

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة باجي مختار- عنابة

Badji-Mokhtar-University
Annaba

Université Badji-Mokhtar-
Annaba



FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT

Option : Chimie Organique Appliquée

Par **Khawla BECHLEM**

**Synthèse de nouveaux dérivés d'oxazolidinone,
sulfamidophosphonate et d'indénoindole.**

Activité anticancéreuse

Soutenue : Février 2021

Devant le jury composé de :

Mr Yacine BOUHADJA	Président	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba
M^{me} Malika BERREDJEM	Directrice de thèse	Pr. Université Badji-Mokhtar-Annaba
Mr Zouhair BOUAZIZ	Co-directeur de thèse	MCA. Université Claude Bernard-Lyon 1
Mr Nouredine AOUF	Examineur	Pr. Université Badji-Mokhtar Annaba
Mr Raouf BOULCINA	Examineur	Pr. Université Mustapha ben boulaïd Batna

Dédicaces

À l'esprit de celui qui a fait de moi ce que je suis, mon cher papa, tes sacrifices, ton encouragement et tes prières reste encore gravés dans ma mémoire, j'imagine quelle serait ta joie aujourd'hui. Que Dieu t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son paradis.

À la chandelle de ma vie, ma mère, pour ses sacrifices, sollicitudes, encouragement et prières tout au long de ma vie. Que Dieu te protège.

À mes chers frères Noureddine et Oussama.

À tous mes proches.

À tous mes amis et mes collègues.

Remerciements

Ces quelques lignes vont me permettre de remercier toutes les personnes qui m'ont beaucoup apporté aussi bien au niveau scientifique que personnel. La difficulté tient dans le fait de n'oublier personne. C'est pourquoi, je remercie par avance ceux dont le nom n'apparaît pas dans cette page et qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre.

Ce présent travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliqué (LCOA), Groupe : Synthèse des biomolécules et modélisation moléculaire (SBMM) de l'Université Badji-Mokhtar-Annaba, Algérie et le laboratoire EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry (B2MC) 'Institute of Pharmaceutical and Biological Sciences de l'Université Claude Bernard Lyon 1, France.

En premier lieu, je tiens à souligner l'implication majeure de ma directrice de thèse, le Professeur **Malika BERREDJEM**, une personne si précieuse par sa qualité d'encadrement, je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude de m'avoir donné la chance de travailler avec elle, d'être toujours présente et prête à aider ses étudiants, d'être passionnée, rigoureuse et enthousiaste. Celle qui m'a permis d'approfondir mes connaissances dans un des vastes domaines de la Science. Je tiens à la remercier vivement de m'avoir accompagné tout au long de ce parcours, de m'avoir guidé et enseigné les réflexes du bon chercheur. Comme je tiens aussi à la remercier pour son aide précieuse lors de la préparation et la rédaction. Sans oublier surtout ses qualités humaines, elle est une sœur dans les moments difficiles, son écoute, sa patience, son optimisme et son extraordinaire force de travail font d'elle un exemple dont j'espère pouvoir m'inspirer dans ma vie professionnelle.

Je tiens à exprimer ma profonde et sincère gratitude et remerciements à Monsieur **Zouhair BOUAZIZ** mon co-directeur de thèse à l'université Lyon. Qu'il trouve ici toute ma reconnaissance pour son enthousiasme sa gentillesse, sa présence, et ses encouragements, sa bonne humeur, son soutien apporté au quotidien tant sur le plan scientifique et sur le plan moral. Je le remercie également pour l'honneur de qu'il m'a fait en acceptant de juger ce travail.

Je tiens à remercier vivement les membres du jury:

Professeur Nouredine AOUF, pour sa gentillesse, sa disponibilité et ses encouragements régulièrement renouvelés, Je souhaiterais le remercier chaleureusement pour tout ce qu'il ma

m'a apporté comme connaissances enrichissantes et conseils, Je le remercie également pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de juger ce travail.

*Monsieur **Yacine BOUHADJA**, Professeur à l'université d'Annaba, pour avoir accepté de présider ce jury de thèse.*

***Mr Raouf BOULCINA**, Professeur à l'université de Batna, qui malgré sa charge, il a consacré un temps précieux pour examiner cette thèse.*

*J'adresse mes sincères remerciements à l'équipe lyonnaise, en particulier **Christelle MARMINON**, Docteur à l'université Lyon 1, pour son aide et sa disponibilité, pendant mon séjour à Lyon.*

Je remercie tous les membres du laboratoire, anciens et nouveaux, pour leur patience et leur aide, avec qui j'ai eu des échanges fructueux.

Pour finir, j'exprime ma sincère gratitude envers tous ceux et celles qui m'ont accompagné de près ou de loin à la concrétisation de cette thèse.

Abstract

The work presented in this manuscript consists of two parts, Considering the pharmacological and chemical importance of the sulfamidophosphonates, sulfamoyloxazolidinones and indenoindoles, we presented a detailed bibliographic study in which we cited their chemical properties, pharmacological interest, and their methods of synthesis described in the literature.

In a second part, we presented our detailed work; this part consists of three chapters: First, we structurally studied new synthesized α -sulfamidophosphonates derived from α -aminophosphonates in a single step, using ultrasonic irradiation without the need for solvents or toxic catalysts. The study was carried out by the new POM theory, and molecular docking which consists to identifying the pharmacophoric sites and the biological activity of the molecules studied, a crystallographic study was also carried out.

In a second step, we reported a new approach to synthesize a new series of Sulfamoyloxazolidinones, containing the nitrogen mustard motif, using oxazolidin-2-ones prepared from amino acids, chlorosulfonyl isocyanate and nitrogen mustard via the Carbamoylation-Sulfamoylation reaction.

The different spectroscopic methods (^1H and ^{13}C NMR, MS, and IR) were used to establish the structural characteristics of the compounds synthesized.

Keywords: α -sulfamidophosphonate, POM theory, Sulfamoyloxazolidinones, indeno [1, 2-b] indole, antitumoral activity.

Résumé

Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit est constitué de deux parties :

Dans la première partie ; nous avons présenté une étude bibliographique détaillée sur sulfamidophosphonates, sulfamoyloxazolidinones, et les indénoindoles, dans laquelle nous avons cité leurs propriétés chimiques, intérêt pharmacologique, et aussi leurs méthodes de synthèse décrites dans la littérature.

Dans une deuxième partie nous avons présenté notre travail détaillé, cette partie est constituée de trois chapitres :

En premier temps, nous avons synthétisé des nouveaux α -sulfamidophosphonates en une seule étape, sous irradiations ultrasoniques en absence des solvants ou des catalyseurs toxiques. Une étude théorique a été réalisée par la nouvelle théorie de POM, et le Docking moléculaire, dans le but d'identifier les sites pharmacophores et l'activité biologique des molécules étudiés. Une étude cristallographique aussi a été effectuée.

Dans un deuxième temps, nous avons rapporté une nouvelle approche de synthèse d'une nouvelle série de sulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote, en utilisant des oxazolidin-2-ones préparés à partir des aminoacides, l'isocyanate de chlorosulfonyl et la moutarde à l'azote via une réaction de carbamoylation-sulfamoylation.

L'activité antitumorale des molécules synthétisées a été évaluée sur des lignées cellulaires cancéreuses différentes.

Les différentes méthodes spectroscopiques (RMN ^1H et ^{13}C , SM, et IR) ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales des composés synthétisés.

Mots clés : α -sulfamidophosphonate, théorie POM, Docking moléculaire, sulfamoyloxazolidinones, indéno[1,2-*b*] indole, activité antitumorale.

Liste des figures

Introduction générale

Figure 0.1 : La prolifération rapide des cellules anormales « métastase »	02
Figure 0.2 : Structures de quelques molécules anticancéreuses.....	02
Figure 0.3 : Figure 2. Structures de sulfamidophosphonates étudiés.....	03
Figure 0.4 : Figure 2. Structure de base de moutarde à l'azote.....	03
Figure 0.5 : Structure de N-sulfamoyloxazolidinones.....	04
Figure 0.6 : Structures de quelques oxazolidinones-sulfonamide.	04
Figure 0.7 : Quelques exemples d'indéno[1,2-b] indoles inhibiteurs de CK2 ($CI_{50} \mu M$)	05

Partie 1

Chapitre 01 :

Figure 1.1.1 : Structures de sildénafil et son analogue.....	11
Figure 1.1.2 : Structures d' α , β et γ d'amidophosphonate.....	12
Figure 1.1.3 : Structures des α -amidophosphonates ayant des activités biologiques Intéressantes.....	12
Figure 1.1.4 : Structures d' α -aminophosphonates à activité antitumorale.....	13
Figure 1.1.5 : Exemples des sulfonamides contenant le groupement phosphonate.....	15
Figure 1.1.6 : Structures de Fotemustine et son analogue.....	15
Figure 1.1.7 : Structures de chloro-biphénylsulfonylaminométhyl-propylphosphonate et ses analogues.....	16
Figure 1.1.8 : Structure de sulfamidophosphonate dérivé de l'acide mycophénolique.....	16
Figure 1.1.9 : Structure de sulfamidocarbonyloxyphosphonates.....	17

Chapitre 02 :

Figure 1.2.1 : Structures générales des auxiliaires d'Evans.	24
Figure 1.2.2 : Structure de Linezolid et tédizolide.....	25
Figure 1.2.3 : Structure de Famoxadone.....	25
Figure 1.2.4 : Structures de quelques oxazolidinones anticancéreux.....	26
Figure 1.2.5 : Exemples de molécules contenant les motifs sulfamide et oxazolidinones.....	30
Figure 1.2.6 : Sulfamoyloxazolidinones antibactériens.....	31
Figure 1.2.7 : Oxazolidino-sulfonamides antimicrobiens.....	31
Figure 1.2.8 : Oxazolidinone-sulfonamide inhibiteur de VIH-1.....	31

Chapitre 03 :

Figure 1.3.1 : Structure de CK2 humaine.....	39
Figure 1.3.2 : Structures chimiques des principaux inhibiteurs de CK2 (CI_{50} M).....	40
Figure 1.3.5 : Isomère du squelette indinoindole.....	43
Figure 1.3.6 : Structure générale de l'indinoindole	43
Figure 1.3.7 : Inhibiteurs puissants de la protéine kinase humaine CK2 et de la croissance des cellules tumorales.....	44
Figure 1.3.8 : Structures chimiques des indéno[1,2- <i>b</i>]indoles inhibiteurs de CK2.....	44
Figure 1.3.9 : Structure d'indinoindoles inhibiteurs de la topoisomérase II.....	45
Figure 1.3.10 : Inhibiteurs de la topoisomérase.	45
Figure 1.3.11 : Indénoindoles comme antioxydants.....	46
Figure 1.3.12 : Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.....	46
Figure 1.3.13 : Structures d'indéno[1,2- <i>b</i>] indoles présentant une activité cytotoxique....	47
Figure 1.3.14 Inhibiteurs de la protéine ABCG2.....	48

Partie 2

Chapitre 01 :

Figure 2.1.1 : Objectif des études réalisés sur les α -sulfamidophosphonates.....	54
Figure 2.1.2: Spectre RMN 1H de phényl(<i>N</i> -phénylsulfamoylamino) méthyl phosphonate de diéthyle.....	58
Figure 2.1.3: Spectre RMN ^{13}C de phényl(<i>N</i> -phénylsulfamoylamino)méthyl phosphonate de diéthyle.....	59
Figure 2.1.4: Spectre RMN ^{31}P de phényl(<i>N</i> -phénylsulfamoylamino)méthyl phosphonate de diéthyle.....	59
Figure 2.1.5. Ortep du composé I.2b.....	61
Figure 2.1.6 : Schéma de tassement de I.2b selon le long d'axe <i>b</i> projections des couches parallèles au plan (<i>b</i> , <i>c</i>).....	62
Figure 2.1.7 : Identification des sites pharmacophore du composé 2b.....	64
Figure 2.1.8: re-docking du ligand co-cristallisé (PDB: 2c6c). Interactions de liaison hydrogène illustrées en ligne cyan.....	66
Figure 2.1.9: Ancrage des dérivés sulfamido-phosphonates dans GCPII montrant la différence de coordination des ions Zn; (A) composé 1a (violet) et composé 1d (bleu ciel); (B) composé 1b (orange) et composé 1c (vert).....	66

Figure 2.1.10: Modèle de liaison du composé 1a dans la poche de liaison de GCPII. Les résidus d'acides aminés et le composé l'ont été représentés sous forme de modèles en bâtonnet, les liaisons H ont été représentées sous forme de lignes noires.....	67
Figure 2.1.11: Modèle de liaison du composé 1d dans la poche de liaison de GCPII. Les résidus d'acides aminés et le composé 1d ont été représentés sous forme de modèles en bâtonnet, les liaisons H ont été représentées sous forme de lignes noires.....	68
Figure 2.1.12 : Structure de l'ICS.....	69
Figure 2.1.13 : Structure générale des molécules synthétisées.....	70
Figure 2.1.14 : Spectre RMN ¹ H de l'oxazolidin-2-one valine.....	75
Figure 2.1.15 : Spectre RMN ¹³ C de l'oxazolidin-2-one valine.....	76
Figure 2.1.16 : Spectre RMN ¹ H de l'oxazolidin-2-one leucine.....	76
Figure 2.1.17 : Spectre SM du composé I.3c.....	79
Figure 2.1.18 : Spectre RMN ¹ H du composé I.3c.....	80
Figure 2.1.19 : Spectre RMN ¹³ C du composé I.3c.....	80
Figure 2.1.20 : Spectre IR du composé I.3c.....	81
Figure 2.1.21 : Spectre RMN ¹ H du composé I.3b.....	81
Figure 2.1.22 : ORTEP de (S)-4-isopropyl-N-(N,N-bis(2-chloroethyl)sulfamoyl)-2-Oxo oxazolidine-3-carboxamide.....	83
Figure 2.1.23 : La géométrie moléculaire du composé I.3c, les ellipsoïdes de déplacement sont dessinés au niveau de probabilité de 50%. Les atomes H sont représentés comme de petites sphères de rayon arbitraire.....	85
Figure 2.1.24 : Identification de site. O, O-Pharmacophores.....	86
Chapitre 03 :	
Figure 2.3.1 : Structure des α -sulfamidophosphonates testés.....	136
Conclusion générale	
Figure 1 : Structure des α -sulfamidophosphonates étudiés.....	142

Liste des schémas

Partie 1

Chapitre 1 :

<i>Schéma 1.1.1 : Synthèse d'amidophosphonates sous irradiations ultrasoniques</i>	13
<i>Schéma 1.1.2 : Synthèse d'amidophosphonates à partir d'imine</i>	14
<i>Schéma 1.1.3 : Synthèse d'α-amidophosphonate via une réaction d'Ugi</i>	14
<i>Schéma 1.1.4 : Synthèse de nouveaux dérivés de sulfamidophosphonates</i>	17
<i>Schéma 1.1.5 : Synthèse de nouveaux dérivés de sulfamidophosphonates par Michaelis-Arbuzov</i>	18
<i>Schéma 1.1.6 : Synthèse de sulfamidophosphonates à partir de N-Tosyl Aldimines</i>	18

Chapitre 2 :

<i>Schéma 1.2.1 : Synthèse d'oxazolidin-2-one à partir d'aminoalcools</i>	26
<i>Schéma 1.2.2 : Synthèse d'oxazolidinones sous irradiations microondes</i>	27
<i>Schéma 1.2.3 : Synthèse à partir d'aziridine</i>	27
<i>Schéma 1.2.4 : Synthèse multicomposante d'oxazolidinone</i>	28
<i>Schéma 1.2.5 : Synthèse de bis acétamide</i>	28
<i>Schéma 1.2.6 : Synthèse de bisoxazolidinone sulfone</i>	29
<i>Schéma 1.2.7 : Synthèse d'oxazolidinones contenant le motif sulfonyle</i>	32
<i>Schéma 1.2.8 : Synthèse de N-sulfamoyloxazolidinones à partir de 1,3-dichloropropan-2-ol</i>	32
<i>Schéma 1.2.9 : Synthèse de N-sulfamoyloxazolidinones</i>	33

Chapitre 3 :

<i>Schéma 1.3.1 : Préparation des indéno[1,2-b]indoles via la méthode de fisher</i>	48
<i>Schéma 1.3.2 : Mécanisme proposé pour la préparation des indéno[1,2-b]indoles</i>	49
<i>Schéma 1.3.3 : Synthèse des indéno[1,2-b]indol-10-ones</i>	50
<i>Schéma 1.3.4 : Préparation des indéno[1,2-b]indol-10-ones à partir de lactone</i>	50
<i>Schéma 1.3.5 : Préparation des indéno[1,2-b]indoles sous micro-onde</i>	51

Partie 2

Chapitre 1 :

<i>Schéma 2.1.1 : Synthèse d'α-sulfamidophosphonates sous ultrasons.....</i>	56
<i>Schéma 2.1.2 : Schéma général de synthèse des N-sulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote.....</i>	71
<i>Schéma 2.1.3 : Réduction de l'acides.....</i>	72
<i>Schéma 2.1.4 : Synthèse d'oxazolidinones</i>	73
<i>Schéma 2.1.5 : Synthèse des N-acylsulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote.....</i>	76
<i>Schéma 2.1.6 : Mécanisme réactionnel proposé.....</i>	78
<i>Schéma 2.1.8 : Synthèse de l'indénoindole I.11</i>	88
<i>Schéma 2.1.9 : Synthèse de l'énaminone I.17.....</i>	89
<i>Schéma 2.1.10 : Synthèse de Bis-énaminone.....</i>	89
<i>Schéma 2.1.11 : Synthèse de l'indénoindole I.22</i>	90
<i>Schéma 2.1.12 : Synthèse de l'énaminone I.20.....</i>	90
<i>Schéma 2.1.13 : Mécanisme de la formation de l'énaminone.....</i>	90
<i>Schéma 2.1.14: Synthèse de dihydroxyindéno[1,2-b]indole.....</i>	91
<i>Schéma 2.1.15 : Mécanisme réactionnel de formation du dihydroxyindéno[1,2-b]indole....</i>	91
<i>Schéma 2.1.16 : Synthèse du TETA.....</i>	91
<i>Schéma 2.1.17 : Déshydroxylation de dihydroxyindéno[1,2-b]indole.....</i>	92
<i>Schéma 2.1.18 : Mécanisme réactionnel de déshydroxylation.....</i>	92

Conclusion générale

<i>Schéma 1 : Synthèse des N-acylsulfamoyloxazolidinones.....</i>	143
---	-----

Liste des tableaux

Partie 2

Chapitre 1 :

Tableau 2.1.1 : α -Sulfamidophosphonates étudiés.....	57
Tableau 2.1.2 : Données cristallographiques et paramètres de l'affinement du composé I.2b.....	60
Tableau 2.1.3 : Distances (Å) et angles (°) des liaisons hydrogène du composé I.2b.....	61
Tableau 2.1.4 : Interactions intermoléculaires et intramoléculaires C-H Cg (C-H π ; Å, °) du composé I.2b (Å, °).....	62
Tableau 2.1.5 : Calculs Osiris des risques de toxicité des composés (I.2a-d)	63
Tableau 2.1.6 : Calculs Molinspiration des composés (I.2a-d).....	63
Tableau 2.1.7 : Structures d'aminoalcols.....	72
Tableau 2.1.8 : Structures d'oxazolidinones.....	74
Tableau 2.1.9 : Dérivés des N-acylsulfamoyloxazolidin-2-ones synthétisés.....	77
Tableau 2.1.10 : Données cristallographiques et paramètres de l'affinement du composé I.3c.....	82
Tableau 2.1.11 : Distances (Å) et angles (°) de la liaison hydrogène pour I.3c.....	83
Tableau 2.1.12 : Calculs Osiris des risques de toxicité des composés (I.3a-g) et CLB.....	84
Tableau 2.1.13 : Calculs Molinspiration des composés (I.3a-I.3g) et CLB.....	84
Tableau 2.1.14 : Essais de O-alkylation réalisés.....	97

Chapitre 3 :

Table 2.3.1 : Résultats de l'activité antitumorale des α -sulfamidophosphonates testés...137	137
Table 2.3.2 : Résultats de l'activité antitumorale des N-sulfamoyloxazolidones testés.....139	139

Liste des abréviations

Chromatographie et spectroscopie

CCM	Chromatographie sur couche mince	d	Doublet(RMN)
DEPT	Distortionless enhanced polarization transfer	t	Triplet(RMN)
IR	Infrarouge	dd	Doublet dédoublé(RMN)
RMN	résonance magnétique nucléaire	UV	Ultraviolet
ESI	électrospray ionisation	SM	Spectroscopie de masse
LC-MS	Chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse	R_f	Rapport frontal (CCM)
J	constante de couplage	m	Multiplet (RMN)
δ	déplacement chimique	M	Masse molaire(MS)
ν	fréquences d'absorption	q	Quadruplet (RMN)
HRMS	spectroscopie de masse à haute résolution	s	Singulet (RMN)

Unités et constantes physiques

mol	mole	Hz	Hertz
min	minute	GHz	Gigahertz
°C	degré Celsius	MHz	Mégahertz
éq	équivalent	ppm	Partie par million
F	point de fusion	mg	milligramme
h	heure	KHz	kilohertz
kg	kilogramme	Rdt	Rendement
g	gramme	t	temps
m/z	masse par charge élémentaire(SM)	nM	nanomolaire
λ	longueurs d'onde	μM	Micromolaire

Solvants, réactifs et substituants

DCM	dichlorométhane	DMSO	diméthylsulfoxyde
DMF	Diméthylformamide	THF	Tétrahydrofurane
ACN	Acétonitrile	TMTA	Tétraméthylthionylamide

ICS	Isocyanate de chlorosulfonyle	TETA	Tétraéthylthionylamide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide	TEA	triéthylamine
<i>t</i>-BuCN	tert-Butyl isocyanide	TFA	Acide trifluoroacétique
Ac	acétyle	Et	éthyle
Alk	alkyle	Me	méthyle
Ar	aryle	Ph	phényle
Bu	butyle	Pr	propyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle	R	radical

Autres abréviations et symboles

M.O	micro-ondes	SN	substitution nucléophile
ADN	acide désoxyribonucléique	t.a	température ambiante
ADP	adénosine diphosphate	US	ultrasons
ATP	adénosine triphosphate	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Anh	Anhydre	TMV	Virus de la mosaïque du tabac.
ROS	Reactive oxygen species (les espèces réactives de l'oxygène)	CA	anhydrase carbonique
))))	Irradiation ultrasonore		
RMSD	Root mean square deviation of atomic position (équart quadratique moyen de la position atomique)		

Sommaire

Dédicaces	
Remerciements	
المخلص	
Résumé	
Abstract	
Liste des figures	
Liste des Schémas	
Liste des tableaux	
Liste d'abréviations	
Sommaire	
Introduction générale	01

Partie 1 Etude Bibliographique

Chapitre 1 : Les α -amidophosphonates et les sulfamidophosphonates

I-1 Les amidophosphonates	12
I-1-1 Voies d'accès aux amidophosphonates.....	13
I-1-1-1 La réaction de Michaelis-Arbuzov	13
I-1-1-2 A partir d'imine	14
I-1-1-3 A partir d' α -aminophosphonates via la réaction d'Ugi.....	14
I-2 Les sulfamidophosphonates	15
I-2-1 Activité pharmacologique des sulfonamidophosphonates.....	15
I-2-2 Méthodes de synthèse de sulfonamidophosphonates.....	17
I-2-2-1 A partir d' α -aminophosphonates.....	17
I-2-2-2 A partir de la réaction de Michaelis-Arbuzov	18
I-2-2-3 A partir de <i>N</i> -Tosylaldimines.....	18
Conclusion.....	19
Références bibliographiques	20

Chapitre 2 : Les oxazolidin-2-ones et les N-sulfamoyloxazolidinones

II-1 Les oxazolidin-2-ones	23
II-1-1 Intérêt pharmacologique des oxazolidin-2-ones.....	24
II-1-1-1 Les oxazolidin-2-ones comme antibactériens.....	24
II-1-1-2 Les oxazolidin-2-ones comme antifongiques.....	25
II-1-1-3 Les oxazolidin-2-ones comme anticancéreux.....	25
II-1-2 Méthodes d'accès aux oxazolidinones.....	26
II-1-2-1 A partir d'aminoalcools.....	26
II-1-2-2 Sous irradiations microondes	26
II-1-2-3 Synthèse d'oxazolidinones à partir d'aziridines.....	27
II-1-2-4 Synthèse multi-composante d'oxazolidinones	27
II-1-3 La réactivité des oxazolidinones.....	28
II-1-3-1 Réaction d'acylation.....	28
II-1-3-2 Réaction de condensation.....	28
II-2 Les N-sulfamoyloxazolidinones	29
II-2-1 Activité pharmacologique des N-sulfamoyloxazolidinones.....	30
II-2-1-1 Activité antibactérienne.....	30
II-2-1-2 N-sulfamoyloxazolidinone comme antimicrobiens.....	30
II-2-1-3 Activité inhibitrice de VIH-1.....	31
II.2.2. Méthodes de Synthèse de N-sulfamoyloxazolidinones	31
II-2-2-1 Synthèse à partir d'ICS.....	31
II-2-2-2 Synthèse à partir d'un alcool pro-chiral 1,3-dichloropropan-2-ol.....	32
II-2-2-3 Synthèse d'oxazolidinone contenant un sulfonamide cyclique.....	32
Conclusion.....	33
Références bibliographiques.....	34

Chapitre 3 : La protéine Kinase CK2 (nouvelle génération d'inhibiteur de CK2) et les indénoindoles

III-1 La protéine kinase CK2	38
III-1-1 Découverte et rôle de CK2.....	38
III-1-2 La structure de CK2.....	38
III-1-3 La CK2 comme cible thérapeutique.....	39
III-1-4 Les inhibiteurs de CK2.....	40

III-2 Nouvelle génération d'inhibiteurs de CK2	40
III-3 Les indénoindoles	42
III-3-1 Activités biologiques des indéno[1,2-b]indoles.....	44
III-3-1-1 Inhibiteurs de la topoisomérase II.....	44
III-3-1-2 Activité antioxydante.....	45
III.3.1.3 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.....	46
III-3-1-4 Activité antiproliférative.....	47
III-3-1-5 Inhibiteurs de la protéine ABCG2.....	47
III-3-2 Synthèse d'indéno[1,2-b]indoles.....	48
III-3-2-1 Synthèse d'indéno[1,2-b]indoles via la réaction indolique de Fisher.....	48
III-3-2-2 Synthèse à partir de méthyl 2-((2 nitrophényl)éthynyl)benzoate.....	49
III-3-2-3 Synthèse d'indéno[1,2-b]indoles à partir de lactone.....	50
III-3-2-4 Synthèse d'indéno[1,2-b]indoles à partir de la ninhydrine.....	50
Conclusion.....	51
Références bibliographiques.....	52

Partie 2 : Résultats et Discussion

Chapitre 1 : Synthèse de nouveaux sulfamidophosphonates, sulfamoyloxazolidinone, dérivés d'indinoindoles

I-1 Synthèse d'α-sulfamidophosphonates	55
I-1-1 Préparation d' α -sulfamidophosphonates.....	56
I-1-2 Etude Structurale.....	57
I.1.3 Etude cristallographique.....	60
I-1-4 Analyses POM.....	62
I-1-5 Docking moléculaire.....	64
I-2 Synthèse des N-acylsulfamoyloxazolidin-2-one contenant le motif Moutarde à l'azote	69
I-2-1 Synthèse d'oxazolidinones.....	71
I-2-1-1 Réduction des aminoacides.....	72
I-2-1-2 Etude structurale.....	73
I-2-1-3 synthèse d'oxazolidinones.....	73
I-2-1-4 Etude structurale.....	74

I-2-2 Préparation des <i>N</i> -acylsulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote.....	76
I-2-3 Mécanisme réactionnel proposé.....	78
I-2-4 Etude structural.....	78
I-2-5 Etude cristallographique.....	82
I-2-6 analyse POM.....	84
I-3- Synthèse d'indénoindole.....	86
I-3-1 Les structures proposées.....	86
I-3-2 Stratégie de synthèse.....	88
I-3-2-1 Préparation de l'indénoindole I.11.....	88
I-3-2-1-1 Synthèse de l'énaminone I.17.....	89
I-3-2-2 Synthèse de l'indénoindole I.22.....	89
I-3-2-15 Etude structurale.....	110
Conclusion.....	114
Références bibliographiques.....	115

Chapitre 2 : Partie Expérimentale

II-1 Généralités.....	117
II-1-1 Appareillage et techniques analytiques.....	117
a- Point de fusion.....	117
b- Spectrométrie IR.....	117
c- Spectrométrie de RMN.....	117
d- Spectrométrie de masse.....	117
e- Ultrason.....	118
II-1-2 Chromatographies.....	118
II-1-3 Conditions expérimentales usuelles.....	118
II-1-4 Logiciels et programmes de calcul.....	118
II-1-4-1 Programme Petra/Osiris/Molinspiration (POM).....	118
a- Programme Petra.....	118
b- Programme Osiris.....	119
c- Programme Molinspiration.....	119
II-1-4-2 Programme DOCK.....	119
II-2 Préparation des α -sulfamidophosphonates.....	121

II-2-1 Mode opératoire général.....	121
II-2-2 Caractéristiques physico-chimiques des α -sulfamidophosphonates.....	121
II-3 Préparation des <i>N</i> -Sulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote.....	124
II-3-1 Mode opératoire général.....	124
a- Carbamoylation.....	124
b- Sulfamoylation.....	124
II-3-2 Caractéristiques physico-chimiques des <i>N</i> -sulfamoyloxazolidinones.....	125
II-4 Préparation de Bivalent issus d'indénoindoles.....	128
II-4-1 Modes opératoires généraux.....	128
II-4-1-1 Méthode de synthèse d'énaminone.....	128
II-4-1-2 Caractéristiques physico-chimiques de l'énaminone I.20.....	128
II-4-1-3 Méthode de synthèse de dihydroxy-indéno[1,2-b]indole I.21.....	128
II-4-1-4 Caractéristiques physico-chimiques de dihydroxy-indéno[1,2-b]indole.....	129
II-4-1-5 Méthode de synthèse d'indéno[1,2-b]indoles I.22.....	129
II-4-1-6 Caractéristiques physico-chimiques de l'indéno[1,2-b]indoles I.22.....	129

Chapitre 3 : Evaluation biologique

III-1 Activité antitumorale des α -sulfamidophosphonates.....	136
III-1-1 Culture de cellules HeLa.....	136
III-1-2 Mode opératoire (test de prolifération cellulaire MTT).....	136
III-1-3 Résultats de test.....	137
III-2 Activité antitumorale des <i>N</i> -sulfamoyloxazolidin-2-ones.....	137
III-2-1 Lignées cellulaires et conditions de culture.....	137
a- Cellules JURKAT.....	137
b- Cellules K562.....	138
c- Cellules PRI LCL.....	138
III-2-2 Préparation des cellules.....	138
III-2-3 Test MTT.....	138
III-2-4 Résultats des tests réalisés.....	139
Conclusion.....	139
Références bibliographiques.....	139
Conclusion générale	142

Introduction générale

La maladie du cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde, selon le rapport annuel de l'organisation mondiale de la santé (OMS), le fardeau mondial du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en septembre 2018, c'est pourquoi, la lutte contre cette maladie est devenue un enjeu majeur.

Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. C'est une maladie maligne, l'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide des cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases.

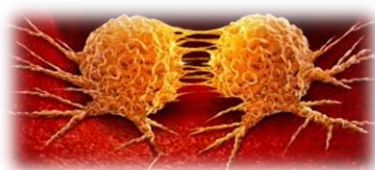


Figure 0.1 : La prolifération rapide des cellules anormales « métastase ».

Plusieurs types de thérapies sont utilisés de nos jours, les plus courantes étant la chirurgie et la radiothérapie dans les cas de cancers localisés et la chimiothérapie dans le cas de cancer généralisé et/ou métastatique. Cette dernière est le traitement le plus utilisé et quelque fois la seule capable de traiter certains cancers, malgré des effets secondaires importants.

Pour répondre à la demande croissante de médicaments anticancéreux et de nouveaux principes actifs, l'industrie chimique doit développer de nouvelles molécules anticancéreuses efficaces, tels que le sulfamidophosphonate **0.1** a été décrit comme agent anticancéreux¹, le phényl-4-(2-oxoimidazolidin-1-yl) -benzènesulfonates² (PIB-SOs) **0.2** a présenté une activité antiproliférative intéressante sur trois lignées cellulaires cancéreuses humaines, et le *N*-acylsulfonamide **0.3** a été évalué pour son activité anticancéreuse vis-à-vis trois cellules tumorales humaines, du cancer de foie³, **Figure 0.2**.

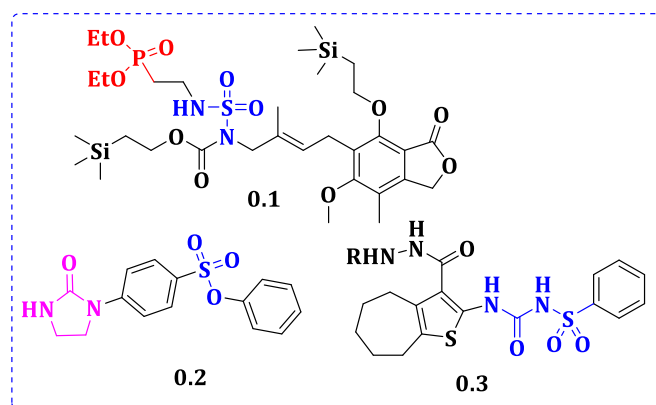


Figure 0.2 : Structures de quelques molécules anticancéreuses.

Il paraît évident que la présence des deux motifs phosphonate et sulfonamide dans différentes molécules génère des activités biologiques diverses et très intéressantes tels que le chloro-biphénylsulfonylaminométhyl propylphosphonate **0.4** décrit comme inhibiteur de la protéine tyrosine phosphatase PTP1B⁴ et le composé **0.5** analogue du Fotemustine utilisé comme un agent antitumoral⁵. De nouvelles structures de sulfamido-carboxyphosphonates **0.6** ont été brevetées par la société chimique Bayer en 1966, ils présentent une forte activité insecticide contre les parasites des plantes, ces molécules sont utilisées comme agents antiparasitaires.⁶

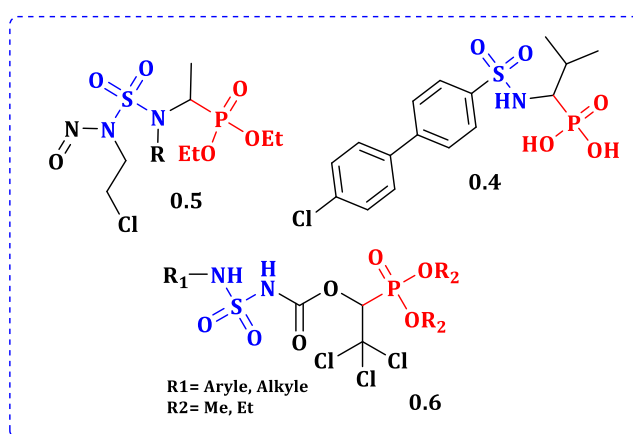


Figure 0.3 : Structures de quelques sulfamidophosphonates bioactifs.

Une large gamme des molécules cytotoxiques a été développée et utilisée comme structures de base dans différents médicaments anticancéreux, tels que, les moutardes à l'azote **0.7**, qui sont capables de créer un lien chimique fort entre les bases d'ADN altéré en bloquant sa réplication par les deux groupements chloroéthyles entraînant ainsi la mort de la cellule.

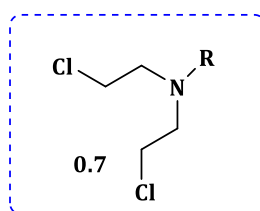


Figure 0.4 : Structure de base de la moutarde à l'azote.

Les enjeux actuels induisent le développement de nouvelles molécules à base de ce motif, c'est dans ce contexte que s'inscrivent de nombreuses études dont les thématiques reposent sur le greffage de ce groupement à des molécules ayant des activités biologiques à large spectre.^{7,8}

Dans la recherche de nouvelles structures pouvant avoir des activités biologiques intéressantes, nos efforts se sont orientés vers l'élaboration de nouvelles structures

hétérocycliques azotés (oxazolidinones) à motifs moutardes à l'azote. Les oxazolidinones sont préparés à partir d'acides aminés, nous nous sommes intéressés donc à introduire le motif moutarde à l'azote sur les *N*-sulfamoyloxazolidinones.

Des études ont montré que les oxazolidinones contenant le motif sulfamide représentent une classe très intéressante de composés en raison de leurs diverses activités pharmacologiques et biologiques telles qu'une excellente activité antibactérienne contre les bactéries à Gram-positives et à Gram négatives.⁹

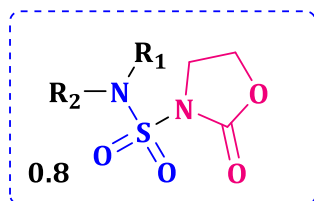


Figure 0.5 : Structure des *N*-sulfamoyloxazolidinones.

Malgré qu'il y ait peu d'exemples décrits dans la littérature, les oxazolidinones contenant le motif sulfamide ont été développés et occupent une place importante dans le domaine pharmaceutique, et présentent des activités biologiques potentielles ou avérées tels que Le composé **0.9** a montré une efficacité modeste contre plusieurs souches de bactéries¹⁰, L'oxazolidinone-sulfonamide **0.10** a été décrit par Kamal A et al¹¹, et il a montré une activité antimicrobienne significative. le dérivé d'oxazolidinone-cyclosulfamide⁹ **0.11** a été décrit en tant qu'antibactérien.

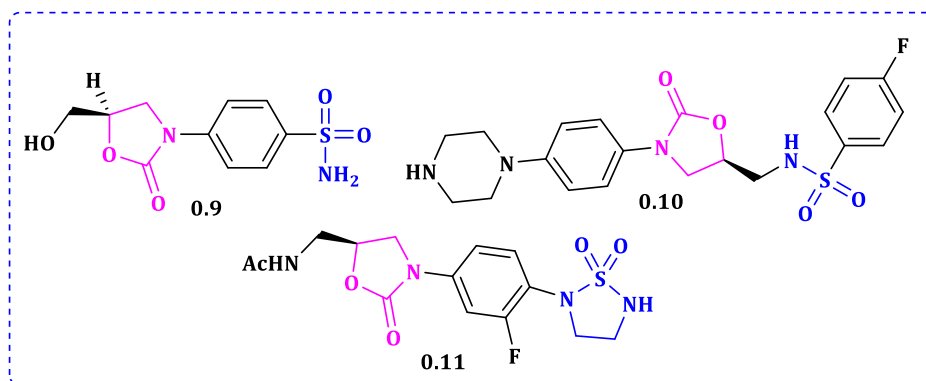


Figure 0.6 : Structures de quelques oxazolidinones-sulfonamides.

Dans ce présent travail, nous avons conçu de nouvelles molécules basées sur la présence de la moutarde à l'azote et l'oxazolidin-2-one ainsi que le groupement sulfonamide, afin d'évaluer leur propriété antiproliférative sur différentes cellules tumorales.

Malheureusement, les cellules cancéreuses deviennent souvent résistantes aux agents anticancéreux utilisés. Dans ce cas, non seulement la chimiothérapie s'avère inefficace, mais nécessite aussi une sélectivité vis-à-vis leurs cibles dans les cellules cancéreuses.

Parmi les cibles les plus attirantes ces dernières années la protéine CK2. Cette dernière est une cible thérapeutique nouvellement validée, est idéalement adapté à la conception de médicaments,^{12,13} c'est une protéine kinase sérine/thréonine qui joue le rôle d'un régulateur clé de nombreux processus cellulaires et elle est impliquée dans la prolifération cellulaire et les mécanismes anti-apoptotiques.¹⁴

Le développement de nouveaux inhibiteurs sélectifs des protéines kinases est un challenge difficile en raison de la conservation significative du site de liaison ATP.

Parmi les inhibiteurs les plus efficaces décrits on trouve ; Les indénoindoles qui présentent une classe importante de molécules bioactives qui ont des activités biologiques variées dans la littérature, telles que ; inhibiteurs potentiels de la protéine kinase humaine CK2^{15,16}, des inhibiteurs de la topoisomérase II^{17,18}, antiprolifératives¹⁹, ciblage des récepteurs aux estrogènes²⁰.

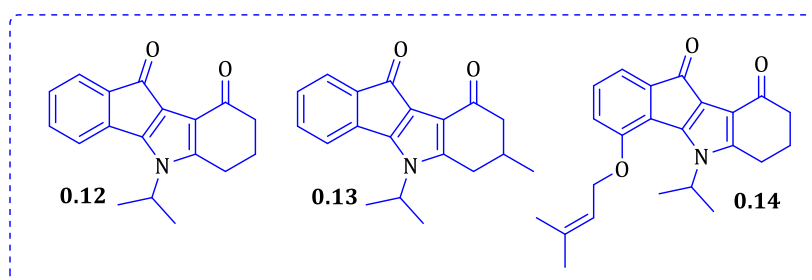


Figure 0.7 : Quelques exemples d'indéno[1,2-b]indoles inhibiteurs de CK2).

Par conséquent, la conception et la synthèse de nouveaux molécules ciblant ces protéines afin de pallier au phénomène de sélectivité, et développer de nouveaux inhibiteurs des protéines kinases CK2 est au cœur de nombreuses études réalisées au sein de notre équipe d'Accueil (EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry (B2MC)) dans le but d'améliorer l'activité des médicaments anticancéreux.

Sachant qu'un médicament potentiel devrait avoir deux qualités très importantes : une bonne activité biologique avec de bonnes propriétés pharmacocinétiques. L'une des théories utilisées pour étudier ces propriétés c'est la théorie POM, et le docking moléculaire.

La recherche pharmaceutique a réussi à intégrer une multitude de méthodes de modélisation moléculaire, dans le cadre d'une variété de programmes de découverte de médicaments ou l'intégration de stratégies informatiques et expérimentales a été d'une grande valeur dans l'identification et le développement de nouveaux composés prometteurs largement utilisées dans la conception moderne de médicaments.²¹

D'une part La théorie POM est capable d'identifier le type des sites pharmacophores dans la molécule. Cette dernière est certainement devenue l'une des méthodes récentes les plus connues qui sont régulièrement utilisées²² pour produire des modèles en deux dimensions pour identifier et indiquer le type de pharmacophore. Les avantages réels de la théorie POM sont la capacité de prédire facilement les activités biologiques des molécules et montrer la relation entre les propriétés stériques/électrostatiques et l'activité biologique sous forme de sites pharmacophoriques.²³

D'autre part Les méthodes de docking moléculaire explorent les conformations de ligand adoptées dans les sites contraignants des cibles macromoléculaires. Le Docking moléculaire est devenu un outil de plus en plus important pour la découverte de médicaments. Cette approche peut être utilisée pour modéliser l'interaction entre une petite molécule et une protéine au niveau atomique, ce qui aide à caractériser le comportement des petites molécules dans le site de liaison des protéines cibles ainsi que d'élucider les processus biochimiques.²⁴

Cette thèse se divise en deux parties, chacune orientée vers la synthèse de nouvelles molécules à visé thérapeutique.

La première partie de cette thèse comporte trois chapitres :

Dans le premier chapitre : nous allons aborder une étude bibliographique sur deux familles très importantes ; les α -amidophosphonates et les α -sulfamidophosphonates où on va présenter l'intérêt pharmacologique de ces deux familles, les méthodes de synthèse les plus connues et leurs réactivités.

Le deuxième chapitre : passera en revue quelques composés contenant l'hétérocycle oxazolidinone et la combinaison de ce dernier avec les sulfamides qui constituent la cible potentielle des molécules qu'on veut synthétiser au cours de ce travail.

Nous exposerons les différentes méthodes de synthèse ainsi que leurs intérêts pharmacologiques rapportés dans la littérature.

Dans Le troisième chapitre : nous présenterons une mise au point bibliographique sur la protéine kinase CK2 ainsi que l'intérêts pharmacologiques impressionnants des indéno[1,2-*b*] indoles et les différentes méthodes de synthèse rapportées dans la littérature.

La deuxième partie de cette thèse comporte également deux chapitres :

Le premier chapitre de cette partie sera consacré à la discussion et l'interprétation des résultats de nos travaux concernant l'étude théorique par la théorie POM et le docking moléculaire d'une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonates, ensuite la conception et la synthèse d'une nouvelle série de sulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote.

Le **deuxième chapitre** sera dédié à la partie expérimentale, avec les modes opératoires concernant les molécules cibles, leurs caractéristiques physiques et spectrales. Egalement, il va présenter les différentes études biologiques menées *in vitro* sur certains dérivés d'indéno[1,2-*b*]indoles, pour identifier leur pouvoir d'inhibition sélectifs sur la CK2.

Dans **Le troisième chapitre** : nous présenterons les résultats de l'évaluation biologique des sulfamidophosphonates et des sulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde.

Références bibliographiques

1. EL Sherbeny, M. A.; Abdel-Aziz, A. A.-M.; Ahmed, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 689–697.
2. Vanessa Turcotte ; mémoire pour l'obtention du grade de Maître ès sciences, Faculté de pharmacie, université laval Québec, **2012**.
3. William J, W.; Aesop, C. *Int. Appl.* **2006**.
4. Alessandro, B.; Paolo, T.; Cristina, C.; Mariangela, A.; Serena, P.; Marika, C.; Elisa, N.; Paolo, C.; Arumando, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 791.
5. Winum, J.Y.; Bouissière, J.L.; Passagne, I.; Evrard, A.; Montero, V.; Cuq, P.; Montero, J.L. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 319.
6. Timmler, H.; Wegler, R.; Unterehenhofer, G.; Hammann, Ingeborg. *Far benfarbriken bayer Ak tiengesellschaft.* **1965**, 666861.
7. Teste, K., Thèse de Doctorat en Chimie appliquée-Chimie des Substances Naturelles, Université de Limoges, **2008**.
8. Boens, B. Thèse de Doctorat en Chimie Appliquée-Chimie des Substances Naturelles, Université de Limoges, **2012**.
9. Kim, S.J.; Jung, M.H.; Yoo, K.H.; Cho, J.H.; Oh, C.H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 8, 5815.
10. Ford, C.W.; Zurenko, G.E.; Barbachyn, M.R. *Curr. Drug Targ. Infect. Dis.* **2001**, 1, 181.
11. Kamal, A.; Swapna, P.; Shetti, V.C.R.N.C.R. Shaik, A.B.; Rao, M.P.N.; Gupta, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 661.
12. Piazza, F.; Manni, S.; Ruzzene, M.; Pinna, L.A.; Gurrieri, C.; Semenzato, G. *Leukemia.* **2012**, 26, 1174.
13. Hanif, I.M.; Shazib, M.A.; Ahmad, K.A.; Pervaiz, S. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2010**, 42, 1602.
14. Battistutta, R.; Lolli, G. *Mol. Cell. Biochem.* **2011**, 356, 67.
15. Hundsdörfer, C. Hemmerling, H. J. Goetz, C. Totzke, F. Bednarski, P. Le Borgne, M. Jose, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2282.
16. Hundsdörfer, C. Hemmerling, H. J. Hamberger, J. Le Borgne, M. Bednarski, P. Goetz, C. Totzke, F. Jose, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, 424, 71.
17. Bal, C. Baldeyrou, B. Moz, F. Lansiaux, A. Colson, P. Kraus-Berthier, L. Léonce, S. Pierré, A. Boussard, M. F. Rousseau, A. Wierzbicki, M. Bailly, C. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, 68, 1911.
18. Kashyap, M. Kandekar, S. Baviskar, A. T. Das, D. Mohapatra, P. Satapathy, S. R. Siddharth, S. Preet, R. Guchhait, S. K. Kundu, C. N. Banerjee, U. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 934.
19. Hong, B. C. Jiang, Y. F. Chang, Y. L. Lee, S. J. J. *Chin. Chem. Soc.* **2006**, 53, 647.
20. Miller, C. P. Collini, M. D. Bach, D. T. *U.S. Patent*, **2000**, 107, 292.
21. Ferreira, L. G.; dos Santos, R.N.; Oliva, G.; Andricopulo, A.D. *Molecules.* **2015**, 20, 1338.
22. Youssoufi, M.H.; Hadda, T.B.; Warad, I.; Naseer, M.M.; Mabkhot, Y.N.; Bader, *Med. Chem. Res.* **2014**.
23. A) Sirajuddin, M.; Ali, S.; McKee, V.; Wazir, H.U. *Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**. B) Ben Hadda, T.; Fergoug, T.; Warad, I.; Masand, V.; Sheikh, J. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 39, 1227.
24. Meng, X.; Zhang, H.X.; Mezei, M.; Cui, M. *Curr Comput Aided Drug Des.* **2011**, 1, 146.

Partie I : Aperçu bibliographique

Chapitre 01 : les amidophosphonates et les sulfamidophosphonates

Chapitre 02 : Les oxazolidin-2-ones et N-Sulfamoyloxazolidinones

Chapitre 03 : La protéine CK2 et Indénoindoles

Chapitre 1

*Les amidophosphonates
et
les sulfamidophosphonates*

Les organophosphorés constituent une classe de composés ayant une importance dans des différents domaines industriels, agricoles et médicales.

