



Symposium « BioMad 2009 »
Biodiversité-Valorisation des Substances Naturelles

Université d'Antananarivo
Madagascar

13-14-15 Octobre 2009



Synthèse et Activité des Analogues de l'Éthambutol

Présenté par **Dr. Dimby RALAMBOMANANA**

LCOSM-Département de Chimie Organique-
Faculté des Sciences-Université d'Antananarivo



Professeur Jacques BROCARD

Professeur Lydie PÉLINSKI

Laboratoire de Catalyse de Lille—

Groupe de Synthèses Asymétriques et Molécules

Thérapeutiques,

UMR CNRS 8010, ENSCL,

Université des Sciences et Technologie de Lille,

B.P. 108, 59652 Villeneuve d'Ascq, France

La Tuberculose

Les Antibiotiques et traitement

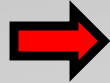
Ferrocène

Synthèse des analogues de EMB

Activité biologique

La Tuberculose

Infection bactérienne



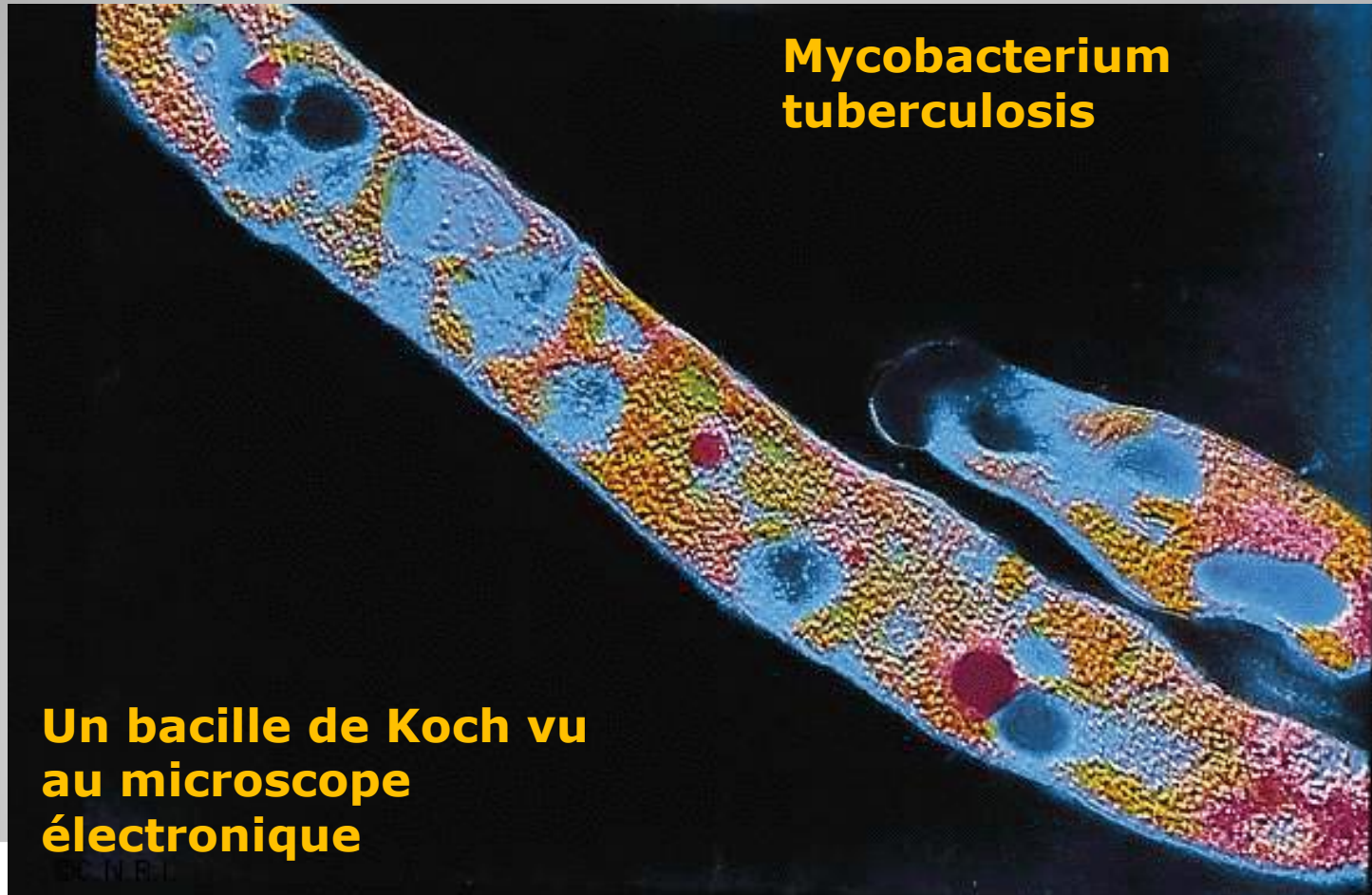
Mycobacterium tuberculosis

- Un tiers de la Population infectée
- 2M de décès par an
- VIH SIDA
- Emergence de la multi-résistance

