencient entre eux par la taille du cycle saturé (six et sept chaînons). Le noyau quinolyle est quasi-planaire.

Nous avons ensuite introduit une modification en position 2 du noyau quinolyle et procédé à la préparation des analogues de la *Tacrine* selon des séquences réactionnelles identiques et autres protocoles décrits précédemment concernant les composés de la série **5**.

2.4 Préparation des analogues de Tacrine à noyau quinolyle modifié **8a-c**.

La modification du noyau quinolyle en position 2 porte sur l'introduction d'un groupement méthoxyle en position 2 par une réaction de substitution du chlore, ou phényle à l'aide d'une réaction de couplage avec l'acide phénylboronique catalysée par un dérivé du palladium.

2.4.1 Préparation des matériaux de départ : les dérivés de 7-méthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde **2a'** et **2a''**

Le dérivé de 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine, porté au reflux du méthanol en présence de NaOH 5%,¹³⁶ conduit au 2,7-diméthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde avec un bon rendement. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous.

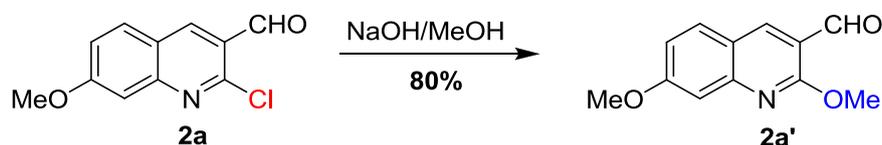


Schéma 29

Le 2,7-diméthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde **2a'** a été identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ¹H et RMN ¹³C, et sa structure est conforme à celle décrite dans la littérature.¹³⁷

¹³⁶ Gatti, R.; Cavrini, V.; Roveri, P.; Matteuzzi, D.; Brigidi, P. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1984**, *19*, 468.

¹³⁷ Alabaster, C. T.; Bell, A. S.; Campbell, S. F.; Ellis, P.; Henderson, C. G.; Roberts, D. A.; Ruddock, K. S.; Samuels, G. M. R.; Stefaniak, M. H. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2048-2056.

La préparation du dérivé de 4*H*-pyrane associé en position 4 à un fragment 2-phénylquinoléine, a été réalisée en utilisant comme matériau de départ le 7-méthoxy-2-phénylquinoléin-3-carbaldéhyde **2a''**. Pour ce faire, la réaction de couplage du 2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde **2a** avec l'acide phénylboronique en présence de complexes au Palladium comme catalyseurs représente la méthode la plus appropriée et la plus adéquate.

En effet, ces complexes s'adaptent à un grand nombre de substrats, et sont compatibles avec la présence de fonctionnalités diverses (cétones, aldéhydes, alcools, groupements soufrés...). De plus, les complexes au Palladium sont peu toxiques et facilement éliminés, ce qui leur confère une large utilisation aussi bien dans les laboratoires de recherche qu'en milieu industriel. Ce choix trouve également sa justification dans le fait que dans les réactions de couplage mettant en jeu un dérivé halogéné et un substrat, la réaction de Heck,¹³⁸ sans doute la plus répandue des réactions pallado-catalysés, utilise des alcènes.¹³⁹ Celle de K. Sonogashira¹⁴⁰ concerne les alcynes, le couplage de Stille implique des dérivés stannylés.¹⁴¹ On notera la compatibilité de cette réaction avec une grande variété de groupes fonctionnels, l'accès aisé aux organo-stannanes ainsi que la stabilité de ces derniers. Cependant, il existe certains inconvénients, tels que la toxicité des sels d'étain et l'élimination parfois difficile des résidus organo-stannylés.¹⁴²

On soulignera également que la toxicité observée est nettement réduite par l'utilisation de dérivés tels que les tributylstannanes, de trihalogénostannanes,¹⁴³ ou encore des sels d'étain en quantités catalytiques.¹⁴⁴ Enfin la dernière méthode rapportée est celle de Suzuki-Miyaura qui reste une des réactions de couplage des plus utilisées. Elle permet la formation d'une liaison C-C entre une espèce organo-borylée, en général un acide ou un ester boronique, et un dérivé halogéné (chloré, bromé ou iodé) ou un triflate (OTf) en présence d'un catalyseur au palladium, un ligand phosphine et une base (schéma 30).¹⁴⁵ Les bases peuvent être utilisées en solution aqueuse ou en suspension dans des solvants tels que le dioxane, le DMF, le DME ou le THF. Plus récemment, des composés organiques sous formes sels fluorés, les organo-

¹³⁸ Heck, R. F. "Palladium Reagents in Organic Synthesis", Ed. Academic-Press, London, **1985**.

¹³⁹ Bräse, S.; de Meijère, A. "Metal-catalyzed cross-coupling reactions: Palladium-catalyzed coupling of organyl halides to alkenes". Eds. Diederich, F.; Stang, J. P. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**, pp.99-154.

¹⁴⁰ (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; (b) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49; (c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-121.

¹⁴¹ Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.

¹⁴² Salomon, C. J.; Davelon, G. O.; Mascaretti, O. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9220-9222.

¹⁴³ Roshchin, A. I.; Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 125-128.

¹⁴⁴ Maleczka, R. E.; Terstiege, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9622-9623.

¹⁴⁵ (a) Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178-184; (b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422; (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *97*, 2457-2483. (d) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.

trifluoroborate de type R-BF₃K, ont été employés avec succès lors de la réaction de couplage avec des dérivés halogénés.¹⁴⁶ La réaction de *Suzuki* a également l'avantage d'être compatible avec de nombreuses fonctions organiques, et ne génère pas de sous-produits toxiques.

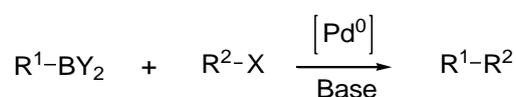


Schéma 30

Traditionnellement, la réaction de couplage de *Suzuki* met en jeu une source de palladium (0), on notera cependant quelques exemples de couplage en présence de palladium (II), dont les travaux de *B. M. Novak* et *T. I. Wallow* qui utilisent, lors de la réaction de couplage, des sources de palladium sans ligand phosphine, le catalyseur introduit étant sous la forme Pd (II) (schéma 13). Les catalyseurs les plus efficaces se sont avérés être Pd(OAc)₂ et Pd₂(dba)₃.C₆H₆.¹⁴⁷ L'exemple qui suit illustre cette réaction.

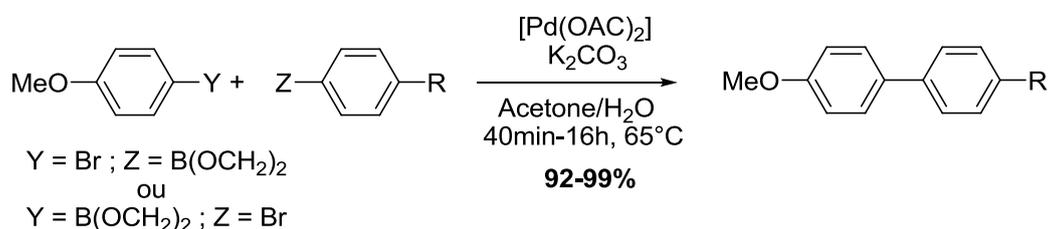


Schéma 31

Pour notre part nous avons opté pour l'utilisation de la réaction de couplage de *Suzuki-Miyaura* dans l'introduction du groupement phényle en remplacement de l'atome de chlore. Ce choix trouve sa motivation dans ce qui suit: la mise en œuvre de la réaction est relativement aisée, les sous-produits de la réaction sont non toxiques et facilement éliminés, la disponibilité des réactifs ainsi que l'expérience acquise dans ce type de réaction.

Ainsi, la réaction de couplage du 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine **2a** avec l'acide phénylboronique en présence de Pd(OAc)₂ et de K₂CO₃ dans le DME,¹⁴⁸ conduit au 3-formyl-7-méthoxy-2-phénylquinoléine **2a''** avec un rendement de 82%, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant hexane/AcOEt 2 :1).

¹⁴⁶ Alacid, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2321-2327

¹⁴⁷ Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034-5037.

¹⁴⁸ Nyerges, M.; Pinter, A.; Viranyi, A.; Blasko, G. and Toke, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61* 8199-8205.

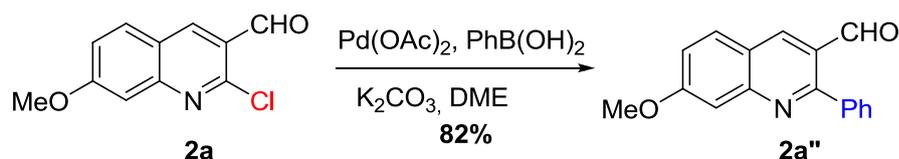


Schéma 32

Le 7-méthoxy-2-phénylquinoléine-3-carbaldéhyde **2a''** a été identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C , et sa structure est conforme à celle attendue. La structure proposée a été confirmée par diffraction des rayons X.

➤ **Etude cristallographique du composé 2a''**

Les monocristaux du composé **2a''** ont été obtenus par évaporation lente dans le dichlorométhane, et un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X a été choisi.

Nous avons utilisé, la même technique d'introduction du cristal, de résolution de structure et les mêmes logiciels d'enregistrement, d'affinements des paramètres structuraux et autres tableaux et dessins que celle décrite précédemment dans la détermination de structure du composé **4a**.

L'essentiel des données cristallographiques sont rassemblés dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : Données cristallographiques du **2a''**

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	$\alpha = 73.424(12)^\circ$
Mr. = 263.28	$\beta = 85.877(12)^\circ$
Triclinique <i>PT</i>	$\gamma = 83.029(11)^\circ$
$a = 7.332(3) \text{ \AA}$	$V = 659.9(4) \text{ \AA}^3$
$b = 7.582(2) \text{ \AA}$	$Z = 2$
$c = 12.487(4) \text{ \AA}$	

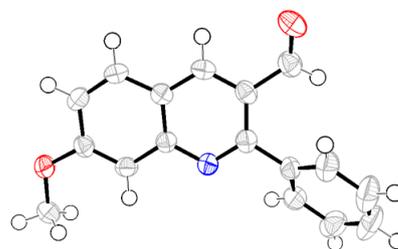


Figure 36: Représentation ORTEP **2a''**

L'étude cristallographique du composé **2a''** (Fig. 36) montre la présence d'une unité asymétrique composée d'un noyau quinolyle lié en position 2 à un phényle, en 7 à un groupement méthoxyle, et à un groupement aldéhyde en position 3. Le noyau quinolyle est quasi-planaire.

2.4.2 Préparation des dérivés de 4*H*-pyranes précurseurs **4d** et **4e**

La préparation de ces précurseurs a été effectuée selon une réaction one-pot comme suit : au dérivé de 2-substitué-7-méthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde dissous dans l'éthanol, on additionne 1.1 équivalents de malonitrile dissous dans le minimum de solvant (1 mmol/2-3 mL) et de la pipéridine en quantité catalytique (2-3 gouttes), puis sans isolé le produit de *Knoevenagel* intermédiaire formé *in situ*, on ajoute 1.1 équivalents d'acétoacétate d'éthyle. Les dérivés de 4*H*-pyrane hautement fonctionnalisés liés en position 4 au motif 7-méthoxyquinolyle porteur en position 2 d'un groupement méthoxyle ou phényle sont obtenus avec de bons rendements en produits purs. La réaction est décrite dans le schéma ci-dessous.

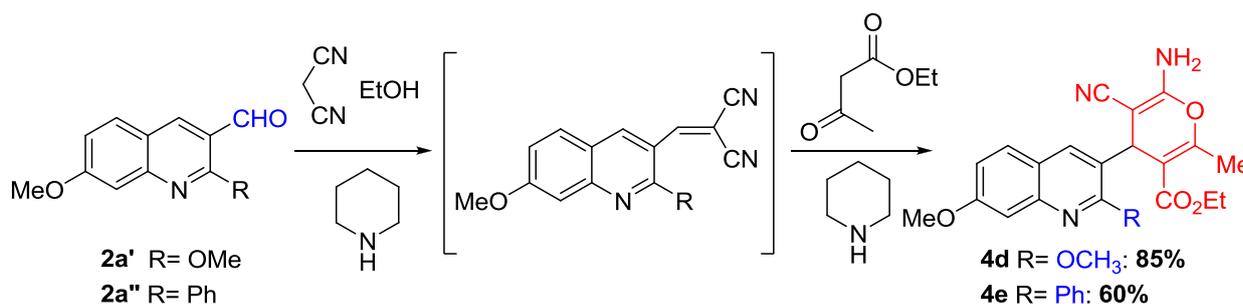


Schéma 33

La structure de chacun de ces deux composés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H et RMN ¹³C), et elle est en parfait accord avec celle des composés similaires préparés précédemment.

On notera en particulier en RMN du proton la présence d'un signal singulet d'intégration 3H à 4.11 ppm attribué aux protons du groupement méthoxyle en position 2 pour le composé **4d**, et pour **4e** deux multiplet assignés aux protons du groupement phényle, l'un d'intégration 1H dans l'intervalle [7.73-7.65] ppm et un second entre 7.53 et 7.39 ppm (H_{Ar}, m, 4H).

Pour confirmer la structure des composés **4d** et **4e**, ils ont été soumis à une analyse par diffraction des rayons X.

➤ **Etude cristallographique des composés 4d et 4e**

Les monocristaux des composés **4d** et **4e** ont été obtenus par évaporation lente dans un mélange dichlorométhane/ acétonitrile, et un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X appartenant à chacune de ces deux composés a été choisi.

Nous avons utilisé, la même technique d'introduction du cristal, de résolution de structure et les mêmes logiciels d'enregistrement, d'affinements des paramètres structuraux et autres tableaux et dessins que ceux décrits précédemment dans la détermination de structure du composé **4a**.

Les données cristallographiques essentielles sont rassemblées dans les **tableaux 9** et **10**.

Tableau 9. Données cristallographiques de **4d**

$C_{21}H_{21}N_3O_5$	$\alpha = 90^\circ$
Mr = 395.41	$\beta = 119.915 (2)^\circ$
Monoclinique P21/c	$\gamma = 90^\circ$
$a = 15.4809 (7) \text{ \AA}$	$V = 1900.59 (16) \text{ \AA}^3$
$b = 7.8777 (4) \text{ \AA}$	$Z = 4$
$c = 17.9800 (8) \text{ \AA}$	

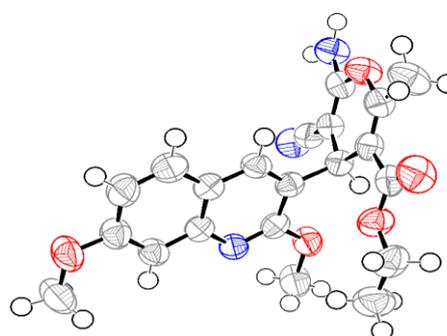


Figure 37: ORTEP plot du **4d**

Tableau 10. Données cristallographiques de **4e**

$C_{26}H_{23}N_3O_4$	$\alpha = 90^\circ$
Mr = 441.47	$\beta = 100.981 (2)^\circ$
Monoclinique P 21/c	$\gamma = 90^\circ$
$a = 9.5649 (6) \text{ \AA}$	$V = 2250 (2) \text{ \AA}^3$
$b = 12.0940 (7) \text{ \AA}$	$Z = 4$
$c = 19.8133 (10) \text{ \AA}$	

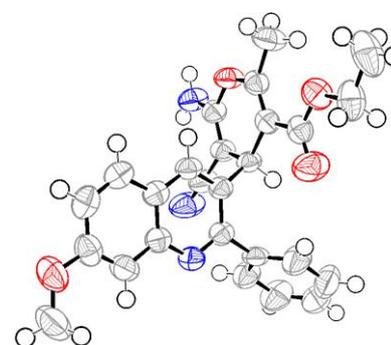


Figure 38: ORTEP plot du **4e**

L'étude cristallographique des composés **4d** et **4e** (Fig. 37-38) montre la présence d'une unité asymétrique qui contient un noyau 4*H*-pyrane lié en position 4 à un motif (2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl) pour **4d** et à un (7-méthoxy-2-phénylquinoléin-3-yl) pour **4e**, une fonction amine et un groupement nitrile vicinaux, et porteur en position α de l'atome

d'oxygène d'un méthyle et d'un groupement carboxylate d'éthyle en position β . Le noyau quinolyle est quasi-planaire.

2.4.3 Préparation des dérivés de la Tacrine correspondants 8a-c

Les analogues structuraux de la Tacrine **8a-c** sont obtenus, à partir du 4*H*-pyrane précurseur **4d** dans les conditions standards de la réaction de *Friedländer*, avec des rendements en produits purs respectifs de 41%, 43% et 39%. On notera cependant que cette réaction se déroule avec la transformation concomitante de la liaison C-OMe en carbonyle (formation du 2(1*H*)-quinolinone) (schéma 34). La même méthodologie standard appliquée au composé **4e**, en utilisant les trois cycloalcanones, n'a pas donné de résultats probants. Toutes les tentatives se sont avérées vaines, aucune évolution de la réaction n'a été observée ou un mélange complexe a été obtenu, et tous les efforts pour isoler tout produit résultant ont été infructueux.

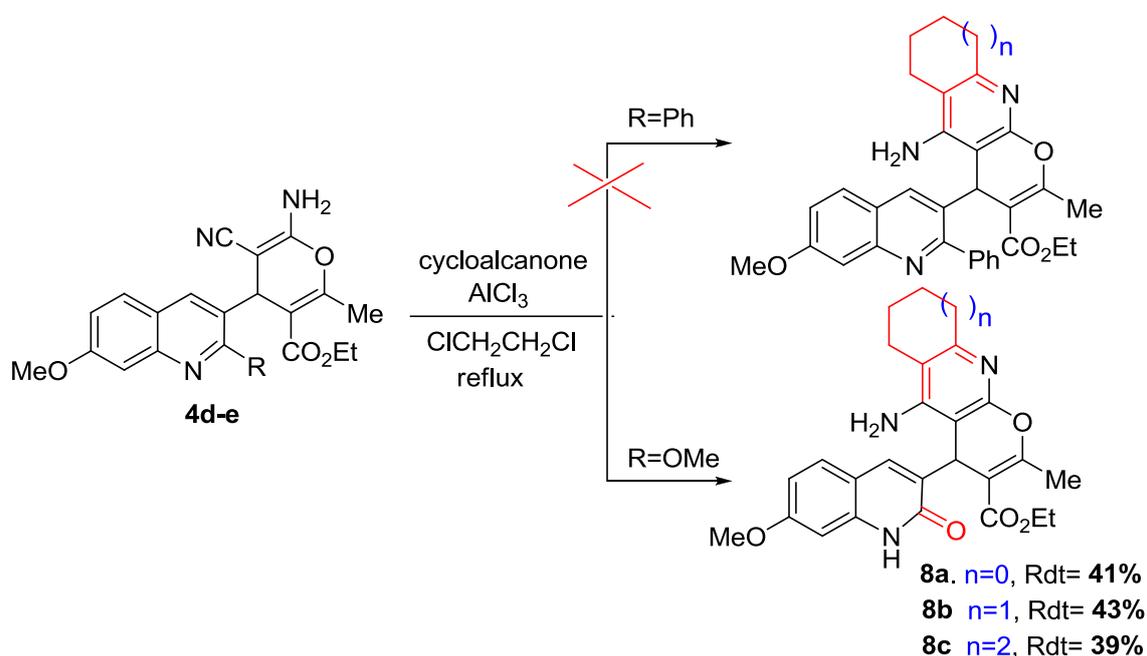


Schéma 34

La structure de chacun de ces composés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C), et elle est en parfait accord avec celle des composés similaires préparés précédemment.

On notera en particulier en RMN du proton des composés **8a-c** par rapport aux composés similaires **5a-c**, la présence d'un signal singulet d'intégration 1H dans l'intervalle

[11.90-12.03] ppm attribué au proton du groupement amide. Ce résultat se trouve confirmer sur le spectre RMN du carbone 13 par un signal vers 162 ppm assigné au carbone du groupement carbonyle, et en spectroscopie infra-rouge par une bande d'absorption vers 1730 cm^{-1} correspondant à la vibration de valence du carbonyle du groupement amide.

2.5 Autres dérivés de Tacrine à noyau quinoléinyle modifié 4f-i

Nous avons ensuite procédé à la préparation de dérivés hybrides (quinoléin-3-yl)-tacrine à partir de dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde différemment substitués. Nous avons appliqué la même réaction que celle effectuée pour le composé **4a** (ajout de malonitrile puis d'acétoacétate d'éthyle au 2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde) dans la préparation des dérivés de 4*H*-pyrane correspondants. L'ensemble de ces réactions est décrit dans ce qui suit, et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau ci-dessous :

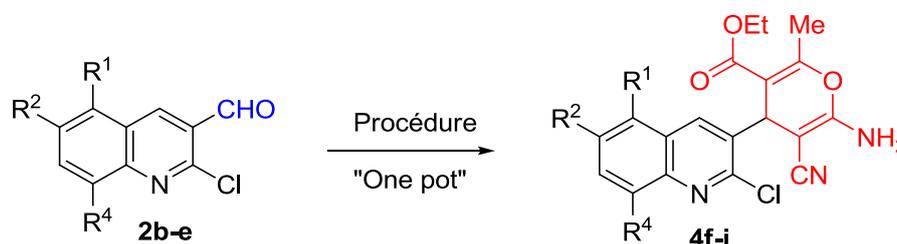


Schéma 35

Tableau 11. Synthèse de dérivés de 4*H*-pyranes **4f-4i**

Substrat	R ¹	R ²	R ⁴	Produit	Rdt*%	Tf (°C)
2b	H	Me	H	4f	92	216
2c	H	OMe	H	4g	82	200
2d	H	H	H	4h	87	154
2e	OMe	H	OMe	4i	84	>260

*Rendement en produit pur

Les rendements sont bons, et les structures des composés préparés sont en parfait accord avec celles attendues et conformes à celle du composé similaire **4a** préparé précédemment.

Les dérivés de 4*H*-pyrane synthétisés **4f-4i** ont été soumis également à la réaction de *Friedländer* mais en utilisant une seule et unique cycloalcanone : la cyclohexanone. La réaction est représentée dans le schéma ci-après et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau **12**.

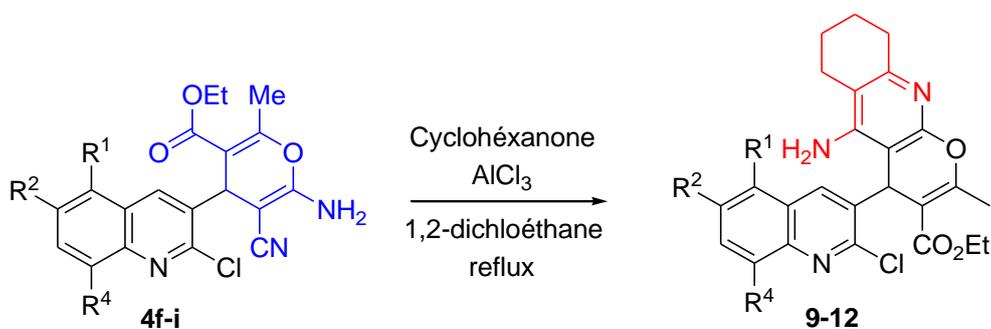


Schéma 36

Tableau 12 Synthèse de dérivés de (quinoléin-3-yl)-tacrine **9-12**

Substrat	R ¹	R ²	R ⁴	Produit	Rdt*%	Tf (°C)
4f	H	Me	H	9	67	200
4g	H	OMe	H	10	70	236-238
4h	H	H	H	11	58	214
4i	OMe	H	OMe	12	66	>260

*Rendement en produit pur

La réaction conduit à des résultats satisfaisants en produits purs (58-70%), et la structure des produits préparés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C) et autre analyse élémentaire.

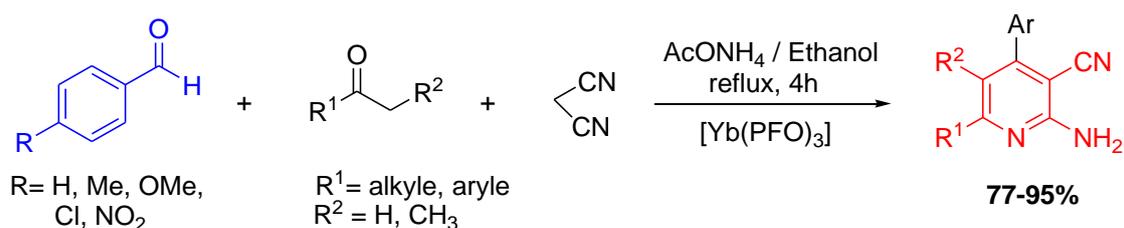
Hormis la présence de signaux correspondant aux groupements nouvellement introduits dans le noyau quinoléinyle (méthyle en position 6, et méthoxyles en 6, et 5,8), on n'observe pas de changement notable des déplacements chimiques des autres protons comparés au composé similaire **4a**. Toutefois on notera en spectroscopie IR la disparition du signal caractéristique de la bande d'absorption assignée au groupement nitrile.

Considérant cette partie de notre travail relative à la préparation et à la caractérisation des analogues structuraux de la tacrine associés à un noyau quinoléine comme pratiquement achevée, nous avons exploré la préparation de nouveaux hybrides (quinoléin-3-yl)-pyridine en utilisant comme intermédiaire-clé le produit de *Knoevenagel* correspondant, le dérivé de 2-((2-chloroquinoléin-3-yl) méthylène) malononitrile **3**.

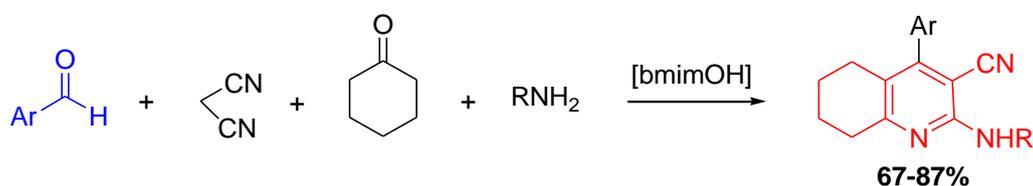
3 Préparation de dérivés (quinoléin-3-yl)-pyridine-tacrine 9-12

Les pyridines poly-fonctionnalisées sont des composés bien connus et leur réactivité a été largement explorée.¹⁴⁹ Parmi ces derniers, les dérivés de la classe des 2-amino-3-cyanopyridines ont été utilisés avec succès dans la préparation de bon nombre de composés bioactifs.¹⁵⁰

Parmi les exemples rapportés récemment, nous citerons la synthèse « one-pot » de 2-amino-3-cyanopyridines catalysée par le perfluorooctanoate d'Ytterbium (Yb(PFO)₃) réalisée par *J. Tang, et Coll.*¹⁵¹ La réaction conduite au reflux de l'éthanol donne d'excellents rendements.



La même approche, réaction « one pot » à quatre composants (aldéhyde aromatique, malononitrile, cyclohexanone et dérivé aminé) a été utilisée avec succès par *Y. Wan* et son équipe dans la synthèse de dérivés de 2-amino-4-aryl-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile en milieu liquide ionique [bmimOH].¹⁵² La réaction est représentée dans le schéma qui suit :



¹⁴⁹ (a) Lednicer, D. in *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Eds John Wiley & Sons, Inc., Ed. Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey (USA) **2008**, Vol. 7, Chap. 6, pp. 115-121; (b) Chan, B. K.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8489-8495; (c) Shintani, T.; Kadono, H.; Kikuchi, T.; Schubert, T.; Shogase, Y.; Shimazaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6567; (d) Parsons, M. E.; Ganellin, C. R. *Brit. J. Pharmacol.* **2006**, *147*, S127-S135; (e) Baldwin, J. E.; Fryer, A. M.; Pritchard, G. J.; Spyvee, M. R.; Whitehead, R. C.; Wood, M. E. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 7465.

¹⁵⁰ May, B. C.; Zorn, J. A.; WitKop, J.; Sherril, J.; Wallace, A. C.; Legname, G.; Prusiner, S. B.; Cohen, F. E. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 65.

¹⁵¹ Tang, J.; Wang, L.; Yao, Y.; Zhang, L.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 509-511.

¹⁵² Wan, Y.; Yuan, R.; Zhang, F. R.; Pang, L. L.; Ma, R.; Yue, C-H.; Lin, W.; Bo, R. C.; Wu, H. *Synthetic commun.* **2011**, *41*, 2997-3011.

L'association de noyau quinoléique au motif pyridinique est également décrite dans la littérature,¹⁵³ et les quelques exemples rapportés révèlent l'importance considérable engendrée par cette association dans le domaine thérapeutique.^{154,155}

L'addition de cyclopentanone (cyclohexanone) au 2-((2-chloro-7-méthylquinoléin-3-yl)méthylène) malononitrile en présence d'acétate d'ammonium, conduit au reflux du benzène au dérivé hybride quinoléine-pyridine correspondant.¹⁵⁶

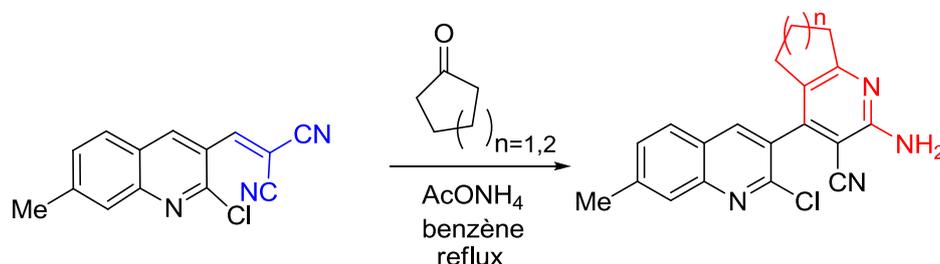


Schéma 39

H. H. Parekh, et Coll.¹⁵⁷ ont préparé toute une série de composés illustrant cette association quinoléine-pyridine. La synthèse de dérivés de 4-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-6-arylnicotinonitrile est effectuée en deux étapes : synthèse du dérivé de *Knoevenagel* (addition de malononitrile), suivie de l'addition de dérivé de méthylcétone aromatique

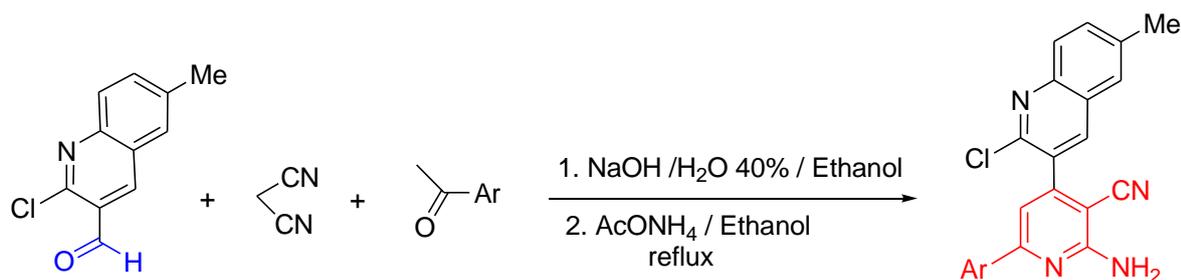


Schéma 40

¹⁵³ (a) Chan, B. K.; M. A. Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8489-8495; (b) Bringmann, G.; Reichert, Y.; Kane, V. V. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 3539-3574; (c) Liu, W. C.; Barbacid, M.; Bulgar, M.; Clark, J. M.; Gosswell, A. R.; Dean, L.; Doyle, W. T.; Fernande, P. B.; Huang, S.; Manne, V.; Pirniketal, D. M. *J. Antibiot.* **1992**, 45, 454.

¹⁵⁴ (a) Nissen, F.; Detert, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 62, 2845-2853; (b) Behforouz, M.; Hassani, M.; Wen C.; Koelsch, K. H.; Holley, D.C.; Rose, A. S.; Olang, F.; Lineswala, J. P.; Holloway, W. G.; Gerdes, J. M.; Beall, H. D. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3104; (c) Spada, A. P.; Maguire, M. P.; Persons, P. E.; Myers, M. R. *PCT Int. Appl.* **1992**.

¹⁵⁵ (a) Brown, T.; Holt, H. Jr.; Lee M. "Top Heterocycl. Chem.: Synthesis of Biologically Active Heterocyclic Stilbene and Chalcone Analogs of Combretastatin", Ed. Springer-Verlag Berlin-Hedelberg, **2006**, Vol 2, pp. 1-51; (b) Khunt, R. C.; Datta, N. J.; Bharmal, F. M.; Mankad, G. P.; Parikh, A. R. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 10, 97.

¹⁵⁶ Fathy, N. M.; Elgemele, G. H. *J. Chem. Eng. Data*, **1988**, 33, 218-219

¹⁵⁷ Dobaria, A. V.; Patel, J. R.; Parekh, H. H. *J. Indian Chem. Soc.* **2002**, 79, 772-773.

Notre équipe a procédé, dans un passé récent, à la synthèse de dérivés hybrides hautement fonctionnalisés quinoléine-3-cyanopyridine, par l'utilisation d'une réaction one-pot invoquant un processus à quatre composants (dérivés de 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde, acétophénones, acétoacétate d'éthyle (ou malononitrile), acétate d'ammonium, et ce en présence de quantité catalytique de triphénylphosphine dans l'éthanol à la température ambiante. Les rendements en produits purs des dérivés de 3-cyanopyridone et 2-amino-3-cyanopyridine correspondants sont bons.⁵⁷ La réaction est représentée dans le schéma qui suit.

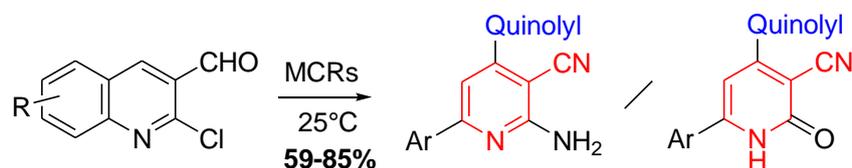


Schéma 41

Dans ce contexte, la préparation d'hybrides de (2-amino-3-cyanopyridin-4-yl)-quinoléine en utilisant une autre méthodologie faisant appel à des conditions réactionnelles différentes, pourrait s'avérer intéressante et instructive.

Dans cet objectif, deux séries de précurseurs de dérivés hybrides pyrido-tacrine comportant comme sous-structure un motif 2-chloroquinoléinyle ont été préparées, en utilisant des conditions opératoires modifiées par rapport à celles rapportées dans la littérature.

3.1 Préparation de 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-substitué-nicotinonitriles

Ces composés sont obtenus par le chauffage à 80°C en tube scellé, du 2-((2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) méthylène) malononitrile **3a**, avec l'acétophénone (ou l'acétone) en présence d'acétate d'ammonium dans le dioxane, conduit aux dérivés hybrides quinoléine-pyridine **13** et **14** avec respectivement 44 et 29% de rendement en produit pur (Schéma 42).

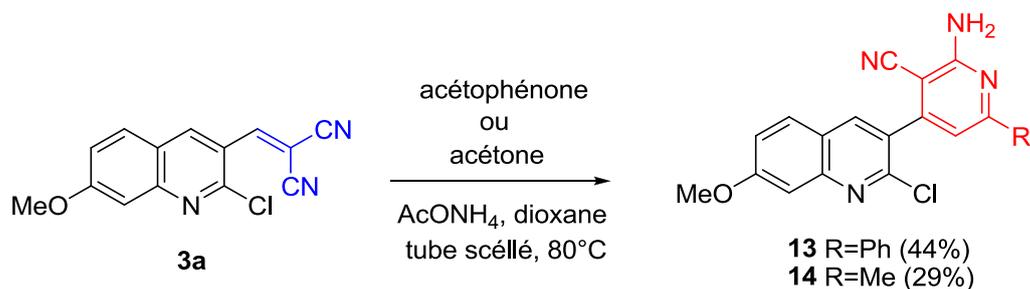


Schéma 42

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C des composés **13** et **14** sont en parfait accord avec ceux rapportés dans la littérature pour des structures similaires.¹⁵⁸ Le mécanisme de la réaction (décrit ci-dessous) est similaire à celui de la formation des dérivés de 4*H*-pyrane décrit précédemment.

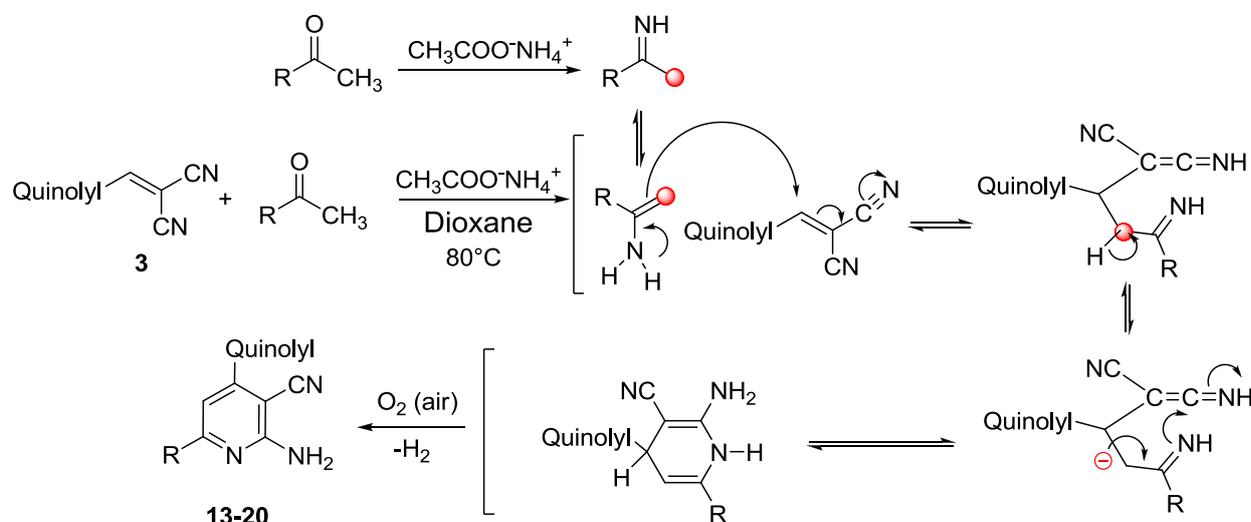


Schéma 43

Pour confirmer la structure du 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-méthylnicotinonitrile (composé **14**), ce dernier a été soumis à une étude par diffraction des rayons X.

➤ *Etude cristallographique du composé 14*

Les monocristaux du composé **14** ont été obtenus par évaporation lente dans un mélange dichlorométhane/acétonitrile, et un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X a été choisi.

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre *Enraf-Nonius* KAPPA CCD à 150°K ($\lambda \text{K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$).

Nous avons utilisé, la même technique d'introduction du cristal, de résolution de structure et les mêmes logiciels d'enregistrement, d'affinements des paramètres structuraux et autres tableaux et dessins que celle décrite précédemment dans la détermination de structure du composé **4a**.

Les données cristallographiques essentielles sont rassemblées dans le **tableau 13**

¹⁵⁸ Shintani, T.; Kadono, H.; Kikuchi, T.; Schubert, T.; Shogase, Y.; Shimazaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6567.

Tableau 13: Données cristallographiques du **14**

$C_{17}H_{13}ClN_4O$	$\alpha = 69.481 (7)^\circ$
Mr = 324.76	$\beta = 63.074 (7)^\circ$
Triclinique P -1	$\gamma = 80.823 (8)^\circ$
$a = 9.5200(12)\text{Å}$	$V = 770.03 (17) \text{Å}^3$
$b = 9.6445(12)\text{Å}$	$Z = 2$
$c = 10.0437(13)\text{Å}$	

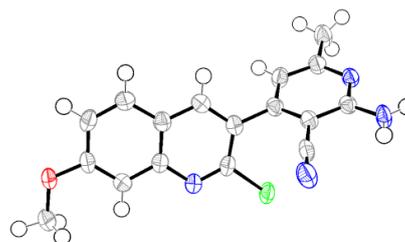


Figure 39: ORTEP plot de **14**

L'étude cristallographique du composé **14** (Fig.39) montre la présence d'une unité asymétrique qui contient un noyau pyridine porteur d'une fonction amine en position 2, un groupement nitrile en 3 et lié à un motif (2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) en position 4. Le noyau quinolyne est quasi-planaire.

Nous avons ensuite étendu cette réaction à d'autres composés en faisant varier la substitution sur le noyau à caractère benzénique du motif quinoléinyle. Si la formation du dérivé de *Knoevenagel* se déroule correctement et donne de très bons rendements (87-94%), les rendements en produits de condensation, les dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl)-6-substitué nicotinitrile, sont juste moyens (24-49%).

La même observation que celle relevée pour les composés **13** et **14** est constatée, les rendements sont meilleurs lors de l'utilisation de l'acétophénone (40-49%) que ceux observés lorsqu'on utilise l'acétone (24-28%). Cela étant probablement au caractère volatil de l'acétone. La séquence réactionnelle est décrite dans le schéma qui suit et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau **14**.

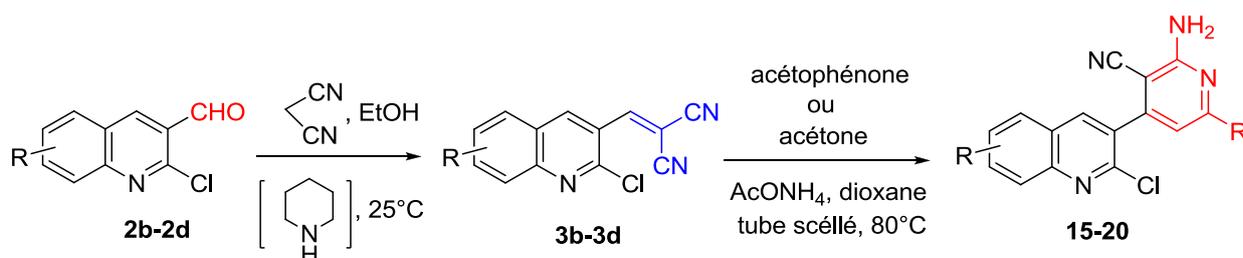


Schéma 44

Tableau 14 : 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-substitué nicotinonitriles **15-20** préparés

Substrat	R	Composé	Rdt%*	Produit	R'	Rdt%*
2b	6-Me	3b	87	15	Ph	49
				16	Me	27
2c	6-OMe	3c	94	17	Ph	40
				18	Me	24
2d	H	3d	88	19	Ph	46
				20	Me	28

*Rendement en produit pur

Les dérivés de 3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile **3b-3d** ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ¹H et RMN ¹³C, et leurs structures respectives sont conformes à celle attendue et présentent des similitudes avec celle du composé **3a**.

Pour les dérivés de 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-substitué-nicotinonitrile **15-20**, la structure de chacun de ces composés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H et RMN ¹³C) et autre spectrométrie de masse, et elle est en parfait accord avec celle des composés similaires décrits dans la littérature.¹⁵⁸

Tous les composés préparés présentent en spectroscopie infra-rouge deux bandes d'absorption caractéristiques de groupements fonctionnels majeurs. La première intense (f) caractéristique de la vibration du groupement nitrile entre 2218 et 2202 cm⁻¹, et la deuxième large dans l'intervalle [3435-3318] cm⁻¹ est attribuée à la fonction amine.

On notera en particulier en RMN du proton la présence d'un signal singulet d'intégration 1H dans l'intervalle [7.28-6.67] ppm attribué au proton H-5' du noyau pyridine et un singulet large d'intégration 2H assigné aux protons du groupement amine en position 2 du noyau pyridine dans l'intervalle [5.65-5.30] ppm.

