



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2001/04/04
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2001/10/18
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2012/03/20
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2002/10/04
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2001/001013
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/077105
(30) Priorité/Priority: 2000/04/06 (FR00/04422)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 405/12* (2006.01),
A61K 31/4709 (2006.01), *A61P 33/06* (2006.01),
C07D 471/04 (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
MEUNIER, BERNARD, FR;
ROBERT, ANNE, FR;
DECHY-CABARET, ODILE, FR;
BENOIT-VICAL, FRANCOISE, FR

(73) Propriétaire/Owner:
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.), FR

(74) Agent: NORTON ROSE CANADA
S.E.N.C.R.L./S.R.L./LLP

(54) Titre : MOLECULES DUALES CONTENANT UN DERIVE PEROXYDIQUE, LEUR SYNTHÈSE ET LEURS APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES
(54) Title: DUAL MOLECULES CONTAINING A PEROXIDE DERIVATIVE, SYNTHESIS AND THERAPEUTIC APPLICATIONS THEREOF

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention vise des molécules duales formées de produits de couplage avec un résidu de molécule à activité antipaludique, 1 ou 2 chaînes alkylène en C1 à C5, comportant une fonction amine, amide, sulfonamide, carboxyle, éther ou thioéther, assurant le lien entre les 2 chaînes, une structure polycyclique reliée à un peroxyde cyclique de 4 à 8 chaînons, et leurs sels d'addition avec des acides pharmacologiquement acceptables, ainsi que l'application notamment en tant que médicaments antipaludiques.



ABRÉGÉ :

L'invention vise des molécules duales formées de produits de couplage avec un résidu de molécule à activité antipaludique, 1 ou 2 chaînes alkylène en C1 à C5, comportant une fonction amine, amide, sulfonamide, carboxyle, éther ou thioéther, assurant le lien entre les 2 chaînes, une structure polycyclique reliée à un peroxyde cyclique de 4 à 8 chaînons, et leurs sels d'addition avec des acides pharmacologiquement acceptables, ainsi que l'application notamment en tant que médicaments antipaludiques.

Molécules duales contenant un dérivé peroxydique, leur synthèse et leurs applications thérapeutiques.

L'invention a pour objet des molécules duales contenant un dérivé peroxydique, possédant
5 notamment une activité antipaludique, leur synthèse et leurs applications thérapeutiques.

Le paludisme est l'une des premières causes infectieuses de mortalité au monde et touche chaque année 100 à 200 millions de personnes. La forte recrudescence de la maladie observée depuis quelques années est due à plusieurs facteurs, dont :

10 - les vecteurs, à savoir les anophèles, qui deviennent résistants aux insecticides classiques et bon marché comme le DDT, (abréviation de trichloro-1,1,1-bis (p-chlorophényl) - 2,2 éthane) ;

- l'augmentation de la population dans les zones à risque, et, principalement,

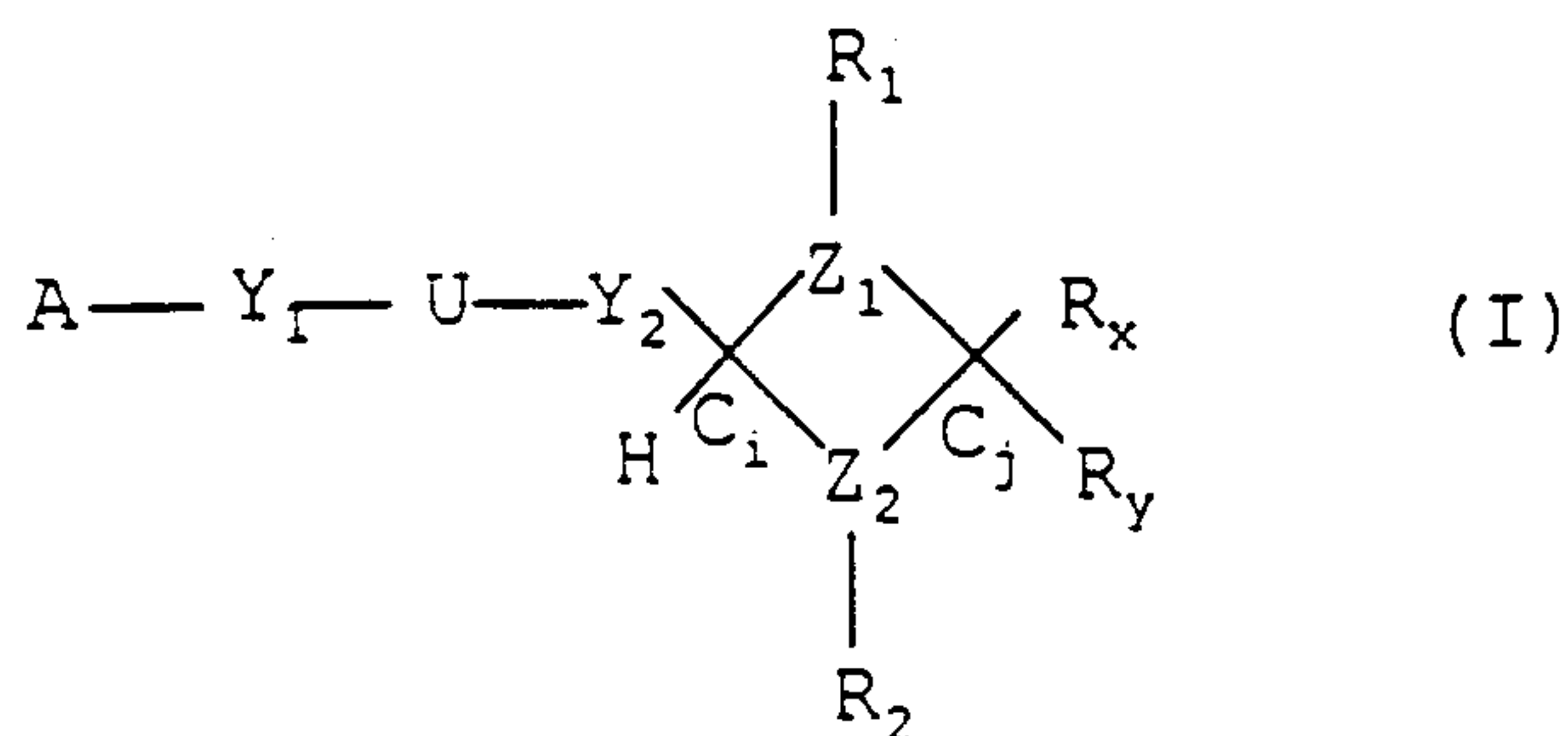
- la résistance de nombreuses souches de *Plasmodium falciparum*, parasite responsable des
15 formes mortelles de la maladie, aux médicaments classiquement utilisés, tels que la chloroquine et la méfloquine. La découverte de l'artémisinine (1, 2) puissant antipaludique extrait de *Artemisia annua*, a attiré l'attention vers des molécules présentant, comme l'artémisinine, une fonction endoperoxyde (3, 4). L'artémisinine et certains de ses dérivés hémi-synthétiques, tels que l'artéméther et l'artésunate, se sont révélés très actifs sur les
20 souches résistantes de *P. falciparum*. Cependant, le coût élevé de ces composés d'origine naturelle et les aléas d'approvisionnement représentent des inconvénients majeurs. On mesurera donc l'intérêt de composés antipaludiques de synthèse, qui seraient accessibles à bas prix, et présenteraient un mécanisme d'action semblable à celui de l'artémisinine, à savoir un effet alkylant sur l'hème et/ou des protéines parasitaires.

25 La recherche de tels composés par les inventeurs les a amenés à développer une nouvelle stratégie de synthèse basée sur l'utilisation de composés susceptibles à la fois d'être accumulés efficacement dans le parasite et d'exercer un effet du type de celui de l'artémisine.

30 Les inventeurs ont constaté qu'en formant un adduit covalent entre un composé doté de propriétés antipaludiques et un dérivé de type peroxydique, on disposait de produits de couplage avec, de manière surprenante, un effet synergique entre la faculté de pénétration et l'activité des constituants respectifs sur des souches chloroquino-résistantes, et de manière générale une grande efficacité pour un large spectre de parasites.

5 Elle a également pour but de fournir un procédé de synthèse de telles molécules, comportant un nombre limité d'étapes, mettant en jeu des produits de faible coût, et donc aisément exploitable à l'échelle industrielle.

Les molécules duales de l'invention sont caractérisées en ce qu'il s'agit de produits de couplage répondant à la formule (I)



- R₁ et R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe fonctionnel capable d'augmenter l'hydrosolubilité de la molécule duale, avantageusement

3

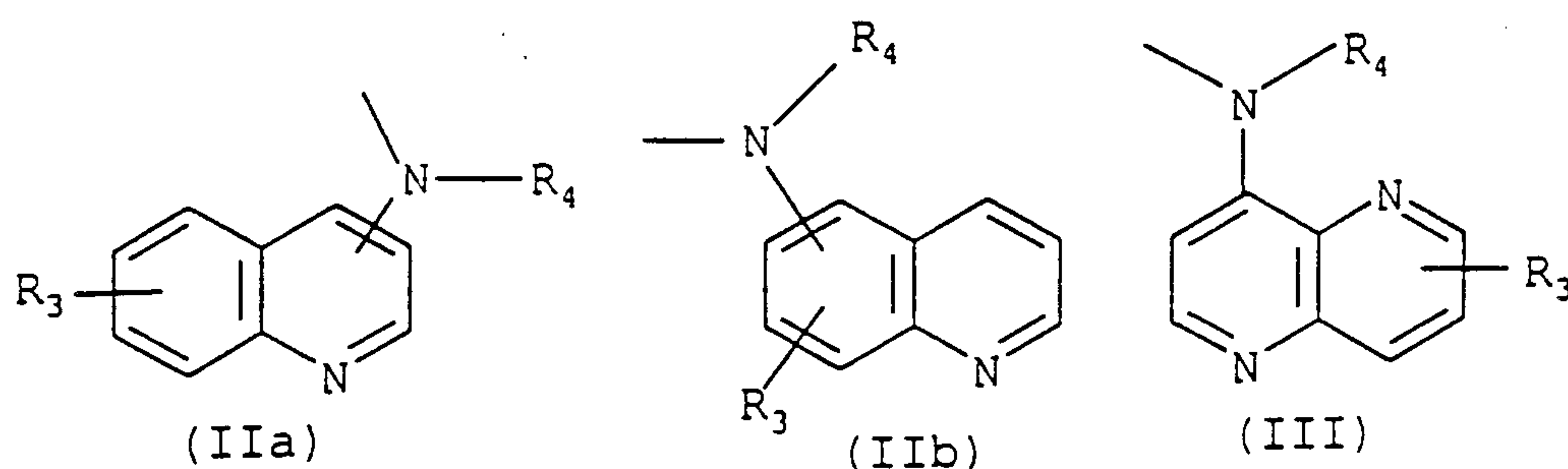
choisi parmi $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}_a, \text{R}_b)$ avec R_a et R_b , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1 à C5,

- R_x et R_y forment un peroxyde cyclique de 4 à 8 chaînons, pouvant comporter 1 ou 2 atomes d'oxygène supplémentaires dans la structure cyclique, C_j étant l'un des sommets de ce peroxyde cyclique, ou

- R_x ou R_y est un peroxyde cyclique de 4 à 8 chaînons, pouvant comporter 1 ou 2 atomes d'oxygène supplémentaires dans la structure cyclique, et un ou plusieurs substituants R_3 identiques ou différents, occupant des positions distinctes quelconque sur le cycle, l'un au moins représentant un atome d'halogène, un groupe $-\text{OH}$, un groupe $-\text{CF}_3$, un radical aryle, un radical alkyle ou alkoxy en C1 à C5, un groupe $-\text{NO}_2$, le ou les autres substituants présentant l'une de ces significations ou un atome d'hydrogène, les sommets carbonés du peroxyde cyclique pouvant être le cas échéant substitués par un ou plusieurs substituants tels que définis pour R_3 , deux substituants adjacents pouvant former une structure cyclique à 5 ou 6 chaînons, saturée ou insaturée, le cas échéant substituée par un ou plusieurs substituants R_3 en position quelconque, l'autre substituant R_x ou R_y pouvant être R_3 , et leurs sels d'addition avec des acides pharmacologiquement acceptables.

De manière avantageuse, le résidu A draine à l'intérieur du parasite le composé couplé, qui exerce alors un effet alkylant sur l'hème et /ou les protéines parasitaires.

Dans une famille préférée de dérivés selon l'invention, A représente un hétérocycle azoté choisi parmi une aminoquinoléine de formule (II) ou une 1,5-naphtyridine de formule (III) suivantes



dans lesquelles

4

-R₃ représente, un ou plusieurs substituants identiques ou différents, occupant des positions distinctes, l'un au moins représentant un atome d'halogène, un groupe -OH, un groupe -CF₃, un radical aryle, un radical alkyle ou alkoxy en C1 à C5, un groupe -NO₂, le ou les autres substituants présentant l'une de ces significations ou un atome d'hydrogène,

5 -R₄ représente un radical alkyle en C1 à C5, linéaire, ramifié ou cyclique, ou un atome d'hydrogène.

Dans une autre famille préférée de l'invention, A représente un radical de formule (IV)

10

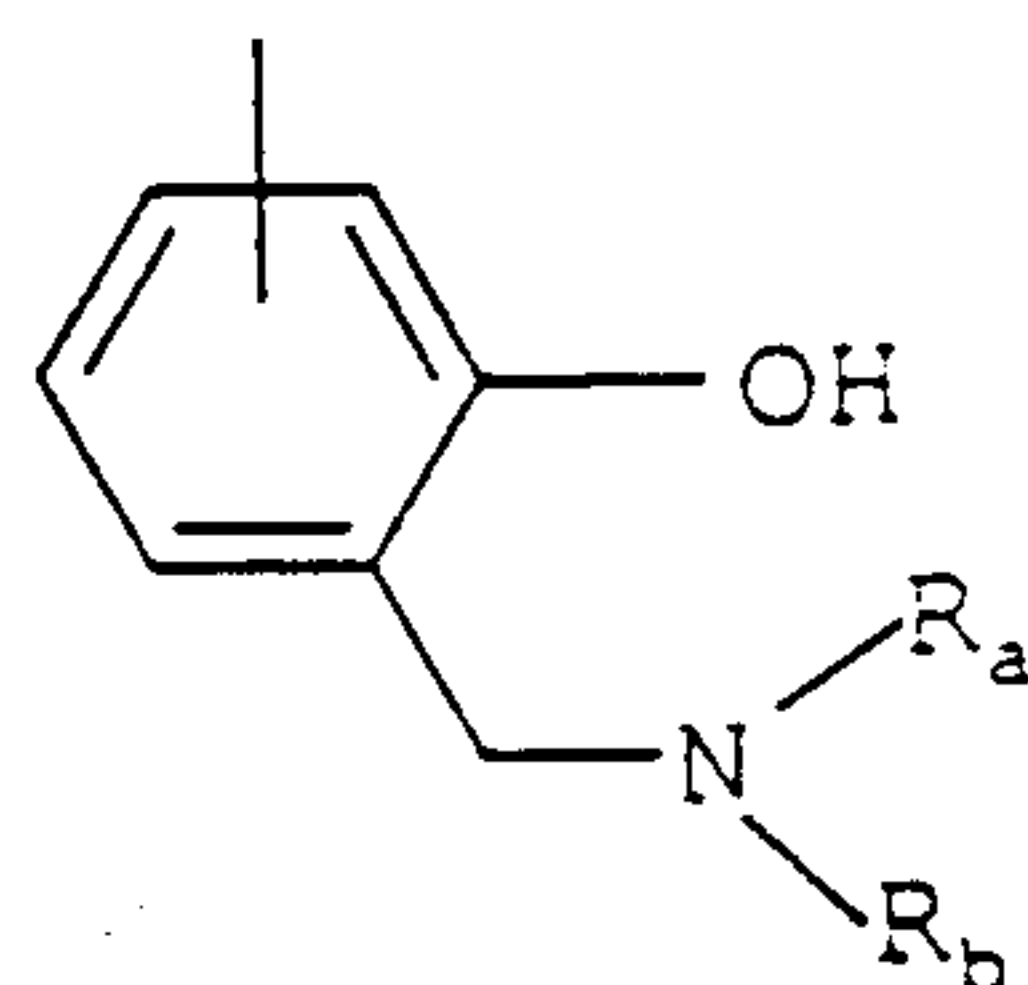


dans laquelle R₅ représente un radical aryle ou un résidu hétérocyclique azoté.

15 Des significations préférées pour R₅ correspondent à des radicaux 9-phénanthrényle ou 4-quinoléinyne, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₃.

Dans encore une autre famille préférée, A représente un résidu phénol-2 (aminométhyl) de formule (V)

20



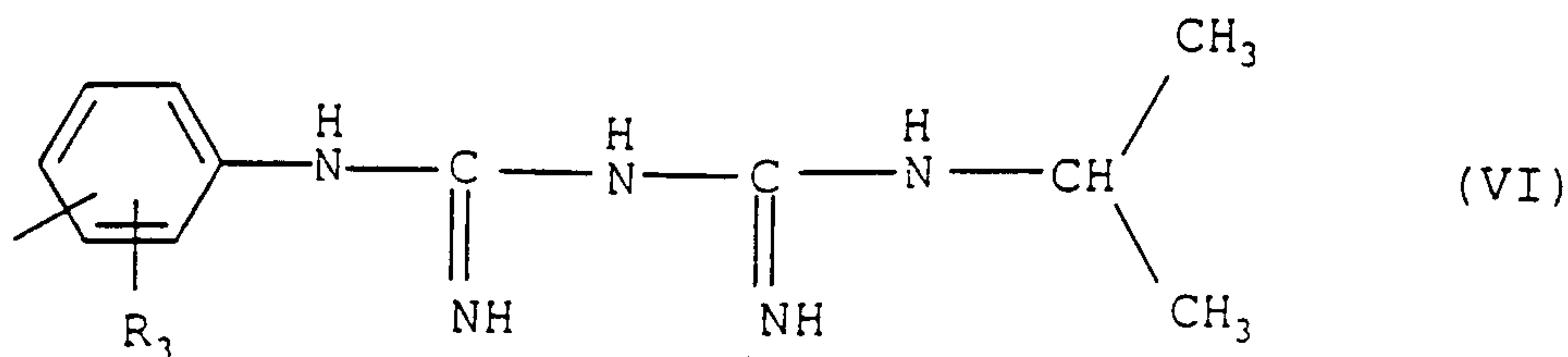
(V)

25

dans laquelle R₃, R_a et R_b sont tels que définis ci-dessus.

Une autre famille préférée de molécules duales selon l'invention comprend un substituant A représentant un résidu biguanide choisi parmi les dérivés de proguanil de formule (VI)

30

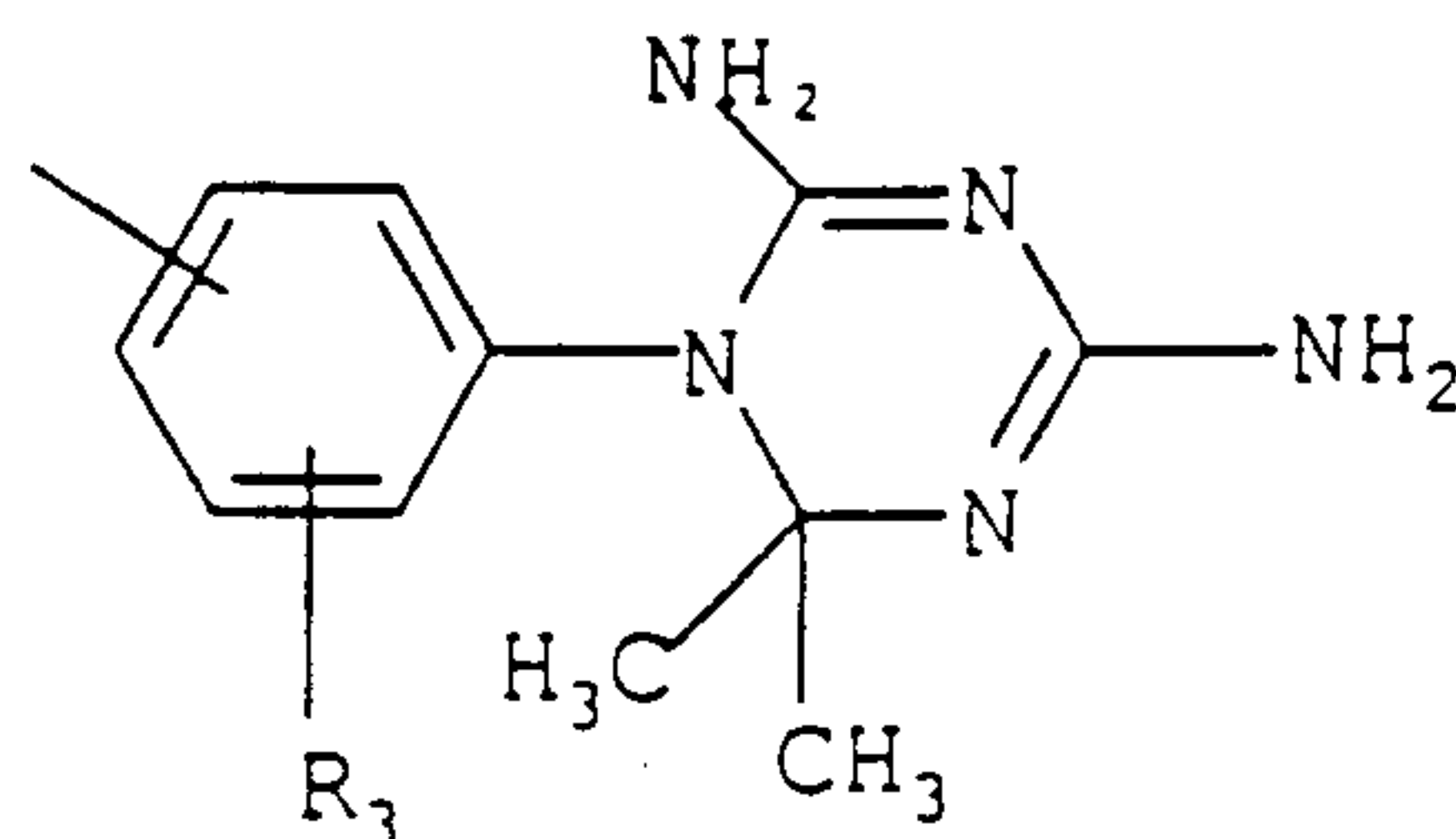


(VI)

5

ou de cycloguanil de formule (VII)

5



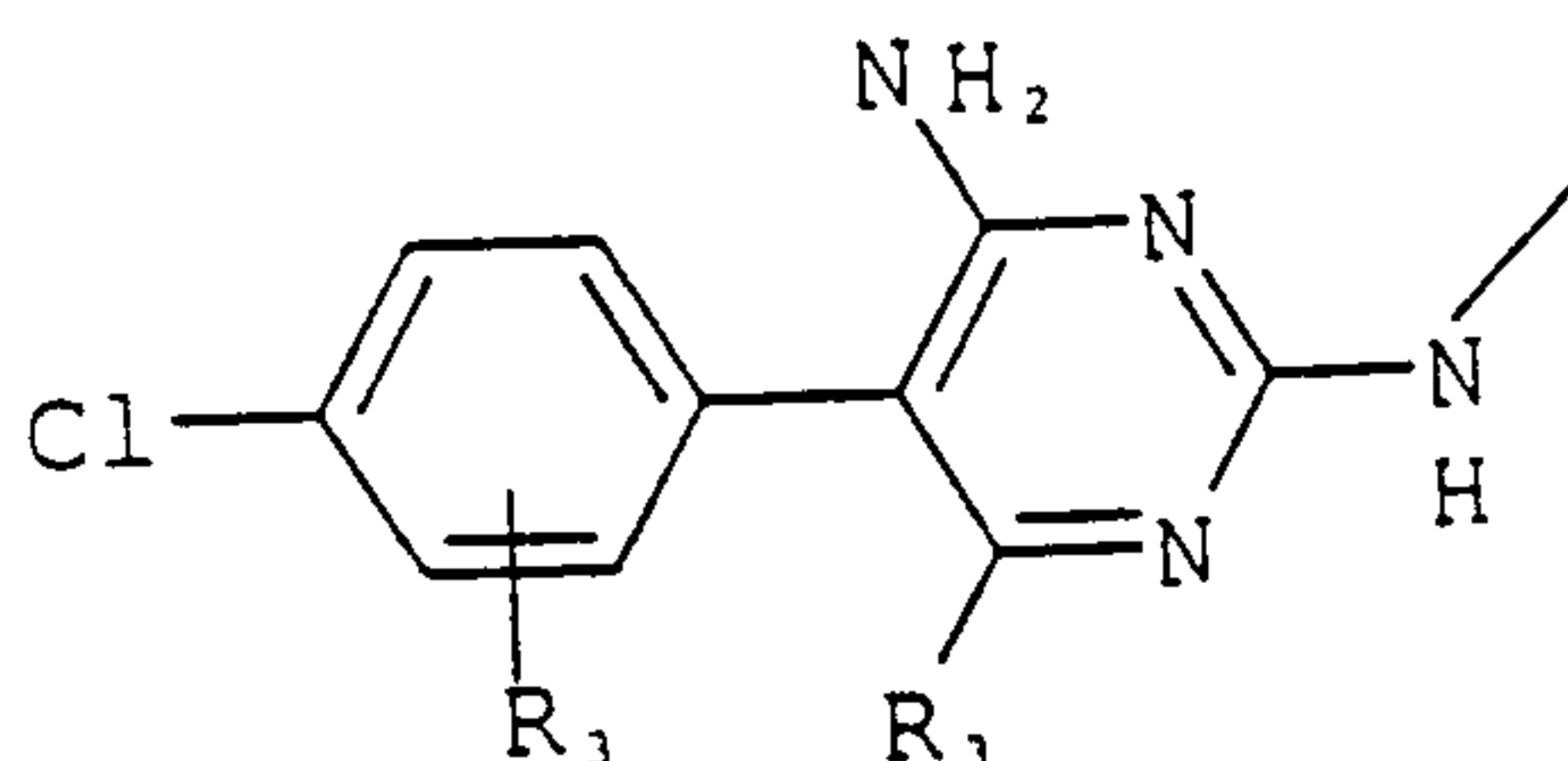
(VII)

dans laquelle R₃ est tel que défini ci-dessus.

10

Dans une autre famille préférée, A représente un résidu de pyrimidine et plus particulièrement de pyriméthamine de formule (VIII)

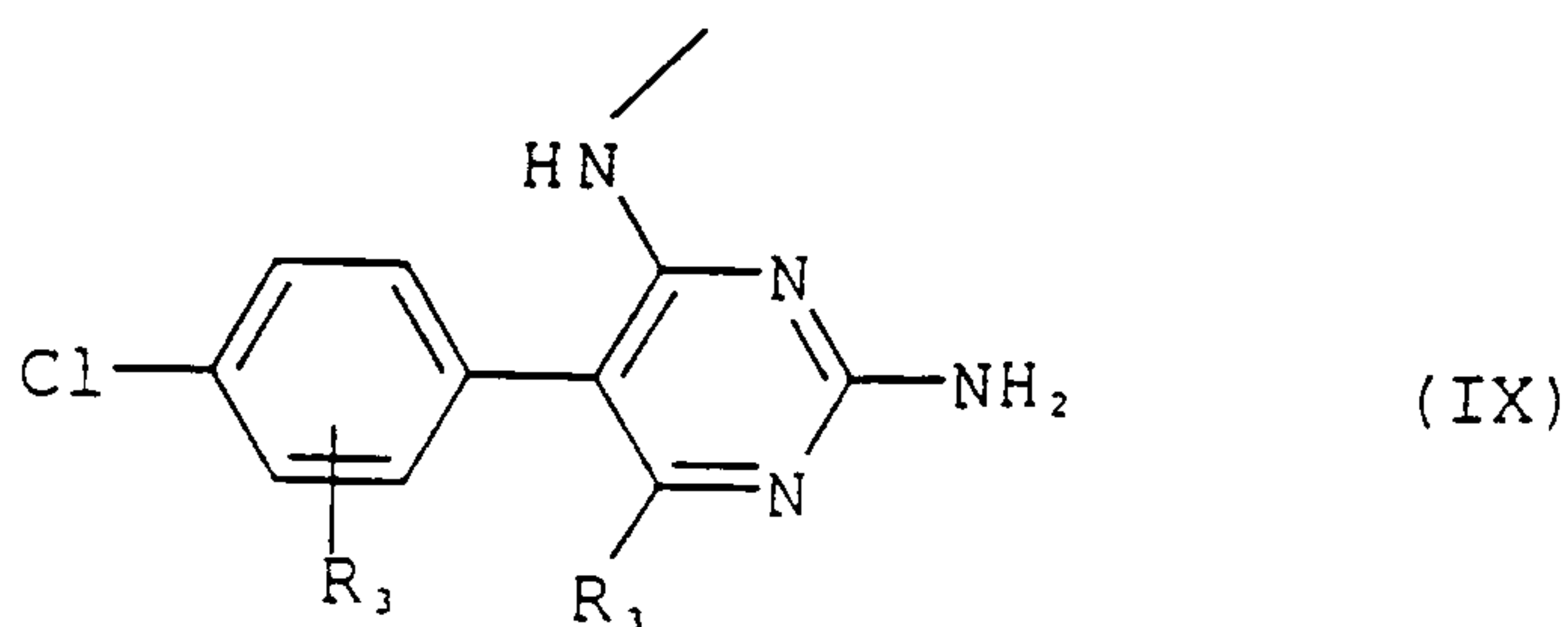
15



(VIII)

ou de formule (IX)

20



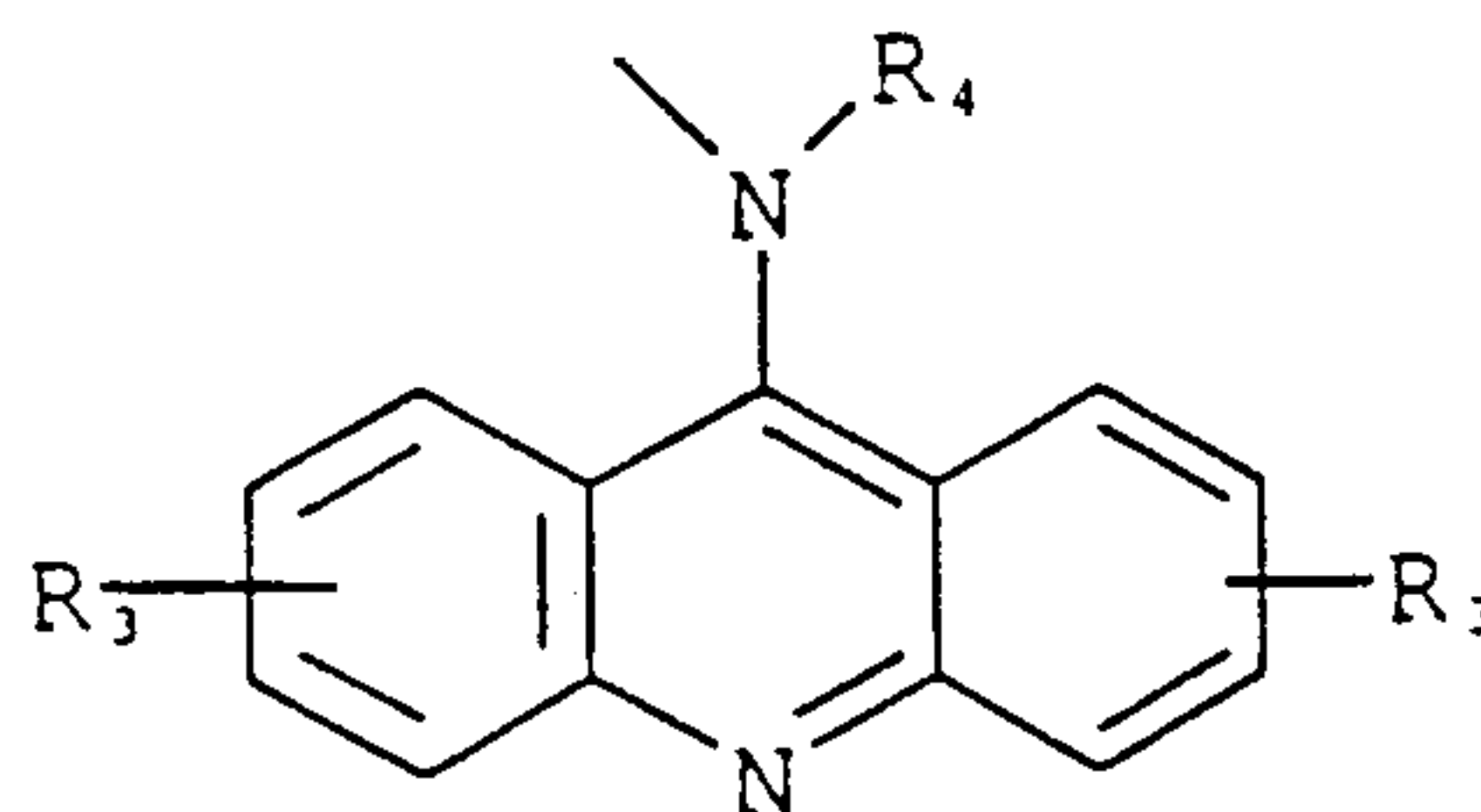
(IX)

dans laquelle R₃ est tel que défini ci-dessus.

25

Dans encore une autre famille préférée de l'invention, A représente un résidu acridine de formule (X)

30

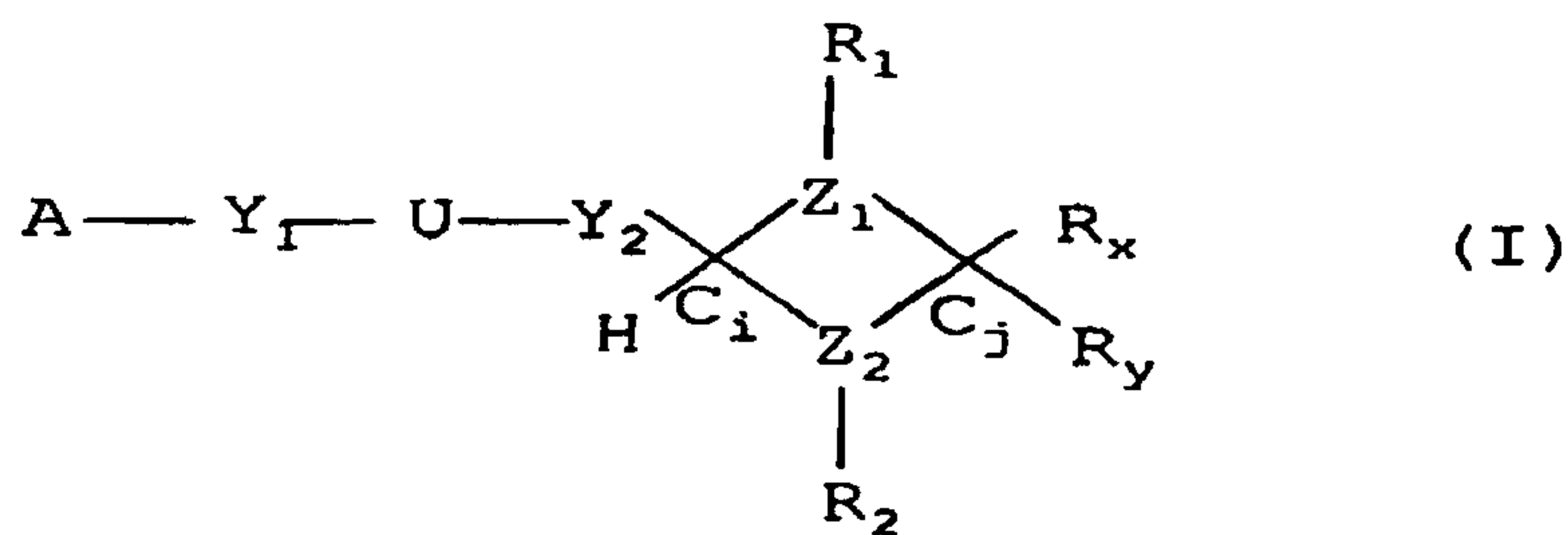


(X)

dans laquelle R₃ et R₄ sont tels que définis ci-dessus.

