

Chapitre I : Partie bibliographique

I- La quinoléine et ses dérivés

1- *Intérêt biologique et utilisation*

La quinoléine, naturelle ou synthétique constitue le motif structural principal d'un grand nombre de molécules présentant des propriétés pharmacologiques, et qui ont trouvé leur utilisation dans le domaine thérapeutique.

La quinine 1, introduite en Europe en 1643, est la plus ancienne et la plus connue des dérivés de la quinoléine. C'est un alcaloïde utilisé pour traiter le paludisme ^[8], aussi pour soigner les crampes musculaires ^[9]. Elle provient d'un arbuste (quinquina) que l'on trouve en Amérique du Sud, dans la cordillère des Andes. Bien qu'efficace pour traiter le paludisme, la quinine s'avère toxique pour le système nerveux ^[10]. C'est pourquoi elle est de nos jours remplacée par des substances dérivées comme la quinacrine ou la chloroquine. *La quinidine 2*, son énantiomère naturel est un alcaloïde extrait de l'écorce du quinquina, elle est constituée de deux parties : méthoxy-6 quinoléine, reliée par l'intermédiaire d'une fonction alcool secondaire à un noyau quinuclidique, plus complexe, portant un groupement vinyle. La quinidine est le stéréoisomère de la quinine.

Cette stéréoisomérisie influe peu sur l'activité antimalarique, car la quinidine est aussi active que la quinine sur l'hématozoaire du paludisme, le *Plasmodium* ^[11]. Cependant, ses effets cardiaques la rendent inutilisable pour le traitement de cette maladie ; elle a, en effet, une action dépressive sur le cœur car elle diminue son excitabilité (activité bathmotrope négative) en ralentissant la vitesse d'entrée du sodium dans les cellules musculaires cardiaques (activité antiarythmique ^[12]).

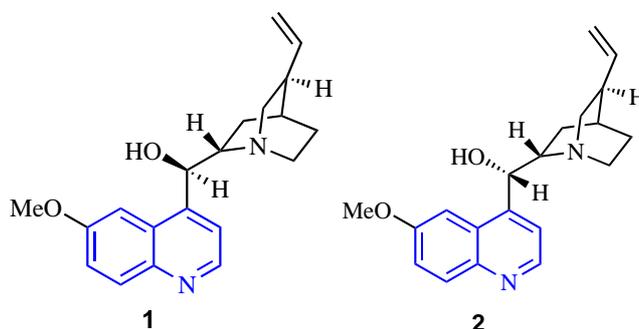


Figure 2 : Dérivés de la quinoléine antimalariques naturels

Il y'a eu plusieurs découvertes d'un grand nombre de molécules bioactives possédant un noyau quinoléique dans la littérature ^[13] et qui montrent une grande efficacité dans le domaine thérapeutique ^{[14][15]}, dont on citera les plus significatifs.

La *méfloquine* **3**, a une structure proche de la quinine naturelle. Elle est efficace sur les 4 espèces de Plasmodium (*falciparum*, *vivax*, *malaria* et *ovale*) [16].

La *chloroquine* **4,4'**, est un antipaludique de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. Elle exerce une action essentiellement schizontocide sur les formes érythrocytaires des plasmodiums [17].

Les Analogues de la *ferrochloroquine* **5** synthétisés par Chibale et al en 2000, ont également montré une activité antipaludique. Dans ces analogues, la chaîne carbonée de la chloroquine est remplacée par le groupe ferrocényle [18].

Une série d'*uréido-4-quinolinamides* **6** synthétisée par Modapa et al en 2009 a enregistré un effet antipaludique contre la souche de Plasmodium *falciparum* sensible à la chloroquine [19].