3.2 Préparation de dérivés de 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile **21-24**

Nous avons également utilisé une cétone cyclique, la cyclohexanone en lieu et place des cétones aliphatiques (acétophénone et acétone) dans la préparation de dérivés hybrides (2-chloroquinoléin-3-yl)-pyridine. Ainsi une nouvelle série de composés a été préparée à partir des dérivés de 3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile **3a-3d** dans des conditions opératoires modifiées par rapport à celles utilisées dans la préparation des composés **13** et **14**

(voir partie expérimentale). La réaction est illustrée dans le schéma suivant et les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

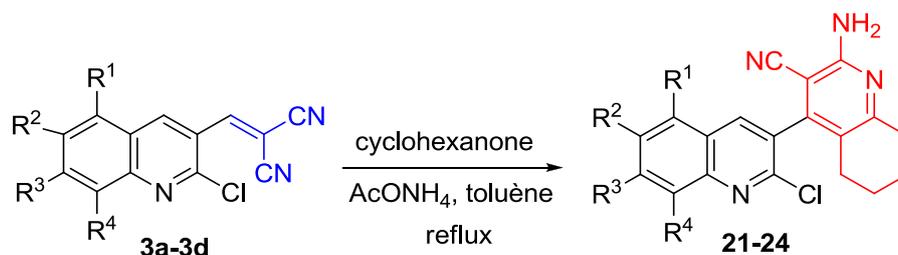


Tableau 15. Dérivés hybrides (2-chloroquinoléin-3-yl)-pyridine **21-24** préparés

Substrat	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Produit	Rdt*%	Tf (°C)
3a	H	H	OMe	H	21	43	246
3b	H	Me	H	H	22	45	240
3c	H	OMe	H	H	23	47	228
3d	H	H	H	H	24	44	300

*Rendement en produit pur

Les rendements en produits purs des dérivés de 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile **21-24** sont du même ordre (43-47%) que ceux observés lors de l'utilisation de l'acétophénone (40-49%).

La structure de ces composés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H et RMN ¹³C) et autre HRMS, et elle est similaire celle des composés décrits précédemment. On notera en particulier en RMN du proton l'apparition de signaux à champ fort attribué aux protons des groupements méthylènes du cyclohexyle dans l'intervalle [2.89-1.22] ppm de multiplicité récurrentes (2H, 2H et 4H). L'analyse des spectres RMN du carbone 13 confirme la présence de ces groupements qui résonnent à champ fort (34-22 ppm).

L'analyse des résultats des spectres de masse des dérivés de 2-Amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-substituénicotinonitrile **13-20** et autres 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile **21-24**, ionisation par nébulisation (ES) en mode positif dans tous les cas les pics caractéristiques suivants : un pic de base (100%) correspondant à l'ion quasi-moléculaire [M+H]⁺ à m/z= 387, 325, 371, 309, 387, 325, 357 et 295 respectivement pour la première série, et à m/z= 365, 349 et 335 pour les composés **21**, **22**, et **24**, accompagné d'un pic d'intensité 1/3 par rapport au pic

moléculaire attribué à $[M+H]^+$, mettant ainsi en évidence la présence de l'isotope 37 du chlore. Le pic $[M+Na]^+$ est également présent mais d'intensité relative variable. Pour les dérivés de 2-Amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-substituénicotinonitrile **13**, **14**, **15**, **19** et **20**, le pic correspondant est à $m/z= 409$ (39.6%), 347 (29.2%), 393 (22.5%), 379 (58%) et 317 (27.1%) respectivement, l'intensité relative est d'environ 15% pour le composé **17** ($m/z= 409$) et de 12% pour le composé **22** ($m/z= 371$), pour les autres composés **16**, **18**, **21** et **24** l'intensité relative est inférieure à 10%. On notera également que le pic $[M+Na]^+$ est accompagné d'un pic attribué à $[M+Na]^+$ de rapport 1/3 dû à la présence de l'isotope 37 du chlore.

On observe le même type de fragment pour tous composés analysés.

Le spectre du composé **13** est illustré dans La figure ci-dessous :

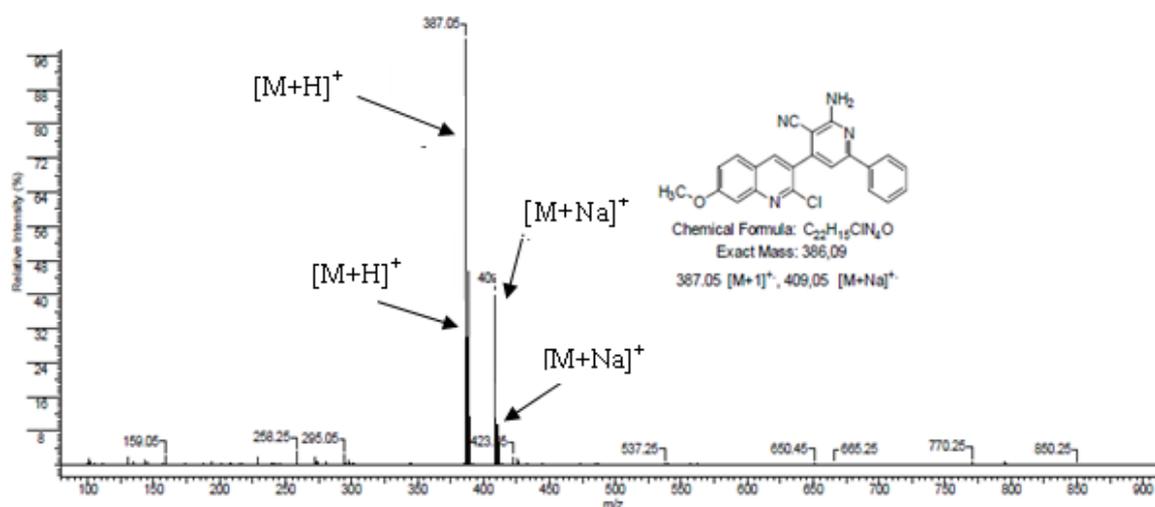


Figure 40: Spectres de masse du dérivé **13** en mode d'ionisation positif (electrospray)
(ES/MS)

L'objectif recherché qui consiste en la préparation de précurseurs adéquats de la Tacrine, étant atteint, nous estimons que l'introduction de la catalyse par exemple devrait nous permettre d'améliorer les rendements, ce qui fera l'objet d'investigations futures.

3.3 Préparation des hybrides (quinoléin-3-yl)-pyridine-tacrine

Quelques dérivés de 2-amino-4-(2-chloroquinolin-3-yl)-6-substitué nicotinonitrile ont été soumis à la réaction de *Friedländer*. L'addition de cyclohexanone au 2-amino-4-(2-chloro-6-méthoxyquinolin-3-yl)-6-méthylnicotinonitrile **18**, dans les conditions standards, s'est avérée infructueuse, on récupère le produit de départ inchangé.

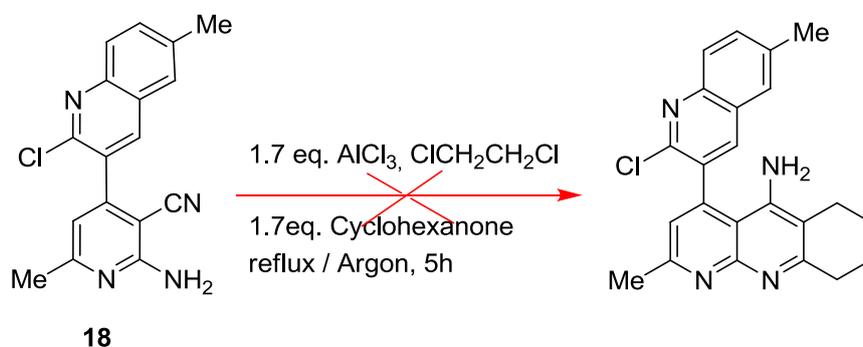


Schéma 46

Nous avons ensuite effectué la même réaction, addition de la cyclohexanone aux dérivés de 2-amino-4-(2-chloroquinolin-3-yl)-6-phénylnicotinonitrile (composés **13**, **15** et **17**), mais sous irradiation micro-onde (voir partie expérimentale). Le même résultat est constaté, la réaction ne subit aucune évolution, le produit de départ est récupéré pratiquement inchangé.

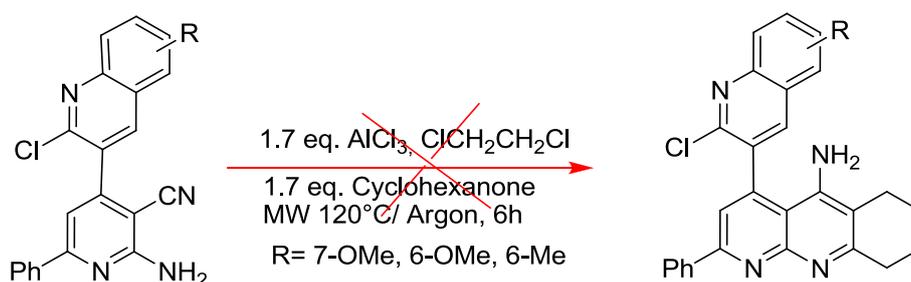


Schéma 47

Le remplacement du catalyseur AlCl_3 par ZnCl_2 conduit au même résultat (pas d'évolution de la réaction).

Nous avons clôturé nos investigations portant sur la préparation de dérivés analogues du point de vue structural à la Tacrine, les hybrides (2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-tacrine par l'utilisation de dérivés d'alcool aromatiques, les α et β -naphthols dans la préparation des 4*H*-pyranes précurseurs.

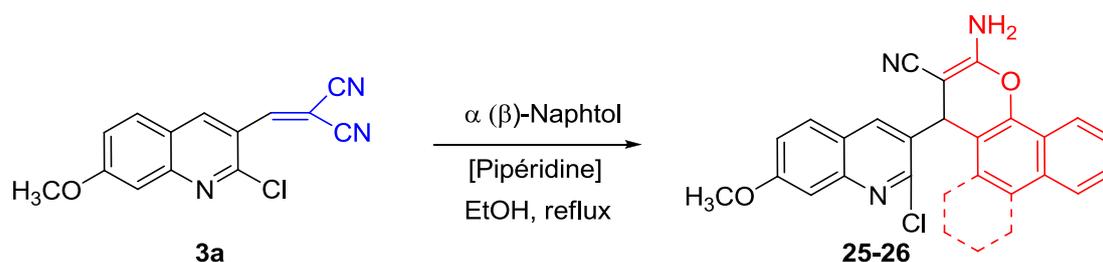
4 Préparation de dérivés hybrides naphtopyrane-tacrine

Nous avons ensuite orienté nos efforts vers la synthèse de nouveaux dérivés de benzochromène. Une étude sommaire de la littérature montre en particulier que les 2-amino-2-chromènes sont des noyaux essentiels présents dans de nombreux produits d'origine naturelle, largement utilisés dans la préparation de produits cosmétiques, de pigments, et autres produits agrochimiques biodégradables.¹⁵⁹ Le couplage du 2-amino-2-chromènes de structure particulière avec un résidu quinoléine peut conférer une activité biologique.

Ces dérivés sont préparés en deux étapes distinctes à partir du 2-((2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) méthylène) malononitrile **3a**, conformément au protocole décrit précédemment pour la synthèse des hybrides (quinoléin-3-yl)-tacrine.

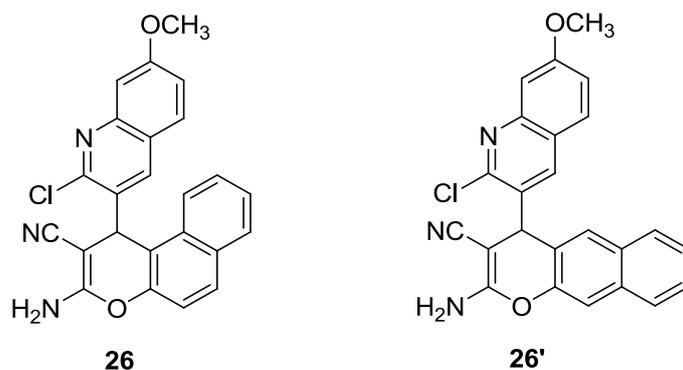
4.1 Addition de dérivés du naphtol : préparation des 2-amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-4H-benzochromène-3-carbonitriles 25-26

Les dérivés précurseurs, les naphtopyranes sont obtenus par addition de l' $\alpha(\beta)$ -naphtol au 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile **3a** en présence de pipéridine comme catalyseur. Le chauffage à reflux du solvant durant une nuit conduit, après traitement de la réaction (voir partie expérimentale) aux dérivés recherchés.



Si l'addition de l' α -naphtol se déroule correctement et conduit à un seul régioisomère comme attendu, le composé **25**, pour le β -naphtol les deux composés régioisomères **26** et **26'** peuvent théoriquement être obtenus.

¹⁵⁹ Zhang, A-Q.; Zhang, M.; Chen, H-H.; Chen, J.; Chen, H-Y. *Synthetic Commun.* **2007**, *37*, 231-235.



L'allure du spectre du composé résultant de l'addition du β -naphthol est similaire à celle du composé **25**. De même l'absence de signal singulet dans la zone des protons aromatiques du motif naphthyle montre bien que la structure **26'** ne se forme pas.

4.2 Préparation de dérivés hybrides (quinoléin-3-yl)-naphthopyrane-tacrine 27-28

Les dérivés de naphthopyrane **25** et **26** ont été soumis à la réaction de *Friedländer* (AlCl_3 , cyclohexanone) mais au reflux du dioxane.¹⁶⁰ Les rendements en produit pur pour les deux composés sont du même ordre, 25% pour le composé **27** et 21% pour le composé **28**. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit :

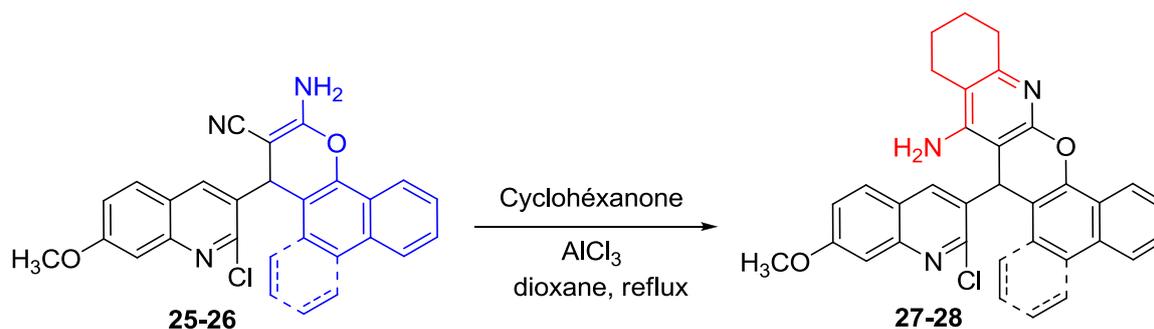


Schéma 49

Les deux composés présentent en RMN ^1H des spectres très similaires. Cependant on notera quelques différences dans le déplacement chimique δ , et notamment pour les protons du groupement naphthyle du composé **28** qui sont moins déblindés.

¹⁶⁰ Maalej, E.; Chabchoub, F.; Samadi, A., de los Ríos, C.; Perona, A.; Morreale, A.; Marco-Contelles, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2384-2388.

Pour le composé **27** on observe des signaux aux protons du groupement naphthyle à 8.45 ppm (d, $J= 8.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J= 8.7$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), alors que pour le composé **28** on a successivement un signal à 8.33 ppm (d, $J= 8.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J= 8.7$ Hz, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, $J= 7.2$ Hz, 1H). On signalera également que le proton H-4' (s, 1H) sort pour le premier à 6.34 ppm et à 6.04 ppm pour le second.

La position dans l'espace du groupement naphthyle semble même influé sur le déplacement chimique du groupement méthoxy porté par le noyau quinoléine (s, 3H) qui résonne à 3.95 ppm pour le premier et à 3.83 ppm pour le composé **28**.

5 Préparation de dérivés hybrides (2-chloroquinoléin-6-yl)-hétérocycles

Plusieurs études ont montré que la nature et la position des substituants sur le noyau quinolyle peuvent avoir un impact considérable sur l'activité pharmacologique.¹⁶¹

Nous avons donc procédé, dans une approche parallèle utilisant des séquences réactionnelles similaires à celles décrites précédemment, à la préparation de nouvelles structures comportant le noyau quinolyle associé en position 6 à des hétérocycles de structures diverses. Pour ce faire, l'intermédiaire-clé doit présenter dans sa structure une fonction aldéhyde libre dans la position choisie, le 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde **2b**, est le substrat adéquat. La stratégie adoptée consiste en une fonctionnalisation du méthyle aromatique (oxydation), après une protection adaptée de l'aldéhyde en β de l'atome d'azote (sous forme d'ester), puis procéder à la préparation des hybrides (quinolin-6-yl)-hétérocycles de structures diversifiées. Le schéma suivant résume l'approche développée.

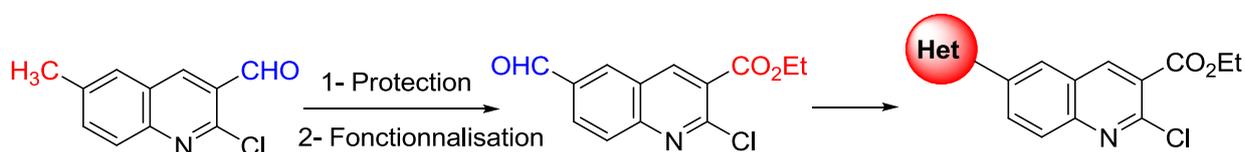


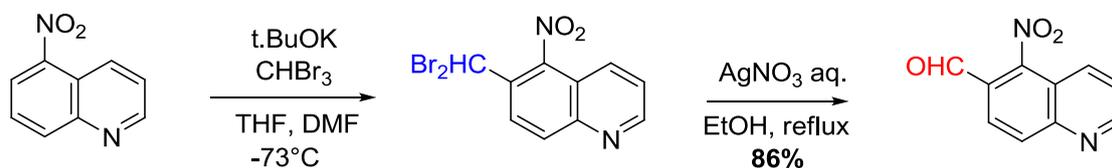
Schéma 50

5.1 Préparation du 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **2b'**

L'une des procédures d'introduction de groupement aldéhyde, consiste en la conversion d'un groupement dibromométhyle, par ajout d'une solution aqueuse d'AgNO₃ au reflux de

¹⁶¹ Metwally, K. A.; Abdel-Aziz, L. M.; Lashine, E. M.; Hussein M. I.; Badawya, R. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8675.

l'éthanol.¹⁶² Cette procédure a permis à Couch, et al.¹⁶³ d'introduire un groupement aldéhyde en position 6 de la 5-nitroquinoléine à partir du 6-(dibromométhyle)-5-nitroquinoléine. Le mélange réactionnel contenant une solution aqueuse d'AgNO₃ est chauffé à 60°C, suivie d'un reflux de 2h. Le résidu est ensuite traité par du HCl concentré, et une fois le solvant évaporé, un traitement avec une solution saturée de NaHCO₃ suivi d'une extraction au dichlorométhane donne l'aldéhyde. La réaction est décrite dans le schéma ci-dessous (Schéma 51).



On notera que dans cette réaction, l'introduction du groupement dibromométhyle doit satisfaire des conditions réactionnelles rigoureuses et contraignantes (substrat de structure particulière, températures basses, conditions anhydres...).

Une lecture plus approfondie de la littérature montre, que parmi les méthodes les plus utilisées pour la bromation d'un méthyle aromatique, l'action de la NBS (*N*-bromosuccinimide) en présence de la dibenzoylpéroxyde (Bz₂O₂) dans le tétrachlorure de carbone (CCl₄) est une procédure efficace.¹⁶⁴ Nous avons montré récemment que cette méthode appliquée au 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde **2** est inappropriée et inadéquate car elle conduit à un produit correspondant à une réaction compétitive, la réaction de condensation du succinimide sur le carbonyle.¹⁶⁵ Un constat similaire a été observé lors de la protection de la fonction aldéhyde sous forme d'acétal cyclique suivi de l'addition de la NBS. On obtient un produit correspondant à l'ouverture de l'hétérocycle (1,3-dioxolane), le méthyle aromatique demeurant intact.¹⁶⁶ Une protection efficace de la fonction aldéhyde en position 3 sous forme d'ester, devrait nous permettre de procéder par la suite à la transformation du méthyle aromatique en aldéhyde. Pour accéder au 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle, nous avons dû préalablement transformer la fonction

¹⁶² Makosza, M.; Owczarczyk, Z. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5094-5100.

¹⁶³ Couch, D.G.; Burke, J. P.; Knox, J. R.; Moody, J. C. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2816-2823.

¹⁶⁴ Warner, P.; Barker, A. J.; Jackman, A. L.; Burrows, K. D.; Roberts, N.; Bishop, J. A. M.; O'Connor, B. M.; Hughes, L. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2761- 2768.

¹⁶⁵ Benzerka, S. "Thèse de doctorat es-sciences en chimie", université Mentouri-Constantine 1, **2014**.

¹⁶⁶ Benzerka, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Acta Cryst.* **2010**, *E66*, o1006.

aldéhyde en acide carboxylique correspondant par l'utilisation du réactif de Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{acétone}$), puis procéder à la réaction d'estérification qui utilise le système classique $\text{SOCl}_2\text{-ROH}$ en introduisant de légères modifications dans le protocole rapporté.³³

Afin d'éviter l'utilisation de réactifs corrosifs et de réactions à étapes successives fastidieuses, nous avons concentré nos efforts vers la mise en place d'une méthodologie plus simple, moins onéreuse et plus efficace dans la réaction de transformation de l'aldéhyde en ester. Les efforts consentis se sont révélés fructueux dans la mesure où, à partir du 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde **2b**, on accède à l'ester éthylique correspondant en une seule étape et dans des conditions douces.

Le 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **2b'** est préparé à partir de l'aldéhyde correspondant **2b** selon une séquence oxydation/estérification, en une seule étape et avec un rendement en produit pur de 87%, par addition de NaCN en présence de MnO_2 dans l'éthanol.¹⁶⁷ La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

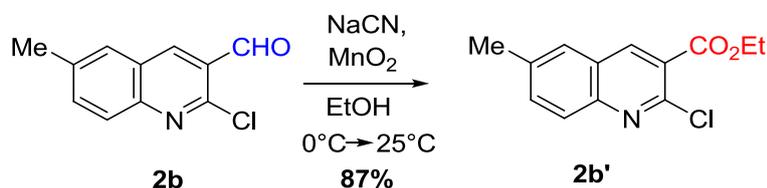


Schéma 52

Le composé **2b'** a été identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ¹H et RMN ¹³C et sa structure est conforme à celle attendue. Pour confirmer la structure, ce composé a été soumis à une détermination de structure par diffraction des rayons X.

➤ **Etude cristallographique du composé 2b'**

Les monocristaux du composé **2b'** ont été obtenus par évaporation lente dans l'éthanol, et un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X a été choisi.

Nous avons utilisé, la même technique d'introduction du cristal, de résolution de structure et les mêmes logiciels d'enregistrement, d'affinements des paramètres structuraux et autres tableaux et dessins que celle décrite précédemment dans la détermination de structure de **4a**. Les données cristallographiques essentielles sont rassemblées dans le **tableau 15**.

¹⁶⁷ Valdez, D.; Rodrigue-Morales, S.; Hernandez-Copos, A.; Hernandez-Luis, F.; Ypez-Mulian, L.; Tapia-Contreras, A.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1724-1730.

Tableau 16: Données cristallographiques du **2b'**

$C_{13}H_{12}ClNO_2$	$\alpha = 98.238 (6)^\circ$
Mr = 249.69	$\beta = 90.123 (5)^\circ$
Triclinique P-1	$\gamma = 96.429 (6)^\circ$
$a = 6.0391 (5) \text{ \AA}$	$V = 582.16 (9) \text{ \AA}^3$
$b = 7.2986 (6) \text{ \AA}$	$Z = 2$
$c = 13.4323 (12) \text{ \AA}$	

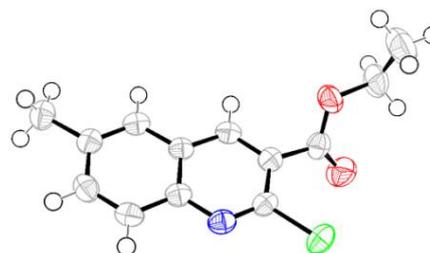


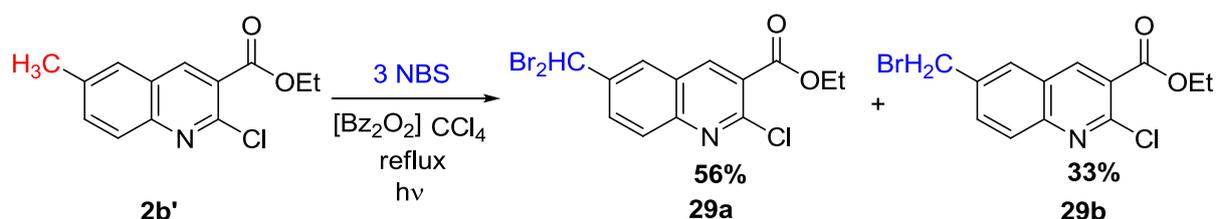
Figure 41: ORTEP plot de **2b'**

L'étude cristallographique du composé **2b'** (Fig. 41) montre la présence d'une unité asymétrique qui contient un noyau quinolyle lié à un chlore en position 2, un méthyle en 6, et à un groupement carboxylate d'éthyle en 3. Le noyau quinolyle est quasi-planaire.

5.2 Préparation du 2-chloro-6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **30**

La préparation de cet intermédiaire-clé se déroule en deux étapes : une bromation du méthyle aromatique suivie d'une réaction d'oxydation.

La fonction aldéhyde étant efficacement protégée, nous avons alors procédé à la bromation du méthyle aromatique. L'addition de 3.0 éq. de NBS conduit à la formation des deux produits : le produit monobromé (33%) et le dérivé dibromé (56%), avec une quantité du produit de départ inchangée (<10%). Les deux produits bromés ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/héxane 1 :9). La réaction est représentée ci-après :



La structure des deux produits isolés **29a** et **29b** a été confirmée par RMN à haut champ du proton et du carbone 13. Les spectres de ces deux composés en RMN du proton se différencient entre eux par le déplacement chimique des protons portés par le groupement

méthyle en 6. Les deux protons du groupement CH_2Br résonnent sous forme d'un signal singulet d'intégration 2H à 4.64 ppm, alors que celui de CHBr_2 (s, 1H), il apparaît à champ plus faible à 6.82 ppm (plus déblindé du fait de la présence de deux atomes de brome), et une moins bonne résolution des protons avoisinants qui sortent sous forme d'un multiplet.

Le 2-chloro-6-(dibromométhyl) quinoléin-3-carboxylate d'éthyle **29a** est ensuite aisément converti en aldéhyde correspondant avec un rendement en produit pur de 50% en introduisant de quelques modifications dans le protocole décrit par *D. G. Couch*. L'addition de la solution aqueuse d' AgNO_3 (3 équiv.) se fait goutte à goutte, la réaction se déroule à la température ambiante. Le précipité obtenu (AgBr) est éliminé par simple filtration sur Büchner, et le filtrat extrait au DCM. Après traitement et purification, l'aldéhyde est obtenu, sous forme d'un solide blanc, avec un rendement satisfaisant. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

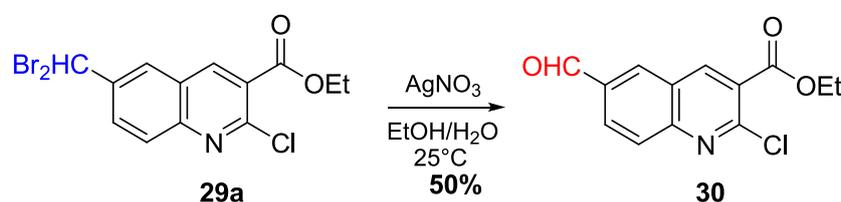


Schéma 54

La structure de l'aldéhyde est confirmée sur le spectre RMN à haut champ du proton qui montre en particulier la disparition du signal du proton porté par le fragment CHBr_2 et l'apparition d'un signal singulet d'intégration 1H attribué au proton aldéhydique à 10.63 ppm.

5.3 Préparation des dérivés hybrides (quinoléin-6-yl)-4H-pyranes

En première approche, nous avons utilisé le même protocole que celui rapporté précédemment dans la synthèse des dérivés hybrides (quinoléin-3-yl)-4H-pyrane. L'addition de malononitrile en milieu éthanolique en présence de pipéridine au 2-chloro-6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **30**, suivie du composé à méthylène activé (acétoacétate d'éthyle ou acétylacétone) dans des conditions identiques à celles décrites précédemment, conduit à la formation de deux composés, le composé attendu le dérivé hybride (2-chloroquinoléin-6-yl)-4H-pyrane correspondant **32a** (**33a**) et un second **32b** (**33b**) où on relèvera la substitution du chlore en position 2 par la pipéridine. La séquence réactionnelle est représentée dans ce qui suit :

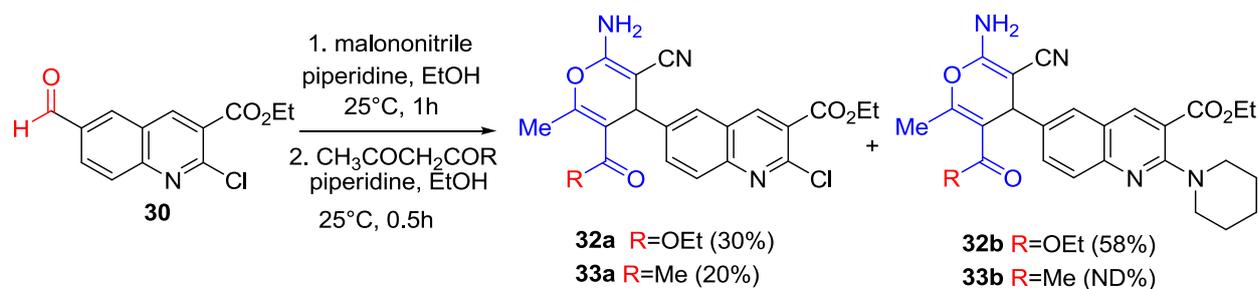


Schéma 55

Similairement à la préparation du composé **4c**, la dimédone réagit avec l'intermédiaire isolé en présence de quantité catalytique de piperidine, pour conduire à la formation de deux produits, le produit attendu et celui correspondant à la substitution du chlore par la piperidine. On notera dans ce cas les rendements en produits purs relativement faibles (Schéma 56).

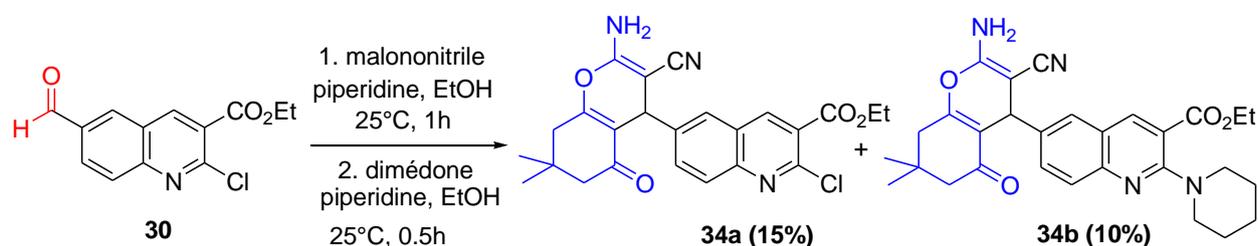


Schéma 56

Ce résultat récurrent (formation du second produit correspondant à la substitution du chlore en position 2 par la piperidine) peut trouver son explication de par la présence du groupement carboxylate en position 3, qui fragilise la liaison C-Cl, augmentant ainsi le caractère nucléofuge du chlore.

Pour confirmer ce résultat, nous avons procédé dans un premier temps à l'analyse du composé intermédiaire formé lors de l'addition du malonitrile en présence de piperidine au 2-chloro-6-formylquinoline-3-carboxylate d'éthyle **30**, on obtient un mélange de produits **31a** et **31b** avec des rendements relativement faibles. Ensuite nous avons soumis le composé **30** à l'action du malonitrile en présence de 1.1 équivalent de piperidine dans l'éthanol à la température ambiante. On obtient le 6-(2,2-dicyanoéthyl)-2-(piperidin-1-yl) quinoléin-3-carboxylate d'éthyle **31b**, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant

hexane/AcOEt 3 :1) avec un rendement en produit pur de 77%. L'ensemble de ces réactions sont représentées dans le schéma ci-dessous.

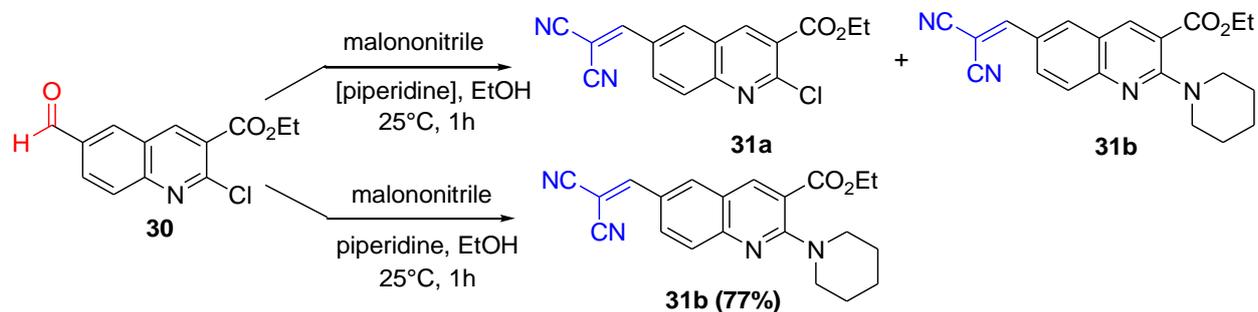


Schéma 57

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C des composés sont conformes les structures proposées et en parfait accord avec ceux des structures similaires décrites précédemment. Une comparaison des spectres de ces composés montre en particulier la présence de signaux caractéristiques des protons du cycle pipéridine pour le composé **31b** par rapport au composé **31a**. Aucun changement notable n'est observé pour les signaux des autres protons.

5.4 Préparation des dérivés hybrides (quinoléin-6-yl)-2-aminobenzochromènes **35-36**

Les dérivés hybrides benzochromène-quinoléine **35** et **36** ont été préparés en une seule étape, selon une réaction d'addition/cyclisation au reflux du solvant. L'intermédiaire-clé **31b** réagit avec le 1-naphtol (ou le 2-naphtol) dans l'éthanol en présence de piperidine, pour donner les dérivés hybrides attendus avec des rendements en produits purs respectifs de 41% et 42% après cristallisation dans un mélange CHCl_3 ou $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$. La réaction est illustrée dans le schéma 58.

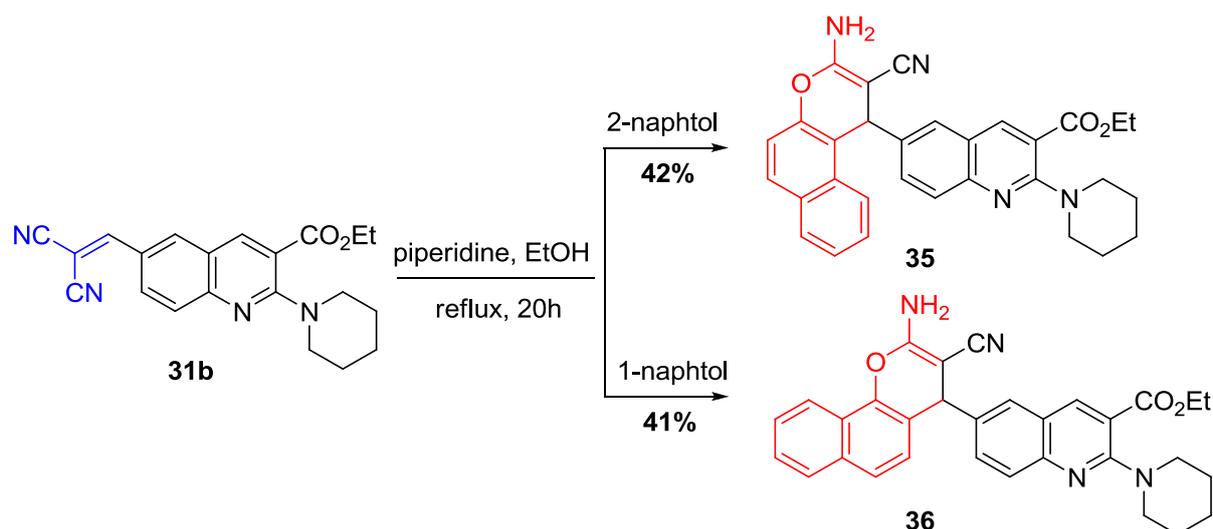


Schéma 58

Les structures des dérivés de 2-aminobenzochromènes **35** et **36** ont été établies par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C et sont similaires à celles décrites précédemment (naphtopyranes **27** et **28**).

Les deux composés présentent en RMN ^1H des spectres très similaires. Cependant on notera quelques différences mineures dans le déplacement chimique δ , et notamment pour les protons du groupement naphtyle du composé **37** qui sont légèrement plus déblindés (voir partie expérimentale).

5.5 Préparation de dérivé hybride (quinoléin-6-yl)-1,4-dihydropyridine **37**

Conformément aux objectifs tracés préalablement, nous avons finalisé le travail entrepris dans le cadre de cette thèse, par l'exploration de la réaction à trois composants de A. Hantzsh. Le but recherché est la préparation de composés hybrides contenant le noyau quinoléinyle associé en position 6 à une 1,4-dihydropyridine symétriquement substituée.

Les dérivés de 4-aryl-1,4-dihydropyridine (DHP), tels que la nifédipine ou la nimodipine par exemple, constituent une classe de composés qui a prouvé son efficacité notamment dans le blocage des canaux calciques, ce qui représente en fait une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des maladies cardio-vasculaires.¹⁶⁸ Afin d'améliorer le profil pharmacologique de cette importante famille de molécules bioactives, un certain

¹⁶⁸ (a) Luscher, T. F.; Consentino, F. *Drugs*, **1998**, *55*, 509-517; (b) Striessnig, J. *Cell. Physiol. Biochem.* **1999**, *9*, 242-269.

nombre d'investigations ont été menées consistant en un remplacement du substituant 4-aryle par divers hétérocycles.¹⁶⁹

La synthèse de *Hantzsch*, est la méthode la plus ancienne et sans aucun doute la plus utilisée jusqu'à nos jours pour la préparation de dérivés de 1,4-dihydropyridine.¹⁷⁰ Cette réaction met en jeu deux entités à méthylène activé (β -dicarboxylés), un aldéhyde et une source d'ammoniac. Ces trois composants se combinent entre eux lors d'un processus à plusieurs étapes pour fournir une 1,4-dihydropyridine symétriquement substituée, laquelle peut être transformée par la suite en pyridine correspondante sous l'action d'oxydant.

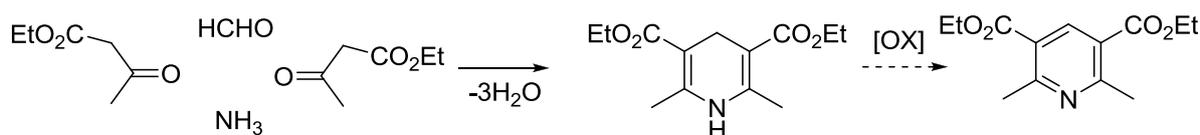


Schéma 59

Depuis toute une variété de modifications ont été apportés, dont le composé à méthylène activé qui peut être une β -dicétone acyclique (1,4-pentanedione),¹⁷¹ cyclique (dimédone),¹⁷² ou un ester α,β -insaturé¹⁷³... ainsi que l'introduction de la catalyse.¹⁷⁴

De nombreuses procédures utilisant des catalyseurs aussi divers que variés visant à améliorer le rendement de la réaction de *Hantzsch* ont été rapportées.¹⁷⁵

L'addition par exemple de β -dicétone cyclique telle la dimédone, à un aldéhyde aromatique et d'acétate d'ammonium en présence de CeCl_3 en milieu liquide ionique

¹⁶⁹ Miri, R.; Javidnia, K.; Sarkarzadeh, H.; Hemmateenejada, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4842-4849; (b) Navidpour, L.; Miri, R.; Shafiee, A. *Arzneimittelforschung*, **2004**, *54*, 499-504.

¹⁷⁰ Hantzsch, A. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1-83

¹⁷¹ Miri, R.; Javidnia, K.; Kebriaie-Zadeh, A.; Niknahad, H.; Shaygani, N.; Semnaniand, N.; Shafiee, A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2003**, *336*, 422.

¹⁷² Shen, Y. B.; Wang, G. W. *ARKIVOC*, **2008**, (xvi), 1-8.

¹⁷³ Girling, P.R.; Batsanov, A.S.; Shenb, H.C.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4893.

¹⁷⁴ (a) Wang, H. J.; Lu, J.; Zhang, Z. H. *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 1107-1112; (b) Rahmati, A.; Khalesi, Z. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 15-19; (c) Sapkal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1754-1756; (d) Mathews, A.; Anabha, E. R.; Sasikala, K. A.; K.C. Lathesh, K. B.; K.U. Krishnaraj, K. U.; Sreedevi, K. N.; Prasanth, M.; Devaky, K. S.; Asokan, C. V.; *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1671; (e) Tieze, L. F.; Modi, A. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304-322; (f) Amstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123-131.

¹⁷⁵ (a) Shengkai, K.; Sastry, M. N. V.; Chunchi, L.; Yao, C-F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5771; (b) Shengkai, K.; Yao, C. F. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7293-7299; (c) Wang, L. I.; Sheng, J.; Zhang, L.; Han, J. W.; Fan, Z. Y.; Tian, H.; Qian, C. T. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1539-1543; (d) Kumar, A.; Maurya, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3887-3890; (e) Zhu, J.; Bienaymé, H. '*Multicomponent Reactions*'; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.

[bmim]BF₄, conduit au dérivé de la 1,4-dihydropyridine (9-arylacridine-1,8-dione) avec un rendement de 95%.¹⁷⁶ La réaction est représentée dans le schéma suivant :

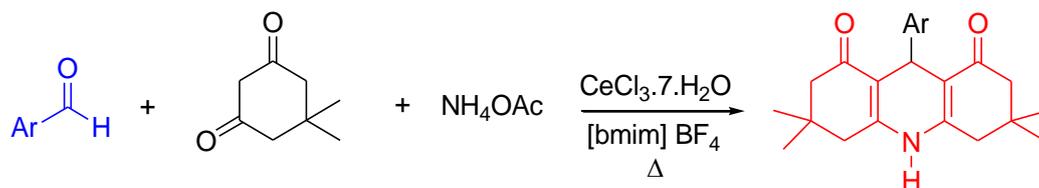


Schéma 60

On soulignera également que des catalyseurs nouveaux tels l'acide phénylboronique¹⁷⁷ ou la triphénylphosphine,¹⁷⁸ développés dans notre laboratoire, ont été utilisés avec succès dans la réaction à trois composants. Un mélange d'aldéhyde aromatique, d'acétoacétate d'éthyle, de NH₄OAc et de catalyseur portés au reflux de l'éthanol conduit aux dérivés de 4-aryl-1,4-dihydropyridine correspondants avec de très bons rendements. La réaction est décrite dans le schéma qui suit.

