

Revue Sur La Relation Structure Activite Des Quinoleines Et Nomenclature Chimique Selon Iupac : Cas Des Antipaludeens

Soufiane El Marrakchi¹, Jihane Ifezouane¹, Badreddine Moukafih¹, Fatima Zohra Bendadi¹, Jaouad El Harti², Jamal Lamsaouri², Abdeslam El Kartouti¹

¹ *Département des Sciences du Médicament, Faculté de Médecine, de Pharmacie et Médecine Dentaire, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah de Fès, Maroc.*

² *Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohamed V de Rabat, Maroc.*

Received 22 May 2025; Accepted 31 May 2025

Résumé :

Les dérivés quinoléines sont connus pour leur potentiel thérapeutique et pharmacologique varié. Ce chromophore a fait l'objet de plusieurs travaux de recherche sur l'activité antipaludéenne ; c'est un noyau fondamental pour cette activité et est présent dans les dérivés utilisés actuellement en prophylaxie et pour le traitement du paludisme. En termes de relation structure-activité, les études sont complexes, et plusieurs hypothèses sont proposées ; néanmoins, certains éléments sont bien identifiés et sont rapportés dans cette mise au point. Sur le plan chimique, il existe deux catégories de quinoléines qui sont actuellement utilisées en thérapeutique : les aminoquinoléines et les quinoléines méthanol, dont nous avons établi la nomenclature chimique selon l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

Mots clés : Quinoléine, antipaludéens, nomenclature IUPAC, relation structure activité.

Abstract:

Quinoline derivatives are known for their diverse therapeutic and pharmacological potential. This chromophore has been the subject of extensive research on antimalarial activity; it is a fundamental core for this activity and is present in the derivatives currently used for malaria prophylaxis and treatment. In terms of structure-activity relationships, the studies are complex, and several hypotheses have been proposed; nevertheless, certain elements are well identified and are highlighted in this review. From a chemical perspective, there are two categories of quinolines currently used in therapy: aminoquinolines and methanol quinolines, for which we have established the chemical nomenclature according to the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC).

Keywords: Quinoline, antimalarials, IUPAC nomenclature, structure-activity relationship.

I. Introduction

Le noyau quinoléine présente un potentiel thérapeutique, pharmacologique et des propriétés biologiques importantes. Son arsenal thérapeutique comprend les antipaludéens antiparasitaires de synthèse [1] et s'étend vers les fluoroquinolones antibactériennes [2]. Son activité s'élargit vers d'autres classes pharmacologiques, à savoir les antifongiques [3], les antiviraux [4], les anticancéreux [5], et les anti-inflammatoires [6].

D'un point de vue chimique, le noyau quinoléine est très réactif vu la présence de plusieurs sites réactionnels [7]. Son appellation quinoléine est le nom le plus communément utilisé en chimie hétérocyclique pour désigner ce chromophore. Cependant, il existe d'autres synonymes : leucoline, benzopyridine, 1-azanaphthalène, 1-benzazine, mais on préfère la nomenclature standardisée de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) [8].

Étant donné l'importance thérapeutique, pharmacologique et chimique de ce chromophore, on propose dans cette mise au point de dresser quelques éléments de relation structure-activité des antiparasitaires antipaludéens d'origine naturels et synthétiques appartenant à la famille des quinoléines et d'établir leurs noms chimiques selon l'IUPAC.

I.1 Généralités sur les éléments de relation structure-activité dans la famille des quinoléines substituées en position 4 ou 8 :

Chez l'espèce Plasmodium, la détoxification de l'hème correspond à un ensemble de processus enzymatiques permettant de former dans la vacuole digestive du parasite un polymère de l'hème qui est l'hémozoïne non toxique pour ce dernier [9].

