

Le fluor en chimie médicinale

I. Introduction



Si dès son isolement¹ en 1886 par Henri Moissan le fluor a été largement utilisé en chimie inorganique, les dérivés fluorés organiques sont longtemps restés des curiosités de laboratoire. Ainsi l'ouvrage de Moissan² consacré au fluor ne voit que 26 de ses 303 pages attribuées aux dérivés organiques (principalement des fluorures d'alkyles).

La chimie organique du fluor se développe lentement des années 1870 à 1930 (décomposition des sels d'arènediazonium, substitution nucléophile aromatique par les fluorures...) et prendra son essor sous trois grandes impulsions^{3a-b} :

- tout d'abord la mise au point des CFC (chlorofluorocarbones) en tant que fluides réfrigérants dans les machines frigorifiques à partir de 1928.
- la découverte fortuite du polymère du tétrafluoroéthylène (Téflon®) en 1938.
- le projet Manhattan, lancé en 1941 aux Etats-Unis visant à préparer la bombe nucléaire. L'hexafluorure d'uranium étant utilisé pour enrichir isotopiquement l'uranium (fig. 1) et afin de disposer de suffisamment de combustible nucléaire, de nombreuses recherches eurent lieu pour préparer des générateurs de fluor ainsi que des matériaux résistants à ce redoutable oxydant.

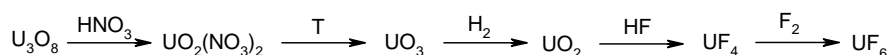


Fig. 1 : Préparation de UF₆⁴.

Il faudra cependant attendre le début des années 1960 pour que soient remarquées les intéressantes possibilités thérapeutiques des molécules organiques fluorées : anesthésiques fluorés, fluorouraciles antitumorales, fluorocorticostéroïdes...

Mais ça ne sera qu'une dizaine d'années plus tard que se développeront les méthodes de synthèses de molécules fluorées ; une fois ces premières méthodes établies, l'importance du fluor a été définitivement reconnue.

Les parts de marchés des composés fluorés pharmaceutiques sont très représentatives de cet engouement⁴ :

Année	Parts de marché (%)
1970	2
1980	8
1990	13
2000	19

II. Les propriétés de l'atome de fluor

L'atome de fluor possède des propriétés particulières intéressantes en chimie médicinale⁴ :

- un faible rayon de Van der Waals (1,47 Å), intermédiaire entre celui de l'hydrogène (1,20 Å) et de l'oxygène (1,52 Å). Le remplacement d'un hydrogène ou d'un oxygène par un atome de fluor ne modifie alors que peu le volume total de la molécule.

- une faible polarisabilité et une forte électronégativité expliquant la stabilité plus importante d'une liaison C-F (485 kJ.mol^{-1}) par rapport à C-H (412 kJ.mol^{-1}) ou C-O (356 kJ.mol^{-1})⁵.

- une très forte hydrophobie, améliorant le passage membranaire des composés fluorés (les membranes cellulaires étant constituées de bicouches lipidiques, pour la traverser, les molécules doivent être lipophiles).

III. Les effets du fluor⁴

Les effets résultants de l'ajout d'un atome de fluor ou d'un groupe fluoré dans une molécule sont nombreux et peuvent, en partie s'expliquer par les propriétés décrites précédemment. Nous pouvons citer des effets sur :

- la stabilité métabolique : une molécule biologiquement active circule dans l'organisme et est peu à peu dégradée (métabolisée) de façon à être éliminée. En diminuant la métabolisation, la molécule peut exercer son activité plus longtemps ; par conséquent les doses de médicament à prendre sont réduites et plus espacées.

Ainsi par remplacement d'une liaison C-H métabolisable par une liaison C-F plus résistante, on permet à la molécule de « survivre » plus longtemps dans l'organisme.

- l'acidité et la basicité : l'atome de fluor, par son électronégativité va modifier fortement l'acidité d'une molécule.

Ainsi insérer un groupe $-\text{CF}_3$ en α d'un alcool rend ce dernier plus acide et renforce donc les liaisons hydrogènes, contribuant à augmenter les interactions et donc l'affinité d'une substance pour sa cible biologique.

A contrario, la basicité des amines est fortement réduite en présence d'un $-\text{CF}_3$ en position β . Une telle amine ne sera donc pas protonée dans le corps et son absorption en sera donc modifiée.

- l'hydrophobie : pour qu'une molécule soit bien absorbée par l'organisme, il faut qu'elle soit soluble dans le sang – qu'elle soit donc hydrophile. Mais pour franchir les barrières cellulaires (des couches lipidiques hydrophobes), il faut que la molécule soit également lipophile... Un vrai casse-tête en somme puisque qu'il faudra trouver le juste compromis entre ces deux propriétés antagonistes. C'est là que le fluor peut intervenir.

- les effets conformationnels : l'introduction d'un atome de fluor peut induire des changements de conformation des molécules. Ceux-ci résultent de nombreux facteurs et parce qu'encore mal compris nous ne les développerons pas.

IV. Introduction du fluor dans les molécules organiques⁴

En tant que chimistes, il serait inconvenant de ne pas dire quelques mots des méthodes d'introduction de motifs fluorés dans les molécules organiques. Cependant, étant donné le nombre de possibilités développées par les chimistes durant ces 20 dernières années, ce serait presque un nouveau dossier qu'il faudrait réaliser.

Nous pouvons tout de même préciser qu'actuellement peu de méthodes de fluoration au niveau industriel existent : réaction de Balz Schiemmann (présentée sur le site), fluoration par

l'acide fluorhydrique (en milieu superacide – en présence de pentafluorure d'antimoine⁶ SbF₅ - ou non), par le fluorure de potassium et enfin quelques exemples par le fluor.

En revanche, au niveau académique de nombreux réactifs sont désormais utilisés : le DAST et le Deoxofluor pour la transformation d'alcool en dérivés fluorés (fig.4) ; le 2,2-difluoro-1,3-diméthylimidazolidine⁷ (DFI) pour la fluoration de cétones (fig.6) ; le Selectfluor® et des dérivés de la quinine qui permettent d'introduire de façon stéréosélectives des atomes de fluor sur des sites électroniquement enrichis (fig. 9).

