



Faculté : Sciences
Département : Chimie
Domaine : Science de la matière
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie -organique

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Thème:

**Synthèse de nouveaux benzènes sulfonamides contenant
le motif imide cyclique**

Présenté par: *SNANI Wafa*

Encadrant: *BOUGHELOUM Chafika* Professeur Université *Badji Mokhtar-Annaba*

Jury de Soutenance :

FERCHICHI	loubna	Pr	ANNABA	Président
BOUGHELOUM	Chafika	Pr	ANNABA	Encadrant
HESSAINIA	Sihem.	Dr	ANNABA	Examineur
SAOULI	Ibtissam	Dr	ANNABA	Examineur
CHOHRA	Djawhar	Dr	ANNABA	Examineur

ملخص:

تم تخصيص العمل المقدم في هذه المخطوطة لتركيبة بعض مشتقات بنزين سلفوناميد التي تحتوي على وحدة الاميد الحلقية ، والتي من المحتمل أن تكون ذات أهمية دوائية. يؤدي تفاعل تكثيف البنزين سلفوناميدات المستبدلة مع مشتقات أنهيدريد دوري إلى المنتجات المرغوبة في عوائد جيدة باستخدام ثلاثي إيثيل أمين كالمحفز أساسي وإرجاع. تم استخدام قواعد ليبينسكي لتقييم خصائص الدواء مثل الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي وإفراز (ADME) للمركبات المحضرة.

الكلمات المفتاحية: بنزين سلفوناميدات؛ اميدات دورية. خصائص ADME ؛ قواعد ليبينسكي الخمسة

Résumé

Le travail présenté dans ce manuscrit est consacré à la synthèse de certains dérivés de benzènes sulfonamide contenant le motif imide cyclique, susceptibles d'avoir un intérêt pharmacologique.

La réaction de condensation de benzènes sulfonamides substitués avec des dérivés d'anhydride cyclique conduit aux produits souhaités avec de bons rendements en utilisant la triéthylamine comme catalyseur basique et le reflux.

Les règles de Lipinski ont été utilisées pour évaluer les propriétés des médicaments telles que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) des composés synthétisés.

Mots clés : Benzènes sulfonamides ; Imidescycliques ; Propriétés ADME ; Règles de cinq delipinski.

Abstract

The work presented in this manuscript is devoted to the synthesis of some benzenes sulfonamide derivatives containing the cyclic imide unit, likely to be of pharmacological interest.

The condensation reaction of substituted benzenes sulfonamides with cyclic anhydride derivatives leads to the desired products in good yields using triethylamine as the basic catalyst and reflux.

Lipinski's rules were used to assess drug properties such as absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) of synthesized compounds.

Keywords: Benzénes sulfonamides; cyclic imides. ADME properties; Lipinski's rules of five.

Dédicaces

A ma mère

A mon père

A mes soeurs et A mes frères

A toutes mes amies

Remerciements

Les travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés au sein du laboratoire de recherche (Laboratoire des Matériaux Avancés) de l'université Badji-Mokhtar. Annaba.

J'adresse un grand remerciement de manière très particulièrement et à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur **BOUGHELOUM Chafika**, ma directrice de mémoire pour la qualité de leur encadrement grâce auquel j'ai progressé et acquis la rigueur nécessaire pour appréhender ce travail. Je la remercie pour le soutien et la confiance qu'elle m'a accordée, ainsi que pour les conseils avisés qu'elle a su prodiguer au cours de la discussion qui a été toujours fructueuse. J'apprécie fortement ses hautes qualités scientifiques et valeurs humaines.

Je tiens également à remercier BOUSKIA Soumaya doctorante pour son aide.

Nous remercions le Professeur: FERCHICHI loubna d'avoir présidé notre jury.

Nous remercions également les membres du jury : Dr SAOULI Ibtissam, Dr CHOHRA Djawhara, et Dr HESSAINIA Sihem

Que tous ceux et celles qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail trouvent ici notre entière gratitude.

LISTE DES ABREVIATIONS

CCM	Chromatographie sur couche mince
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DIAD	Disopropylazodicarboxylate
DPPOX	Diphenyl 2-oxo-3-oxazolinyldiphosphate
EtOH	Ethanol
Et₃N	Triéthylamine
H	Heure
AM	Anhydride maléique
AP	Anhydride phtalique
AS	Anhydride succinique
Me	Méthyle
M	Multiplet ou massif
M	Masse molaire
Min	Minute
g	Gramme
mol	Mole
MeOH	Méthanol
PPA	Poly acide phosphorique
PPh₃	Triphénylphosphine
Ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
R_f	CCM) rapport frontal
SM	Spectroscopie de masse
S	Singulet
t.a	Température ambiante
t	Triplet
TFA	Acide trifluoroacétique
TEA	Triéthylamine
THF	Tetrahydrofurane
Δ	Déplacement chimique
Et	Ethyle
UV	Ultraviolet
Fig	Figure
C°	Degré Celsius
J	Constante de couplage

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
1	Structures chimiques de quelques sulfonamides commerciales	1
2	Structure de composés pharmaceutiques contenant le motif sulfonamide	5
3	Inhibiteurs d'anhydrases carboniques	6
4	Structures chimiques de quelques sulfonamides cycliques	7
5	Structures naturelles d'antibiotiques contenant le motif succinimide	13
6	3,4-Bisindolymaleimides	13
7	Médicaments contenant le motif imide cyclique	14
8	Quelques molécules contenant les deux motifs imide cyclique et sulfonamide	16
9	Benzènes sulfonamides contenant des imides cycliques	19
10	Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse du composé 3a	21
11	Règle de cinq de Lipinski	24
12	Règle de Veber	25

Annexes: Spectres RMN ^1H , ^{13}C et Masse

Figure	Titre	Page
S1	RMN ^1H 3a	31
S2	RMN ^{13}C 3a	31
S3	MS3a	32
S4	PMN ^1H o ϕ 3 β	32
S5	RMN ^{13}C 3b	33
S6	MS3b	33
S7	RMN ^1H 3c	34
S8	RMN ^{13}C 3c	34
S9	MS 3c	25
S10	RMN ^1H 3d	35
S11	RMN ^{13}C 3d	36
S12	MS3d	36
S13	RMN ^1H 3e	37
S14	RMN ^{13}C 3e	37

LISTE DES SCHEMAS

Schéma	Titre	Page
1	Synthèse des 2-chloro ethylnitroso sulfamides (CENS) à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS)	8
2	Synthèse des analogues des carbamate sulfamides à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS).	8
3	Synthèse des sulfamides symétriques à partir du chlorure de sulfuryle (SO ₂ Cl ₂).	9
4	Synthèse des sulfamides cycliques à partir de chlorure de sulfuryle (SO ₂ Cl ₂).	10
5	Synthèse de sulfonamides(12) à partir de l'acide chlorosulfonique et l'acide carboxylique	10
6	Synthèse des sulfonamides à partir du chlorure de sulfonyle et les amines.	11
7	Quelques voies de synthèse des imides cycliques.	16
8	Synthèse des pyrrolidine-2,5-diones (26) et les 1-H pyrrole-2,5-dione (27) en présence du HPA comme catalyseur.	19
9	Réaction modèle de synthèse du benzène sulfonamide contenant les motifs acide carboxylique (2a) et l'imide cyclique (3a).	20
10	Synthèse de différents imides cycliques contenant le motif benzènes sulfonamide.	20
11	Condensation des benzènes sulfonamides avec l'anhydride succinique.	22

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
1	Benzènes sulfonamides contenant le motif imide cyclique (3a-3e)	23
2	Evaluation des propriétés physicochimiques des produits (2a, 3a-3e) par le serveur Molinspiration	27

SOMMAIRE

Liste des abréviations	IV
Liste des figures	V
Annexes: Spectres RMN ^1H , ^{13}C et Masse	VI
Liste des schémas	VII
Liste des tableaux	VII
Introduction générale	1

Chapitre I

Aperçu Bibliographique sur quelques molécules bioactives

I.1. Intérêt et synthèse des sulfonamides en chimie médicinale	5
I.1.1. Propriétés biologiques des sulfonamides	6
I.1.2. Propriétés biologiques des sulfonamides cycliques	7
I.1.3. Synthèse des sulfonamides	7
I.1.3.a. Synthèse à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS).....	7
I.1.3.b. Synthèse à partir du chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2)	9
I.1.3.c. Synthèse à partir de l'acide chlorosulfonique (ClSO_3H)	10
I.1.3.d. Synthèse à partir du chlorure de sulfonyle (RSO_2Cl).....	11
I.2. Généralités et activités pharmacologiques des imides cycliques.....	11
I.2.1. Généralités sur les imides cycliques	12
I.2.1.1. Propriétés pharmacologiques	12
I.2.1.2. Voies de synthèse.....	16
Conclusion du chapitre I.....	17

Chapitre II

Partie 1

1. Synthèse des benzènes sulfonamides contenant le motif imide cyclique.....	19
Mécanisme proposé.....	21

Partie 2

Détermination des propriétés médicamenteuses	24
--	----

Partie 3

Protocoles expérimentaux.....	28
Conclusion générale.....	38

INTRODUCTION

GÉNÉRALE

Introduction

La synthèse de nouvelles molécules contenant des hétéroatomes dans leurs structures générales comme l'azote (N), soufre (S), l'oxygène (O) et le phosphore (P) présentant des caractéristiques physiques et biologiques uniques n'a cessé d'augmenter.

Parmi une grande variété de composés hétéroatomiques : les sulfonamides et les imides cycliques contenant les fragments (SO₂-NH) et (CO-N(R)-CO) respectivement.

L'introduction des sulfonamides en médecine clinique dans les années 1930 a marqué le début de la chimiothérapie.

Parmi les composés actifs utilisés, on peut citer la sulfadoxine¹ (anti-parasitaire), le célécoxib² (anti-inflammatoire) et la sulfadiazine (antibiotique)³.

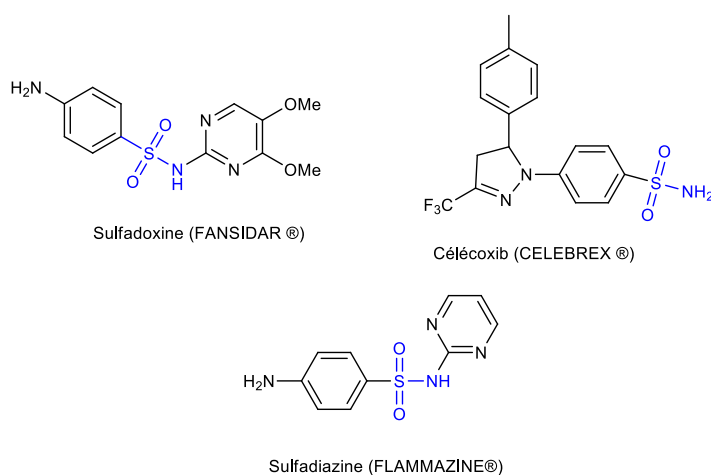


Figure 1 : Structures chimiques de quelques sulfonamides commerciales

Les sulfonamides sont décrits dans la littérature comme des inhibiteurs des métalloprotéases MMP^{4,5} et des inhibiteurs d'anhydrases carboniques^{6,7}. Leur synthèse intéresse beaucoup de chercheurs organiciens et pharmacologues.

¹Allain, P. *les médicaments*. **1999**, CdM, Edition.

²Penning, D. T. ; Talley, J. J. Et coll. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.

³Solensky, R. *Drug hypersensitivity. Med. Clin. North Am.* **2006**, 90, 233.

⁴Marques, S. M.; Nuti, E.; Rossello, A.; Supuran, C. T.; Tuccinardi, T.; Martinelli, A.; Santos, M. A. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 7968-7979.

⁵Rodrígueza, O. M.; Marescab, A.; Témperaa, C. A.; Bravao, R. D.; Colinasa, P. A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4447.

⁶Supuran, C.T.; Scozzafava, A.; Casini, A. *Med. Res. Rev.*, **2003**, 23, 146.

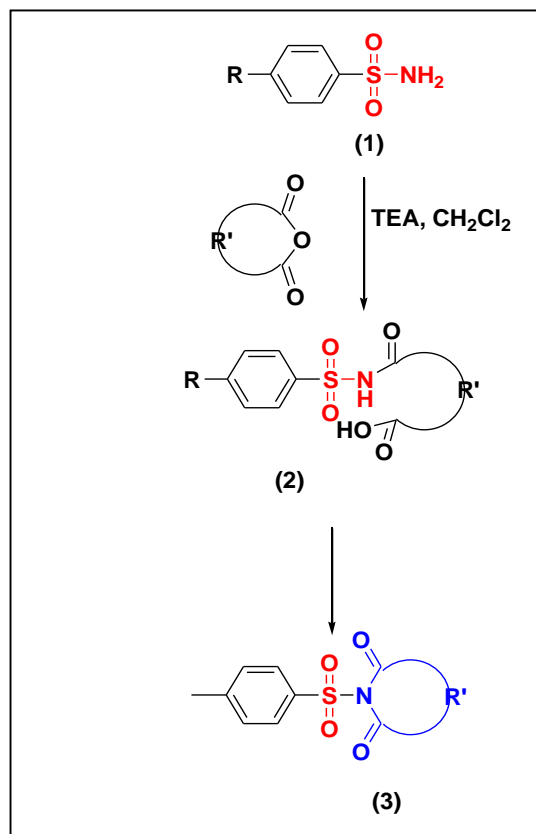
⁷Smaine, F. Z.; Pacchiano, F.; Rami, M.; Barragan-Montero, V.; Vullo, D.; Scozzafava, A.; Winum, J.Y.; Supuran, C. T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* .**2008**. 18. 6332.

Egalement, les composés hétérocycliques, en l'occurrence les imides cycliques: sont des structures privilégiées en chimie médicinale, en raison de leur large applicabilité contre les champignons, les virus et les bactéries; et leur synthèse a toujours été un sujet de grand intérêt.

Il paraît évident que la présence de ces deux motifs (imide cyclique et sulfonamide) dans différentes molécules génère des activités biologiques diverses et très intéressantes.

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveau benzène sulfonamides(3) contenant le motif imides cyclique en utilisant des dérivés de benzène sulfonamide(1) comme précurseurs importants dans cette méthodologie. La première réaction se traduit par la synthèse des intermédiaires acides carboxyliques contenant le motif benzènes sulfonamide (2) via la condensation des dérivés d'anhydride cyclique par des dérivés benzènes sulfonamides choisis, suivi d'une réaction de cyclisation pour aboutir aux imides cycliques combinés avec des benzènes sulfonamides (3).

Nous présentons ci-dessous, sous forme synoptique l'essentiel des synthèses que nous avons réalisées.

Schéma Synoptique

Ce travail est divisé en deux chapitres avec une introduction et une conclusion.

Dans le chapitre I, nous passons en revue quelques rappels bibliographiques sur les propriétés conférées aux sulfonamides et leurs dérivés ainsi que leurs différentes méthodes de synthèse. La deuxième section est dédiée aux généralités et propriétés pharmacologiques des imides cycliques, puisque une combinaison entre eux a été réalisée dans ce travail.

Le chapitre II est divisé en trois parties où sont présentés :

- 1- les résultats obtenus dans la synthèse des benzènes sulfonamides contenant le fragment imide cyclique utilisant des anhydrides cycliques et des dérivés de benzènes sulfonamides comme réactifs de départ en présence de la triéthyl amine comme base.
- 2- les résultats obtenus lors de l'évaluation des propriétés médicamenteuses telles que l'**A**bsorption, la **D**istribution, le **M**étabolisme et l'**E**xcrétion (ADME) des composés synthétisés en appliquant les « règles de cinq delipinski ».
- 3- Enfin les protocoles expérimentaux seront rassemblés à la fin du chapitre.

