

UNIVERSITÉ DE NANTES  
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

**SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES POLYSUBSTITUÉS ANTAGONISTES  
DES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES D<sub>3</sub>>D<sub>2</sub> ET  
SÉROTONINERGIQUE 5-HT<sub>6</sub> A VISÉE ANTIPSYCHOTIQUE**

THÈSE DE DOCTORAT

Ecole doctorale : Biologie Santé  
Mention : Sciences de la Vie et de la Santé  
Discipline : Pharmacie  
Spécialité : Chimie Thérapeutique

Présentée et soutenue par

**Céline Reverdy**

Le 30 octobre 2009, devant le jury ci-dessous

*Rapporteurs*      **M. BRION** Jean-Daniel, Professeur, Université Paris XI.  
                          **M. URIAC** Philippe, Professeur, Université Rennes 1.

*Examineurs*      **M. CIMETIERE** Bernard, Chef de Projet, IDRS, Suresnes.  
                          **Mme MATHE-ALLAINMAT** Monique, CR1, Université de Nantes.

*Directeur de thèse*    **Mme DUFLOS** Muriel, Professeur, Université de Nantes.

*Co-directeur*        **M. MARCHAND** Pascal, Maître de Conférences, Université de Nantes.

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>9</b>
<b>I- Rappels sur les schizophrénies .....</b>	<b>9</b>
1- Définition .....	9
1-1- Symptômes .....	9
1-1-1- Les symptômes « positifs » ou « productifs » .....	10
1-1-2- Les symptômes « négatifs » ou « déficitaires » .....	10
1-1-3- Les symptômes cognitifs .....	10
1-2- Sous-types de schizophrénie .....	11
1-2-1- le sous-type paranoïde .....	11
1-2-2- le sous-type désorganisé .....	11
1-2-3- le sous-type catatonique .....	11
2- Causes .....	11
2-1- Facteurs environnementaux .....	12
2-2- Facteurs génétiques.....	12
2-3- Facteurs biologiques s'appuyant sur une origine neuro-développementale .....	13
3- Les neurotransmetteurs impliqués dans la schizophrénie .....	14
3-1- Le système dopaminergique .....	14
3-1-1- Les voies dopaminergiques .....	14
3-1-2- Biosynthèse et catabolisme de la dopamine .....	16
3-1-3- Les récepteurs à la dopamine .....	18
3-1-4- Hypothèse de la dopamine dans la schizophrénie .....	20
3-2- Le système sérotoninergique .....	23
3-2-1- Les voies sérotoninergiques .....	23
3-2-2- Biosynthèse et catabolisme de la sérotonine .....	24
3-2-3- Les récepteurs à la sérotonine .....	26
3-2-4- Hypothèse de la sérotonine dans la schizophrénie .....	28
3-3- Système glutaminergique .....	28
3-4- Système noradrénergique .....	29
3-5- Conclusion .....	29
<b>II- Cibles et traitements actuels .....</b>	<b>29</b>
1- Les antipsychotiques « conventionnels » ou typiques AP1G .....	30
1-1- Les phénothiazines .....	30
1-2- Les butyrophénones et dérivés .....	33
1-3- Les benzamides (ou anisamides ou orthopramides) .....	34
1-4- Les principaux inconvénients des AP1G .....	35
2- Les antipsychotiques atypiques AP2G.....	36
2-1- Les différents AP2G .....	37
2-2- Les effets indésirables des AP2G .....	38
<b>III- Nouvelles voies de recherche pour l'élaboration de nouveaux antipsychotiques..</b>	<b>42</b>
1- Les diverses hypothèses de travail .....	43

2- Intéret d'un effet antagoniste D <sub>3</sub> dans l'élaboration de nouveaux composés .....	46
2-1- Induction d'effets extrapyramidaux moteurs.....	46
2-2- Contrôle des symptômes déficitaires .....	46
2-3- Contrôle des symptômes cognitifs.....	46
2-4- Contrôle des symptômes positifs .....	46
2-5- Les antagonistes D <sub>3</sub> optimisés, un concept novateur.....	47
2-6- Les nouveaux composés chimiques antagonistes D <sub>3</sub> optimisés et antipsychotiques potentiels .....	48
2-7- Structure d'un antagoniste optimisé D <sub>3</sub> .....	52
3- Intéret d'un antagoniste 5-HT <sub>6</sub> .....	54
3-1- Effet sur les symptômes extra-pyramidaux .....	54
3-2- Propriétés cognitives.....	55
3-3- Effets sur les problèmes de prise de poids.....	56
3-4- Les composés antagonistes 5-HT <sub>6</sub> .....	57
3-5- Structure d'un antagoniste 5-HT <sub>6</sub> .....	60
4- Elaboration de nouveaux composés antagonistes D <sub>3</sub> >D <sub>2</sub> et 5-HT <sub>6</sub> .....	62
<b>CHAPITRE I : SÉRIE DES 1,2,3,4-TÉTRAHYDROISOQUINOLÉINES.....</b>	<b>66</b>
<b>I - Généralités sur les tétrahydroisoquinoléines .....</b>	<b>66</b>
<b>II – Etude de la réactivité du squelette tétrahydroisoquinoléine et mise en place de la méthodologie .....</b>	<b>69</b>
1-Réactivité et stratégie de synthèse de dérivés des tétrahydroisoquinoléines .....	69
1-1-Réactivité des tétrahydroisoquinoléines .....	69
1-2- Stratégie de synthèse de dérivés des tétrahydroisoquinoléines .....	70
2- Travaux effectués.....	73
2-1- Protection de la fonction amine secondaire.....	73
2-2- Etude de la réaction de Substitution Electrophile Aromatique.....	75
2-2-1- Réaction d'acylation de Friedel-Crafts.....	75
2-2-2- Réaction de nitration .....	76
2-2-3- Réaction d'halogénéation.....	79
2-2-4- Réaction d'alkylation de Friedel-Crafts .....	80
2-3- Transformation des substituants précédemment introduits par SEAr .....	81
2-3-1- Groupement acétyle.....	81
a- Essai de réarrangement de Beckmann.....	81
b- Essai de réaction haloforme .....	82
2-3-2- Groupement nitro .....	84
a- Première étape : réduction en amine .....	84
b- Deuxième étape : réaction de Sandmeyer .....	85
2-4- Bilan des travaux d'étude de la réactivité du squelette tétrahydroisoquinoléine..	87
<b>III- Synthèse de dérivés des 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines à activité antipsychotique potentielle .....</b>	<b>89</b>
1- Rétrosynthèse envisagée .....	89
2- Travaux effectués.....	90

2-1- Synthèse de l'intermédiaire 7-amino-2-trifluoroacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine .....	90
2-2- Synthèse du 4-isopropyl- <i>N</i> -(1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-7-yl)benzènesulfonamide.....	91
2-3- Introduction des substituants sur l'azote .....	92
<b>IV- Modes opératoires : Généralités.....</b>	<b>94</b>
<b>V- Tableau des méthodes.....</b>	<b>97</b>
<b>VI- Modes opératoires en série 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine .....</b>	<b>99</b>
<b>CHAPITRE II : SÉRIE DES 2,3,4,5-TÉTRAHYDRO-1,4-BENZOAZÉPINES.....</b>	<b>122</b>
<b>I- Aperçu bibliographique .....</b>	<b>122</b>
<b>II- Travaux effectués au laboratoire sur le squelette 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine .....</b>	<b>125</b>
1- Synthèse des dérivés des 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines monosubstituées en position 7.....	127
1-1- Synthèse des composés substitués par une fonction nitrile .....	127
1-1-1- Synthèse du synthon clé : le 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile .....	128
1-1-2- Introduction des substituants sur l'azote .....	129
a- Introduction par substitution nucléophile.....	129
b- Introduction des substituants par réaction d'amination réductrice sur le 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile .....	133
1-2- Synthèse des composés substitués par une fonction benzènesulfonamide.....	137
1-2-1- Rétrosynthèse envisagée pour l'obtention des composés désirés .....	138
1-2-2- Synthèse du composé acétylé et choix de la voie.....	139
a- Synthèse du composé acétylé.....	139
b- Voie A : amination réductrice puis réarrangement de Beckmann .....	140
c- Voie B : réarrangement de Beckmann puis amination réductrice.....	141
1-2-3- Introduction des substituants par réaction d'amination réductrice sur le <i>N</i> -(2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)acétamide .....	144
a- Introduction des groupements <i>N</i> -méthylé, <i>N</i> -propylé et <i>N</i> -benzylé.....	144
b- Introduction du groupement éthylphénylacétamide.....	145
1-3- Synthèse des benzoxazépinesulfonamides .....	153
1-3-1- Synthèse du composé clé : le <i>N</i> -(4-isopropylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-sulfonamide.....	154
a- Réaction de chlorosulfonation.....	154
b- Synthèse du sulfonamide .....	155
1-3-2- Introduction des substituants par réaction d'amination réductrice sur le <i>N</i> -(4-isopropylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-sulfonamide.....	157
2- Synthèse des dérivés des 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines disubstitués .....	158
2-1- Synthèse des benzoxazépines disubstituées en <i>mé</i> ta (positions 7 et 9).....	158
2-1-1- Synthèse de l'intermédiaire <i>N</i> -(7-cyano-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-9-yl)-4-isopropylbenzènesulfonamide <i>via</i> un dérivé iodé .....	160