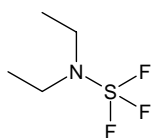


Fig. 2 : DAST

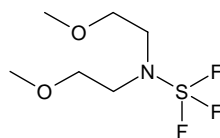


Fig. 3 : Deoxofluor

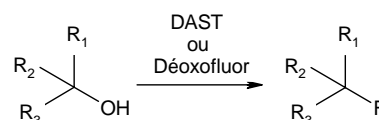


Fig. 4

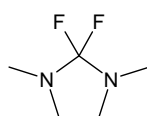


Fig. 5 : DFI

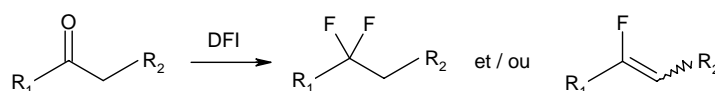


Fig. 6

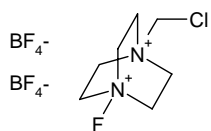


Fig. 7 : Selectfluor®

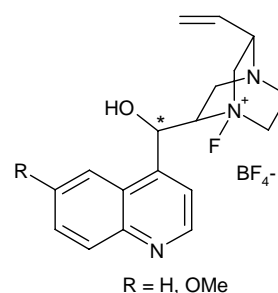


Fig. 8 : Dérivé de la quinine

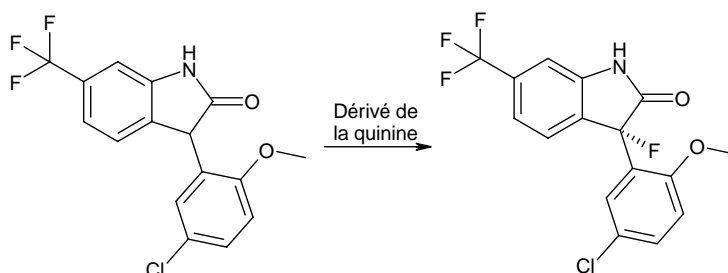
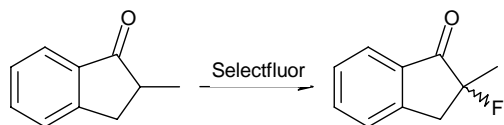


Fig. 9

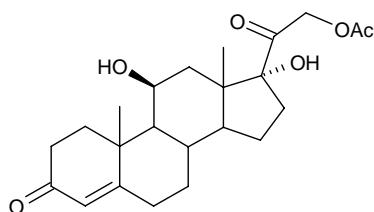
V. Analogues fluorés de molécules naturelles⁸

Les chimistes organiciens ont développés depuis quelques dizaines d'années des analogues fluorés de molécules naturelles en vue d'améliorer leur stabilité métabolique et/ou leur activité en temps que médicament potentiel, souvent avec succès. Nous verrons ici quelques exemples marquants de ces molécules.

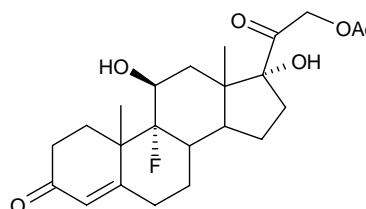
- Les corticostéroïdes :

Ces molécules présentent un intérêt historique particulier puisque c'est sur cette classe de substrat que les effets du fluor ont pour la première fois été mis en évidence⁹. Les stéroïdes tels la dihydrocortisone présentent d'intéressantes propriétés anti-inflammatoires mais ne sont pas dépourvus d'effets secondaires comme la rétention des ions sodium entraînant un gonflement des tissus par rétention concomitante d'eau.

L'acétate de la 9 α -fluoro dihydrocortisone préparée en 1954 par Fried⁹ présente une activité anti-inflammatoire 11 fois supérieure à la molécule d'origine, tout en réduisant l'effet indésirable de rétention du sodium



Acétate de dihydrocortisone



Acétate de la 9-fluoro dihydrocortisone

Fig. 10

- Les fluorotaxoïdes :

Le paclitaxel (Taxol®) et le docétaxel (Taxotère®) sont tout deux d'importants médicaments utilisés dans le traitement de certains types de cancers, le paclitaxel ayant été extrait premièrement de l'If du Pacifique^{10a} avant d'être préparé par hémisynthèse^{10b}.



Fig. 11 : If du pacifique^{10.c}



Fig. 12 : If du pacifique^{10.d}

Le CF₃-Ac-Docetaxel^{11a-c} (analogue fluorés du docétaxel) présente une activité cytotoxique vis-à-vis des cellules tumorales bien supérieure à celle des deux autres molécules.