CHAPITRE I

Aperçu Bibliographique sur quelques molécules

bioactives

I.1. Intérêt et synthèse des sulfonamides en chimie médicinale

Les sulfonamides représentent une importante classe de médicaments et présentent un large spectre d'activité biologique⁸. Ils sont fréquemment employés en tant qu'agents diurétiques et hypoglycémiques, agents antiviraux, agents anti-inflammatoires, et comme inhibiteurs de protéase⁹.

Beaucoup de drogues contenant le motif sulfonamide (-SO₂-N) ont été classé parmi les composés pharmaceutiques tels que : le célécoxib¹⁰(anti-inflammatoire), zonisamide¹¹(antiépileptique) et bendrofluméthiazide¹²(traitement de l'hypertension artérielle) (Fig2).

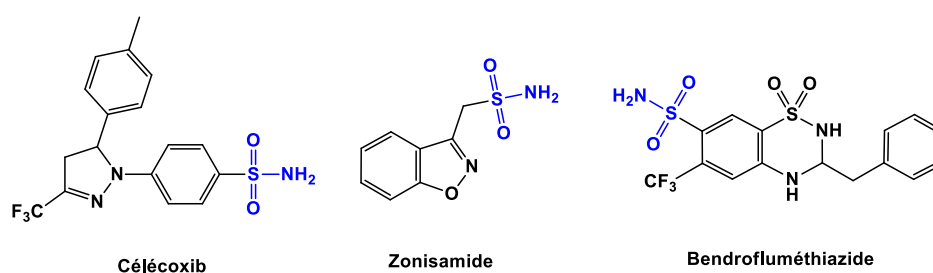


Figure 2 : Structure de composés pharmaceutiques contenant le motif sulfonamide

⁸(a)Hansch, C.; Sammes, P. G.; Taylor, J. B. *In Comprehensive Medicinal Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, **1990**, Vol. 2. (b)Cannor, E. E. *Sulfonamide Antibiotics Prim. Care Update Ob. Gyn.* **1998**, 5, 32. (c) Hanson, P. R. ; Probst, D. A., Robinson, R. E. ; Yau, M. *TetrahedronLett.* **1999**, 40, 4761.

⁹Tu, H. ; Powers, J. ; Liu, J. ; Ursu, S. ; Sudom, A. ; Yan, X. ; Xu, H. ; Meininger, D. ; DeGraffenreid, M. ; He, X. ; Jaen, J. C. ; Sun, D. ; Labelle, M. ; Yamamoto, H. ; Shan, B. ; Walker, N. P. C. ; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8922.

¹⁰Penning, D. T. ; Talley, J. J. ; Bertenshaw, R. S. ; Carter, S. J. ; Collins, W. P. ; Docter, S. ; Graneto, J. M. ; Lee, F. L. ; Malecha, W. J. ; Miyashiro, M. J. ; Rogers, S. R. ; Rogier, J. D. ; Yu, S. S. ; Anderson, D. G. ; Burton, G. E. ; Cogburn, N. J. ; Gregory, A. S. ; Koboldt, M. C. ; Perkins, E. W. ; Seibert, K. ; Veenhuizen, W. A. ; Zhang, Y. Y. ; Isakson, C. P. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.

¹¹Baulac, M. *Epilepsy Res.* **2006**, 68, S3-S9.

¹²Pang, H. Y.; Yang, L. L.; Shuang, M. S.; Dong, C.; Thompson, M. *J. Photochem. Photobiol.* **2005**, 80, 139.

I.1.1. Propriétés biologiques des sulfonamides

de nombreuses études se sont basées sur les motifs sulfonamides comme structures de départ dans la recherche de composés à potentiel biologique. Les cibles de ces études de chimie médicinale, sont principalement les récepteurs agissant au niveau du Système nerveux central, les inhibiteurs de métalloprotéases et les inhibiteurs d'anhydrases carboniques.

Les sulfonamides sont également largement utilisés dans le traitement de glaucome par inhibition d'anhydrase carbonique. Parmi ces composés on peut citer : l'acétazolamide, l'éthoxzolamide, le dichlorophénamide et le dorzolamide¹³.

Les sulfonamides ont été administrés aussi dans le traitement de maladies telles que : l'obésité (Topiramate), le cancer (Indisulam)¹⁴(Fig. 3).

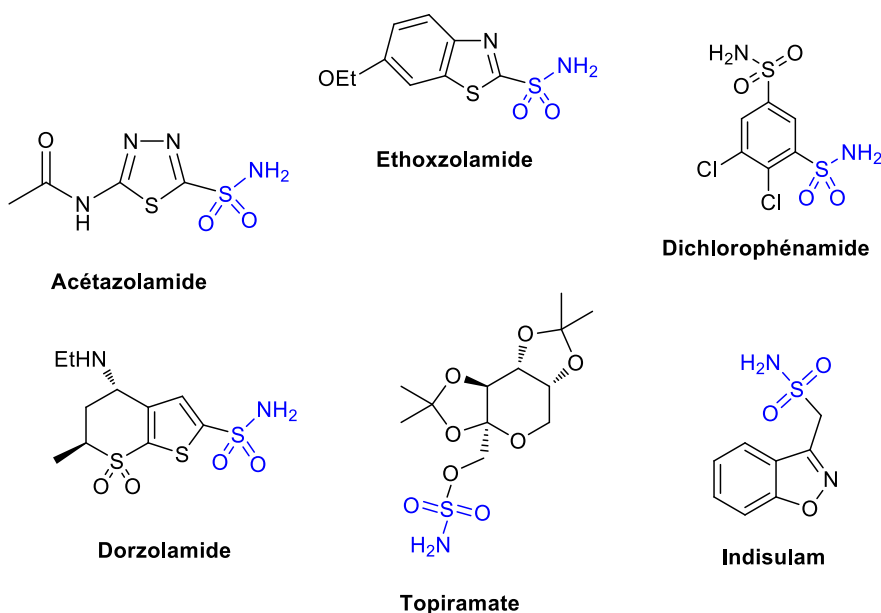


Figure 3: Inhibiteurs d'anhydrases carboniques.

Les composés biologiquement actifs contenant des fonctions sulfonamides aromatiques sont nombreux et leurs homologues cycliques, ont également été largement développés en chimie médicinale.

¹³Supuran, C.T.; Scozzafava, A.; Casini, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 146.

¹⁴Supuran, C. T. *Nature. Reviews. Drug. Discovery.* **2008**, 7, 168.

I.1.2. Propriétés biologiques des sulfonamides cycliques

Parmi les sulfonamides cycliques biologiquement actifs, on peut citer le brinzolamide (traitement de glaucome), le piroxicam (inhibiteur de COX (cyclo-oxygénase)) et le 1,1-dioxyde-benzoxathiazépine activateur de glucokinase (diabète de type II) et de nouveaux composés de type dioxyde de benzodithiazine (activité antivirale et anticancéreuse)¹⁵(Fig. 4).

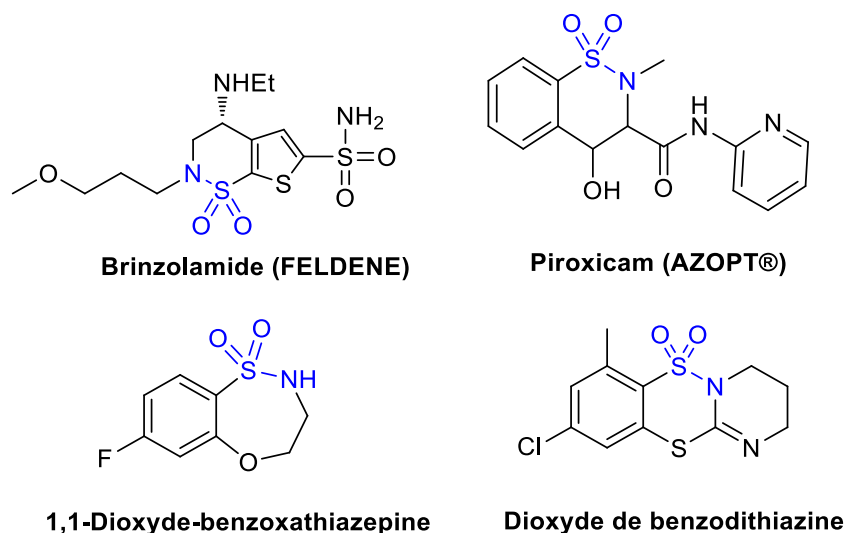


Figure 4: Structures chimiques de quelques sulfonamides cycliques.

I.1.3. Synthèse des sulfonamides

La recherche de nouvelles méthodes de synthèse de sulfonamides est cruciale pour le développement de nouveaux composés originaux à potentiel biologique. Parmi les méthodes décrites dans la littérature et qui permettent leur obtention par différents réactifs de départ, On peut citer :

I.1.3.a). Synthèse à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS)

* Abdaoui (Que Dieu ait son âme) et al¹⁶ ont préparé des 2- chloro ethylnitroso sulfamides (CENS), utilisant l'isocyanate de chlorosulfonyle(ICS) comme réactif de départ. Quatre étapes de synthèse (carbamoxylation-sulfamoxylation, Alkylation)

¹⁵Majumdar, K. C.;Mondal, S.; De, N. *Synth.* **2009**,18, 3127.

¹⁶Abdaoui, M.;Dewyenter, G.; Aouf, N.; Favre, G.; Morère, A.; Montero. J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1227.

de Mitsunobu, deprotection, et nitrosation) étaient nécessaires à l'obtention de cesdérivés(4), avec un rendement de 47-57 % (Schéma 1).

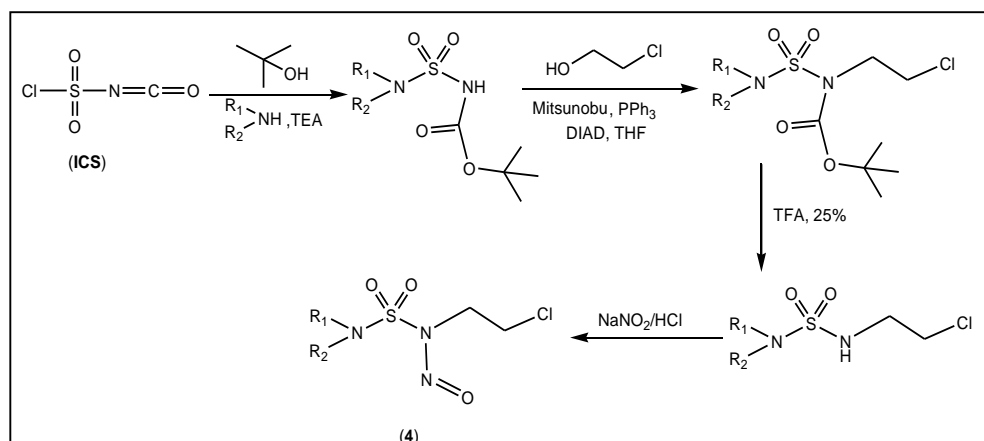


Schéma 1: Synthèse des 2-chloro ethylnitroso sulfamides (CENS) à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS).

Les carbamate-sulfamides (6) ayant une activité biochimique contre la polymérase du VHC génotype 1, ont été synthétisés à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle. Le traitement de l'ICS par différents alcools primaires conduit aux chlorures de sulfonyle (5) qui réagit avec L'anilinthiadiazine¹⁷ afin de produire les carbamate-sulfamides(6)(Schéma 2).

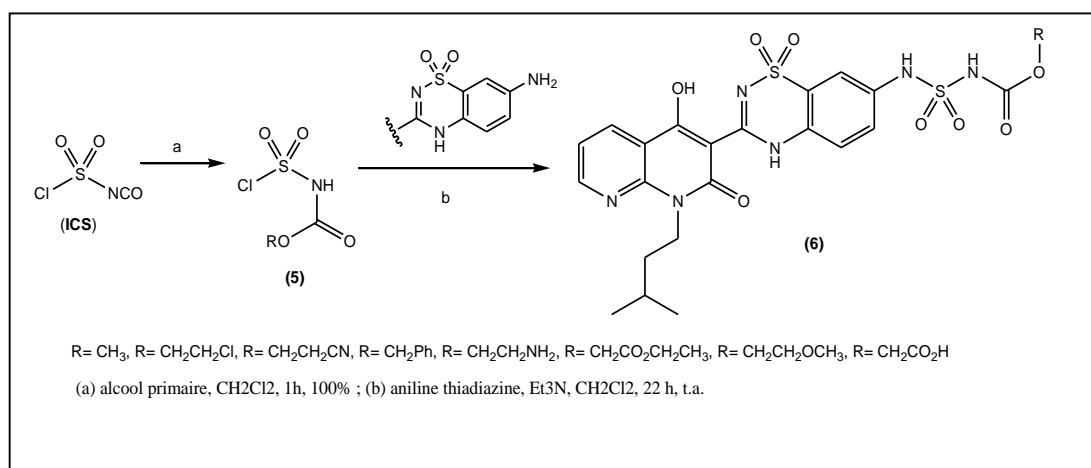


Schéma 2: Synthèse des analogues des carbamate sulfamides à partir de l'isocyanate Dechlorosulfonyle (ICS).

¹⁷Rockway, T. W.; Zhang, R.; Liu, D.; Betebenner, D. A.; McDaniel, K. F.; Beno, D.; Montgomery, D.; Jiang, W. W.; Masse, S.; Kati, W. M.; et al.. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3833.

I.1.3.b). Synthèse à partir du chlorure de sulfuryle (SO₂Cl₂):

* Danek et al¹⁸ ont décrit la synthèse des sulfamides symétriques (**7**) *N,N'*-disubstitués à partir du chlorure de sulfuryle (SO₂Cl₂) et les α-aminoesters aromatiques en présence de pentane comme solvant (**Schéma 3**).

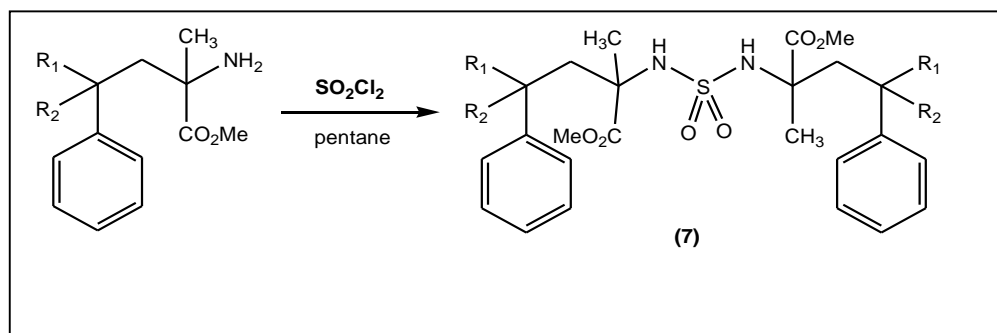
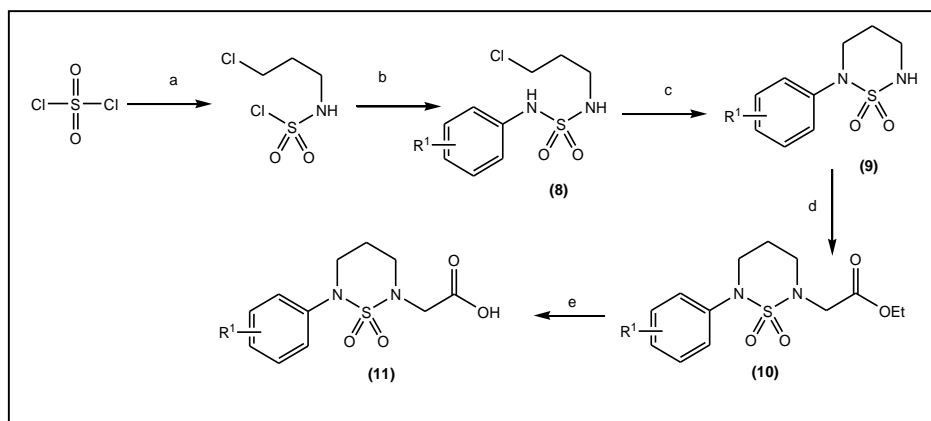


Schéma 3: Synthèse des sulfamides symétriques à partir du chlorure de sulfuryle (SO₂Cl₂).

