

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ ABOU-BAKR BELKAID DE TLEMCCEN
FACULTÉ DES SCIENCES – DÉPARTEMENT DE CHIMIE



LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE, SUBSTANCES
NATURELLES ET ANALYSES (COSNA)

MÉMOIRE

Présenté à l'Université Abou- Bakr Belkaid de Tlemcen pour l'obtention du diplôme de :

MAGISTER

Spécialité : Chimie Organique Appliquée

Par

M^R HASSAINE Ridha

Thème :

**SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE LA 1,4-DI-
(3,4,5-TRIMÉTHOXYBENZOYL) PIPÉRAZINE SUBSTITUÉE
EN POSITION 2**

Devant le jury :

M ^r .KAJIMA MULENGI	Joseph	Professeur	Président	UAB.TLEMCEN
M ^r TABTI	Boufeldja	Professeur	Examineur	UAB.TLEMCEN
M ^r ATMANI	Abdelkarim	Maître de conférences	Examineur	UAB.TLEMCEN
M ^{me} BENYAROU	Meriem	Maître de conférences	Examinatrice	UAB.TLEMCEN
M ^r BENSAID	Okkacha	Professeur	Encadreur	UAB.TLEMCEN

-JUN 2009-

A mes parents

A mes frères

A ma famille

A mes amis

*A toutes les mains qui m'ont été
tendues*

Remerciements

Ce travail a été effectué au laboratoire de chimie organique substances naturelles et analyses COSNA de l'université de Tlemcen sous la direction de Monsieur le professeur BENSALD Okkacha. Je le remercie pour ses précieux conseils et son encouragement qui m'a aidé beaucoup lors de mon travail.

A Monsieur le professeur Kajima Mulengi Joseph directeur du laboratoire de chimie organique substances naturelles et analyses (COSNA) que je remercie sincèrement pour m'avoir accepté dans le laboratoire qu'il trouve ici l'expression de ma grande considération de me faire l'honneur d'accepter la présidence de jury.

J'exprime toute ma gratitude, Monsieur Tabti Boufeldja, professeur et Monsieur Atmani Abdelkrim, maître de conférences, qui ont aimablement accepté de juger ce travail.

J'exprime aussi toute ma gratitude à Madame Benyarou Meriem, maître de conférences, qui a aimablement accepté de juger ce travail.

A Monsieur Chadli.R mes vifs remerciements qui m'a aidé beaucoup en synthèse, je remercie également Monsieur Bendi Abdallah.D pour l'aide incontournable dans l'obtention des spectres d'analyses IR.

Enfin, je remercie tous les membres du laboratoire COSNA.

Merci à toutes et à tous....

Table de matière

Abréviations

INTRODUCTION GÉNÉRALE

I. Modifications structurales déjà réalisée sur Le PMS 601.....	1
II. Objectif.....	2
Références.....	3

CHAPITRE I

A- VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE/ SYNDROME DE L'IMMUNO DÉFICIENCE ACQUISE (VIH/SIDA)	5
---	---

I. Les cellules cibles du VIH et leurs particularités.....	5
II. Le cycle de réplication du VIH.....	6
III. Les étapes de multiplication du VIH.....	7
1. Fixation sur la cellule cible.....	7
2. Pénétration.....	7
3. Décapsidation.....	8
4. Rétrotranscription et intégration.....	8
5. Expression de l'ADN intégré (traduction).....	8
6. Assemblage-libération-maturation.....	8
IV. Notions et stratégies de traitements antirétroviraux.....	9
1. Stratégies thérapeutiques.....	9
2. Les antirétroviraux.....	10
3. La thérapie antirétrovirale actuelle.....	10
4. Inhibiteurs de l'adsorption du virus.....	10
5. Antagonistes des co-récepteurs.....	10
6. Inhibiteurs de fusion et inhibiteurs d'entrée	12
7. Inhibiteurs de la transcriptase inverse.....	12
a. Inhibiteurs nucléosidiques (INTI).....	12
b. Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI).....	13
c. Inhibiteurs nucléotidiques (INtTI)	14
8. Inhibiteurs de la protéase.....	15

9. Inhibiteurs d'intégrase.....	16
V. La thérapie actuelle et leur limite.....	17
VI. Conclusion.....	18
Références.....	19

B- LE FACTEUR D'ACTIVATION DES PLAQUETTES (PAF)

I. Le récepteur biologique du PAF.....	22
II. Les antagonistes du PAF.....	22
III. Relation entre le PAF et l'infection par le VIH.....	24
Références.....	25

CHAPITRE II SYNTHÈSE ORGANIQUE

STRATÉGIES DE SYNTHÈSE 28

I. Cyclisation, Synthèse de 1,4-dibenzyl-2-(éthoxycarbonyl) pipérazine 2	29
II. Réduction, Synthèse de 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine 3	30
III. Protection et Activation des Aminoacides.....	31
1. Les protecteurs du groupe amino.....	31
a. Par le groupe benzyloxycarbonyle.....	31
b. Par le groupe t-butoxycarbonyle (BOC).....	32
c. Par le groupement phtaloyle.....	32
i. Par le N-éthoxycarbonylphtalimide.....	33
ii. Par l'anhydride phtalique.....	33
2. Protection des acides carboxyliques.....	33
3. Activation de l'acide (sous forme de chlorure d'acide).....	34
4. Protection et activation effectuées, Synthèse des aminoacides protégé 4 (a,b,c,d,e,f) et les chlorures d'acide 5 (a,b,c,d,e,f).....	35
IV. Estérification, Synthèse des 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)alcanoate de (1,4-dibenzylpipérazin-2-yl)méthyle 6 (a,b,c,d,e,f).....	36
V. Débenzylation, Synthèse des diamine 7 (a,b,c,d,e).....	36
VI. Amidification, Synthèse des 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)alcanoate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl) pipérazin-2-yl)méthyle 8 (a,b,c,d,e).....	37

VII. Déprotection,

Synthèse des 2-aminoalcanoate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazin-2-yl)méthyle 9 (a,b,c,d,e).....	38
Références.....	39

PARTIE EXPÉRIMENTALES.....	41
----------------------------	----

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVE.....	56
---	----

ANNEXE

Abréviations

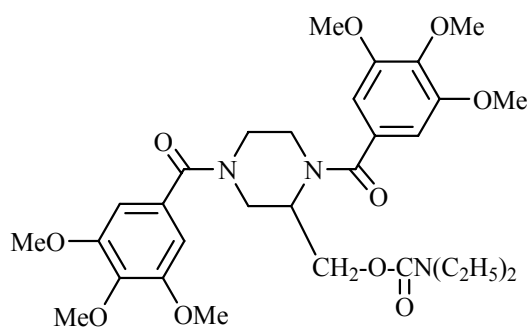
<i>ABC</i>	<i>Abacavir</i>
<i>AcOH</i>	<i>Acide acétique</i>
<i>AcONa</i>	<i>Acétate de sodium</i>
<i>ADN</i>	<i>Acide désoxyribonucléique</i>
<i>ARN</i>	<i>Acide Ribonucléique</i>
<i>AZT</i>	<i>3'-AZido-2',3'-didésoxyThymidine</i>
<i>Boc</i>	<i>t-buyoxycarbonyle</i>
<i>Boc-ON</i>	<i>2-(tert-butoxycarbonyloxyimino)-2-phénylacétonitrile</i>
<i>Bzl</i>	<i>Benzyle</i>
<i>Cbz</i>	<i>Benzyloxycarbonyle</i>
<i>CI₅₀</i>	<i>Concentration d'inhibition à 50%</i>
<i>DAPD</i>	<i>amdoxovir</i>
<i>d4T</i>	<i>2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxyThymidine</i>
<i>ddC</i>	<i>2',3'-didésoxycytidine</i>
<i>ddI</i>	<i>2',3'-didésoxyInosine</i>
<i>ddN</i>	<i>2',3'-didésoxyNucléoside</i>
<i>DCM</i>	<i>Dichlorométhane</i>
<i>DMP-450</i>	<i>Mozenavir</i>
<i>FTC</i>	<i>Emticitabine</i>
<i>gp</i>	<i>glycoprotéine</i>
<i>HAART</i>	<i>Thérapie antiretroviral très active (Highly active antiretroviral therapy)</i>
<i>INTI</i>	<i>Inhibiteurs nucléosidiques</i>
<i>INNTI</i>	<i>Inhibiteurs non nucléosidiques</i>
<i>INTI</i>	<i>Inibiteurs nucléotidiques</i>
<i>IP</i>	<i>Inibiteurs de protéase</i>
<i>PAF</i>	<i>Facteur d'activation des plaquettes</i>
<i>Pd/C</i>	<i>Palladium sur charbon</i>
<i>PNAs</i>	<i>Phosphonates nucléosidiques acycliques</i>
<i>PNU-140690</i>	<i>Tipranavir</i>
<i>SIDA</i>	<i>Syndrome de l'Immuno Déficiency Acquis</i>
<i>SNC</i>	<i>Système nerveux central</i>
<i>TEA</i>	<i>Triéthylamine</i>
<i>TI</i>	<i>Transcriptase inverse</i>
<i>TMB</i>	<i>Triméthoxy benzoyle</i>
<i>TNF-α</i>	<i>Facteur Nécrosant des Tumeurs de type α (tumor necrosis factor)</i>

<i>3TC</i>	<i>Lamivudine</i>
<i>tBuOH</i>	<i>Tertiobutanol</i>
<i>tBuOAc</i>	<i>Acétate de tetiobutyle</i>
<i>VIH</i>	<i>virus de l'immunodéficience humaine</i>
<i>VIH-1</i>	<i>virus de l'immunodéficience humaine type-1</i>
<i>VIH-2</i>	<i>virus de l'immunodéficience humaine type-2</i>

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le Facteur d'Activation des Plaquettes (PAF) joue un rôle important dans les processus neuropathologiques lors de l'infection du système nerveux central par le VIH-1. En effet, en plus de ses effets neurotoxiques, il induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et augmente la réplication virale, tout particulièrement dans les cellules de la lignée macrophagique ^(1,2).

Le laboratoire de Pharmacochimie Moléculaire, spécialiste du PAF de ses agonistes et antagonistes ⁽³⁻⁷⁾ a montré qu'un dérivé pipérazinique, le PMS 601, présente non seulement une activité antagoniste du PAF ($CI_{50}=8\mu M$) mais diminue aussi la réplication du VIH-1 dans des cultures de macrophages infectés ($CI_{50}=11\mu M$) ^(8,9). Le PMS 601 n'inhibe ni la transcriptase inverse ni la protéase virale, principales cibles de la thérapie antirétrovirale actuelle. Il n'inhibe pas non plus l'intégrase, cible potentielle très étudiée. Il ne montre aucune cytotoxicité et possède de plus un effet additif avec l'AZT ^(10,11). Par ailleurs, il est capable de traverser la barrière hématoencéphalique, peu perméable à la plupart des traitements antiviraux ce qui fait du cerveau un réservoir viral important ⁽¹²⁾.



PMS 601

I. MODIFICATIONS STRUCTURALES DÉJÀ RÉALISÉE SUR LE PMS 601

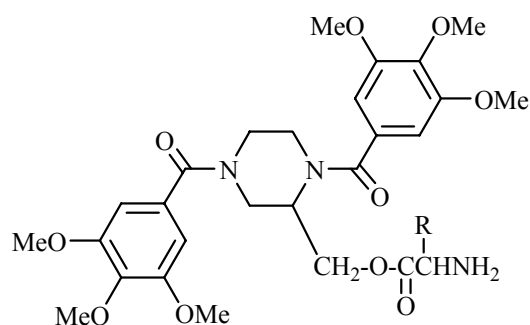
Dans le but d'améliorer la double activité anti PAF et anti VIH et de comprendre le mode d'action anti VIH du PMS 601, plusieurs modifications structurales ont été réalisées autour du cycle pipérazinique. ^(9,12-15). Les principales modifications sont résumées comme suite :

- modification du substituant en position 2 de la pipérazine : la fonction carbamate (OCON) est remplacée par le groupe uréate (NHCONH), la carbamate inversée (NCOO) et la thiocarbamate (OCSN), ...;

- modification du carbonyle lié à l'azote de la pipérazine: la fonction carbonyle est remplacée par le groupe méthylène (CH₂) et/ou par la fonction thiocarbonyle (CS);
- introduction d'un hétérocycle à la place du groupe 3,4,5-triméthoxyphényle en position 1 et/ou 4 de la pipérazine.

II. OBJECTIF

L'objectif de notre travail consiste à synthétiser des analogues structuraux du PMS 601, le substituant en position 2 de la pipérazine porte des dérivés d'acides aminés, composé **2**.



2

Notre mémoire est subdivisée en deux chapitres. Le premier chapitre est consacré au Virus de l'Immunodéficience Humaine/ Syndrome de l'Immuno Déficience Acquise (VIH/SIDA) et le Facteur d'Activation des Plaquettes (PAF). Le deuxième chapitre décrit les différentes étapes de synthèse des analogues structuraux du PMS 601, composé **2**.

Références

1. Perry. S. W., Hamilton. J. A., Tjoelker. L. W., Dbaibo. G., Dzenko. K. A., Epstein. L. G., Hannun. Y., Whittaker. J. S., Dewhurst. S., Gelbad. H. A. Platelet-Activating Factor Receptor, an Initiator Step in HIV-1 Neuropathogenesis. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 17660-17664.
2. Gelbard. H. A., Nottet. H. S. L. M., Swindells. S., Jett. M., Dzenko. K. A., Genis. P., White. R., Wang. L., Choi. Y. B., Zhang. D., Lipton. S. A., Tourtelotte. W. W., Epstein. L. G., Gendelman. H. E. Platelet-Activating Factor : a Candidate Human Immunodeficiency Virus Type 1-induced Neurotoxin. *J. Virol.* **1994**, 68, 4628-4635.
3. Batt. J.-P., Lamouri. A., Tavet. F., Heymans. F., Dive. G., Godfroid. J.-J. New Hypothesis on the Conformation of the PAF-receptor From Studies on Geometry of Selected Platelet-Activating Factor Antagonists. *J. Lip. Med.* **1991**, 4, 343-346.
4. Dive. G., Godfroid. J.-J., Lamotte-Brasseur. J., Batt. J.-P., Heymans. F., Dupont. L. PAF-Receptor. I. "Cache-oreilles" Effects of Selected High Potency Platelet-Activating Factor (PAF) Antagonists. *J. Lip. Med.* **1989**, 1, 201-215.
5. Godfroid. J.-J., Heymans. F., Michel. E., Redeuilh. C., Steiner. E., Benveniste. J. Platelet-Activating Factor (PAF-Acether) : Total Synthesis of 1-O-octadecyl-2-O-acetyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine. *FEBS Lett.* **1980**, 116, 161-164 et **1995**, 164, 105-112.
6. Heymans. F., Dive. G., Lamouri. A., Bellashene. T., Touboul. E., Huet. J., Tavet. F., Redeuilh. C., Godfroid. J.-J. Design and Modelling of New Platelet-Activating Factor Antagonists. 3. Relative Importance of Hydrophobicity and Electronic Distribution in Piperazinic Series. *J. Lip. Mediators Cell Signalling.* **1996**, 15, 161-173.
7. Heymans. F., Lamouri. A., Batt. J.-P., Dive. G., Godfroid. J.-J. Design and Modelling of New PAF Antagonists: 1,4-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-substituted Carbonyloxyme-thyl Piperazines. *J. Lip. Med.* **1991**, 10, 153-154.
8. Heymans. F., Godfroid. J.-J., Lamouri. A., Clayette. P., Martin. M., Dereuddre-Bosquet. N. Dérivés pipéraziniques pour l'inhibition de la réplication du virus de l'immunodéficience humaine. Brevet n°98 08600 déposé le 06 juillet **1998**.
9. Serradji. N., Bensaid. O., Martin. M., Kan. E., Dereuddre-Bosquet. N.; Redeuilh. C., Huet. J., Heymans. F., Lamouri. A., Clayette. P., Dong. C. Z., Dormont. D., Godfroid. J. Structure-activity relationships in Platelet-Activating Factor (PAF). 10. From PAF Antagonism to Inhibition of HIV-1 Replication. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2149-2154.
10. Martin. M., Serradji. N., Dereuddre-Bosquet. N., Le pavec. G., Fichet. G., Lamouri. A., Heymans. F., Clayette. P., Dormont. D., Godfroid. J. PMS-601, a new Platelet-Activating

- Factor Receptor Antagonist that Inhibits Human Immunodeficiency Virus Replication and Potentiates Zidovudine Activity in Macrophages. *J. Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. **2000**, 44, 3150-3154.
11. Martin. M., Serradji. N., Deureddre-Bosquet. N., Bensaid. O., Fichet. G., Lamouri. A., Heymans. F., Clayette. P., Godfroid. J.J., Dormont. D. Antiretroviral and Anti-inflammatory Properties of a Novel Platelet Activation Factor Antagonist, PMS-601. *Pathol. Biol. (Paris)* **2000**, 48, 513-9.
 12. Serradji. N., Martin. M., Bensaid. O., Cisternino. S., Rousselle. C., Dereuddre-Bosquet. N., Huet. J., Redeuilh. C., Lamouri. A., Dong. C.Z., Clayette. P., Schermann. J.-M., Godfroid. J.J., Heymans. F. Structure-activity Relationships in Platelet-Activating Factor. 12. Synthesis and Biological Evaluation of PAF-Antagonists with Antiviral Activity. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6410-6419.
 13. Serradji. N., Bensaid. O., Martin. M., Sallem. W., Dereuddre-Bosquet. N., Benmehdi. H., Redeuilh. C., Lamouri. A., Dive. G., Clayette. P., Heymans. F. Structure–activity relationships in platelet-activating factor. Part 13: Synthesis and biological evaluation of piperazine derivatives with dual anti-PAF and anti-HIV-1 or pure antiretroviral activity; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*; **2006**, 14, 8109–8125.
 14. Sallem. W., Serradji. N., Dereuddre-Bosquet. N., Dive. G., Clayette. P., Heymans. F.; Structure–activity relationships in platelet-activating factor. Part 14: Synthesis and biological evaluation of piperazine derivatives with dual anti-PAF and anti-HIV-1 activity; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*; **2006**, 14, 7999–8013.
 15. Benmehdi. H., Lamouri. A., Serradji. N., Pallois. F., Heymans. F., Synthesis of New Trisubstituted 4-Aminopiperidines as PAF-Receptor Antagonists. *European journal of organic chemistry*. **2008**, 2, 299-307.
 16. Martin. M; thèse de doctorat: Mise au point d’approches pharmacologiques visant à corriger les processus neuropathologiques de l’encéphalopathie à VIH. Soutenue le 21 décembre **2000**, Université Paris 6.

CHAPITRE I

A- VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE
HUMAINE / SYNDROME DE
L'IMMUNO DÉFICIENCE ACQUISE
(VIH / SIDA)

B- LE FACTEUR D'ACTIVATION DES
PLAQUETTES (PAF)

A- VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE / SYNDROME DE L'IMMUNODÉFICIENCE ACQUISE (VIH / SIDA)

Le SIDA, Syndrome de l'Immuno Déficience Acquise, n'est ni une maladie naturelle, ni une maladie d'origine médicamenteuse, mais une forme grave d'une infection transmissible, apparue récemment et due au VIH ⁽¹⁾.

L'abréviation VIH correspond au virus de l'immunodéficience humaine, le virus qui cause le sida (syndrome d'immunodéficience acquise), qui est le stade le plus avancé de l'infection au VIH et constitue une menace pour la vie, et donc la question qui se pose c'est où est le rôle du système de défense naturel et leur fonctionnement.

I. LES CELLULES CIBLES DU VIH ET LEURS PARTICULARITÉS

Le virus du SIDA possède un matériel génétique constitué d'ARN (Acide Ribonucléique), et comme les autres virus, il ne peut vivre qu'à l'intérieur d'une cellule.