Les composés contenant le motif phosphonate sont de plus en plus présents dans la chimie organique moderne, car ils présentent plusieurs activités biologiques intéressantes. Ils trouvent de nombreuses applications pharmaceutique¹ en tant qu'analogues de peptides² qu'agents antibiotiques.³

Ces dernières années, une attention particulière a été portée à la synthèse des α -aminophosphonates et les α -amidophosphonates qui sont connus comme des analogues aux acides aminés ce qui leur donne un large spectre d'activité en tant qu'antibiotique⁴, antibactérien⁵⁻⁷, antiviral⁸ et herbicide⁹. Plusieurs dérivés d' α -amidophosphonates ont montré une grande efficacité thérapeutique contre différentes tumeurs cancéreuses¹⁰⁻¹². D'autre part, la synthèse et la réactivité des sulfonamides ont suscité beaucoup d'intérêt en raison de leurs propriétés biologiques intéressantes¹³, le motif $-\text{NH}-\text{SO}_2$ est un bioisostère du motif amide $-\text{NH}-\text{CO}$, il présente l'avantage dans les biomolécules de ne pas être toxique après sa décomposition au milieu physiologique.

L'introduction d'un motif phosphonate sur les sulfamides peut générer d'intéressantes propriétés chimiques et pharmacologiques tels que l'analogue **1.2** de sildénafil **1.1** qui présente une activité inhibitrice de la phosphodiesterase améliorée.¹⁴

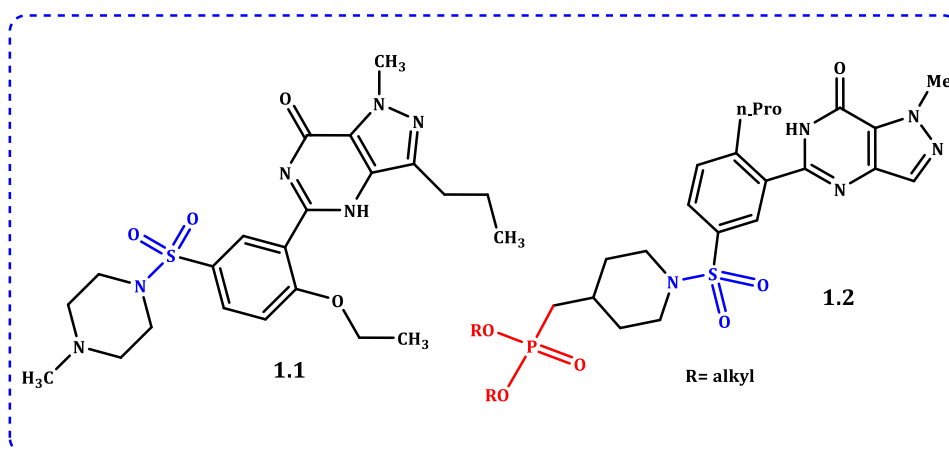


Figure 1.1.1 : Structures de sildénafil et son analogue.

I-1 Les amidophosphonates

Les amidophosphonates ou les phosphoramides sont des dérivés de la famille acide aminophosphonique, ils comportent un groupement amide en position α , β ou γ des phosphonates (**Figure 1.1.2**)

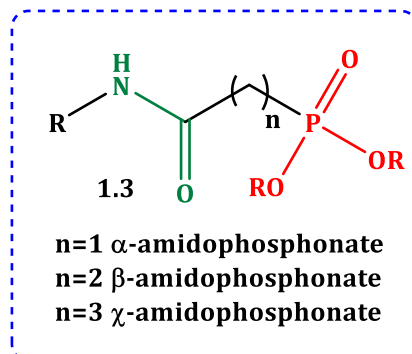


Figure 1.1.2 : Structures d' α , β et γ d'amidophosphonate.

Les molécules possédant un groupement amidophosphonate ont un spectre d'activités biologiques très étendu. Parmi les nombreux exemples cités dans la littérature, nous avons trouvé des composés qui présentent des activités antivirales contre le TMV **1.4**¹⁵ ainsi le dérivé de la proline **1.5** est un inhibiteur de l'angiotensine utilisé comme agent antihypertenseur.¹⁶

En outre, ces composés sont utilisés comme ingrédients actifs dans les pesticides en particulier le dipeptide, nommé Alaphosphine **1.6**, est un herbicide et fongicide puissant.¹⁷

Les α -amidophosphonates sont également connus pour leur capacité de chélation des métaux.¹⁸

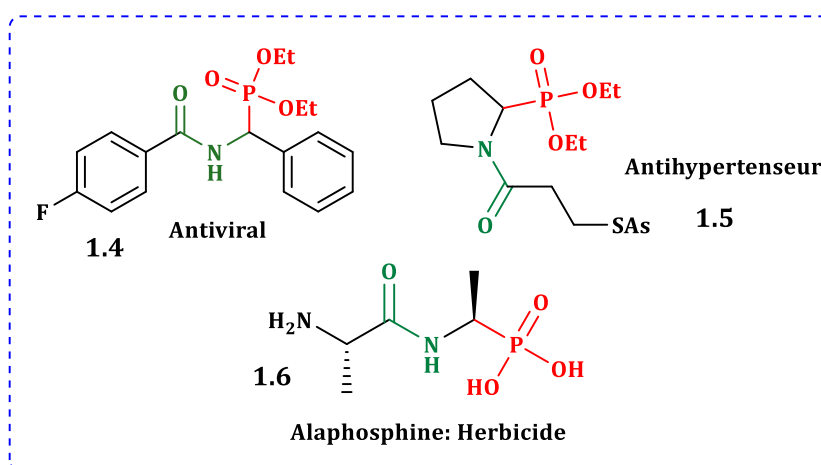


Figure 1.1.3 : Structures des α -amidophosphonates ayant des activités biologiques intéressantes.

Parmi les nombreux exemples d' α -amidophosphonates présents dans la littérature, *Huang et al.*¹⁹ ont développé la synthèse d'une nouvelle série des α -amidophosphonates dérivés de l'acide déhydroabiétique (**Figure 1.1.4**). Ces dérivés ont été examinés *in vitro vis-à-vis* des cellules tumorales. Les résultats obtenus ont montré une activité supérieure à celle de 5-fluorouracil (médicament anticancéreux utilisé comme référence).

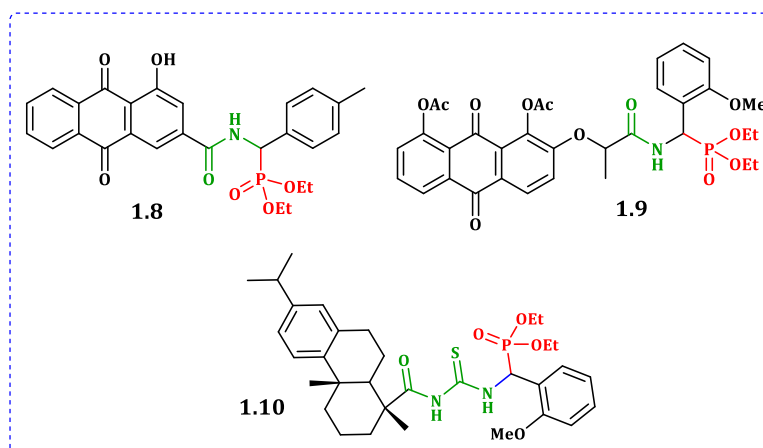


Figure 1.1.4 : Structures d' α -amidophosphonates à activité antitumorale.

I-1-1 Voies d'accès aux amidophosphonates

I-1-1-1 La réaction de Michaelis-Arbuzov

Cette réaction a été découverte par Michaelis *et al* en 1898²⁰ et reprise plus en détail par Arbuzov quelques années après.²¹ Elle permet d'accéder aux composés contenant le motif phosphonate de manière relativement simple en faisant réagir à chaud un trialkylphosphite sur un halogénure d'alkyle en absence de solvant.

Un travail récent²² a été réalisé par notre groupe consiste à préparer une nouvelle série d' α -amidophosphonates **1.13** par la réaction de Michaelis-Arbuzov en utilisant le triméthylphosphite **1.12** et un chloroacétamide chiral **1.11** préparé précédemment par une acylation d'amine avec le chlorure de chloroacétyle en présence de triéthylamine sous irradiations ultrasoniques. (**Schéma 1.1.1**).

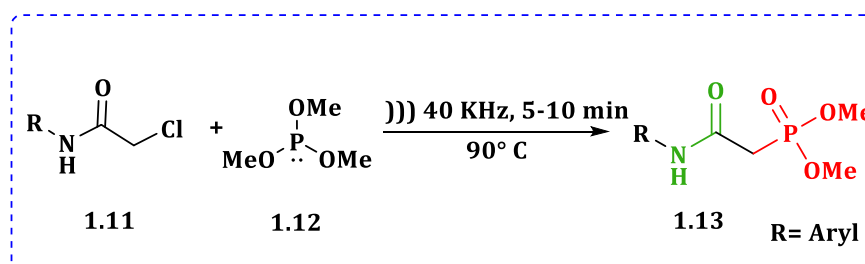


Schéma 1.1.1 : Synthèse d'amidophosphonates sous irradiations ultrasoniques.

I-1-1-2 A partir d'imine

B. Boduszek *et al.*²³ ont préparé une nouvelle série d' α -amidophosphonates **1.17** par une réaction multicomposante à partir d'imines **1.14**, trialkylphosphite **1.16** et le chlorure de chloroacétyle **1.15**. Les α -amidophosphonates résultants ont subi une cyclisation intramolécule en présence d'une base forte (NaH) pour former des composés phosphorylés contenant un cycle à quatre chaînons **1.18** (Schéma 1.1.2).

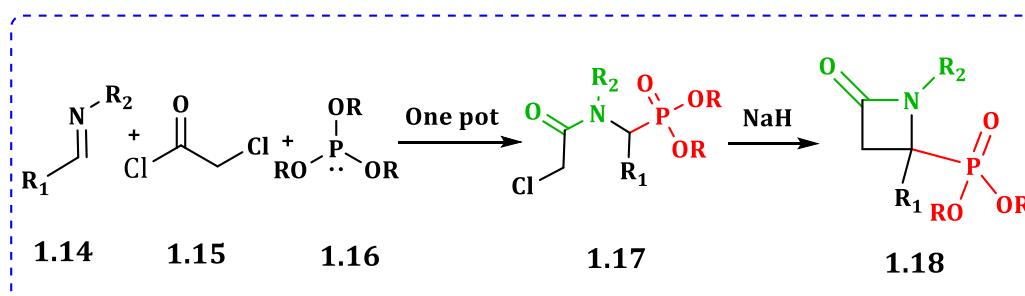


Schéma 1.1.2 : Synthèse d'amidophosphonates à partir d'imine.

I-1-1-3 A partir d' α -aminophosphonates via la réaction d'Ugi

Les nouveaux dérivés d' α -amidophosphonate **1.22** ont été synthétisés en deux étapes. La synthèse d' α -aminophosphonates **1.21** a été réalisée à partir benzylamine **1.19**, le diéthylphosphite **1.20** et des divers aldéhydes via la réaction de Mannich en utilisant le LiClO_4 comme catalyseur suivi par l'addition de *t*-BuNC, le formaldéhydes et l'acide acétique pour donner les α -amidophosphonates via une réaction d'Ugi (Schéma 1.1.3)²⁴.

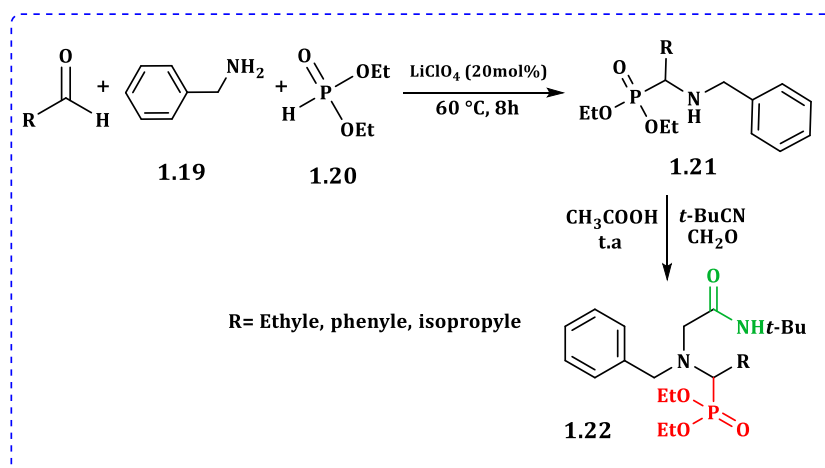


Schéma 1.1.3 : Synthèse d' α -amidophosphonates via une réaction d'Ugi.

I-2 Les sulfamidophosphonates

Les phosphonates comportant le groupement sulfonamide sont très peu décrits dans la littérature, ils possèdent des propriétés biologiques intéressantes. De nombreux composés, comme le composé **1.23**, ont été développés afin d'être utilisés comme inhibiteurs de la protéase du VIH²⁵, ils ont également montré un grand potentiel pour le traitement de virus d'hépatite C²⁶. Une autre molécule **1.24** est utilisée comme inhibiteur de la protéine tyrosine phosphatase 1B (**PTP 1B**)²⁷.

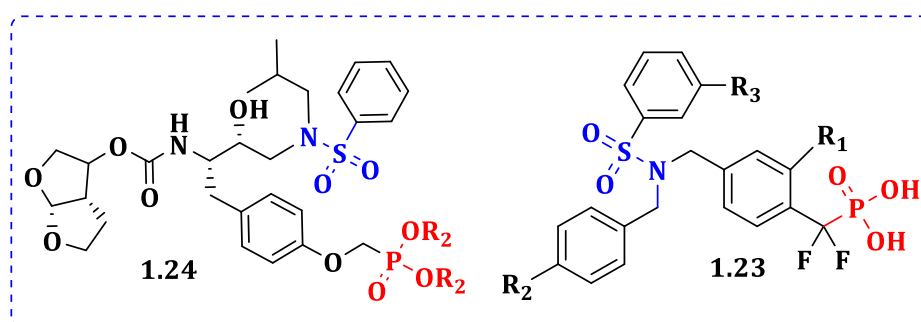


Figure 1.1.5 : Exemples des sulfonamides contenant le groupement phosphonate

I-2-1 Activité pharmacologique des sulfonamidophosphonates

Plusieurs dérivés de sulfonamidophosphonates synthétiques ont présenté des activités biologiques intéressantes.

Winum *et al.*²⁸ ont rapporté la synthèse de sulfamidophosphonates **0.5** analogues de Fotemustine et leur évaluation *in vitro* préliminaire sur deux lignées cellulaires de mélanome humain, ces dérivés ont présenté une activité cytotoxique très intéressante et parmi eux, certains avérés être considérablement plus puissants que le nitrosourée parent la Fotemustine **1.25** (Figure 1.1.6).

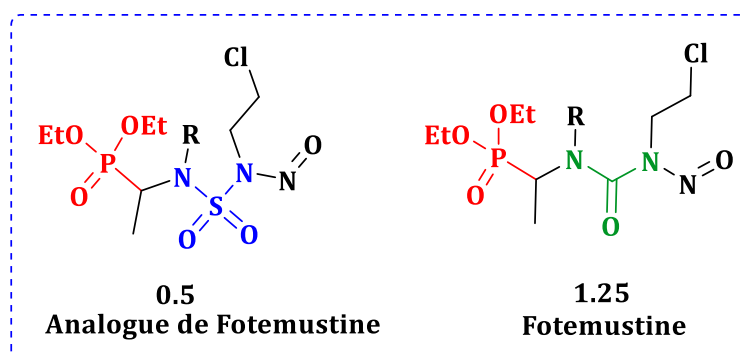


Figure 1.1.6 : Structures de Fotemustine et son analogue.

Des travaux réalisés par Biasone et *al.*²⁹ ont montré que les analogues **1.26** de chlorobiphénylesulfonylaminométhyl propylphosphonate **1.27** sont des inhibiteurs nanomolaires de la métalloprotéinase de la matrice phosphonate (MMP), plus tard le même groupe a trouvé que ces composés présentent une bonne activité inhibitrice contre un panel d'isoenzymes de l'anhydrase carbonique humaine.

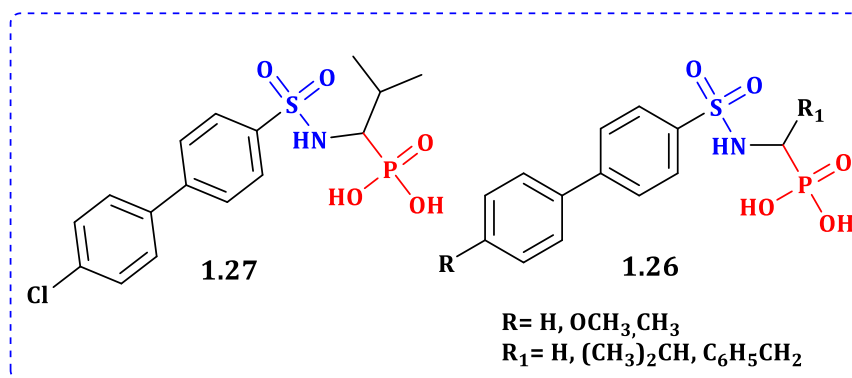


Figure 1.1.7 : Structures de chloro-biphénylesulfonylaminométhyl-propylphosphonate et ses analogues.

Une série de sulfamidocarbonyloxyphosphonates **0.1** dérivés de l'acide mycophénolique a été utilisée en tant qu'agents anticancéreux, antiviraux et anti-inflammatoires, ces composés portent trois motifs : acide mycophénolique, sulfamide et phosphonate, ce qui leur donnent un spectre d'activité intéressant (**Figure 1.1.8**).³⁰

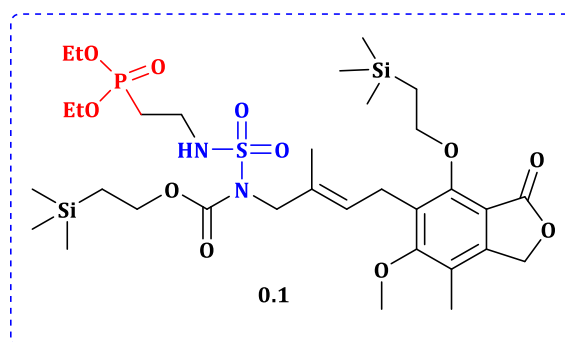


Figure 1.1.8 : Structure de sulfamidophosphonate dérivé de l'acide mycophénolique.

De nouvelles structures de sulfamidocarbonyloxyphosphonates **0.6** ont été brevetés³¹ par la société chimique Bayer en 1966 présentent une forte activité insecticide contre les parasites des plantes, ces molécules sont utilisés comme agents antiparasitaires (**Figure 1.1.9**).

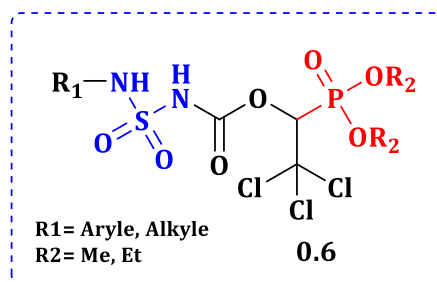


Figure 1.1.9 : Structure de sulfamidocarbonyloxyphosphonates.

I-2-2 Méthodes de synthèse de sulfonamidophosphonates

La synthèse des phosphonates contenant un groupement sulfonamide est très peu décrite dans la littérature, nous exposerons dans ce qui suit, de façon non exhaustive quelques voies d'accès à ces composés.

I-2-2-1 partir d' α -aminophosphonates

En 2003, *Winum et al.*²⁸ ont décrit la synthèse de nouveaux dérivés de sulfamidophosphonates **0.5** et **1.34** par l'action de *tertio*-butanol sur l'isocyanate de chlorosulfonyle pour former un intermédiaire, l'addition d'une série d' α -aminophosphonates **1.28** sur cet intermédiaire permet l'accès aux sulfamidophosphonates **1.29**, ensuite ce précurseur réagit avec du 2-chloroéthanol dans des conditions de la réaction Mitsunobu pour conduire à la formation des produits **1.30** et **1.31** sous forme de mélange. Le clivage du *tertio*-butoxycarbonyl en présence d'un acide permet la formation de l'intermédiaire sulfamidophosphonates **1.32** et **1.33** qui était alors nitrosé avec du nitrite de sodium dans l'acide formique pour préparer le nitrososulfamidophosphonate.

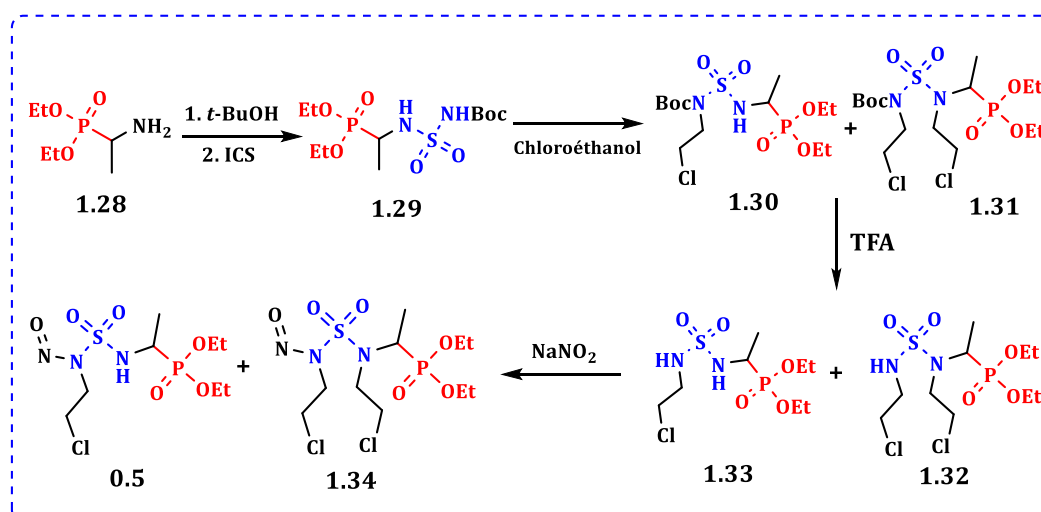


Schéma 1.1.4 : Synthèse de nouveaux dérivés de sulfamidophosphonates.

I-2-2-2 A partir de la réaction de Michaelis-Arbuzov

Les sulfonamidophosphonates **1.35** et **1.36** peuvent également être synthétisés par la réaction de Michaelis-Arbuzov (**Schéma 1.1.5**) La réaction a été réalisée en présence d'un catalyseur ZnBr_2 pendant 3h de temps à température ambiante, avec de bons rendements³².

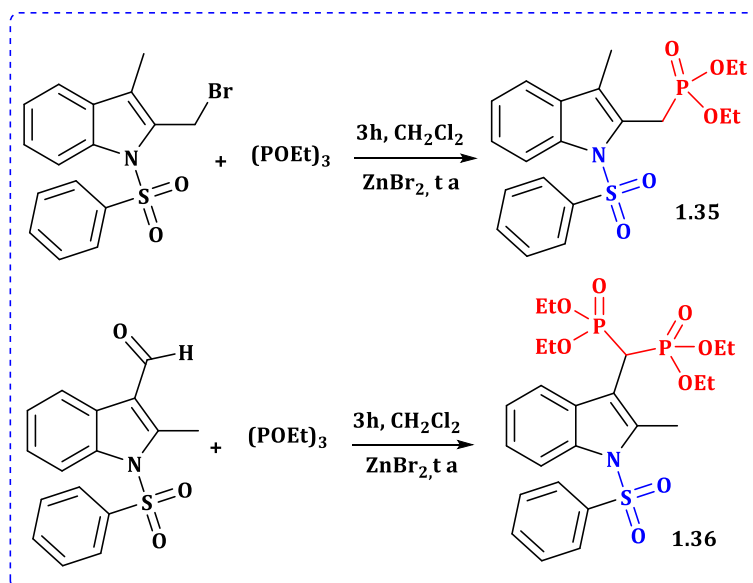


Schéma 1.1.5 : Synthèse de nouveaux dérivés de sulfamidophosphonates via Michaelis-Arbuzov.

I-2-2-3 A partir de *N*-Tosylaldimines

Le traitement de *N*-tosyl aldimes **1.37** avec du dialkylphosphites de triméthylsilyle à 0 °C en présence d'iode comme catalyseur a donné les sulfonamidophosphonates correspondants **1.38** Cette réaction a été effectuée facilement dans le dichlorométhane avec d'excellents rendements (**Schéma 1.1.6**).³³

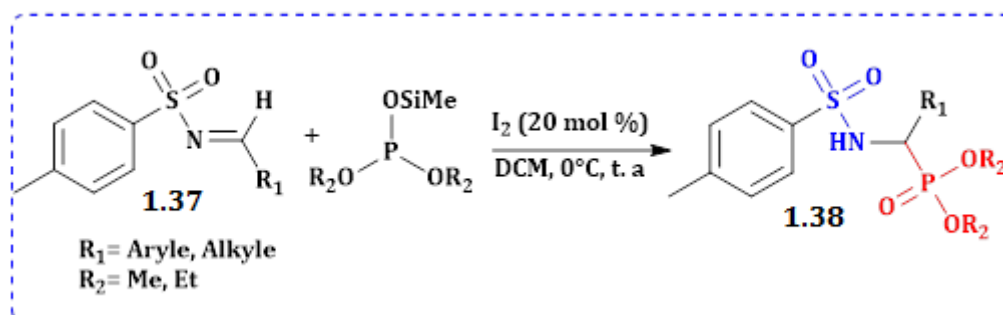


Schéma 1.1.6 : Synthèse de sulfamidophosphonates à partir de *N*-Tosyl Aldimines.

Conclusion

Ce chapitre est consacré à une mise au point bibliographique sur deux familles des composés phosphorylés ; les amidophosphonates et les sulfamidophosphonates.

Nous avons mis l'accent sur les α -amidophosphonates en exposant leur intérêt pharmacologique ainsi que les méthodes de synthèse d'accès à ces composés.

Nous avons présenté aussi l'intérêt des sulfonamidophosphonates, qui se sont avérés peu décrits dans la littérature, ce qui fait que l'étude de ces dérivés est un axe de recherche qui reste à explorer. Nous avons également montré leur importance pharmacologique et quelques méthodes d'accès à ces composés.

Références bibliographiques

1. (a) Atherton, F.R. Hassal, C.H. Lambert, R.W. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 29. (b) Allen, M.C. Fuhrer, W. Tuck, B. Wade, R. Wood, J.M. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1652.
2. (a) Jacobsen, N.E. Bartlett, P.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 654. (b) Kafarski, P. Lejczak, B. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, 63, 193.
3. Narayana Reddy, M.V. Siva Kumar, B. Balakrishna, A. Reddy, C.S. Nayak, S.K. Reddy, C.D. *arkivoc.* **2007**, 246.
4. Lejczak, B. Kafarski, P. Sztajer, H. Mastalerz, P. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2212.
5. Grembecka, J. Mucha, A. Cierpicki, T. Kafarski, P. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2641.
6. Moore, J. D. Sprott, K. T. Hanson, P. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8123.
7. Liu, W. S. Rogers, C. J. Fischer, A. J. Toney, M. D. *Biochemistry.* **2002**, 41, 12320.
8. Huang, J. Chen, R. *Heteroatom. Chem.* **2000**, 11, 480.
9. Chen, T. He, H. W. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 291.
10. Ye, M. Y. Yao, G. Y. Pan, Y. M. Liao, Z. X. Zhang, Y. Wang, H. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 83, 116.
11. Qin, J. M. Li, J. F. Ye, M. Y. Huang, R. Z. Xu, Q. Pan, Y. M. Wang, H. S. Yao, G. Y. *Indian J. Chem.* **2014**, 53, 1584.
12. Huang, X. C. Wang, M. Pan, Y. M. Tian, X. Y. Wang, H. S. Zhang, Y. *bioorg. med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 5283.
13. Hansch, C.; Sammes, P.G.; Taylor, J.B. *In Compr Med, Chem*, **1990**. 2.
14. R-B. Moreland, I. Goldstein, N-N. Kim, A. Traish, *Trends. Endocrinol. Metab.* **199**.
15. Chen, M.H.; Chen, Z.; Song, B.A.; Bhadury, P.S.; Yang, S.; Cai, X.J.; Hu, D. Y.; Xue, W.; Zeng. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57, 1383.
16. Petrillo, E. W. U.S. Patent 4,186,268, 1980; *Chem. Abstr.* **1980**, 93, 8008.
17. Meyer, W.; Bohner, B.; Dawes, D.U.S. *Patent Number US.* 3 957 924, **1976**.
18. Zhu, Y.; Sun, C.; Wu, W.J. *Univ. Sci. Technol. Beijing.* **2007**, 14, 1.
19. Huang, X.C.; Wang, M.; Pan, Y.M.; Tian, X.Y. Wang, H.S.; Zhang, Y. *bioorg. med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 5283.
20. Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 1048.
21. (a) Arbuzov, A.E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 38, 687. (b) Arbuzov, A.E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1910**, 42, 395.
22. Bouzina, A.; Belhani, B.; Aouf, N-E.; Berredjem, M. *RSC Adv*, DOI: 10.1039/b000000x
23. (a) Boduszek, B. *Pol. J. Chem.* **2001**, 75, 663; (b) Boduszek, B.; Soroka, M. *Pol. J. Chem.* **2002**, 76, 1105; (c) Teulade, M.P.; Savignac, P. *Synthesis.* **1987**, 1037.
24. El-kaim. L.; Grimaud, L.; Hadrot. S. *Tetrahedron lett.* **2006**, 23, 394.
25. Cihlar, T.; He, G. X.; Liu, X.; Chen, J. M.; Hatada, M.; Swaminathan, S.; McDermott, M. J.; Yang, Z. Y.; Mulato, A. S.; Chen, X.; Leavitt, S. A.; Stray, K. M.; Lee, W. A. *J. Mol. Biol.* **2006**, 363, 635.
26. Sheng, X. C.; Pyun, H.; Chaudhary, K. Wang, J.; Doerffler, E.; Fleury, M.; McMurtie, D.; Chem, X. Delaney. W. E.; Kim, C. U. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3453.
27. Holmes, C. P.; Li, X.; Yijun Pan, Xu, C.; Bhandari, A.; Moody, C. M.; Miguel, J. A.; Ferla, S. W. DeFrancisco, M. N.; Frederick, B. T.; Zhou, S.; Macher, N.; Jang, Larry.; Irvine J. D.; Grove, J. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4336.
28. Winum, J.Y.; Bouissière, J.L.; Passagne, I.; Evrard, A.; Montero, V.; Cuq, P.; Montero, J.L. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 319.

- 29.** Biasone, A.; Tortorella, P.; Campestre, C.; Agamennone, M.; Preziuso, S.; Chiappini, M.; Nuti, E.; Carelli, P.; Rossello, A.; Mazzad, F.; Gallina, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 791.
- 30.** William J, W.; Aesop, C. *pct Int. Appl.* **2006**.
- 31.** Timmler, H.; Wegler, R.; Unteretenhofer, G.; Hammann, Ingeborg. *farbenfabriken bayer aktiengesellschaft.* **1965**, 666861.
- 32.** Rajeshwaran, G.G.; Nandakumar, M.; Sureshbabu, R.; Mohanakrishnan, A.K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1270.
- 33.** Das, B.; Balasubramanyam, P.; Krishnaiah, M.; Veeranjanyulu, B.; Reddy, G.C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4393.

Chapitre 2

Les oxazolidin-2-ones
et
les N-sulfamoyloxazolidinones

Le développement interrompu de la chimie hétérocyclique désormais incontournable en synthèse organique, les hétérocycles constituent le squelette de base dans une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel.

Les hétérocycles contenant un atome d'azote sont parmi les éléments les plus présents dans le domaine de la chimie médicinale, ils se trouvent dans les biomolécules au niveau de la chaîne d'ADN dans les bases puriques et pyrimidiques, également dans de nombreux produits naturels.

Les hétérocycles sont des composés chimiques dans lesquels un atome de carbone ou plusieurs dans un cycle est remplacé par un hétéroatome par exemple l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre, etc. Ils représentent des structures de bases intéressantes dans la modification de pharmacophore pour l'obtention de composés bioactifs¹. Dans ce travail de thèse, on s'intéresse aux hétérocycles à cinq chaînons; les oxazolidin-2-ones.

D'autre part, les études de relation structure-activité de composés soufrés ont permis de mettre en évidence l'importance de la chimie de soufre qui est devenue un sujet très étudié à l'heure actuelle. Parmi les composés chimiques qui contiennent le motif sulfonyle, on trouve les sulfamides².

La combinaison des oxazolidinones et des sulfonamides est l'un des points de départ préférés de la chimie médicinale pour élaborer de nouvelles molécules ayant des activités biologiques intéressantes. Différentes méthodes simples ont été développées afin de préparer des oxazolidinones contenant le motif sulfonyle pour augmenter leur activité biologique.

II-1. Les oxazolidin-2-ones

Les oxazolidinones sont des composés hétérocycliques à cinq chaînons contenant un atome d'azote et un groupe ester, des composés importants en chimie organique et en chimie pharmaceutique en raison de leur intérêt considérable.

L'importance des oxazolidin-2-ones se situe aussi au niveau du rôle qu'elles jouent comme auxiliaires chiraux³. En effet, ils représentent un important groupe d'auxiliaires chiraux utilisés en synthèse asymétrique pour des transformations chimiques diversifiées: L'alkylation des énolates, les réactions d'aldol, la réaction de Diels-Alder,....etc.⁴ Les plus connus sont les auxiliaires d'Evans qui sont couramment utilisés dans plusieurs réactions⁵ (**Figure 1.2.1**).

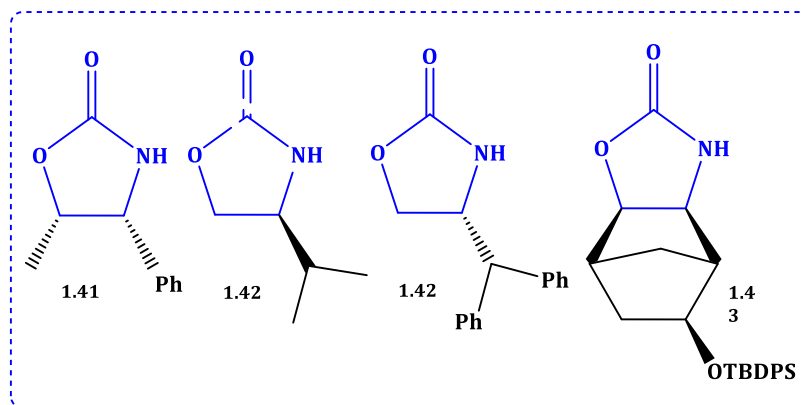


Figure 1.2.1 : Structures générales des auxiliaires d'Evans.

II-1-1 Intérêt pharmacologique des oxazolidinones

Les oxazolidin-2-ones présentent une classe très importante des agents antibactériens synthétiques au cours des 30 dernières années.⁶

En plus de l'activité antibactérienne⁷, la présence du motif oxazolidinone dans une large variété de composés induit des propriétés pharmacologiques différentes: antibiotique⁸, immunomodulatrices⁹, anti-dépressante¹⁰, antifongique¹¹, antidiabétique^{12,13}, anti-convulsant¹⁴, anticancéreuse^{15,16} et dans d'autres applications.

II-1-1-1 Les oxazolidinones comme antibactériens

L'une des principales applications des oxazolidinones est leur utilisation comme agents antibactériens. Ils ont montré une excellente activité contre les bactéries à Gram positives. Les oxazolidin-2-ones représentent la troisième classe d'antibiotiques synthétiques, ils ont été découverte en 1979, tels que le linézolide et le tédzolide¹⁷.

Commençant par Le linezolid **1.44 (Zyvoxid®)** qui est le premier composé de cette classe obtenu par synthèse en 1987, (**Figure 1.2.2**) Il est actif contre de nombreux germes à Gram positifs¹⁸ aérobies (*Streptocoques*, *Staphylocoques*, *Entérocoques*...) ou anaérobies (*Clostridium perfringens*...). Pour le traitement des infections à Gram positif multi-résistantes, son mode d'action est l'inhibition de la synthèse protéique en empêchant la formation du complexe d'initiation.¹⁹

Par contre le tédzolide **1.45** présente plusieurs avantages potentiels par rapport au linézolide, notamment une activité in vitro accrue contre les bactéries à Gram positif et une pharmacocinétique favorable²⁰.

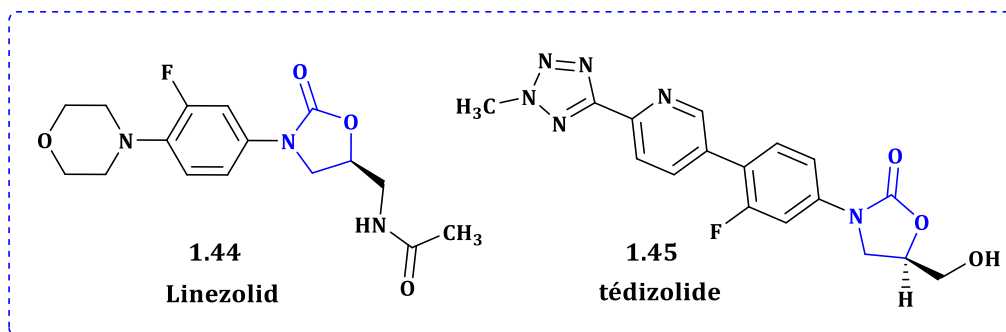


Figure 1.2.2 : Structure de Linezolid et tédizolide.

II-1-1-2 Les oxazolidinones comme antifongique

La Famoxadone **1.46** est un fongicide agricole commercialisé²¹ sous le nom de Famoxate.²² c'est un membre d'une nouvelle classe de fongicides oxazolidin-2-one qui démontrent un excellent contrôle des agents pathogènes des plantes²³ (Figure 1.2.3).

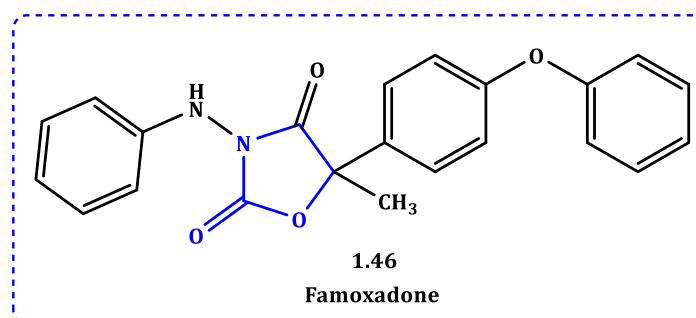


Figure 1.2.3 : Structure de Famoxadone.

II-1-1-3 Les oxazolidinones comme anticancéreux

Le guanidinium-4-oxazolidinone dibromé **1.47**, nommé **Synoxazolidinone C** a montré une activité antitumorale contre différentes lignes humaines de cellules cancéreuses²⁴.

D'autres dérivés d'oxazolidinone (Figure 1.2.4), nommé (BAYa 5830)²⁵ **1.48**, la 2-nitro-1H-imidazol-1-yl oxazolidinone²⁶ **1.50** et la chloroquinoléine oxazolidinone²⁷ **1.49** montrent des propriétés anticancéreuses intéressantes.

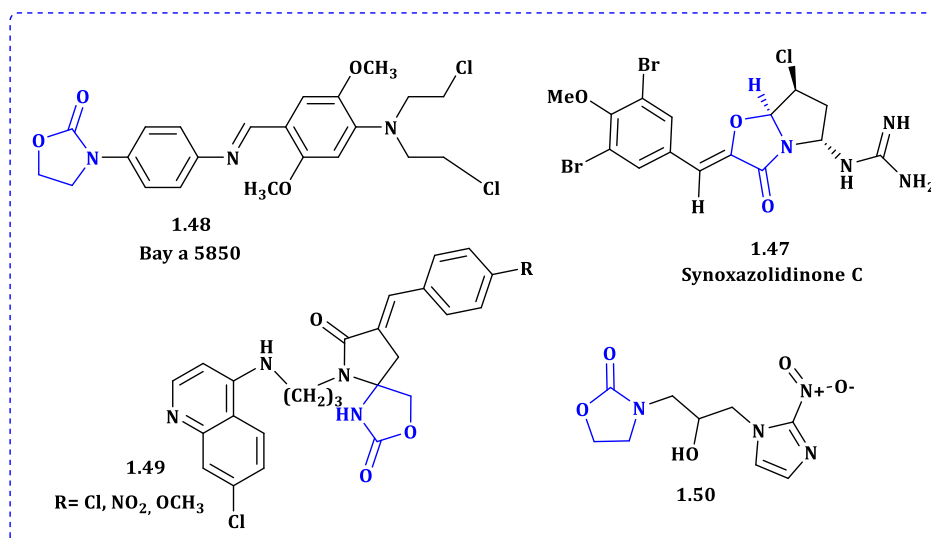


Figure 1.2.4 : Structures de quelques oxazolidinones anticancéreux.

II-1-2 Méthodes d'accès aux oxazolidinones

II-1-2-1 A partir d'aminocools

En 2000 Wu et *al.*²⁸ ont décrit la synthèse des oxazolidin-2-ones **1.53** à partir d'acides aminés **1.51**. Ces derniers ont été réduits aux aminocools **1.52** (par l'utilisation d'un hydrure métallique (NaBH_4 , LiAlH_4 , ...etc.)), ensuite les dérivés alcooliques sont transformés en oxazolidin-2-ones en présence du phosgène (COCl_2).

le phosgène peut être remplacé par le diéthylcarbonate $\text{CO}(\text{OEt})_2$ qui présente une toxicité moindre, en chauffant avec du carbonate de potassium, l'oxazolidin-2-one est facilement obtenue avec de bon rendement (**Schéma 1.2.1**).

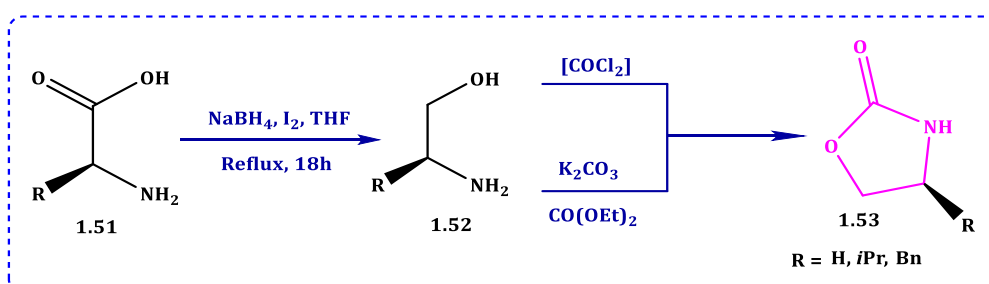


Schéma 1.2.1 : Synthèse d'oxazolidin-2-ones à partir d'aminocools.

II-1-2-2 Sous irradiations micro-ondes

Une nouvelle méthode de synthèse de certains auxiliaires chiraux oxazolidinones **1.55** a été décrite sous micro-onde. Les oxazolidinones ont été facilement synthétisées à partir d'amino-alcools **1.54** comme indiqué dans le (**Schéma 1.2.2**) sous irradiations micro-

onde à (125-135 °C) en présence de carbonate de diéthyle et de méthylate de sodium ou de K_2CO_3 .²⁹

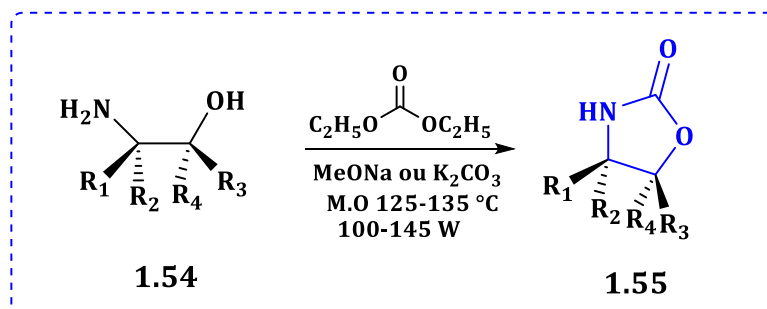


Schéma 1.2.2 : Synthèse d'oxazolidinones sous irradiations micro-ondes.

II-1-2-3 Synthèse d'oxazolidinones à partir d'aziridines

La synthèse des oxazolidinones **1.57** et **1.58** a été réalisée par le couplage du dioxyde de carbone et des aziridines **1.56**, cette réaction a été catalysée par un complexe d'aluminium (salphen) à 50–100 °C et sous pression de 1–10 bars, sans solvant.

Le processus était appliqué sur plusieurs dérivés d'aziridines substituées (Schéma 1.2.3).³⁰

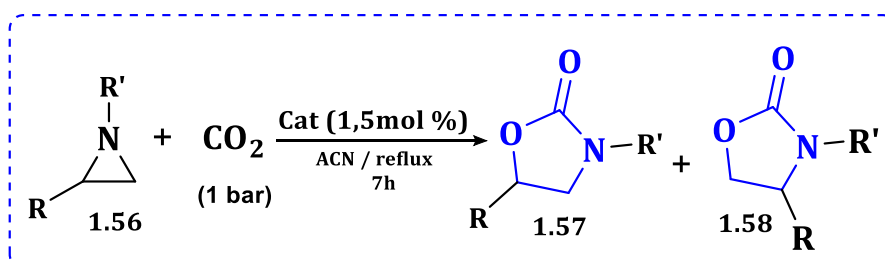


Schéma 1.2.3 : Synthèse à partir d'aziridines.

II-1-2-4 Synthèse multi-composante d'oxazolidinone

Une synthèse d'oxazolidinone-2-ones substituées **1.62** et **1.63** catalysée par des amides de métaux, via une réaction multicomposant à partir d'époxydes **1.60**, d'amines primaires et de carbonate de diméthyle.³¹ 47 exemples d'oxazolidinones 3,5-disubstituées ont été préparés avec de bons rendements.

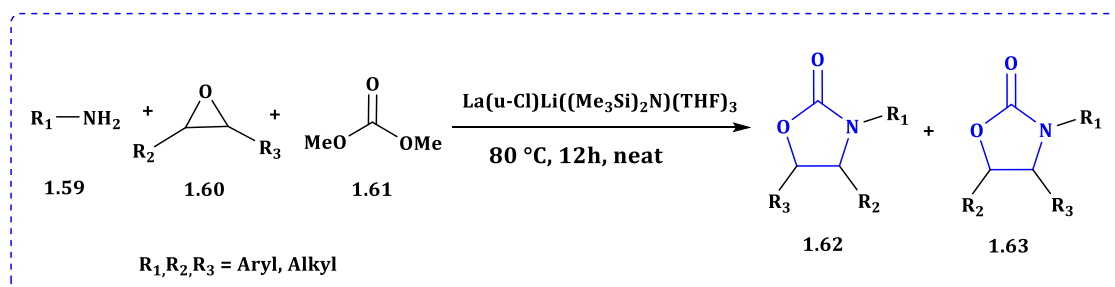


Schéma 1.2.4 : Synthèse multicomposant d'oxazolidinones.

II-1-3 La réactivité des oxazolidinones

La réactivité particulière des oxazolidin-2-ones dans les différentes transformations synthétiques est expliquée par le caractère nucléophile de l'azote hétérocyclique.

II-1-3-1 Réaction d'acylation

Plusieurs méthodes d'acylation d'oxazolidin-2-ones ont été décrites dans la littérature³². K. Undheim et *al.*³³ ont synthétisé le bis acétamide **1.65** par la condensation de dichloro-1, 4-benzènediacétyle avec l'oxazolidinone **1.64** en utilisant le *n*-buthyllithium dans le THF à basse température (schéma 1.2.5).

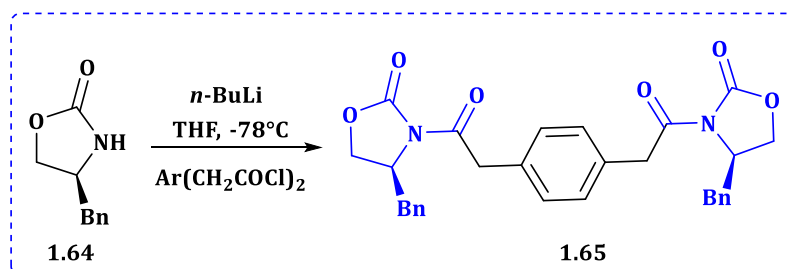


Schéma 1.2.5 : Synthèse de bis acétamide.

II-1-3-2 Réaction de condensation

Une approche est mise au point par notre groupe³⁴, permis d'accéder aux bis-oxazolidinones sulfone **1.67** par deux voies synthétiques : La première voie consiste à faire réagir le chlorure de sulfuryle avec l'oxazolidinone chirale **1.66** à basse température, en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane anhydre.