2-1-2- Synthèse de l'intermédiaire <i>N</i> -(7-cyano-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-9-yl)-4-isopropylbenzènesulfonamide <i>via</i> un dérivé nitré.....	160
2-1-3- Introduction des substituants par réaction d'amination réductrice sur le <i>N</i> -(7-cyano-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-9-yl)-4-isopropylbenzènesulfonamide .....	163
2-2- Synthèse des benzoxazépines disubstituées en <i>ortho</i> (positions 7 et 8) .....	164
2-2-1- Synthèse du synthon : 4-isopropyl- <i>N</i> -(7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)benzènesulfonamide .....	166
a- I ère stratégie de synthèse : passage par un réarrangement de Fries .....	166
b- II ème stratégie de synthèse : passage par une nitration .....	173
2.2.2- Introduction des substituants par réaction d'amination réductrice sur le 4-isopropyl- <i>N</i> -(7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)benzenesulfonamide.....	176
<b>III- Modes opératoires en série 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine .....</b>	<b>177</b>
<b>CHAPITRE III : SÉRIE DES HEXAHYDROBENZO[4,5]FURO[2,3-<i>c</i>]PYRIDINES ET DES HEXAHYDROCHROMÉNO[2,3-<i>c</i>]PYRROLES .....</b>	<b>262</b>
<b>I- Généralités sur ces hétérocycles .....</b>	<b>262</b>
<b>II- Synthèse de l'hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-<i>c</i>]pyridine .....</b>	<b>264</b>
1- Rétrosynthèse envisagée .....	264
2- Synthèse par cyclisation d'un nitrile $\alpha,\beta$ -insaturé.....	265
3- Synthèse par cyclisation d'un ester $\alpha,\beta$ -insaturé.....	268
<b>II- Synthèse de l'hexahydrochromèno[2,3-<i>c</i>]pyrrole .....</b>	<b>269</b>
1- Rétrosynthèse envisagée .....	269
2- Synthèse d'un intermédiaire réactionnel : la 9,9a-dihydro- <i>1H</i> -furo[3,4- <i>b</i> ]chromèn-3(3a <i>H</i> )-one .....	270
3- Synthèse de l'hexahydrochromèno[2,3- <i>c</i> ]pyrrole en configuration <i>cis</i> .....	271
4- Synthèse de l'hexahydrochromèno[2,3- <i>c</i> ]pyrrole en configuration <i>trans</i> .....	273
5- Conclusion .....	275
<b>III- Modes opératoires en série hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-<i>c</i>]pyridine et hexahydrochromèno[2,3-<i>c</i>]pyrrole .....</b>	<b>277</b>
<b>ETUDE PHARMACOLOGIQUE .....</b>	<b>298</b>
Résultats pharmacologiques : Série des tétrahydroisoquinoléines.....	299
Résultats pharmacologiques : Série des 1,4-benzoxazépines, composés monosubstitués .....	300
Résultats pharmacologiques : Série des 1,4-benzoxazépines, composés disubstitués.....	301
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE .....</b>	<b>304</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>309</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

ALR	aldéhyde réductase
ALDH	aldéhyde déshydrogénase
AP1G	antipsychotique de première génération
AP2G	antipsychotique de deuxième génération
APTS	acide <i>paratoluènesulfonique</i>
Boc	<i>tert</i> butyloxycarbone
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonate de <i>diter</i> butyle
Cat	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
COMT	catéchol- <i>O</i> -méthyltransférase
DA	dopamine
DAT	transporteur de la dopamine
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM	dichlorométhane
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMAP	diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
Ede	éther diéthylique
Edp	éther de pétrole
éq	équivalent
GABA	acide gamma-aminobutyrique
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
IMAO	inhibiteurs de la monoamine oxygénase
LDA	diisopropylamidure de lithium
<i>L</i> -DOPA	<i>L</i> -3,4-dihydroxyphénylalanine
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LSD	acide lysergique diéthylamine
MAO	monoamine oxidase
<i>m</i> CPBA	acide <i>métachloroperbenzoïque</i>

MsCl	chlorure de mésyle
NaHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NMDA	<i>N</i> -méthyl- <i>D</i> -aspartate
Pf	point de fusion
PPTS	<i>paratoluène</i> sulfonate de pyridinium
Rf	rapport frontal sur CCM
rfx	reflux
SEAr	substitution électrophile aromatique
SEP	effets extrapyramidaux moteurs
SERT	transporteur de la sérotonine
SNC	système nerveux central
TA	température ambiante
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMSCl	chlorure de triméthylsilyle
TsCl	chlorure de tosyle
UHP	Peroxyde d'Hydrogène-Urée

**INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

### **I- Rappels sur les schizophrénies**

#### **1- Définition**

Le terme de **schizophrénie** provient de « schizo » du grec « σχίζειν » (*schizein*) signifiant fractionnement et « φρήν » (*phrèn*) désignant l'esprit.

La schizophrénie est un syndrome physiopathologique plurifactoriel complexe, débutant souvent à l'adolescence (parfois même avant) ou chez le jeune adulte et évoluant vers une « dissociation » progressive de la personnalité. Cette psychose très invalidante touche autant les hommes que les femmes de toutes les races, cultures et classes sociales. La prévalence de la maladie est évaluée à 1 à 2 personnes sur 100 environ.

La maladie se déclare souvent lentement. Au début de la maladie, lors de la phase prodromique, le malade peut éprouver une difficulté à se relaxer, à se concentrer ou à trouver le sommeil. Progressivement, les patients fuient leurs amis, négligent leur apparence physique, leur discours se dégrade, des perceptions inhabituelles surviennent. Finalement, il ne leur devient plus possible, par exemple, de poursuivre des études. Une fois déclaré, le symptôme est installé pour la vie et devient chronique, avec récurrence d'épisodes aigus pouvant nécessiter une prise en charge d'urgence (hospitalisation). La schizophrénie fait partie des cinq pathologies psychiatriques qui figurent parmi les dix maladies les plus onéreuses en terme socio-économique.

#### **1-1- Symptômes**

Les symptômes psychotiques de la schizophrénie ont pour la première fois été mis en évidence par Beuler en 1911<sup>1</sup>, ils sont classés en trois catégories<sup>2,3</sup> (Tableau 1):

Ces trois sortes de symptômes peuvent cependant varier d'un sujet à l'autre.

---

<sup>1</sup> M. J. Marino *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 1077-1107.

<sup>2</sup> L. Perlemuter *et al.*, Soins infirmiers aux personnes atteintes de troubles psychiatriques. Edition Masson, Paris, **2003**.

<sup>3</sup> M. J. Millan, *Medecine/Sciences*, **2005**, 21, 434-442.

### 1-1-1- Les symptômes « positifs » ou « productifs »

Ces symptômes « produisent » des idées délirantes, des hallucinations, des troubles du cours de la pensée, des comportements incompréhensibles. Les délires se traduisent comme des idées fausses, notamment de la persécution (espionnage, vol de la pensée, idées imposées...) qui sont une interprétation ou une reconstruction de la réalité. Les hallucinations prennent souvent la forme de voix commentant les comportements du sujet, l'insultant ou lui donnant des ordres. Les troubles de la pensée peuvent provoquer une grande confusion dans le discours et l'action. Compte-tenu de l'intensité de ces manifestations et parfois de leur fréquence, des signes de dépression et d'anxiété les accompagnent souvent.

### 1-1-2- Les symptômes « négatifs » ou « déficitaires »

Ils sont dominés par des « déficits » de la communication : retrait, diminution des capacités à entrer en communication avec autrui et à partager le même référentiel rationnel, manque de motivation, dysharmonie affective et motrice conduisant à une perturbation du fonctionnement social pouvant aller jusqu'à l'isolement total. Ces symptômes constituent le noyau clinique des patients les plus chroniques.

### 1-1-3- Les symptômes cognitifs

Ils se traduisent par de grandes difficultés de concentration, des troubles de la mémoire et de la pensée ainsi qu'une plus grande susceptibilité aux distractions et de la difficulté à traiter l'information.

*Tableau 1 : les trois types de symptômes chez le schizophrène*

Symptômes positifs	Symptômes négatifs	Atteintes cognitives
Hallucinations	Retrait social	Mémoire de travail
Illusions	Apathie/mutisme	Attention/vigilance
Agitation	Émoussement affectif	Cognition verbale
Idées délirantes	Désorganisation de la pensée, du langage	Cognition sociale

### **1-2- Sous-types de schizophrénie**

En fonction de la symptomatologie prédominante au moment de l'évaluation, différents sous-types de schizophrénie sont définis, voici les principaux :

#### 1-2-1- le sous-type paranoïde

Il est caractérisé par l'existence d'une préoccupation marquée par des idées délirantes ayant souvent un contenu de persécution, ou des hallucinations fréquentes, mais moins fréquemment de grandeur.

#### 1-2-2- le sous-type désorganisé

Les principaux symptômes sont : des discours et des comportements désorganisés, affect abrasé ou inapproprié et une absence apparente d'émotions. Font partie des symptômes précoces, le déficit de concentration, l'instabilité émotionnelle, la confusion et les idées bizarres. La présence de délires et de croyances non fondées n'a pas été documentée pour ce type de schizophrénie.

#### 1-2-3- le sous-type catatonique

Il est caractérisé par la présence de symptômes catatoniques prononcés, c'est-à-dire qu'il touche surtout la mobilité physique qui peut être réduite ou excessive. Les postures physiques peuvent être inhabituelles. D'autres manifestations sont le refus d'obéir à des ordres ou d'être déplacé physiquement, de l'agitation physique sans but apparent et sans cause excessive extérieure.

### **2- Causes**

De multiples approches neuro-biologiques et pharmacologiques ont été utilisées pour tenter de préciser les mécanismes fondamentaux de la schizophrénie en raison de la complexité de la pathologie qui fait intervenir simultanément plusieurs systèmes de neurotransmetteurs cérébraux.

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses recherches ont été effectuées pour expliquer ce syndrome extrêmement complexe et vraisemblablement irréversible.

Les causes précises de la schizophrénie ne sont pas encore connues à ce jour. A terme, l'ensemble des voies actuellement à l'étude devrait permettre d'élucider les nombreux mécanismes impliqués, et d'envisager des actions thérapeutiques somatiquement efficaces sur la qualité de vie des malades.

Cependant, à l'heure actuelle, l'interaction de plusieurs facteurs peut être prise en compte.

### **2-1- Facteurs environnementaux**

Bien que les recherches actuelles ne soient pas concluantes, des traumatismes prénataux ou périnataux, la saison, le lieu de naissance et des infections virales contribuerait peut-être au développement de la maladie.<sup>1</sup> Il convient de noter que le stress, la toxicomanie, ou les deux à la fois, sont très souvent des facteurs qui déclenchent ou exacerbent les symptômes de la maladie sans toutefois en être la cause.

### **2-2- Facteurs génétiques**

Il existe de solides preuves montrant que certains facteurs génétiques jouent un rôle dans l'apparition de la schizophrénie. Bien qu'aucun gène spécifique n'ait été trouvé jusqu'à présent, de nombreuses études montrent que la schizophrénie, comme toutes les maladies psychiatriques, est notamment due à l'action de plusieurs gènes, chacun jouant un rôle relativement faible et interagissant avec les facteurs environnementaux.