Relation structure-activité en liaison avec le cycle quinoléine :

Le mécanisme proprement dit est complexe et multiforme mais sur le plan relation- structure activité le noyau quinoléine est le support de l'activité antipaludéenne en interférant avec la détoxification de l'hème en se liant à l'hème par interaction directe [10,11], il agit en entrant en compétition avec l'hème polymérase sur son site de fixation. Cette dernière restant libre (Fe^{2+}) dans la vacuole digestive acide du parasite se convertit en hémine (Fe^{3+}) avec la production d'anions superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) qui, dans cet environnement d'acidité, se dismutent en H_2O_2 [12]. L'accumulation d'hémine libre peut entraîner des dommages oxydatifs aux membranes lipidiques, aux protéines fonctionnelles et structurales ainsi que l'ADN.

Il a été rapporté que la substitution du cycle quinoléine en position 7 par un halogène donne des dérivés plus actifs [13] c'est le cas de la chloroquine et amodiaquine. Dans le même sens la suppression du chlore et son remplacement par un groupe donneur d'électrons, comme l'OCH₃, réduit l'activité antipaludique. Ce qui explique la puissance d'action de la chloroquine comparée à la quinine qui est substituée en 6 par un méthoxy. Cela n'exclut pas le rôle du OCH₃ dans la puissance d'activité antiparasitaire lorsqu'il est fixé seul sur le noyau quinoléine. [14]

Relation structure-activité en liaisons avec la chaîne latérale :

Les dérivés quinoléine possèdent tous une chaîne latérale variable fixée en position 8 ou en position 4 sur la quinoléine et qui comprennent une amine basique. On suggère que cette chaîne présente dans des molécules comme la chloroquine ou amodiaquine permet à ces dérivés de s'accumuler dans la vacuole digestive. Ceci dit ces amines permettent aux dérivés quinoléines de résister en milieu acide par fixation d'un proton H^+ [15].

Cette chaîne latérale permet également d'interagir avec la cible par des liaisons hydrogènes et la présence d'un azote basique facilite le passage à travers les membranes cellulaires du parasite lorsqu'ils sont sous forme non ionisée.

La réduction du nombre d'atomes de carbone de cette chaîne conduit à des dérivés moins actifs.

Relation entre la structure et les paramètres pharmacocinétiques :

Les dérivés quinoléine méthanol (méfloquine et quinine) sont lipophiles et ont une forte affinité pour les lipoprotéines de haute densité (HDL), composante lipidique essentielle pour l'érythrocyte. Au niveau du sérum, les dérivés quinoléines méthanol sont transportés liés aux HDL. Ces derniers constituent une source de lipides pour alimenter les érythrocytes [16]. Cette liaison pourrait faciliter le transport et l'accumulation de ces dérivés dans le globule rouge et justifie le temps de demi-vie prolongé de la méfloquine.

La méfloquine présente dans sa structure deux groupements trifluorométhyl, qui ont pour effet d'augmenter considérablement la lipophilie de la molécule. Cette propriété d'hydrophobie permet d'obtenir des concentrations élevées au niveau du système nerveux central par passage de la barrière hémato-encéphalique, ce qui explique les effets neurotoxiques de la méfloquine.

Il existe une corrélation entre le N-terminal de la chaîne latérale et la métabolisation des quinoléines. Les dérivés possédant une amine primaire terminale ont une concentration plasmatique plus faible que ceux ayant des amines secondaires ; le maximum est obtenu avec des dérivés ayant une amine tertiaire. Un faible taux plasmatique reflète une localisation du médicament dans les tissus plutôt qu'une métabolisation et est directement lié à la toxicité.

Relation structure-Formulation galénique :

Sur le plan galénique, les antipaludéens naturels et synthétiques appartenant au noyau quinoléine se présentent sous deux formes : injectable et comprimé.

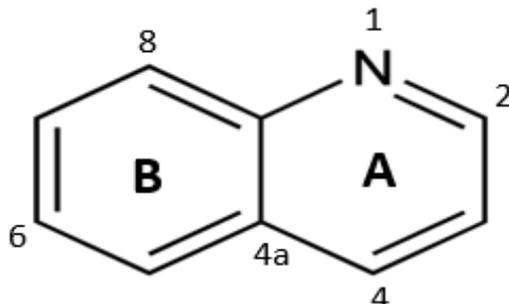
L'hydro-solubilisation des quinoléines pour préparer des injectables ou des comprimés hydrosolubles est obtenue par la formulation de sel.