Il appartient à la famille des rétrovirus ⁽²⁾, ce sont des virus à ARN qui ont la particularité de passer par une phase ADN au cours de leur multiplication (la rétrotranscription) grâce à une enzyme apportée par le virus que l'on nomme la transcriptase inverse (reverse transcriptase) (figure 1).

L'agent responsable, d'origine viral, s'attaque au système de défense naturel, qui protège l'homme des agressions infectieuses de micro-organismes (bactéries, champignons ...).

Il peut se fixer sur toute cellule présentant à sa surface le récepteur CD4, il s'attaque le système immunitaire, qui est le mécanisme de défense du corps de l'organisme contre les infections. De plus, il a la particularité d'attaquer de façon préférentielle les lymphocytes T4 (ou CD4) ainsi nommés, carporteurs de la protéine transmembranaire CD4 et les cellules présentatrices d'antigènes ^(3,4) (macrophages, monocytes, cellules dendritiques), comme il peut infecter certaines cellules nerveuses et des cellules intestinales. Il quitte la cellule qui va mourir et infecte d'autres cellules, en un cycle continu et croissant.

Dimensions : 120 nm de diamètre.

Résistance : relativement fragile, détruit par la chaleur à 60°C et par les antiseptiques usuels (alcool, eau de Javel...).

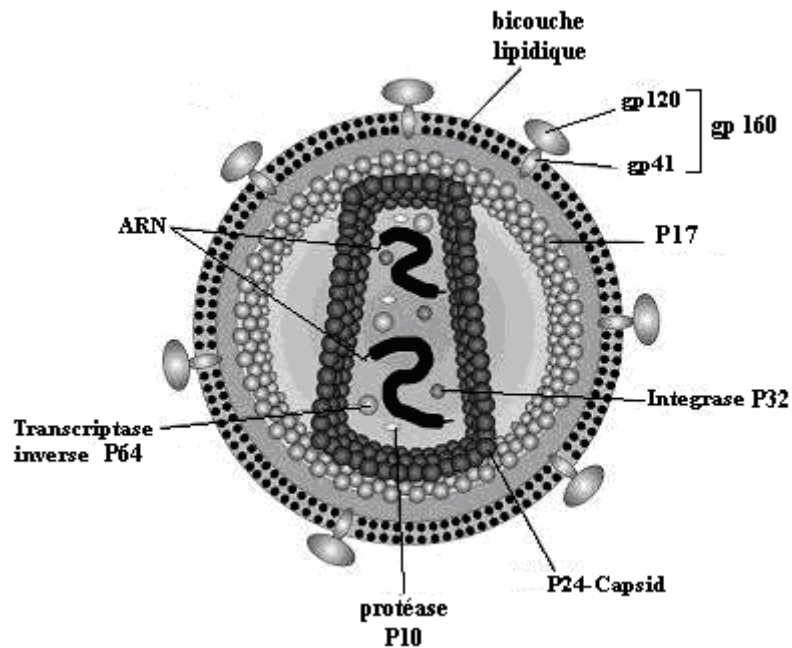


Figure 1 : Structure schématique du virus VIH

L'infection du SNC (système nerveux central) ^(5,6)

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), qui a pour cibles cellulaires majeures les lymphocytes T CD4⁺ et les cellules de la lignée macrophagique, plus d'induire une destruction des défenses immunitaires, il est responsable d'un syndrome inflammatoire persistant et ce, tout particulièrement au niveau du système nerveux central, qui se manifeste par des complications neurologiques.

L'infection du système nerveux central par le VIH-1 se caractérise par l'apparition de dysfonctionnements cognitifs et moteurs, regroupés sous le terme de démence associée au SIDA, chez une grande partie des individus infectés.

II. LE CYCLE DE RÉPLICATION DU VIRUS ^(7,8)

La fixation du virus à ces cellules cibles (les lymphocytes T4) fait intervenir CD4 (reconnu par la protéine gp120 du virus), ainsi que d'autres protéines membranaires (les co-récepteurs) (voir entrée du virus). A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans le lymphocyte. Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est rétrotranscrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule infectée. L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines du virus. Elles permettent la formation de nouveaux virions, qui bourgeonnent de la cellule, en s'entourant au passage d'une

membrane (propriétaire à la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté.

Il est à noter que l'expression du génome viral se réalise grâce à la machinerie de transcription (puis de traduction) de la cellule infectée (le cycle de réplication est expliqué dans la figure 3).

III. LES ETAPES DE MULTIPLICATION DU VIH ⁽¹⁰⁾

1. Fixation sur la cellule cible

Le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi que des co-récepteurs).

Cela va se traduire par un changement conformationnel de sa structure qui va permettre sa reconnaissance et sa fixation par d'autres protéines, des corécepteurs cellulaires appelés CCR5 (sur le macrophage) et CXCR4 (sur le lymphocyte). Ces co-récepteurs du VIH sont normalement des récepteurs cellulaires qui attirent les leucocytes au cours des réactions inflammatoires.

Il semble que le virus ne se réplique que dans le lymphocyte, les autres cellules qui peuvent le fixer le transportent vers les zones riches en lymphocytes.

2. Pénétration

Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique, etc) du virus dans le cytoplasme.

L'interaction de la gp120 avec le co-récepteur va permettre de démasquer la gp41 qui va s'insérer dans la membrane cellulaire et fusionner avec elle. Cette fusion crée un passage permettant à la nucléocapside virale de se retrouver à l'intérieur du cytoplasme cellulaire ^(1,11,12) (figure 2).

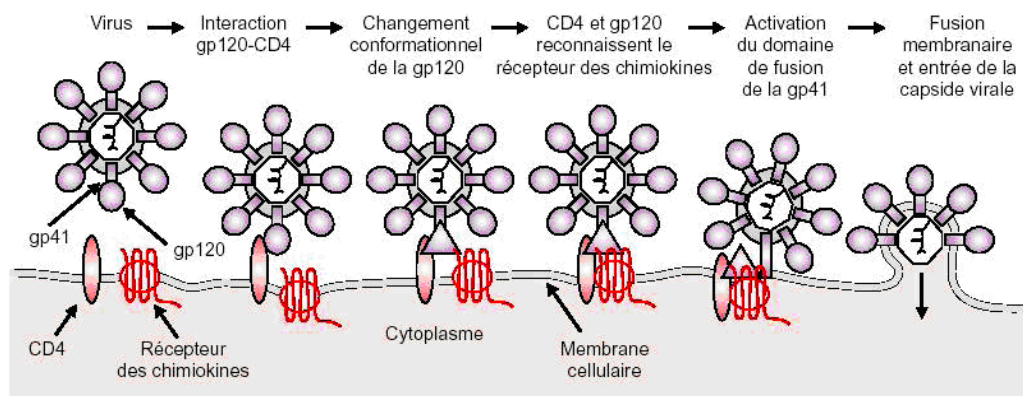


Figure 2 : Le mécanisme d'entrer du virus VIH dans sa cellule cible

3. Décapsidation

Les deux capsides se dissocient grâce à des enzymes du cytoplasme cellulaire qui vont digérer la capside virale, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme. L'expression virale peut alors commencer.

4. Rétrotranscription et intégration

Grâce à la transcriptase inverse (TI), l'ARN viral est rétrotranscrit en ADN double brin (proviral). Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.

L'ADN proviral se circularise et migre vers le noyau en même temps que l'intégrase virale. Cette enzyme va couper les deux brins de l'ADN cellulaire et y introduire l'ADN proviral. Celui-ci pourra rester intègre pendant longtemps, réalisant une infection chronique de la cellule, comme il pourra s'exprimer et donner le génome et les autres constituants des nouveaux virus, ce qui est plus fréquent.

5. Expression de l'ADN intégré (traduction)

Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus (gp 120, gp 41).

Sous l'action d'une protéase cellulaire, le précurseur gp 160 est clivé en glycoprotéines gp120 et gp41 que l'on retrouvera sur la surface membranaire.

6. Assemblage-libération-maturation

L'assemblage se fait sous la membrane cellulaire par la fixation à son extérieur des gp120 et gp41. Les protéines de structure s'assemblent autour de deux molécules d'ARN, ensuite la membrane cellulaire va bourgeonner autour de ces éléments jusqu'à les recouvrir et donner les nouveaux virions encore non développés. La protéase virale termine la maturation des précurseurs qui donnent alors les protéines définitives de la structure virale. Les nouveaux virus sont alors aptes à infecter d'autres cellules. Le cycle de multiplication du VIH est relativement rapide; une particule virale peut donner plus de 10 000 exemplaires par jour.

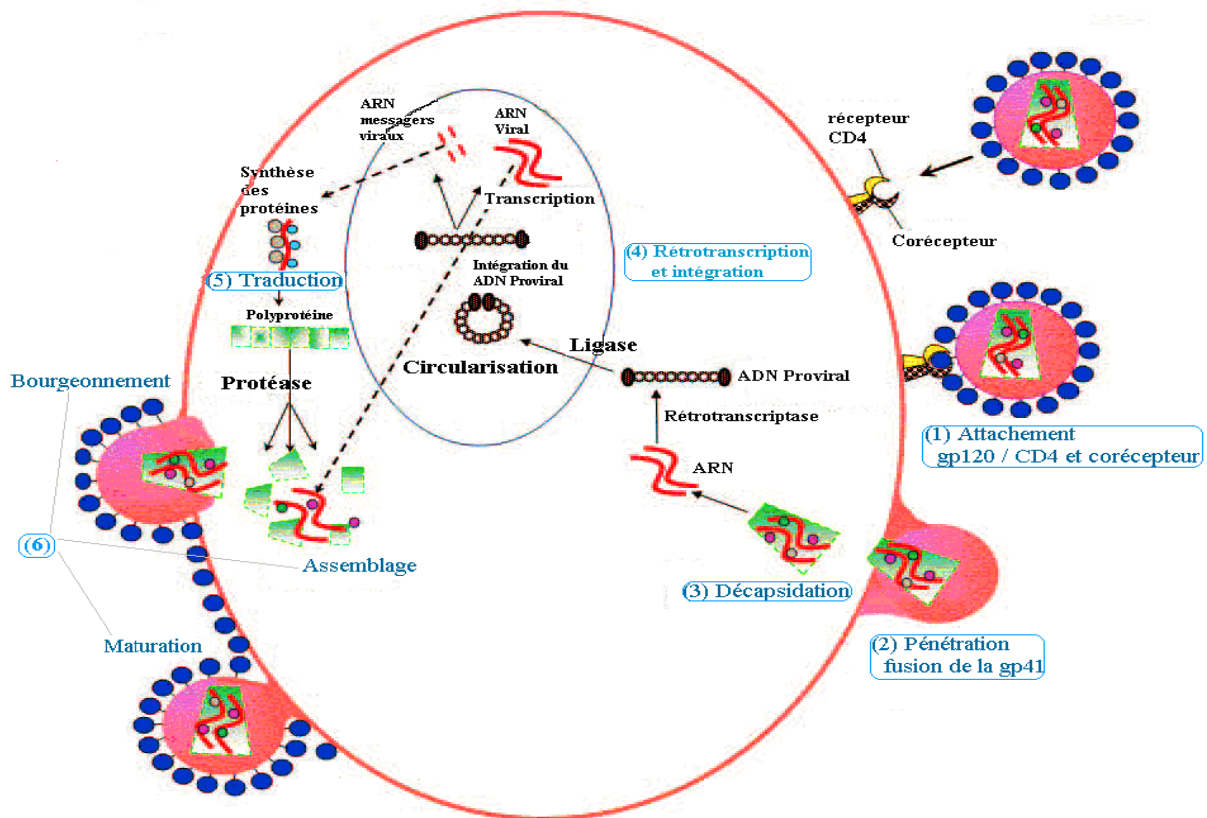


Figure 3 : Le cycle de réplication du virus

IV. NOTIONS ET STRATÉGIES DE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAUX

1. Stratégies thérapeutiques

Le VIH est le virus qui a stimulé la recherche et le développement des nouvelles classes d'antirétroviraux donc les différentes classes d'agents antirétroviraux agissent en perturbant différentes étapes de leur cycle de réplication. Cela a pour effet de diminuer le nombre de virions présents dans l'organisme, mesuré par la "charge virale".

Le traitement se traduit, ensuite, par une augmentation du taux de lymphocytes T4, cellules attaquées par le VIH. L'association de divers agents antirétroviraux (typiquement trois) est appelée trithérapie.

Grâce à la trithérapie utilisée depuis 1996, la mortalité due au Sida a chuté de façon significative partout où ces nouveaux traitements étaient disponibles ⁽¹⁰⁾.

2. Les antirétroviraux

Les antirétroviraux, qui constituent l'arsenal thérapeutique contre le VIH, s'étoffe de jour en jour. Une vingtaine de médicaments antirétroviraux sont disponibles en 2006 et ont pour but d'interférer sur différents mécanismes, d'une part sur les enzymes du VIH nécessaires à sa réplication et d'autre part sur ses mécanismes d'entrée dans la cellule.

Ainsi les seuls médicaments reconnus comme réellement efficaces sont les antirétroviraux ayant reçus leur autorisation de mise sur le marché.

Les antirétroviraux sont classés suivant leur domaine d'action.

3. La thérapie antirétrovirale actuelle ^(9,10)

L'efficacité d'un traitement dans l'infection par le VIH est mesurée par la diminution de la charge virale dans le sang des patients infectés et par la restauration du taux de lymphocytes T CD4+ circulants. Par rapport à ces critères, plusieurs classes d'antirétroviraux agissant à plusieurs étapes différentes de la réplication virale, se sont révélées à ce jour être efficaces et sont, de ce fait, à la base du traitement actuel de l'infection par le VIH.

Ces antirétroviraux sont le plus souvent utilisés en combinaison : ainsi, la trithérapie, qui consiste à associer trois inhibiteurs et même des protocoles de la quadrithérapie qui sont actuellement en cours d'évaluation clinique.

a. Inhibiteurs de l'adsorption du virus

La première étape du cycle de réplication du VIH consiste à une adsorption non spécifique à la surface de la cellule ^(14,15). Cette adsorption peut être empêchée grâce à une variété de substances polyanioniques synthétiques, telles que des polysulfates, des polysulfonates, des polycarboxylates, des polyphosphates ou des polyoxométalates ⁽¹³⁾.

Récemment, plusieurs autres molécules peptidiques interférant avec la liaison des protéines d'enveloppe du VIH au récepteur CD4 ont été identifiées telle que le CD4M33 Pro-542 ⁽¹⁶⁾.

b. Antagonistes des co-récepteurs

L'infection d'une cellule cible par le VIH nécessite non seulement la reconnaissance spécifique du récepteur CD4 par gp120, mais aussi leur interaction avec l'un des co-récepteurs du virus. Outre les chimiokines, qui sont les ligands naturels de ces co-récepteurs, plusieurs types de molécules sont en mesure de bloquer ce processus et constituent donc des agents antiviraux potentiels.

TAK-779 (figure 4) est la première molécule non peptidique à avoir été identifiée comme antagoniste du récepteur CCR5, qui s'attaque aux macrophages⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

Il possède une activité antivirale de l'ordre du nanomolaire, mais malgré ça, il a été abandonné suite à la faible biodisponibilité de ce composé.

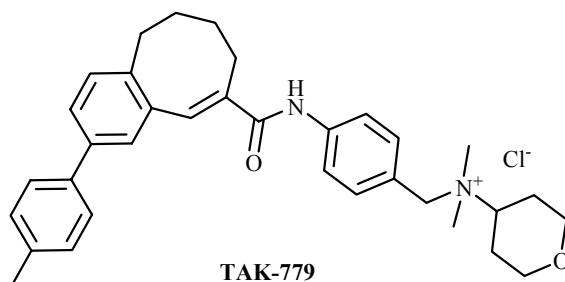


Figure 4

D'autres antagonistes du récepteur CCR5 aux propriétés plus favorables font, parmi eux, SCH-D (figure 5), Cette molécule possède en effet un fort pouvoir antiviral ($EC_{50} = 0.5$ nM), associé à une bonne biodisponibilité.

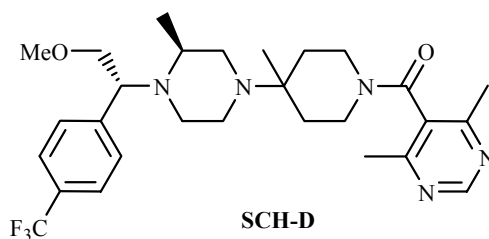


Figure 5 : Antagoniste du récepteur CCR5

D'autres antagonistes du récepteur CXCR4, comme le KRH-1636⁽¹⁶⁾ (figure 6).

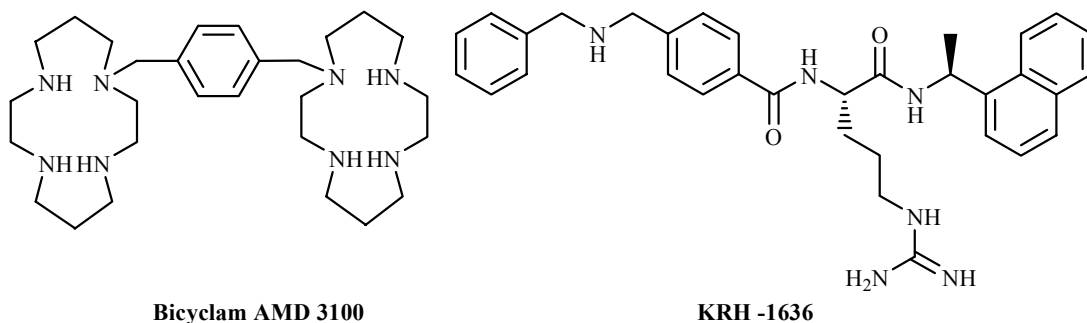


Figure 6 : Structure des deux antagonistes du récepteur CXCR4 : AMD 3100 et KRH-1636

c. Inhibiteurs de fusion et inhibiteurs d'entrée

Les inhibiteurs de fusion interviennent au moment de la pénétration et bloquent la protéine gp41 l'empêchant de se lier à la membrane cytoplasmique. Plusieurs produits sont à l'étude et seul l'enfuvirtide T-20 (Fuzeon)⁽¹⁶⁾ (ensemble de peptides) qui bloque le changement de la conformation de la gp41 et inhibe la fusion cellulaire (figure 7).



Figure 7 : Structure de T-20

Pour des raisons de difficultés de synthèse et la faible biodisponibilité, d'autres recherches ont été faites de telle façon d'avoir des composés plus stables et de poids moléculaire plus faible. Ceci a récemment permis la découverte de ADS-J1⁽¹⁶⁾ (figure 8), une des premières molécules non peptidiques à inhiber le processus de fusion de la membrane virale à des concentrations de l'ordre du µg/ml.

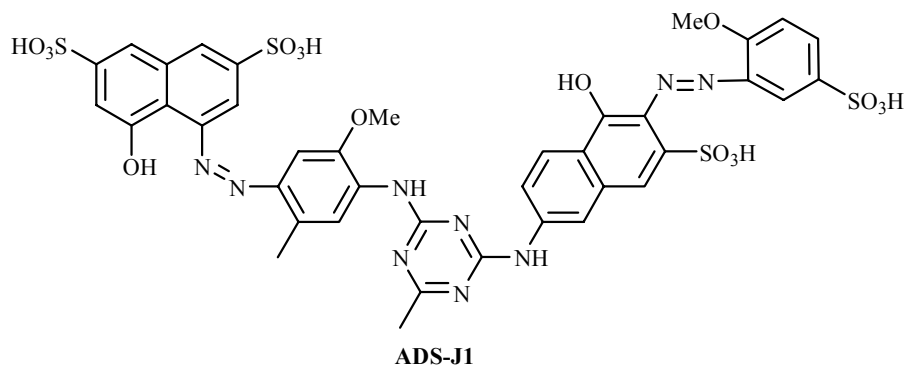


Figure 8 : Inhibiteur de fusion non peptidique

d. Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse empêchent la synthèse d'ADN proviral (c'est-à-dire qui va permettre la duplication du virus) à partir de l'ARN viral. Ces inhibiteurs visent à inhiber l'activité de l'enzyme virale assurant la rétrotranscription de l'acide ribonucléique (ARN) viral en acide désoxyribonucléique (ADN), forme sous laquelle le virus passe dans le noyau de la cellule infectée et s'intègre dans son génome cellulaire. On trouve dans cette classe :

Inhibiteurs nucléosidiques (INTI)⁽⁹⁾ : Les INTI ont constitué la première classe d'antirétroviraux mise sur le marché (1985). Ils comprennent la zidovudine (AZT) (synthétisée en 1964), la didanosine (ddI), la zalcitabine (ddC), la stavudine (d4T), la lamivudine (3TC)

(1989 et utilisée à partir de 1995), l'abacavir (ABC), et l'emtricitabine (FTC), amdoxovir (DAPD). Ces composés sont tous neutres ou réducteurs, à l'exception de l'AZT qui est un oxydant.