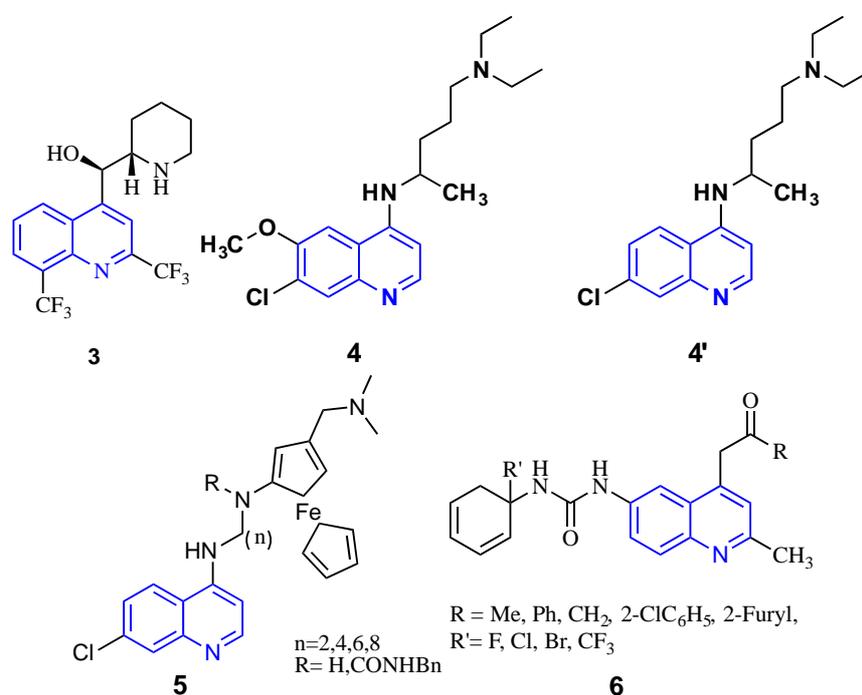
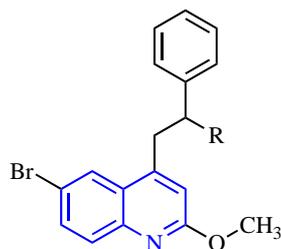


Figure 3 : Dérivés de la quinoléine antipaludiques synthétiques

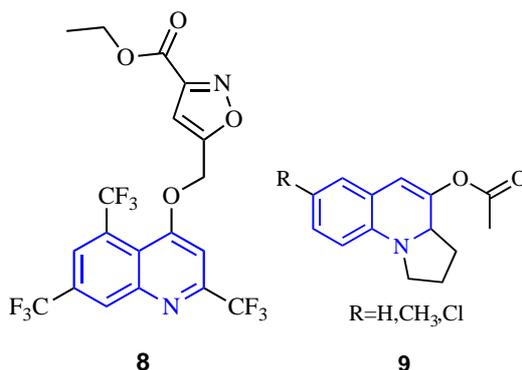
Des dérivés de 3-benzyl-6-bromo-2-méthoxy quinoléine **7** synthétisés par Upadhayaya et al ont été jugées actives contre la souche *Mycobacterium tuberculosis*, grâce à des techniques de modélisation moléculaire [20]. Une série de composés à base de quinoléine portant une chaîne latérale contenant de l'isoxazole **8** développée par Lileinkampf et al s'est avéré être également active contre la même souche [21].

Des dérivés de pyrroloquinoline **9** développés par Farah et al en 2014 se sont révélés être des agents antibactériens puissants contre les souches de *E. coli* et *Sureure* [22].



R = Imidazolyl, Pyrazolyl, 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazinyl, 6-amino-chromen02-one.

7

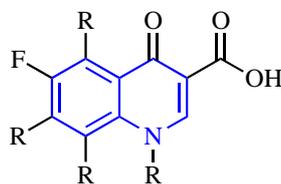


8

9

Figure 4 : Composés quinoléiques à activité antibactérienne

La fluoroquinolone **10**, (noyau quinoléine-3-carboxylique modifié par la présence d'un atome de fluor et d'un cycle pipérazine), c'est une famille d'antibiotiques qui ont une importante place dans l'antibiothérapie [23]. Les Fluoroquinolones sont des antibiotiques bactéricides, dérivant des quinolones par des modifications chimiques, notamment par l'ajout d'un atome de fluor. Elles ont l'avantage d'avoir un large spectre antibactérien, et elles sont actives sur les bactéries en phase de croissance et les bactéries quiescentes (en repos), contrairement à de nombreux autres antibiotiques [24].



10

Figure 5 : Fluoroquinolones

Après la découverte de la famille fluoroquinolone plusieurs dérivés sont maintenant commercialisés et utilisés en milieu hospitalier, on peut citer : *péfloxacin* **11**, *norfloxacin* **12**, *ofloxacin* **13**, *ciprofloxacin* **14**.