Des études familiales montrent l'existence d'une concentration familiale de la schizophrénie dans laquelle la génétique intervient entre 50 % et 80 %, le risque global d'occurrence de cette maladie dans la fratrie étant de 10 % (contre 1 % dans la population générale). Cependant, le mode de transmission de la schizophrénie demeure inconnu. Les études dites de « clonage positionnel », réunissant des échantillons de familles dont plusieurs membres sont atteints, ont permis d'étudier un grand nombre de gènes couvrant l'ensemble de la carte génétique. Ainsi, plusieurs localisations ont été suggérées mais il est peu probable qu'un gène majeur explique la majorité des cas de schizophrénie et l'hypothèse que la maladie est la conséquence de l'effet interactif de plusieurs gènes mineurs et de facteurs environnementaux est souvent avancée.

Parmi les gènes codant pour les protéines impliquées dans la transmission dopaminergique (la dopamine étant le principal neuromédiateur mis en cause dans la schizophrénie), seul celui de la COMT [catéchol-*O*-méthyltransférase] (voir chapitre sur la dopamine) a été clairement associé à la schizophrénie.<sup>1,4</sup> Cette enzyme participe au catabolisme de la dopamine. Paradoxalement, la substitution d'une méthionine par une valine à la position 158 de la région codante du gène confère à la COMT une meilleure activité, conduisant à une diminution de dopamine à la synapse et donc à une hypodopaminergie. Cette hypodopaminergie corticale est en accord avec l'hypoactivité du cortex préfrontal chez les schizophrènes.

### **2-3- Facteurs biologiques s'appuyant sur une origine neuro-développementale**

La mise en évidence fréquente d'anomalies neuro-anatomiques, fonctionnelles ou cognitives chez des patients schizophrènes a naturellement conduit à une hypothèse neuro-développementale de l'étiologie de cette maladie.

Cette hypothèse s'appuie sur des anomalies structurelles cérébrales observées dans le cortex plus particulièrement le cortex frontal, dont le rôle est essentiellement associatif. Selon des études épidémiologiques rétrospectives, ces anomalies seraient des séquelles de perturbation précoces du développement cérébral intervenues lors de la vie fœtale ou périnatale et seraient à l'origine d'une désorganisation importante des connexions synaptiques.

Il existe des interactions entre les différents récepteurs dopaminergiques (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>) d'une part, et entre les systèmes dopaminergiques et d'autres systèmes neuronaux (mono aminergiques, peptidergiques...) d'autre part.

Dans le cas de la schizophrénie, la fonction dopaminergique ne serait pas la seule impliquée mais, il existerait un déséquilibre de la balance entre les différents systèmes neuronaux. Cette approche est plus conforme à la réalité clinique, car les symptômes positifs et négatifs s'étalent au fil du temps de façon variable d'un patient à l'autre, mais aussi, chez un même patient. Même si elle paraît prépondérante, l'hypothèse dopaminergique ne semble pas expliquer à elle seule les troubles schizophréniques.

D'autres systèmes de neurotransmetteurs interviendraient également dans la genèse de cette pathologie (sérotonine, glutamate, noradrénaline...).

---

<sup>4</sup> M. P. Martres, *Thérapie*, 2008, 63, 177-185

### 3- Les neurotransmetteurs impliqués dans la schizophrénie

#### 3-1- Le système dopaminergique

##### 3-1-1- Les voies dopaminergiques

La dopamine, neuromédiateur de la famille des cathécholamines, est synthétisée au niveau du système nerveux central, dans les neurones dopaminergiques. Au niveau du cerveau, il existe quatre principales voies dopaminergiques<sup>5,6</sup> (Figure 1).

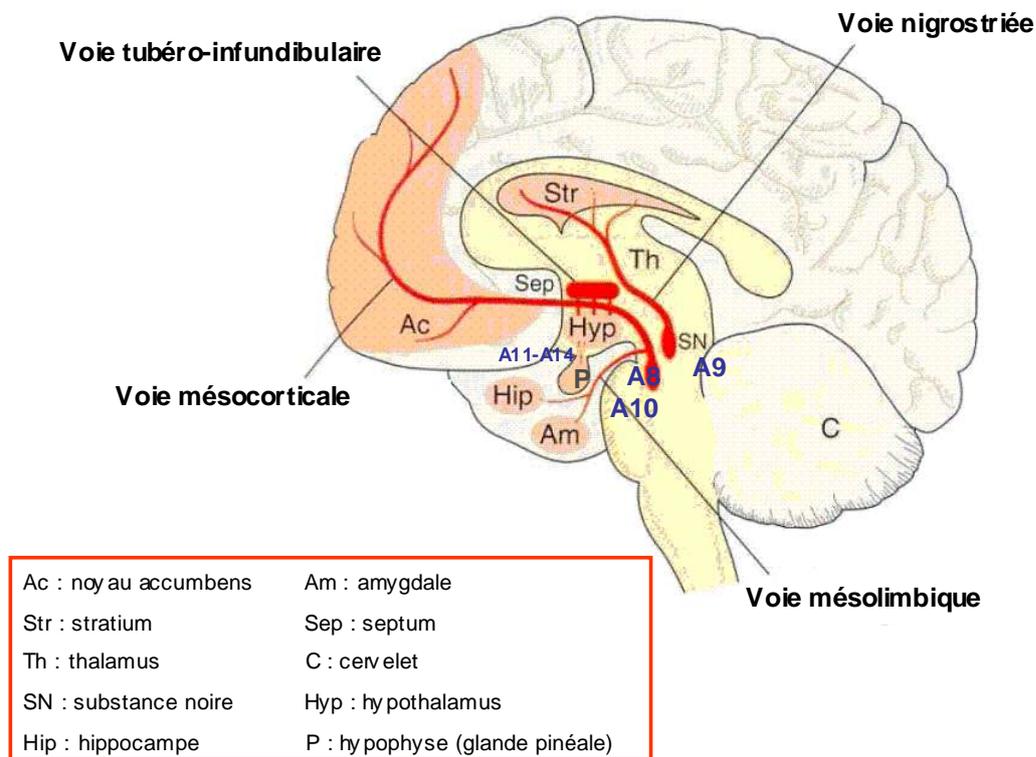


Figure 1 : Les voies dopaminergiques

<sup>5</sup> N. Frank *et al.*, *Psychiatrie*, **2005**, 37-860-B-10.

<sup>6</sup> A. Fratta *et al.*, *Dossier du CNHIM*, **2002**, 13, 3-44.

## INTRODUCTION

---

### Voie nigrostriatale

Elle contient à elle seule 80 % des neurones dopaminergiques centraux. La voie dopaminergique nigrostriatale ou voie nigrostriée débute dans la substance noire de l'aire du cerveau A9 et ses terminaisons axonales aboutissent dans les noyaux basaux formant le striatum. Cette voie fait partie du système nerveux extrapyramidal et contrôle la motricité automatique des mouvements. Dans cette voie prédominent les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>.

### Voie mésolimbique

La voie dopaminergique mésolimbique envoie des projections à partir des corps cellulaires situés dans l'aire tegmentale ventrale (A10) vers les aires limbiques telles le noyau accumbens ou l'amygdale. Cette voie intervient dans la régulation de la vie émotionnelle, le contrôle de la motivation. Elle permet l'association des actions et de leurs conséquences. De ce fait, elle intervient dans les activités hédoniques, en jouant un rôle dans le renforcement positif des comportements apportant du plaisir. Dans cette voie prédominent les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>3</sub>.

### Voie mésocorticale

La voie mésocorticale débute dans la même zone (A10) que la voie mésolimbique mais aboutit dans des aires du cortex frontal. Cette voie favorise les performances du lobe préfrontal, c'est-à-dire tout ce qui concerne la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires. Plus généralement, l'activité de la voie mésocorticale serait nécessaire à certaines activités mnésiques, ainsi qu'aux processus attentionnels. Dans cette voie prédominent les récepteurs D<sub>3</sub>.

### Voie tubéro-infundibulaire

La voie dopaminergique tubéro-infundibulaire regroupe les neurones dopaminergiques qui vont de l'hypothalamus (A12) à l'antéhypophyse. Cette voie influence la sécrétion de certaines hormones comme la prolactine : l'activité normale de cette voie inhibe sa libération. Un hypofonctionnement de cette voie, consécutif à des lésions ou à la prise de certains médicaments (neuroleptiques, en particulier), s'accompagne d'une élévation des taux de prolactine. Celle-ci se traduit par une galactorrhée, une aménorrhée et éventuellement des troubles sexuels. Les récepteurs D<sub>2</sub> sont principalement retrouvés dans cette voie.

3-1-2- Biosynthèse et catabolisme de la dopamine

Dans les neurones dopaminergiques, la dopamine est synthétisée à partir d'un acide aminé, la tyrosine. Celle-ci est hydroxylée en L-DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine) par la tyrosine hydroxylase (TH), puis décarboxylée en dopamine par la décarboxylase des acides aminés aromatiques (L-AA Déc ou DOPA décarboxylase).<sup>4</sup>

La TH est « l'enzyme limitante » qui contrôle le processus de synthèse de la dopamine. L'activation de cette enzyme via une phosphorylation par une kinase intensifie la synthèse de la dopamine<sup>7</sup> (figures 2 et 3).