* Kim et al¹⁹ ont décrit la préparation des sulfamides cycliques à six chaînons (**11**). Ces hétérocycles jouent un rôle très important dans l'inhibition de l'enzyme de type 11β-HSD1 (11β-Hydroxystéroïde d'hydrogénase 1), et ont montré une bonne activité in-vitro chez l'homme et le rat. Leur préparation a été réalisée par la condensation de chlorure de sulfuryle avec le 3-chloropropylamine suivi d'une réaction de substitution nucléophile par l'aniline pour former les sulfamides (**8**), qui vont subir une cyclisation intramoléculaire en milieu basique (K₂CO₃) afin d'accéder aux produits (**9**). Ces derniers subissent une attaque par le bromoacétate d'éthyle pour donner les cyclosulfamides disubstitués (**10**) (**Schéma 4**).

¹⁸Danek, S. K.; Kelly, D. P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2031.

¹⁹Kim, S. H.; Bok, J. H.; Lee, J. H.; Kim, I. H.; Kwon, S. W.; Lee, G. B.; Kang, S. K.; Park, J. S.; Jung, W. H.; Kim, H. Y.; Rhee, S. D.; Ahn, S. H.; Bae, M. A.; Ha, D. C.; Kim, K. Y.; Ahn, J. H. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 88.

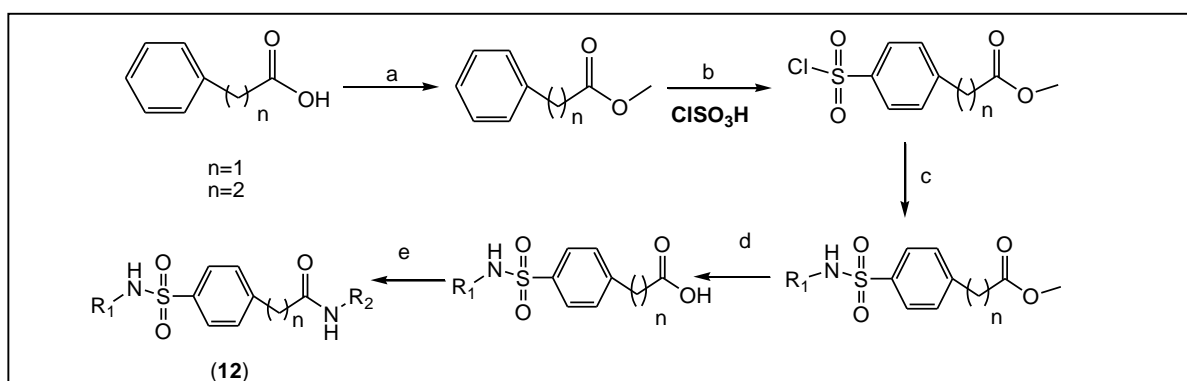


(a) 3-Chloropropylamine chlorhydrate, CH₃CN, t.a, puis 80°C, 18h. (b) Aniline, TEA, éther diéthylique, t.a, 4h. (c) K₂CO₃, DMSO, 0°C à t.a, 2h. (d) Ethylbromoacétate, K₂CO₃, DMF, t.a, 4h. (e) LiOH, H₂O, MeOH, THF, t.a, 3h.

Schéma 4: Synthèse des sulfamides cycliques à partir de chlorure de sulfuryle (SO₂Cl₂).

I.1.3.c). Synthèse à partir de l'acide chlorosulfonique (ClSO₃H)

* Une série de molécules contenant le motif sulfonamide (12), a été synthétisée à partir de l'acide chlorosulfonique (ClSO₃H) en présence de l'acide carboxylique et testée pour la maladie de la malaria par H. Huang²⁰. Ces molécules ont une double inhibition de deux enzymes: La protéase cystéine falcipain-2 (FP-2) et la reductase dihydrofolate (DHFR) qui jouent un rôle très important dans le cycle de vie du Plasmodium (parasites de la malaria) (Schéma 5).



(a) CH₃OH, H₂SO₄, reflux (Rdt: 80–90%); (b) ClSO₃H (Rdt: 60–70%); (c) R₁NH₂, pyridine, 25 °C (Rdt: 60–70%); (d) THF/CH₃OH/ H₂O = 3:1:1, LiOH, 25 °C (Rdt: 75–85%); (e) (i) (COCl)₂, 0 °C, (ii) R₂NH₂, pyridine, 25 °C (Rdt: 55–65%).

Schéma 5: Synthèse de sulfonamides (12) à partir de l'acide chlorosulfonique et l'acide carboxylique

²⁰Huang, H.; Lu, W.; Li, X.; Cong, X.; Maa, H.; Liu, X.; Zhang, Y.; Che, P.; Ma, R.; Li, H.; Shen, X.; Jiang, H.; Huang, J.; Zhu. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 58.

I.1.3.d). Synthèse à partir du chlorure de sulfonyle(RSO₂Cl):

* L'universalité du chlorure de sulfonyle comme réactif dans la synthèse des sulfonamides a été bien établie par M. Jafarpour et al²¹ en 2009, puis par G.A. Meshram et al²². La condensation des amines secondaires avec ce réactif s'est différenciée par l'utilisation du gel de silice pour le premier groupe et l'oxyde de cuivre pour le deuxième groupe. Les sulfonamides correspondants (**13**) ont été obtenus avec de bons rendements (**Schéma 6**).

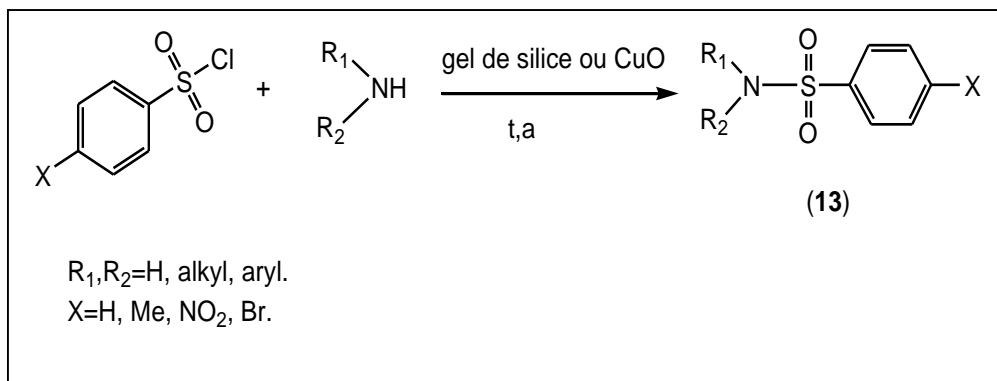


Schéma 6: Synthèse des sulfonamides à partir du chlorure de sulfonyle et les amines.

I. 2. Généralités et activités pharmacologiques des imides cycliques

La synthèse de nouveaux composés hétérocycliques a toujours été un sujet de grand intérêt en raison de leur large applicabilité contre les agents pathogènes, les champignons, les virus et les bactéries. Les composés hétérocycliques sont des motifs récurrents que l'on peut trouver dans de nombreuses familles de produits naturels ainsi que dans de nombreuses molécules biologiquement actives (pharmaceutiques ou agrochimiques). Parmi une grande variété de composés hétérocycliques: les imides cycliques, possédant un intérêt certain pour des applications en chimie médicinale.

Compte tenu de l'importance de ces composés, dans le présent travail, est prévu de synthétiser des sulfonamides contenant le motif imide cyclique en développant de nouvelles méthodologies.

²¹Jafarpour, M.;Rezaeifard, A.; Aliabadi, M. Appl. Catal. A: J. **2009**, 358, 49.

²²Meshram, G. A.; Patil, V. D. Tetrahedron. Lett. **2009**. 50, 1117.

I.2.1. Généralités sur les imides cycliques

Les imides cycliques, tels que le succinimide, le maléimide et le phthalimide sont des unités de construction particulièrement intéressantes en raison de leur apparition fréquente dans un grand nombre de composés biologiquement actifs. Leurs molécules contiennent un cycle imide et la structure générale $-\text{CO} - \text{N}(\text{R}) - \text{CO}-$, de sorte que leur hydrophobicité et leurs structures neutres leur permettent de traverser facilement les membranes biologiques.

I.2.1.1. Propriétés pharmacologiques

Les différentes classes d'imides cycliques ont reçu une grande attention en raison de leurs activités anti-convulsivantes, anti-inflammatoires, anti-hyperlipidémiques et anti-tumorales^{23,24, 25, 26, 27, 28, 29}.

Parmi les produits naturels connus, on peut citer le Moiramide B et Andrimide (**Fig. 5**) qui ont été décrits comme de nouveaux antibiotiques³⁰ présentant une activité antibactérienne puissante contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline.

Une famille de nouveaux alcaloïdes naturels, comme l'AEE Hirsutellones³¹ (**Fig. 5**) a été identifiée pour la lutte contre la Tuberculose.

²³Laronze, M.; Boisbrun, M.; Léonce, S.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Lozach, O.; Meijer, L.; Lansiaux, A.; Bailly, C.; Laronze, J. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2263.

²⁴Amr, A. E. G. E.; Sabry, N. M.; Abdulla, M. M. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 699.

²⁵Anizon, F.; Belin, L.; Moreau, P.; Sancelme, M.; Voldoire, A.; Prudhomme, M.; Ollier, M.; Severe, D.; Riou, J. F.; Thomas, M. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3456.

²⁶Zentz, F.; Valla, A.; Le Guillou, R.; Mathot, A. G.; Sirot, D. *Il Farmaco.* **2002**, 57, 421

²⁷Abdel-Aziz, A. A.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 612.

²⁸Abdel-Aziz, A. A.-M.; ElTahir, K. E. H.; Asiri, Y. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1648.

²⁹Abdel-Aziz, A. A.-M.; El-Azab, A. S.; Attia, S. M.; Al-Obaid, A. M.; Al-Omar, M. A.; El-Subbagh, H. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 4324.

³⁰Freiberg, C.H.P.; Fischer, N.A.; Brunner. *Chemother.* 49, **2005**, 749-759.

³¹Freiberg, C. N.A.; Brunner, G.; Schiffer, T.; Lampe, J.; Pohlmann, M.; Brands, M.; Raabe, D.; HaEbich, K.; Ziegelbauer, J.; *Biol. Chem.* 279, **2004**, 26066-26073.

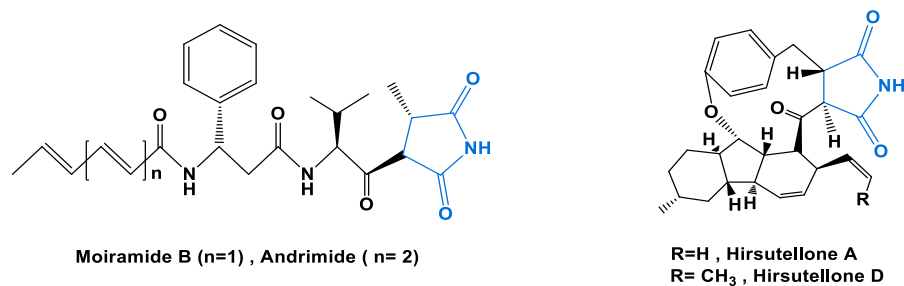


Figure 5: Structures naturelles d'antibiotiques contenant le motif succinimide

Les dérivés 3,4-bisindolylmaléimides et leurs analogues, tels que les arcyriarubines et les arcyriaflavines (**Fig. 6**), sont les maléimides les plus décrits dans la littérature. Ils représentent en effet des structures intéressantes pour l'industrie pharmaceutique³² et possèdent des activités anticancéreuses, antidiabétiques, antibactériennes, antivirales, antimicrobiennes, antigéniques, etc.^{33,34,35, 36,37,38,39,40,41,42, 43.}

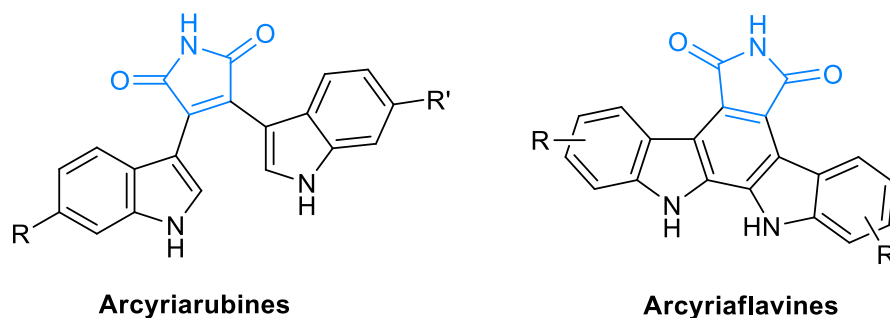


Figure 6: 3,4-Bisindolylmaleimides

³²Sanchez, C. ; Mendez, C. ; Salas, J. A. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 1007-1045.

³³Peifer, C. ; Stoiber, T. ; Unger, E. ; Totzke, F. ; Schächtele, C. ; Marmé, D. ; Brenk, R. ; Klebe, G. ; Schollmeyer, D. ; Dannhardt, G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1271-1281.

³⁴Mahboobi, S. ; Eichhorn, E. ; Popp, A. ; Sellmer, A. ; Elz, S. ; Möllmann, U. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 176-191.

³⁵Katoh, M. ; Dodo, K. ; Fujita, M. ; Sodeoka, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3109-

³⁶Dodo, K. ; Katoh, M. ; Shimizu, T. ; Takahashi, M. ; Sodeoka, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3114-3118.

³⁷Gaisina, I. ; Gallier, F. ; Kim, K. H. ; Kurome, T. ; Guo, S. ; Holzle, D. ; Luchini, D. N. ; Blond, S. Y. ; Billadeau, D. D. ; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1853-1863.

³⁸Ye, Q. ; Xu, G. ; Lv, D. ; Li, J. ; Hu, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4302-4312.

³⁹Zhang, H. C. ; et all. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3245-3250.

⁴⁰Zhang, H. C. et all. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3049-3053.

⁴¹Meijer, L. ; Greengard, P. *Trends in pharmacological Sciences.* **2004**, *25*, 471-480.

⁴²Kozikowski, A. P. ; Gaisina, I. N. ; Yuan, H. ; Petukhov, P. A. ; Blond, S. Y. ; Fedolak, A. ; Caldarone, B. ; McGonigle, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8328-8332.

⁴³Kozikowski, A. P. ; Gaisina, I. N. ; Petukhov, P. A. ; Sridhar, J. ; King, L. T. ; Blond, S. Y. ; Duka, T. ; Rusnak, M. ; Sidhu, A. *Chem. Med. Chem.* **2006**, *1*, 256-266.

Plusieurs médicaments sont développés à partir de dérivés d'imides cycliques. Par exemple, la Thalidomide (**14**) est un inhibiteur de COX-1 / COX-2, avec une efficacité comparable à celle du médicament représentatif, l'Aspirine^{44,45}.