La Tuberculose

- Contagieuse
- Bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*)

La Tuberculose



**Mycobacterium
tuberculosis**

**Un bacille de Koch vu
au microscope
électronique**

La Tuberculose

- Les antibiotiques antituberculeux
- Le traitement

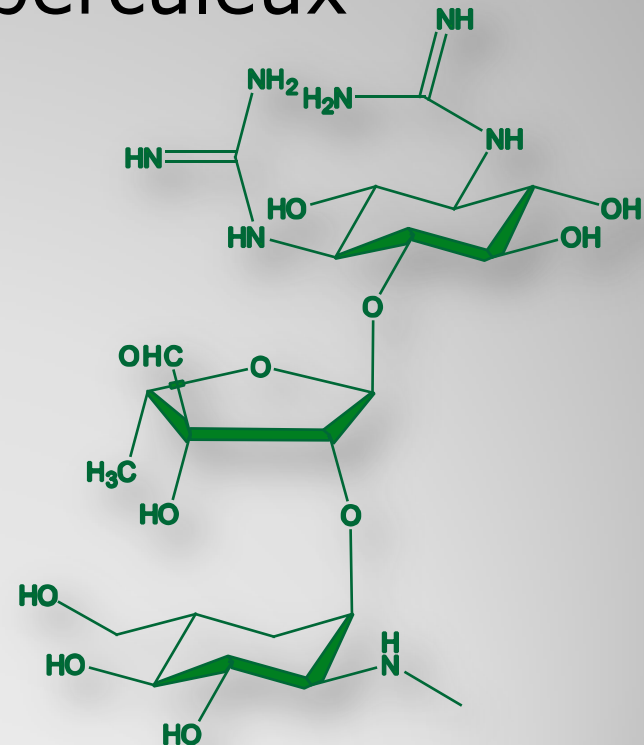
La Tuberculose

- Les antibiotiques antituberculeux
 - Streptomycine
 - Rifampicine
 - Isoniazide
 - Pyrazinamide
 - Éthambutol

La Tuberculose

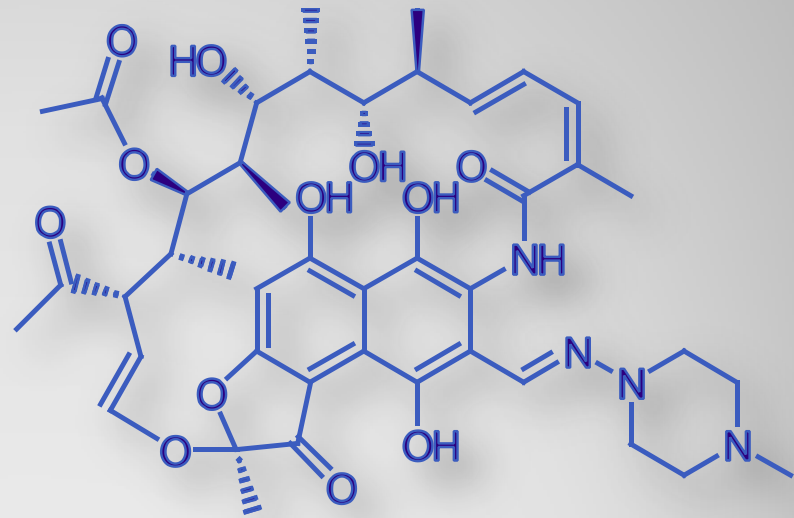
- Les antibiotiques antituberculeux

- Streptomycine
- Rifampicine
- Isoniazide
- Pyrazinamide
- Éthambutol



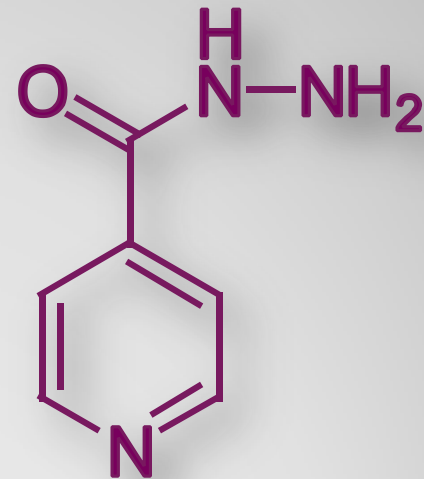
La Tuberculose

- Les antibiotiques antituberculeux
 - Streptomycine
 - Rifampicine
 - Isoniazide
 - Pyrazinamide
 - Éthambutol