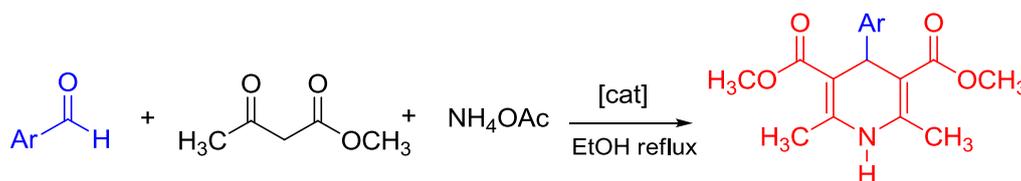


Schéma 61

Nous avons donc procédé à la synthèse du dérivé hybride (2-chloro-3-carbétoxyquinoléin-6-yl)-1,4-dihydropyridine selon cette réaction one-pot impliquant un processus à trois composants sans avoir recours à l'utilisation de catalyseur. Ainsi, le traitement du 2-chloro-6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **30** avec l'acétoacétate d'éthyle (2.2 éq) en présence d'ammoniac dans l'éthanol fournit la 4-(2-chloro-3-carbétoxyquinoléin-6-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine **37** avec un rendement en produit pur de 16%, après recristallisation dans un mélange CHCl₃/CH₃CN.

¹⁷⁶ Fan, X.; Li, Y.; Qi, G.; Wang, J. *Heteroatom*, **2007**, 18,786

¹⁷⁷ Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Syn. lett.* **2008**, 4, 509-512.

¹⁷⁸ Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5248-5250.

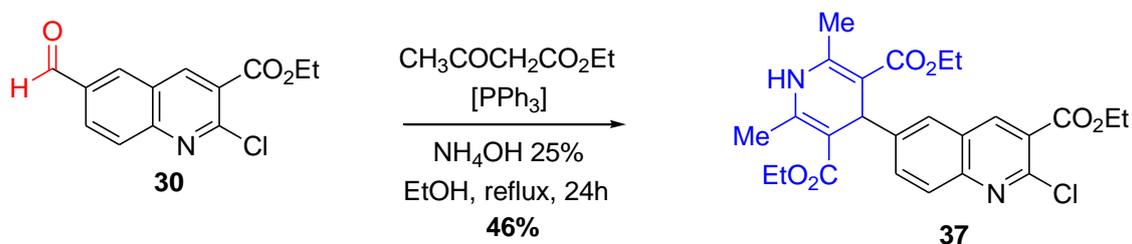


Schéma 62

Le rendement en produit pur relativement moyen obtenu suite à cette approche conventionnelle de la réaction de *Hantzsch* dans la préparation du dérivé hybride (quinoléin-6-yl)-1,4-dihydropyridine, nous ont amené à envisager l'utilisation de la catalyse dans la réaction « one pot » à trois composants, avec comme objectif principal l'amélioration du rendement.

L'addition de triphénylphosphine (30% mole) comme catalyseur, dans les memes conditions, provoque une augmentation sensible du rendement (46%).

La structure du composé **37** est en parfait accord avec celle proposée et les données spectroscopiques (IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C) sont conformes à celles rapportées dans la littérature pour des composés similaires. Pour confirmer la structure proposée, le composé **37** a été soumis à une analyse de détermination de structure par diffraction des rayons X.

➤ *Etude cristallographique du composé 37*

Les monocristaux du composé **37** ont été obtenus par évaporation lente dans un mélange chloroforme/acétonitrile, et cristal adéquat pour la diffraction des rayons X a été choisi.

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre *Enraf-Nonius* KAPPA CCD à 150°K ($\lambda \text{K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$). Nous avons utilisé, la même technique d'introduction du cristal, de résolution de structure et les mêmes logiciels d'enregistrement, d'affinements des paramètres structuraux et autres tableaux et dessins que celle décrite précédemment dans la détermination de structure du composé **4a**. Les données cristallographiques essentielles sont rassemblées dans le **tableau 17**.

Tableau 17: Données cristallographiques du **37**

$C_{25}H_{27}ClN_2O_6$	$\alpha = 111.38 (4)^\circ$
Mr = 486.94	$\beta = 90.18 (4)^\circ$
Triclinique 'P -1'	$\gamma = 111.41 (4)^\circ$
$a = 9.764 (6) \text{ \AA}$	$V = 1190.5 (14) \text{ \AA}^3$
$b = 11.526 (7) \text{ \AA}$	$Z = 2$
$c = 12.356 (7) \text{ \AA}$	

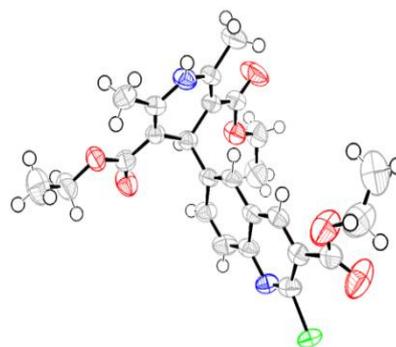


Figure 42: ORTEP plot du **37**

L'étude cristallographique du composé **37** (Fig. 42) montre la présence d'une unité asymétrique qui contient un noyau 1,4-dihydropyridine symétriquement substitué en position ortho et méta par respectivement un groupement méthyle et une fonction carboxylate d'éthyle, et porteur en para d'un motif (2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle-6-yl). Le noyau quinolyle est quasi-planaire.

6 Conclusion

En résumé, nous avons préparé plusieurs séries de composés hybrides quinoléine-hétérocycle hautement fonctionnalisés et différemment substitués tels que des 4*H*-pyranes, la pyridine, ou des 2-aminobenzochromènes avec des rendements satisfaisants pour la plupart. Ces diverses approches utilisées nous ont permis d'accéder, par l'utilisation des conditions standards de la réaction de *Friedländer* (addition de cycloalcanones en présence d' $AlCl_3$ au reflux du 1,2-dichloroéthane), à un large éventail de composés hybrides originaux (quinoléin-3-yl)-tacrine. On notera également que l'application de la réaction de *Friedländer* aux dérivés de 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-substitué-nicotinonitriles dans les conditions standards ou sous irradiation microonde se sont avérés infructueux, le produit de départ est récupéré inchangé.

La même approche a été exploitée dans la préparation de quelques dérivés hybrides hautement fonctionnalisés (quinoléin-6-yl)-hétérocycles à partir du 2-chloro-6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle. Ce dernier est obtenu en trois étapes selon des procédures appropriées dont certaines ont été adaptées, à partir du matériau de départ le 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde. L'addition de malononitrile en milieu éthanolique en présence de pipéridine au 2-chloro-6-formylquinoline-6-carboxylate d'éthyle, suivie du

composé à méthylène activé (acétoacétate d'éthyle, acétylacétone ou dimédone) dans des conditions identiques à celles appliquées dans la préparation des hybrides (quinoléin-3-yl)-4H-pyranes (réaction « one pot »), conduit à la formation de deux composés, le composé attendu (2-chloroquinoléin-6-yl)-4H-pyrane correspondant, et un second inattendu où on relèvera la substitution du chlore en position 2 par la pipéridine. Un ajustement de conditions réactionnelles nous a permis la préparation de deux hybrides (quinoléin-6-yl)-benzochromène hautement fonctionnalisés inédits par addition de dérivés du naphthol au ((2-pipéridin-*N*-yl)-6-méthylène malononitrile) quinoléin-3-carboxylate d'éthyle avec des rendements relativement moyens. De même, l'utilisation de la réaction « one pot » de *Hantzsch* conduit au dérivé hybride (2-chloroquinoléin-6-yl)-1,4-dihydropyridine correspondant avec un rendement satisfaisant.

Les réactions entreprises s'effectuent correctement dans la plupart des cas, et donnent de bons rendements en produits purs. Les structures de tous les produits préparés ont été établies par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN¹H, RMN¹³C) et par diffraction des RX pour certains d'entre eux et /ou analyse élémentaire ou HRMS, et sont conformes à celles attendues.

Ces nouveaux composés hybrides hautement fonctionnalisés hétérocycle-quinoléine et autres analogues structuraux de la tacrine (hybrides quinoléine-tacrine) étant susceptibles de présenter certaines activités biologiques et autres actions pharmacologiques, ont été soumis à une évaluation biologique telle que : la mesure de leur hépatotoxicité et leur capacité d'inhibition de l'*acétylcholinestérase* et *butyrylcholinestérase*, l'agrégation induite de β -amyloïde A β ₁₋₄₀, la neuro-protection et autre neuro-toxicité (tests anti-*Alzheimer*), impliquées dans le développement de la maladie d'*Alzheimer*. Cette évaluation est décrite dans la partie qui suit.

Partie 3 :

« Evaluation biologique »

Il est bien établi que dans la maladie d'*Alzheimer*, il existe une relation entre les déficits cholinergiques et les divers symptômes cognitifs en particulier.

Etant un très puissant et sélectif inhibiteur de l'enzyme l'*acétylcholinestérase* (*BuChE*) et de la *butyrylcholinestérase* (*BuChE*), le principal effet secondaire indésirable de la **Tacrine** (nom commercial Cognex[®]) (Fig.55) est son hépatotoxicité résultant en une augmentation réversible des transaminases hépatiques sanguines, et en particulier l'*alanine aminotransférase* (ou *ALAT*), ainsi qu'une faible sélectivité des effets cholinergiques secondaires et autres effets liés à ses propriétés pharmacologiques (nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux et neurologiques).¹⁷⁹ En effet, l'hépatotoxicité de ce médicament a été le facteur crucial qui a déterminé qu'il ne soit plus utilisé pour le traitement de la MA, et entraîné son exclusion récente du marché pharmaceutique par la FDA.¹⁸⁰

Pourtant, différents laboratoires dont celui du professeur *J. L. Marco-Contelles* (CSIC de Madrid) et nous y compris, pensons et croyons aux possibilités thérapeutiques de **Tacrines modifiées**, non-hépatotoxiques et multi-puissantes, pour le traitement de la MA.

Dans ce contexte, nous avons donc envisagé de procéder, après à un aménagement de la structure **Tacrine** par la préparation de nouveaux analogues comportant un noyau quinoléine portant diverses fonctions (généralement présentes dans la structure des composés biologiquement actifs) associés à un hétérocycle 4*H*-pyrane hautement substitué, à l'évaluation de l'activité biologique dont tout d'abord l'hépatotoxicité, par le criblage (screening) *in vitro* de cellules hépatiques HepG2,¹⁸¹ puis par la détermination du pouvoir inhibiteur envers l'*acétylcholinestérase* (*AChE*) et la *butyrylcholinestérase* (*BuChE*), l'agrégation induite de β -amyloïde $A\beta_{1-40}$, la neuroprotection et la neuro-toxicité, en résumé les test anti-*Alzheimer*.

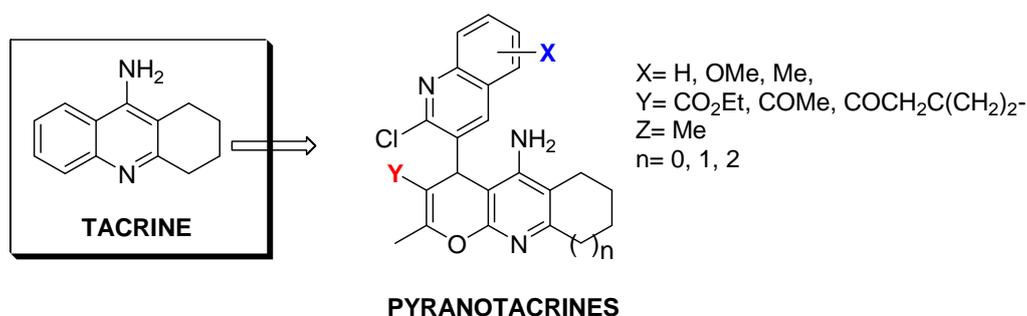


Figure 55 : Pyranotacrines préparés

¹⁷⁹ Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W. *J. Am. Med. Assoc.* **1994**, *271*, 992-998.

¹⁸⁰ O'Brien, P. J.; Irwin, W.; Díaz, D.; Howard-Cofield, E.; Krejsa, C. M.; Slaughter, R.; Gao, B.; Kaludercic, N.; Angeline, A.; Bernardi, P.; Brain, P.; Hougham, C. *Arch Toxicol.* **2006**, *80*, 580.

¹⁸¹ Schoonen, W. G. E. J.; Westerink, W. M. A.; de Roos, J. A. D. M.; Debiton, E. *Toxicol. in Vitro*, **2005**, *19*, 505.

Ayant en notre possession quelques analogues structuraux de la **Tacrine**, nous avons choisi pour notre évaluation *in vitro* de l'activité biologique tout d'abord les hybrides (2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-tacrine (séries **5**, **6** et **7**). Cette approche nous permettrait de procéder à une étude de la relation structure-activité (SAR), du fait que ces composés se différencient entre eux par la taille du cycle saturé présent dans l'architecture de ces molécules pour les composés de la même série, et par la nature du groupement fonctionnel porté par le noyau 4*H*-pyrane. Puis nous y avons adjoint les composés **9-12**, qui diffèrent entre eux par la substituant porté par le noyau benzénique du motif quinoléine. Dans la **figure 56** sont représentés les analogues structuraux de la Tacrine préparés (séries **5**, **6**, **7** et composés **9-12**), les pyranotacrines.

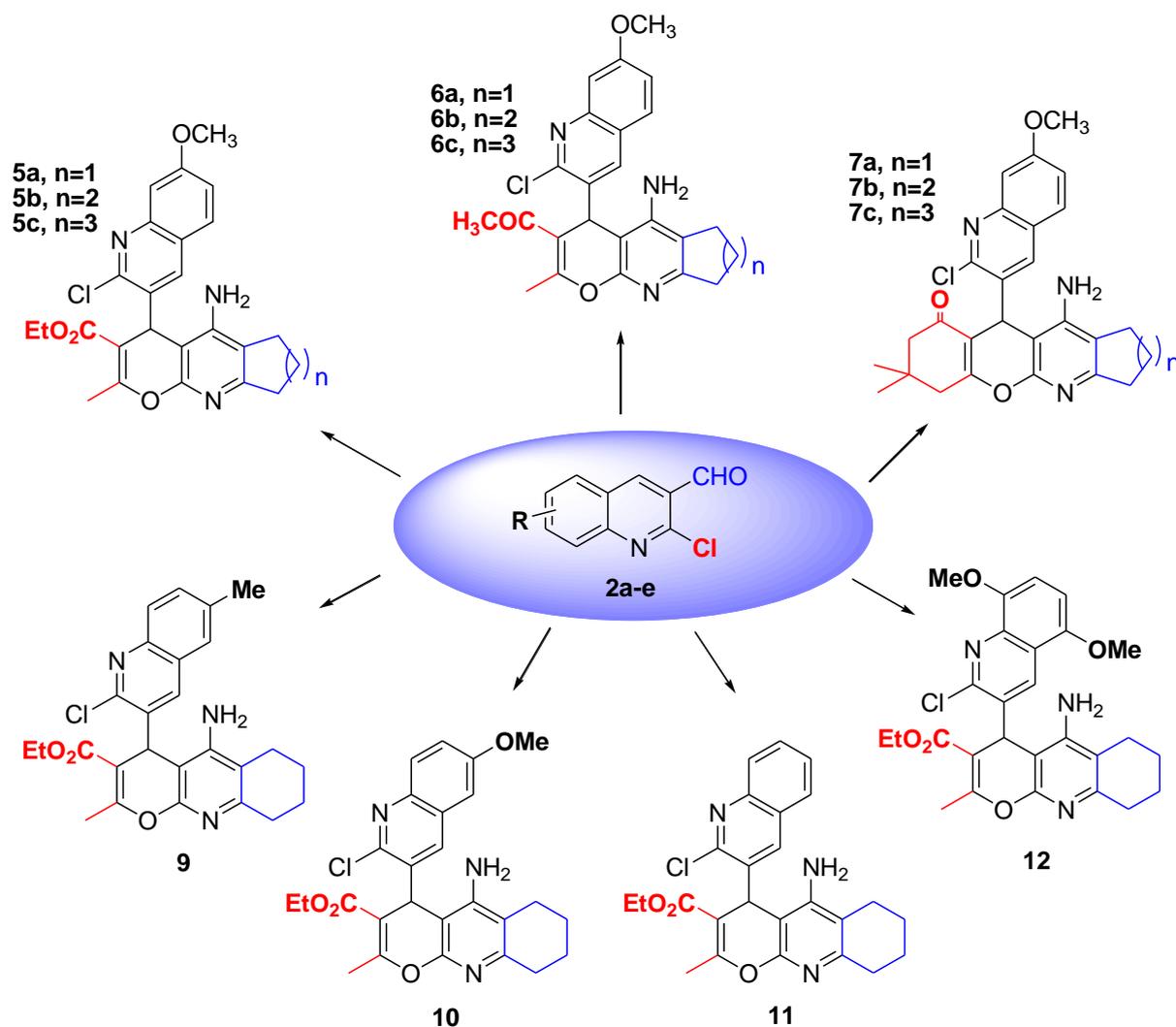


Figure 56 : Analogues de la Tacrine soumis à l'évaluation biologique.

1 Analyse *in vitro* de l'hépatotoxicité

Pour la mesure de l'hépatotoxicité des produits sélectionnés, nous avons utilisé une souche de cellules bien connue et largement utilisée pour le criblage *in vitro* (screening) de l'activité hépatotoxique, les cellules HepG2.¹⁸² Les procédures et autres techniques utilisées (culture et traitements des cellules, mesure de la viabilité cellulaires...) sont exposés dans la partie expérimentale.

Les cellules viables sont déterminées par l'activité mitochondriale des cellules vivantes, par analyse colorimétrique quantitative avec le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl-tétrazolium (MTT).¹⁸³ Le composé jaune de tétrazolium du MTT est métabolisé par les cellules actives en produit formazan de couleur pourpre. La quantité de précipité formée est proportionnelle à la quantité de cellules vivantes (mais également à l'activité métabolique de chaque cellule). Le formazan insoluble dans l'eau est dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), et la détermination de la réduction de MTT est mesurée par dosage colorimétrique. Les cellules de contrôle (témoin) sont considérées comme représentant 100 % de viabilité.

On signalera que les colorants de formazan sont des chromogènes artificiels issus de la réduction de sels de tétrazolium par les *déshydrogénases* ou les *réductases*. Ils ont une gamme de couleurs allant du bleu foncé au rouge foncé, et à l'orangé, en fonction du sel de tétrazolium d'origine utilisé comme substrat pour la réaction. Ils peuvent former des sels insolubles dans l'eau (MTT, MTS, TTC et INT) ou hydrosoluble (XTT).¹⁸⁴ Ces colorants de formazan sont couramment utilisés dans la détermination de la prolifération cellulaire et les essais de toxicité de cellules métaboliquement actives.¹⁸⁵ La réaction de réduction est reproduite dans la figure qui suit :

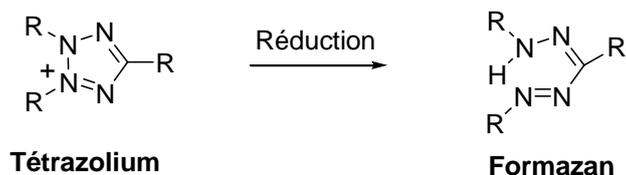


Figure 57 : Réduction de sels de tétrazolium en formazan

¹⁸² Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andrés, V. J.; Featherstone, R.M. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88-95.

¹⁸³ Denizot, F.; Lang, R. *J. Immunol. Methods*, **1986**, 89, 271-277.

¹⁸⁴ Altman, F. P. *Prog. Histochem. Cytochem.* **1976**, 9, 1-56

¹⁸⁵ (a) Marshall, N. J.; Goodwin, C. J.; Holt, S. J. *GrowthRegul.* **1995**, 5, 69-84; (b) Scudiero, D. A.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Monks, A.; Tierney, S.; Nofziger, T. H.; Currens, M. J.; Seniff, D.; Boyd, M. R. *Cancer Res.* **1988**, 48, 4827-4833.

La viabilité cellulaire a été mesurée en tant que réduction du MTT, en utilisant *Tacrine* comme contrôle. Tous les composés ont été testés à des concentrations croissantes (1-1000 µM). La précision des mesures est effectuée par rapport au groupe témoin et varie selon les cas, de 1% à 5%. Des différences ont été considérées comme statistiquement significative lorsque $p \leq 0,05$. Les résultats du screening anti-toxicité des composés des séries **5**, **6**, **7** et des composés **9-12** envers les cellules hépatiques HepG2 sont rassemblés dans le **tableau 18**.

Tableau 18 : Screening anti-hépatotoxicité des analogues de la *Tacrine* préparés

% Viabilité des cellules HepG2							
Composé	1 µM	3 µM	10 µM	30 µM	100 µM	300 µM	1000µM
5a	99.9±2.12 ^{ns}	95.4±2.40 ^{ns}	93.1±2.28 ^{ns}	82.3±1.96 ^{***}	78.8±1.83 ^{***}	77.0±3.56 ^{***}	67.5±2.23 ^{***}
5b	98.9±0.82 ^{ns}	95.4±1.98 ^{ns}	90.9±1.79 ^{ns}	84.0±3.25 ^{**}	81.0±3.72 ^{**}	81.4±4.37 ^{**}	79.9±1.11 ^{***}
5c	99.6±1.30 ^{ns}	97.5±1.54 ^{ns}	96.8±1.60 ^{ns}	80.8±1.41 ^{***}	81.1±0.95 ^{***}	74.0±0.49 ^{***}	72.3±1.65 ^{***}
6a	99.0±1.34 ^{ns}	97.5±0.94 ^{ns}	93.2±1.02 [*]	92.8±0.74 ^{**}	82.1±1.08 ^{***}	69.6±0.78 ^{***}	64.5±0.29 ^{***}
6b	100.0±0.65 ^{ns}	99.0±1.14 ^{ns}	100.0±1.01 ^{ns}	89.1±2.80 ^{***}	84.7±1.07 ^{***}	82.6±0.97 ^{***}	80.8±1.69 ^{***}
6c	97.8±2.01 ^{ns}	96.7±0.81 ^{ns}	94.9±0.53 ^{ns}	87.2±1.19 ^{***}	84.6±0.94 ^{***}	81.1±0.86 ^{***}	76.9±0.96 ^{***}
7a	100.0±0.78 ^{ns}	98.0±1.24 ^{ns}	87.3±2.13 ^{ns}	84.6±3.25 ^{ns}	79.5±4.28 ^{**}	75.4±5.15 ^{***}	70.4±4.21 ^{***}
7b	98.5±1.58 ^{ns}	94.7±1.54 ^{ns}	87.0±0.81 ^{***}	86.4±1.14 ^{***}	81.7±0.97 ^{***}	75.5±1.67 ^{***}	72.6±1.56 ^{***}
7c	96.4±1.40 ^{ns}	86.7±1.83 ^{***}	81.3±0.46 ^{***}	81.2±0.67 ^{***}	77.6±0.20 ^{***}	76.2±0.99 ^{***}	72.8±2.90 ^{***}
9	-	92.7±3.93 ^{ns}	84.9±7.93 ^{ns}	73.4±8.76 [*]	64.9±5.99 [*]	66.5±8.65 [*]	
10	-	98.0±1.98 ^{ns}	93.6±3.64 ^{ns}	72.2±6.32 ^{***}	56.0±3.25 ^{***}	#	
11	-	97.2±1.70 ^{ns}	92.4±3.93 ^{ns}	71.2±8.50 ^{**}	62.6±7.90 ^{***}	#	
12	-	97.6±2.20 ^{ns}	98.9±1.02 ^{ns}	91.0±4.48 ^{ns}	85.1±8.68 ^{ns}	#	
Tacrine	93.4±4.69 ^{ns}	90±2.95 ^{ns}	88.7±3.42 ^{ns}	81.6±4.88 [*]	64.3±4.54 ^{***}	40±2.20 ^{***}	34.4±2.73 ^{***}

*** P <0,001, ** P <0,01, * P <0,05, ns non significatif par rapport au groupe témoin, # non soluble

➤ Résultats et discussion

L'analyse des résultats de l'évaluation *in vitro* de la toxicité des produits préparés envers des cellules hépatiques HepG2 en fonction de la concentration montre que:

- La viabilité des cellules hépatiques HepG2 diminue quand la concentration augmente, en d'autres termes l'hépatotoxicité augmente avec la concentration. Ils sont pratiquement non

toxiques à une concentration de 1 μM , et à une concentration de 100 μM la viabilité des cellules hépatiques décroît de 15 à 20% environ.

- Tous les analogues de la Tacrine préparés sont moins hépatotoxiques que la **Tacrine** aux différentes concentrations utilisées.
- Une analyse sommaire des résultats de l'hépatotoxicité montre que les composés **5b**, **6b** porteurs d'un cycle à six chaînons, et **6c** (cycle à sept chaînons) sont les moins toxiques. Les composés porteurs d'un cycle à cinq chaînons s'avèrent les moins performants comparés à leurs congénères de la même série.
- Les composés de la série **7** montrent une hépatotoxicité comparable aux différentes concentrations notamment à $c \geq 30 \mu\text{M}$. La même observation est notée pour les composés **6b** et **6c**, alors que pour le composé **6a** on notera une chute dramatique de la viabilité cellulaire aux concentrations de 300 et 1000 μM (69.6 et 64.5%) par rapport aux deux composés de même série ($> 81\%$ et à 76.9%). Pour les composés de la série **5**, **5b** présente une hépatotoxicité moindre que ses congénères porteurs d'un cycle à cinq ou sept chaînons, alors que le composé **5a** est le moins performant à une concentration $c \geq 100 \mu\text{M}$.
- Une étude détaillée du **tableau 18** montre que le composé **6b** et à un degré moindre les composés **5b** et **6c** sont les dérivés les plus intéressants. Le dérivé hybride **6b** est non hépatotoxique à une concentration de 1 μM , de même que le composé **7a** (viabilité des cellules hépatiques G2 100%) alors que la viabilité des cellules HepG2 de **5b** est de 98.9% et celle de **6c** de 97.8% à la même concentration. A une concentration de 300 μM , les composés **6b**, **5b** et **6c** présentent une hépatotoxicité comparable (viabilité des cellules de 82.6 %, 81.4% et 81.1 % respectivement). Une augmentation de concentration de 10^3 (1000 μM) montre une diminution de la viabilité des cellules de l'ordre de 20% seulement (80.8% et 79.9% pour respectivement **6b** et **5b**) et de 25% pour le composé **6c**, alors que pour la **Tacrine**, on observe une chute dramatique et conséquente (34.4% de cellules vivantes).
- Parmi les composés testés, les dérivés hybrides les moins performants à une concentration 1000 μM sont **6a** et **5a** (64,5% et 67.5% respectivement de viabilité), à $c= 300 \mu\text{M}$ les composés **5a**, **5c**, **7a**, **7b**, **7c** présentent une viabilité des cellules hépatiques de l'ordre de 75% (le composé **6a** (69.6%) est le moins performant), alors qu'à $c= 100 \mu\text{M}$, tous les composés testés montrent une hépatotoxicité comprise entre 15.5% (composés **6b** et **6c**) et 23% (composé **7c**), mais ils restent néanmoins beaucoup moins toxiques que la **Tacrine** aux mêmes concentrations (64.3% à $c= 100 \mu\text{M}$, 40 % à $c= 300 \mu\text{M}$, et 34.4% à $c= 1000 \mu\text{M}$).

- Les composés **5b**, **6b** et **6c** ont montré le meilleur profil non hépatotoxique en particulier aux concentrations fortes (300 et 1000 μM), dont une hépatotoxicité comparable à 300 μM , et ne présentent pas de changement significatif de la viabilité des cellules hépatiques HepG2 à $c = 1000 \mu\text{M}$, avec une variation de 80.8% à 76.9%.

Les composés **9**, **10**, **11** et **12** adjoints par la suite ont été également soumis à un criblage hépatotoxique mais dans un gradient de concentration moindre de 3 à 300 μM .

- Les composés **9**, **10**, **11** et **12** ont une viabilité supérieure à la **Tacrine** à $c = 3 \mu\text{M}$.
- A $c = 30 \mu\text{M}$ et $c = 100 \mu\text{M}$, les composés **9**, **10** et **11** sont plus hépatotoxiques.
- Les composés **10**, **11** et **12** sont moins hépatotoxiques que tacrine à $c = 10 \mu\text{M}$, alors que le composé **9** ne l'est pas (viabilité des cellules = 84.9% vs 88.7% pour la **Tacrine**).
- Parmi ces composés, le composé **12** est le moins hépatotoxique dans le gradient de concentration [3-100 μM], et possède une viabilité des cellules nettement supérieure à la **Tacrine**. Cette différence est de 8% à $c = 3 \mu\text{M}$, et atteint les 20% à $c = 100 \mu\text{M}$.
- A $c = 300 \mu\text{M}$, le composé **9** montre une viabilité des cellules HepG2 nettement supérieure à celle de la Tacrine (66.5% contre 40.0%), les autres composés **10**, **11** et **12** sont insolubles à cette concentration.

Il serait également intéressant de connaître le rapport entre la viabilité des cellules hépatiques des composés préparés dans le gradient des concentrations utilisées et celle de la **Tacrine**. Pour ce faire nous avons calculé le pourcentage maximal de l'hépatotoxicité de chaque composé à une concentration donnée (% minimal de la viabilité cellulaire ou pourcentage maximal de cellules hépatiques détruites) en introduisant l'erreur standard commise sur les trois mesures effectuées, puis en déterminant le facteur de multiplicité par rapport à la **Tacrine**. Ce calcul a été élaboré comme suit :

$$\% \text{ maximal de cellules détruites (hépatotoxicité)} = 100\% - \% (\text{viabilité} - \text{erreur standard})$$

$$\text{Facteur de multiplicité} = \% \text{ Max (Tacrine)} / \% \text{ Max. (produit)}$$

✓ Exemple 1 : pour le composé **6b** à $C = 1 \mu\text{M}$

$$\% \text{ Max. de cellules détruite} = 100\% - (100\% - 0.65\%) = 100\% - 99.4\% = 0.6\%$$

$$\text{Facteur de multiplicité} = 11.2 \% \text{ .Max (Tacrine)} / 0.6\% \text{ Max. (produit)} = 18.6$$

Donc le composé **6b** est 18.6 fois moins hépatotoxique que la **Tacrine** à $c = 1 \mu\text{M}$

✓ Exemple 2: pour le composé **6c** à $c = 300 \mu\text{M}$

$$\% \text{ Max. de cellules détruite} = 100\% - (81.1\% - 0.86\%) = 100\% - 80.2\% = 19.8\%$$

$$\text{Facteur de multiplicité} = 62.2 \% \text{ .Max (Tacrine)} / 19.8\% \text{ Max. (produit)} = 3.14$$

Donc le composé **6c** est 3.14 fois moins hépatotoxique que la **Tacrine** à c= 300 µM

✓ Exemple 3 : pour le composé **5b** à c= 1000 µM

% Max. de cellules détruite = 100% - (79.9% - 1.1%) = 100% - 78.8% = 21.2%

Facteur de multiplicité = 68.3 % .Max (Tacrine) / 21.2% Max. (produit) = 3.22

Donc le composé **5b** est 3.22 fois moins hépatotoxique que la **Tacrine** à c= 1000 µM

L'ensemble des calculs effectués sont réunis dans le tableau qui suit :

Tableau 19 : % maximal de cellules hépatiques détruites et puissance relative.

% Maximal de cellules HepG2 détruites (facteur de multiplicité % à Tacrine)							
Composé	1 µM	3 µM	10 µ M	30 µM	100 µM	300 µM	1000µM
5a	2.2 (5.0)	7.0 (1.84)	9.1 (1.60)	19.6 (1.18)	23 (1.74)	26.3 (2.35)	34.7 (1.96)
5b	1.9 (5.9)	6.5 (1.98)	10.8 (1.35)	19.2 (1.20)	22.3 (1.80)	22.9 (2.71)	21.2 (3.22)
5c	1.7 (6.58)	4.0 (3.22)	4.8 (3.02)	20.6 (1.12)	19.8 (2.0)	26.0 (2.39)	28.3 (2.41)
6a	2.4 (4.67)	3.5 (3.68)	7.8 (1.87)	8.0 (2.90)	18.9 (2.12)	30.9 (2.01)	35.8 (1.90)
6b	0.6 (18.6)	2.1 (6.14)	1.0 (14.6)	11.7 (1.98)	14.7 (2.73)	18.3 (3.39)	20.1 (3.23)
6c	4.2 (2.66)	4.5 (2.86)	5.6 (2.6)	14.0 (1.65)	16.5 (2.43)	19.7 (3.15)	24.0 (2.84)
7a	0.8 (14.0)	3.2 (4.01)	14.8 (0.98)	18.6 (0.67)	24.7 (1.62)	29.7 (2.09)	33.8 (2.02)
7b	3.0 (3.73)	6.8 (1.89)	13.8 (1.05)	14.7 (1.57)	19.3 (2.08)	27.1 (2.29)	29.0 (2.35)
7c	5.0 (2.24)	15.1 (0.85)	19.1 (0.75)	19.5 (1.18)	22.2 (1.81)	23.9 (2.60)	30.1 (2.26)
9	-	11.2 (1.14)	23.0 (0.63)	35.6 (0.65)	41.1 (0.97)	42.1 (1.47)	-
10	-	3.9 (3.24)	10.0 (1.46)	34.1 (0.67)	47.2 (0.85)	-	-
11	-	4.5 (2.8)	11.5 (1.26)	37.3 (0.62)	45.3 (0.88)	-	-
12	-	4.6 (2.8)	2.62 (5.57)	13.5 (1.72)	23.6 (1.70)	-	-
Tacrine	11.2	12.9	14.6	23.2	40.2	62.2	68.3

La détermination du taux de toxicité maximal des composés testés envers les cellules hépatiques HepG2 à différentes concentrations montre que :

- Tous les composés testés présentent dans la grande majorité des cas une hépatotoxicité moindre que la **Tacrine** dans le gradient de concentrations (1-1000 µM), avec un facteur de multiplicité variant de 1.05 à 3.23. Les composés **7a**, **9**, **10** et **11** présentent une hépatotoxicité supérieure à la **Tacrine** à c= 30 µM.

- A une concentration de 1 μM , le composé **6b** est 18.6 fois moins toxique que la *Tacrine* et présente, avec le composé **5b**, une hépatotoxicité pratiquement similaire qui est 3.23 fois moindre à $c=1000 \mu\text{M}$. A la même concentration ($c=1000 \mu\text{M}$), le composé **6c** a une viabilité des cellules légèrement moindre, elle est 2.84 fois supérieure à la *Tacrine*, les composés les moins performants **6a**, **5a** et **7a** sont environ 2 fois moins hépatotoxiques.
- A une concentration de 300 μM les composés **9**, **6a** et **7c** sont les moins performants avec une cytotoxicité similaire (facteur de multiplicité de 1.47 pour **9**, et de l'ordre 2 pour **6a** et **7c**), alors que les composés **6b** (3.39), **6c** (3.15) et à un degré légèrement inférieure **5b** (2.73) sont les moins hépatotoxiques.
- Parmi les composés testés des séries 5, 6, et 7, le composé **5a** est le moins performant. Bien que moins toxique que la *Tacrine*, il montre néanmoins les facteurs de multiplicité plus bas : il est environ 1.60 fois moins toxique à $c= 10 \mu\text{M}$, 1.74 fois moindre à $c= 100 \mu\text{M}$ et environ 2 fois moins toxique (1.96) que la *Tacrine* à une concentration de 1000 μM .
- Le composé **9** est le plus hépatotoxique des pyranotacrines à $c= 30 \mu\text{M}$, et possède une hépatotoxicité comparable à celle de la *Tacrine* à $c= 100 \mu\text{M}$.
- Les composés **10** et **11** sont les moins performants des composés testés. Ils sont plus toxiques que la *Tacrine* à $c= 100 \mu\text{M}$, ainsi qu'à $c= 30 \mu\text{M}$.
- Parmi les pyranotacrines testés, le composé **6b** est le plus performant dans le gradient de concentration utilisé (1-1000 μM).

➤ **Conclusion :**

- ✓ La plupart des analogues de la *Tacrine* porteurs d'un motif 2-chloro-7-méthoxyquinoléine associé un cycle 4H-pyrane, sont moins hépatotoxiques que la *Tacrine*.
- ✓ L'hépatotoxicité augmente moins vite que la concentration. En effet pour le composé **5a** par exemple, une augmentation d'un facteur de 10 de la concentration (10, 100 et 1000 μM) entraîne une augmentation de la toxicité d'un facteur de 1.08 et 1.12, et lorsque la concentration est 1000 fois plus grande, l'hépatotoxicité est 1.22 fois moindre que la *Tacrine*.
- ✓ Les composés les plus performants qui exhibent la toxicité envers les cellules HepG2 la plus faible aux concentrations les plus fortes ($\geq 300 \mu\text{M}$) sont les composés **5b**, **6b** et **6c**. Les composés **5b** et **6b** présentent une structure pratiquement identique et se différencient entre eux par la présence d'une fonction carboxylate pour l'un (**5b**) et d'une fonction cétone pour l'autre (**6b**). Le composé **6c** est de structure similaire à **6b** mais porteur d'un cycle à sept chaînons.

✓ Cette étude ne nous pas permis d'établir de façon rigoureuse une relation pertinente entre la structure et l'activité hépatotoxique (SAR). Néanmoins, une corrélation peut être mise en évidence, et nous pouvons affirmer qu'il existe une relation structure-activité mettant en exergue la taille du cycle saturé de l'analogue structural de la **Tacrine** porteur d'un groupement électroattracteur et l'activité hépatotoxique, et que les composés porteurs d'un cycle à six chaînons (**5b** et **6b**) ou sept chaînons (**6c**) sont moins cytotoxiques en général que leurs congénères à cinq chaînons (moins flexibles), et ils présentent une viabilité des cellules hépatiques HepG2 nettement supérieure à celle de la **Tacrine**, et ce quelque soit la concentration.

En résumé, comme le montre le **tableau 19**, et sans surprise, le nombre de cellules vivantes HepG2 diminue manière significative à $c = 30 \mu\text{M}$, et les composés deviennent plus hépatotoxiques progressivement à des doses plus élevées (100 et 300 μM), mais restent néanmoins moins nettement moins toxiques que la Tacrine. Parmi les composés testés, le composé **6b** par exemple, a montré un comportement non-toxique significatif à ces concentrations, étant 2.73 et 3.39 fois moins toxique que la tacrine à 100 μM , et 300 μM respectivement. Les autres composés, tels que **5b**, **6c** et à un degré moindre les autres composés (**tableau 19**) ont montré également un bon et attrayant profil non-toxique, un résultat qui nous a incité à enquêter sur l'inhibition de la ChE par ces composés, les pyranotacrines.

Fort des résultats obtenus, nous avons examiné la capacité de ces composés, qui ont montré une hépatotoxicité faible envers les cellules hépatiques HepG2, à inhiber l'*acétylcholinestérase* (*EeAChE*) et la *butyrylcholinestérase* (*eqBuChE*), en utilisant **Tacrine** comme composé de référence standard.

L'acétylcholine (ACh) est métabolisée par deux enzymes, l'*acétylcholinestérase* (*AChE*) et la *butyrylcholinestérase* (*BuChE*), l'*AChE* localisée dans la région terminale du nerf est responsable de la métabolisation de l'acétylcholine libérée lors de la "mise à feu" neuronale (Fig. 58). La *butyrylcholinestérase* (*BuChE*), également connu sous le nom de *pseudocholinestérase*, *cholinestérase* non spécifique (ou *cholinestérase*), a une fonction physiologique incertaine. Ceci a été démontré par l'identification d'une petite population d'individus qui ne produisent pas l'enzyme *BuChE* due à une variation génétique, mais dont l'organisme semble fonctionner normalement.¹⁸⁶

¹⁸⁶ Schwarz, R. D.; Davis, R. E.; Gracon, S.; Hoover, T.; Moos, W. H.; Pavia, M. R. *Neurobiology of Aging*, **1991**, *12*, 185-187.

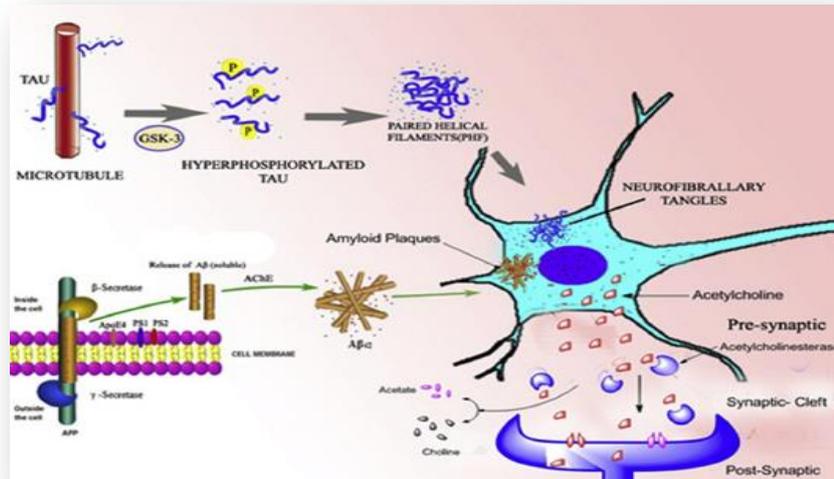


Figure 58 : Schématisation de l'action de l'*acétylcholinestérase*

On rappellera que la *Tacrine* agit principalement en inhibant l'activité enzymatique de l'*acétylcholinestérase* (*AChE*) et de la *butyrylcholinestérase* (*BuChE*), ce qui freine la dégradation (destruction) de l'acétylcholine dans l'espace synaptique du système cholinergique.

2 Mesure de la capacité inhibitrice des analogues de Tacrine vis-à-vis de l'*AChE* et la *BuChE*.

2.1 Mesure de l'*IC*₅₀ (concentration maximale inhibitrice médiane)

*IC*₅₀ représente la concentration d'un médicament requise pour une inhibition *in vitro* maximale de 50%. C'est une mesure quantitative de l'efficacité d'une substance pour inhiber une fonction biologique ou biochimique spécifique.

Nous avons étudié la viabilité des cellules en utilisant la méthode au MTT,⁵ à différentes concentrations de pyranotacrines, avec la tacrine comme standard de référence. Pour ce faire nous avons soumis les composés préparés à une détermination de leur pouvoir inhibiteur *in vitro* envers l'*AChE* et la *BuChE*. On a utilisé la méthode la plus appropriée et la plus utilisée actuellement, celle d'*Ellman*,¹⁸² qui utilise l'enzyme du poisson *Electrophorus electricus* (*EeAChE*), et pour la *BuChE*, celle du cheval (*EqBuChE*). Les échantillons ont été testés à une concentration de 50 µM.

Nous commencerons par l'évaluation des pyranotacrines vis-à-vis d'*Electrophorus electricus* (*EeAChE*). Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau qui suit :

Tableau 20. Inhibition d'*Electrophorus electricus* (EeAChE) par les pyranotacrines.

Composé	C3(R)/C2(R')	2-chloroquinoléine	EeAChE IC ₅₀ (μM)	P ^b <
Tacrine			0.19 ± 0.05	-
5a	CO ₂ Et/Me	7-OMe	4.02±0.44	**
5b	CO ₂ Et/Me	7-OMe	1.52 ± 0.29	ns
5c	CO ₂ Et/Me	7-OMe	9.80 ± 3.70	***
6a	COMe/Me	7-OMe	1.66 ± 0.57	ns
6b	COMe/Me	7-OMe	0.47 ± 0.13	ns
6c	COMe/Me	7-OMe	1.87 ± 0.62	ns
7a	3,3-Dimethyl 1-cyclohexanone	7-OMe	0.58 ± 0.14	ns
7b	3,3-Dimethyl 1-cyclohexanone	7-OMe	14.83 ± 2.30	***
7c	3,3-Dimethyl 1-cyclohexanone	7-OMe	2.81 ± 0.88	**
9	CO ₂ Et/Me	6-Me	0.54 ± 0.05	ns
10	CO ₂ Et/Me	6-OMe	2.23 ± 0.40	ns
11	CO ₂ Et/Me	H	0.48 ± 0.05	ns
12	CO ₂ Et/Me	5,8-diOMe	0.61 ± 0.15	ns

*** P <0,001, ** P <0,01, * P <0,05, ns non significatif par rapport au groupe témoin,

➤ Résultats et discussion

Une analyse sommaire des résultats du **tableau 20** montre, que les mélanges racémiques des composés testés dans une plage de concentration micromolaire variable, sont dans la plupart des cas des inhibiteurs de l'*acétylcholinestérase*. Seuls les composés **5a**, **5c**, **7b** et **7c** présentent des IC₅₀ nettement supérieurs à la Tacrine, prouvant ainsi la faiblesse de leur profil inhibiteur de l'*acétylcholinestérase* ($2.23 \geq IC_{50} \geq 14.83$).