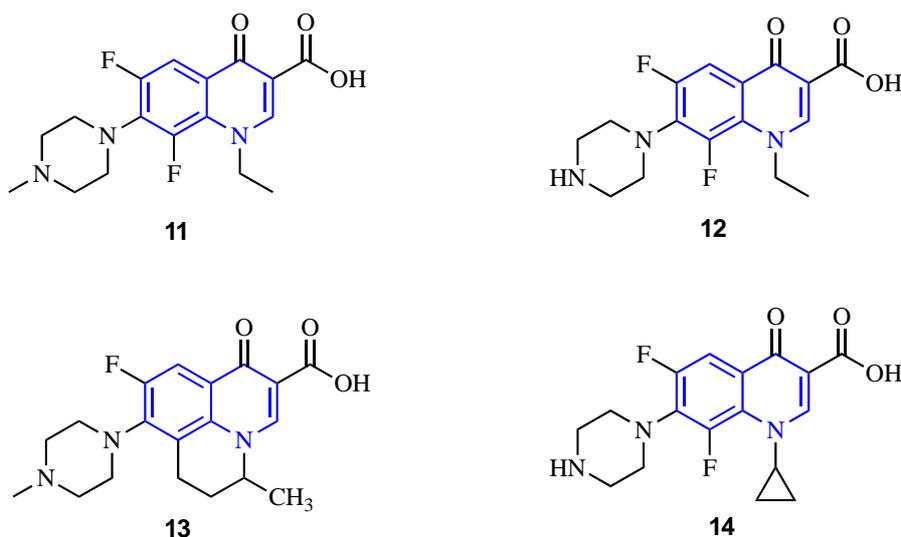


Figure 6 : Dérivés de la fluoroquinolone à activité antibactérienne démontrée

La broxyquinoléine **15** a été préparée par la bromation du 5-formyl-8-quinolinol, utilisée comme antiseptique [25].

Le Yatrène **16**, est aussi décrit comme un antiseptique efficace [26].

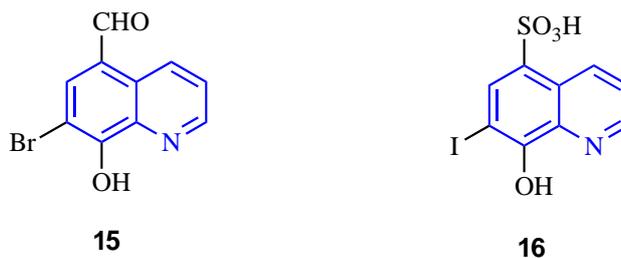


Figure 7 : Dérivés de la quinoléine antiseptiques

Quelques exemples de composés extraits de produits naturels sont également rapportés dans la littérature.

La Camptothécine (CPT) **17**, alcaloïde pentacyclique indolizino-quinoléique à fonction lactone, isolé d'un arbuste chinois le *camptotheca acuminata* pour la première fois en 1966 par Wall et Coll [27]. Ce composé a des propriétés cytotoxiques et antitumorales par action inhibitrice des topoisomérases I. Le développement clinique de la Camptothécine a été interrompu dans les années 70 [28]. Mais elle est devenue une matière première pour l'obtention de dérivés hémisynthétiques de même mécanisme d'action, eux-mêmes utilisés en thérapeutique anticancéreuse (topotécane [29] **18**, irinotécane [30] **19**).