L'AZT (Azydothymidine : traitement mis au point pour freiner la reproduction du virus). Mais il détruit les cellules sanguines, les cellules T et les lymphocytes (figure 9).

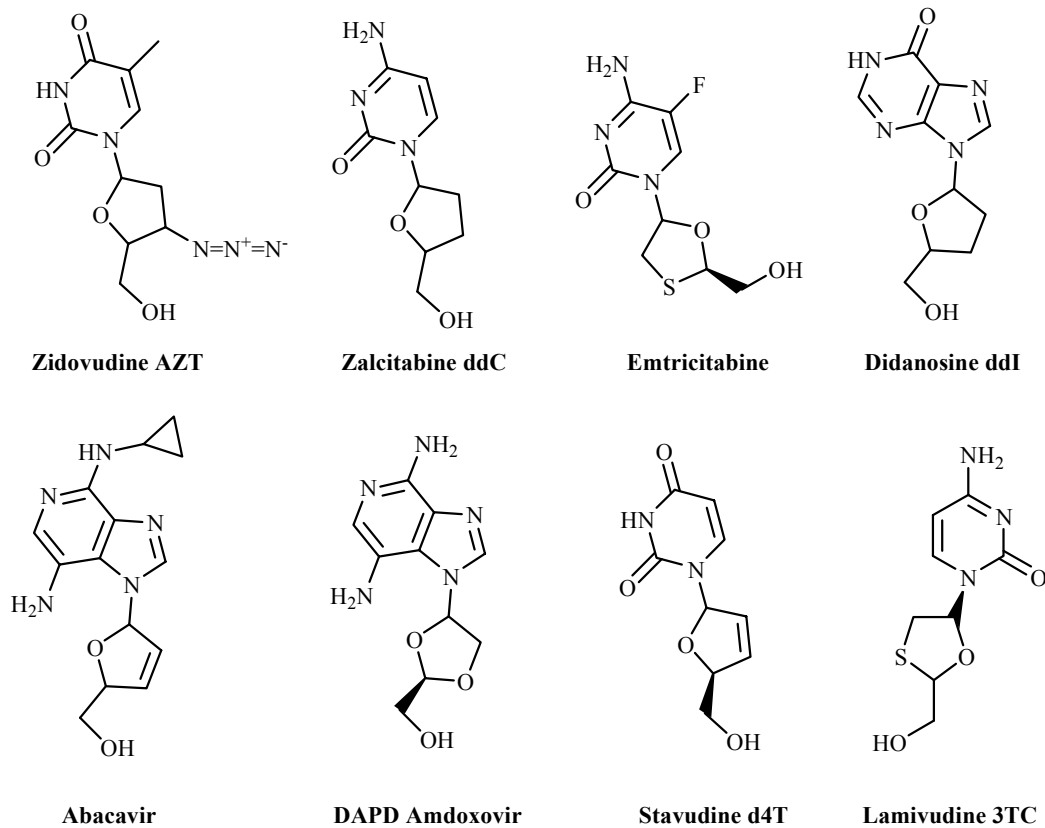


Figure 9 : Les inhibiteurs nucléosidiques INTI

Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) ^(9,19) : Les INNTI sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcriptase inverse du VIH. On trouve dans cette classe : la névirapine et l'efavirenz. Ils ne sont actifs que sur le VIH-1, et même il y a d'autres composés (figure 10).

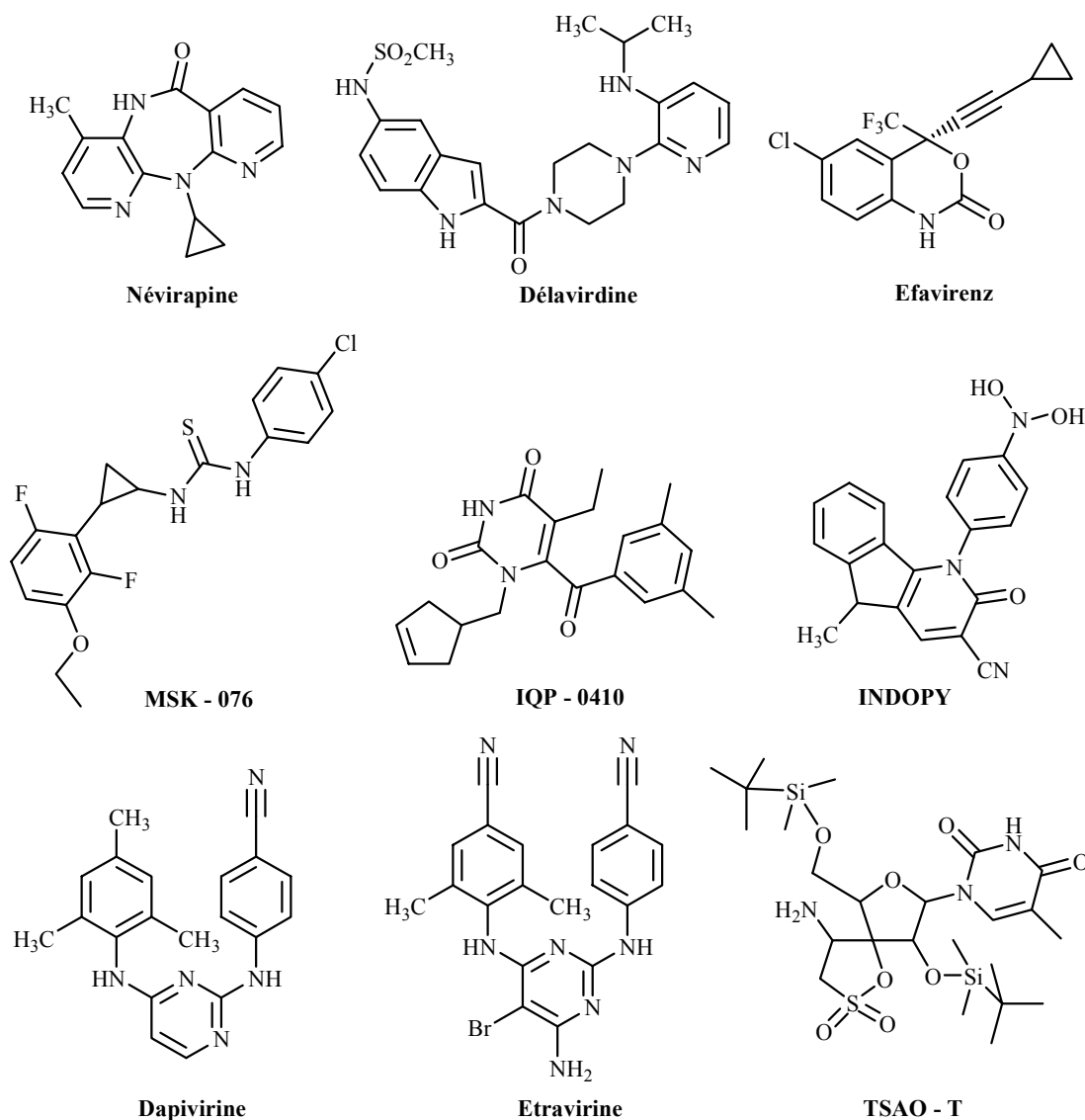


Figure 10 : Les inhibiteurs non nucléosidiques INNTI

Inhibiteurs nucléotidiques (INtTI) ⁽²⁰⁾ : les phosphonates nucléosidiques acycliques (PNAs) sont des nucléosides dans lesquels le sucre est remplacé par une chaîne acyclique et la liaison phosphodiester par un phosphonométhyl éther. Les PNAs ont besoin d'être diphosphorylés pour être actifs, ils sont efficaces et utilisés dans la thérapie de l'infection virale. Quelques composés sont représentés ci dessous (figure 11).

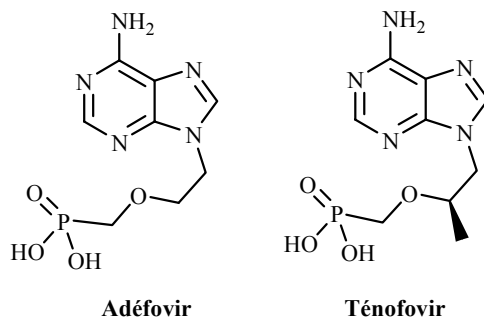


Figure 11 : Les inhibiteurs nucléotidiques INfTI

e. Inhibiteurs de la protéase

Ils agissent en inhibant l'action de la protéase virale qui permet le clivage et l'assemblage des protéines virales, processus indispensable pour l'obtention de virus infectieux. Les IP sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2.

L'indinavir, le ritonavir, le saquinavir et le nelfinavir, qui agissent en inhibant l'activité d'une enzyme virale impliquée dans le processus de maturation des particules virales issues de la réplication, processus de maturation qui précède la libération de ces particules vers d'autres cellules à infecter (figure 12).

Les limitations des inhibiteurs peptidomimétiques de protéase ont encouragé la recherche et le développement de nouvelles molécules non peptidiques (figure 13) possédant un profil pharmacologique plus attractif. Ainsi, le DMP-450 (Mozenavir) est une urée cyclique ^(21,22) caractérisée par une bonne biodisponibilité. De plus, le Mozenavir ne présente qu'une faible activité sur les virus déjà résistants au Ritonavir ou à l'Indinavir.

Le Tipranavir (PNU-140690) est une autre molécule non peptidique dont le principal avantage est de conserver une activité antivirale exploitable face à des souches virales résistantes à la plupart des inhibiteurs de protéase actuellement commercialisés ^(23,24).

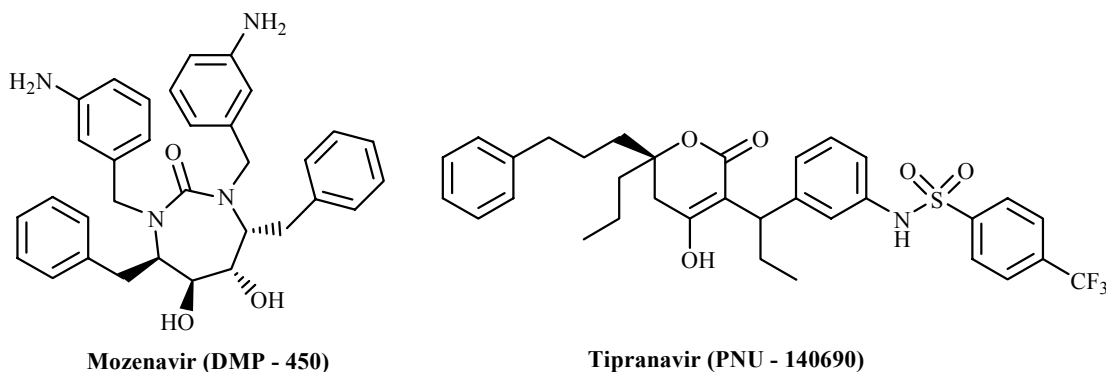


Figure 13 : Inhibiteurs non peptidiques de la protéase du VIH

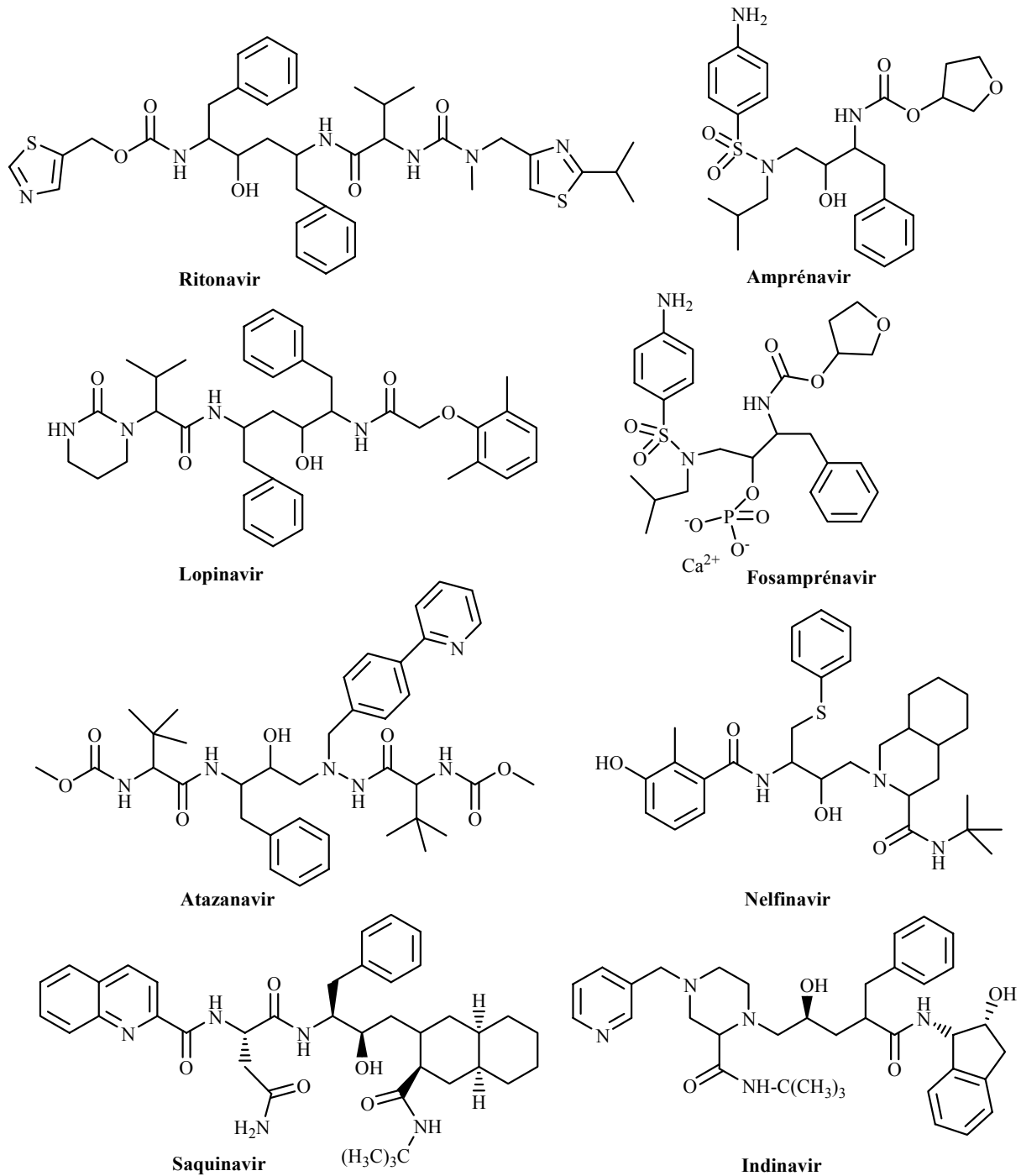


Figure 12 : Les inhibiteurs de la protéase IP

f. Inhibiteurs d'intégrase

Ces inhibiteurs bloquent l'action de l'intégrase et empêchent ainsi l'ADN proviral de se lier à celui de la cellule cible.

En 1999, le 5 CITEP (figure 14) a ouvert la voie de synthèse de nouveaux inhibiteurs sur la base de sa structure. A ce moment, plusieurs autres dicétoacides (figure 14) ont été identifiés en tant qu'inhibiteurs de la réaction de transfert de brin réalisée par l'intégrase ⁽²⁵⁾, dont les dérivés L-731,988 ⁽²⁶⁾ et S-1360 ⁽¹⁶⁾, (le développement de S-1360 a été abandonné en 2003). D'autres inhibiteurs d'intégrase sont cependant étudiés, tel que le L-870,810 ⁽²⁸⁾.

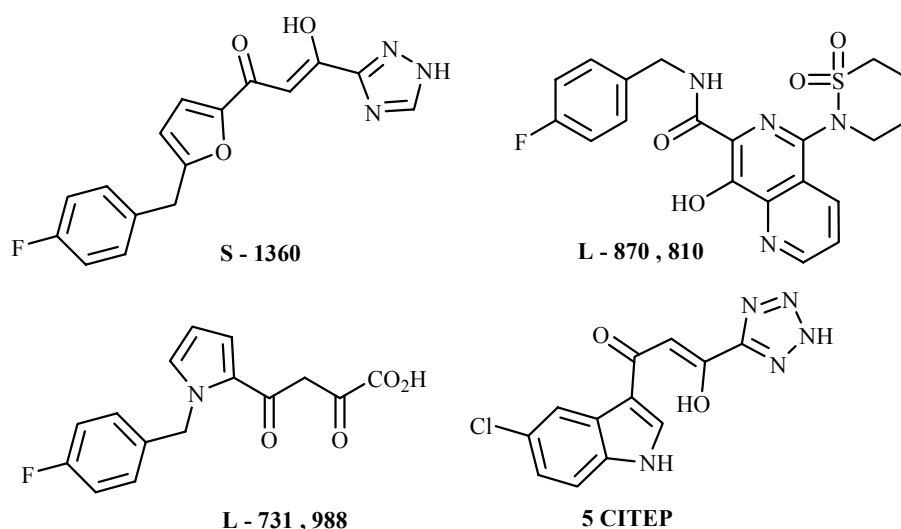


Figure 14 : Inhibiteurs de l'intégrase de type dicétoacide

V. LA THÉRAPIE ACTUELLE ET LEUR LIMITE

L'expérience acquise dans le domaine de la lutte contre le VIH depuis plusieurs années a démontré qu'un traitement antirétroviral optimal doit être basé non pas sur l'emploi d'un seul médicament, mais bien sur la combinaison de plusieurs substances actives ^(29,30). Le succès de cette stratégie a mené à l'abandon des monothérapies, au profit des thérapies combinatoires, également appelées multithérapies ou highly active antiretroviral therapy (HAART), qui assurent également un meilleur suivi des effets secondaires rencontrés ou de la résistance du virus.

Trois types d'associations peuvent être envisagés ⁽³¹⁾, d'où la combinaison des composés inhibant les différentes étapes du cycle de réplication ⁽³²⁾.

En plus de leurs intérêts d'inhibitions, les antirétroviraux actuellement disponibles n'ont pas vraiment résolu le problème de l'infection par le VIH. En effet, d'une part, ils induisent des mutations virales qui sont responsables de l'apparition de résistances au traitement et, à terme, d'un phénomène d'échappement thérapeutique entraînant une reprise de l'infection ^(33,34).

De plus, les résistances induites étant le plus souvent croisées entre les différents antirétroviraux, notamment entre les inhibiteurs de la protéase⁽³⁵⁾.

D'autre part, certains ont une diffusion tissulaire limitée. En particulier, ils sont incapables de traverser la barrière hémato-méningée et d'atteindre, par conséquent, le système nerveux central qui constitue pourtant une cible privilégiée de l'infection virale.

Ils ont, par ailleurs, de nombreux effets secondaires (diarrhées, fièvre, pancréatite,...) avec même l'utilisation de la technique HAART (combinaison des inhibiteurs à long terme).