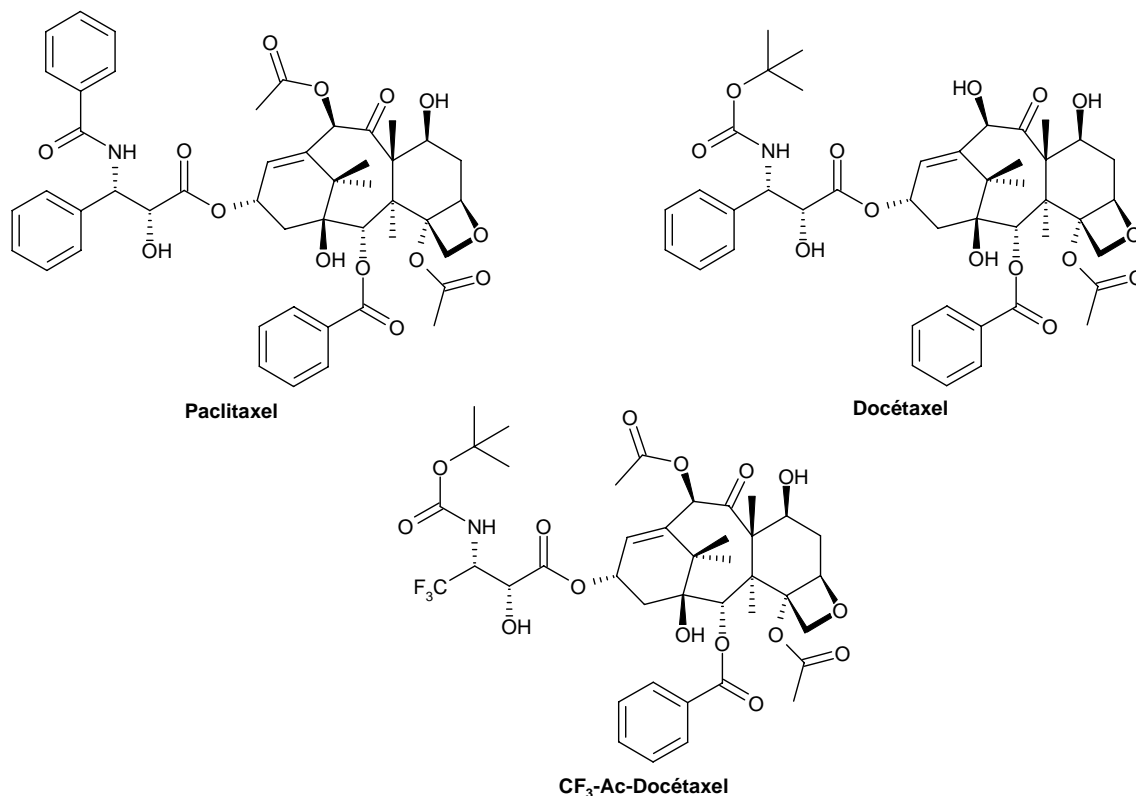


Fig. 11

	A-121 (Ovaires)	HT-29 (Colon)	MCRF-7- R (Sein)
Paclitaxel (Taxol®)	6,3	3,6	300
Docétaxel (Taxotère®)	1,2	1,2	235
CF ₃ -Ac-Docétaxel	0,3	0,4	17

IC₅₀ : concentration qui inhibe 50% de la croissance des lignées cellulaires humaines.

Il apparaît clairement que le CF₃-Ac-Docetaxel possède une meilleure activité que les molécules actuellement utilisées en traitement.

- Les alcaloïdes du Vinca :

La vinblastine est un alcaloïde extrait de la Pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) utilisé en traitement du cancer de part son action inhibitrice de la réplication cellulaire. Un analogue de la vinblastine, la vinorelbine a été préparé par Potier et coll^{12a-b} et est actuellement commercialisée sous l'appellation Navelbine® par le laboratoire Pierre Fabre.



Fig. 12 : Navelbine®^{13a}



Fig. 13 : Pervanche de Madagascar^{13b}

Un analogue fluoré de la vinorelbine – la vinfluvine - a été préparé^{14a-c} et présente une activité antitumorale très supérieure aux analogues non fluorés. Cette molécule est actuellement en phase clinique III.

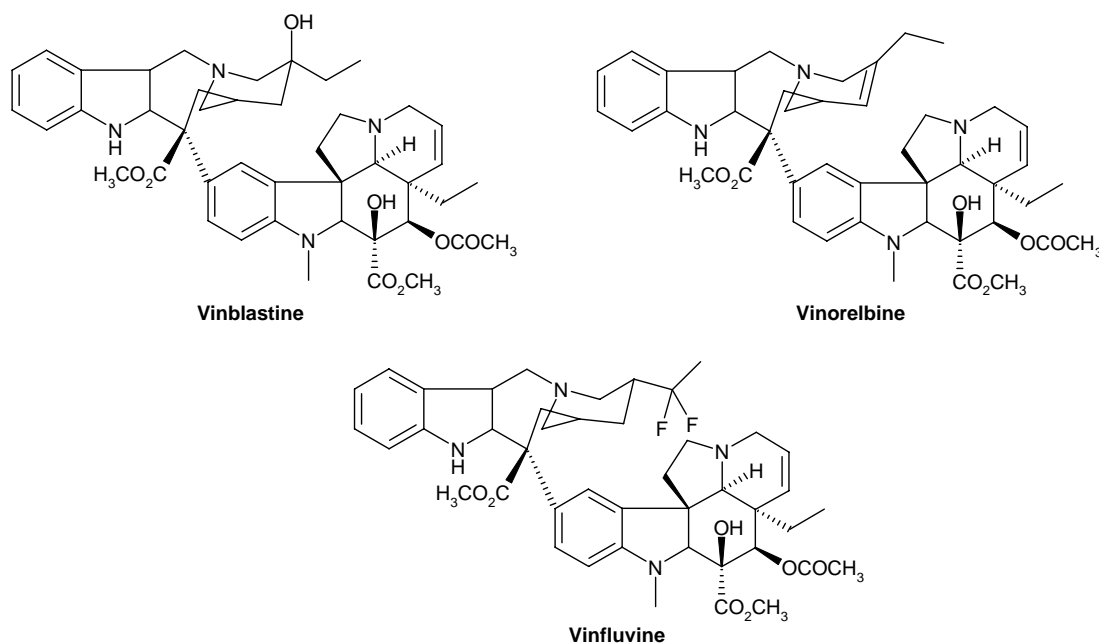


Fig. 14

VI. Les médicaments fluorés

Comme vu précédemment, les groupes pharmaceutiques accordent de plus en plus de place aux molécules fluorées. Suivant les cas, l'introduction de fluor peut :

- apporter des avantages décisifs (sécurité d'emploi, meilleure biodistribution...) impliquant le remplacement des molécules non fluorées de la même classe,
- apporter une activité biologique due aux propriétés intrasèques du fluor, par rapport à la même molécule non fluorée ne présentant aucune activité biologique,
- jouer un rôle important mais non essentiel pour l'activité mais qui a permis au composé de mieux franchir les différentes étapes du développement clinique.

Les molécules fluorées à visées thérapeutiques se retrouvent dans toutes les grandes classes de médicaments. Nous verrons ici quelques exemples de molécules déjà commercialisées ou bien très avancées dans les essais phase clinique.

1) Les antiviraux

De nombreux composés dérivants de la 5-fluorouracile sont des antiviraux et/ou anticancéreux agissant comme inhibiteur de la réplication de l'ADN via l'inhibition d'une enzyme : la thymidylate synthase^{15a-b}.