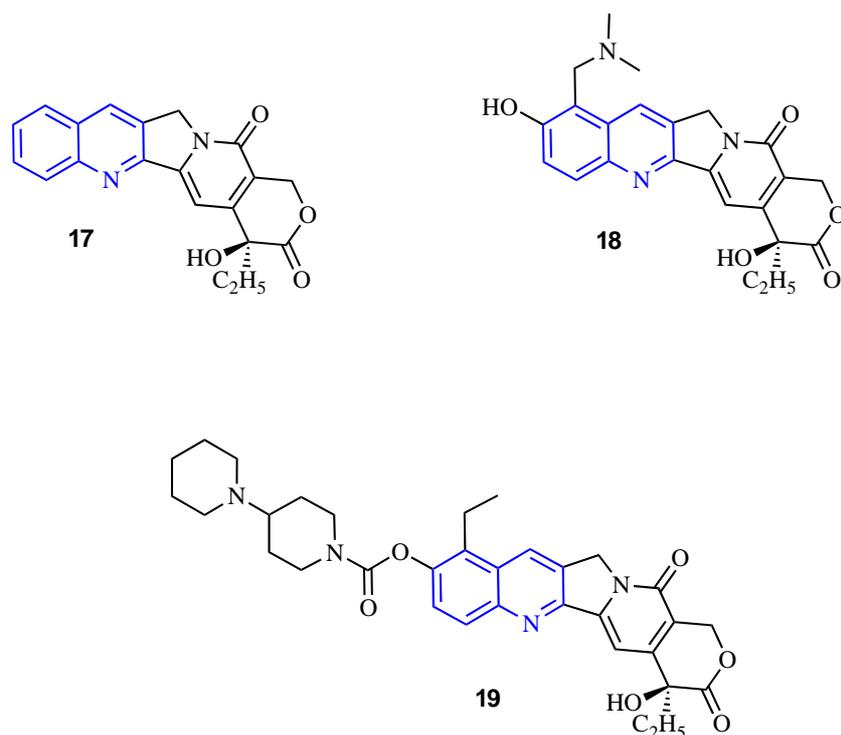


Figure 8 : Exemples de composés quinoléiques naturels et héli-synthétiques

Le second exemple se rapporte à l'utilisation de l'écorce de *Galipea longifolia*, qui contient toute une série de composés à noyau quinoléique (12 produits ont été isolés **20-25**). Elle est utilisée sous forme de cataplasme dans le traitement de certaines lésions de la peau dont la leishmaniose cutanée [31].

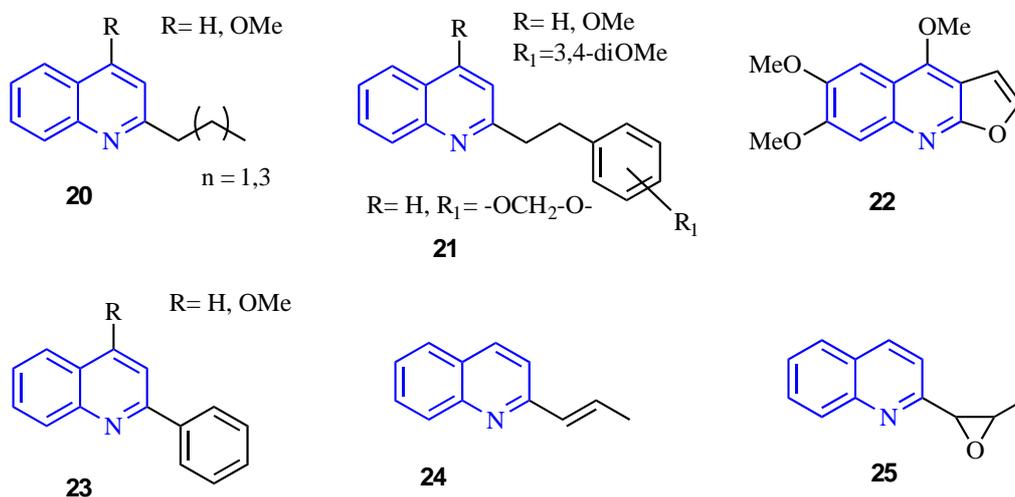


Figure 9 : Composés quinoléiques extraits de l'écorce de *Galipea longifolia*

De nombreux autres exemples de composés synthétiques à activité biologique importante sont autant décrits dans la littérature, tel que l'acide nalidixique (26) qui est l'un des premiers produits biologiquement actifs connus. Il est utilisé comme un antiseptique, désinfectant, et aussi un antibiotique de la classe des quinolones. L'acide oxolinique (27), proche de l'acide

nalidixique, possède un effet antibactérien sur certaines souches telles que : L'Eschérichia colis ou la Proteus Enterobacter ^[32].