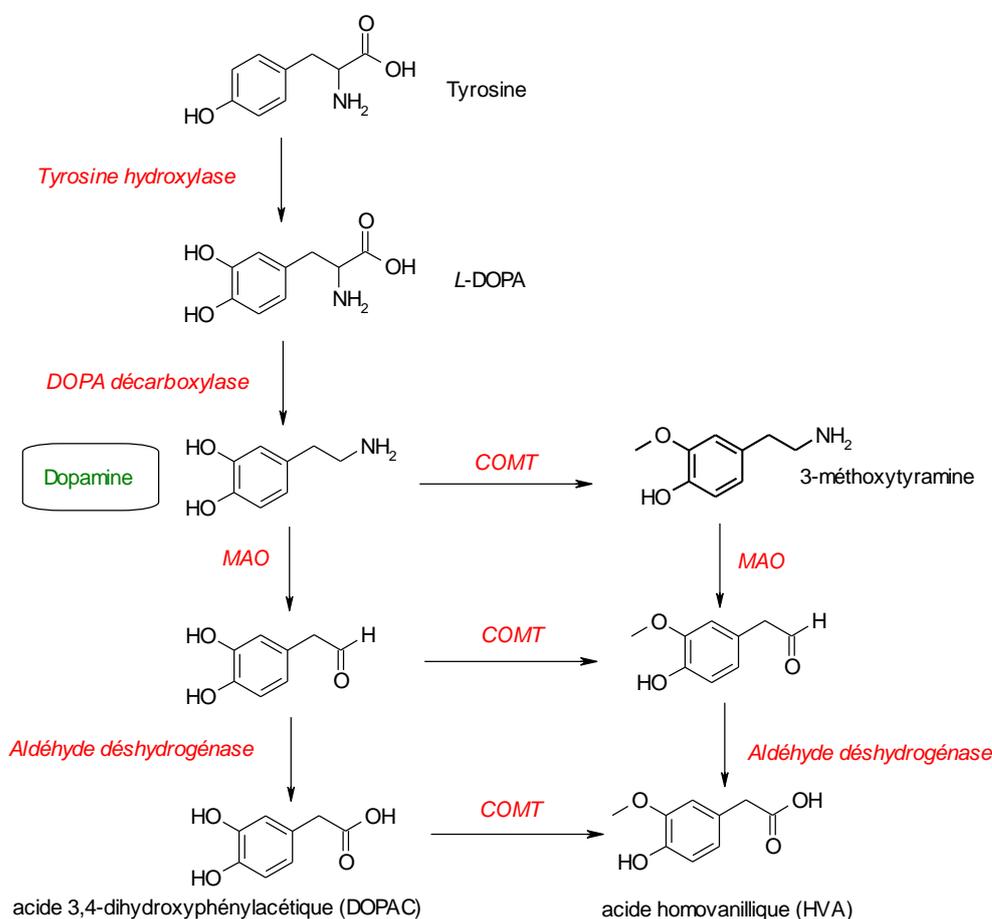


Figure 2 : Synthèse et catabolisme de la dopamine

<sup>7</sup> A. Zhang et al., Chem. Rev., 2007, 107, 274-302.

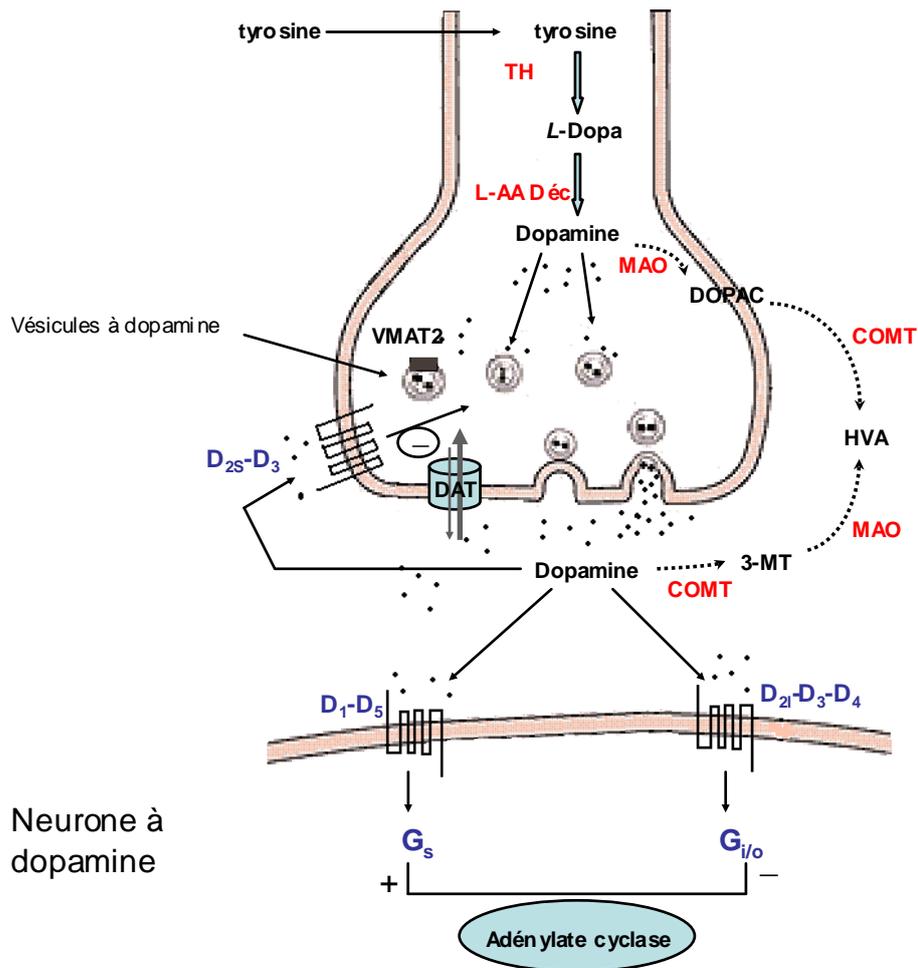


Figure 3 : Le neurone à dopamine

La dopamine est ensuite transportée et stockée dans les vésicules synaptiques par le transporteur vésiculaire des monoamines VMAT2.

Une fois libérée dans l'espace synaptique, son inactivation est réalisée selon trois processus d'inégale importance :

- par diffusion
- par catabolisme en produits inactifs : la dopamine est dégradée par les monoamines oxydases A et B mitochondriales (MAO) et la catéchol-transférase gliale (COMT) en 3-méthoxytyramine (3-MT), en acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC) et en acide homovanillique (HVA).

- par sa recapture dans le neurone (principal processus d'inactivation), grâce à DAT, le transporteur plasmique de la dopamine.

Celui-ci joue un rôle primordial dans l'intensité de la transmission dopaminergique, puisqu'il contrôle à la fois la concentration et la durée d'action de la dopamine extracellulaire.

### 3-1-3- Les récepteurs à la dopamine

La dopamine libérée peut stimuler des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplées à des sous-classes de protéines G différentes (figure 3). Ceux-ci sont au nombre de cinq et sont classés en deux familles :

- La famille des « D<sub>1</sub> like » comprenant les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>5</sub>,
- La famille des « D<sub>2</sub> like » comprenant les récepteurs D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et D<sub>4</sub>.

**Les récepteurs D<sub>1</sub>** sont post-synaptiques et présents dans tout le cerveau. Ils interagissent avec les D<sub>2</sub>, en facilitant leur stimulation. Ils régulent la croissance et la différenciation neuronale. Ils jouent un rôle dans la motricité et la mémoire de travail. Leur contribution à l'action antipsychotique des neuroleptiques n'est pas prouvée (les antagonistes D<sub>1</sub> sélectifs n'ont en effet pas d'activité antipsychotique). Leur implication dans la survenue des dyskinésies a été soulevée (l'antagonisme D<sub>1</sub> permettrait une meilleure tolérance neurologique).

**Les récepteurs D<sub>2</sub>** sont essentiellement présents dans le striatum et le noyau accumbens (presque inexistant au niveau préfrontal). Ils existent au niveau des corps cellulaires et aux niveaux pré et postsynaptique. Ils régulent également la sécrétion de prolactine.

**Les récepteurs D<sub>3</sub>** sont absents du nigrostriatum mais sont nombreux dans le système limbique. Les récepteurs D<sub>3</sub> seraient surtout des autorécepteurs.

Ils interviennent dans les interactions fonctionnelles entre D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, leur rôle dépendant du niveau d'activité du système dopaminergique.

**Les récepteurs D<sub>4</sub>** sont présents dans les aires limbiques et striatales. Pour certains auteurs<sup>8</sup>, les récepteurs D<sub>4</sub> seraient présents à des concentrations plus élevées chez les patients schizophrènes que chez les patients sains. Leur fonction est mal connue. Les antagonistes D<sub>4</sub> sélectifs n'ont pas montré d'efficacité antipsychotique.

---

<sup>8</sup> P. Seeman *et al.*, *Nature*, **1993**, 365, 441-445.

**Les récepteurs D<sub>5</sub>** sont présents dans les régions limbiques. Leur rôle n'est pas clair.

Selon la théorie de Grace<sup>9</sup>, la famille des « D<sub>1</sub> like » médierait le niveau tonique (c'est-à-dire le taux de base) de dopamine, représentant l'activité basale des neurones dopaminergiques. Quant à la famille des « D<sub>2</sub> like », elle médierait les effets de la libération phasique, dépendante de la variation d'activité de ces mêmes neurones suite à la présence d'une stimulation précise.

Ces deux types de libération entretiennent une relation à la fois opposée et réciproque : la libération phasique augmente le niveau tonique. Cependant, un haut niveau d'activité tonique tend à empêcher la libération phasique par une stimulation des autorécepteurs, plus sensibles que les récepteurs post-synaptiques. La modification de l'un influe donc directement sur l'autre. Ainsi, c'est l'équilibre entre ces deux niveaux plus que le taux absolu de dopamine qui importerait dans le bon fonctionnement du système.<sup>10</sup>

Les récepteurs de la famille des D<sub>1</sub> like sont couplés positivement à une protéine G<sub>s</sub> qui va augmenter l'activité d'un effecteur associé, l'adénylate cyclase. Les récepteurs de la famille des D<sub>2</sub> like sont couplés à une protéine G<sub>i</sub>, qui à l'inverse, va inhiber l'activité de cet effecteur.

Dans le cas de la famille des D<sub>2</sub> like, l'adénylate cyclase va diminuer l'activité d'un messager secondaire l'adénosine mono-phosphate cyclique, l'AMPc qui catalyse à son tour, l'activité d'une autre protéine la kinase A (PKA). Ces enzymes modifient la conformation spatiale d'un canal voltaïque à K<sup>+</sup>, en lui ajoutant un ion phosphate selon un processus catalytique fréquent appelé la phosphorylation et l'inactive.<sup>11</sup> Dans ces conditions, l'hyperpolarisation membranaire va être réduite, favorisant l'état de dépolarisation (Figure 4).

---

<sup>9</sup> A. A. Grace, *Neurosciences*, **1991**, 41, 1-24.