La gemcitabine (2,2'-difluoro-désoxycytidine) est une molécule analogue à la 5-fluorouracile et est actuellement prescrite dans le traitement de plusieurs types de cancers (poumons, pancréas...). Elle est produite à fort tonnage^{16a-b} (2,5 tonnes en 2001) par les laboratoire Elly Lilly sous l'appellation Gemzar®.

Le dexelvucitabine¹⁷ est un nouvel inhibiteur de la transcriptase inverse que l'on destine au traitement du SIDA. Ce composé a passé avec succès les essais préliminaires de phase II en présentant une activité contre des souches mutantes habituellement résistantes aux traitements.

L'éfavirenz est quand à lui un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH et est donc prescrit dans les traitements du SIDA. Il s'agit d'un composé original préparé selon une synthèse asymétrique¹⁸ conduite à forts tonnages (24 tonnes en 2001).

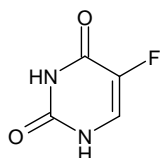


Fig. 15 : 5-Fluorouracile

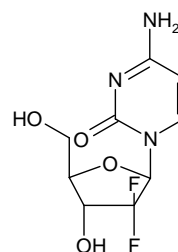


Fig. 16 : Gemcitabine (Elly Lilly)

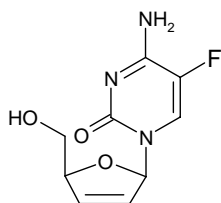


Fig. 17 : Dexelvucitabine

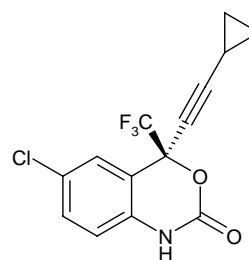


Fig. 16 : Efavirenz

2) Les antitumoraux

La vinflunine^{19a-c} évoquée précédemment est un antitumoral actuellement en phase III. Tout comme son analogue non fluoré moins actif – la navelbine – il agit en tant que poison du fuseau mitotique et bloque ainsi la division cellulaire anarchique des cellules cancéreuses.

L'exatecan est également un analogue fluoré d'un produit naturel. Il agit comme inhibiteur de la topoisomérase II (une enzyme impliquée dans la transcription de l'ADN permettant de "désenrouler" le brin d'ADN. Actuellement en phase III.

L'exulind est un inducteur de l'apoptose et permet donc de déclencher la mort cellulaire programmée (cette même mort cellulaire programmée que les cellules tumorales ne respectent pas...). Actuellement en phase clinique III pour le traitement de divers cancers.

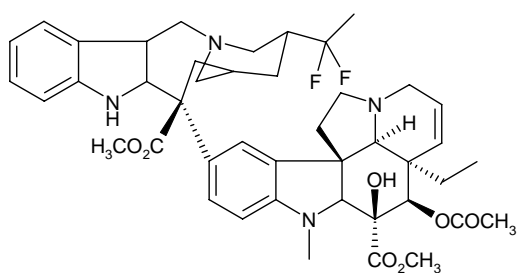


Fig. 19 : Vinfluvine

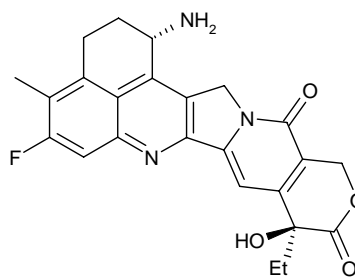


Fig. 20 : Exatecan (Daichi)

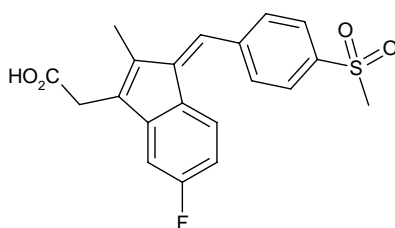


Fig. 21 : Exulind (Cell pathways)

3) Les anti-infectieux

On remarque dans cette classe de composé l'importance du motif fluoroquinolone (fig.22). Ces composés forme une classe d'antibiotiques à large spectre²⁰ (bactéries Gram positif et négatif) alors les première quinolones (acide nalidixique – fig. 23) n'était actif que sur les germes à Gram négatif. Ces molécules agissent par inhibition de la topoisomérase II bactérienne.

La ciprofloxacine (préparée en 1983 par les laboratoires Bayer) est actuellement produite à plus de 950 tonnes par an. La pazufloxacine (enregistrée en 2002 par Toyama) ne semble pas avoir reçu d'application commerciale marquée à ce jour.

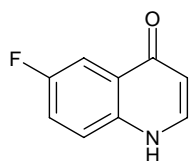


Fig. 22 : Fluoroquinolone

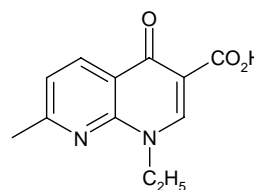


Fig. 23 : Acide nalidixique

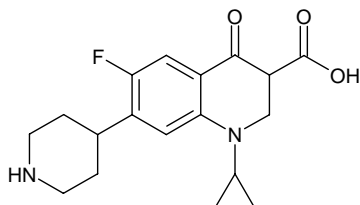


Fig. 24 : Ciprofloxacine (Bayer)

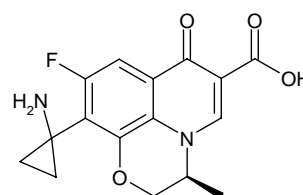


Fig. 25 : Pazufloxacine (Toyama)

4) Les antifongiques

Les antifongiques sont des médicaments visant à empêcher le développement des champignons. Ces molécules sont notamment constituées d'un noyau azole (imidazole ou triazole) inhibant une enzyme impliquée dans la biosynthèse de l'ergostérol nécessaire à la paroi cellulaire du champignon.

Le fluconazole est l'un des médicaments leader des antifongiques (produit à plus de 20 tonnes par an). Ce composé, de part sa faible lipophilie (due aux deux atomes de fluor) est éliminé rapidement de l'organisme et présente donc une faible toxicité²¹. Le posaconazole²² est actuellement en développement (phase III) en tant qu'analogue d'une molécule déjà sur le marché.