Enfin, ces antirétroviraux présentent l'inconvénient d'avoir une action limitée au virus lui-même et d'être incapables de protéger ou de reconstruire le système immunitaire des patients infectés (action non destructive du virus).

CONCLUSION

Avec le développement des thérapeutiques anti-rétrovirales, les laboratoires sont de plus en plus demandés aux chercheurs de continuer cette lutte pour assurer le suivi du traitement. L'infection virale se propage rapidement, mais l'évolution des connaissances la concernant se fait également à rythme soutenu.

Dans l'histoire de la virologie, jamais un virus n'a bénéficié d'une recherche aussi importante, avec autant de moyens et de résultats aussi appréciables que le VIH.

À ce jour, la prévention reste le meilleur moyen d'éviter l'infection, vue de tous les progrès, un vaccin sera sûrement disponible dans un avenir qui ne devrait pas être trop lointain donc, à ce moment l'infection pourra alors être contrôlée de façon efficace.

Références

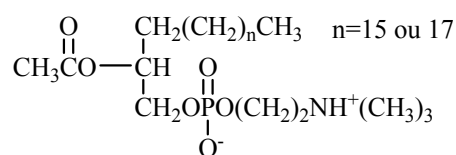
1. Bascour. D. Isolement à partir de microorganisme d'agonistes et d'antagonistes de récepteurs de chimiokines : Etude de la relation structure activité de la gliotoxine. Thèse de doctorat en science, université libre de Bruxelles, **2005**, 8-9.
2. Weiss (R.A.). Getting to know HIV. *Trop. Med. Int. Health.* **2000**, 5, 10-15.
3. klatzmann. D., Champagne. E., Chamaret. S., Gruet. J., Guétard. D., Hercend. T., Glukmann. J.-C., Montagnier. L. T-lymphocyte T4 behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature.* **1984**, 312, 767-768.
4. Gartner. S., Markovitz. P., Markovitz. D.M., Kaplan. M.H., Gallo. R.C., Popovic. M. The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection. *Science.* **1986**, 233, 215-219.
5. Navia. B.A., Jodan. B.D., Price. R.W. The AID dementia complexe: I. Clinical features. *Ann. Neurol.* **1986**, 19, 517-524.
6. Glass. J.D., Fedor. H., Wesselingh. S.L., McArthur. J.C. Immunocy to chemical quantitation of humain immunodeficiency virus in the brain: correlations with dementia. *Ann. Neurol.* **1995**, 38, 755-762.
7. William. A., O'Brien. J.A., Roger. J.P. HIV Infection and Association Diseases, In *Viral Pathogenesis. Ed. Neal Nathanson.* **1997**, 815-843.
8. Lodge. R.E., Darlix. J.-L., Cohen. E.A. L'infection par le VIH: rôle des facteurs viraux. *m/s.* **1998**, 14, 148-154.
9. Boland. S. Analyse Et Modélisation De Nouveaux Inhibiteurs Non Nucléosidiques De La Transcriptase Inverse Du Virus De L'immunodéficience Humaine De Type 1 (VIH-1), faculté universitaire de Notre-Dame de la Paix. Bruxelles. Belgique, thèse de doctorat en science, **2004**, 29-50.
10. Organisation Mondiale De La Santé., Bureau Régional De L'Afrique. Le Virus De L'immunodéficience Humaine Et Son Diagnostic. **2004**, 16-21,47-48.
11. Murphy. P.M. *Nature Immunology.* **2001**, 2, 116-122
12. Borman. S. *Science et Technology.* **2001**, 63-67.
13. De Clercq. E. New developments in anti-HIV chemotherapy. *Biochimica et Biophysica Acta.* **2002**, 1587, 258-275.
14. Gallaher.W.R., Ball. J.M., Garry. R.F., Martin-Amedee. A.M., Montelaro. R.C. *AIDS Res. Hum. Retroviruse.* **1995**, 11, 191-202.
15. Moulard. M., Lortat-Jacob. H., Mondor. I., Roca. G., Wyatt. R., Sodroski. J., Zhao. L., Olson. W., Kwong. P.D., Sattentau. Q.J. *J. Virol.* **2000**. 74, 1948-1960.

16. Esté. J.A. Virus entry as a target for anti-HIV infection. *Current Medicinal Chemistry*. **2003**, 10, 1617-1632.
17. Baba. M., Nishimura. O., Kanzaki. N., Okamoto. M., Sawada. H., Iizawa. Y., Shiraishi. M., Aramaki. Y., Okonogi. K., Ogawa. Y., Meguro. K., Fujino. M.A. small-molecule, nonpeptide CCR5 antagonist with highly potent and selective anti-HIV-1 activity. *Proc. Nat.l Acad. Sci. USA*. **1999**, 96, 5698-703.
18. Shiraishi. M., Aramaki. Y., Seto. M., Imoto. H., Nishikawa. Y., Kanzaki. N., Okamoto. M., Sawada. H., Nishimura. O., Baba. M., Fujino. M. Discovery of novel potent and selective small-molecule CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents: synthesis and biological evaluation of anilide derivatives with a quaternary ammonium moiety. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2000**, 43, 2049-63.
19. Sluis-Cremer. N., Tachedjian. G. Mechanisms of inhibition of HIV replication by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **2008**, 134, 147-156.
20. Balzarini. J., Pannecouque. C., De Clercq. E., Aquaro S., Perno.C. F., Egberink. H., Holy. A. Antiretroverus activity of a novel class of acyclic pyrimidine nucleoside phosphonate. *Antimicrob Agent Chemother*. **2002**, 46, 2185-2193.
21. Hodge. C.N., Aldrich. P.E., Bacheler. L.T., Chang. C.H., Eyermann. C.J., Garber. S., Grubb. M., Jackson. D.A., Jadhav. P.K., Korant. B., Lam. P.Y., Maurin. M.B., Meek. J.L., Otto. M.J., Rayner. M.M., Reid. C., Sharpe. T.R., Shum. L., Winslow. D.L., Erickson-Viitanen. S. *Chem. Biol*. **1996**, 3, 301-314.
22. Lam. P.Y., Ru. Y., Jadvah. P.K., Aldrich. P.E., DeLucca. G.V., Eyermann. C.J., Chang. C.H., Emmett. G., Holler. E.R., Daneker. W.F., Li. L., Confalone. P.N., McHugh. R.J., Han. Q., Li. R., Markwalder. J.A., Seitz. S.P., Sharpe. T.R., Bacheler. L.T., Rayner. M.M., Klabe. R.M., Shum. L., Winslow. D.L., Kornhauser. D.M., Jackson. D.A., Erickson-Viitanen. S., Hodge. C.N. *J. Med. Chem*. **1996**, 39, 3514-3525.
23. Poppe. S.M., Slade. D.E., Chong. K.T., Hinshaw. R.R., Pagano. P.J., Markowitz. M., Ho. D.D., Mo. H., Gorman. R.R., Dueweke. T.J., Thaisrivongs. S., Tarpley. W.G. *Antimicrob. Agents Chemother*. **1997**, 41, 1058-1063.
24. Rusconi. S., La Seta. S., Catamancio., Citterio. P., Kurtagic. S., Violin. M., Balotta. C., Moroni. M., Galli. M., d'Arminio-Monforte A. *Antimicrob Agents Chemother*. **2000**, 44, 1328-1332.
25. Goldgur. Y., Craigie. R., Cohen. G.H., Fujiwara. T., Yoshinaga. T., Fujishita. T., Sugimoto. H., Endo. T., Murai. H. Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with

- an inhibitor: A platform for antiviral drug design. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **1999**, 96, 13040-13043.
26. Pais. G.C.G., Burke. T.R. Novel aryl diketo-containing inhibitors of HIV-1 integrase. *Drugs of the Future*. **2002**, 27, 1101-1111.
 27. Hazuda. D.J., Felock. P., Witmer. M. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1. Replication in cells. *Science*. **2000**, 287, 646-650.
 28. Fujishita. T.T., Sato. A., Yamauchi. H. Aromatic heterocycle compounds having HIV integrase inhibiting activities. *Patent to Shionogi and Coltd, Japan*. **2000**.
 29. Goldman. M.E., O'Brien. J.A., Ruffing. T.L., Nunberg. J.H., Schleif. W.A., Quintero. J.C., Siegl. P.K.S., Hoffman. J.M., Smith. A.M., Emini E.A. L-696,229 specifically inhibits human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and possesses antiviral activity in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **1992**, 36, 1019-23.
 30. Moyle. G. The emerging roles of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral therapy. *Drugs*. **2001**. 61, 20-26.
 31. De Clercq. E. Toward Improved Anti-HIV Chemotherapy: Therapeutic Strategies for Intervention with HIV Infections. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1995**. 38, 2491-517.
 32. Holodniy. M., Miller. V. Human immunodeficiency virus, in Practical guidelines in antiviral therapy. C.A.B.B.G.J. Galasso. *Editor. Elsevier Science*. **2002**, 95-125.
 33. Wei. X., Ghosh. S.K., Taylor. M.E. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type I infection. *Nature*. **1995**. 373, 117-122.
 34. Perelson. A.S., Neumann. A.U., Markowitz. M., Leonard. J.M., Ho. D.D. HIV-1 Dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span and viral generation time. *Science*. **1996**, 271, 1582-1586.
 35. Blankson. J.N., Persaud. D., Silciano. R.F. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu. Rev. Med.* **2002**, 53, 557-593.

B- LE FACTEUR D'ACTIVATION DES PLAQUETTES (PAF)

Le facteur d'activation des plaquettes (Platelet-Activating Facteur, PAF) est un phospholipide éther dérivé des phospholipides membranaires ⁽¹⁻³⁾.



1-O-alkyl-2-(R)-acétyl-glycéro-3-phosphorylcholine

Structure du PAF

Le PAF est reconnu comme l'un des plus puissants médiateurs de l'inflammation, et est impliqué dans un grand nombre de processus physiopathologiques, tels que l'asthme, l'allergie, les désordres vasculaires cardiaques et cérébraux et le rejet de greffe. ⁽⁴⁻⁶⁾.

I. LE RECEPTEUR BIOLOGIQUE DU PAF

L'interaction du PAF avec son récepteur spécifique semble une étape clef dans l'expression de ces fonctions biologiques. L'existence de sites spécifiques du PAF a été confirmée sur les plaquettes, les leucocytes et des tissus d'origines diverses (cerveau, poumon, etc...) chez l'homme, et dans diverses espèces animales ⁽⁷⁻⁹⁾.

II. LES ANTAGONISTES DU PAF

Depuis sa découverte, son identification et son implication dans divers processus physiopathologiques, une grande variété d'antagonistes spécifiques du PAF, naturels et synthétiques ont été développés :

- antagonistes analogues à la structure du PAF, Ils portent un squelette glycérol exemples CV 3988 et ONO 6240 ⁽¹⁰⁻¹¹⁾ (figure 1);

- antagonistes de structure différente du PAF, on distingue des composés naturels, comme Ginkgolide (BN 52022) ⁽¹²⁾ et des lignanes (Kadsurenone) ⁽¹³⁾, des composés synthétiques, par exemple des néolignanes (L 652 731) ⁽¹⁴⁾, le SRI 63 441 ⁽¹⁵⁾, et des composés dérivés de la pipérazine ⁽¹⁶⁻²¹⁾ (figure 2).



Figure 1 : Antagonistes analogues à la structure du PAF

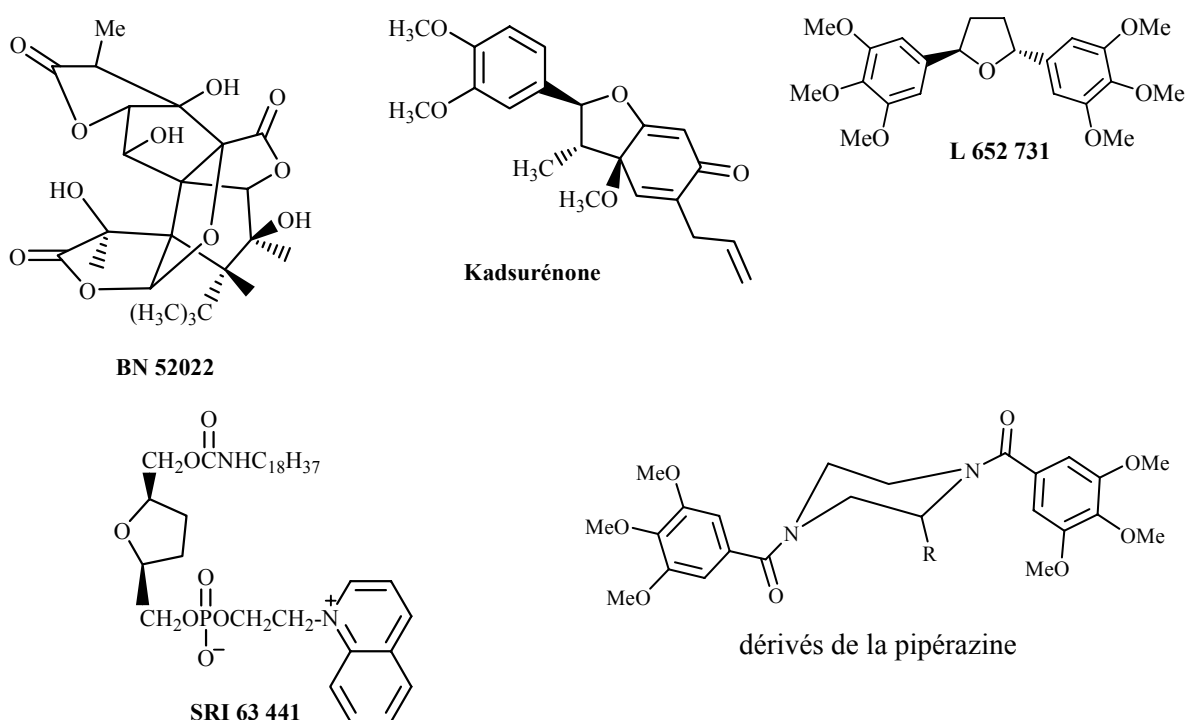


Figure 2: Antagonistes de structure différente du PAF

III. RELATION ENTRE LE PAF ET L'INFECTION PAR LE VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) a pour cibles cellulaires majeurs, les lymphocytes T CD4-positifs et les cellules de la lignée macrophagique. L'infection par le VIH se traduit, chez les patients infectés, par un syndrome inflammatoire chronique et des atteintes neurologiques.

Le platelet-activating-factor (PAF) est impliqué dans deux éléments majeurs de la physiopathologie du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), via son rôle de médiateur inflammatoire et ses capacités neurotoxique⁽²²⁻²³⁾. Les mécanismes précis reliant le PAF à ces atteintes sont encore mal connus. Ils peuvent être la résultante directe de l'infection par le VIH des macrophages ou des cellules apparentées au sein du système nerveux central, les cellules microgliales, mais également d'un processus immunitaire plus général. En effet, les cellules de la lignée macrophagique sont impliquées dans les mécanismes inflammatoires et/ou neurotoxiques qui sont la conséquence directe ou indirecte de toute infection microbienne.

Des antagonistes du récepteur du PAF ont été synthétisés et testés vis-à-vis de macrophages infectés par la souche VIH-1/Ba-L. Parmi ces antagonistes, plusieurs composés ont démontré une activité anti-VIH significative. Le PMS 601 (figure 3) possède la meilleure efficacité à la fois à inhiber la réplication du virus VIH et à antagoniser les effets provoqués par la fixation du PAF à son récepteur⁽²⁴⁻²⁷⁾.

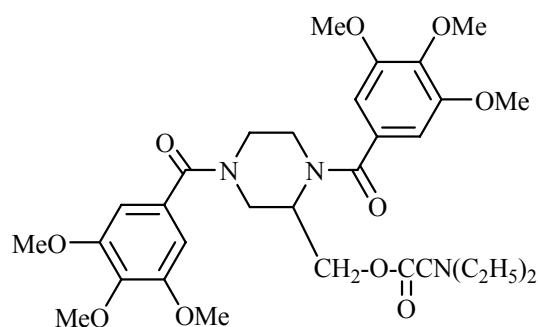


Figure 3 : PMS 601

Références

1. Benveniste. J., Henson. P.M. and Cochrane. C.G. Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets. The role of IgE, basophils and a platelet-activating factor. *J. Exp. Med.* **1972**, 136, 1356-1377.
2. Demopoulos. C.A., Pinckard. R.N. and Hanahan. D.J. Platelet Activating Factor. Evidence for 1-O-alkyl-2-O-acetyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine as the active component (a new class of lipid chemical mediator). *J. Biol. Chem.* **1979**, 254, 9355-9358.
3. Benveniste. J., Tencé. M., Varenne. P., Bidault. J., Bouillet. C., Polonsky. J. Semi-synthesis and proposed structure of Platelet Activating Factor (PAF): PAF-acether an alkyl ether analog of lysophosphatidylcholine. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*. **1979**, 289, 1037-1040.
4. New Horizons in Platelet Activating Factor Research. Ed., Winslow. C.M. and Lee. M.L. **1987**, John Wiley et sons.
5. Chap. H. Mécanismes de sécrétion et agrégation plaquettaires, dans Pharmacologie Moléculaire. Mécanisme d'action des médiateurs et des médicaments. Ed., Landry Y. et Gies J.-P. **1993**, 521-541.
6. Benveniste. J. Platelet-Activating Factor Paf-acether. *Encyclopedia of Human Biology*. **1991**, 6, 43-52.
7. Valone. F.H. Platelet-Activating Factor binding to specific cell membrane receptors. *In Platelet Activating factor and Related Lipid Mediators*. Ed., Snyder. F. Plenum Press., New York. **1987**, 137-151.
8. Braquet. P. and Godfroid. J.-J. PAF-acether specific binding sites. 2. Design of specific antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.* **1986**, 7, 397-403.
9. Braquet. P. and Godfroid. J.-J. Conformational properties of the PAF-acether receptor on platelets based structure-activity studies. *In Platelet Activating factor and Related Lipid Mediators*. Ed., Snyder. F. Plenum Press, New York. **1987**, 191-235.
10. Terashita. Z., Tsushima. S., Yoshioka. Y., Nomura. H., Inada. Y., Nishikawa. K. CV 3988, a specific antagonist of PAF. *Life Sci.* **1983**, 32, 1975-1982.
11. Miyamoto. T., Ohno. H., Yano. T., Okada. Hamanaka. N., Kawasaki. A. ONO-6240: A new potent antagonist of PAF. *In Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research*. Ed., Hayaishi O. and Yamamoto S., Raven Press, New York. **1985**, 15, 719-720.
12. Braquet. P. The Ginkgolides: Potent PAF antagonists isolated from Ginkgo biloba L. Chemistry, pharmacology and chemical applications. *Drugs of the Future*. **1987**, 12, 643-699.