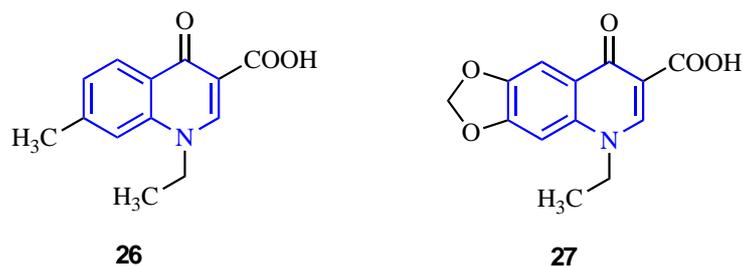


Figure 10 : Dérivés de la quinoléine possédants une fonction acide

Certains dérivés d'amido-anilinoquinoléines **28** développés par Scott et al en 2009 ont montré une activité antitumorale en inhibant la CSF-1R kinase ^[33].

4-hydroxyquinoléines **29** sont synthétisées par Mai et al en 2009 comme inhibiteurs de l'histone acétyltransférase (HAT) ^[34].

De nouveaux dérivés de 3-cyanoquinoléines **30** ont été développés par Miller et al en 2009 et évalués comme inhibiteurs des récepteurs des facteurs de croissance insuliniqes (IGF-1R) pour le traitement du cancer ^[35].

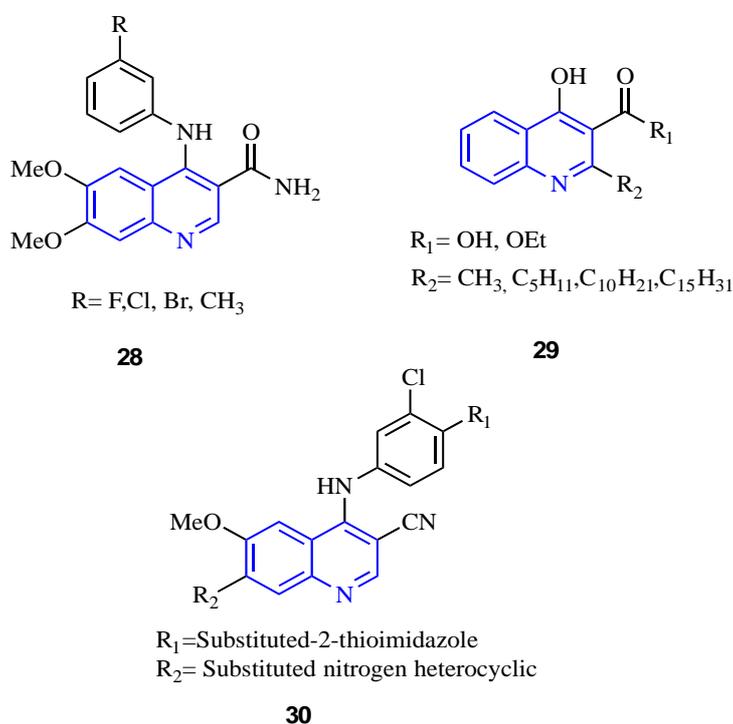


Figure 11 : Dérivés quinoléiques à activité anticancéreuse

Les dérivés quinoléiques isoxazoliques **31**, et cyanopyridiniques **32**, ont montré une très bonne activité anti-microbienne [36].

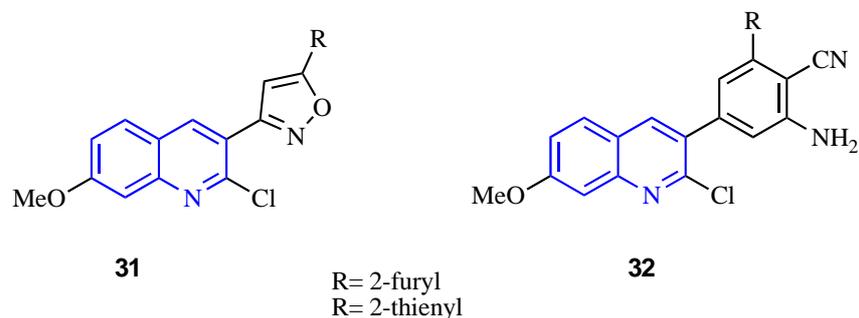


Figure 12: Dérivés quinoléiques à activité antimicrobienne

De nouveaux composés quinoléiques contenant le motif pyrazolique **33** ou pyrimidiques **34** préparés par O. A. El-sayed et coll. possèdent une activité anti-inflammatoire [37].