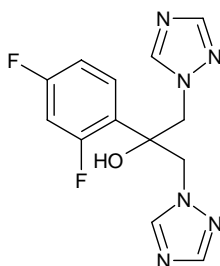


Fig. 26 : Fluconazole (Pfizer)

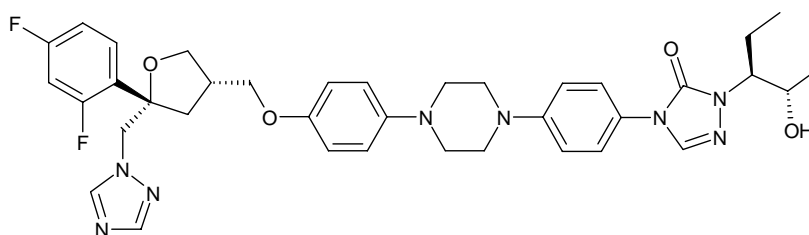


Fig. 27 : Posaconazole (Schering)

5) Les antiparasitaires

La méfloquine²³ est un antipaludéen actif sur les souches résistantes aux traitements classiques²⁴. Cependant, des effets secondaires d'ordre psychiatrique et des exemples de résistance au traitement tendent à limiter son utilisation. De nouvelles molécules antipaludiques (contenant toujours le motif quinoléine et un groupe fluoré) sont actuellement en développement (Tafénoquine).

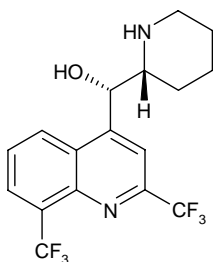


Fig. 28 : Méfloquine (Walter Reed)

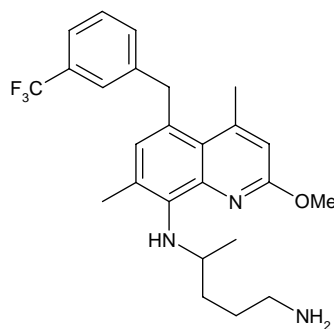


Fig. 179 : Tafénoquine (Glaxo)

Le flubendazole est un antihelminthique utilisé dans le traitement des infections par des vers, tel le ténia.

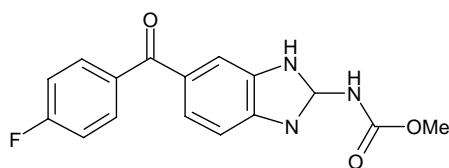


Fig. 30 : Flubendazole (Johnson & Johnson)

6) Les médicaments du système nerveux central

L'halopéridol et la rispéridone sont deux médicaments neuroleptiques utilisés dans le traitement des psychoses (en tant qu'antagonistes de la dopamine). L'halopéridol est l'un des plus anciens neuroleptiques antagonistes dopaminergiques mais ne possédant pas la sélectivité de la rispéridone (sélectif du récepteur dopaminergique D2 et sérotoninergique 5-HT₂) actuellement prescrit dans le traitement de la schizophrénie et de la démence.

La fluoxétine (le fameux Prozac®), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, est prescrit en traitement de la dépression. Il est produit à plus de 50 tonnes par an.

Le xaliproden est enregistré comme neuroprotecteur dans le traitement de maladies neurodégénératives. Il agit en tant qu'agoniste du facteur de croissance des nerfs.

Le quazépam (S) et l'halazépam (O) sont deux benzodiazépines fluorées agissant sur le récepteur du GABA. La substitution de l'oxygène par le soufre permet de faire varier l'effets biologique : l'halazépam est un anxiolytique alors que le quazépam est un hypnotique.

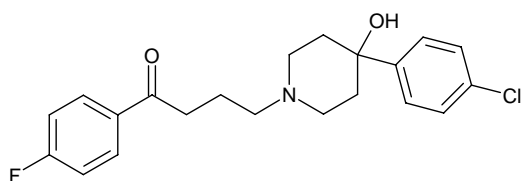


Fig. 31 : Halopéridol

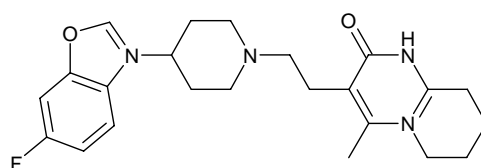


Fig. 32 : Rispéridone (Johnson & Johnson)

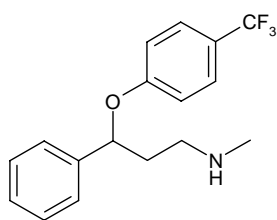


Fig. 33 : Fluoxétine (Elly Lilly)

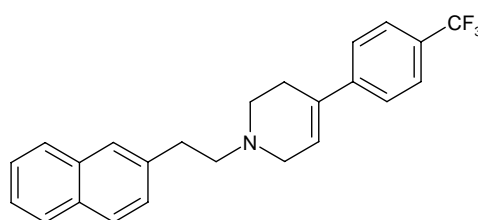


Fig. 34 : Xaliproden

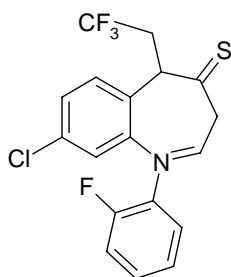


Fig. 35 : Quazépam

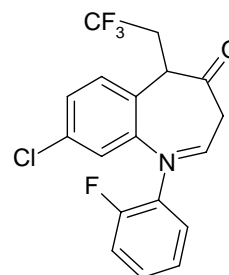


Fig. 36 : Halazépam

7) Les anti-inflammatoire et/ou immunitaire

L'halométhasone est un fluorocorticoïde anti-inflammatoire agissant en tant qu'inhibiteur de la phospholipase A2 impliquée dans la biosynthèse de l'acide arachidonique qui intervient dans la réponse inflammatoire. De plus, cette molécule intervient également sur la synthèse de molécules pro-inflammatoires.

La fluticonazole agit selon le même type de mécanisme et présente un motif $-S-CH_2-F$ atypique en chimie du fluor.

L'astémizole et l'éflétirizine sont tous deux des inhibiteurs des récepteurs histaminiques H_1 et sont donc utilisés en traitement des allergies. L'éflétirizine est en développement (phase III) et est un analogue fluoré d'un médicament déjà sur le marché : la cétirizine.

Le mabutérol²⁵ est un bronchodilatateur prescrit dans le traitement de l'asthme. Ce composé est plus sélectif et puissant que le salbutamol habituellement prescrit.