13. Shen. T.Y., Hwang. S.B., Chang. M.N., Doebber. T.W., Lam. M.H., Wu. M.S., Wang. X., Han. G.Q., Li. R.Z. Characterization of platelet activating factor receptor antagonist isolated from haifenteng: specific inhibition of vitro and vivo platelet-activating factor induced effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1985**, 82, 672-676.
14. Biftu. T., Gamble. N.F., Doebber. T., Hwang. S.B., Sheb. T.Y., Snyder. J., Springler. J.P., Stevenson. R. Conformation and activity of tetrahydrofuran lignans and analogues as specific PAF antagonists. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1917-1921.
15. Lee. M.L., Wilson. C.M., Anderson. R.C., Jaeggi. C., D'aries. F., Frisch. G., Farley. C., Melden. M.K., Handley. D.A., Saunders. R.N. *Prostaglandins*. **1985**, 30, 690.
16. Dive. G., Godfroid. J.-J., Lamotte-Brasseur. J., Batt. J.-P., Heymans. F., Dupont. L., Braquet. P. PAF-receptor. I. « Cache-Oreilles » effect of selected high potency platelet-activating factor (PAF) antagonists. *J. Lip. Med.* **1989**, 1, 201-215.
17. Godfroid. J.-J., Dive. G., Lamotte-Brasseur. J., Batt. J.-P., Heymans. F. PAF receptor structure: *A Hypothesis. Lipids*. **1991**, 26, 1162-1166.
18. Batt. J.-P., Lamouri. A., Tavet. F., Heymans. F., Dive. G., Godfroid. J.-J. New hypothesis on the conformation of the PAF-receptor from studies on geometry of selected platelet-activating factor antagonists. *J. Lip. Med.* **1991**, 4, 343-346.
19. Lamouri. A., Heymans. F., Tavet. F., Dive. G., Batt. J.-P., Blavet. N., Braquet. P., Godfroid. J.-J. Design and modeling of new Platelet-Activating Factor antagonists. 1. Synthesis and biological activity of 1,4-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-[[substituted carbonyl and carbamoyl]oxy]methyl] piperazines. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 990-1000.
20. Heymans. F., Lamouri. A., Batt. J.-P., Dive. G., Godfroid. J.-J. Design and modelling of new PAF antagonists: 1,4-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-substituted carbonyloxymethyl piperazines. *J. Lip. Med.* **1991**, 10, 153-154.
21. Tavet. F., Lamouri. A., Heymans. F., Dive. G., Touboul. E., Blavet. N., Godfroid. J.-J. Design and modelling of new Platelet-Activating Factor antagonists. 2. Synthesis and biological activity of 1,4-bis-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-alkyl and 2-alkyloxymethylpiperazines. *J. Lip. Med.* **1996**, 15, 145-159
22. Gelbard. H.A., Nottet. H.S., Swindells. S., Jett. M., Dzenko. K.A., Genis. P., White. R., Wang. L., Choi. Y.B., Zhang. D., Lipton. S.A., Tourtellotte. W.W., Epstein. L.G., Gendelman. H.E. Platelet-activating Factor: a Candidate Human Immunodeficiency Virus Type 1-Induced Neurotoxin. *J. Virol.* **1994**, 68, 4628-4635.
23. Perry. S.W., Hamilton. J.A., Tjoelker. L.W., Dbaiibo. G., Dzenko. K.A., Epstein. L.G., Hannun. Y., Whittaker. J.S., Dewhurst. S. and Gelbard. H.A. Platelet-activating factor

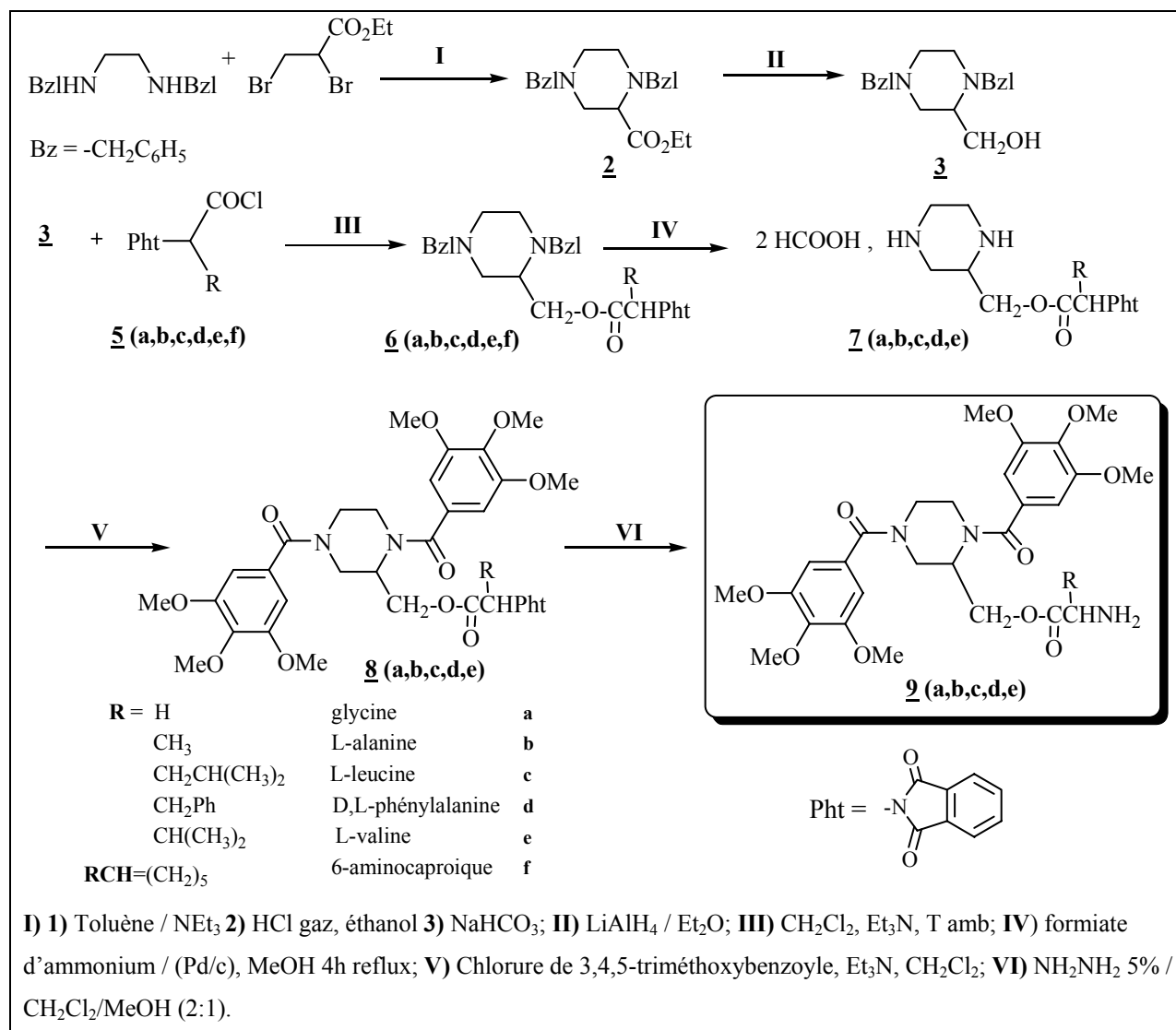
- receptor activation, an Initial Step in HIV-1 Neuropathogenesis. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 17660-17664.
24. Heymans. F., Godfroid. J.-J., Lamouri. A., Clayette. P., Martin. M., Dereuddre-Bosquet. N. Dérivés pipéraziniques pour l'inhibition de la réplication du virus de l'immunodéficience humaine. Brevet n°98 08600 déposé le 06 juillet **1998**.
25. Serradji. N., Bensaid. O., Martin. M., Kan. E., Dereuddre-Bosquet. N., Redeuilh. C., Huet. J., Heymans. F., Lamouri. A., Clayette. P., Dong. C. Z., Dormont. D., Godfroid. J. J. Structure-activity relationships in Platelet-Activating Factor (PAF). 10. From PAF Antagonism to Inhibition of HIV-1 Replication. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2149-2154.
26. Martin. M., Serradji. N., Dereuddre-Bosquet. N., Le pavec. G., Fichet. G., Lamouri. A., Heymans. F., Clayette. P., Dormont. D., Godfroid. J. PMS-601, a new Platelet-Activating Factor Receptor Antagonist that Inhibits Human Immunodeficiency Virus Replication and Potentiates Zidovudine Activity in Macrophages. *J. Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* **2000**, 44, 3150-3154.
27. Martin. M., Serradji. N., Dereuddre-Bosquet. N., Bensaid. O., Fichet. G., Lamouri. A., Heymans. F., Clayette. P., Godfroid. J.J., Dormont. D. Antiretroviral and Anti-inflammatory Properties of a Novel Platelet Activation Factor Antagonist, PMS-601. *Pathol. Biol. (Paris).* **2000**, 48, 513-9.

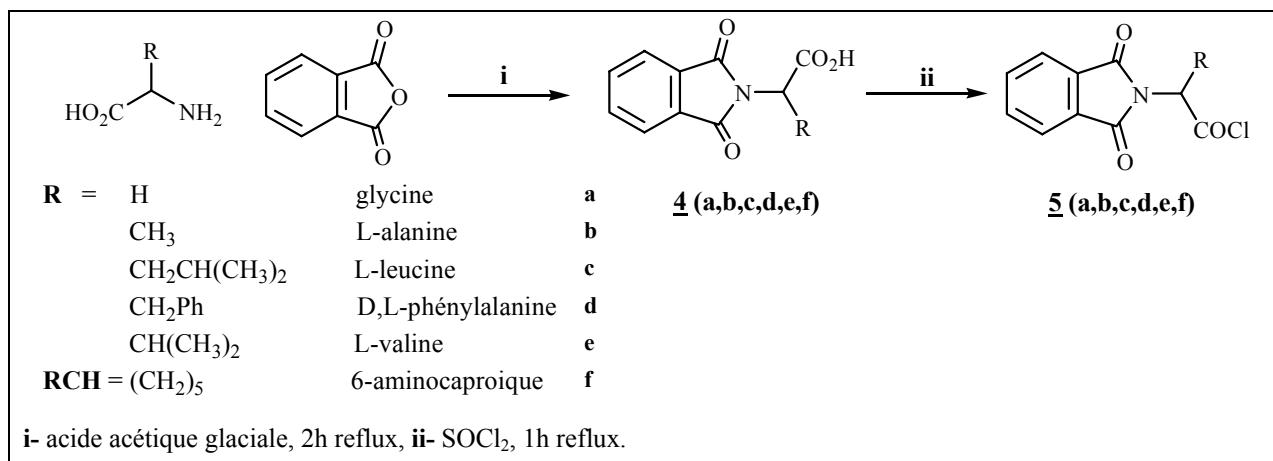
CHAPITRE II

SYNTHÈSE ORGANIQUE

STRATÉGIE DE SYNTHÈSE

Les analogues structuraux du PMS 601 composé **2**, ont été préparés selon la stratégie décrite dans le (schéma 1). Une réaction de cyclisation permet d'obtenir la 1,4-dibenzyl-2-(éthoxycarbonyl) pipérazine **2**. La fonction ester est alors réduite en fonction alcool pour donner la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine **3**. Ces derniers subissent une condensation avec divers acides aminés protégés et activés **5** (**a,b,c,d,e,f**), (schéma 2), pour conduire aux composés **6** (**a,b,c,d,e,f**). La débenzylation des composés **6** (**a,b,c,d,e,f**) conduite aux pipérazines substituées **7** (**a,b,c,d,e**). Une réaction d'amidification par le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle suivie d'une déprotection permet d'aboutir aux produits finaux **9** (**a,b,c,d,e**).



Schéma 2 : Synthèse des acides aminés protégés et activés, composés 4 et 5

I. CYCLISATION

SYNTHÈSE DE 1,4-DIBENZYL-2-(ÉTHOXYCARBONYL) PIPÉRAZINE 2

Le composé 2 est obtenu par réaction de cyclisation selon la méthode de Jucker et col ⁽¹⁾ en utilisant le 1,4-dibenzyléthylène diamine et le dibromopropionate d'éthyle en présence de la triéthylamine dans le toluène.

Afin de pouvoir purifier ce composé nous l'avons obtenu sous forme de dichlorhydrate 1 par l'addition de HCl gaz dans l'éthanol, le HCl est préparé directement par l'addition de H₂SO₄ concentré sur du NaCl (schéma 3).

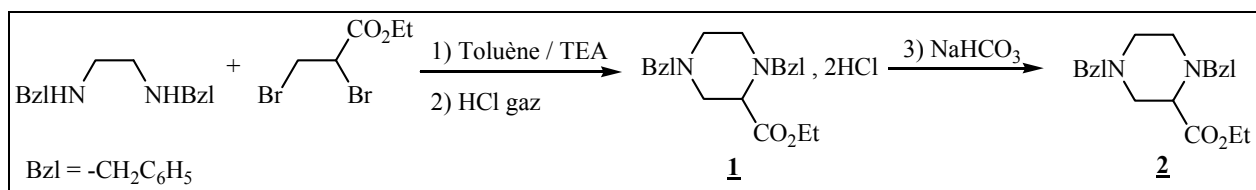


Schéma 3

Le groupement attracteur (CO₂Et) du dibromopropionate d'éthyle favorise la cyclisation. La réaction se fait en deux étapes, la première étape consiste à l'attaque nucléophile de l'azote de la 1,4-dibenzyléthylène diamine sur le carbone électrophile (1) du dibromopropionate d'éthyle, la deuxième étape c'est la cyclisation par l'attaque du 2^{ème} doublet de l'azote de la diamine sur le carbone (2) de la dibromopropionate d'éthyle (schéma 4).

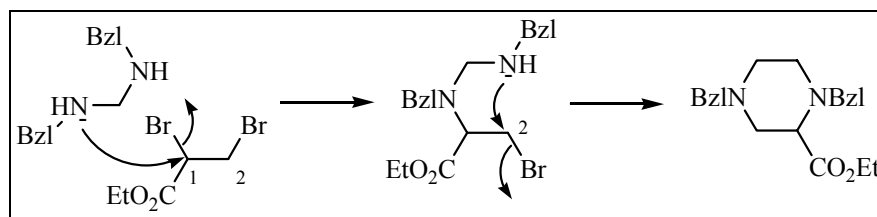


Schéma 4

En spectroscopie Infra Rouge (IR) le carbonyle de l'ester **2** absorbe à 1736 cm^{-1} . La double liaison C=C aromatique du phényle absorbe à 1602 cm^{-1} .

En RMN ^1H , les protons CH_3 de l'ester résonne à 1.26 ppm sous forme de triplet avec une constante de couplage $J=7\text{ Hz}$. Les protons CH_2 de l'ester résonne à 3.72 ppm sous forme de quadruplet avec une constante de couplage $J=7\text{ Hz}$.

II. RÉDUCTION

SYNTHÈSE DE 1,4-DIBENZYL-2-(HYDROXYMÉTHYL) PIPÉRAZINE **3**

Bien que les réductions des dérivés carbonyles et des dérivés des acides carboxyliques courant soient les cas les plus fréquents d'applications pour les donneurs d'hydrures. Ces réactifs réalisent la réduction d'un certain nombre d'autres groupes selon des procédures utiles en synthèse.

L'hydrure de Lithium est un réactif donneur d'hydrure beaucoup plus puissant. Il réduit rapidement les esters, les acides, les nitriles et les amides ainsi que les aldéhydes et les cétones^(2,3). Les réductions avec ce réactif doivent être effectuées dans des solvants aprotiques, habituellement l'éther ou le tétrahydrofurane (il réagit très rapidement avec les solvants protiques en libérant de l'hydrogène moléculaire). L'ester réduit en alcool met en jeu des étapes d'élimination en plus du transfert de l'hydrure.

Nous avons utilisé le LiAlH_4 dans l'éther pour réduire l'ester $-\text{CO}_2\text{Et}$ en alcool $-\text{CH}_2\text{OH}$ (schéma 5).

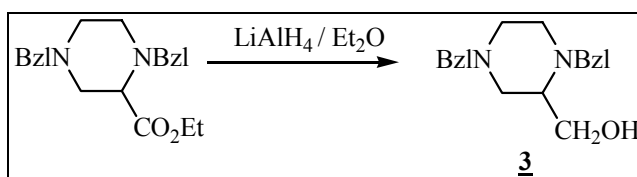


Schéma 5

A la fin de la réaction, l'excès de LiAlH_4 est détruit par l'addition goutte à goutte de l'eau. Une fois qu'on remarque la formation d'une pâte blanche collante on arrête l'addition de l'eau. On filtre, on sèche, puis on évapore la phase organique. L'alcool obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-éther.

Le spectre IR de l'alcool **3** montre la disparition de la bande ester du produit de départ **2** et l'apparition de la bande O-H à 3138 cm^{-1} de l'alcool **3**. La vibration de valence de la double liaison aromatique du phényle est à 1600 cm^{-1} .

III. PROTECTION ET ACTIVATION DES AMINOACIDES

Les groupes protecteurs jouent en synthèse organique un rôle passif dans le but d'empêcher une interférence avec les fonctions. Pour choisir un groupe protecteur approprié, trois points importants doivent être examinés : 1° la nature du groupe qui doit être protégé ; 2° les conditions réactionnelles dans lesquelles le groupe protecteur doit être stable ; 3° les conditions acceptables pour l'enlèvement du groupe.

Aucun groupe protecteur n'est universel, mais de nombreux groupes protecteurs mutuellement complémentaires, qui ont été élaborés offrent un excellent degré de souplesse pour la conception de la synthèse de molécules complexes ⁽⁴⁻⁶⁾.

Les différents groupes protecteurs des acides aminés sont :

1. LES PROTECTEURS DU GROUPE AMINO

a. Par le groupe benzyloxycarbonyle

Le moyen le plus général de masquer la nucléophilie de la fonction amine est l'acylation. Pour cela, un groupe est particulièrement utile, le groupe carbobenzyloxy (CBz) ⁽⁷⁾ (schéma 6).

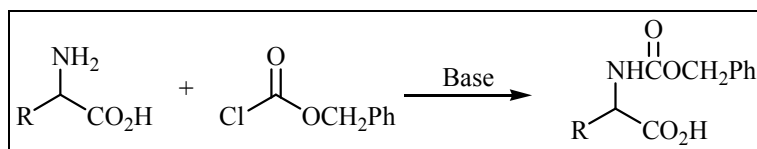


Schéma 6

Il peut être enlevé facilement par hydrogénation catalytique en utilisant le formiate d'ammonium ou l'acide formique avec un catalyseur Pd/c ⁽⁸⁾ (schéma 7).

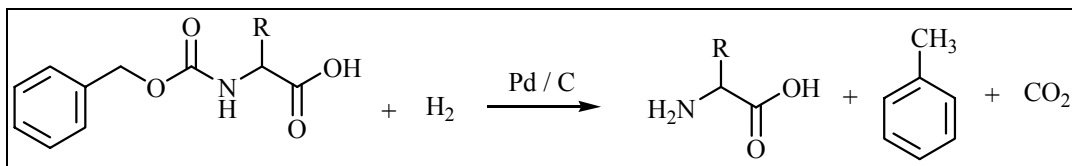


Schéma 7

b. Par le groupe t-butoxycarbonyle (Boc)

Ce groupe est un autre protecteur utile du groupe amino. Le groupe t-butoxycarbonyle est introduit par réaction des amines avec le dicarbonate de tertiobutyle^(3,7) (schéma 8).

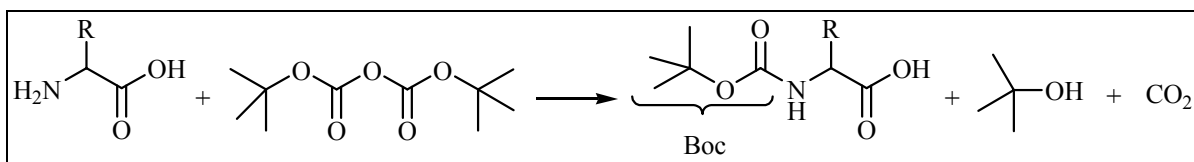


Schéma 8

On peut aussi utiliser le 2-(tert-butoxycarbonyloxyimino)-2-phénylacétonitrile (schéma 9) appelé Boc-ON^(3,9).

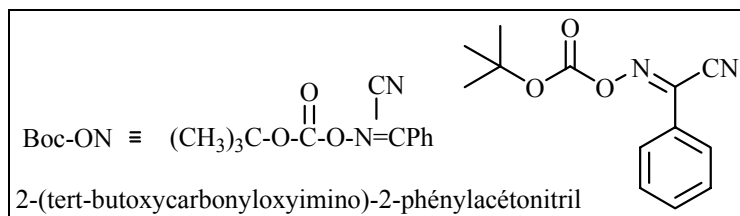


Schéma 9

La déprotection du groupement amino est réalisée en milieu acide comme l'acide trifluoroacétique ou l'acide p-toluène sulfonique⁽³⁾ (schéma 10).