Dans la deuxième voie, la synthèse de bis-oxazolidinone sulfone est réalisée en deux étapes, la formation du chlorosulfonyloxazolidinone **1.68** en milieu basique (triéthylamine) en présence de chlorure de sulfuryle à 0°C, suivi par la condensation d'un équivalent d'oxazolidinone **1.66** (schéma 1.2.6).

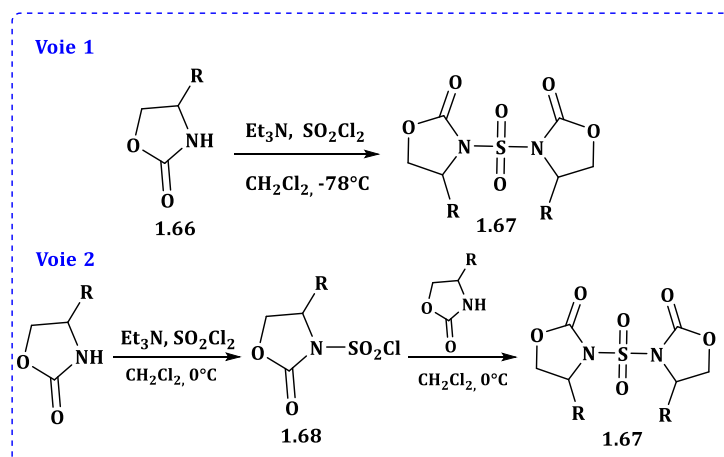


Schéma 1.2.6 : Synthèse de bis-oxazolidinone sulfone.

II-2. Les N-Sulfamoyloxazolidinones

Ces dernières années, plusieurs études ont été réalisées sur la synthèse et l'évaluation des différentes activités pharmacologiques d'hétérocycles contenant le motif sulfonamide.

Différents dérivés de sulfonamide substitués contenant un cycle oxazolidinones constituent une classe essentielle de composés bioactifs avec un large spectre d'activités pharmacologiques, y compris les N-sulfamoyloxazolidinones³⁵.

L'introduction du motif sulfonamide sur les oxazolidinones, a été largement étudiées, certaines de ces études ont montré que les sulfamoyloxazolidinones représentent une classe de composés très intéressante en raison de leurs diverses activités pharmacologiques.³⁶

Il est à noter que le groupement sulfonamide peut largement augmenter l'activité des agents antibactériens, en particulier contre les bactéries à Gram positives et à Gram-négatives.^{9,10} Sur la base de ce fait, un effet positif de groupement sulfonamide sur l'activité de l'oxazolidinone était observé.³⁷⁻³⁸ tels que le composé 1.68 et 1.69 qui montrent une activité antibactérienne meilleure. Le composé³⁹ YC20 1.70 est quatre fois plus active sur des souches de Gram+ que son analogue linézolide. (Figure 1.2.5).

Cela a également inspiré de nombreux groupes de recherche à étudier de nouveaux protocoles pour la synthèse des sulfamoyloxazolidinones.⁴⁰

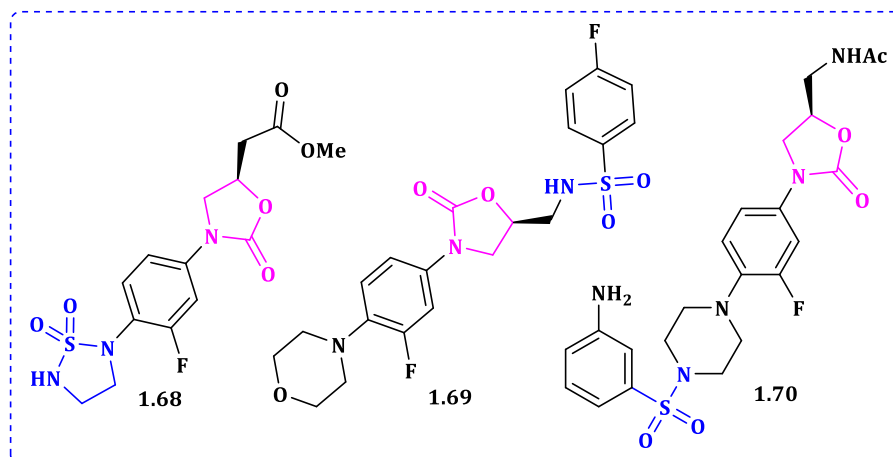


Figure 1.2.5 : Exemples de molécules contenant les motifs sulfamide et oxazolidinones.

II-2-1 Activité pharmacologique des N-sulfamoyloxazolidinones

II-2-1-1 Activité antibactérienne

Dans la littérature, des oxazolidin-2-ones contenant un groupement sulfonamide ont été décrites montrant des propriétés biologiques intéressantes, comme antibactérienne spécifiquement, le sulfonamide **1.71** qui a montré une efficacité modeste contre plusieurs souches de bactéries.

Les sulfamides cycliques substitués aux dérivés d'oxazolidinone **1.72** ont été décrits aussi comme antibactériens importants contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif³⁶.

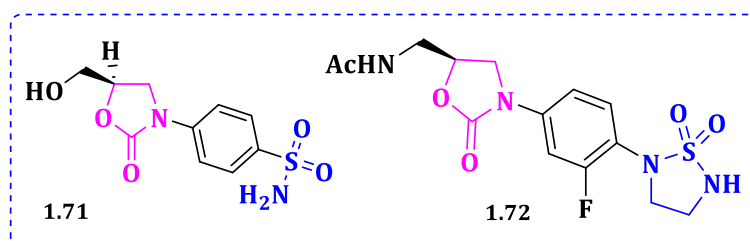


Figure 1.2.6 : Sulfamoyloxazolidinones antibactériens.

II-2-1-2 N-sulfamoyloxazolidinone comme antimicrobiens

L'oxazolidino-sulfonamide **1.73** a été synthétisé par Kamal et al⁴¹ dans le but de développer une nouvelle classe d'antibiotiques pour lutter contre les microbes résistants aux médicaments. (Figure 1.2.7)

Des nouveaux dérivés d'oxazolidino-sulfonamide **1.74** et **1.75** synthétisés par la même équipe, ont montré une activité antimicrobienne in vitro significative, ces molécules sont des analogues de linezolid qui a été utilisé comme référence avec le fluconazole.

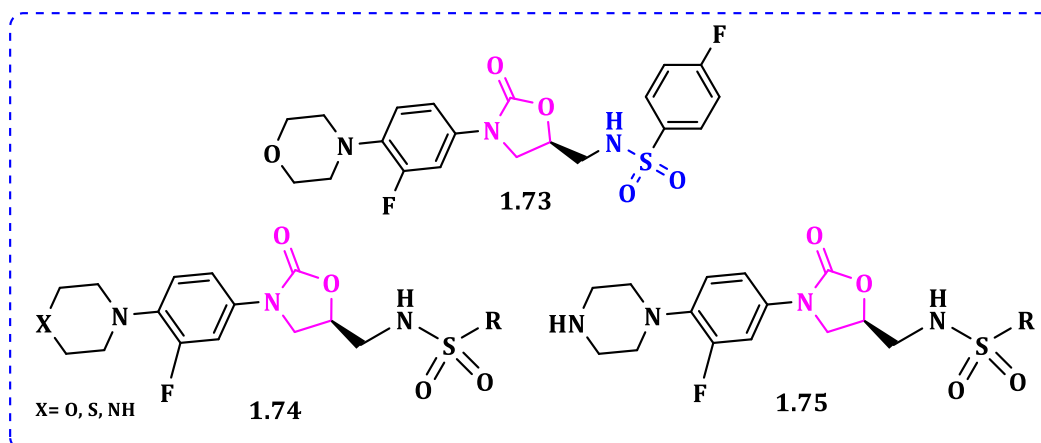


Figure 1.2.7 : Oxazolidino-sulfonamides antimicrobiens.

II-2-1-3 Activité inhibitrice de VIH-1

Les oxazolidinones qui contiennent le motif sulfonamide dans leurs structures, font encore aujourd'hui l'objet de recherches dans le domaine médical, comme le montre une étude réalisée par Amin *et al*⁴². Où le motif oxazolidinone est crucial pour améliorer l'activité inhibitrice du VIH-1. (Figure 1.2.8).

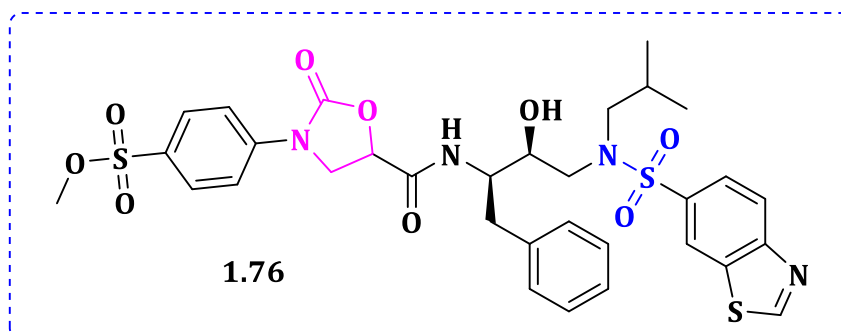


Figure 1.2.8: Oxazolidinone-sulfonamide inhibiteur de VIH-1.

II-2-2 Méthodes de synthèse de N-sulfamoyloxazolidinones

Plusieurs méthodes de synthèse de N-sulfamoyloxazolidinones, à partir de précurseurs divers, sont décrites dans la littérature. Nous exposerons dans ce qui suit, quelques voies d'accès à ces composés.

II-2-2-1 Synthèse à partir d'ICS

La réaction de l'isocyanate de chlorosulfonyl, avec le 2-chloroéthanol donne le N-chlorosulfonylcarbamate **1.77**, en suite l'addition d'une amine sur ce dernier en présence d'une base conduit à la formation de N-sulfamoyloxazolidinones **1.78**.⁴³ schéma 1.

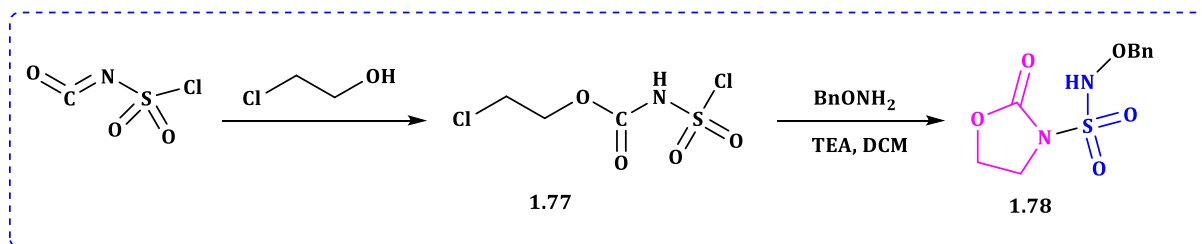


Schéma 1.2.7 : Synthèse d'oxazolidinones contenant le motif sulfonyle.

II-2-2-2 Synthèse à partir d'un alcool pro-chiral 1,3-dichloropropan-2-ol

En 2012, barbey et *al*⁴⁴ ont décrit la synthèse de nouveaux dérivés *N*-sulfamoyloxazolidinone **1.82** par l'action d'alcool prochiral 1,3-dichloropropan-2-ol **1.79** sur l'isocyanate de chlorosulfonyle dans le dichlorométhane pour former le composé **1.80**, l'addition d'une série d'amines sur ce dernier en présence de TEA comme une base permet l'accès aux carboxysulfonamides **1.81**, ensuite une cyclisation intramoléculaire dans un milieu basique conduit à la formation des *N*-sulfamoyloxazolidinones chiraux **1.82**. (Schéma 1.2.8).

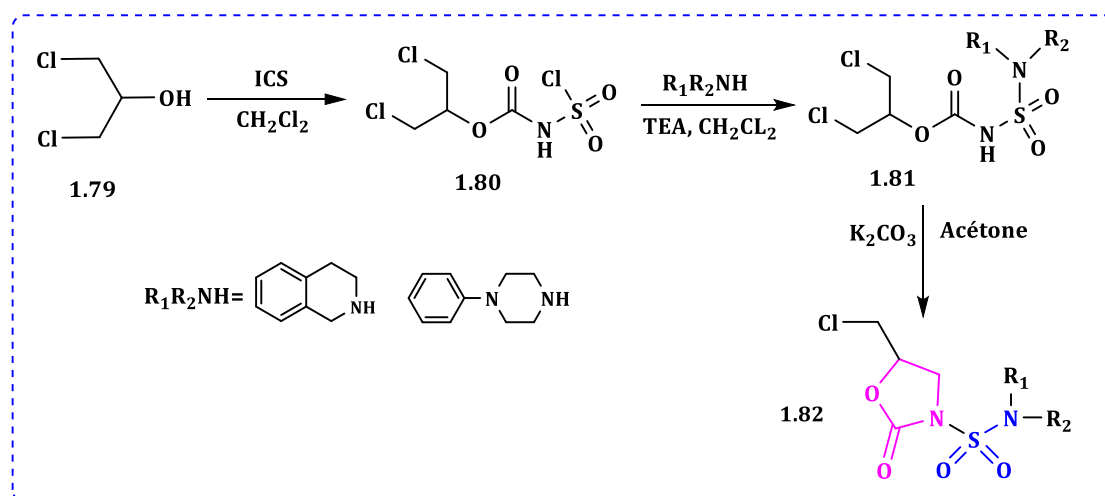


Schéma 1.2.8 : Synthèse de *N*-sulfamoyloxazolidinones à partir de 1,3-dichloropropan-2-ol

II-2-2-3 Synthèse d'oxazolidinone contenant un sulfonamide cyclique.

Un protocole efficace pour la synthèse d'une nouvelle série d'oxazolidinone-2-ones contenant le motif sulfonamide est décrit par Remidi et *al*⁴⁰.

La synthèse a été réalisée en deux étapes. La première a été réalisée dans des conditions anhydres à 0 °C par l'addition sélective d'un alcool **1.83** et d'amines primaires au chlorosulfonylisocyanate pour produire des *N*-carboxysulfamides **1.85** avec de bons rendements. (Schéma 1.2.9)

Dans des conditions appropriées de solvant, de base et de température, ces intermédiaires ont subi des cyclisations intramoléculaires ultérieures, donnant exclusivement les sulfamoyloxazolidinones correspondantes **1.86**.

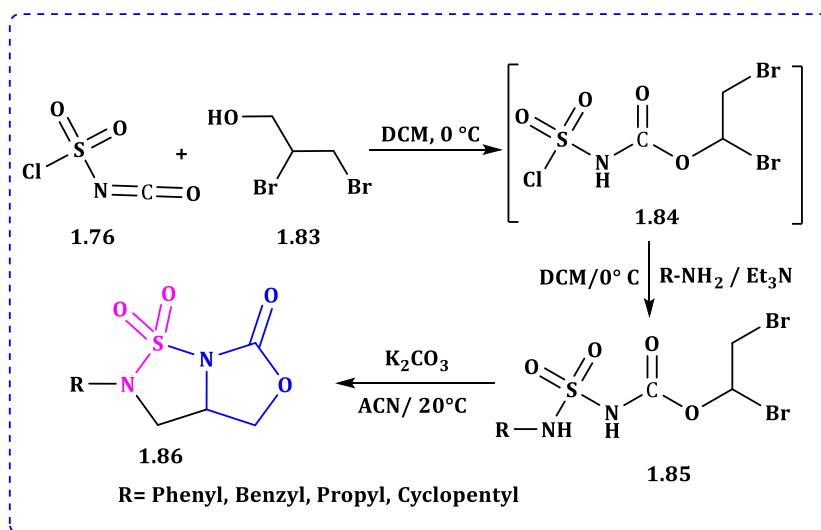


Schéma 1.2.9 : Synthèse de N-sulfamoyloxazolidinones.

Conclusion

Les composés contenant le cycle oxazolidin-2-one présentent une classe importante en chimie organique vis-à-vis leurs diverses applications dans le domaine de la médecine, l'industriel et la synthèse organique.

Dans ce chapitre nous avons présenté une mise au point bibliographique sur l'activité biologique essentielle des oxazolidinones modifiées, nous avons rapporté aussi les différentes méthodes d'accès aux oxazolidinones et leurs réactivités.

L'amélioration de l'activité de l'oxazolidinone a été également discutée, il a été révélé que la présence du groupement sulfonamide peut améliorer largement l'activité, nous avons présenté l'intérêt de combinaison des deux motifs oxazolidinone et sulfonamide, nous avons également détaillé quelques méthodes de synthèse de différentes N-sulfamoyloxazolidinones.

Références bibliographique

1. Ladraa, S.; Berrée, F.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 749.
2. Nishimori, I. ; Minakuchi, T. ; Kohsaki, T. ; Onishi, S. ; Takeuchi, H. ; Vullo, D. ; Scozzafara, A. ; Supuran, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3585.
3. Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835.
4. Ager, D.J.; Parakash, I.; Schaad, D.R. *Aldichimica Acta.* **1997**, 30, 3.
5. a) Evans, D.A.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J. *Am. chem. Soc.* **1982**, 104, 1737. b) Evans, D.A.; Dow, R.L.; Shih, T.L.; Takacs, M.; Zahler, R. *Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5290. c) Evans, D.A.; Mathre, D.J.; Scott, W.L. *Org. Chem.* **1985**, 50, 1830. d) Gage, J.R.; Evans, D.A. *Org. Synth.* **1989**, 68, 77.
6. a) Brickner, S. J. ; Hutchinson, D. K. ; Barbachyn, M. R. ; Manninen, P. R. ; Ulanowicz, D. A.; Garmon, S. A. ; Grega, K. C. ; Hendges, S. K. ; Toops, D. S. ; Ford, C. W. ; Zurenko, G. Z. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 673. b) Jones, R. N. ; Biedenbach, D. J. ; Anderegg, T. R. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2002**, 42, 119.
7. Barbachyn, M. R.; Ford, C. W. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, 42, 2010.
8. Stevens, D. L.; Dotter, B.; Madaras-Kelly, K. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **2004**, 2, 51.
9. Wang, J.; Xia, L.; Wang, R.; Cai, Y. *Front. Pharmacol.* **2019**, 10, 1.
10. Rabasseda, X. ; Sorbera, L. ; Castaner, J. *Drugs Futur.* **1999**, 24, 1057.
11. Devi, K.; Asmat, Y.; Jain, S.; Sharma, S.; Dwivedi, J. *J. Med. Chem.* **2013**, 1.
12. Agrawal, A.; Hop, C.; Pang, J.; Silva, M.; Desai, R.; Leung, K. *J. Pharm. Biomed Anal* **2005**, 37, 351.
13. Dow, R.; Bechle, B.; Chou, T.; Clark, D.; Hulin, B.; Stevenson, R. *J. Med. Chem.* **1991**; 34, 1538.
14. Kombian, S.; Phillips, O. *Med, Princ, Pract.* **2013**, 22, 340-5.
15. Singh, A.; Ha, H.; Park, J.; Kim, J.; Lee, W. *Bioorg Med Chem*, **2011**, 19, 6174.
16. Tadesse, M.; Svenson, J.; Jaspars, M.; Strom, M.; Abdelrahman, M.; Andersen, J. *Tetrahedron Lett*, **2011**, 52, 1804.
17. Franklin D. Lowy, in *Infectious Diseases (Fourth Edition)*, **2017**.
18. a) Clemett, D.; Markham, A. *Drugs.* **2000**, 59, 815. b) Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Barbachyn, M. R. *Curr. Drug Targets-Infect Disorders* **2001**, 1, 181.
19. Fan, H.; Xu, G.; Chen, Y. ; *Med. Chem.* **2007**, 42, 8, 1137.
20. Zhanel, G. G.; Love, R.; Adam, H.; Golden, A.; Zelenitsky, S.; Schweizer, F.; Gorityala, B.; Lagacé-Wiens, P. R. S.; Rubinstein, E. Walkty, A. *Drugs* **2015**, 75, 253.
21. Sternberg, J.A.; Geffken, D.; Adams, J. B. *Synth. Chem. Agrochem.* **1998**, 686, 216–227.
22. Sternberg, J.A.; Geffken, D.; Adams, J. B. *Pest. Management. Science.* **2001**, 57, 2, 143.
23. Jordan, D.B.; Livingston, R.S.; Bisaha, J.J. *Pesticide. Science.* **1999**, 55, 2, 213.
24. Tadesse, M.; Svenson, J.; Jaspars, M.; Strom, M.; Abdelrahman, M.; Andersen, J. *Tetrahedron Lett*, **2011**, 52, 1804.
25. Artico M.; De Martino G.; Giuliano R. *Farmaco Sci* 26, **1971**, 771.
26. Pandit N.; Singla R. K.; Shrivastava B. *Int J Med Chem* **2012**, 159285.
27. Devi K.; Asmat Y.; Agrawal M.; Sharma S.; and Dwivedi J. *Chem Sci.* **2013**, 125, 1093.
28. Wu, Y.; Shen, X. *Tetrahedron. Asymm.* **2000**, 11, 4359.
29. Morales-Nava, R.; Fernández-Zertuche, M.; Ordóñez, M. *Molecules*, **2011**, 16.
30. Mani S.; North M.; Whitwood A. *ChemSusChem* **2019**, 12, 3296
31. Meixia Z.; Xizhou Z.; Yaorong W.; Dan Y.; Yingming Y. *chemcatchem*, **2019**.
32. a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127. b) Aliyenne, O.; Khiari, J. E.; Kraiem, J.; Kacem, Y.; Ben Hassine, B. *Tetrahedron Letters.* **2006**, 47, 6405. c) Sagar P.; Himanshu M.; Godbolea, Girij P.; Singha Jessy E.; Gautham Shenoy, G. *Synth, commun*, DOI:10.1080/00397911.2019.1591455
33. Undheim, K. ; Efskind, J.; Hoven, G. B. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 279.
34. Berredjem, M.; Regainia, Z.; Dewynter, G.; Aouf, N-E. *Het. Chem.* **2006**, 17, 1.
35. Guibedj D.; Bougherara H.; Kadri M, Akkari H.; Berredjem M. *Mol. Struct.* **2020**, 1202, 127190.
36. Seoung J. K.; Myung, H.; Kyung H.; Cho, J. H.; Oh C. H. *Bioorg & Med Chem Lett.* **2008**, 18, 5815.
37. Kamal, A. Shetti, R.V.C.R.N.C.; Azeeza, S.; Swapna, P.; Khan, M.N.A.; Reddy, A.M.; Khan, I.A.; Sharma S.; Abdullah, S.T.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 893.
38. Kamal, A.; Shetti, R.V.C.R.N.C.; Azeeza, S.; Ahmed, S.K.; Swapna, P.; Reddy A.M.; Khan, I.A.; Sharma, S.; Abdullah, S.T. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4545.
39. yingjie, C.; yushe, Y.; Kaixiane, C.; Ruyune, J.; Shuhua, z.; *Bioorg & Med Chem lett*, **2003**, 13, 2311.
40. Rmedi, H. *Tetrahedron*, **2019**, 75, 1337.
41. Kamal, A.; Swapna, P.; Shetti, V.C.R.N.C.; Shaik, M.P.; Narasimha R.; Soma G. *Eur J Med Chem.* **2013**, 62, 661.
42. Amin, S. A Adhikari, N., Bhargava, S. Jha, T., S. Gayen, *SAR QSAR Environ. Res.* **2018**, 29, 385.
43. Hajri, H.; Dewynter, G.; Criton, M.; Dilda, P.; Montero, J. L. *Heteroatom. Chem.* **2001**, 12, 1.

44. Barbey, C.; Bouasla, R.; Berredjem, M.; Dupont, N.; Retailleau, P.; Aouf, N-E.; Lecouvey, M. *Tetrahedron*. **2012**, 68, 9125.

Chapitre 3

La protéine Kinase CK2

et

les indénoindoles

La chimiothérapie anticancéreuse consiste en l'administration de molécules médicamenteuses cytotoxiques en agissant au cours du cycle cellulaire, elle cible plus particulièrement les cellules tumorales dont la prolifération est plus rapide. Malheureusement, les effets de ces molécules ne sont pas spécifiques aux cellules cancéreuses et cette thérapie provoque de nombreux effets secondaires, comme des nausées, vomissements, perte des cheveux, du goût, de l'appétit, fatigue, anémie et diminution de l'immunité. En dépit de ces effets secondaires, ce type de traitement reste central dans la prise en charge des patients, car elle est la seule à pouvoir être employée dans les cas de métastases. Les cellules cancéreuses deviennent souvent résistantes aux agents anticancéreux utilisés, dans ce cas, la chimiothérapie s'avère inefficace.

Afin de pallier au phénomène de la sélectivité, le développement de nouveaux agents anticancéreux est au cœur de nombreuses études.

Les protéines kinases sont des régulateurs clés de nombreux processus cellulaires et sont donc l'une des principales classes de protéines ciblées dans la découverte de médicaments anticancéreux moderne.

CK₂ α est une kinase Ser/Thr hautement constitutive hautement conservée qui est impliquée dans la régulation de nombreux processus cellulaires, y compris la progression du cycle cellulaire, la transcription et les infections virales.¹⁻⁵

CK₂ α fournit des effets pro-survie et anti apoptotiques sur les cellules, et est souvent surexprimé dans les cellules cancéreuses, favorisant leur prolifération par de multiples mécanismes. L'inhibition sélective de CK₂ α semble être une stratégie prometteuse pour le traitement du cancer.⁶

Les hétérocycles ont retenu une attention particulière du fait de leurs rôles remarquables en synthèse de molécules spécifiques ont des propriétés biologiques potentielles, parmi ces structures on retrouve les indoles. Les hétérocycles contenant un noyau indole en particulier les indénoindoles forment une famille de composés de très haute importance en pharmacologie.⁷

Les études de relation structure-activité de ces derniers ont permis de mettre en évidence l'importance de la chimie des indénoindoles qui est devenue un sujet de recherche très important pour les chimistes médicaux dans nos jours surtout comme inhibiteur de CK₂.

III-1- La protéine kinase CK2

III-1-1 Découverte et rôle de CK2

La protéine kinase CK2, anciennement appelée caséine kinase 2,⁸ est une sérine/thréonine kinase, présente dans toutes les cellules eucaryotes.⁹⁻¹¹ La CK2 régule plusieurs cascades de signalisation intracellulaire. En effet, elle intervient dans toutes les étapes du cycle cellulaire.¹² Elle phosphoryle, entre autre, le motif de clivage de la caspase 8. Cette phosphorylation inhibe la caspase 8 confère à CK2 son rôle anti-apoptique.¹³ La CK2 est surexprimée lors de l'administration de traitements induisant l'apoptose. Elle est fortement augmentée dans les cellules subissant un stress tel que le choc thermique, et lors du contact avec des substances comme l'anisomycine, l'arsénite ou le facteur α de tumeur nécrosés,¹⁴ également la CK2 est impliquée dans les mécanismes de réparation des cassures de l'Acide Désoxy-ribo-Nucléique (ADN)¹⁵, cependant il faut admettre que, malgré l'intenses efforts, la place de CK2 dans la vie de la cellule est demeurée, jusqu'à ce jour, mystérieuse. Notamment, aucun second messager réglant son activité ou sa localisation n'a été identifié à ce jour. Néanmoins, des observations récentes suscitent un regain d'intérêt pour cette protéine kinase.

III-1-2 La Structure de CK2

La CK2 est sous forme d'un tétramère constitué de deux sous-unités catalytiques, α et α' et de deux sous unités régulatrices β . CK2 β a une structure en doigt de zinc qui est responsable de sa dimérisation.¹⁵ Seule la forme dimérique est capable de s'associer à CK2 α et de réguler son activité catalytique. L'ensemble du tétramère a la forme d'un papillon (**Figure 1.3.1**), le dimère CK2 β servant de plateforme pour fixer les deux sous-unités catalytiques. Les deux sous unités sont principalement présentes dans les noyaux cellulaires en phase proliférative.¹⁶⁻¹⁷

Contrairement à CK2 β , la sous-unité α est très mobile et transite entre le cytoplasme et le noyau ; les sous-unités α et β sont synthétisées dans le cytoplasme. Elles possèdent des séquences de localisations nucléaires (Nuclear Localization Signal) qui leur permettent d'être importées¹⁸.

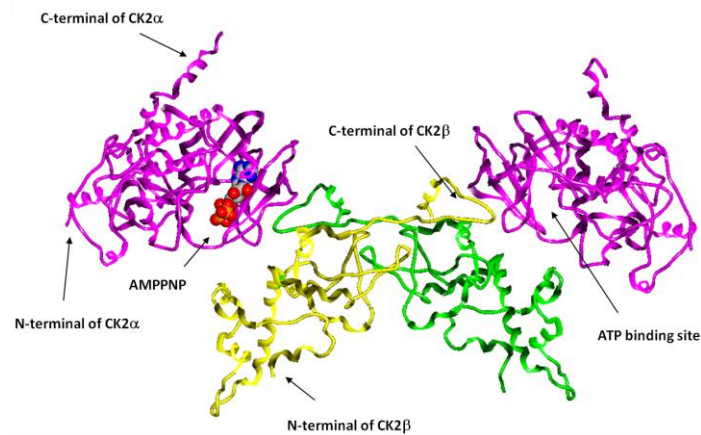


Figure.1.3.1 : Structure de CK2 humaine.

III-1-3 CK2 comme cible thérapeutique

La CK2 a un rôle critique dans une multitude de voies de signalisation contrôlant la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose chimio-induite.¹⁹

L'expression de CK2 est dérégulée dans un large panel de cancers et son activité kinase est corrélée à la progression tumorale. Ainsi, des travaux de plusieurs laboratoires, ont montré que la surexpression ou la localisation cellulaire aberrante de CK2 constitue un marqueur pronostique défavorable dans les cancers de la prostate,²⁰ du poumon²¹ et dans les leucémies aiguës myéloïdes.²² De plus, des travaux récents ont montré que l'inhibition de CK2 dans un modèle murin de xélogreffe tumorale induit une régression des tumeurs implantées,²³ ce qui suggère que cette enzyme exerce, à côté de ses fonctions normales, des fonctions directement associées à l'oncogénèse.

L'inhibition de CK2 présente également un intérêt pour traiter des infections causées par certains protozoaires *Plasmodium falsiparum*²⁴ ainsi que *Trypanosoma brucei*²⁵ possèdent un type de protéine kinase CK2. Une inhibition différentielle de CK2 présente chez ces parasites impactes directement la croissance de ces parasites. Cette découverte élargit encore un peu plus l'intérêt porté sur les inhibiteurs de CK2.

La CK2 est également surexprimée dans des maladies neurodégénératives, dans des processus inflammatoires chronique et dans des pathologies vasculaires,²⁴ ici encore les inhibiteurs de CK2 pourraient présenter un intérêt du fait de leur large champ d'application.

Enfin, l'inhibition pharmacologique de CK2 restaure une sensibilité aux drogues dans des cellules lymphoblastoïdes ayant un phénotype de multi-résistance.

Ce faisceau d'arguments souligne l'intérêt médical grandissant pour la CK2 en tant que cible thérapeutique.²⁶

III-1-4 Les inhibiteurs de CK2

La CK2 est une cible thérapeutique nouvellement validée, est idéalement adapté à la conception de médicaments,^{27,28} et sera un cible majeure d'inhibition pour les prochaines décennies. La structure particulière de CK2 permet d'envisager différentes stratégies pour inhiber son activité et ainsi induire l'apoptose des cellules sur-expriment la CK2.

Actuellement, les composés les plus actifs sont des dérivés dont le scaffold est une pyrazolotriazine **1.94**. Le K_i du composé le plus actif de cette série est de l'ordre du nanomolaire (0,35 nM) et sa IC_{50} est de 0,1 M. A côté de ce motif, les représentants des principales classes d'inhibiteurs connus de CK2 sont l'acide éllagique **1.87**, l'émodine **1.88**, l'apigénine **1.89**, le DBC **1.90**, l'apigénine **1.89**, le DBC **1.90**, le TBB **1.91** et l'IQA **1.92**. Actuellement, un seul candidat médicament, inhibiteur de CK2 et présentant une activité anti-tumorale (cancers solides), est en phase clinique 1 CX-4945 **1.93** (Cylene Pharmaceuticals, San Diego, CA)²⁹.

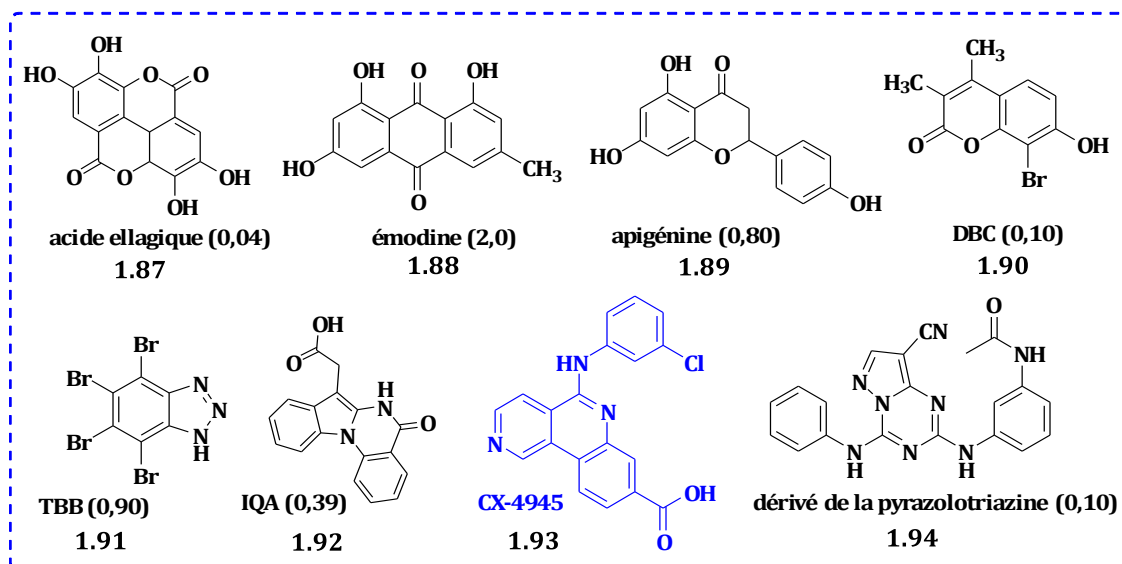


Figure 1.3.2 : Structures chimiques des principaux inhibiteurs de CK2 (IC_{50} M).

III.2 Nouvelle génération d'inhibiteurs de CK2

la protéine kinase CK2 est une cible émergente pour le développement de nouvelles thérapies anticancéreuse.

Un certain nombre d'inhibiteurs puissants de CK2 α concurrentiels à l'ATP ont été montrés pour inhiber la croissance des lignées cellulaires cancéreuses et l'un d'eux, c'est le **CX4945**, qui a progressé à des essais cliniques de phase II³⁰.

III-3 Les indénoindoles

Les indénoindoles sont des molécules tétracycliques portant deux noyaux à six chaînons et deux noyaux à cinq chaînons, ils existent sous forme de dix isomères différents, à savoir l'indéno[1,2-*b*]indole, essentiellement décrits sous leur forme respective dihydro[1,2-*b*] (5,10-dihydroindéno[1,2-*b*]indole) et [2,1-*b*] (5,6-dihydroindéno[2,1-*b*]indole), mais également les isomères [1,2-*g*], [1,2-*f*], [1,2-*e*], [2,1-*e*], [2,1-*f*], [2,1-*g*] (**Figure 1.3.5**)

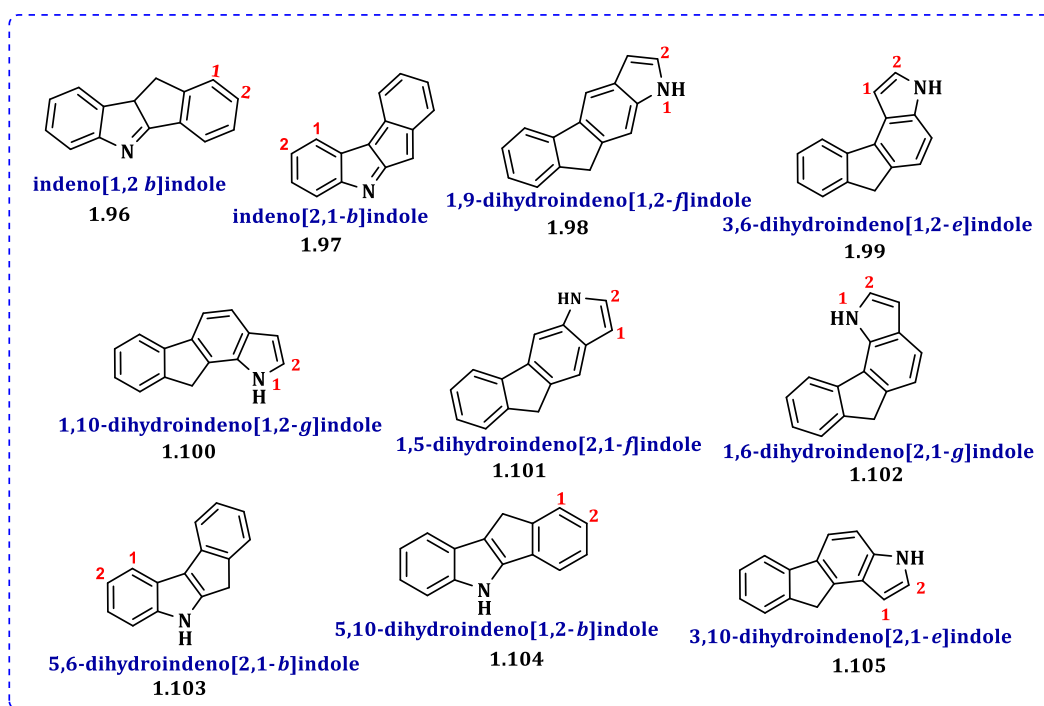


Figure 1.3.5 : Isomère du squelette indinoindole.

Beaucoup de publications et de brevets liés à ce type de composés ont été publiés, en particulier les dérivés [1,2-*b*] en raison de leurs propriétés biologiques intéressantes. Tous les autres types d'indénoindoles ont été décrits moins au cours des dernières années.³³ Dans ce chapitre nous allons baser sur ce type des indénoindoles, en présentant l'intérêt pharmacologique et les différentes méthodes d'accès aux indéno[1,2-*b*]indoles (**Figure 1.3.6**).

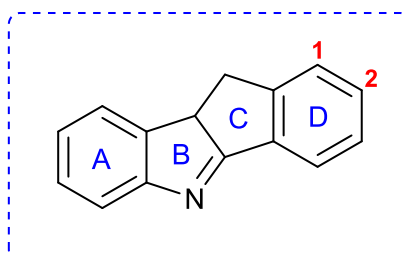


Figure 1.3.6 : Structure générale de l'indinoindole.

Hundsdoerfer et al.³⁴⁻³⁵ ont développé plusieurs familles d'indénoindoles, dans le but de trouver une nouvelle piste pour l'optimisation d'inhibiteurs puissants capables de cibler les voies de signalisation pathologiques qui contrôlent la résistance à l'apoptose et la régulation de la croissance des cellules cancéreuses, les dérivés d'indéno[1,2-*b*]indole (**Figure 1.3.7**) ont montré une inhibition intéressante de la protéine kinase humaine CK2 et la croissance des cellules tumorales.

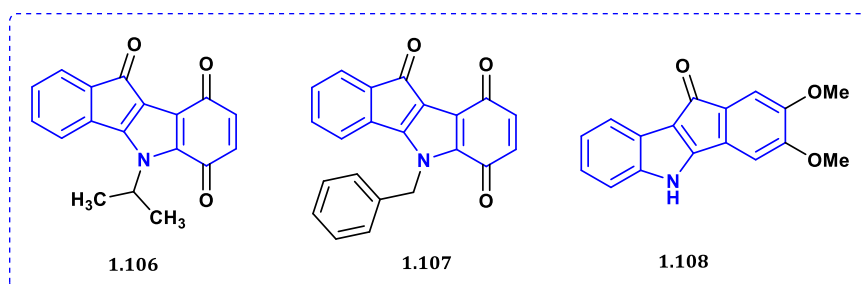


Figure 1.3.7 : Inhibiteurs puissants de la protéine kinase humaine CK2 et de la croissance des cellules tumorales.

Plusieurs études ont été publiées nouvellement décrivant un grand nombre d'indéno[1,2-*b*]indoles et leur activité en tant qu'inhibiteurs de CK2, une partie de ces composés se sont très actifs avec des valeurs d'IC₅₀ dans la plage nanomolaire (**Figure 1.3.8**).^{36,37}

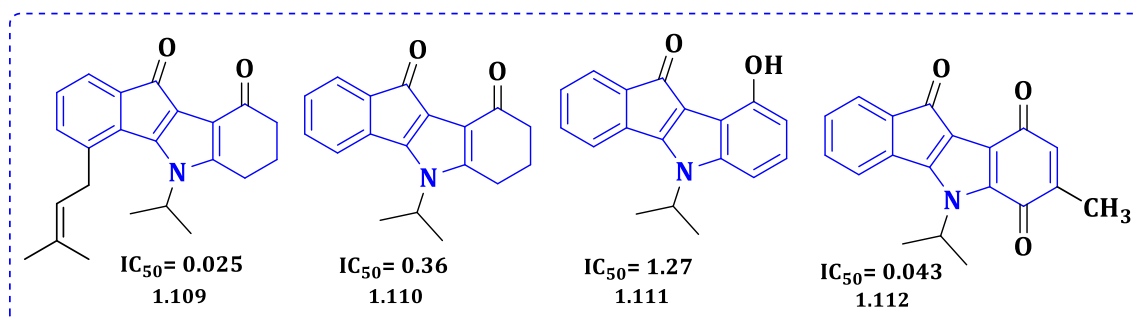


Figure 1.3.8 : Structures chimiques des indéno[1,2-*b*]indoles inhibiteurs de CK2.

III-3-1 Activités biologiques des indéno[1,2-*b*]indoles

De nombreux dérivés d'indéno[1,2-*b*]indoles synthétiques ont présenté des activités biologiques intéressantes.

III-3-1-1 Inhibiteurs de la topoisomérase II

Les indéno[1,2-*b*]indoles ont des structures moléculaires partiellement planes qui leur permet de s'insérer entre deux brins d'ADN, ces molécules sont substituées, donc

capable d'induire et former des radicaux libres qui vont altérer chimiquement l'ADN. En conséquence, *Bal et al.*³⁸ ont étudié une série d'indéno[1,2-*b*]indoles **1.113** substitués comme intercalant de l'ADN, et ont stimulé le clivage de l'ADN par inhibition de la topoisomérase II, le composé (S36888, R= Me) (**Figure 1.3.9**) a provoqué une régression complète d'une tumeur du colon chez la souris (à 25 mg/kg, sans perte significative de poids).

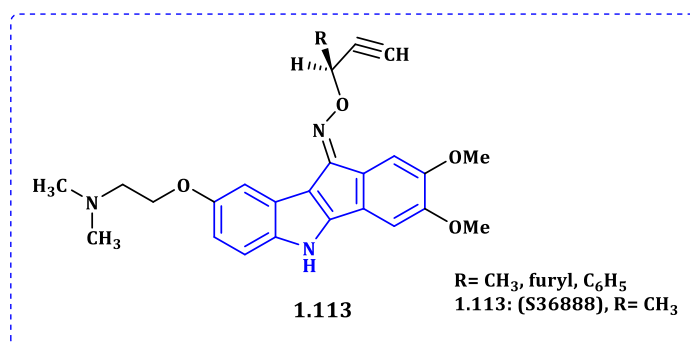


Figure 1.3.9 : Structure d'indénoindoles inhibiteurs de la topoisomérase II.

Egalement, dans le but d'obtenir de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase II, *Kashyap et al.*³⁹ ont développé une nouvelle série d'indéno[1,2-*b*]indoles substitués au niveau de l'atome de l'azote par méthyle et phényléthyle, ces structures ont montré d'excellent inhibition de la topoisomérase II (**Figure 1.3.10**).

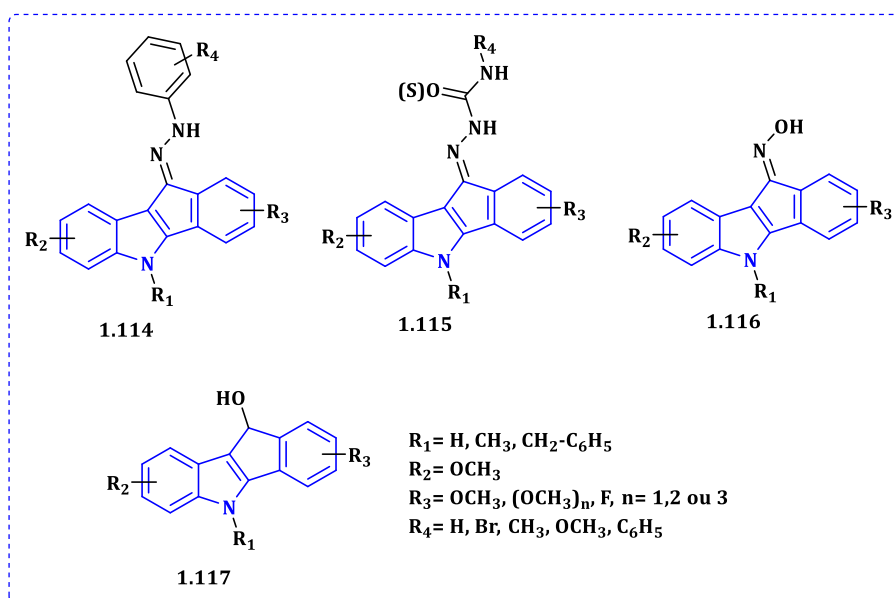


Figure 1.3.10 : Inhibiteurs de la topoisomérase.

III-3-1-2 Activité antioxydante

La majorité des êtres vivants ont besoin de dioxygène pour assurer leur existence alors que l'oxygène peut produire des radicaux libres qu'on appelle aussi des espèces réactives

de l'oxygène ROS, (reactive oxygen species) toxique pour l'intégrité de la cellule, c'est notamment le cas au niveau des mitochondries d'une cellule. Cependant, les organismes possèdent un système d'antioxydants et d'enzymes qui agissent ensemble pour empêcher l'endommagement des composants des cellules comme l'ADN, les lipides et les protéines.⁴⁰ De nouveaux dérivés de dihydroindéno[1,2-*b*]indoles **1.120** et **1.121** ont été testés pour leur activité antioxydante et comparés avec le BHT **1.118** et le tocophérol **1.119** comme des médicaments de références. Ces composés ont montré un potentiel antioxydant plus élevé que le BHT et le tocophérol.⁴¹ L'activité inhibitrice de 5,10-dihydroindéno[1,2-*b*]indole sur le lipide de peroxydation était due au déficit du carbone 10 en électrons et sa capacité de stabiliser les radicaux libres (**Figure 1.3.11**).⁴²

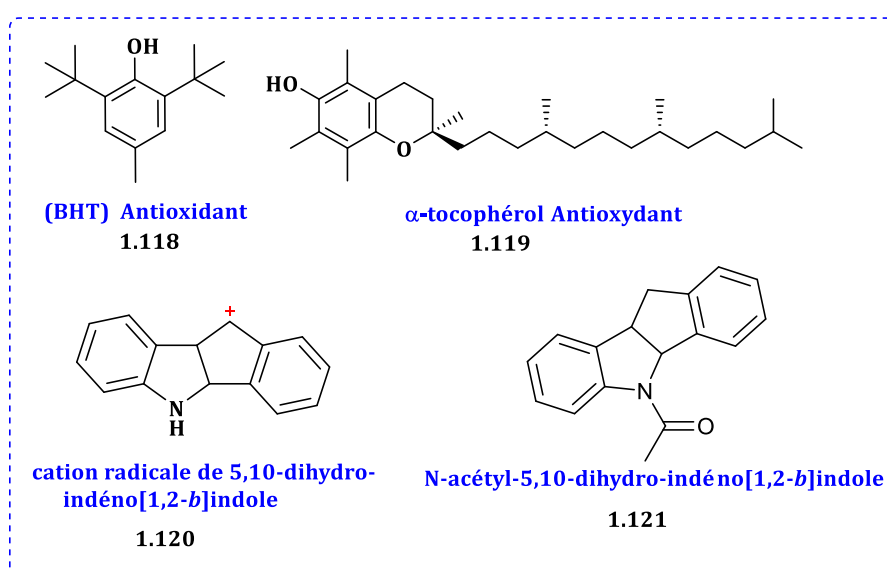


Figure 1.3.11 : Indénoindoles comme antioxydants.

I-3-1-3 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Une nouvelle série de dihydroindéno[1,2-*b*]indole **1.124** a été développée en 2012 par *Ekinci et al*⁴³. Les molécules synthétisées dans cette série ont été testées sur plusieurs isoformes (I, II, III, IV et VI) de l'anhydrase carbonique (CA) humaine et bovine. Certains composés ont montré une activité inhibitrice plus importante avec l'isoforme hCA I par rapport aux composés de référence EMATE **1.122** et AZA **1.123** (**Figure 1.3.12**).