<sup>10</sup> Thèse Vincent Douchamps, Modèle connexionniste du système de récompense, Université de Liège, **2002**.

<sup>11</sup> Protéine G, *Biologie moléculaire de la cellule*, 5<sup>ème</sup> édition, Lodish *et al.* De Boeck, Paris, **2005**.

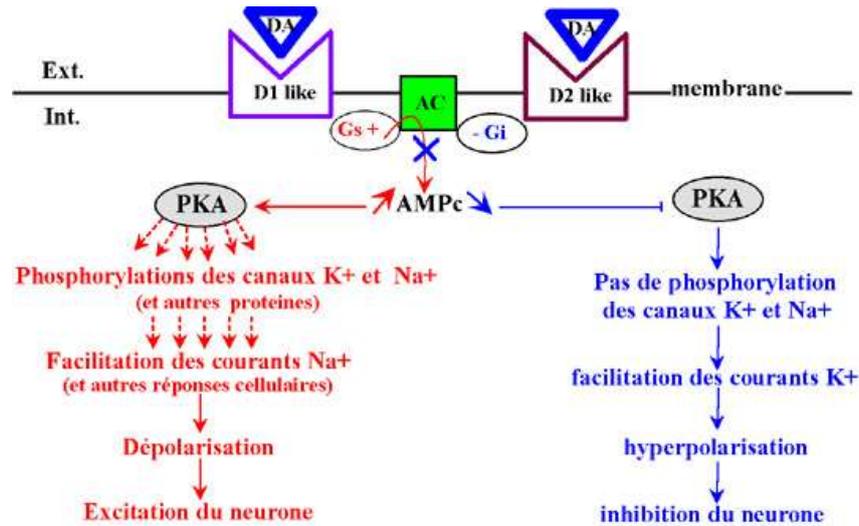


Figure 4 : Les deux familles de récepteur à la dopamine

Sur le plan neuronal, les récepteurs D<sub>3</sub> se situent à la fois au niveau post-synaptique ainsi qu'au niveau pré-synaptique (au niveau des systèmes mésolimbique et nigrostrié), à l'instar des récepteurs D<sub>2</sub> dont les isoformes « *short* » (D<sub>2s</sub>) et « *long* » (D<sub>2l</sub>) sont concentrés pré- et post-synaptiquement respectivement. La densité des récepteurs D<sub>3</sub> est inférieure à la densité des récepteurs D<sub>2</sub>. Les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> agissent en tant qu'autorécepteurs de la transmission dopaminergique. Ils exercent ainsi un "feed-back" négatif de l'activité dopaminergique. En effet, la stimulation de ces autorécepteurs présynaptiques diminue la synthèse et la libération de dopamine.

### 3-1-4- Hypothèse de la dopamine dans la schizophrénie

Les preuves de dysfonctions dopaminergiques responsables de la physiopathologie de la schizophrénie ont longtemps été indirectes. De nombreux arguments pharmacologiques étayent l'hypothèse de l'intervention des transmissions dopaminergiques dans la schizophrénie.

Cette hypothèse repose sur les observations suivantes<sup>2,5</sup> :

- Tout traitement qui vise à augmenter la transmission dopaminergique est délétère : l'abus de psychostimulants comme la cocaïne et l'amphétamine, qui augmentent la concentration de dopamine à la synapse, induit des symptômes schizoïdes (états délirants aigus) chez l'homme sain<sup>9</sup> (Connell 1958). Ces substances sont utilisées chez l'animal pour servir de modèles de troubles schizophréniques. Ces comportements sont combattus par les antagonistes des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>. Le traitement de schizophrènes par des agonistes de récepteurs dopaminergiques aggrave leurs symptômes.

A l'inverse, tout traitement qui vise à réduire la transmission dopaminergique a un effet bénéfique. C'est le cas de la réserpine qui vide les vésicules synaptiques de leur contenu et des inhibiteurs de la tyrosine hydroxylase.

- La *L-Dopa* (précurseur immédiat de la synthèse de dopamine) aggrave la symptomatologie schizophrénique.

- Les IMAO non sélectifs, qui préviennent la dégradation de la dopamine au niveau neuronal, aggravent les troubles schizophréniques.

- L'existence d'une relation entre l'efficacité antipsychotique des neuroleptiques (notamment la chlorpromazine, Carlson et Linqvist, 1963) et leur affinité pour les récepteurs D<sub>2</sub>. Cette constatation a conduit à supposer que la schizophrénie résultait d'un excès de transmission dopaminergique, affectant plus particulièrement les récepteurs D<sub>2</sub>.<sup>12</sup>

Cependant, l'analyse post-mortem de patients schizophrènes non traités depuis au moins un an, n'a pas permis de prouver une élévation de densité des récepteurs de type D<sub>2</sub> dans le striatum et le noyau accumbens. En 1981, les équipes de Petit et Colonna à Rouen<sup>5</sup> et de Simon à la Salpêtrière ont travaillé sur un modèle de dysfonctionnement dopaminergique différencié selon les formes cliniques positives ou négatives de la schizophrénie.

---

<sup>12</sup> J. N. Joyce, *Psychopharmacology*, **1993**, 112: S16-S34.

Ce n'est qu'en 1996, que Laruelle<sup>5</sup>, utilisant un test dynamique à l'amphétamine a mis en évidence une réponse anormale du système dopaminergique chez les patients schizophrènes, comparativement à des témoins. Celle-ci a été interprétée comme une augmentation de la libération phasique de la dopamine dans les limbiques sous corticales et une diminution de la libération tonique de dopamine dans les régions corticales préfrontales.

Au niveau des voies dopaminergiques, les observations faites chez le patient atteint de schizophrénie sont les suivantes :

Au niveau de *la voie mésolimbique*, les études cliniques et expérimentales montrent une hyperactivité et une hypersensibilité de ces voies. Cette hyperactivité jouerait un rôle majeur dans la survenue des symptômes positifs des psychoses, en particulier dans les hallucinations auditives et les délires.

En revanche, *les voies mésocorticales* dopaminergiques qui innervent le cortex frontal ne sont pas suractivées chez les patients atteints de schizophrénie, au contraire, leur activité serait plutôt diminuée. Cette hypofonctionnalité serait à l'origine de la survenue des symptômes négatifs et/ou cognitifs (isolement social, indifférence, apathie, anhédonie) de la schizophrénie.

L'activité des *neurones dopaminergiques nigrostriés* n'est pas modifiée chez les schizophrènes. Cette voie, qui relie la substance noire et le striatum, joue un rôle important dans la coordination motrice. Bien évidemment, les conséquences fonctionnelles d'une modulation des antipsychotiques de l'activité de cette voie sont différentes.

Un déficit en dopamine à ce niveau serait responsable des troubles moteurs des parkinsoniens caractérisés par une rigidité, une akinésie et des tremblements. À l'inverse, une hyperactivité dopaminergique dans cette voie produirait divers troubles moteurs hyperkinétiques tels que chorée, dyskinésies et tics.

De même, les neurones dopaminergiques de *la voie tubéro-infundibulaire*, inhibiteurs de la sécrétion de prolactine ne sont pas affectés chez le schizophrène mais affectés lors du traitement par des antipsychotiques.

Plusieurs hypothèses récentes concernant la physiopathologie et l'étiologie de la schizophrénie ont été émises<sup>5</sup> :

- La neurotransmission dopaminergique phasique est augmentée chez les schizophrènes alors que la transmission tonique n'est pas modifiée.
- La schizophrénie n'est pas simplement une dysfonction du système dopaminergique, elle est la conséquence majeure d'autres dysfonctions.
- La schizophrénie peut être considérée comme une «maladie de certaines synapses».<sup>13</sup>

### **3-2- Le système sérotoninergique**

#### **3-2-1- Les voies sérotoninergiques**

Le système sérotoninergique cérébral a été décrit notamment par Tork en 1990 et par Jacobs et Azmitia en 1992.<sup>14</sup> Il est avant tout caractérisé par sa centralisation très marquée puisque tous les corps cellulaires neuronaux sont centralisés dans le raphé du mésencéphale, une région du tronc cérébral, où ils sont regroupés dans 5-6 noyaux (Figure 5).

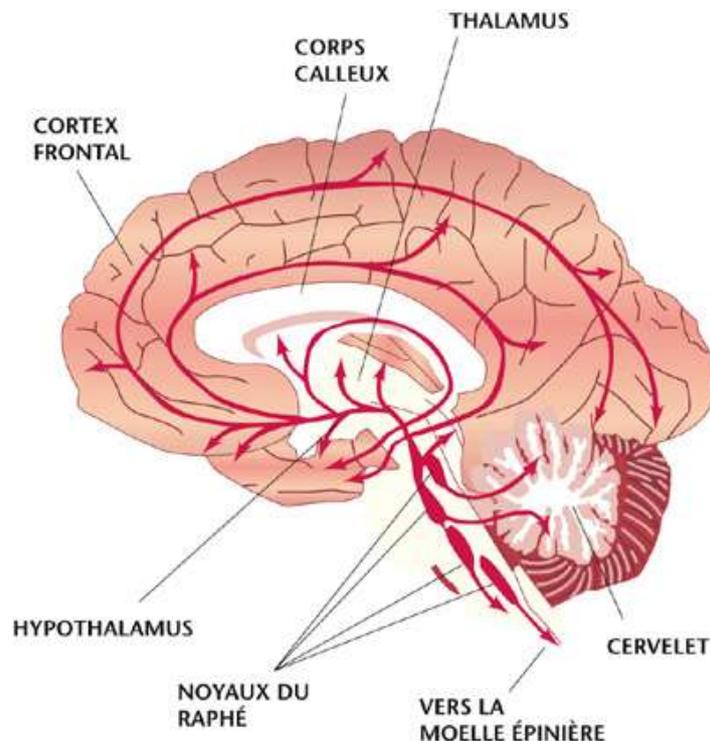


Figure 5 : Les voies Sérotoninergiques

---

<sup>13</sup> K. Mimics *et al.*, *Trends Neurosci.*, 2001, 24, 479-486.

<sup>14</sup> G. Fillion, H. Allain, Les récepteurs à la sérotonine, Cours pharmacologie. [www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/serotonine.htm](http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/serotonine.htm).