L'Ethosuximide(**15**) a une forte activité anticonvulsivante^{46,47} et la Buspirone(**16**), qui appartient à la classe des anxiolytiques non benzodiazépines, est utilisée pour traiter l'anxiété⁴⁸.

Egalement, la Rebeccamycine(**17**), un inhibiteur de topoisomérase, présente une activité antitumorale contre les leucémies et le mélanome B16 implantés chez des souris, et inhibe la croissance de cellules humaines d'adénocarcinome du poumon^{49, 50,}

^{51, 52}.(Fig. 7).

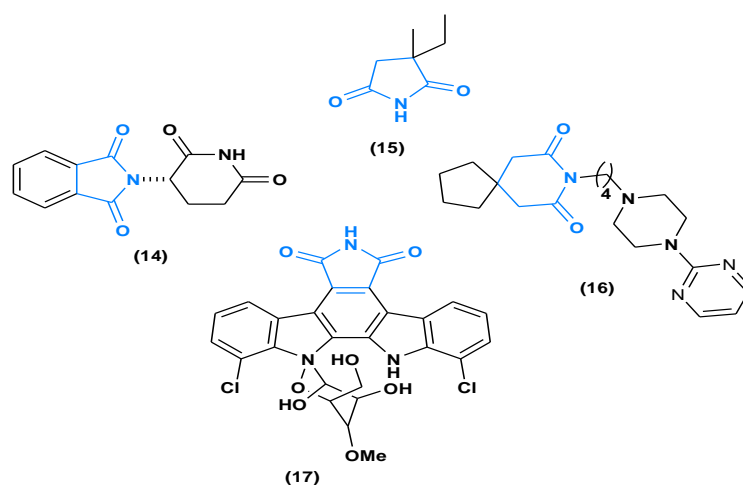


Figure 7: Médicaments contenant le motif imide cyclique.

⁴⁴Noguchi, T.; Shimazawa, R.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 1043, 12.

⁴⁵Sano, H.; Noguchi, T.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Miyachi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13,

⁴⁶Cechinel Filho, V.; Campos, F.; Corrêa, R.; Nunes, R. *Quim. Nova.* **2003**, 26, 230-241.

⁴⁷Kaminski, K.; Obniska, J.; Rzepka, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 6821-6830.

⁴⁸Cybulski, J.; Chiltonczyk, Z.; Wrobel, J. *Arch. Pharm.* **1992**, 325, 313-315.

⁴⁹Joyce, R. P.; Gainor, J. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1177-1185.

⁵⁰Prudhomme, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 123-140.

⁵¹Bush, J. A.; Long, B. H.; Catino, J. J.; Bradner, W. T.; Tomita, K. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 668-678.

⁵²Nettleton, D. E.; Doyle, T. W.; Krishnan, B.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4011-4014.

L'introduction du groupe sulfonamide avec certains cycles tels que l'oxazolidinone⁵³, le phtalimide⁵⁴, et la quinolone⁵⁵ pourrait être très intéressante en raison de ses activités biologiques élevées^{56, 57, 58, 59}.

Cette combinaison se trouve avec un fragment imide cyclique tel que: Apremilast (Otezla®) (**18**), le médicament sulfonamide servant d'inhibiteur de la phosphodiesterase, indiqué aux adultes pour le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère⁶⁰.

Shaki et al. ont rapporté la synthèse d'un nouveau dérivé de naphthalimide cationique contenant le motif sulfonamide et son intermédiaire (**19**) avec une fluorescence jaune-vert, et ont été évalués pour leur activité antimicrobienne in vitro⁶¹.

De plus, une série de sulfonamides incorporant des fragments imides cycliques (**20**) ont été étudiés comme inhibiteurs de plusieurs isoformes de l'anhydrase α -carbonique humaine (hCA, EC 4.2.1.1)⁶². (**Fig. 8**)

⁵³Kim, S. J.; Jung, M. H.; Yoo, K. H.; Cho, J. H.; Oh, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5815.

⁵⁴ Abdel-Aziz, A. M.; El-Azab, A. S.; Ceruso, M.; Supuran, C.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5185.

⁵⁵Abdelgawad, M. A.; Lamie, P. F.; Ahmed, O. M. *Med chem.* **2016**, *6*, 604.

⁵⁶Abraham, D. J.; (Ed.), *Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery John Wiley and Sons: Hoboken, NJ, 2003*.

⁵⁷Gadad, A. K.; Mahajanshetti, C. S.; Nimbalkar, S.; Raichurkar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 853.

⁵⁸Zani, F.; Vicini, P. *Arch. Pharm.* **1998**, *331*, 219.

⁵⁹Majumdar, K. C.; Mondal, S.; De, N. *Synthesis.* **2009**, *18*, 3127.

⁶⁰Schafer, P.H.; Parton, A.; Gandhi, A.K.; Capone, L.; Adams, M.; Wu, L.; Bartlett, J.B.; Loveland, M.A.; Gilhar, A.; Cheung, Y. F.; et al. *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *159*, 842-855

⁶¹Shaki, H.; Khosravi, A.; Gharanjig, K.; Mahboubi, A. *Int J Tec. Res Appl.* **2015**; *29*, 103-106.

⁶²Abdel-Aziz, A. M.; El-Azab, A. S.; Ceruso, M.; Supuran, C.T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5185.

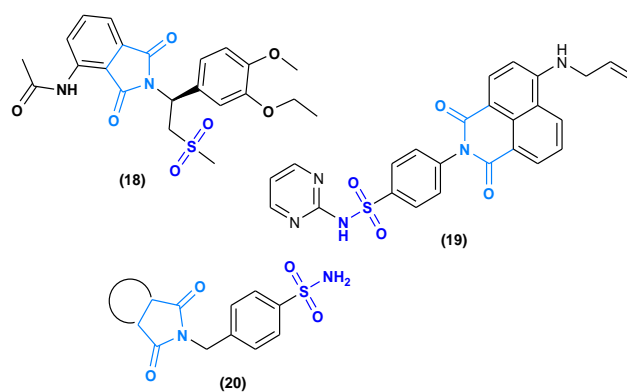


Figure 8: Quelques molécules contenant les deux motifs imide cyclique et sulfonamide.

I.3.1.2. Voies de synthèse

L'intérêt des imides cycliques en chimie thérapeutique a stimulé le développement de méthodes de préparation de ce type d'hétérocycle.

Nous représenterons dans ce qui suit quelques voies permettant l'accès à ces molécules sous forme d'un schéma (**Schéma 7**).

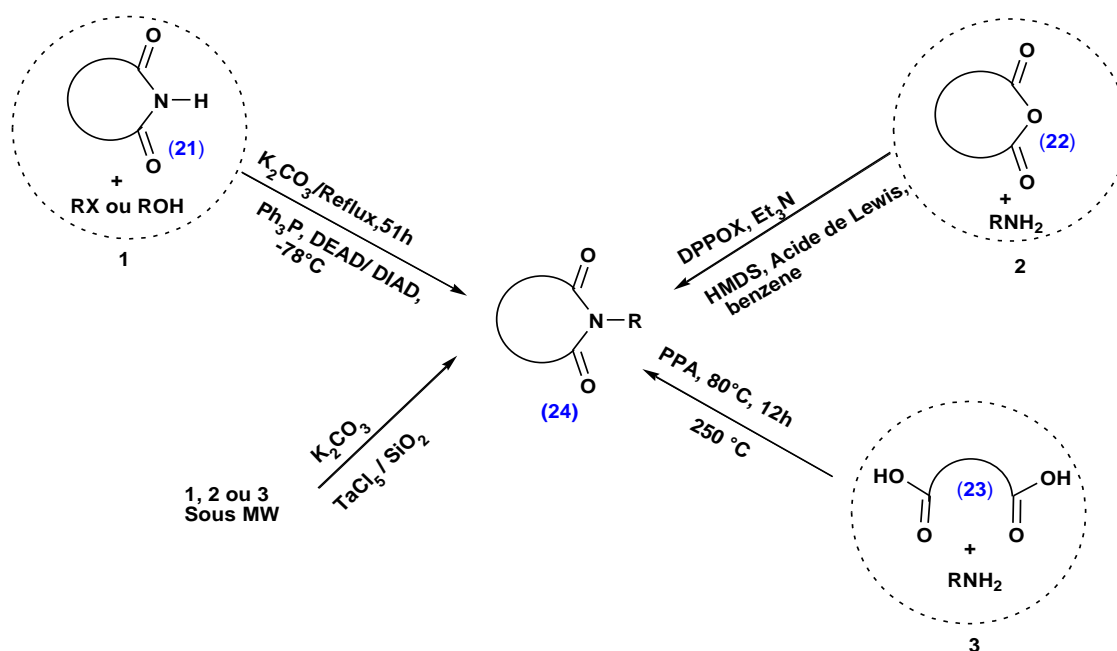


Schéma 7: Quelques voies de synthèse des imides cycliques

La plupart des procédures de synthèse des imides cycliques (**24**) décrites dans la littérature, font appel à la condensation directe des dérivés imides cycliques (**21**) avec des dérivés halogénés ou des alcools^{63, 64, 65} ou par condensation des anhydrides cycliques (**22**) et/ou des diacides (**23**) avec des nucléophiles azotés comme les amines^{66, 67, 68, 69, 70, 71} suivie d'une déshydratation.

Compte tenu de l'importance de ces molécules, des tentatives pour développer de nouvelles procédures simples et efficaces pour la synthèse de ces composés sont nécessaires.

Conclusion du chapitre I

En conclusion de ce chapitre, nous nous sommes intéressés tout d'abord par énoncer l'essentiel des propriétés biologique des sulfonamides et leurs homologues. Egalement L'importance des hétérocyles, en l'occurrence les imides cycliques à été soulignée dans ce chapitre puisque une combinaison de ces molécules avec les sulfonamides a été réalisée dans ce travail.

La recherche de nouvelles méthodes de synthèse de ces composés est cruciale pour l'obtention de nouveaux hybrides originaux à potentiel biologique en prenant soin d'introduire des méthodes simples et pratiques.

⁶³Kossakowski, J.; Jarocka, M. *IFarmaco*, **56**, 2001, 785–789.

⁶⁴Walker, M. A. *Tetrahedron Lett*, **1994**, 35, 665–668.

⁶⁵Harsha, N.; Romesh, C. B.; Sandhu, J. S. *J. Chem. Research*, **1998**, 272–273

⁶⁶Chandrasekhar, S.; Takhi, M.; Uma, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8089–8092.

⁶⁷Mehta, N. B.; Phillips, A. P.; Lui, F. F.; Brooks, R. E. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1012–1015.

⁶⁸Abdel-Aziz, A. A.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 614–626.

⁶⁹Reddy, S.; Toru, T.; Ueno, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2652–2654.

⁷⁰Werner, W. K. R. M.; Baumgarth, M.; Germann, M.; Kux, D.; Weitzel, T. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, 44, 2133–2136.

⁷¹Da Settimo, A.; Primofiore, G.; Settimo, F. Da; Simorini, F.; LaMotta, C.; Martinelli, A.; Boldrini, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 49–58.

CHAPITRE II

Resultat set discussion

Partie 1

II.1. Synthèse des benzènes sulfonamides contenant le motif imide cyclique

Les effets pharmacologiques significatifs des sulfonamides contenant des imides cycliques ont suscité un grand intérêt pour leur production [62-64].

Des travaux préliminaires réalisés au laboratoire ont montré que des imides cycliques accolés à un motif sulfamide (26 et 27) pouvait être obtenu en une seule étape par la condensation des anhydrides cycliques avec des sulfamides (25) préparés selon la littérature en présence des hétéropolyanions HPA comme catalyseurs solides ⁷²(Schéma 8)

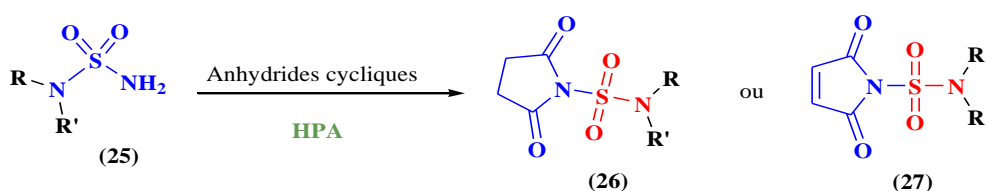


Schéma 8 : Synthèse des pyrrolidine-2,5-diones (26) et des 1-*H* pyrrole-2,5-dione (27) en présence du HPA comme catalyseur.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'application d'un réactif disponible dans le laboratoire : la triéthyl amine ; comme catalyseur basique pour la synthèse de quelques composés contenant deux motifs dans la même structure (benzènes sulfonamide et imide cyclique) (Fig.9), molécules d'une grande importance à cause de leurs bioactivités potentielles.

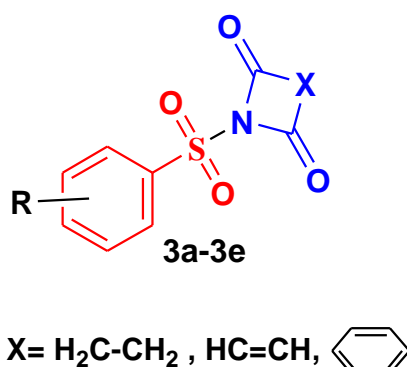


Figure 9. Benzènes sulfonamides contenant des imides cycliques

^{72a}) Bougheloum, C.; Belghiche, R.; Messalhi, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 269–276

b) Bougheloum, C.; GuezaneLakoud, S.; Belghiche, R.; Messalhi, A.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, 191, 1344–1350.

Dans une expérience préliminaire, la synthèse du composé 3a a été réalisée par réaction de 4-méthylphenylsulfonamide 1a (1 mmol) et l'anhydride succinique (2 mmol) en présence de la triéthylamine (TEA) (1.5 mmol) dans le dichlorométhane (CH_2Cl_2) à température ambiante (ta). La formation du composé souhaité (3a)

Contenant les fractions de benzène sulfonamide cyclique a été observé à température ambiante après 24 heures de réaction, et le rendement était faible (<40 %) (Schéma 9).

Le faible rendement est dû à la formation concomitante d'un intermédiaire: dérivé de l'acide carboxylique (2a).

Pour diminuer le temps de réaction et augmenter le rendement des produits désirés (les imides cycliques combinés à des benzènes sulfonamides), la réaction modèle a été effectuée sous reflux. Ce protocole au reflux pendant 3 heures de réaction a augmenté le rendement et a permis l'obtention du produit cyclisé avec un bon rendement. (Schéma 9).

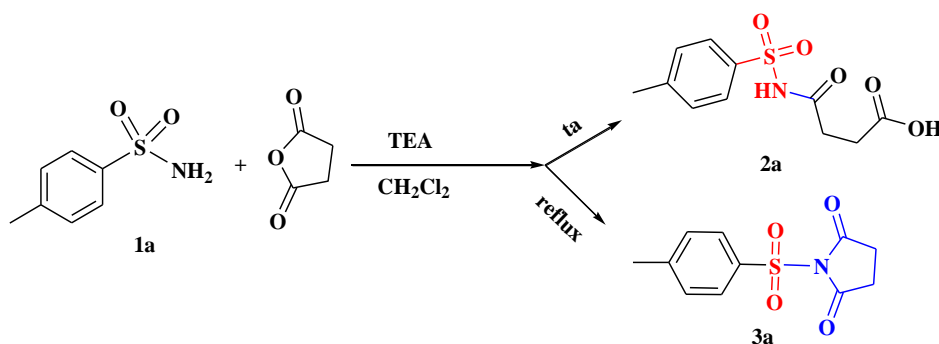


Schéma 9: Réaction modèle de synthèse des benzènes sulfonamide contenant les motifs acide carboxylique (2a) et l'imide cyclique (3a).