5a

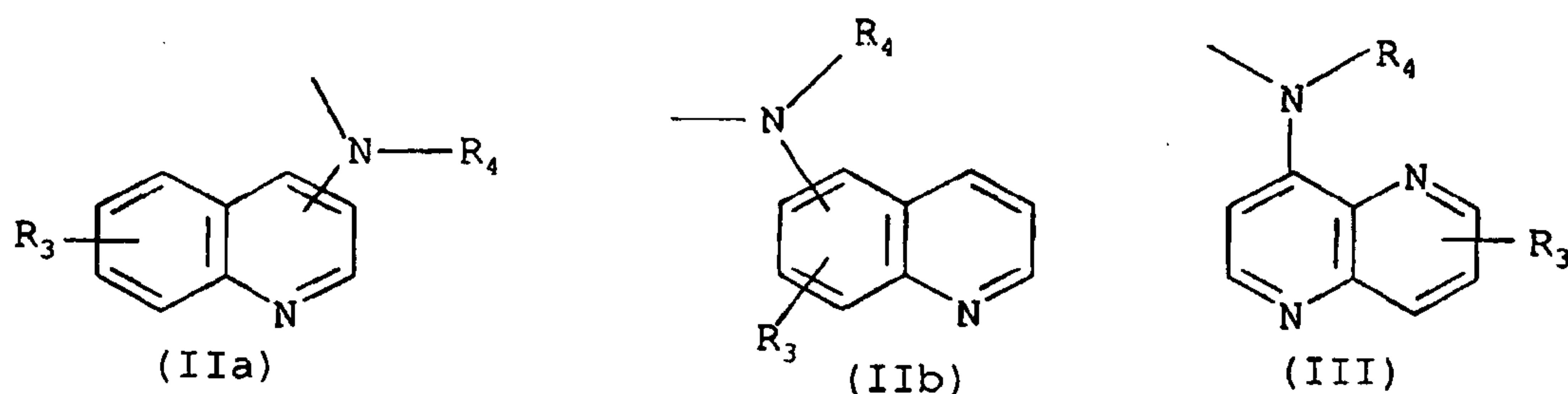
L'invention vise des molécules duales caractérisées en ce qu'il s'agit de produits de couplage répondant à la formule (I)



dans laquelle

5 -A représente un résidu de molécule à activité antipaludique choisi parmi le groupe comprenant

a) un hétérocycle azoté, choisi parmi une aminoquinoléine de formule (IIa), (IIb) ou une 1,5-naphtyridine de formule (III) suivantes



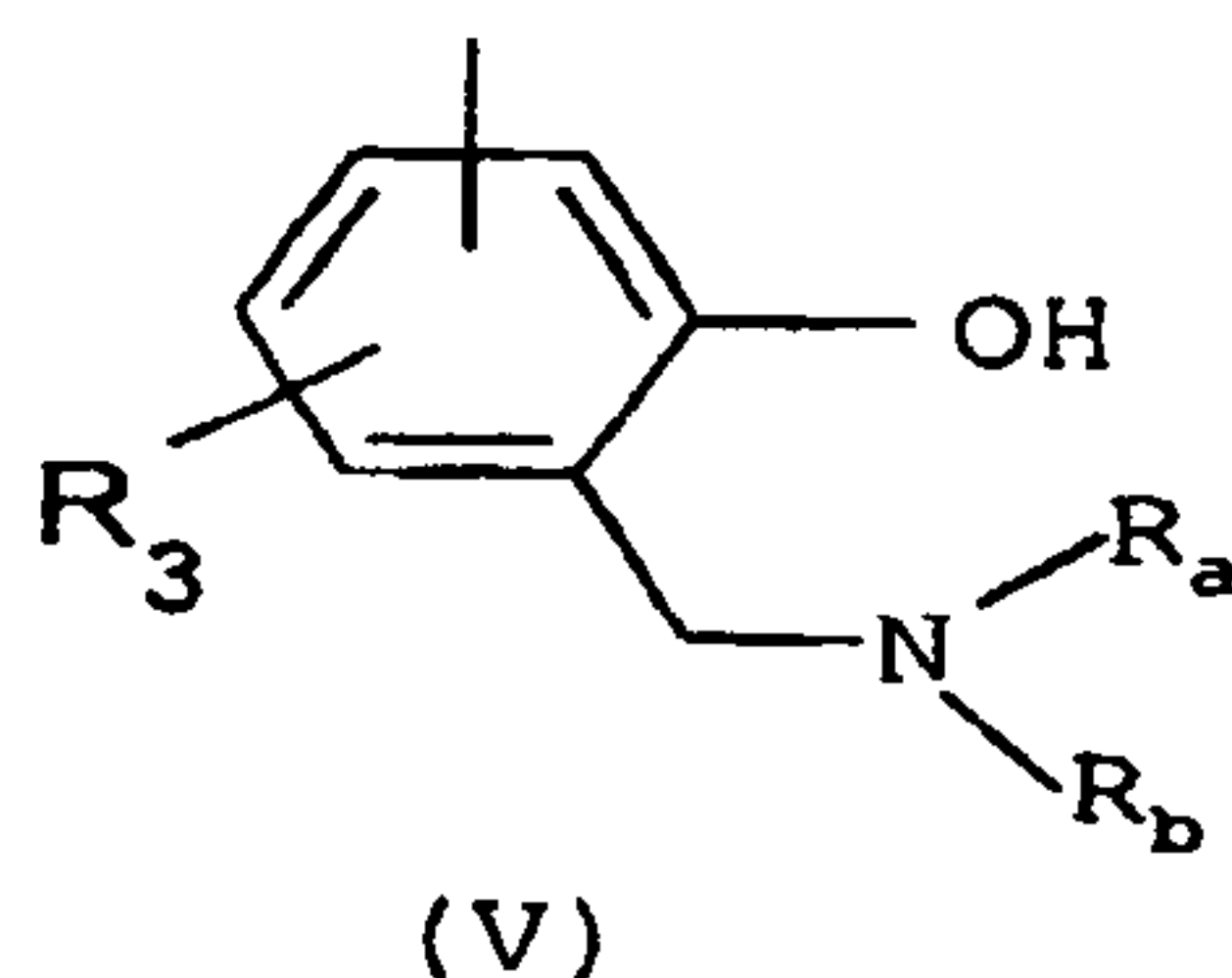
10 dans lesquelles

-R₃ représente, un ou plusieurs substituants identiques ou différents, occupant des positions distinctes, l'un au moins représentant un atome d'halogène, un groupe -OH, un groupe -CF₃, un radical aryle, un radical alkyle ou alkoxy en C1 à C5, ou un groupe -NO₂, le ou les autres substituants présentant l'une de ces significations ou un atome d'hydrogène, et

-R₄ représente un radical alkyle en C1 à C5, linéaire, ramifié ou cyclique, ou un atome d'hydrogène,

b) un radical de formule (IV) R₅-CHOH dans laquelle R₅ représente un radical aryle ou un hétérocycle azoté,

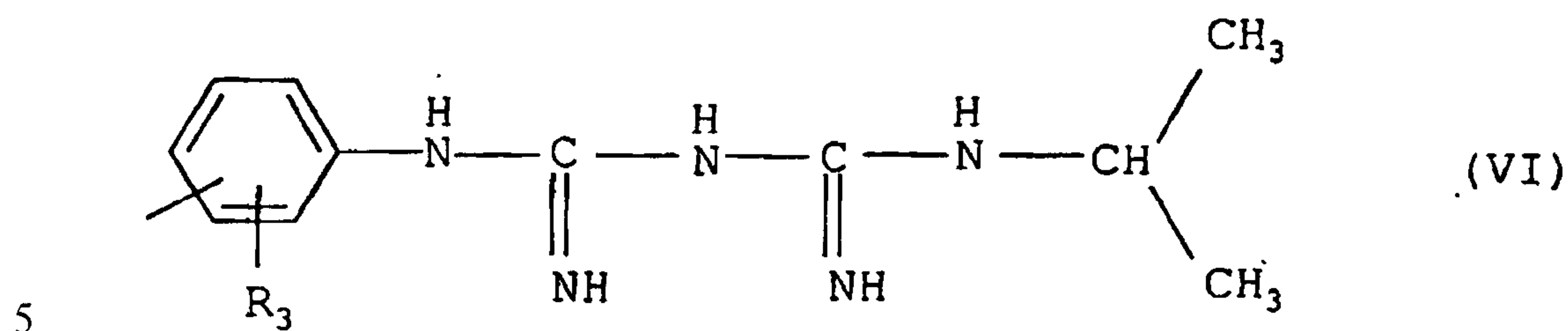
c) un résidu phénol-2 (aminométhyl) de formule (V)



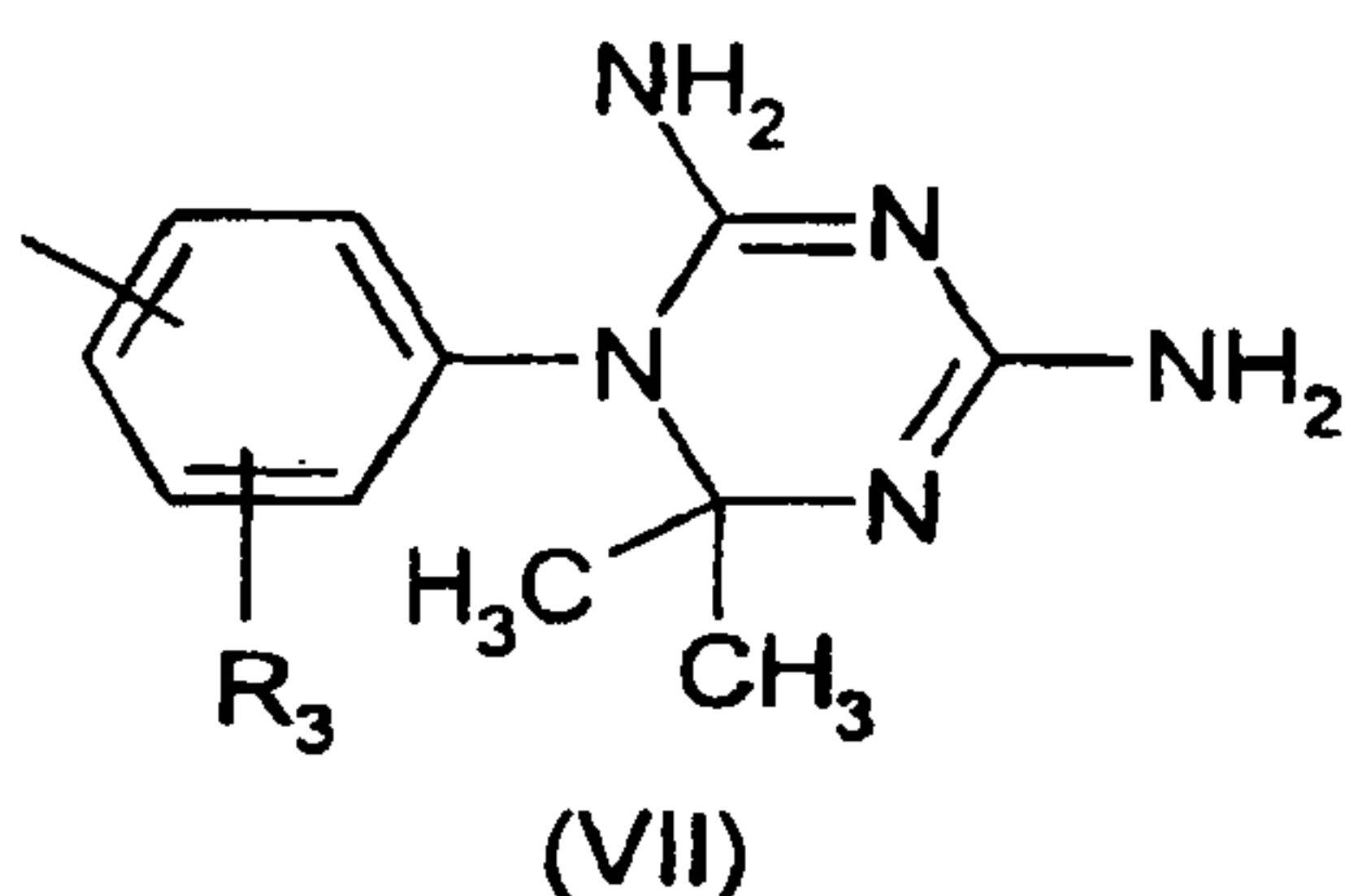
5b

dans laquelle R_3 est tel que défini précédemment et R_a et R_b , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1 à C5,

d) un résidu biguanide choisi parmi les dérivés de proguanil de formule (VI)

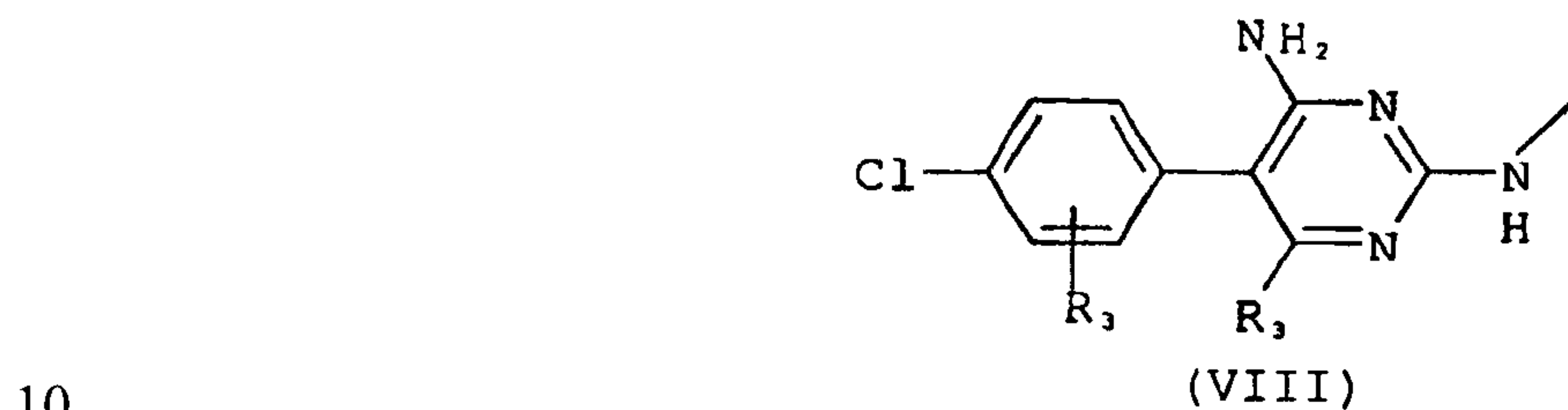


ou de cycloguanil de formule (VII)

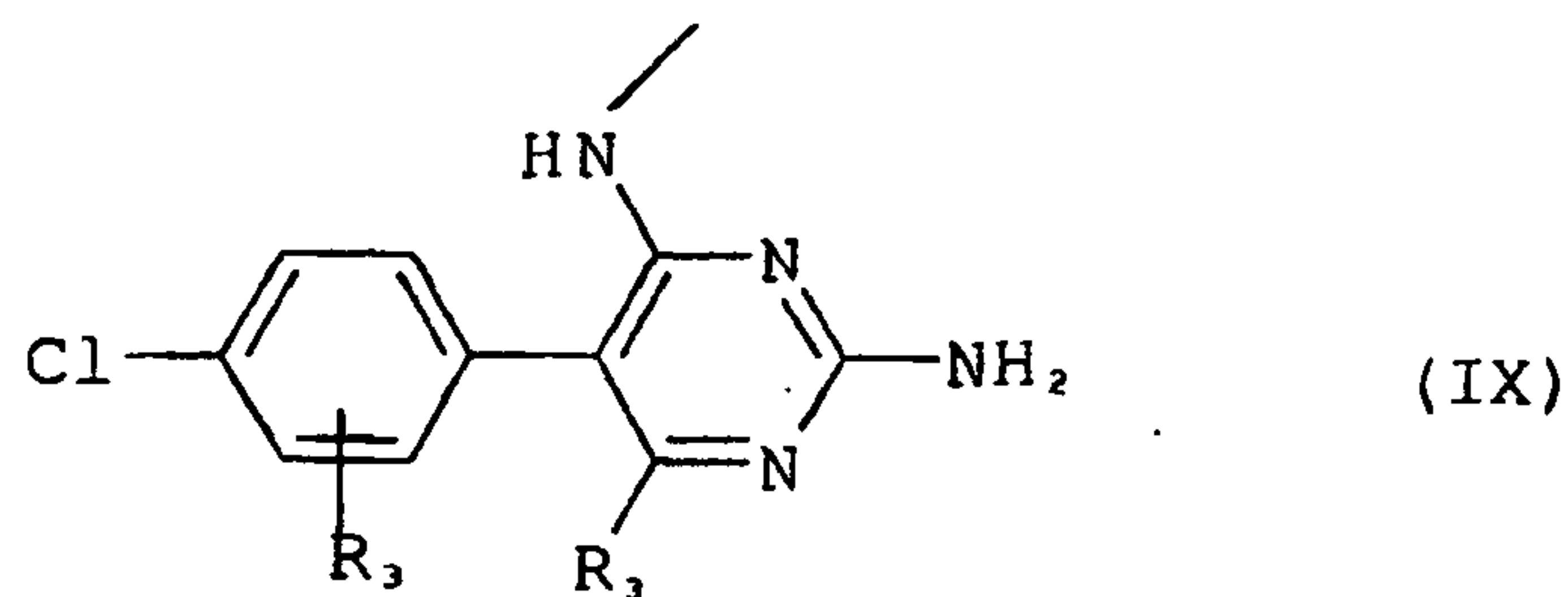


dans laquelle R_3 est tel que défini précédemment,

e) un résidu de pyriméthamine de formule (VIII)



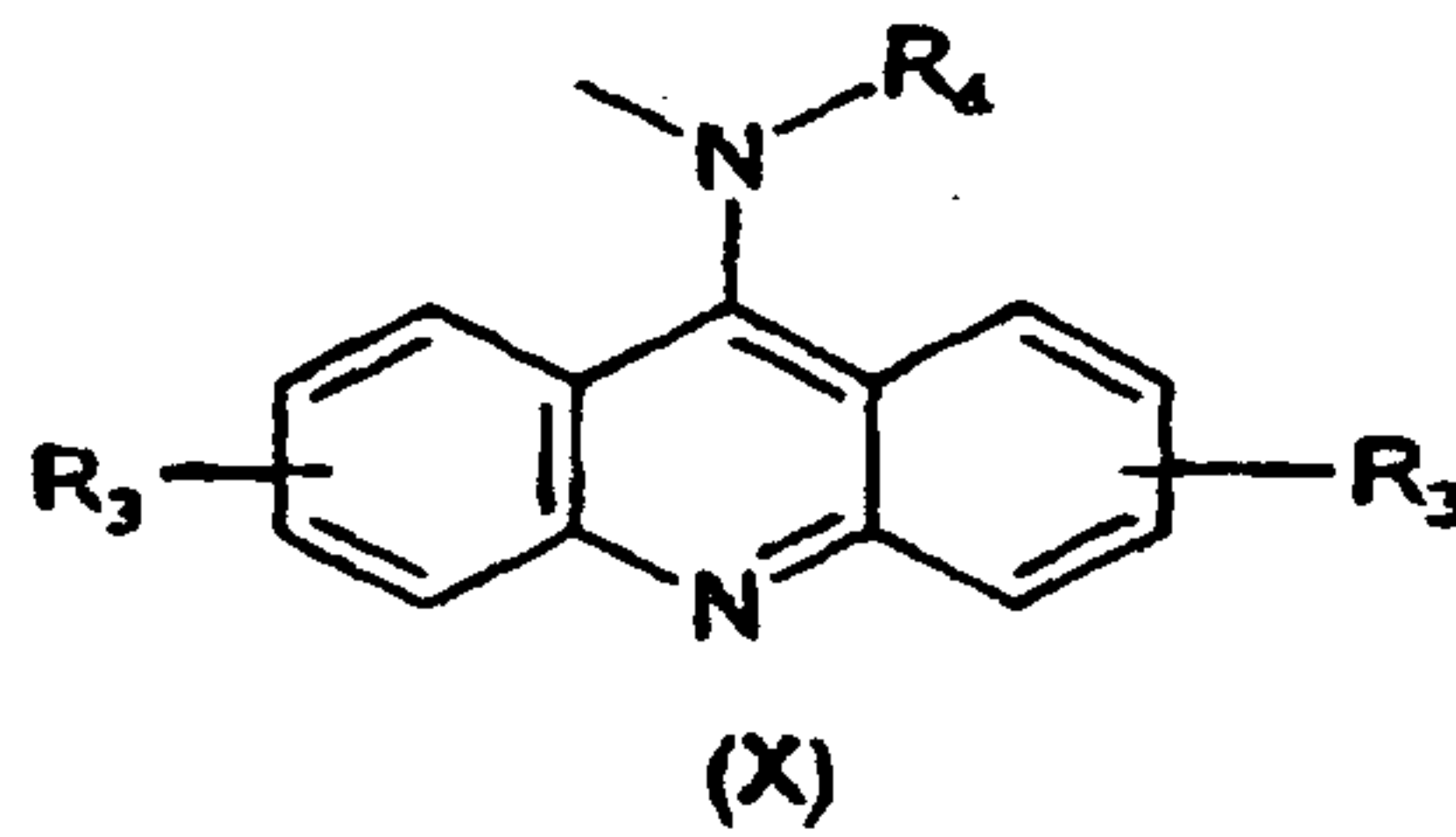
ou de formule (IX)



dans laquelle R_3 est tel que défini précédemment, et

f) un résidu acridine de formule (X)

5c



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que défini précédemment,

5 - Y_1 et Y_2 , identiques ou différents, représentent une chaîne alkylène en C1 à C5, linéaire ou ramifiée, contenant le cas échéant un ou plusieurs radicaux amine, amide, sulfonamide, carboxyle, hydroxyle, éther ou thioéther, cette chaîne alkylène en C1 à C5 étant le cas échéant substituée par un radical alkyle en C1 à C5, l'un de Y_1 ou Y_2 étant éventuellement absent,

- U est une fonction amine, amide, sulfonamide, carboxyle, éther ou thioéther, cette fonction assurant le lien entre Y_1 et Y_2 ,

10 - Z_1 et Z_2 , identiques ou différents, représentent un radical arylène ou alkylène linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, l'un de Z_1 ou Z_2 étant éventuellement absent, ou l'ensemble $Z_1 + Z_2$ représente une structure polycyclique incluant les carbones de jonction C_i et C_j ,

15 - R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe fonctionnel capable d'augmenter l'hydrosolubilité de la molécule duale, choisi parmi $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, ou $-\text{N}(\text{R}_a, \text{R}_b)$, R_a et R_b sont tels que définis précédemment,

20 - R_x et R_y forment un peroxyde cyclique de 4 à 8 chaînons, comportant éventuellement 1 ou 2 atomes d'oxygène supplémentaires dans la structure cyclique, C_j étant l'un des sommets de ce peroxyde cyclique, ou

25 - R_x ou R_y est un peroxyde cyclique de 4 à 8 chaînons, comportant éventuellement 1 ou 2 atomes d'oxygène supplémentaires dans la structure cyclique et un ou plusieurs substituants R_3 identiques ou différents, occupant des positions distinctes quelconques sur le cycle, l'un au moins représentant un atome d'halogène, un groupe $-\text{OH}$, un groupe $-\text{CF}_3$, un radical aryle, un radical alkyle ou alkoxy en C1 à C5, ou un groupe $-\text{NO}_2$, le ou les autres substituants présentant l'une de ces significations ou un atome d'hydrogène, les sommets carbonés du peroxyde cyclique étant le cas échéant substitués par un ou plusieurs substituants tels que définis pour R_3 , ou deux substituants adjacents formant une structure cyclique à 5 ou 6 chaînons, saturée ou insaturée, le cas

30

échéant substituée par un ou plusieurs substituants R_3 en position quelconque, et l'autre substituant R_x ou R_y étant R_3 ,
et leurs sels d'addition avec des acides pharmacologiquement acceptables.

- 5 Les molécules peuvent être caractérisées en ce que R_3 représente un seul substituant, ce substituant étant un atome d'halogène choisi parmi F, Cl, Br ou I, ou 2 substituants occupant des positions distinctes, l'un représentant un atome d'halogène choisi parmi F, Cl, Br ou I, l'autre un groupe alcoxy.
- 10 L'invention vise également des compositions caractérisées en ce qu'elles renferment de 10 à 100 mg du produit de couplage tel que défini ci-dessus par unité de prise en vue d'une administration par voie orale.

- Les compositions peuvent être caractérisées en ce qu'elles renferment par unité de prise de 10 à 50 mg du produit de couplage en vue d'une administration par voie injectable.
- 15

L'invention vise également l'utilisation des molécules duales telles que définies ci-dessus pour l'élaboration de médicaments à activité antipaludique.

6

L'invention vise des molécules duales, telles que définies ci-dessus, en particulier correspondant aux familles préférées évoquées plus haut, et dans lesquelles R_x et R_y forment ensemble un peroxyde cyclique.

- 5 Dans des molécules duales plus spécialement préférées de ce type, R_x ou R_y représentent un trioxane substitué par un ou plusieurs substituants R_3 .

Dans une autre disposition préférée de l'invention, utilisée avantageusement avec la disposition qui précède, Z_1 et Z_2 représentent un radical cyclohexyle ou bis-cyclopentyle.

10

Dans encore une autre disposition préférée, utilisée le cas échéant avec au moins l'une des dispositions qui précèdent, Y_1 -U- Y_2 sont choisis de manière à moduler l'hydrosolubilité de la molécule afin de lui conférer une activité optimale.

- 15 L'invention vise également un procédé de synthèse des molécules définies ci-dessus.

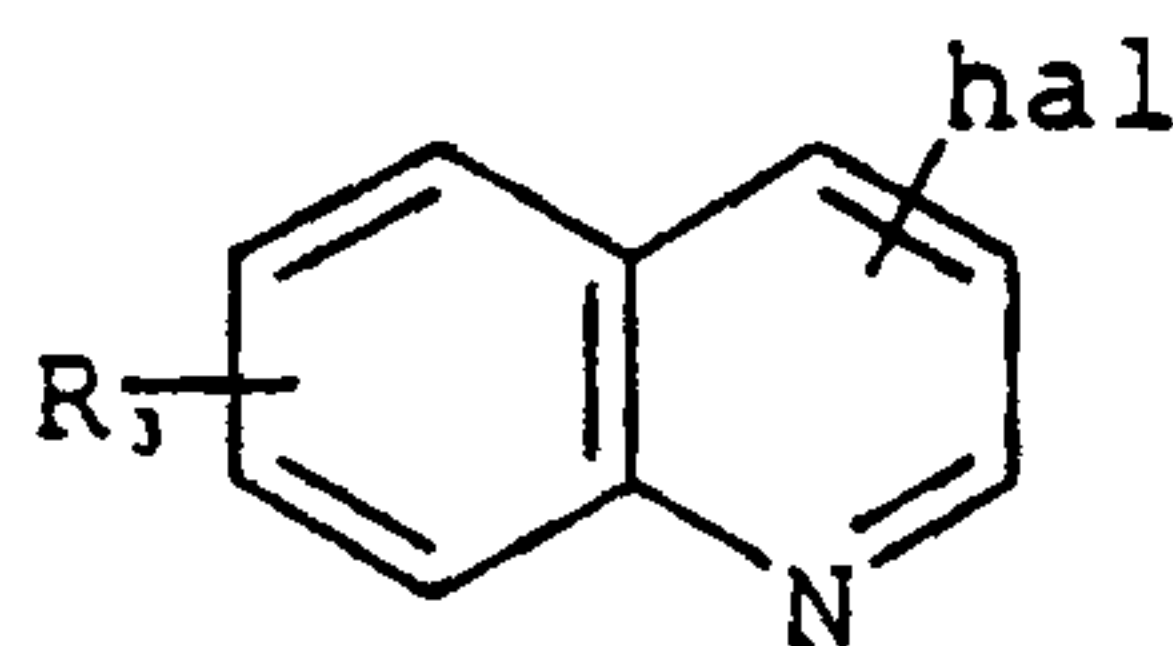
Ce procédé comprend la réaction de dérivés réactifs de A et de dérivés peroxydiques comportant les résidus R_x et R_y de manière à former, entre ces dérivés, un bras de couplage tel que défini en rapport avec la formule (I).

20

Diverses voies de synthèse seront aisément accessibles à l'homme du métier en opérant selon les techniques classiques. Pour la synthèse par exemple des peroxydes, on se référera avec avantage à l'ouvrage de S. Patai, "The Chemistry of peroxides", John Wiley and Sons Ltd, 1983.

25

Ainsi, pour préparer des molécules duales renfermant comme peroxyde, un trioxane, et comme dérivé A, une aminoquinoléine, on fait réagir un composé de formule (XI)



30

(XI)

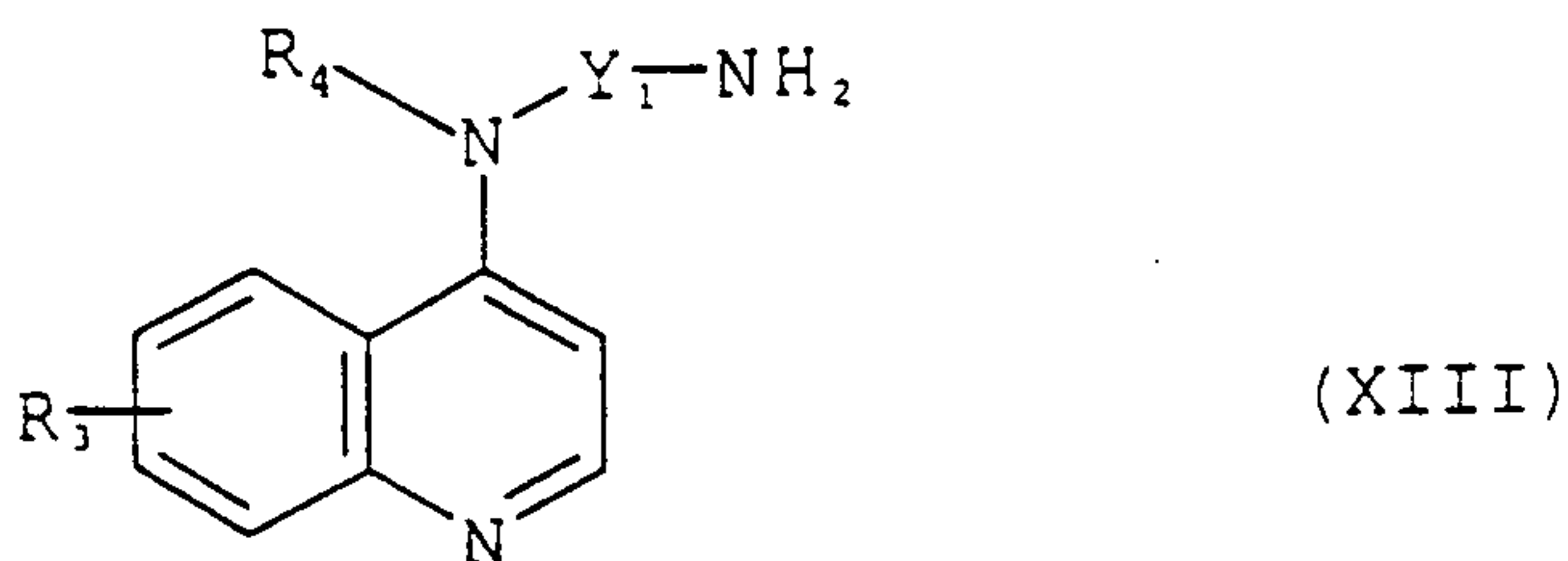
dans laquelle R_3 est tel que défini ci-dessus, et "hal" représente un atome d'halogène, avec une dérivé diaminé de formule (XII)



5

où R_4 et Y_1 sont tels que définis ci-dessus et U_1 représente un groupe $-NH_2$,
ce qui conduit à l'obtention d'un composé de formule (XIII)

10

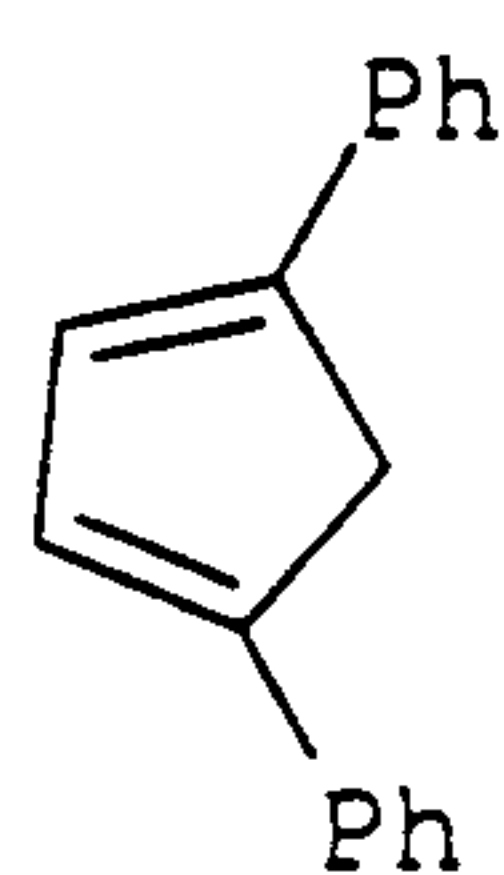


dans laquelle, R_3 , R_4 et Y_1 sont tels que définis ci-dessus,

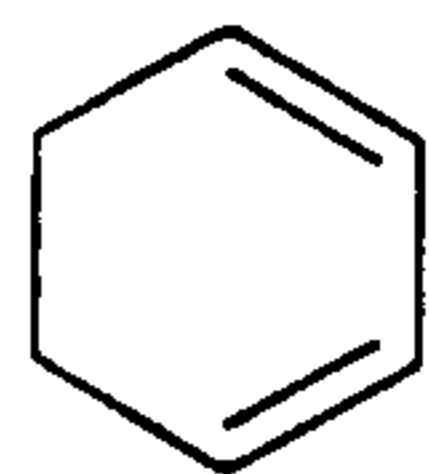
15

b) - l'irradiation en présence d'oxygène moléculaire et d'un photosensibilisateur, d'un dérivé de formule (XIV) à (XVII) suivante

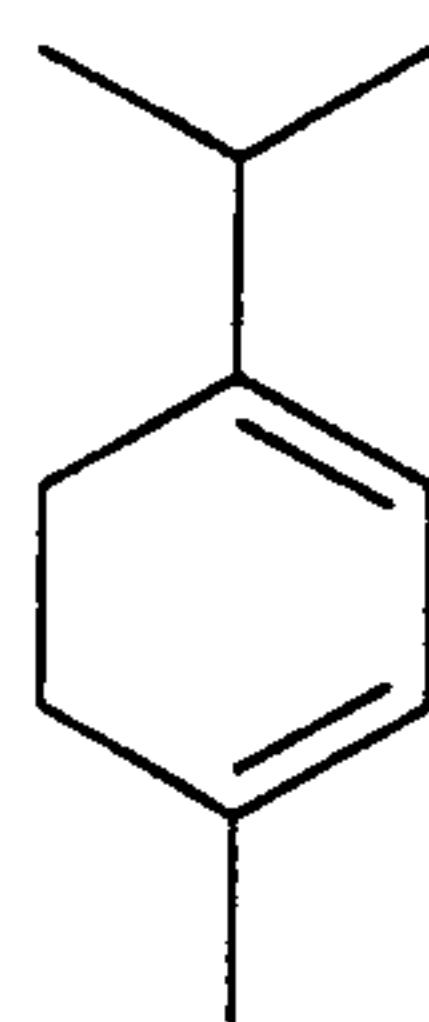
20



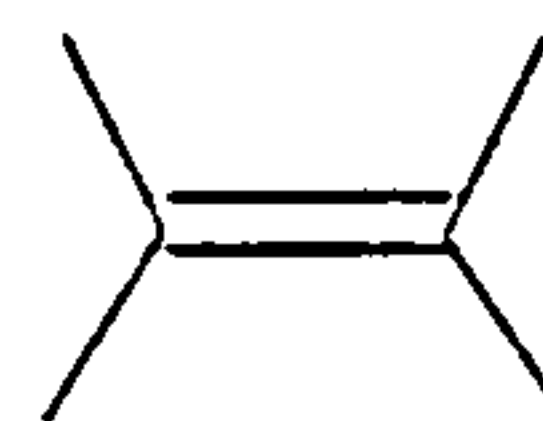
(XIV)



(XV)



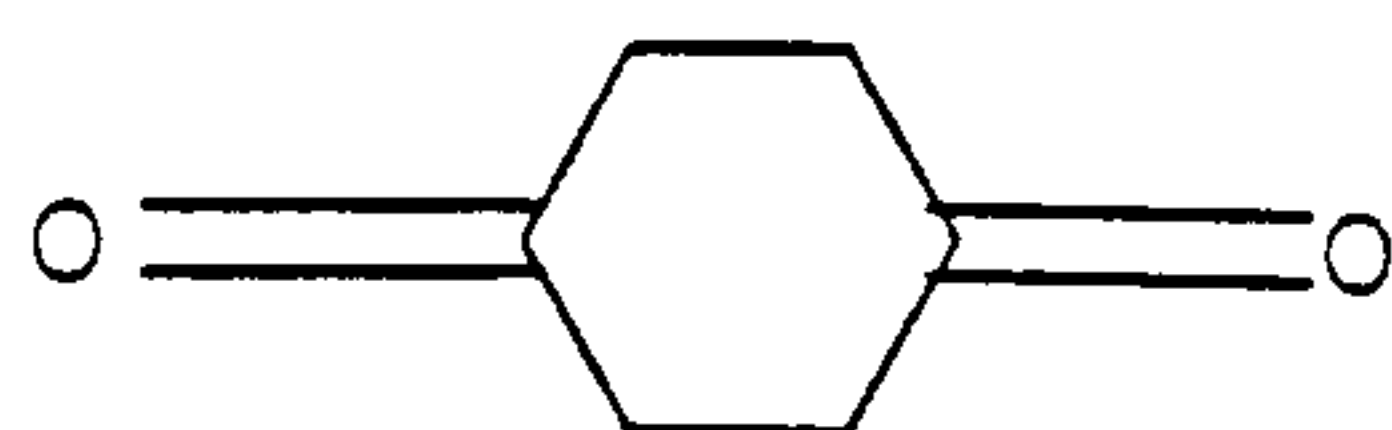
(XVI)



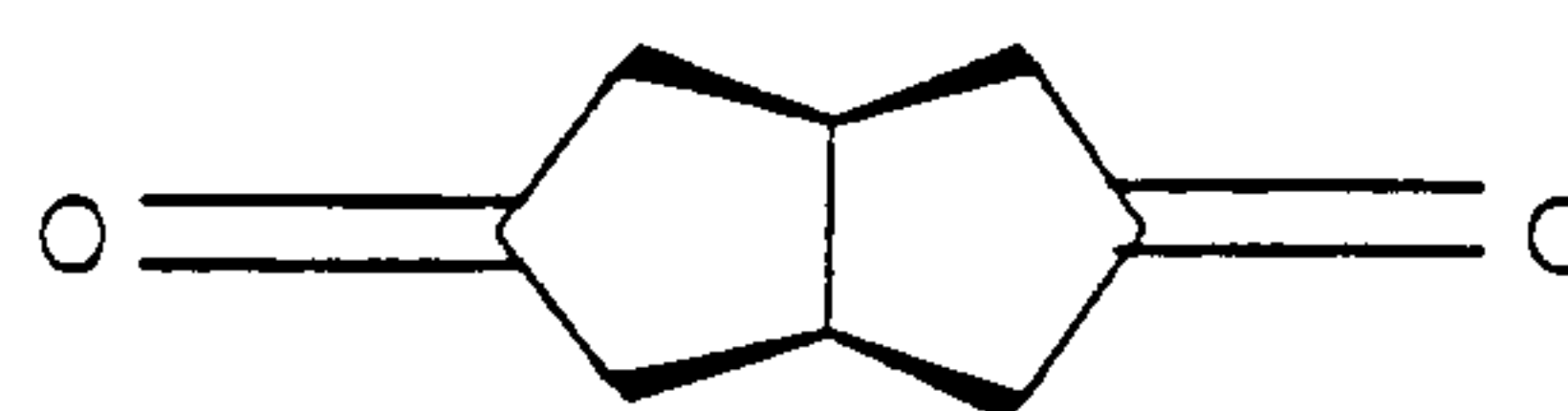
(XVII)

suivie de la réaction avec une dicétone, telle que la 1,4-cyclohexadione de formule (XVIII)
ou la *cis*-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione de formule (XIX)

25



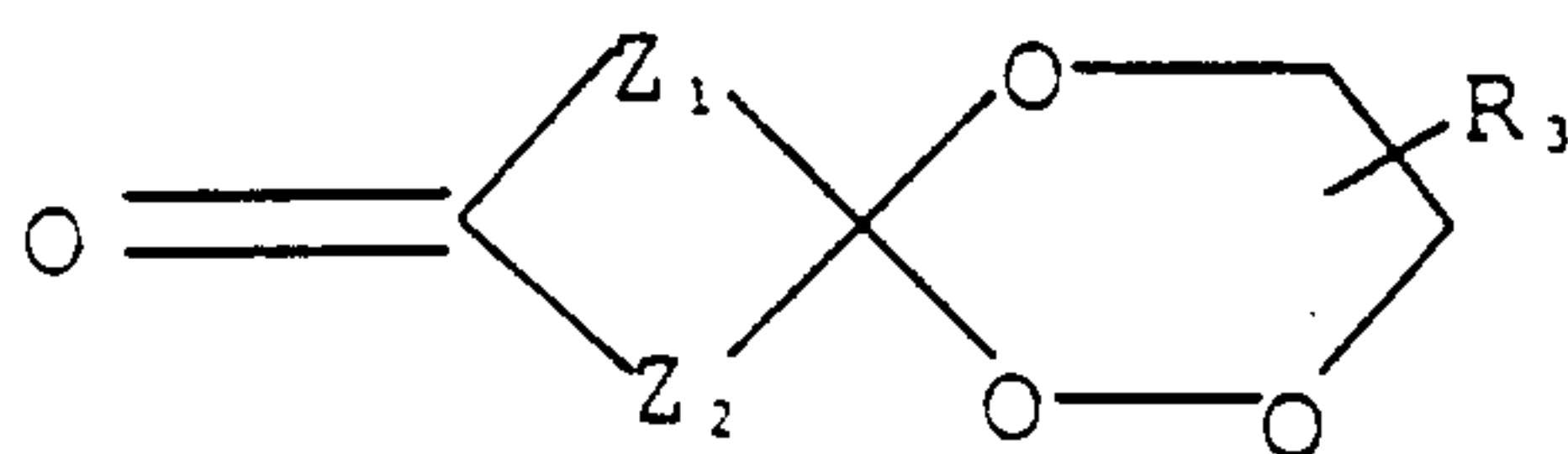
(XVIII)



(XIX)

30

conduisent à des trioxanes fonctionnalisés par une cétone, de formule générale (XX)



(XX)

dans laquelle Z_1 , Z_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus,

5

c) - le couplage du dérivé de formule (XIII) avec le trioxane de formule (XX), par amination réductrice, suivi le cas échéant d'une réaction avec un acide pharmaceutiquement acceptable, pour obtenir le produit de couplage sous forme de sel.