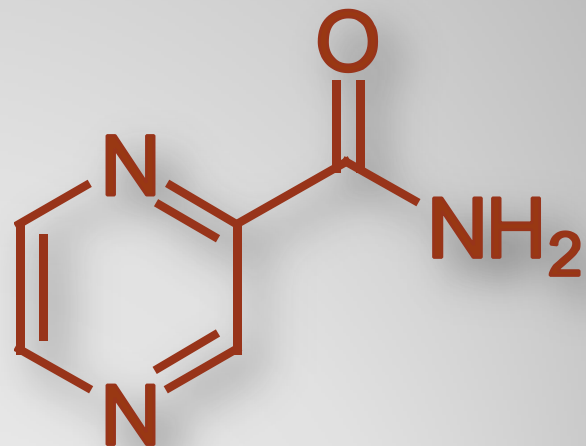
La Tuberculose

- Les antibiotiques antituberculeux
 - Streptomycine
 - Rifampicine
 - Isoniazide
 - Pyrazinamide
 - Éthambutol



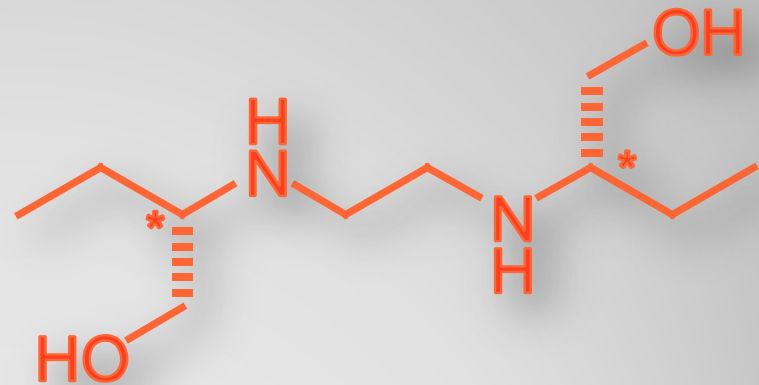
La Tuberculose

- Les antibiotiques antituberculeux
 - Streptomycine
 - Rifampicine
 - Isoniazide
 - **Pyrazinamide**
 - Éthambutol



La Tuberculose

- Les antibiotiques antituberculeux
 - Streptomycine
 - Rifampicine
 - Isoniazide
 - Pyrazinamide
 - Éthambutol