Nous avons utilisé différents anhydrides cycliques: anhydride succinique (AS), anhydride maléique (AM) et anhydride phtalique (AP), sur la réaction modèle pour la synthèse de nouveaux benzènes sulfonamides contenant le motif imide cyclique (**Schéma 10**).

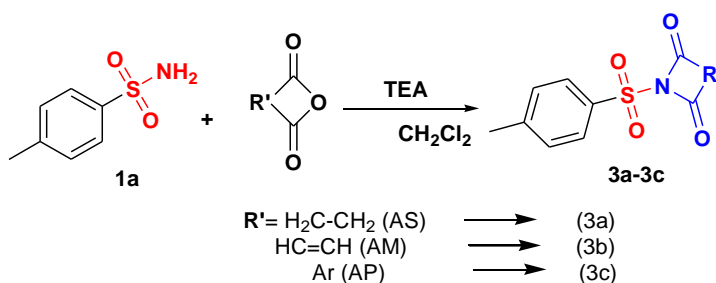


Schéma 10: Synthèse de différents imides cycliques contenant le motif benzène sulfonamide.

Par conséquent, la réaction du 4-méthylphényl sulfonamide (**1a**) avec l'anhydride succinique (AS) s'est révélée plus réactive que l'anhydride maléique. La réaction s'est déroulée en douceur pour donner le produit final (**3a**) avec un rendement élevé (90%). De plus, l'anhydride maléique (AM) en présence de la triéthylamine a donné le produit correspondant (**3b**) avec un rendement de 79%.

Dans le cas de l'anhydride phtalique (AP), la condensation était beaucoup plus lente en raison de ses effets stériques, et le produit résultant (**3c**) a été obtenu avec un rendement modéré (55%).

○ Mécanisme proposé

Le mécanisme réactionnel possible pour la synthèse du benzène sulfonamide contenant un imide cyclique (succinimide) (**3a**) est présenté dans la figure 10

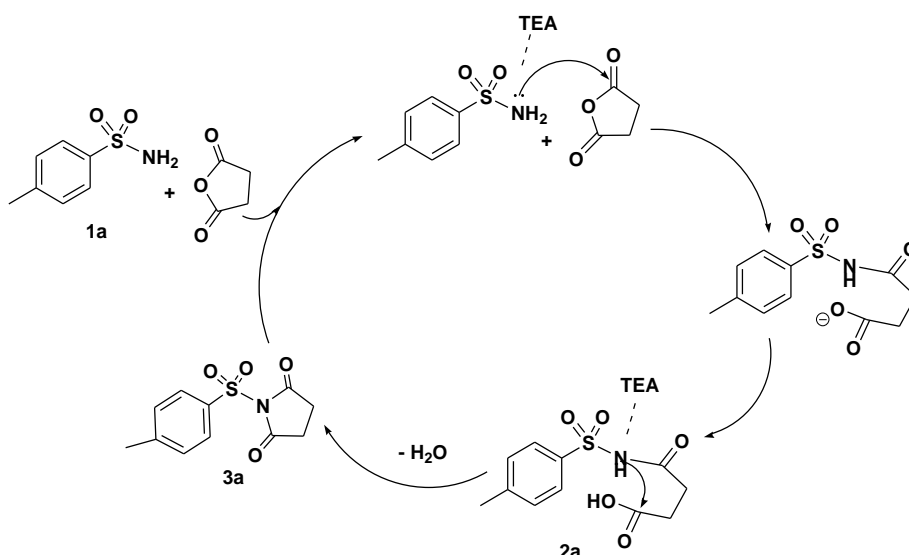


Figure10: Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse du composé**3a**

La triéthylamine (TEA) a joué un rôle très important dans la formation de la liaison N-CO. Premièrement, la TEA, en tant que catalyseur basique, se coordonne avec l'hydrogène du sulfonamide (**1a**) et arrache un proton (H). Ceci augmente la nucléophilie du sulfonamide et favorise l'attaque facile du site électrophile du carbonyle (CO) de l'anhydride cyclique (anhydride succinique). Cette condensation donne en premier un intermédiaire : c'est l'acide carboxylique (**2a**) contenant le motif benzène sulfonamide. Ensuite, une cyclisation in situ se fait avec une élimination d'eau pour obtenir à la fin le produit désiré : imide cyclique contenant le motif benzène sulfonamide (**3a**).

La méthode de synthèse a été trouvée comme une approche simple et compatible avec différents dérivés de benzène sulfonamide **1a-1c** comportant la fois un groupe donneur d'électrons et un groupe attracteur d'électrons et l'anhydride succinique, offrant les produits souhaités avec de bon rendements (**Schéma 11**).

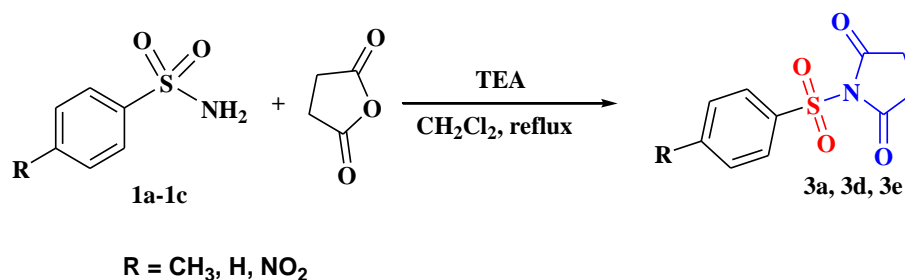
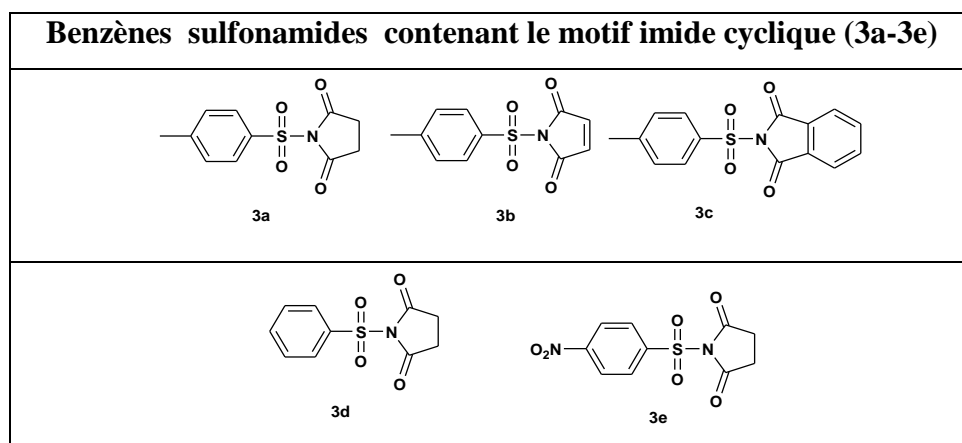


Schéma 11. Condensation des benzènes sulfonamides avec l'anhydride succinique.

L'influence des substituants sur le cycle aromatique des benzènes sulfonamide, sans être fondamentale pour le bon déroulement de la réaction, est quand même sensible. Il apparaît clairement que la réaction donne de meilleurs rendements avec les dérivés comportant le groupement électro-donneur (**1a**) que celui comportant le groupement électro-attracteur (**1c**). Egalement, le groupe attracteur d'électrons du nécessite un temps de réaction relativement long par rapport aux groupes donneurs d'électrons.

Les benzènes sulfonamides contenant le motif imide cyclique (**3a, 3d et 3e**) ont été obtenus avec de bons rendements (69-90%). La plupart de ces produits sont récupérés purs après une extraction de la phase organique.

Tableau 1. Benzènes sulfonamides contenant le motif imide cyclique (3a-3e)

Les spectres RMN des composés **3a-3e** ont montré des déplacements chimiques, caractéristiques des structures attendues. Par exemple, les composés **3a**, **3d** et **3e**, les spectres RMN ^1H ont montré un signal singulet correspondant aux protons d'éthylène Ducycle succinimide dans la zone de 2.82-2.34 ppm.

De plus, le signal des protons du groupe NH_2 a disparu dans tous les spectres RMN ^1H qui confirment la condensation des deux réactifs. Les signaux observés entre 7,45 et 8,25 ppm sont attribués au proton benzénique

Pour le composé **3b**, les protons du cycle maleimide ($\text{CH} = \text{CH}$) sont représentés dans la gamme 6.85 ppm sous forme de singulet.

Les protons du groupe méthyle des composés **3a**, **3b** et **3c** sont représentés dans la région de 2,38 à 2,40 ppm en singulets.

Dans les spectres RMN ^{13}C des benzènes sulfonamides contenant le motif imide cyclique **3a-3e**, les atomes de carbone des groupements carbonyles ont été montrés dans la plage de 167,2 à 176,2 ppm. De plus, quelques structures ont été confirmées par des spectres de masse (MS) masse par l'apparition de pics d'ions moléculaires à m/z correspondant à $(\text{M}+1)^+$ ou $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$.

Partie 2 : Détermination des propriétés médicamenteuses

La méthode la plus rapide pour évaluer les propriétés médicamenteuses telles que l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme et l'Excrétion (ADME) d'un composé consiste à appliquer les « règles de cinq de Lipinski » (Lipinski's Rule of five).^{73,74}

Définition:

La **règle de cinq de Lipinski** s'agit d'un ensemble de lignes directrices largement connu pour prédire les performances d'un médicament lorsqu'il est pris par voie orale. Christopher Lipinski de Pfizer a développé ce principe en 1997, lorsqu'il a observé que la plupart des médicaments pris par voie orale sont assez petits et assez lipophiles. Donc, cela ne se concentre pas tant sur la façon dont le médicament se lie, mais plus sur la capacité du médicament à y parvenir, c'est-à-dire l'absorption et la perméabilité.

En général, un **médicament actif** par voie orale doit répondre à **ces critères** :

- 5 donneurs de liaison hydrogène ou moins
- 10 accepteurs de liaison hydrogène ou moins
- Masse moléculaire de 500 ou moins en daltons (500 Da = 500 g/mol)
- 5 ou moins pour le coefficient de partage octanol-eau

Il s'agit d'un ensemble approximatif de lignes directrices, et il en existe de nombreuses variantes, mais c'est le cadre général à garder à l'esprit (voir figure ci-dessous)

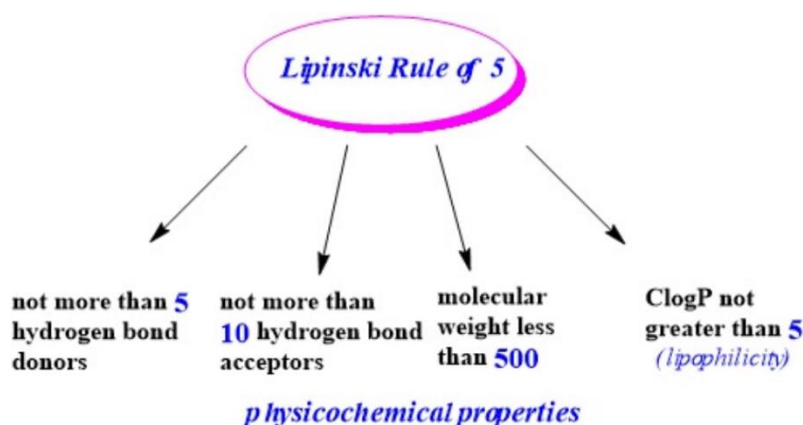


Figure 11: Règle de cinq de Lipinski

⁷³Lipinski CA, Lombardo F, Dominy DW, Feeney PJ (1997) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 23:25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)

⁷⁴Lipinski CA (2000) Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J Pharmacol Toxicol Methods* 44:49. [https://doi.org/10.1016/S1056-8719\(00\)00107-6](https://doi.org/10.1016/S1056-8719(00)00107-6)

D'un autre coté, **Veber exige** que pour qu'un composé ait une meilleure biodisponibilité, il doit avoir des ponts de rotation ≤ 10 et des surfaces polaires (TPSA) ≤ 140 ⁷⁵.

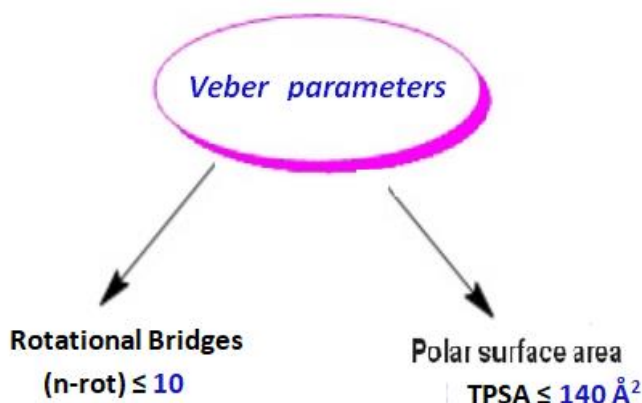


Figure 12: Règle de Veber

Et pour vérifier ces règles, nous avons utilisés le **serveur molinspiration** sur nos molécules.

← → ↻ molinspiration.com

Molinspiration Products and Services

Calculation of Molecular Properties and Prediction of Bioactivity

Galaxy 3D Structure Generator

Molecular Database - Substructure and Similarity Search

Molinspiration Publications

Molinspiration FAQ

About Molinspiration

molinspiration
cheminformatics

Molinspiration Cheminformatics Software

Molinspiration offers broad range of cheminformatics software tools supporting molecule manipulation and processing, including SMILES and SDfile conversion, normalization of molecules, generation of tautomers, molecule fragmentation, calculation of various molecular properties needed in QSAR, molecular modelling and drug design, high quality molecule depiction, molecular database tools supporting substructure and similarity searches. Our products support also fragment-based virtual screening, bioactivity prediction and data visualization. Molinspiration tools are written in Java, therefore can be used practically on any computer platform.

Molinspiration now also on Touch Devices!

Molinspiration interactive web services are available from now not only on desktop computers, but also on touch devices including iPhone, iPad and Android phones and tablets.

Molecule structure input to our property calculation and bioactivity prediction services is powered by the JSM/E molecule editor written in JavaScript. Also our Galaxy 3D molecule visualizer that allows interactive display of molecules in various modes and visualization of surface molecule lipophilicity potential and polar surface area is written in JavaScript.

Free Web Tools for Cheminformatics Community

Molinspiration supports internet chemistry community by offering free on-line services for calculation of important

Molinspiration Molecule Viewer

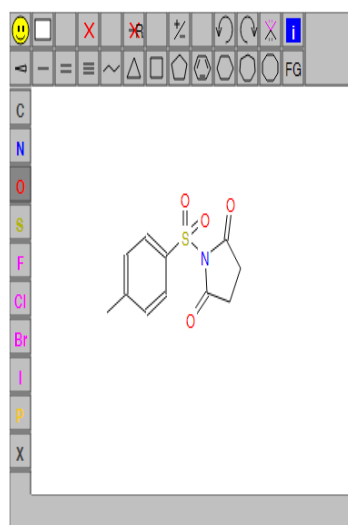
La première étape consiste à dessiner la molécule synthétisée et par la suite demander Lecalcul des propriétés.