10 L'étape a) est avantageusement réalisée à une température de 80°C à 140°C et sous agitation. Le dérivé diaminé est utilisé de préférence à raison de 5 équivalents molaires. Après refroidissement, le produit obtenu est récupéré par extraction, par exemple à l'aide d'un solvant organique tel que le dichlorométhane, puis traité, si on le souhaite, aux fins de purification.

15

Pour réaliser l'étape b), on procède à une oxygénation photosensibilisée de l'oléfine de départ en présence d'oxygène moléculaire. Le photosensibilisateur est avantageusement un agent classique comme la tétraphénylporphyrine ou le rose de Bengale.

20

On fait alors réagir le peroxyde obtenu avec une dicétone, à raison de préférence de 4 à 10 équivalents molaires. La réaction est avantageusement réalisée en présence de triméthyl silyl trifluorométhane sulfonate, à température inférieure à -50°C, notamment de -70°C, pendant plusieurs heures. Le trioxane fonctionnalisé est ensuite purifié. On a recours par exemple à une chromatographie sur colonne. Un protocole voisin est utilisé pour la

25

synthèse du trioxane précurseur des trioxaquinones de formule (XIII) : le 2,3-diméthylbut-2-ène est photooxygéné dans les conditions ci-dessus, puis est mis en présence de 2 à 10 équivalents molaires d'un oxoaldéhyde, de quelques gouttes d'acide trifluoracétique et 2 équivalents molaires de N-iodosuccinimide. La réaction est réalisée à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant plusieurs heures. Le trioxane fonctionnalisé est ensuite

30

purifié, on a recours par exemple à une chromatographie sur colonne.

L'étape de couplage de c) entre la cétone et l'amine primaire est réalisée en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium, à température ambiante.

Ces composés sont mis en oeuvre selon un rapport molaire amine /cétone primaire d'environ 1,25, l'agent réducteur étant utilisé à raison de 1,25 équivalent/cétone. Pour obtenir le produit de couplage sous forme de sel, on procède à la protonation des azotes basiques, en ajoutant un acide pharmacologiquement acceptable. A titre d'exemple, on citera l'acide citrique, tartrique, oxalique et fumarique.

La réaction peut être réalisée avec 2 équivalents d'acide. Le produit protoné est ensuite récupéré et soumis à une ou plusieurs étapes de purification si on le souhaite.

10 L'étude des propriétés pharmacologiques des produits de couplage de l'invention a montré qu'ils exercent un effet antipaludique sur *P. falciparum* cultivé dans les hématies humaines.

L'obtention d'un tel effet est d'autant plus grand que les phénomènes de résistance de souches de *Plasmodium falciparum*, l'espèce mortelle, vis-à-vis des médicaments antimalariques usuels se développent et que, de plus, la protection vaccinale, pour laquelle d'importantes recherches sont effectuées, ne pourra être réalisée avant plusieurs années.

L'invention vise donc la mise à profit des propriétés de ces produits de couplage, qui de plus, présentent l'intérêt d'une grande innocuité, pour l'élaboration de compositions pharmaceutiques.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace d'au moins un produit de couplage tel que défini ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement inerte.

25 Ces compositions renferment le cas échéant des principes actifs d'autres médicaments. On citera notamment leur association avec toute autre molécule antipaludique (amino-quinoléine, aryl-alcool comportant une fonction amine, dérivés aminés de l'ortho-crésol, sulfones, sulfonamides, biguanides, amino-pyrimidines, amino-triazines, ou quinazolines, ainsi que les antibiotiques (tétracycline, rifampicine, gramicidine D, valinomycine et quinolones en particulier) et antifongiques présentant une activité antipaludique).

On les utilisera également avec avantage en association avec des composés facilitant leur assimilation tels que des sucres comme le glucose.

10

Les compositions de l'invention sont particulièrement appropriées pour le traitement du paludisme.

5 L'invention vise donc également l'application des produits de couplage définis plus haut pour élaborer des médicaments pour le traitement du paludisme.

Les conditionnements en vue de la vente, en particulier l'étiquetage et les notices d'emploi, et avantageusement l'emballage sont élaborés en fonction de l'application thérapeutique spécifique prévue.

10

Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont administrables sous différentes formes, plus spécialement par voie orale, rectale ou injectable.

15 Les compositions administrées par voie orale renferment avantageusement de 40 à 300 mg de principe actif par unité de prise, de préférence de 40 à 100 mg. Elles se présentent avantageusement sous forme, notamment, de comprimés, pilules, tablettes, gélules, gouttes.

20 Les formes injectables renferment par unité de prise de 20 à 300 mg de principe actif, de préférence de 50 à 100 mg. Elles se présentent sous forme de solutions injectables par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, élaborées à partir de solutions stériles ou stérilisables. Il peut s'agir également de suspensions ou d'émulsions.

Pour l'administration par voie rectale, on a recours à des suppositoires.

25

A titre indicatif, la posologie utilisable chez l'homme correspond aux doses suivantes : ainsi on administre par exemple au patient 50 à 300 mg/jour, en une ou plusieurs prises pour le traitement paludisme.

30 L'invention vise encore les réactifs biologiques dont les principes actifs sont constitués par les dérivés définis plus haut.

Ces réactifs peuvent être utilisés comme références ou étalons dans des études d'éventuelles activités antipaludiques.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent relatifs à l'obtention de produits de couplage de quinoléines et de trioxanes, appelés "trioxaquines", et à l'étude de leur activité antiparasitaire. Les formules des composés 1 à 34 dont la synthèse est décrite dans ces exemples sont données en fin de description.

Exemple 1 : trioxaquine 4

Synthèse de la 7-chloro-4-[N-(2-aminoéthyl)amino]-quinoléine 1

- 10 Un mélange de 4,7-dichloroquinoléine (2,0 g, 10 mmol) et de 1,2-diaminoéthane (2,7 g, 45 mmol), est chauffé à 85 °C pendant 5h sous agitation magnétique. Après ajout de soude 1N (15 mL), le solide obtenu est extrait par de l'acétate d'éthyle (100 mL) à 50 °C. La phase organique est lavée à l'eau distillée, puis à l'aide d'une solution saturée de NaCl, puis à nouveau à l'eau distillée et enfin est séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé et
15 le produit obtenu est séché sous vide (1,3 g, 58 %).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 8,52 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, H2'), 7,94 (d, ⁴J_{HH} = 2,2 Hz, 1H, H8'), 7,72 (d, ³J_{HH} = 8,9 Hz, 1H, H5'), 7,35 (dd, ³J_{HH} = 8,9 Hz, ⁴J_{HH} = 2,2 Hz, 1H, H6'), 6,40 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 1H, H3'), 5,76 (s large, 1H, HN9'), 3,32 (m, 2H, H₂C10'), 3,11 (tr, 2H, H₂C11'), 1,39 (s large, H₂N12').
20 SM (DCI/NH₃⁺) m/z (%) : 221 (2), 222 (MH⁺, 100), 223 (14), 224 (33), 225 (4).

Synthèse du trioxane fonctionnalisé par une cétone 2

- 25 Un mélange de 1,4-diphényl-1,3-cyclopentadiène (50 mg, 0,23 mmol) et de tétraphénylporphyrine (5 mg) dans du dichlorométhane (5 mL) est irradié en présence d'oxygène moléculaire (1,15 bar) pendant 1 heure, à 5 °C, avec une lampe blanche (200 W). Le peroxyde est obtenu avec un rendement quantitatif. Le peroxyde brut en solution dans le dichlorométhane est placé dans un bain à - 70 °C ; 10 équivalents molaires de 1,4-cyclohexadione (260 mg, 2,3 mmol) et 0,5 équivalent de triméthylsilyl trifluorométhane sulfonate (20 µL, 0,11 mmol) sont ajoutés et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à - 70 °C pendant 4 heures. La réaction est arrêtée par addition de triéthylamine (40 µL). Après retour à la température ambiante, le milieu réactionnel est lavé à l'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium et évaporé à sec. Le trioxane fonctionnalisé 2 est purifié par
30 chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane/acétate d'éthyle, 80/20, v/v) (rendement : 55 %).

12

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 7,60-7,30 (m, 10H, H-phényle), 6,35 (dd, $J_{\text{HH}} = 1,6$ et 4,0 Hz, 1H, H6), 5,26 (s large, 1H, H5), 3,31 et 3,05 (2 x d, $^2J_{\text{HH}} = 17,0$ Hz, 2 x 1H, $\text{H}_2\text{C8}$), 2,56-2,43 (m, 5H), 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 2H).

SM (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 363 (MH^+ , 24), 364 (7), 380 (MNH_4^+ , 100), 381 (27), 382 (7).

5

Couplage de l'amine primaire avec la cétone par amination réductrice : obtention de la trioxaquine 3

La cétone 2 (99 mg, 0,27 mmol) et l'amine primaire 1 (76 mg, 0,34 mmol) sont mises en solution dans CH_2Cl_2 (5 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (72 mg, 0,34 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 87 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,50 (2 x d, 1H, $\text{H2}'$), 7,95 (2 x d, 1H, $\text{H8}'$), 7,70 (2 x d, 1H, $\text{H5}'$), 7,63-7,25 (m, 11H, $\text{H6}'$ et 10H phényle), 6,35 (m, 2H, $\text{H3}'$ et H6), 5,99 (s large, 1H, $\text{HN9}'$), 5,17 (2 x s large, 1H, H5), 3,31 (m, 3H, $\text{H}_2\text{C10}'$ et HC8), 3,05 (m, 3H, $\text{H}_2\text{C11}'$ et HC8), 2,61 (m, 2H, cyclohexyle), 2,42 (m, 1H, HC12), 2,10-1,25 (m, 7H, 6H, cyclohexyle et $\text{HN12}'$).

20

SM (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 566 (11), 568 (MH^+ , 100), 569 (38), 570 (41), 571 (12).

Obtention du dicitrate de trioxaquine 4

La trioxaquine 3 (25 mg, 0,04 mmol) est mise en solution dans l'acétone (0,5 mL). On ajoute de l'acide citrique (17 mg, 2,0 équiv.) en solution dans l'acétone (0,5 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéthyl éther, séché sous vide.

RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm : 8,59 (2 x d, 1H, $\text{H2}'$), 8,30 (2 x d, 1H, $\text{H5}'$), 7,95 (2 x d, 1H, $\text{H8}'$), 7,70 (m, 5H, $\text{H6}'$ et 4H phényle), 7,50 (m, 6H, phényle), 6,73 (2 x d, 1H, $\text{H3}'$), 6,60 (2 x q, 1H, H6), 5,42 (2 x s large, 1H, H5), 3,71 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C10}'$), 3,55-3,25 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C11}'$, HC8 et HC12), 3,12 (d, 1H, HC8), 2,76 (d, 4H, citrate), 2,65 (d, 4H, citrate), 2,10-1,50 (m, 8H, cyclohexyle).

35

SM (ES) m/z (%) : en mode positif 568,2 (M^+)
en mode négatif 190,9 (citrate)

Microanalyse élémentaire : pour $C_{46}H_{50}O_{17}N_3Cl$

% Théor. : C 58,01 H 5,29 N 4,41

% Expér. : C 57,65 H 5,09 N 4,49

5 Exemple 2 : trioxaquine 7

Synthèse de la 7-chloro-4-[N-(3-aminopropyl)amino]-quinoléine 5

Un mélange de 4,7-dichloroquinoléine (5 g, 25 mmol) et de 1,3-diaminopropane (9,3 g, 126 mmol), est chauffé au reflux de la diamine (118 °C) pendant 5 heures sous agitation magnétique. Après refroidissement, le solide obtenu est extrait par du dichlorométhane (3 x 100 mL) à reflux. La phase organique est lavée à l'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium. La concentration de la phase dichlorométhane, puis l'addition d'hexane font précipiter le produit sous forme d'un solide jaune clair qui est filtré, lavé à l'hexane, séché sous vide (4,5 g, rendement = 76 %).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm : 8,48 (d, $^3J_{HH} = 5,5$ Hz, 1H, H2'), 7,90 (d, $^4J_{HH} = 2,2$ Hz, 1H, H8'), 7,70 (d, $^3J_{HH} = 8,9$ Hz, 1H, H5'), 7,50 (s large, 1H, HN9'), 7,29 (dd, $^3J_{HH} = 8,9$ Hz, $^4J_{HH} = 2,2$ Hz, 1H, H6'), 6,30 (d, $^3J_{HH} = 5,5$ Hz, 1H, H3'), 3,39 (m, 2H, H_2C10'), 3,03 (tr, 2H, H_2C12'), 1,87 (m, 2H, H_2C11'), 1,58 (s large, H_2N13').

SM (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 235 (2), 236 (MH^+ , 100), 237 (14), 238 (34), 239 (5).

Couplage de l'amine primaire avec la cétone par amination réductrice : obtention de la trioxaquine 6

La cétone 2 (199 mg, 0,55 mmol) et l'amine primaire 5 (165 mg, 0,70 mmol) sont mises en solution dans CH_2Cl_2 (10 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (146 mg, 0,69 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 96 %).

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm : 8,51 (2 x d, 1H, H2'), 8,04 (s large, 1H, HN9'), 7,90 (2 x d, 1H, H8'), 7,80 (2 x d, 1H, H5'), 7,65-7,25 (m, 11H, H6' et 10H phényle), 6,30 (m, 2H, H3' et H6), 5,14 (2 x s large, 1H, H5), 3,39 (q, 2H, H_2C10'), 3,29 (d, 1H, HC8), 2,95 (m, 3H, H_2C12' et HC8), 2,60 (m, 2H, cyclohexyle), 2,42 (m, 2H, HC12 et HN13'), 2,10-1,25 (m, 10H, 8H cyclohexyle et H_2C11').

SM (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 580 (5), 582 (MH^+ , 100), 583 (39), 584 (39), 585 (15).

Obtention du dicitrate de trioxaquine 7

La trioxaquine 4 (81 mg, 0,14 mmol) est mise en solution dans l'acétone (4 mL). On ajoute de l'acide citrique (80 mg, 3,0 équiv.) en solution dans l'acétone (5 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéthyl éther, séché sous vide.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm : 8,60 (2 x d, 1H, H2'), 8,42 (2 x d, 1H, H5'), 7,93 (2 x d, 1H, H8'), 7,65 (m, 5H, H6' et 4H phényle), 7,45 (m, 6H, phényle), 6,72 (2 x d, 1H, H3'), 6,61 (2 x q, 1H, H6), 5,43 (2 x s large, 1H, H5), 3,8-3,0 (m, 7H, $\text{H}_2\text{C}10'$, $\text{H}_2\text{C}12'$, $\text{H}_2\text{C}8$ et $\text{HC}12$), 2,76 (d, 4H, citrate), 2,65 (d, 4H, citrate), 2,20-1,40 (m, 10H, 8H cyclohexyle et $\text{H}_2\text{C}11'$).

SM (ES) m/z (%) : en mode positif 582,3 (M^+)
en mode négatif 190,8 (citrate)

Microanalyse élémentaire : pour $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{O}_{17}\text{N}_3\text{Cl}$, 1 H_2O
% Théor. : C 57,35 H 5,53 N 4,27
% Expér. : C 57,09 H 5,20 N 4,24

Exemple 3 : trioxaquine 10Synthèse de la 7-chloro-4-[N-(4-aminobutyl)amino]-quinoléine 8

Un mélange de 4,7-dichloroquinoléine (5 g, 25 mmol) et de 1,4-diaminobutane (13 mL, 129 mmol), est chauffé au reflux de la diamine pendant 5 heures sous agitation magnétique. Après refroidissement, le solide obtenu est extrait par du dichlorométhane (3 x 100 mL) à reflux. La phase organique est lavée à l'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium. La concentration de la phase dichlorométhane, puis l'addition d'hexane font précipiter le produit sous forme d'un solide jaune clair qui est filtré, lavé à l'hexane, séché sous vide (3,4 g, rendement = 54 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,50 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, H2'), 7,92 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, 1H, H8'), 7,72 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, 1H, H5'), 7,31 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2,2$ Hz, 1H, H6'), 6,36 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 1H, H3'), 6,04 (s large, 1H, $\text{HN}9'$), 3,29 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}10'$), 2,81 (tr, 2H, $\text{H}_2\text{C}13'$), 1,85 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}11'$), 1,64 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}12'$), 1,45 (s large, $\text{H}_2\text{N}14'$).

SM (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 249 (2), 250 (MH^+ , 100), 251 (18), 252 (36), 253 (5).

Couplage de l'amine primaire avec la cétone par amination réductrice : obtention de la trioxaquine 9

La cétone **2** (170 mg, 0,47 mmol) et l'amine primaire **8** (150 mg, 0,60 mmol) sont mises en solution dans CH₂Cl₂ (10 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (125 mg, 0,59 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 69 %).

- 10 RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ , ppm : 8,50 (2 x d, 1H, H2'), 7,89 (2 x d, 1H, H8'), 7,78 (2 x d, 1H, H5'), 7,65-7,25 (m, 11H, H6' et 10H phényle), 6,35 (m, 2H, H3' et H6), 5,96 (s large, 1H, HN9'), 5,18 (2 x s large, 1H, H5), 3,30 (m, 3H, H₂C10' et HC8), 3,00 (2 x d, 1H, HC8), 2,74 (q, 2H, H₂C13'), 2,61 (m, 2H, cyclohexyle), 2,46 (m, 1H, HC12), 2,10-1,25 (m, 11H, 6H cyclohexyle, HN14', H₂C11' et H₂C12').
- 15 SM (DCI/NH₃⁺) m/z (%) : 596 (MH⁺).

Obtention du dicitrate de trioxaquine 10

- 20 La trioxaquine **9** (51 mg, 0,09 mmol) est mise en solution dans l'acétone (1 mL). On ajoute de l'acide citrique (33 mg, 2,0 équiv.) en solution dans l'acétone (1 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéthyl éther, séché sous vide.

- 25 RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ , ppm : 8,56 (2 x d, 1H, H2'), 8,45 (2 x d, 1H, H5'), 7,95 (m + 2 x d, 2H, HN9' et H8'), 7,68 (m, 5H, H6' et 4H phényle), 7,48 (m, 6H, phényle), 6,72 (2 x d, 1H, H3'), 6,60 (2 x q, 1H, H6), 5,41 (2 x s large, 1H, H5), 3,50 (m, 2H, H₂C10'), 3,55-3,10 (m, 5H, H₂C13', H₂C8 et HC12), 2,75 (d, 4H, citrate), 2,65 (d, 4H, citrate), 2,10-1,50 (12H, 8H cyclohexyle, H₂C11' et H₂C12').

- 30 SM (ES) m/z (%) : en mode positif 596,2 (M⁺)
en mode négatif 190,8 (citrate)

Microanalyse élémentaire : pour C₄₈H₅₄O₁₇N₃Cl, 4 H₂O

% Théor. : C 54,78 H 5,94 N 3,99

% Expér. : C 54,88 H 5,08 N 4,06

Exemple 4 : trioxaquines 13a et 13b

Synthèse du trioxane fonctionnalisé par une cétone 11

Un mélange de 1,4-diphényl-1,3-cyclopentadiène (153 mg, 0,7 mmol) et de tétraphénylporphyrine (5 mg) dans du dichlorométhane (5 mL) est irradié en présence d'oxygène moléculaire (1,15 bar) pendant 1 heure, à 5 °C, avec une lampe blanche (200 W). Le peroxyde est obtenu avec un rendement quantitatif. Le peroxyde brut en solution dans le dichlorométhane est placé dans un bain à - 70 °C ; 4 équivalents molaires de cisbicyclo(3.3.0)octane-3,7-dione (410 mg, 3,0 mmol) et 0,4 équivalent de triméthylsilyl trifluorométhane sulfonate (50 µL, 0,3 mmol) sont ajoutés et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à - 70 °C pendant 2 heures. La réaction est arrêtée par addition de triéthylamine (100 µL). Après retour à la température ambiante, le milieu réactionnel est lavé à l'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium et évaporé à sec. Une chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane/acétate d'éthyle, 70/30, v/v) permet de séparer les deux trioxanes isomères **11a** et **11b** (rendement global : 42 %).

Isomère **11a** :

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 7,60-7,30 (m, 10H, phényle), 6,29 (dd, 1H, H₆), 5,27 (s large, 1H, H₅), 3,21 et 3,02 (2 x d, ²J_{HH} = 17,0 Hz, 2 x 1H, H₂C₈), 2,83 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,77 (m, 2H).
SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 406 (MNH₄⁺, 100), 407 (30), 408 (8).

Isomère **11b** :

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 7,60-7,30 (m, 10H, phényle), 6,32 (dd, 1H, H₆), 5,25 (s large, 1H, H₅), 3,22 et 3,02 (2 x d, ²J_{HH} = 17 Hz, 2 x 1H, H₂C₈), 2,90 (m, 2H), 2,50-2,15 (m, 7H), 1,79 (m, 1H).
SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 404 (3), 405 (3), 406 (MNH₄⁺, 100), 407 (31), 408 (6), 409 (1).

Couplage de l'amine primaire avec la cétone par amination réductrice : obtention des trioxaquinones **12a** et **12b**

La cétone **11a** (163 mg, 0,42 mmol) et l'amine primaire **1** (120 mg, 0,54 mmol) sont mises en solution dans CH₂Cl₂ (15 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (114 mg, 0,54 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant plusieurs semaines. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 66 %).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 8,42 (d, 1H, H_{2'}), 7,86 (d, 1H, H_{8'}), 7,75 (d, 1H, H_{5'}), 7,65-7,25 (m, 11H, H_{6'} et 10H phényle), 6,30 (d, 1H, H_{3'}), 6,23 (m, 1H, H₆), 6,18 (s large, 1H, HN_{9'}), 5,25 (s large, 1H, H₅), 3,57 (s large, 1H, HN_{12'}), 3,37 (m, 2H, H₂C_{10'} HC₈),

3,20 (m, 2H, HC8 et 1H bicyclopentyle), 3,00 (m, 3H, H₂C11' et HC8), 2,75 (m, 1H, bicyclopentyle), 2,45 (m, 2H, HC12 et 1H bicyclopentyle), 2,20 (m, 2H, bicyclopentyle), 1,74-1,10 (m, 5H, bicyclopentyle).

5 SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 594 (MH⁺).

La cétone **11b** (148 mg, 0,38 mmol) et l'amine primaire **1** (110 mg, 0,50 mmol) sont mises en solution dans CH₂Cl₂ (15 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (154 mg, 0,73 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant une
10 semaine. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 68 %).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 8,48 (d, 1H, H2'), 7,88 (d, 1H, H8'), 7,73 (d, 1H, H5'), 7,65-7,25 (m, 11H, H6' et 10H phényle), 6,27 (m, 2H, H3' et H6), 6,06 (s large, 1H, HN9'),
15 5,25 (s large, 1H, H5), 3,25 (m, 2H, H₂C10'), 3,21 (d, 1H, HC8), 3,01 (d, 1H, HC8), 2,94 (m, 3H, H₂C11' et 1H bicyclopentyle), 2,54 (m, 3H, HC12 et 2H bicyclopentyle), 2,10 (m, 4H, HN12' et 3H bicyclopentyle), 1,77 (m, 1H, bicyclopentyle), 1,25 (m, 3H, bicyclopentyle).

20 SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 594 (MH⁺, 100), 595 (44), 596 (44).

Obtention des dicitrates de trioxaquine **13a** et **13b**

La trioxaquine **12a** (166 mg, 0,28 mmol) est mise en solution dans l'acétone (5 mL). On
25 ajoute de l'acide citrique (160 mg, 3,0 équiv.) en solution dans l'acétone (5 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéthyl éther, séché sous vide.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm : 8,63 (d, 1H, H2'), 8,40 (d, 1H, H5'), 8,00 (d, 1H, H8'), 7,70 (m, 5H, H6' et 4H phényle), 7,50 (m, 6H, phényle), 6,79 (d, 1H, H3'), 6,60 (q, 1H, H6), 5,53 (s large, 1H, H5), 3,75 (m, 3H, H₂C10' et HC8), 3,30 (m, 2H, HC8 et HC12),
30 3,12 (m, 2H, H₂C11'), 2,80 (d, 4H, citrate), 2,68 (d, 4H, citrate), 2,39 (m, 4H, bicyclopentyle), 2,10-1,50 (m, 6H, bicyclopentyle).

SM (ES) *m/z* (%) : en mode positif 594,3 (M⁺).

35 Microanalyse élémentaire : pour C₄₈H₅₂O₁₇N₃Cl, 1 H₂O

% Théor. : C 57,86 H 5,46 N 4,22

% Expér. : C 58,11 H 5,02 N 4,66

La trioxaquine **12b** (153 mg, 0,26 mmol) est mise en solution dans l'acétone (5 mL). On ajoute de l'acide citrique (150 mg, 3,0 équiv.) en solution dans l'acétone (5 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéther, séché sous vide.

5 RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ , ppm : 8,60 (d, 1H, H2'), 8,34 (d, 1H, H5'), 7,95 (d, 1H, H8'), 7,73 (m, 5H, H6' et 4H phényle), 7,51 (m, 6H, phényle), 6,73 (d, 1H, H3'), 6,60 (q, 1H, H6), 5,55 (s large, 1H, H5), 3,69 (m, 3H, H₂C10' et HC8), 3,44 (m, 1H, HC12), 3,25 (m, 1H, HC8), 3,16 (m, 2H, H₂C11'), 2,77 (d, 4H, citrate), 2,65 (d, 4H, citrate), 2,55-2,05 (m, 6H, bicyclopentyle), 1,80-1,40 (m, 4H, bicyclopentyle).

10

SM (ES) *m/z* (%) : en mode positif 594,2 (M⁺)
en mode négatif 190,9 (citrate)

Microanalyse élémentaire : pour C₄₈H₅₂O₁₇N₃Cl, 1 H₂O

15 % Théor. : C 57,86 H 5,46 N 4,22
% Expér. : C 58,19 H 5,05 N 4,17

Exemple 5 : trioxaquines **15a** et **15b**

Couplage de l'amine primaire avec la cétone par amination réductrice : obtention des

20 trioxaquines **14a** et **14b**

La cétone **11a** (29 mg, 0,075 mmol) et l'amine primaire **8** (25 mg, 0,10 mmol) sont mises en solution dans CH₂Cl₂ (5 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (21 mg, 0,10 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 48 heures.

25 Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 64 %).

30 RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ , ppm : 8,45 (d, 1H, H2'), 7,92 (d, 1H, H8'), 7,75 (d, 1H, H5'), 7,65-7,25 (m, 11H, H6' et 10H phényle), 6,33 (m, 2H, H3' et HN9'), 6,27 (m, 1H, H6), 5,25 (s large, 1H, H5), 3,25 (m, 2H, H₂C10'), 3,19 (d, 1H, HC8), 3,00 (m, 2H, HC8 et 1H bicyclopentyle), 2,8-2,0 (m, 8H, 4H bicyclopentyle, H₂C13', HC12 et HN14'), 1,75-1,10 (m, 9H, 5H bicyclopentyle, H₂C11' et H₂C12').

SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 622 (MH⁺).

35

La cétone **11b** (26 mg, 0,070 mmol) et l'amine primaire **8** (21 mg, 0,084 mmol) sont mises en solution dans CH₂Cl₂ (5 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (18 mg, 0,085 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 48

heures. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec. Le mélange obtenu contient 70 % de la trioxaquine **12b** et est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

5 RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 8,44 (d, 1H, H2'), 7,90 (d, 1H, H8'), 7,75 (d, 1H, H5'), 7,65-7,25 (m, 11H, H6' et 10H phényle), 6,30 (m, 3H, H3', H6 et HN9'), 5,24 (s large, 1H, H5), 3,25 (m, 2H, H₂C10'), 3,20 (d, 1H, HC8), 3,00 (m, 1H, HC8), 2,85 (m, 1H, bicyclopentyle), 2,65-2,0 (m, 9H, 5H bicyclopentyle, H₂C13', HC12 et HN14'), 1,8-1,6 (m, 5H, 1H bicyclopentyle, H₂C11' et H₂C12'), 1,24 (m, 3H, bicyclopentyle).

10

Obtention des dicitrates de trioxaquine **15a** et **15b**

La trioxaquine **14a** (30 mg, 0,05 mmol) est mise en solution dans l'acétone (0,4 mL). On ajoute de l'acide citrique (22 mg, 2,4 équiv.) en solution dans l'acétone (0,4 mL). Le
15 dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéthyl éther, et séché sous vide.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm : 8,59 (d, 1H, H2'), 8,48 (d, 1H, H5'), 8,17 (s large, 1H, HN9'), 7,97 (d, 1H, H8'), 7,70 (m, 5H, H6' et 4H phényle), 7,50 (m, 6H, phényle), 6,77
20 (d, 1H, H3'), 6,57 (q, 1H, H6), 5,50 (s large, 1H, H5), 3,51 (m, 3H, H₂C10' et HC8), 3,10 (m, 4H, H₂C13', HC8 et HC12), 2,78 (d, 4H, citrate), 2,67 (d, 4H, citrate), 2,37 (m, 4H, bicyclopentyle), 2,10-1,50 (m, 10H, 6H bicyclopentyle, H₂C11' et H₂C12').

SM (ES) *m/z* (%) : en mode positif 622,3 (M⁺)
25 en mode négatif 191,2 (citrate)

La trioxaquine **14b** (28 mg, mélange brut) est mise en solution dans l'acétone (1 mL). On ajoute de l'acide citrique (30 mg, 4,4 équiv.) en solution dans l'acétone (2 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéthyl éther, et séché sous vide.

30

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ, ppm : 8,57 (d, 1H, H2'), 8,45 (d, 1H, H5'), 7,93 (d, 1H, H8'), 7,70 (m, 5H, H6' et 4H phényle), 7,51 (m, 6H, phényle), 6,70 (d, 1H, H3'), 6,61 (q, 1H, H6), 5,52 (s large, 1H, H5), 4,0-3,0 (m, 7H, H₂C10', H₂C13', H₂C8 et HC12), 2,75 (d, 4H, citrate), 2,65 (d, 4H, citrate), 2,55-2,05 (m, 6H, bicyclopentyle), 1,90-1,30 (m, 8H, 4H
35 bicyclopentyle, H₂C11' et H₂C12').

SM (ES) *m/z* (%) : en mode positif 622,4 (M⁺)
en mode négatif 191,2 (citrate)

Exemple 6 : trioxaquine 18Synthèse du trioxane fonctionnalisé par une cétone 16

Un mélange d' α -terpinène (420 mg, 3,0 mmol) et de tétraphénylporphyrine (5 mg) dans du dichlorométhane (5 mL) est irradié en présence d'oxygène moléculaire (1,15 bar) pendant 7 heures, à 5 °C, avec une lampe blanche (200 W). Le peroxyde est obtenu avec un rendement quantitatif. Le peroxyde brut en solution dans le dichlorométhane est placé dans un bain à -70 °C ; 6 équivalents molaires de 1,4-cyclohexadione (2,05 g, 18,3 mmol) et 0,4 équivalent de triméthylsilyl trifluorométhane sulfonate (200 μ L, 1,1 mmol) sont ajoutés et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à -70 °C pendant 2 heures. La réaction est arrêtée par addition de triéthylamine (400 μ L). Après retour à la température ambiante, le milieu réactionnel est lavé à l'eau distillée, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Le trioxane fonctionnalisé 16 est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane/acétate d'éthyle, 85/15, v/v) (rendement : 38 %).

15

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 5,40 (m, 1H, H6), 4,00 (m, 1H, H5), 2,67 (m, 1H), 2,41 (m, 4H), 2,22 (m, 4H), 2,00 (m, 3H), 1,50 (m, 1H), 0,99 (m, 9H).

SM (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 297 (26), 298 (MNH_4^+ , 100), 299 (48), 300 (8), 301 (1).

20

Couplage de l'amine primaire avec la cétone par amination réductrice : obtention de la trioxaquine 17

La cétone 16 (113 mg, 0,40 mmol) et l'amine primaire 1 (115 mg, 0,52 mmol) sont mises en solution dans CH_2Cl_2 (10 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (109 mg, 0,51 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 82 %).

30

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,50 (2 x d, 1H, H2'), 7,92 (2 x d, 1H, H8'), 7,69 (2 x d, 1H, H5'), 7,35 (2 x dd, 1H, H6'), 6,36 (2 x d, 1H, H3'), 5,95 (s large, 1H, HN9'), 5,41 (m, 1H, H6), 4,00 (m, 1H, H5), 3,29 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}10'$), 3,02 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}11'$), 2,63 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,20-1,90 (m, 5H), 1,85 (m, 3H), 1,50 (m, 4H), 1,02 (m, 9H).

35

SM (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 484 (2), 485 (6), 486 (MH^+ , 100), 487 (36), 488 (42), 489 (12), 490 (2).

Obtention du dicitrate de trioxaquine 18

La trioxaquine 17 (45 mg, 0,09 mmol) est mise en solution dans l'acétone (1 mL). On ajoute de l'acide citrique (53 mg, 3,0 équiv.) en solution dans l'acétone (1 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéther, séché sous vide.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ , ppm : 8,62 (2 x d, 1H, H2'), 8,35 (2 x d, 1H, H5'), 7,97 (2 x d, 1H, H8'), 7,69 (2 x dd, 1H, H6'), 6,75 (2 x d, 1H, H3'), 5,45 (m, 1H, H6), 4,17 (m, 1H, H5), 3,75 (m, 2H, H₂C10'), 3,35 (m, 2H, H₂C11'), 3,05 (m, 1H), 2,76 (d, 4H, citrate), 2,65 (d, 4H, citrate), 2,29 (m, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,72 (m, 3H), 1,57 (m, 3H), 1,10 (m, 9H).

SM (ES) *m/z* (%) : en mode positif 486,2 (M⁺)

Microanalyse élémentaire : pour C₃₉H₅₂O₁₇N₃Cl

% Théor. : C 53,84 H 6,03 N 4,83

% Expér. : C 54,25 H 5,43 N 5,04

Exemple 7 : trioxaquine 20

Couplage de l'amine primaire avec la cétone par amination réductrice : obtention de la trioxaquine 19

La cétone 16 (100 mg, 0,36 mmol) et l'amine primaire 8 (115 mg, 0,46 mmol) sont mises en solution dans CH₂Cl₂ (10 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (101 mg, 0,48 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 62 %).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ , ppm : 8,47 (2 x d, 1H, H2'), 7,89 (2 x d, 1H, H8'), 7,74 (2 x d, 1H, H5'), 7,35 (2 x dd, 1H, H6'), 6,34 (2 x d, 1H, H3'), 5,9-5,7 (m, 1H, HN9'), 5,39 (m, 1H, H6), 4,00 (m, 1H, H5), 3,27 (m, 2H, H₂C10'), 2,70 (m, 2H, H₂C13'), 2,60-2,35 (m, 3H), 2,30-1,95 (m, 5H), 1,83 (m, 3H), 1,67 (m, 4H, H₂C11' et H₂C12'), 1,50 (m, 4H), 1,00 (m, 9H).

SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 514 (3), 515 (MH⁺, 100), 516 (28), 517 (36), 518 (11).

Obtention du dicitrate de trioxaquine 20

La trioxaquine 19 (46 mg, 0,09 mmol) est mise en solution dans l'acétone (1 mL). On ajoute de l'acide citrique (44 mg, 2,6 équiv.) en solution dans l'acétone (1 mL). Le dicitrate de

trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéthyl éther, séché sous vide.

RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm : 8,56 (2 x d, 1H, H2'), 8,45 (2 x d, 1H, H5'), 7,95 (2 x d, 1H, H8'), 7,67 (2 x dd, 1H, H6'), 6,72 (2 x d, 1H, H3'), 5,45 (m, 1H, H6), 4,15 (m, 1H, H5), 3,50 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}10'$), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}13'$), 2,76 (d, 4H, citrate), 2,65 (d, 4H, citrate), 2,29 (m, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,80 (m, 7H), 1,55 (m, 3H), 1,10 (m, 9H).

SM (ES) m/z (%) : en mode positif 514,4 (M^+)

10 Microanalyse élémentaire : pour $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{O}_{17}\text{N}_3\text{Cl}$

% Théor. : C 54,83 H 6,29 N 4,68

% Expér. : C 54,32 H 5,80 N 4,52

Exemple 8 : trioxaquines 23a et 23b

15 Synthèse des trioxanes fonctionnalisés par une cétone 21a, 21b et 21c

Un mélange d' α -terpinène (320 mg, 2,76 mmol) et de tétraphénylporphyrine (5 mg) dans du dichlorométhane (10 mL) est irradié en présence d'oxygène moléculaire (1,15 bar) pendant 7 heures, à 5 °C, avec une lampe blanche (200 W). Le peroxyde est obtenu avec un rendement quantitatif. Le peroxyde brut en solution dans le dichlorométhane est placé dans un bain à - 70 °C ; 4 équivalents molaires de cisbicyclo(3.3.0)octane-3,7-dione (1,62 g, 11,7 mmol) et 0,5 équivalent de triméthylsilyl trifluorométhane sulfonate (250 μL , 1,38 mmol) sont ajoutés et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à - 70 °C pendant 4 heures. La réaction est arrêtée par addition de triéthylamine (400 μL). Après retour à la température ambiante, le milieu réactionnel est lavé à l'eau distillée, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Une chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane/acétate d'éthyle, 70/30, v/v) permet de séparer trois trioxanes isomères 21c, 21a et 21b, par ordre d'élution (rendement global : 35 %).

30 Isomère 21a :

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 5,37 (d large, 1H, H6), 3,85 (d large, 1H, H5), 3,10-2,60 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,90-1,40 (m, 4H), 0,99 (m, 9H).

SM (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 323 (4), 324 (MNH_4^+ , 100), 325 (21), 326 (5).

35 Isomère 21b :

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 5,38 (d large, 1H, H6), 3,88 (d large, 1H, H5), 2,82

(m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,5-2,0 (m, 10H), 1,72 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,99 (m, 9H).

SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 323 (14), 324 (MNH₄⁺, 100), 325 (23), 326 (5), 327 (1).

Isomère **21c** :

5 RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ , ppm : 5,23 (m, 1H, H6), 4,40 (m, 1H, H5), 3,10-2,6 (m, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,9-1,5 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,00 (m, 6H).

SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 323 (26), 324 (MNH₄⁺, 100), 325 (19), 326 (5), 327 (1).

10 Couplage de l'amine primaire avec la cétone par amination réductrice : obtention des trioxaquines **22a** et **22b**

La cétone **21a** (70 mg, 0,23 mmol) et l'amine primaire **1** (66 mg, 0,30 mmol) sont mises en solution dans CH₂Cl₂ (5 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (61 mg, 0,29 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant une
15 semaine. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 70 %).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ , ppm : 8,45 (d, 1H, H2'), 7,85 (d, 1H, H8'), 7,70 (d, 1H, H5'), 7,29 (dd, 1H, H6'), 6,31 (d, 1H, H3'), 6,09 (s large, 1H, HN9'), 5,36 (d large, 1H, H6), 3,87
20 (d large, 1H, H5), 3,31 (m, 2H, H₂C10'), 3,11 (m, 2H), 2,99 (m, 2H, H₂C11'), 2,75-2,35 (m, 3H), 2,20 (m, 6H), 1,90-1,40 (m, 4H), 1,21 (m, 2H), 0,98 (m, 9H).

SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 512 (MH⁺, 100), 513 (32), 514 (46), 515 (15), 516 (7).

25 La cétone **21b** (35 mg, 0,11 mmol) et l'amine primaire **1** (32 mg, 0,14 mmol) sont mises en solution dans CH₂Cl₂ (5 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (30 mg, 0,14 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant plusieurs semaines. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 75 %).

30

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ , ppm : 8,46 (d, 1H, H2'), 7,90 (d, 1H, H8'), 7,76 (d, 1H, H5'), 7,35 (dd, 1H, H6'), 6,34 (d, 1H, H3'), 6,03 (s large, 1H, HN9'), 5,42 (d large, 1H, H6), 3,89 (d large, 1H, H5), 3,26 (m, 2H, H₂C10'), 2,97 (m, 3H, H₂C11' et 1H), 2,7-1,9 (m, 11H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,98 (m, 9H).

35

SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 510 (10), 512 (MH⁺, 100), 513 (35), 514 (51), 515 (16), 516 (7).

Obtention des dicitrates de trioxaquine 23a et 23b

- 5 La trioxaquine **22a** (82 mg, 0,16 mmol) est mise en solution dans l'acétone (5 mL). On ajoute de l'acide citrique (90 mg, 2,9 équiv.) en solution dans l'acétone (5 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéthyl éther, séché sous vide.

10 RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ , ppm : 8,62 (d, 1H, H2'), 8,40 (d, 1H, H5'), 7,97 (d, 1H, H8'), 7,69 (dd, 1H, H6'), 6,78 (d, 1H, H3'), 5,49 (d large, 1H, H6), 4,02 (d large, 1H, H5), 3,78 (m, 2H, H₂C10'), 3,65 (m, 1H), 3,32 (m, 2H, H₂C11'), 2,79 (d, 4H, citrate), 2,68 (d, 4H, citrate), 2,60-1,90 (m, 9H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,10 (m, 9H).

15 SM (ES) *m/z* (%) : en mode positif 512,3 (M⁺)
en mode négatif 190,8 (citrate)

Microanalyse élémentaire : pour C₄₁H₅₄O₁₇N₃Cl

% Théor. :	C 54,95	H 6,08	N 4,69
% Expér. :	C 55,07	H 6,15	N 4,52

20

La trioxaquine **22b** (44 mg, 0,09 mmol) est mise en solution dans l'acétone (4 mL). On ajoute de l'acide citrique (50 mg, 3,0 équiv.) en solution dans l'acétone (4 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéthyl éther, séché sous vide.

25 RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ , ppm : 8,62 (d, 1H, H2'), 8,36 (d, 1H, H5'), 7,96 (d, 1H, H8'), 7,70 (dd, 1H, H6'), 6,75 (d, 1H, H3'), 5,48 (d large, 1H, H6), 4,05 (d large, 1H, H5), 3,73 (m, 2H, H₂C10'), 3,45 (m, 1H), 3,29 (m, 2H, H₂C11'), 2,80 (d, 4H, citrate), 2,68 (d, 4H, citrate), 2,31 (m, 6H), 2,06 (m, 4H), 1,8-1,4 (m, 5H), 1,10 (m, 9H).

30 SM (ES) *m/z* (%) : en mode positif 512,5 (M⁺)
en mode négatif 191,2 (citrate)

Microanalyse élémentaire : pour C₄₁H₅₄O₁₇N₃Cl, 2 H₂O

% Théor. :	C 52,81	H 6,27	N 4,51
35 % Expér. :	C 52,93	H 5,49	N 5,18

Exemple 9 : trioxaquines 25a et 25bCouplage de l'amine primaire avec la cétone par amination réductrice : obtention des trioxaquines 24a et 24b

5 La cétone **21a** (70 mg, 0,23 mmol) et l'amine primaire **8** (71 mg, 0,28 mmol) sont mises en solution dans CH₂Cl₂ (5 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (61 mg, 0,29 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant une semaine. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 51 %).

10

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ , ppm : 8,49 (d, 1H, H2'), 7,92 (m, 1H, H8'), 7,74 (m, 1H, H5'), 7,32 (m, 1H, H6'), 6,35 (m, 1H, H3'), 6,0-5,8 (m, 1H, HN9'), 5,39 (d large, 1H, H6), 3,88 (d large, 1H, H5), 3,26 (m, 2H, H₂C10'), 2,91 (m, 2H), 2,68 (m, 2H, H₂C11'), 2,48 (m, 3H), 2,20 (m, 6H), 1,90-1,40 (m, 8H), 1,22 (m, 2H), 0,97 (m, 9H).

15

SM (DCI/NH₃⁺) m/z (%) : 538 (7), 539 (5), 540 (MH⁺, 100), 541 (37), 542 (70), 543 (21), 544 (13).

20

La cétone **21b** (35 mg, 0,11 mmol) et l'amine primaire **8** (40 mg, 0,16 mmol) sont mises en solution dans CH₂Cl₂ (5 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (33 mg, 0,16 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant plusieurs semaines. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 76 %).

25

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ , ppm : 8,48 (d, 1H, H2'), 7,90 (d, 1H, H8'), 7,75 (d, 1H, H5'), 7,33 (dd, 1H, H6'), 6,33 (d, 1H, H3'), 6,02 (s large, 1H, HN9'), 5,41 (d large, 1H, H6), 3,90 (d large, 1H, H5), 3,25 (m, 2H, H₂C10'), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 2H, H₂C11'), 2,45 (m, 3H), 2,20 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,8-1,6 (m, 6H), 1,48 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,00 (m, 9H).

30

SM (DCI/NH₃⁺) m/z (%) : 538 (10), 539 (9), 540 (MH⁺, 100), 541 (40), 542 (67), 543 (23), 544 (14).

Obtention des dicitrates de trioxaquine 25a et 25b

35

La trioxaquine **24a** (63 mg, 0,12 mmol) est mise en solution dans l'acétone (5 mL). On

26

ajoute de l'acide citrique (70 mg, 3,0 équiv.) en solution dans l'acétone (5 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéther, séché sous vide.

5 RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm : 8,58 (d, 1H, H2'), 8,49 (d, 1H, H5'), 8,14 (s large, 1H, HN9'), 7,97 (d, 1H, H8'), 7,70 (dd, 1H, H6'), 6,77 (d, 1H, H3'), 5,48 (d large, 1H, H6), 4,03 (d large, 1H, H5), 3,50 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{10}'$), 3,36 (m, 1H), 3,04 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{13}'$), 2,75 (d, 4H, citrate), 2,65 (d, 4H, citrate), 2,60-1,95 (m, 9H), 1,90-1,45 (m, 10H), 1,10 (m, 9H).

10 SM (ES) m/z (%) : en mode positif 540,3 (M^+)
en mode négatif 191,2 (citrate)

Microanalyse élémentaire : pour $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{O}_{17}\text{N}_3\text{Cl}$

% Théor. : C 55,88 H 6,33 N 4,55

% Expér. : C 55,35 H 6,27 N 4,37

15

La trioxaquine **24b** (47 mg, 0,09 mmol) est mise en solution dans l'acétone (4 mL). On ajoute de l'acide citrique (50 mg, 3,0 équiv.) en solution dans l'acétone (4 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéther, séché sous vide.

20 RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ , ppm : 8,58 (d, 1H, H2'), 8,45 (d, 1H, H5'), 8,01 (s large, 1H, HN9'), 7,95 (d, 1H, H8'), 7,69 (dd, 1H, H6'), 6,75 (d, 1H, H3'), 5,47 (d large, 1H, H6), 4,05 (d large, 1H, H5), 3,48 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{10}'$), 3,35 (m, 1H), 3,03 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{13}'$), 2,76 (d, 4H, citrate), 2,65 (d, 4H, citrate), 2,30 (m, 6H), 2,06 (m, 4H), 1,9-1,4 (m, 9H), 1,09 (m, 9H).

25 SM (ES) m/z (%) : en mode positif 540,4 (M^+)
en mode négatif 191,0 (citrate)

Microanalyse élémentaire : pour $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{O}_{17}\text{N}_3\text{Cl}$, 1 H_2O

% Théor. : C 54,80 H 6,42 N 4,46

30 % Expér. : C 54,93 H 6,01 N 4,44

Exemple 10 : trioxaquines **28a** et **28b**

Synthèse des trioxanes fonctionnalisés par une cétone **26a** et **26b**

35 Un mélange de 1,3 cyclohexadiène (400 mg, 5 mmol) et de tétraphénylporphyrine (5 mg) dans du dichlorométhane (10 mL) est irradié en présence d'oxygène moléculaire (1,15 bar) pendant 5 heures, à 5 °C, avec une lampe blanche (200 W). Le peroxyde est obtenu avec un rendement quantitatif. Le peroxyde brut en solution dans le dichlorométhane est placé dans

un bain à - 70 °C ; 4 équivalents molaires de 1,4 cyclohexanedione (2,3 g, 20 mmol) et 0,5 équivalent de triméthylsilyl trifluorométhane sulfonate (500 µL, 2,8 mmol) sont ajoutés et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à - 70 °C pendant 4 heures. La réaction est arrêtée par addition de triéthylamine (1000 µL). Après retour à la température ambiante, le milieu réactionnel est lavé à l'eau distillée, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Une chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane/acétate d'éthyle, 70/30, v/v) permet de séparer les deux trioxanes isomères **26a** et **26b** (rendement global : 2 %).

Isomère **26a** :

10 RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 5,70 (m, 1H, H6), 5,57 (m, 1H, H7), 4,50 (m, 1H, H5), 4,25 (ddd, 1H, H10), 2,68 (m, 1H), 2,45 (m, 5H), 2,32 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,55 (m, 1H).

SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 241 (2), 242 (MNH₄⁺, 100), 243 (16), 244 (5).

15 Isomère **26b** :

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 6,00 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,60-1,80 (m, 12H).

SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 241 (2), 242 (MNH₄⁺, 100), 243 (17), 244 (5).

20 Couplage de l'amine primaire avec la cétone par amination réductrice : obtention des trioxaquinones **27a** et **27b**

La cétone **26a** (9 mg, 0,04 mmol) et l'amine primaire **1** (12 mg, 0,05 mmol) sont mises en solution dans CH₂Cl₂ (3 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (21 mg, 0,10 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 35 %).

30 RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ, ppm : 8,49 (d, 1H, H2'), 7,93 (2 x d, 1H, H8'), 7,75 (2 x d, 1H, H5'), 7,37 (m, 1H, H6'), 6,35 (m, 2H, H3' et HN9'), 5,66 (d large, 1H, H6), 5,55 (d large, 1H, H7), 4,48 (d large, 1H, H5), 4,15 (d large, 1H, H10), 3,38 (m, 2H, H₂C10'), 3,10 (m, 2H, H₂C11'), 2,67 (m, 2H), 2,49 (m, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,10-1,30 (m, 7H).

SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 430 (MH⁺, 100), 431 (30), 432 (47).

35 La cétone **26b** (7 mg, 0,03 mmol) et l'amine primaire **1** (15 mg, 0,07 mmol) sont mises en

solution dans CH_2Cl_2 (5 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (12 mg, 0,06 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 34 heures. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 45 %).

5

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,50 (2 x d, 1H, $\text{H}_{2'}$), 7,92 (2 x d, 1H, $\text{H}_{8'}$), 7,70 (2 x d, 1H, $\text{H}_{5'}$), 7,36 (2 x dd, 1H, $\text{H}_{6'}$), 6,34 (2 x d, 1H, $\text{H}_{3'}$), 6,06 (s large, 1H, $\text{HN}_{9'}$), 5,99 (m, 1H, H_6), 5,72 (m, 1H, H_7), 4,41 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,32 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{10'}$), 3,05 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{11'}$), 2,63 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,00-1,35 (m, 7H).

10

SM (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 428 (15), 429 (9), 430 (MH^+ , 100), 431 (30), 432 (49), 433 (14).

Obtention du dicitrate de trioxaquine 28b

15 La trioxaquine **27b** (6 mg, 0,014 mmol) est mise en solution dans l'acétone (1 mL). On ajoute de l'acide citrique (10 mg, 3,7 équiv.) en solution dans l'acétone (1 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéthyl éther, séché sous vide.

20 RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ , ppm : 8,65 (d, 1H, $\text{H}_{2'}$), 8,37 (d, 1H, $\text{H}_{5'}$), 7,98 (d, 1H, $\text{H}_{8'}$), 7,69 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$), 6,75 (d, 1H, $\text{H}_{3'}$), 6,05 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,75 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{10'}$), 3,34 (m, 3H, $\text{H}_2\text{C}_{13'}$ et 1H), 2,80 (d, 4H, citrate), 2,68 (d, 4H, citrate), 2,50-1,50 (m, 12H).

25 SM (ES) m/z (%) : en mode positif 430,2 (M^+)
en mode négatif 191,2 (citrate)

Microanalyse élémentaire : pour $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_{17}\text{N}_3\text{Cl}$

% Théor. :	C 51,65	H 5,45	N 5,17
% Expér. :	C 51,69	H 5,18	N 4,66

30

Exemple 11 : trioxaquine 32

Synthèse de l'oxoaldéhyde 4-oxopentanal 29

35 A une suspension de pyridinium chlorochromate PCC (6,4 g, 30 mmol) dans du dichlorométhane (25 mL), on ajoute lentement le 3-acétylpropan-1-ol (2,0 g, 20 mmol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures puis

est filtré sur un gel de silice à l'éther. Le résidu noir est lavé deux fois à l'éther et les phases étherées filtrées sont rassemblées et évaporées. L'aldéhyde est obtenu sous forme d'un liquide foncé (pureté 80 %, rendement 84 %).

5 RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 9,75 (s, 1H), 2,70 (s large, 4H), 2,14 (s, 3H).

Synthèse du trioxane fonctionnalisé par une cétone 30

10 Un mélange de 2,3-diméthylbut-2ène (270 mg, 3,2 mmol) et de tétraphénylporphyrine (5 mg) dans du dichlorométhane (5 mL) est irradié en présence d'oxygène moléculaire (1,15 bar) pendant 7 heures, à 5 °C, avec une lampe blanche (200 W). Le peroxyde est obtenu avec un rendement quantitatif. Au peroxyde brut en solution dans le dichlorométhane, on ajoute 7 équivalents molaires de 4-oxopentanal **29** (2,2 g, 22 mmol) et quelques gouttes d'acide trifluoroacétique CF_3COOH . Le mélange est agité à température ambiante pendant 90
15 minutes puis 2 équivalents de N-iodosuccinimide (1,35 g, 6 mmol) sont ajoutés et le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 3 heures, au bout desquelles le milieu réactionnel est lavé au thiosulfate de sodium à 20%, puis à l'eau distillée. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation à sec, le trioxane fonctionnalisé **30** est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine (éluant
20 hexane/éther, 50/50, v/v) (rendement : 14 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 5,39 (t, 1H, H_3), 3,31 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11$ Hz, 1H, HC_{10}), 3,12 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11$ Hz, 1H, HC_{10}), 2,55 (m, 2H, H_2C_{12}), 2,15 (s, 3H, H_3C_{14}), 1,83 (m, 2H, H_2C_{11}), 1,48 (2 s, 6H, H_3C_8 et H_3C_7), 1,06 (s, 3H, H_3C_9).

25 SM (DCI/NH_3^+) m/z (%) : 359 (22), 360 (MNH_4^+ , 100), 361 (14), 362 (2).

Couplage de l'amine primaire avec la cétone par amination réductrice : obtention de la trioxaquine 31

30 La cétone **30** (13 mg, 0,04 mmol) et l'amine primaire **1** (15 mg, 0,07 mmol) sont mises en solution dans CH_2Cl_2 (4 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (11 mg, 0,05 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 7 jours. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 59 %).

35

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ , ppm : 8,50 (d, 1H, H_2'), 7,95 (d, 1H, H_8'), 7,72 (d, 1H, H_5'), 7,39 (2 x dd, 1H, H_6'), 6,37 (2 x d, 1H, H_3'), 6,00 (s large, 1H, HN_9'), 5,37 (t, 1H, H_3), 3,30 (m, 3H, $\text{H}_2\text{C}_{10}'$ et HC_{10}), 3,11 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11$ Hz, 1H, HC_{10}), 3,00 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}_{11}'$), 2,74

30

(m, 1H, HC13), 1,8 (s large, 1H, HN12'), 1,65-1,55 (m, 4H, H₂C11 et H₂C12), 1,50 (2 s, 6H, H₃C8 et H₃C7), 1,10 (d, 3H, H₃C14), 1,05 (s, 3H, H₃C9).

SM (DCI/NH₃⁺) *m/z* (%) : 547 (6), 548 (MH⁺, 100), 549 (29), 550 (37), 551 (9).

5

Obtention du dicitrate de trioxaquine 32

La trioxaquine **31** (40 mg, 0,073 mmol) est mise en solution dans l'acétone (1 mL). On ajoute de l'acide citrique (52 mg, 3,7 équiv.) en solution dans l'acétone (1 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéthyl éther, séché sous vide.

10

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ , ppm : 8,63 (d, 1H, H2'), 8,37 (d, 1H, H5'), 7,99 (d, 1H, H8'), 7,71 (dd, 1H, H6'), 6,77 (d, 1H, H3'), 5,37 (t, 1H, H3), 3,70 (m, 4H, H₂C10', HC10 et HC13), 3,34 (m, 3H, H₂C11' et HC10), 2,78 (d, 4H, citrate), 2,67 (d, 4H, citrate), 2,0-1,6 (m, 4H), 1,54-1,35 (m, 6H), 1,22 (m, 6H).

15

SM (ES) *m/z* (%) : en mode positif 548,2 (M⁺)
en mode négatif 191,2 (citrate)

20 Microanalyse élémentaire : pour C₃₄H₄₇O₁₇N₃ClI

% Théor. : C 43,81 H 5,08 N 4,51

% Expér. : C 44,08 H 4,69 N 4,72

Exemple 12 : trioxaquine 34

25 Couplage de l'amine primaire avec la cétone par amination réductrice : obtention de la trioxaquine 33

La cétone **30** (23 mg, 0,07 mmol) et l'amine primaire **8** (27 mg, 0,11 mmol) sont mises en solution dans CH₂Cl₂ (5 mL). On ajoute le triacétoxyborohydrure de sodium (27 mg, 0,13 mmol). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 10 jours. Le milieu réactionnel est ensuite lavé à l'eau distillée ; la phase organique est séchée et le solvant est évaporé à sec (rendement : 10 %).

30

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ , ppm : 8,50 (d, 1H, H2'), 7,90 (d, 1H, H8'), 7,75 (d, 1H, H5'), 7,34 (2 x dd, 1H, H6'), 6,38 (2 x d, 1H, H3'), 6,00-5,70 (s large, 1H, HN9'), 5,35 (t, 1H, H3), 3,30 (m, 3H, H₂C10' et HC10), 3,11 (d, ²J_{HH} = 11 Hz, 1H, HC10), 2,71 (m, 2H, H₂C13'), 2,51 (m, 1H, HC13), 1,78 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,48 (2 s, 6H, H₃C8 et H₃C7), 1,25 (m,

35

3H), 1,09 (s, 3H, H_3C9).

SM (DCI/ NH_3^+) m/z (%) : 576 (MH^+).

5 Obtention du dicitrate de trioxaquine 34

La trioxaquine 33 (20 mg, 0,035 mmol) est mise en solution dans l'acétone (1 mL). On ajoute de l'acide citrique (24 mg, 4,5 équiv.) en solution dans l'acétone (1 mL). Le dicitrate de trioxaquine précipite ; il est centrifugé, lavé deux fois au diéther, séché sous vide.

10 RMN 1H (250 MHz, $DMSO-d_6$) δ , ppm : 8,62 (d, 1H, $H2'$), 8,46 (d, 1H, $H5'$), 7,96 (m, 2H, $H8'$ et $HN9'$), 7,70 (m, 1H, $H6'$), 6,73 (d, 1H, $H3'$), 5,50 (t, 1H, $H3$), 4,0-3,0 (m, 7H, H_2C10' , H_2C13' , H_2C10 et $HC13$), 2,77 (d, 4H, citrate), 2,66 (d, 4H, citrate), 1,9-1,6 (m, 8H), 1,53 (m, 6H), 1,4-1,1 (m, 6H).

15 SM (ES) m/z (%) : en mode positif 576,2 (M^+).

Exemple 13 : Étude de l'activité antipaludique de trioxaquines sur *P. falciparum*.

20 On rapporte ci-après les résultats obtenus *in vitro* sur *P. falciparum* cultivé dans des hématies humaines.

Partie expérimentale

Les souches de *P. falciparum* sont cultivées en continu selon la méthode de Trager et
 25 Jensen(5), avec les modifications suivantes (6) : les parasites sont maintenus dans des globules rouges humains ($O\pm$), dilués à 1% d'hématocrite dans un milieu RPMI 1640 supplémenté avec 25 mM d'HépèsTM + 30 mM $NaHCO_3$ et complémenté avec 5% de sérum humain AB+. Les populations de parasites sont synchronisées sur une période de 4 h par flottation avec une solution de gélatine, puis par lyse avec du D-sorbitol à 5% (7,8). La
 30 souche nigériane est considérée comme chloroquino-sensible, et les souches FcM29-Cameroon et FcB1-Columbia sont chloroquino-résistantes (CI_{50} pour la chloroquine > 100 nM) (9,10). Les tests d'activité antipaludique sont effectués par la microméthode radioactive de Desjardins (11). Les essais sont effectués en triple exemplaire, en microplaques de 96 puits, les lectures étant à 1% d'hématocrite et 0,5-1% de parasitémie. Pour chaque essai, les
 35 parasites sont incubés avec des concentrations décroissantes de drogue pendant soit 32 h, soit

32

72 h (à titre de référence, 4 puits contiennent de la chloroquine disphosphate). La première dilution de la drogue est effectuée à 10 mg/mL dans du diméthylsulfoxyde, et les dilutions suivantes sont effectuées avec du RPMI 1640. La croissance des parasites est mesurée par l'incorporation d'hypoxanthine tritiée comparée à l'incorporation en l'absence de drogue (prise comme 100%) (12), et les valeurs de CI_{50} sont déterminées graphiquement en traçant le pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration en drogue. Les IC_{50} mesurées à 32 h, temps proche de la fin du stade trophozoïte, permettent d'évaluer l'influence du composé sur la maturation du parasite, les IC_{50} mesurées après 72 h, durée d'1,5 cycle de vie du parasite dans les globules rouges, indiquent un effet possible sur la réinvasion des érythrocytes.

Structures des trioxaquines testées :

Résultats

Les trioxaquines 9, 3 et 6, ainsi que la trioxaquine citrate 4 ont été testées indépendamment sur les souches nigériane, FcB1 et FcM29 ; les résultats obtenus ont été comparés à ceux de la chloroquine disphosphate, et à ceux des deux fragments de trioxaquines : la quinoléine-amine 1 (n = 2) et le trioxane-cétone 2.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau. Valeurs de CI_{50} mesurées pour 9, 3, 6, 4 testés indépendamment sur trois souches de *Plasmodium falciparum*.

		FcB1-Colombia (CQR) ^a		FcM29-Cameroon (CQR+) ^a		Nigérian (CQS) ^a	
		32 h	72 h	32 h	72 h	32 h	72 h
6	ng/mL	40	35	25	10	50	50
(n = 3)	nM	69	60	43	17	86	86
9	ng/mL	16	10	22	20	20	20
(n = 4)	nM	27	17	37	34	34	34
3	ng/mL	15	5	18	10	1	1
(n = 2)	nM	26	9	32	18	1,8	1,8
4	ng/mL	35	20	n.d. ^b	n.d. ^b	33	7
(n = 2), citrate	nM	37	21			35	8
Quinoléine-amine 1	ng/mL	35	20	n.d. ^b	n.d. ^b	33	7
Trioxane-cétone 2	nM	113	36	n.d. ^b	n.d. ^b	149	45
Chloroquine	ng/mL	75	60	100	80	45	10
disphosphate ^c	nM	145	116	194	155	87	19

^a CQR = souche résistante à la chloroquine. CQR + = souche très résistante à la chloroquine, CQS = souche sensible à la chloroquine. ^b Non déterminé. ^c Donné pour comparaison.

Les valeurs de CI_{50} obtenues pour les composés 3, 4, 6 et 9 se situent entre 5 et 50 ng/mL, ce qui correspond à des concentrations de 8 à 86 nM.

Tous les échantillons de trioxaquinones sont plus actifs que la chloroquine, que ce soit sur les souches sensibles ou résistantes (à l'exception de 6 sur la souche sensible nigériane). L'efficacité élevée de 9, 3 et 4 sur les souches sensibles et résistantes, largement supérieure à l'activité non seulement de la chloroquine, mais également de chacun des deux fragments quinoléine-amine 1 (n = 2) et trioxane-cétone 2, indique un effet synergique important entre les fragments trioxane et chloroquinoléine de ces composés.

La forme citrate du composé 4 augmente notablement sa solubilité en milieu aqueux tout en lui conservant une activité élevée. La protonation par d'autres acides que l'acide citrique conduit à des sels présentant les mêmes avantages (chlorhydrate, sulfate, tartrate).

Les valeurs de CI_{50} faibles obtenues avec la trioxaquinone 3 sur les souches FcB1, FcM29 et sur la souche nigériane (9 nM, 18 nM et 1.8 nM respectivement), ainsi qu'avec 9 et le citrate 4, indiquent que l'efficacité de ces composés est conservée pour un large spectre de parasites.

Exemple 14 : Préparation de compositions pharmaceutiques à base de molécules selon l'invention.

25 - sous forme de comprimés sécables

. principe actif : 100 mg

. excipients : amidon, silice hydratée, sucre pulvérisé amylicé, gélatine, stéarate de magnésium.

30 - sous forme de comprimés pelliculés

. principe actif : 300 mg

. excipients : Noyau : amidon de blé, sucre pulvérisé amylicé (saccharose pulvérulent additionné d'amidon) silice hydratée, gélatine, stéarate de magnésium. Enrobage : méthylhydroxy propylcellulose, polyoxyéthylène glycol 20 000.

- sous forme de sirops

. principe actif : 25 mg/mL

. excipients : acide citrique, saccharose, extrait de café, caramel, eau purifiée.

5 - sous forme de solutions injectables

. principe actif : 100 mg pour une ampoule de 1 ml, 200 mg pour une ampoule de 2 ml, 400 mg pour une ampoule de 4 ml.

. excipients : chlorure de sodium et eau pour préparations injectables.

10 - sous forme de solutions injectables à 25%

. principe actif : 500 mg

. excipients : acide lactique (solubilisant), acide formique, eau pour préparations injectables.

Conservateur : sulfite de sodium anhydre correspondant en anhydride sulfureux à

15 0,61 mg/amp

- sous forme de suspensions buvables à 100 mg/ml :

. principe actif : 20 mg/ml

20 . excipients : cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, propylèneglycol, sorbitol, acide citrique anhydre, citrate de sodium, benzoate de sodium, arôme banane-vanille, diméthylpolysiloxane émulsion, eau purifiée.

Exemple 15 :

Activité de la trioxaquine-citrate 4 sur isolats humains

25

La trioxaquine-citrate 4, dénommée DU-1102, a été testée sur isolats humains de *Plasmodium falciparum* dont certains étaient chloroquino- et/ou pyriméthamine-résistants. Les valeurs obtenues de concentration inhibitrices 50, Cl_{50} , sont de 11 à 68 ng/mL, correspondant à une moyenne géométrique de 41 ng/mL, soit 43 nM.

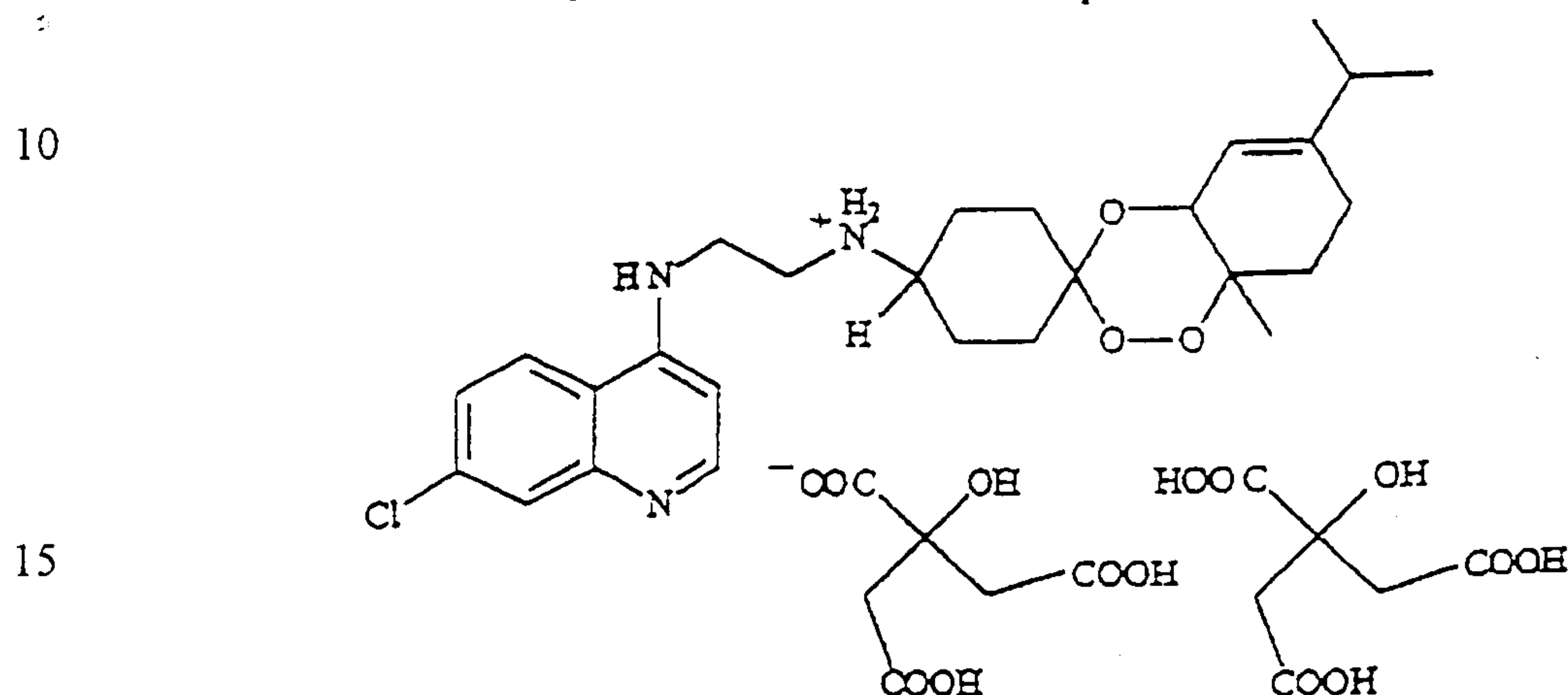
30

L'activité de DU-1102 sur ces isolats est indépendante de leur sensibilité ou de leur résistance aux autres antipaludiques testés.

Il n'y a pas de corrélation entre DU-1102 d'une part et la chloroquine ou la pyriméthamine d'autre part, ce qui indique l'absence de probabilité de résistance croisée entre DU-1102 et ces antipaludiques déjà utilisés.

- 5 Ces résultats indiquent la bonne efficacité des trioxaquines sur des souches sauvages de *P. falciparum*.

Activité de la trioxaquine-citrate DU-1302, représentées ci-dessous :



2.1. *In vitro*, ce composé présente une activité, $CL_{50} = 6$ nM, sur *P. falciparum* en culture.

- 20 2.2. La trioxaquine-citrate DU-1302 est active *in vivo* chez la souris infectée par *P. vinckei* (test dit "de 4 jours" : traitement 4 jours consécutifs débutant 24 heures après inoculation du parasite),

- $DE_{50} = 5$ mg/kg/j, soit $6 \mu\text{mol/kg/j}$, par voie intra-péritonéale, sans recrudescence observable durant 2 mois,