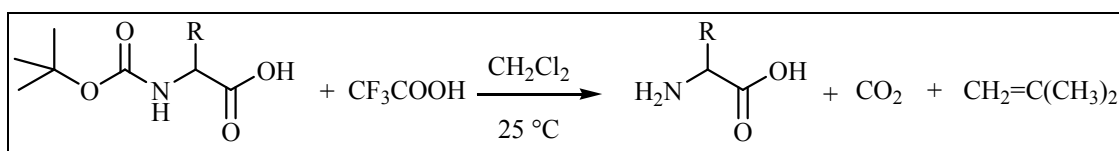


Schéma 10

c. Par le groupement phtaloyle⁽¹⁰⁾

Il existe plusieurs procédés pour l'introduction d'un groupe phtaloyle, les plus utilisés sont :

i. par le N-éthoxycarbonylphthalimide: en présence de bicarbonate de sodium avec l'acide aminé (schéma 11) pour obtenir le dérivé phthaloyle correspondant avec un rendement élevé.

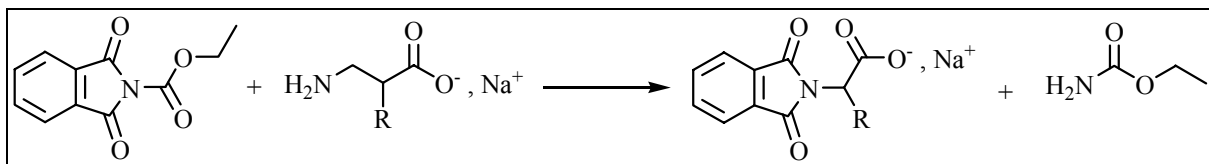


Schéma 11

ii. par l'anhydride phthalique: on fait réagir l'anhydride phthalique avec l'acide aminé (schéma 12) dans l'acide acétique.

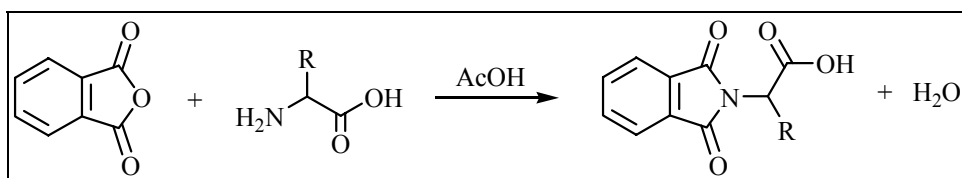


Schéma 12

Le groupe phthaloyle peut être éliminé par addition de l'hydrazine (schéma 13), phénylhydrazine et hydroxylamine^(10, 11).

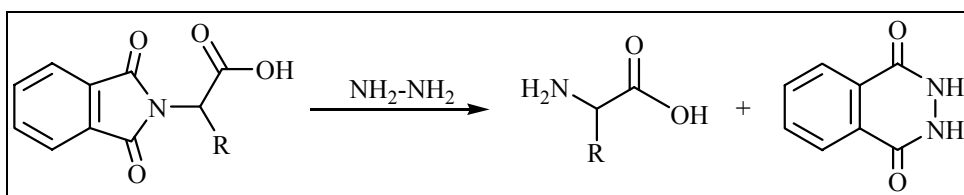


Schéma 13

2. PROTECTION DES ACIDES CARBOXYLIQUES

La protection de la fonction carboxyle sous forme d'ester se fait en général par simple estérification⁽¹²⁾. A cet effet, un des groupes parmi les plus utilisés est le groupe tertibutyle (schéma 14). Ce dernier se trouve fréquemment en usage dans la chimie des acides aminés et des peptides^(4,13). L'ester tertibutyle peut être facilement éliminé par l'acide trifluoroacétique (TFA).

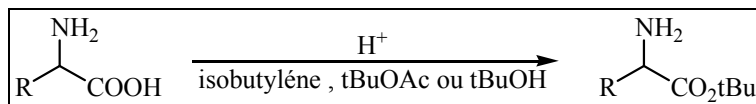


Schéma 14

Une deuxième protection de la fonction carboxylique est réalisée par l'alcool méthylique⁽¹⁰⁾ (schéma 15) :

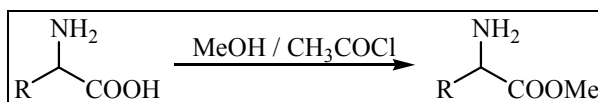


Schéma 15

L'hydrolyse de l'ester méthylique se fait avec l'hydroxyde de Lithium dans un mélange de tétrahydrofurane (THF) et de méthanol à température ambiante pendant 4h⁽¹⁰⁾ (schéma 16).

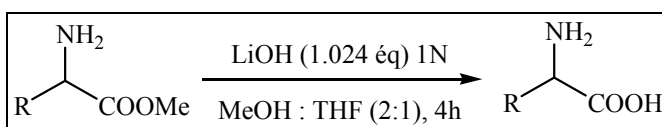


Schéma 16

On peut aussi protéger la fonction acide par l'ester benzylique⁽¹⁰⁾ (schéma 17).

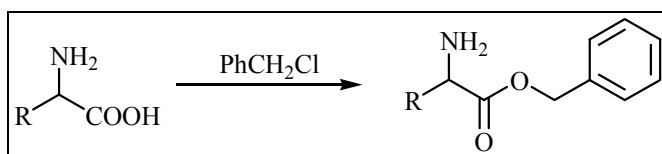


Schéma 17

L'ester benzylique peut être déprotéger par hydrogénation catalytique.

3. ACTIVATION DE L'AMINOACIDE (SOUS FORME DE CHLORURE D'ACIDE)

Afin d'activer l'acide aminé N-protégé, on le transforme en chlorure d'acide correspondant par : le chlorure de thionyle (SOCl₂)⁽¹⁴⁾; le chlorure d'oxalyle (COCl₂)⁽¹⁵⁾; le trichlorure de phosphore (PCl₃)⁽¹⁶⁾; l'oxychlorure de phosphore (POCl₃)⁽¹⁷⁾; le pentachlorure de phosphore (PCl₅)⁽¹⁸⁾. Le pentachlorure de phosphore est généralement utilisé pour les acides aromatiques.

Dans la majorité des cas, cette réaction se déroule dans le diméthylformamide (DMF) selon le mécanisme suivant (schéma 18).

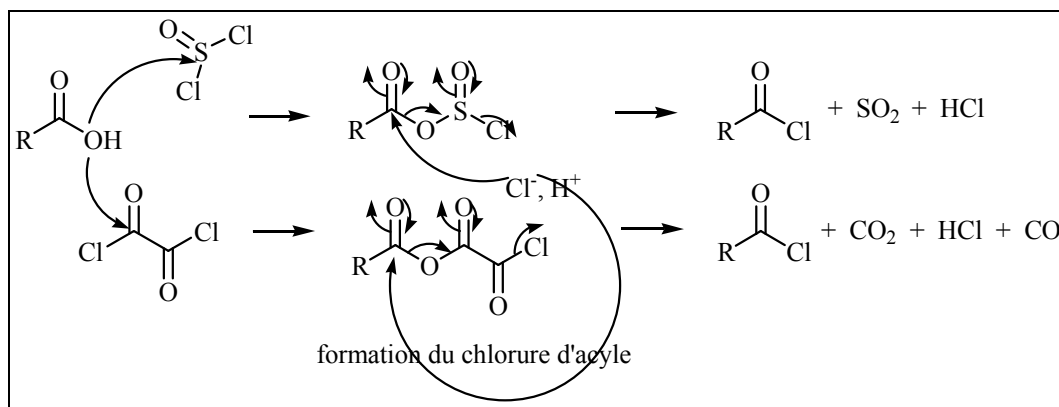


Schéma 18

4. PROTECTION ET ACTIVATION EFFECTUÉES

SYNTHÈSE DES AMINOACIDES PROTÉGÉS **4** (a,b,d) ET LES CHLORURES

D'ACYLE **5** (a,b,c,d,e,f)

En ce qui nous concerne nous avons protégé la fonction amine de la glycine, la L-alanine et la D,L-phénylalanine en utilisant l'anhydride phtalique (schéma 19). D'autres acides aminés tels que (la L-leucine, la L-valine et le 6-aminocaproïque) ont été déjà protégés par d'autres chercheurs de notre laboratoire par la même méthode.

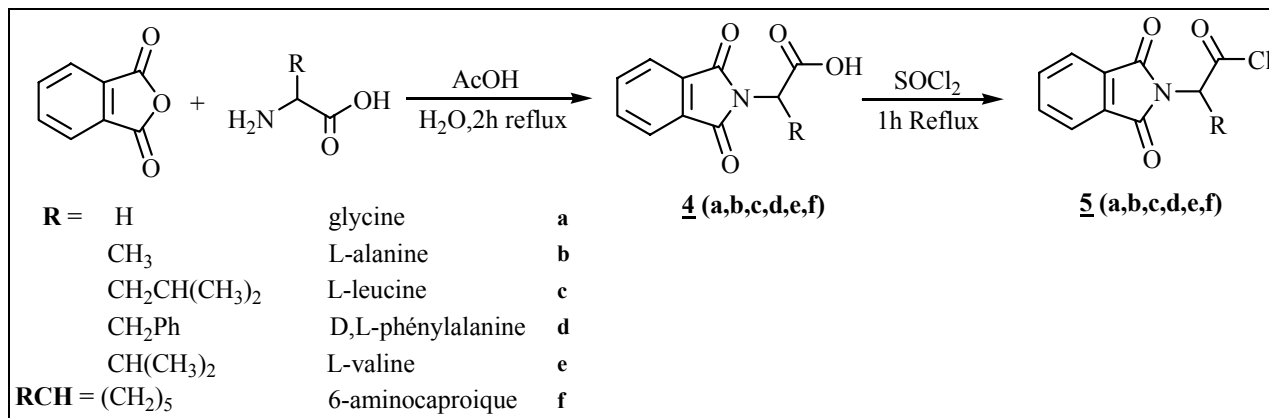


Schéma 19

La réaction de l'acide aminé avec l'anhydride phtalique dans l'acide acétique glacial sous un reflux de deux heures conduit au phtalimidoacide **4** (a,b,d). Ces produits sont ensuite recristallisés dans un mélange éthanol-eau. L'activation de l'acide aminé en un chlorure d'acyle est effectuée par le SOCl₂, ce qui conduit aux composés **5** (a,b,c,d,e,f). Ces derniers sont engagés directement dans les réactions suivantes (synthèse des composés **6** (a,b,c,d,e,f)).

L'analyse des spectres IR des produits obtenus **4 (a,b,d)** et **5 (a,b,c,d,e,f)** montre la présence des bandes caractéristiques du groupement C=O du groupe phthaloyle, de l'acide carboxylique et du chlorure d'acyle. Ces bandes absorbent entre 1717 et 1800 cm^{-1} . Les bandes O-H de l'acide carboxylique des composés **4 (a,b,d)** absorbent vers 3300 cm^{-1} sous forme d'une bande large.

IV. ESTÉRIFICATION

SYNTHÈSE DES 2-(1,3-DIOXOISOINDOLIN-2-YL)ALCANOATE DE (1,4-DIBENZYL PIPÉRAZIN-2-YL)MÉTHYLE **6 (a,b,c,d,e,f)**

Les composés **6 (a,b,c,d,e,f)** sont obtenus directement par réaction des acides aminés protégés et activés **5 (a,b,c,d,e,f)** sur l'alcool **3**. La réaction se fait dans le dichlorométhane en présence de la triéthylamine (schéma 20).

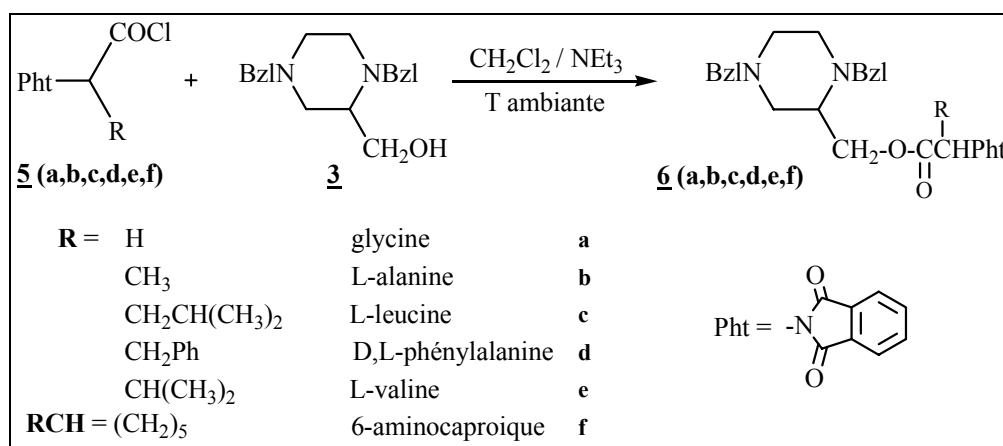


Schéma 20

L'étude des spectres IR des composés montre l'existence des bandes C=O caractéristiques de l'ester des produits de réactions vers 1730 cm^{-1} .

V. DÉBENZYLATION

SYNTHÈSE DE LA DIAMINE **7 (a,b,c,d,e)**

La débenzylation des composés **6 (a,b,c,d,e)** est effectuée à l'aide du formiate d'ammonium avec une catalyse par le charbon palladié selon le procédé décrit dans la littérature⁽⁸⁻¹⁹⁾ (schéma 21). Les sels de diamine **7 (a,b,c,d,e)** obtenus sont engagés directement dans les réactions d'amidification suivantes.

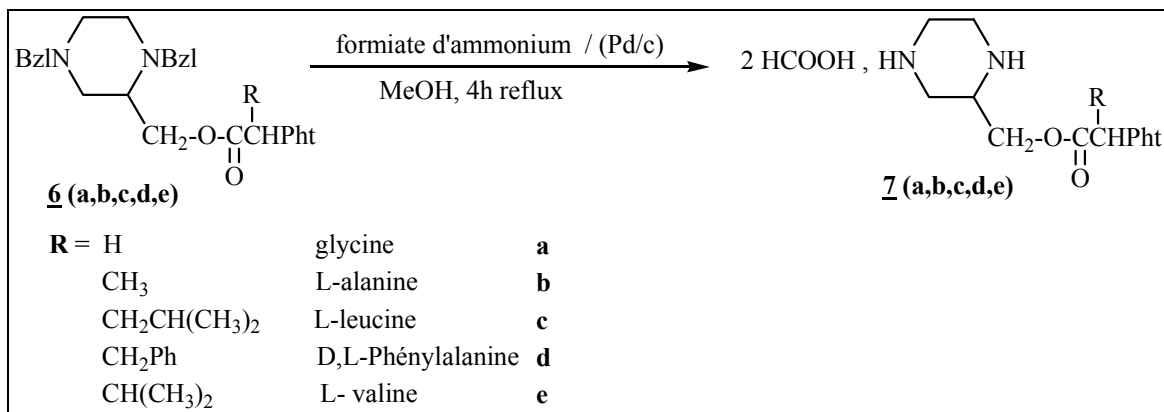


Schéma 21

VI. AMIDIFICATION

SYNTHÈSE DES 2-(1,3-DIOXOISOINDOLIN-2-YL)ALCANOATE DE (1,4-DI-(3,4,5-TRIMÉTHOXYBENZOYL)PIPÉRAZIN-2-YL)MÉTHYLE **8** (a,b,c,d,e)

Les composés **8** (a,b,c,d,e) sont obtenus par réaction d'amidification des sels **7** (a,b,c,d,e) par le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle dans le dichlorométhane en présence de la triéthylamine, selon le procédé décrit dans la littérature⁽²⁰⁻²¹⁾ (schéma 22).

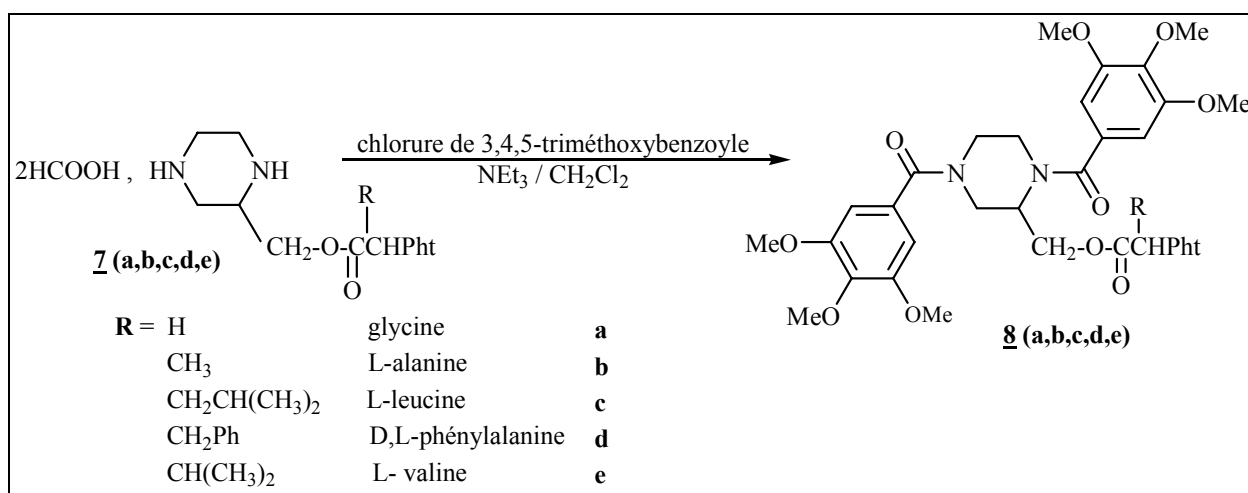


Schéma 22

Les composés **8** (a,b,c,d,e) sont caractérisés par la présence de la nouvelle bande C=O de l'amide. Le tableau 1 résume les bandes C=O_{amide} des composés **8** (a,b,c,d,e).

Tableau 1

Produit	8a	8b	8c	8d	8e
$\nu_{C=O}$ amide (cm^{-1})	1686	1684	1659	1651	1615

VII. DÉPROTECTION

SYNTHÈSE DES 2-AMINOALCANOATE DE (1,4-DI-(3,4,5-TRIMÉTHOXYBENZOYL)PIPÉRAZIN-2-YL)MÉTHYLE **9** (a,b,c,d,e)

L'élimination du groupe phtaloyle est effectuée selon la méthode décrite dans la littérature ⁽¹⁰⁾. En effet la réaction des composés **8** (a,b,c,d,e) avec l'hydrazine 5 % (2éq, dissous dans un mélange de dichlorométhane et de méthanol (2:1)) conduit aux composés finaux **9** (a,b,c,d,e) (schéma 23).