L'analyse des résultats de l'inhibition montre que les autres composés testés (*AChEIs*) possèdent un profil d'inhibition comparable à celui de la Tacrine. Les composés **6b** (IC₅₀= 0.47 ± 0.13μM), **11** (IC₅₀= 0.48 ± 0.05μM), **9** (IC₅₀= 0.54± 0.05μM) et **7a** (IC₅₀= 0.58 ± 0.14μM), sont les plus puissants, malgré leur diversité structurale. Ceci signifie que le site

actif catalytique enzymatique est suffisamment souple pour se lier et à accepter des motifs fonctionnels et structurels de nature diverse sans perte de l'activité inhibitrice. Cependant, des relations structure-activité (SAR) très intéressantes ont pu être observées après analyse des données présentées dans le **tableau 20**.

Une comparaison des valeurs de l'IC₅₀ des composés de la **série 5** et des composés **9-12**, montre que la taille du cycle saturé (n=0,1,2) influe sur l'activité inhibitrice, les composés porteurs d'un cycle à six chaînons (n=1) sont de meilleurs inhibiteurs de l'*acétylcholinestérase*, le composé **5b** est le plus puissant d'entre eux, alors que les composés **5a** (n=0) et **5c** (n=2) sont les moins performants. De même, la nature, le nombre, et la position des substituants portés par le motif 2-chloroquinolyle jouent un rôle subtil dans l'inhibition de l'*acétylcholinestérase* (*AChE*). En effet, on observe que la puissance des inhibiteurs (*AChEIs*), selon les valeurs de l'IC₅₀ (tableau 2), décroît dans l'ordre suivant: **11** (R=H) ≥ **9** (R=6-Me) > **12** (R=5,8-diOMe) > **5b** (R=7-OMe) > **10** (R=6-OMe). A partir de cette analyse, on peut affirmer que la nature du substituant porté par le noyau quinolyle influe sur l'inhibition (plus le substituant est électro-donneur (OMe, Me ou H), moins est remarquable la valeur de IC₅₀), et que dans tous les cas la position 7 du OMe est préférée à la position 6. Le composé **12** porteur de deux groupements OMe en position 5 et 8 du noyau quinolyle, comparé avec **5b** et **10** porteurs d'un OMe en position 7 et 6 respectivement, exhibe une valeur de l'IC₅₀ supérieure.

Pour les composés de la **série 6** (**6a**, **6b** et **6c**), qui diffèrent par la taille du cycle saturé (n=0,1,2), la même tendance ne semble pas s'appliquer, compte tenu que l'inhibiteur **6b**, porteur un anneau cyclohexane (n=1), a un profil inhibiteur de l'*acétylcholinestérase* similaire (voir les ns du test Anova) à **6c** (n=2) et **6a** (n=0). On notera également que **6b**, qui porte un groupement OMe en position 7 du noyau quinolyle, est un *AChEI* aussi puissant (IC₅₀ = 0.47 ± 0.3) que le composé **11** qui ne porte pas de substitution (IC₅₀ = 0.48 ± 0.05). Cela signifie que le type de groupe fonctionnel en position C3 du 4*H*-pyrane (COMe/CO₂Et) a également un rôle majeur dans la définition de la puissance et l'étendue de l'inhibition de l'*AChE*.

Cette conclusion est également étayée par les résultats obtenus pour les composés porteurs du cycle "dimédone" (3,3-diméthyl-1-cyclohexanone) fusionné avec le noyau 4*H*-pyrane en position 2/3, et d'un groupement OMe en position 7 du noyau quinolyle (**série 7**). Dans cette série le composé **7a** porteur d'un groupement cyclopentane montre un IC₅₀ *EeAChE* similaire à celui du composé **9** and **6b**. Plus surprenant encore, le composé **7b**, porteur d'un cyclohexane, est le composé le moins performant (IC₅₀ = 14.83 ± 2.30) de tous les composés testés dans cette étude.

Ces conclusions montrent, du moins pour cette analyse des résultats de la relation structure-activité, qu'il existe des restrictions très importantes et sérieuses concernant les interactions ligand-acide aminé dans le site actif enzymatique, reflétés dans les changements dans les valeurs IC_{50} lorsque de très simples modifications structurales sont introduites dans la structure du ligand. La modélisation moléculaire pourrait justifier ces résultats, et surtout apporter quelques éclaircissements et autres explications.

Ensuite, nous avons testé l'inhibition de *eqBuChE* par les composés préparés en utilisant la méthode d'*Ellman*,⁴ et la tacrine comme standard. Les résultats illustrés dans la figure 59 montrent que les pyranotacrines testés, sont des inhibiteurs de la *BuChE* relativement faibles, et que les composés **5b**, **6b**, **6c**, **11** et **9** qui sont les plus puissants *AChE*s, ont montré une inhibition enzymatique significative autour de 50% à 50 μ M.

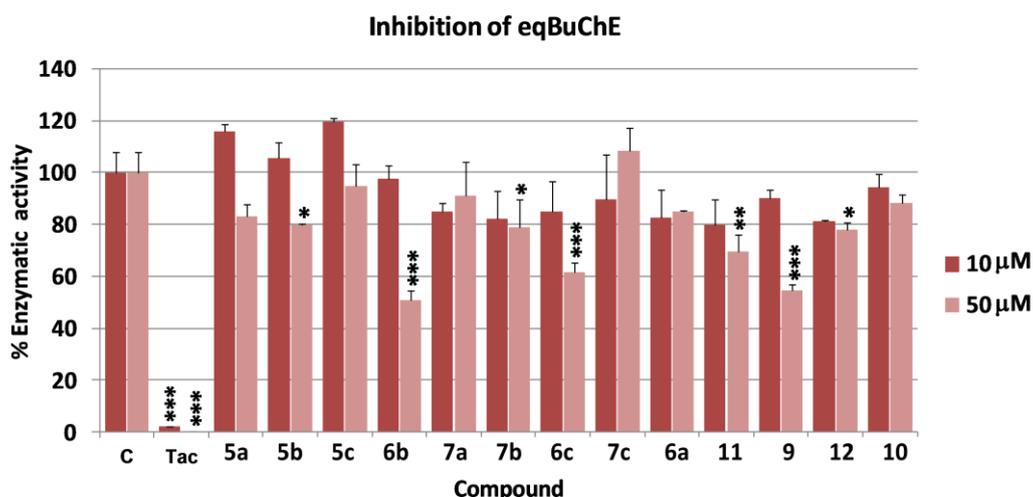


Figure 59: Inhibition enzymatique de *BuChE* par les pyranotacrines.

Sur la base de ces résultats, nous avons procédé à l'analyse cinétique du mécanisme d'inhibition de l'*acétylcholinestérase* par le composé **6b** à des concentrations comprises entre 0.01 et 10 μ M.

2.2 Analyse cinétique de l'inhibition d'*EeAChE* par les analogues de Tacrine.

Pour l'évaluation de la constante d'inhibition K_i et du mécanisme d'action des composés testés, 5 U d'*EeAChE* ont été utilisées pour chaque analyse. K_i qui mesure l'affinité de liaison de l'inhibiteur (inhibition de l'enzyme), est calculée en utilisant l'équation de *Cheng-Prusoff*.¹⁸⁷

¹⁸⁷Cheng, Y.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099-3108.

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[S]}{K_m}}$$

Dans la détermination de cette constante et du mécanisme d'action des composés (voir partie expérimentale), différentes concentrations en substrat (ACh), et en composés à tester ont été employées.

L'analyse du mécanisme d'inhibition de l'*acétylcholinestérase* cinétique par le composé **6b** à des concentrations comprises entre 0.01 et 10 μM , et la détermination de la constante d'inhibition K_i sont représentés dans la figure ci-dessous:

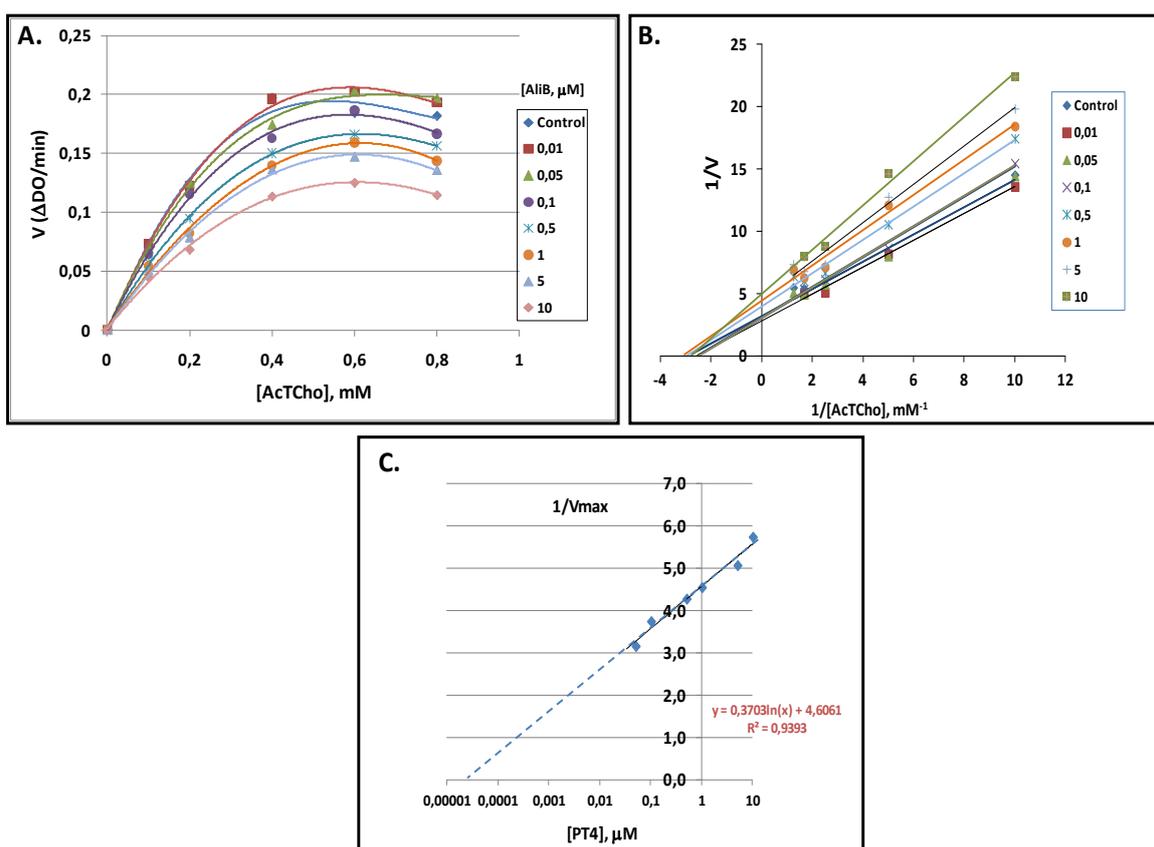


Figure 60 : Analyses cinétiques de l'inhibition de *EeAChE* par **6b**. (A) Représentation de Michaëlis-Menten; (B) Représentation de Lineweaver-Burk; (C) Détermination du K_i .

La représentation de Lineweaver-Burk (B), connue aussi sous le nom de graphe double inverse, est la représentation linéaire des résultats obtenus par l'équation de *Michaëlis-Menten* (Fig. 60, représentation A), est celle qui est le plus communément utilisé pour déterminer le mécanisme d'inhibition, et les valeurs de V_{max} et de K_m .

Le point de jonction (croisement) des droites avec l'axe des abscisses (Fig. 60, représentation **B**) prouve que le composé **6b** est un inhibiteur non compétitif de *EeAChE* avec une constante d'inhibition $K_i = 0,04 \pm 0,001$ M. Il n'y a pas de compétition entre le substrat (**S**) et l'inhibiteur (**I**), le composé **6b** (**I**) se fixe en dehors du site actif de l'enzyme, et interagit avec l'enzyme libre (**E**) et le complexe enzyme-AcTCho (**ES**). La figure ci-dessous schématise la réaction enzymatique.

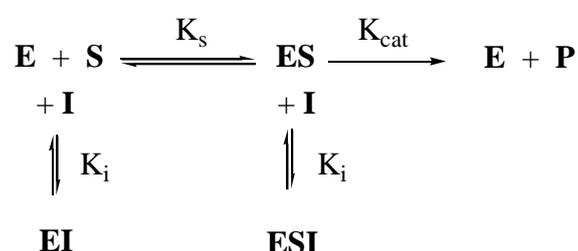


Figure 61

L' IC_{50} est indépendant de la concentration en substrat (AcTCho) et ne dépend que de la constante de dissociation K_i , et donc $[S]$ n'a aucun effet sur l'affinité.

Les résultats de l'étude cinétique du composé **6b** sont réunis dans le tableau ci-dessous, et pour la comparaison la tacrine a été utilisée comme contrôle (référence).

Tableau 21. Cinétique de l'inhibition de l'acétylcholinestérase par **6b** (K_m et V_{max}).

[6b] μM	V_{max} ($\Delta\text{DO}/\text{min}$)	K_m (μM)
contrôle	0.309±0.006	0.324±0.011
0.01	0.309±0.005	0.316±0.010
0.05	0.317±0.004	0.348±0.022
0.1	0.267±0.010 ^{**}	0.322±0.011
0.5	0.234±0.026 ^{***}	0.318±0.028
1	0.220±0.010 ^{***}	0.325±0.005
5	0.197±0.032 ^{***}	0.307±0.044
10	0.174±0.006 ^{***}	0.302±0.016

** $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, ns : non significatif.

On observe que lorsque la concentration du composé **6b** augmente, la constante de Michaëlis (K_m) qui caractérise l'union du substrat **S** avec l'enzyme **E** demeure pratiquement inchangée, la concentration en enzyme fonctionnel diminue et par conséquent la vitesse maximale (V_{max}) diminue, ce qui laisse supposer que le composé (**I**) et le substrat (**S**) se

fixent en des endroits différents de l'enzyme **E**. En d'autres termes la cinétique du composé **6b** correspond à un type d'inhibition non compétitive, et celle-ci est plutôt liée à la vitesse de la réaction enzymatique qu'à l'affinité du substrat pour l'enzyme.

➤ **Conclusion:**

*Pour résumer, en combinant la viabilité sur les cellules hépatiques HepG2 avec les résultats de l'inhibition de l'AChE, nous concluons que le composé **6b** est un dérivé analogue de la tacrine non-hépatotoxique, montrant une haute inhibition non compétitive de l'AChE, similaire à la tacrine dans la gamme du micromolaire, et une inhibition modérée de la BuChE.*

Le mécanisme d'inhibition non-compétitive pourrait être également attribué aux autres composants de la famille des pyranotacrines.

2.3 Etude de l'effet inhibiteur de **6b** sur l'agrégation induite $A\beta_{1-40}$ par *EeAChE*

Le fait que ces pyranotacrines sont des inhibiteurs de l'AChE non compétitif, suggère que ces composés se lient très probablement au site anionique périphérique (PAS) de *EeAChE*.¹⁸⁸ Afin d'examiner cette possibilité, nous avons testé la capacité de **6b**, le composé le moins hépatotoxique des pyrotacrines et le plus puissant *EeAChEI*, pour inhiber l'agrégation induite *EeAChE*- $A\beta_{1-40}$.

➤ **Origine d' $A\beta$: la protéine APP**

Le peptide $A\beta$ est issu de la protéolyse de la protéine APP ("Amyloid Precursor Protein") Les protéines APP sont des protéines transmembranaires qui peuvent subir plusieurs clivages par des protéases appelées sécrétases (α , β , γ) et donner lieu à de différents peptides (Fig. 62). Le rôle de ces protéines n'est pas totalement compris à ce jour, mais une hypothèse fréquemment avancée dans la littérature propose leur implication dans la régulation de l'homéostasie du cuivre dans les neurones.^{189,190, 191}

¹⁸⁸ Inestrosa, N. C.; Alvarez, A.; Pérez, C. A.; Moreno, R. D.; Vicente, M.; Linker, C.; Casanueva, O. I.; Soto, C.; Garrido, G. *Neuron*, **1996**, *16*, 881-891.

¹⁸⁹ Gaggelli, E.; Kozłowski, H.; Valensin, D.; Valensin, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1995-2044.

¹⁹⁰ White, A.R.; Reyes, R.; Mercer, J.F.B.; Camakaris, J.; Zheng, H.; Bush, A.I.; Multhaup, G.; Beyreuther, K.; Masters, C.; Cappai, R. *Brain Res.* **1999**, *842*, 439-444.

¹⁹¹ Maynard, C. J.; Cappai, R.; Volitakis, I.; Cherny, R.A.; White, A.R.; Beyreuther, K.; Masters, C.L.; Bush, A.I.; Li, Q.-X. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 44670-44676.

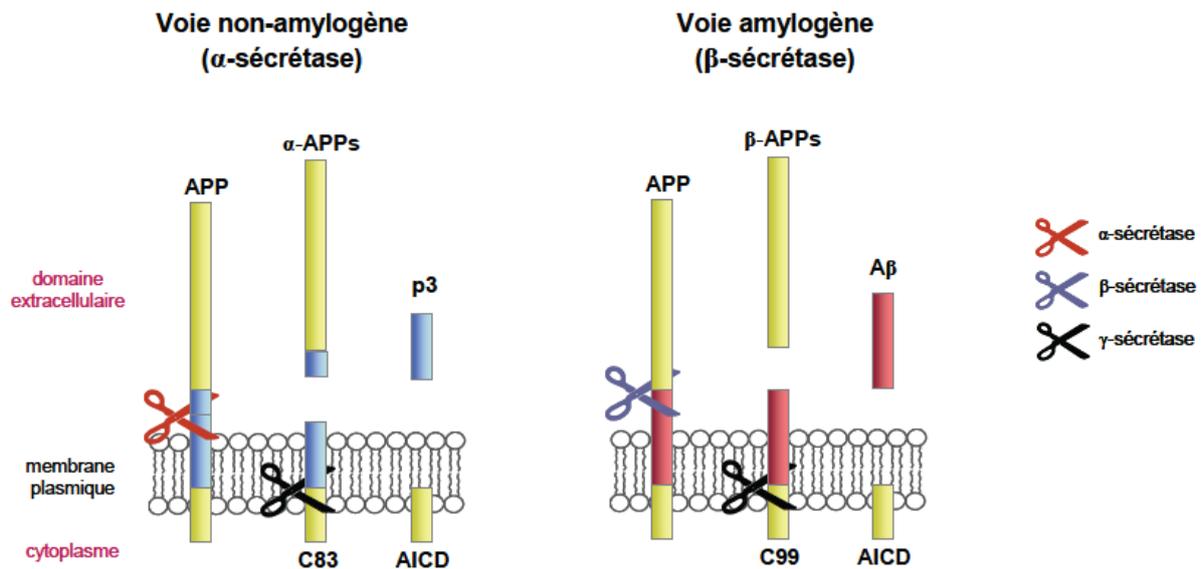


Figure 62 : Les voies de protéolyse de la protéine APP

L'APP est scindée dans un premier temps par l'α- ou la β-sécrétase¹⁹² suivie d'une coupure par la γ-sécrétase. Cette coupure conduit dans près de 90% des cas à un peptide noté Aβ₄₀ contenant 40 acides aminés. Cependant, les peptides Aβ conduisent à l'agrégation, laquelle est considérée comme un évènement critique dans la maladie d'Alzheimer. En effet, on a constaté au niveau du cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, une agrégation majoritaire de type Aβ sous forme d'oligomères et de fibrilles, ou de plaques plus ou moins denses.¹⁹³

Pour l'étude de l'inhibition l'agrégation induite par AChE, des quantités bien définies de Aβ₁₋₄₀ et de EeAChE (ratio Aβ₁₋₄₀: AChE, 100:1) sont co-incubées en absence puis en présence de 25 μM de pyranotacrine, tacrine ou de propidium iodide (IP) (voir partie expérimentale). L'IP est un agent fluorescent couramment utilisé comme marqueur du noyau des cellules ayant perdu leur intégrité membranaire, et il est utilisé comme contrôle positif de l'inhibition de l'acétylcholinestérase.

Pour les analyses de microscopie, les microplaques traitées avec Aβ₁₋₄₀ avec ou sans la présence de EeAChE ont été visualisées à la fin des 7 jours par la méthode ThT en présence ou en absence de dérivé de pyranotacrine. Images de contraste de phases en vert (spécifique) ou rouge (non spécifique) ont été visualisées par microscopie.

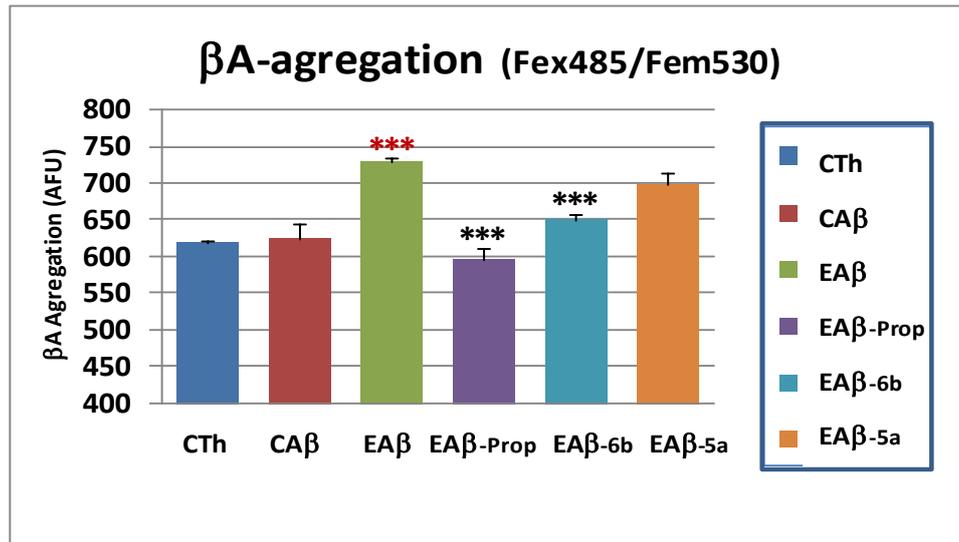
¹⁹² Selkoe, D. J. *Physiol. Rev.* **2001**, *81*, 741-766.

¹⁹³ Clippingdale, A. B.; Wade, J. D.; Barrow, C. J. *J. Peptide Sci.* **2001**, *7*, 227-249.

➤ **Résultats et discussion**

L'analyse de la fluorescence ThT mesurée à sept jours indique que le composé de **6b** à une concentration de 25 μ M est capable d'inhiber à $85 \pm 15\%$ l'agrégation induite $A\beta_{1-40}$ d'une manière statistiquement significative (** P < 0,001) (Fig. 63), alors que le composé **5a**, un composé *AChEI* moins puissant, ne le fait pratiquement pas. Les effets inhibiteurs de **6b** étaient supérieurs d'environ 50% à ceux observés pour l'iodure de propidium (PI + témoin) ($100 \pm 7,1\%$ d'inhibition), un ligand anionique périphérique exclusif du site, et inhibiteur de l'agrégation induite $A\beta$ par l'*AChE*, utilisé comme témoin positif.¹⁰

La figure ci-dessous représente l'effet de 25 μ M d'iodure de propidium (IP ou Prop), **6b** et **5a** sur l'agrégation induite $A\beta_{1-40}$ par *EeAChE*. Les résultats exprimes sont la moyenne \pm SEM de trois expériences indépendantes réalisées en double. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant un test ANOVA à sens unique, suivie par le post-test Holm-Sidak, comparant l'effet d'*EeAChE* sur l'agrégation induite $A\beta_{1-40}$ (CTh, CBA et EBA) ou les effets de composés sur l'agrégation induite $A\beta_{1-40}$ -*EeAChE* (EBA-Prop. EBA-**6b**, et EBA-**5a**).



***P < 0.001.

Figure 63. Effets de **6b** et **5a** sur l'agrégation induite $A\beta_{1-40}$ par *EeAChE* *in vitro*.

Sur la base des résultats, nous avons abordé l'analyse de la capacité neuro-protectrice des pyranotacrines.

3 Essais de neuro-protection

Pour étudier l'effet neuro-protecteur de Tacrine et des composés analogues préparés, plusieurs concentrations comprises entre 0.01 et 100 μM ont été utilisées. On a analysé la neuro-protection par la mesure de l'augmentation de la viabilité de cellules traitées avec un mélange de de roténone et d'Oligomycine-A (ration 3 :1), par la méthode XTT.

Les études de neuro-protection ont été effectuées à différentes concentrations, de 0,1 à 100 μM , en vue de déterminer les valeurs de neuro-protection EC_{50} (**Tableau 22**). La concentration efficace médiane (EC_{50}) est une mesure de la concentration d'un médicament où 50 % de la population présente une réponse, après une durée d'exposition spécifiée. Elle est couramment utilisée comme mesure de l'efficacité d'un médicament. Les résultats des effets neuro-protecteurs des pyranotacrines sur la diminution de la viabilité des cellules induite par un mélange oligomycine A / roténone sont réunis dans le tableau qui suit :

Tableau 22. Mesure de l'efficacité maximale inhibitrice EC_{50} des pyranotacrines

Composé	C3(R)/C2(R')	Neuroprotection EC_{50} (μM)	P<11	P<6b	P<7b
5a	CO ₂ Et/Me	2.40 \pm 0.21	ns	ns	***
5b	CO ₂ Et/Me	2.30 \pm 0.14	ns	ns	***
5c	CO ₂ Et/Me	4.70 \pm 0.14	***	***	***
6a	COMe/Me	11.80 \pm 1.56	***	***	ns
6b	COMe/Me	0.63 \pm0.13	ns	-	***
6c	COMe/Me	5.63 \pm 1.21	***	***	***
7a	3,3-Dimethyl 1-cyclohexanone	0.63 \pm0.21	ns	ns	***
7b	3,3-Dimethyl 1-cyclohexanone	12.18 \pm 1.70	***	***	-
7c	3,3-Dimethyl 1-cyclohexanone	5.60 \pm 0.42	***	***	***
9	CO ₂ Et/Me	2.43 \pm 0.26	ns	ns	***
10	CO ₂ Et/Me	0.34 \pm0.04	ns	ns	***
11	CO ₂ Et/Me	1.54 \pm 0.39	-	ns	***
12	CO ₂ Et/Me	1.95 \pm 0.32	ns	ns	***

*** P <0,001, ** P <0,01, * P <0,05, ns non significatif par rapport au groupe témoin

➤ **Résultats et discussion**

Comme le montre les résultats du tableau ci-dessus, les composés **10** ($EC_{50} = 0.34 \pm 0.04 \mu\text{M}$), **6b** ($EC_{50} = 0.63 \pm 0.13 \mu\text{M}$) et **7a** ($EC_{50} = 0.63 \pm 0.21 \mu\text{M}$) possèdent les effets neuro-protecteurs les plus puissants. Pour les composés de la **série 5 (5a-c)** et les composés **9-12** (C3/R = CO₂Et/Me), il est clair que la taille du cycloalcane influe sur l'effet neuro-protecteur, ceux porteurs du cycle à six chaînons sont les plus efficaces. Dans la série **6 (6a-c)** la même tendance est relevée (C3/R = COMe/Me), le composé **6b** est nettement le plus efficace. En revanche pour les composés de la **série 7**, porteurs de "dimédone" (3,3-diméthyl-1-cyclohexanone) fusionnée au cycle 4*H*-pyrane en C2/C3, le changement du cyclohexyle (**7b**) par le cyclopentyle (**7a**) ou le cycloheptyle (**7c**) qui sont de meilleurs *AChE*s, montre que leur activité neuro-protectrice est également plus puissante. Ainsi, l'analyse de l'ensemble des résultats obtenus indique qu'il existe une bonne relation entre l'activité *anti-cholinestérase* (inhibition) de ces composés et leur capacité neuro-protectrice.

Cela est démontré par la bonne corrélation des coefficients de *Pearson* ($r = 0.84 \pm 0.05$; $P < 0.001$, Anova-test) et *Spearman* ($r = 0.62 \pm 0.07$; $P < 0.05$, Anova-test), (Fig. 64).

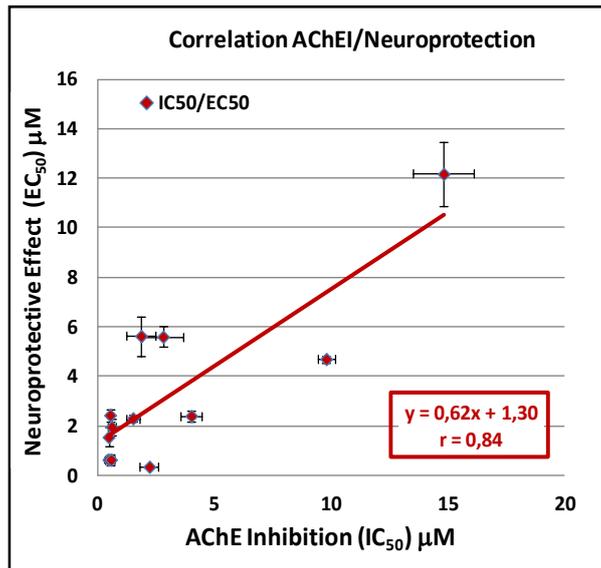


Figure 64 : Analyse de la corrélation de la capacité *anti-cholinestérase* et des effets neuro-protecteurs des pyranotacrines.

En raison du fait que les effets neuro-protecteurs de certains pyranotacrines ont tendance à diminuer à $c \geq 50-100 \mu\text{M}$, la neuro-toxicité de base a été évaluée (**Tableau 23**).

Tableau 23. Neuro-toxicité de base de la tacrine et des pyranotacrines.

Composé	c (μ M)	% Viab. Cellules	SEM	Composé	c (μ M)	% Viab. Cellules	SEM	Composé	c (μ M)	% Viab. Celluls	SEM
Contrôle	0	100.00	15.96	Contrôle	0	100.00	15.96	Contrôle	0	100.00	15.96
5a	0.1	114.53	17.19	6a	0.1	108.92	4.29	7a	0.1	84.99	7.10
	1	135.10	23.55		1	94.17	9.67		1	91.58	8.24
	5	119.01	5.95		5	114.29	7.03		5	113.08	6.49
	10	115.59	9.86		10	97.97	7.91		10	102.50	8.58
	25	105.79	12.34		25	118.22	11.29		25	183.98	19.08
	50	112.15	12.75		50	93.19	2.39		50	94.91	15.13
5b	0.1	103.24	28.15	6b	0.1	127.03	12.87	7b	0.1	93.84	8.38
	1	130.06	18.29		1	104.96	17.07		1	95.64	10.40
	5	131.48	19.77		5	132.13	10.77		5	113.14	10.17
	10	124.70	13.99		10	112.59	12.77		10	108.25	6.07
	25	123.06	25.31		25	132.73	10.77		25	112.59	19.37
	50	128.83	10.05		50	82.55	6.27		50	90.60	13.69
5c	0.1	84.23	16.20	6c	0.1	90.84	8.44	7c	0.1	92.21	5.96
	1	98.97	10.66		1	93.15	5.17		1	97.31	6.04
	5	124.64	11.33		5	95.86	9.60		5	110.69	3.33
	10	106.03	23.38		10	82.12	6.91		10	97.31	14.22
	25	109.41	6.43		25	98.64	6.05		25	117.51	4.37
	50	105.51	2.63		50	75.08	6.06		50	108.07	12.72
9	0.1	90.11	12.11	10	0.1	128.02	7.50	11	0.1	90.10	12.11
	1	82.86	7.85		1	110.37	7.96		1	82.86	7.85
	5	101.13	11.96		5	135.05	5.35		5	101.13	11.96
	10	97.16	4.25		10	116.41	20.19		10	97.16	4.25
	25	111.80	24.85		25	124.73	13.59		25	111.80	24.96
	50	80.16	16.49		50	68.48	1.72		50	80.16	16.49
12	0.1	107.44	8.06					Tacrine	0.1	98.43	9.05
	1	81.87	14.62						1	86.04	9.32
	5	100.03	23.89						5	90.97	8.82
	10	96.47	16.50						10	81.39	7.29
	25	100.37	7.17						25	74.03	8.25
	50	95.55	7.00						50	37.62	7.36

Une analyse des résultats du tableau ci-dessus montre que contrairement aux effets toxiques présentés par la tacrine (> 25% à 25 μ M, et >60% à c= 50 μ M), les pyranotacrines se sont avérés être non neurotoxiques entre 1 et 50 μ M.

Afin de valider les résultats des données cinétiques qui montrent que les composés testés sont des inhibiteurs non compétitifs de l'*acétylcholinestérase* (interactions avec le site anionique périphérique de l'enzyme), une étude de modélisation moléculaire (docking) a été réalisée.

Le *1-(5-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinolin-3-yl)-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrano[2,3-b]quinoléin-3-yl) éthanone (6b)* a été choisi comme modèle, et la structure 3D des mêmes espèces enzymatiques (*EeChE* et *eqBuChE*) concernées pour les études cinétiques et pharmacologiques a été utilisée.

4 La modélisation moléculaire :

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, le docking joue un rôle important en biologie et pharmacie dans la conception rationnelle de médicaments.¹⁹⁴ C'est une méthode de calcul (computationnelle) puissante qui permet de prédire l'orientation privilégiée (préférée) d'une molécule de taille réduite potentiellement bioactive par rapport à une molécule-cible (protéines, ADN (ARN), glucides, lipides....) pour former un complexe stable.¹⁹⁵ La connaissance de l'orientation préférentielle peut à son tour être utilisée pour prédire la force d'association (force des liaisons) qui lie le substrat avec la molécule-cible (affinité ligand-protéine), et par conséquent sa réactivité.

Afin de mieux comprendre l'aspect fonctionnel et structurel dans le mode de liaison, le docking moléculaire a été effectué sur les énantiomères (*R*) et (*S*) de l'inhibiteur **6b**. L'affinité du ligand en étude avec les enzymes *acétylcholinestérase* (*AChE*) et *butyrylcholinestérase* (*BuChE*) a été étudiée par le docking moléculaire flexible en utilisant le logiciel Auto-Dock Vina.¹⁹⁶

4.1 Docking des énantiomères (*R*) et (*S*) de **6b** vis-à-vis de l'*acétylcholinestérase*.

Pour explorer les modes de liaison possibles pour les composés actifs vis-à-vis de la butyrylcholinestérase (*BuChE*), et d'établir éventuellement les raisons possibles de la sélectivité de ce composé envers l'un ou l'autre enzyme (*AChE* et/ou *BuChE*), nous avons procédé à un docking moléculaire des deux énantiomères du composé **6b** vis-à-vis de l'enzyme *EeAChE*.

¹⁹⁴Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. *Nature reviews. Drug Discovery*, **2004**, 3, 935-949.

¹⁹⁵Lengauer, T.; Rarey, M. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**,6, 402-406.

¹⁹⁶Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2010**, 31, 455-461.

Le meilleur modèle de liaison montre que l'énantiomère (*R*) est situé dans le site anionique périphérique (PAS) et aucune interaction avec le site anionique catalytique (CAS) n'a été trouvée (Fig. 65). Dans la **Vue A** de la figure 1 représentée ci-dessous, le ligand (inhibiteur (*R*)-**6b**) est coloré en violet foncé, le site anionique périphérique (PAS) et les résidus mobiles sont de la même couleur mais plus claire. Les autres sites qui interagissent sont de couleurs différentes (site anionique (AS), l'ouverture (trou) de l'oxanion, acides aminés...). La **Vue B** est une vue de haut de la surface accessible du site actif de l'enzyme.

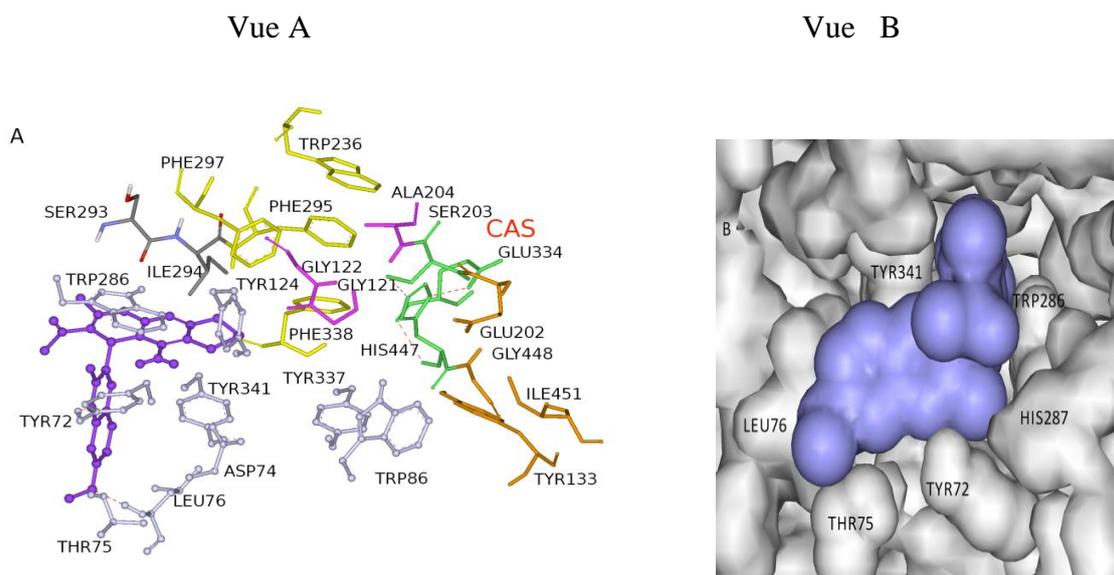


Figure 65: Modes de liaison de l'inhibiteur (*R*)-**6b** avec le site actif de l'*eEAcHE*.

Dans la figure 63, on constate que l'énantiomère (*R*) de **6b** est situé dans le site anionique périphérique (PAS), et aucune interaction avec le site anionique catalytique (CAS) n'est observée.

Une analyse plus poussée des données de la simulation biomoléculaire révèle que la fraction pyranotacrine est bien installée dans la poche hydrophobe composée par les acides aminés Tyr72, Tyr124, Trp286, Ile294, Phe295 et Tyr341. Elle est en contact (empilée) avec l'indole et les cycles benzéniques de Trp286 et Tyr341 respectivement, par des interactions de type π - π . Le motif quinoléine présente des interactions en forme de T avec Tyr72 et Tyr341. En outre, deux liaisons hydrogène ont été observées, l'une d'eux entre Leu76 et le groupe méthoxyle en position 7 du noyau quinoléine, et l'autre entre Tyr72 et l'atome d'azote du même noyau (Fig. 66).

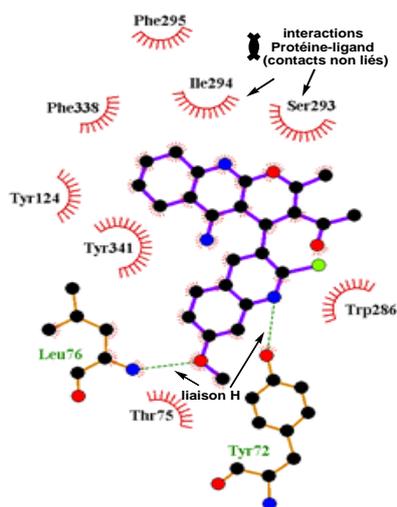


Figure 66: Diagramme des interactions protéine-(*R*)-ligand au niveau du site actif de *eEChE*.

La même approche a été utilisée dans le docking moléculaire de l'énantiomère (*S*). Ce composé se lie efficacement au site anionique périphérique (PAS) par des interactions de type liaison hydrogène fortes et des interactions π - π (empilement) (Fig.67).

Dans la **Vue A** de la figure représentée ci-dessous: le ligand (inhibiteur (*R*)-**6b** est coloré en rouge, le site anionique périphérique (PAS) et les résidus mobiles sont de couleur violet clair. Les autres sites qui interagissent sont de couleurs différentes (site anionique (AS), l'ouverture (trou) de l'oxanion, acides aminés...). La **Vue B** est une vue de haut de la surface accessible du site actif de l'enzyme.

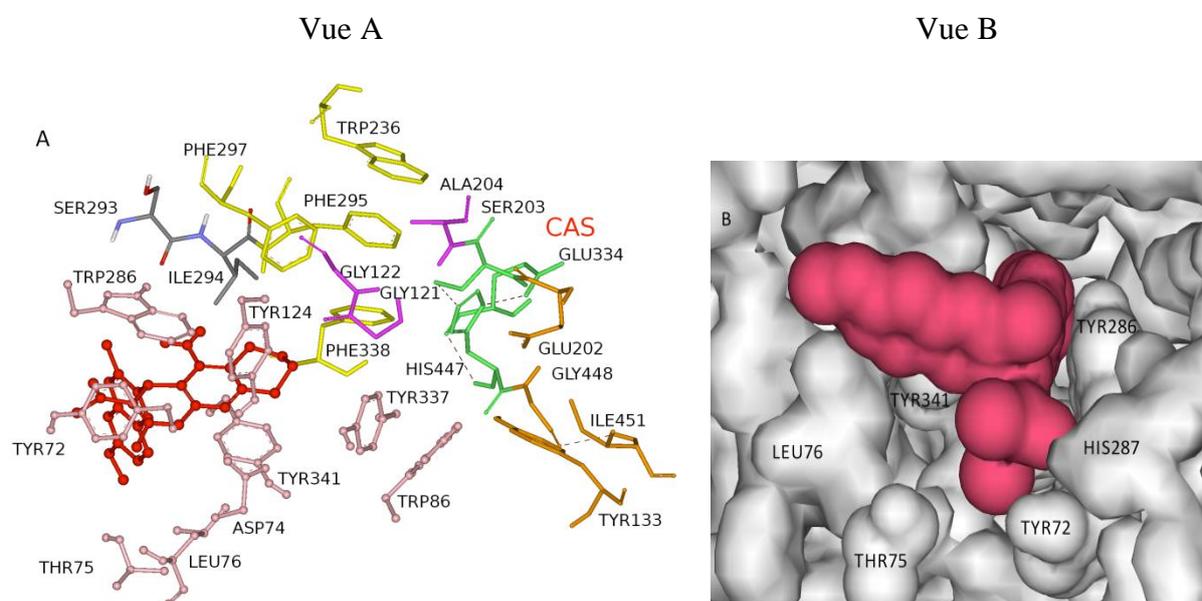


Figure 67: Modes de liaison de l'inhibiteur (*S*)-**6b** avec le site actif de l'*eEChE*.

Dans le site anionique périphérique de l'enzyme (PAS), l'énantiomère (*S*) est capable de se lier par des interactions directes (en face-à-face) entre la fraction pyranotacrine du ligand et l'indole de Trp286, et avec les cycles benzéniques de Tyr341, et Tyr124. Le réseau d'interactions de liaison de type hydrogène entre le ligand et le récepteur joue un rôle important dans le positionnement et la stabilisation du ligand à l'intérieur du site actif. Une liaison hydrogène bifurquée entre Tyr72-OH et les atomes d'azote et d'oxygène de la fraction de la pyramide tacrine est également observée (Fig. 68).

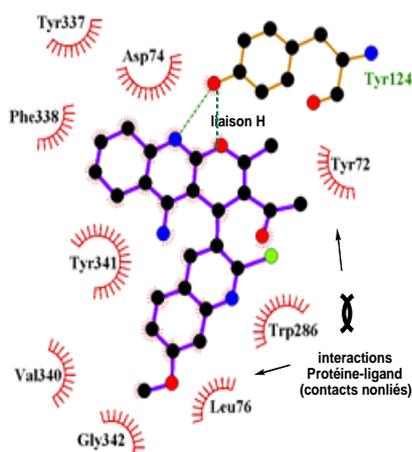


Figure 68 : Diagramme des interactions protéine-(*S*)-ligand au niveau du site actif de *eChE*.