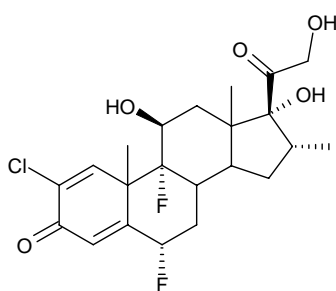


Fig. 37 : Halométhasone (Novartis)

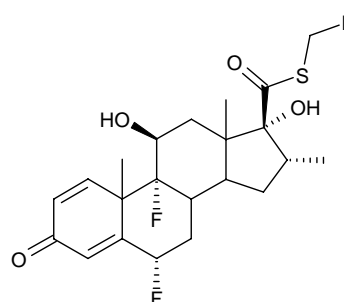


Fig. 38 : Fluticonazole (GSK)

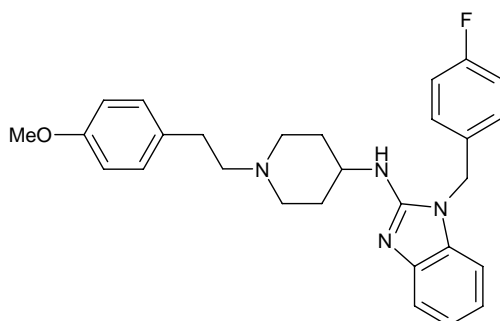


Fig. 39 : Astémizole (Jansen-Cilag)

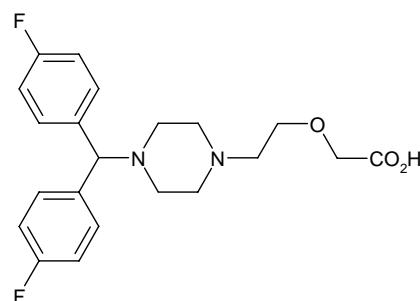


Fig. 40 : Eflétirizine (UCB)

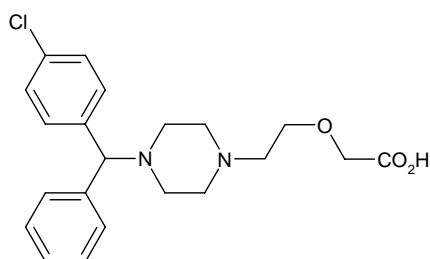


Fig. 41 : Cétirizine

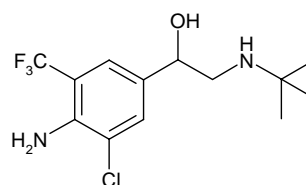


Fig. 42 : Mabutérol

Le flurbiprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien en phase II pour le traitement par voie orale des cancers du colon et de la prostate.

Le célécoxib est un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase II (COX II) impliqué dans les mécanismes de l'inflammation. Les médicaments basés sur l'inhibition de la COX II, malgré des débuts très prometteurs, se sont vu progressivement retirés du marché en raison d'effets secondaires néfastes principalement sur le système cardiovasculaire. Cependant, le Célébrex® (Célécoxib) reste le dernier médicament de cette classe encore autorisé.

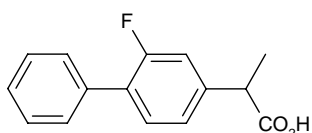


Fig. 43 : Flurbiprofène (Abbott)

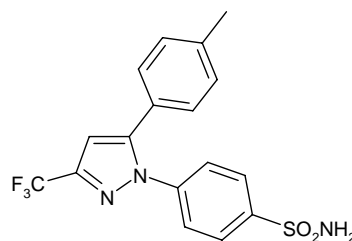


Fig. 44 : Célécoxib

8) Les médicaments du système cardiovasculaire

Les médicaments agissant sur le système cardiovasculaire sont nombreux et ont des cibles variées.

L'atorvastatine est un médicament hypocholestémiants inhibant la synthèse de l'acide mévalonique, un intermédiaire clé dans la biosynthèse du cholestérol.

L'ézétimibe est un inhibiteur de l'absorption du cholestérol au niveau intestinal et permet donc d'abaisser le taux de 'mauvais cholestérol' (lié aux protéines basses densité – LDL).

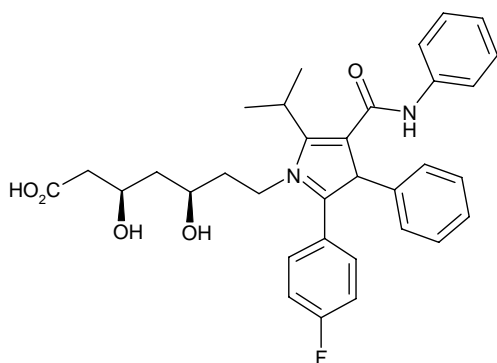


Fig. 45 : Atorvastatine (Pfizer)

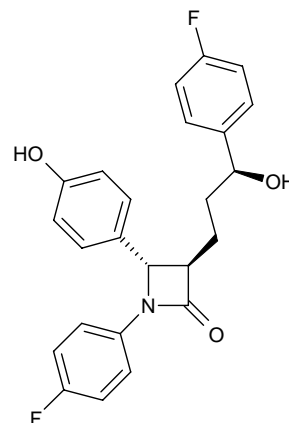


Fig. 46 : Ezétimibe (Schering)

La lidoflazine est un vasodilatateur coronarien prescrit comme antimigraineux et dans la prévention des vertiges.

La fluindione est utilisée comme anticoagulant et agit comme antagoniste de la vitamine K. La durée de vie de ce composé dans le plasma sanguin est triplée par rapport à la même molécule non fluorée.

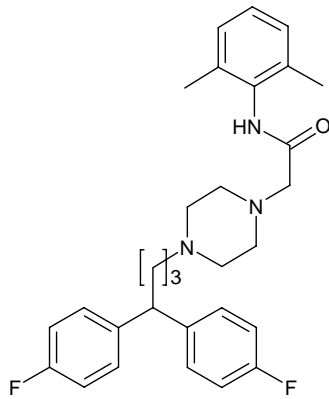


Fig. 47 : Lidoflaxine (Johnson & Johnson)

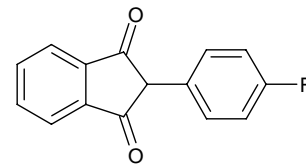


Fig. 48 : Fluindione

9) Système digestif

Le pantaprazole est un l'un des médicaments les plus populaires des antiulcéreux et des antireflux gastro-oesophagien. Il agit comme inhibiteur de la pompe à protons responsable de la sur-acidité des sucs gastriques.