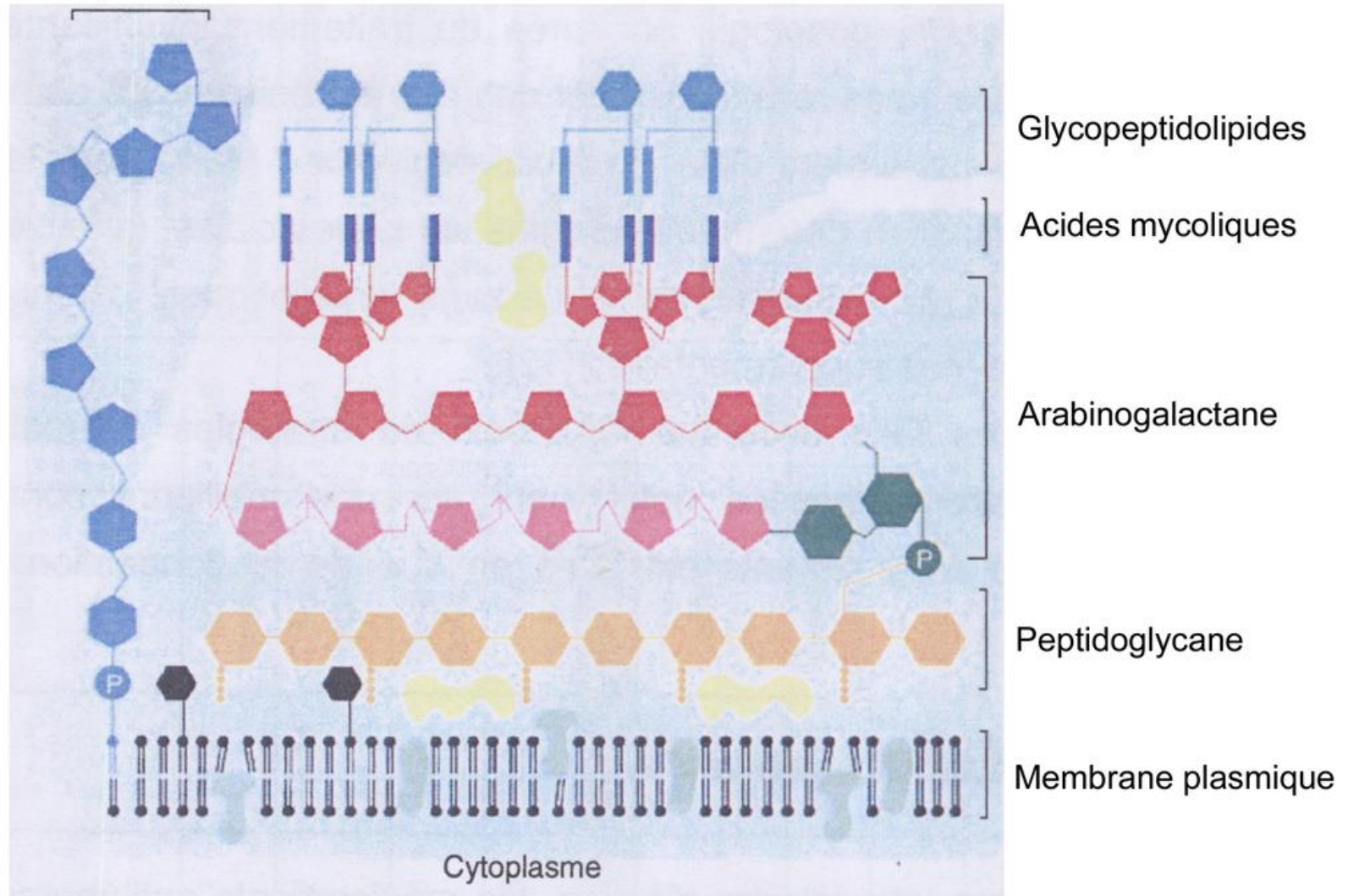


La Tuberculose

- Les antibiotiques antituberculeux
- Le traitement

Durée du traitement (mois)	Pyrazinamide	2mois
	Ethambutol	
	Rifampicine	6mois
	Isoniazide	

Lipoarabinomannane
(LAM)



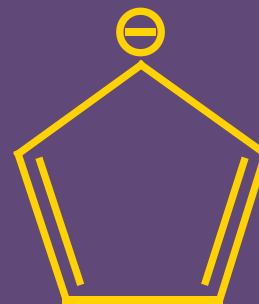
Représentation schématique de l'enveloppe cellulaire de *Mycobactérium tuberculosis*

Le ferrocène

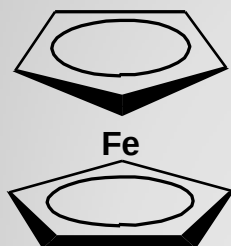
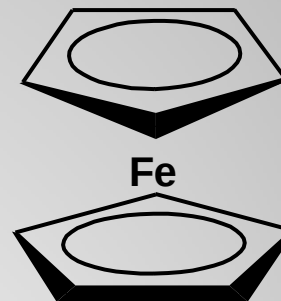
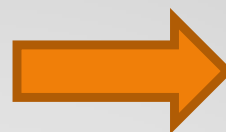
Fe^{++}