L'examen de la superposition des structures des deux énantiomères (*R*) et (*S*) de l'inhibiteur 6b en les positionnant à partir de l'anneau cyclohexane, montre que les deux molécules sont disposées comme des images l'une de l'autre dans un miroir (images spéculaires) (Fig. 69).

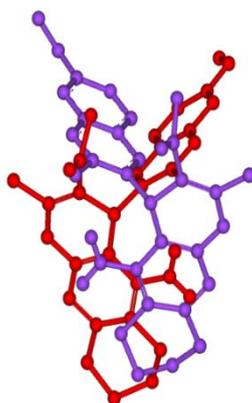


Figure 69 : Superposition des poses les mieux ancrées de (*R*)-**6b** (violette) et (*S*)-**6b** (rouge).

Les résultats de la modélisation moléculaire indiquent que les deux énantiomères du composé **6b**, en raison de leurs grandes tailles, sont incapables d'entrer complètement dans l'enclave (gorge) étroite du site actif du récepteur *acétylcholinestérase* (AChE). Ce modèle d'interaction pourrait expliquer les propriétés d'inhibition non compétitive observées expérimentalement de l'espèce racémique.

4.2 Conclusion :

En résumé, les modes de liaison des deux énantiomères du composé **6b** avec le site actif de l'AChE sont significativement différents de ceux avec le site actif de la *BuChE*. Cela est très probablement dû au volume (taille et profondeur) de l'enclave (gorge) du site actif de l'enzyme *butyrylcholinestérase* qui "emprisonne" le ligand, les deux énantiomères sont profondément enterrés à l'intérieur de la *BuChE* de manière que la fraction pyranotacrine soit située au fond de la gorge, et qu'elle établit des interactions importantes avec les résidus catalytiques de la triade (Ser198, His438 et Glu325) de l'enzyme.

En revanche pour l'AChE, les énantiomères (*R*) et (*S*) sont orientés de manière que la fraction pyranotacrine interagisse avec le site anionique périphérique (PAS) de l'*acétylcholinestérase*. Le mode de fixation est probablement une conséquence du volume de l'enclave (gorge) du site actif de l'AChE qui est moins profonde, comparée à celle de la *BuChE*. Il est très probable que l'intérieur du site actif de l'AChE ne peut accueillir le ligand pour une raison d'encombrement stérique, alors que le site actif de la *BuChE* plus volumineux "emprisonne" le ligand dans le site actif.

5. Conclusions et perspectives

Dans cette partie réservée à l'évaluation biologique *in vitro*, nous avons rapporté et examiné les résultats des tests anti-*Alzheimer* de treize analogues originaux de la Tacrine diversement substitués et fonctionnalisés, les dérivés racémiques de (2-chloroquinoléine-3-yl)-4-PyranoTacrines substitués (**PTS**), qui attestent que ces derniers s'illustrent comme des médicaments multi-puissants, non hépatotoxiques pour le traitement de la MA. Ces analogues sont beaucoup moins hépatotoxiques que la tacrine, des inhibiteurs puissants non-compétitifs et sélectifs de l'*acétylcholinestérase* (AChE), avec des valeurs IC₅₀ dans la gamme de µM, et présentent un bon profil neuro-protecteur contre oligomycine A / roténone.

Etant donné la bonne sélectivité envers l'*acétylcholinestérase* de ces pyranotacrines, Il convient de souligner également que ces composés sont des agents appropriés pour le traitement de la myasthénie grave (MG), une maladie auto-immune résultant de la destruction de la membrane post-synaptique dans la jonction neuromusculaire¹⁹⁷, en diminuant l'apparition d'effets secondaires et les difficultés potentielles de dosage.¹⁹⁸

En résumé et dans l'ensemble, les propriétés pharmacologiques et les caractéristiques calculées pour les pyranotacrines comme médicament potentiel (drug-like), font de ces composés analogues de la tacrine non-hépatotoxiques et neuro-protecteurs, des substrats très prometteurs pour le développement de médicaments cliniquement sûrs pour le traitement de la maladie d'*Alzheimer*. D'autres travaux sont actuellement en progression dans notre laboratoire.

¹⁹⁷ Drachman, D.; Myasthenia, G. "*The Autoimmune Diseases* "; 3rd ed.; Ed.; Rose, N., Mackay, I. Eds.; Academic Press: San Diego, **1998**, p. 637.

¹⁹⁸ Marketa, K.; Musilek, K.; Horova, A. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21(8), 2505-2509.

Partie 4 :

«Partie expérimentale»

A. Evaluation biologique : matériel et méthodes

1 Test d'hépatotoxicité:

1.1 Culture des cellules et traitement.

Les cellules humaines hépatiques HepG2 (human hepatoma cell.) ont été cultivées dans le milieu EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium) complété avec 15 acides aminés non essentiels, 1 mM de pyruvate de sodium, 10 % de sérum chaud-inactif de bovin fœtal (FBS), 100 units/mL de pénicilline, et 100 µg/mL de streptomycine. Les cultures sont collectées dans des flacons contenant le milieu complet et maintenues à 37 °C dans une atmosphère humidifiée à 5% CO₂ et 95% d'air. Les milieux de culture sont changés tous les 2 jours. Les cellules ont été sub-cultivées après digestion partielle avec 0.25% trypsine-EDTA. Pour les analyses, les cellules HepG2 ont été sub-cultivées dans un plateau contenant 96 puits à une densité d'ensemencement des cellules 1x10⁵ par puits. Quand les cellules HepG2 ont atteint le confluent de 80%, le milieu est remplacé par un milieu frais contenant les composés à tester à c= 1-1000 µM et de 0.1% DMSO pour le milieu-témoin.

1.2 Mesure de la viabilité de cellules.

Les cellules viables sont déterminées par l'activité mitochondriale des cellules vivantes, par analyse colorimétrique quantitative avec le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl-tétrazolium (MTT).¹⁹⁹ Un volume de 50 µL du réactif MTT de concentration finale 0.5 mg/mL, est ajouté à chaque puits en fin de la période d'incubation, puis les boîtes sont incubées à 37 °C et humidifiées avec 5% CO₂ et 95% d'air (v/v) pendant une période de 2 heures. Métaboliquement les cellules actives convertissent le composé jaune de tétrazolium du MTT en produit formazan pourpre. L'anneau de tétrazolium qu'il contient est réduit par la *succinate deshydrogénase* mitochondriale des cellules vivantes actives, en colorant de formazan, donnant dans la mitochondrie un précipité de couleur pourpre. La quantité de précipité formée est proportionnelle à la quantité de cellules vivantes (mais également à l'activité métabolique de chaque cellule). Puis, le formazan insoluble dans l'eau est dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), et la détermination de la réduction de MTT est mesurée par dosage colorimétrique à l'aide d'un lecteur de micro-plateau d'ELISA à 540 nm. Les cellules de contrôle (témoin) traitées avec EMEM ont été considérées comme représentant 100 % de viabilité.

¹⁹⁹ Denizot, F.; Lang, R. *J. Immunol. Methods*, **1986**, 89, 271-277.

La viabilité cellulaire a été mesurée en tant que réduction du MTT, en utilisant *Tacrine* comme contrôle. Les composés ont été testés à des concentrations croissantes (1-1000 μM) pour les composés des séries **5**, **6** et **7**, et dans la gamme (3-300 μM) pour les composés **9-12**

1.3 Analyses statistiques

Les données sont exprimées comme la moyenne \pm S.E.M. de quatre expériences faites en quatre exemplaires sur les cellules à partir de quatre cultures différentes. Les analyses statistiques entre deux conditions de cellules neuronales corticales ont été faites par le test de Student. Une valeur p de 0,05 a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été effectuées par une ANOVA suivie par le test de *Newman-Keuls*.

2 Mesure de la capacité inhibitrice des analogues de Tacrine vis-à-vis de l'ACHé et la BuChE.

2.1 Mesure de l'IC₅₀ (concentration maximale inhibitrice médiane)

L'IC₅₀ est déterminée en utilisant 5U d'*EeAChE*. L'activité enzymatique a été évaluée par la méthode d'Ellman.⁴ La réaction est effectuée dans des boîtes de Pétri à multi-puits (48 puits) de volume total 500 μM . L'enzyme de 5 U est incubée dans une solution tampon phosphate 0.1 M pH 8, à 37°C pendant 15 minutes avec les composés à tester de différentes concentrations. Ensuite, on ajoute 1 μM d'acétylcholine et 0.35 μM de DTNB (acide 5.5-dithiobis-2-nitrobenzoïque), puis on mesure l'absorbance à l'aide d'un spectrophotomètre BioTek Power Wave XS à 410 nm.

2.2 Analyse cinétique de l'inhibition d'*EeAChE* par les analogues de Tacrine.

Pour l'évaluation de la constante d'inhibition K_i et du mécanisme d'action des composés testés, 5 U d'*EeAChE* ont été utilisées pour chaque analyse.

Pour l'analyse statistique, les données sont exprimées en tant que moyenne \pm SEM des données obtenues à partir de deux ou trois expériences indépendantes de différentes cultures, qui ont été exécutées en triple. Les analyses statistiques entre deux états de cellules neuronales corticales ont été exécutées à l'aide du test de Student (Student's test). Une valeur de $p=0.05$ est considérée comme statistiquement significative. Les courbes pour la détermination de K_i ont été exécutées à l'aide du programme Sigma Plot 11.0.

Les comparaisons entre le composé **6b** et la tacrine (contrôle) ont été exécutées suivant le test one-way ANOVA.

3 Etude de l'effet inhibiteur de 6b sur l'agrégation induite A β ₁₋₄₀ par EeAChE

Les β -amyloïdes A β ₁₋₄₀ sont pré-traitées avec le 1,1,1,3,3,3-héxafluoro-2-propanol (HFIP), puis dissoutes dans 10 μ M de PBS (pH 11.2), et la partie soluble est immédiatement utilisée. L'inhibition de A β ₁₋₄₀ auto-agrégation a été étudiée par dosage fluorométrique de la Thioflavine T (ThT).²⁰⁰ Toutes les expériences ont été réalisées en incubant les peptides (30 μ M) et ThT (35 μ M) à 37 °C.

Pour l'étude de l'inhibition l'agrégation induite par AChE, 30 μ M de A β ₁₋₄₀ sont co-incubés avec 0.3 μ M de EeAChE (ratio A β ₁₋₄₀:AChE, 100:1) en absence puis en présence de 25 μ M de pyranotacrine, tacrine ou de propidium iodide (IP). L'IP est un agent fluorescent couramment utilisé comme marqueur du noyau des cellules ayant perdu leur intégrité membranaire, et il est utilisé comme contrôle positif de l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Pour quantifier l'agrégation des amyloïdes A β par la méthode de fluorescence ThT, le pourcentage de l'inhibition dû à la présence de pyranotacrine est calculé selon la formule suivante : $100 - (IF_i/IF_0 \times 100)$, où IF_i et IF_0 sont les intensités de fluorescence mesurées en présence et en absence de l'inhibiteur respectivement. L'intensité de fluorescence a été enregistrée ($\lambda_{exc} = 485$ nm; $\lambda_{em} = 530$ nm) toutes les 24 heures pendant 7 jours sur un spectrofluoromètre de microplaques Biotek FL600. Les chiffres représentés en ordonnée de la courbe d'agrégation sont considérés comme des unités de fluorescence arbitraires (AFU). Les valeurs à plateau (168 min) ont été utilisées pour exprimer le pourcentage d'augmentation de l'agrégation A β auto-induite et les résultats de l'analyse par microscopie.

Pour les analyses de microscopie, les microplaques de 24 puits traitées avec A β 1-40 avec ou sans la présence de EeAChE ont été visualisées à la fin des 7 jours par la méthode ThT en présence ou en absence de dérivé de pyranotacrine. Images de contraste de phases en vert (spécifique) ou rouge (non spécifique) ont été visualisées par microscopie à l'aide d'un microscope Nikon Diaphot microscope à fluorescence.

4 Essais de neuro-protection

4.1 Isolement et culture de cellules.

Les cultures des cellules neuronales primaires du cortex cérébral de rat ont été préparées selon les procédures décrites en introduisant des modifications mineures.²⁰¹ Les

²⁰⁰ (a) Bartolini, M.; Bertucci, C.; Cavrini, V.; Andrisano, V. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *65*, 407-416; (b) Bolea, I.; Gella, G.; Monjas, L.; Pérez, C.; Rodríguez-Franco, M. I.; Marco-Contelles, J.; Samadi, A.; Unzeta, M. *Curr. Alzheimer Res.* **2013**, *10*, 797-808.

²⁰¹ Esquivias-Pérez, M.; Maalej, E.; Romero, A.; Chabchoub, F.; Samadi, A.; Marco-Contelles, J.; Oset-Gasque, M. J. *Chem. Res. Toxicol.* **2013**, *26*, 986-992.

suspensions cellulaires du cortex cérébral ont été préparées à partir de l'embryon de rats albinos Wistar âgés de 19 jours. Les cellules vivantes dans la suspension cellulaire sont comptées par la méthode d'exclusion de bleu trypan. Les cellules ont étéensemencées dans une boîte en plastique multi-puits (48 puits) avec 0.05 mg/mL de poly D-lysine de manière à avoir une densité de 2×10^5 cellules/puit, maintenues à 37 °C dans une atmosphère composée de 5.2% de CO₂ dans un milieu Dulbecco hautement glucosé, et complétées avec 15% du sérum de veau foetal chaud et inactif (56°C pendant 30 minutes). Après 48 h, les cellules cultivées sont placées dans un milieu sans sérum Dulbecco-F12, (1:1 [vol./vol.]) contenant 3.15 mg/mL de glucose, 2.5 millimètres de Glutamax, 0.5 mM de pyruvate de sodium, 1% Antibiotique-Antimycotique (Gibco; Life Technologies, Madrid, Spain) (100 unités de pénicilline, 100 µg de streptomycine, et 0.25 µg d'amphotéricine B), puis complété avec le milieu B27 à 1%. La durée de vie des cultures cellulaires utilisées est de six à neuf jours. La contamination de Glial a été mesurée suivant le protocole habituel.²⁰² Dans ces conditions, les cellules Glial ont représenté $9\% \pm 3\%$ de toute la population cellulaire.

Toutes les procédures liées aux expériences sur des animaux ont été approuvées par le Comité d'Éthique d'Universidad Complutense De Madrid (UCM), Espagne.

4.2 Viabilité des cellules.

La viabilité des cellules est déterminée par la méthode XTT (2,3-bis-(2-méthoxy-4-nitro-5-sulfophényl)-2H-tétrazolium-5-carboxanilide). Cette analyse est basée sur la capacité de l'activité métabolique des cellules vivantes de réduire le sel jaune de tétrazolium (XTT) en un formazan de coloration orange, cette conversion se produisant seulement dans les cellules vivantes. Après incubation, la quantité de colorant de formazan orange soluble dans l'eau formée, est décelée par la mesure de son absorbance, puis directement quantifiée à l'aide d'un spectrophotomètre à balayage à multi-puits à la longueur d'onde 492 nm (longueur d'onde de référence 690 nm). La quantité de formazan déterminée se corrèle directement avec le nombre de cellules vivantes. Les neurones contrôlées et traitées ont été lavés avec le PBS et incubées avec la solution de XTT (concentration finale 0.3 mg/mL) selon les caractéristiques de kit. Les résultats sont exprimés en pourcentages tout en respectant les cellules de contrôle.

²⁰² Bradford, M.A. *Anal. Biochim.* **1976**, 72, 248-254.

B. Protocoles expérimentaux et détermination de structure

1 Préparation des matériaux de base et autres intermédiaires-clé

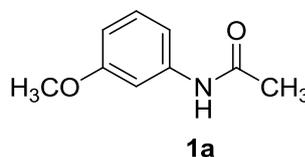
1.1 Préparation des acétanilides³

Procédure générale : Dans un ballon de 500 mL, on introduit 250 mL d'eau distillée et 10.5 mL (109 mmol., 1.01 eq.) d'acide chlorhydrique concentré (32 %). On ajoute, sous agitation magnétique 108 mmoles (1.0 eq.) de dérivé de l'aniline puis le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 10 minutes. Une fois revenu à la température ambiante, on ajoute 10.2 ml (108 mmol., 1.0 eq.) d'anhydride acétique et 200 mmoles (16.4 g) d'acétate de sodium, puis on abandonne le mélange sous une forte agitation durant 20 minutes. Le solide formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé dans un mélange H₂O/EtOH (8:2).

✓ *3-méthoxyacétanilide (1a) :*



- ◆ Masse moléculaire: 165.19 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 80 %
- ◆ Solide grisâtre.
- ◆ T.fus = 82-83 °C.

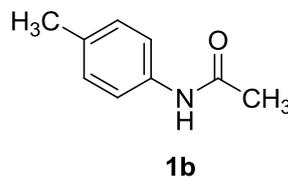


IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 1654 (CO); 3309 (NH).

✓ *4-méthylacétanilide (1b) :*



- ◆ Masse moléculaire: 149.19g.mole⁻¹
- ◆ Rdt 75%
- ◆ solide blanc.
- ◆ T.fus = 149 °C.

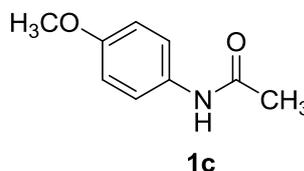


(Litt.³ T_{fus} = 149 °C, Rdt = 95%). **IR** ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 1666 (CO); 3294 (NH).

✓ *N-(4-méthoxyphényl)acétamide (1c) :*



- ◆ Masse moléculaire: 165,19 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 89 %
- ◆ solide blanc.
- ◆ T.fus = 132 °C.



(Litt.³ T_{fus} = 129-132 °C). **IR** ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 1662 (CO); 3325 (NH).

✓ *N*-phénylacétamide (**1d**) :

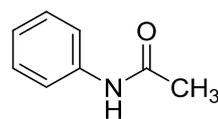
C_8H_9NO

◆ Masse moléculaire: 135,16 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 82 %

◆ solide blanc.

◆ T.fus = 112-114°C.



1d

(Litt.³ T.fus = 111-115 °C). IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1645 (CO); 3215 (NH).

✓ 2,5-diméthoxyacétanilide (**1e**) :

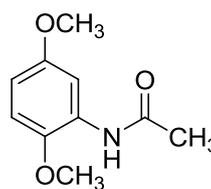
$C_{10}H_{13}NO_3$

◆ Masse moléculaire: 195.08 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 72 %

◆ solide bleu-brun.

◆ T.fus = 70°C.



1e

IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1666 (CO); 3257 (NH).

1.2 Préparation des dérivés de la quinoléin-3-carbaldéhyde

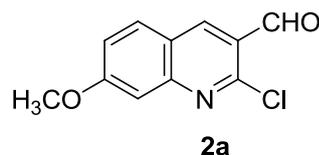
1.2.1 Préparation des dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde ³

Procédure générale : Dans un bicol de 100 mL, on introduit 10 mL (135 mmol., 2.5 eq.) de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C et sous agitation magnétique, on ajoute lentement 374 mmol. (34.8 mL, 7.0 eq.) d'oxychlorure de phosphore (POCl₃). Lorsque l'addition est terminée, on abandonne le mélange à la température ambiante durant 30 minutes. On ajoute 54 mmoles (1.0 eq.) de l'acétanilide correspondant et on chauffe le mélange à 75°C pendant une période de 4 à 7 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel lentement sur un mélange glace/eau (200 mL), et on laisse sous agitation durant 30 minutes à une température 0 < T < 10°C. Le précipité formé est filtré, puis lavé plusieurs fois à l'eau. Le produit solide est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

✓ 2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde (**2a**) :

$C_{11}H_8ClNO_2$

- ◆ Masse moléculaire: 221.64g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 62 %
- ◆ solide jaune.
- ◆ T.fus = 196 °C.



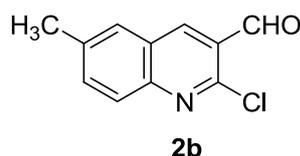
(Litt.³ T.fus = 197-198 °C, Rdt = 65 %).

IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1680 (CO). **RMN¹H** (250MHz, CDCl₃): δ 10.60 (CHO, s, 1H), 8.88 (H-4, s, 1H), 8.13 (H-5, d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (H-8, d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (H-6, dd, J = 8.1 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (OCH₃, s, 3H). **RMN¹³C** (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.3 (CO), 164.2 (C), 151.9 (C), 139.5 (C), 130.8 (CH), 124.3 (CH), 121.7 (C), 121.5 (C), 121.0 (CH), 106.7 (CH), 55.8 (OCH₃).

✓ 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde (**2b**) :

$C_{11}H_8ClNO$

- ◆ Masse moléculaire: 205.64g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 67 %
- ◆ solide jaune.
- ◆ T.fus = 126 °C.



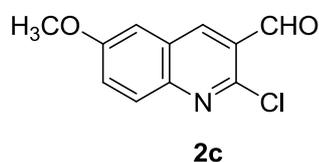
(Litt.³ T.fus = 124.5 °C, Rdt= 70%)

IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1645 (CO); **RMN¹H** (250MHz, CDCl₃): δ 10.57 (CHO, s, 1H), 8.58 (H-4, s, 1H), 7.97 (H-8, d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (H-5, d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (H-7, dd, J = 7.7 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 2.57 (CH₃, s, 3H); **RMN¹³C** (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.3 (CO), 149.2 (C), 148.1 (C), 139.5 (CH), 138.4 (C), 135.9 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 126.5 (C), 126.2 (CH), 21.5 (CH₃).

✓ 2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde (**2c**) :

$C_{11}H_8ClNO_2$

- ◆ Masse moléculaire: 221,64 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 50 %
- ◆ solide jaune.
- ◆ T.fus = 146 °C.



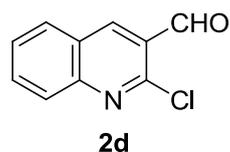
(Litt.³ T.fus = 145-146 °C, Rdt = 56 %).

IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1639 (CO); **RMN¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 10.55 (CHO, s, 1H), 8.58 (H-4, s, 1H), 7.79 (H-8, d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (H-7, dd, J = 9.2 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (H-5, d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.94 (OCH₃, s, 3H); **RMN¹³C** (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.3 (CHO), 158.6 (C), 147.5 (C), 145.6 (C), 138.5 (CH), 129.7 (C), 127.6 (CH), 126.5 (C), 126.2 (CH), 106.1 (CH), 55.7 (OCH₃).

✓ 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde (**2d**) :

C₁₀H₆ClNO

- ◆ Masse moléculaire: 191,61 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 60 %
- ◆ solide blanc.
- ◆ T.fus = 147 °C.



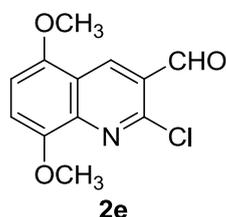
(Litt.³ Tf = 148-149 °C, Rdt = 68 %).

IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1632 (CO); **RMN¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 10.59 (CHO, s, 1H), 8.80 (H-4, s, 1H), 7.68-8.10 (m, 4H); **RMN¹³C** (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.2 (CHO), 150.1 (C), 149.5 (C), 140.2 (CH), 133.6 (CH), 129.7 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (C).

✓ 2-chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde (**2e**) :

C₁₂H₁₀ClNO₃

- ◆ Masse moléculaire: 251.03 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 66 %
- ◆ solide Jaune
- ◆ T.fus = 178 °C.



IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1691 (CO); **RMN¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 10.58 (CHO, s, 1H), 9.16 (H-4, s, 1H), 7.18 (H-7, d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (H-6, d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.08 (OCH₃, s, 3H), 4.00 (OCH₃, s, 3H); **RMN¹³C** (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.3 (CHO), 150.1 (C), 148.2 (C), 141.0 (C), 136.0 (CH), 135.9 (CH), 125.7 (C), 120.0 (CH), 112.1 (C), 105.2 (C), 55.7 (OCH₃), 55.0 (OCH₃).

1.2.2 Préparation du 2,7-diméthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde (2a'):

Procédure générale : ¹⁰ Dans un ballon de 100 mL on introduit 1eq. (700 mg) de 2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-carbaldéhyde dans 25 mL de CH₃OH, on ajoute, sous une forte agitation, 3eq (0.379 g) d'hydroxyde de sodium NaOH, puis on porte le mélange réactionnel à reflux (suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel dans un bécher contenant de l'eau glacée, un solide se forme, il est alors filtré sous vide puis séché à l'air libre. Le produit est obtenu avec un rendement de 80%.

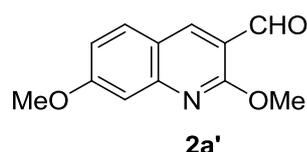


◆ Masse moléculaire: 217.22 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 80 %

◆ solide jaune.

◆ T.fus = 152 °C.



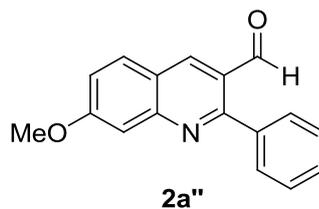
IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1687 (CO); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10.40 (CHO, s, 1H), 8.47 (H-4, s, 1H), 7.68 (H-5, d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (H-8, s_L, 1H), 7.04 (H-6, dd, J = 8.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 4.16 (OCH₃, s, 3H), 3.96 (OCH₃, s, 3H); **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ 189.1 (CHO), 163.5 (C), 161.9 (C), 151.3 (C), 139.4 (CH), 130.8 (CH), 119.2 (C), 117.7 (CH), 117.7 (C), 106.2 (C), 55.6 (OCH₃), 53.7 (OCH₃).

1.2.3 Préparation du 7-méthoxy-2-phénylquinoline-3-carbaldéhyde (2a'') : la réaction de couplage.¹⁴⁸

Mode opératoire : Dans un ballon de 100 mL, on introduit 20 mmoles de l'aldéhyde et 1.2 eq (24.0 mmol.) d'acide phénylboronique (PhB(OH)₂) dans 10 mL de DME. Sous azote et forte agitation, on ajoute 60 mmol (3 eq) de carbonate de potassium (K₂CO₃) dissous dans 10 mL d'eau, puis 0.01 eq (0.2 mmol.) d'acétate de palladium (II) Pd(OAc)₂, et 0.8 mmoles (0.04 eq) de triphénylphosphine (PPh₃). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 1h (suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est filtré à travers de la célite et lavé avec l'acétate d'éthyle. On sépare les phases et lave la phase aqueuse avec l'acétate d'éthyle (2 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchées sous Na₂SO₄ anhydre, filtrées et le solvant évaporé sous pression réduite. On obtient un précipité de couleur jaune avec un rendement de 82%.

$C_{17}H_{13}NO_2$

- ◆ Masse moléculaire: 263.29 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 82 %
- ◆ solide jaune.
- ◆ T.fus = 140 °C.
- ◆ R_f = 0.57 (AcOEt/Hexane (1:2)).



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 10.15 (CHO, s, 1H), 8.79 (H-4, s, 1H), 7.90 (H-5, d, J= 9 Hz, 1H), 7.71-7.53 (H-8, H-Ph, m, 6H), 7.29 (H-6, dd, J= 8.9 Hz, J= 2.5 Hz, 1H), 4.00 (OCH₃, s, 3H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 191.4 (CHO), 163.4 (C), 161.1 (C), 151.7 (C), 137.8 (C), 137.4 (CH), 130.5 (CH), 130.1 (2×CH), 129.3 (CH), 128.6 (2×CH), 125.8 (C), 121.7 (C), 121.2 (CH), 107.3 (CH), 55.8 (OCH₃).

1.2.4 Préparation du 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**2b'**):

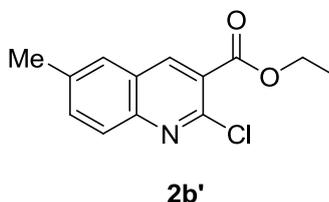
Mode opératoire : Dans un ballon de capacité adéquate, on place 3 eq du NaCN dans l'éthanol, on refroidit à 0°C puis on introduit un mélange composé de 1.0 eq du 6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde et de 6.7 eq de MnO₂, on maintient le mélange réactionnel à cette température jusqu'à la disparition du produit de départ (suivi par CCM). On filtre le mélange réactionnel sur une colonne célite/ gel de silice avec comme éluant le dichlorométhane. On récupère la phase organique qui sèche sous Na₂SO₄ anhydre et le solvant est ensuite évaporé. On obtient un solide de couleur marron foncé avec un rendement de 87%.

✓ 2-Chloro-6-méthylquinoléine-3-carboxylate d'éthyle (**2b'**)¹⁶⁷ :

A une solution contenant 3.0 éq . de NaCN (720 mg, 14.6 mmol.) dissous dans 50 mL d'EtOH refroidie à 0°C, on ajoute par portion un mélange de 1.0 g (1eq., 4.88 mmol) de 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde **2b** et 2.1g (5.0 eq., 24.4 mmol) de MnO₂. On obtient 90 % du produit final.

$C_{13}H_{12}ClNO_2$

- ◆ Masse moléculaire: 249.69 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt 90 %
- ◆ solide marron.
- ◆ T.fus = 86°C.
- ◆ R_f = 0.64 (AcO₂/E.P. (1:1.5))



IR ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1732 (CO); **RMN**¹H (250 MHz, CDCl_3): δ 8.83 (H-4, s, 1H), 8.00 (H-8, d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.70 (H-5, H-7, m, 2H), 3.75 (OCH_2CH_3 , q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.45 (CH_3 , s, 1H), 1.27 (OCH_2CH_3 , t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

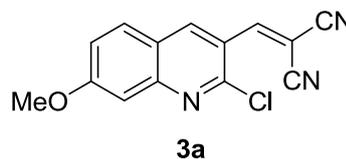
1.3 Préparation des intermédiaires-clé : les dérivés de 2-((2-chloroquinoléin-3-yl)méthylène) malononitrile (α -cyanoacrylates) 3 :

Procédure générale : Dans un ballon de 50 mL, on dissout 1 mmole du dérivé de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde dans 10 mL d'EtOH, puis on ajoute 1.1 éq. de malononitrile et 2-3 gouttes de la pipéridine. Le mélange est abandonné à la température ambiante pendant une heure. A la fin de la réaction le mélange est refroidi, puis le solide obtenu est filtré, lavé avec l'éthanol glacé puis séché à l'air libre.

✓ 3-(2-Chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile (**3a**):

$C_{14}H_8ClN_3O$

- ◆ Masse moléculaire: 269.69 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 84 %
- ◆ solide jaune.
- ◆ T.fus = 212°C.

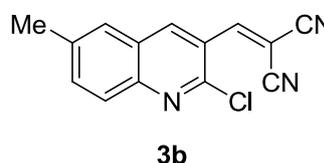


I.R ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 2224 (CN); **RMN**¹H (250 MHz, CDCl_3): δ 9.01 (H, s, 1H), 8.37 (H-4, s, 1H), 7.88 (H-5, d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.38 (H-8, d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (H-6, dd, $J=8.9\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.02 (s, 3H, OCH_3); **RMN**¹³C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 159.4 (C), 154.7 (CH), 151.4 (C), 146.9 (C), 138.7 (CH), 136.7 (C), 130.5 (CH), 122.0 (CH), 121.3 (C), 113.1 (CN), 111.4 (CN), 107.0 (CH), 84.7 (C), 56.0 (CH_3).

✓ 3-(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile (**3b**):

$C_{14}H_8ClN_3$

- ◆ Masse moléculaire: 253.69 g.mole
- ◆ Rdt: 87%
- ◆ Solide jaune
- ◆ T.Fus.=192°C

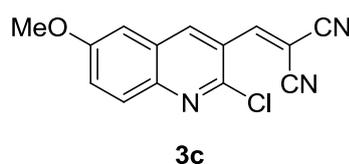


I.R ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 2306; **RMN** ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 9.00 (s, 1H), 8.41 (H-4, s, 1H), 8.00 (H-8, d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.89-7.77 (H-5, H-7, m, 2H), 2.66 (CH_3 , s, 3H); **RMN** ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 155.3 (CH), 148.1 (C), 139.5 (C), 139.3 (CH), 136.9 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 126.5 (C), 123.4 (C), 113.3 (C), 104.3 (CN), 103.0 (CN), 86.9 (C), 21.9 (CH_3).

✓ 3-(2-Chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile (**3c**):

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$

- ◆ Masse moléculaire: 269.69 g.mole
- ◆ Rdt: 94%
- ◆ Solide orangé
- ◆ T.Fus.=197°C

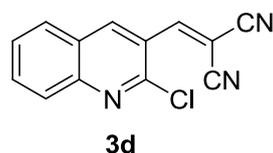


I.R ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 2229 (CN); **RMN** ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8.89 (s, 1H), 8.34 (H-4, s, 1H), 7.93 (H-8, d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.53 (H-7, dd, $J=9.3$ Hz, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.17 (H-5, d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.96 (OCH_3 , s, 3H); **RMN** ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 159.3 (C), 155.1 (CH), 145.6 (C), 145.3 (C), 137.9 (CH), 130.0 (CH), 127.4 (C), 127.3 (CH), 125.6 (CH), 123.2 (C), 116.1 (CN), 114.7 (CN), 86.5 (C), 56.0 (CH_3).

✓ 3-(2-Chloroquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile (**3d**):

$\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClN}_3$

- ◆ Masse moléculaire: 239.66 g.mole
- ◆ Rdt: 88%
- ◆ Solide jaune
- ◆ T.Fus.=119°C



I.R ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 2225 (CN); **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 9.15 (s, 1H), 8.51 (H-4, s, 1H), 8.27-8.17 (H-8, H-7, H-5, m, 3H), 7.87 (H-6, t, $J=7.7$ Hz, 1H); **^{13}C NMR** (50.3 MHz, CDCl_3): δ 155.2 (CH), 149.4 (C), 149.3 (C), 140.0 (CH), 134.6 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH_2), 126.4 (C), 123.5 (C), 113.1 (CN), 112.1 (CN), 87.2 (C).

✓ 3-(2-Chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile (**3e**) :

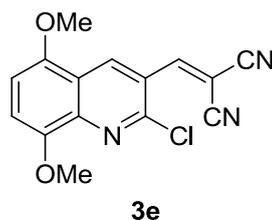
$C_{15}H_{10}ClN_3O_2$

◆ Masse moléculaire: 299.71 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 79%

◆ Solide orangé

◆ T.Fus.=185°C



I.R ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 2226 (CN); **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 9.41 (s, 1H), 8.32 (H-4, s, 1H), 7.16 (H-7, d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (H-6, d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.03 (OCH₃, s, 3H), 3.99 (OCH₃, s, 3H); **RMN** ¹³C (50.3 MHz, CDCl₃): δ 154.3 (CH), 149.8 (C), 149.1 (C), 148.8 (C), 148.4 (C), 140.4 (C), 135.2 (CH), 122.5 (C), 119.5 (CN), 113.1 (CN), 111.8 (CH), 106.1 (CH), 86.4 (C), 56.5 (CH₃), 56.3 (CH₃).

2 Préparation de dérivés hybrides (quinoléin-3-yl)-hétérocycles

2.1 Préparation de dérivés de 4H-pyrane liés au motif quinoléine:

Protocole général A « procédure one pot »: Dans un ballon de 50 mL, on place 1 éq. de l'aldéhyde **2a** dans un volume adéquat d'éthanol, puis on ajoute 1.1 éq. de malononitrile et 2 gouttes de la pipéridine. Le mélange est abandonné sous agitation à la température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (suivie par CCM). Une fois la réaction terminée (formation de l'intermédiaire **3**), on ajoute 1.1 éq. du composé à méthylène activé dilué dans un minimum d'EtOH, et quelques gouttes de la pipéridine. Le mélange est abandonné sous agitation magnétique à la température ambiante jusqu'à disparition de l'intermédiaire **3**. Le précipité est filtré, lavé à l'éthanol glacé, puis séché à l'air libre.

Protocole général B : la procédure est similaire à celle décrite ci-dessus sauf le composé intermédiaire (produit de Knoevenagel) est isolé, on peut considérer que cette réaction se fait en deux étapes.

1^{ère} étape : L'intermédiaire **3** est isolé par filtration, lavé et séché puis engagé dans l'étape suivante.

2^{ème} étape : 1.1 équivalent du composé à méthylène activé (dissous dans un minimum d'EtOH) est ajouté à 1 éq. de l'intermédiaire **3** dans l'EtOH, suivi de quelques gouttes de pipéridine (2-3), puis le mélange réactionnel est agité à la température ambiante jusqu'à

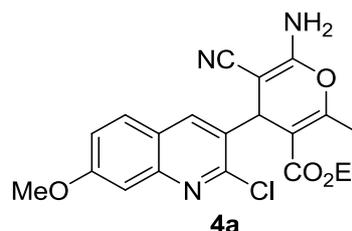
disparition du produit de départ (CCM). Le solide ainsi formé, est isolé par filtration puis lavé avec un minimum d'éthanol glacé.

✓ 6-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinolin-3-yl)-5-cyano-2-méthyl-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle (**4a**) :

Suivant le protocole général (A) et à partir de 500 mg du 2-chloro-7-méthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde, on obtient 766.2 mg du 6-amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-5-cyano-2-méthyl-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle (**4a**).

$C_{20}H_{18}ClN_3O_4$

- ◆ Masse moléculaire: 399.09 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 85 %
- ◆ Solide blanc crème.
- ◆ T.fus = 250-252°C.



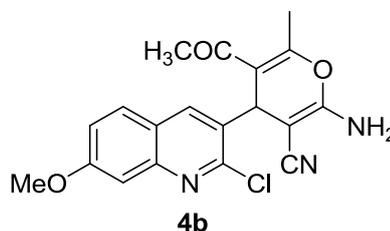
IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1716 (CO), 2198 (CN), 3359 (NH₂); **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (H-4, s, 1H), 7.65 (H-5, d, J = 9 Hz, 1H), 7.43 (H-8, d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (H-6, dd, J = 8.9 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 5.42 (H-4', s, 1H), 5.05 (NH₂, s_L, 2H), 3.94 (OCH₂CH₃, q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (OCH₃, s, 3H), 2.42 (CH₃, s, 3H), 0.90 (OCH₂CH₃, t, J = 7.1 Hz, 3H); **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 165.3 (CO), 161.5 (C), 158.3 (C), 157.7 (C), 150.1 (C), 148.6 (C), 138.2 (C), 132.8 (C), 128.3 (CH), 122.6 (C), 120.4 (CH), 118.3 (CN), 106.3 (C), 60.9 (OCH₂), 60.6 (C), 55.6 (OCH₃), 36.0 (CH), 18.5 (CH₃), 13.8 (CH₃).

✓ 5-Acétyle-2-amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinolin-3-yl)-6-méthyl-4H-pyran-3-carbonitrile (**4b**) :

Suivant le protocole général A, le 5-acétyle-2-amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-6-méthyl-4H-pyran-3-carbonitrile **4b** est obtenu avec un rendement de 78%.

$C_{19}H_{16}ClN_3O_3$

- ◆ Masse moléculaire: 369,8 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 78 %.
- ◆ Poudre jaune.
- ◆ T.fus = 243°C.



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 1693 (CO), 2188 (CN), 3379 (NH_2); **RMN** ^1H (**250 MHz, CDCl₃**): δ 7.79 (H-4, s, 1H), 7.36 (H-5, d, $J= 8.9$ Hz, 1H), 7.35 (H-8, d, $J= 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (H-6, dd, $J= 9\text{Hz}, J= 2.4$ Hz, 1H), 5.07 (H-4', s, 1H), 4.59 (NH_2 , s_L, 2H), 3.95 (OCH_3 , s, 3H), 2.31 (OCH_3 , s, 3H), 2.14 (CH_3 , s, 3H); **^{13}C RMN (62 MHz, CDCl₃)**: δ 197.4 (CO), 161.1 (C), 156.5 (C), 156.4 (C), 149.0 (C), 148.9 (C), 146.1 (C), 138.7 (CH), 130.1 (C), 128.6 (CH), 128.4 (C), 120.8 (CH), 120.0 (CN), 106.4 (CH), 60.2 (C), 55.8 (OCH_3), 36.3 (CH), 29.8 (CH_3), 19.2(CH_3).

✓ 2-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (**4c**) :

Suivant le protocole général **B**, le 2-amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile **4c** est obtenu avec un rendement de 76%, à partir du 2-((2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) méthylène) malononitrile **3a**.

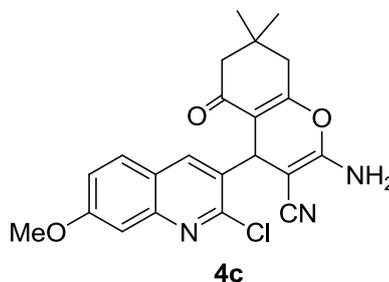
$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$

◆ Masse moléculaire: 409.87g.mole⁻¹

◆ Rdt: 76 %.

◆ Solide blanc.

◆ T.fus = 178°C.



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 1638 (CO); 2187 (CN); 3471 (NH_2). **RMN** ^1H (**250 MHz, CDCl₃**): δ 8.28 (H-4, s, 1H), 7.94 (H-5, d, $J= 8.9$ Hz, 1H), 7.34 (H-8, d, $J= 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (H-6, dd, $J= 8.9$ Hz, $J= 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (NH_2 , s_L, 2H), 4.71 (H-4', s, 1H), 3.83 (OCH_3 , s, 3H), 2.56-2.51 (CH_2 , m, 2H), 2.29 et 2.08 (CH_2 , ABq, $J= 16.0$ Hz, 2H), 1.06 (CH_3 , s, 3H), 1.01 (CH_3 , s, 3H). **RMN** ^{13}C (**62.9 MHz, CDCl₃**): δ 196.2 (CO), 163.0 (CH), 161.6 (C), 158.4 (C), 149.7 (C), 148.7 (C), 139.7 (C), 130.2 (C), 128.6 (CH), 122.6 (C), 120.4 (CH), 120.0 (C), 118.5 (CN), 111.6 (C), 106.2 (CH), 60.3 (C), 55.7 (OCH_3), 50.6 (CH_2), 40.6 (CH_2), 35.1 (CH), 29.0 (CH_3), 27.8 (CH_3).

✓ 6-Amino-5-cyano-4-(2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl)-2-méthyl-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle (**4d**) :

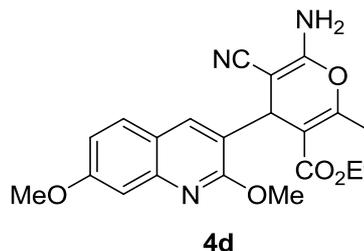
$C_{21}H_{21}N_3O_5$

◆ Masse moléculaire: 395,41 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 85 %.

◆ Solide blanc crème.

◆ T.fus = 248°C.



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 2194 (CN), 3379 (NH₂); **RMN** ¹H (**250 MHz, CDCl₃**): δ 7.69 (H-4, s, 1H), 7.59 (H-5, d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.22 (H-8, d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.04 (H-6, dd, $J=8.8$ Hz, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.86 (H-4', s, 1H), 4.47 (NH₂, s_L, 2H), 4.11 (OCH₃, s, 3H), 4.03 (OCH₂CH₃, q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.95 (OCH₃, s, 3H), 2.45 (CH₃, s, 3H), 1.09 (OCH₂CH₃, t, $J=7.1$ Hz, 3H); **RMN** ¹³C (**100.6 MHz, DMSO-*d*₆**): δ 170.3 (CO), 165.6 (C), 165.3 (C), 164.3 (C), 163.1 (C), 151.8 (C), 141.5 (C), 133.9 (C), 131.1 (CH), 125.0 (CH), 124.8 (C), 121.1 (CH), 111.2 (CN), 110.7 (CH), 65.2 (OCH₂), 60.9 (C), 60.5 (OCH₃), 58.5 (OCH₃), 38.3 (CH), 23.4 (CH₃), 18.9 (CH₃).