L'aprepitant est développé en tant qu'antiémétique pour les patients sous chimiothérapie anticancéreuse.

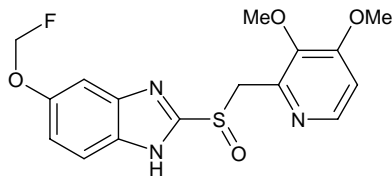


Fig. 49 : Pantaprazole (Byk Gulden)

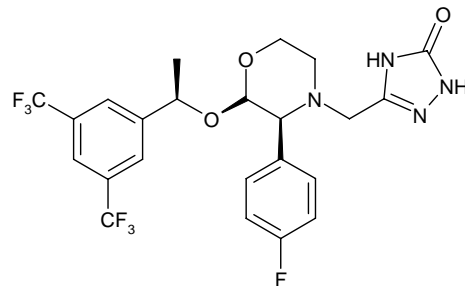


Fig. 50 : Aprepitant (Merck)

10) Les médicaments agissants sur le système hormonal

Le bicalutamide est un antagoniste des récepteurs androgéniques prescrit dans le traitement du cancer de la prostate de par son contrôle sur la croissance des cellules cancéreuses androgènes dépendantes²⁶.

Le fulvestrant est un anti-œstrogène utilisé dans le traitement des cancers du sein hormonaux dépendants²⁷.

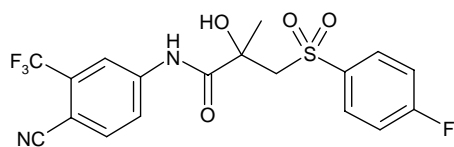


Fig. 51 : Bicalutamide (AstraZeneca)

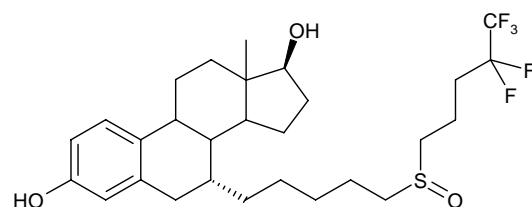


Fig. 52 : Fulvestrant

11) Les molécules hautement fluorées

Depuis maintenant quelques dizaines d'années, des molécules hautement fluorées ont vues le jour dans les laboratoires des chimistes.

Nous pouvons citer l'halothane, un anesthésique gazeux qui a remplacé l'éther diéthylique à partir des années 1950. Il présente les avantages d'être ininflammable et métaboliquement stable. Il a connu un funeste usage il y a quelques années lors d'une prise d'otages dans un théâtre russe. Les forces de police ont injecté de l'halothane en vue d'endormir les malfrats. Mais en raison de sa densité plus importante que celle de l'air, l'halothane s'est concentré dans les parties basses du théâtre, chassant l'oxygène et entraînant la mort par asphyxie de nombreux otages.

De part leur aptitude à dissoudre de grandes quantités d'oxygène, les composés hautement fluorés tels les perfluorodécaines peuvent être utilisés en tant que substituts temporaires du sang et comme liquide d'oxygénation des tissus²⁸.

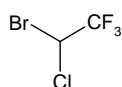


Fig. 53 : Halothane

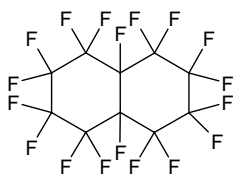


Fig. 54 : Perfluorodécaine



Fig. 55 : Souris respirant de l'oxygène dissout dans un perfluorocarbonate.⁴

12) Quelques molécules originales

Le T-138067 est un inducteur de l'apoptose (mort programmée des cellules) et un antagoniste de la tubuline développé comme antitumoral (phase II).

Le DQ-113²⁹ possède à la fois les motifs fluorocyclopropane et fluoropyrrolidine.

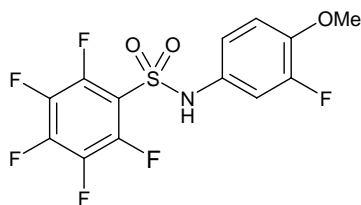


Fig. 56 : T-138067 (Tularik)

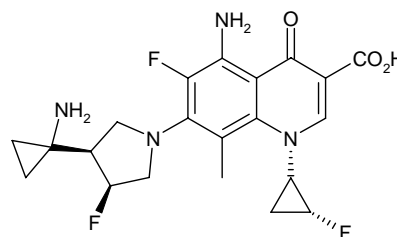


Fig. 57 : DQ-113 (Daiichi)

Et enfin le zosuquidar^{30a-b} est un inhibiteur de la P-glycoprotéine, responsable du phénomène de résistance aux médicaments. Il comporte un motif difluorocyclopropyle récent en chimie du fluor.

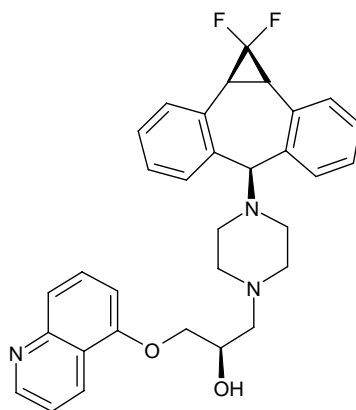


Fig. 58 : Zosuquidar (Eli Lilly)

VII. Bibliographie

La plupart des informations de ce mini dossier sont tirées des deux ouvrages suivants :

- L'actualité chimique, Octobre-Novembre 2006, N° 301-302
- Bégué J.P., Bonnet-Delpon D., Chimie bioorganique et médicinale du fluor, CNRS Editions, EDP sciences, 2005

Pour approfondir le sujet, il est très vivement conseillé de s'y rapporter ainsi qu'aux références citées.