Pour la quinine, c'est l'azote basique du noyau quinuclidine par ces deux doublets libres va se comporter comme une base et accepter un proton (NH^+), participant ainsi à la formulation des sels. Le sel de gluconate de quinine se forme à partir de la fonction carboxylique ($-COOH$) ; il s'agit d'une réaction acide-base. Lorsque le gluconate libère un proton, ce dernier est capté par l'azote basique, formant un sel ionique. La deuxième formulation concerne la préparation de chlorhydrate de quinine. De la même manière, c'est une réaction acide-base : l'azote capte un proton (NH^+), et les Cl^- équilibrent la charge, formant ainsi un sel hydrosoluble.

Pour la chloroquine, c'est l'azote de l'amine tertiaire terminale qui peut accepter un proton (NH^+) et former un sel de chlorhydrate de chloroquine.

II. Nomenclature chimique de quelques antipaludéens à noyau quinoléine :

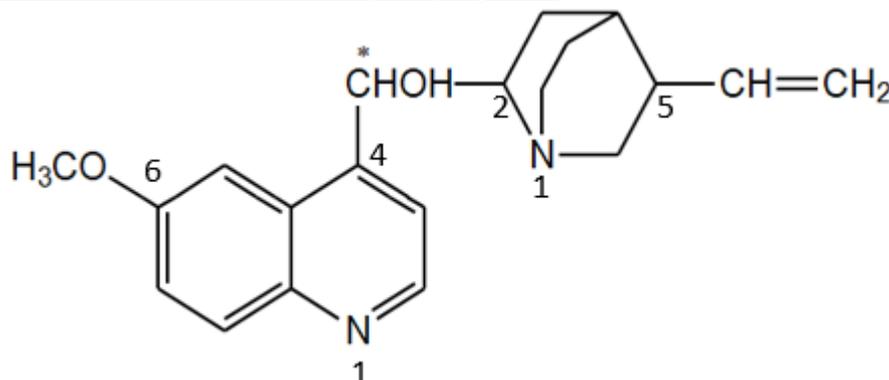
Le noyau quinoléine :



Le noyau quinoléine est une benzo[b]pyridine qui comprend deux cycles A et B condensés. Le système appartient aux hétérocycles polycycliques ortho-condensés, car les cycles sont condensés en position ortho, et l'un des sommets correspond à un hétéroatome, qui est l'azote. La numérotation du système commence à partir du cycle à l'extrême droite (cycle A ou B), en attribuant l'indice le plus bas à l'un des sommets, puis on poursuit la numérotation tout au long de la chaîne cyclique. Dans notre cas, l'hétéroatome doit avoir l'indice 1.

Nomenclature des quinoléines méthanols :

-Soit la dénomination Commune Internationale (D.C.I) : Quinine.



Fonction Principale (F.P) : Alcool fixé sur la chaîne principale.

Chaîne Principale (C.P) : la chaîne carbonée la plus longue sur laquelle sont insérées la fonction principale et les substituants. Il s'agit du méthane. Nous avons un méthanol.

Le choix du sens de numérotation de la C.P est conditionné en premier lieu par le niveau d'insertion des fonctions amine, suivi de celui des substituants qui doivent avoir les indices les plus bas.

Substituants (classés par ordre alphabétique) : Sur le méthanol sont fixés deux substituants. Le premier correspond au système bicyclique, et le second au noyau quinuclidine (hétérocycle polycyclique ponté). Le noyau quinuclidine porte le nom de l'hydrocarbure à chaîne ouverte qui correspond à huit sommets : c'est un octane. Ce dernier est précédé du préfixe précisant le nombre de cycles unis, qui sont au nombre de deux : c'est un bicyclo. Le système est numéroté à partir d'un atome tête de pont, qui est l'hétéroatome (azote) portant l'indice le plus bas, c'est le 1-aza, et qui est positionné avant le nom bicyclo (1-azabicyclo). On continue la numérotation tout au long de la plus grande branche, qui conduit à l'autre atome tête de pont, puis le long de la petite branche vers l'atome de départ (azote). Le nombre d'atomes de la grande branche est 2, de la petite branche 2, et du pont 2, qui sont séparés par des points et mis entre crochets. Le système est alors le 1-azabicyclo[2.2.2]octane, qui correspond au cycle quinuclidine.