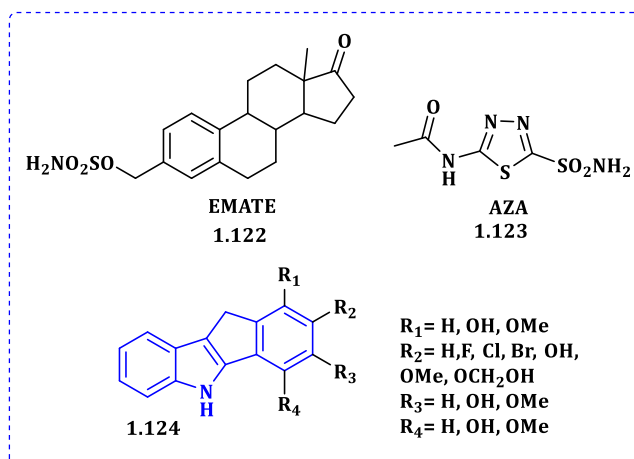


Figure 1.3.12 : Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

I-3-1-4 Activité antiproliférative

De nouveaux dérivés d'indéno[1,2-*b*]indoles ont été synthétisés par la méthode de Fisher et évalués pour leur activité cytotoxique *in vitro* sur deux lignées tumorales carcinome du nasopharynx humain (**HONE-1**) et adénocarcinome gastrique (**NUGC-3**). L'activité antiproliférative la plus élevée a été observée avec le composé **1.125** qui a présenté une inhibition significative de la croissance à 20 µg/mL (**Figure 1.3.13**).⁴⁴

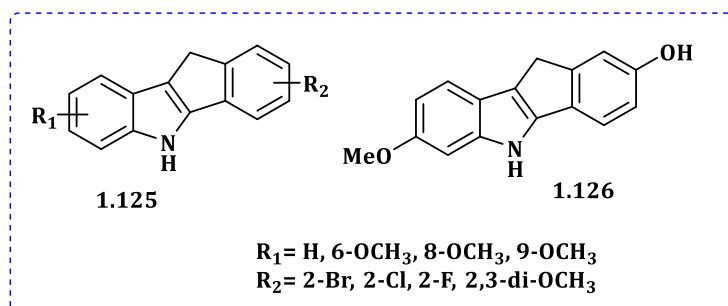


Figure 1.3.13 : Structures d'indéno[1,2-*b*]indoles présentant une activité cytotoxique.

I-3-1-5 Inhibiteurs de la protéine ABCG2

L'ABCG2 est un « demi-transporteur » de 655 acides aminés, contenant un domaine de liaison nucléotidique cytoplasmique et un domaine transmembranaire avec six spins α-hélicoïdaux, qui doit au moins dimériser pour être fonctionnel. Ce transporteur est présent dans diverses barrières membranaires protégeant les organes sensibles, ainsi que dans de nombreux types de cellules cancéreuses.⁴⁵⁻⁴⁷

De nouvelles séries indéno[1,2-*b*]indoles ont été synthétisées et testées comme des inhibiteurs d'ABCG2 en utilisant la mitoxantrone **1.127** comme substrat ; la puissance inhibitrice a été comparée avec un dérivé indéno[1,2-*b*]indole cétonique **1.130** (IC₅₀ = 0.23 M)⁴⁸ a été caractérisé nouvellement. Les autres inhibiteurs de référence de l'efflux

de mitoxantrone sont le chromone **1.129** ($IC_{50} = 0.11 \mu M$) et le Ko143 **1.128** ($IC_{50} = 0.09 \mu M$).

Les indéno[1,2-*b*]indoles phénoliques **1.131** ont présenté la meilleure inhibition d'ABCG2 avec un $IC_{50} = 0.16 \mu M$ par rapport aux autres dérivés (indéno[1,2-*b*]indoles cétoniques et indéno[1,2-*b*]indoles quinoléiques **1.132**) (Figure 1.3.14).

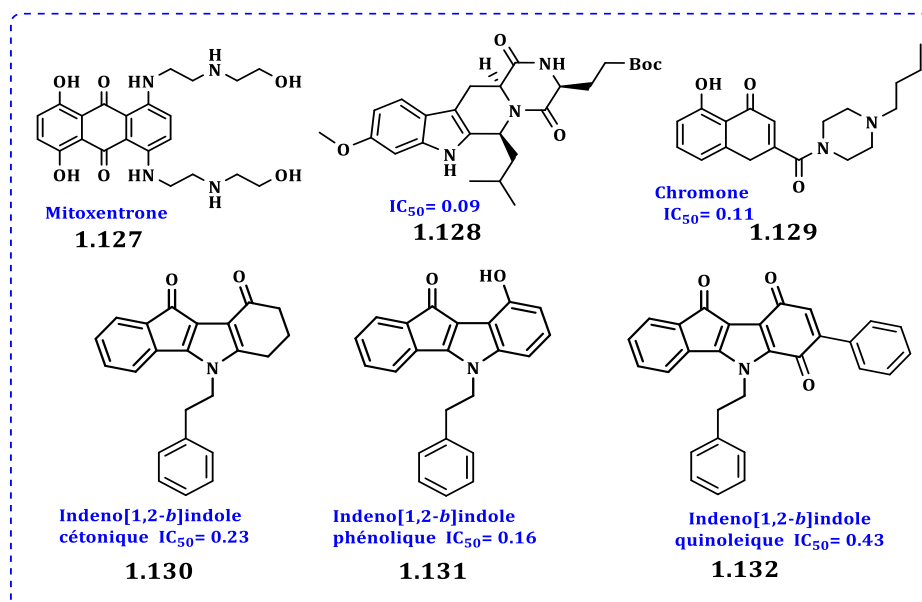


Figure 1.3.14 : Inhibiteurs de la protéine ABCG2.

III-3-2 Synthèse d'indéno[1,2-*b*]indoles

Plusieurs méthodes de synthèse ont été présentées dans la littérature pour la préparation des dérivés d'indéno[1,2-*b*]indoles. Nous représenterons dans ce qui suit quelques voies permettant l'accès à ces molécules.

III-3-2-1 Synthèse d'indéno[1,2-*b*]indoles via la réaction indolique de Fisher

Une méthode simple pour la formation des indéno [1,2-*b*]indoles correspond à la synthèse indolique de Fisher, elle consiste à une addition de phénylhydrazine **1.134** sur une indanone **1.135** en milieu acide généralement un acide de Lewis comme le chlorure de zinc et le chlorure d'aluminium ou des acides protiques comme HCl et H₂SO₄ (Schéma 1.3.1). Les meilleurs rendements (≥ 75) ont été obtenus avec des substituants de type halogène ou alkoxy^{49,50}.

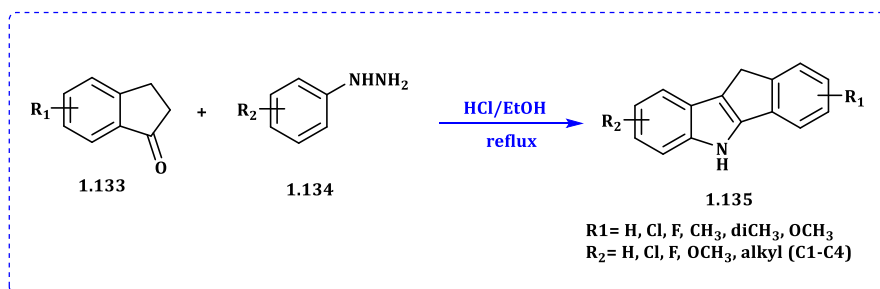


Schéma 1.3.1 : Préparation des indéno[1,2-*b*]indoles via la méthode de fisher.

L'utilisation d'un acide fort dans cette réaction rend le groupement carbonyle de l'indanone plus réactif, et lui rend plus susceptible à l'attaque nucléophile par le doublet libre de l'atome d'azote de la phénylhydrazine pour former un intermédiaire le phénylhydrazone, cet intermédiaire libère une molécule d'eau, qui conduit à la formation d'énamine correspondant **1.135**. Après protonation, un réarrangement à lieu mettant en jeu une attaque nucléophile, l'amine **1.138** résultant du réarrangement forme l'indéno[1,2-*b*]indole **1.135** par catalyse acide avec élimination d'une molécule d'ammoniaque (**Schéma 1.3.2**).

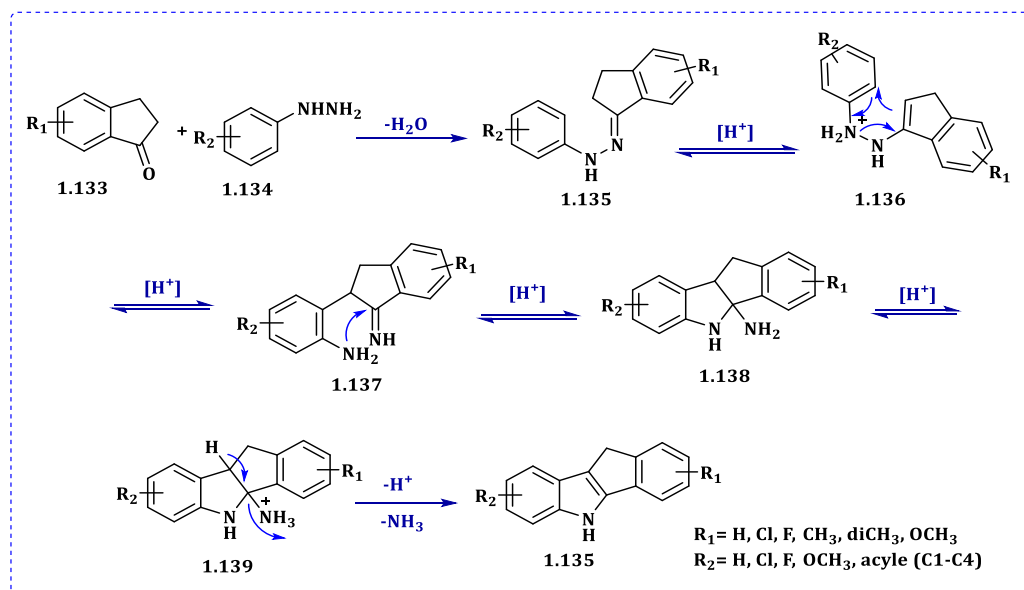


Schéma 1.3.2 : Mécanisme proposé pour la préparation des indéno[1,2-*b*]indoles.

III-3-2-2 Synthèse d'indéno[1,2-*b*] indoles à partir de méthyl 2-((2-nitrophényl)éthynyl) benzoate

Reboredo et son équipe,⁵¹ ont décrit la synthèse d'indéno[1,2-*b*]indoles **1.143** en trois étapes, à partir d'une variété d'esters méthyliques de l'acide 2-(2-nitrophényléthynyl)benzoïque **1.140**, commençant par la préparation d'un intermédiaire

potentiellement réactif le 2-(2-nitrophényl)-indane-1,3-diones **1.141** à partir de ces derniers afin d'avoir le motif désiré, ensuite une réduction catalytique a été réalisée avec le Pd/C pour accéder aux aminophénylindane-1,3-diones **1.142**. Enfin, la formation d'indéno[1,2-*b*]indoles correspondants a été effectuée par une cyclisation intramolécule à température ambiante dans le MeOH et le NaOH (**Schéma 1.3.4**).

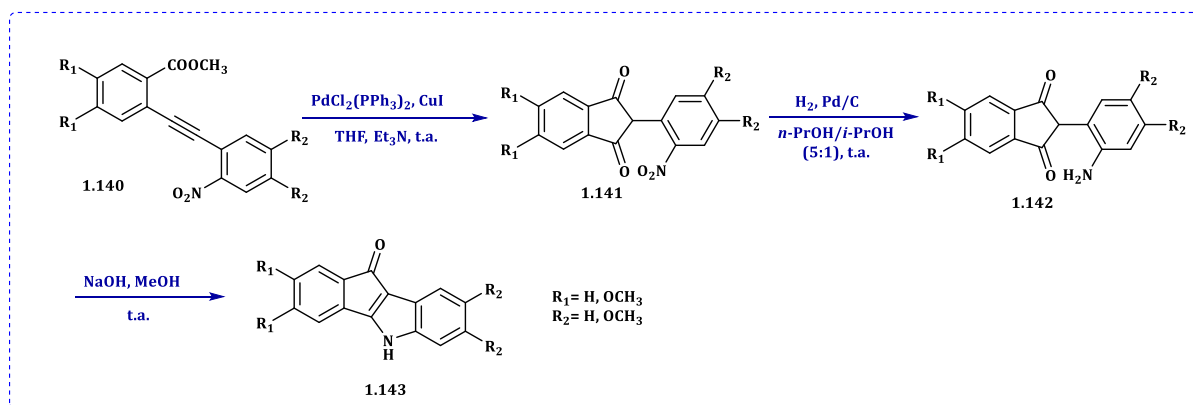


Schéma 1.3.4 : Synthèse des indéno[1,2-*b*]indol-10-ones.

III-3-2-3 Synthèse d'indéno[1,2-*b*]indoles à partir de lactone

Bal et al.³⁸ ont synthétisé de nouveaux indéno[1,2-*b*]indoles **1.148** à partir de lactone **1.144**. L'utilisation de NBS et le PPh₃ à reflux permet la formation de réactif de Wittig **1.145**, ce dernier réagit avec le nitrobenzaldéhyde pour former un intermédiaire réactif **1.146**, l'intermédiaire obtenu subit une réaction intramolécule en présence d'une base forte (NaOH) pour donner le nitrophénylindane-1,3-dione **1.147**, ensuite une cyclisation intramolécule en présence de nickel de Raney, conduit à la formation d'indéno [1,2-*b*]indol-10-ones désirés (**Schéma 1.3.5**).

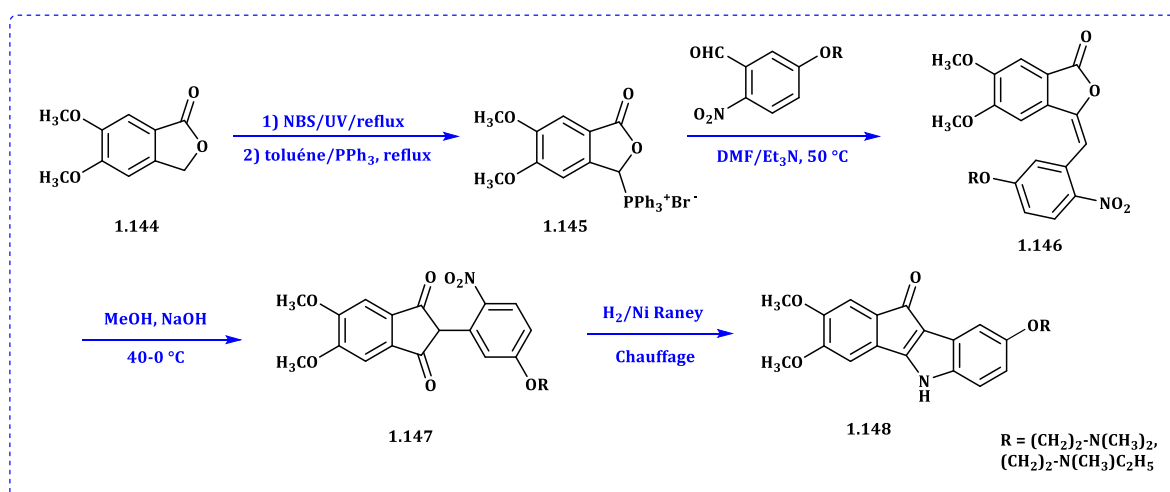


Schéma 1.3.5 : Préparation des indéno[1,2-*b*]indol-10-ones à partir de lactone.

III-3-2-4 Synthèse d'indéno[1,2-*b*]indoles à partir de ninhydrine

Li et al.⁵² ont réalisé la synthèse de nouveaux dérivés d'indéno[1,2-*b*]indoles **1.151** et **1.152** par une réaction multicomposant à partir de ninhydrine **1.149**, énamines **1.150**, et d'anhydride acide ou amines aromatiques en utilisant le micro-onde comme source d'activation de cette réaction. Les composés synthétisés sont obtenus avec de bons rendements dans de temps courts (**Schéma 1.3.6**).

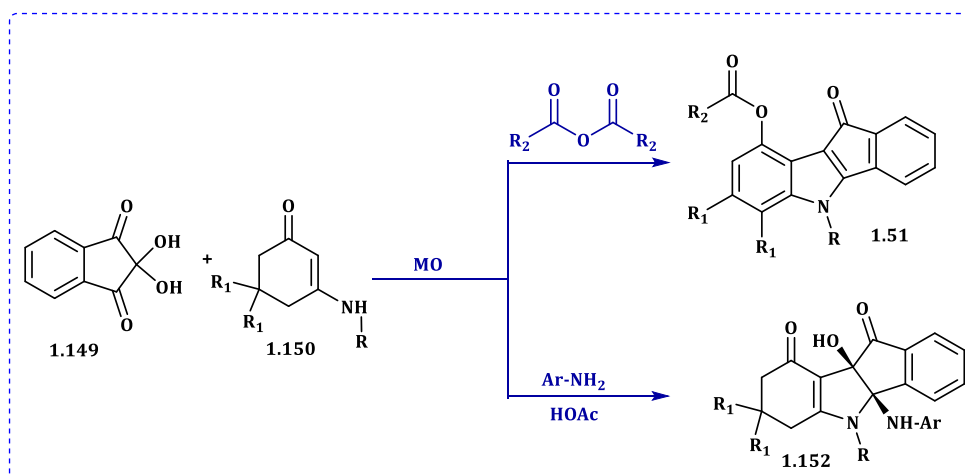


Schéma 1.3.6 : Préparation des indéno[1,2-*b*]indoles sous micro-onde.

Conclusion

CK₂ est l'une des premières protéines kinases découvertes, L'inhibition sélective de CK₂ semble être une stratégie prometteuse pour le traitement de plusieurs maladies. Le champ d'investigation autour de CK₂ reste donc très vaste.

Parmi les composés ayant des propriétés inhibitrices de CK₂, nous nous sommes particulièrement intéressés à la classe des indénoindoles.

A travers ce chapitre, nous venons de montrer la diversité des méthodes de synthèse des dérivés d'indéno[1,2-*b*]indoles, et quelques applications des indénoindoles dans le domaine biologique, Il parait évident que toute modification sur la structure des indéno[1,2-*b*]indoles génèrent des activités biologiques diverses et très intéressantes.

References bibliographiques

1. Trembley, J. H.; Chen, Z.; Unger, G.; Slaton, J.; Kren, B. T.; Van Waes, C.; Ahmed, K. *BioFactors*. **2010**, 36, 187–195.
2. Ahmad, K. A.; Wang, G.; Slaton, J.; Unger, G.; Ahmed, K. *Anticancer Drugs*. **2005**, 16, 1037–1043.
3. Nie, K.; Raaf, J.; Issinger, O. G. *Cell. Mol. Life Sci*. **2009**, 66, 1800–1816.
4. Battistutta, R.; Lolli, G. *Mol. Cell. Biochem*. **2011**, 356, 67–73.
5. Meggio, F.; Pinna, L. A. *FASEB J*. **2003**, 17, 349–368.
6. Duncun, J.S.; Litchfield, D.W. *Biochim. Biophys. Acta*. **2008**, 1784, 33–47.
7. Cozza, G.; Bortolato, A.; Menta, E.; Cavalletti, E.; Spinelli, S.; Moro, S.; *Anticancer Agents Med Chem*. **2009**, 9, 778–786.
8. Burnett, G.; Kennedy, E.P. *J. Biol. Chem*. **1954**, 211, 969.
9. Dobrowiska, G.; Lozeman, F.J.; Li, D.; Krebs, E.G. *Mol Cell Biochem*. **1999**, 191, 3.
10. Prudent, R.; Cochet, C. *Chem. Biol*. **2009**, 16, 112.
11. Prudent, R.; Sautel, C.F.; Cochet, C. *Biochim. Biophys. Acta*. **2010**, 1804, 493.
12. Litchfield, W.D. *Biochem. J*. **2003**, 369, 1.
13. St-Denis, N.A.; Litchfield, W.D. *Cell Mol Life Sci*. **2009**, 66, 1817.
14. Delahunt, B. *Mod Pathol*. **2009**, 22, 24.
15. Chantalat, L.; Leroy, D.; Filhol, O.; Nueda, A.; Benitez, M.J.; Chambaz, E.M. *EMBO J*. **1999**, 18, 2930.
16. Martel, V.; Filhol, O.; Nueda, A.; Cochet, C. *Ann N Y Acad Sci*. **2002**, 973, 272.
17. Martel, V.; Filhol, O.; Nueda, A.; Gerber, D.; Benitez, M.J.; Cochet, C. *Mol Cell Biochem*. **2001**, 227, 81.
18. Buchou, T.; Cochet, C. *Médecine Sci MS*. **2003**, 19, 709.
19. Ayoub, N.; Jeyasekharan, A.D.; Bernal, J.A.; Venkitaraman, A.R. *Nature*. **2008**, 453, 682.
20. Laramas, M.; Pasquier, D.; Filhol, O.; Ringeisen, F.; Descotes, J.L.; Cochet, C. *Eur. J. Cancer*. **2007**, 43, 928.
21. O-Charoenrat, P.; Rusch, V.; Talbot, S.G.; Sarkaria, I.; Viale, A.; Socci, N.; Ngai I.; Rao, P.; Singh, B. *Clin Cancer Res*. **2004**, 10, 5792.
22. Kim, J.S.; Eom, J.I.; Cheong, J.W.; Choi, A.J.; Lee, J.K.; Yang, W.I.; Min, Y.H. *Clin. Cancer. Res*. **2007**, 13, 1019.
23. Slaton, J.W.; Unger, G.M.; Sloper, D.T.; Davis, A.T.; Ahmed, K. *Mol Cancer Res*. **2004**, 2, 712.
24. Guerra, B.; Issinger, O.G. *Curr. Med. Chem*. **2008**, 15, 1870.
25. Holland, Z.; Prudent, R.; Reiser, J.B.; Cochet, C.; Doering, C. *Eukaryotic cell*. **2009**, 8, 388.
26. Pagano, M.A.; Cesaro, L.; Meggio, F.; Pinna, L.A. *Biochem Soc Trans*. **2006**, 34, 1303.
27. Piazza, F.; Manni, S.; Ruzzene, M.; Pinna, L.A.; Gurrieri, C.; Semenzato, G. *Leukemia*. **2012**, 26, 1174.
28. Hanif, I.M.; Shazib, M.A.; Ahmad, K.A.; Pervaiz, S. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. **2010**, 42, 1602.
29. Guillon, J.Le.; Borgne, M.; Rimbault, C.; Moreau, S.; Savrimoutou, S.; Pinaud, N.; Baratin, S.; Marchivie, M.; Roche, S.; Bollacke, A.; Pecci, A.; Alvarez, L.; Desplat, V.; Jose, J. *Eur J Med Chem*. **2013**, 65, 205–22.
30. Brear, P.; De Fusco, C.; Georgiou, K. H.; Francis-Newton, N. J.; Stubbs, C. J.; Sore, H. F.; Venkitaraman, A. R.; Abell, C.; Spring, D. P.; Hyvonen, M. *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 6839.
33. Rongved, P.; Kirsch, G.; Bouaziz, Z.; Jose, J.; Le Borgne, M. *Eur. J. Med. Chem*. **2013**, 69, 465.
34. Hundsdörfer, C. Hemmerling, H. J. Goetz, C. Totzke, F. Bednarski, P. Le Borgne, M. Jose, J. *Bioorg. Med. Chem*. **2012**, 20, 2282.
35. Hundsdörfer, C. Hemmerling, H. J. Hamberger, J. Le Borgne, M. Bednarski, P. Goetz, C. Totzke, F. Jose, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **2012**, 424, 71.
36. Alchab, F.; Ettouati, L.; Bouaziz, Z.; Bollacke, A.; Delcros, J.G.; Gertzen, C.G.; Gohlke, H.; Pinaud, N.; Marchivie, M.; Guillon, J. Fenet, F.; Jose, J.; Le Borgne, M. *Pharmaceuticals*. **2015**, 8, 279.
37. Hundsdorfer, C.; Hemmerling, H.J.; Hamberger, J.; le Borgne, M.; Bednarski, P.; Gotz, C.; Totzke, F.; Jose, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **2012**, 424, 71.
38. Bal, C.; Baldeyrou, B.; Moz, F.; Lansiaux, A.; Colson, P.; Kraus-Berthier, L.; Léonce, S.; Pierré, A.; Boussard, M.F.; Rousseau, A.; Wierzbicki, M.; Bailly, C. *Biochem. Pharmacol*. **2004**, 68, 1911.
39. Kashyap, M.; Kandekar, S.; Baviskar, A.T.; Das, D.; Mohapatra, P.; Satapathy, S.R.; Siddharth, S.; Preet, R.; Guchhait, S.K.; Kundu, C.N.; Banerjee, U.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, 23, 934.
40. Latino-Martel, P.; Ginjac, J.; Bigey, J.; Touvier, M. *La revue du praticien*. **2017**, 67, 831.
41. (a) Westerlund, C.; Ostlund-Lindqvist, A.M.; Sainsbury, M.; Shertzer, H.G.; Sjoquist, P.O. *Biochem. Pharmacol*. **1996**, 51, 1397. (b) Tabor, M.W.; Coats, E.; Sainsbury, M.; Shertzer, H.G. *Adv. Exp. Med. Biol*. **1991**, 283, 833.
42. Shertzer, H.C.; Sainsbury, M., Graupner, P.R.; Berger, M.L. *Chem. Biol. Interact*. **1991**, 78, 123.
43. Ekinci, D.; Çavdar, H.; Durdagi, S.; Talaz, O.; Şentürk, M.; Supuran, C.T. *Eur. J. Med. Chem*. **2012**, 49, 68.
44. Hong, B.C.; Jiang, Y.F.; Chang, Y.L.; Lee, S.J. *J. Chin. Chem. Soc*. **2006**, 53, 647.
45. Vlaming, M.L.; Lagas, J.S.; Schinkel, A.H. *Adv. Drug. Deliv. Rev*. **2009**, 61, 14.
46. Natarajan, K.; Xie, Y.; Baer, M.R.; Ross, D.D. *Biochem. Pharmacol*. **2012**, 83, 1084.

47. Gozzi, G.J.; Bouaziz, Z.; Winter, E.; Daflon-Yunes, N.; Aichele, D.; Nacereddine, A.; Marminon, C.; Valdameri, G.; Zeinyeh, W.; Bollacke, A.; Guillon, J.; Lacoudre, A.; Pinaud, N.; Cadena, S.M.; Jose, J.; Le Borgne, M.; Di Pietro, A. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 265.

48. Brown, D.W.; Graupner, P.R.; Sainsbury, M.; Shertzer, H.G. *Tetrahedron.* **1991**, 47, 4383.

49. Brown, D.W.; Mahon, M.F.; Ninan, A.; Sainsbury, M.; Shertzer, H.G. *Tetrahedron.* **1993**, 49, 8919.

50. Sainsbury, M.; Shertzer, H.G. *Eur. Patent 0,481,708.* **1991**.

51. Reboredo, F.J.; Treus, M.; Estevez, J.C.; Castedo, L.; Estevez, R.J. *Synlett.* **2002**, 999.

52. Li, Q.Y.; Jiang, B.; Tu, S.J.; Li, G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5210.

Partie II

Résultats et discussion

Partie expérimentale

Evaluation Biologique

Dans le but d'aboutir à de nouveaux produits à visée thérapeutique, permettant de cibler de nouvelles pistes dans le traitement des pathologies visées, et dans la continuité des recherches portant sur la préparation de nouvelles molécules présentant diverses applications pharmacologiques telles que; antibactérienne, antidiabétique et antitumorale : nous avons synthétisé deux nouvelle séries les α -sulfamidophosphonates, et les N-sulfamoyloxazolidinone contenant le motif moutarde a l'azote, nous avons également mis les premiers pas pour la préparation d'une nouvelle génération d'inhibiteur de CK2.

Les travaux personnels que nous avons effectués font l'objectif de cette partie, en présentant les voies de synthèses détaillées, la caractérisation des différentes structures ainsi que les mécanismes réactionnels proposés.

Chapitre 1

Résultats et Discussion

Synthèse de nouveaux :

α -Sulfamidophosphonates

N-Sulfamoyloxazolidin-2-ones

Dérivés d'indinoindoles

I-1-Synthèse d' α -sulfamidophosphonates

Dans le domaine de la recherche de nouvelles molécules, des importantes investigations portent sur les modifications structurales que l'on peut apporter à des molécules modèles tels que les médicaments synthétiques et les biomolécules.

Parmi ces structures, les organophosphorés occupent une place de choix, ils sont présents dans des biomolécules ainsi que dans une grande variété de médicaments (antibiotiques, anticancéreux, anti-inflammatoires et antiviraux...).¹⁻³

Beaucoup de recherches ont été consacrées à la synthèse et aux développements de nouveaux organophosphorés.⁴ dans ce domaine, la préparation des composés phosphorylés présente une place importante.

Une attention particulière a été portée à la synthèse des α -aminophosphonates qui sont connus comme analogues aux acides aminés ce qui leur donne un spectre d'activité très large comme antibiotique⁵, antibactérien⁶, antiviral⁷ et herbicide⁸.

Pour la synthèse de ces molécules une diversité de méthodes a été développées, La réaction « one-pot » de Kabachnik-Fields⁹, est particulièrement importante pour produire des α -aminophosphonates.

Dans le but d'étudier l'intérêt pharmacologique et d'évaluer la performance des propriétés physico-chimiques de nouveaux α -sulfamidophosphonates synthétisés par une méthode rapide et verte, nous avons effectué une étude théorique (Docking et POM). Une étude cristallographique du dérivé phényl((*N*-phénylsulfamoyl) amino) méthyl phosphonate de diéthyle été réalisée.

Le Docking moléculaire nous a permis de prévoir les interactions avec le site biologique. L'analyse POM nous a permis de prédire facilement les activités biologiques de ces dérivés et d'identifier les sites pharmacophores qui existent dans ces molécules.

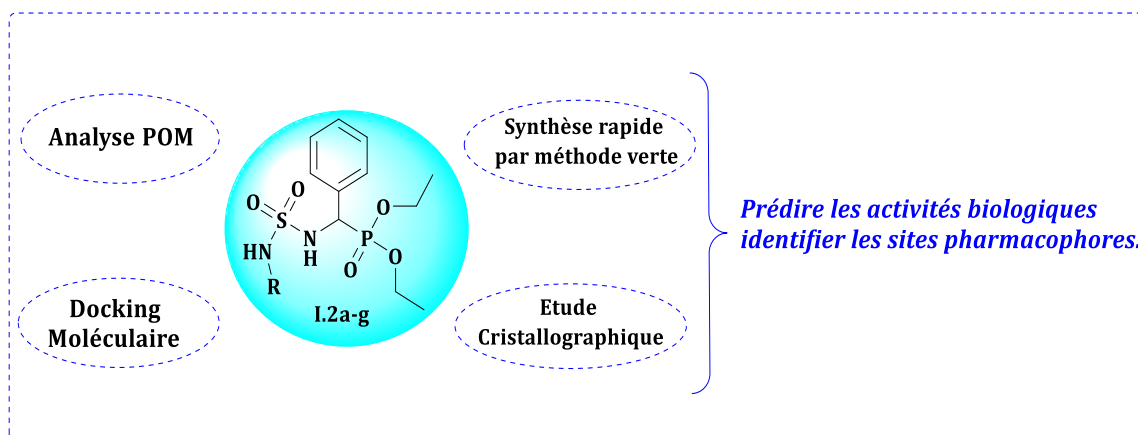


Figure 2.1.1 : Objectif des études réalisées sur les α -sulfamidophosphonates.

I-1-1 Préparation d' α -sulfamidophosphonates

La synthèse des α -sulfamidophosphonates peut se faire au moyen de la réaction « one-pot » selon la méthode de **Kabachnik-Fields**.

Dans notre cas, les produits **I.2a-d** ont été préparés dans les mêmes conditions décrites par Belhani et al¹⁰. La réaction consiste à faire réagir différents dérivés de sulfonamides, benzaldéhyde et le triéthylphosphite, en absence de solvants ou catalyseurs dans un bain à ultrasons à température ambiante, Cette méthodologie nous amène à de nombreux avantages, notamment les conditions de réaction doux, les temps courts de la réaction, les procédures du traitement simples.

Les produits attendus sont obtenus avec de bons rendements compris entre 88 et 95% (**Schéma 2.1.1**).

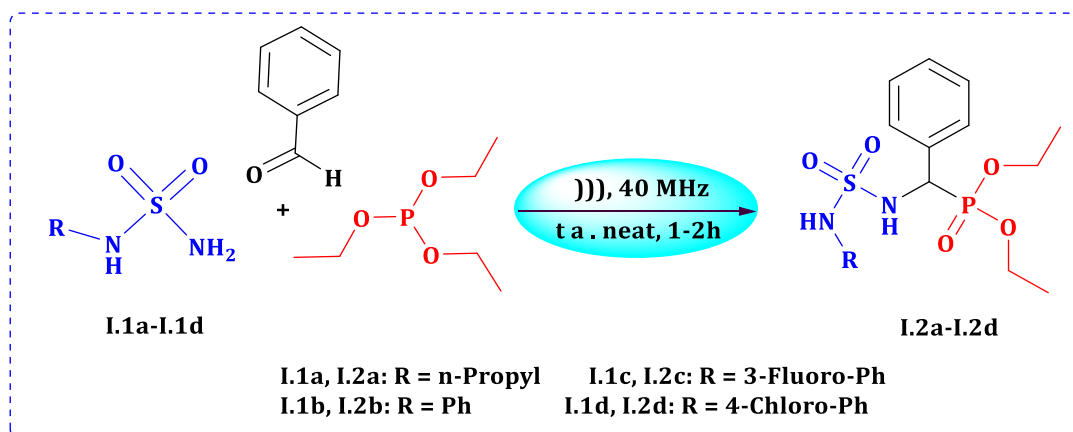
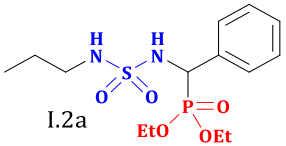
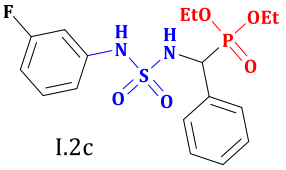
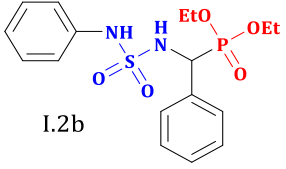
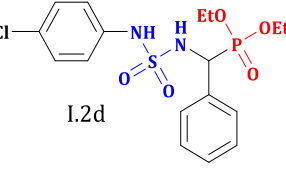


Schéma 2.1.1 : Synthèse d' α -sulfamidophosphonates sous ultrasons.

Tableau 2.1.1 : α -Sulfamidophosphonates étudiés

Entrée	Produit	Rdt	Entrée	Produit	Rdt
1		88%	3		92%
2		95%	4		91%

I-1-2 Etude structurale

Les structures des α -sulfamidophosphonates **I.2a-d** ont été établies sur la base des données spectroscopiques usuelles ; IR, RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P et SM.

En RMN ^1H

Les α -sulfamidophosphonates sont caractérisés par l'apparition de deux massifs correspondant aux protons des deux méthylènes des groupements éthoxys entre 3.59 et 4.17, et de deux triplets correspond aux protons des deux CH_3 vers 1.03 et 1.29 ppm respectivement, et le proton du carbone asymétrique ($^*\text{CHNH}$) résonne vers 4.79 ppm sous forme d'un doublet dédoublé, deux autres signaux confirment les structures, un sous forme de triplet vers 5.92 et un singulet vers 6.47 attribués aux deux protons portés par les fonctions NH, aussi un multiplet entre 6.5-7.5 ppm qui caractérise les protons aromatiques.

En RMN ^{13}C

Les structures sont confirmées par l'apparition d'un pic vers 54.8 ppm qui correspond au carbone asymétrique, l'analyse montre aussi l'existence de deux nouveaux signaux vers 16 et 64 ppm correspondent au carbones de la fonction phosphonates et la présence des pics caractéristiques des cycles aromatiques entre 119-136 ppm.

En RMN ^{31}P

Les α -sulfamidophosphonates sont caractérisés par l'apparition d'un pic vers 19.61 ppm correspond au groupement phosphonate.

En IR

Ces structures sont confirmées par les bandes d'absorption suivantes : une bande vers 3210 cm^{-1} correspond au groupement **NH**, deux bandes vers 1387 cm^{-1} et 1151 cm^{-1} qui caractérisent le groupement **SO₂**, et une autre bande vers 1262 cm^{-1} du groupement **P=O** de phosphonate.

En SM

Un pic moléculaire à 100% qui correspond à l'ion $[M+1]^+$ montre bien la présence des α -sulfamidophosphonates.

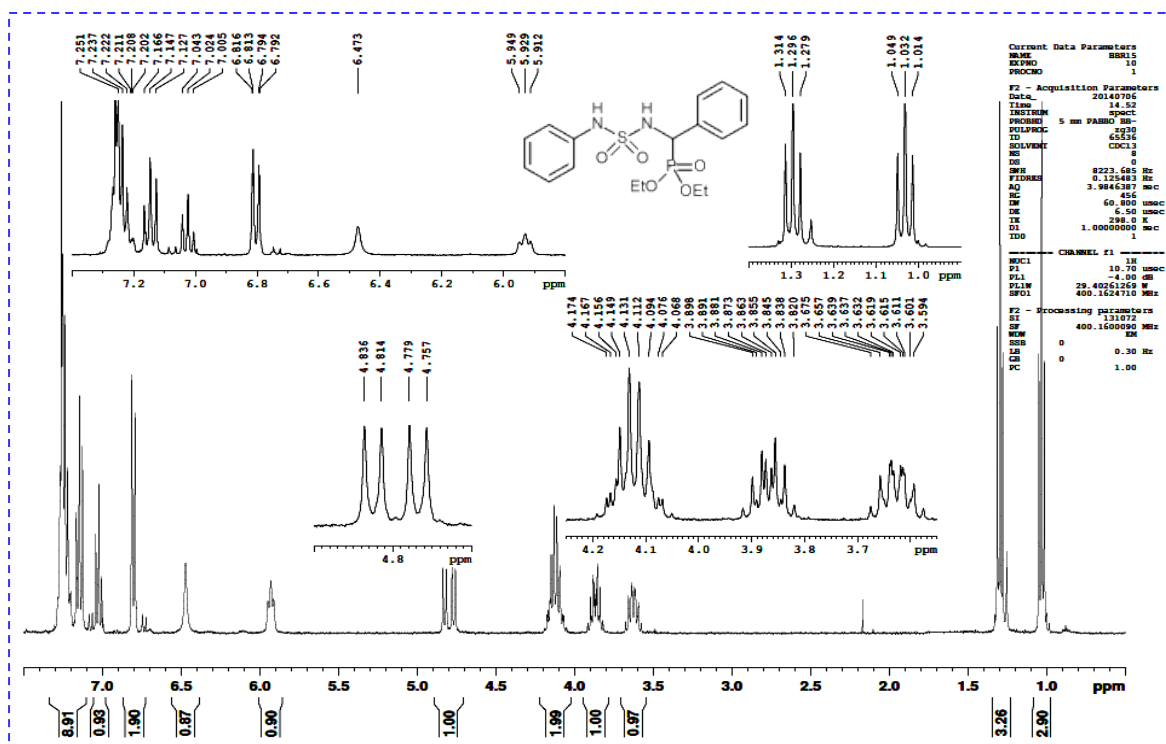


Figure 2.1.2: Spectre RMN ^1H de phényl(N-phénylsulfamoylamino) méthylphosphonate de diéthyle.

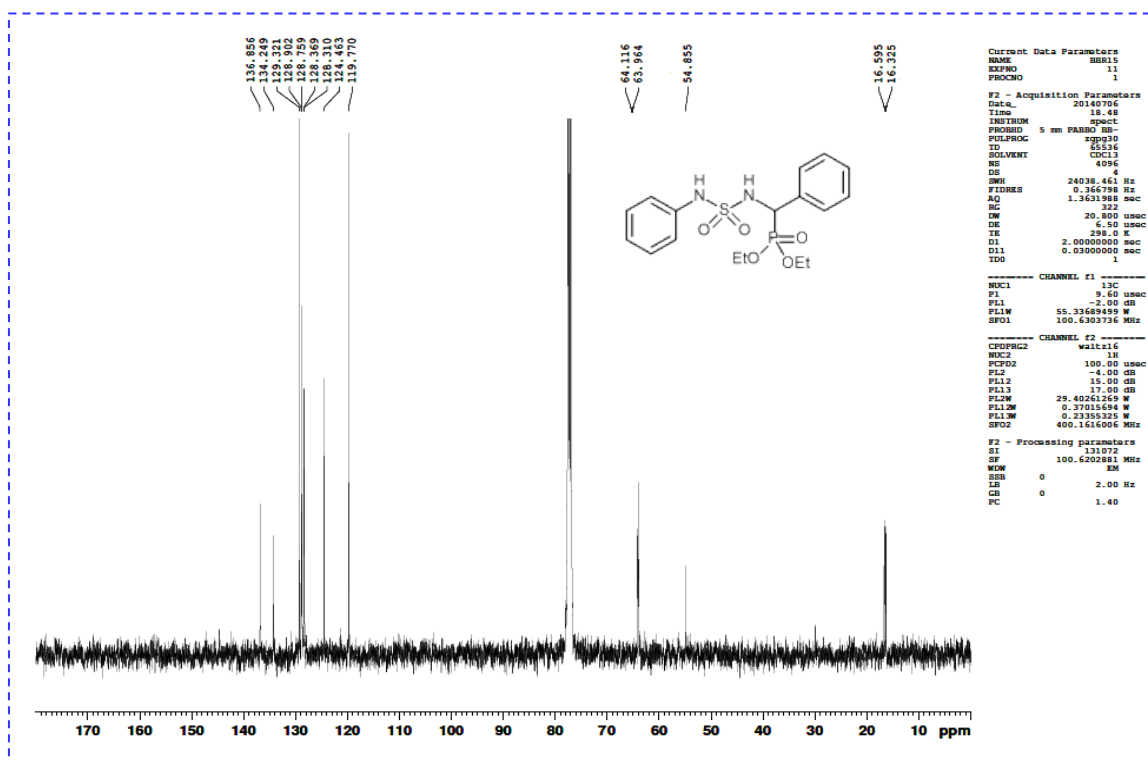


Figure 2.1.3: Spectre RMN ^{13}C de phényl(N-phénylsulfamoylamino)méthylphosphonate de diéthyle

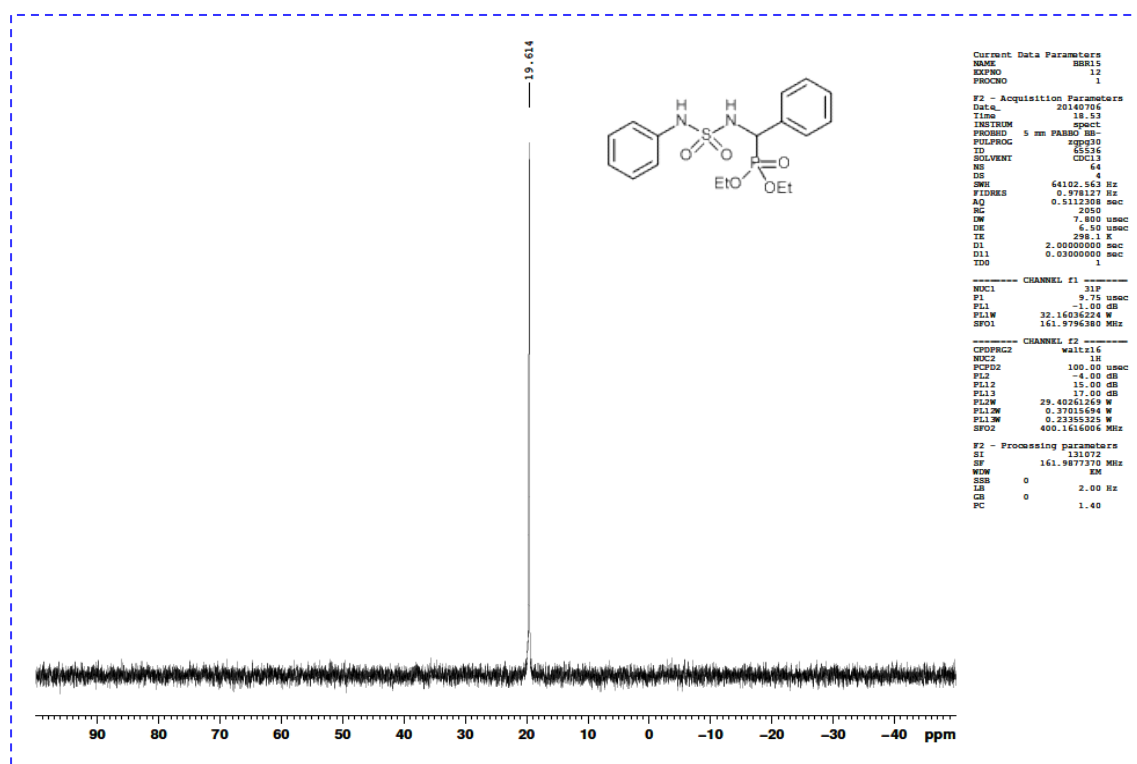


Figure 2.1.4: Spectre RMN ^{31}P : phényl (N-phénylsulfamoylamino) méthyl phosphonate de diéthyle.

I-1-3 Etude cristallographique de phényl((*N*-phénylsulfamoyl) amino)méthyl)phosphonate de diéthyle

Une étude cristallographique par diffraction des rayons-X a été menée sur le phényl(*N*-phénylsulfamoyl) amino) méthyl) phosphonate de diéthyle en collaboration avec l'Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des Frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie.

Les données expérimentales ont été obtenues à température ambiante à l'aide d'un diffractomètre automatique **Bruker APEX II**, par un faisceau monochromique correspondant à la raie MoK α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

Pour l'analyse radiocristallographie le monocristal a été obtenu par recristallisation dans le mélange de solvant d'éthyle éther/Hexane. La détermination de structure a été conduite par les méthodes directes à l'aide du programme **SHELXL-97**¹¹ suivi d'un affinement par la méthode des moindres carrés basée sur les intensités de diffraction¹² (F2), effectuée en utilisant le logiciel **WinGX**¹¹.

Le diagramme ORTEP de cristal sélectionné le diéthyl(phényl((*N*-phénylsulfamoyl) amino) méthyl) phosphonate, de formule C₁₇H₂₃N₂O₅PS de masse 398.41 g/mol, est indiqué dans la **Figure 2-1-5**.

La résolution structurale montre que l'unité asymétrique consiste à une molécule de diéthylphényl (*N*-phénylsulfamoylamino) méthylphosphonate, qui se cristallise dans le système cristallin monoclinique avec un groupe d'espace C2/c (**Tableau 2-1-2**).

Tableau 2-1-2 : Données cristallographiques et paramètres de l'affinement du composé I.2b.

Paramètres	Composé	Paramètres	Composé
Formule brute	C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₅ PS	coefficient d'absorption (mm⁻¹)	0.278
Masse molaire	398.4	F(000)	1680
Forme du cristal, couleur	Prisme, Incolor	Taille du Crystal (mm)	0.08×0.12×0.15
système cristallin	Monoclinique	Gamme θ pour la collecte de données (°)	2.00 - 32.44
Groupe d'espace	P C 2/c	Réflexions collectées	26 059
a (Å)	22.4432 (17)	Réflexions indépendante	6981
b (Å)	9.0013 (7)	R_{int}	0.0365
c (Å)	21.2330 (17)	Réflexions avec I \geq 2σ (I)	5203
α (°)	90	Nombre de paramètres	243

β (°)	114.586 (4)	Qualité d'ajustement sur F ²	1.035
γ (°)	90	R indices Finales [$I \geq 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0553, wR2 = 0.1615.
Volume (Å ³)	3900.6 (5)	R indices [toutes les données]	R1 = 0.0748, wR2 = 0.1810.
Z, Z'	8, 8	Plus grande différence pic et creux (Å ⁻³)	0.825, -0.578
Densité (g cm ⁻³)	1.357	CCDC deposition no	CCDC 1536001

Sur la base de la connectivité de ces interactions, deux tailles différentes d'anneaux à hydrogène¹³ c'est-à-dire R₂²(10) et R₂²(8) sont formées, menant une structure moléculaire tridimensionnelle. La structure cristalline est maintenue par de faibles interactions intermoléculaires de C-H ... π . La distance centroïde-centroïde est de 3.6978(3) Å entre les anneaux de phényle dans la même unité asymétrique, ils sont orientés face à face avec la valeur de glissement de 1.653 Å°.