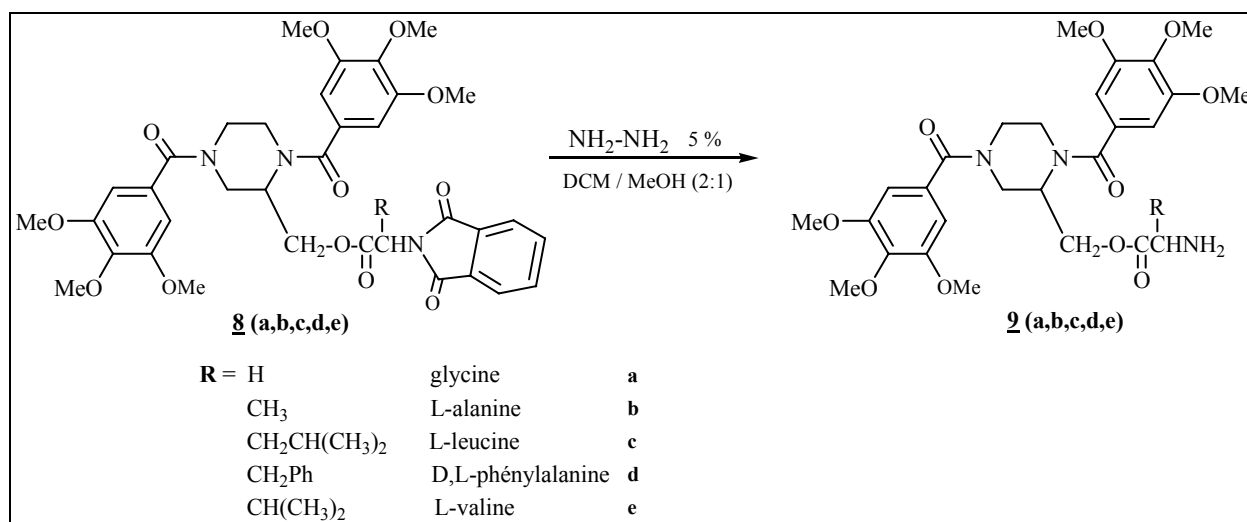


Schéma 23

Les composés **9** (a,b,c,d,e) sont caractérisés en spectroscopie IR et on note : la disparition des bandes C=O caractéristiques du groupe phtaloyle et l'apparition de deux bandes caractéristiques du groupe amino vers 3400 et 3200 cm^{-1} .

Les résultats spectroscopiques sont donnés dans la partie expérimentale.

Références

1. Jucker. E., und Rissi. E. Uber C-substituierte piperazinderivate. *Helvetica Chimica Acta*. **1962**, 45 Fasc, 7,N° 272-273, 2383-2402.
2. Références générales : a) Freifelder. M. Catalytique hydrogénation in organique synthesis: Procedures et Commentary. Wiley-Interscience. New York, **1978**. b) Rylander. P. N. Catalytique Hydrogénation in Organique synthesis. Academic Press. New York, **1979**. c) Augustine. R. L. Catalytic Hydrogénation. Marcel Dekker. New York. **1965**.
3. Carey. F. A. Sundberg. R. J. Advanced Organique Chemistry. Part b: Reactions and Synthesis. **2000**, Third edition. 229, 232-234.
4. Greene. T.W., Wnts. P.G.M. Protective Group in Organic Synthesis, 2nd Ed. *John Wiley & Sons. New York* ,**1991**.
5. McOmie. J. F. W. Protective Groupe in Organique Chemistry. *Pelnum. New York*. **1973**.
6. Benoiton. N. Leo. Chemistry of peptide synthesis. Taylor & Francis Group. **2006**.
7. Hartung. W. H., Simonof. R. Organic Reactions. **1953**, 7, 263.
8. Ram S., Spicer L.D. Rapid debenzoylation of N-benzylamsino derivatives to amino-derivatives using ammonium formate as catalytic hydrogenation transfer agent.*Tetrahedron Lett*. **1987**, 28, 515-516.
9. Keller. O., Keller. W., Gert. van look, Wersin. G. *Org-Synth*. **1984**, 63, 160
10. Chadli. R. Synthèse de Dipeptides tête-à-queue de l'acide amino oxyacétique. Magister Université Aboubakr Belkaid Tlemcen. **2006**.
11. a) Radenhousen. R. *J. Prakt. Chem*. **1895**, 52,446. H. R. Ing., R. H. F. Manske. *J. Am. Chem. Soc*. **1926**, 2348. b) J. C Scheehan., V. S. Frank. *Amer. J. Chem. Soc*. **1949**, 71, 1856. c) W. Grassmann., E. Schutle-Uebbing. *Chem. Ber*. **1950**, 83, 244. d) J. Schumann., R. A. Boissonas. *Nature*. **1952**, 169,154. *Hev. Chim.Acta*. **1952**, 35, 2235. e) O. Neumhoeffler., G. Lehmann., D. Haberer., G. Steinle. *ann*. **1968**, 712, 208. f) J. Shumann., R A. Boissonas. *Hev. Chim. Acta*. **1952**, 35, 2237.
12. a) M. Mikolajezyk., P. Balezewsky. *Synthesis*. **1987**, 659. b) J. Domagala., J. Wemple. *Tetrahedron lett*, **1973**, 14, 1179.
13. Bodanszky. M., Bodanszky. A. the practice of peptide synthesis. 2nd Ed. *spinger-Verlay*. **1994**.
14. Ulijin. R. V., Moore. B. D., Janssen. A. E. M., *Halling*. P. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans*. **2002**, 1024-1028.
15. (a) Pizey. J. S. Synthetic reagent. *Ed. Wiley. New York*. **1974**, 1, 321-357. (b) Pearson. A. J., Roush. W. R., Handbook of reagent for organic synthesis: activating agents and protecting

- groups. *Ed. Wiley: New York*. **1999**, 370-373. (c) Chu. W., Tu. Z., McElveen. E., Xu. J., Taylor. M., Luedtke. R. R., Mach. R.H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 77-87. (d) Adam. B. Ulrich. R. L.H. *J.Am. Chem.Soc.* **1920**, 42, 599-611. Kuwajima. I. Urabe. H. In *Organique Syntheses. Wiley: New York*. **1993**, 8, 486-489.
16. Knapp, S., Gibson. F.S; in *Organic Syntheses. Wiley: New York*. **1998**. Collect. 9, 516-521.
 17. Pearson. A. J., Roush. W. R. *Handbook of reagents for Organique Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; *Ed. Wiley: New York*. **1999**, 333.
 18. Kolsa. J. *J. Prakt. Chem. (Leipzig)* **1962**, 19 (No 1-2), 45-55.
 19. Rowley M., Hallett D. J., Goodacre S., Moyes C., Crawforth J., Sparey T. J., Smita P., Marwood R., Shil P., Steven T., Hitzel L., O'Connor D., Szeto N., Castro J. L., Hutson P. H., et MacLeod A. M. 3-(4-Fluoropiperidin-3-yl)-2-phenylindoles as High Affinity, Selective, and Orally Bioavailable h5-HT2A Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1603-1614.
 20. Lamouri A., Heymans F., Tavet F., Dive G., Batt J. P., Blavet N., Braquet P., et Godfroid J. J. Design and modeling of new platelet-activating factor antagonists. 1. Synthesis and biological activity of 1,4-bis(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-2-[[substituted carbonyl and carbamoyl)oxy] methyl] piperazines. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 990-1000.
 21. Bensaid O., Boukli-Hacene F., Kajima Mulengi J., Serradji N., Heymans F. Dédoublément de la 1,4-dibenzyl-2-aminométhylpipérazine et de la 1,4-dibenzyl-2-hydroxyméthylpipérazine. *J. Soc. Alger. Chim.* **2007**, 1, 87-94.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

a- Résonance Magnétique nucléaire

Les spectres RMN-1H ont été obtenus à l'université Es-sénia. Oran sur un appareil BRÜKER AC, à 300 MHz.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne, nos échantillons ont été analysés dans le chloroforme CDCl₃ comme solvant. Les caractéristiques sont mentionnées dans l'ordre suivant : déplacement chimique, multiplicité (s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quatuorlet, m : massif), constante de couplage, (Hz), intégration et attribution.

b- Infra-Rouge

Les spectres dans l'Infra-Rouge ont été obtenus au centre de mesure du laboratoire COSNA sur un appareil « Mattson Genesis II FTIR ». Les spectres des échantillons sont tirés soit sous forme de film sur KBr ou sous forme de pastille en KBr. Les principales bandes d'adsorption sont données en nombre d'onde (cm⁻¹).

c- Chromatographie sur couche mince et sur colonne

L'évolution de la réaction, ainsi que la pureté des produits sont vérifiées par chromatographie sur couche mince de gel de silice (CCM) et les taches ont été révélées avec une lampe UV ou avec la vapeur d'iode.

La chromatographie sur colonne utilise comme support solide le gel de silice et comme éluant différents mélanges de solvants selon le cas examiné. En général, l'éluant qui donne les meilleures séparations sur la plaque CCM est utilisé en colonne.

d-Température de fusion

Tous les points de fusion ont été pris à l'aide d'un fusionomètre digital de la série IA 9000 d'Electrothermal en utilisant des tubes capillaires.

e-Purification des réactifs et des solvants

Les solvants et les réactifs utilisés au cours des différentes réactions doivent être purs et sec selon leurs natures :

- Sur sodium effilé pour le toluène, l'éther diéthylique;

- sur le pentoxyde de phosphore pour le dichlorométhane;
- sur potasse pour le triéthylamine.

MODES OPÉRATOIRES

I. Cyclisation

Synthèse de 1,4-dibenzyl-2-(éthoxycarbonyl)pipérazine **2**

Le montage est constitué d'un ballon bicol de 500 ml équipé d'une ampoule à addition et d'un réfrigérant muni d'une garde. Les produits et les quantités introduites dans le ballon bicol sont : 40g du 1,4-dibenzylidiamine (53.32 mmol), 70.17 ml du triéthylamine (159.96 mmol) dans 200 ml de toluène comme solvant; dans l'ampoule à addition : 51.91 g de 2,3-dibromopropionate d'éthyle (63.98 mmol) dans 40 ml du même solvant, l'addition se fait à température entre 30 et 36°C, le mélange est porté à reflux pendant 4h.

Après reflux le traitement suivant a été effectué :

Filtration d'où l'obtention d'un solide blanc.

L'évaporation de l'excès NEt_3 et le toluène du filtrat.

Addition de 100 ml chloroforme, et lavage de la phase organique avec de l'eau (4 fois).

Séchage en utilisant CaSO_4 puis évaporation du chloroforme.

Le produit est dissous dans 100 ml d'éthanol et on fait barboter un courant de HCl gazeux jusqu'à saturation de la solution. L'addition d'éther fait précipiter un solide qui est récupéré par filtration. On obtient ainsi 53.75 g de chlorhydrate de la 1,4-dibenzyl-2-éthoxycarbonyl pipérazine **1** sous forme de cristaux blancs. Rdt = 78%; Pf = 178°C.

IR ν max (cm^{-1}) (KBr): 3045 (C-H arom), 2984 (C-H aliphatique), 1758 (C=O ester). δ max (cm^{-1}): 749 et 697 (=CH arom).

53.75 g de ce chlorhydrate sont neutralisés par une solution saturée de bicarbonate de sodium. La solution aqueuse est extraite 3 fois avec 50 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau distillée, puis séchée sur CaSO_4 . Après filtration et évaporation de CH_2Cl_2 , on obtient 44.78 g de la 1,4-dibenzyl-2-éthoxycarbonylpipérazine **2** sous forme d'une huile visqueuse. Rdt = 83%; Rf = 0.7 (éther de pétrole / éther, 80 : 20, v / v).

IR ν max (cm⁻¹) (film): 3027 (C-H arom), 2810 (C-H aliphatique), 1736 (C=O ester), 1602 (C=C arom). δ max (cm⁻¹): 737 et 698 (=CH arom).

RMN¹H (CDCl₃) δ ppm: 7.33 (10H, m, H arom), 4,05 et 3.51 (4H, 2m, 2CH₂-Ph), 3.72 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH₂), 3.60 et 3.00 et 2.94 et 2.37 (8H, 4m, CHCOO, 7 H de la pipérazine), 1.26 (3H, t, $J=7$ Hz, CH₃).

II. Réduction

Synthèse de 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl)pipérazine **3**

Le montage est constitué d'un ballon bicol de 500 ml équipé d'une ampoule à addition et un réfrigérant muni d'une garde. On introduit dans le ballon, 6 g (158.76 mmol) de LiAlH₄ et 50 ml de l'éther sec; et on additionne goutte à goutte une solution de (44.78 g (132.30 mmol) de l'ester **2** dans 50 ml d'éther). Le mélange est maintenu sous agitation pendant une nuit. L'excès de LiAlH₄ est détruit par addition d'eau distillée goutte à goutte. Après filtration de l'hydroxyde d'aluminium formé, la phase organique est lavée, séchée sur CaSO₄, puis évaporée. Le résidu est recristallisé dans un mélange (hexane-éther). On obtient ainsi 27,98 g de cristaux blancs de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl)pipérazine **3**. Rdt = 71%; Pf = 78°C; Rf = 0.4 (CHCl₃ / MeOH, 97: 2, v/v).

IR ν max (cm⁻¹) (film): 3138 (O-H arom), 3026 (C-H arom), 2817 (C-H aliph), 1599 (C=C arom). δ max (cm⁻¹): 1451,1343 (O-H deformation), 737 et 698 (=CH arom).

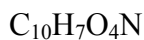
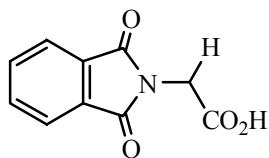
RMN¹H (CDCl₃) ppm: 7.36 (10H, m, H arom), 4.04 et 3.60 (4H, 2m, 2CH₂Ph), 3.63 (3H, m, CHCH₂O), 3.00 et 2.74 et 2.37 (6H, 3m, H de la pipérazine).

III. Protection et activation des acides aminés.

III.1. Synthèse des aminoacides protégés **4** (a,b,d)

Mode opératoire général

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on introduit l'acide aminé et l'anhydride phtalique (la réaction marche en stochéométrie équimolaire) dans 50 ml d'acide acétique glacial. Le mélange est porté à reflux pendant 2h, après refroidissement et filtration le solide est recristallisé dans un mélange eau-éthanol.

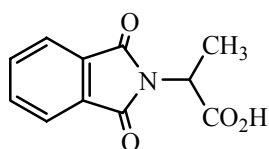
a- N-Phtalimidoglycine 4a

Recristallisé dans un mélange éthanol-eau (1:4)

Rdt = 83 %

Pf = 196 °C

IR ν max (cm^{-1}) (KBr): 3565 (O-H acide), 1846 et 1771 (C=O Phtalimido), 1725 (C=O acide), 1608 (C=C arom). δ max (cm^{-1}): 720 (=CH arom).

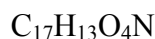
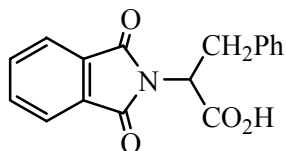
b- L N-Phtalimidoalanine 4b

Recristallisé dans un mélange éthanol-eau (2:3).

Rdt = 77.80 %

Pf = 130 °C

IR ν max (cm^{-1}) (KBr): 3259 (O-H acide), 1776 et 1757 (C=O Phtalimido), 1692 (C=O acide). δ max (cm^{-1}): 724 (=CH arom).

d- D,L N-Phtalimidophénylalanine 4d

Recristallisé dans un mélange éthanol-eau (1:4)

Rdt = 86%.

Pf = 180°C.

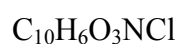
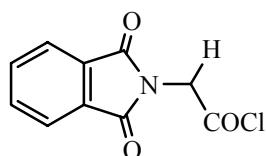
IR ν max (cm^{-1}) (KBr): 3468 (O-H acide), 1774 (C=O phtalimido), 1721 (C=O carboxyle), 1603 (C=C arom).

III.2. Synthèse des aminoacides activés 5 (a,b,c,d,e,f)

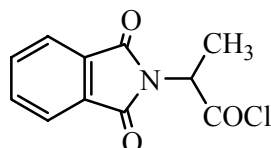
Mode opératoire général

Un ballon bicol muni d'un réfrigérant, une garde de CaCl₂, et une ampoule à addition, on introduit (6.74 mmol) de l'acide aminé N-protégé 4, on additionne goutte à goutte 1.9 ml (26.98 mmol) de SOCl₂ à 0°C. Le mélange est porté à reflux pendant une heure. L'excès de SOCl₂ est distillé. L'acide aminé N-protégé et activé 5 ainsi obtenu est engagé directement dans la réaction d'estérification suivante. Nous avons pris un échantillon pour analyse IR.

a- Chlorure de 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acétyle 5a

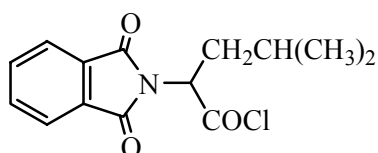


b- Chlorure de 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoyle 5b

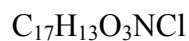
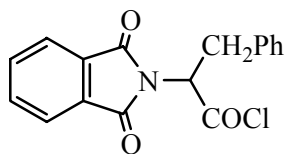


IR ν_{max} (cm⁻¹) (film): 1832 (C=O chlorure d'acyle), 1795 et 1779 (C=O Phtalimido). δ_{max} (cm⁻¹): 718 (=CH arom).

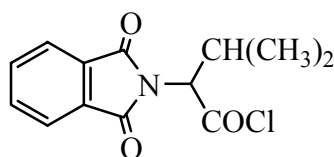
c- Chlorure de 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-méthylpentanoyle 5c



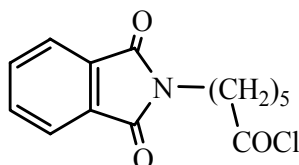
IR ν_{max} (cm⁻¹) (film): 1799 (C=O chlorure d'acyle), 1779 et 1720 (C=O Phtalimido). δ_{max} (cm⁻¹): 718 (=CH arom).

d- Chlorure de 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phénylpropanoyle 5d

IR ν_{max} (cm^{-1}) (film): 1796 (C=O chlorure d'acyle), 1779 et 1721 (C=O Phtalimido). δ_{max} (cm^{-1}): 735 (=CH arom).

e- Chlorure de 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-méthylbutanoyle 5e

IR ν_{max} (cm^{-1}) (film): 1805 (C=O chlorure d'acyle), 1790 et 1723 (C=O Phtalimido). δ_{max} (cm^{-1}): 732 (=CH arom).

f- Chlorure de 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)hexanoyle 5f

IV. Estérification

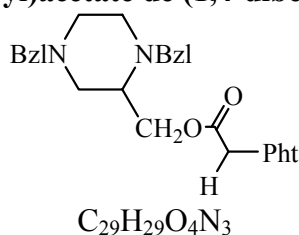
Synthèse des 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)alcanoate de (1,4-dibenzylpipérazin-2-yl) méthyle **6** (a,b,c,d,e,f)

Mode opératoire général

On additionne une solution de (2 g (6.74 mmol) de 2-(hydroxyméthyl)pipérazine **3** dans 30 ml de dichlorométhane et 0.9 ml (6.74 mmol) de triéthylamine) goutte à goutte à l'acide aminé N-protégé et activé **5** déjà préparé (mode opératoire III.2). Le mélange est laissé 48 heures à température ambiante et sous agitation, puis 2 heures de reflux. La phase organique est lavée avec une solution de NaHCO₃, et plusieurs fois à l'eau, puis séchée sur CaSO₄, filtrée, et évaporée sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice.

Tous ces produits sont de nature liquide visqueuse marron sauf le **6b** (solide jaunâtre).

a- Le 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)acétate de (1,4-dibenzylpipérazin-2-yl) méthyle **6a**

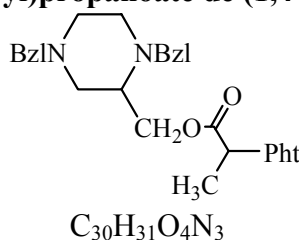


Rdt = 62 %.

Rf = 0.28(4:0.1) CHCl₃ / MeOH.

IR v_{max} (cm⁻¹) (film): 3027 (C-H arom), 2811 (C-H aliph), 1772 (C=O phtalimido), 1723 (C=O ester), 1606 (C=C arom).

b- Le 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)propanoate de (1,4-dibenzylpipérazin-2-yl)méthyle **6b**



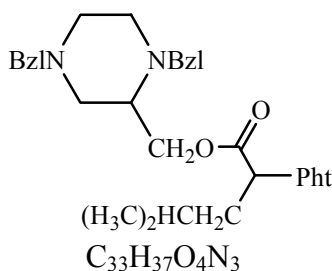
Rdt = 77.8 %

Pf = 98 °C

Rf = 0.12, (1.5:3.5:1) CHCl₃ / éther de Pétrôle / Acétate d'éthyle

IR v_{max} (cm⁻¹) (film): 3028 (C-H arom), 2809 (C-H aliph), 1778 et 1742 (C=O phtalimido), 1712 (C=O ester).