&

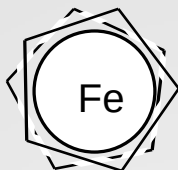
2



Structure sandwich de
Fischer et Wilkinson



=



=

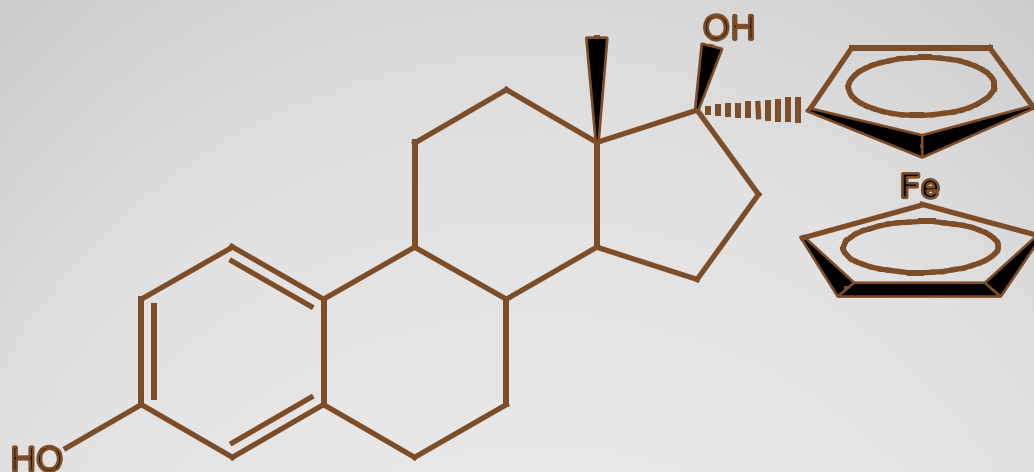
Fc

=

Ferrocène

Le ferrocène

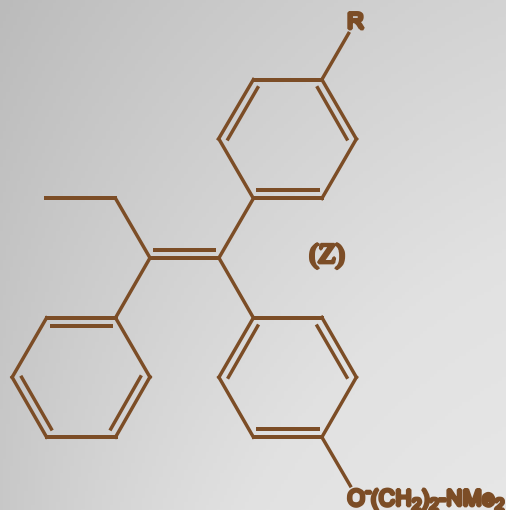
Dérivé d'une hormone stéroïdique



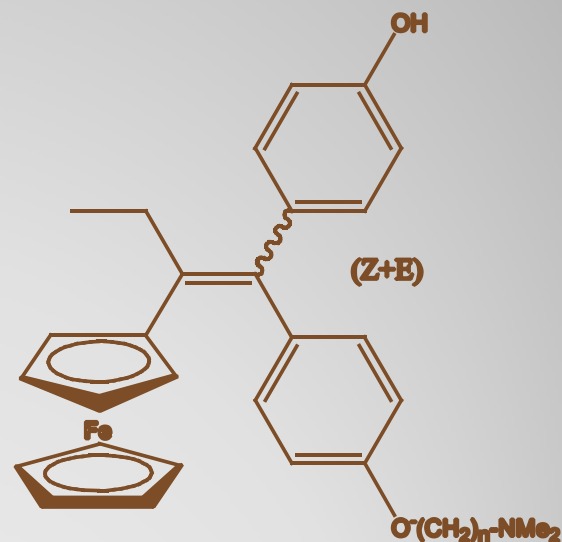
Structure moléculaire de 17 α -Ferrocényl-17 β -estradiol

Le ferrocène

L'antioestrogène « Tamoxifène » et son analogue ferrocénique « ferrocifène »