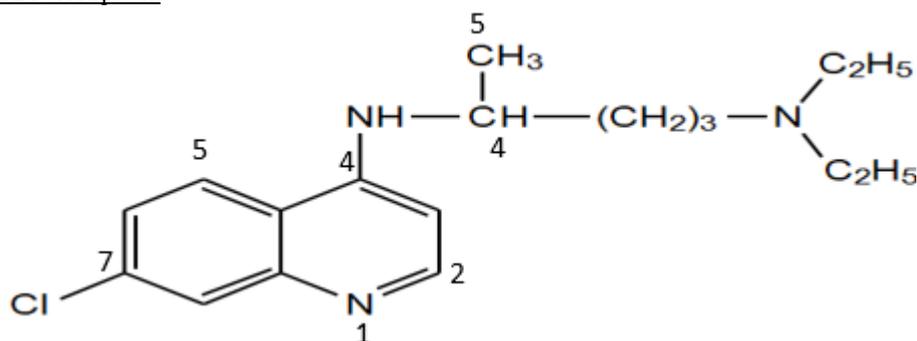
La quinuclidine est fixée sur la C.P par le sommet numéro 2 (l'indice d'insertion doit être le plus bas) qui conditionne le sens de numérotation de ce cycle (1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl). Ce dernier est substitué en 5 par un éthenyl. Il s'agit du 5-éthenyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl qui se présente comme un radical fixé sur le méthanol.

Le deuxième substituant est le noyau quinoléine, fixé sur la C.P par le sommet 4, ce qui qualifie la famille des 4-aminoquinoléines. C'est la quinolin-4-yl, elle-même substituée en position 6 par un méthoxy, donnant la 6-méthoxyquinolin-4-yl. L'ordre d'apparition des substituants dans le nom chimique suit l'ordre alphabétique : le (e) pour éthenyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl d'une part, et le (m) pour 6-méthoxyquinolin-4-yl.

Nom chimique (N.Ch) : 5-éthenyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl]-(6-méthoxyquinolin-4-yl)méthanol. Les substituants se positionnent avant le nom de la chaîne principale et la fonction principale toujours en suffixe.

Nomenclature des 4-aminoquinoléines :

-Soit la D.C.I : Chloroquine.



F.P : Amine. Il s'agit d'une diamine.

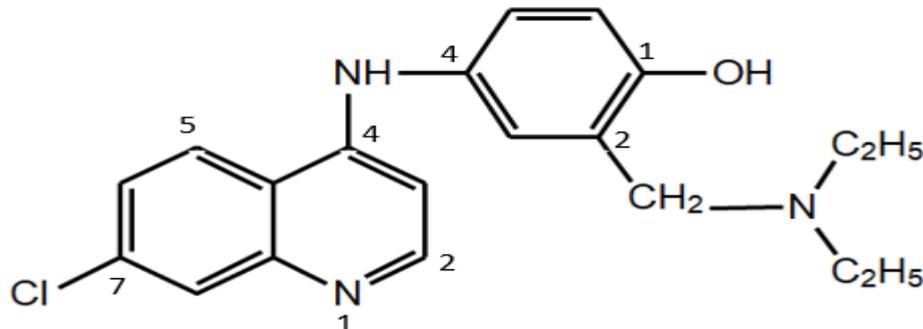
C.P : Chaîne à cinq carbones. C'est un pentane, qui correspond à la chaîne carbonée la plus longue sur laquelle sont fixées les deux fonctions amines aux niveaux des indices les plus bas, qui sont C1 et C4. Cela conditionne le sens de numérotation de cette chaîne carbonée. Le dérivé est un pentane-1,4-diamine.