✓ 6-Amino-5-cyano-4-(7-méthoxy-2-phénylquinoléin-3-yl)-2-méthyl-4H-pyran-3-carboxyl-ate d'éthyle (**4e**) :

$C_{26}H_{23}N_3O_4$

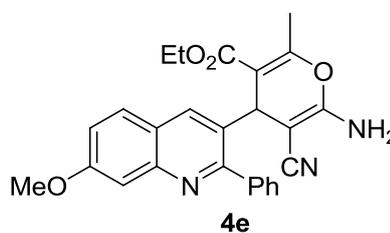
◆ Masse moléculaire: 441,48 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 60 %

◆ Solide blanc.

◆ T.fus = 212-214°C.

◆ Rf = 0.39 (AcOEt/Hexane (1:1)).



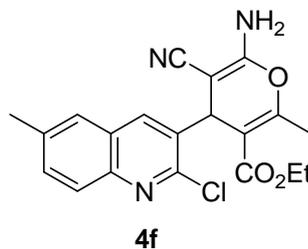
IR (**KBr**) ν_{\max} 1697 (CO), 2187 (CN), 3421 (NH₂); **RMN** ¹H (**250 MHz, C₅D₅N**): δ 7.97 (H-4, s, 1H), 7.73-7.65 (H-5, H-8, H_{Ar}, m, 3H), 7.53-7.39 (H_{Ar}, m, 4H), 7.20 (H-6, dd, $J=8.9$ Hz, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.86 (H-4', s, 1H), 4.62 (NH₂, s_L, 2H), 4.00 (OCH₂CH₃, q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.92 (OCH₃, s, 3H), 2.23 (CH₃, s, 3H), 0.98 (OCH₂CH₃, t, $J=7.1$ Hz, 3H); **RMN** ¹³C (**62.9 MHz, CDCl₃**): δ 165.6 (CO), 161.0 (C), 159.8 (C), 157.6 (C), 156.7 (C), 148.2 (C), 140.0 (C), 136.8 (C), 133.3 (C), 129.3 (2×CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (2×CH), 122.8 (CH), 120.0 (CH), 118.9 (CN), 107.6 (C), 106.9 (CH), 61.6 (C), 60.6 (OCH₂), 55.5 (OCH₃), 35.1 (CH), 18.5 (CH₃), 14.0 (CH₃)

✓ 6-Amino-4-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-5-cyano-2-méthyl-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle (**4f**) :

Suivant le protocole général **A**, et à partir de 534 mg du 2-chloro-6-méthylquinoline-3-carbaldéhyde **2b** on obtient 916 mg du 6-amino-4-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-5-cyano-2-méthyl-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle.

$C_{20}H_{18}ClN_3O_3$

- ◆ Masse moléculaire: 383,1 g.mole⁻¹
- ◆ Rendement: 92 %
- ◆ Solide blanc
- ◆ T.fus = 216 °C.
- ◆ R_f = 0.73 (AcOEt/Hexane (1:1)).



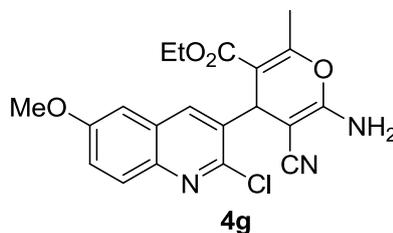
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (H-8, d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (H-4, s, 1H), 7.54-7.52 (H-7, m, 1H), 7.63 (H-5, d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.10 (H-4', s, 1H), 4.66 (NH₂, s_L, 2H), 3.98-3.94 (OCH₂CH₃, m, 2H), 2.50 (CH₃, s, 3H), 2.44 (CH₃, s, 3H), 1.03 (OCH₂CH₃, t, *J* = 7.1 Hz, 3H);
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 165.5 (CO), 158.7 (C), 158.1 (C), 149.2 (C), 145.6 (C), 138.2 (C), 137.4 (CH), 135.6 (C), 132.9 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (C), 126.4 (CH), 118.5 (CN), 106.5 (C), 61.1 (OCH₂), 36.4 (CH), 31.2 (C), 21.8 (CH₃), 18.7 (CH₃), 14.1 (CH₃)

✓ 6-Amino-4-(2-chloro-6-méthoxyquinolin-3-yl)-5-cyano-2-méthyl-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle (**4g**) :

Suivant le protocole général (**A**) et à partir de 300 mg du 2-chloro-6-méthoxyquinoline-3-carbaldéhyde **2c** on obtient 447.1 mg du 6-amino-4-(2-chloro-6-méthoxyquinolin-3-yl)-5-cyano-2-méthyl-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle.

$C_{20}H_{18}ClN_3O_4$

- ◆ Masse moléculaire: 399,83 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 82 %
- ◆ Solide blanc
- ◆ T.fus = 200 °C.
- ◆ R_f = 0.43 (AcOEt/Hexane (1:1)).



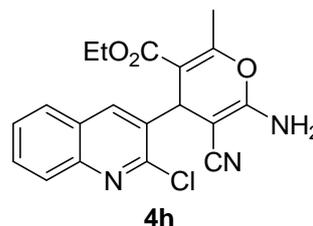
IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 1712 (CO), 2194 (CN), 3363.6 (NH_2); **RMN** ^1H (**300 MHz**, **CDCl_3**): δ 7.90 (H-8, d, $J= 8.6$ Hz, 1H), 7.85 (H-4, s, 1H), 7.30 (H-7, dd, $J= 8.6$ Hz, $J= 2.8$ Hz, 1H), 7.02 (H, d, $J= 2.8$ Hz, 1H), 5.10 (H-4', s, 1H), 4.63 (NH_2 , s_L , 2H), 3.99-3.95 (OCH_2CH_3 , m, 2H), 3.91 (OCH_3 , s, 3H), 2.45 (CH_3 , s, 3H), 1.04 (OCH_2CH_3 , t, $J= 7.1$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (**75.4 MHz**, **CDCl_3**): δ 165.5 (C), 158.6 (C), 158.4 (CH), 148.0 (C), 147.4 (C), 143.1 (C), 141.9 (C), 137.5 (C), 135.8 (C), 129.8 (CH), 128.8 (C), 123.5 (CH), 118.4 (CN), 106.5 (C), 104.9 (CH), 61.1 (OCH_2), 55.8 (OCH_3), 36.4 (CH), 31.2 (C), 18.7 (CH_3), 14.0 (CH_3).

✓ 6-Amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5-cyano-2-méthyl-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle (**4h**) :

Suivant le protocole général **A**, on obtient le 6-amino-4-(2-chloroquinolin-3-yl)-5-cyano-2-méthyl-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle à partir du 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde **2d** avec un rendement de 87%.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$

- ◆ Masse moléculaire: 369,08 $\text{g}\cdot\text{mole}^{-1}$
- ◆ Rdt: 87%.
- ◆ Solide blanc
- ◆ T.fus = 154 °C.
- ◆ $R_f = 0.73$ (AcOEt/Hexane (1:1)).



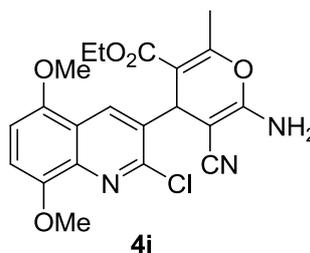
IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 1716 (CO), 2191 (CN), 3382 (NH_2); **RMN** ^1H (**300 MHz**, **CDCl_3** + **$\text{DMSO}-d_6$**): δ 8.00 (H-4, s, 1H), 7.87-7.81 (H-8, m, 1H), 7.66-7.54 (H-5, H-7, m, 2H), 7.53-7.50 (H-6, m, 1H), 6.54 (NH_2 , s_L , 2H), 4.99 (H-4', s, 1H), 3.92-3.86 (OCH_2CH_3 , m, 2H), 2.38 (CH_3 , s, 3H), 0.94 (OCH_2CH_3 , t, $J= 7.0$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (**100 MHz**, **CDCl_3** + **$\text{DMSO}-d_6$**): δ 165.4 (CO), 162.4 (C), 160.9 (C), 150.0 (C), 149.2 (C), 147.2 (C), 147.1 (CH), 137.1 (C), 131.4 (CH), 131.3 (C), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 115.0 (CN), 105.5 (C), 60.5 (OCH_2), 37.5 (CH), 18.9 (CH_3), 14.5 (CH_3).

✓ 6-Amino-4-(2-chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-3-yl)-5-cyano-2-méthyl-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle (**4i**) :

Ce composé est préparé selon la même procédure (protocole A) avec un rendement de 84%.

$C_{21}H_{20}ClN_3O_5$

- ◆ Masse moléculaire: 429,85 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 84 %.
- ◆ Solide jaune
- ◆ T.fus = 266 °C.



IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹)= 1716 (CO), 2191 (CN), 3382 (NH₂); **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.21 (H-4, s, 1H), 7.13 (H-7, d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.06 (NH₂, s_L, 2H), 6.95 (H-6, d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 4.97 (H-4', s, 1H), 3.15-3.86 (OCH₂CH₃, 2×OCH₃, m, 8H), 2.37 (CH₃, s, 3H), 0.91 (OCH₂CH₃, t, *J*= 7.0 Hz, 3H); **RMN** ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆): δ 165.1 (CO) 158.5 (CH), 158.4 (C), 148.7 (C), 148.1 (CH), 147.5 (CH), 137.9 (C), 132.8(C), 120.1(C), 119.2 (CN), 109.6 (C), 105.6 (C), 105.3 (C), 60.4 (OCH₂), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 55.5 (C), 36.3 (CH), 18.4 (CH₃), 13.7 (CH₃).

3 Préparation des dérivés hybrides (quinoléin-3-yl)-Tacrine:

3.1 La réaction de *Friedländer* et les dérivés de 4*H*-pyranes

Protocole général : Dans un ballon de capacité adéquate, on introduit 1.7 eq. de chlorure d'aluminium dans le 1.2-dichloroéthane anhydre (0.15M), puis la suspension formée est agitée à la température ambiante sous azote. On ajoute 1.0 eq. de dérivé de 4*H*-pyrane et 1.7 eq. de cycloalcanone, puis on porte le mélange réactionnel à reflux jusqu' à la disparition du produit de départ (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on laisse revenir le mélange réactionnel à la température ambiante puis on ajoute un mélange de THF/H₂O (1:1) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium NaOH (10%) goutte à goutte jusqu'à ce que le mélange réactionnel devienne basique. On abandonne le mélange sous agitation 30 minutes, puis on extrait trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sous Na₂SO₄ anhydre, filtrées puis le solvant est évaporé. Le solide obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice avec comme éluant un mélange AcOEt/hexane ou Et₂O.

✓ 5-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinolin-3-yl)-2-méthyl-4,6,7,8-tétrahydrocyclopenta [e]pyrano[2,3-b]pyridine-3-carboxylate d'éthyle (**5a**) :

$C_{25}H_{24}ClN_3O_4$

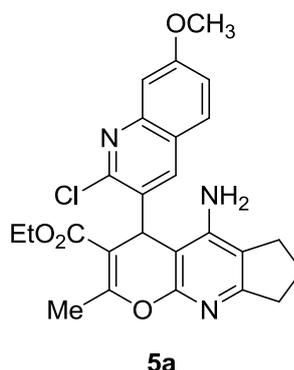
◆ Masse moléculaire: 465.93 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 68 %.

◆ Solide marron.

◆ T.fus = 244 °C.

◆ R_f = 0.25 (AcOEt/Hexane (1:2))



IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1695 (CO), 3349 (NH₂).; **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (H-4, s, 1H), 7.58 (H-5, d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (H-8, d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (H-6, dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.36 (H-4', s, 1H), 4.56 (NH₂, s_L, 2H), 4.15 (OCH₂CH₃, q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (OCH₃, s, 3H), 2.97-2.84 (H_{cyclopentyle}, m, 2H), 2.71-2.45 (H_{cyclopentyle}, m, 2H), 2.47 (CH₃, s, 3H), 2.16-2.02 (H_{cyclopentyle}, m, 2H), 1.25 (OCH₂CH₃, t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 166.3 (CO), 162.2 (C), 161.6 (C), 161.3 (C), 156.2 (C), 148.6 (C), 148.5 (C), 148.4 (C), 139.6 (CH), 134.7 (C), 128.3 (CH), 123.3 (C), 120.5 (C), 117.9 (C), 106.4 (C), 106.0 (CH), 99.4 (C), 60.5 (OCH₂), 55.5 (OCH₃), 34.7 (CH), 34.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 22.1 (CH₂), 19.7 (CH₃), 14.2 (CH₃).

Analyse élémentaire:	$C_{25}H_{24}ClN_3O_4$	C	H	N
	Calc. %	64.45	5.19	9.02
	Tr. %	64.32	5.40	8.89

✓ 5-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinolin-3-yl)-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrano [2,3-b]quinoléine-3-carboxylate d'éthyle (**5b**) :

$C_{26}H_{26}ClN_3O_4$

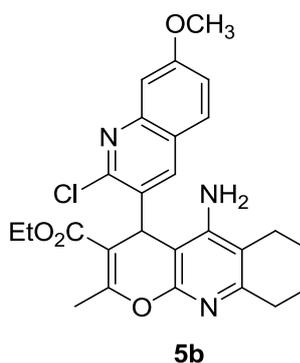
◆ Masse moléculaire: 479.96 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 51 %.

◆ Solide blanc.

◆ T.fus = 212 °C.

◆ R_f = 0.30 (EtOAc/Hexane (1:2))



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 1696 (CO), 3369 (NH_2). **RMN** ^1H (**250 MHz, CDCl₃**): δ 8.45 (H-4, s, 1H), 7.43 (H-5, d, $J=8.9$, 1H), 7.37 (H-8, d, $J= 2.3$ Hz, 1H), 7.00 (H-6, dd, $J= 8.9$ Hz, $J= 2.3$ Hz, 1H), 5.82 (NH_2 , s_L , 2H), 5.57 (H-4', s, 1H), 4.00 (OCH_2CH_3 , q, $J= 7.0$ Hz, 2H), 3.56 (OCH_3 , s, 3H), 2.79-2.63 ($\text{H}_{\text{cyclohexyle}}$, m, 2H), 2.48 (CH_3 , s, 3H), 2.43-2.13 ($\text{H}_{\text{cyclohexyle}}$, m, 2H), 1.49-1.45 ($\text{H}_{\text{cyclohexyle}}$, m, 4H), 0.97 (OCH_2CH_3 , t, $J= 7.0$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (**62.9 MHz, CDCl₃**): δ (166.6 (CO), 161.7 (C), 151.5 (C), 154.2 (C), 154.0 (C), 150.5 (C), 148.9 (C), 148.6 (CH), 139.8 (CH), 134.8 (C), 128.5 (CH), 123.5(C), 120.7 (CH), 113.5 (C), 106.6 (C), 106.2 (CH), 99.3 (C), 60.7 (OCH_2) 55.7 (OCH_3), 34.7 (CH), 32.5 (CH_2), 23.0 (CH_2), 22.6 (CH_2), 22.4 (CH_2), 19.9 (CH_3), 14.4 (CH_3).

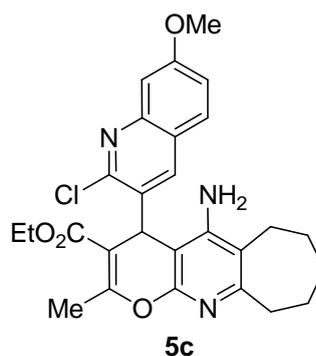
Analyse élémentaire:

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$	C	H	N
Calc. %	65.06	5.46	8.76
Tr. %	65.18	5.51	8.59.

✓ 5-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-méthyl-4,6,7,8,9,10-hexahydro cyclohepta[e]pyran[2,3-b]pyridine-3-carboxylate d'éthyle (**5c**) :

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_4$

- ◆ Masse moléculaire: 493.98 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 63 %.
- ◆ Solide marron.
- ◆ T.fus = 230 °C.
- ◆ Rf = 0.33 (AcOEt/ Hexane (1:2)).



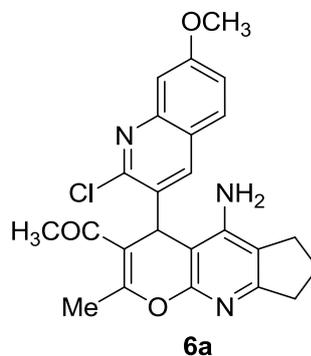
IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 1694 (CO), 3341 (NH_2); **RMN** ^1H (**250 MHz, C₅D₅N**): δ 8.52 (H-4, s, 1H), 7.54 (H-5, d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 7.39 (H-8, d, $J= 2.1$ Hz, 1H), 7.12 (H-6, dd, $J= 9.0$ Hz, $J= 2.1$ Hz, 1H), 6.25 (NH_2 , s_L , 2H), 5.73 (H-4', s, 1H), 4.12 (OCH_2CH_3 , q, $J= 7.3$ Hz, 2H), 3.70 (OCH_3 , s, 3H), 2.99-2.64 ($\text{H}_{\text{cycloheptyle}}$, m, 2H), 2.64-2.52 ($\text{H}_{\text{cycloheptyle}}$, m, 4H), 2.48 (CH_3 , s, 3H), 1.61-1.22 ($\text{H}_{\text{cycloheptyle}}$, m, 6H), 1.08 (OCH_2CH_3 , t, $J= 7.3$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (**62.9 MHz, C₅D₅N**): δ 166.5 (CO), 162.2 (C), 161.8 (C), 161.3 (CH), 151.6 (CH), 150.1(C), 149.3 (C), 140.6 (C), 134.7 (C), 129.3 (CH), 123.0 (C), 120.8 (C), 119.7 (C), 107.0 (CH), 103.5 (C), 100.6 (C), 60.9 (OCH_2), 55.9 (OCH_3), 39.3 (CH), 36.6 (CH_2), 32.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.4 (CH_2), 20.1 (CH_3), 14.7 (CH_3).

Analyse élémentaire:	$C_{27}H_{28}ClN_3O_4$	C	H	N
Calc. %		65.65	5.71	8.51
Tr. %		65.48	5.60	8.31.

✓ 1-(5-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-méthyl-4,6,7,8-tétrahydrocyclopenta[e]pyrano[2,3-b]pyridin-3-yl)éthanone (**6a**) :

$C_{24}H_{22}ClN_3O_3$

- ◆ Masse moléculaire: 435,9 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 64 %.
- ◆ Cristaux jaune.
- ◆ T.fus = 190 °C.
- ◆ R_f = 0.21 (AcOEt/Hexane (2:1))

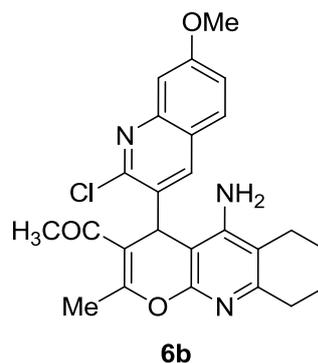


IR ν_{max} (KBr) (cm⁻¹) = 1631 (CO), 3467 (NH₂); **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (H-4, s, 1H), 7.86 (H-5, d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (H-8, d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (H-6, dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.33 (H-4', s, 1H), 5.09 (NH₂, s_L, 2H), 4.16 (OCH₃, s, 1H), 3.19-3.16 (H_{cyclopentyle}, m, 2H), 2.79 (CH₃, s, 3H), 2.63 (CH₃, s, 3H), 1.53-1.45 (H_{cyclopentyle}, m, 4H); **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ 197.8 (CO), 162.4, (C) 161.0 (C), 159.8 (C), 156.5 (C), 148.8 (C), 148.6 (CH), 148.4 (C), 139.8 (C), 134.4 (C), 128.6 (CH), 123.5 (C), 120.8 (C), 118.2 (CH), 116.8 (C), 106.2 (CH), 99.2 (C), 55.8 (OCH₃), 35.2 (CH), 34.4 (CH₂), 31.4 (CH₃), 27.3 (CH₃), 22.4, (CH₂) 20.8 (CH₃); **HRMS**. $C_{24}H_{22}ClN_3O_3$ (M+H)⁺: Mth. = 436.1422; Mtr. = 436.1427.

✓ 1-(5-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyran[2,3-b]quinoléin-3-yl)éthanone (**6b**) :

$C_{25}H_{24}ClN_3O_3$

- ◆ Masse moléculaire: 449,93 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 66 %
- ◆ Cristaux marron.
- ◆ T.fus = 175°C.
- ◆ R_f = 0.32 (AcOEt/Hexane (2:1))



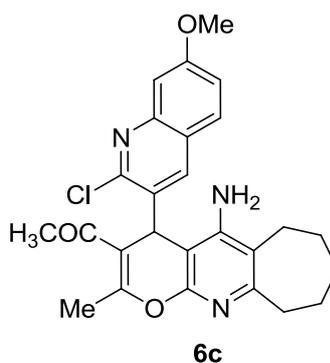
IR ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1671 (CO), 3382 (NH_2); **RMN** ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (H-4, s, 1H), 7.63 (H-5, d, $J=9$ Hz, 1H), 7.23 (H-8, d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.10 (H-6, dd, $J=9$ Hz, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.38 (H-4', s, 1H), 5.14 (NH_2 , s_L , 2H), 3.90 (OCH_3 , s, 1H), 2.86-2.78 ($\text{H}_{\text{cyclohexyle}}$, m, 2H), 2.52 (CH_3 , s, 3H), 2.35-2.06 (CH_3 , $\text{H}_{\text{cyclohexyle}}$, m, 5H), 1.79-1.54 ($\text{H}_{\text{cyclohexyle}}$, m, 4H); **RMN** ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 197.5 (CO), 161.9 (C), 158.9 (C), 152.7 (C), 152.1 (C), 148.9 (C), 148.3 (C), 139.8 (CH), 133 (C), 128.6 (CH), 123.3 (C), 120.9 (C), 119.9 (C), 116.9 (C), 113.6 (C), 106.2 (CH), 99.4 (C), 55.8 (OCH_3), 34.8 (CH), 31.3 (CH_3), 30.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 21.9 ($2\times\text{CH}_2$), 20.5 (CH_3);

Analyse élémentaire:	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$	C	H	N
	Calc. %	66.74	5.38	9.34
	Tr. %	66.63	5.50	9.28

✓ 1-(5-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-méthyl-4,6,7,8,9,10-héxahydro cyclohepta[e]pyrano[2,3-b]pyridin-3-yl)éthanone (**6c**) :

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$

- ◆ Masse moléculaire: 463,95 g.mole $^{-1}$
- ◆ Rdt: 51 %
- ◆ Cristaux marron.
- ◆ T.fus = 227 °C.
- ◆ $R_f = 0.45$ (AcOEt/Hexane (2:1))



IR ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1631 (CO), 3475 (NH_2); **RMN** ^1H (250 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): δ 8.53 (H-4, s, 1H), 7.49 (H-5, d, $J=9$ Hz, 1H), 7.36 (H-8, d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.09 (H-6, dd, $J=9$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.24 (NH_2 , s_L , 2H), 5.73 (H-4', s, 1H), 3.69 (OCH_3 , s, 1H), 3.01-2.99 ($\text{H}_{\text{cycloheptyle}}$, m, 2H), 2.99-2.54 ($\text{H}_{\text{cycloheptyle}}$, m, 2H), 2.46 (CH_3 , s, 3H), 2.39 (CH_3 , s, 3H), 1.70-1.25 ($\text{H}_{\text{cycloheptyle}}$, m, 6H); **RMN** ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 197.8 (CO), 161.8 (C), 160.8 (C), 159.5 (C), 149.5 (C), 148.7 (C), 148.5 (C), 139.8 (CH), 134.2, 128.5 (CH), 123.5 (C), 120.7 (CH), 118.9 (C), 116.9 (C), 106.2 (CH), 100.4 (C), 55.7 (OCH_3), 38.7 (CH_2), 35.4 (CH), 32.2 (CH_3), 31.3 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.9 (CH_2), 20.7 (CH_3); **HRMS**. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ Mth.= 464.1735; Mtr.= 464.1738.

✓ 11-Amino-10-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-7,7-diméthyl-2,3,6,7,8,10-hexahydrochroméno[2,3-b]cyclopenta[e]pyridin-9(1H)-one (**7a**) :

$C_{27}H_{26}ClN_3O_3$

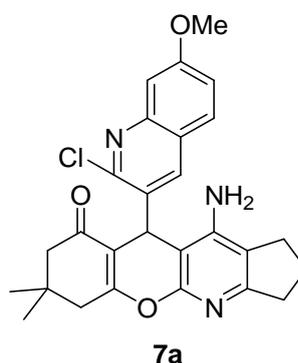
◆ Masse moléculaire: 475,97 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 41 %

◆ Solide jaune.

◆ T.fus = 194 °C.

◆ Rf = 0.35 (AcOEt/Hexane (2:1))



IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1643 (CO), 3459 (NH₂); **RMN** ¹H (250 MHz, C₅D₅N): δ 8.70 (H-4, s, 1H), 7.57 (H-5, d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.38 (H-8, d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.15 (H-6, dd, $J=8.9$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.18 (NH₂, s_L, 2H), 5.74 (H-4', s, 1H), 3.68 (OCH₃, s, 3H), 2.99-2.79 (H_{cyclopentyle}, m, 2H), 2.57 (CH₂, m, 2H), 2.32 et 2.16 (CH₂, ABq, $J=16.1$ Hz, 2H), 1.99-1.75 (H_{cyclopentyle}, m, 2H), 1.33-1.19 (H_{cyclopentyle}, m, 2H), 0.93 (CH₃, s, 3H), 0.86 (CH₃, s, 3H); **RMN** ¹³C (75.4 MHz, DMSO-*d*₆): δ 196.2 (CO), 165.9 (C), 161.4 (C), 161.3 (C), 156.5 (C), 149.9 (CH), 149.3 (C), 147.9 (C), 141.2 (C), 129.2 (CH), 122.4 (C), 120.4 (CH), 118.4 (C), 110.8 (C), 106.3 (C), 97.6 (C), 56 (CH₃), 50.4 (CH₂), 33.9 (CH₂), 33.5 (C), 32.2 (2×CH₃), 29.1 (CH₂), 27.7 (CH), 26.9 (CH₂), 22.1 (CH₂); **HRMS**. $C_{27}H_{26}ClN_3O_3$ (M+1)⁺: Mth.= 476.1735; Mtr.= 476.1731.

✓ 11-Amino-12-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-3,3-diméthyl-2,3,4,7,8,9,10,12-octahydro-1H-chroméno[2,3-b]quinoléin-1-one (**7b**) :

$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$

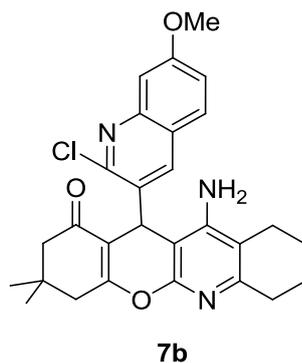
◆ Masse moléculaire: 489,99 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 69 %.

◆ Solide blanc.

◆ T.fus = 242 °C.

◆ Rf = 0.33 (AcOEt/ Hexane (2:1)).

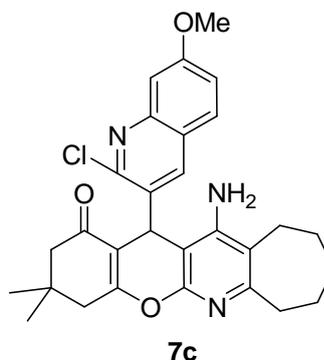


IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1641 (CO), 3462 (NH₂); **RMN** ¹H (250 MHz, C₅D₅N): δ 8.66 (H-4, s, 1H), 7.64 (H-5, d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.26 (H-8, d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.1 (H-6, dd, *J* = 9 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.90 (NH₂, s_L, 2H), 5.80 (H-4', s, 1H), 3.70 (OCH₃, s, 3H), 2.90-2.81 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 2.58 (CH₂, s, 2H), 2.32 et 2.16 (CH₂, ABq, *J* = 16.1 Hz, 2H), 1.75-1.59 (H_{cyclohexyle}, m, 4H), 1.40-1.09 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 0.94 (CH₃, s, 3H), 0.87 (CH₃, s, 3H); **RMN** ¹³C (62.9 MHz, C₅D₅N): δ 196.8 (CO), 166.2 (C), 161.9 (C), 155 (C), 154.1 (C), 152.8 (CH), 140.7 (C), 129.2 (CH), 120.7 (CH), 114.8 (C), 106.8 (CH), 99.3 (C), 55.8 (CH₃), 50.9 (CH₂), 41.6 (CH₂), 34.2 (C), 32.9 (CH), 32.2 (2×CH₃), 29.3 (CH₂), 27 (CH₂), 22.8 (CH₂); **HRMS**. C₂₈H₂₈ClN₃O₃ (M+H)⁺ Mth. = 490.1892; Mtr. = 490.1899.

✓ 12-Amino-13-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-3,3-diméthyl-3,4,7,8,9,10,11,13-octahydrochroméno[2,3-*b*]cyclohepta[*e*]pyridin-1(2H)-one (7c) :

C₂₉H₃₀ClN₃O₃

- ◆ Masse moléculaire: 504,02g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 32 %
- ◆ Solide jaune.
- ◆ T.fus = 220 °C.
- ◆ Rf = 0.51(Et₂O).



IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1639 (CO), 3475 (NH₂); **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.56 (H-4, s, 1H), 7.94 (H-5, d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (H-8, d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.30 (H-6, dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.54 (NH₂, s_L, 2H), 5.28 (H-4', s, 1H), 3.94 (OCH₃, s, 3H), 3.01-2.40 (H_{cyclohéptyle}, CH₂, m, 6H), 2.32 et 2.08 (CH₂, ABq, *J* = 16.2 Hz, 2H), 1.94-1.20 (H_{cyclohéptyle}, m, 6H), 1.05 (CH₃, s, 3H), 0.94 (CH₃, s, 1H); **RMN** ¹³C (75.4 MHz, DMSO-*d*₆): δ 196.1 (CO), 165.7 (C), 161.4 (C), 159.9 (C), 153.7 (C), 151.2 (C), 149.4 (C), 148 (CH), 141 (C), 129.2 (C), 122.4 (C), 120.4 (CH), 119.2 (CH), 111.2 (C), 106.3 (C), 98.4 (C), 56 (CH₃), 50.4 (CH₂), 38.2 (CH₂), 33.5 (C), 32.2 (2×CH₃), 31.9 (CH), 28.9 (CH₂), 26.9 (2×CH₂), 26.3 (CH₂), 25.0 (CH₂); **HRMS**. C₂₉H₃₀ClN₃O₃ (M+1)⁺ Mth. = 504.2048; Mtr. = 504.2044.

✓ 5-Amino-4-(7-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)-2-méthyl-4,6,7,8-tétrahydro cyclopenta[e]pyrano[2,3-b]pyridine-3-carboxylate d'éthyle (**8a**) :

$C_{25}H_{25}N_3O_5$

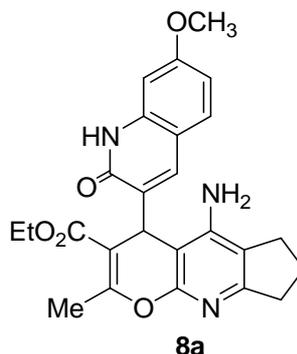
◆ Masse moléculaire: 447,48 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 41 %.

◆ Solide blanc.

◆ T.fus > 260 °C.

◆ R_f = 0.32 (AcOEt).



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 1639 (CO), 1705 ((CO), 2409 (NH₂). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃ + DMSO-*d*₆): δ 12.03 (NH, s_L, 1H), 7.70 (H-4, s, 1H), 7.60 (H-5, d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.81-6.77 (H-8, H-6, m, 2H), 6.28 (NH₂, s, 2H), 5.18 (H-4', s, 1H), 4.01-3.90 (OCH₂CH₃, m, 2H), 3.79 (OCH₃, s, 3H), 2.66-2.48 (H_{cyclopentyle}, CH₃, m, 7H), 2.10-1.77 (H_{cyclopentyle}, m, 2H), 1.08 (OCH₂CH₃, t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

✓ 5-Amino-4-(7-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro - 4H-pyrano[2,3-b]quinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**8b**) :

$C_{26}H_{27}N_3O_5$

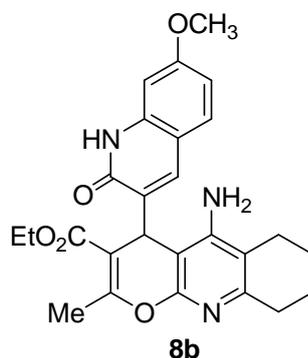
◆ Masse moléculaire: 461,51 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 43 %.

◆ Solide blanc.

◆ T.fus > 260 °C.

◆ R_f = 0.43 (AcOEt).



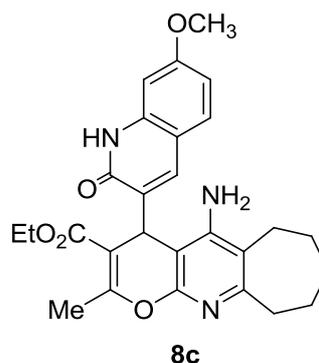
IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 1643 (CO), 1705 (CO), 3409 (NH₂); **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃ + DMSO-*d*₆): δ 11.90 (NH, s_L, 1H), 7.51 (H-4, s, 1H), 7.14 (H-5, d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (H-8, s, 1H), 6.69 (H-6, dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.05 (NH₂, s_L, 2H), 5.18 (H-4', s, 1H), 3.9 (OCH₂CH₃, m, 2H), 3.79 (OCH₃, s, 3H), 2.66-2.48 (H_{cyclohexyle}, CH₃, m, 9H), 2.10-1.77 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 1.08 (OCH₂CH₃, t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **RMN** ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆):

δ 165.9 (CO), 162.9 (CO), 161.0 (C), 160.7 (C), 153.6 (C), 151.9 (C), 151.8 (C), 139.2 (C), 137.8 (CH), 134.7 (C), 128.9 (CH), 113.9 (CH), 112.4 (C), 111.4 (C), 106.0 (C), 98.5 (C), 97.7 (C), 59.6 (OCH₂), 55.3 (OCH₃), 32.0 (CH), 29.5 (CH₂), 22.4 (CH₂), 19.1 (CH₃), 18.4 (2×CH₂), 13.8 (CH₃).

✓ 5-Amino-4-(7-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)-2-méthyl-4,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[e]pyrano[2,3-b]pyridine-3-carboxylate d'éthyle (**8c**) :

C₂₇H₂₉N₃O₅

- ◆ Masse moléculaire: 475,54 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 39 %.
- ◆ Solide blanc.
- ◆ T.fus > 260°C.

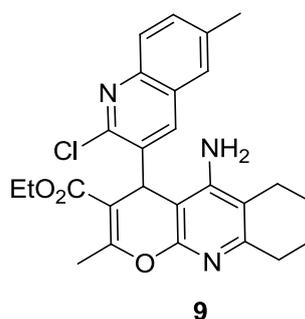


IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1639 (CO), 1705 ((CO), 2409 (NH₂); **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.10 (NH, s_L, 1H), 7.79 (H-4, s, 1H), 7.6 (H-5, d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (H-8, s, 1H), 6.78 (H-6, dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.25 (NH₂, s_L, 2H), 5.15 (H-4', s, 1H), 4.05-3.87 (OCH₂CH₃, m, 2H), 3.77 (OCH₃, s, 3H), 2.79-2.68 (H_{cycloheptyle}, m, 2H), 2.47 (CH₃, s, 3H), 1.76-1.73 (H_{cycloheptyle}, m, 2H), 1.73-1.50 (H_{cycloheptyle}, m, 4H), 1.50-1.15 (H_{cycloheptyle}, m, 2H), 1.04 (OCH₂CH₃, t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

✓ 5-Amino-4-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrano [2,3-b]quinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**9**) :

C₂₆H₂₆ClN₃O₃

- ◆ Masse moléculaire: 463,96 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 67 %
- ◆ Solide blanc
- ◆ T.fus = 200 C.
- ◆ R_f = 0.59 (AcOEt/H (1:1)).



IR ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1701 (CO), 3338 (NH_2); **RMN** ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (H-4, s, 1H), 7.86 (H-8, d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55-7.46 (H-7, H-5, m, 2H), 5.36 (H-4', s, 1H), 4.70 (NH_2 , s_L , 2H), 4.22-4.06 (OCH_2CH_3 , m, 2H), 2.82-2.66 ($\text{H}_{\text{cyclohexyle}}$, m, 2H), 2.58 (CH_3 , s, 3H), 2.47 (CH_3 , s, 3H), 2.39-2.29 ($\text{H}_{\text{cyclohexyle}}$, m, 2H), 1.80-1.76 ($\text{H}_{\text{cyclohexyle}}$, m, 4H), 1.19 (OCH_2CH_3 , t, $J = 7.0$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 166.4 (CO), 161.4 (C), 154.1 (C), 153.8 (C), 150.5 (C), 147.7 (C), 145.4 (C), 139.5 (C), 137.3 (CH), 132.9 (CH), 128.1 (C), 127.8 (CH), 126.2 (CH), 113.4 (C), 106.5 (CH), 99.2 (C), 60.7 (OCH_2), 34.7 (CH-4'), 32.3 (CH_2), 22.9 (CH_2), 22.4 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.6 (CH_3), 19.8 (CH_3), 14.3 (CH_3);

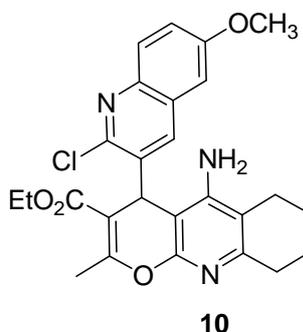
Analyse élémentaire:

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$	C	H	N
Calc. %	66.31	5.65	9.06
Tr. %	66.38	5.50	9.21

✓ 5-Amino-4-(2-chloro-6-méthoxyquinolin-3-yl)-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrano [2,3-b]quinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**10**) :

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$

- ◆ Masse moléculaire: 479,96 g.mole^{-1}
- ◆ Rdt: 70 %
- ◆ Solide blanc
- ◆ T.fus = 236-238 °C.
- ◆ $R_f = 0.27$ (AcOEt/Hexane (1:1)).



IR ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1681 (CO), 3467 (NH_2); **RMN** ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (H-4, s, 1H), 7.85 (H-8, d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.31 (H-7, dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.57 (H-5, d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.42 (H-4', s, 1H), 4.55 (NH_2 , s_L , 2H), 4.19-4.07 (OCH_2CH_3 , m, 2H), 3.95 (OCH_3 , s, 3H), 2.82-2.67 ($\text{H}_{\text{cyclohexyle}}$, m, 2H), 2.59 (CH_3 , s, 3H), 2.30-2.01 ($\text{H}_{\text{cyclohexyle}}$, m, 2H), 1.79-1.75 ($\text{H}_{\text{cyclohexyle}}$, m, 4H), 1.23 (OCH_2CH_3 , t, $J = 7.0$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 166.5 (CO), 161.6 (C), 158.3 (CH), 154.3 (C), 154.1 (C), 150.6 (CH), 146.1 (C), 143.0 (C), 139.0 (C), 137.9 (C), 129.7 (CH), 129.4 (C), 123.8 (C), 113.6 (CH), 106.8 (C), 104.6 (CH), 99.5 (C), 60.8 (OCH_2), 55.8 (OCH_3), 34.8 (CH), 32.6 (CH_2), 23.1 (CH_2), 22.6 (CH_2), 22.5 (CH_2), 19.9 (CH_3), 14.5 (CH_3).

Analyse élémentaire :

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$	C	H	N
Calc. %	65.06	5.46	8.76
Tr. %	65.28	5.51	8.71

✓ 5-Amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrano[2,3-b]quinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**11**) :

$C_{25}H_{24}ClN_3O_3$

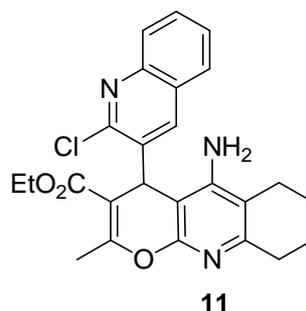
◆ Masse moléculaire: 449,93 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 58 %

◆ Solide blanc

◆ T.fus = 214°C.

◆ R_f = 0.43 (AcOEt/Hexane (1:1)).



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 1693 (CO), 3479 (NH₂); **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.56 (H-4, s, 1H), 7.98 (H-8, d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (H-5, d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (H-7, ddd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (H-6, ddd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.45 (NH₂, s_L, 2H), 5.37 (H-4', s, 1H), 3.98 (OCH₂CH₃, q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.41-2.34 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 2.32 (CH₃, s, 3H), 2.12-2.06 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 1.68-1.63 (H_{cyclohexyle}, m, 4H), 1.07 (OCH₂CH₃, t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **RMN** ¹³C (75.4 MHz, DMSO-*d*₆): δ 166.2 (CO), 161.1 (C), 154 (C), 153.2 (C), 151.4 (C), 149.1 (C), 146.2 (C), 141.3 (C), 135.2 (C), 131.1 (CH), 128 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 113.7 (C), 104.3 (C), 97 (C), 60.3 (OCH₂), 36.1 (CH-4'), 23.3 (CH₂), 23.5 (CH₂), 22.5 (CH₂), 22.3 (CH₂), 19.6 (CH₃), 14.3 (CH₃);

Analyse élémentaire:	$C_{25}H_{24}ClN_3O_3$	C	H	N
	Calc. %	66.74	5.38	9.34
	Tr. %	66.78	5.50	9.31

✓ 5-amino-4-(2-chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-3-yl)-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrano[2,3-b]quinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**12**) :

$C_{27}H_{28}ClN_3O_5$

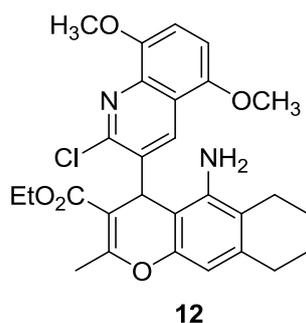
◆ Masse moléculaire: 509,98 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 66 %

◆ Solide blanc

◆ T.fus = 266 °C.

◆ R_f = 0.33 (AcOEt/Hexane (2:1)).



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 1689 (CO), 3475 (NH₂); **RMN** ¹H 300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.60 (H-

4, s, 1H), 7.10 (H-7, d, $J= 8.7$ Hz, 1H), 6.93 (H-6, d, $J= 8.7$ Hz, 1H), 5.46 (NH₂, s_L, 2H), 5.43 (H-4', s, 1H), 3.98 (OCH₂CH₃, q, $J= 7.1$ Hz, 2H), 3.94 (OCH₃, s, 3H), 3.91 (OCH₃, s, 3H), 2.53-2.39 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 2.32 (CH₃, s, 3H), 2.26-2.05 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 1.67-1.63 (H_{cyclohexyle}, m, 4H), 1.08 (OCH₂CH₃, t, $J= 7.1$ Hz, 3H); RMN ¹³C (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 166.2 (CO), 160.8 (C), 154 (C), 153.2 (C), 151.6 (C), 148.5 (C), 148.3(C), 147.9 (C), 138.1 (C), 135.7(C), 120.2 (C), 113.8 (CH), 109.9 (CH), 105.7 (CH), 97.1 (C), 60.4 (OCH₂), 56.2 (2×OCH₃), 36.0 (CH), 32.3 (CH₂), 23.2 (CH₂), 22.5 (CH₂), 22.3 (CH₂), 19.5 (CH₃), 14.2 (CH₃).