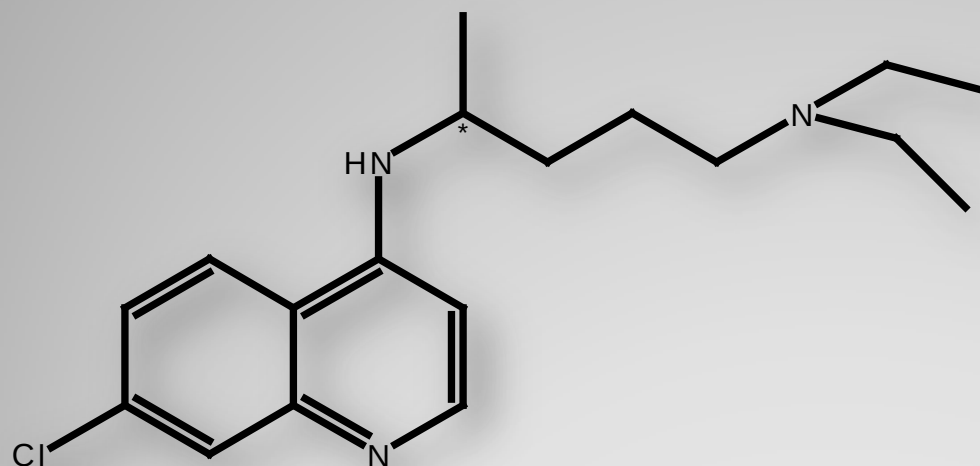


R = H : Tamoxifène
R = OH : OH-Tamoxifène

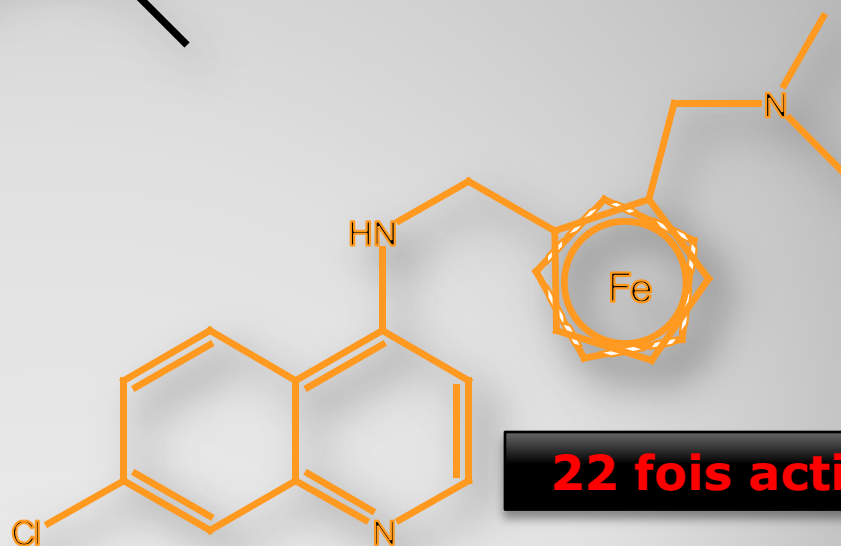


n = 3 : OH[3]-Ferrocifène
n = 4 : OH[4]-Ferrocifène

Derivé de la Chloroquine



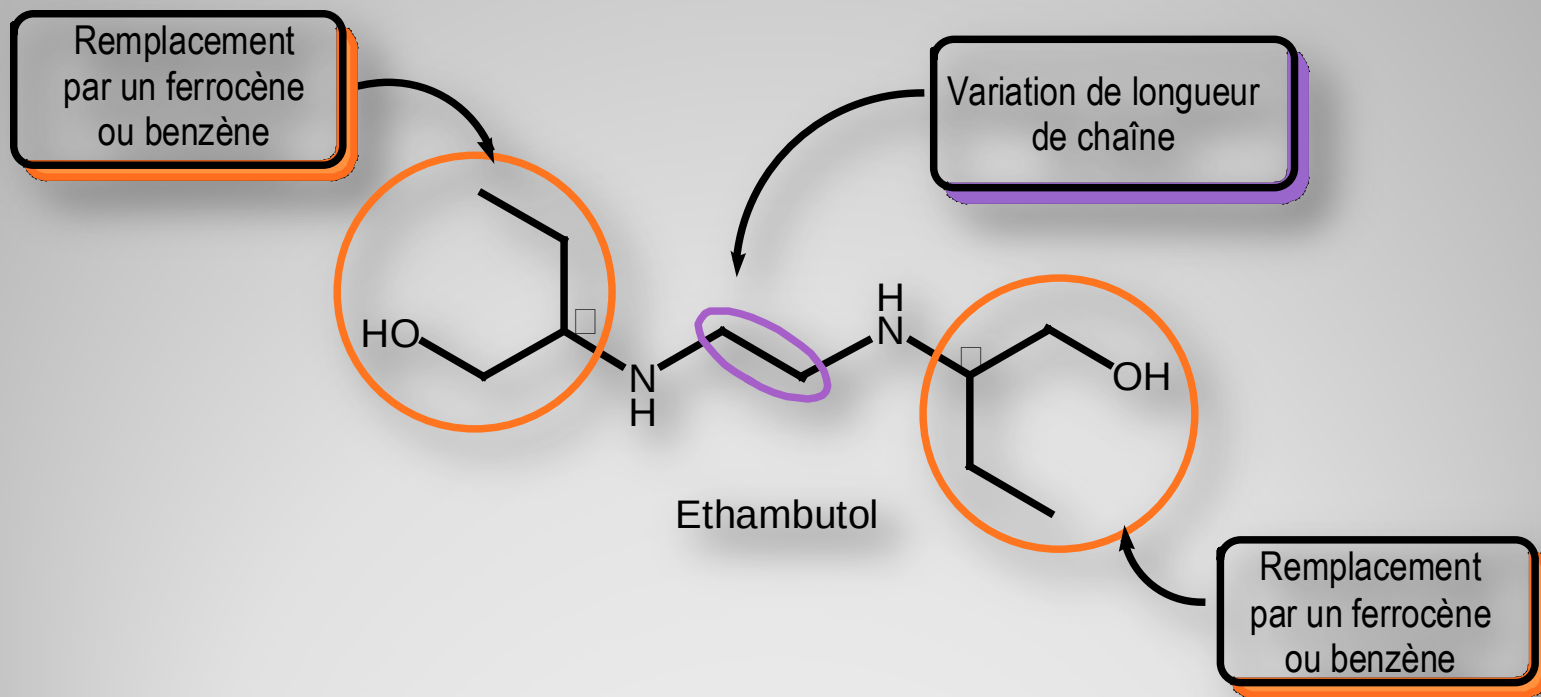
Chloroquine (CQ)