Substituants : Le premier substituant est le noyau quinoléine, fixé par le sommet 4 sur la fonction amine secondaire, c'est une 4-aminoquinoléine substituée en 7 par un chlore, on obtient le 7-chloroquinolin-4-yl. Dans la nomenclature de la fonction amine, chaque substituant qui lui est associé est précédé par le symbole (*N*), et l'indice d'insertion de ce substituant vient avant ce symbole, qui correspond en fait à l'indice d'insertion de la fonction amine sur la chaîne principale. On aura le 4-*N*-(7-chloroquinolin-4-yl), vu qu'il est lié à l'amine fixée en position 4 sur la chaîne principale.

Le deuxième substituant correspond au diéthyle, fixé sur la fonction amine tertiaire. On aura 1-*N*,1-*N*-diéthyl. Le nom des substituants devient 4-*N*-(7-chloroquinolin-4-yl)-1-*N*,1-*N*-diéthyl, classé suivant l'ordre alphabétique de la première lettre (*c*) du chloroquinoline et de la lettre (*é*) du diéthyle, étant donné que le di- et le *N* ne sont pas pris en considération dans la nomenclature IUPAC pour classer les substituants.

N.Ch : 4-*N*-(7-chloroquinolin-4-yl)-1-*N*,1-*N*-diéthylpentane-1,4-diamine.

-Soit la D.C.I : Amodiaquine.



F.P : Alcool.

C.P : Phényle, qui porte la fonction alcool, cette dernière doit avoir l'indice d'insertion le plus bas. Le dérivé est un phénol.

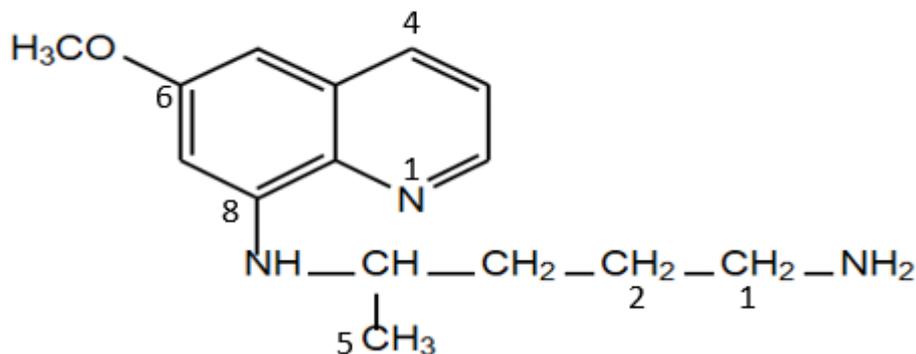
Substituants : Le premier substituant est le noyau 4-aminoquinoléine, qui ressemble à celui de la chloroquine. C'est le 7-chloroquinolin-4-yl, qui est un substituant de l'amine fixé sur la C.P en position 4. Le substituant correspond au 4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino].

Le deuxième substituant est un méthyle, lui-même substitué par une diéthylamine. Il s'agit du diéthylaminométhyle, qui doit être fixé sur la C.P par l'indice le plus bas (C2), ce qui oriente le sens de numérotation sur le phénol. Le substituant est le 2-(diéthylaminométhyl). L'ordre d'apparition des substituants suit l'ordre alphabétique, qui est la lettre (*c*) pour le 7-chloroquinolin-4-yl et la lettre (*e*) pour le 2-(diéthylaminométhyl).

N.Ch : 4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]-2-(diéthylaminométhyl)méthanol.

Nomenclature des 8-aminoquinoléines :

-Soit la D.C.I : Primaquine.



F.P : Amine. Il s'agit d'une diamine.

C.P : La chaîne carbonée la plus longue comprend cinq carbones. Il s'agit d'un pentane, sur lequel sont fixées les deux fonctions amines. Le niveau d'insertion des F.P doit correspondre au plus bas indice, ce qui conditionne le sens de numérotation. Ainsi, les deux amines sont insérées sur les C1 et C4. On obtient pentane-1,4-diamine.