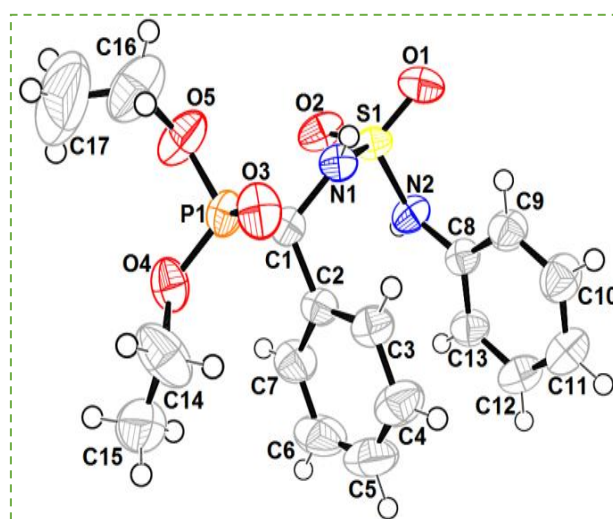


Figure 2.1.5 : Ortep du composé 1.2b.

L'angle dièdre entre les plans moyens des deux cycles phényle est de 6,63 (7) °. Le tassement cristallin peut être décrit comme une alternance de couches parallèles au plan (100) qui sont connectées ensemble avec des liaisons hydrogène N-H ... O (Figure 2.1.6, Tableau 2.1.3).

Tableau 2.1.3 : Distances (Å) et angles (°) des liaisons hydrogène du composé 1.2b.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D-A)	D-H-A	Symétrie
N1-H1N...O3	0.86	2.09	2.806(2)	140	2-x,y,1/2-z
N2-H2N...O2	0.86	2.13	2.954(2)	161	3/2-x,1/2-y,-z
C9-H9...O1	0.93	2.53	3.156(2)	125	x,y,z

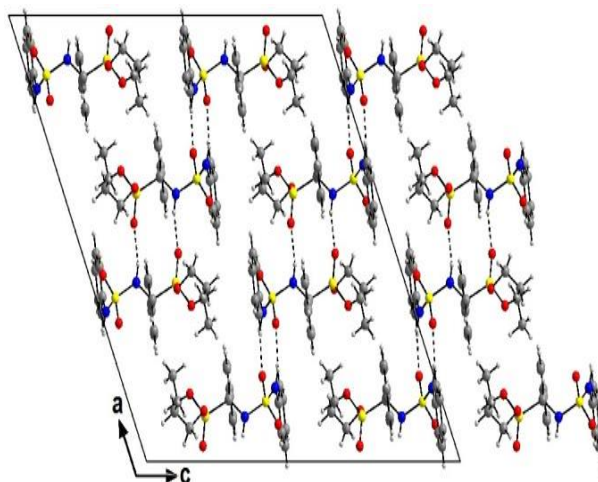


Figure 2.1.6 : Schéma de tassement de I.2b selon le long d'axe *b* projections des couches parallèles au plan (*b*, *c*).

Dans ces couches, l'arrangement de chaque molécule induit de fortes interactions intermoléculaires d'empilement π - π . La plus courte distance centroïde-centroïde est de 3,6989 (14) Å entre les cycles phényles. La structure cristalline est également maintenue par des faibles interactions intermoléculaires C-H... π et des interactions intramoléculaires CH ... O (**Tableau 2.1.4**).

Tableau 2.1.4 : Interactions intermoléculaires et intramoléculaires C-H Cg (C-H π ; Å, °) du composé I.2b (Å, °).

C-H...Cg	<i>d</i> (C-H)	<i>d</i> (H...Cg)	<i>d</i> (C-Cg)	C-H-Cg	Symétrie
C14-H14...Cg1 (C8-C13)	0.97	2.81	3.718(3)	157	X,-Y,1/2+Z
C9-H9...O1	0.93	2.52	3.156(2)	125	x,y,z

I-1-4 Analyse POM

Pour qu'une molécule puisse être considérée comme un médicament potentiel, elle doit avoir une bonne activité biologique, et elle doit aussi posséder de bonnes propriétés pharmacocinétiques dans les systèmes biologiques humains. Pour accéder au profil pharmacocinétique des composés testés, nous avons utilisé les analyses de Petra/Osiris/Molinspiration (POM) sur les dérivés d' α -sulfamidophosphonates. Cette théorie est importante pour qualifier les biomolécules et leur efficacité en tant que principaux candidats contre diverses maladies¹⁴⁻¹⁵.

Les calculs physico-chimiques de POM incluent le coefficient de partition (*c*LogP), la solubilité dans l'eau, et le nombre des liaisons d'hydrogènes formées, le degré de

ressemblance au médicament (Drug-Likeness), qui sont évalués en termes de cinq règles de lipinski, pour qualifier la biodisponibilité orale, la surface polaire topologique (TPSA) devrait être $<140 \text{ \AA}^2$.

Il a été établi que l'absorption ou la perméabilité est fortement affectée par le caractère hydrophile (valeur de $c\text{LogP}$). En conséquence, lorsque $c\text{LogP}$ est supérieur à 5, l'absorption ou la perméabilité diminue. Un autre paramètre critique a été pris en considération, ce paramètre est lié à la conformation géométrique du site pharmacophore¹⁶⁻¹⁸

Les résultats des analyses physico-chimiques POM des composés I.2a-I.2d sont présentés dans les Tableaux 2.1.5 et Tableau 2.1.6, ils ont montré une bonne biodisponibilité orale et aucun profil de toxicité.

Tableau 2.1.5 : Calculs Osiris des risques de toxicité des composés (I.2a-d).

Composés	MW	Risques de toxicité ^[a]				Calculs Osiris ^[b]			
		MUT	TUM	IRRI	REP	cLogP	cLogS	DL	DS
I.2a	364	+++	+++	+++	+++	2.11	-2.85	-33.20	0.42
I.2b	398	+++	+++	+++	+++	2.42	-4.06	-33.60	0.37
I.2c	416	+++	+++	+++	+++	2.52	-4.38	-36.01	0.34
I.2d	432	+++	+++	+++	+++	3.03	-4.8	-33.10	0.31
CLB ^[c]	303	---	---	+++	---	3.22	-3.57	-1.23	0.11

^[a] Très toxique: (---), légèrement toxique: (+), non toxique : (+++). ^[a] MUT : mutagénique, TUM : tumorigénique, IRRIT : irritant, REP : effet sur la reproductivité. ^[b] S : solubilité, DL : le degré de ressemblance au médicament (Drug-likness), DS : score de médicament (Drug Score). ^[c] CLB = chlorambucil.

Tableau 2.1.6 : Calculs Molinspiration des composés (I.2a-d).

Composés	Calculs Molinspiration ^[a]				Ressemblance au médicament ^[b]					
	TPSA	NONH	NV	VOL	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI
I.2a	92	2	0	320	-0.05	-0.03	-0.29	-0.20	0.48	0.36
I.2b	94	2	0	342	-0.08	-0.07	-0.28	-0.23	0.41	0.31
I.2c	94	2	0	346	-0.08	-0.08	-0.23	-0.22	0.36	0.28
I.2d	94	2	0	355	-0.08	-0.07	-0.29	-0.25	0.35	0.26
CLB ^[c]	41	1	0	269	0.03	-0.09	-0.03	0.19	0.02	0.17

^[a] TPSA : surface moléculaire polaire totale, NONH : nombre de donneurs d'hydrogène OH--N ou O---NH, NV: nombre de violations pour les règles de Lipinsky, VOL : volume moléculaire. ^[b] GPCRL : ligand de GPCR, ICM : modulateur de canal ionique, KI : inhibiteur de kinase, NRL : ligand du récepteur nucléaire, PI : inhibiteur de protéase, EI : inhibiteur d'enzyme. ^[c] CLB = Chlorambucil.

D'autre part, l'analyse POM montre que deux sites pharmacophores combinés sont identifiés dans toutes les structures (**Figure 2.1.7**).

De plus, l'analyse de la ressemblance avec les médicaments suggère que les dérivés d' α -sulfamidophosphonates synthétisés pourraient avoir une absorption orale et une pénétration cérébrale appropriées pour des applications thérapeutiques. Comme les composés se sont révélés non toxiques et dans une gamme sûre contenant un important site antiviral *O*, *O*-pharmacophore, donc ils peuvent être de bons candidats pour une étude antivirale plus approfondie.

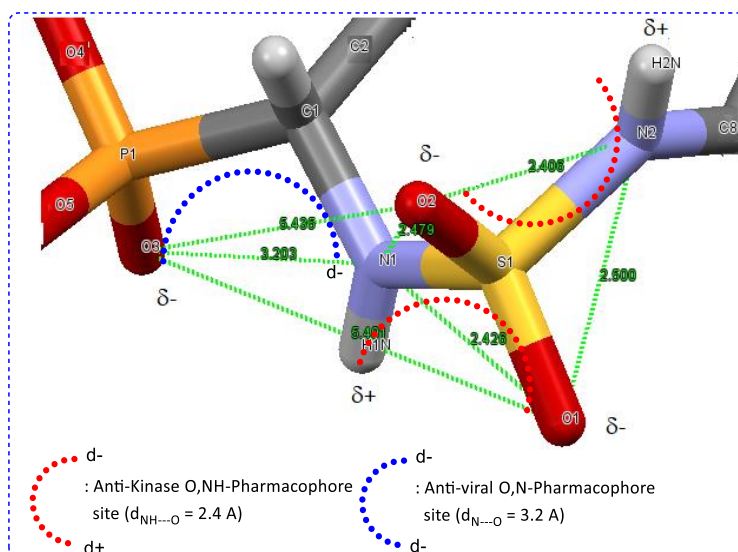


Figure 2.1.7 : Identification des sites pharmacophore du composé 1.2b.

I-1-5 Docking moléculaire

L'utilisation des outils informatique peut faciliter les premières étapes de la découverte de médicaments par la présélection systématique de ligands pour sa forme et sa compatibilité énergétique avec un récepteur, avant l'évaluation expérimentale¹⁹⁻²¹

La structure cristalline de la glutamate carboxypeptidase II liée à la membrane (GCPII) obtenue à partir de la banque de données des protéines²² (PDB: 2c6c, 2 Å), a été sélectionnée comme récepteur pour l'étude Docking.

La glutamate carboxypeptidase II liée à la membrane (GCPII) est une métallo enzyme de zinc dont la fonction est de catalyser l'hydrolyse du neurotransmetteur *N*-acétyle-L-aspartyle-L-glutamate (NAAG) en *N*-acétyle-L'aspartate et L-glutamate. GCPII est une peptidase de surface cellulaire liée à la membrane qui est surexprimée dans les cellules tumorales de la prostate²³.

Dans des études antérieures, plusieurs dérivés de phosphonates et sulfamides ont été décrits comme des inhibiteurs sélectifs de la glutamate carboxypeptidase II (GCPII)^{24,25}, dans lesquels ces deux groupes pharmacophores agissent comme un groupe de liaison au zinc (ZBG) responsable de la liaison avec l'ion de zinc prothétique dans le site actif de GCPII.

Le but de cette partie est d'explorer le mode de liaison de nos dérivés qui contient à la fois le motif phosphonate et sulfamide à l'intérieur de la poche de GCPII à l'aide d'une étude Docking moléculaire²⁶.

La protéine a été traitée, optimisée et minimisée en utilisant l'assistant de préparation de protéines de Schrodinger Suite. Les calculs de docking moléculaire ont été effectués avec AUTODOCK 4.2²⁷ en utilisant le champ de force amélioré²⁸. Des outils Autodock ont été utilisés pour identifier les angles de torsion dans le ligand, en ajoutant le modèle de solvant et en attribuant les charges atomiques de Kollman à la protéine.

Les charges de ligand ont été calculées avec la méthode Gasteiger. Un espacement de grille de 0,375 Å et une fonction de la constante diélectrique dépendante de la distance ont été utilisés pour les calculs de la carte énergétique. Les ligands ont déjà été soumis à une procédure de Docking robuste déjà utilisée dans des études de dépistage virtuel et de prédiction de pose^{29,30}.

Chaque composé étudié a été soumis à 200 essais de recherche AUTODOCK à l'aide de l'algorithme génétique lamarckien effectuant 10 000 000 étapes d'évaluation énergétique. Le nombre d'individus de la population initiale a été fixé à 500 et un maximum de 10 000 000 générations a été simulé lors de chaque passage à la cale. Tous les autres paramètres ont été laissés comme leurs valeurs par défaut et les meilleures conformations ont été prises en compte.

La validation de la méthode choisie a été confirmée par un re-docking réalisé sur le ligand co-cristallisé, ce qui nous a montré une superposition du ligand sur la position initiale avec RMSD <1 Å. (**Figure 2.1.8**).

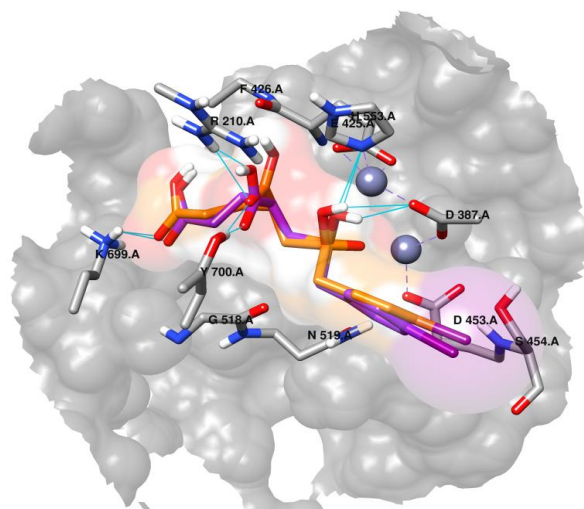


Figure 2.1.8: re-docking du ligand co-cristallisé (PDB: 2c6c).

Afin d'établir un mode provisoire de liaison et de comprendre la différence d'inhibition entre les composés d'intérêt (4 ligands: I.2a, I.2b, I.2c et I.2d), nous les avons tous ancrés dans la structure cristalline GCP2 en utilisant AUTODOCK 4.2. La **figure 2.1.9 A** a montré que le groupe sulfamide dans les composés **I.2a** et **I.2d** agit comme un groupe de liaison au zinc (ZBG) et forme des liaisons hydrogène avec la protéine squelette et le groupe hydroxy de T552, en outre des composés **I.2b** et **I.2c** dans lesquels ils perdent cette interaction cruciale (**Figure 2.1.9 B**) qui provoque probablement la perte drastique de la puissance d'inhibition pour les deux.

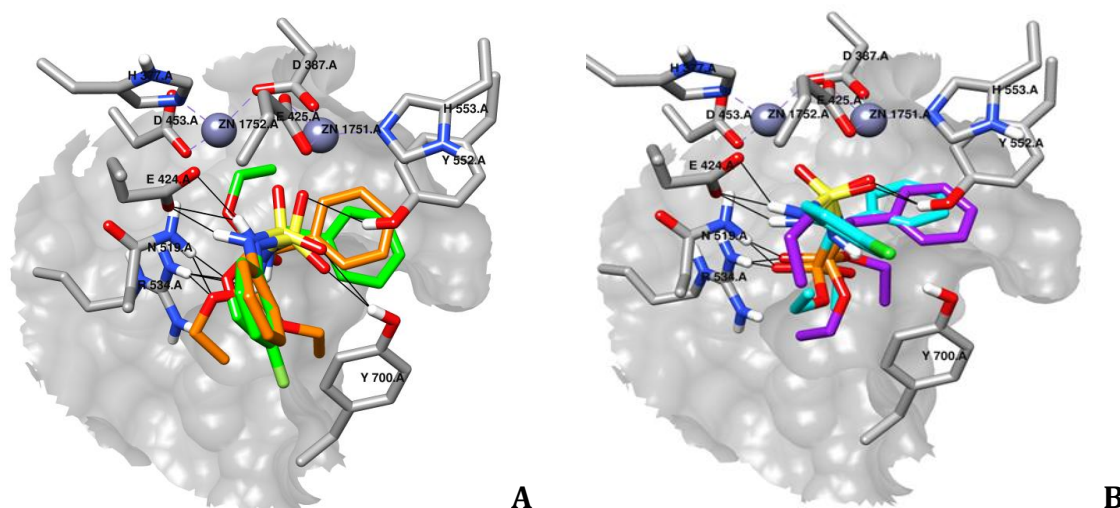


Figure 2.1.9: Docking des dérivés sulfamido-phosphonates dans GCP2II montrant la différence de coordination des ions Zn; (A) composé I.2a (violet) et composé I.2d (bleu ciel); (B) composé I.2b (orange) et composé I.2c (vert).

Vu les résultats précédents, nous nous sommes intéressés à étudier l'interaction des composés **I.2a** et **I.2d** qui maintiennent les liaisons hydrogène, ainsi que les interactions hydrophobes avec le site actif. Comme le montre la **figure 2.1.10**, en plus d'interagir en tant que ZBG à travers le groupe sulfamide, le composé **I.2a** forme six liaisons hydrogène au total, dont deux telles que le ligand co-cristallisé avec le résidu Tyrosine 552 à travers l'atome du soufre comme accepteur, et avec Glu424 via l'atome d'azote (N17) en tant que donneur.

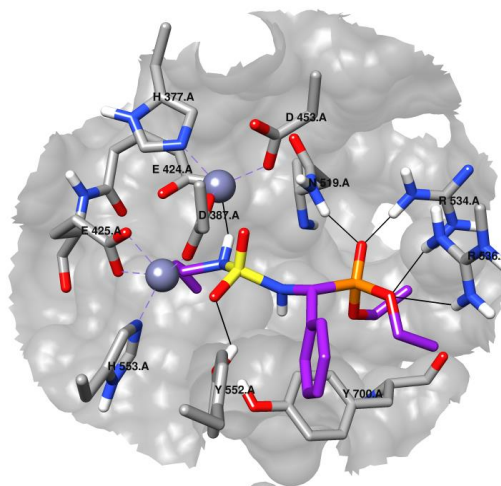


Figure 2.1.10: Modèle de liaison du composé I.2a dans la poche de liaison de GCPII. Les résidus d'acides aminés et le composé l'ont été représentés sous forme de modèles en bâtonnet, les liaisons H ont été représentées sous forme de lignes noires.

Les quatre autres nouvelles interactions hydrogène ont été formées via la partie phosphonate, deux liaisons utilisant un atome d'oxygène (O19) comme accepteur avec les résidus Arg534, Asn519 et deux autres avec Arg536 via l'atome d'oxygène du groupe éthoxy. De plus, le cycle phényle présente une interaction lipophile avec Tyr552.

D'autre part, le composé **I.2d** forme cinq liaisons hydrogène au total (**Figure 2.1.11**), parmi lesquelles deux liaisons avec Glu424, et une liaison avec Tyr552.

Les deux dernières interactions hydrogène formées avec les résidus Arg534, Asn519 à travers l'atome d'oxygène (O19) du groupe phosphonate. Comparé au composé **I.2a**, le groupe éthoxy dans le composé **I.2d** ne montre pas de liaison hydrogène avec le résidu Arg536 où le radical éthyle est inséré dans une interaction lipophile avec Tyr700 qui provoque la perte de l'interaction de liaison hydrogène.

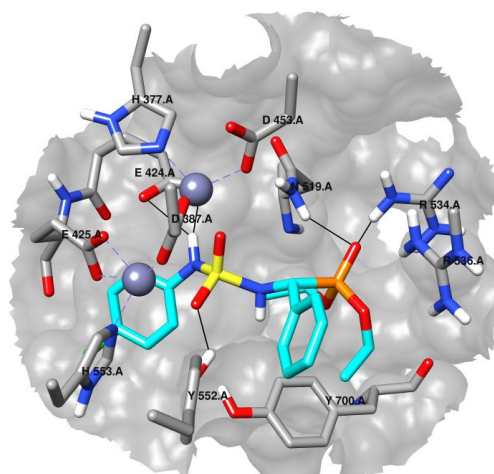


Figure 2.1.11: Modèle de liaison du composé I.1d dans la poche de liaison de GCPII. Les résidus d'acides aminés et le composé I.1d ont été représentés sous forme de modèles en bâtonnet, les liaisons H ont été représentées sous forme de lignes noires.

Les résultats de l'étude docking réalisée sur les dérivés sulfamidophosphonates montrent que les dérivés **I.2a** et **I.2d** présentent une activité inhibitrice de GCPII, et le groupe sulfamide agit comme un groupe de liaison au zinc (ZBG).

I-2 Synthèse des N-acylsulfamoyloxazolidin-2-ones contenant le motif moutarde à l'azote

Les acides aminés constituent l'unité de base de tous les organismes vivants où ils remplissent un rôle essentiel dans le maintien de la vie. Ils rentrent dans la constitution d'une panoplie de biomolécules tels que les peptiques, les protéines et leurs analogues. Ces molécules revêtent une importance considérable due à la présence d'un centre chiral qui assure sans aucun doute un intérêt biologique. En fait, environ la moitié des médicaments mis sur le marché contiennent au moins un centre asymétrique.

Dans la recherche de nouvelles structures pouvant avoir des activités biologiques intéressantes, nos efforts sont orientés vers l'élaboration de nouvelles structures hétérocycliques contenant le motifs moutardés à l'azote.

Les oxazolidinones et le chlorhydrate de la bis-(2-chloroéthyl) amine étaient les réactifs de base pour atteindre les molécules désirées.

Dans le cadre du présent travail, la stratégie de synthèse utilisée s'articule autour de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) qui a été la base de l'insertion du groupement sulfonyle sur l'oxazolidin-2-one.

L'ICS est un réactif très intéressant, il est utile dans de nombreuses réactions en synthèse organique. La réactivité particulière de ce réactif est due à la présence de deux sites électrophiles, le carbone du groupement carbonyle et le soufre du groupement chlorure de sulfonyle (**Figure 2.1.12**).

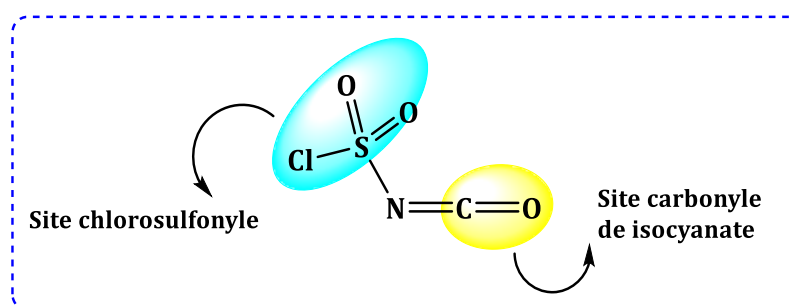


Figure 2.1.12 : Structure de l'ICS.

Cette grande réactivité de l'ICS impose l'utilisation de solvants anhydres, ainsi la bifonctionnalité de l'ICS a été mise en évidence par la réactivité de ces deux sites électrophiles ; il réagit d'abord par une réaction d'addition sur son site isocyanate puis par une substitution sur son site chlorosulfonyle.

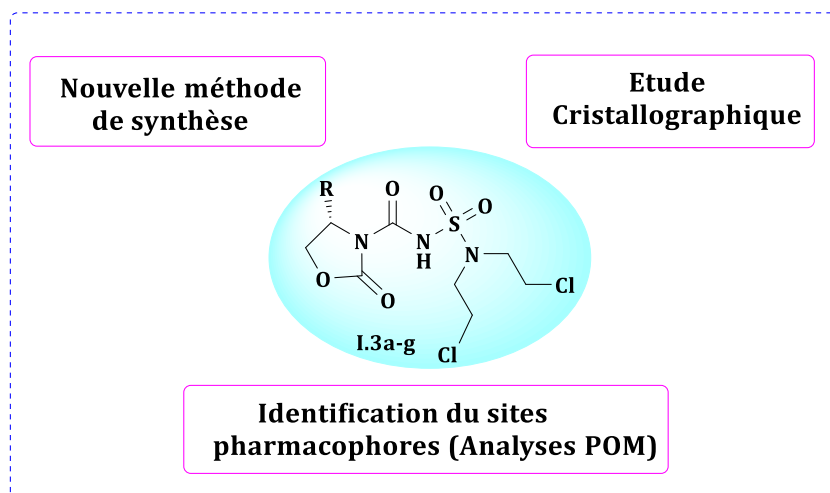


Figure 2.1.13 : Structure générale des molécules synthétisées.

La stratégie adoptée pour la synthèse de nouveaux dérivés de *N*-acylsulfamoyl-oxazolidinones est basée sur l'introduction de motif moutarde à l'azote sur ces derniers, afin d'obtenir de nouvelles molécules.

Nous avons mis au point une voie de synthèse avec des étapes réactionnelles simples et faciles pour accéder à ces nouvelles molécules. Une étude cristallographique a été réalisée pour le (S)-4-isopropyle-*N*-(*N,N*-bis(2-chloroéthyl) sulfamoyl)-2-oxooxazolidine-3-carboxamide 1.3c, ainsi qu'une analyse POM a été effectuée dans le but d'identifier les sites pharmacophores **Figure 2.1.13**.

Nous avons commencé par la synthèse de divers oxazolidin-2-ones **I.6a-g** à partir d'acides aminés commerciaux **I.4**, qui se sont soumis à une réaction de réduction pour former les aminoalcools correspondants **I.5**, ensuite une réaction de cyclisation a été effectuée pour aboutir aux oxazolidinones souhaitées.

Les oxazolidinones ont subi une réaction de carbamoylation avec l'isocyanate de chlorosulfonyle dans le but d'introduire le motif sulfonamide sur ces hétérocycles. La dernière étape est la sulfamoylation avec laquelle on termine notre stratégie par la condensation de bis-(2-chloroéthyl) amine pour former les molécules cibles (**Schéma 2.1.2**).

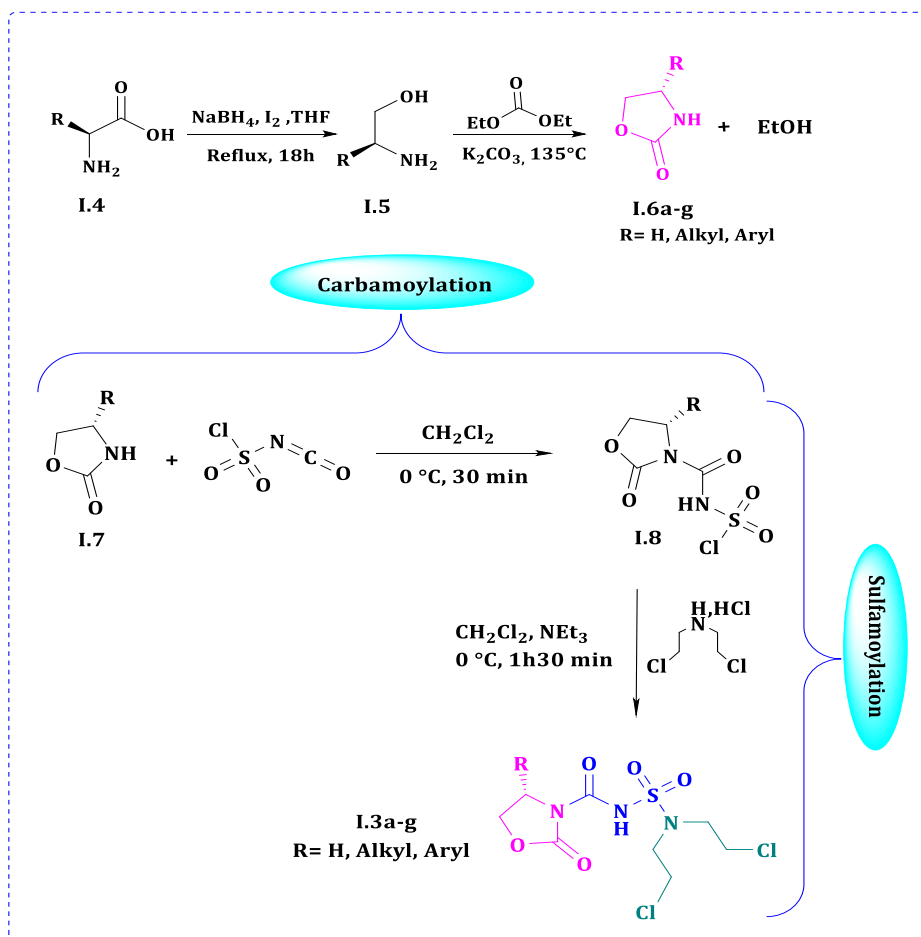


Schéma 2.1.2 : Schéma général de synthèse des N-sulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote.

I-2-1 Synthèse des oxazolidinones

La préparation des oxazolidin-2-ones a été réalisée en deux étapes : la réduction des aminoacides avec le borohydrure de sodium suivie d'une cyclisation intramoléculaire utilisant le carbonate de diéthyle.

Les aminoacides peuvent être utilisés comme vecteur biologique ou comme synthon de départ et ils permettent l'accès à des composés chiraux à visées diverses, ceci due principalement à leur facile assimilation par l'organisme vivant.

En ce qui concerne notre travail, nous avons choisi les L- aminoacides parce que seuls les dérivés d'acides aminés ayant la structure et la configuration des produits naturels sont capables d'améliorer les phénomènes de diffusion et d'assimilation au niveau de la cellule et de présenter d'autres activités biologiques (les systèmes biologiques hautement spécifiques ne reconnaissent en général que les structures naturelles).

I-2-1-1 réduction des aminoacides

Les aminoalcools qui sont utilisés en synthèse organique sont généralement des dérivés d'acides aminés naturels **I.4**. Ces derniers ont été réduits aux aminoalcools **I.5** avec un hydrure métallique comme NaBH_4 , en présence d'iode I_2 dans THF pendant 18 heures. Cette méthode nous a permis d'obtenir facilement les aminoalcools (**Schéma 2.1.3**).

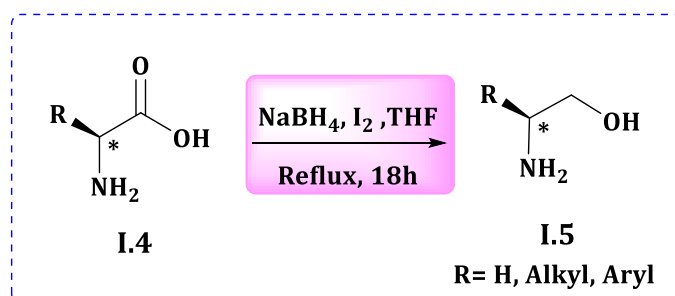


Schéma 2.1.3 : Réduction de l'acide aminé.

L'évolution de la réaction est suivie par CCM, montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que l'acide aminé de départ, Les dérivés β -aminoalcools ont été obtenus avec de très bons rendements de 70-80%. Les structures des aminoalcools sont présentées dans le **tableau 2.1.7**.

Tableau 2.1.7 : Structures d'aminoalcools.

Entrée	Produit	Rdt	Entrée	Produit	Rdt
1		73%	4		75%
2		80%	5		74%
3		70%	6		71%
7		commercial			

I-2-1-2 Étude structurale

Les structures des produits synthétisés ont été établies sur la base des données spectroscopiques usuelles, infrarouge, résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{13}C) et spectrométrie de masse.

En RMN ^1H

Les structures d'Aminoalcools sont caractérisées par l'apparition de: Deux doublés dédoublés entre [3.40-3.76] ppm qui correspondent aux protons du $\text{CH}_2\text{-OH}$.

Dans les dérivés qui contiennent le carbone asymétrique, il résonne sous forme d'un multiplet entre [3.10-3.31] ppm.

Un singulet entre [1.70-1.78] ppm qui correspond au proton porté par l'oxygène OH .

En RMN ^{13}C

La disparition du signal du C=O et l'apparition d'un nouveau signal du carbone du méthylène CH_2OH entre [64.0-71.2] ppm.

En IR

On remarque la disparition de la bande du groupement C=O

I-2-1-3 Synthèse d'oxazolidinones

Les oxazolidin-2-ones **I.6a-g** ont été synthétisés à partir d'une cyclo-addition des β -aminoalcools **I.5** préparés précédemment et le carbonate de diéthyle en présence du carbonate de potassium (K_2CO_3) pendant 2h.

Les oxazolidin-2-ones (**I.6 a-g**), sont obtenues sous forme d'une poudre blanche (**Schéma 2.1.4**).

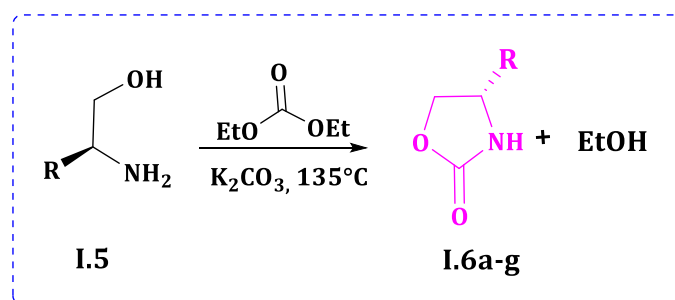
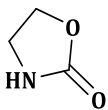
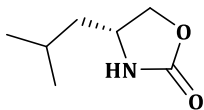
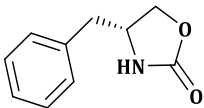
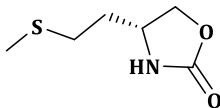
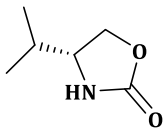
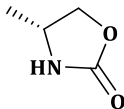
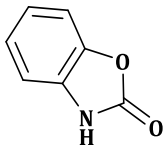


Schéma 2.1.4 : Synthèse d'oxazolidinones.

L'évolution de la réaction est suivie par CCM, montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que l'aminoalcool de départ, les oxazolidinones sont obtenus avec de bons rendements de 75-87%. Les structures sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2.1.8 : Structures d'oxazolidinones.

Entrée	Produit	Rdt	Entrée	Produit	Rdt
1		70%	4		80%
2		87%	5		73%
3		85%	6		75%
			7		70%

I-2-1-4 Etude structurale

En RMN ¹H

Les structures d'oxazolidinones (**1.2a-g**) sont confirmées par la disparition du signal du OH. L'apparition d'un singulet entre [5.50-7.25] ppm correspondant au proton porte par l'azote NH.

En RMN ¹³C

Le signal du groupement C=O est observé entre [159.0-165.0] ppm.

En IR

Les structures des oxazolidin-2-ones sont confirmées par l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption entre [1750-1778] cm⁻¹ qui caractérise le C=O.

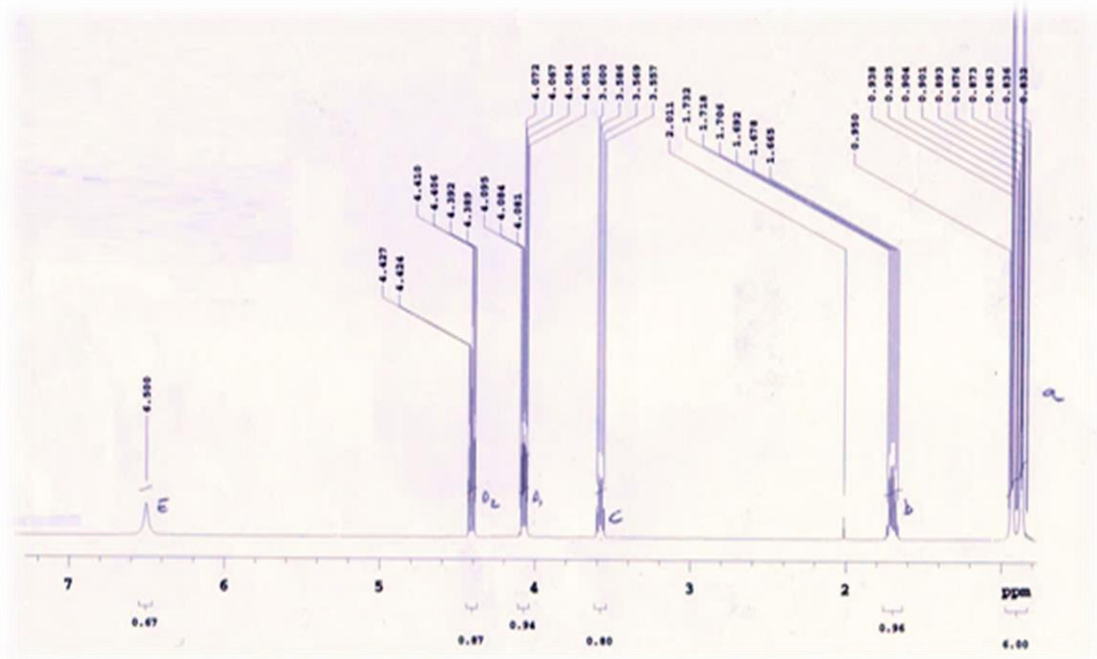


Figure 2.1.14 : Spectre RMN^1H de l'oxazolidin-2-one valine.

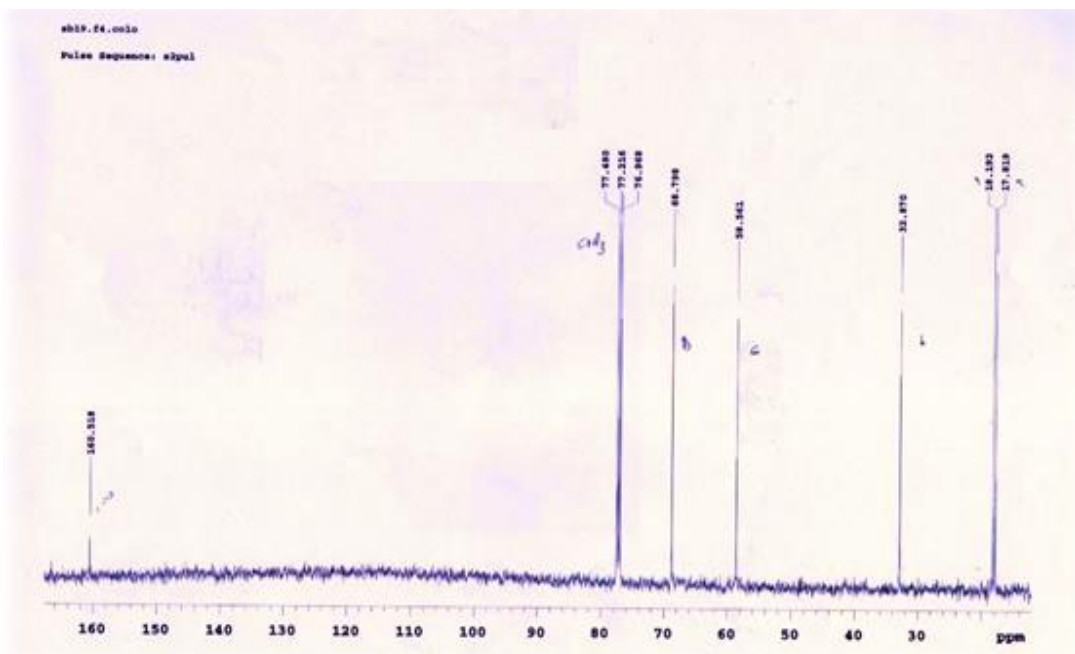


Figure 2.1.15: Spectre RMN^{13}C de l'oxazolidin-2-one valine.

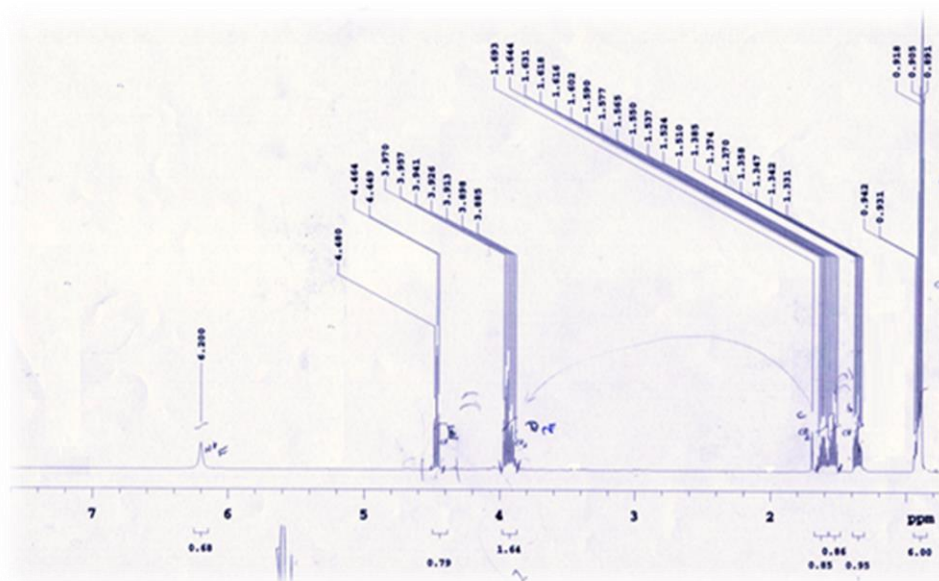


Figure 2.1.16 : Spectre RMN¹H de l'oxazolidin-2-one leucine.

I-2-2 Préparation des *N*-acylsulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote

La préparation de nouveaux composés de *N*-acylsulfamoyloxazolidinones **I.3a-g** a été réalisée facilement à partir de deux étapes : carbamoylation et sulfamoylation.

La première étape consiste à préparer le carbamate de chlorosulfonyle **I.8** en faisant réagir l'oxazolidinone **I.7** avec l'isocyanate de chlorosulfonyle à 0°C dans le dichlorométhane anhydre sous agitation magnétique, pendant 30 min, pour former l'intermédiaire carbamate.

La deuxième étape de sulfamoylation est effectuée en ajoutant à basse température le carbamate **I.8** préparé goutte à goutte et 2 équivalents de TEA à une solution de bis-2-chloroéthyl amine dans du dichlorométhane anhydre.

Après 1h 30min d'agitation de réaction à température ambiante, l'analyse par CCM montre l'apparition d'un nouveau produit **I.3 a-g** moins polaire que le produit de départ.

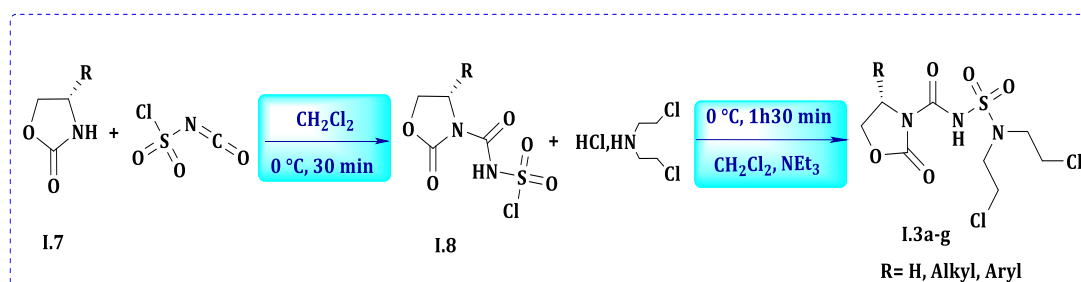


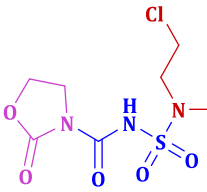
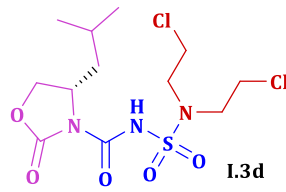
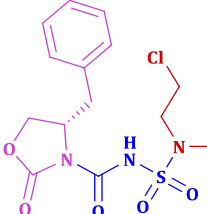
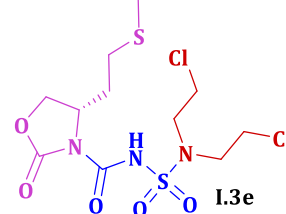
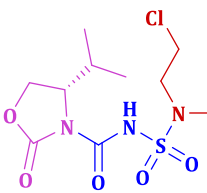
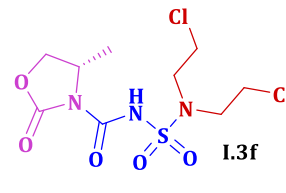
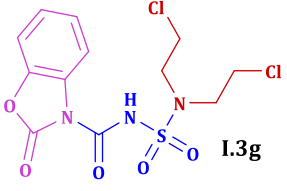
Schéma 2.1.5 : Synthèse des *N*-acylsulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote.

- **Traitement**

Une solution de HCl dilué (0.1N) est ajoutée jusqu'à pH=7 pour éliminer l'excès de TEA. Après l'extraction (DCM/Eau), la phase organique a été évaporé sous vide avant purification par chromatographie de gel de silice.

Les *N*-acylsulfamoyloxazolidinones **1.3a-g** contenant le motif moutarde à l'azote sont obtenus sous forme de poudre blanche ou huile avec des bons rendements (**Tableau 2.1.9**).

Tableau 2.1.9 : Dérivés des *N*-acylsulfamoyloxazolidin-2-ones synthétisés.

Entrée	Produit	Rdt	Entrée	Produit	Rdt
1	 1.3a	77%	4	 1.3d	89%
2	 1.3b	91%	5	 1.3e	75%
3	 1.3c	87%	6	 1.3f	80%
7	 1.3g	70%			

I-2-3 Mécanisme réactionnel proposé

Dans notre réaction la première étape est : l'attaque nucléophile de doublet libre de l'azote de l'oxazolidinone sur le site carbonyle de l'ICS, qui conduit à la formation d'un intermédiaire instable. Cet intermédiaire continue de réagir en deuxième étape, *in situ* dans un milieu basique, où l'azote de la moutarde à l'azote (Bis-2-chloroéthylamine) réagit avec le groupement chlorosulfonyle par une réaction de substitution nucléophile. L'utilisation de la triéthylamine a pour objet de déprotéger le bis-2-chloroéthylamine et de piéger l'acide chlorhydrique formé, et ceci grâce aux caractères basique et la nucléophilie de l'amine. (Schéma 2.1.6)

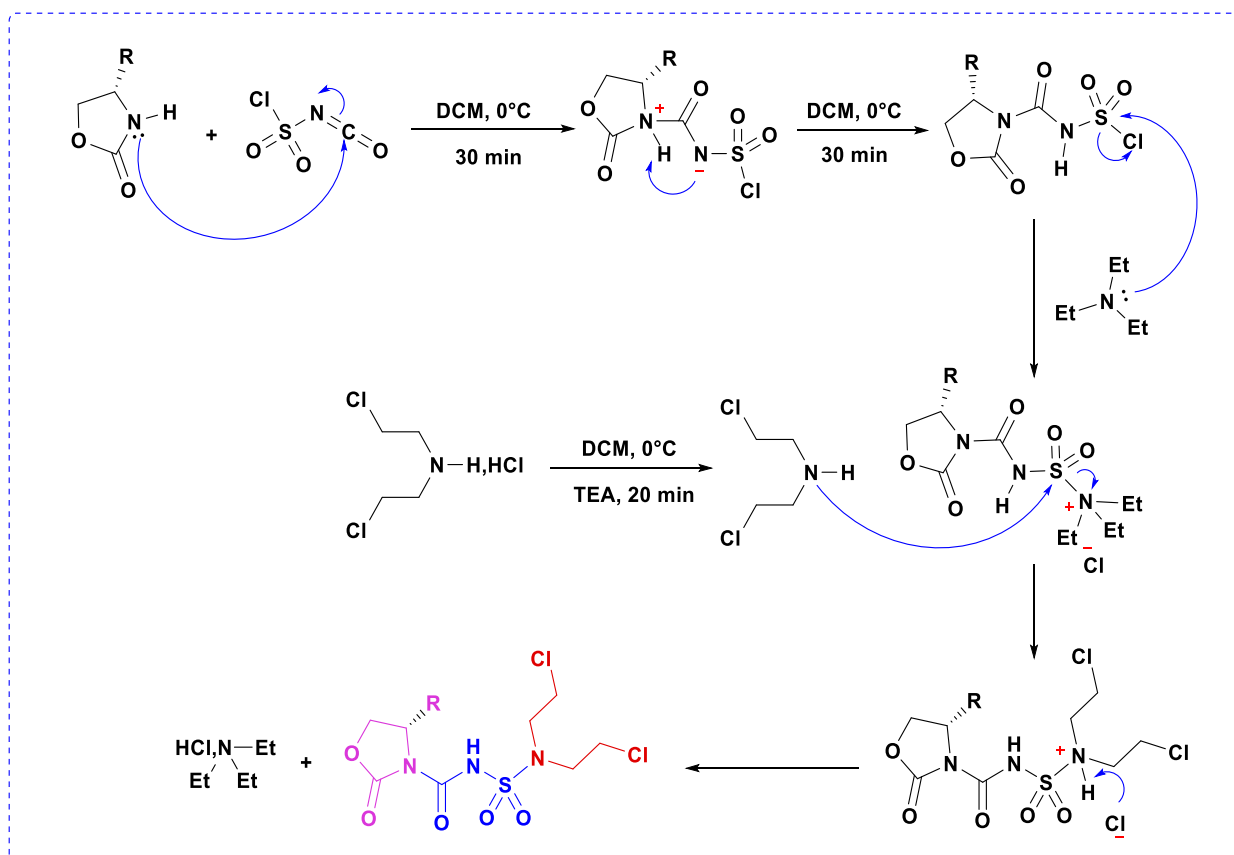


Schéma 2.1.6 : Mécanisme réactionnel proposé.

I-2-4 Etude structurale

Les structures ont été élucidées sur la base des données spectroscopiques usuelles; IR, RMN ^1H , ^{13}C et SM.

En RMN ^1H

Les structures des produits obtenus sont confirmées par la présence des signaux caractéristiques du groupement bis(2-chloroéthyle) entre 3.6 et 4.1 ppm

Un singulet du proton de la fonction **NH** vers 10 ppm, ainsi que les signaux correspondants aux oxazolidin-2-ones.