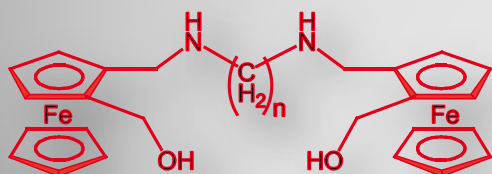
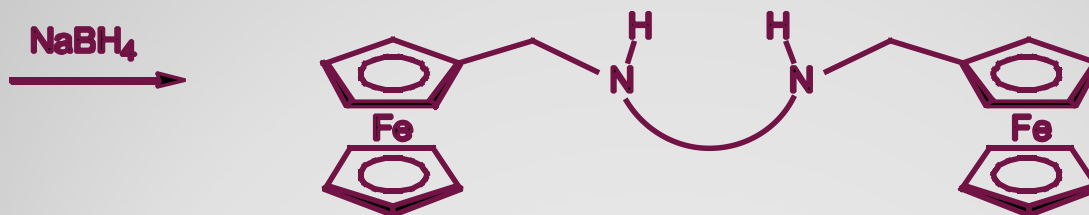
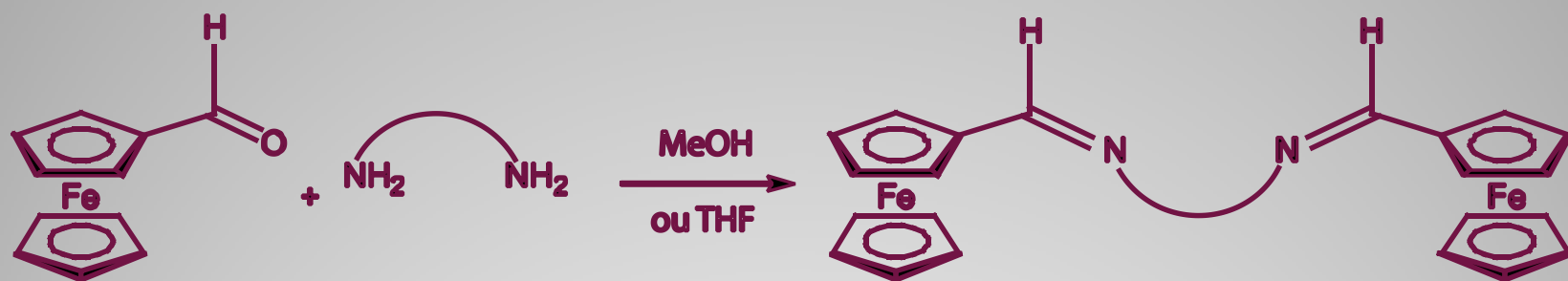
Ferroquine (FQ)

