

# SYNTHESE ET ACTIVITE DES ANALOGUES FERROCENIQUES DE L'ETHAMBUTOL

RAZAFIMAHEFA D., RALAMBOMANANA D., HAMMOUCHE L., PELINSKY L., LAUVAGIE S., BEBEAR C., BROCARD J., MAUGEIN J.

Université d'Antananarivo – Faculté des Sciences – Tel (261)331181788 –  
Mel : dimbyandrianina@gmail.com

**Introduction :** La tuberculose est une infection bactérienne (*Mycobacterium tuberculosis*) contagieuse et mortelle. Un traitement curatif associant cinq antibiotiques (Isoniazide, éthambutol, rifampicine, pyrazinamide et streptomycine) est nécessaire pour tuer les bactéries. Mais la hausse de la résistance à ces antibiotiques antituberculeux habituels implique la recherche d'autre nouvelle molécule active. Nous rapportons ici la synthèse de ferrocényl diamines et d'analogues ferrocényl de l'éthambutol et l'effet de l'introduction du ferrocène sur l'activité biologique.

**Matériel et Méthode :** La synthèse comprend 3 étapes fondamentales (schémas 1, 2). Le produit de départ est un ferrocène porteur d'une fonction aldéhyde (exemples : 1, 5). La condensation avec une diamine suivie d'une réduction avec le borohydrure de sodium conduit aux analogues recherchés (4a-c, 6a-d, 8a-b).

L'activité anti-mycobactérienne a été réalisée sur des souches *M. Tuberculosis* H37Rv de 2 µg/mL. Pour chaque molécule synthétisée, on détermine la concentration minimale inhibitrice (CMI, µg/mL) correspondant à la concentration la plus faible qui inhibe 90 % des pousses de bactérie (Tableau 1).

## Résultats et Discussion :

Les diferrocénylaminoalcools 4b et 4c ne possèdent aucune activité biologique. Par contre l'absence de fonction alcool dans les diamines 6a-c provoque une hausse de l'activité inhibitrice sur les souches *M. Tuberculosis* H37Rv.

## Conclusion

Nous avons synthétisé au total deux diamines, trois diferrocénylaminoalcools, quatre diferrocénylamines analogues de l'éthambutol. Par la suite, il nous faut envisager la synthèse de molécules analogues aux quatre autres antibiotiques antituberculeux habituels.

Razafimahefa, D. ; Ralambomanana, D. A. ; Hammouche, L. ; Péliniski, L. ; Lauvagie, S. ; Bebear, C. ; Brocard, J. ; Maugein, J., Synthesis and antimycobacterial activity of ferrocenyl ethambutol analogues and ferrocenyl diamines, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2301-2303.

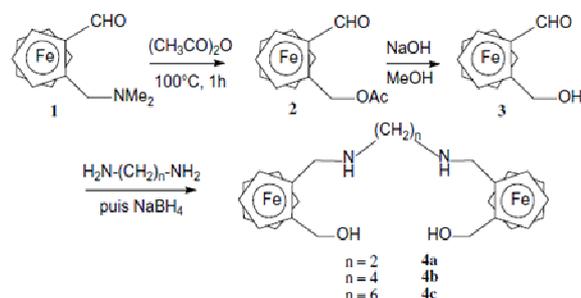


Schéma 1. Synthèse des diferrocényl aminoalcools

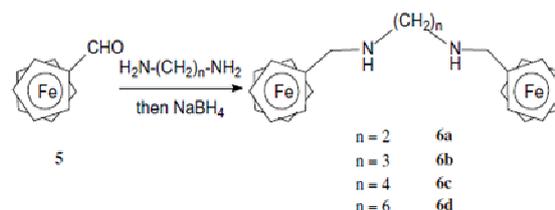


Schéma 2. Synthèse des diferrocénylamine

Tableau 1. Activité antimycobactérienne *in vitro* contre *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

Molécules	MIC (µg/mL)
4a	ND
4b	>64
4c	>64
6a	8
6b	8
6c	32
6d	32
Ethambutol	2