Une nouvelle série de dérivés de 2 (furan-2-yl) -4-phénoxyquinoléines **35,36** a été synthétisée par Chen et al en 2006 et se sont révélés être des inhibiteurs du lysozyme et de la β -glucuronidase [38] [39].

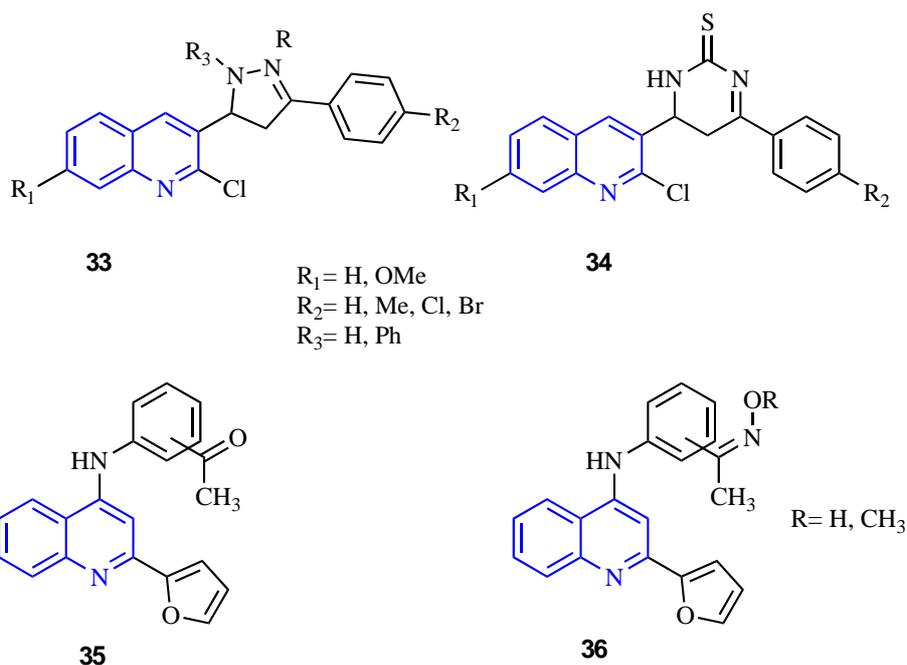


Figure 13 : composés quinoléiques à activité anti-inflammatoire

Des composés 4-thiophénés dérivés de la quinoléine **37** développés par Cai et al en 2007 en tant qu'inhibiteurs de la HMGCoA réductase et hypocholestrolaémiques [40].

Certaines tétrahydroquinoléines **38,39** ont été synthétisées par Ramos et al en 2008 se sont avérés être des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire [41].

Certains dérivés de tétrahydroquinoléine **40** ont été désignés par Rano et al en 2009 sous forme d'inhibiteurs de la protéine de transfert d'ester de cholestéryle [42]

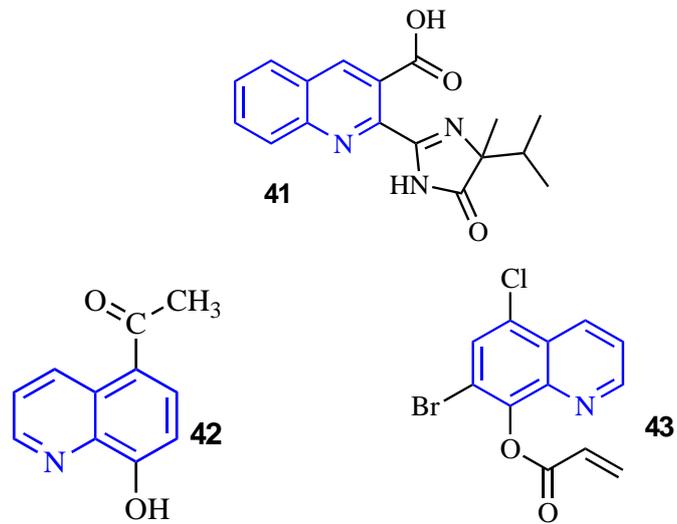


Figure 15 : Dérives de la quinoléine utilisés en agrochimie