En RMN ¹³C

Les structures sont confirmées par, un pic du groupement C=O carbamique de l'hétérocycle oxazolidin-2-one est observé vers 155 ppm, le pic du deuxième groupement C=O est observé vers 147 ppm, ainsi que les pics des carbones du motif moutarde à l'azote.

En IR

La présence d'une bande intense à $1737 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$, une autre à $1716 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ correspondent aux deux groupements C=O et une bande large à $3275 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ confirment la présence de la fonction NH, les deux bandes dans l'intervalle $[1185-1118] \text{ cm}^{-1}$ et $[1384-1356] \text{ cm}^{-1}$ confirment la présence de la fonction SO₂.

En SM

Les structures sont confirmées par l'apparition des pics moléculaires $[M+1]^+$, $[M+Na]^+$ et un pic $[2M]$.

I-2-5 Etude cristallographique de (S)-4-isopropyle-N-(N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)-2-oxooxazolidine-3-carboxamide 1.3c

Une étude cristallographique par diffraction des rayons-X a été menée sur le (S)-4-isopropyle-N-(N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)-2-oxooxazolidine-3-carboxamide.

Pour l'analyse cristallographique le monocristal a été obtenu par recristallisation dans l'éther diéthylique.

Les données cristallographiques et les détails expérimentaux pour l'analyse structurale sont résumés dans le **tableau 2.1.10**.

Tableau 2.1.10 : Données cristallographiques et paramètres de l'affinement du composé 1.3c

Paramètres	Composé	Paramètres	Composé
Formule brute	C ₁₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₅ S	coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0.532
Masse molaire	376.25	F(000)	784
Forme du cristal, couleur	Prism, Colorless	Taille du Crystal (mm)	0.13×0.15×0.22
système cristallin	Orthorhombique	Gamme θ pour la collecte de données (°)	3.68- 32.83
Groupe d'espace	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ , 19 P	Réflexions collectées	10411
a (Å)	6.7000(2)	Réflexions indépendante	5840
b (Å)	10.9125(3)	R _{int}	0.0211
c (Å)	23.1278(6)	Réflexions avec I ≥ 2σ (I)	4465

α (°)	90	Nombre de paramètres	201
β (°)	90	Qualité d'ajustement sur F ²	1.037
γ (°)	90	R indices Finales [$I \geq 2\sigma(I)$]	0.0531
Volume (Å ³)	1690.96(8)	R indices [toutes les données]	$R_1=0.0723, wR_2=0.1502$
Z, Z'	4, 4	Plus grande différence pic et creux (Å ⁻³)	0.424, -0.503
Densité (g cm ⁻³)	1.478	CCDC deposition no	CCDC 1548315

La résolution structurale a révélé que l'unité asymétrique des deux composés consiste en une molécule de 3c qui cristallise dans un système cristallin orthorhombique avec le groupe spatial P 21 21 21 (Tableau 2.1.10).

Le diagramme ORTEP de cristal sélectionné, de formule C₁₁H₁₉Cl₂N₃O₅S de masse 376,25 g/mol, est indiqué dans la Figure 2.1.22.

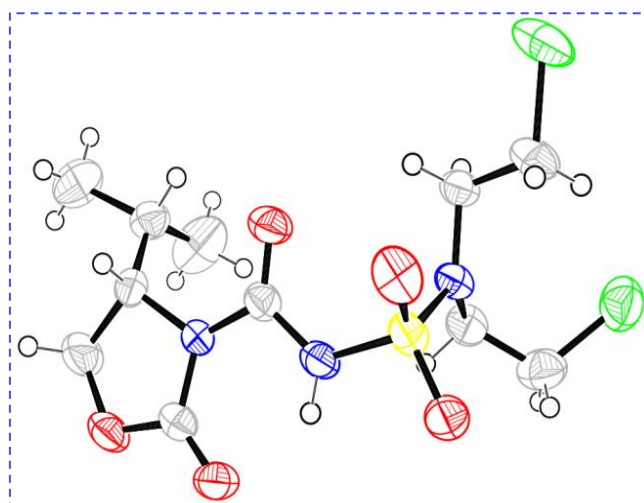


Figure 2.1.22 : ORTEP de (S)-4-isopropyl-N-(N, N-bis(2-chloroéthyl) sulfamoyl) -2-oxooxazolidine-3-carboxamide.

Le tassement cristallin pour I.3c peut être décrit comme des couches alternées parallèles au plan (001) le long de l'axe c qui sont reliées entre elles par des liaisons hydrogène C-H ... O et C-H ... Cl (Figure 2.1.23, Tableau 2.1.11).

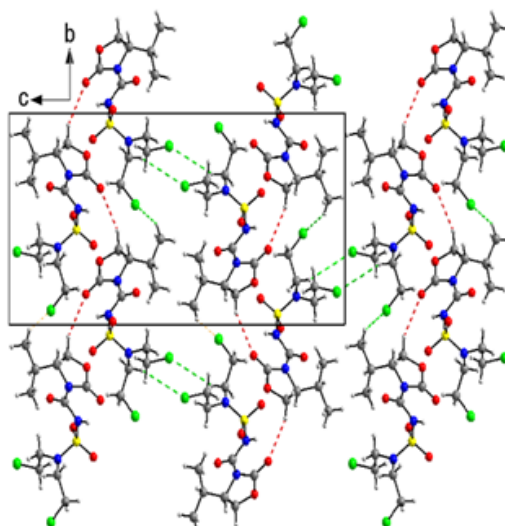


Figure 2.1.23 : La géométrie moléculaire du composé 3c, les ellipsoïdes de déplacement sont dessinés au niveau de probabilité de 50%. Les atomes H sont représentés comme de petites sphères de rayon arbitraire.

Tableau 2.1.11 : Distances (Å) et angles (°) de la liaison hydrogène pour 1.3c.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D-A)	D-H-A	Symétrie
N2-H2...O1	0.86	1.96	2.6419(1)	136	x, y, z
C2-H2a...O1	0.97	2.51	3.4162(1)	155	1-x,-
C4-H4...O3	0.98	2.45	2.9997(1)	115	x, y, z
C8-H8...O3	0.97	2.57	3.2424(1)	126	x, y, z
C9-H9a...Cl1	0.97	2.72	3.5524(1)	144	x, y, z
C11-H11b...O5	0.97	2.59	3.2172(1)	122	x, y, z

I-2-6 Analyse POM

Les résultats des analyses physico-chimiques POM des composés étudiés ont montré une bonne biodisponibilité orale exprimé par $c\text{LogP} = 0,7- 3,22$. Les données de comparaison sont présentées dans les (Tableaux 2.1.12-2.1.13).

Tableau 2.1.12 : Calculs Osiris des risques de toxicité des composés (I.3a-g) et CLB.

^[a] Très toxique: (---), légèrement toxique: (+), non toxique : (+++). ^[a] MUT : mutagénique, TUM : tumorigénique, IRRIT : irritant, REP : effet sur la reproductivité. ^[b] S : solubilité, DL : le degré de ressemblance au médicament (Drug-likeness), DS : score de médicament (Drug Score). [c] CLB = chlorambucil.

D'autre part, la ressemblance avec le médicament (DL) de (3a-3g) n'est pas dans la zone comparable avec le médicament standard utilisé. Les composés (3a-3g) ont montré une

Composé	MW	Risque de toxicité ^[a]				Calculs Osiris ^[b]			
		MUT	TUM	IRRI	REP	cLogP	cLogS	DL	DS
I.3a	333	---	---	+++	---	0.7	-2.2	1.78	0.18
I.3b	423	---	---	+++	---	2.46	-3.71	1.47	0.14
I.3c	375	---	---	++-	---	1.7	-3.01	0.65	0.12
I.3d	389	---	---	+++	---	2.15	-3.28	1.09	0.15
I.3e	407	---	---	+++	---	1.63	-3.22	0.95	0.15
I.3f	347	---	---	+++	---	1.02	-2.58	1.39	0.17
I.3g	381	---	---	+++	---	2.31	-4.14	1.01	0.14
CLB	303	---	---	+++	---	3.22	-3.57	1.23	0.11

capacité élevée à un excellent DS par rapport au chlorambucil.

Tous les composés testés n'ont pas enfreint les règles de Lipinski (NV = 0). Les résultats de prédiction des composés (3a-3g) ayant des propriétés moléculaires (GPCRL, ICM et inhibiteurs d'enzymes) sont enregistrés dans le **tableau 2.1.13**.

Tableau 2.1.13 : Calculs Molinspiration des composés (I.3a-I.3g) et CLB.

Composé	Calculs Molinspiration ^[a]				Ressemblance au médicament ^[b]					
	TPSA	NONH	NV	VOL	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI
I.3a	96	1	0	246	0.06	-0.52	-0.37	-0.76	0.35	0.33
I.3b	96	1	0	334	0.36	-0.30	-0.09	-0.20	0.62	0.34
I.3c	96	1	0	296	0.24	-0.44	-0.20	-0.31	0.58	0.36
I.3e	96	1	0	312	0.30	-0.35	-0.18	-0.20	0.66	0.37
I.3e	96	1	0	314	0.19	-0.50	-0.44	-0.35	0.58	0.45
I.3f	96	1	0	262	0.25	-0.46	-0.24	-0.40	0.47	0.39
I.3g	102	1	0	283	0.01	-0.63	-0.50	-0.32	0.29	0.12
CLB ^[c]	41	1	0	269	0.03	-0.09	-0.03	0.19	0.02	0.17

^[a] TPSA : surface moléculaire polaire totale, NONH : nombre de donneurs d'hydrogène OH--N ou O---NH, NV: nombre de violations pour les règles de Lipinsky, VOL : volume moléculaire. ^[b] GPCRL : ligand de GPCR, ICM : modulateur de canal ionique, KI : inhibiteur de kinase, NRL : ligand du récepteur nucléaire, PI : inhibiteur de protéase, EI : inhibiteur d'enzyme.

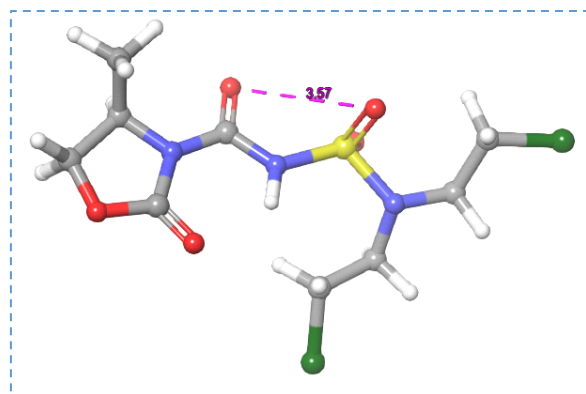


Figure 2.1.24 : Identification de site. O, O-Pharmacophores.

I-3 Synthèse de nouveaux dérivés d'indénoindoles

Dans le but d'identifier des structures innovantes inhibitrices de CK2, *Hundsorfer et al.*²⁵ ont démontré que les indéno[1,2-*b*]indoles possèdent un fort potentiel d'inhibition sur la CK2 une cible impliquée dans de nombreux dérèglements cellulaires.

Dans cette partie de thèse, l'objectif de notre travail était la mise au point des nouveaux inhibiteurs sélectifs de type indénoindole.

Pour le développement de cette nouvelle classe, nous avons entrepris la synthèse de nouvelles molécules.

I-3-2 Stratégie de synthèse

I-3-2-1 Préparation de l'indénoindole I.11

La préparation de l'indénoindole a été réalisée par une réaction multiétapes (**Schéma 2.1.8**) elle nécessite deux produits de départ essentiels : l'énaminone et la ninhydrine.

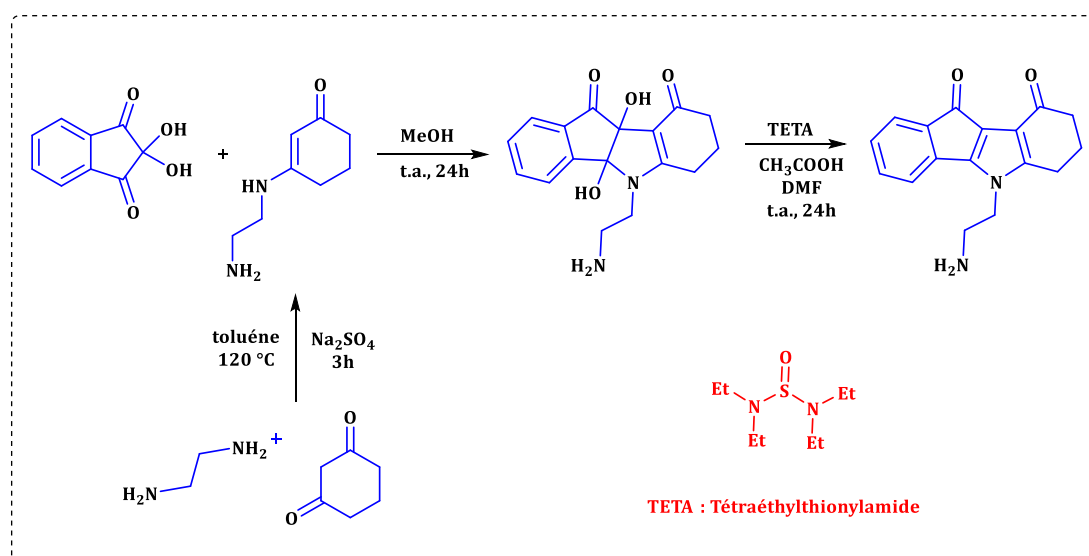


Schéma 2.1.8 : Synthèse de l'indénoindole I.11

I-3-2-1-1 Synthèse de l'énaminone I.1

L'énaminone **I.17** a été obtenu par une réaction d'addition nucléophile de l'éthylène diamine **I.16** sur le cyclohexan-1,3-dione **I.15**, suivie d'une libération de H₂O, la réaction a été réalisée dans le toluène à reflux pendant 3 heures pour conduire à la formation de l'énaminone, La réaction est suivie par CCM, elle a montré l'apparition d'un nouveau produit. (**Schéma 2.1.9**).

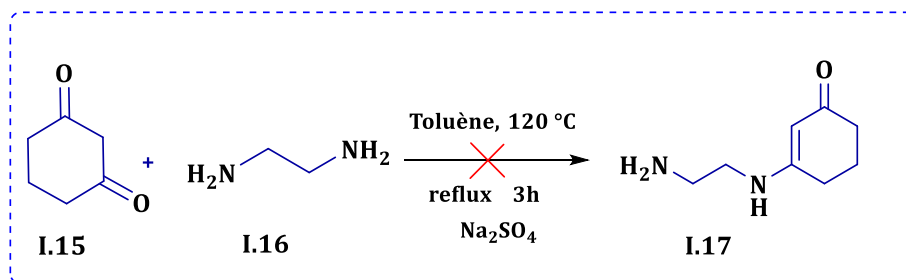


Schéma 2.1.9 : Synthèse de l'énaminone I.17.

Le produit obtenu n'était pas le produit désiré, l'analyse LC-MS a montré la masse d'un autre produit, L'éthylène-diamine a réagi sur le cyclohexane-1,3-dione par les deux fonctions amines ce qui nous a donné le bis-énaminone I.18. (Schéma 2.1.10).

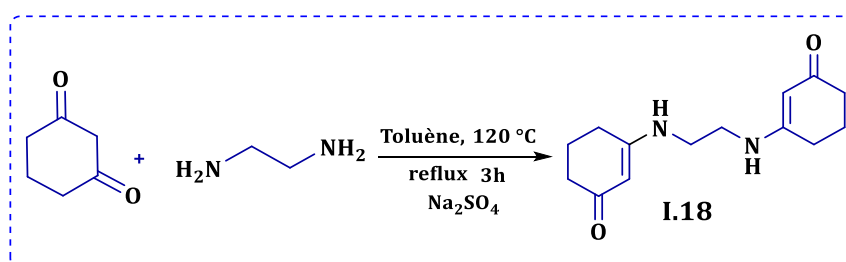


Schéma 2.1.10 : Synthèse de Bis-énaminone.

Pour éviter la double attaque de l'éthylène-diamine, nous avons changé cette dernière par l'éthanolamine.

I-3-2-2 Synthèse de l'indénoindole I.22

Nous avons pensé à changer l'éthylènediamine I.16 par l'éthanolamine I.19 (Schéma 2.1.11)

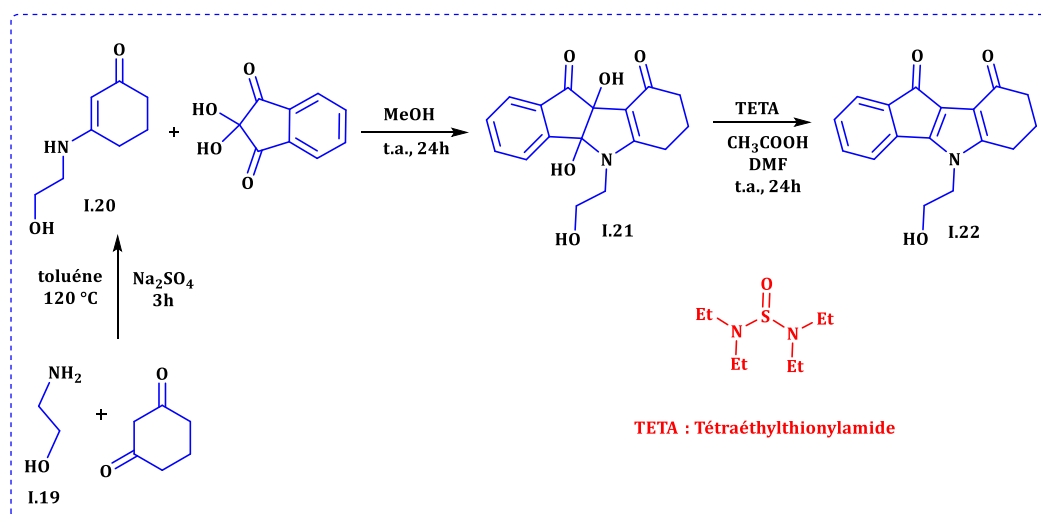


Schéma 2.1.11 : Synthèse de l'indénoindole I.22.

I-3-2-2-1 Synthèse de l'énaminone à partir de l'éthanolamine

L'énaminone **I.20** a été obtenu par une réaction d'addition nucléophile de l'éthanolamine **I.19** sur le cyclohexan-1,3-dione **I.15**, suivie d'une libération de H₂O, la réaction a été réalisée dans le toluène à reflux pendant 3 heures pour conduire à la formation de l'énaminone, La réaction est suivie par CCM, elle a montré l'apparition d'un nouveau produit. (Schéma 2.1.12).

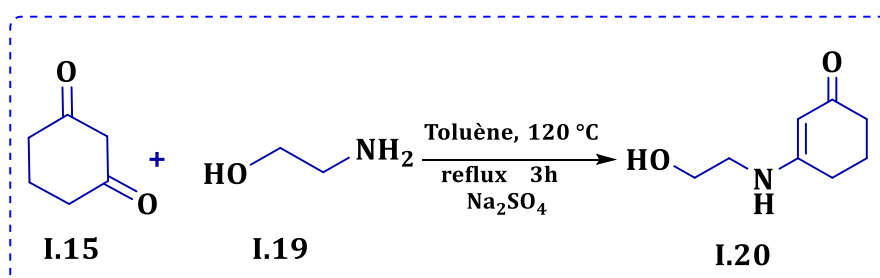


Schéma 2.1.12 : Synthèse de l'énaminone **I.20**.

Le mécanisme de la formation de l'énaminone est présenté dans le schéma suivant :

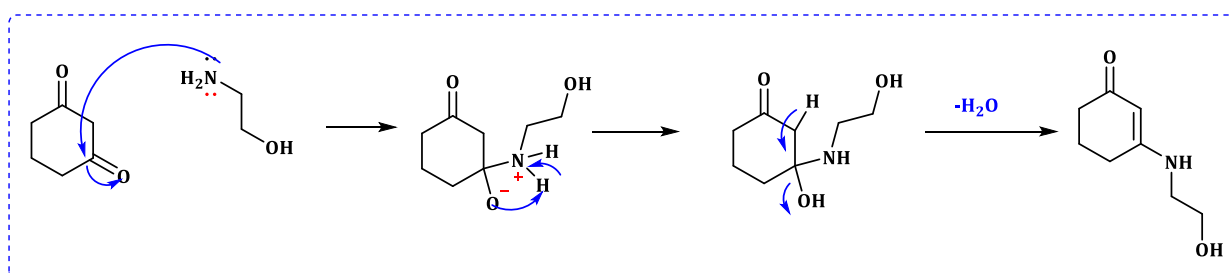


Schéma 2.1.13 : Mécanisme de la formation de l'énaminone.

I-3-2-2-2 Accès au dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole (Couplage énamine-ninhydrine) :

L'énaminone **I.20** synthétisée précédemment, est utilisée dans une réaction de condensation avec la ninhydrine commerciale, la condensation a été réalisée dans le méthanol à température ambiante pendant 24h, et conduit à la formation de la dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole **I.21** avec un bon rendement 82% sous forme d'une poudre blanche (Schéma 2.1.14).

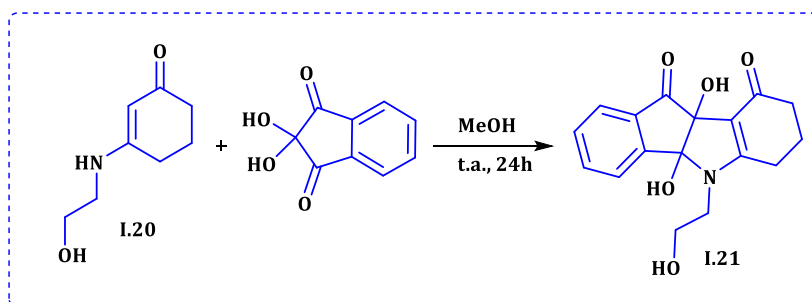


Schéma 2.1.14 : Synthèse de dihydroxyindéno[1,2-b]indole.

Le mécanisme réactionnel montre la formation du tétracycle :

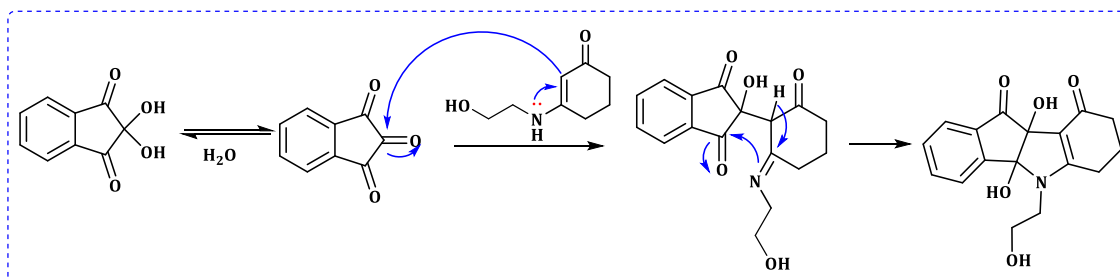


Schéma 2.1.15 : Mécanisme réactionnel de formation du dihydroxyindéno[1,2-b]indole.

I-3-2-2-3 Accès au 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-b]indole-9,10-dione

La déshydroxylation des dérivés dihydroxylés en tétrahydroindéno[1,2-b]indoles a été décrite par Hemmerling *et al.*², en utilisant le TMTA ou le TETA, nous avons choisi le TETA qui donne de bons rendements avec nos dérivés.

a. Préparation du TETA

La synthèse du TETA est effectuée par l'addition d'une solution étherée de chlorure de thionyle à une solution étherée de diéthylamine anhydre (4 éq) à -40 °C.

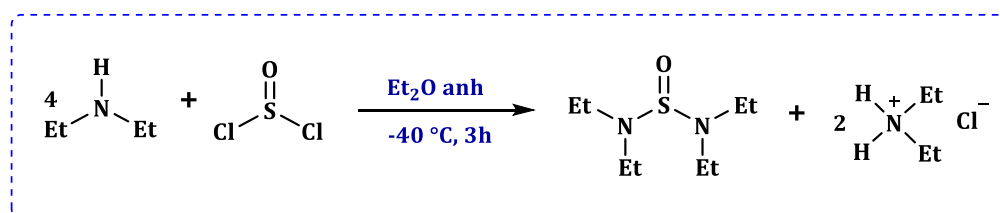


Schéma 2.1.16 : Synthèse du TETA.

b. La déshydroxylation

L'accès au indéno[1,2-b]indole-9,10-dione **I.22** a été réalisé via une réaction de déshydroxylation qui a été effectuée par TETA dans un mélange de DMF et d'acide acétique à température ambiante pendant 24h avec un excellent rendement 91% sous forme de poudre rouge (Schéma 2.1.17).

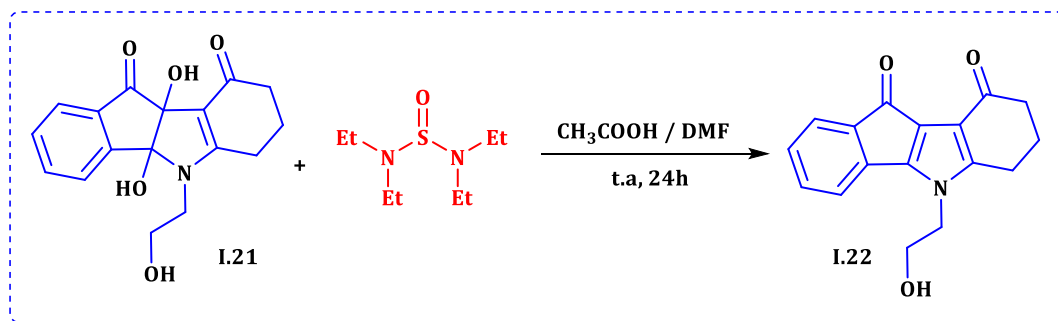


Schéma 2.1.17 : Déshydroxylation de dihydroxyindéno[1,2-b]indole.

Le mécanisme réactionnel proposé explique la formation d'indéno[1,2-b]indole-9,10-dione par deux réactions successives d'addition-élimination suivi par une réaction d'élimination intramoléculaire de SO_3 (**Schéma 2.1.18**).

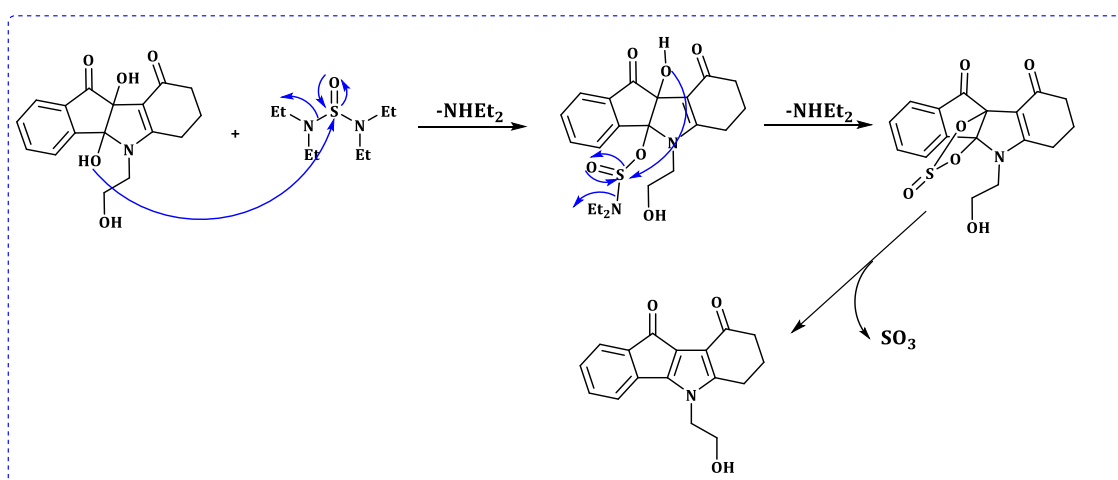


Schéma 2.1.18 : Mécanisme réactionnel de déshydroxylation.

I-3-2-3 Etude structurale

La structure est confirmée par LC-MS, RMN^1H et RMN^{13}C :

En RMN^1H

L'indénoindole **I.22** est caractérisé par l'apparition de deux triplets correspondant aux protons du $2(\text{CH}_2)$ du cycle 4 vers 1.96 et 2.65 ppm.

Un multiplet vers 3.16 ppm correspond au $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ du cycle, et deux triplets correspondent aux protons des $\text{CH}_2\text{-N}$ et $\text{CH}_2\text{-OH}$, vers 3.74 et 3.97 ppm respectivement. Dans la zone 6.8-7.17 ppm on trouve les signaux qui caractérisent les protons aromatiques.

En RMN^{13}C

La structure est confirmée par l'apparition de deux pics qui correspondent aux deux $C=O$, à 185.23 et 193.94, la présence des pics caractéristiques du cycle aromatique dans l'intervalle [117-123 ppm].

En LC-MS la structure est confirmée par le pic moléculaire $[M+H]$ et $[M+Na]$.

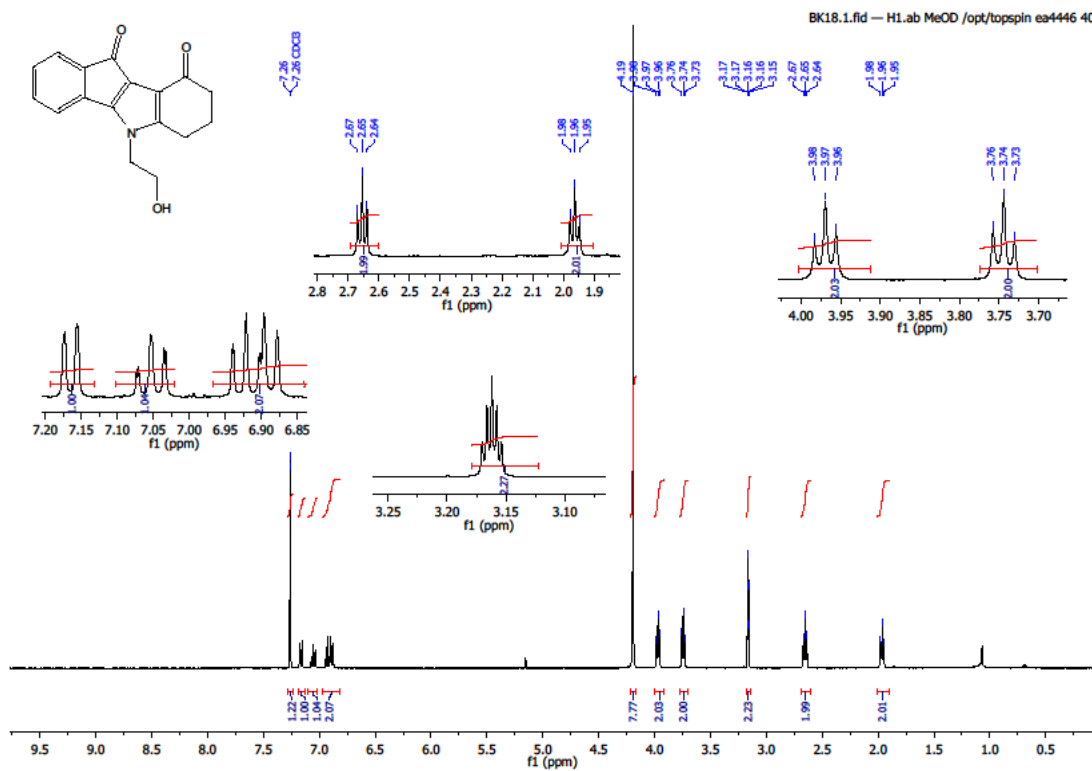


Figure 2.1.28 : Spectre RMN^1H de l'indinoindole 1.22.

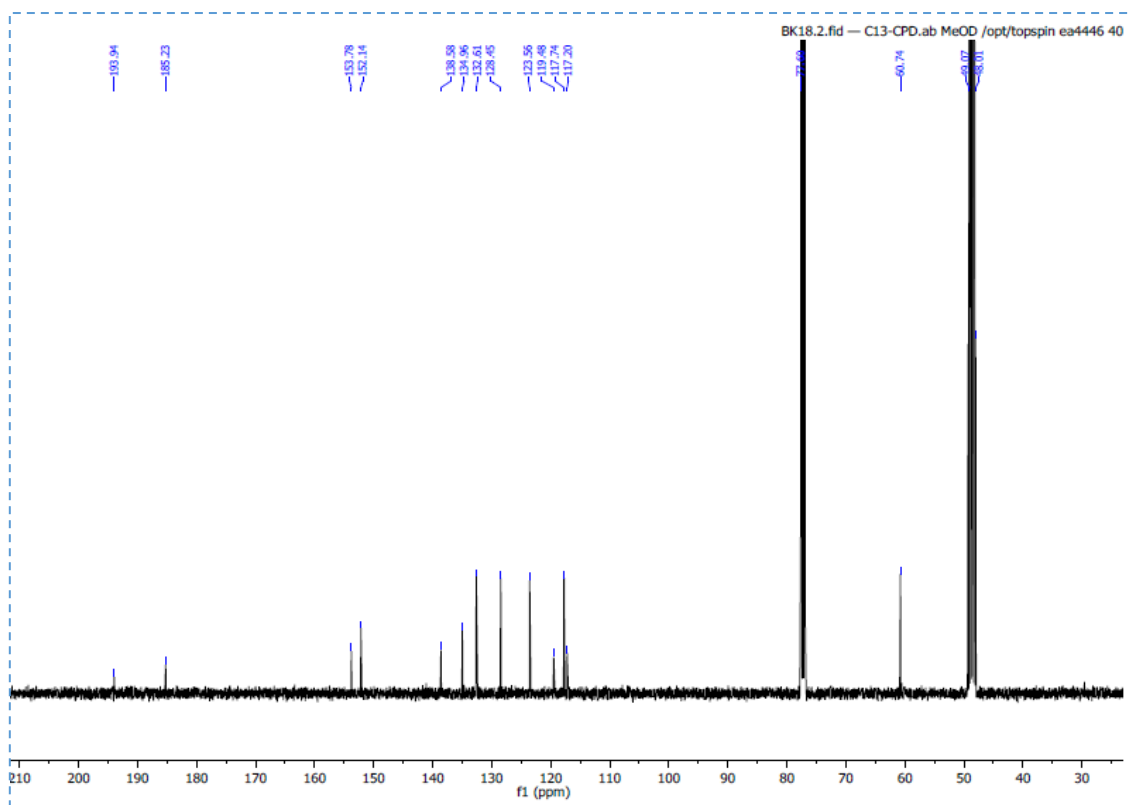


Figure 2.1.29 : Spectre RMN¹³C de l'indinoindole I.22.

(Confidentialité)

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté la synthèse et l'étude théorique d'une nouvelle série d' α -sulfamidophosphonates synthétisée par la réaction de Kabachnik-Fields en absence des solvants ou des catalyseurs toxiques, sous irradiations ultrasonores, cette famille demeure avoir une grande importance dans plusieurs domaines (médical, agricole...) ce qui a été confirmé par la théorie POM et une étude par docking moléculaire. Une étude cristallographique d'un dérivé a été effectuée.

Nous avons également développé la synthèse d'une nouvelle série de *N*-sulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote, ce dernier peut générer une activité anticancéreuse, la synthèse a été effectuée par une méthode rapide et simple en deux étapes carbamoylation et sulfamoylation. Ces molécules ont été étudiées aussi par la théorie POM et une étude cristallographique aussi a été réalisée pour un dérivé.

Nous avons aussi pu mettre les premiers pas pour le développement de nouveaux dérivés d'indénoindoles.

Références bibliographiques

1. Tamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 777, 2931.
2. Ford, C.W.; Zurenco, G.E.; Barbachyn, M.R. *Curr. Drug Targets.* **2001**, 181, 3627.
3. Colvin, O.M. *Curr. Pharm. Des.* **1999**, 5, 555.
4. Quin, L.D.A.A. guide to Organophosphorus Chemistry. *Wiley-Interscience: New York.* **2000**.
5. Lejczak, B. Kafarski, P. Sztajer, H. Mastalerz, P. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2212.
6. Grembecka, J. Mucha, A. Cierpicki, T. Kafarski, P. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2641.
7. Moore, J. D. Sprott, K. T. Hanson, P. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8123.
8. Liu, W. S. Rogers, C. J. Fischer, A. J. Toney, M. D. *Biochemistry.* **2002**, 41, 12320.
9. (a) Kabachnik, M. I. Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1952**, 83, 689; (b) Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1528.
10. B. Belhani, M. Berredjem, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, J. Lebreton, N.E. Aouf, *RSC Adv.* **2015**, 5, 39324-39329.
11. Farrugia, L.J., *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, 45, 849-854.
12. Chen, T. He, H. W. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 291.
13. Etter, M.C.; MacDonald, J.C.; Bernstein, J. *Acta Crystallogr.* **1990**, 46, 256-262,
14. Hakkou, Z. Maciuk, A. Leblais, V. Bouanani, N.E. Mekhfi, H., Bnouham, M., Aziz, M., Ziyat, A., Rauf, A., Ben Hadda, T., Shaheen, S. Patel U. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, 93, 62-69,
15. Y.N. Mabkhot, F. Alatibi, N. El-sayed, S. Al-Showiman, N. Kheder, A. Wadood, A. Rauf, S. Bawazeer, T. Ben Hadda, *Molecules*, **2016**, 21, 222-238.
16. Rauf, A., Uddin, G., Siddiqui, B. S., Khan, H., Rehman, M. Warad, I., Ben Hadda, T., Patel, S., Khan, A., Farooq. U. *Curr. Bioact. Compd.* **2015**, 11, 231-238.
17. Ben Hadda, T., Genc, Z. K. Masand, V. H. N. Nebbache, I. Warad, S. Jodeh, M. Genc, Y. N. Mabkhot, A. Barakat, H. S. Zamora. *Acta. Chim. Slov.* **2015**, 62, 679.
18. Hatzade, K., Sheikh, V J.Taile, A. Ghatole, V. Ingle, M. Genc, S. Lahsasni, T. Ben Hadda. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 2679.
19. Kuntz, I. D. *Science*, **1992**, 257, 1078-1082.
20. Shoichet B. K. *Nature*, **2004**, 432, 862-865.
21. Jorgensen. W. L. *Science.*, **2004**, 303, 1813-1818.
22. Berman, H. M., Battistuz, T., Bhat, T.N., Bluhm, W.F., Bourne, P.E., Burkhardt, K., Feng, Z., Gilliland, G. L., Iype, L., Jain, S., Fagan, P., Marvin, J., Padilla, D., Ravichandran, V., Schneider, B., Thanki, N., Weissig, H., Westbrook, J.D., Zardecki, C. *Crystallogr.* **2002**, 58, 899-907.
23. O'Boyle, N. M Banck, M., James, C., Morley, A., Vandermeersch, C T., Hutchison. G. R. *J. Cheminf.* **2011**, 3, 33.
24. Kuntz, I. D, Blaney, J. M, Oatley, S. J., Langridge, R., Ferrin T.E. *J. Mol. Biol.*, **1982**, 161, 269-288.
25. Barret, R. Principes fondamentaux de chimie thérapeutique: Médicaments, propriétés physico-chimiques, prodrogues, pharmacophore., ISTE Group, **2018**, p. 157.
26. Paramashivam S. K., Elayaperumal, K. Natarajan, B. B. deviRamamoorthy, M. Balasubramanian, S., Dhiraviam. K. N. *Bioinformation*, **2015**, 4573-84.
27. Morris, G.M. Huey, R. Lindstrom, W., Sanner, M.F, Belew, R.K., Goodsell, D.S., Olson, A.J, *J. Comput. Chem.* 2009, 30, 2785-2791.
28. Santos-Martins, D. Forli, S., Ramos. M.J., Olson, A.J, *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, 54, 2371-2379,
29. Poli, G., Gelain, A. Porta, F. Asai, A. Martinelli, A. Tuccinardi, T., *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2016**, 31, 1011-1017.
30. Milella, L. Milazzo, S. De Leo, M. Vera Saltos, M.B., Faraone, ITuccinardi, T. Lapillo, M. De Tommasi, N. A. Braca, *J. Nat. Prod.* 2016, 79, 2104.
31. Hundsdörfer, C.; Hemmerling, H.J.; Götz, C.; Totzke, F.; Bednarski, F.; Le Borgne, M.; Jose, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2282.

Chapitre 2

Partie Expérimentale

II-1 Généralités

Ce travail de thèse a été effectué : au sein de l'équipe de synthèse des biomolécules et modélisation moléculaire (**SBMM**), laboratoire de chimie organique appliquée (LCOA) à l'université Badji Mokhtar, Annaba, et au laboratoire **EA 4446** Molécules bioactives et chimie médicinale (**B2MC**) Institut des sciences biologique et pharmaceutique de l'Université Claude Bernard Lyon 1, France.

II-1-1 Appareillage et techniques analytiques

a- Point de fusion

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil Electrothermal (Barnstead / Electrothermal) et ne sont pas corrigés, et en capillaire à l'aide d'un appareil Electrothermal 9200.

b- Spectrométrie IR

Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer IRTF (Infra Rouge à Transformée de Fourier). Les solides ont été mélangés avec du KBr et mis en pastilles sous pression. Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm^{-1} , et un spectromètre Perkin Elmer Spectrum Two. Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

c- Spectroscopie RMN

Les spectres RMN sont enregistrés sur des spectromètres Brücker AC-300 (fréquences de résonance de 300 MHz pour ^1H , de 75 MHz pour ^{13}C , et de 120 MHz pour ^{31}P) ou AC-400 (fréquences de résonance de 400 MHz pour ^1H , de 100 MHz pour ^{13}C , et de 160 MHz pour ^{31}P). Les déplacements chimiques δ sont rapportés en partie par million (ppm) par rapport au solvant résiduel (^1H : 7,26, ^{13}C : 77 ppm pour le CHCl_3 et ^1H : 2,50, ^{13}C : 39 ppm pour le DMSO). Les constantes de couplages notées J sont exprimées en Hertz (Hz), les abréviations suivantes sont utilisées pour définir le mode de couplage : s : singulet, d : doublet, dd : doublet de doublet, t : triplet, q : quadruplet et m : multiplet.

d- Spectroscopie de masse

Les analyses de spectroscopie de masse ont été réalisées sur un spectromètre AEI-MS-9 pour la spectrométrie par ionisation (ESI) et sur un spectromètre de type MALDI-TOF

pour la spectrométrie haute résolution (HRMS). Les pics de masse sont exprimés en unité de masse par charge élémentaire m/z .

e- Ultrason

La sonication est effectuée dans un bain ultrasonique FUNGILAB de fréquence de 40 KHz et de puissance 250 W.

II-1-2 Chromatographies

Les chromatographies sur colonne de silice sont réalisées en utilisant de la silice Merck 60H (35-70 μ m) et la silice (Kieselgel 300-400 mesh). Les chromatographies analytiques sur couche mince sont réalisées sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de la silice Merck 60 F₂₅₄. Elles sont révélées sous rayonnement UV ($\lambda=254$ nm) et par une solution de ninhydrine.

II-1-3 Conditions expérimentales usuelles

Les réactions nécessitant un milieu anhydre sont réalisées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie flambée sous vide et fermée hermétiquement avec des bouchons à jupe rabattable. Les réactifs et les solvants ont été prélevés grâce à des seringues purgées.

Les noms des composés chimiques sont donnés selon la nomenclature IUPAC.

II-1-4 Logiciels et programmes de calcul

II-1-4-1 Programme Petra/Osiris/Molinspiration (POM)

Les analyses POM sont des outils modernes de chimie computationnelle pour analyser le score de bio-activité et la ressemblance aux médicaments des composés, ce qui aide les chimistes à étudier le potentiel de la bio-activité des composés synthétisés ou à prédire les caractéristiques des molécules similaires aux médicament, en gagnant le temps des tentatives infructueuses pour obtenir les caractéristiques moléculaires ou les activités biologiques souhaitées. Les analyses POM aident à faire des modifications sur les structures et l'activité des molécules par la prédiction de leur toxicité, lipophilie et bio-activité, elles constituent un outil complémentaire pour la conception de médicaments¹.

a- Programme Petra

Programme Petra est un progiciel comprenant diverses méthodes empiriques de calcul des propriétés physicochimiques des molécules organiques. Toutes les méthodes sont de nature empirique et ont été développées au cours des 20 dernières années dans le groupe de recherche du professeur J. Gasteiger. Il peut calculer plusieurs paramètres tels que la chaleur de formation, l'énergie de dissociation des liaisons, les distributions de charge

sigma, et π , l'effet inductif, l'effet de résonance et de délocalisation et l'effet de polarisabilité.

b- Programme Osiris

Le programme Osiris est conçu comme un logiciel général de manipulation et d'analyse de structures médicales dessinées, il s'adresse aux médecins et aux utilisateurs non informaticiens, ce logiciel nous permet de dessiner les structures chimiques et de calculer à la volée les diverses propriétés d'un médicament. Les résultats prévus sont estimés et codés par couleur. Les propriétés qui ont des risques des effets indésirables élevés, tels que la mutagénicité ou une mauvaise absorption intestinale, sont indiquées en rouge. Alors qu'une couleur verte indique un comportement conforme au médicament. Osiris a été lancé par Berserker, issu de KeyForum, il a été officiellement annoncé en 2006 après 2 ans de développement. L'équipe est composée de 2 développeurs (Clodo et Berserker), de deux employés (Daniel. Z et Rei. Andrea). À partir de la version 0.12 Osiris est devenu multiplateforme. Il est utilisé pour l'évaluation du risque de toxicité, la prédiction des valeurs de $c\text{LogP}$, de la solubilité, du degré de ressemblance au médicament et du Score global par rapport au médicament.

c- Programme Molinspiration

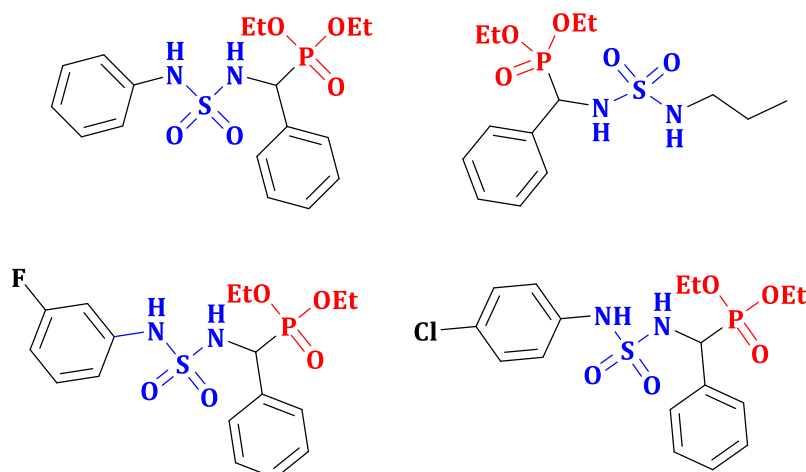
Le programme Molinspiration s'adresse aux experts en chiminformatique dans l'industrie pour produire des résultats scientifiques fiables. Il propose une large gamme d'outils des logiciels chiminformatiques pour la manipulation et le traitement de molécules, tels que la normalisation de molécules, la génération des tautomères, la fragmentation des molécules, le calcul de diverses propriétés moléculaires nécessaires en QSAR, la modélisation moléculaire et la conception de médicaments, ainsi que la haute qualité de description moléculaire. Ce programme peut calculer en ligne gratuitement différents propriétés moléculaires importantes, telles que $\log P$, surface moléculaire polaire totale, nombre de donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène et autres, il peut également prédire le score de bio-activité des médicaments ciblés les plus importants (ligands de GPCR, inhibiteurs de kinases, modulateurs de canal ionique, ligand du récepteur nucléaire). Ce programme peut traiter plus que 80.000 molécules par mois.

II-1-4-2 Programme DOCK

DOCK³ est un programme de modélisation moléculaire utilisé pour identifier les géométries des liaisons potentielles et les interactions d'une molécule avec une cible. En particulier, docking est l'identification de mode de liaison de basse énergie d'une petite

molécule, ou ligand, dans un site actif d'une macromolécule, ou d'un récepteur, dont la structure est connue. Un composé qui interagit fortement ou se lie avec un récepteur associé à une maladie peut inhiber sa fonction et agir comme un médicament. La résolution computationnelle du problème docking nécessite une représentation précise de l'énergie moléculaire et un algorithme efficace de recherche des modes de liaison potentiels.

Avec la création de DOCK 6, des nouvelles fonctionnalités ont été ajoutées telles que l'évaluation du champ de force, l'amélioration des modèles de solvation, ce qui améliore la capacité de l'algorithme à prédire les poses de liaison de ligands. Avec la version 6.9, Les nouvelles fonctionnalités incluent une méthode de recherche chimique améliorée appelée : novo DOCK (DOCK_DN), qui est une méthode de conception (de novo) peut être utilisée pour construire les molécules de néant ou pour modifier les structures moléculaires existantes.