Ces neurones se projettent dans pratiquement tout l'ensemble du cerveau à partir de deux noyaux majeurs (raphé dorsal et raphé médian). Les neurones sérotoninergiques sont constitués de fibres à axones fins et ramifiés, très variqueuses (fibres D), les plus nombreuses, et d'autres à axones épais, moins ramifiées et moins variqueuses (fibres M).

La présence de ces très nombreuses varicosités (équivalents de terminaisons neuronales) confère au système sérotoninergique une capacité extrêmement importante d'interaction avec les autres neurones. Ainsi, cette organisation structurale lui permet de jouer son rôle de neuromodulateur et favorise sa participation efficace dans la régulation de l'homéostasie du cerveau.

### 3-2-2- Biosynthèse et catabolisme de la sérotonine

La sérotonine 5-HT, ou 5-hydroxytryptamine, est synthétisée au niveau du système nerveux central, dans les neurones sérotoninergiques (5-HTergiques) à partir du tryptophane par la tryptophane hydroxylase et la décarboxylase des acides aminés aromatiques (figures 6 et 7).

Après stockage dans les vésicules synaptiques par le transporteur VMAT2 et libération, elle est dégradée par la monoamine oxydase (MAO) en acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA), métabolite prédominant de la sérotonine.

Les deux isoformes, de type A (MAO<sub>A</sub>) et de type B (MAO<sub>B</sub>) sont présentes au niveau central. La MAO<sub>A</sub> a une affinité plus élevée pour la sérotonine que la MAO<sub>B</sub>.

Contrairement au système dopaminergique, la MAO<sub>A</sub> n'est pas localisée dans les mitochondries du neurone sérotoninergique, et par conséquent, la sérotonine n'est dégradée qu'après sa libération dans l'espace intercellulaire. Mais, à l'instar de la dopamine, le principal processus d'inactivation de la sérotonine est sa recapture dans le neurone sérotoninergique par son transporteur plasmique le SERT. Tout comme le DAT, celui-ci joue un rôle clé dans la dynamique de la transmission sérotoninergique et est la cible de la plupart des anti-dépresseurs actuels.<sup>15</sup>

---

<sup>15</sup> Y. Landry, J. P. Gies, Des cibles vers l'indication thérapeutique, Pharmacologie, Edition Dunod. 2003, Paris.

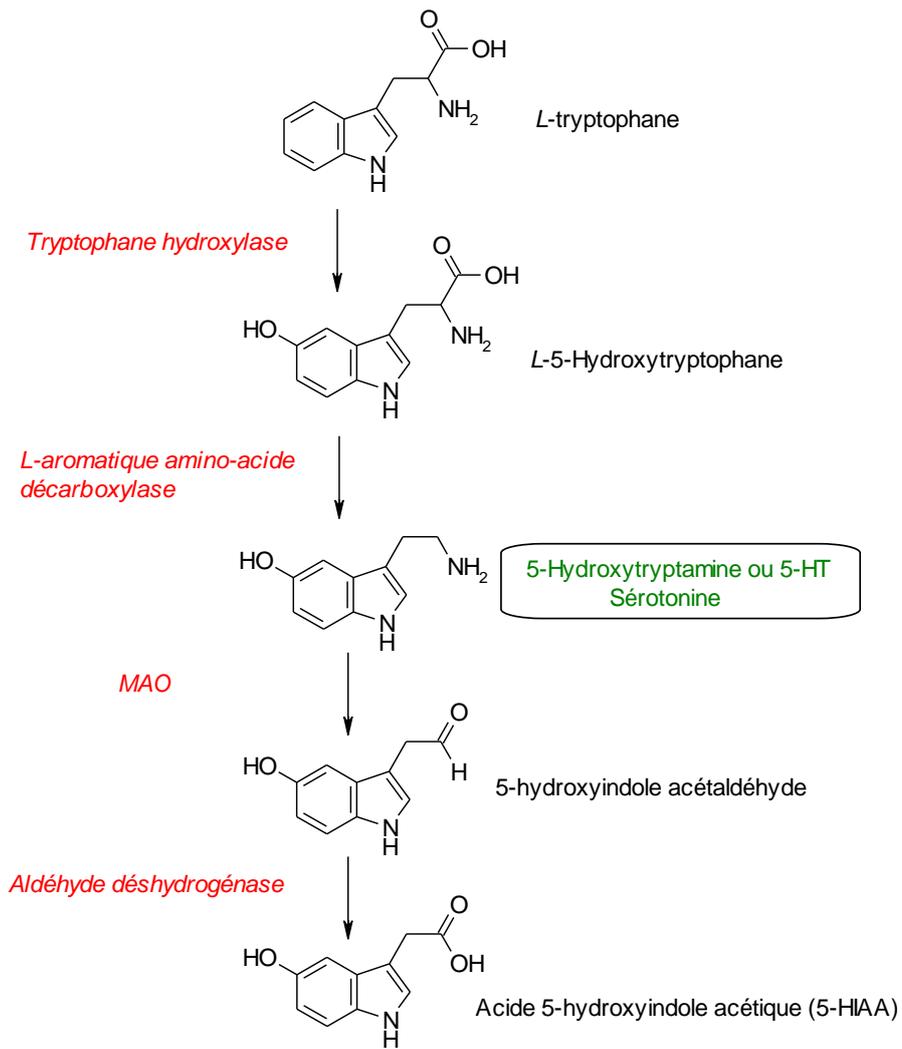


Figure 6 : Synthèse et catabolisme de la sérotonine

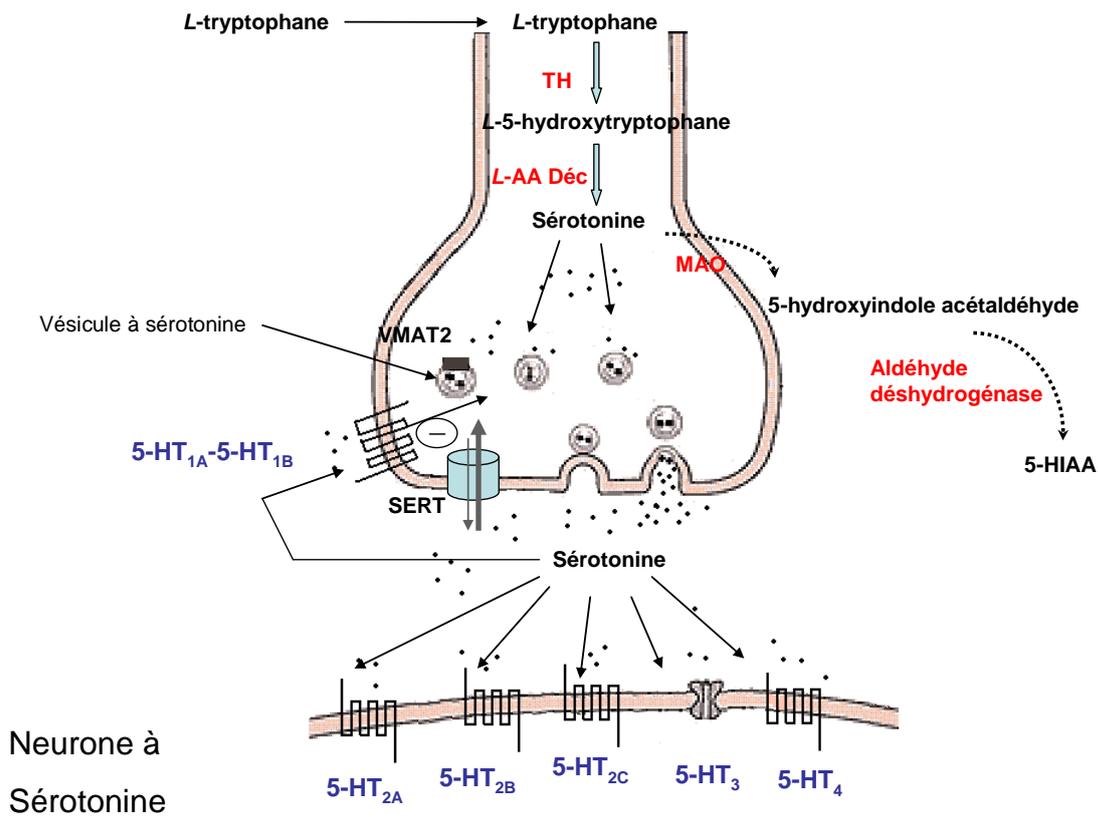


Figure 7 : Le neurone à sérotonine

### 3-2-3- Les récepteurs à la sérotonine

La sérotonine exerce sa fonction d'hormone et de neuromédiateur en se liant à une quinzaine de récepteurs distincts regroupés en sept familles de 5-HT<sub>1</sub> à 5-HT<sub>7</sub> en fonction des analogies des structures des gènes.

La libération de la 5-HT par les neurones sérotoninergiques lors de leur activation conduit à modifier l'activité des neurones-cibles en utilisant la médiation de ces récepteurs spécialisés, ensembles protéiques complexes, qui reconnaissent spécifiquement la structure chimique de la 5-HT et dont l'activation entraîne sur le versant postsynaptique, la stimulation (ou l'inhibition) d'un système fonctionnel produisant une série de signaux, les seconds messagers, ions ou composés chimiques particuliers.

En effet, deux types principaux de récepteurs sont mis en œuvre dans le système sérotoninergique.

D'une part, les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> sont des récepteurs-canaux qui dépolarisent rapidement la cellule en permettant le passage des cations. Leur stimulation entraîne une dépolarisation rapide et génère un potentiel d'action.

D'autre part, les récepteurs des autres familles (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> et 5-HT<sub>7</sub>) de type GPCR (récepteur couplé à des protéines G) ont été groupés selon leur séquence en un schéma permettant de déduire les relations existant entre chacun de ces récepteurs et le pourcentage de divergence qui existent entre eux. Ils sont tous construits sur le modèle de la bactériorhodopsine, une protéine monocaténaire à sept parties transmembranaires réunies par trois boucles cytoplasmiques et trois boucles extracellulaires, la troisième boucle intracellulaire paraissant jouer un rôle essentiel dans le couplage avec la protéine G correspondante.