Analyse élémentaire:	$C_{27}H_{28}ClN_3O_5$	C	H	N
Calc. %		65.39	5.53	8.24
Tr. %		65.18	5.41	8.31

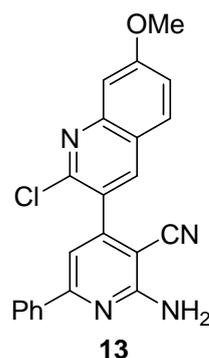
3.2. Préparation de dérivés de 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-substitué nicotinonitrile (13-20):

Mode opératoire type: Dans un tube rodé, on introduit 5 mL de dioxane, 1.05 éq. (1.36 mmol, 164 mg) d'acétophénone (acétone) et 8 éq. (10.8 mmol, 830 mg) d'acétate d'ammonium, puis on ajoute sous agitation magnétique 300 mg de 2-((2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) méthylène) malononitrile **3a**. Le tube hermétiquement fermé est chauffé à 90 °C pendant 18h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur 20 mL d'eau glacée. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec de l'eau glacée, puis séché à l'air libre. Le produit solide purifié par chromatographie sur gel de silice du solide, fournit le composé désiré sous forme d'un solide jaune (éluant : AcOEt/héxane (1 :9, 2 :8, 3 :7)).

✓ 2-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-6-phénylnicotinonitrile (**13**) :

$C_{22}H_{15}ClN_4O$

- ◆ Masse moléculaire: 386,83 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 44%.
- ◆ Solide jaune.
- ◆ T.fus = 196 °C.
- ◆ R.f = 0.53 (AcOEt/Hexane (1:2)).

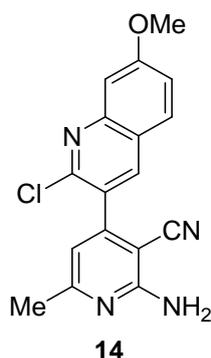


IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 2211 (CN), 3371 (NH_2); **RMN**¹**H** (**250 MHz, CDCl₃**): δ 8.15 (H-4, s, 1H), 8.06-8.03 (H-Ph, m, 2H), 7.79 (H-5, d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.52-7.50 (H-Ph, m, 3H), 7.45 (H-8, d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (H-6, H-5', m, 2H), 5.65 (NH_2 , s_L, 2H), 4.00 (OCH_3 , s, 3H); **RMN**¹³**C** (**62.9 MHz, CDCl₃**): δ 162.6 (C), 159.6 (C), 151.6 (C), 149.9 (C), 148.1 (C), 138.8 (CH), 137.3 (C), 130.7 (CH), 129.0 (3×CH), 127.5 (2×CH), 127.3 (C), 121.7 (C), 121.2 (CH), 119.7 (C), 116.1 (CN), 112.6 (CH), 106.7 (CH), 90.3 (C), 55.9 (OCH_3); **ES/MS**: m/z 387.05 ($[\text{M}+1]^+$, 100%) ; 388.05 ($[\text{M}+2]^+$, 29.9%) ; 409.05 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 39.6%).

✓ 2-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-6-méthylnicotinonitrile (**14**) :

C₁₇H₁₃ClN₄O

- ◆ Masse moléculaire: 324,76 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 29 %
- ◆ Solide jaune.
- ◆ T.fus = 198 °C.

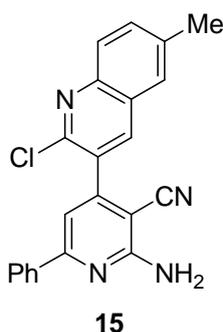


IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 2218 (CN), 3394 (NH_2); **RMN**¹**H** (**250 MHz, CDCl₃**): δ 8.04 (H-4, s, 1H), 7.74 (H-5, d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 (H-8, d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.29 (H-6, dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.67 (H-5', s, 1H), 5.30 (NH_2 , s_L, 2H), 3.97 (OCH_3 , s, 3H), 2.49 (CH_3 , s, 3H); **ES/MS**: m/z 325.05 ($[\text{M}+1]^+$, 100%); 326.05 ($[\text{M}+2]^+$, 29.9%); 347.05 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 29.2%) .

✓ 2-Amino-4-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-6-phénylnicotinonitrile (**15**) :

C₂₂H₁₅ClN₄

- ◆ Masse moléculaire: 370.10 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 49 %.
- ◆ Solide jaune.
- ◆ T.fus = 196 °C.



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 2212 (CN), 3390 (NH_2); **RMN** ^1H (**300 MHz, CDCl₃**): δ 8.13 (H-4, s, 1H), 8.04-7.99 (H-8, H-Ph, m, 3H), 7.68-7.65 (H-5, H-7, m, 2H), 7.51-7.49 (H-Ph, m, 3H), 6.95 (H-5', s, 1H), 5.42 (NH_2 , s_L , 2H), 2.57 (CH_3 , s, 3H); **RMN** ^{13}C (**100 MHz, CDCl₃**): δ 160.0 (C), 159.8 (C), 151.4 (C), 147.0 (C), 146.6 (C), 138.7 (C), 138.3 (C), 137.7 (C), 134.1 (CH), 130.7 (CH), 130.0 (C), 129.2 (2×CH), 128.6 (C), 127.6 (2×CH), 126.9 (CH), 126.7 (C), 116.2 (CN), 112.6 (CH), 90.2 (C), 21.9 (CH_3); **ES/MS**: m/z 371.05 ($[\text{M}+1]^+$, 100%); 372.05 ($[\text{M}+2]^+$, 28.9%); 393.05 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 22.5%).

✓ 2-Amino-4-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-6-méthylnicotinonitrile (**16**) :

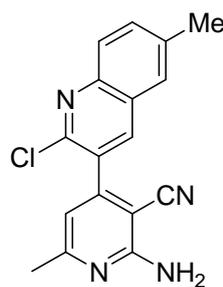
$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_4$

◆ Masse moléculaire: 308.08 $\text{g}\cdot\text{mole}^{-1}$

◆ Rdt: 27 %.

◆ Solide jaune.

◆ T.fus = 148 °C.



16

IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 2214 (CN), 3435 (NH_2); **RMN** ^1H (**300 MHz, CDCl₃**): δ 8.04 (H-4, s, 1H), 7.97 (H-8, d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (H-7, H-5, m, 2H), 6.67 (H-5', s, 1H), 5.32 (NH_2 , s_L , 2H), 2.56 (CH_3 , s, 3H), 2.50 (CH_3 , s, 3H); **ES/MS**: m/z 309 ($[\text{M}+1]^+$, 100%); 310 ($[\text{M}+2]^+$, 25.4%).

✓ 2-Amino-4-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-6-phénylnicotinonitrile (**17**) :

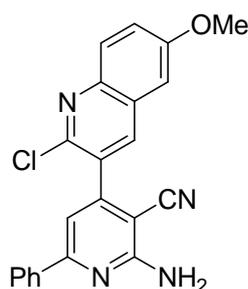
$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$

◆ Masse moléculaire: 386.09 $\text{g}\cdot\text{mole}^{-1}$

◆ Rdt: 40 %.

◆ Solide jaune.

◆ T.fus = 212 °C.



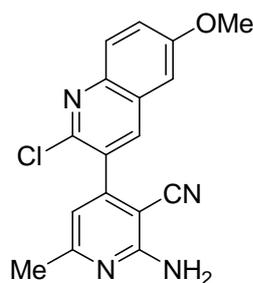
17

IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 2214 (CN), 3393 (NH_2); **RMN** ^1H (**250 MHz, CDCl₃**): δ 8.14 (H-4, s, 1H), 8.05-7.88 (H-8, H-Ph, m, 3H), 7.63-7.41 (H-7, H-5, H-Ph, m, 5H), 6.98 (H-5', s, 1H), 5.33 (NH_2 , s_L , 2H), 3.98 (OCH_3 , s, 3H); **ES/MS**: m/z 387.05 [$\text{M}+1$] $^+$, 100%); 388.05 [$\text{M}+2$] $^+$, 25.4%).

✓ 2-Amino-4-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-6-méthylnicotinonitrile (**18**) :

C₁₇H₁₃ClN₄O

- ◆ Masse moléculaire: 324.08 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 24 %.
- ◆ Solide jaune.
- ◆ T.fus = 268 °C.



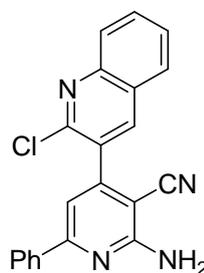
18

IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 2211 (CN), 3457 (NH_2); **RMN** ^1H (**300 MHz, CDCl₃**): δ 8.03 (H-4, s, 1H), 7.97 (H-8, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.46 (H-7, dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.11 (H-5, d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.68 (H-5', s, 1H), 5.30 (NH_2 , s_L , 2H), 3.95 (OCH_3 , s, 3H), 2.51 (CH_3 , s, 3H); **ES/MS**: m/z 325.05 ([$\text{M}+1$] $^+$, 100%); 326.05 ([$\text{M}+2$] $^+$, 23.9%).

✓ 2-Amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-phénylnicotinonitrile (**19**) :

C₂₁H₁₃ClN₄

- ◆ Masse moléculaire: 356.08 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 46 %.
- ◆ Solide jaune.
- ◆ T.fus = 200 °C.



19

IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 2202 (CN), 3325 (NH_2); **RMN** ^1H (**300 MHz, CDCl₃**): δ 8.22 (H-4, s, 1H), 8.13 (H-8, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.06-7.98 (H-Ph, m, 2H), 7.91 (H-5, d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88-7.80 (H-7, m, 1H), 7.68-7.59 (H-6, m, 1H), 7.55-7.45 (H-Ph, m, 3H), 6.95 (H-5', s, 1H), 5.47 (NH_2 , s, 2H); **RMN** ^{13}C (**62.9 MHz, CDCl₃**): δ 160.0 (C), 159,8 (C),

151.1 (C), 147.9 (C), 139.2 (CH), 137.5 (C), 131.8 (CH), 130.6 (CH), 130.0 (CH), 129.0 (2×CH), 128.6 (C), 128.0 (2×CH), 127.5 (2×CH), 126.5 (C), 116.1 (CN), 112.4 (CH), 106.4 (C), 90.0 (C); **ES/MS**: m/z 357.05 ([M+1]⁺, 100%); 358.05 ([M+2]⁺, 27.0%); 379.05 ([M+Na]⁺, 58.0%).

✓ 2-Amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-méthylnicotinonitrile (**20**) :

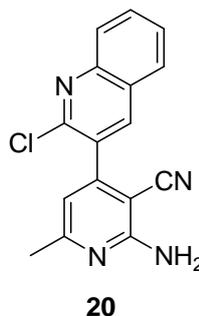
C₁₆H₁₁ClN₄

◆ Masse moléculaire: 294.07 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 28 %.

◆ Solide jaune.

◆ T.fus = 252 °C.



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 2211 (CN), 3318 (NH₂); **RMN** ¹H (**300 MHz, CDCl₃**): δ 8.14 (H-4, s, 1H), 8.10 (H-8, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.87 (H-5, d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.86-7.80 (H-7, m, 1H), 7.67-7.61 (H-6, m, 1H), 6.67 (H-5', s, 1H), 5.32 (NH₂, s_L, 2H), 2.50 (CH₃, s, 3H); **RMN** ¹³C (**100 MHz, CDCl₃**): δ 162.9 (C), 159.6 (C), 150.6 (C), 148.0 (C), 147.9 (C), 139.2 (CH), 131.8 (CH), 130.0 (C), 128.7 (CH), 128.0 (2×CH), 126.6 (C), 116.1 (CN), 115.3 (CH), 89.0 (C), 25.2 (CH₃); **ES/MS**: m/z 295.05 ([M+1]⁺, 100%); 297.05 [M+2]⁺, 42.3%); 317.05 [M+Na]⁺, 27.1%).

3.3 Préparation de dérivés de 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile 21-24 :

Mode opératoire : Dans un ballon adéquat on introduit un mélange équimolaire (1 mmole) du dérivé de *Knovenagel*, de cyclohexanone, et d'acétate d'ammonium dans 5 mL de toluène, puis le mélange est porté à reflux (l'avancement de la réaction est suivie par CCM). Une fois la réaction terminée, on effectue une extraction avec le dichlorométhane (3× 30mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄ anhydre, filtrées et le solvant évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice avec comme éluant un gradient AcOEt/Hexane (1:9, 2:8, 3:7).

✓ 2-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile (**21**) :

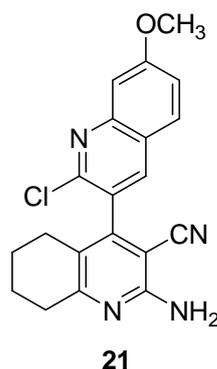
$C_{20}H_{17}ClN_4O$

◆ Masse moléculaire: 364,11 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 43 %.

◆ Solide jaune.

◆ T.fus = 246°C.



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 2214 (CN), 3402 (NH₂); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (H-4, s, 1H), 7.73 (H-5, d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (H-8, d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (H-6, dd, J = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H), 5.11 (NH₂, s_L, 2H), 3.98 (OCH₃, s, 3H), 2.24-2.17 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 1.99-1.75 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 1.74-1.52 (H_{cyclohexyle}, m, 4H); **ES/MS**: m/z 365.05 (M+1)⁺ (100%); 366.05 (M+2)⁺ (30.9%).

✓ 2-Amino-4-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile (**22**) :

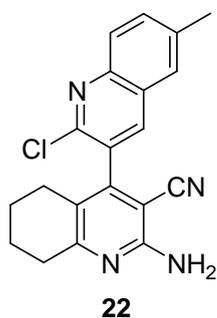
$C_{20}H_{17}ClN_4$

◆ Masse moléculaire: 348.11 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 45%.

◆ Solide jaune.

◆ T.fus = 240 °C.



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 2212 (CN), 3309 (NH₂); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (H-8, d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (H-4, s, 1H), 7.67 (H-5, d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.62 (H-7, m, 1H), 5.14 (NH₂, s_L, 2H), 2.56 (CH₃, s, 3H), 2.46-2.22 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 1.88-1.79 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 1.76-1.22 (H_{cyclohexyle}, m, 4H); **ES/MS**: m/z 349.05 (M+1)⁺ (100%); 350.05 (M+2)⁺ (31.4%).

✓ 2-Amino-4-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile (**23**) :

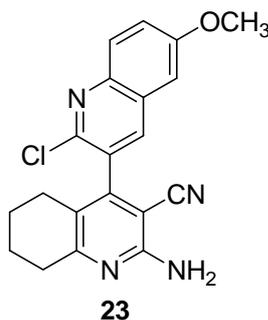
$C_{20}H_{17}ClN_4O$

◆ Masse moléculaire: 364,11 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 47 %.

◆ Solide jaune.

◆ T.fus = 228 °C.



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 2215 (CN), 3387 (NH₂); **RMN** ¹H (**300 MHz, CDCl₃**): δ 7.99 (H-8, d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.92 (H-4, s, 1H), 7.57 (H-7, dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.10 (H-5, d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.11 (NH₂, s_L, 2H), 3.95 (OCH₃, s, 3H), 2.50-2.25 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 1.99-1.77 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 1.76-1.23 (H_{cyclohexyle}, m, 4H); **RMN** ¹³C (**75.4 MHz, CDCl₃**): δ 162.4 (CH), 158.9 (C), 157.2 (C), 150.0 (C), 145.4 (C), 144.1 (C), 137.4 (CH), 130.2 (CH), 129.6 (C), 128.1 (C), 124.4 (C), 121.9 (C), 116.1 (CN), 105.4 (C), 90.3 (C), 55.9 (OCH₃), 33.6 (CH₂), 26.1 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.6 (CH₂); **ES/MS**: m/z 365.05 (M+1)⁺ (100%); 366.05 (M+2)⁺ (30.9%); 367.05 (50.0%)

✓ 2-Amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile (**24**) :

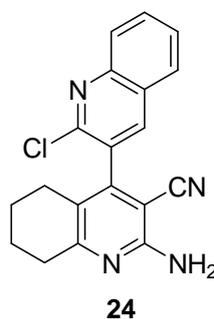
$C_{19}H_{15}ClN_4$

◆ Masse moléculaire: 334,10 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 44 %.

◆ Solide jaune.

◆ T.fus = 300 °C.



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 2214 (CN), 3310 (NH₂); **RMN** ¹H (**300 MHz, CDCl₃**): δ 8.11 (H-8, dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.09 (H-4, s, 1H), 7.88 (H-5, d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87-7.75 (H-7, m, 1H), 7.65-7.55 (H-6, m, 1H), 5.25 (NH₂, s_L, 2H), 2.89-2.82 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 2.35-2.23 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 1.88-1.68 (H_{cyclohexyle}, m, 4H); **ES/MS**: m/z 335.05 (M+1)⁺ = (100%); 336.05 (M+2)⁺ (28.1%).

3.4 Préparation des dérivés hybrides pyridine-tacrine

Mode opératoire : Dans un ballon on introduit 1.7 eq. de chlorure d'aluminium et le 1,2-dichloroéthane anhydre (0.15M), puis la suspension est agitée à température ambiante sous argon. On ajoute 1eq. de dérivé de 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-substitué nicotinonitrile correspondant préparé précédemment et 1.7 eq. de cyclohexanone . Le mélange réactionnel est soumis à une irradiation micro-onde (T= 120°C, t= 3-5 h) (ou porté à reflux du solvant) jusqu' à disparition du produit de départ (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on laisse le mélange réactionnel revenir à la température ambiante puis on ajoute un mélange de THF/H₂O (1 :1) et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium NaOH (10%) goutte à goutte jusqu'à ce que le mélange réactionnel devienne basique. On abandonne le mélange sous agitation 30 minutes puis on extrait trois fois avec le dichlorométhane. Les phases organique sont réunies, et lavées avec une solution saturé de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, anhydre, filtrées puis le solvant évaporé. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt/ hexane).

Différents essais de préparation d'analogues structuraux de la tacrine en utilisant comme substrat les dérivés de *2-amino-4-(2-chloroquinolin-3-yl)-6-substitué nicotinonitrile* dans la réaction de Friedländer ont été effectués dans les conditions standards. Nous avons constaté que la réaction ne subit aucune évolution (on récupère le produit de départ pratiquement inchangé) au reflux du 1,2-dichloroéthane (composé **18**) ou sous irradiation micro-onde (composés **13**, **15** et **17**).

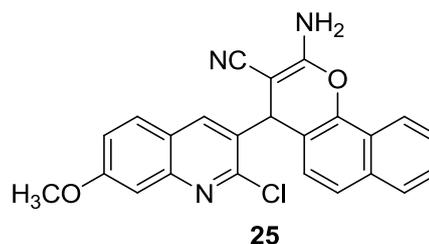
3.5 Addition de dérivés du naphthol : préparation des hybrides de (2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-benzochromène.

Protocole général : Dans un ballon on introduit 100 mg (0.370 mmol). du dérivé de Knoevenagel **3a**, 1.0 eq. (53.5 mg ,0.370 mmol) de 1-naphthol (2-naphthol) dissous dans EtOH, et une quantité catalytique de pipéridine 2-3 gouttes, puis le mélange réactionnel est chauffé au reflux de l'éthanol (l'avancement de la réaction est suivie par CCM). Une fois la réaction terminée, on laisse revenir à la température ambiante puis on verse le mélange réactionnel dans un bécher contenant de l'eau glacée, un précipité se forme. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice on utilise comme éluant un gradient AcOEt/Hexane (1:9, 2:8).

✓ 2-Amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-2-yl)-4H-benzo[h]chromène-3-carbonitrile
(**25**)

$C_{24}H_{16}ClN_3O_2$

- ◆ Masse moléculaire: 413,85 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 52 %
- ◆ Solide blanc
- ◆ T.fus > 260°C.
- ◆ $R_f=0,28$ (AcOEt/Hexane(1:2))

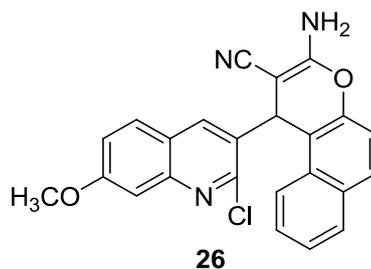


IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 2187 (CN), 3460 (NH₂); **RMN**¹**H** (**250 MHz**, **CDCl**₃): δ 7.87 (H_{naphtyle}, d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 7.85-7.79 (H_{naphtyle}, m, 1H), 7.77-7.67 (H_{naphtyle}, m, 1H), 7.62 (H-4, s, 1H), 7.53-7.40 (H-8, H_{naphtyle}, m, 4H), 7.34 (H-5, d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 7.09 (H-6, dd, $J= 9$ Hz, $J= 2.4$ Hz, 1H), 5.96 (H-4', s, 1H), 4.76 (NH₂, s_L, 2H), 3.91 (OCH₃, s, 3H).

✓ 2-amino-1-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-4H-benzo[f]chromène-3-carbonitrile
(**26**)

$C_{24}H_{16}ClN_3O_2$

- ◆ Masse moléculaire: 413.85 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 48%
- ◆ Solide blanc.
- ◆ T.fus > 260°C.
- ◆ $R_f= 0.28$ (AcOEt/Hexane(1:2))



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 2187 (CN), 3440 (NH₂); **RMN**¹**H** (**250 MHz**, **CDCl**₃): δ 7.87 (H_{naphtyle}, d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 7.84-7.79 (H_{naphtyle}, m, 1H), 7.75-7.66 (H_{naphtyle}, m, 1H), 7.62 (H-4, s, 1H), 7.52-7.37 (H-8, H_{naphtyle}, m, 4H), 7.33 (H-5, d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 7.09 (H-6, dd, $J= 9$ Hz, $J= 2.3$ Hz, 1H), 5.95 (H-4', s, 1H), 4.78 (NH₂, s_L, 2H), 3.90 (OCH₃, s, 3H).

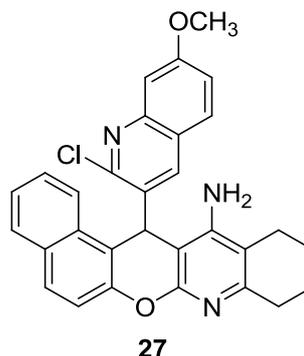
3.6 Préparation des dérivés hybrides naphtopyrane-tacrine

Les dérivés de naphtopyrane **25** et **26** ont été soumis, selon le protocole général, à la réaction de *Friedländer* (AlCl₃, cyclohexanone) mais au reflux du dioxane.

✓ 7-(2-Chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-9,10,11,12-tétrahydro-7H-benzo[7,8]chroméno [2,3-b]quinoléin-8-amine (**27**) :

$C_{30}H_{24}ClN_3O_2$

- ◆ Masse moléculaire: 493.16 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 21 %
- ◆ Solide blanc
- ◆ T.fus = 222 °C.
- ◆ R_f = 0.17 (AcOEt/Hexane(1:2))

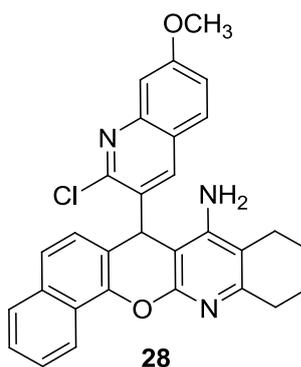


IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 3475 (NH₂); **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (H_{naphtyle}, d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (H-4, s, 1H), 7.82 (H_{naphtyle}, d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64-7.50 (H_{naphtyle}, m, 2H), 7.44 (H-5, d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41-7.37 (H_{naphtyle}, m, 1H), 7.21 (H-8, d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.1 (H-6, dd, J = 9.0 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 (H-4', s, 1H), 4.89 (NH₂, s_L, 2H), 3.95 (OCH₃, s, 3H), 2.82-2.73 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 2.44-1.98 (H_{cyclohexyle}, m, 2H), 1.86-1.82 (H_{cyclohexyle}, m, 4H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 161.8 (C), 155.1 (C), 154.3 (C), 150.9 (C), 149.3 (C), 148.9 (C), 147.0 (CH), 140.8 (C), 134.7 (CH), 131.2 (C), 130.9 (C), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (C), 127.5 (CH), 124.7 (CH), 123.8 (CH), 122.9 (CH), 120.8 (CH), 118.8 (C), 112.8 (CH), 106.0 (CH), 100.1 (C), 55.7 (OCH₃), 34.5 (CH₂), 32.7 (CH), 23.2 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.6 (CH₂).

✓ 14-(2-Chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-9,11,12,14-tetrahydro-10H-benzo[5,6] chroméno [2,3-b] quinoléin-13-amine (**28**) :

$C_{31}H_{25}ClN_2O_2$

- ◆ Masse moléculaire: 493.16 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 25 %
- ◆ Solide blanc
- ◆ T.fus = 252 °C.
- ◆ R_f = 0.17 (AcOEt/Hexane(1:2))



IR ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 3463 (NH_2); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.33 ($\text{H}_{\text{-naphthyle}}$, d, $J= 8.5$ Hz, 1H), 8.00 (H-4, s, 1H), 7.78 ($\text{H}_{\text{-naphthyle}}$, d, $J= 8.8$ Hz, 2H), 7.57-7.46 ($\text{H}_{\text{-naphthyle}}$, m, 2H), 7.41 (H-5, d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 7.35 ($\text{H}_{\text{-naphthyle}}$, d, $J= 7.2$ Hz, 1H), 7.18 (H-8, d, 1H, $J= 2.4$ Hz), 7.02 (H-6, dd, $J= 9$ Hz, $J= 2.4$ Hz, 1H), 6.04 (H-4', s, 1H), 4.84 (NH_2 , s_L, 2H), 3.83 (OCH_3 , s, 3H), 2.79-2.77 ($\text{H}_{\text{-cyclohexyle}}$, m, 2H), 2.34-2.25 ($\text{H}_{\text{-cyclohexyle}}$, m, 2H), 1.82-1.78 ($\text{H}_{\text{-cyclohexyle}}$, m, 4H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 161. (C), 155.1 (C), 154.3 (C), 150.9 (C), 149. (C), 148.9 (C), 147.0 (C), 140.8 (C), 134.7 (C), 131.3 (C), 130.9 (C), 129.9 (C), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 127.5 (CH), 124.7 (CH), 123.8 (CH), 122.9 (CH), 120.9 (CH), 118.8 (CH), 117.1 (C), 112.8 (CH), 106.0 (CH), 100.2 (C), 55.7 (OCH_3), 34.5 (CH_2), 32.7 (CH), 23.2 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.6 (CH_2).

4 Préparation des dérivés hybrides (quinoléin-6-yl)-hétérocycle:

4.1 Préparation de l'aldéhyde en position 6 du motif quinolyle:

4.1.1 La réaction de bromation : préparation des composés bromés 29

Mode opératoire: A une solution de 1.0 éq (200 mg) de 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle dissous dans le CCl_4 , on additionne 3.0 éq (425 mg) de NBS par portion de 0.25 éq, et 0.05 éq (10 mg) de peroxyde de benzoyle, puis on place le mélange sous irradiation photochimique (lampe hv), et porte à reflux (la réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition de produit de départ). On filtre le mélange réactionnel à chaud, puis le filtrat est extrait avec 2x20 mL de CHCl_3 . Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice éluant EtOAc/hexane (1:7).

✓ 6-(Dibromométhyl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**29a**) :

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{ClNO}_2$

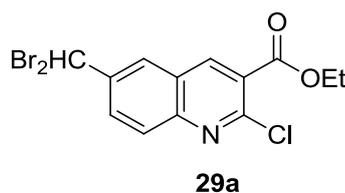
◆ Masse moléculaire: 404.87 g.mole^{-1}

◆ Rdt: 56 %

◆ solide blanc.

◆ T.fus = 210 °C.

◆ $R_f = 0.40$ (AcOEt/Hexane (1:7))

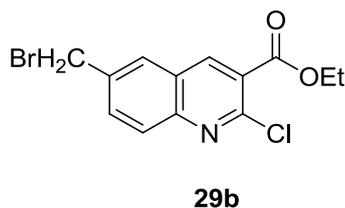


IR ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1631(CO); **RMN** ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8.64 (H-4, s, 1H), 8.13-7.91 (H-8, H-5, H-7, m, 3H), 6.82 (CHBr_2 , s, 1H), 4.47 (OCH_2CH_3 , q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.45 (OCH_2CH_3 , t, $J=7.1$ Hz, 3H).

✓ 6-(Bromométhyl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**29b**) :

$C_{13}H_{11}BrClNO_2$

- ◆ Masse moléculaire: 328.59 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 33 %
- ◆ solide blanc
- ◆ T.fus = 189°C.
- ◆ R_f = 0.32 (AcOEt/Hexane (1:7))



IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1635 (CO); **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (H-4, s, 1H), 8.05 (H-8, d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.99-7.81 (H-5, H-7, m, 2H), 4.64 (CH₂, s, 2H), 4.47 (OCH₂CH₃, q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.45 (OCH₂CH₃, t, *J*=7.1 Hz, 3H).

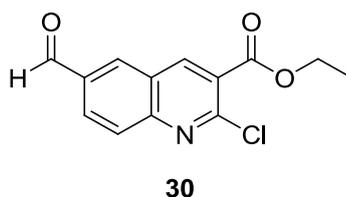
4.1.2 La réaction de formylation:

Mode opératoire : Dans 5 mL d'éthanol, on dissout 1.0 éq. (304 mg) de 2-chloro-6-(dibromométhyl) quinoléin-3-carboxylate d'éthyle **11** puis on ajoute goutte à goutte une solution aqueuse contenant 3.0 éq. (471 mg) de AgNO₃ dans 2,4 mL d'eau. On abandonne le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante jusqu'à consommation complète du produit de départ (CCM). Le précipité obtenu (AgBr) est éliminé par filtration sur Büchner et le filtrat est extrait avec le dichlorométhane (30 mL× 3). Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄ Anhydre. On filtre, évapore le solvant et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice on utilise comme éluant AcOEt/Hexane/CHCl₃ (1:3:1), l'aldéhyde est obtenu avec un rendement de 50%.

✓ 2-Chloro-6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**30**) :

$C_{13}H_{10}ClNO_3$

- ◆ Masse moléculaire: 263.68 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 50 %
- ◆ Solide blanc
- ◆ T.fus = 98°C.



IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1624 (CO), 1701 (CO); **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 10.23 (CHO, s, 1H), 8.84 (H-4, s, 1H), 8.45 (H-5, d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 8.33 (H-7, dd, *J*= 8.7 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.22-8.17 (H-8, m, 1H), 4.52 (OCH₂CH₃, q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 1.49 (OCH₂CH₃, t, *J*= 7.1 Hz, 3H).

4.2 Préparation de 6-(2,2-dicyanoéthyl) quinoléin-3-carboxylate d'éthyle **31**

Protocole A : Dans un ballon de 50 mL, on dissout 221 mg (1.0 éq.) du 2-chloro-6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **30** dans 10 mL d'EtOH, on ajoute 1.1 éq. de malononitrile et quelques gouttes de pipéridine, puis le mélange est abandonné à la température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (CCM). A la fin de la réaction le mélange réactionnel est refroidi, un solide se forme qui est filtré, lavé avec de l'éthanol glacé puis séché à l'air libre. L'analyse de la plaque CCM montre qu'on a deux produits (apparition de deux taches). Les deux produits **31a** et **31b** sont séparés par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant un mélange hexane/AcOEt (9 :1, 8 :2) avec des rendements respectifs de 20% et 50%.

✓ *2-Chloro-6-(2,2-dicyanoéthyl) quinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**31a**) :*

$C_{16}H_{12}ClN_3O_2$

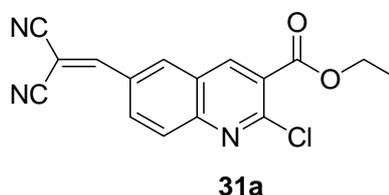
◆ Masse moléculaire: 311,72 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 20 %.

◆ solide jaune

◆ T.fus = 160 °C.

◆ Rf. = 0.26 (AcOEt/Hexane (1:3)).



IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1616 (CO), 2252 (CN); **RMN¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (H-4, s, 1H), 8.50 (H-5, s, 1H), 8.38-8.20 (H-7, H-8, m, 2H), 7.97 (H_{éthylénique}, s, 1H), 4.51 (OCH₂CH₃, q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.46 (OCH₂CH₃, t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN¹³C** (62.9 MHz, CDCl₃): δ 169.5 (CO), 158.5 (CH), 157.6 (C), 142.2 (CH), 139.5 (C), 132.8 (CH), 131.7 (CH), 130.3 (CH), 126.6 (C), 121.2(C), 118.5 (C), 116.5 (CN), 115.0 (CN), 89.1 (C), 62.8 (CH₂), 14.3 (CH₃).

✓ *6-(2,2-Dicyanoéthyl)-2-(pipéridin-1-yl)quinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**31b**) :*

Protocole B : Dans un ballon de 50 mL, on dissout 1.0 éq. de 2-chloro-6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **30** dissous dans EtOH (200 mg/10 mL), on ajoute 1.1 éq. de malononitrile et 1.0 éq. de pipéridine, puis le mélange est abandonné à la température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (CCM). A la fin de la réaction le mélange réactionnel est refroidi, un solide se forme qui est filtré, lavé avec l'éthanol glacé puis séché à l'air libre. On obtient le produit **31b** avec un bon rendement.

$C_{21}H_{20}N_4O_2$

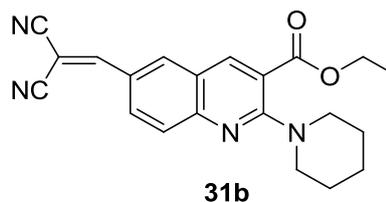
◆ Masse moléculaire: 360,41 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 77 %.

◆ Solide jaune

◆ T.fus = 139 °C.

◆ R_f = 0.42 (AcOEt/Hexane (1:3)).



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 1701 (CO), 2221 (CN); **RMN** ¹H (**300 MHz, DMSO-d₆**): δ 8.87 (H-4, H-éthylenique, s, 2H), 8.73 (H-5, d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.58 (H-7, dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.06 (H-8, d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.77 (OCH₂CH₃, q, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.00-3.90 (H_{-piperidine}, m, 4H), 2.04-2.00 (H_{-piperidine}, m, 6H), 1.77 (OCH₂CH₃, t, $J = 7.0$ Hz, 3H); **RMN** ¹³C (**75.4 MHz, DMSO-d₆**): δ 167.8 (C), 161.3 (CO), 157.8 (C), 151.8 (C), 143.0 (CH), 136.3 (CH), 131.4 (CH), 128.1 (CH), 126.7 (C), 122.4 (C), 119.2 (C), 116.0 (CN), 115.0 (CN), 79.5 (C), 62.8 (CH₂), 50.1 (2×CH₂), 26.5 (2×CH₂), 25.1 (CH₂), 15.1 (CH₃).

4.3 Préparation des dérivés hybrides (quinoléin-6-yl)- 4H-pyrane

Suivant le protocole général **A**, et à partir de 206 mg du 2-chloro-6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **13**, après purification sur colonne chromatographique avec comme éluant un mélange EtOAc/Hexane (1 :2), on obtient 30% de 6-(2-amino-3-cyano-5-(éthoxy carbonyl)-6-méthyl-4H-pyran-4-yl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **32a** et 58% 6-(2-amino-3-cyano-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4H-pyran-4-yl)-2-(pipéridin-1-yl)quinoléin-3-carboxylate d'éthyle **32b**.

✓ 6-(2-Amino-3-cyano-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4H-pyran-4-yl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**32a**) :

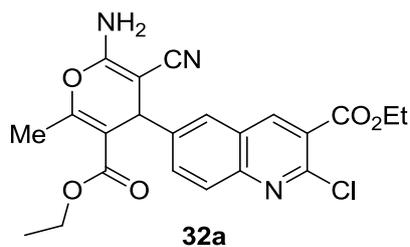
$C_{22}H_{20}ClN_3O_5$

◆ Masse moléculaire:441,86g.mole⁻¹

◆ Rdt: 30%

◆ Solide jaune

◆ R_f= 0.57 (AcOEt/Hexane (1:1))



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 1631 (CO), 2191 (CN), 3409 (NH₂); **RMN** ¹H (**300 MHz, DMSO-d₆**): δ 8.98 (H-4, s, 2H), 8.03-7.96 (H-5, H-8, m, 2H), 7.47 (H-7, dd, 1H, $J= 8.9$ Hz, $J= 2.9$ Hz), 7.06 (NH₂, s_L, 2H), 4.54 (H-4', s, 1H), 3.96 (OCH₂CH₃, q, $J= 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (OCH₂CH₃, q, $J= 7.1$ Hz, 2H), 2.37 (CH₃, s, 3H), 1.37 (OCH₂CH₃, t, $J= 7.1$ Hz, 3H), 1.35 (OCH₂CH₃, t, $J= 7.1$ Hz, 3H); **RMN** ¹³C (**75.4 MHz, DMSO-d₆**): δ 165.5 (CO), 164.4 (CO), 158.8 (C), 157.9 (C), 147.0 (C), 146.2 (C), 145.2 (CH), 141.8 (C), 133.0 (CH), 128.4 (CH), 126.9 (CH), 125.9 (C), 124.9 (C), 119.8 (CN), 79.5 (C), 62.2 (CH₂), 60.5 (CH₂), 56.9 (C), 31.4 (CH), 18.7 (CH₃), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃).

✓ 6-(2-Amino-3-cyano-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4H-pyran-4-yl)-2-(pipéridin-1-yl)quinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**32b**) :

C₂₇H₃₀N₄O₅

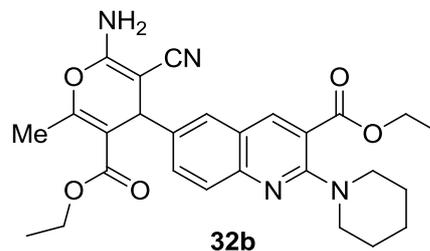
◆ Masse moléculaire: 490,55 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 58 %

◆ Solide jaune

◆ T.fus = 104 °C.

◆ R_f = 0.67 (AcOEt/Hexane (1:1))



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm^{-1}) = 1720 (CO), 2210 (CN), 3413 (NH₂); **RMN** ¹H (**300 MHz, DMSO-d₆**): δ 8.42 (H-4, s, 1H), 7.70-7.58 (H-5, H-8, m, 2H), 7.45 (H-7, dd, 1H, $J= 8.9$ Hz, $J= 2.1$ Hz), 6.96 (NH₂, s_L, 2H), 4.43 (H-4', s, 1H), 4.36 (OCH₂CH₃, q, $J= 7.0$ Hz, 2H), 3.98 (OCH₂CH₃, q, $J= 7.0$ Hz, 2H), 3.38-3.34 (H_{piperidine}, m, 4H), 2.30 (CH₃, s, 3H), 1.57-1.52 (H_{piperidine}, m, 6H), 1.30 (OCH₂CH₃, t, $J= 7.0$ Hz, 3H), 1.14 (OCH₂CH₃, t, $J= 7.0$ Hz, 3H); **RMN** ¹³C (**75.4 MHz, DMSO-d₆**): δ 167.4 (CO), 165.7 (CO), 158.7 (C), 157.0 (C), 156.3 (C), 147.0 (C), 140.8 (CH), 140.1 (CH), 131.3 (C), 126.9 (CH), 122.2 (CH), 120.0 (CN), 118.2 (C), 107.2 (C), 61.4 (CH₂), 60.4 (CH₂), 57.4 (C), 49.9 (2×CH₂), 30.9 (CH), 25.5 (2×CH₂), 24.4 (CH₂), 21.0 (CH), 18.5 (CH₃), 14.2 (CH₃), 14.1 (CH₃).

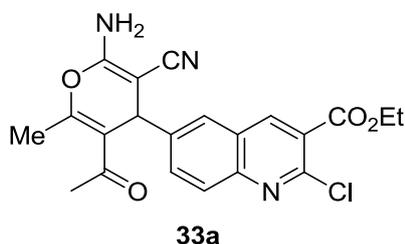
✓ Préparation du 6-(3-acétyl-6-amino-5-cyano-2-méthyl-4H-pyran-4-yl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**33a**) :

Suivant le protocole général **A**, 100 mg (1.0 éq., 0.379 mmol) de 2-chloro-6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **30**, 1.1 éq. (28 mg, 0.417 mmol) de malononitrile,

1.1 éq. (38 mg, 0.417 mmol) de pentadione et 2-3 gouttes de la piperidine, conduisent à un mélange de deux composés **33a** et **33b**. Après purification, seul le 6-(3-acétyl-6-amino-5-cyano-2-méthyl-4*H*-pyran-4-yl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **33a** a été isolé (31 mg).

$C_{21}H_{18}ClN_3O_4$

- ◆ Masse moléculaire: 411,84 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 20 %
- ◆ Solide jaune
- ◆ T.fus = 190 °C.
- ◆ R_f = 0.4 (AcOEt/Hexane (1:1))



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 1639 (CO), 1728 (CO), 2191 (CN), 3398 (NH₂). **RMN** ¹H (**300 MHz**, **DMSO-d₆**): δ 8.97 (H-4, s, 1H), 8.02-7.99 (H-5, H-8, m, 2H), 7.76 (H-7, dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.06 (NH₂, s_L, 2H), 4.71 (H-4', s, 1H), 4.39 (OCH₂CH₃, q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.26 (COCH₃, s, 3H), 2.21 (CH₃, s, 3H), 1.37 (OCH₂CH₃, t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN** ¹³C (**75.4 MHz**, **DMSO-d₆**): δ 198.3 (CO), 164.3 (CO), 158.8 (CH), 156.2 (C) 147.0 (C), 144.8 (C), 141.9 (C), 132.9 (C), 128.8 (CH), 126.7 (CH), 126.0 (C), 124.91 (C), 119.9 (CN), 116.4 (CH), 114.9 (C), 62.2 (CH₂), 57.3 (C), 30.4 (CH), 20.9 (CH₃), 19.1 (CH₃), 14.3 (CH₃).

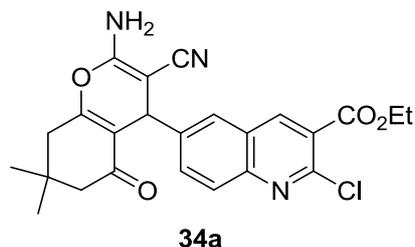
✓ 6-(2-Amino-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-chromèn-4-yl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**34a**) :

Suivant le protocole général **B**, à partir du 2-chloro-6-(2,2-dicyanoéthyl) quinoléin-3-carboxylate d'éthyle **31a**, on a obtenu un mélange de deux produits (CCM). Après purification sur colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant AcOEt/Hexane (1 :1)), on obtient 15% du produit attendu le 6-(2-amino-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-chromèn-4-yl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **34a**, et 10% du 6-(2-amino-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-chromèn-4-yl)-2-(pipéridin-1-yl) quinoléin-3-carboxylate d'éthyle **34b**.

✓ 6-(2-Amino-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromèn-4-yl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**34a**) :

$C_{24}H_{22}ClN_3O_4$

- ◆ Masse moléculaire: 451,9 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 15 %.
- ◆ Solide jaune.
- ◆ T.fus = 209°C.
- ◆ R_f = 0.36 (AcOEt/Hexane(1:1))

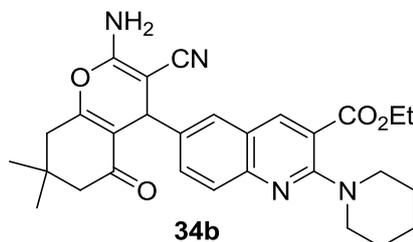


IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1724 (CO), 2191 (CN), 3359 (NH₂); **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (H-4, s, H), 8.09-8.00 (H-5, H-8, m, 2H), 7.8 (H-7, dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (NH₂, s_L, 2H), 4.47 (H-4', OCH₂CH₃, m, 3H), 2.62 (CH₂, d, $J = 20.6$ Hz, 2H), 2.33 et 2.14 (CH₂, ABq, $J = 16.1$ Hz, 2H), 1.39 (OCH₂CH₃, t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.09 (CH₃, s, 3H), 1.01 (CH₃, s, 3H); **RMN** ¹³C (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ 196.1 (CO), 164.4 (CO), 163.3 (CH), 158.9 (CH), 146.9 (C), 146.1 (C), 144.9 (C), 141.8 (C), 133.0 (C), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 125.9 (C), 124.8 (C), 119.8 (CN), 112.3 (C), 62.2 (CH₂), 57.8 (CH₂), 50.3 (C), 36.1 (CH), 32.1 (2×CH₃), 28.5 (C), 27.4 (CH₂), 14.3 (CH₃).