1. Moissan H., *C.R. Acad. Sc.* **1886**, 103, p 202
2. Moissan H. Le fluor et ses composés, G. Steinhell Paris **1900**
- 3a. Banks R.E., Tatlow J.C., *Synthesis of C-F bonds : the pionnering years 1835-1940*
- b. *Fluorine, the fisrt hundred years (1886-1986)*, Banks R.E., Sharp D.W.A., Tatlow J.C., Elsevier, **1986**
4. *L'actualité chimique*, Octobre-Novembre 2006, N° 301-302
5. Tonneau J., *Tables de chimie*, DeBoeck Université, 2^e édition
6. http://www.plantes-industrie.com/common/0,4280,12893558_13607316_0_fr_FR_0,00.html?
7. Hayashi H., Sonoda H. ; *Chem. Comm.* **2002**, 1618
8. Bégué J.P., Bonnet-Delpon D., *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, CNRS Editions, EDP sciences, **2005**
9. Fried J., Sabo E.F., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455
- 10a. Greene A.E., Guenard D., Guéritte-Voegelein F., Potier P., *J. Am. Chem. Soc* **1988**, 110, 5917
- b. Wani M.C., Taylor H.L., Wall M.E., Coggon P., McPhail A.T., *J. Am. Chem. Soc* **1971**, 93, 2325
- c. <http://www.forestryimages.org/browse/detail.cfm?imgnum=1208034>
- d. <http://waynesword.palomar.edu/montana3.htm>
- 11a. Abouabdellah A., Bégué J.P., Bonnet-Delpon D., Truong Thi Thanh N., *Synlett* **1996**, 399
- b. Abouabdellah A., Bégué J.P., Bonnet-Delpon D., Truong Thi Thanh N., *J. Org. Chem*, **1997**, 62, 8826
- c. Ojima I., Slater J.C., Pera P., Veith J.M., Abouabdellah A., Bégué J.P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 133

- 12a. Mangeney P., Andriamialisoa R.Z., Lallemand J.Y., Langlois N., Langlois Y., Potier P., *Tetrahedron* **1979**, 35, 2175
- b. Hill B.T., Fiebig H.H., Waud W.R., Poupon M.F., Colpaert F., Krucynski A., *Eur. J. Cancer* **1999**, 35, 512
- 13a. <http://www.oncoforum.iatp.org.ua/index.php?r=partner&id=pf>
- b. <http://www.botany.wisc.edu/garden/db/speciesdetail.asp?genus=Catharanthus&species=roseus>
- 14a. Berrier C., Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., Lafitte C., Vidal Y., Zunino F., Fahy J., Duflos A., *Tetrahedron* **1998**, 54, 13761
- b. Jacquesy J.C., Berrier C., Jouannetaud M.P., Zunino F., Fahy J., Duflos A., Ribet J.P., *J. Fluorine Chem.* **2002**, 114, 139
- c. Fahy J., Duflos A., Ribet J.P., Berrier C., Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., Zunino F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 8576
- 15a. Kirk K.L., *Biochemistry of halogenated organic compounds*, Vol 9N, Plenum, N.Y., **1991**, pp 127-150
- b. Barrett J.E., Malby D.A., Santi D.V., Schultz P.G., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 449
- 16a. Hertel L.W., Kroin J.S., Grossman C.S., Grindley G.B., Dorr A.F., Storniolo A.M.V., Plunkett W., Ganghi V., Huang P. dans *Biomedical frontiers of fluorine chemistry*, Ojima I., Welch J.T., McCarthy J., ACS Symp, **1996**, pp 265-278
- b. Matsumura Y., Fuji H., Nakayama T., Morizawa Y., Yasuda A., *J. Fluorine Chem.*, **1992**, 57, 203
17. *Drugs of the future* **2005**, 30, 1205
18. Pierce M.E., Parsons R.L., Radesca L.A., Lo Y.S., Silverman S., Moore J.R., Islam O., Nguyen D., Corley E.G., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8536
- 19a. Berrier C., Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., Lafitte C., Vidal Y., Zunino F., Fahy J., Duflos A., *Tetrahedron* **1998**, 54, 13761
- b. Jacquesy J.C., Berrier C., Jouannetaud M.P., Zunino F., Fahy J., Duflos A., Ribet J.P., *J. Fluorine Chem.* **2002**, 114, 139
- c. Fahy J., Duflos A., Ribet J.P., Berrier C., Jacquesy J.C., Jouannetaud M.P., Zunino F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 8576
20. Edwards P.N. dans *Organofluorine Chemistry : Principles and Commercial Applications*, Banks R.E., Smart B.E., Plenum Press, **1994**, 502-509
21. Bell A. dans *Fluorine in Medicine in the 21st Century*, Banks R.E. Lowes Edc, Conference Papers, Manchester Univ. **1994**
22. Espinel-Ingroff A.V., *Current Opinion Anti-Infective Investigational Drugs*, **1999**, 1, 377
23. Hickmann E., Oeser H.G., Moebius L., (BASF A.-G) Ger. Offen., **1981**, DE 2940443 179-2940443 (*Chem. Abstr.* 95, 62019)
24. Ohnmacht C.J., Patel A.R., Lutz R.E., *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 926
25. Murai T., Maejima I.M., Sanai K., Osada E., *Arzn.-Forsch.* **1984**, 34, 1633
26. Scellhammer P., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **1999**, 8, 849
27. Stevenson R., Kerr F.W., Anthony R., Brazier E.J., Hogan P.J., David D.D.P., (AstraZeneca) PCT Int. Appl., 2002032922, **2002** (*Chem. Abstr.* 136, 340869)
28. Le Blanc M., Riess J.G. dans *Preparation, properties and industrial applications of organofluorine compounds*, ed R.E. Banks, **1982**
29. Inagaki H., Miyauchi S., Miyauchi R.N., Kawato H.C., Ohki H., Matsushashi N., Kawakami K., Takahashi H., Takemura M., *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1005
- 30a. Dantzig A.H., Law K.L., Cao J., Starling J.J., *Current Med. Chem.* **2001**, 8, 39
- b. Astleford B., Bret A., Barnett C.J., Kobierski M.E., Wilson T.M. (Eli Lilly) PCT Int. Appl. (**2000**), WO 0075132 (*Chem. Abstr.* 134, 41982)