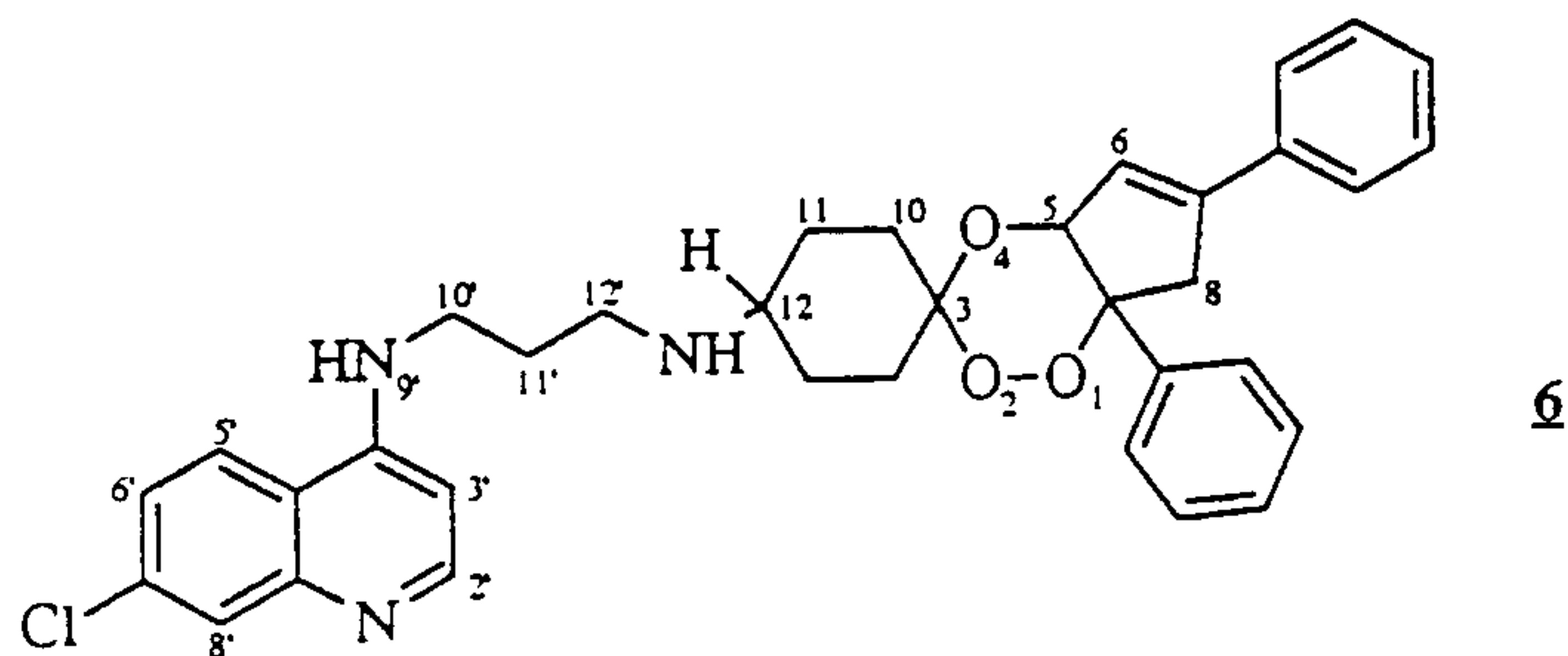
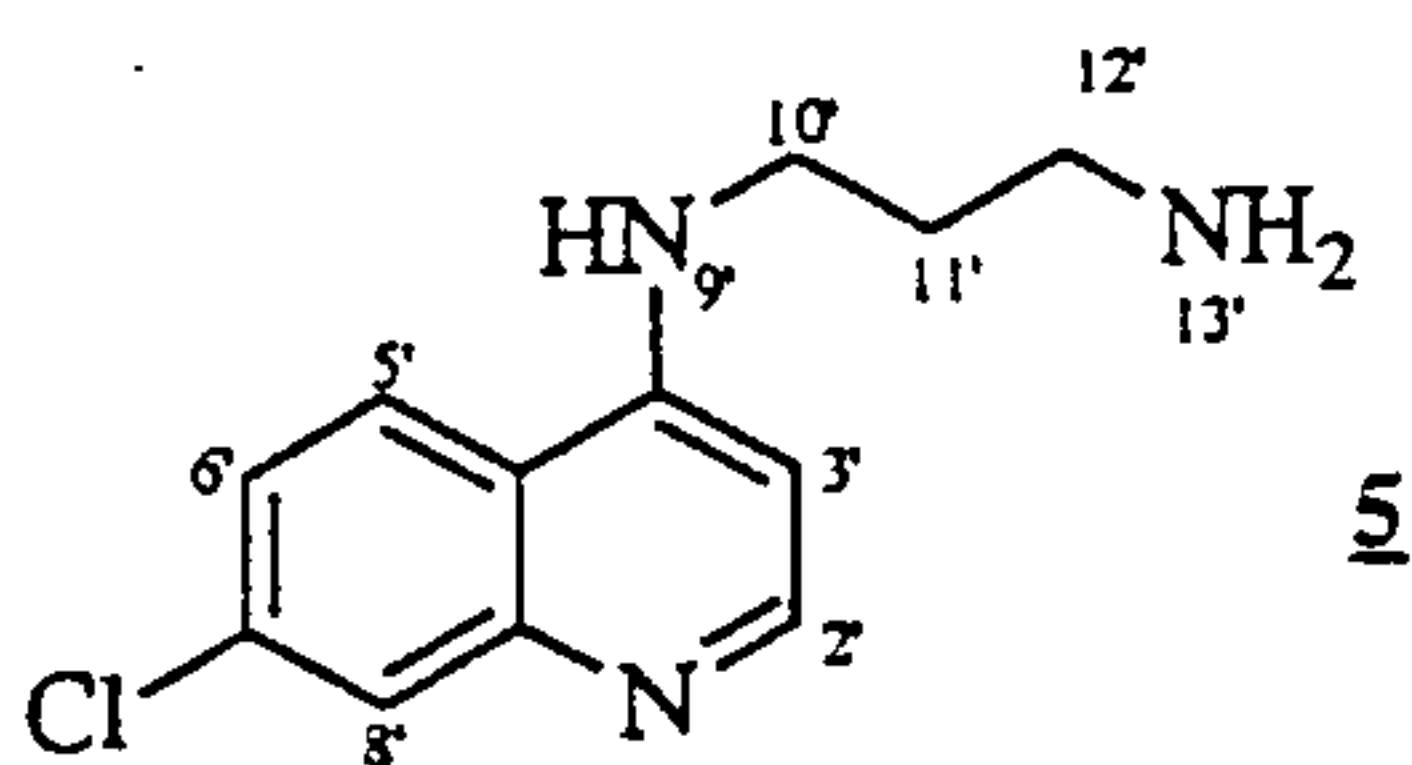
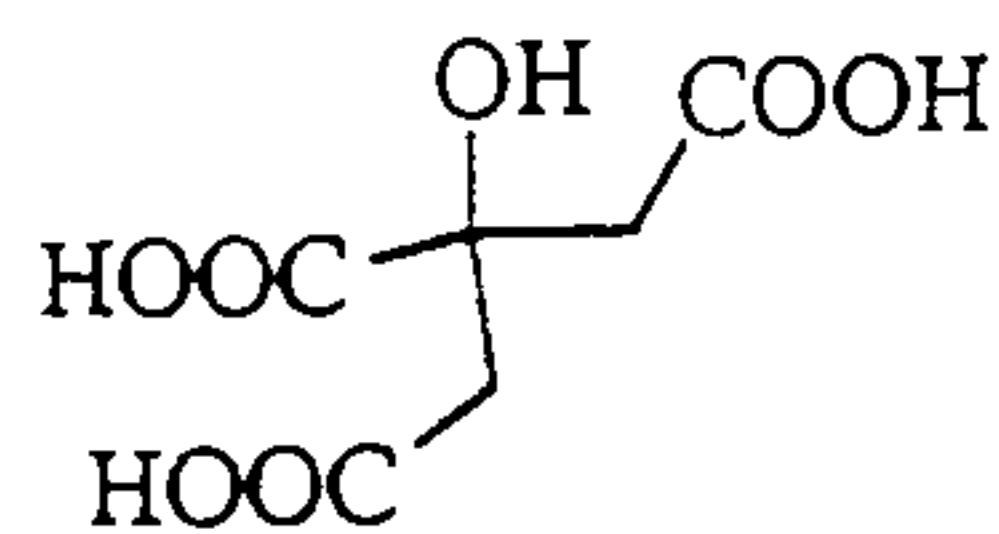
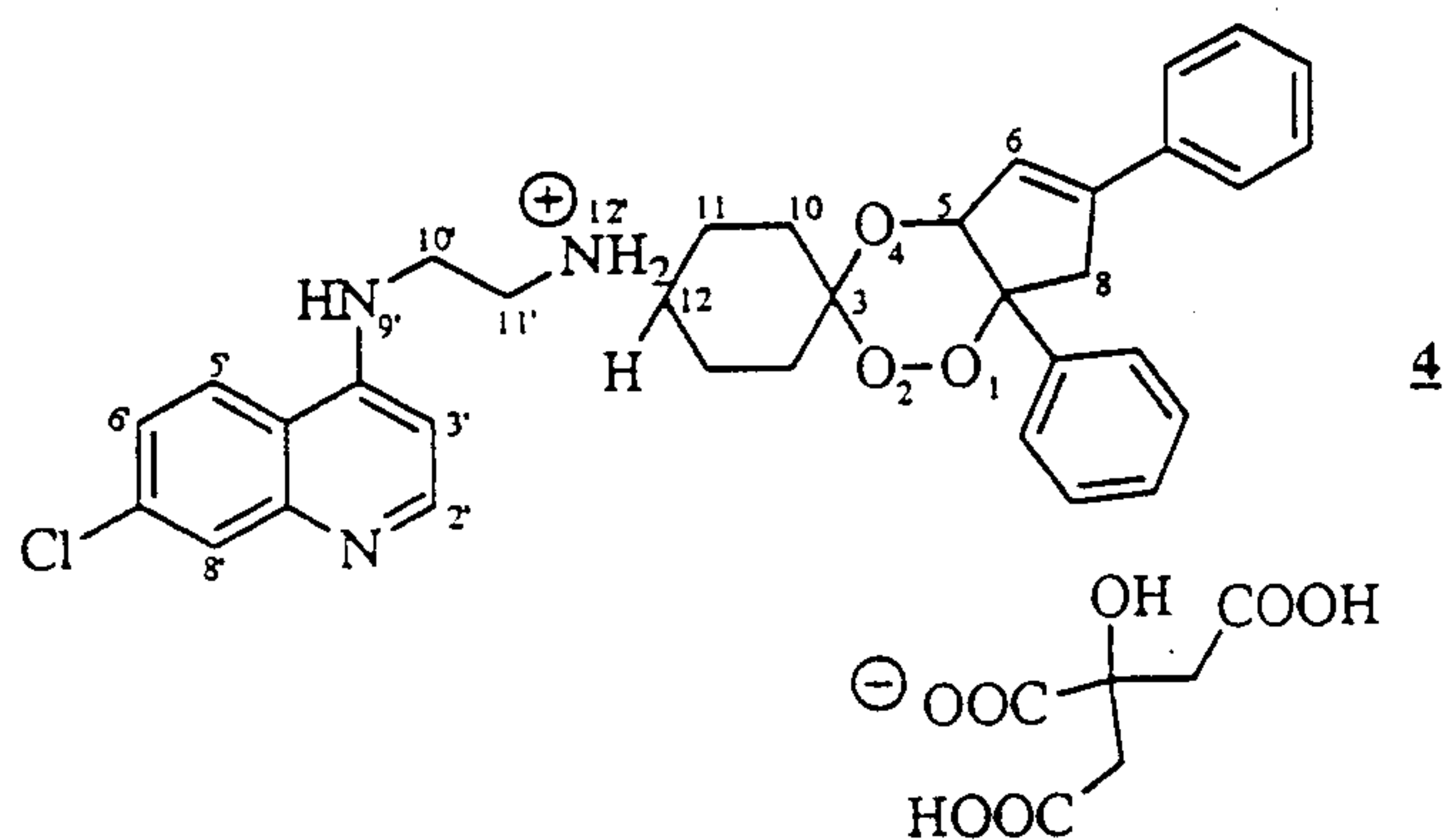
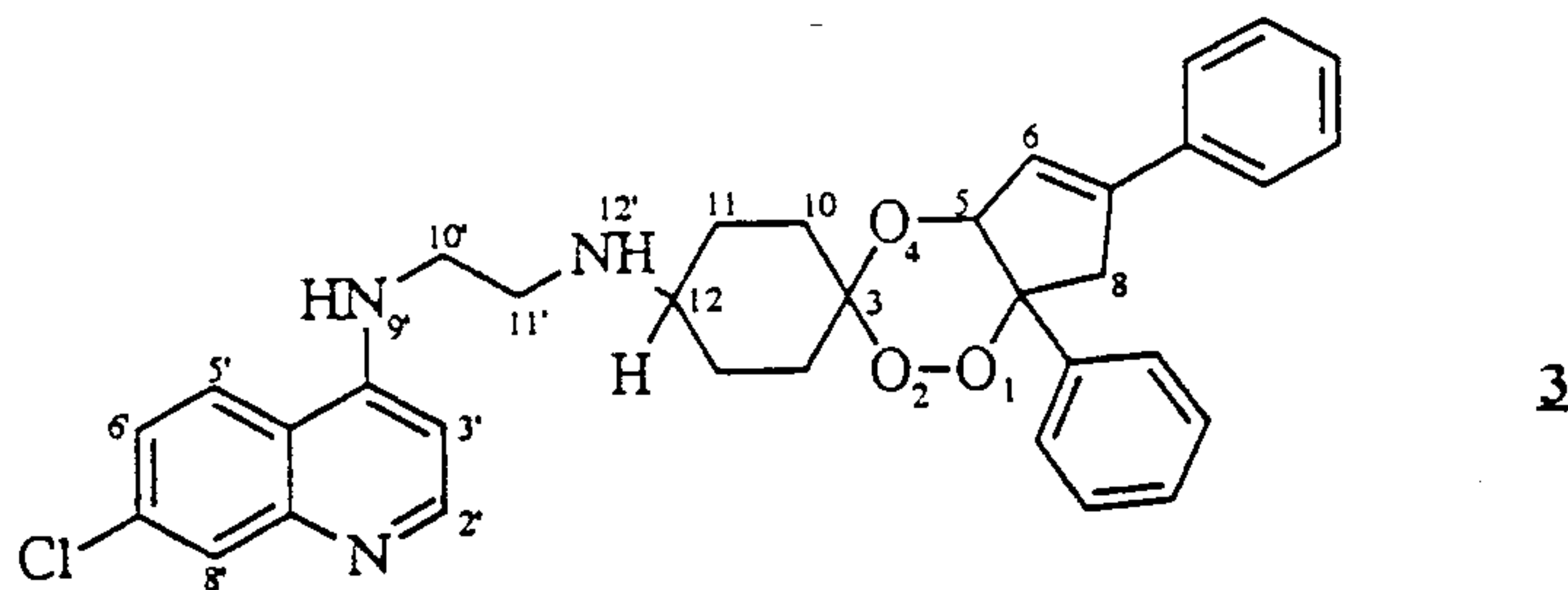
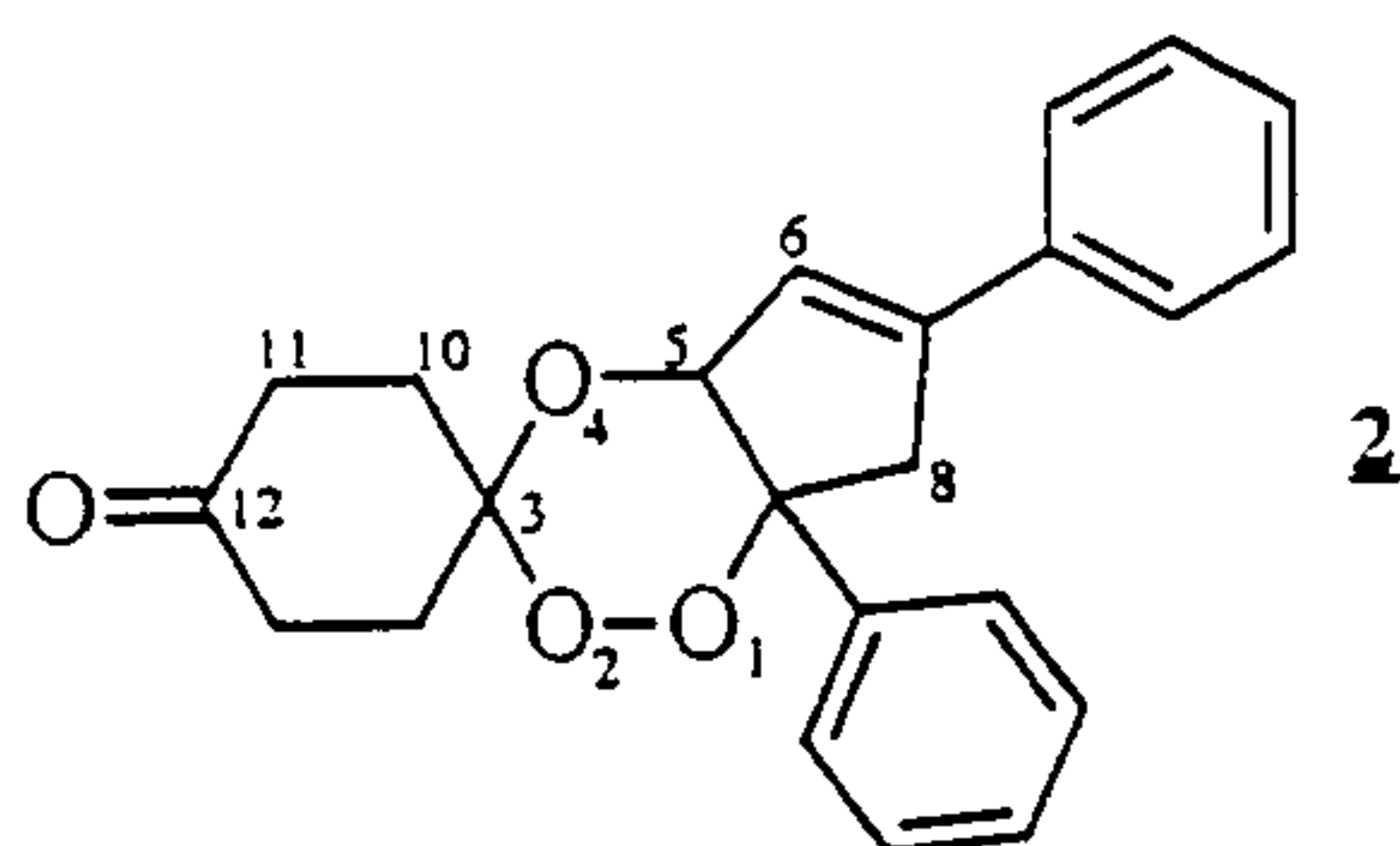
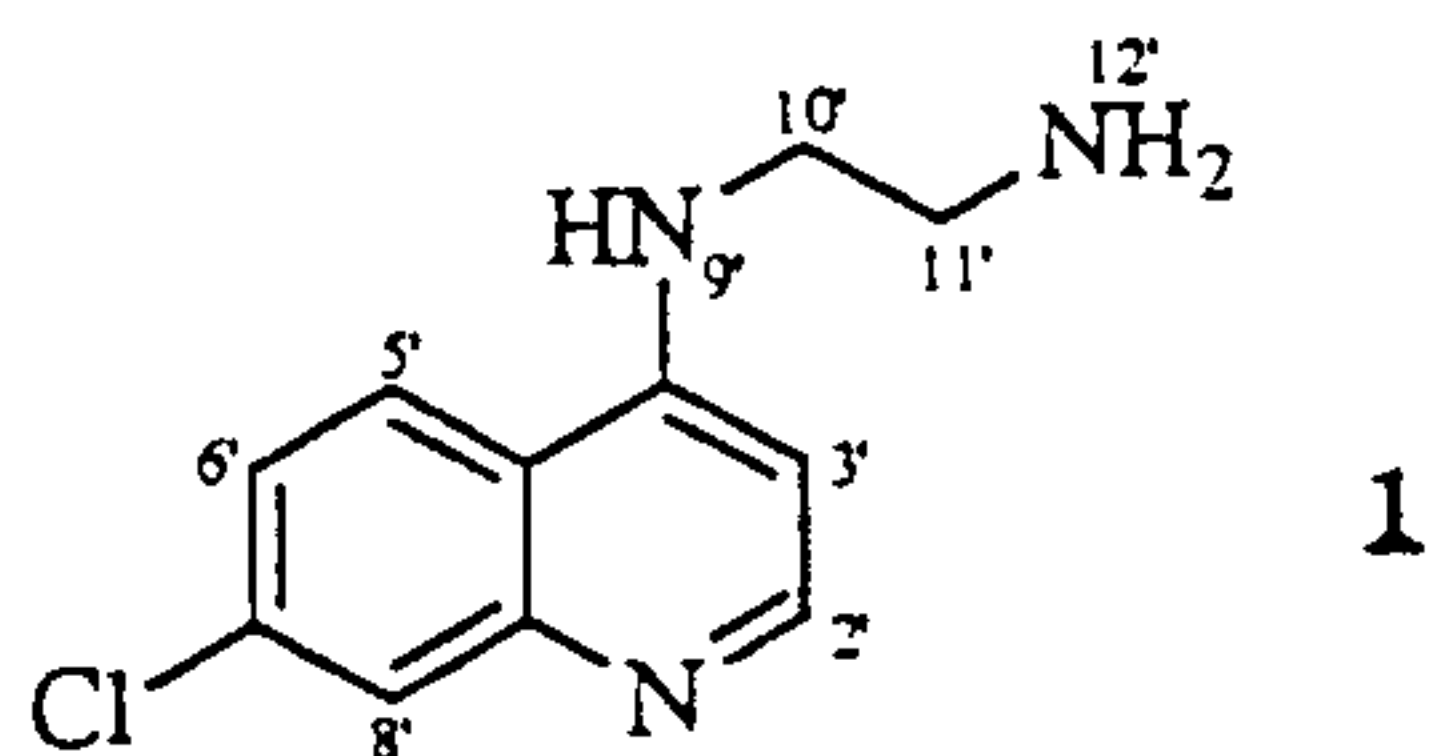
- $DE_{50} = 18$ mg/kg/j, soit $20 \mu\text{mol/kg/j}$, par voie orale.

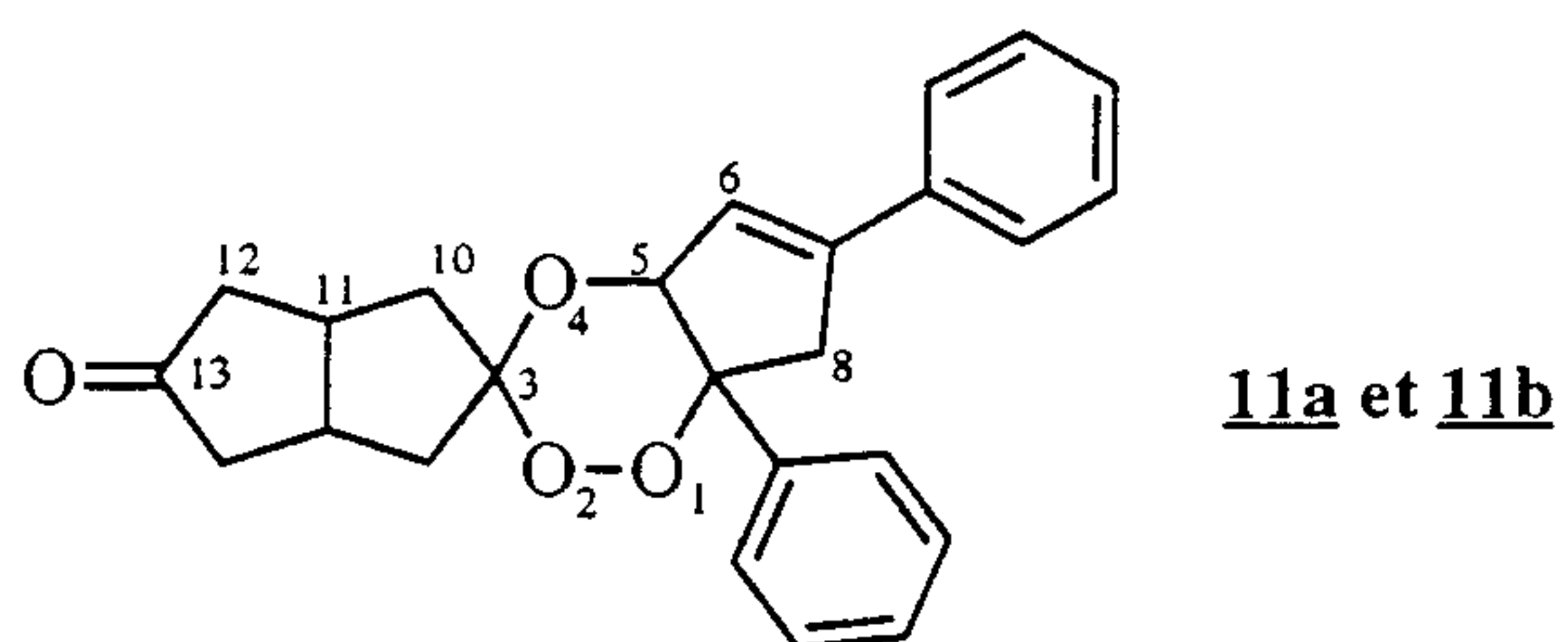
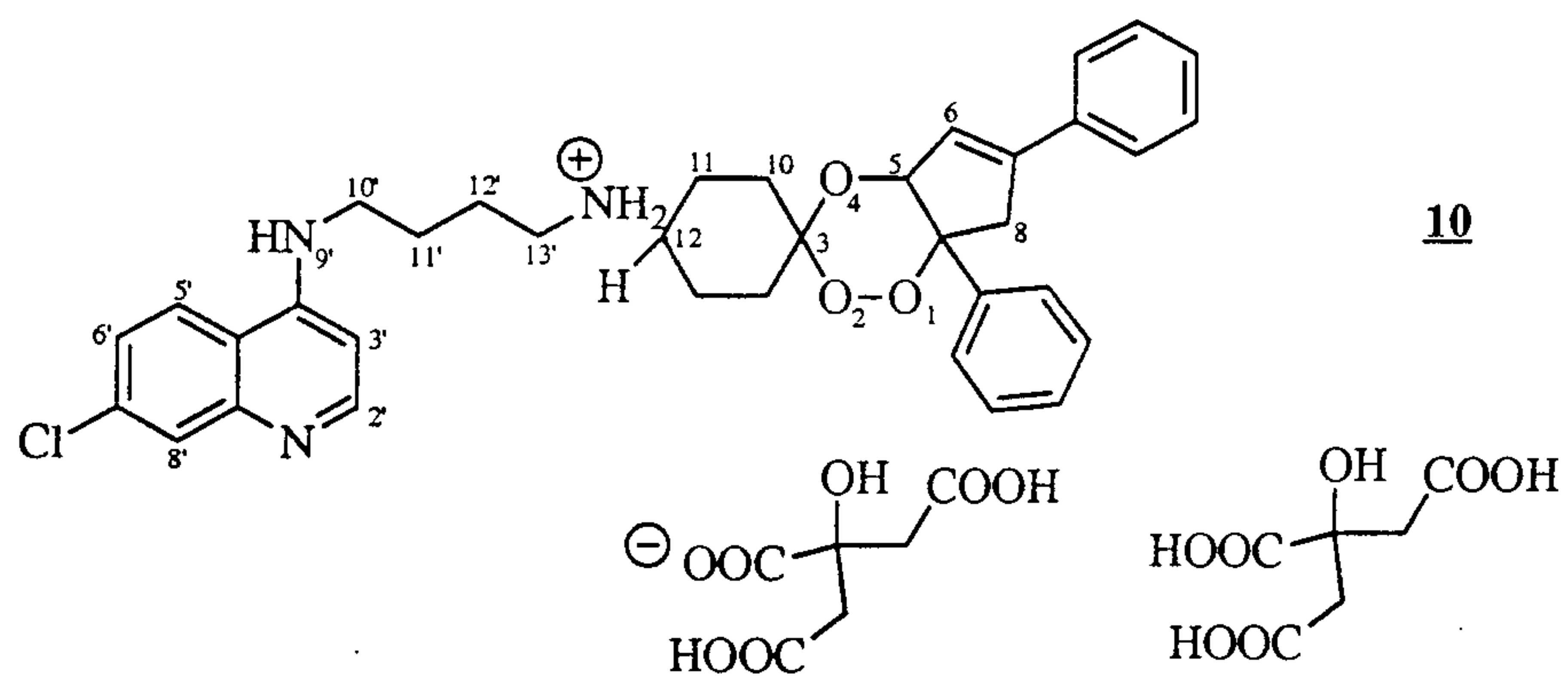
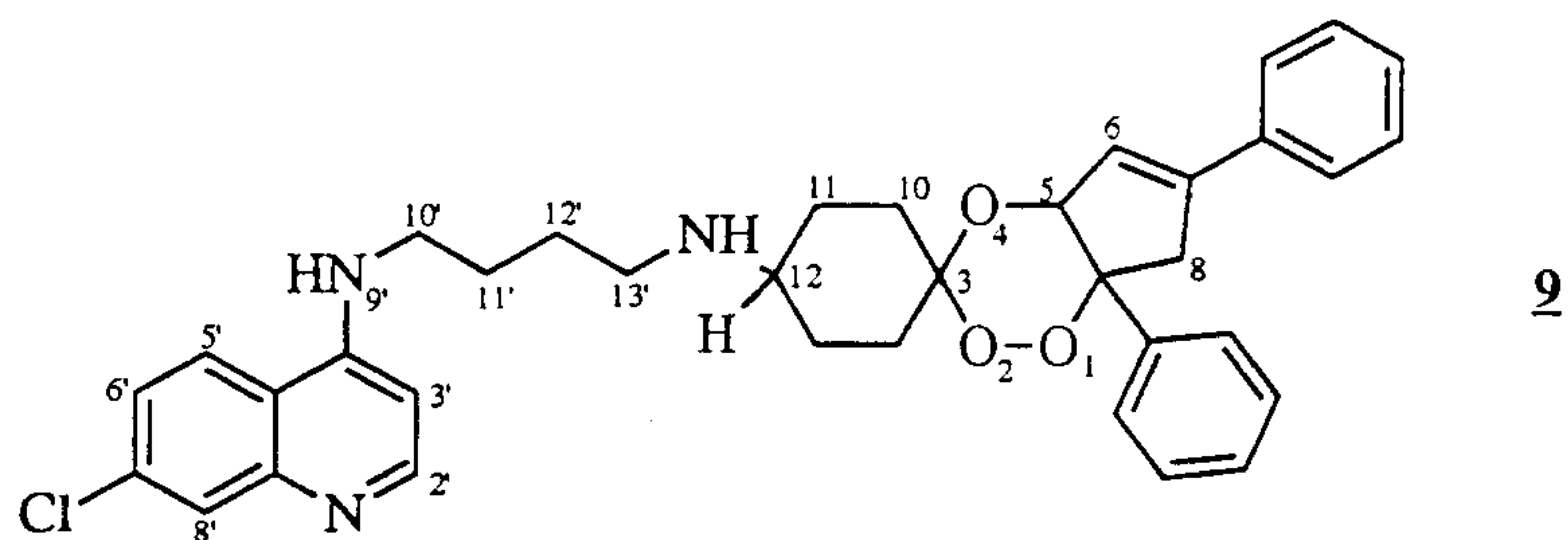
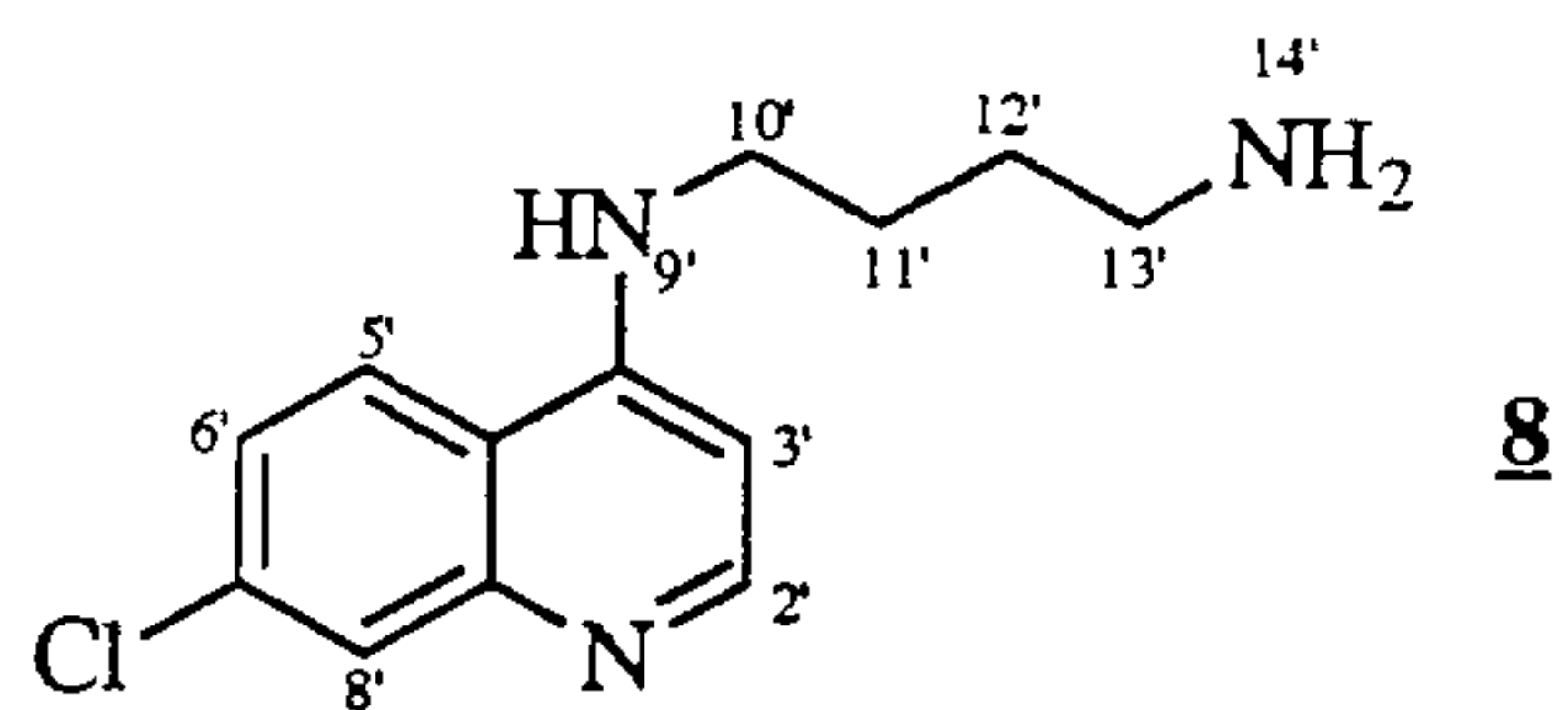
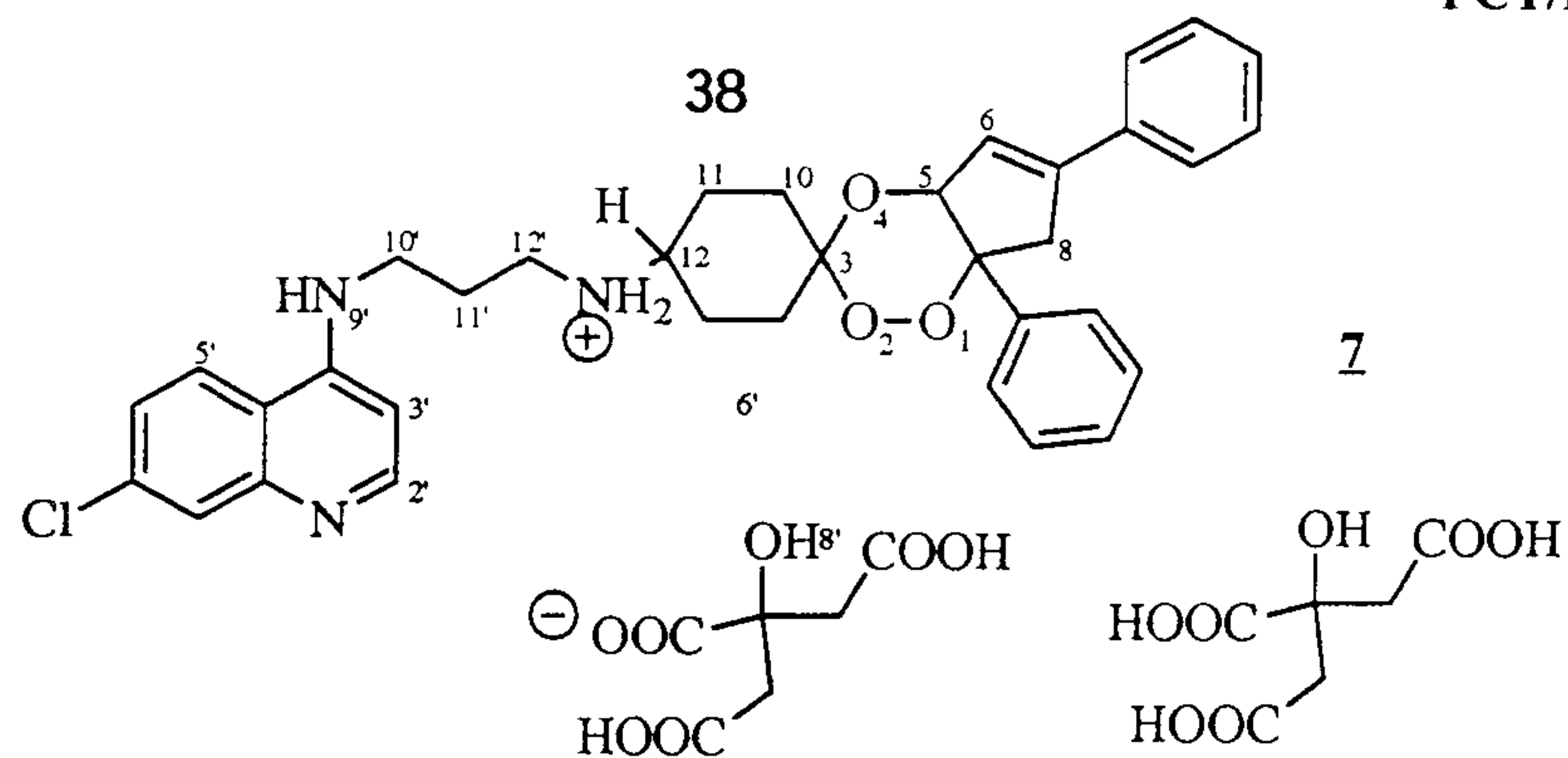
- 2.3. La trioxaquine-citrate DU-1302 ne présente pas de toxicité apparente après administration à des souris saines, à la dose de 100 mg/kg/j par voie orale, pendant trois jours consécutifs.

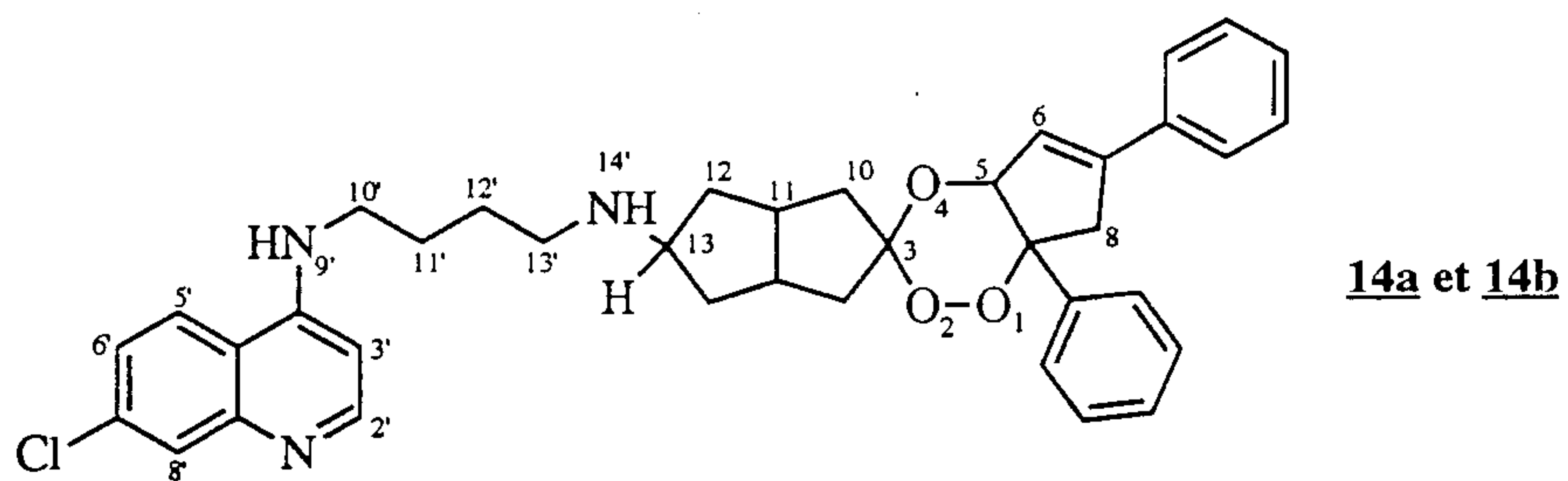
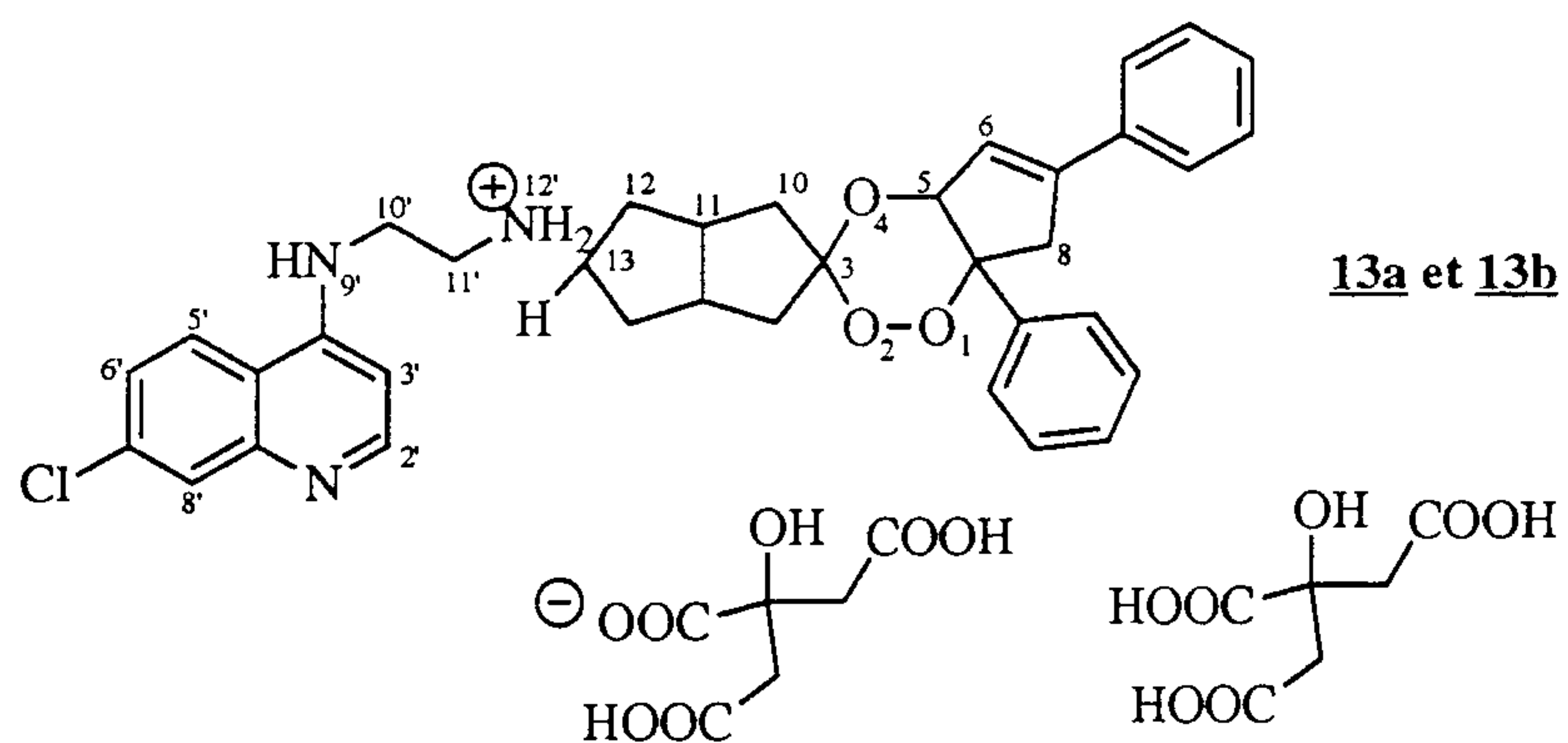
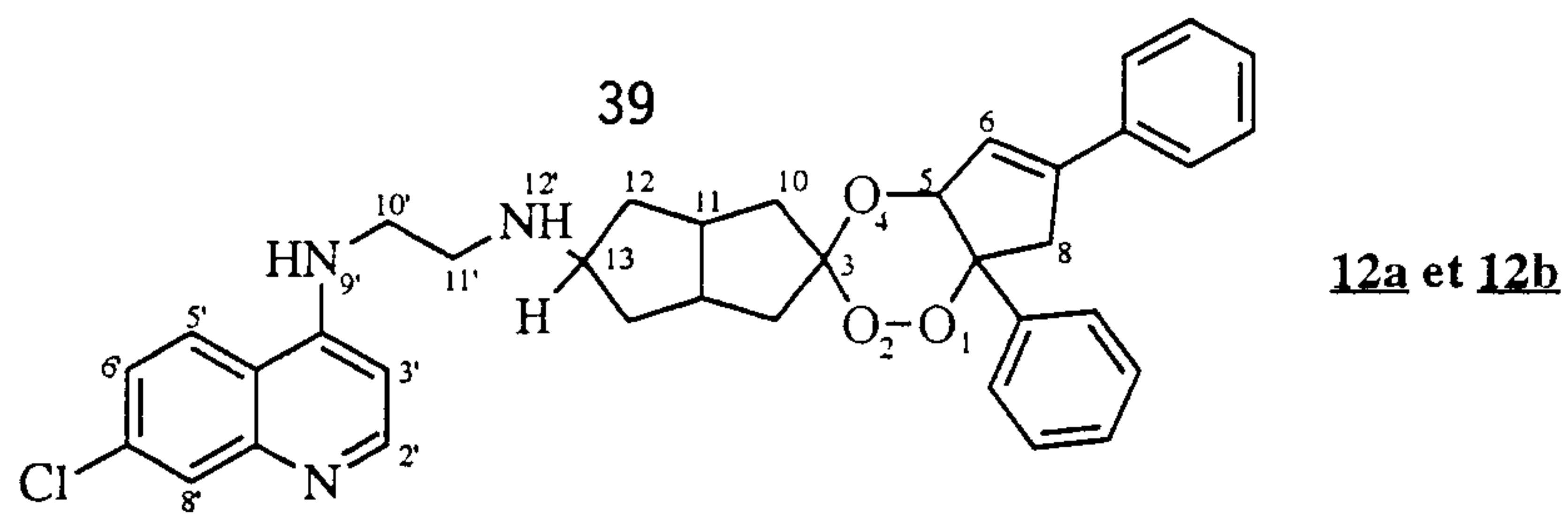
3. Absence de mutagénicité des trioxaquines-citrates DU-1102 et DU-1302