Ces récepteurs de type GPCR modulent les activités cellulaires *via* la production d'un second messager, parmi lesquels l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'AMPc active à son tour, une kinase (la PKA) qui phosphoryle un canal voltaïque à K<sup>+</sup> et l'inactive. Dans ces conditions, l'hyperpolarisation membranaire va être réduite, favorisant l'état de dépolarisation. Le seuil de polarité membranaire est ainsi abaissé et l'ouverture du canal Ca<sup>++</sup> voltage dépendant est facilitée. Le taux accru de Ca<sup>++</sup> va alors augmenter l'exocytose du neurotransmetteur au niveau de la synapse principale.

En effet, par l'intermédiaire de ses voies neuronales et de ses nombreux récepteurs, la sérotonine joue un rôle important dans le contrôle d'un grand nombre de fonctions telles que les cycles veille-sommeil, la nociception, la prise alimentaire, la mémoire, la régulation de l'humeur et de l'anxiété.

La distribution exclusive du récepteur sérotoninergique au niveau du cerveau en fait une cible nouvelle et prometteuse pour les maladies du Système Nerveux Central (SNC) telles que la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, l'obésité et la dépression.

### 3-2-4- Hypothèse de la sérotonine dans la schizophrénie

Si la contribution majeure du système sérotoninergique dans les troubles de l'humeur comme la dépression, la psychose maniaco-dépressive et l'anxiété sont indubitables, sa participation dans la physiologie de la schizophrénie est encore indirecte et repose sur des préseptions<sup>5</sup>:

- On sait qu'il existe des interactions très fortes entre les innervations dopaminergiques et sérotoninergiques. La substance non compacta et l'aire tegmentale ventrale, les régions où se trouvent majoritairement les corps cellulaires, sont fortement innervées par des voies sérotoninergiques provenant du noyau du raphé dorsal. Les voies sérotoninergiques modulent l'activité des voies dopaminergiques nigrostriées et mésolimbiques en les inhibant.

- Le fait que l'augmentation du taux de sérotonine (par l'utilisation de l'acide lysergique diéthylamine (LSD) et la mescaline, produits hallucinogènes et très bons agonistes de la sérotonine) dans les structures cérébrales aggrave l'état des psychotiques a conduit à l'hypothèse selon laquelle les psychoses seraient liées à un hyperfonctionnement du système sérotoninergique.

- Enfin, un certain nombre d'antipsychotiques atypiques de deuxième génération ont une bonne affinité pour quelques récepteurs à la sérotonine.

### 3-3- Système glutaminergique

Le GABA (acide gamma-aminobutyrique), neuromédiateur inhibiteur est le produit de L-décarboxylation de l'acide glutamique, localisé dans la substance grise cérébrale. Les neurones glutaminergiques constituent plus de 40 % des neurones.

Le glutamate module les fonctions dopaminergiques au niveau striatal et limbique. Il existe une forte régulation mutuelle des libérations d'acide glutamique et de dopamine. A partir du cortex préfrontal, des efférences glutaminergiques se projettent directement vers l'aire tegmentale ventrale sur les corps cellulaires dopaminergiques.

La schizophrénie est une pathologie touchant essentiellement le cortex préfrontal et temporal, régions où les afférences et efférences sont majoritairement glutaminergiques, de plus, les symptômes des schizophrènes sont aggravés par la kétamine et la phénylcyclidine<sup>1</sup>, deux antagonistes des récepteurs glutaminergiques NMDA (*N*-méthyl-*D*-aspartate). Ce fait a d'ailleurs donné lieu à l'hypothèse d'une hypoglutaminergie sous corticale.

Enfin, l'acide glutamique participerait à la dégénérescence neuronale qui expliquerait les symptômes négatifs de la pathologie et la résistance aux traitements.<sup>4,6,9</sup>

### **3-4- Système noradrénergique**

La présence d'une hyperactivité noradrénergique a été rapportée chez les schizophrènes.<sup>6</sup> L'étude des interactions entre les récepteurs D<sub>1</sub> corticaux et l'activation des fibres noradrénergiques a montré que l'activation noradrénergique corticale :

- inhibe la transmission dopaminergique de type D<sub>1</sub> dans le cortex préfrontal
- facilite en même temps la transmission dopaminergique sous-corticale.

### **3-5- Conclusion**

Les dysfonctionnements neurobiologiques observés jusqu'à présent dans la schizophrénie mettent en jeu de nombreux systèmes de neurotransmetteurs. Ils ne seraient probablement pas les causes mais plutôt les conséquences des troubles qui se seraient installés au cours de la maturation ontogénétique (c'est à dire de la conception à la maturité de l'individu) du SNC.

## **II- Cibles et traitements actuels**

La méconnaissance des causes et des mécanismes impliqués dans le développement des troubles schizophréniques a longtemps contribué à ce que l'on ne puisse pas traiter directement la maladie, mais seulement ses conséquences comportementales et sociales.

L'isolement des personnes qui en souffraient tenait alors une place essentielle dans les prises en charge. L'enfermement asilaire dans des conditions très précaires a trop longtemps conduit à négliger les patients souffrants d'une authentique maladie.

On a plus tard observé que ces symptômes répondaient plutôt bien à des traitements spécifiques. Mystérieuse, la schizophrénie a été traitée jusqu'à la moitié du XX<sup>e</sup> siècle par des méthodes parfois brutales et peu efficaces comme l'hydrothérapie, les cures de Sakel (comas hypoglycémiques provoqués par l'injection d'insuline), les lobotomies et les électrochocs.

L'introduction des neuroleptiques dans les années 50 a radicalement changé le traitement de la schizophrénie. L'institutionnalisation n'était plus nécessaire dès lors que la dangerosité (pour le patient et pour son entourage) était prise en charge ; les mesures destinées à favoriser la réinsertion sociale de ces patients ont pu se développer à partir de ce moment là.

Le traitement de la schizophrénie n'est pas curatif : il améliore la qualité de vie, sociale notamment, et limite la survenue de rechutes. Il se fait classiquement par l'usage d'antipsychotiques. Le traitement d'une psychose chronique ne repose pas sur la seule chimiothérapie : il englobe toujours une prise en charge institutionnelle à long terme (hôpital, appartement thérapeutique, hôpital de jour ou de nuit etc...) et une prise en charge psychologique et sociale et à un ensemble de mesures destinées à favoriser une réadaptation sociale et professionnelle.<sup>16</sup>

On peut distinguer deux générations d'antipsychotiques : les antipsychotiques typiques, de première génération (AP1G) et les antipsychotiques atypiques de seconde génération (AP2G).

## **1- Les antipsychotiques « conventionnels » ou typiques AP1G**

La psychopharmacologie fut inaugurée au début des années 50 par la découverte de la chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>) par Henri Laborit (Figure 9). Elle fut à l'origine du terme « neuroleptique » (littéralement, « qui saisit le nerf »). Son intérêt thérapeutique et celui des nombreux médicaments similaires développés alors demeurent considérables.

Tous les antipsychotiques sont des antagonistes D<sub>2</sub> au niveau central. Les antipsychotiques conventionnels de première génération AP1G sont actifs sur les manifestations productives (délirantes) des psychoses et sur l'agitation.

### **1-1- Les phénothiazines**

Structure :

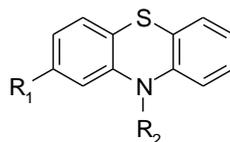


Figure 8 : Structure d'une phénothiazine

---

<sup>16</sup> N. Frank *et al.*, *La Lettre du Psychiatre*, 6, 2008, 170-174.

Commercialisées au début des années 50, les phénothiazines neuroleptiques sont caractérisées par une haute lipophilie expliquant leur excellente résorption, leur forte accumulation dans les graisses et une élimination urinaire lente. Certaines phénothiazines indiquées en psychiatrie sont présentées sous forme retard (Modécate<sup>®</sup>).

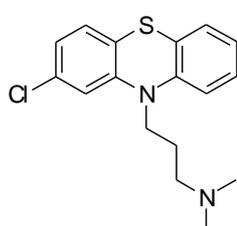
Les effets indésirables sont nombreux et essentiellement neurologiques (sédation, signes extrapyramidaux, syndrome malin des neuroleptiques), dermatologiques, hématologiques (agranulocytoses), cardiologiques et allergiques (photosensibilisation).

Les propriétés anticholinergiques de ces molécules expliquent certains autres effets indésirables tels que sécheresse buccale, rétention urinaire, constipation ou encore troubles de l'accommodation.

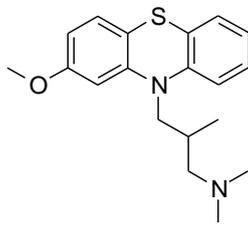
La nature du R<sub>2</sub> détermine la sous-classe de la substance.

Exemple d'antipsychotiques lorsque R<sub>2</sub> :

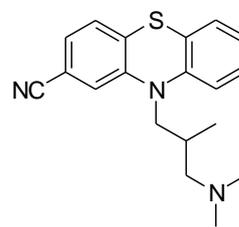
- possède un groupement aliphatique : chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>), lévopromazine (Nozinan<sup>®</sup>), cyamémazine (Tercian<sup>®</sup>), ces composés possèdent des propriétés sédatives et neurovégétatives.



Chlorpromazine, 1951



Lévipromazine, 1957



Cyamémazine, 1972

Figure 9 : Phénothiazines, R<sub>2</sub> = aliphatique

- possède un groupement hétérocyclique :

pipéridine : pipotiazine (Piportil<sup>®</sup>) et thioridazine (Melleril<sup>®</sup>), ce deuxième composé présentant un risque de troubles du rythme cardiaque.

pipérazine : fluphénazine (Moditen<sup>®</sup> ou Modécate<sup>®</sup>)(forme retard). Ces composés possèdent des effets incisifs et neurologiques puissants.