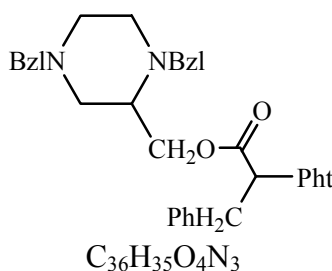
c- Le 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-4-méthylpentanoate de (1,4-dibenzylpipérazin-2-yl) méthyle 6c



Rdt = 61 %

IR ν_{max} (cm^{-1}) (film): 3060 (C-H arom), 2961 (C-H aliph), 1774 (C=O phtalimido), 1715 (C=O ester). δ_{max} (cm^{-1}): 720 (=CH arom).

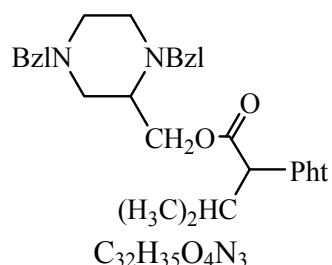
d- Le 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-3-phénylpropanoate de (1,4-dibenzylpipérazin-2-yl) méthyle 6d



Rdt = 89.4 %

IR ν_{max} (cm^{-1}) (film): 3028 (C-H arom), 2946 (C-H aliph), 1775 et 1742 (C=O phtalimido), 1714 (C=O ester). δ_{max} (cm^{-1}): 720 (=CH arom).

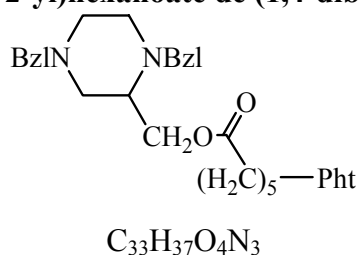
e- Le 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-3-méthylbutanoate de (1,4-dibenzylpipérazin-2-yl) méthyle 6e



Rdt = 61 %.

Rf = 0.2, (6:0.05) CH_2Cl_2 / MeOH.

IR ν_{max} (cm^{-1}) (film): 3028 (C-H arom), 2963 (C-H aliph), 1771 (C=O phtalimido), 1717 (C=O ester). δ_{max} (cm^{-1}): 719 et 700 (=CH arom).

f- Le 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)héxanoate de (1,4-dibenzylpipérazin-2-yl) méthyle 6f

Rdt = 67.5 %

Rf = 0.62, (13:0.1) CH_2Cl_2 / MeOH

IR ν_{max} (cm^{-1}) (film): 3028 (C-H arom), 2931 (C-H aliph), 1771 (C=O phtalimido), 1713 (C=O ester). δ max (cm^{-1}): 721 et 700 (=CH arom).

V. Débenzylation

Synthèse des diamine 7 (a,b,c,d,e)

Mode opératoire général

Dans un ballon monocol muni d'un réfrigérant, on introduit 4.23 g (8.06 mmol) du composé 6, dans 60 ml de MeOH, 10.15 g (161.26 mmol) de formiate d'ammonium et 1.74 g (16.12 mmol) de palladium sur charbon (10%). Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, on filtre le Pd/c, puis on évapore le méthanol. On obtient la diamine sous forme de sel de diacétate. Le sel est engagé directement dans la réaction d'amidification suivante.

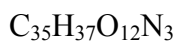
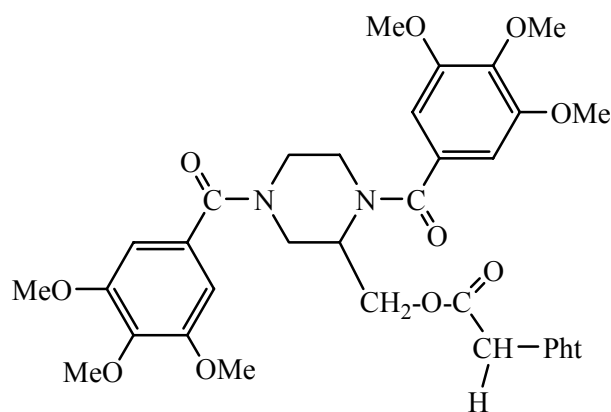
VI. Amidification

Synthèse des 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)alcanoate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl) pipérazin-2-yl)méthyle 8 (a,b,c,d,e)

Mode opératoire général

Dans un ballon, surmonté d'une ampoule à addition, et d'une garde de $CaCl_2$, sont introduits le sel de la diamine 7 dans du dichlorométhane sec et 2.5 éq de triéthylamine. On additionne goutte à goutte une solution de 2 éq de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle dans le dichlorométhane sec. Le mélange est mis sous agitation à température ambiante pendant une nuit. La phase organique est lavée avec une solution de $NaHCO_3$, et plusieurs fois à l'eau, puis séchée sur $CaSO_4$, filtrée, et évaporée sous vide.

a- Le 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)acétate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazin-2-yl)méthyle **8a**



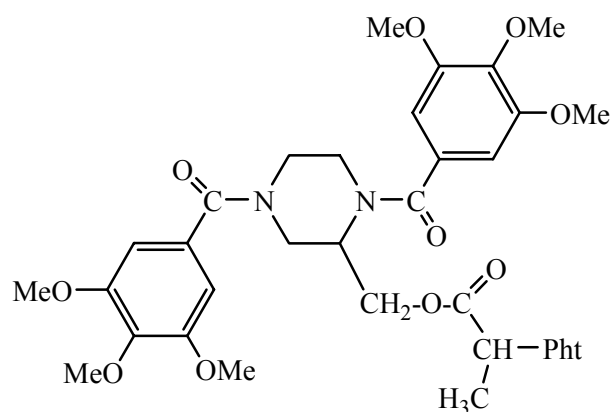
Solide crème

Pf = 127 °C

Rf = 0.78; (4:1) CH₂Cl₂ / Acétate d'éthyle

IR ν (cm⁻¹) (KBr): 3015 (C-H arom), 2946 (C-H aliph), 1750 (C=O ester), 1686 (C=O amide), δ max (cm⁻¹): 763 (=CH arom).

b- Le 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)propanoate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazin-2-yl)méthyle **8b**



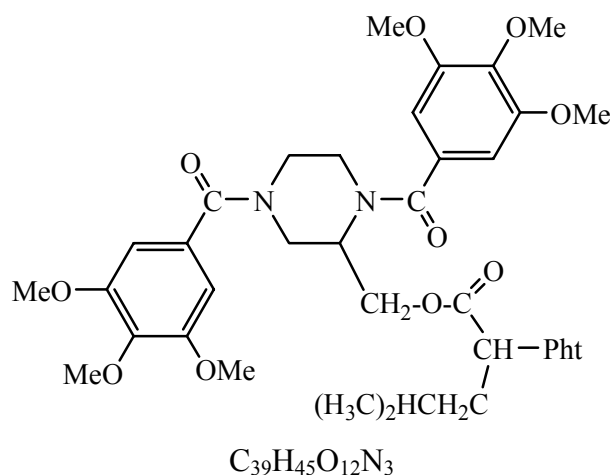
Solide blanc

Rdt = 69.7 %

Pf = 167 °C

IR ν (cm⁻¹) (KBr): 3015 (C-H arom), 2947 (C-H aliph), 1730 (C=O ester), 1684 (C=O amide).

c- Le 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-méthylpentanoate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl) pipérazin-2-yl)méthyle 8c

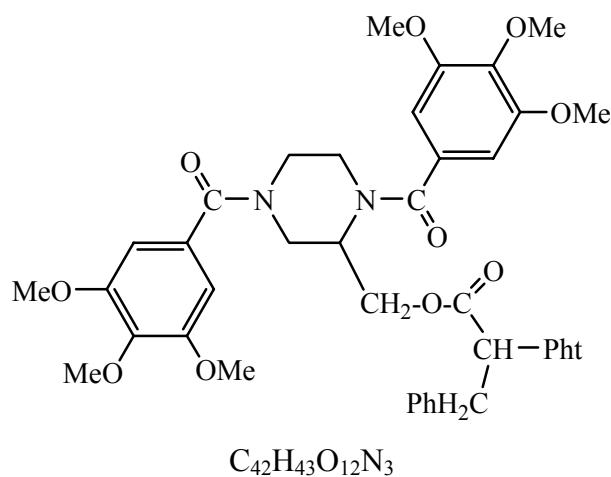


Visqueux marron

Rdt = 15.47 %

IR ν (cm^{-1}) (film): 3027 (C-H arom), 2959 (C-H aliph), 1780 (C=O phtalimido), 1718 (C=O ester), 1659 (C=O amide).

d- Le 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phénylpropanoate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl) pipérazin-2-yl)méthyle 8d

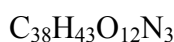
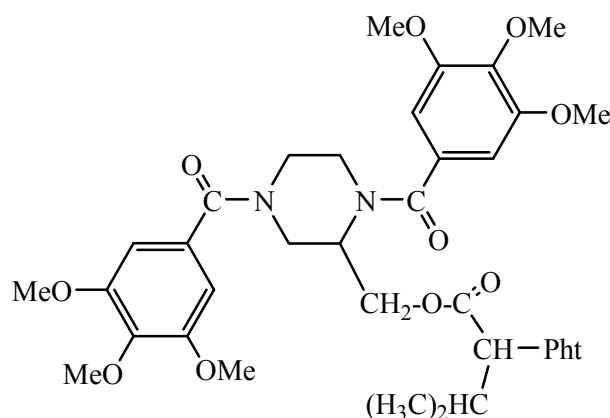


Visqueux marron

Rdt = 7.6 %

IR ν (cm^{-1}) (film): 3061 (C-H arom), 2963 (C-H aliph), 1773 (C=O phtalimido), 1716 (C=O ester), 1651 (C=O amide).

e-Le 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-méthylbutanoate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl) pipérazin-2-yl)méthyle 8e



Visqueux marron

Rdt = 57.8 %

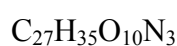
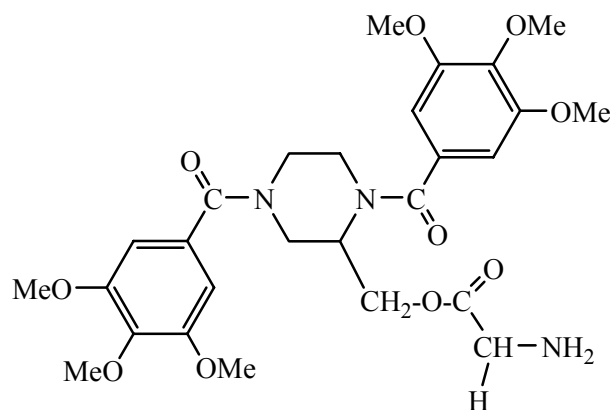
IR ν (cm^{-1}) (film): 3026 (C-H arom), 2836 (C-H aliph), 1784 et 1749 (C=O phtalimido), 1717 (C=O ester), 1645 (C=O amide). δ max (cm^{-1}): 742 (=CH arom).

VII. Déprotection

Synthèse des 2-aminoalcanoate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazin-2-yl)méthyle 9 (a,b,c,d,e)

Mode opératoire général

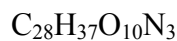
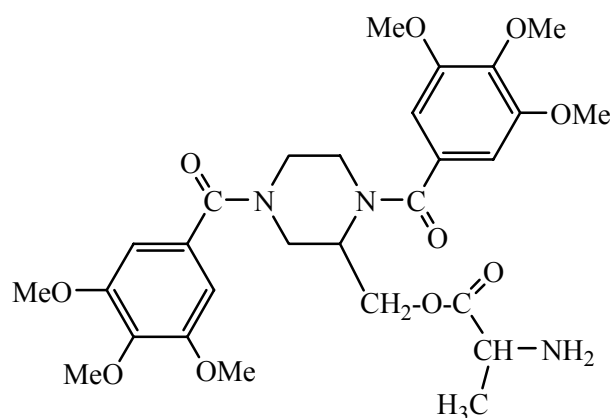
Dans un ballon, on introduit, 0.07 ml (1.09 mmol) de l'hydrazine 5 %, 0.4 g (0.545 mmol) du composé 8 et un mélange de 9 ml de CH_2Cl_2 et de MeOH (2:1). Le mélange est laissé 24 heures sous agitation à température ambiante. On filtre le solide obtenu, le filtrat est évaporé. Le résidu obtenu est dissout dans l'eau, puis on ajoute une solution de KOH jusqu'à pH = 11. La solution ainsi obtenue est extraite avec le CH_2Cl_2 . La phase organique est séchée sur CaSO_4 , filtré, et évaporée sous vide.

a- le 2-aminoacétate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazin-2-yl) méthyle **9a**

Solide blanc

Rdt = 61.6 %

IR ν (cm⁻¹) (KBr): 3293 et 3209 (-NH₂), 2963 (C-H aliph), 1686 (C=O amide), δ max (cm⁻¹): 801 (=CH arom).

b- le 2-aminopropanoate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazin-2-yl) méthyle **9b**

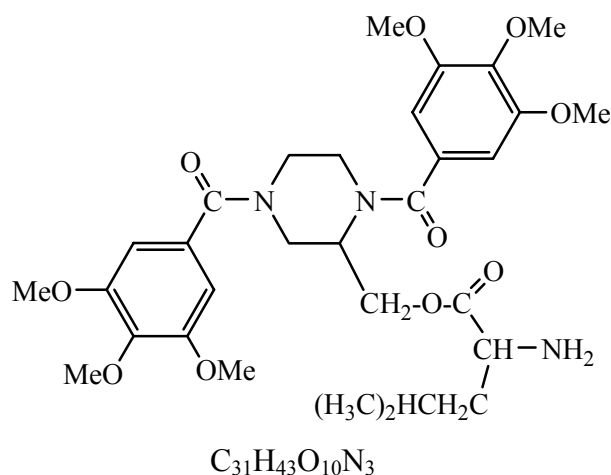
Solide crème

Rdt = 98.2 %

Pf = 86 °C

IR ν (cm⁻¹) (KBr): 3361 et 3184 (-NH₂), 2963 (C-H aliph), 1717 (C=O ester), 1662(C=O amide).

c- le 2-amino-4-méthylpentanoate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazin-2-yl) méthyle 2c

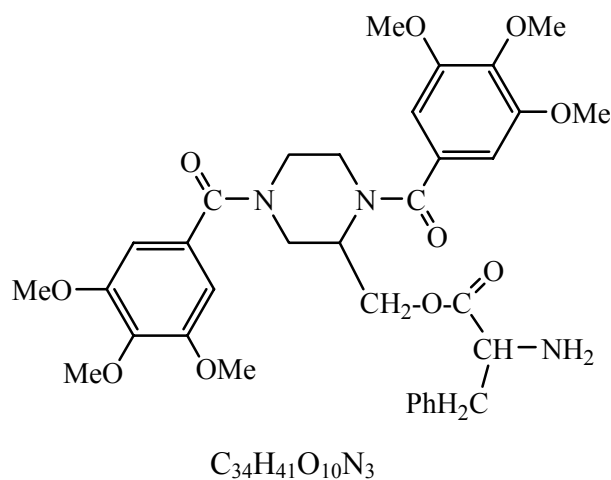


Visqueux marron

Rdt = 80.7 %

IR ν (cm^{-1}) (film): 3360 et 3182 ($-NH_2$), 3027 C-H arom), 2963 (C-H aliph), 1717 (C=O ester), 1661(C=O amide).

d- le 2-amino-3-phénylpropanoate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazin-2-yl) méthyle 2d

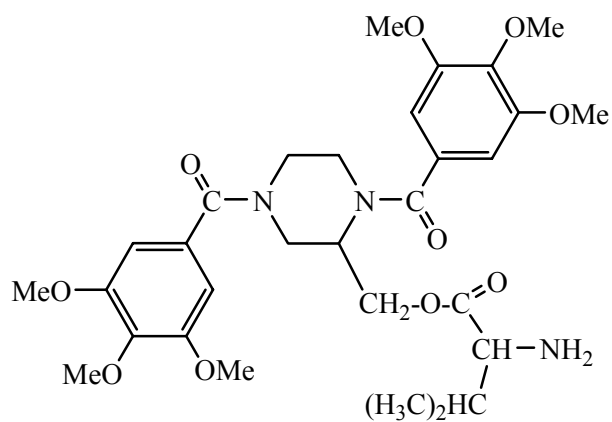


Visqueux marron

Rdt = 53.5 %

IR ν (cm^{-1}) (film): 3364 et 3187 ($-NH_2$), 3027 C-H arom), 2963 (C-H aliph), 1718 (C=O ester), 1661(C=O amide).

e- le 2-amino-3-méthylbutanoate de (1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazin-2-yl)
méthyle **2e**



Visqueux marron

Rdt = 75.48 %

IR ν (cm^{-1}) (film): 3387 et 3329 ($-\text{NH}_2$), 2941 (C-H aliph), 1715 (C=O ester), 1640 (C=O amide),

δ max (cm^{-1}): 700 (=CH arom).

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Nous avons atteint nos objectifs fixés au départ, à savoir la synthèse des analogues structuraux du PMS 601, substitués en position 2 de la pipérazine par des dérivés d'acides aminés (composé **9**).

Mais, il reste beaucoup à faire, sur le plan de synthèse, on essaye d' :

- introduire le substituant ($-\text{CH}_2\text{NHCOCHR}\text{NH}_2$) en position 2 de la pipérazine.

Ces dérivés peuvent être obtenus par condensation de la 1,4-dibenzyl-2-(aminométhyl) pipérazine sur les acides aminés protégé et activé ;

- introduire le substituant ($-\text{CH}_2\text{NHCHR}\text{CO}_2\text{H}$) en position 2 de la pipérazine.

Sur le plan des tests biologiques on voudrait bien tester les premières molécules obtenues afin d'étudier l'influence de ces nouveaux substituants sur la double activité (anti PAF, anti HIV).

Enfin, les composés obtenus possèdent une fonction NH_2 sur le substituant en position 2 de la pipérazine. On peut alors greffer un autre acide aminé, ce qui nous ramène à des dérivés peptidiques.

ملخص

الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية ينجر عنه أعراض التهاب مزمن و إصابات عصبية نتيجة هذا الإلتهاب. مضاد لعامل الباف المشتق من 4,1-ثنائي(3,4,5-ثلاثي الميطوكسيبانزويل) بيبيرازين (ب م س 601) الذي أظهر فعالية مزدوجة ضد اللالتهاب وكذلك مضاد للفيروس. الهدف من عملنا هو صنع بنيات مشابهة ل ب م س 601 مشتقة من أحماض أمينية في المركز 2 من حلقة الببيرازين.

الكلمات المفاتيح : VIH و PAF, تحضير الببيرازين, أحماض أمينية.

Résumé

L'infection par le VIH s'accompagne d'un syndrome inflammatoire chronique et les atteintes neurologiques sont en partie la conséquence de cette inflammation. Un antagoniste du PAF dérivés de la 1,4-di-(3,4,5-triméthoxybenzoyl)pipérazine (PMS 601) est doté de da double activité anti-inflammatoire et anti-virale. L'objectif de notre travail consiste à synthétiser des analogues structuraux du PMS 601 dérivés des acides aminés en position 2 de la pipérazine.

Mots clés: VIH/PAF, synthèse de la pipérazine, acides aminés.

Abstract

The infection by the HIV is accompanied by a chronic inflammatory syndrome and the neurological attacks are partly the consequence of this inflammation. An antagonist of the PAF derived from the 1,4-di- (3,4,5-triméthoxybenzoyl) piperazine (PMS 601) is endowed with a double anti-inflammatory and antiviral activity. Our objective in this work is the synthesis of -2- substituted piperazine structural analogs of PMS 601 derived from amino-acids.

Key words: VIH/PAF, synthesis of pipérazine, amino acids.