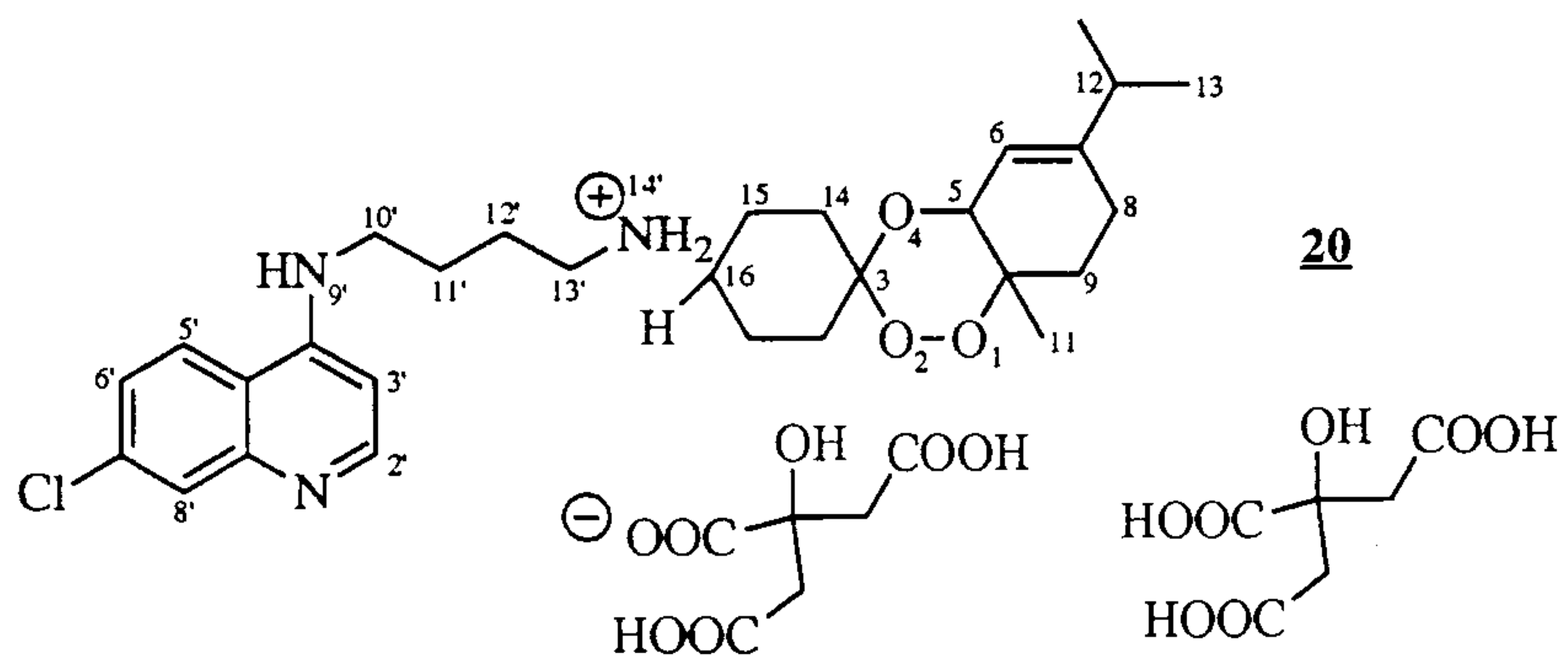
Les deux composés ci-dessus n'induisent pas la réparation de l'ADN (pas de réponse SOS dans *E.coli* GE864 à des concentrations de 5, 10, 15 et 20 μM : le témoin utilisé est la mitomycine C à 3 μM). Ils sont donc non-mutagènes pour *E.coli* à ces concentrations.

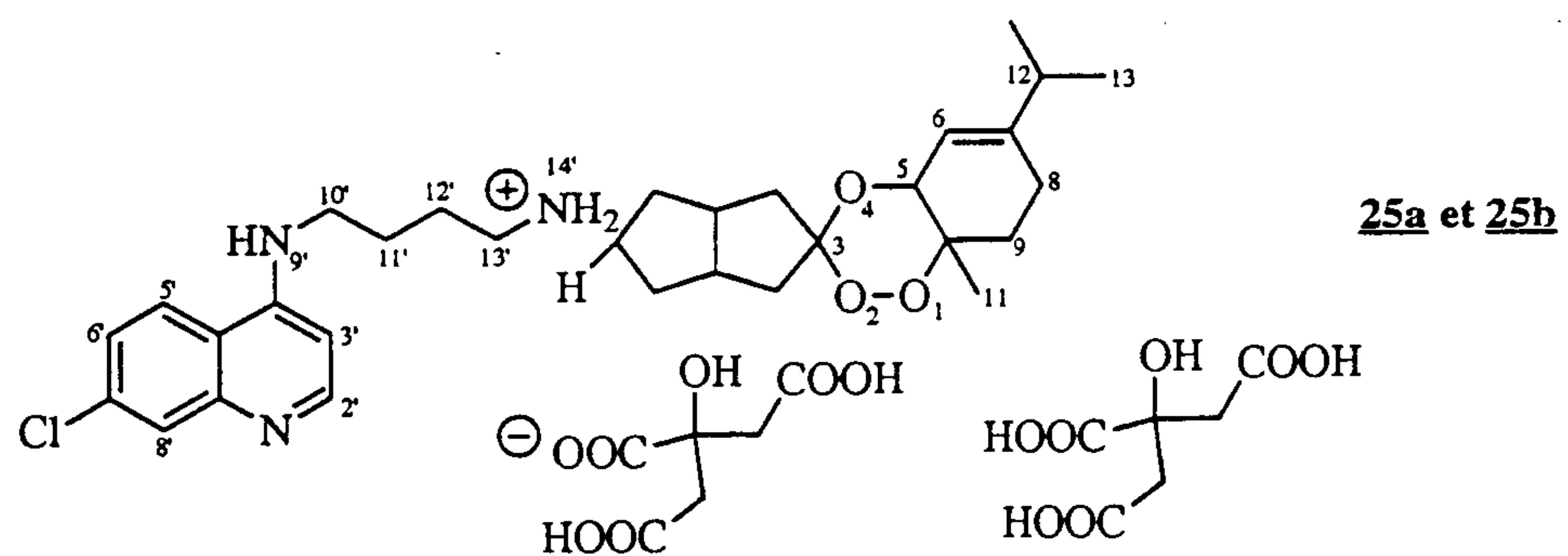
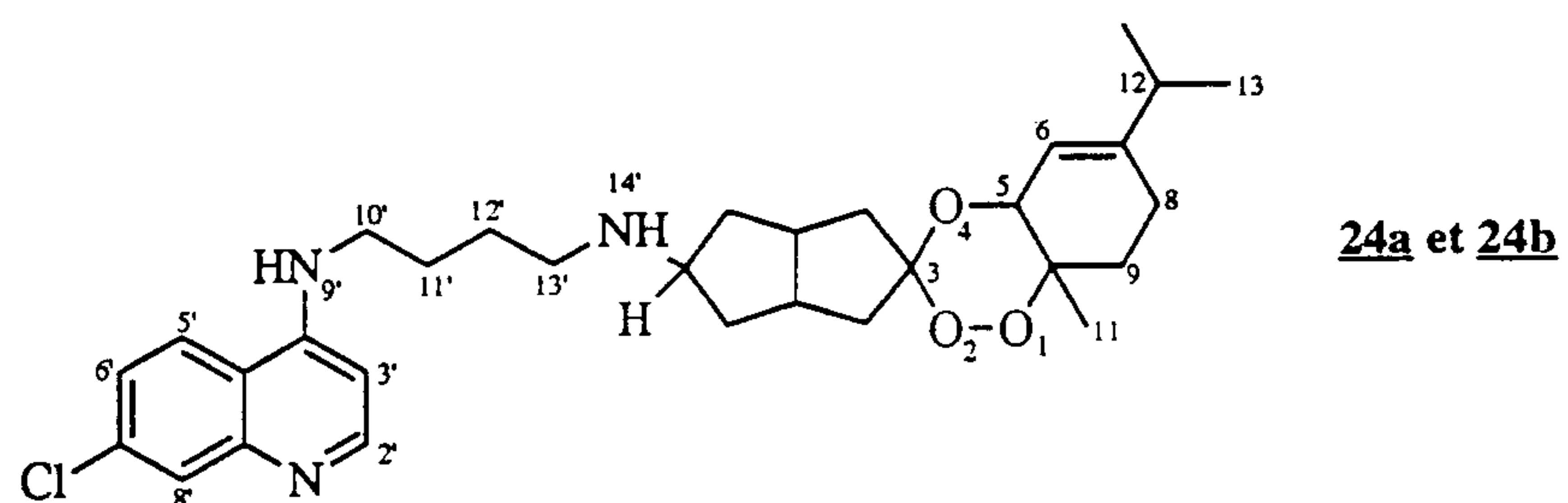
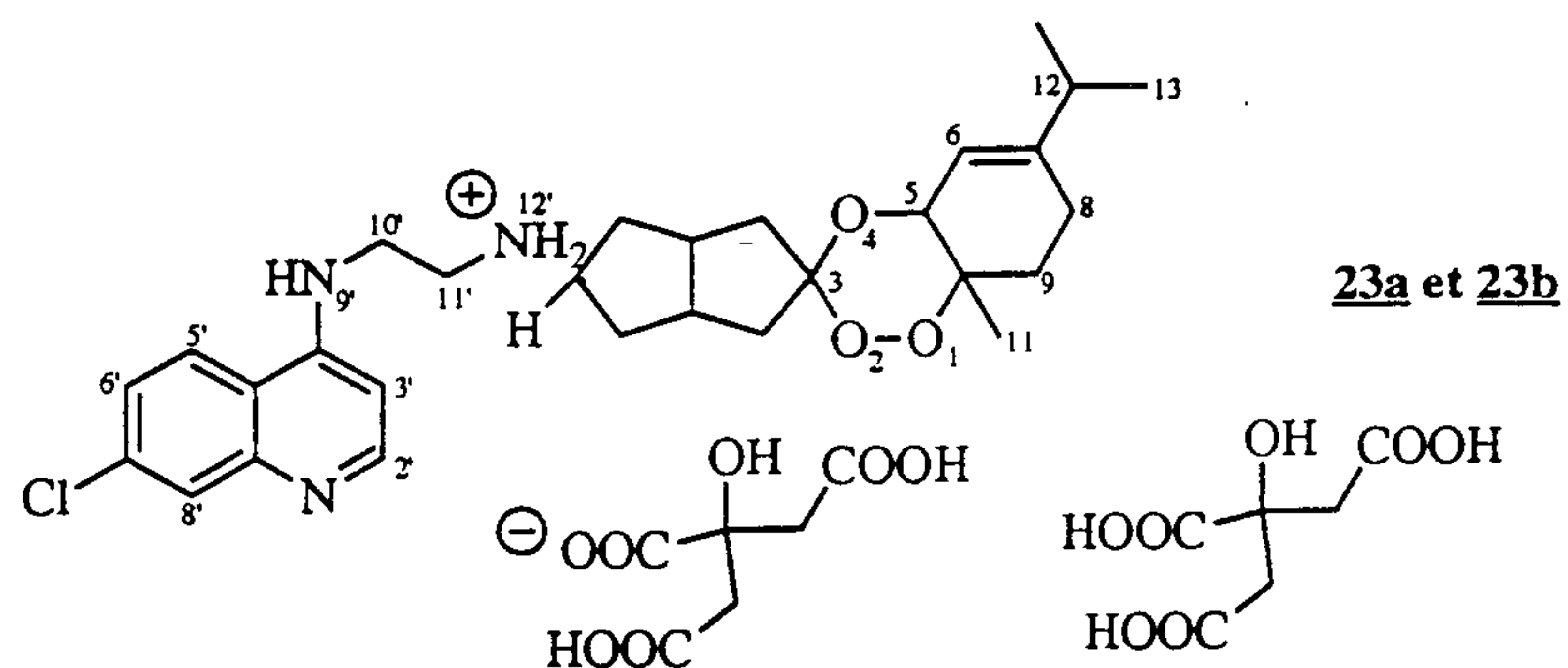
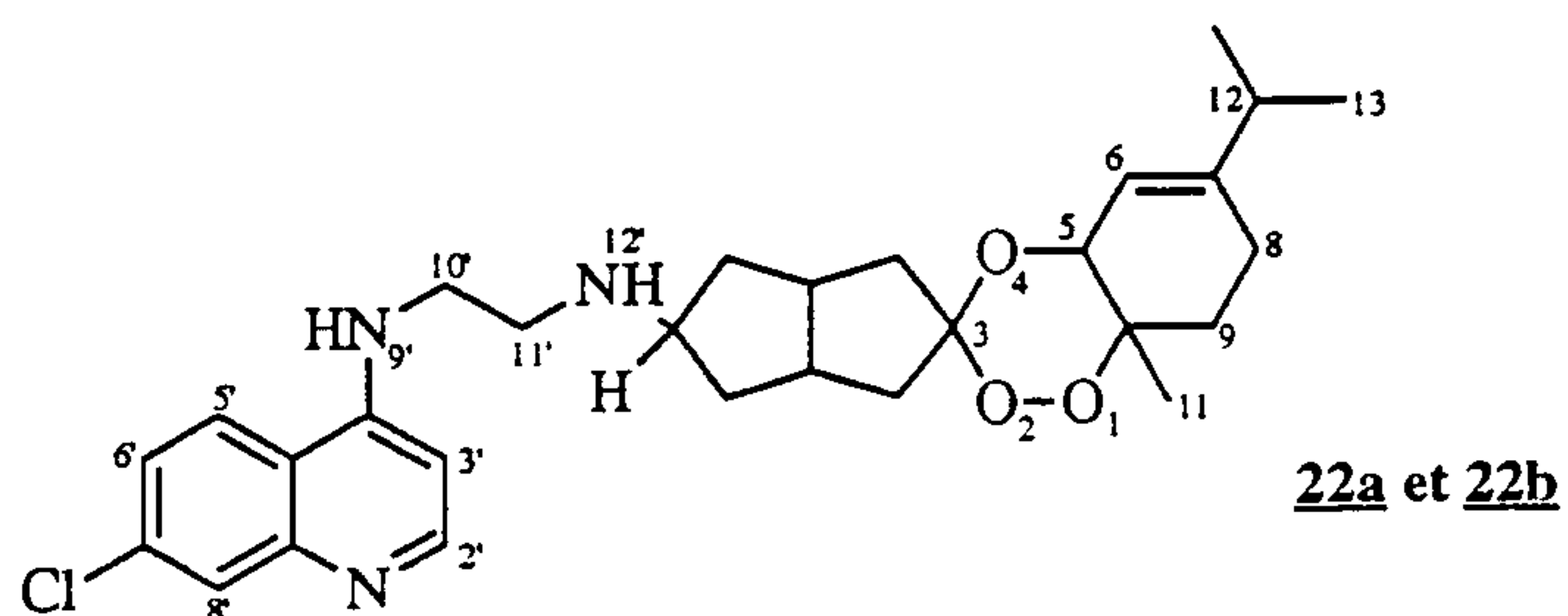
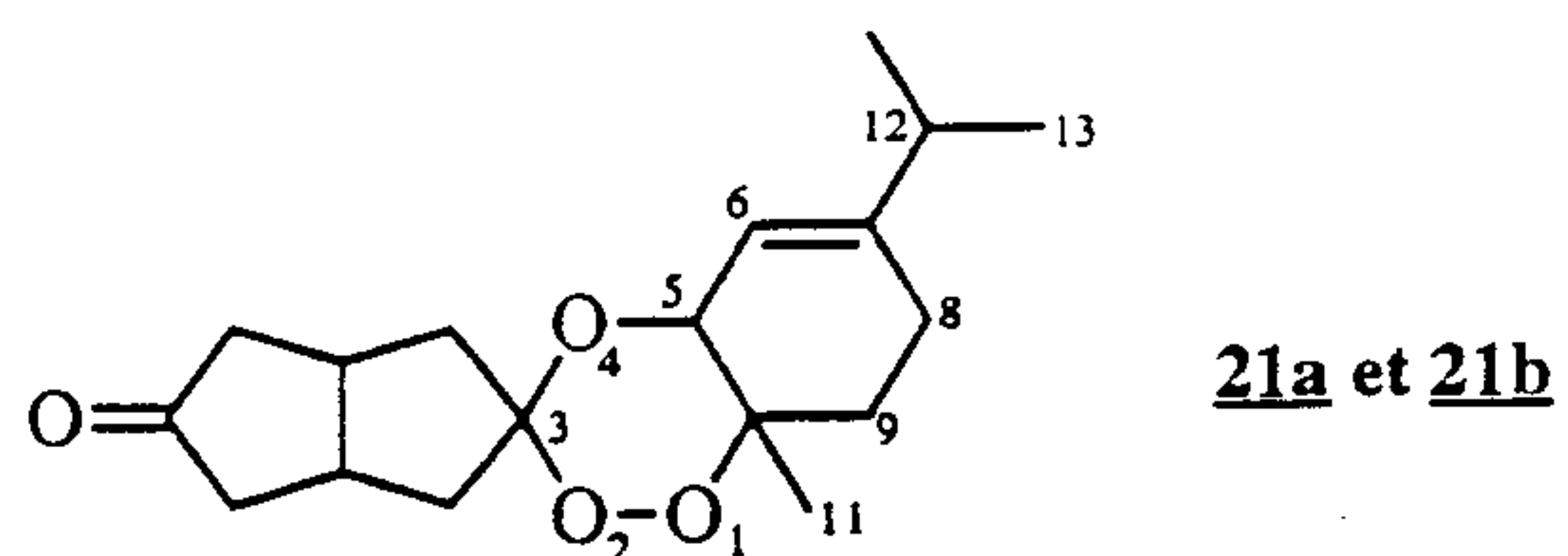
Formules des composés dont la synthèse est décrite dans les exemples

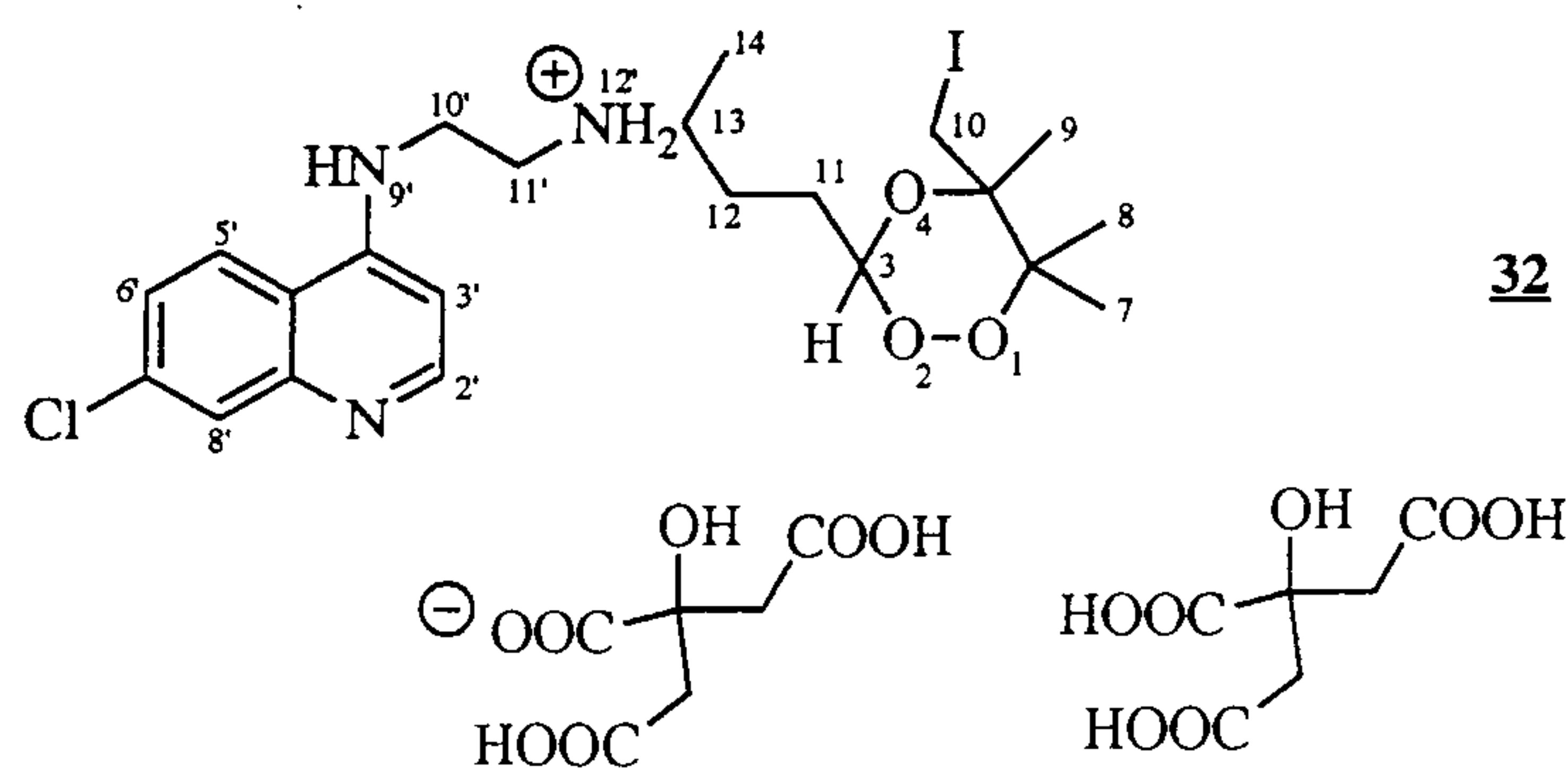
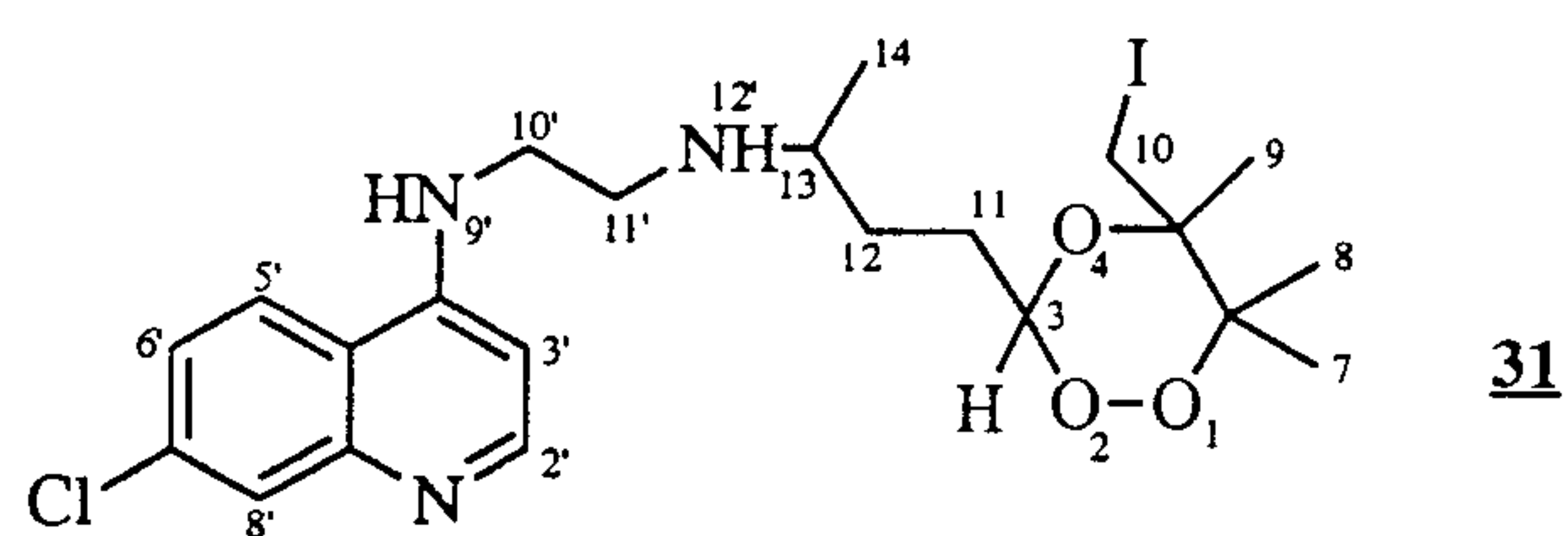
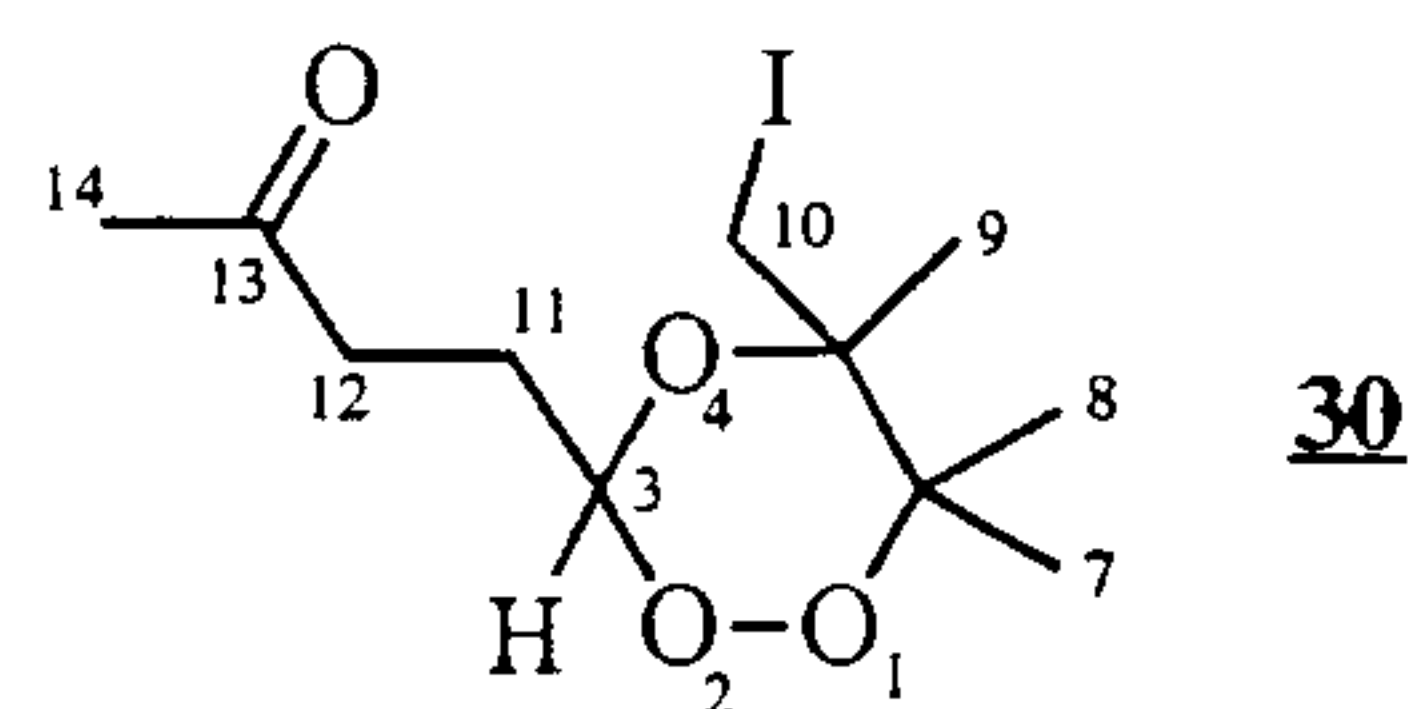
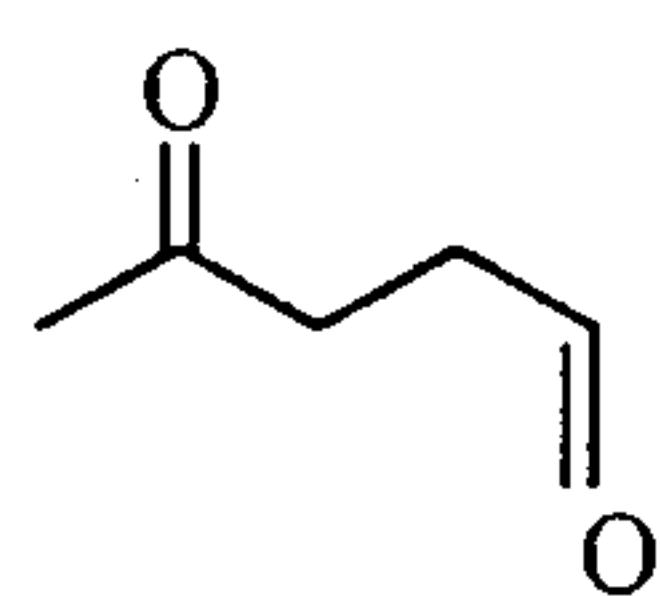
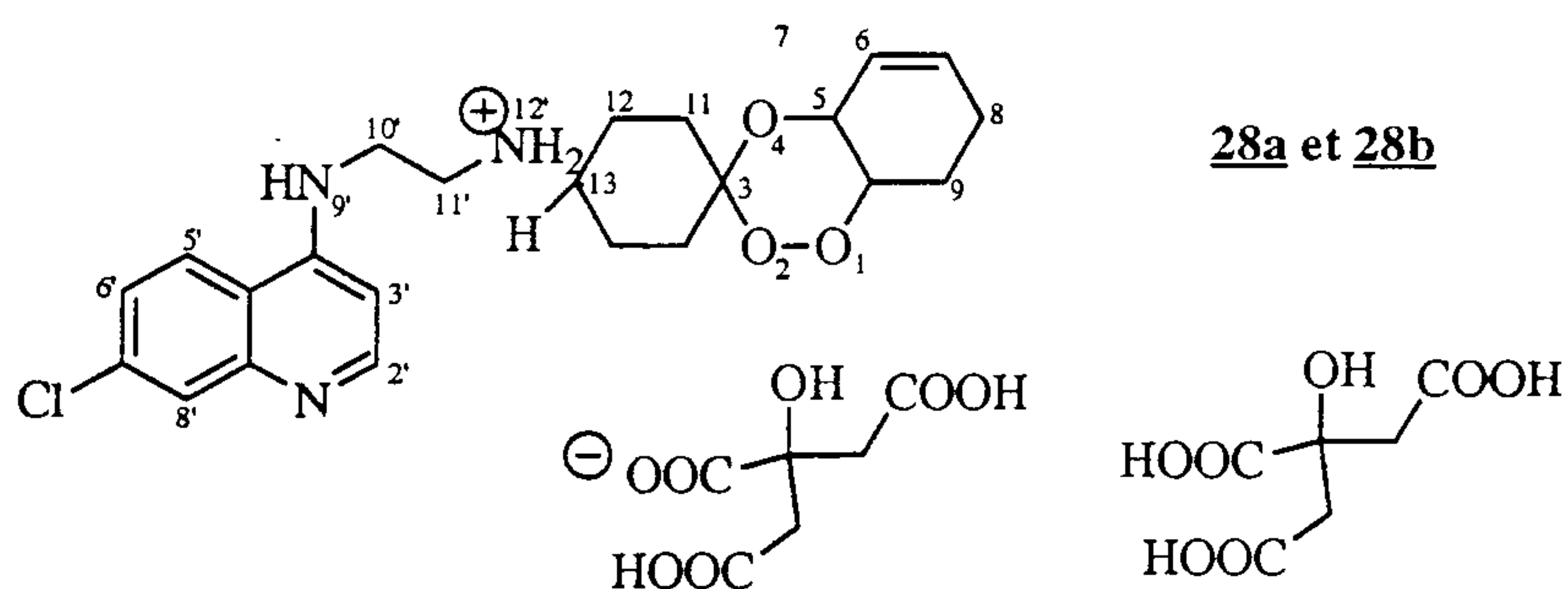
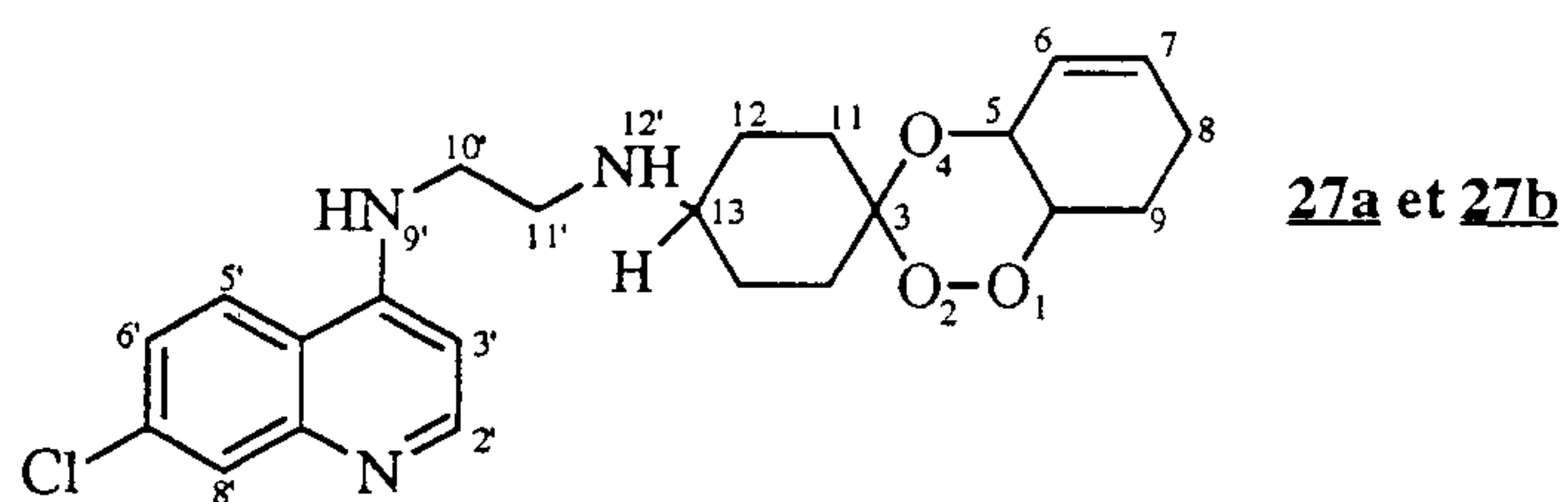
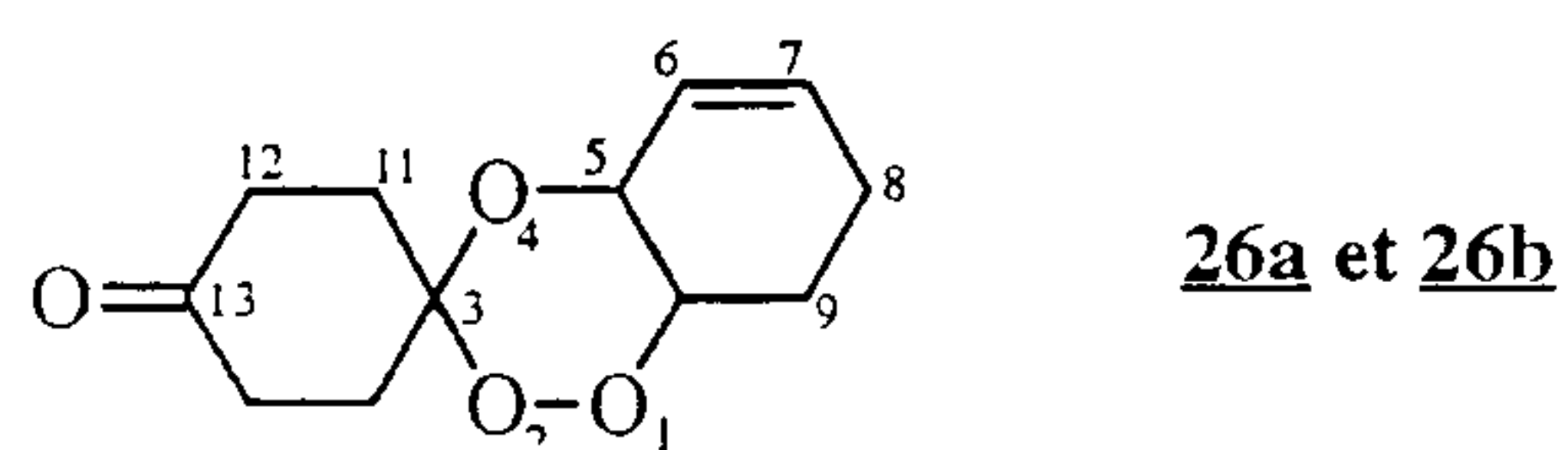