⁷⁵Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, KoppleKD (2002) Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. J Med Chem 45:2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>

Entrez SOURIRES

[Clair](#)

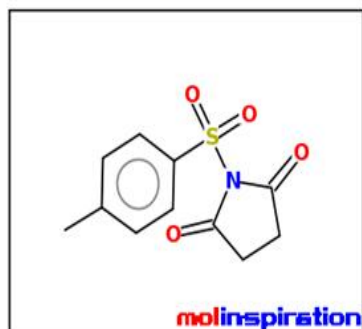
ou dessinez la molécule ci-dessous

[Calculer les propriétés](#)[Prédire la bioactivité](#)[Générateur Galaxy 3D](#)[Accueil Molinspiration](#)[Produits et services Molinspiration](#)[FAQ des services de Molinspiration](#)[Conditions d'utilisation](#)

© Molinspiration Cheminformatique 2023

Une fois le calcul est terminé, une nouvelle page s'affiche avec le nom de la molécule et les valeurs des différentes propriétés.

miSMILES : Cc2ccc(S(=O)(=O)N1C(=O)CCC1=O)cc2
 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]pyrrolidine-2,5-dione

[Moteur de propriétés Molinspiration v2022.08](#)

miogP	0,74
IPSA	71,52
natomes	17
MW	253,28
nonON	5
nOHNH	0
non-violations	0
nrot	2
volume	205,55

Toutes les molécules synthétisées ont subi ces calculs, et les résultats trouvés sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

Tableau2 : Evaluation des propriétés physicochimiques des produits (2a, 3a-3e) par le serveur Molinspiration.

Molécule Propriétés	3a	3b	3c	3d	3e	2a
miLog p	0.74	1.14	2.88	0.29	0.25	0.56
Mw	253.28	251.25	301.32	239.25	284.85	271.29
nonON	5	5	5	5	8	6
nOHNH	0	0	0	0	0	2
TPSA	71.52	73.22	73.22	71.52	117.35	100.84
Rot	2	2	2	2	3	5

Les résultats ont montré que tous les composés évalués ont des profils physicochimiques selon les règles de Lipinski et Veber, et se situaient dans la plage standard de ces règles.

M.Wt. (< 500 g/mol) (gamme 253.28-284.85 g/mol),

HBA (< 10) (gamme des composés 6-8),

HBD (< 5) (gamme des composés 0-2)

LogP (< 5) (gamme des composés 0,25-2,88)

PSA (< 140 Å²) (gamme des composés 71.52-117.35 Å²)

Et Rot (ponts de rotation) < 10 (gamme des composés 2-5)

Les résultats ont établi l'utilité des ces molécules en tant que candidats médicament euxappropriés ; cependant, ils ont encore besoin de plus de recherche et tests.

Partie 3 : Protocoles expérimentaux

Conditions générales

Chromatographie :

Le suivi des réactions a été fait par chromatographie sur couches minces (CCM) sur plaque de silice en aluminium Merck 60 F354 (art.5554). Selon leur nature, les produits ont été révélés à la lumière UV (254nm) pour les composés possédant un groupement chromophore, et par pulvérisation de ninhydrine en solution 0,1% dans l'éthanol puis chauffage ou une solution de KMnO_4 .

La purification des composés par chromatographie a été effectuée sur gel de silice Carlo Erba (Silica Gel 60A°, granulométrie : 35-70 μm) ou Merck 60H (Art. 9385).

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Bruker à 400 MHz. Les produits analysés ont été solubilisés dans le CDCl_3 .

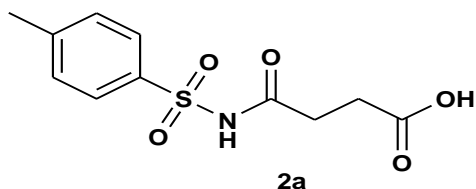
La multiplicité des signaux est indiquée par une ou plusieurs lettre(s) minuscule(s) : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiple).

Rapport frontal:

Le rapport frontale a été calculé comme suit : $R_F = h/H$, h : la distance écoulé du produit, H : la distance écoulé par l'éluant.

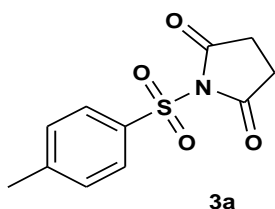
Mode opératoire de la synthèse :

Un mélange de dérivé de benzène sulfonamide (1mmol) disponible commercialement 2 mmol de dérivé d'anhydride cyclique et 1.5 mmol de TEA dans 2ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est mis sous agitation au reflux pendant 3-4 heures. L'évolution de la réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire par rapport au dérivé de benzènes sulfonamide qui est révélé à la ninhydrine. Une chromatographie sur colonne de gel de silice éluée au dichloro méthane était nécessaire pour purifier quelques produits désirés.



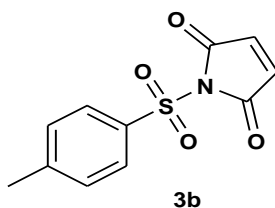
4-oxo-4-(4-methylphenylsulfonamido)-butanoic acid (2a)

Rdt: 90 %, mp 169 °C, Rf = 0.33(CH₂Cl₂/MeOH, 9/1). **RMN¹H**(CDCl₃, δ ppm): 2.39 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.70(t, *J*= 7.1Hz, 2H, CH₂-CO_{amide}), 2.85(t, *J*= 7.5, 2H, CH₂-CO₂H), 7.26 (d, *J*= 8.1Hz, 2H, CH_{arom}), 7.71 (d, *J*= 8.2Hz, 2H, CH_{arom}), 8.08(s, 1H, NH). **RMN¹³C**(CDCl₃, δ ppm): 21.6, 29.5, 29.9, 127.1, 130.0, 136.9, 143.9, 172.6, 173.9. **MS** (ESI⁺ 70 eV m/z): 90.97 (3%), 155.04 (100%), 170.12(6%), 272.02([M+1]⁺, 70%).



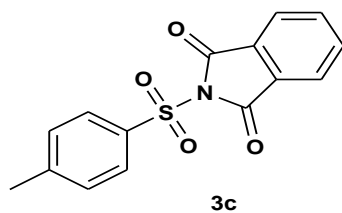
1-tosylpyrrolidine-2,5-dione (3a)

Rdt : 82%, mp 126 °C, Rf = 0.88 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1). **RMN¹H**(CDCl₃, δ ppm): 2.45 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.65(s, 4H, (CH₂)-CO_{amide}), 7.40 (d, *J*= 8.1Hz, 2H, Ar-H), 7.75 (d, *J*= 8.2Hz, 2H, Ar-H). **RMN¹³C**(CDCl₃, δ ppm): 21.5, 26.9, 128.5, 129.3, 137.6, 137.9, 175.8. **MS** (ESI⁺ 70 eV m/z): 254.09 ([M+1]⁺, 40%), 271.02 ([M+NH₄]⁺, 100%).



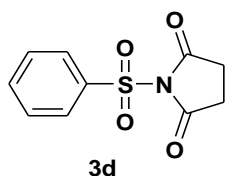
1-tosyl-1H-pyrrole-2,5-dione (3b)

Rdt : 78%, mp 135 °C, Rf = 0.84 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1). **RMN¹H**(CDCl₃, δ ppm): 2.35 (s, 3H, CH₃-Ph), 6.65(s, 2H, CH=CH), 7.30 (d, *J*= 8.1Hz, 2H, Ar-H), 7.85 (d, *J*= 8.2Hz, 2H, Ar-H). **RMN¹³C**(CDCl₃, δ ppm): 21.5, 128.5, 129.3, 134.3, 136.3, 137.9, 175.8. **MS** (ESI⁺ 70 eV m/z): 252.09 ([M+1]⁺, 40%), 269.02 ([M+NH₄]⁺, 100%).



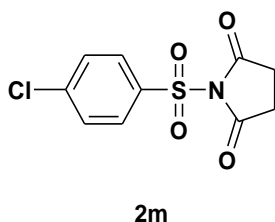
2-tosylisoindoline-1,3-dione (**3c**)

Rdt : 60%, mp 138 °C, R_f = 0.78 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1). **RMN¹H** (CDCl₃, δ ppm): 2.45 (s, 3H, **CH₃**), 7.35 (d, *J* = 8.1Hz, 2H, Ar-**H**), 7.80 (d, *J* = 8.2Hz, 2H, Ar-**H**), 7.90 (d, *J* = 8.5Hz, 2H, Ar-**H**), 8.20 (d, *J* = 8.7Hz, 2H, Ar-**H**). **RMN¹³C** (CDCl₃, δ ppm): 21.5, 124.6, 127.5, 130.0, 131.1, 135.2, 145.1, 164.6. **MS** (ESI⁺ 70 eV m/z): 302.12 ([M+1]⁺, 38%), 319.02 ([M+NH₄]⁺, 100%).



1-(phenylsulfonyl)pyrrolidine-2,5-dione (**3d**)

Rdt: 91%, m.p. 219 °C. R_f = 0.78 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1), **RMN¹H** (CDCl₃, δ ppm): 2.67 (s, 4H, **CH₂**), 7.05 (m, 3H, Ar-**H**), 7.35 (t, 2H, Ar-**H**). **RMN¹³C** (CDCl₃, δ ppm): 30.6, 128.2, 129.3, 132.4, 144.6, 178.1. **MS** (ESI⁺ 70 eV m/z): 240.04 ([M+1]⁺, 15%), 257.14 ([M+NH₄]⁺, 100%).



1-((4-chlorophenyl)sulfonyl)pyrrolidine-2,5-dione (**2m**)

Rdt: 76%, m.p. 260 °C. R_f = 0.75 (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1), **RMN¹H** (CDCl₃, δ ppm): 2.69 (s, 4H, **CH₂**), 8.10 (d, *J* = 8.1Hz, 2H, Ar-**H**), 8.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar-**H**). **RMN¹³C** (CDCl₃, δ ppm): 29.5, 124.4, 126.9, 141.8, 146.9, 172.3. **MS** (ESI⁺ 70 eV m/z): 272.2 ([M-1]⁺, 40%).