✓ 6-(2-Amino-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromèn-4-yl)-2-(pipéridin-1-yl)quinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**34b**) :

$C_{29}H_{32}N_4O_4$

- ◆ Masse moléculaire: 500,59 g.mole⁻¹
- ◆ Rdt: 10 %
- ◆ Solide jaune
- ◆ T.fus = 103°C.
- ◆ R_f = 0.5 (AcOEt/Hexane(1:1))



IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1724 (CO), 2191 (CN), 3359 (NH₂); **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.44 (H-4, s, 1H), 7.63 (H-5, d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.58 (H-8, d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.43 (H-7, dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.06 (NH₂, s_L, 2H), 4.37-4.28 (H-4', OCH₂CH₃, m, 3H), 3.69-3.19 (H_{-piperidine}, m, 4H), 2.66-2.46 (CH₂, m, 2H), 2.25 et 2.07 (CH₂, ABq, $J = 16.1$ Hz, 2H), 1.75-1.51 (H_{-piperidine}, m, 6H), 1.37 (OCH₂CH₃, t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.04 (CH₃, s, 3H), 0.95

(CH₃, s, 3H); **RMN** ¹³C (75.4 MHz, DMSO-d₆): δ 196.0 (CO), 167.48 (CO), 162.8 (C), 158.8 (CH), 156.2 (C), 146.9 (C), 140.8 (C), 139.9 (CH), 131.3 (C), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 122.2 (C), 120.0 (C), 118.1 (CN), 112.8 (C), 61.5 (OCH₂), 58.3 (CH₂), 50.3 (C), 49.9 (2×CH₂), 35.8 (CH), 32.1 (2×CH₃), 28.6 (C), 27.2 (CH₂), 25.5 (2×CH₂), 24.4 (CH₂), 14.3 (CH₃).

4.4 Préparation des dérivés hybrides (quinoléin-6-yl)-benzochromènes :

Mode opératoire général : Dans un ballon de 50 mL on introduit 5 mL d'EtOH, 1.0 eq. (80 mg) de l'intermédiaire-clé le 6-(2,2-dicyanoéthyl)-2-(pipéridin-1-yl) quinoléin-3-carboxylate d'éthyle **31b**, 1.0 eq. de 1-naphtol (2-naphtol) (32 mg), et deux gouttes de pipéridine (cat), puis le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant durant une nuit (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Pour donner les dérivés hybrides attendus après purification sur colonne chromatographique l'éluant (EtOAc/Hexane 1:2) avec des rendements en produits purs respectifs de 42% et 41%.

✓ 6-(3-Amino-2-cyano-1H-benzo[f]chromèn-1-yl)-2-(pipéridin-1-yl)quinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**35**) :

C₃₁**H**₂₈**N**₄**O**₃

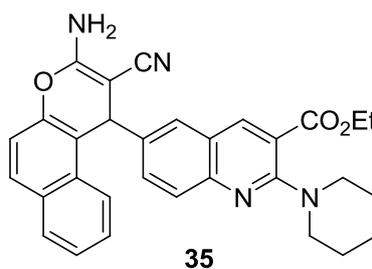
◆ Masse moléculaire: 504,58g.mole⁻¹

◆ Rdt 42 %

◆ Solide jaune

◆ T.fus = 222°C.

◆ R_f = 0.35 (EtOAc/Hexane 1:2)



IR ν_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1716 (CO), 2191 (CN), 3340 (NH₂); **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (H-4, s, 1H), 7.90-7.81 (H_{-naphthyle}, m, 2H), 7.72-7.63 (H-7, H-8, m, 2H), 7.52 (H-5, d, J= 1.4 Hz, 1H), 7.44-7.33 (H_{-naphthyle}, m, 3H), 7.27 (H_{-naphthyle}, d, J= 8.9 Hz, 1H), 5.36 (H-4', s, 1H), 4.75 (NH₂, s_L, 2H), 4.40 (OCH₂CH₃, q, J= 7.0 Hz, 2H), 3.60-3.30 (H_{-piperidine}, m, 4H), 1.85-1.55 (H_{-piperidine}, m, 6H), 1.43 (OCH₂CH₃, t, J= 7.0 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ 167.8 (CO), 158.7 (C), 157.1 (C), 147.6 (C), 147.1 (C), 141.3 (C), 139.4 (CH), 131.4 (C), 130.7 (2×CH), 130.7 (CH), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 126.0 (CH), 125.2 (C), 123.8 (C), 122.6 (C), 120.0 (C), 118.0 (CN), 116.7 (C), 114.6 (C), 61.8 (C), 61.5 (OCH₂), 50.5 (2× CH₂), 38.7 (CH), 25.7 (2× CH₂), 24.7 (CH₂), 14.4 (CH₃).

✓ 6-(2-Amino-3-cyano-4H-benzo[h]chromèn-4-yl)-2-(pipéridin-1-yl)quinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**36**) :

$C_{31}H_{28}N_4O_3$

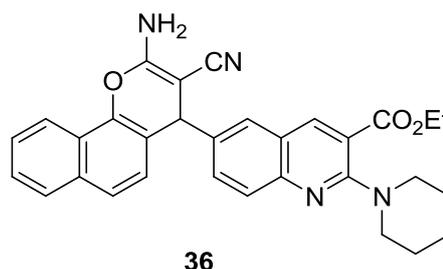
◆ Masse moléculaire: 504,58g.mole⁻¹

◆ Rdt: 41%

◆ Solide jaune

◆ T.fus = 172°C.

◆ R_f = 0.38 (E/Ep 3:1)



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 1716 (CO), 2191 (CN), 3406 (NH₂); **RMN** ¹H (**250 MHz, CDCl₃**): δ 8.31 (H-4, s, 1H), 7.84-7.81 (H_{naphtyle}, m, 2H), 7.72-7.63 (H-7, H-8, m, 2H), 7.53 (H-5, s, 1H), 7.44-7.32 (H_{naphtyle}, m, 3H), 7.25 (H_{naphtyle}, d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.31 (H-4', s, 1H), 4.76 (NH₂, s_L, 2H), 4.41 (OCH₂CH₃, q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.62-3.25 (H_{piperidine}, m, 4H), 1.85- 1.52 (H_{piperidine}, m, 6H), 1.43 (OCH₂CH₃, t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN** ¹³C (**62.9 MHz, CDCl₃**) : δ 167.7 (CO), 158.7 (C), 157.1 (C), 147.6 (C), 147.1(C), 141.3 (C), 139.4 (CH), 131.4 (C), 130.7 (2×CH), 129.8 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 126.0 (CH), 125.1 (CH), 123.7 (C), 122.6 (C), 120.0 (C), 118.0 (CN), 116.7 (CH), 114.6 (C), 61.6 (C), 61.4 (OCH₂), 50.5 (2× CH₂), 38.6 (CH), 25.7 (2× CH₂), 24.7 (CH₂), 14.3 (CH₃).

4.5 Préparation de dérivé hybride (quinoléin-6-yl)-1,4-dihydropyridine (synthèse de *Hantzsch*) :

Mode opératoire : 75 mL d'une solution d'hydroxyde d'ammonium (25%) sont ajoutés à 5mmol (1 eq.) de 2-chloro-6-formylquinoléin 3-carboxylate d'éthyle **13** dissous dans 5mL d'EtOH, suivis de 11 mmol. (2.2eq.) d'acétoacétate d'éthyle, puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux durant une nuit. Une fois la réaction terminée (CCM), on laisse revenir à la température ambiante puis procède à une extraction avec le CH₂Cl₂ (3x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu marron obtenu est ensuite purifié par recristallisation (évaporation lente) dans un mélange CH₂Cl₂/CH₃CN.

✓ 4-(2-Chloro-3-(éthoxycarbonyl)quinoléin-6-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (**37**) :

$C_{25}H_{25}ClN_2O_6$

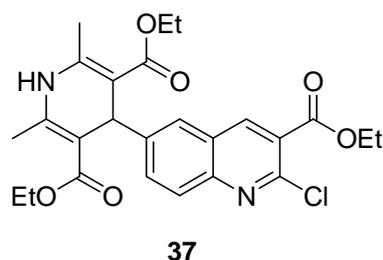
◆ Masse moléculaire: 484,93 g.mole⁻¹

◆ Rdt: 46 %

◆ Solide jaune

◆ T.fus = 198°C.

◆ R_f = 0.58 (AcOEt/Hexane (2:1))



IR ν_{\max} (**KBr**) (cm⁻¹) = 1670 (CO), 3290 (NH); **RMN** ¹H (**250 MHz, CDCl₃**): δ 8.63 (H-4, s, 1H), 7.97-7.77 (H-7, H-8, m, 3H), 7.76 (H-5, s, 1H), 5.92 (NH, s_L, 2H), 5.12 (H-4', s, 1H), 4.42 (OCH₂CH₃, q, $J= 7.1$ Hz, 2H), 4.09 (2OCH₂CH₃, q, $J= 7.0$ Hz, 4H), 2.40 (2CH₃, s, 6H), 1.22 (OCH₂CH₃, t, $J= 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (2OCH₂CH₃, t, $J= 7.1$ Hz, 6H); **RMN** ¹³C (**62.9 MHz, CDCl₃**): δ 167.4 (2×CO), 164.9 (CO), 147.7 (C), 147.4 (C), 147.0 (C), 144.5 (2×C), 141.7 (CH), 134.1 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 125.8 (C), 124.2 (C), 103.6 (2×C), 62.1 (CH₂), 60.0 (2×OCH₂), 40.1 (CH), 14.4 (2×CH₃), 14.3 (CH₃).

«Conclusion générale»

L'objectif recherché à travers cette thèse s'intègre dans un cadre de continuité et de développement d'axe de recherche développé dans notre laboratoire relatif à la mise au point de méthodologies adéquates et appropriées dans la synthèse de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique comportant le noyau quinoléine comme structure de base, et à l'évaluation de leur activité biologique.

Le contenu de cette thèse est subdivisé en quatre parties.

La première purement théorique, est consacrée à l'intérêt et l'utilisation des dérivés de la quinoléine et autres hybrides quinoléine-hétérocycles particulièrement dans le domaine biologique et médicale. L'utilisation des dérivés de Tacrine et leur couplage avec diverses entités hétérocycliques, leur apport dans la mise au point de composé unique multifonctionnel (MTDLs) pour le traitement de la maladie d'*Alzheimer*, ainsi que les différentes voies d'accès aux composés hybrides contenant comme structure de base le motif tacrine, ont été rapportés et agrémentés par des schémas et autres figures appropriés.

Dans la seconde partie réservée aux résultats et discussion, nous avons procédé à la synthèse de plusieurs séries de composés originaux quinoléine-hétérocycle de structures diversifiées et hautement fonctionnalisés.

En premier lieu nous avons préparé un certain nombre de dérivés hybrides de (**2-chloroquinoléin-3-yl**)-**hétérocycles** originaux à partir de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhydes différemment substitués. Plusieurs hétérocycles hautement et diversement fonctionnalisés : des 4*H*-pyranes porteurs de fonctions ester ou cétone (aliphatique et cyclique), nitrile et amine liés en position 4 à un motif quinolye diversement substitué (**4a-4i**) ont été préparés avec de très bons rendements (82-92%). Deux séries de composés hybrides (**2-chloroquinoléin-3-yl**)-**pyridines**, les dérivés de 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-substitué-nicotinonitrile (composés **13-20**), les autres dérivés de 2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile (composés **21-24**) ont été préparés avec des rendements variables (24-46%), à partir des intermédiaires-clé, les 3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitriles **3a-3d**, lesquels ont été obtenus avec des rendements en produits purs moyens (43-47%).

La même démarche a été utilisée pour accéder à des **hybrides (quinoléin-6-yl)-hétérocycles** de structures diverses et hautement fonctionnalisés nouveaux, tel que les dérivés de (quinoléin-6-yl)-4*H*-pyrane (**32a-b**, **33a** et **34a-b**), -2-aminobenzochromène (**35** et **36**), et -1,4-dihydropyridine (composé **37**), et ce à partir d'un seul et unique intermédiaire le 2-chloro-

6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle (**30**). Les rendements vont du relativement faible (10-20%) à l'acceptable (41-58%).

En second lieu, un certain nombre de dérivés hybrides originaux analogues structuraux de la Tacrine (composé bioactif utilisé dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*), les **(quinoléin-3-yl)-tacrine** porteurs en position 5 du noyau 4*H*-pyrane d'un groupement électroattracteur (**séries 5, 6, 7, 8** et composés **9-12**) ont été préparés dans les conditions standards de la réaction de *Friedländer*. Les mêmes conditions appliquées aux dérivés de 2-*chloroquinoléin-3-yl*-pyridine (**13-20**) ne semblent pas altérées ces substrats (pas d'évolution de la réaction).

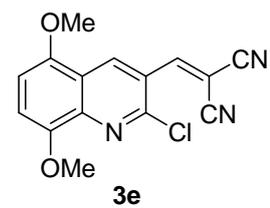
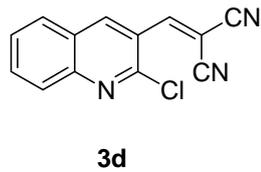
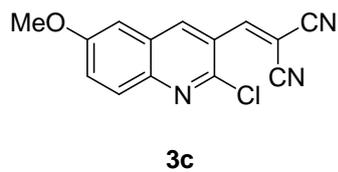
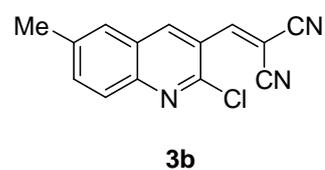
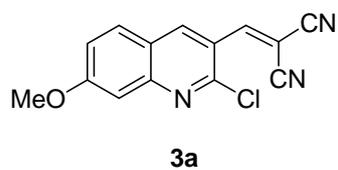
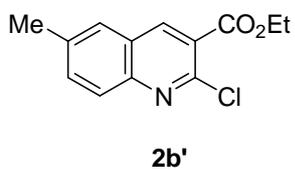
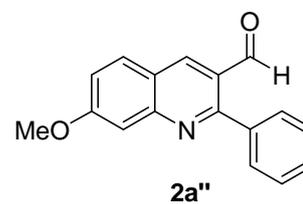
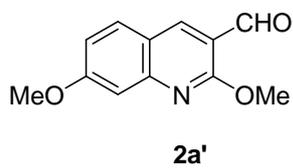
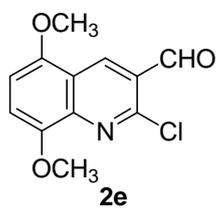
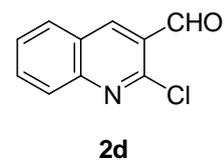
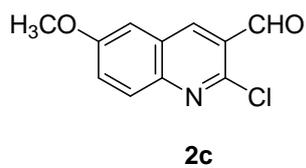
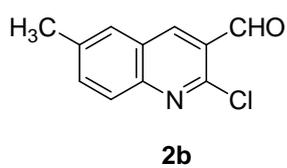
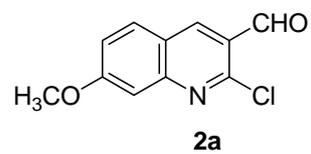
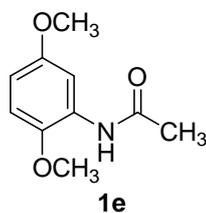
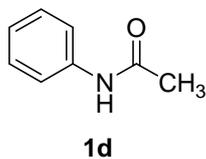
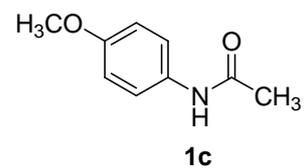
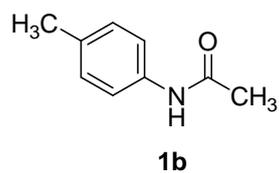
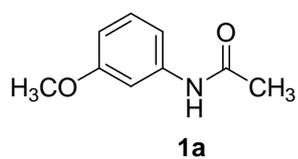
Cette partie est agrémentée par une discussion portant sur l'efficacité des méthodes utilisées dans la synthèse des différentes séries de produits, et illustrée par des commentaires portant notamment sur les analyses spectroscopiques (IR et RMN à haut champ) ainsi que sur l'utilisation de la diffraction des rayons X dans la détermination de structure de quelques composés (**13** structures).

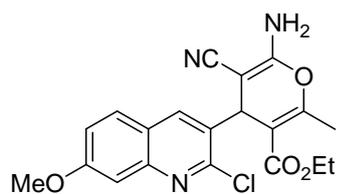
La troisième partie contient les résultats de l'évaluation biologique (tests anti-*Alzheimer*) de 13 composés analogues structuraux de la Tacrine, les hybrides (2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-tacrine (**séries 5, 6 et 7**, et composés **9-12**). Ces tests *in vitro* ont concerné la mesure de l'hépatotoxicité des produits préparés, la détermination du pouvoir inhibiteur envers l'*Acétylcholinestérase*, la *Butyrylcholinestérase* et l'agrégation induite de β -amyloïdes $A\beta_{1-40}$, la neuro-protection et la neuro-toxicité. Pour la comparaison la Tacrine a été utilisée comme médicament de référence.

Ces nouveaux dérivés analogues de Tacrine, les pyranotacrines, se sont révélés des agents multi-puissants, non-hépatotoxiques, non compétitifs dans l'inhibition de l'*acétylcholinestérase* et de l'agrégation induite de β -amyloïdes $A\beta_{1-40}$, neuro-protecteurs et non neurotoxiques pour la maladie d'*Alzheimer*.

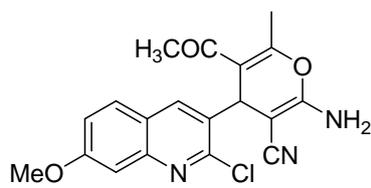
Enfin, dans la quatrième et dernière partie sont réunis les différentes procédures et protocoles expérimentaux utilisés, les données physico-chimiques (aspect du produit, rapport frontal et point de fusion), ainsi que les résultats des données expérimentales permettant de caractériser sans ambiguïté les structures respectives des produits préparés par l'utilisation des méthodes d'identification spectroscopiques usuelles (IR, RMN¹H, RMN C-13), et pour certains d'entre eux des analyses complémentaires tel que la spectrométrie de masse MS/ESI en mode d'ionisation positif ou HRMS et autre analyse élémentaire ont été effectuées.

«*Formulaire*»

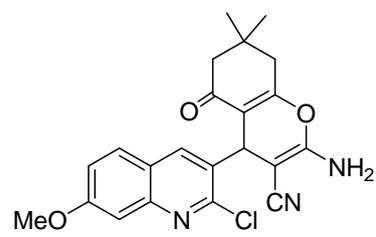




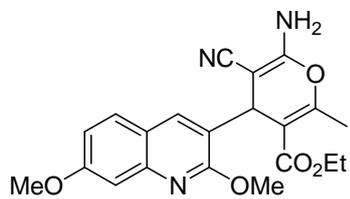
4a



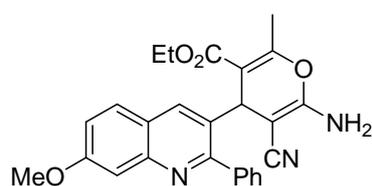
4b



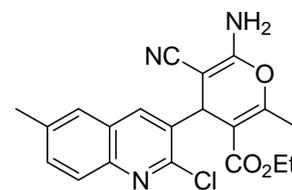
4c



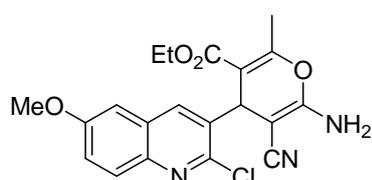
4d



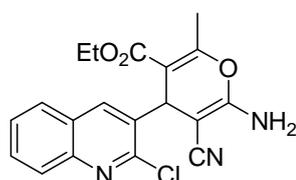
4e



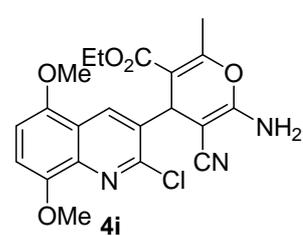
4f



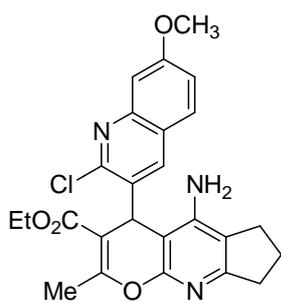
4g



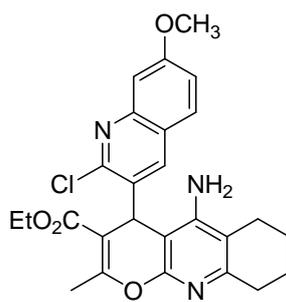
4h



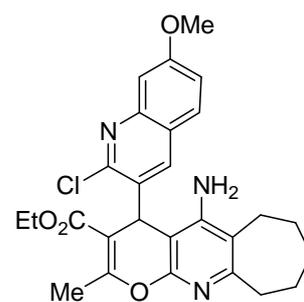
4i



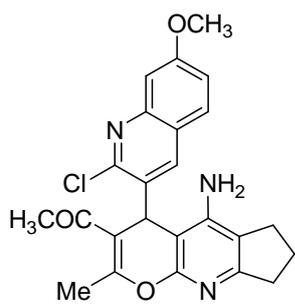
5a



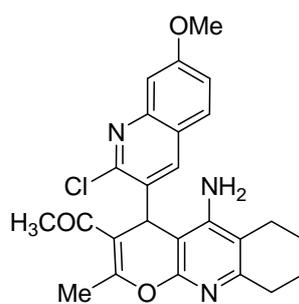
5b



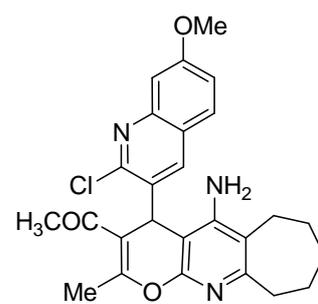
5c



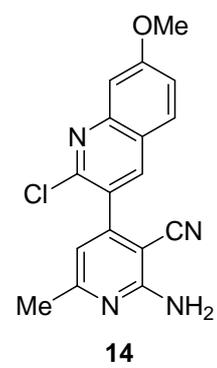
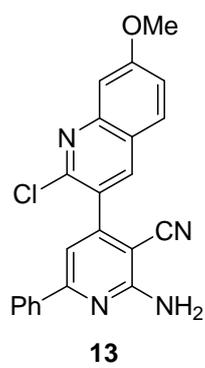
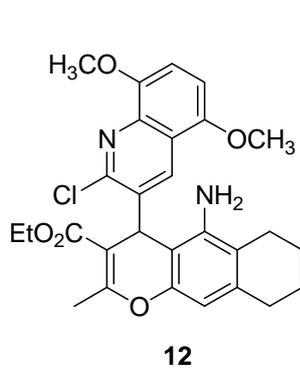
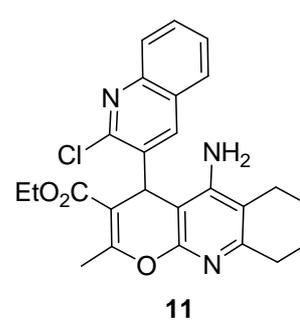
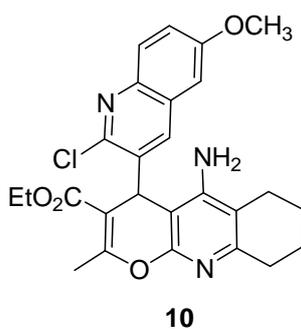
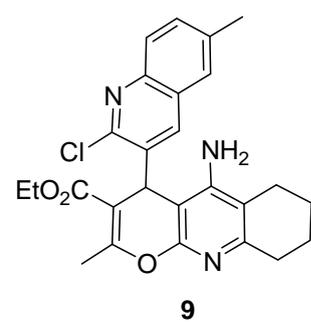
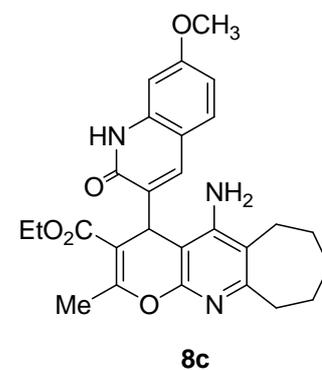
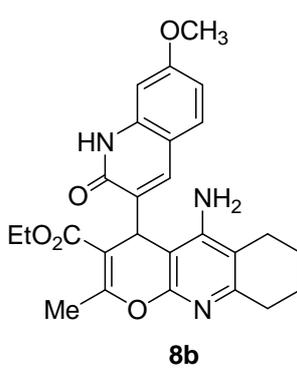
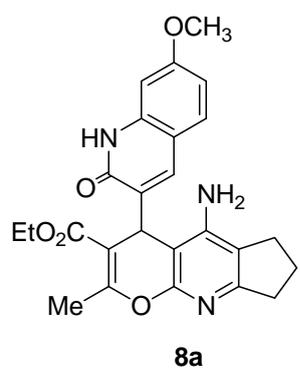
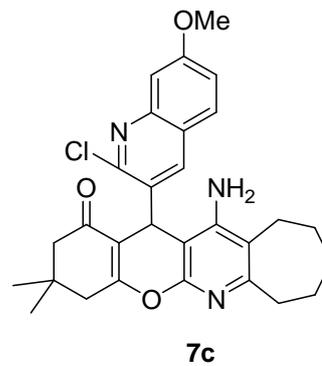
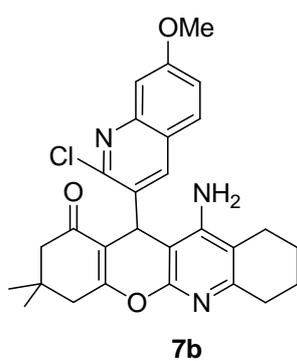
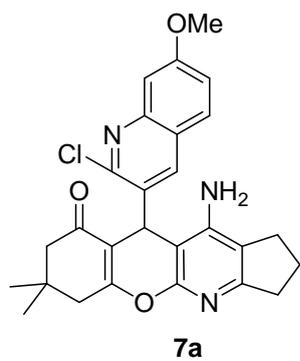
6a

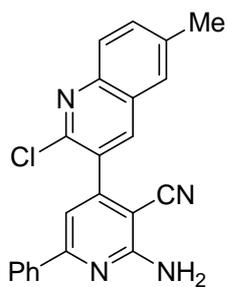


6b

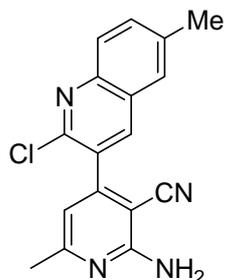


6c

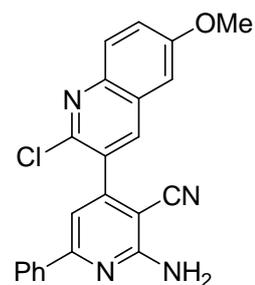




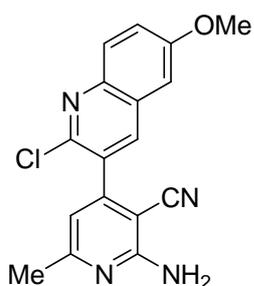
15



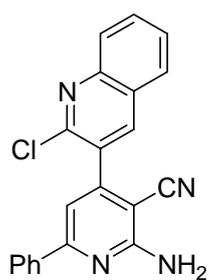
16



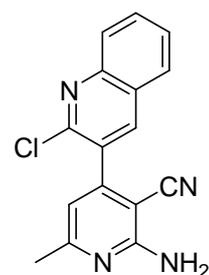
17



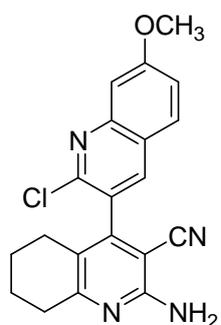
18



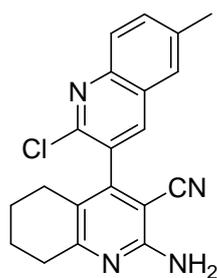
19



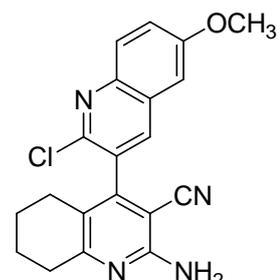
20



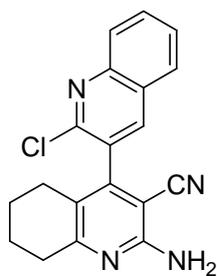
21



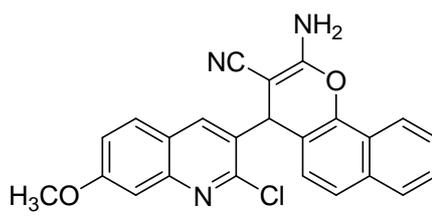
22



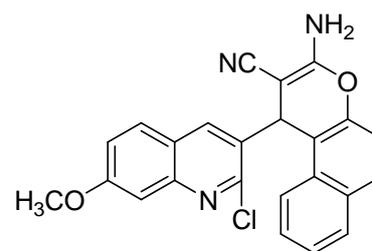
23



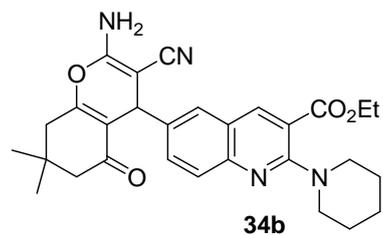
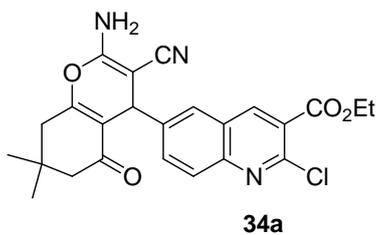
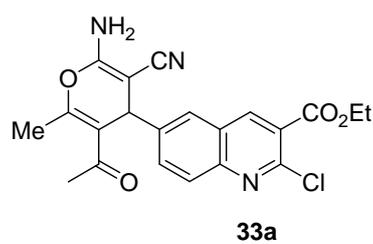
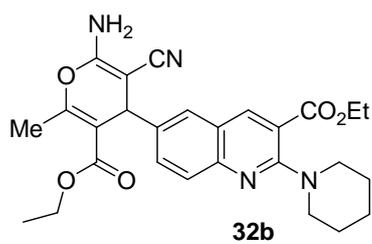
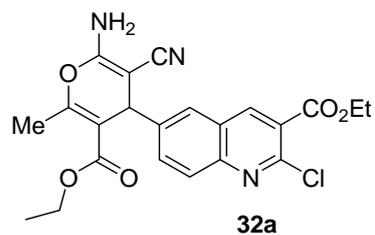
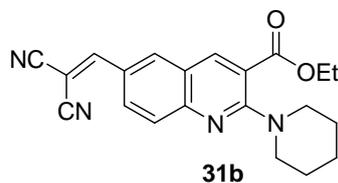
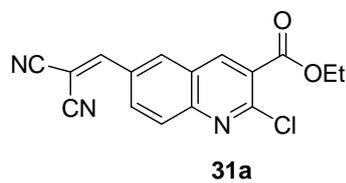
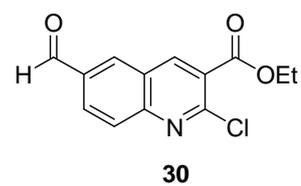
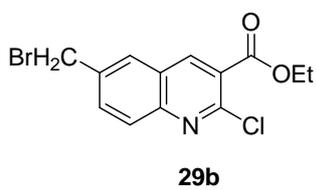
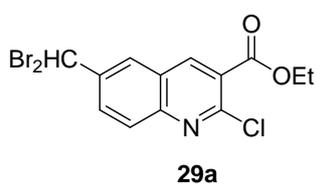
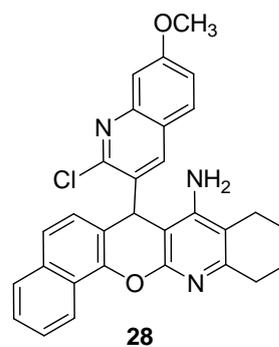
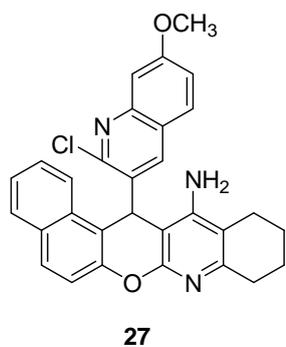
24

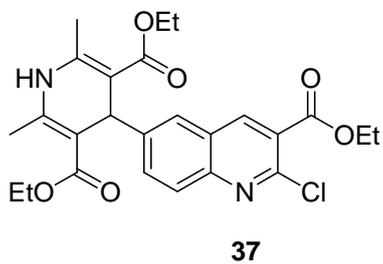
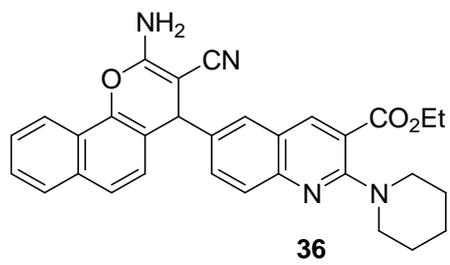
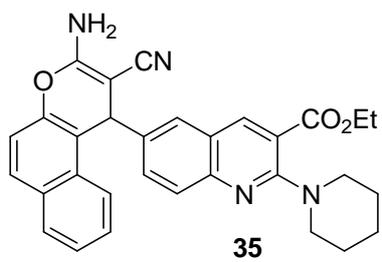


25



26





«*Résumés*»

Résumé :

Un certain nombre de composés hybrides (*2-chloroquinoléin-3-yl*)-**hétérocycles** originaux ont été préparés à partir de dérivés de *2-chloroquinoléin-3-carbaldéhydes* différemment substitués. Des dérivés de *4H*-pyranes porteurs de fonctions ester, cétone (aliphatique et cyclique), nitrile et autre amine liés en position 4 à un motif *quinolye* diversement substitué (**4a-4i**) ont été préparés avec de très bons rendements (82-92%). Deux séries de composés hybrides ont été préparés (*2-chloroquinoléin-3-yl*)-*pyridines*, les dérivés de *2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-6-substitué-nicotinonitrile* (composés **13-20**), et autres dérivés de *2-amino-4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydroquinoléin-3-carbonitrile* (composés **21-24**) avec des rendements variables (24-46%), à partir des intermédiaires-clé, les *3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitriles* (**3a-3d**), qui ont été obtenus des rendements en produits purs moyens (43-47%).

La même démarche a été utilisée pour accéder aux **hybrides (quinoléin-6-yl)-hétérocycles** de structures diverses et hautement fonctionnalisés nouveaux tel que les dérivés de (*quinoléin-6-yl*)-*4H*-pyrane (**32a-b**, **33a** et **34a-b**), *-2-aminobenzochromène* (**35** et **36**), et *-1,4-dihydropyridine* (composé **37**), et ce à partir d'un seul et unique intermédiaire le *2-chloro-6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle* (**30**). Les rendements vont du relativement faible (10-20%) à l'acceptable (41-58%).

Une « valorisation » des dérivés hybrides (*quinoléin-3-yl*)-*4H*-pyrane a été entreprise et s'est traduite par la préparation de quelques séries de dérivés originaux hautement et diversement fonctionnalisés analogues structuraux de la Tacrine (composé bioactif utilisé dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*), les **pyranotacrines** (*quinoléin-3-yl*)-*tacrine*) porteurs de groupement électroattracteurs en position 5 du noyau *4H*-pyrane (**séries 5, 6, 7, 8**, et composés **9-12**) ont été préparés dans les conditions standards de la réaction de *Friedländer*, avec des rendements en produit pur satisfaisants pour la plupart (39-70%). Les mêmes conditions appliquées aux dérivés de (*2-chloroquinoléin-3-yl*)-*pyridine* (**13-20**) ne semblent pas altérées ces substrats (pas d'évolution de la réaction).

L'évaluation biologique *in vitro* (tests anti-*Alzheimer*) des produits des séries **5, 6, 7** et composés **9-12** tel que la mesure de l'hépatotoxicité, la détermination du pouvoir inhibiteur envers l'*Acétylcholinestérase* et la *Butyrylcholinestérase*, l'agrégation induite de β -amyloïdes $A\beta_{1-40}$, la neuroprotection et la neurotoxicité, ont montré que ces **pyranotacrines** sont des agents multi-puissants, non-hépatotoxiques, inhibiteurs non compétitif de l'*acétylcholinestérase* et de l'agrégation induite de β -amyloïdes $A\beta_{1-40}$, neuro-protecteurs et non neurotoxiques pour le traitement de la maladie d'*Alzheimer*.

Tous les composés préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H et ^{13}C) et pour certains d'entre eux des analyses complémentaires ont été effectuées (diffraction des rayons X, analyse élémentaire et/ou HRMS et ES/MS).

Mots-clé : Quinoléine, réaction d'addition-hétéro-cyclisation, hybride quinoléine-hétérocycle, Maladie d'*Alzheimer*, Tacrine, activité biologique.

Abstract:

A number of original hybrids as (2-chloroquinolin-3-yl)-heterocyclic compounds were prepared from differently substituted 2-chloroquinolin-3-carbaldehydes. A series of 4*H*-pyrans derivatives carriers an ester or ketone (aliphatic and cyclic), a nitrile and an amine functions linked in position 4 with variously substituted(2-chloroquinolin-3-yl) patterns (**4a-4i**) were prepared in very good yields (82-92%). Two series of (2-chloroquinolin-3-yl)-pyridine hybrids such as 2-amino-4-(2-chloroquinolin-3-yl)-6-substituted-nicotinonitriles (compounds **13-20**), and 2-amino-4-(2-chloroquinolin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-carbonitrile derivatives (**21-24**) were prepared in variable yields (24-46%) from 3-(2-chloro-quinolin-3-yl)-2-cyanoacrylonitriles (**3a-3d**) as key intermediates in moderate yields (43-47%).

The same approach was used to access to new highly functionalized (*quinolin-6-yl*)-heterocycles with various structures such as (*quinolin-6-yl*)-4*H*-pyran (**32a-b**, **33a** et **34a-b**), -2-aminobenzochromene (**35** et **36**), and -1,4-dihydropyridine (compound **37**), and that from a single intermediate the ethyl 2-chloro-6-formylquinolin-3-carboxylate (**30**). Yields are relatively low (10-20%) to acceptable (41-58%).

A "recovery" hybrid derivatives (*quinoline-3-yl*)-4*H*-pyran was undertaken and resulted in the preparation of some series of highly original and diversely functionalized structural analogues of Tacrine (a bioactive compound used in the treatment of *Alzheimer's* disease). These pyranotacrines (*quinolin-3-yl*)-4*H*-pyran-tacrine carriers in position 5 of 4*H*-pyran ring an electron-withdrawing group (series **5**, **6**, **7**, **8**; and compounds **9-12**) were prepared under the standard conditions of the *Friedländer's* reaction in satisfactory yields for most (39-70%). The same conditions apply to (2-chloroquinolin-3-yl)-pyridine derivatives (**13-20**) do not appear altered these substrates (no evolution of the reaction).

The *in vitro* biological evaluation (anti-*Alzheimer's* tests) of products of series **5,6,7**, and compounds **9-12** as the determination of hepatotoxicity, measurement of inhibitory power toward *acetylcholinesterase*, *butyrylcholinesterase*, and induced aggregation of β -amyloid $A\beta_{1-40}$, neuroprotection and neurotoxicity, have shown that these new pyranotacrines are multipotent, non-hepatotoxic, non competitive *acetylcholinesterase* inhibitors, $A\beta_{1-40}$ anti-aggregants, neuroprotective, and non-neurotoxic agents for *Alzheimer's* disease.

All prepared compounds were identified by usual spectroscopic methods (IR, ^1H NMR and ^{13}C), and for some of them additional analyzes were carried out (X-ray diffraction, elemental analysis, MS and/or HRMS).

Keywords: Quinoline, addition-heterocyclisation reaction, poly-heterocyclic compounds, *Alzheimer's* disease, Tacrine's analog, biological activity.

ملخص:

يتلخص العمل في هذه الأطروحة على اصطناع مركبات ذات حلقات غير متجانسة أصلية انطلاقاً من 2-كلوروكينولين-3-كربالدهيد بمختلف المستبدلات كمادة أولية، من بينها مركبات ذات حلقة بيرانية الحاملة لوظيفة الأستر و الكيتون (الخطي أو الحلقي) و وظيفة النتريل و الأمين المرتبطة بالموضع 3 لحلقة الكينولين بمردودات جيدة (82-92%)، سلسلتين من المركبات ذات حلقة بريدينية: 2-امينو-4-(2-كلوروكينولين-3-يل)-6-نيكوتينونيتريل (13-20) تم اصطناعها هي الأخرى بمردودات مختلفة (24-46%) و 2-امينو-4-(2-كلوروكينولين-3-يل)-8,7,6,5-تيتراهيدروكينولين-3-كابونيتريل (21-24) التي تم الحصول عليها بمردودات متوسطة (43-47%) باستعمال مركب *Knoevenagel* كوسيط 3-(2-كلوروكينولين-3-يل)-2-سيانونيتريل (3a-3d).

نفس الطريقة تم استعمالها للحصول على مشتقات كينولينية ذات حلقات غير متجانسة في الموضع 6 لحلقة الكينولين ببنيات و وظائف مختلفة انطلاقاً من الوسيط 2-كلورو-6-فورميكينولين-3-كربوكسيلات الايثيل (30) من بينها: (كينولين-6-يل)-H4-بيران (32a-b, 33a, 34a-b) 2-امينونيزوكرومان (35-36) و 1.4-ديهيدروبيريدين (37) بمردودات ضعيفة نسبياً (10-20%) و أخرى مقبولة (41-58%).

تم تثمين المشتقات البيرانية المحضرة في اصطناع مشتقات أصلية الحاملة لوظائف مختلفة و ذات البنية الكيميائية مشابهة للبنية الكيميائية لمركب التاكرين *Tacrine* (دواء يستخدم لمعالجة مرض ألزهايمر). تم اصطناع البيرانوتاكربين ((كينولين-3-يل) تاكرين) (السلسلة 5, 6, 7, 8 و المركبات 9-12) تحت الظروف القياسية لتفاعل *Friedländer* بمردودات مقبولة في معظمها (39-70%). و أيضاً تم اخضاع المشتقات ذات الحلقة البريدينية 2-كلوروكينولين-3-بيريدين (13-20) في نفس الظروف القياسية للتفاعل لكن لم يكن هناك تطور.

تم اظهار الفعالية البيولوجية مخبرياً *in vitro* للمركبات (السلسلة 5, 6, 7 و المركبات 9-12) حيث اظهرت هذه المركبات فعالية لا سمية ضد الكبد، القدرة التثبيطية للأنزيم *Acetylcholinesterase* و تثبيط التراكمات الناتجة من β -اميلويد (40-A1 β)، القدرة على الحماية العصبية، فعالية لا سمية ضد الأعصاب لمعالجة مرض ألزهايمر.

تم اثبات بنيات كل المركبات المصنعة بالطرق الطيفية (IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN, RX, AE و/أو MS (HRMS).

مفاتيح اللفظ

كينولين، تفاعلات الاضافة، مشتقات الكينولين ذات الحلقات غير المتجانسة، مرض ألزهايمر، تاكرين، فعالية بيولوجية.

«*Annexes*»