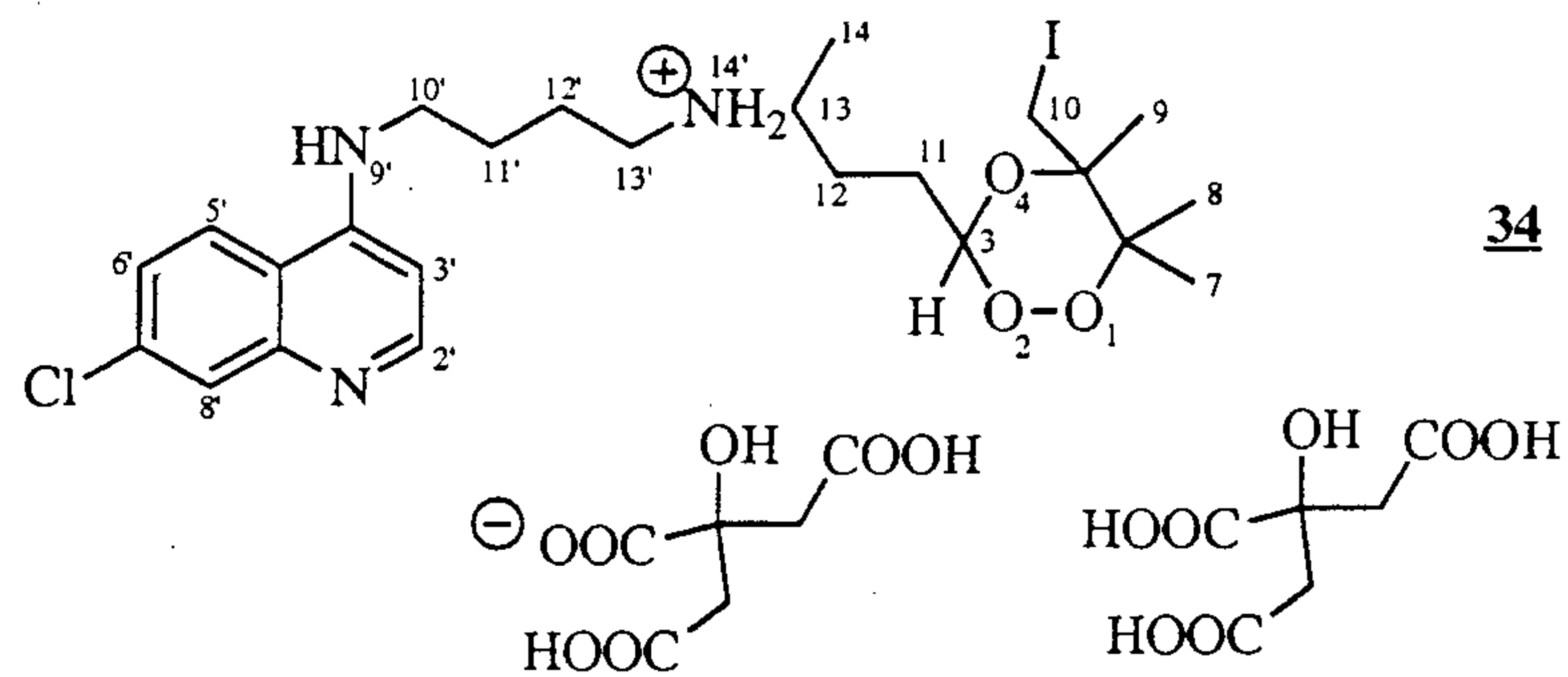
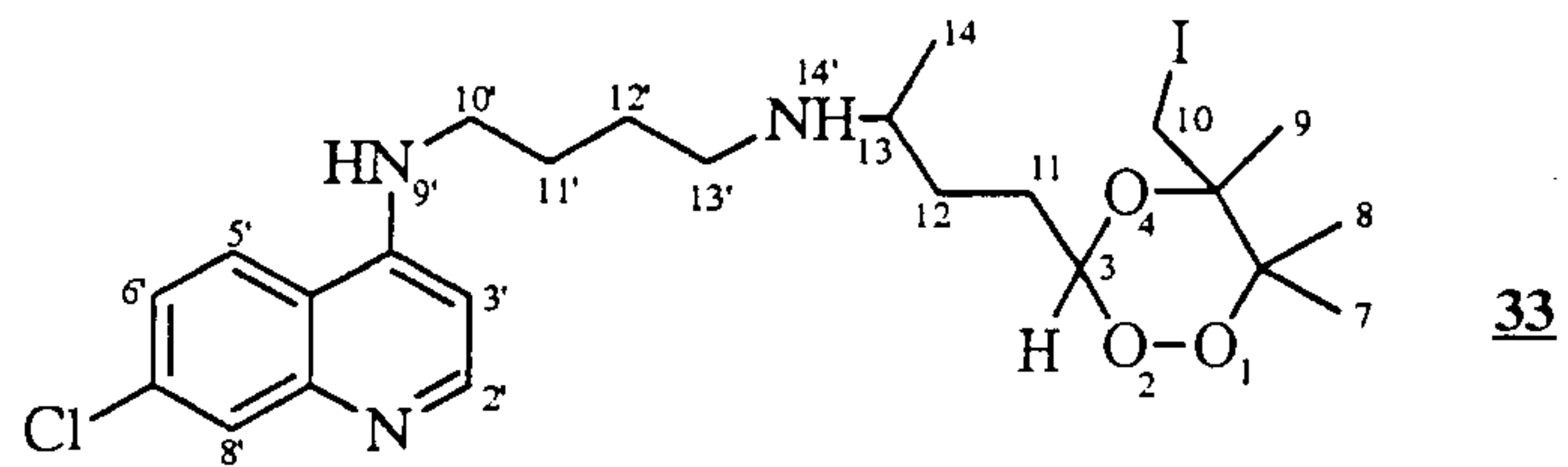






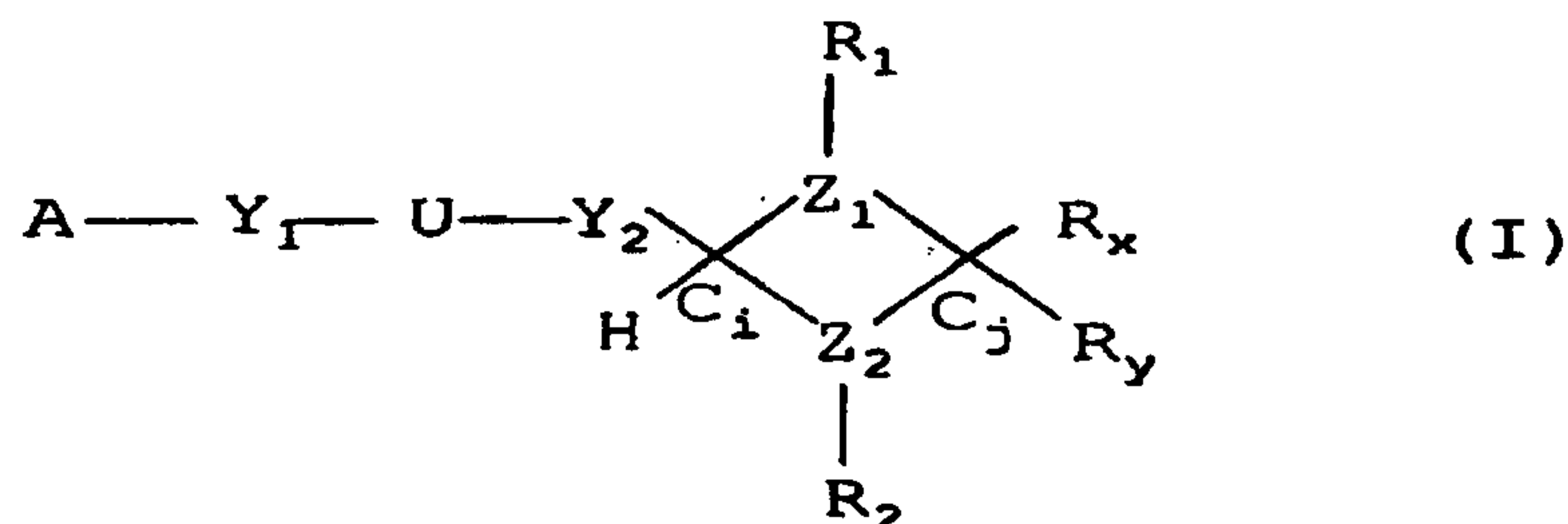






REVENDECATIONS :

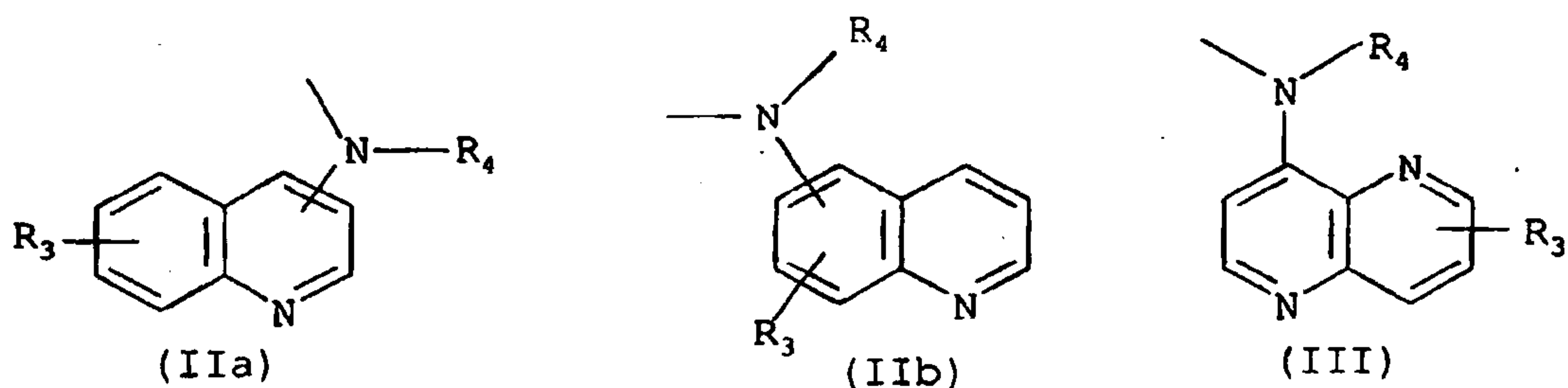
1. Molécules duales caractérisées en ce qu'il s'agit de produits de couplage répondant à la formule (I)



dans laquelle

-A représente un résidu de molécule à activité antipaludique choisi parmi le groupe comprenant

a) un hétérocycle azoté, choisi parmi une aminoquinoléine de formule (IIa), (IIb) ou une 1,5-naphtyridine de formule (III) suivantes



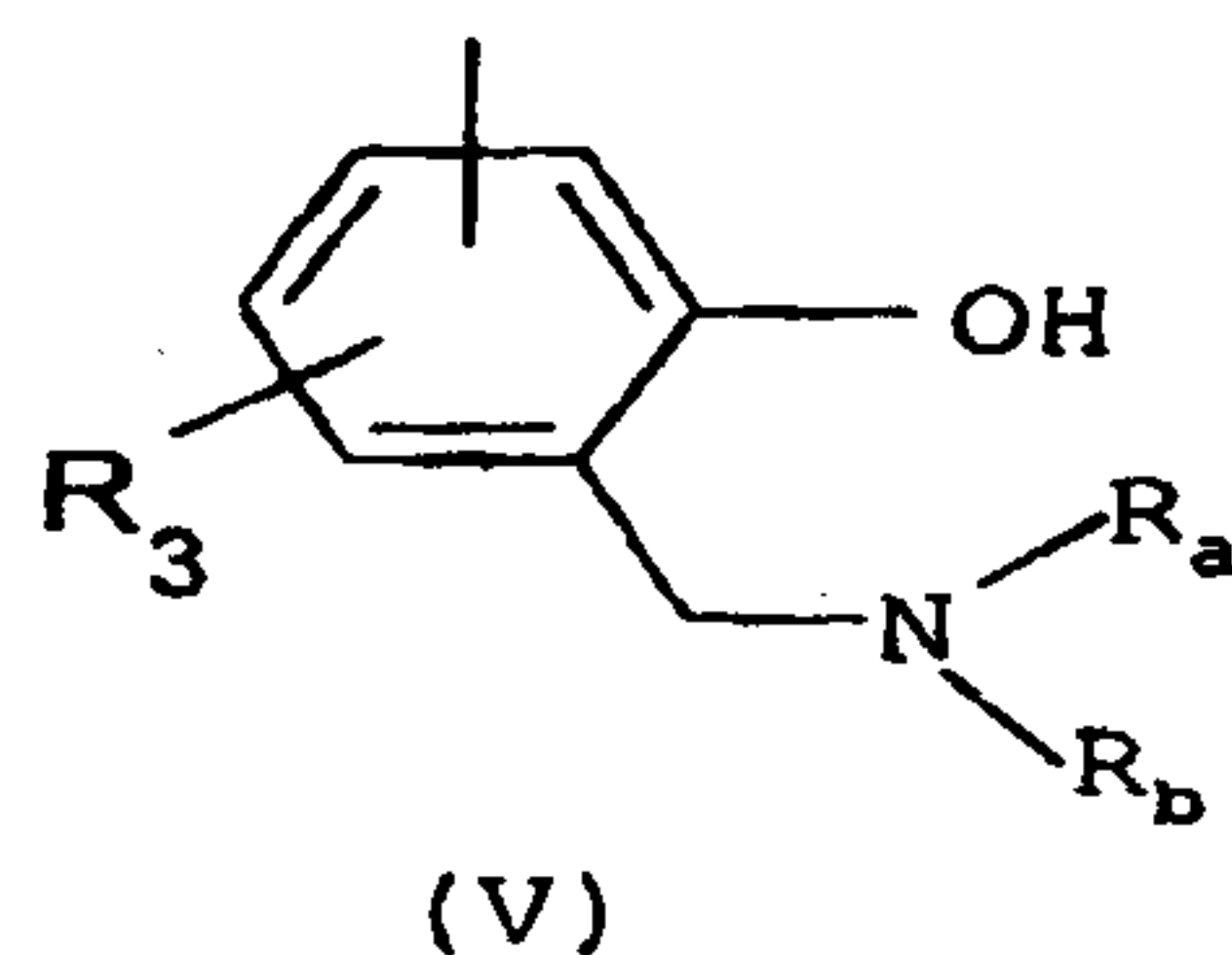
dans lesquelles

-R₃ représente, un ou plusieurs substituants identiques ou différents, occupant des positions distinctes, l'un au moins représentant un atome d'halogène, un groupe -OH, un groupe -CF₃, un radical aryle, un radical alkyle ou alkoxy en C1 à C5, ou un groupe -NO₂, le ou les autres substituants présentant l'une de ces significations ou un atome d'hydrogène, et

-R₄ représente un radical alkyle en C1 à C5, linéaire, ramifié ou cyclique, ou un atome d'hydrogène,

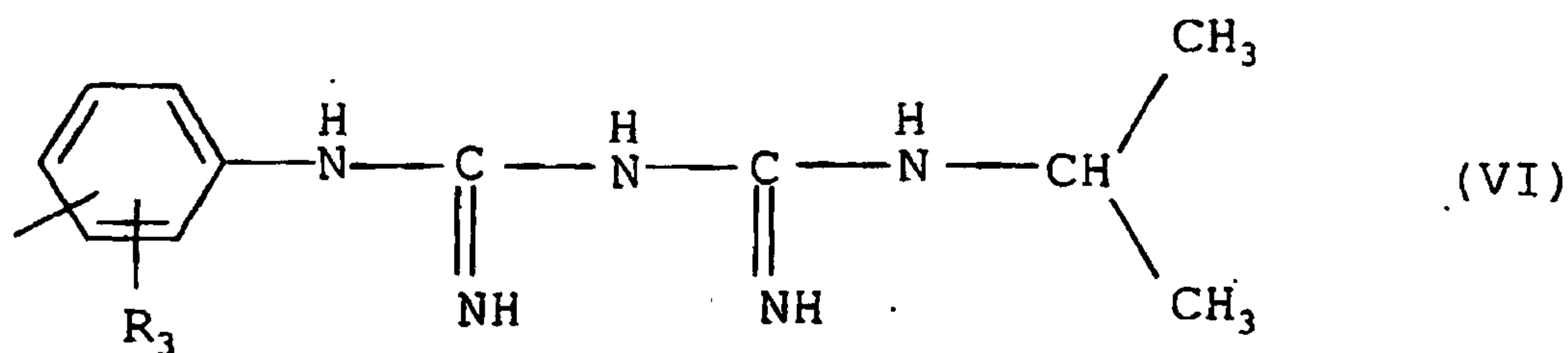
b) un radical de formule (IV) $R_5\text{-CHOH}$ dans laquelle R_5 représente un radical aryle ou un hétérocycle azoté éventuellement substitué avec un ou plusieurs groupes R_3 ,

c) un résidu phénol-2 (aminométhyl) de formule (V)

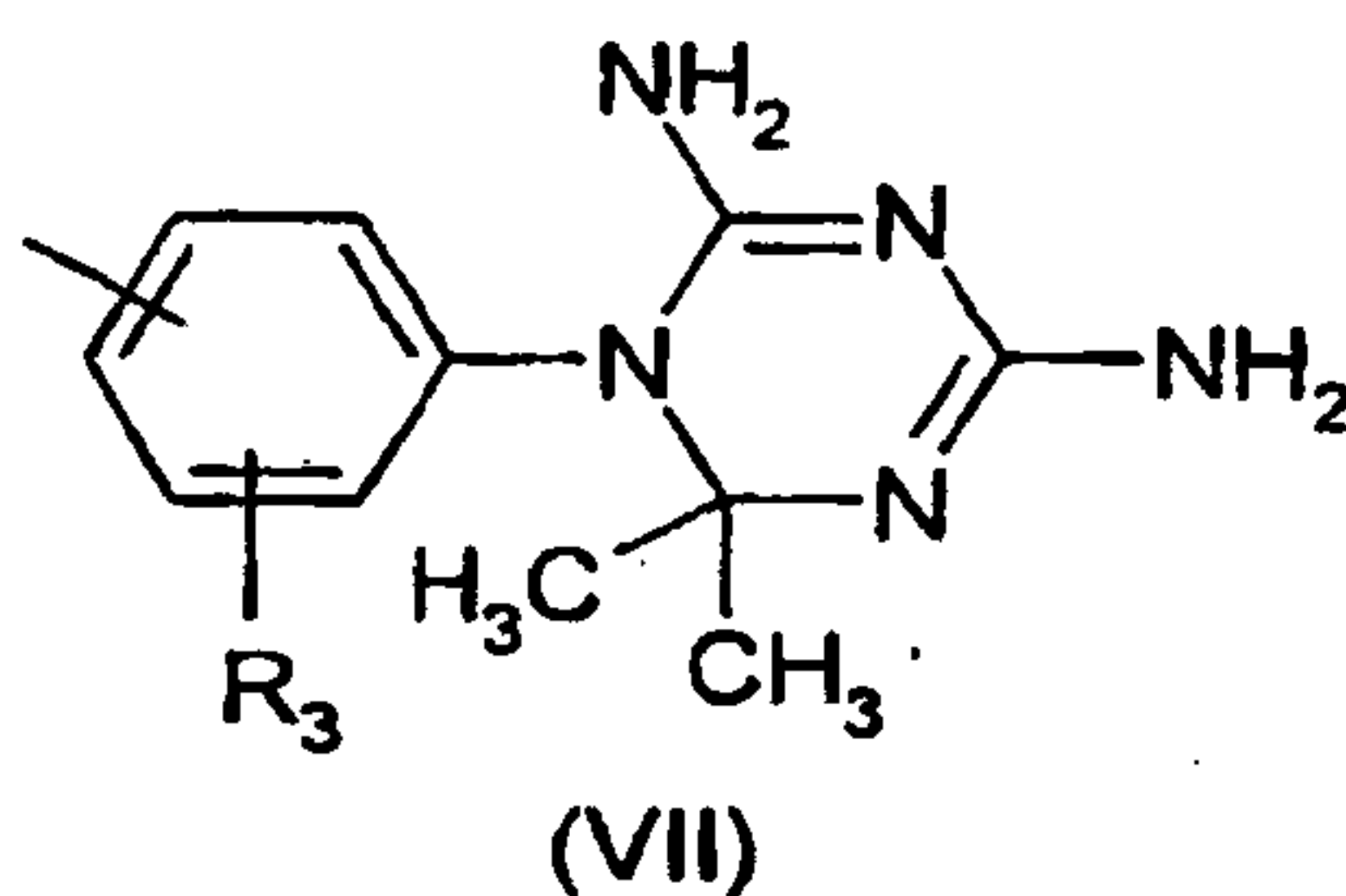


dans laquelle R_3 est tel que défini précédemment et R_a et R_b , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1 à C5,

d) un résidu biguanide choisi parmi les dérivés de proguanil de formule (VI)

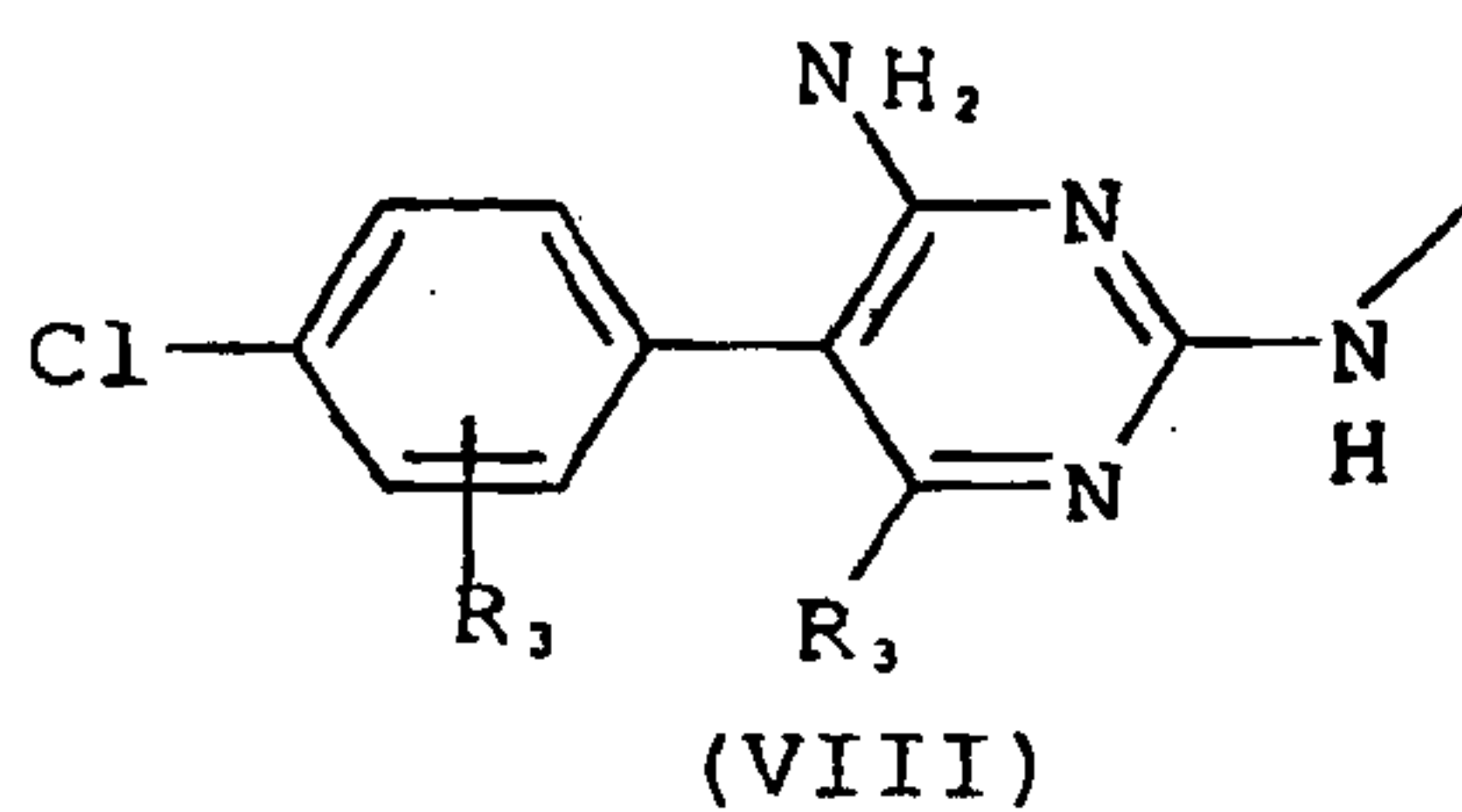


ou de cycloguanil de formule (VII)

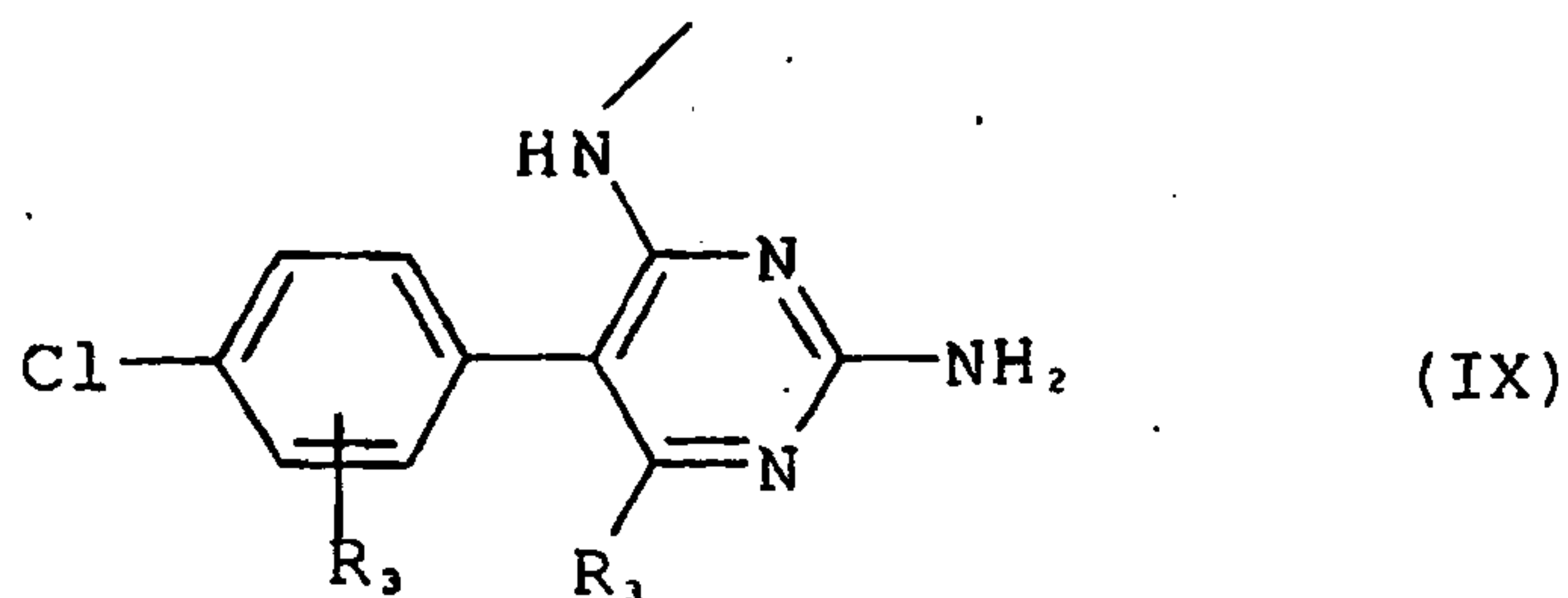


dans laquelle R_3 est tel que défini précédemment,

e) un résidu de pyriméthamine de formule (VIII)

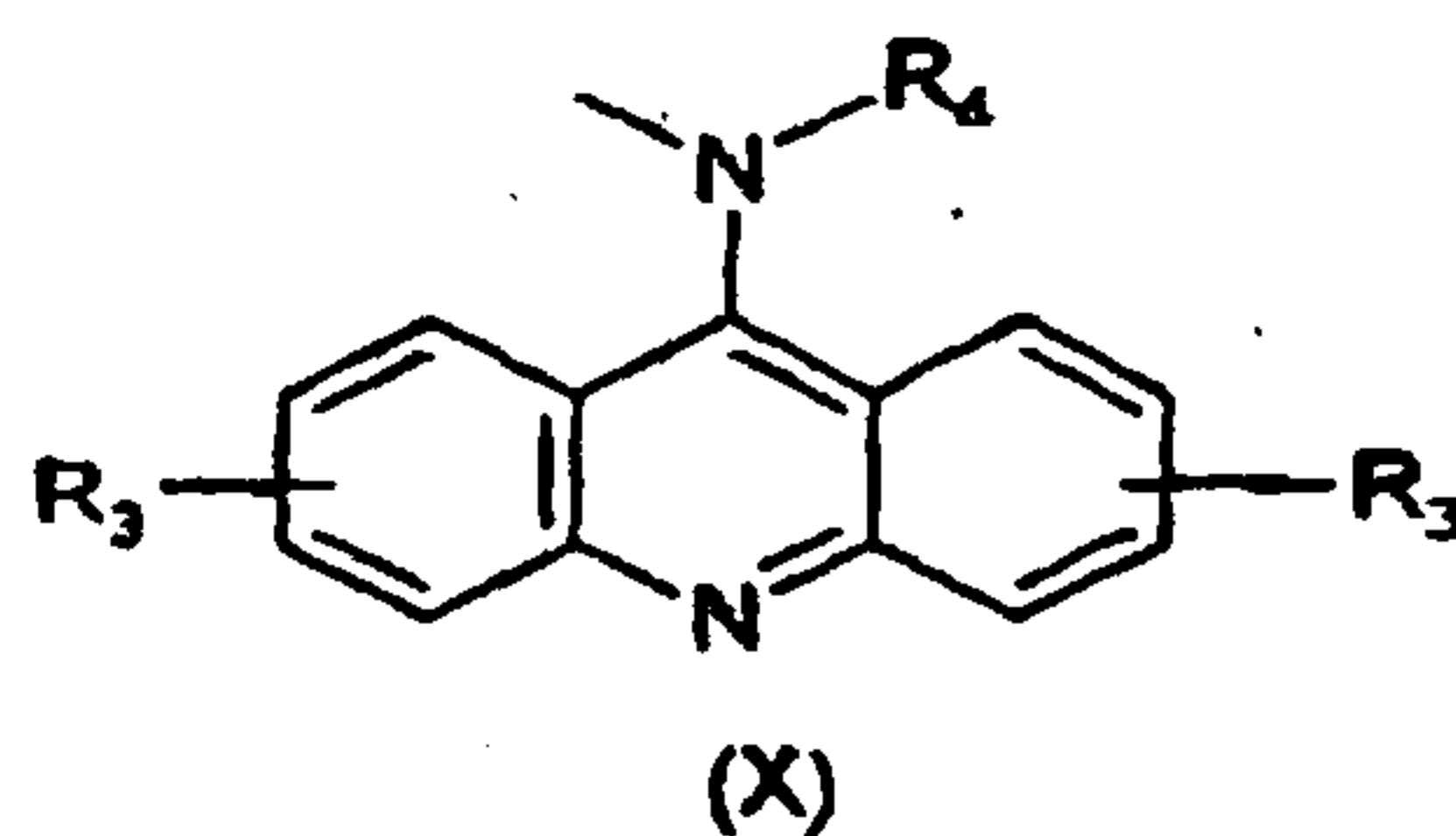


ou de formule (IX)



dans laquelle R_3 est tel que défini précédemment, et

f) un résidu acridine de formule (X)



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que défini précédemment,

- Y_1 et Y_2 , identiques ou différents, représentent une chaîne alkylène en C1 à C5, linéaire ou ramifiée, contenant le cas échéant un ou plusieurs radicaux amine, amide, sulfonamide, carboxyle, hydroxyle, éther ou thioéther, cette chaîne alkylène en C1 à C5 étant le cas échéant substituée par un radical alkyle en C1 à C5, l'un de Y_1 ou Y_2 étant éventuellement absent,

-U est une fonction amine, amide, sulfonamide, carboxyle, éther ou thioéther, cette fonction assurant le lien entre Y_1 et Y_2 ,

- Z_1 et Z_2 , identiques ou différents, représentent un radical arylène ou alkylène linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, l'un de Z_1 ou Z_2 étant éventuellement absent, ou l'ensemble $Z_1 + Z_2$ représente une structure polycyclique incluant les carbones de jonction C_i et C_j ,

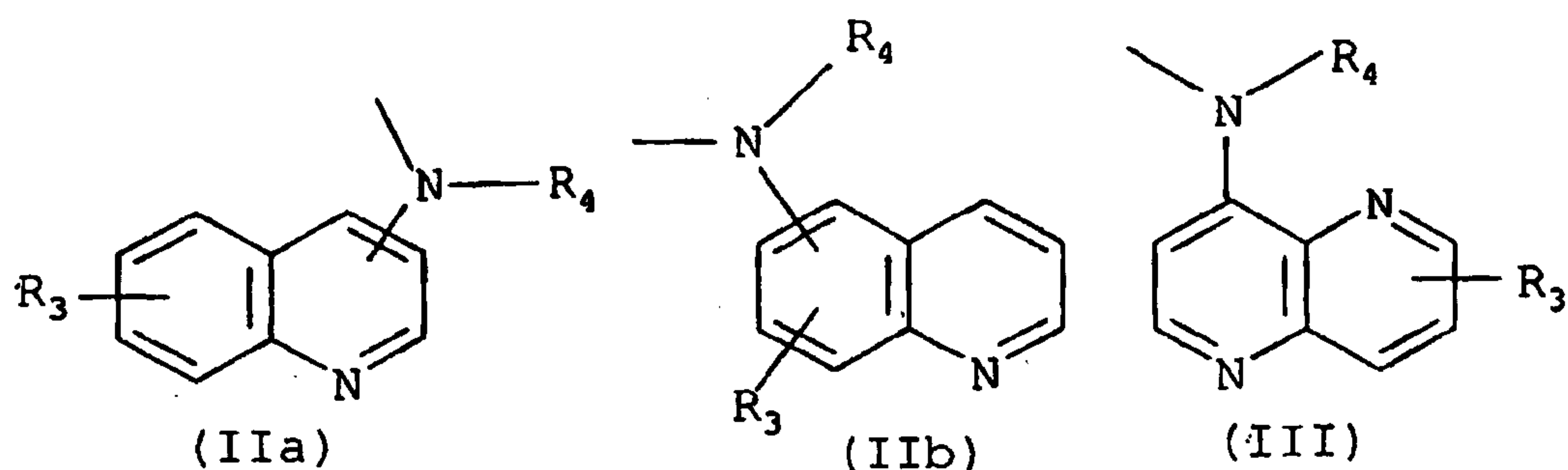
- R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe fonctionnel capable d'augmenter l'hydrosolubilité de la molécule duale, choisi parmi $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, ou $-\text{N}(\text{R}_a, \text{R}_b)$, R_a et R_b sont tels que définis précédemment,

- R_x et R_y forment un peroxyde cyclique de 4 à 8 chaînons, comportant éventuellement 1 ou 2 atomes d'oxygène supplémentaires dans la structure cyclique, C_j étant l'un des sommets de ce peroxyde cyclique, ou

- R_x ou R_y est un peroxyde cyclique de 4 à 8 chaînons, comportant éventuellement 1 ou 2 atomes d'oxygène supplémentaires dans la structure cyclique et un ou plusieurs substituants R_3 identiques ou différents, occupant des positions distinctes quelconques sur le cycle, l'un au moins représentant un atome d'halogène, un groupe $-\text{OH}$, un groupe $-\text{CF}_3$, un radical aryle, un radical alkyle ou alkoxy en C1 à C5, ou un groupe $-\text{NO}_2$, le ou les autres substituants présentant l'une de ces significations ou un atome d'hydrogène, les sommets carbonés du peroxyde cyclique étant le cas échéant substitués par un ou plusieurs substituants tels que définis pour R_3 , ou deux substituants adjacents

formant une structure cyclique à 5 ou 6 chaînons, saturée ou insaturée, le cas échéant substituée par un ou plusieurs substituants R_3 en position quelconque, et l'autre substituant R_x ou R_y étant R_3 ,
et leurs sels d'addition avec des acides pharmacologiquement acceptables.

2. Molécules selon la revendication 1, caractérisée en ce que A représente un hétérocycle azoté choisi parmi une aminoquinoléine de formule (IIa) ou (IIb), ou une 1,5-naphtyridine de formule (III) suivantes



dans lesquelles

- R_3 représente, un ou plusieurs substituants identiques ou différents, occupant des positions distinctes, l'un au moins représentant un atome d'halogène, un groupe $-OH$, un groupe $-CF_3$, un radical aryle, un radical alkyle ou alkoxy en C1 à C5, ou un groupe $-NO_2$, le ou les autres substituants présentant l'une de ces significations ou un atome d'hydrogène, et
- R_4 représente un radical alkyle en C1 à C5, linéaire, ramifié ou cyclique, ou un atome d'hydrogène.

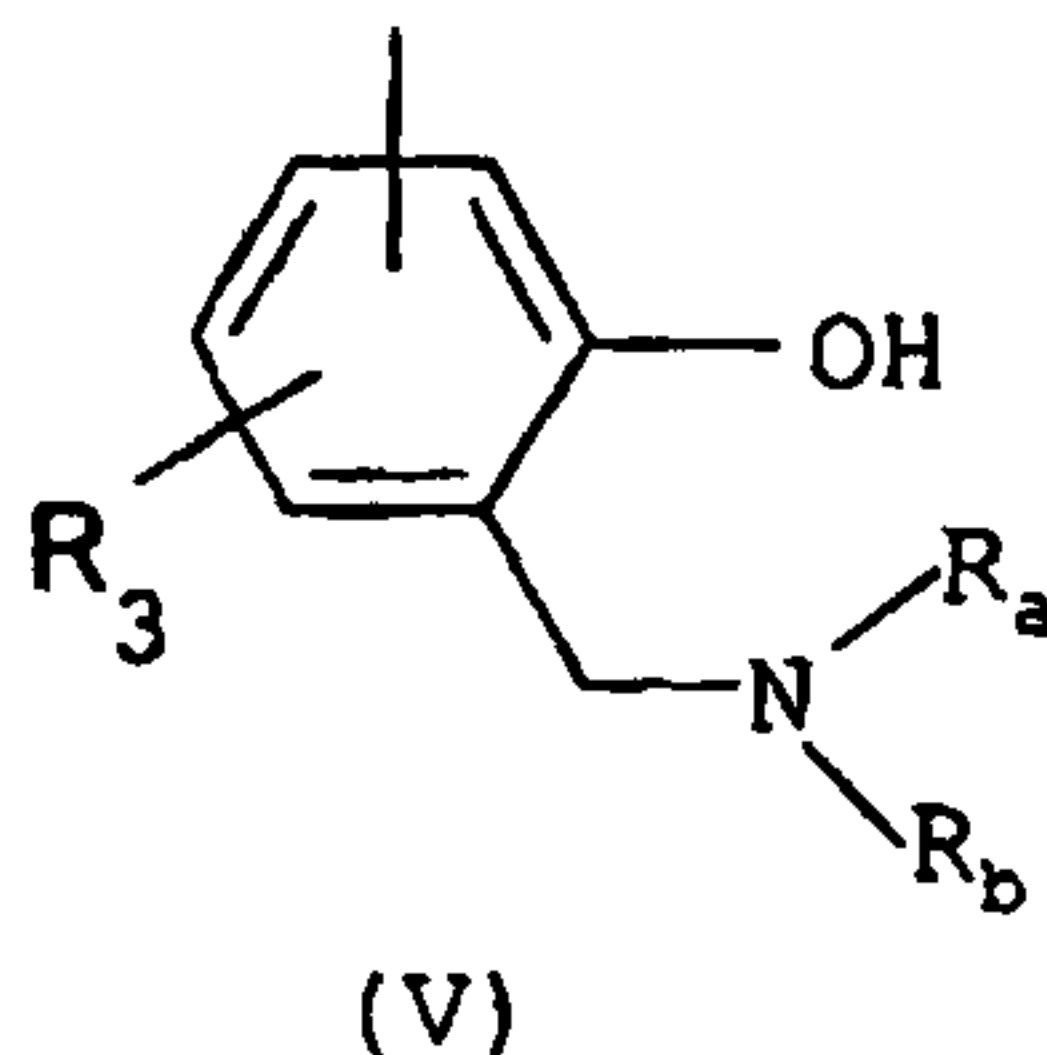
3. Molécules selon la revendication 1, caractérisées en ce que A représente un radical de formule (IV)



dans laquelle R_5 représente un radical aryle ou un résidu hétérocycle azoté éventuellement substitué avec un ou plusieurs groupes R_3 .