Substituants : Il existe un seul substituant fixé sur la fonction amine en position 4 (4-N), il s'agit d'une 4-aminoquinoléine. Cette quinoléine porte en position 6 un méthoxy et est fixée sur la fonction amine par le sommet 8. On obtient 4-N-(6-méthoxyquinolin-8-yl).

N.Ch : 4-N-(6-méthoxyquinolin-8-yl)pentane-1,4-diamine.

III. Conclusion

Il est bien connu que, dans le traitement du paludisme, il existe plusieurs classes chimiques avec des pharmacophores différents. Le noyau quinoléine reste le plus important en termes de développement et de recherche. Plusieurs travaux mettent en exergue l'importance de l'activité antipaludéenne du noyau quinoléine substitué, sauf que les éléments de relation structure-activité sont complexes, multiformes et peu connus. La nomenclature chimique selon l'IUPAC des antipaludéens à noyau quinoléine est hétérogène, vu que ce groupe de dérivés appartient à des familles d'alcool, relatives à la famille des quinoléines méthanol, ou d'amines secondaires, tertiaires ou de diamines, appartenant à la classe des 8-aminoquinoléines.

Références

- [1]. Barnett DS, Guy RK. Antimalarials in development in 2014. *Chem Rev.* 2014;114(22):11221–11241.
- [2]. Korolhovas A, Burckhalthre JH. *Essentials of medicinal chemistry.* New York: Wiley Interscience Pub; 1983. 404 p.
- [3]. Poccidalo JJ. *Les nouvelles quinolones.* Paris: Arnette; 1985.
- [4]. Luthra P, Liang J, Pietzsch CA, Khadka S, Edwards MR, Wei S, et al. A high throughput screen identifies benzoquinoline compounds as inhibitors of Ebola virus replication. *Antivir Res.* 2018;150:193–201.
- [5]. Bergh JC, Lazovios A, Somogyi G, Feher L. *Cancer invest.* 1997;15:204.
- [6]. Landewè RB, Miltenburg AM, Verdonk MJ, Verweij CL, Breedveld FC, Daha MR, et al. Chloroquine inhibits T cell proliferation by interfering with IL-2 production and responsiveness. *Clin Exp Immunol.* 1995;102:144–51.
- [7]. Filali Baba Y, Kandri Rodi Y, Kheira Sebbar N, Hayani S, et al. Synthèse, réactivité et propriétés biologiques des dérivés de la quinoléine. *J Mar Chim Heterocycl.* 2018;17:83–126.
- [8]. Favre HA, Powell WH. *Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013.* IUPAC Blue book.
- [9]. Oliveira MF, d'Avila JC, Torres CR, Bozza PT, Castro-Faria-Neto HC, Oliveira PL, et al. Inhibition of heme aggregation by chloroquine reduces *Schistosoma mansoni* infection. *J Infect Dis.* 2004;190(5):843–852.
- [10]. Sullivan DJ, Gluzman IY, Russell DG, Goldberg DE. On the molecular mechanism of chloroquine's antimalarial action. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(21):11865–11870.
- [11]. Delarue S, Girault S, Maes L, Debreu-Fontaine MA, Labaëid M, et al. Synthesis and in vitro and in vivo antimalarial activity of new 4-anilinoquinolines. *J Med Chem.* 2001;44(17):2827–2833.
- [12]. Egan TJ. Haemozoin formation. *Mol Biochem Parasitol.* 2008;157(2):127–136.
- [13]. Foley M, Tilley L. Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. *Pharmacol Ther.* 1998;79(1):55–87.
- [14]. Hammick DL, Firth D. *Nature (London).* 1944;154:461.
- [15]. Yayon A, Ginsburg H. Identification of the acidic compartment of *Plasmodium falciparum*-infected human erythrocytes as the target of the antimalarial drug chloroquine. *EMBO J.* 1984;3(11):2695–2700.
- [16]. Foley M, Tilley L. Quinoline antimalarials: Mechanisms of action and resistance. *Int J Parasitol.* 1997;27(2):231–240.