Structures des α -sulfamidophosphonatesII-2 Préparation des α -sulfamidophosphonates

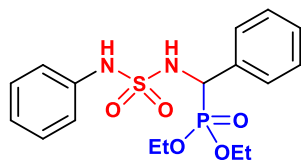
II-2-1 Mode opératoire général :

Dans un tube en verre, 1 éq de sulfamide, 1 éq d'aldéhyde, et 1 éq de triéthyl phosphite sont mélangés sans l'ajout de solvant organique ou un autre additif, le milieu réactionnel est ensuite irradié en plongeant le tube dans un bain à ultrasons jusqu'à la consommation totale des produits de départ. La réaction est effectuée à température ambiante et suivie par CCM montrant l'apparition d'un nouveau produit moins polaire que le sulfamide et bien révélé à la ninhydrine.

En fin de réaction, le mélange résultant est cristallisé dans un mélange de l'éther éthylique et le n-hexane, la majorité des produits sont récupérés sous forme des cristaux.

II-2-2 Caractéristiques physico-chimiques des α -sulfamidophosphonates:

diéthyl (phényl((N-phénylsulfamoyl)amino) méthyl)phosphonate



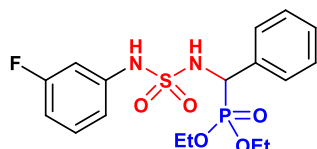
Masse molaire = 398.41 g/mol; **Formule brute**: $C_{17}H_{23}N_2O_5PS$; **Aspect**: cristaux blanc; **F** = 152-154 °C; **Rdt** = 95 %; **R_f** = 0.32

(DCM/MeOH : 95/5); **RMN ^{31}P (160 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 19.61 ppm; **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 7.25-7.01 (m, 8H, CH_{Ar}), 6.81-6.79 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.47 (s, 1H, PhNH), 5.92 (t, J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, *CHNH), 4.81 (dd, J_{HH} = 8.8 Hz, J'_{HH} = 22.8 Hz, 1H, *CH), 4.17-4.06 (m, 2H, CH_3CH_2), 3.89-3.82 (m, 1H, CH_3CH_2), 3.67-3.59 (m, 1H, CH_3CH_2), 1.29 (t, J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.03

(t, $J_{HH} = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm; **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 136.8$ (C_{IV}) 134.2 (C_{IV}), 129.3 (2CH), 128.9 (2CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 124.4 (CH), 119.7 (2CH), 64.1

(CH_2), 63.9 (CH_2), 54.8 ($^*\text{CH}$), 16.5 (CH_3), 16.3 (CH_3) ppm; **IR (KBr)**: $\nu = 3210$ (NH), 1675 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1387 ($\text{S}=\text{O}$), 1262 ($\text{P}=\text{O}$), 1151 ($\text{S}=\text{O}$), 1023 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} ; **SM**: (m/z) = 399 (M+H).

N-(3-fluorophényl)sulfamoyl amino)(phényl)méthyl)phosphonate de diéthyle

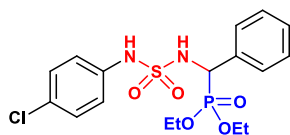


Masse molaire = 416.40 g/mol; **Formule brute**: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_5\text{PS}$; **Aspect**: cristaux blanc; **F** = 109-111 °C; **Rdt** = 92 %; **R_f** = 0.45 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ^{19}F (375 MHz, CDCl_3)**: $\delta = -111.62$ ppm; **RMN ^{31}P (160 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 22.21$ ppm; **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 7.46$ -7.25 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.03-6.24 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.97 (t, $J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H, $^*\text{CHNH}$), 4.71 (dd, $J_{HH} = 7.7$ Hz, $J'_{HH} = 21.8$ Hz, 1H, $^*\text{CH}$),

4.18-4.04 (m, 2H, CH_3CH_2), 3.96-3.87 (m, 1H, CH_3CH_2), 3.69-3.59 (m, 1H, CH_3CH_2), 1.29 (t, $J_{HH} = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.10 (t, $J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.8$ (C_{IV}), 138.5 (C_{IV}), 134 (C_{IV}), 130.3 (CH), 130.2 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 114.7 (CH), 110.8 (CH), 110.6 (CH), 106.7 (CH), 106.5 (CH), 64.1 (CH_2), 64 (CH_2), 56.2 ($^*\text{CH}$), 16.4 (CH_3), 16.1 (CH_3) ppm; **IR (KBr)**: $\nu = 3315$ (NH), 1688 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1319 ($\text{S}=\text{O}$), 1225 ($\text{P}=\text{O}$), 1140 ($\text{S}=\text{O}$), 1032 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} ; **SM**: (m/z) = 417 (M+H).

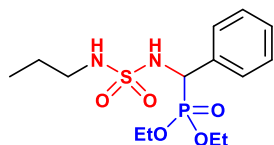
N-(4-chlorophényl)sulfamoyl amino)(phényl)méthyl)phosphonate de diéthyle



Masse molaire = 432.86 g/mol; **Formule brute**: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{PS}$; **Aspect**: cristaux blanc; **F** = 116-118 °C; **Rdt** = 91 %; **R_f** = 0.46 (DCM-MeOH : 95/5); **RMN ^{31}P (100 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 19.66$ ppm; **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 7.35$ -7.29 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.03 (d, $J_{HH} = 7.1$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.50 (d, $J_{HH} = 8.85$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.82 (t, $J_{HH} = 8.2$ Hz, 1H, $^*\text{CHNH}$), 4.78 (dd, $J_{HH} = 7.7$ Hz, $J'_{HH} = 22$ Hz, 1H, $^*\text{CH}$), 4.14-4.07 (m, 2H, CH_3CH_2), 3.96-3.88 (m, 1H, CH_3CH_2), 3.69-3.61

(m, 1H, CH_3CH_2), 1.28 (t, $J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.10 (t, $J_{HH} = 6.9$ Hz, 3H, CH_3CH_2) ppm; **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 163.2$ (C_{IV}), 149.3 (C_{IV}), 148.4 (C_{IV}), 136.6 (CH), 131.4 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 124.1 (CH), 115.2 (CH), 111.2 (CH), 109.3 (CH), 63.7 (CH_2), 63.5 (CH_2), 55.5 ($^*\text{CH}$), 16.4 (CH_3), 16.3 (CH_3) ppm; **IR (KBr)**: $\nu = 3210$ (NH), 1675 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1387 ($\text{S}=\text{O}$), 1262 ($\text{P}=\text{O}$), 1151 ($\text{S}=\text{O}$), 1023 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} ; **SM**: (m/z) = 433 (M+H).

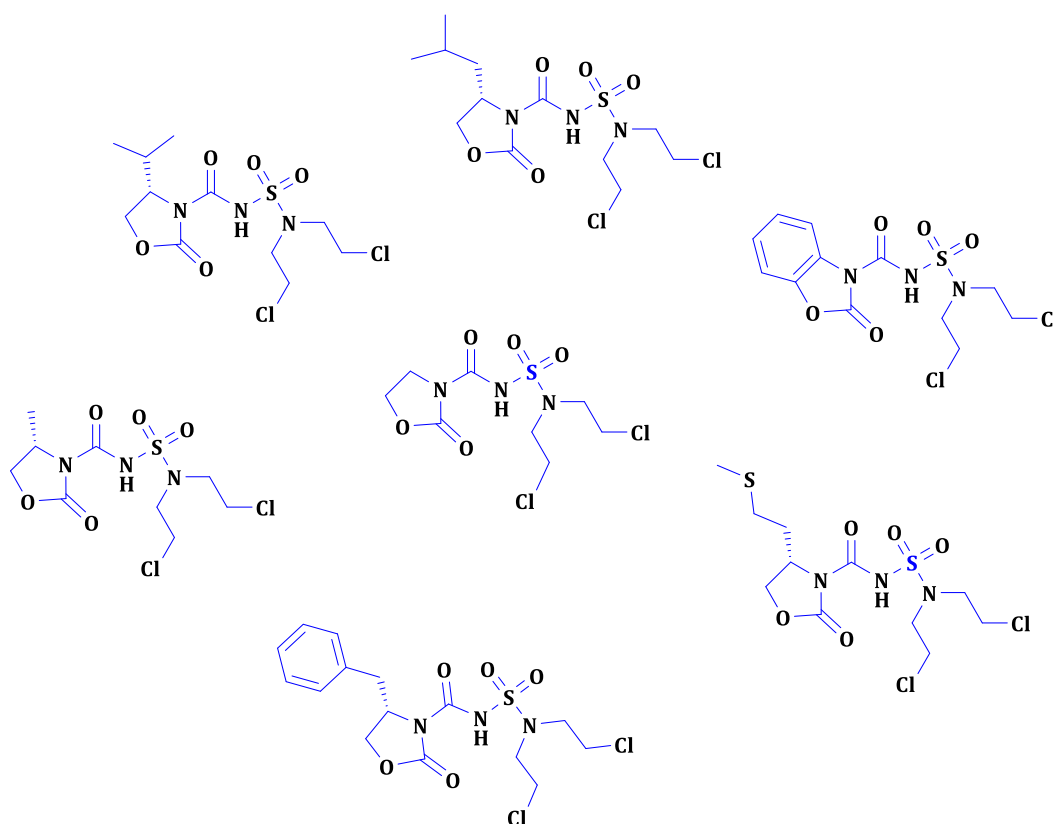
phényl((N-propylsulfamoyl)amino) méthyl)phosphonate de diéthyle



Masse molaire = 364.40 g/mol; **Formule brute**: $C_{14}H_{25}N_2O_5PS$; **Aspect**: poudre blanche; **F** = 136-138 °C; **Rdt** = 88 %; **R_f** = 0.41 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ³¹P (120 MHz, CDCl₃)**: δ = 19.88 ppm; **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ = 7.52-7.28 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.03 (t, J_{HH} = 6.6 Hz, 1H, *CHNH), 4.75 (dd, J_{HH} = 8.8 Hz, J'_{HH} = 22 Hz, 1H, *CH), 4.27-4.18 (m, 2H, CH₃CH₂), 4.07 (t, J_{HH} = 6 Hz, 1H, CH₂NH), 3.97-3.89 (m, 1H, CH₃CH₂), 3.76-3.67 (m, 1H, CH₃CH₂), 2.82

(m, 1H, CH₂NH), 2.54 (m, 1H, CH₂NH), 1.37 (t, J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.29-1.14 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.09 (t, J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂), 0.72 (t, J_{HH} = 7.3 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂) ppm; **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: δ = 137.1 (C_{IV}), 129.2 (CH), 129 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 124.6 (CH), 66.3 (CH₂), 66.2 (CH₂), 55.4 (*CH), 24.5 (CH₂), 21.7 (CH₂), 16.4 (CH₃), 16.3 (CH₃), 11.1 (CH₃) ppm; **IR (KBr)**: $\tilde{\nu} = 3265$ (NH), 2978 (CH_x), 1593 (C=C_{Ar}), 1372 (S=O), 1264 (P=O), 1154 (S=O), 1077 (C-O) cm⁻¹; **SM**: (m/z) = 366 (M+H).

Structures des N-Sulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde a l'azote



II-3 Préparation des N-Sulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote

II-3-1 Mode opératoire général

a- Carbamoylation

Dans un ballon de 50 mL, on prépare 1 équivalent d'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) dans le dichlorométhane anhydre à 0 °C, puis on additionne goutte à goutte une quantité équimolaire d'oxazolidin-2-one dissoute dans le même solvant. La solution est maintenue sous agitation magnétique pendant 30 min à température ambiante.

b- Sulfamoylation

Dans un ballon de 100 mL, un équivalent de bis-2-Chloroéthyle amine chlorhydrate est solubilisé dans le CH₂Cl₂ anhydre, avec 1 équivalent de triéthylamine sous agitation pour la déprotection de la moutarde a l'azote, (le rôle de la triéthylamine est de piéger HCl) ensuite la solution du carbamate de chlorosulfonyle préparée précédemment et un

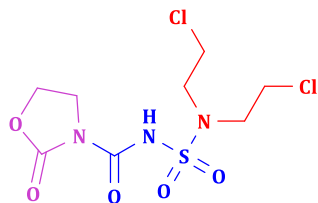
équivalent de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte simultanément. La réaction est complète au bout de 1 heures 30 minutes le produit résultant est révélé par pulvérisation à la ninhydrine après chauffage.

C- Traitement

Le mélange réactionnel est dilué dans le dichlorométhane, lavé avec une solution HCl (0,1N) jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée à sec. Le brut réactionnel est cristallisé dans un mélange d'éther éthylique/hexane donnant les *N*-sulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde a l'azote directement sous forme de poudre ou purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluee au (CH₂Cl₂/MeOH : 95/05).

II-3-2 Caractéristiques physico-chimiques des *N*-Sulfamoyloxazolidinones

N-(*N,N*-bis (2-chloroéthyl)sulfamoyl)-2-oxooxazolidine-3-carboxamide



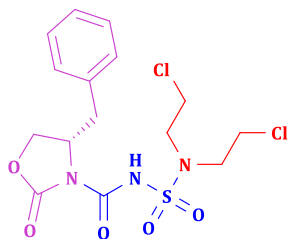
Masse molaire = 333 g/mol; **Formule brute:** C₈H₁₃Cl₂N₃O₅S; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 120-122 °C; **Rdt** = 77%; **R_f** = 0.69 (DCM-MeOH: 95/5). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** 3.72-3.76 (m, 4H, 2 CH₂-Cl) 3.77-3.81 (m, 4H, 2 CH₂-N)

4.29 (t, *J* 5.1, 2H, CH₂-O) 4.32-4.37 (m, 2H, CH₂-N) 10.72 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 46.80, 58.62, 64.41, 66.40, 147.56, 155. ppm;

IR (KBr): ν = 3248 (NH), 1747 (C=O carbamate), 1725 (C=O), 1376 and 1162 (SO₂) cm⁻¹. **SM:** (m/z) = 334 (M+H). **Anal. Calc. Pour** C₈H₁₃Cl₂N₃O₅S: C 28.75; H 3.92; N 12.57. **Trouvé :** C 28.68; H 3.85; N 12.39 %.

(*S*)-4-benzyl-*N*-(*N,N*-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)-2-oxooxazolidine-3-carboxamide



Masse molaire = 423 g/mol; **Formule brute:** C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₅S; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 192-194 °C; **Rdt** = 91%; **R_f** =

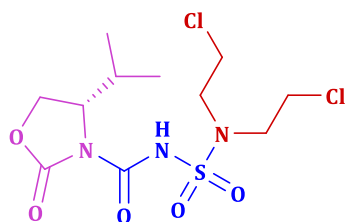
0.71 (DCM/MeOH : 95/5). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 2.75-2.82 (dd, *J*₁₉, *J*₂ 13.5, 1H, CH₂-CH*), 3.26-3.32 (dd, *J*₁ 3.1/*J*₂ 13.5 1H, CH₂-CH*), 3.66-3.71 (m, 4H, 2 CH₂-N), 3.74-3.79 (m, 4H, 2 CH₂-Cl), 4.17-4.56 (m, 2H, CH₂-O), 4.57-4.63 (m, 1H, CH*), 7.13 (d, *J* 6.6, 2H, H-Ar_{ortho}) 7.25-7.30 (m, 3H, H-Ar), 10.40 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 41.20, 53.71, 69.57, 121.53, 125.21, 127.02, 128.79, 129.06, 151.68, 160.21 ppm **IR (KBr):** ν = 3423 (NH), 1751 (C=O carbamate), 1717

(C=O), 1370 and 1169 (SO_2) cm^{-1} . **SM:** (m/z) = 424 (M+H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C 42.46; H 4.51; N 9.90 **Trouvé** C 42.39; H 4.55; N 9.76%.

(S)-4-isopropyl-N-(N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)-2-oxooxazolidine-3-carboxamide



Masse molaire = 375 g/mol; **Formule brute:**

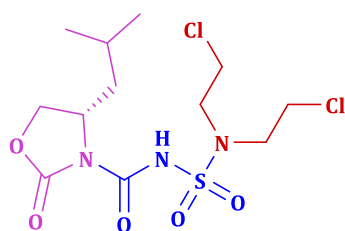
$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$; **Aspect:** Cristaux blancs; **F** = 182-184 °C; **Rdt** = 89 %; **R_f** = 0.69 (DCM/MeOH : 95/5). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ = 0.89 (d, J 6.9, 3H, CH_3), 0.93 (d, J 7.2 3H, CH_3), 2.39-2.47 (td, J_1 3.3, J_2 6.9, 1H, CH), 3.70-3.80 (m, 4H, 2

$\text{CH}_2\text{-N}$) 3.80-3.83 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 4.27-4.44 (m, 3H, CH^*+CH_2); 10.52 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.42, 17.77, 28.42, 29.30, 41.85, 50.87, 52.36, 58.49, 64.27, 147.23, 155.55 ppm.

IR (KBr): ν = 3189 (NH), 1756 (C=O carbamate), 1726 (C=O), 1375 et 1167 (SO_2) cm^{-1} . **SM:** (m/z) = 376 (M+H). **Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$:** C 35.12; H 5.09; N 11.17. **Trouvé:** C 35.17; H 5.16; N 11.12%.

(S)-4-isobutyl-N-(N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)-2-oxooxazolidine-3-carboxamide

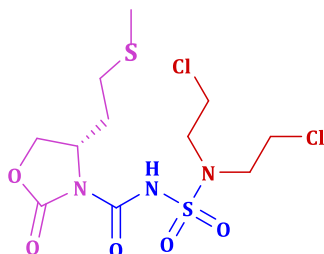


Masse molaire = 389 g/mol; **Formule brute:**

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 172-174°C; **Rdt** = 87 %; **R_f** = 0.69 (DCM/MeOH : 95/1); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ = 0.97 (d, J 6.8, 3H, CH_3), 0.99 (d, J 6.8, 3H, CH_3), 1.20-1.30 (m, 1H, CH_{isop}), 1.88-1.95 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}^*$), 3.05-3.15 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}^*$) 3.70-3.74 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-N}$) 3.75-3.83 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 4.2 (dd, J_1 3.1, J_2 7.2, 1H, CH^*), 4.4-4.5 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 10.52 (s, 1H, NH) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 38.34, 40.14, 41.54, 48.44, 54.82, 66.42, 69.69, 152.05, 155.37 ppm. **IR (KBr):** ν = 3189.45 (NH), 1756.31 (C=O carbamate), 1726.75 (CO), 1375.17 et 1167.58 (SO_2) cm^{-1} . **SM:** (m/z) = 390 (M+H). **Anal. Calculé pour:** $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C 36.93; H 5.42; N 10.77. **Trouvé** C 36.88; H 5.51; N 10.82 %.

(S)-N-(N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)-4-(2-(methylthio)éthyl)-2-oxooxazolidine-3-carboxamide



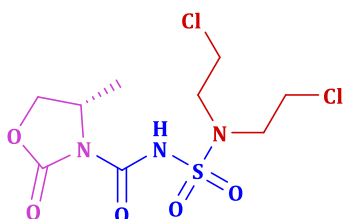
Masse molaire = 407.01 g/mol; **Formule brute:** $C_{11}H_{19}Cl_2N_3O_5S_2$; **Aspect:** huile; **Rdt** = 75 %; **R_f** = 0.70 (DCM/MeOH : 95/5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.57 (s, 3H, CH₃-S), 3.72-3.76 (m, 4H, 2 CH₂-Cl), 3.77-3.81

(m, 4H, 2 CH₂-N), 4.11 (t, J 5.1, 2H, CH₂-S), 4.17-4.25 (q, 4H, CH₂-CH*), 4.28-4.37 (m, 3H, CH₂-O + CH*), 11.38 (s, 1H, NH) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 14.50, 25.53, 41.04, 52.44, 54.41, 67.07, 146.14, 154.41 ppm. **IR (KBr):** ν = 3285 (NH), 1741 (C=O carbamate), 1715 (C=O), 1357 et 1161 (SO₂) cm⁻¹. **SM:** (m/z) = 408 (M+H). **Anal. Calculé pour:** $C_{11}H_{19}Cl_2N_3O_5S_2$: C 32.36; H 4.69; N 10.29. **Trouvé** C 32.40; H 4.73; N 10.35%.

(S)-N-(N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)-4-méthyl-2-oxooxazolidine-3-carboxamide

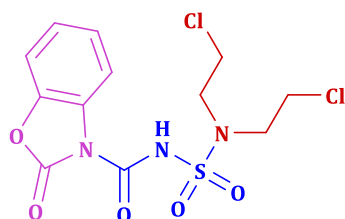


Masse molaire = 347.01 g/mol; **Formule brute:** $C_9H_{15}Cl_2N_3O_5S$; **Aspect:** poudre blanche; **F** = 132-134°C; **Rdt** = 80 %; **R_f** = 0.71 (DCM/MeOH : 95/5). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 1.65 (d, J 9, 3H, CH₃-CH*),

3.65-3.71 (m, 4H, 2 CH₂-Cl), 3.72-3.77 (m, 4H, 2 CH₂-N) 4.25-4.37 (m, 3H, CH*+CH₂), 10.65 (s, 1H, NH) ppm.

IR (KBr): ν = 3258.19 (NH), 1750.35 (C=O carbamate) 1725.28 (C=O), 1344.82 et 1119.86 (SO₂) cm⁻¹. **SM:** (m/z) = 348 (M+H). **Anal. Calculé pour:** $C_9H_{15}Cl_2N_3O_5S$: C 31.05; H 4.34; N 12.07 **Trouvé:** C 31.15; H 4.40; N 12.10%.

N-(N,N-bis(2-chloroéthyl)sulfamoyl)-2-oxobenzo[d]oxazole-3-carboxamide



Masse molaire = 381.01 g/mol; **Formule brute:** $C_{12}H_{13}Cl_2N_3O_5S$; **Aspect:** huile; **Rdt** = 71 %; **R_f** = 0.72 (DCM/MeOH : 95/5); **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ = 3.71-3.78 (m, 4H, 2 CH₂-N), 3.79-3.81 (m, 4H, 2 CH₂-Cl) 7.18 (d, 2H, H-Ar) 7.25-7.30 (m, 2H, H-Ar), 10.50 (s,

1H, NH). ppm; IR (KBr): ν = 3284 (NH), 1741 (C=O carbamate), 1714 (C=O), 1357 et 1160 (SO₂) cm⁻¹; SM: (m/z) = 382.0 (M+H). Anal. Calculé pour: C₁₂H₁₃Cl₂N₃O₅S: C 37.71; H 3.43; N 10.99. Trouvé : C 37.80; H 3.56; N 11.09 %.

II-4 Préparation de nouveaux dérivés d'indénoindoles

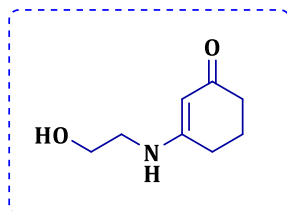
II-4-1 Mode opératoire générale

II-4-1-1 Méthode de synthèse d'énaminone I.20

La cyclohexane-1,3-dione (1 éq) et l'éthanol amine (1 éq) sont introduits dans un ballon de 250 mL surmonté d'un Dean-Stark. Le toluène est ajouté (180 mL) puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux (130 °C) sous agitation magnétique pendant 3h. La réaction est ensuite refroidie à température ambiante pendant 45 min et le toluène est évaporé. Le résidu est repris avec de l'acétate d'éthyle puis laissé à 0°C. le produit est filtré sur verre fritté et séché dans le dessiccateur. L'énaminone est obtenu sous forme de poudre Beige avec un bon rendement.

II-4-1-2 Caractéristiques physico-chimiques de l'énaminone I.20

3-((2-hydroxyéthyl) amino) cyclohex-2-en-1-one.



Masse molaire = 155, 20 g/mol.

Formule brute: C₁₇H₁₇NO₅.

Aspect: Poudre beige ;

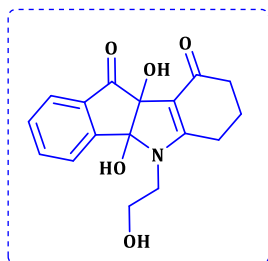
F = 185-187 °C ; Rdt = 88% ; R_f = 0.39 (DCM/MeOH : 95/5).

II-4-1-3 Méthode de synthèse de dihydroxy-indéno[1,2-b]indole I.21

Dans un ballon monocolé de 100 mL équipé d'un agitateur magnétique sont introduites l'énaminone (1 éq) et la ninhydrine (1 éq) dans 10 mL de méthanol.

Après 24 heures d'agitation à température ambiante le dihydroxy-indéno[1,2-b]indole a été filtré sur verre fritté sous forme de poudre blanche.

La silice a été ajoutée au filtrat pour préparer un dépôt solide. Les solvants organiques ont été évaporés sous vide avant purification par chromatographie flash (DCM/MeOH), pour récupérer le reste du produit.

II-4-1-4 Caractéristiques physico-chimiques de dihydroxy-indéno[1,2-b]indole I.21**4b,9b-dihydroxy-5-(2-hydroxyéthyl) -4b,5,6,7,8,9b-hexahydroindéno[1,2-b]indole-9,10-dione**

Masse molaire = 315, 33 g/mol.

Formule brute: C₁₇H₁₇NO₅.

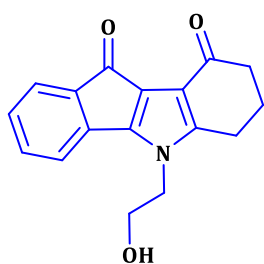
Aspect: Poudre Blanche;

F = 189-190 °C ; **Rdt** = 91% ; **R_f** = 0.35 (DCM/MeOH : 95/5).

II-4-1-5 Méthode de synthèse de l'indéno[1,2-b]indoles I.22

Dans un ballon monocolé de 100 mL équipé d'un agitateur magnétique, sont placés (1 éq) de dihydroxy-indéno[1,2-b]indole, (2 éq) de TETA et du DMF/Acide acétique (9mL/1mL). Le milieu réactionnel tourne une nuit à température ambiante puis l'eau glacé est ajoutée à la réaction pour cristalliser le produit. La filtration de produit a été réalisée sur verre fritté, ensuite un peu d'éther éthylique est ajouté pour sécher le produit.

La silice a été additionnée au filtrat pour préparer un dépôt solide. Les solvants organiques ont été évaporés sous vide avant purification par chromatographie flash (DCM/MeOH).

II-4-1-6 Caractéristiques physico-chimiques de l'indéno[1,2-b]indoles I.22**5-(2-hydroxyéthyl) -5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-b]indole-9,10-dione**

Masse molaire = 281.31 g/mol; **Formule brute:** C₁₇H₁₅NO₃; **Aspect:** poudre rouge; **F** = 192-194 °C ; **Rdt** = 91% ; **R_f** = 0.45 (DCM/MeOH : 95/5).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.96 (t, J=12, 2H, CH₂-CH₂), 2.65 (2H, J=12, CH₂-C=O), 3.15-3.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 3.74 (t, J=12, 2H, 2 CH₂-N), 3.97(t, J=8, 2H, CH₂-O), 6.9 (t, 1H, H-Ar), 6.93 (d, 1H, H-Ar) 7.05 (t, 1H, H-Ar), 7.16 (d, 1H, H-Ar).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 117.20, 117.74, 119.48, 123.56, 128.45, 134.96, 152.14, 153.78, 185.23, 193.94.

SM (m/z) = 282 (M+1).

Références bibliographiques

1. Organic Chemistry Portal, **2012**, <http://www.organicchemistry.org/prog/peo/>, accessed on 15 Janvier 2016.
2. O'Boyle, N. M.; Banck, M.; James, C. A.; Morley, C.; Vandermeersch, T.; Hutchison, G. R.. *J. Chem. inf.*, **2011**, 3, 33.
3. Kuntz, I. D.; Blaney, J. M.; Oatley, S. J.; Langridge, R.; Ferrin. T.E. *J. Mol. Biol*, **1982**, 161, 269–288.

Chapitre 3
Evaluation biologique

Activité antitumorale
des α -sulfamidophosphonates et
des N-sulfamoyloxazolidin-2-ones

III-1 Activité antitumorale des α -sulfamidophosphonates

Dans ce travail, les α -sulfamidophosphonates (**I.2a-d**) ont été évalués pour leur activité antitumorale *in vitro* contre des lignées cellulaires humaines HeLa (ligne cellulaire de cancer épithélial cervical) (ATCC, Manassas, VA, USA).

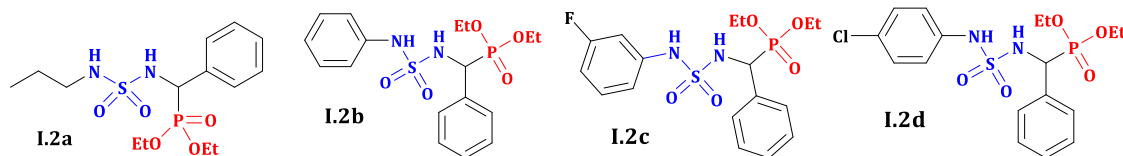


Figure 2.3.1 : Structure des α -sulfamidophosphonates testés.

III-1-1 Culture de cellules HeLa

Les lignées cellulaires humaines continues HeLa (lignée cellulaire épithéliale du cancer du col utérin) (ATCC, Manassas, VA, USA) ont été utilisées pour étudier l'effet cytotoxique de nouveaux produits. Cette lignée de cellules adhérentes a été cultivée dans du milieu RPMI 1640 (Gibco, Grand Island, NY, USA) complété avec 10% (v/v) de sérum de veau foetal (FCS (Gibco) et 2 mM de L-glutamine (Sigma-Aldrich) dans un tissu flacons de culture (Nunc, Roskilde, Danemark). Il a été sous-cultivé deux fois par semaine et conservé à 37 °C dans une atmosphère humidifiée et contrôlée de 95% d'air et 5% de CO₂.

III-1-2 Mode opératoire (test de prolifération cellulaire MTT)

L'activité cytotoxique a été évaluée en utilisant le test de prolifération cellulaire MTT¹⁻² [3- (4,5-diméthylthiazolyl-2) -2,5-diphényltétrazolium-bromure] développé par Mosmann³ mesure le taux de prolifération cellulaire et inversement, la réduction de la viabilité cellulaire lorsque les événements métaboliques conduisent à l'apoptose ou à la nécrose.

Le composé jaune MTT (Sigma) est réduit par les déshydrogénases mitochondriales en composé de formazan bleu insoluble dans l'eau, en fonction de la viabilité des cellules.

Les cellules ont été cultivées sur des plaques de microtitrage dans des microplaques à 96 puits à une concentration de 1.10⁴ cellules/puits dans 100 μ l de milieu de culture et incubées à 37°C et 5% de CO₂. 48h plus tard, 10 ml d'une solution de MTT (5mg /ml dans du PBS) ont été ajoutés dans chaque puits. La plaque a été incubée pendant 4 h à 37 °C dans un incubateur à CO₂. Ensuite, 180 ml de milieu ont été retirés de chaque puits et 180 ml de DMSO ont été ajoutés à chaque échantillon. Lorsque tous les cristaux ont été

dissous, l'absorbance a été mesurée à 570 nm avec un lecteur de microplaques (lecteur de microplaques Elx 800).

III-1-3 Résultats de test

Les valeurs de IC_{50} ⁴⁻⁵, c'est à dire la concentration pour laquelle on observe 50% d'inhibition ont été calculées par analyse de régression logistique des courbes tracés dose-réponse entre le pourcentage de viabilité et la concentration des composés testés.

Les résultats sont résumés dans le **tableau 2.3.1**

Table 2.3.1 : Résultats de l'activité antitumorale des α -sulfamidophosphonates testés.

Compound	IC_{50} (mg/mL)
I.2a	1.020
I.2b	>1
I.2c	>1
I.2d	1.002
Chlorambucil	0.680

Les composés (**I.2a**) et (**I.2d**) ont une cytotoxicité moyenne alors que les deux autres (**I.2b**, **I.2c**) ne montrent aucune toxicité dans la gamme des concentrations utilisées.

III-2 Activité antitumorale des *N*-sulfamoyloxazolidin-2-ones

III-2-1 Lignées cellulaires et conditions de culture

a- Cellules JURKAT :

Les cellules JURKAT⁶ aigüe des cellules T de leucémie, ATCC TIB-152, sont des cellules cancéreuses dérivant de lymphocytes T immatures. Cette lignée cellulaire est issue d'une leucémie aigue lymphoblastique. Cette maladie se traduit par l'accumulation de lymphoblastes malins dans la moelle osseuse puis dans le sang. Il s'agit d'un cancer particulièrement virulent et peut s'avérer fatal en quelques semaines sans traitement.⁷

b- Cellules K562 :

Les cellules K562 sont des cellules myéloïdes multipotentes.⁸ Elles sont représentatives de la leucémie lymphoïde chronique, maladie caractérisée par la prolifération de cellules cancéreuses dans la moelle osseuse. A ce jour, aucun traitement de chimiothérapie ne s'est Avérée réellement efficace contre ce type de cancer et seule la greffe de moelle osseuse, quand elle est possible, assure une rémission au patient.⁹

c- Cellules PRI LCL : lignées cellulaires lymphoblastique)

Les lignées cellulaires lymphoblastoïdes (LCL) représentent un outil de recherche pratique pour augmenter la quantité de matériel biologique disponible chez un individu. Les LCL sont couramment utilisés comme matériaux de référence. L'infection in vitro des lymphocytes B humains entraîne leur immortalisation et les lignées cellulaires résultantes sont appelées lignées cellulaires lymphoblastoïdes (LCL).¹⁰

III-2-2 Préparation des cellules

Les cellules ont été cultivées dans du RPMI-1640 complété avec 10% de sérum bovin fœtal (FBS, IDBIO, Limoges, France), 100 U / mL de pénicilline, 100 µg / mL de streptomycine, 2 mM/L de glutamine, 1 mM de pyruvate de sodium, 1% de vitamines et 1% d'acides aminés non essentiels. Tous les réactifs pour la culture cellulaire ont été achetés auprès de Gibco-BRL Life Technologies (Cergy-Pontoise, France).

III-2-3 Test MTT

L'activité de cytotoxicité a été évaluée à l'aide du test MTT (bromure de 3- (4, 5 diméthylthiazol-2-yl) -phényltétrazolium).

Brièvement, des lignées de cellules tumorales ont été ajoutées dans des plaques de culture tissulaire à 96 puits dans du milieu de culture. Les composés ont été préparés à une concentration de 4000 µM dans 10% de DMSO dans un milieu de culture complet (v / v). Les solutions ont été utilisées à des concentrations allant de 2000 µM à 3,9 µM.

Les cellules ont été incubées avec ou sans médicament référence pendant 72 heures. Ensuite, la solution de MTT a été ajoutée à une concentration finale de 0,5 mg/ml par puits et les cellules ont été incubées pendant 3 h à 37 ° C. Des cristaux de formazan violet ont été dissous en ajoutant 200 µL de DMSO. L'absorbance a été lue en utilisant un spectrophotomètre microplaque iMark™ (Biorad) à 595 nm.

Toutes les mesures ont été effectuées en triple. Les résultats ont été comparés à ceux d'une plaque témoin de référence fixée le jour du traitement et le pourcentage d'inhibition

de la croissance a été calculé pour chaque période de contact avec le médicament. La concentration requise pour une inhibition de 50% de la viabilité cellulaire (IC₅₀) a été calculée à l'aide du logiciel Origin Pro (Origin Lab, Northampton, USA). Les dosages ont été réalisés en hexaplicata sur trois expériences indépendantes.

III-2-4 Résultats des tests réalisés

Les valeurs de IC₅₀⁴⁻⁵ ont été calculées par analyse de régression logistique des courbes dose-réponse traçant entre le pourcentage de viabilité et la concentration des composés d'essai.

Les résultats sont résumés dans le **tableau 2.3.2**. Les résultats obtenus par le test MTT montrent que tous les composés testés ont une activité moyenne selon la norme CLB. Les composés **I.3c** et **I.3g** ont également montré une meilleure activité contre les lignées cellulaires testées.

Table 2.3.2 : Résultats de l'activité antitumorale des N-sulfamoyloxazolidones testés.

Composés	IC ₅₀ (mM)					
	PRI		K562		JURKAT	
	IC ₅₀	SD	IC ₅₀	SD	IC ₅₀	SD
I.3a	1.326	0.153	1.250	0.198	1.279	0.360
I.3b	1.331	0.184	1.320	0.178	1.079	0.090
I.3c	0.915	0.033	0,490	0.100	0.877	0.064
I.3d	1.260	0.352	1.483	0.203	1.398	0.153
I.3e	1.548	0.256	1.381	0.059	1.214	0.230
I.3f	1.078	0.125	0.967	0.078	0.857	0.067
I.3g	0.756	0.016	0.677	0.07	0.71	0.075
CLB	0.015	0.001	0.167	0.073	0.106	0.065

Conclusion

L'activité antitumorale des α -sulfamidophosphonates a été évaluée sur les lignées cellulaires humaines continues *HeLa* en utilisant le Chlorambucil comme référence. Les composés **I.2a** et **I.2d** ont une cytotoxicité moyenne.

Pour la série des *N*-sulfamoyloxazolidinones, l'activité antitumorale a été évaluée contre trois lignées cellulaires cancéreuses différentes (Jurkat, K562, LCL(PRI)) en utilisant le Chlorambucil comme référence aussi. Le composé **I.3g** a montré une cytotoxicité plus élevée que le composé **I.3c**, cependant, en comparant au chlorambucil, son activité biologique est restée modeste.

Référence bibliographiques

1. Niles, A.L.; Moravec, R.A.; Riss, T.L. *Expert Opin Drug Discov.* **2008**, *3*, 655-669.
2. Hatok, J.; Babusikova, E.; Matakova, T.; Mistuna, D.; Dobrota, D.; Racay, P. *Clin Exp Med.* **2009**, *9*, 1-7.
3. Mosmann, T. *J. Immun. Methods.*, **1983**, *65*, 55.
4. Wang, D.; Lippard, S.J.; Cellular processing of platinum anticancer drugs, *Nat.Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 307-320,
5. Muggia, F. *Gynecol. Oncol.* **2009**, *112*, 275-281.
6. Schneider, U.; Schwenk H.U.; Bornkamm, G. *Int. J. Cancer.* **1977**, *19*, 621.
7. Onciu, M.; *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **2009**, *23*, 655.
8. Lozzio, C. B.; Lozzio, B.B. *Blood*, **1975**, *45*, 321.
9. Goldman, J. M.; Melo, J.V. *N. Engl. J. Med.*, **2003**, *349*, 1451.
10. Pope, J. H.; Horne, M. K.; Scott, W. *Int. J. Cancer* .**1968**, *3*, 857-866.

*Conclusion générale
et perspectives*

Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit est consacré à la synthèse et à l'étude structurale de nouveaux dérivés d' α -sulfamidophosphonates, de *N*-sulfamoyloxazolidin-2-ones et d'indénoindoles.

Dans la première partie de ce manuscrit :

Nous avons présenté un aperçu bibliographique qui montre l'importance des trois familles visés dans cette thèse sur le plan chimique et pharmacologique. Cette partie est composé de trois chapitres :

✓ Dans le premier chapitre, nous avons présenté les α -aminophosphonates et les sulfamidophosphonates, leurs intérêts pharmacologiques ainsi que leurs méthodes de synthèse.

✓ Par la suite nous avons détaillé quelques points importants (Synthèse, intérêts pharmacologique ...etc) des oxazolidin-2-ones et sulfamoyloxazolidinones.

✓ Dans Le troisième chapitre nous avons présenté la protéine CK2 comme cible thérapeutique importante, nous avons montré aussi l'importance des indénoindoles comme inhibiteurs potentiel de cette protéine.

Dans la deuxième partie :

Une synthèse à trois-composants de dérivés d' α -sulfamidophosphonates a été effectuée selon la réaction de Kabachnik-Fields à partir d'un sulfonamide, benzaldéhyde et le triéthylphosphite sous irradiations ultrasoniques, en absence des solvants organiques et des réactifs toxiques. Ces dérivés ont été étudiés sur le plan structural par la théorie POM, et le Docking Moléculaire dans le but de prédire l'activité pharmacologique de ces molécules et identifier leurs sites pharmacophores.

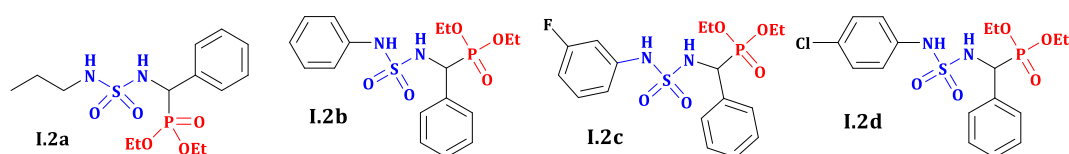


Figure 1 : Structure des α -sulfamidophosphonates étudiés.

Nous avons également mis au point une méthodologie simple et efficace en deux étapes successives (carbamoylation- sulfamoylation), pour préparer une nouvelle série des *N*-sulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote.

Cette synthèse est basée sur la bi-fonctionnalité d'un produit commercial que nous avons choisi comme point de départ, à savoir l'isocyanate de chlorosulfonyle, les oxazolidin-2-ones et la moutarde à l'azote.

Les molécules synthétisées ont été analysées aussi par POM, et l'activité antitumorale a été évaluée.

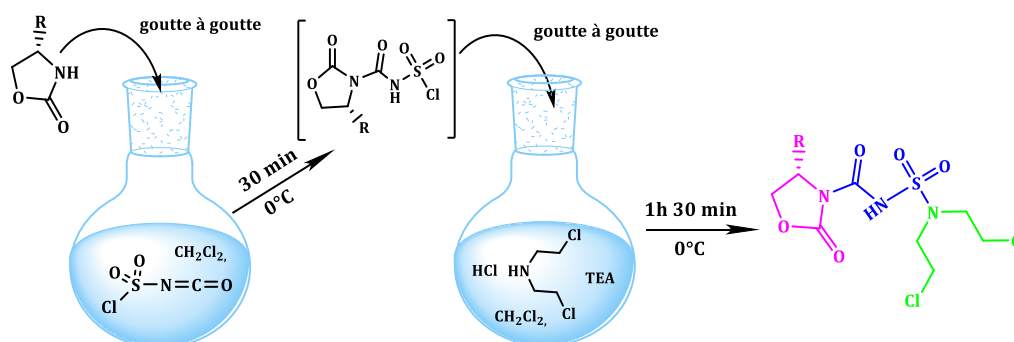


Schéma 1 : Synthèse des N-acylsulfamoyloxazolidinones.

Dans le troisième chapitre de cette partie, nous avons pu mettre les premiers pas pour développer des nouveaux dérivés d'indénoindoles, La structure et les dimensions ont été bien étudiées avant la synthèse.

Les indénoindoles utilisés ont été synthétisés à l'aide d'un enchaînement réactionnel de trois étapes :

- Synthèse de l'énaminone
- Accès au dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole (condensation entre l'énaminone et la ninhydrine)
- Accès au 5,6,7,8-tétrahydroindéno[1,2-*b*]indole-9,10-dione (déshydroxylation de dihydroxyindéno[1,2-*b*]indole).

Perspectives :

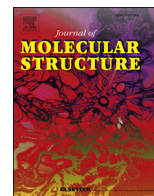
Pour la première partie nous envisageons d'évaluer d'autres activités biologiques des molécules synthétisées.

Publications :

- Khaoula BECHLEM, Mohamed AISSAOUI, Billel BELHANI, Khadidja OTMANE RACHEDI, Sofiane BOUACIDA, Rania BAHADI, Seif-Eddine DJOUAD, Riadh BEN MANSOUR, Mohamed BOUAZIZ, Faisal ALMALKI, Taibi BEN HADDA, Malika BERREDJEM, *Synthesis, X-ray crystallographic study and molecular docking of new α -sulfamidophosphonates : POM analyses of their cytotoxic activity*, *J. Mol. Struct*, **2020**.
- Bechlem Khawla, Berredjem Malika, SotheaTan Ouk, Bouacida Sofiane, Djouad Seif Eddine, Marminon Christelle, Bouaziz Zouhair, Le Borgne Marc, Ben Hadda Taibi, Bouzina Abdeslem, *Synthesis, X-ray crystallographic study and cytotoxic activity of novel N-acylsulfamoyl-oxazolidin-2-ones containing nitrogen mustard moiety. Identification of antiviral pharmacophore site. Soumis*.

Communications internationales :

- K. Bechlem, I. Grib, N-E. Aouf, M. Berredjem, a novel and green procedure for the synthesis of sulfahydantoins under ultrasound irradiation. *JICHA-Tunis*. Juin **2016**.
- K. Bechlem, B. Belhani, N-E Aouf, M. Berredjem, A One-Pot Three-Component Synthesis of novel sulfamoylureidophosphonates. *ICMES- Maroc*. Décembre **2016**.
- Khawla Bechlem, Billel Belhani, Zouhair Bouaziz, Marc le Borgne, Seif eddine Djouad, Mohamed Bouaziz, Malika Berredjem, α -Sulfamidophosphonates via MCR: green synthesis and cytotoxic activity. *Forum de Clara-Lyon*, Avril **2018**.



Synthesis, X-ray crystallographic study and molecular docking of new α -sulfamidophosphonates: POM analyses of their cytotoxic activity

Khaoula Bechlem^a, Mohamed Aissaoui^a, Billel Belhani^a, Khadidja Otmane Rachedi^a, Sofiane Bouacida^{b,c}, Rania Bahadi^a, Seif-Eddine Djouad^{a,d}, Riadh Ben Mansour^e, Mohamed Bouaziz^e, Faisal Almalki^f, Taibi Ben Hadda^{f,g,*}, Malika Berredjem^{a,**}

^a Laboratoire de Chimie Organique Appliquée LCOA, Groupe de Synthèse de Biomolécules et Modélisation Moléculaire, Université Badji-Mokhtar Annaba, BP 12, 23000, Annaba, Algeria

^b Unité de Recherche de Chimie de L'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des Frères Mentouri, Constantine, 25000, Algeria

^c Département des Sciences de La Matière, Université Larbi Ben M'Hidi, 04000, Oum El Bouaghi, Algeria

^d Laboratory of Therapeutic Chemistry of Hospitalo-University Center Benflis Touhami Batna, Algeria

^e Université de Sfax, Institut Supérieur de Biotechnologie de Sfax, Laboratoire D'électrochimie et Environnement, Tunisia

^f Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Umm Al-Qura University, Makkah Almukarramah, Saudi Arabia

^g Laboratory of Applied and Environmental Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Mohammed First University, Oujda, 60000, Morocco

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 October 2019

Received in revised form

5 February 2020

Accepted 28 February 2020

Available online 7 March 2020

Keywords:

α -Sulfamidophosphonates

Multi-component reaction

X-ray structure

Cytotoxic activity

POM (Petra/osiris/molinspiration) analyses

Molecular docking

ABSTRACT

A series of novel α -sulfamidophosphonate derivatives was rationally designed and synthesized following the principle of the superposition of bioactive substructures by the combination of sulfonamide, aldehyde and triethylphosphite. The relative cytotoxicity of these derivatives in comparison to chlorambucil has been reported. The crystal structure of diethyl phenyl (N-phenylsulfamoylamino)methylphosphonate has been determined. This crystal belongs to the C 2/c space group. The P atom has a distorted tetrahedral configuration with the O–P–O angle as the minimum bond angle (105.34) and one of the O=P–O angles as the maximum angle (116.18). In addition, the results of bioinformatics POM (Petra, Osiris, Molinspiration) analyses and molecular docking show that all compounds exhibited good bioavailability, pharmacokinetic, and no toxicity profiles. Furthermore, drug likeness analysis suggests that the synthesized α -sulfamidophosphonate derivatives might have appropriate oral absorption and brain penetration for therapeutic applications. As the compounds were found to be non-toxic and in a safe range containing an important antiviral O,O-pharmacophore site, they present good candidates for further antiviral study.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The Chemotherapy is one of the most important therapeutic strategies against various kinds of cancer; however, the available anticancer drugs usually cause toxicity to non-malignant tissues and lead to the development of resistance. It is desirable to discover new drugs with superior potency with wide activity spectrum and more potent anticancer activities. Amidophosphonate, like various

phosphorus-containing compounds, has gained importance due to their pharmacological and biological properties [1–5]. It was reported that different amidophosphonate possess different activities such as peptide mimics [6], antibiotics [7], haptens of catalytic antibodies [8], and herbicides [9]. Additionally, phosphinic acid and phosphinic amino acid analogs have been reported to be enzyme inhibitors [10].

For that reason, the synthesis of α -aminophosphonates and α -amidophosphonates has received considerable attention and significant progress has been made to develop more efficient methods for the synthesis of these compounds [11,12]. In this context, the “one-pot” three-component reaction (Kabachnik-Fields reaction) is one of the most useful methods for the synthesis of α -amino-phosphonates due to its versatility and high yields.

In this work, we have developed the synthesis of a series of four

* Corresponding author. Laboratoire de chimie organique appliquée LCOA, Groupe de synthèse de biomolécules et modélisation moléculaire, Université Badji-Mokhtar, Annaba, Algeria.