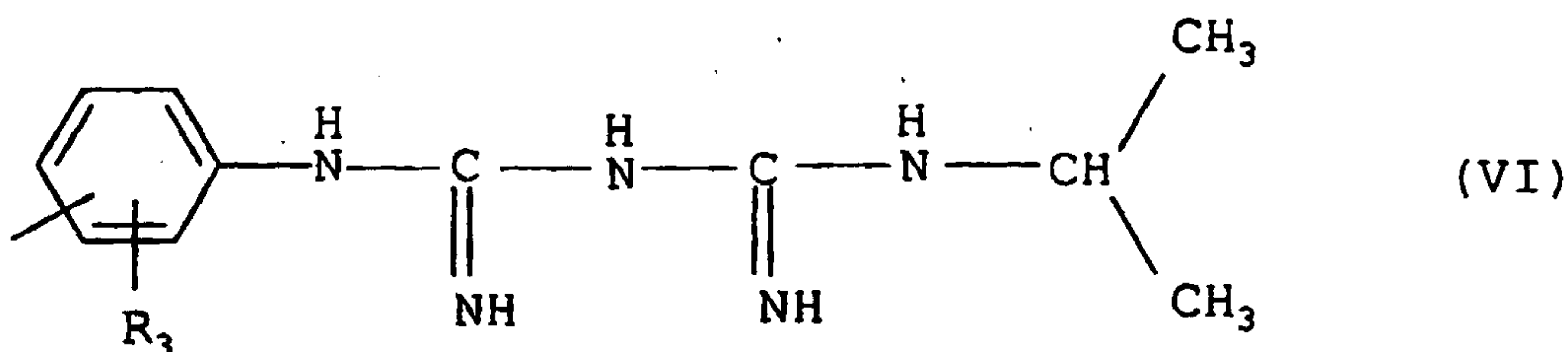
4. Molécules selon la revendication 3, caractérisées en ce que R_5 est un radical 9-phénanthrényle ou 4-quinoléinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_3 .

5. Molécules selon la revendication 1, caractérisées en ce que A représente un résidu phénol-2 (aminométhyl) de formule (V)

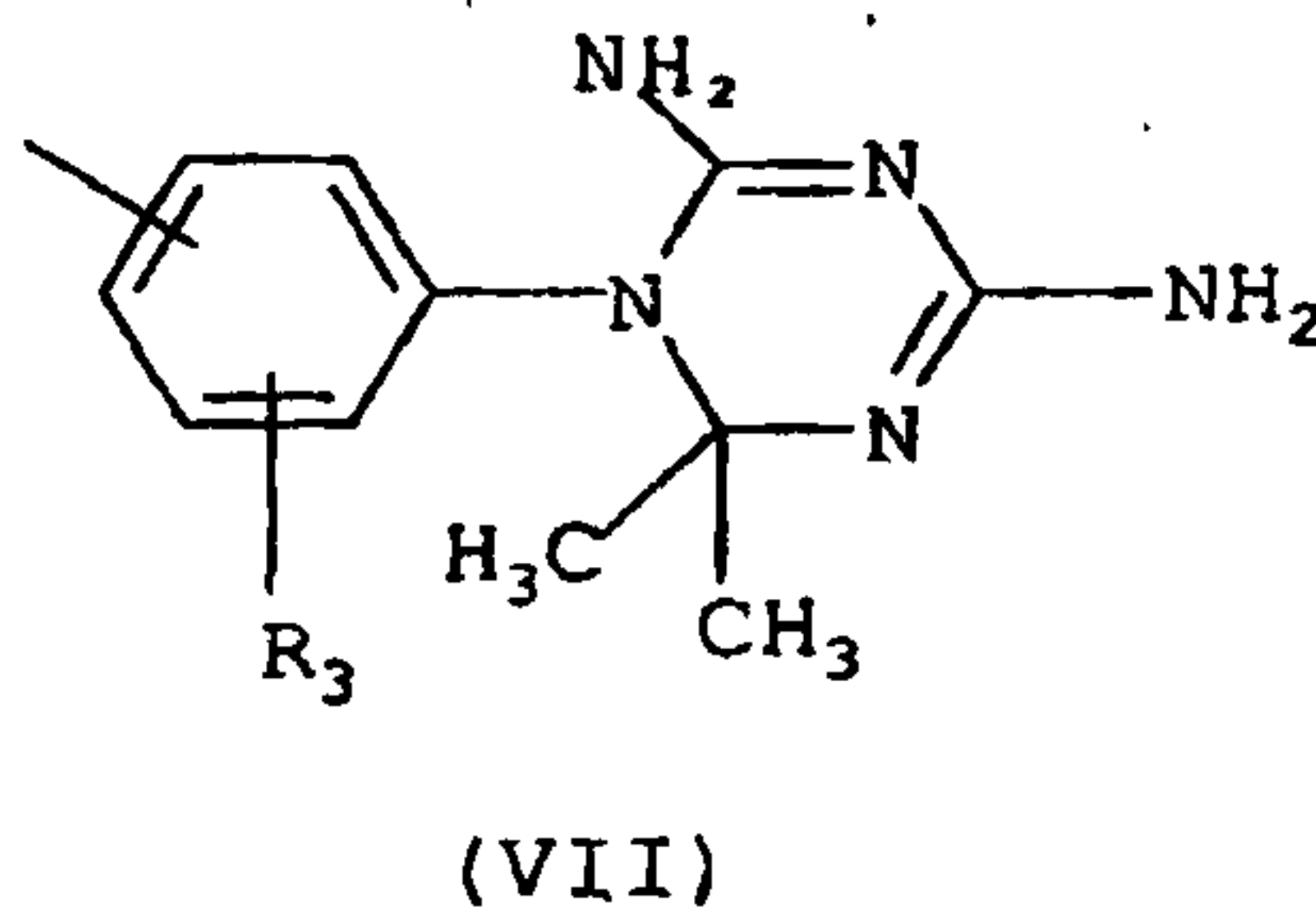


dans laquelle R_3 , R_a et R_b sont tels que définis dans la revendication 1.

6. Molécules selon la revendication 1, caractérisées en ce que A représente un résidu biguanide choisi parmi les dérivés de proguanil de formule (VI)

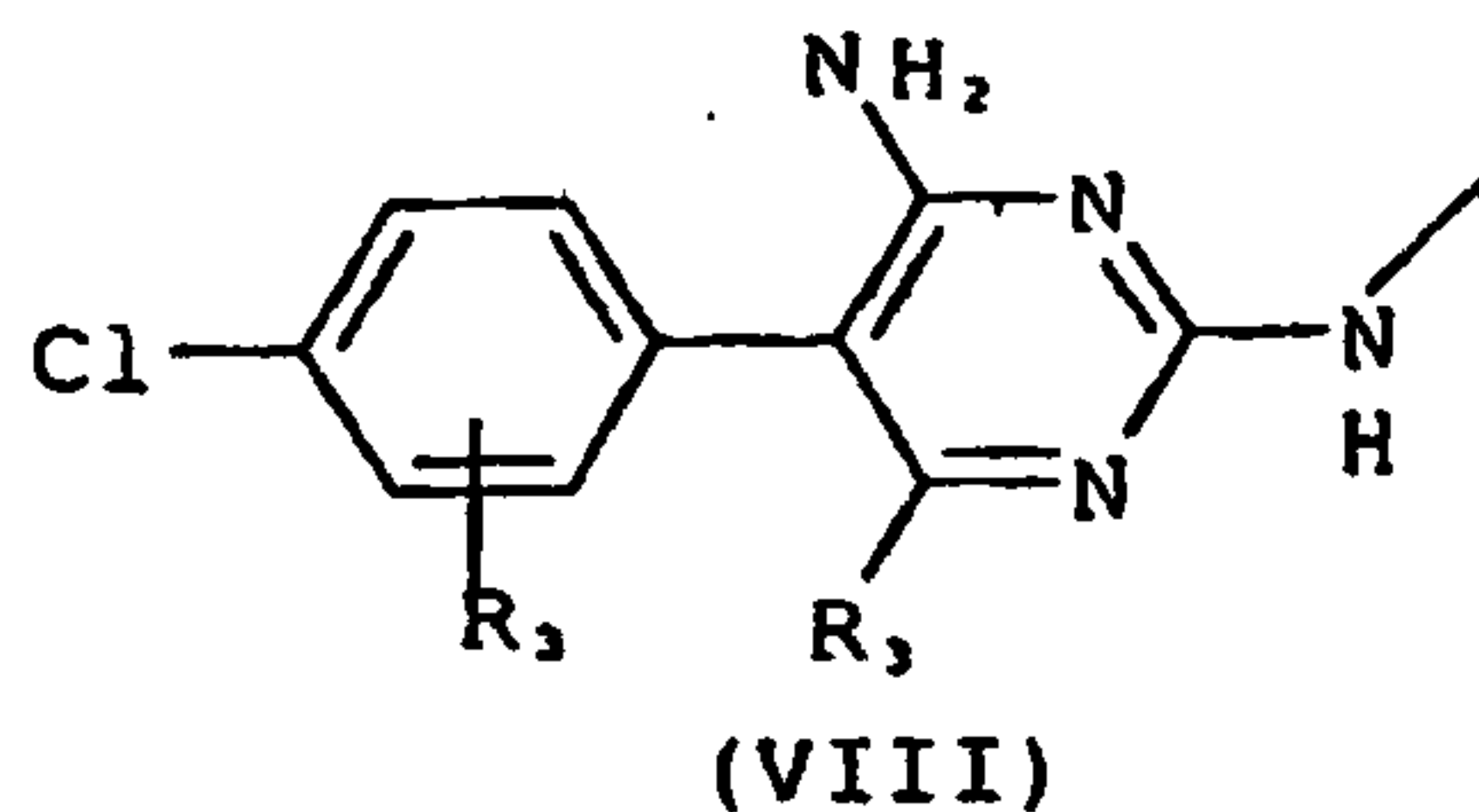


ou de cycloguanil de formule (VII)

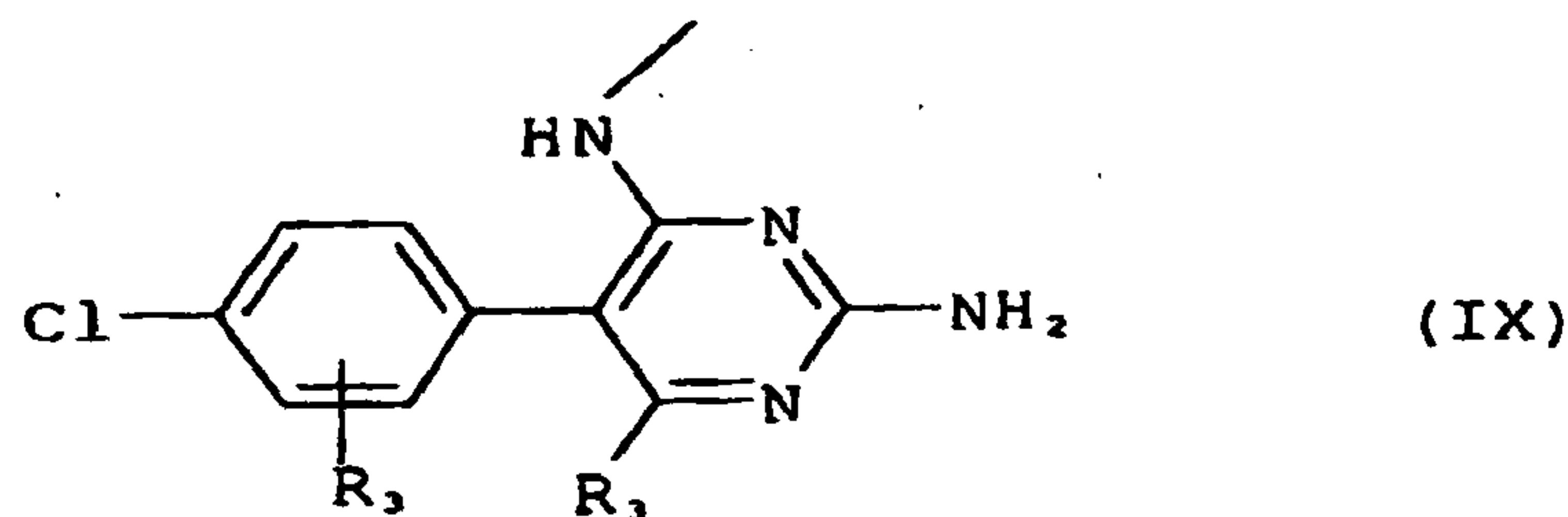


dans lesquelles R_3 est tel que défini dans la revendication 1.

7. Molécules selon la revendication 1, caractérisées en ce que A représente un résidu de pyrimidine de pyriméthamine de formule (VIII)

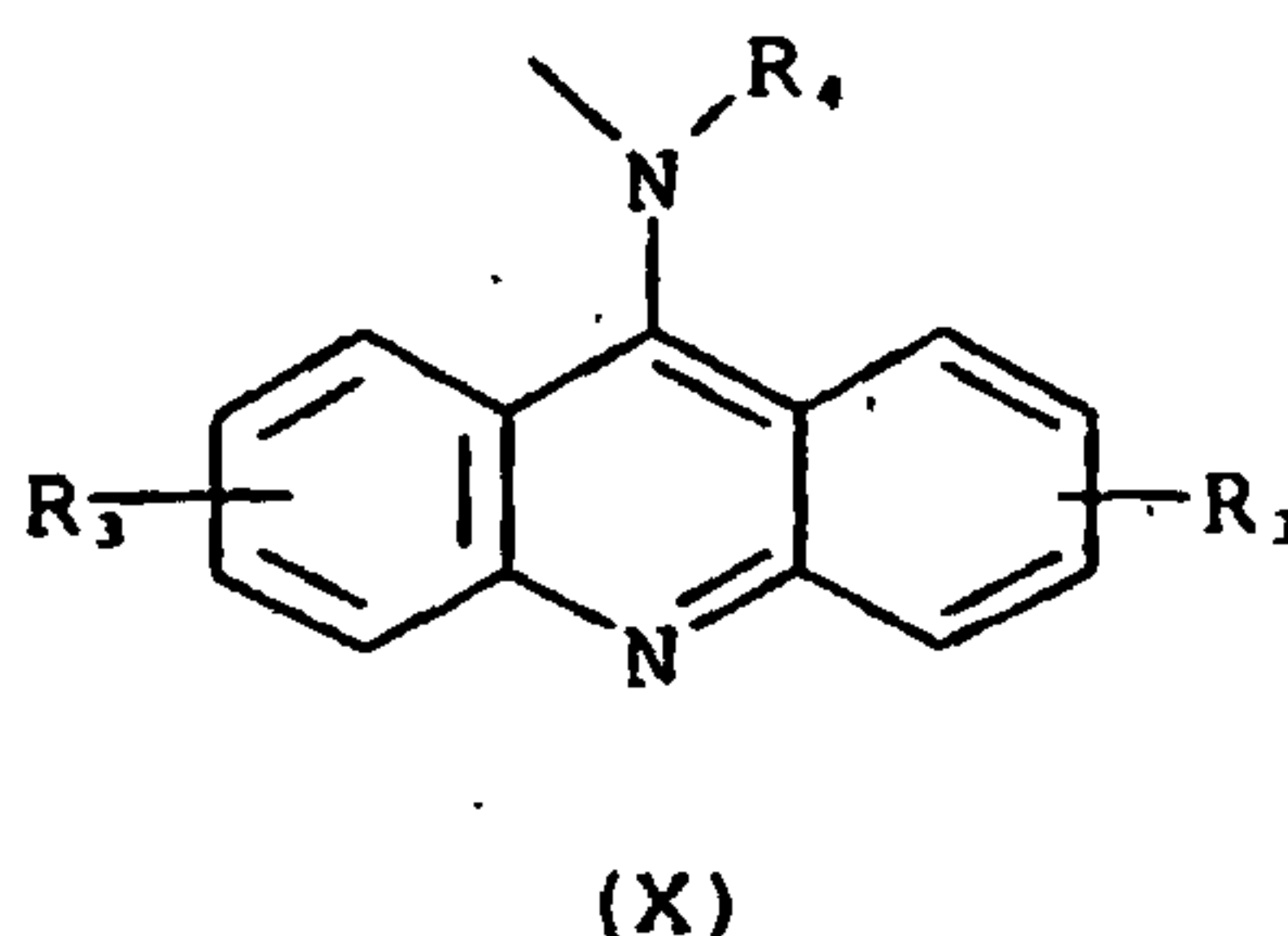


ou de formule (IX)



dans laquelle R_3 est tel que défini dans la revendication 1.

8. Molécules selon la revendication 1, caractérisées en ce que A représente un résidu acridine de formule (X)



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1.

9. Molécules selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisées en ce que R_x et R_y forment ensemble le peroxyde cyclique.

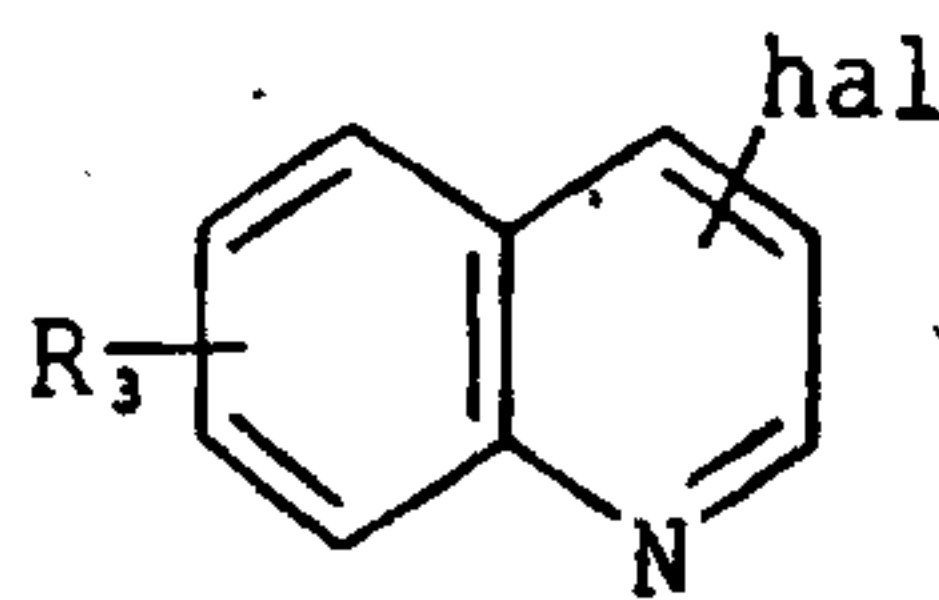
10. Molécules selon la revendication 1, caractérisées en ce que R_x ou R_y représentent un trioxane substitué par un ou plusieurs substituants R_3 .

11. Molécules selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisées en ce que R_3 représente un seul substituant, ce substituant étant un atome d'halogène choisi parmi F, Cl, Br ou I, ou 2 substituants occupant des positions distinctes, l'un représentant un atome d'halogène choisi parmi F, Cl, Br ou I, l'autre le groupe alcoxy.

12. Molécules selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisées en ce que Z_1 et Z_2 représentent un radical cyclohexyle ou bis-cyclopentyle.

13. Procédé de préparation de molécules duales telles que définies selon la revendication 1 dans laquelle A est une amino-quinoléine et R_x et R_y forment un trioxane, caractérisé par

a) la réaction d'un composé de formule (XI)



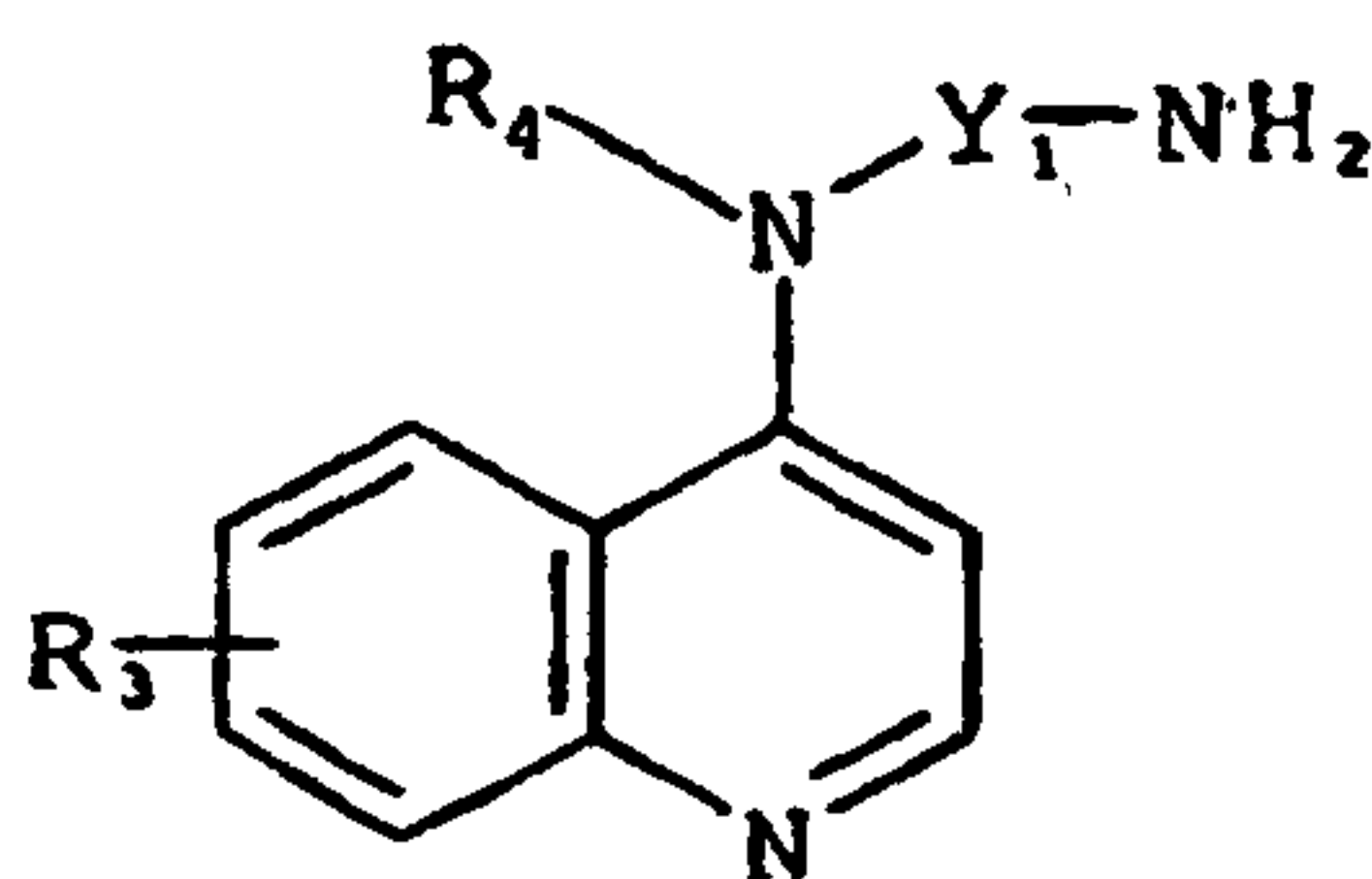
(XI)

dans laquelle R_3 est tel que défini précédemment, et "hal" représente un atome d'halogène, avec un dérivé diaminé de formule (XII)



où R_4 et Y_1 sont tels que définis précédemment et U_1 représente un groupe $-NH_2$,

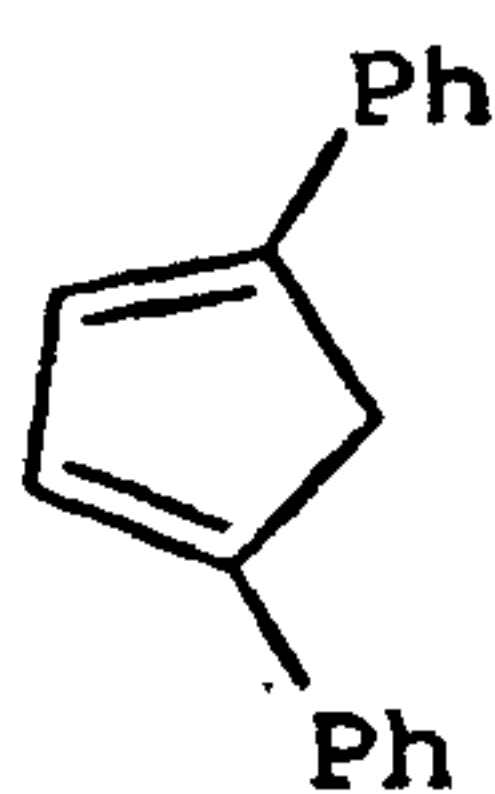
ce qui conduit à l'obtention d'un composé de formule (XIII)



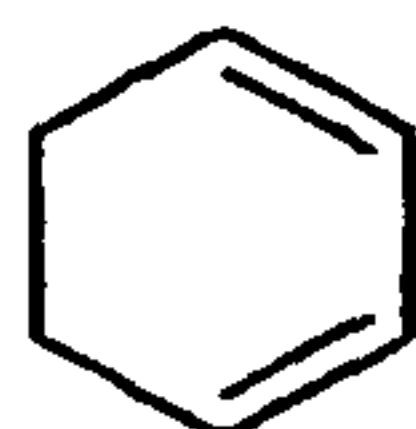
(XIII)

dans laquelle R_3 , R_4 et Y_1 sont tels que définis précédemment,

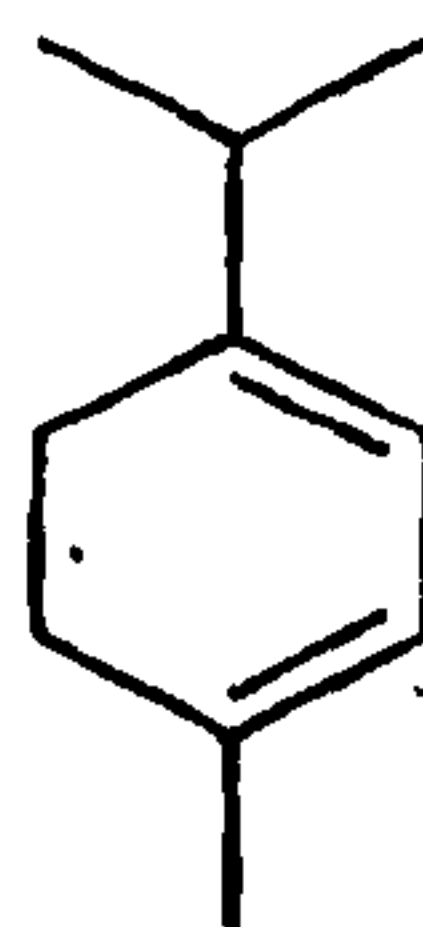
b) l'irradiation en présence d'oxygène moléculaire et d'un photosensibilisateur, d'un dérivé de formule (XIV), (XV), (XVI) ou (XVII) suivante



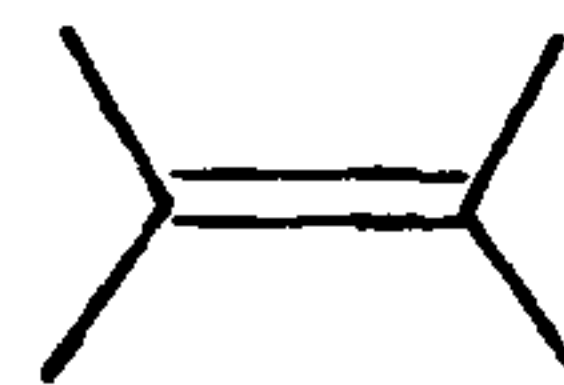
(XIV)



(XV)

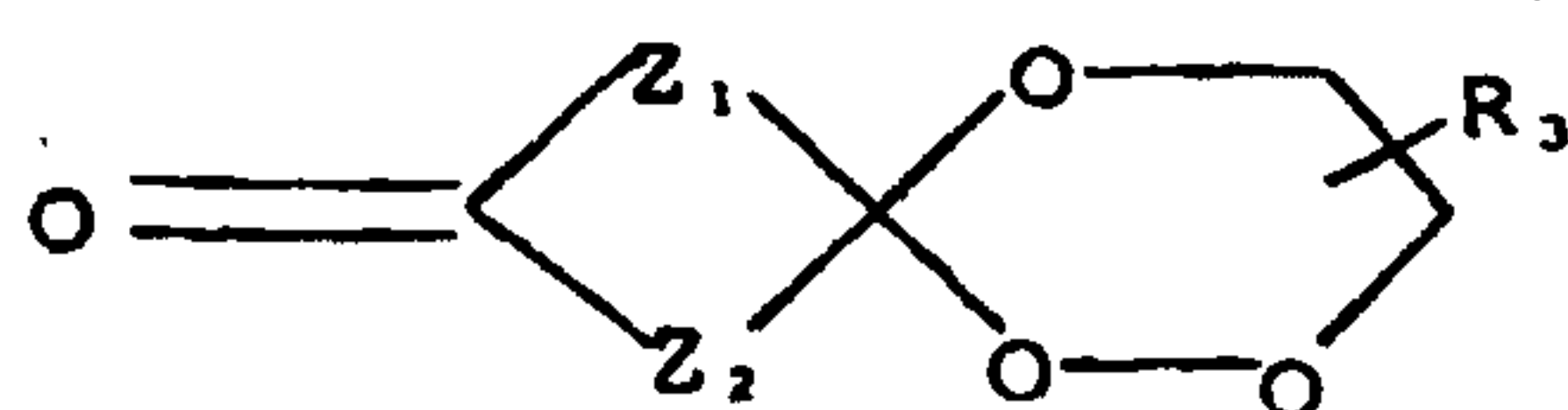


(XVI)



(XVII)

suivie de la réaction avec une dicétone, conduisent à des trioxanes fonctionnalisés par une cétone, de formule générale (XX)



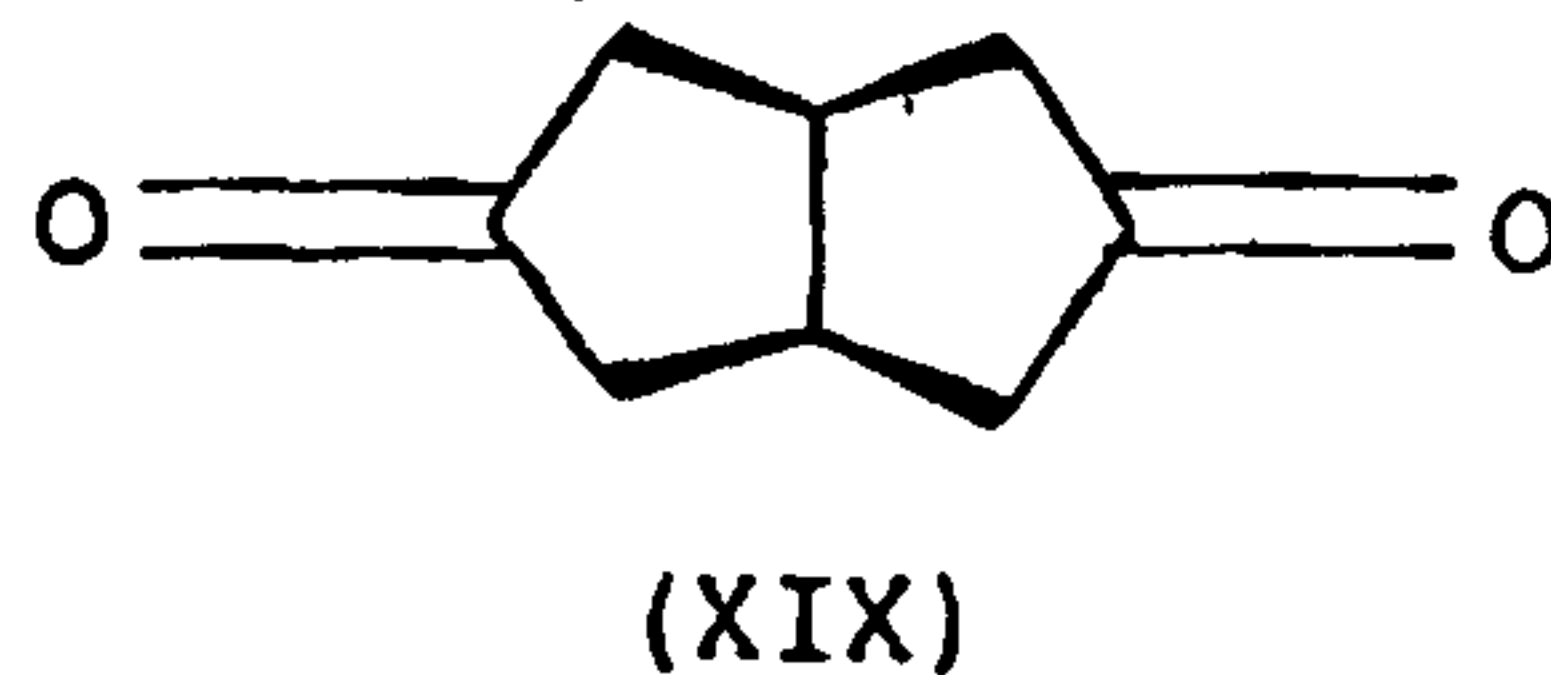
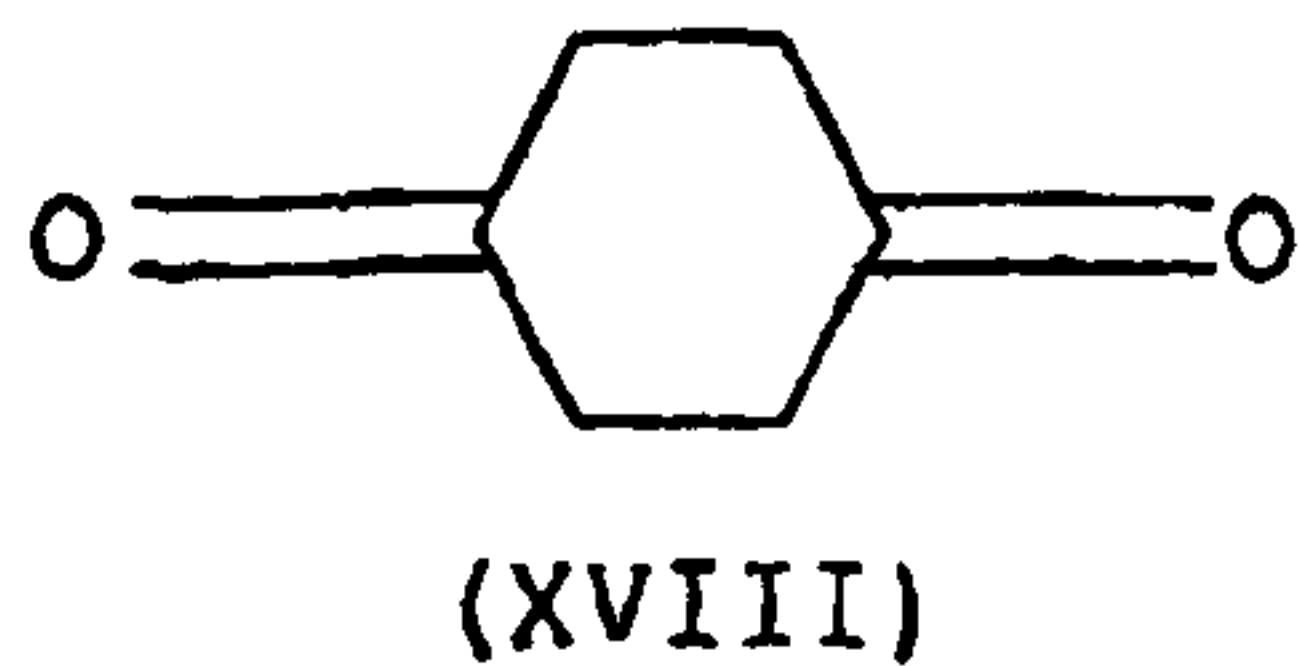
(XX)

dans laquelle Z_1 , Z_2 et R_3 sont tels que définis précédemment, et

c) le couplage du dérivé de formule (XIII) avec le trioxane de formule (XX), par amination réductrice, suivi le cas échéant d'une réaction avec un acide

pharmaceutiquement acceptable, pour obtenir le produit de couplage sous forme de sel.

14. Le procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que la dicétone est une 1,4-cyclohexadione de formule (XVIII) ou une cis-bicyclo [3,3,0]octane-3,7-dione de formule (XIX)



15. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment au moins un produit de couplage tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 12, en association avec un véhicule pharmaceutiquement inerte.

16. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 15, administrables par voie orale, rectale ou injectable.

17. Compositions selon la revendication 16, caractérisées en ce qu'elles renferment de 10 à 100 mg du produit de couplage par unité de prise en vue d'une administration par voie orale.

18. Compositions selon la revendication 17, caractérisées en ce que, pour l'administration par voie orale, elles se présentent sous forme de comprimés, pilules, tablettes, gélules ou gouttes.

19. Compositions selon la revendication 16, caractérisées en ce qu'elles renferment par unité de prise de 10 à 50 mg du produit de couplage en vue d'une administration par voie injectable.

20. Compositions selon la revendication 16, caractérisées en ce que, pour une administration par voie injectable, elles se présentent sous forme de solutions injectables par voie intraveineuse, sous cutanée ou intramusculaire, élaborées à partir de solutions stériles ou stérilisables, ou de suspensions ou d'émulsions.

21. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 15 ou 16 destinées au traitement du paludisme.

22. Utilisation des molécules duales telles que définies selon l'une quelconque de revendications 1 à 12 pour l'élaboration de médicaments à activité antipaludique.