

SYNTHÈSE, CARACTÉRISATION ET ÉVALUATION BIOLOGIQUE DE NOUVEAUX ANALOGUES STRUCTURAUX DE LA TACRINE

Yasmine Zine¹ et Abdelmadjide Debache²

^{1,2} Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université de Constantine 1, 25000 Constantine, Algérie.

Code CCO15

Email* : zineyasmine95@gmail.com

Introduction & Objectifs :

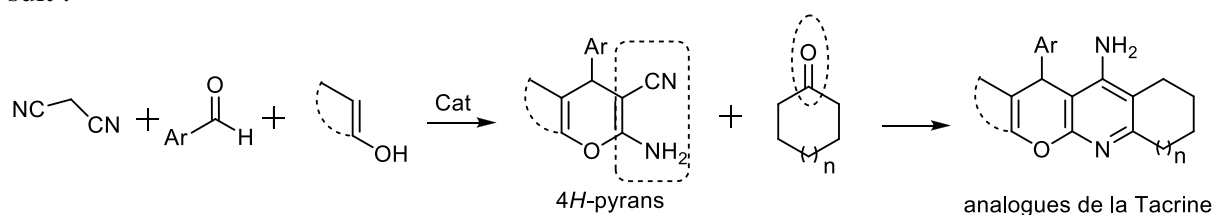
La Tacrine, première molécule ayant été proposée dans le traitement symptomatique des démences de type Alzheimer, elle a fait la preuve de son efficacité sur plusieurs paramètres cognitifs et l'impression clinique globale. Cependant, en raison de son hépatotoxicité (élévation des transaminases) et de ses effets secondaires (digestifs, cardiaques ou neuropsychiques), ce médicament a été retiré du marché par la FDA en 2005 ^{1,2}.

Une étude de la littérature montre que les aryles et autres hétérocycles tel que les 4*H*-pyranes, les 1,4-dihydropyridines ou les dérivés de la pyridine porteurs d'un groupement amine libre en 2 et en position 3 d'une fonction nitrile, sont des précurseurs très efficaces pour la préparation d'analogues structuraux de la Tacrine.

L'objectif souhaité de notre travail est la préparation d'une série de 4*H*-pyran par réaction multi-composant faisant intervenir trois composants en utilisant un catalyseur performant. Dans un deuxième lieu, nous utiliserons ces nouvelles molécules afin d'obtenir des analogues hétérocycliques inédits de la Tacrine, puis nous procéderons à l'évaluation biologique.

Méthodologie :

Les dérivés hybrides de 4*H*-pyran porteurs d'une fonction amine libre et d'un nitrile vicinal, ont été soumis à l'action de cycloalcanone en présence d'AlCl₃ comme catalyseur. L'addition conduit dans les conditions standards de *Friedlander* (AlCl₃, reflux du 1,2-dichloroéthane) aux analogues de la Tacrine. Les réactions sont représentées dans le schéma qui suit :



Résultats et Discussion :

L'addition de cycloalcanones aux dérivés de 4*H*-pyrans conduit aux analogues de la Tacrine correspondants avec des rendements globalement satisfaisants, après traitement et séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice. Ayant en notre possession quelques analogues structuraux de la Tacrine, nous avons soumis les composés préparés à une détermination de leur pouvoir inhibiteur *in vitro* envers l'ACHé et la BuChE.

Conclusion :

Dans notre travail, nous avons préparé une série de 4*H*-pyran par réaction multi-composant. Afin de généraliser, la méthodologie a été étendue à une variété d'aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques, suivie par une addition de cyclohexanone dans les conditions standards de la réaction de *Friedländer*. Ces composés, sont soumis à une évaluation *in vitro* envers l'ACHé et la BuChE. Par ailleurs, un certain nombre de composés synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN 1H et 13C). Les propriétés physiques de tous les composés préparés ont également été déterminées (aspect et point de fusion).

Mots clés : Tacrine, Maladie d'Alzheimer, 4*H*-pyrans, l'ACHé, BuChE.

Références bibliographiques

1. Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *Jama*, 271(13), 992-998 (1994).
2. O'Brien, P. J.; Irwin, W.; Diaz, D.; Howard, E. Cofield, CM Krejsa.; MR Slaughter, B.; Gao, N.; Kaludercic, A.; Angeline, P.; Bernardi, P.; Brain and C. Hougham. *Arch. Toxicol*, 80, 580-604 (2006).