Annexes: Spectres RMN ^1H , ^{13}C et Masse

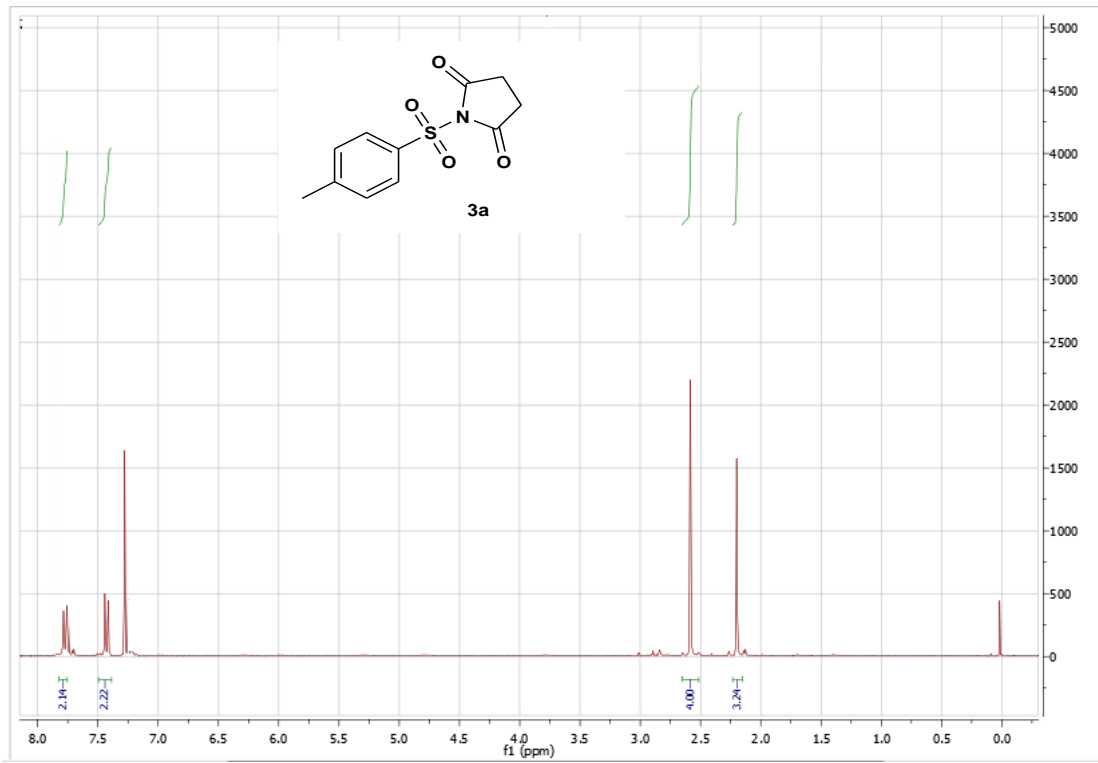


Figure S1:RMN ^1H 3a

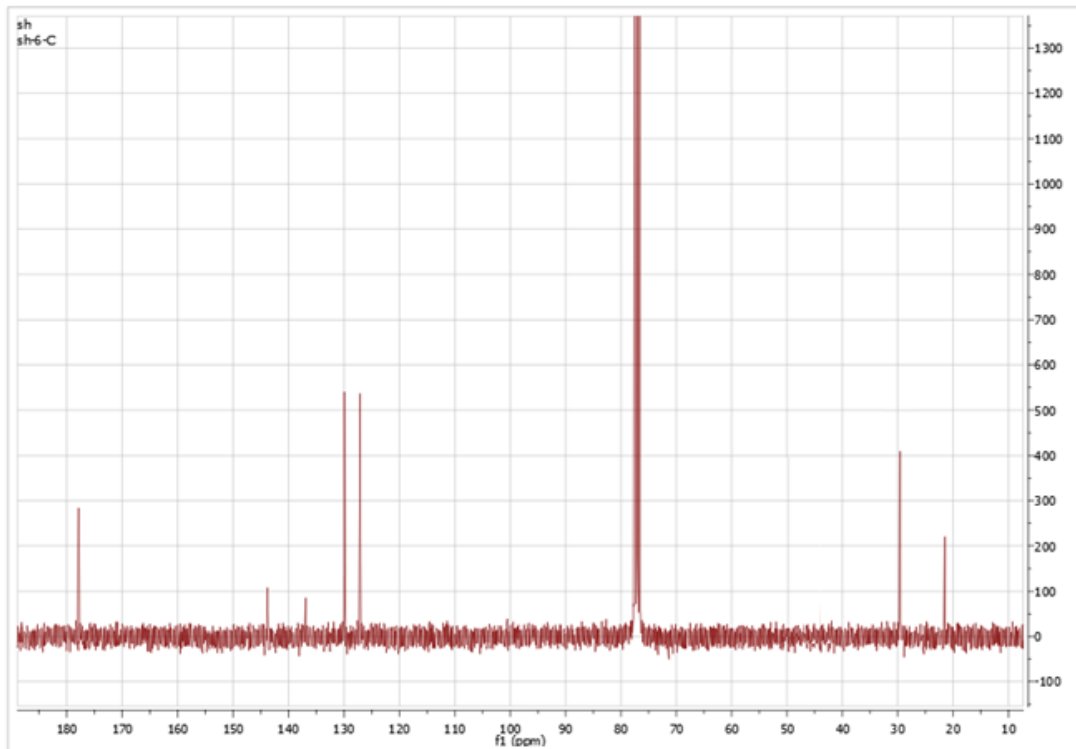


Figure S2:RMN¹³C3a

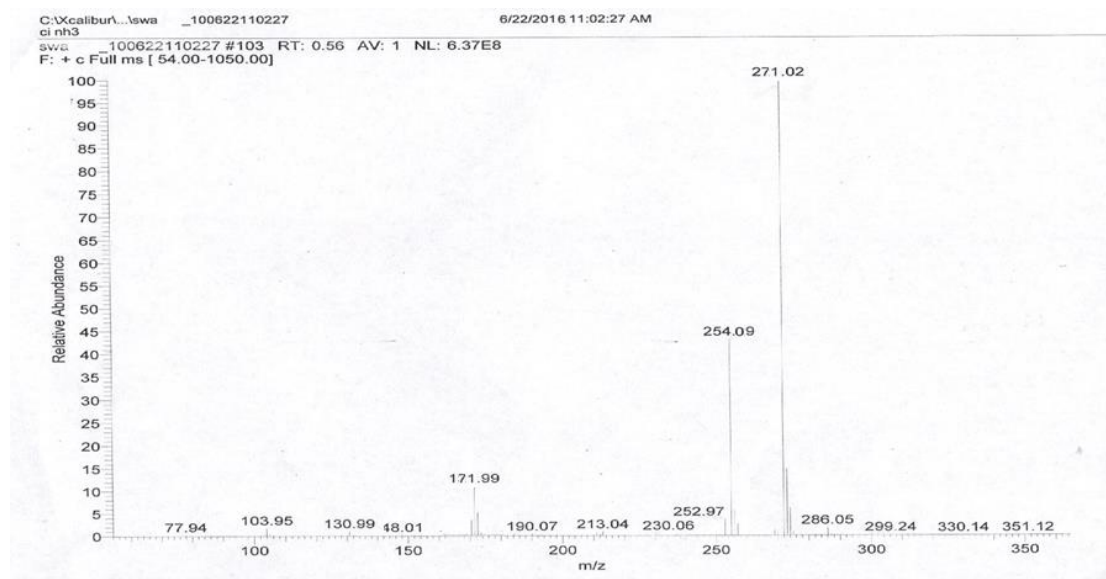


Figure S3: MS3a

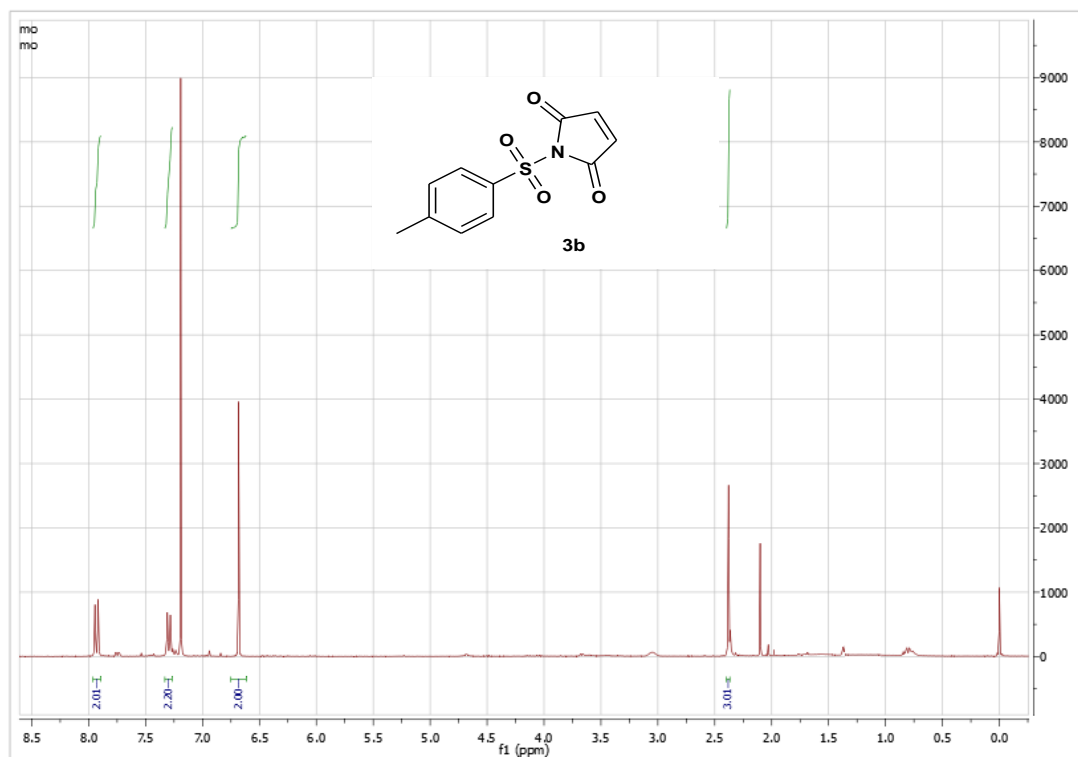


Figure S4:RMN¹H3b

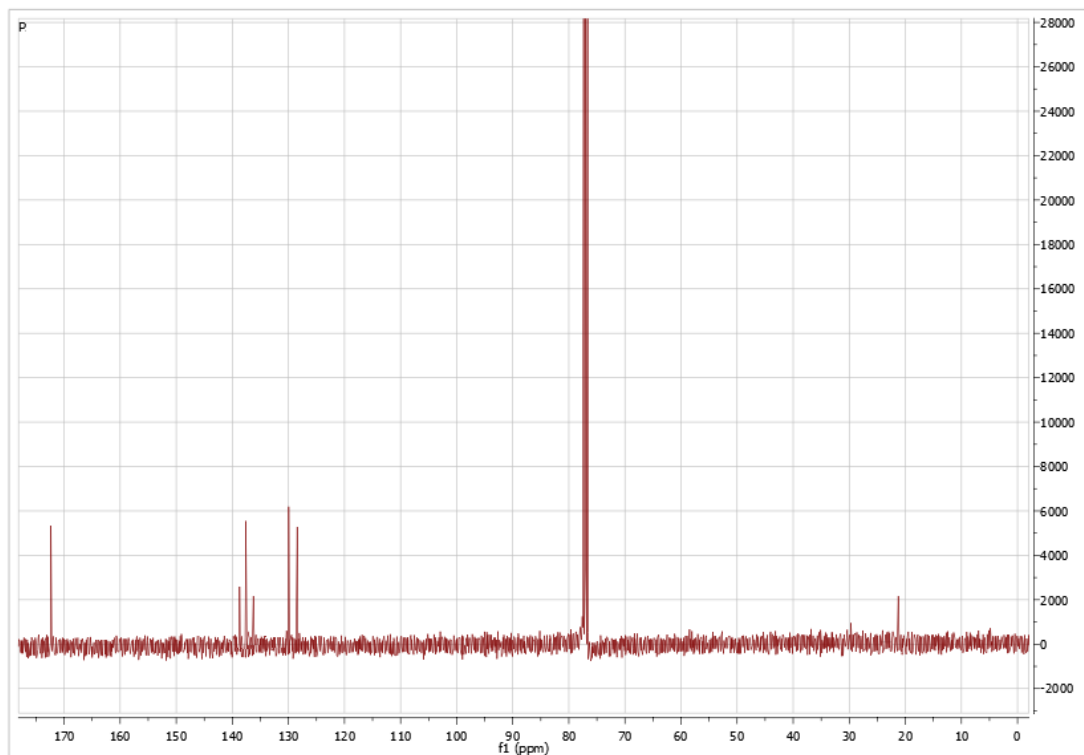


Figure S5:RMN ^{13}C 3b

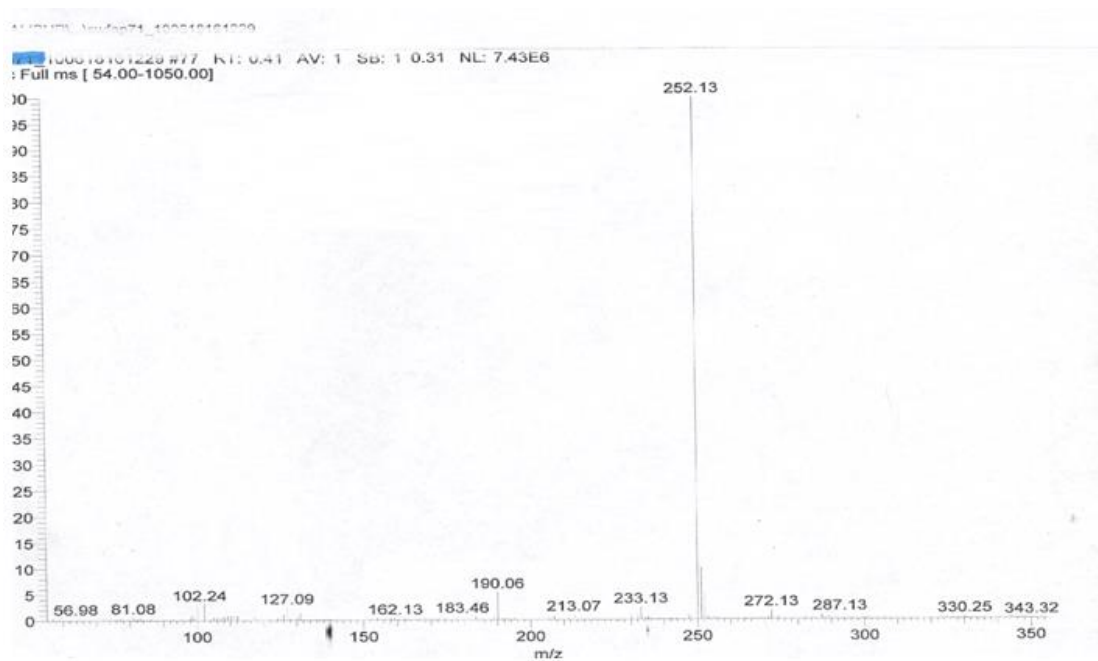


Figure S6:MS3b

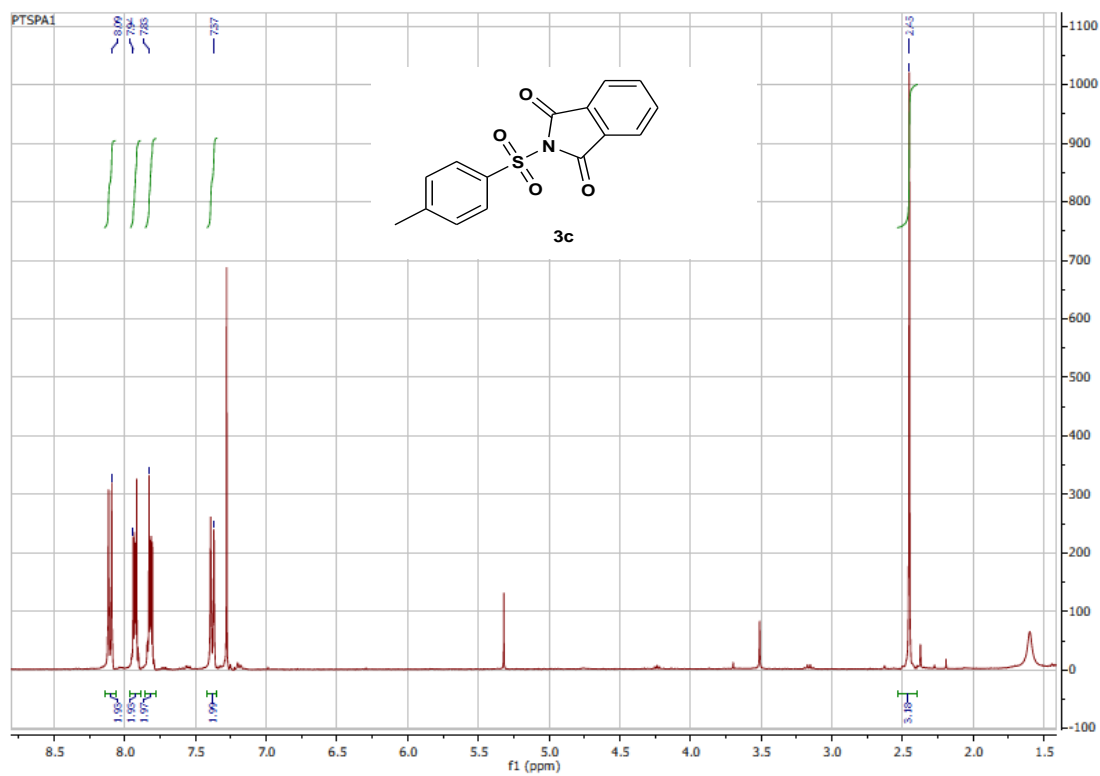


Figure S7:RMN¹H3c

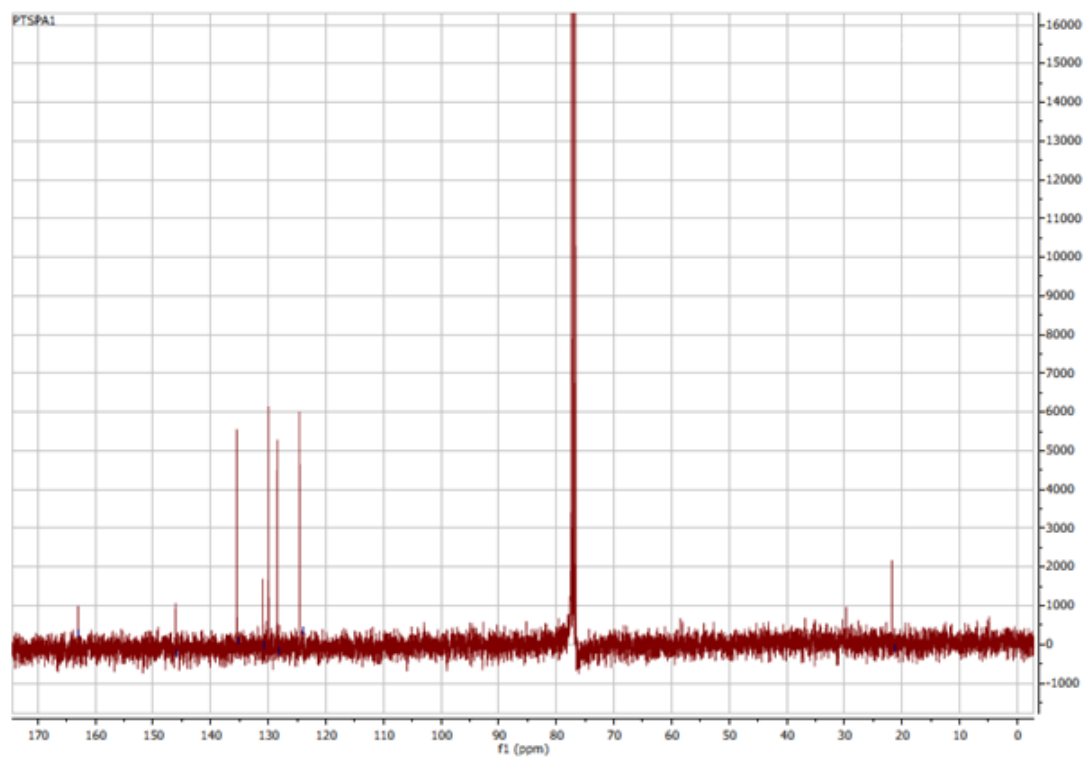


Figure S8:RMN¹³C3c

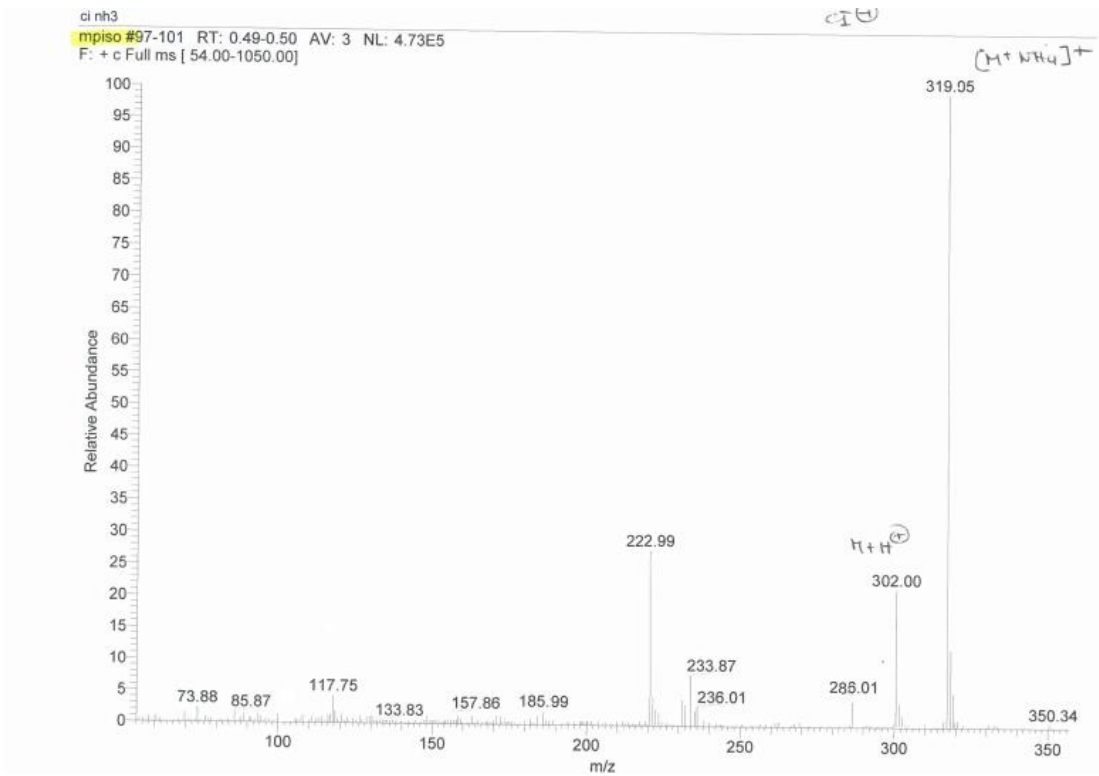


Figure S9: MS3c

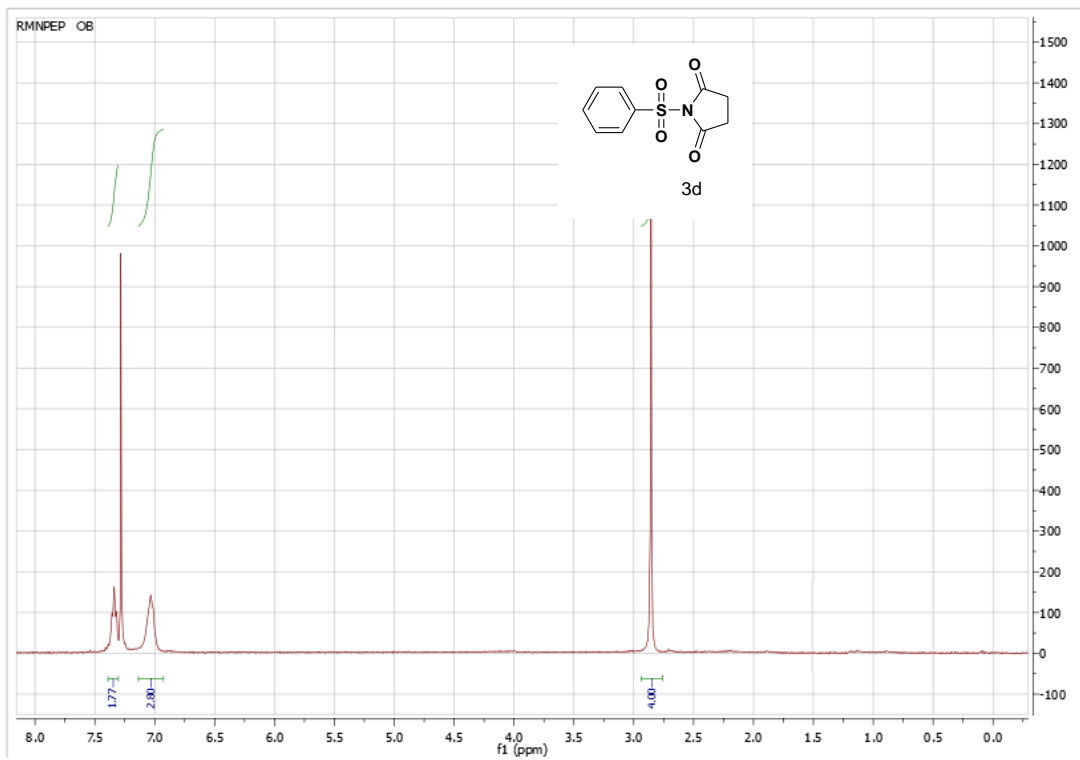


Figure S10:RMN¹H3d

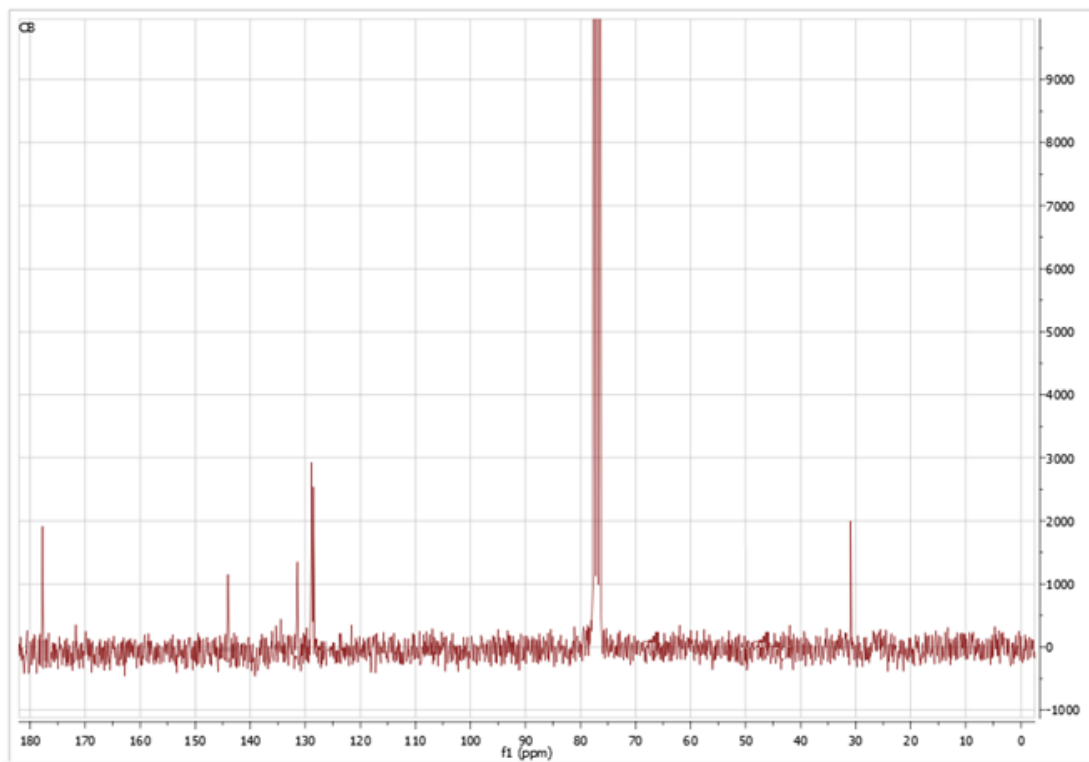


Figure S11: RMN ^{13}C 3d

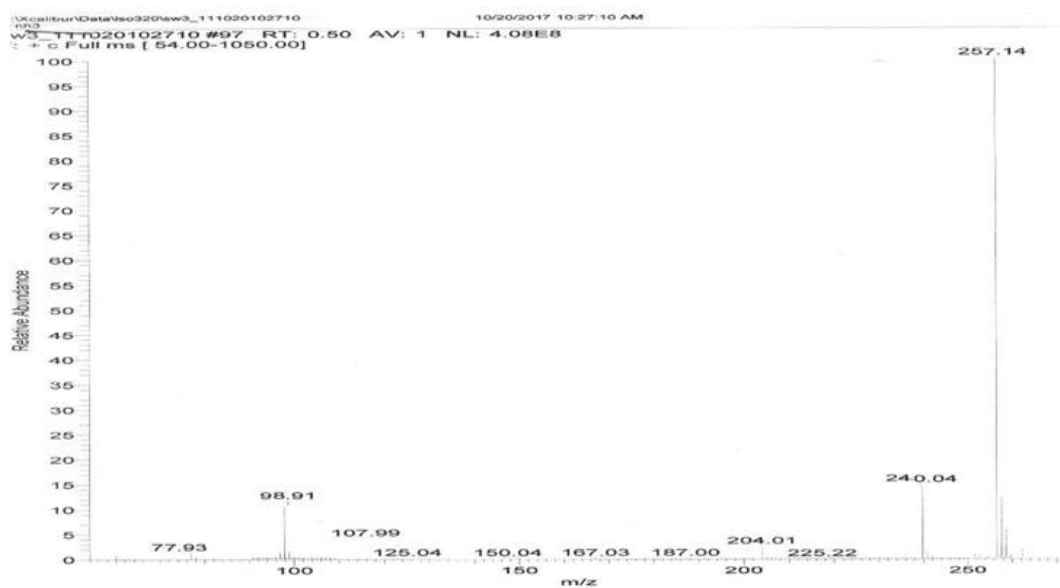


Figure S12: MS3d

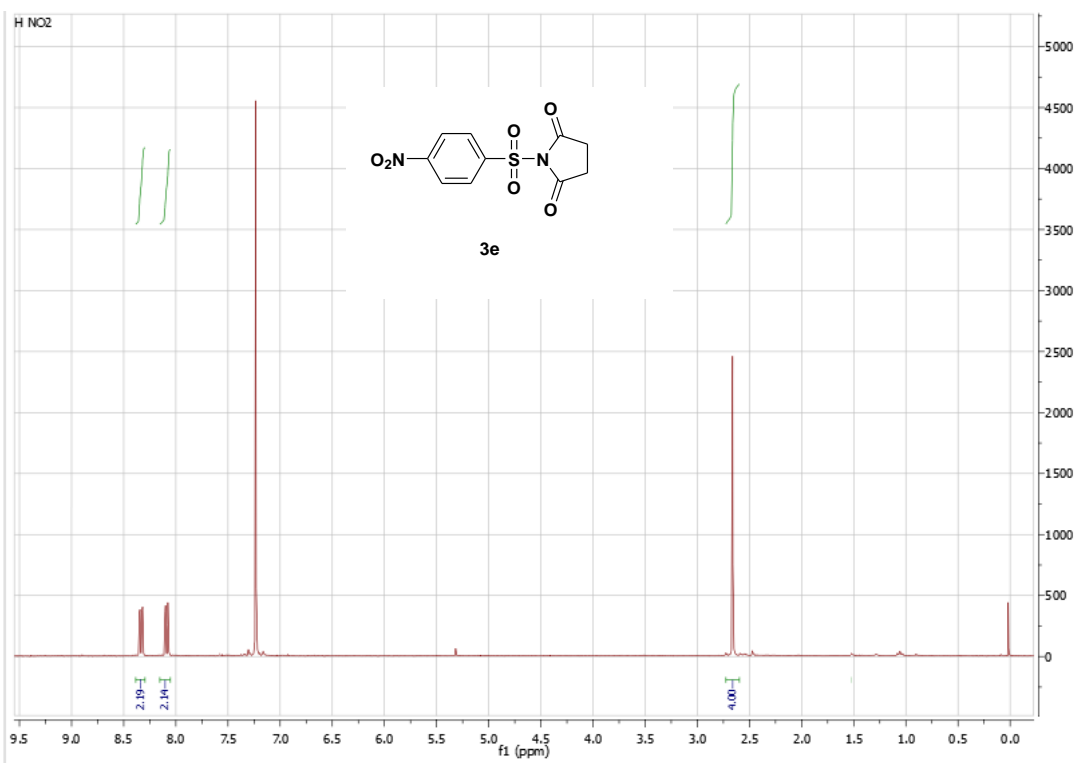


Figure S13:RMN¹H3e

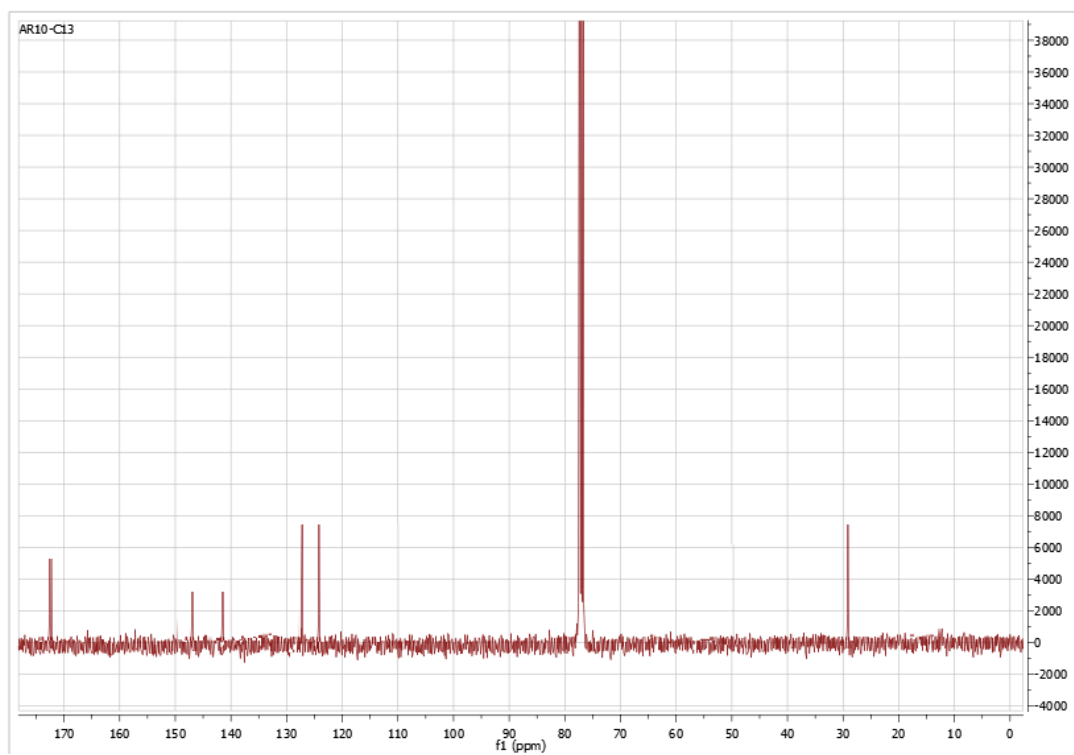


Figure S14:RMN¹³C3e

Conclusion général

Ce travail entre dans le cadre d'un axe de recherche développé dans le laboratoire, est consacré à la synthèse de nouveaux dérivés potentiellement actifs sur le plan biologique et thérapeutique. Ceci concerne, la synthèse de nouveaux benzène sulfonamide combinés au motif imide cyclique, dont leur intérêt est reconnu.

Nous avons pu préparer des dérivés benzènes sulfonamides contenant le motif imide cyclique (**3a-3e**) avec de bons rendements en utilisant le reflux et la triéthylamine comme catalyseur basique. Les composés obtenus sont identifiés par les méthodes spectroscopiques connues (RMN¹H, RMN¹³ C).

Les résultats de l'évaluation des propriétés médicamenteuses telles que l'**A**bsorption, la **D**istribution, le **M**étabolisme et l'**E**xcrétion (ADME) des composés synthétisés en appliquant les « règles de cinq delipinski » via le serveur Molispiration, ont montré que tous les composés ont des profils physicochimiques selon les règles de Lipinski et Veber, et se situaient dans la plage standard de ces règles.