22 fois active

Synthèse des analogues de EMB



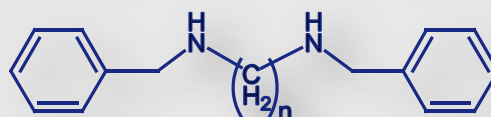
Les Etapes de la synthèse



$n = 2$, **4a**

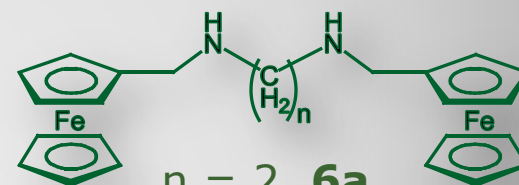
$n = 4$, **4b**

$n = 6$, **4c**



$n = 2$, **8a**

$n = 6$, **8b**



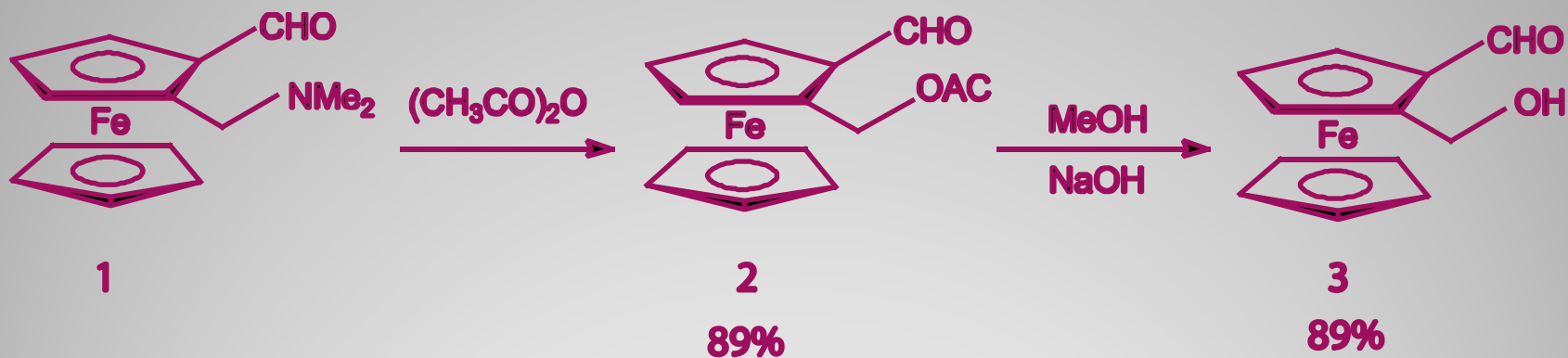
$n = 2$, **6a**

$n = 3$, **6b**

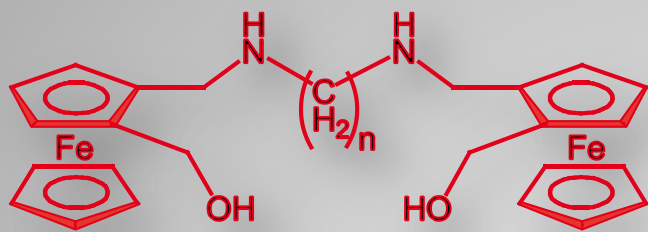
$n = 4$, **6c**

$n = 6$, **6d**

Préparation de l'aldéhyde de départ



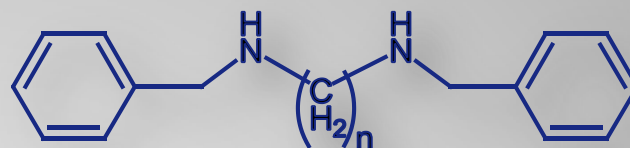
Les produits de synthèse



$n = 2$, **4a**, $r = 42\%$

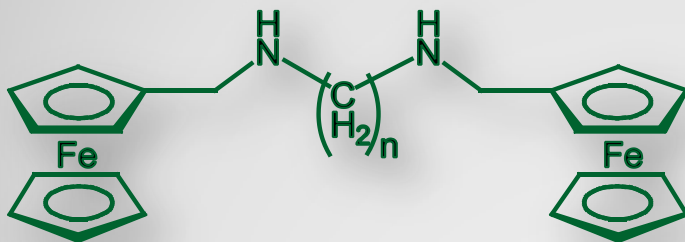
$n = 4$, **4b**, $r = 66\%$

$n = 6$, **4c**, $r = 88\%$



$n = 2$, **8a**, $r = 69\%$

$n = 6$, **8b**, $r = 84\%$



$n = 2$, **6a**, $r = 76\%$

$n = 3$, **6b**, $r = 54\%$

$n = 4$, **6c**, $r = 77\%$

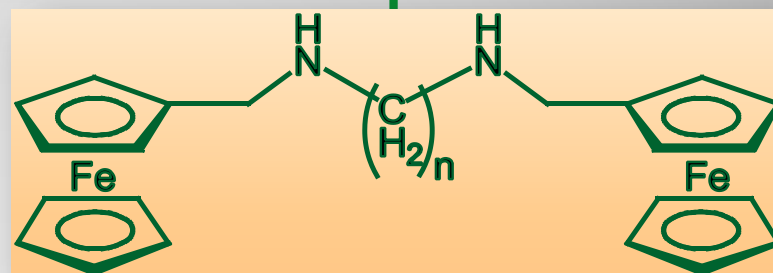
$n = 6$, **6d**, $r = 46\%$

Tests biologiques

Tests sur des souches de *Mycobacterium tuberculosis* H37 Rv effectués par le
Laboratoire de Bactériologie,
CHU de Bordeaux,
Hôpital du Haut-Lévêque,
Ave de Magellan,
33 604 Pessac, France

Activité anti-mycobactérienne *in vitro* contre *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

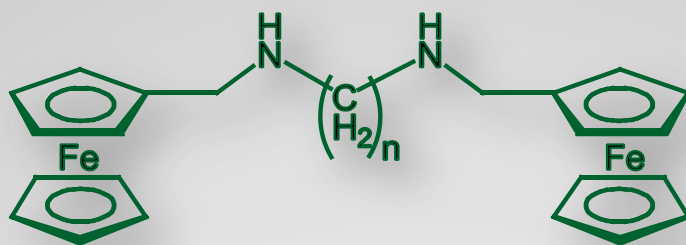
Molécules	CMI ($\mu\text{g/mL}$)
4a	ND
4b	>64
4c	>64
6a	8
6b	8
6c	32
6d	32
8a	>64
8b	>64
Ethambutol	2



$n = 2$, **6a**, $r = 76\%$
 $n = 3$, **6b**, $r = 54\%$
 $n = 4$, **6c**, $r = 77\%$
 $n = 6$, **6d**, $r = 46\%$

Conclusion

- 9 analogues de l'EMB synthétisés



$n = 2$, **6a**, $r = 76\%$

N,N'-diferrocénylméthyl-1,2-diaminoéthane

$n = 3$, **6b**, $r = 54\%$

N,N'-diferrocénylméthyl-1,3-diaminopropane

Publication

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 2301–2303

Synthesis and antimycobacterial activity of ferrocenyl ethambutol analogues and ferrocenyl diamines

Dorothee Razafimahefa,^{a,b} Dimby Andrianina Ralambomanana,^{c,b}
Lies Hammouche,^d Lydie Péliniski,^{b,*} Sylvia Lauvagie,^b Christiane Bebear,^d
Jacques Brocard^b and Jeanne Maugein^d

Merci pour votre attention