** Corresponding author.

E-mail addresses: taibi.ben.hadda@gmail.com (T. Ben Hadda), malika.berredjem@univ-annaba.org (M. Berredjem).

sulfamidophosphonates 2a–2d, starting from various sulfonamide. These derivatives were evaluated for their *in vitro* antitumor activity against human cell lines HeLa (epithelial cervical cancer cell line) (ATCC, Manassas, VA, USA). POM (Petra/Osiris/Molinspiration) analyses have been executed with the aim of evaluating the performance of physico-chemical properties of tested compounds. As a result, various combined pharmacophore sites are identified. Docking study was carried out in the aim to achieve the interaction on the active site.

2. Experimental section

2.1. Reagent and instrumentation

All chemicals were purchased from common commercial sources and were used as received without any further purification. All reactions were monitored by TLC on silica Merck 60 F254 percolated aluminum plates and were developed by spraying with ninhydrin solution. Ultrasound assisted reactions were carried out using a FUNGLAB ultrasonic bath with a frequency of 40 kHz and a nominal power of 250 W. The reactions were carried out in an open glass tube (diameter: 25 mm; thickness: 1 mm; volume: 20 mL) at room temperature. Mass spectra were recorded on a Shimadzu QP 1100 Ex mass spectrometer operating at an ionization potential of 70 eV. Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded on a Brücker spectrometer at 250, 300 or 400 MHz. Chemical shifts are reported in δ units (ppm) with TMS as reference (δ 0.00). All coupling constants (*J*) are reported in hertz. Multiplicity is indicated by one of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet). Carbon nuclear magnetic resonance (¹³C NMR) spectra were recorded on a Brücker spectrometer at 60, 75 or 100 MHz. Chemical shifts are reported in δ units (ppm) relative to CDCl₃ (δ 77.0). Infrared spectra were recorded on a SCHIMADZU FTIR8000 spectrometer. Melting points were recorded on a Büchi B-545 apparatus in open capillary tubes. Elemental analysis was recorded on a EURO EA 3700.

2.2. Methods

2.2.1. Synthesis of diethyl phenyl (*N*-propylsulfamoylamino) methylphosphonate: (2a)

2.2.1.1. Typical procedure [13]. In a 10 mL round bottom flask taken a mixture of benzaldehyde (0.10 g, 1 mmol) and sulfonamide (0.13 g, 1 mmol) at room temperature and then triethylphosphite (0.16 g, 1 mmol) was added. The reaction mixture was then sonicated by an ultrasonic bath at a frequency of 40 kHz during a time between 1.5 h and 2 h. After completion of the reaction, as indicated by TLC, silica gel dichloromethane: methanol (9:1), a (4:1) mixture of diethyl ether and n-hexane was added and the mixture was cooled to 6 °C overnight. The product was finally filtered and dried.

2.2.1.2. Diethyl phenyl (*N*-propylsulfamoylamino)methylphosphonate: (2a). White powder. Yield: (88%). Mp: 136–138 °C; *R*_f (DCM–MeOH: 95/5): 0.41; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.72 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.14–1.29 (m, 2H), 1.37 (t, 3H), 2.48–2.59 (m, 1H), 2.78–2.86 (m, 1H), 3.67–3.76 (m, 1H), 3.89–3.97 (m, 1H), 4.07 (t, 1H), 4.18–4.27 (m, 2H), 4.75 (dd, 1H), 6.03 (t, 1H), 7.28–7.52 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 11.1, 16.3, 16.4, 21.7, 24.5, 55.4, 66.2, 66.3, 124.6, 127.1, 127.3, 129, 129.2, 137.1; ³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃): IR (KBr; cm⁻¹): 3265, 2978, 1593, 1372, 1264, 1154, 1077; MS (ESI) (M⁺+H) calcd: 366.121; Found: 366.0; Anal. Calc. for C₁₄H₂₅N₂O₅PS: C 46.14, H 6.92, N 7.69. Found: C 46.10, H 7.08, N 7.55%.

2.2.1.3. Diethyl phenyl(*N*-phenylsulfamoylamino) methyl phosphonate: (2b). White crystal. Yield: (95%). Mp: 152–154 °C; *R*_f (DCM–MeOH: 95/5): 0.32, IR (KBr; cm⁻¹): 3210, 1675, 1387, 1262, 1151, 1023, ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃): 19.61; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.03 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 3.59–3.67 (m, 1H), 3.82–3.89 (m, 1H), 4.06–4.17 (m, 2H), 4.81 (dd, 1H), 5.92 (t, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.79–6.81 (m, 2H), 7.01–7.25 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 16.3, 16.5, 54.8, 63.9, 64.1, 119.7, 124.4, 128.3, 128.4, 128.7, 128.9, 129.3, 134.2, 136.8; MS (ESI) (M⁺+H) calcd: 399.112; Found: 399.3; Anal. Calc. for C₁₇H₂₃N₂O₅PS: C 51.25, H 5.82, N 7.03. Found: C 51.15, H 5.80, N 7.20%.

2.2.1.4. Diethyl(*N*-(3-fluorophenyl)sulfamoylamino)(phenyl)methyl phosphonate: (2c). White crystal. Yield: (92%); Mp: 109–111 °C; *R*_f (DCM–MeOH: 95/5): 0.45; IR (KBr, cm⁻¹): 3315, 1688, 1319, 1225, 1140, 1032; ⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): 111.62; ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃): 22.21; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.1 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 3.59–3.69 (m, 1H), 3.87–3.96 (m, 1H), 4.04–4.18 (m, 2H), 4.71 (dd, 1H), 4.97 (t, 1H), 6.24–7.03 (m, 4H), 7.25–7.46 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 16.1, 16.4, 56.2, 64, 64.1, 106.5, 106.7, 110.6, 110.8, 114.7, 128.2, 128.7, 130.2, 130.3, 134, 138.5, 161.8; MS (ESI) (M⁺+H) calcd: 417.101; Found: 417.3; Anal. Calc. for C₁₇H₂₂FN₂O₅PS: C 48.87, H 5.33, N 6.73. Found: C 48.50, H 5.62, N 6.53%.

2.2.1.5. Diethyl (*N*-(4-chlorophenyl)sulfamoylamino)(phenyl) methylphosphonate: (2d). White crystal. Yield: (91%); Mp: 116–118 °C; *R*_f (DCM–MeOH: 95/5): 0.46; IR (KBr, cm⁻¹): 3210, 1675, 1387, 1262, 1151, 1023; ³¹P NMR (100 MHz, CDCl₃): 19.66; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.10 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.61–3.69 (m, 1H), 3.88–3.96 (m, 1H), 4.07–4.14 (m, 2H), 4.78 (dd, 1H), 4.82 (t, 1H), 6.50 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.29–7.35 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 16.3, 16.4, 55.5, 63.5, 63.7, 109.3, 111.2, 115.2, 124.1, 126.8, 128.3, 128.9, 131.4, 136.6, 148.4, 149.3, 163.2. MS (ESI) (M⁺+H) calcd: 433.071. Found: 433.0; Anal. Calc. for C₁₇H₂₂ClN₂O₅PS: C 47.17, H 5.21, N 6.47. Found: C 46.95, H 5.58, N 6.46%.

2.2.2. Crystallographic data

A single crystal of the studied compound 2b was selected for X-ray diffraction analysis. Data collection was performed, at 295(2) K, on a Bruker APEXII diffractometer, CCD area detector equipped with a graphite monochromatized Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å). The crystallographic data and experimental details for structural analysis are summarized in (Table 3). The reported structures were solved by direct methods with SIR2002 [14] to locate all the non-H atoms which were refined anisotropically with SHELXL97 [15] using full matrix least squares on F² procedure from within the WinGX [16] suite of software used to prepare material for publication. All the H atoms were placed in the calculated positions and constrained to ride on their parent atoms, except H atoms of nitrogen were located in difference Fourier maps and refined with isotropic displacement parameters riding on those of the parent atoms with relative isotropic displacement coefficients [Uiso(H) = 1.2 Ueq(N)]. The structure was refined with Disordered ethyl (C16–C17) over two sets of sites with 60–40 ratio.

2.2.3. Antitumor activity

2.2.3.1. HeLa cell culture. The continuous human cell lines HeLa (epithelial cervical cancer cell line) (ATCC, Manassas, VA, USA) were used to investigate the cytotoxicity effect of new products. This adherent cell line was grown in RPMI 1640 medium (Gibco, Grand Island, NY, USA) supplemented with 10% (v/v) foetal calf serum (FCS) (Gibco) and 2 mM L-glutamin (Sigma-Aldrich) in tissue culture flasks (Nunc, Roskilde, Denmark). It was sub cultured twice a week and kept at 37 °C in a humidified and controlled atmosphere of 95% air and 5% CO₂.

2.2.3.2. MTT cell proliferation assay. The MTT [17,18] [3-(4,5-dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazolium-bromide] (Sigma-Aldrich) cell proliferation assay measures the cell proliferation rate and conversely, the reduction in cell viability when metabolic events lead to apoptosis or necrosis. The yellow compound MTT (Sigma) is reduced by mitochondrial dehydrogenases to the water insoluble blue formazan compound, depending on the viability of the cells.

Cells (3×10^4 cells/mL) were grown on microtiter plates (200 μ L of cell suspension/well) in 96 well microplates with serial dilutions of the compounds. 48 h later, 10 μ L of a MTT solution (5 mg/mL in PBS) were added in each well. The plate was incubated for 4 h at 37 °C in a CO₂ incubator. Then, 180 μ L of medium were removed from each well and 180 μ L of DMSO were added to each sample. When all the crystals were dissolved, absorbance was measured at 570 nm with a microplate reader (Elx 800 microplate reader).

2.2.4. Molecular docking study

The crystal structure of Membrane-bound glutamate carboxypeptidase II (GCPII) obtained from the protein data bank [19] (PDB: 2c6c, 2 Å) was selected as a receptor for docking study. The protein was processed, optimized and minimized by using the protein preparation wizard of Schrodinger Suite [20]. Molecular docking calculations were performed with AUTODOCK 4.2 [21] using the improved force field [22]. Autodock Tools were employed for identifying the torsion angles in the ligand, by adding the solvent model and assigning the Kollman atomic charges to the protein. Ligand charges were calculated with the Gasteiger method. A grid spacing of 0.375 Å and a distance-dependent function of the dielectric constant were used for the energetic map calculations. The ligands were subjected to a robust docking procedure already used in virtual screening and pose prediction studies [23,24]. Each docked compound was subjected to 200 runs of the AUTODOCK search using the Lamarckian Genetic Algorithm performing 10 000 000 steps of energy evaluation. The number of individuals in the initial population was set to 500 and a maximum of 10 000 000 generations were simulated during each docking run. All other settings were left as their defaults and the best docked conformations were taken into account.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis

Initially, the sulphonamides **1a-1d** presented here were obtained in three steps from a simple and efficient methodology described by our group [25–27]. The use of ultrasound to accelerate reactions has proven to be a particularly important tool for

minimizing waste and reducing energy requirement to meet the green chemistry goals [28–31]. Applications of ultrasound are playing an increasing role in organic synthesis, especially in cases where classical methods require drastic conditions or prolonged reaction times. The one-pot three-component reaction of benzaldehyde (1 mmol), sulphonamide (1 mmol) and triethylphosphite (1 mmol) was examined under solvent-free reaction conditions using ultrasound to give sulfamidophosphonates **2a-2d** (Schema 1, Table 1, entry 2a-2b) [13,32].

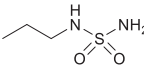
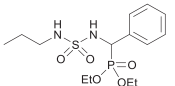
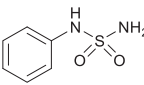
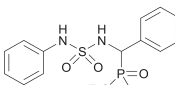
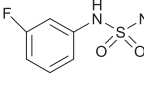
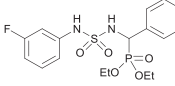
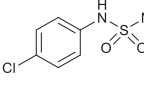
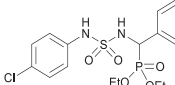
3.2. Antitumor activity

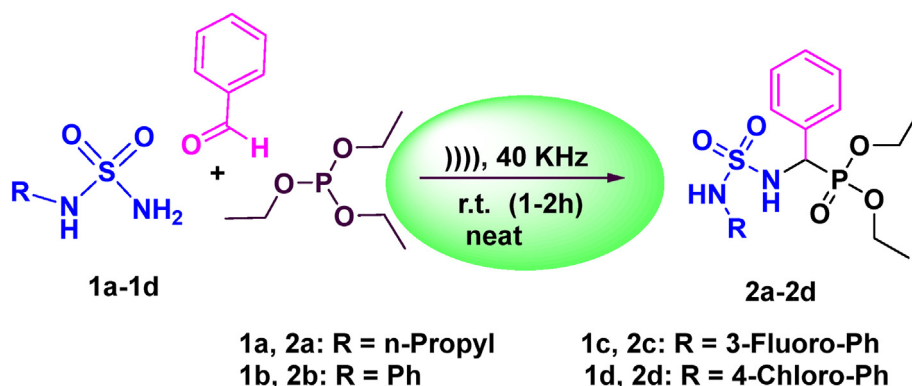
The cytotoxicity effects of new products were determined in the continuous human cell lines HeLa (epithelial cervical cancer cell line) (ATCC, Manassas, VA, USA). Chlorambucil was used as reference. IC50 [33,34] values were calculated by logistic regression analysis of dose–response curves plotting between the percentage of viability and the concentration of the test compounds. The results are summarized in (Table 2). The compounds **2a** and **2d** have medium cytotoxicity while the other two (**2b**, **2c**) show no toxicity in the range of the used concentrations.

3.3. Crystal characterization

Structural resolution revealed that the asymmetric unit consists of one molecule of diethylphenyl (N-phenyl sulfamoylamino) methylphosphonate, which crystallizes in the monoclinic crystal

Table 1
One-pot synthesis of α -sulfamidophosphonates **2a-2d**.

Entry	Sulfonamide	Compounds	Time (h)	Yields (%)
2a			2	88
2b			2	95
2c			1.5	92
2d			2	91



Scheme 1. One-pot synthesis of α -sulfamidophosphonates under ultrasound irradiations.

Table 2
Cytotoxic activity of α -sulfamidophosphonates **2a–2d** determined by the MIT assay.

Compound	IC ₅₀ (mg/mL)
2a	1.020
2b	>1
2c	>1
2d	1.002
Chlorambucil	0.680

system with C 2/c space group (Table 3).

The ORTEP diagram of this compound is shown in (Fig. 1).

The dihedral angle between the mean planes of the two phenyl rings is 6.63(7)°. The crystal packing can be described as alternating layers parallel to (100) plane which are connected together with N–H...O and C–H...O hydrogen bonds along the *a* axis (Fig. 2, Table 4). Based on the connectivity of these interactions, two different sizes of hydrogen-bonded rings [35] i.e. R²₂(10) and R²₂(8) are formed, leading a three-dimensional molecular structure.

The crystal structure is also supported by weak intermolecular interactions of C–H ... π (Table 4).

In these layers, the arrangement of each molecule induces a strong π – π staking intramolecular interactions. The distance centroid–centroid is 3.6978(3) Å between phenyl rings in the same asymmetric unit, they are oriented face to face with slippage value of 1.653 Å.

3.4. POM analyses

POM physico-chemical analysis or ADME/T is important to qualify drugs and their efficacy as leading candidates against various diseases [36,37]. The POM physico-chemical calculations included a partition coefficient (cLogP), aqueous solubility, donor hydrogen bond and drug likeness, which are evaluated in terms of Lipinski's rule-of-five. To qualify oral bioavailability, the topological polar surface (TPSA) should be < 140 Å². The results of POM physico-chemical analyses of compounds **2a–2d** are shown in (Tables 5 and 6), and these compounds showed good oral bioavailability (TPSA range = 92–94). Drug Score (DS) and Drug Likeness (DL) analyses were also within the required limits. The comparison data is shown in (Tables 5 and 6). On the other hand, POM analyses show that two combined pharmacophore sites are identified in all structures (Fig. 3)

3.5. Molecular docking

Membrane-bound glutamate carboxypeptidase II (GCPII) is a zinc metalloenzyme whose function is to catalyze hydrolysis of the

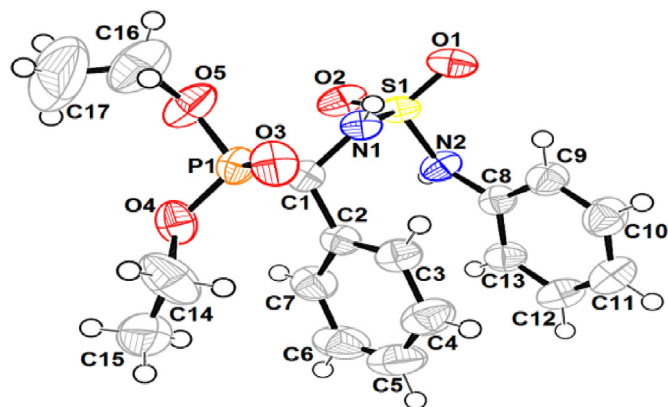


Fig. 1. Ortep diagram of compound **2b**. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level. H atoms are represented as small spheres of arbitrary radius.

neurotransmitter *N*-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate (NAAG) to *N*-acetyl-L-aspartate and L-glutamate. GCPII is a membrane-bound cell-surface peptidase which is over-expressed in prostate tumor cells [38].

In earlier studies several phosphonates and sulfonamides derivatives have been described as selective inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (GCP2) [39,40], in which these two pharmacophoric groups act as a zinc-binding group (ZBG) responsible for binding to the prosthetic zinc ion in the active site of GCP2.

The aim behind this part is to explore the binding mode of our derivatives that contain both of phosphonate and sulfonamide pharmacophore inside the pocket of GCP2 using computational docking study [41]. The validation was done for docking methodology by re-docking the co-crystallized ligand and it was carried out successfully with RMSD < 1 Å (Fig. 4).

In order to establish a tentative mode of binding and understanding the observed difference in inhibition between compounds of interest (4 ligands: **2a**, **2b**, **2c**, and **2d**), we docked all of them into the crystal structure GCP2 using AUTODOCK 4.2. Fig. 5A shows that the sulfonamide group in compounds **2a** and **2d** acts as a zinc binding group (ZBG) and forms hydrogen bonds with the protein backbone and the hydroxy group of T552, furthermore compounds **2b** and **2c** in which they lose this crucial interaction (Fig. 5B) that likely causes the drastic loss of inhibition potency for both of them.

Compounds were ranked by total energy and docking score of predicted pose in the binding site (Table 7).

Compounds **2a** and **2d** prove an interesting stability inside the cavity (lowest energy due to the ZBG interaction) among the two other compounds (**2b**, **2c**). Therefore, we were interested in studying the interaction of compounds **2a** and **2d** that maintains

Table 3
Crystallographic data and refinement parameters for **2b**.

Formula	C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₅ P S	Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.278
Formula weight	398.4	F(000)	1680
Crystal habit, color	Prism, Colorless	Crystal size (mm)	0.08 × 0.12 × 0.15
Crystal system	Monoclinic	θ range for data collection (°)	2.00–32.44
Space group	C 2/c	Reflections collected	26 059
<i>a</i> (Å)	22.4432(17)	Independent reflections	6981
<i>b</i> (Å)	9.0013(7)	R _{int}	0.0365
<i>c</i> (Å)	21.2330(17)	Reflections with I ≥ 2σ(I)	5203
α (°)	90	Number of parameters	243
β (°)	114.586(4)	Goodness-of-fit on F ²	1.035
γ (°)	90	Final R indices [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0553, wR ₂ = 0.1615
Volume (Å ³)	3900.6(5)	R indices [all data]	R ₁ = 0.0748, wR ₂ = 0.1810
Z, Z'	8, 8	Largest difference peak and hole (Å ⁻³)	0.825, -0.578
Density (calculated, g cm ⁻³)	1.357	CCDC deposition no.	CCDC 1536001

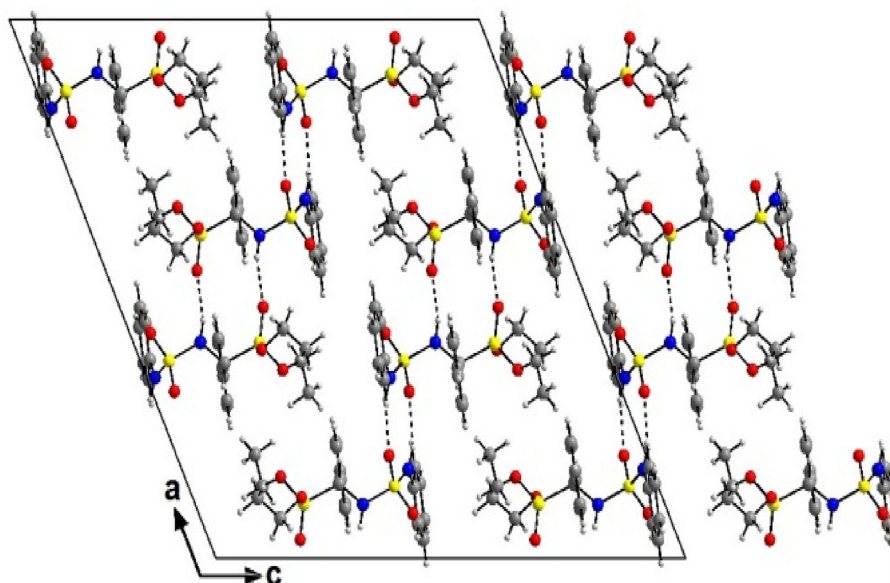


Fig. 2. Diagram packing of **2b** viewed along the b axis showing layers parallel to (b,c).

Table 4

Distances (Å) and angles (°) of hydrogen bond for **2b**.

D–H ... A	d(D–H)	d(H ... A)	d(D–A)	D–H–A	Symmetry
Compound 2b					
N1–H1N...O3	0.80	2.00	2.8093(2)	179.00	-x,y,1/2-z
N2–H2N...O2	0.82	2.15	2.9569(2)	169.00	1/2-x,1/2-y,1-z
C9–H9...O1	0.93	2.52	3.156(2)	125.00	x,y,z
C14–H14 ... Cg1 (C8–C13)	0.97	2.81	3.1527(3)	157	x,-y,-1/2 + z

Table 5

Osiris calculations of toxicity risks of compounds (**2a–2d**).

Compd.	MW	Toxicity Risks ^[a]				Osiris calculations ^[b]			
		MUT	TUM	IRRI	REP	cLogP	cLogS	DL	DS
2a	364	+++	+++	+++	+++	2.11	-2.85	-33.20	0.42
2b	398	+++	+++	+++	+++	2.42	-4.06	-33.60	0.37
2c	416	+++	+++	+++	+++	2.52	-4.38	-36.01	0.34
2d	432	+++	+++	+++	+++	3.03	-4.8	-33.10	0.31
CLB ^[c]	303	-	-	+++	-	3.22	-3.57	-1.23	0.11

Hightly toxic: (-), slightly toxic: (+), Not toxic (+++).

^[a] MUT: Mutagenic, TUM: Tumorigenic, IRRI: Irritant, RE: Reproductive effective.

^[b] cLog S: Solubility, DL: Druglikeness, DS: Drug-Score.

^[c] **CLB** =Chlorambucil.

hydrogen bonds, as well as hydrophobic interactions with active site. As shown in Fig. 6, additionally to interact as ZBG through

sulfamide group, compound **2a** forms six hydrogen bonds in total, two among them such the co-crystallized ligand with Tyr552 residue through the sulfur atom as an acceptor, and with Glu424 through nitrogen (N₁₇) atom as a donor.

The other four new hydrogen interactions were formed through the phosphonate part, two bonds using oxygen atom (O₁₉) as an acceptor with residues Arg534, Asn519, and other two with Arg536 through the oxygen atom of ethoxy group. Moreover, the phenyl ring shows lipophilic interaction with Tyr552. On the other hand compound **2d** forms five hydrogen bonds in total (Fig. 7), among them two bonds with Glu424, and one bond with Tyr552 as the co-crystallized ligand. The last two hydrogen interactions formed with residues Arg534, Asn519 through the oxygen atom (O₁₉) of phosphonate group. Compared to compound **2a**, the ethoxy group in compound **2b** does not show hydrogen bond with Arg536 residue where the ethyl radical is inserted into a lipophilic interaction with Tyr700 which causes the loss of hydrogen bond interaction.

Table 6

Molinspiration calculations of compounds (**2a–2d**) and **CLB**.

Compd.	Mol inspiration calculations ^[a]				Drug-likeness ^[b]					
	TPSA	NONH	NV	VOL	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI
2a	92	2	0	320	-0.05	-0.03	-0.29	-0.20	0.48	0.36
2b	94	2	0	342	-0.08	-0.07	-0.28	-0.23	0.41	0.31
2c	94	2	0	346	-0.08	-0.08	-0.23	-0.22	0.36	0.28
2d	94	2	0	355	-0.08	-0.07	-0.29	-0.25	0.35	0.26
CLB ^[c]	41	1	0	269	0.03	-0.09	-0.03	0.19	0.02	0.17

^[a] TPSA: Total molecular polar surface area; NONH: number of OH...N and O...NH interaction, NV: number of violation of fiveLipinsky rules; VOL: volume.

^[b] GPCRL: GPCR ligand; ICM: Ion channel modulator; KI: Kinase inhibitor; NRL: Nuclear receptor ligand; PI: Protease inhibitor; EI: Enzyme inhibitor.

^[c] **CLB** = Chlorambucil.

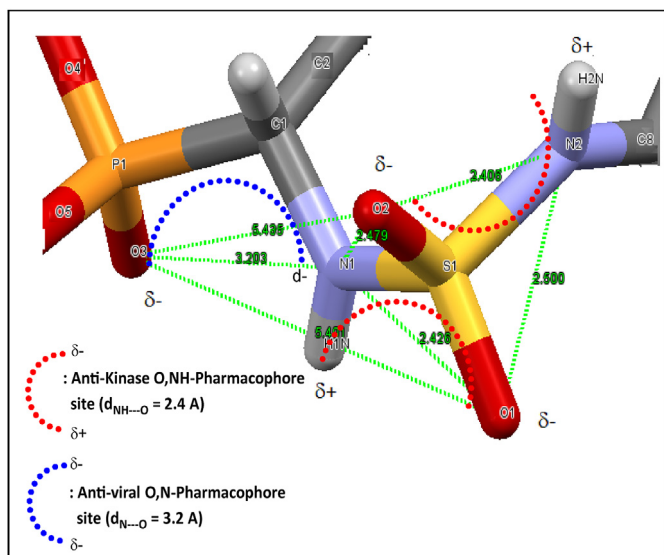


Fig. 3. Identification of various combined ($O\cdots NH$) and ($O\cdots N$) pharmacophore sites of compound **2b**.

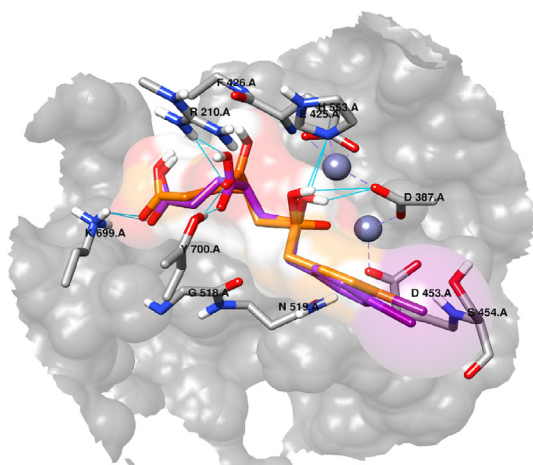


Fig. 4. Re-docking of the co-crystallized ligand (PDB: 2c6c). Hydrogen bonding interactions shown in cyan line.

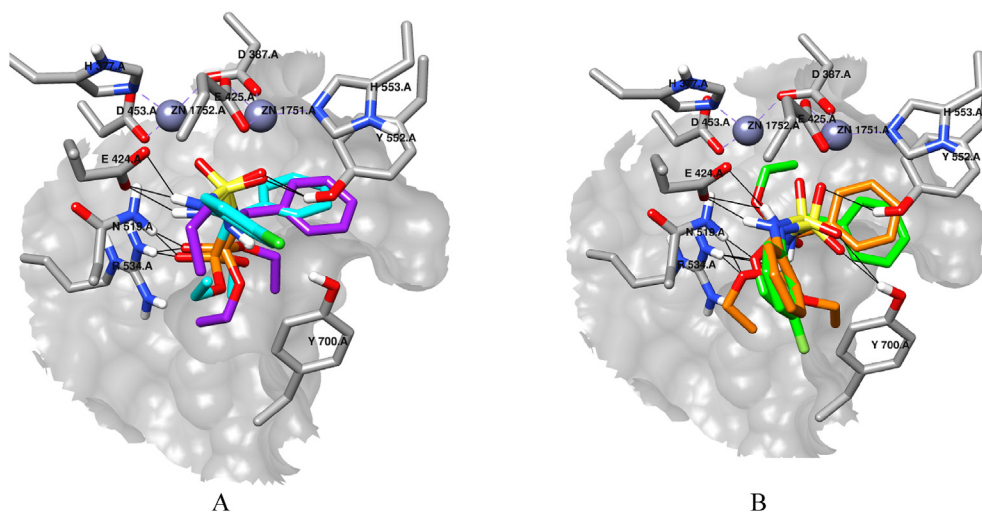


Fig. 5. Docking of sulfamido-phosphonate derivatives into GCPII showing the difference in Zn ion coordination; (A) compound **2a** (purple) and compound **2d** (sky blue); (B) compound **2b** (orange) and compound **2c** (green).

Table 7
Ranking of the four sulfamido-phosphonate derivatives after docking study.

Compound	Total energy (kcal/mol)	Docking score
2a	−57.267	−5.575
2b	−48.396	−5.575
2c	−53.963	−5.370
2d	−59.241	−5.792
co-crystallized ligand	−61.056	−6.581

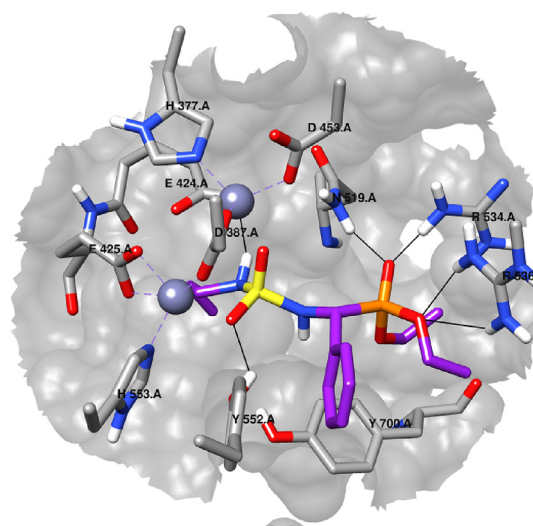


Fig. 6. Binding model of compound **2a** in the binding pocket of GCPII. The amino acid residues and compound **2a** were shown as stick models, H-bonds were shown as black lines.

4. Conclusion

This work reports the synthesis and computational analysis of α -sulfamido-phosphonates. These derivatives were synthesized by an efficient approach from sulfonamide, aldehyde and triethylphosphite under ultrasound irradiations. The X-ray diffraction showed that diethylphenyl(*N*-phenylsulfamoylamino)-methylphosphonate **2b** has been crystallized in monoclinic system with C 2/C space group. The antitumor activity of these molecules was evaluated in the continuous human cell lines HeLa using

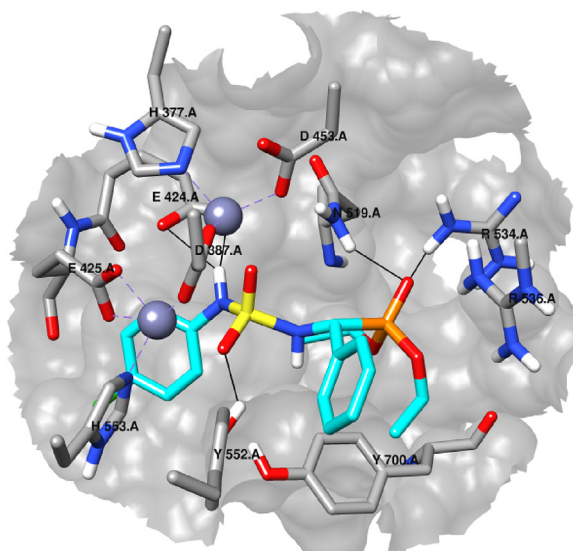


Fig. 7. Binding model of compound **2d** in the binding pocket of GCPII. The amino acid residues and compound **2d** were shown as stick models, H-bonds were shown as black lines.

Chlorambucil as reference. The compounds **2a** and **2d** have medium cytotoxicity; however, when analysed by bioinformatic POM platform, they show two combined important antiviral/antifungal *O,O*-pharmacophore sites. Hence, we have greater future expectations regarding this series. Bioinformatics analyses and molecular docking gives only suggestion or prediction, these data may do not reflect real biological properties. So bioavailability, pharmacokinetic or toxicity should be verified on animals with special authorization.

Declaration of competing interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

CRediT authorship contribution statement

Khaoula Bechlem: Investigation, Methodology. **Mohamed Aissaoui:** Formal analysis. **Billel Belhani:** Investigation, Methodology. **Khadidja Otmane Rachedi:** Formal analysis. **Sofiane Bouacida:** Formal analysis. **Rania Bahadi:** Data curation. **Seif-Eddine Djouad:** Data curation. **Riadh Ben Mansour:** Data curation. **Mohamed Bouaziz:** Data curation. **Faisal Almalki:** Writing - review & editing. **Taibi Ben Hadda:** Supervision, Validation. **Malika Berredjem:** Writing - original draft.

Acknowledgements

The General Directorate for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), Algerian Ministry of Scientific Research, Applied Organic Laboratory (FNR 2000), financially supported this work. We also thank Pr. Jacques Lebreton for his help in the identification for all products in NMR and MS.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127990>.

References

- [1] R.A. Cherkasov, V.I. Galkin, The Kabachnik–Fields reaction: synthetic potential and the problem of the mechanism, *Usp. Khim.* 67 (1998) 940–968. <http://iopscience.iop.org/0036-021X/67/10/R02>.
- [2] E.Y. Vel'tshchev, E.A. Yur'eva, A.N. Kudrin, A.M. Korytnyi, O.G. Arkhipova, N.V. Alekseeva, L.V. Krinit'skaya, V.K. Shcherbakov, E.A. Varsanovich, Biologically-active phosphonic acids and their derivatives, *Pharm. Chem. J.* 17 (1983) 175–182. <https://doi.org/10.1007/BF00765162>.
- [3] M.H. Chen, Z. Chen, B.A. Song, P.S. Bhadury, S. Yang, X.J. Cai, D.Y. Hu, W. Xue Zeng, Synthesis and antiviral activities of chiral thiourea derivatives containing α -aminophosphonate moiety, *J. Agric. Food Chem.* 57 (2009) 1383–1388. <https://doi.org/10.1021/jf803215t>.
- [4] D.D. Baird, R.P. Upchurch, W.B. Homesley, J.E. Franz, Introduction of a new broad spectrum post emergence herbicide class with utility of herbaceous perennial weed control, 26 th North Cental Weed Control Conference (1971) 64–68.
- [5] a) A. Saib, H. Berrebah, M. Berredjem, M.R. Djebbar, Cytotoxic study of three derivatives amidophosphonates on alternative cellular model: *Paramecium tetraurelia*, *Toxicol. Res* 3 (2014) 395–399. <https://doi.org/C5RA03473F/C4TX00033A>;
b) K.O. Rachedi, T.S. Ouk, R. Bahadi, A. Bouzina, S.E. Djouad, K. Bechlem, R. Zerrouki, T. Ben Hadda, F. Almalki, M. Berredjem, Synthesis, DFT and POM analyses of cytotoxicity activity of α -amidophosphonates derivatives: identification of potential antiviral *O,O*-pharmacophore site, *J. Mol. Struct.* 1197 (2019) 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.053>.
- [6] M. Ordóñez, H. Rojas-Cabrera, C. Cativiela, An overview of stereoselective synthesis of α -aminophosphonic acids and derivatives, *Tetrahedron* 65 (2009) 17–49. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.09.083>.
- [7] F.R. Atherton, C.H. Hassall, R.W. Lambert, Synthesis and structure-activity relationships of antibacterial phosphonopeptides incorporating (1-aminoethyl)phosphonic acid and (aminomethyl)phosphonic acid, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 29–40. <https://doi.org/10.1021/jm00151a005>.
- [8] A.M. Zomova, Z.H. Molodykh, L.A. Kudryavtseva, L.V. Teplyakova, S.B. Fedorov, B.E. Ivanov, Antimicrobial activity of *O,O*-diethyl *N*-alkylaminomethylphosphonates and *O*-ethyl *N*-alkyl aminomethylphosphonic acids, *J. Der Pharma Chem.* 20 (1986) 774–777. <https://doi.org/10.1007/BF00763699>.
- [9] a) L. Maier, Organic phosphorus compounds 91. Synthesis and properties of 1-amino-2-arylethylphosphonic and -phosphinic acids as well as -phosphine oxides, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 53 (1990) 43–67. <https://doi.org/10.1080/10426509008038012>;
b) L. Maier, P. Diel, Organic phosphorus compounds 94 preparation, physical and biological properties of aminoarylmethylphosphonic- and -phosphonic acids, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elements* 57 (1991) 57–64. <https://doi.org/10.1080/10426509108038831>.
- [10] R. Rawls, Herbicide thwarts growth of malaria parasite, *Chem. Eng. News* 76 (1998) 13–14. <https://doi.org/10.1021/cen-v076n026.p013b>.
- [11] a) D. Green, G. Patel, S. Elgendy, J.A. Baban, G. Claeson, V.V. Kakkar, J. Deadman, The facile synthesis of *O,O*-dialkyl 1-aminoalkane phosphonates., *Tetrahedron Lett.* 34 (1993) 6917–6920. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)91830-91836](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91830-91836);
b) A. Bouzina, B. Belhani, N.E. Aouf, M. Berredjem, A novel, Rapid and green method of phosphorylation under ultrasound irradiation and catalyst free conditions, *RSC Adv.* 5 (2015) 46272–46275. <https://doi.org/C5RA03473F/C5RA06380A>.
- [12] a) Z.H. Kudzin, M.H. Kudzin, J. Drabowicz, C.V. Stevens, Aminophosphonic acids -phosphorus analogues of natural amino acids. Part 1: syntheses of α -aminophosphonic acids, *Curr. Org. Chem.* 15 (2011) 2015–2071. <https://doi.org/10.2174/138527211795703612>;
b) M. Ordóñez, J.L. Viveros-Ceballos, C. Cativiela, A. Arizpe, Stereoselective synthesis of α -aminophosphonic acids analogs of the 20 proteinogenic α -amino acids, *Curr. Org. Synth.* 9 (2012) 310–341. <https://doi.org/10.2174/157017912801270595>;
c) M. Ordóñez, F.J. Sayago, C. Cativiela, Synthesis of quaternary α -aminophosphonic acids, *Tetrahedron* 68 (2012) 6369–6412. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.05.008>.
- [13] B. Belhani, M. Berredjem, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, J. Lebreton, N.E. Aouf, A one-pot three-component synthesis of novel α -sulfamidophosphonates under ultrasound irradiation and catalyst-free conditions, *RSC Adv.* 5 (2015) 39324–39329. <https://doi.org/10.1039/C5RA03473F>.
- [14] M.C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, SIR2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement, *J. Appl. Crystallogr.* 38 (2005) 381–388. <https://doi.org/10.1107/S002188980403225X>.
- [15] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *J. Acta Cryst A64* (2008) 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.
- [16] L.J. Farrugia, WinGX and ORTEP for windows: an update, *J. Appl. Crystallogr.* 45 (2012) 849–854. <https://doi.org/10.1107/S0021889812029111>.
- [17] A.L. Niles, R.A. Moravec, T.L. Riss, Update on *in vitro* cytotoxicity assays for drug development, *Expert Opin Drug Discov* 3 (2008) 655–669. <https://doi.org/10.1517/17460441.3.6.655>.
- [18] J. Hatok, E. Babusikova, T. Matakova, D. Mistuna, D. Dobrota, P. Racay, In vitro assays for the evaluation of drug resistance in tumor cells, *Clin. Exp. Med.* 9 (2009) 1–7. <https://doi.org/10.1007/s10238-008-0011-3>.

- [19] H.M. Berman, T. Battistuzzi, T.N. Bhat, W.F. Bluhm, P.E. Bourne, K. Burkhardt, Z. Feng, G.L. Gilliland, L. Iype, S. Jain, P. Fagan, J. Marvin, D. Padilla, V. Ravichandran, B. Schneider, N. Thanki, H. Weissig, J.D. Westbrook, C. Zardecki, The protein data bank, *Acta Crystallogr D Biol. Crystallogr.* 58 (2002) 899–907, <https://doi.org/10.1107/s0907444902003451>.
- [20] G.M. Sastry, M. Adzhigirey, T. Day, R. Annabhimoju, W. Sherman, Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 3 (2013) 221–234, <https://doi.org/10.1007/s10822-013-9644-8>.
- [21] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson, AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility, *J. Comput. Chem.* 30 (2009) 2785–2791, <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.
- [22] D. Santos-Martins, S. Forli, M.J. Ramos, A.J. Olson, AutoDock4(Zn): an improved AutoDock force field for small-molecule docking to zinc metalloproteins, *J. Chem. Inf. Model.* 54 (2014) 2371–2379, <https://doi.org/10.1021/ci500209e>.
- [23] G. Poli, A. Gelain, F. Porta, A. Asai, A. Martinelli, T. Tuccinardi, Identification of a new STAT3 dimerization inhibitor through a pharmacophore-based virtual screening approach, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 31 (2016) 1011–1017, <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1079184>.
- [24] L. Milella, S. Milazzo, M. De Leo, M.B. Vera Salto, I. Faraone, T. Tuccinardi, M. Lapillo, N. De Tommasi, A. Braca, α -Glucosidase and α -amylase inhibitors from arcytophyllum thymifolium, *J. Nat. Prod.* 79 (2016) 2104–2112, <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00484>.
- [25] H. Cheloufi, B. Belhani, T.S. Ouk, R. Zerrouki, N.E. Aouf, M. Berredjem, Synthesis and antitumor evaluation of novel sulfonylcycloureas derived from nitrogen mustard, *Mol. Divers.* 20 (2016) 399–405, <https://doi.org/10.1007/s11030-015-9647-6>.
- [26] H. Cheloufi, M. Berredjem, W. Boufas, F. Bouchareb, A. Djahoudi, N.E. Aouf, Efficient synthesis, characterization, and antibacterial activity of novel N-acylsulfonamides and sulfonylureas, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elements* 189 (2014) 1396–1404, <https://doi.org/10.1080/10426507.2013.865125>.
- [27] R. Bouasla, M. Berredjem, C. Barbey, N.E. Aouf, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-2-sulphonamide, *Acta Crystallogr. E64* (2008), <https://doi.org/10.1107/S1600536807068158> o432–o432.
- [28] B. Belhani, A. Bouzina, N.E. Aouf, M. Berredjem, One-pot synthesis of novel oxazaphosphinanes under ultrasound irradiation and solvent-free conditions, *Monatsh. Inside Chem.* 146 (2015) 1871–1875, <https://doi.org/10.1007/s00706-015-1461-4>.
- [29] I. Grib, A. Bouzina, N.E. Aouf, M. Berredjem, A practical and green approach towards synthesis of new N-sulfonylimines under ultrasound irradiation, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elements* 191 (2016) 1086–1091, <https://doi.org/10.1080/10426507.2016.1138306>.
- [30] R. Mansouri, Z. Aouf, S. Lakrou, M. Berredjem, N.E. Aouf, A greener, efficient and catalyst-free ultrasonic-assisted protocol for the N-fmoc protection of amines, *J. Braz. Chem. Soc.* 27 (2015) 546–550, <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150286>.
- [31] R. Bouasla, K. Bechlem, B. Belhani, I. Grib, N.E. Aouf, M. Berredjem, A Novel, Green Method, For N-acylation of amines and sulfonamides under ultrasound irradiation, *Orient. J. Chem.* 33 (2017) 1454–1460, <https://doi.org/10.13005/ojc/330348>.
- [32] B. Belhani, K. Bechlem, I. Grib, H. Cheloufi, R. Bouasla, N.E. Aouf, M. Berredjem, A green, one-pot, three-component and microwave assisted synthesis of α -sulfamidophosphonates, *J. Mater. Environ. Sci.* 9 (2018) 613–618, <https://doi.org/10.26872/jmes.2018.9.2.67>.
- [33] D. Wang, S.J. Lippard, Cellular processing of platinum anticancer drugs, *Nat. Rev. Drug Discov.* 4 (2005) 307–320, <https://doi.org/10.1038/nrd1691>.
- [34] F. Muggia, Platinum compounds 30 years after the introduction of cisplatin: implications for the treatment of ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* 112 (2009) 275–281, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.09.034>.
- [35] M.C. Etter, J.C. MacDonald, J. Bernstein, Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals, *Acta Crystallogr. B46* (1990) 256–262, <https://doi.org/10.1107/S0108768189012929>.
- [36] Z. Hakkou, A. Maciuk, V. Leblais, N.E. Bouanani, H. Mekhfi, M. Bnouham, M. Aziz, A. Ziyat, A. Rauf, T. Ben Hadda, U. Shaheen, S. Patel, R. Fischmeister, A. Legssyer, Antihypertensive and vasodilator effects of methanolic extract of *Inula viscosa*: biological evaluation and POM analysis of cynarin, chlorogenic acid as potential hypertensive, *Biomed. Pharmacother.* 93 (2017) 62–69, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.015>.
- [37] Y.N. Mabkhot, F. Alatibi, N. El-sayed, S. Al-Showiman, N. Kheder, A. Wadood, A. Rauf, S. Bawazeer, T. Ben Hadda, Antimicrobial activity of some novel armed thiophene derivatives and petra/osisiris/molinspiration (POM) analyses, *Molecules* 21 (2016) 222–238, <https://doi.org/10.3390/molecules21020222>.
- [38] J.R. Mesters, C. Barinka, W. Li, T. Tsukamoto, P. Majer, B.S. Slusher, R. Hilgenfeld, Structure of glutamate carboxypeptidase II, a drug target in neuronal damage and prostate cancer, *EMBO J.* 6 (2006) 1375–1384, <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600969>.
- [39] B.R. Blank, P. Alayoglu, W. Engen, J.K. Choi, C.E. Berkman, M.O. Anderson, N-substituted glutamyl sulfonamides as inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (GCP2), *Chem. Biol. Drug Des.* 4 (2011) 241–247, <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2011.01085.x>.
- [40] C. Barinka, Y. Byun, C.L. Dusich, S.R. Banerjee, Y. Chen, M. Castanares, J. Lubkowski, Interactions between human glutamate carboxypeptidase II and urea-based inhibitors: structural characterization, *J. Med. Chem.* 24 (2008) 7737–7743, <https://doi.org/10.1021/jm800765e>.
- [41] I.D. Kuntz, Structure-based strategies for drug design and discovery, *Science* 5073 (1992) 1078–1082, <https://doi.org/10.1126/science.257.5073.1078>.

Titre de la thèse : ***Synthèse de nouveaux dérivés d'oxazolidinones, sulfamidophosphonates et d'indénoindoles. Activité anticancéreuse***

Année : 2020

Auteur : Khawla BECHLEM.

Lieu : Université BADJI MOKHTAR ANNABA- ALGERIE

Discipline : Chimie Organique Pharmaceutique.

Mots clés : *α -sulfamidophosphonate, théorie de POM, Docking moléculaire, sulfamoyloxazolidinones, indéno[1,2-b] indole, bivalent, activité antitumorale.*

Résumé : *Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit est constitué de deux parties :*

Dans la première partie : nous avons présenté une étude bibliographique détaillée sur sulfamidophosphonates, sulfamoyloxazolidinones, et les indénoindoles, dans laquelle nous avons cité leurs propriétés chimique, intérêt pharmacologique, et aussi leurs méthodes de synthèse décrites dans la littérature.

Dans une deuxième partie nous avons présenté notre travail détaillé, cette partie est constitué de trois chapitres :

En premier temps, nous avons synthétisé des nouveaux α -sulfamidophosphonates en une seule étape, sous irradiations ultrasoniques sans le besoin des solvants ou des catalyseurs toxiques. Une étude théorique a été réalisé par la nouvelle théorie de POM, et le Docking moléculaire, dans le but d'identifier les sites pharmacophores et l'activité biologique des molécules étudiés une étude cristallographique aussi a été effectué.

Dans un deuxième temps, nous avons rapporté une nouvelle approche de synthèse d'une nouvelle série de sulfamoyloxazolidinones contenant le motif moutarde à l'azote, en utilisant des oxazolidin-2-ones préparés à partir des aminoacides, l'isocyanate de chlorosulfonyle et la moutarde a l'azote via une réaction de carbamoylation-sulfamoylation.

L'activité antitumorale des molécules synthétisées a été évaluée sur lignées cellulaires cancéreuses différentes.

Et en dernier temps, dans le but de développer de nouveau inhibiteur de CK2. Nous avons également conçu et mis les premiers pas dans la synthèse de nouveaux composés dérivés d'indénoindole fragment de base.

Les différentes méthodes spectroscopiques (RMN 1H et 13C, SM, et IR) ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales des composés synthétisés.