

# THESE DE DOCTORAT DE

LE MANS UNIVERSITE  
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 596  
*Matière, Molécules, Matériaux*  
Spécialité : « *Chimie organique* »

Par

**Abdelrahman HAMD**

## « Synthèse asymétrique d'analogues tripeptidiques de l'asunaprévir basés sur une oxaproline et leur évaluation biologique »

Thèse en cotutelle présentée pour être soutenue à Mansoura University, Egypte, le 28 septembre 2020.  
Unités de recherche : IMMM UMR 6283 CNRS et Le Mans Université / Département of Chemistry,  
Faculty of Pharmacy, Mansoura University  
Thèse N° : 2020LEMA1020

### Rapporteurs avant soutenance :

Véronique MICHELET  
Reem K. ARAFA

Professeur, Université Côte d'Azur - Nice Sophia Antipolis  
Professeur, Zewail City Institute, Gizeh

### Composition du Jury :

Présidente :

**Sandrine PY**

Directrice de Recherche CNRS, Université Grenoble Alpes

Examineurs :

Véronique MICHELET  
Reem K. ARAFA  
Fatma E. GODA  
Sandrine PY

Professeur, Université Côte d'Azur - Nice Sophia Antipolis  
Professeur, Zewail City Institute, Gizeh  
Professeur, Mansoura University  
Directrice de Recherche CNRS, Université Grenoble Alpes

Directeur de thèse : **Gilles DUJARDIN**  
Directeur de thèse : **Khalid B. SELIM**  
Co-encadrant : **Mathieu LAURENT**  
Co-encadrant : **Mohamed A. MASSOUD**

Directeur de Recherche CNRS, Le Mans Université  
Professeur, Mansoura University  
Maître de Conférences, Le Mans Université  
Professeur, Mansoura University

**Titre :** Synthèse asymétrique d'analogues tripeptidiques de l'asunaprévir basés sur une oxaproline et leur évaluation biologique.

**Keywords :** *Hépatite C, HCV NS3/4A. Analogues de l'asunaprevir, Cycloaddition dipolaire-1,3, Carboxynitrone, Isoxazolidine.*

**Résumé :** L'infection par le HCV est considéré comme le plus important problème de santé publique en Egypte, la prévalence de cette maladie virale y étant la plus élevée au monde. Dans le développement thérapeutique récent des agents anti-HCV, une variété d'inhibiteurs de protéases très actifs a été déjà approuvée pour le traitement de l'hépatite C dans certains pays : asunaprevir, paritaprevir, grazoprevir. Les membres de la famille des « previr » présentent une structure commune tripeptidique comportant un noyau central 4-hydroxyproline O-lié à une unité (iso)quinoline. L'objectif ce travail de thèse était d'accéder à des analogues de previr totalement originaux afin de les évaluer en tant que nouveaux agents anti-HCV.

Les 2 séries d'analogues ciblés résultent du remplacement isostérique de l'unité proline par l'unité isoxazolidine correspondante, et ceci soit en conservant le groupement azaaryloxy pour conduire aux O-analogues oxaproliniques, ou bien en modifiant le lien à ce groupement azaaryl pour conduire aux CH<sub>2</sub>-analogues, isomères de position des previrs de référence. Les précurseurs d'oxaproline ont été obtenus via une stratégie fondée sur la cycloaddition dipolaire-1,3 asymétrique d'une carbalkoxy-nitrone avec une vinyloxy/ allyl (iso)quinoline. Des méthodes ont du être mises au point pour accéder à ces dipolarophiles originaux. Les unités oxaproline ainsi obtenues ont été soumises à des étapes de déprotection séquentielles des groupes NH et CO<sub>2</sub>H, en vue de créer des 2 liens amide et d'accéder aux analogues pseudo-tripeptidiques ciblés. Both biochemical and cell-based assays have been done on these analogues.

**Title :** Asymmetric Synthesis of Oxaproline-Based Tripeptide Analogs of Asunaprevir and their Biological Evaluations.

**Keywords :** *Hepatitis C, HCV NS3/4A. Asunaprevir analogues, 1,3-DC reaction, Carboxynitrone, Isoxazolidine.*

**Abstract :** HCV infection is considered the most challenging public health problem in Egypt where the prevalence is the highest in the world. In the recent therapeutical development of anti-HCV drugs, a variety of highly active protease inhibitors has been already approved for treatment of HCV in some countries: asunaprevir, paritaprevir, grazoprevir. Members of the « previr » family display a common structure based on a tripeptide featuring a central 4-hydroxyproline unit O-linked to a (iso)quinoline appendage. The objectives of this PhD work were to access unprecedented series of previr analogs as new anti-HCV agents.

These new target analogs involve isosteric replacement of proline ring by isoxazolidine ring and introduction of either a heteroaryloxy to afford isoxazolidine-O-analogs or a heteroaryl-CH<sub>2</sub> appendage at the C4 position to afford isoxazolidine-CH<sub>2</sub>-analogs. The oxaproline precursors have been *de novo* synthesized using a key asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition involving a carbalkoxynitrone and a vinyloxy or allyl (iso)quinoline. Different methods have been performed to access such new types of dipolarophiles (vinyloxy and allyl(iso)quinolines). The obtained oxaproline unit has been subjected to sequential deprotection of N- and CO<sub>2</sub>H groups, and amide couplings to afford the target tripeptide analogs. Both biochemical and cell-based assays have been done on these analogs.