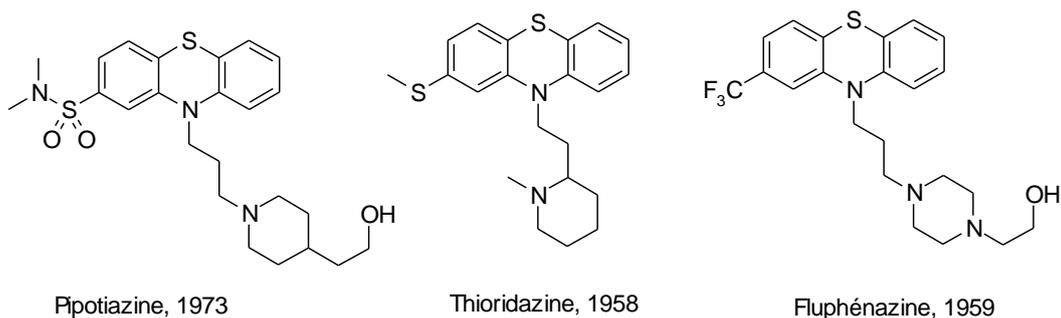


Figure 10 : Phénothiazines,  $R_2$  =groupement hétérocyclique

Dérivés des phénothiazines : les thioxanthènes

Structure :

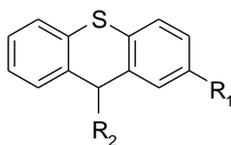


Figure 11 : Structure d'un thioxanthène

Ils sont dérivés des phénothiazines, leur structure est tricyclique, mais l'atome d'azote est remplacé par un atome de C.

Exemples de composés à chaîne latérale pipéridine : flupentixol (Fluanxol<sup>®</sup>) et zuclopenthixol (Clopixol<sup>®</sup>).

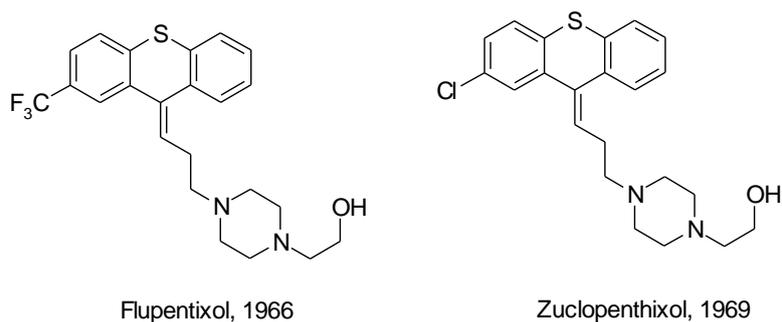


Figure 12 : Thioxanthènes à chaîne latérale pipérazine

## 1-2- Les butyrophénones et dérivés

Structure :

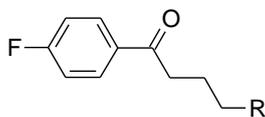


Figure 13 : Structure d'une butyrophénone

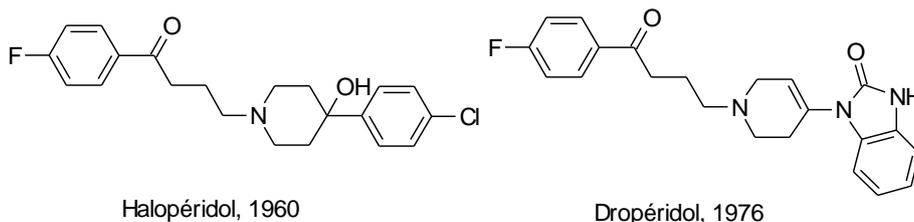
Les butyrophénones sont constituées d'un cycle benzénique relié à un atome de F et à une chaîne pouvant comprendre des cycles.

L'halopéridol (Haldol<sup>®</sup>), est le chef de file de cette famille, il constitue toujours la référence dans les études sur les antipsychotiques pour son action sur les manifestations productives des psychoses, il reste l'antipsychotique le plus utilisé dans le monde.

Le profil de tolérance des butyrophénones indiquées en psychiatrie est voisin de celui des phénothiazines. Toutefois, elles n'exposent pas au risque de photosensibilisation, elles sont dénuées d'action anticholinergique mais induisent plus volontiers des signes endocriniens (hyperprolactinémie).

Deux types de chaîne :

- pipéridines : halopéridol (Haldol<sup>®</sup>), dropéridol (Droleptan<sup>®</sup>)



Halopéridol, 1960

Droperidol, 1976

Figure 14 : Butyrophénones à chaînes pipéridines

- diphenylbutylpipéridines : ce sont des dérivés des butyrophénones (absence de fonction cétone). Exemples : pimozide (Orap<sup>®</sup>) et penfluridol (Semap<sup>®</sup>), ces composés présentent une affinité plus élevée et plus sélective pour les récepteurs D<sub>2</sub>.

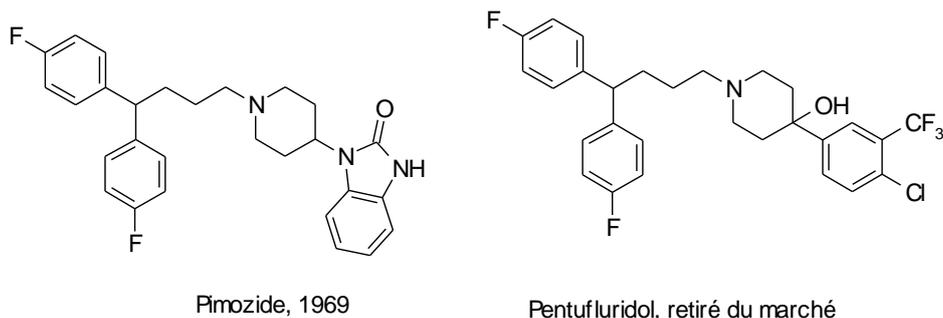


Figure 15 : Composés issus des butyrophénones à chaînes diphenylpipéridines

### 1-3- Les benzamides (ou anisamides ou orthopramides)

Structure :

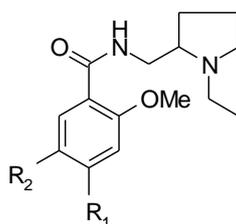


Figure 16 : structure d'un benzamide

Ces composés ont également été découverts dans les années 1950.

Les produits commercialisés sont les suivants : sulpride (Dogmatil<sup>®</sup>), tiapride (Tiapridal<sup>®</sup>), sultopride (Barnetil<sup>®</sup>), amisulpride (Solian<sup>®</sup>) (composé également considéré comme un antipsychotique atypique du fait de ses propriétés).

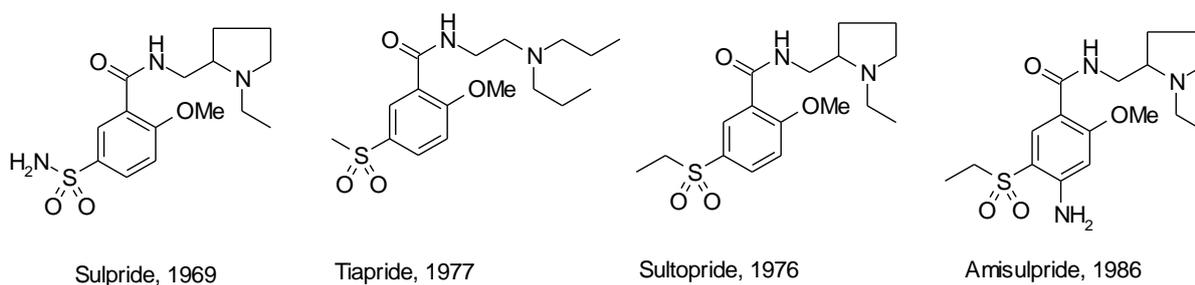


Figure 17 : Exemples de benzamides

Leurs effets prévalent sur la voie mésolimbique.

Ces composés possèdent des propriétés désinhibitrices et antidéficitaires, antidépressives à doses faibles pour l'amisulpride.

Les benzamides agissent à la fois sur les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> (l'affinité de l'amisulpride pour les récepteurs D<sub>3</sub> est 2 fois plus élevée que pour les récepteurs D<sub>2</sub>).

Le sulpiride et l'amisulpride ont à faibles doses, une action antagoniste prédominante sur les autorécepteurs présynaptiques qui entraîne une augmentation de la transmission dopaminergique dans certaines structures cérébrales et un effet antidéficitaire à doses plus élevées par un antagonisme des récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques.

### **1-4- Les principaux inconvénients des APIG**

Leur action antagoniste dopaminergique expose à des effets indésirables neurologiques cardiaques et métaboliques, expliquant que l'observance soit médiocre, ce qui multiplie les rechutes et complique le traitement des patients. La commercialisation de formes injectables à libération prolongée a permis de pallier le défaut d'observance pour de nombreux patients.<sup>17</sup>

En effet, l'action antagoniste des APIG sur les récepteurs D<sub>2</sub> au niveau de la voie mésolimbique est bénéfique en s'opposant à l'hyperdopaminergie de cette voie.

Il existe une corrélation positive entre les posologies nécessaires pour obtenir une action antipsychotique et l'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs D<sub>2</sub>.

Mais lorsque le taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> est élevé (supérieur à 80 %), notamment au niveau de la voie nigrostriée, l'incidence des effets extrapyramidaux est grande.<sup>18,19</sup> Ces effets sont dus à une hypercholinergie. L'excès de sécrétion d'acétylcholine provoque une augmentation du tonus musculaire, responsable des symptômes extrapyramidaux qui peuvent se manifester sous la forme d'un syndrome parkinsonien, de dyskinésies aiguës ou d'une akathisie. L'utilisation à long terme des neuroleptiques peut entraîner une hypersensibilisation de ces récepteurs, à l'origine de dyskinésies tardives.

---

<sup>17</sup> J. L. Senon *et al.*, Antipsychotiques, *Le Moniteur des Pharmacies, Formation*, Cahier II du n°2716, février 2008.

<sup>18</sup> P. Sokoloff *et al.*, *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets*, 2006, 5, 25-43.

<sup>19</sup> N. Frank *et al.*, *Psychiatrie*, 2005, 37-860-B-15.

L'action antagoniste des AP1G sur les récepteurs D<sub>2</sub> au niveau de la voie mésocorticale aggrave l'hypoactivité de cette voie.

Au niveau de la voie tubéro-infundibulaire, l'effet des AP1G entraîne une diminution de l'effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine normalement exercée par la dopamine au niveau de l'hypophyse. La sécrétion de prolactine se trouve sous le contrôle inhibiteur de la dopamine qui parvient aux cellules lactotropes par le système porte hypothalamo-hypophysaire. Cet effet peut donc conduire à l'apparition d'une hyperprolactinémie, avec pour conséquences possibles une aménorrhée galactorrhée chez la femme ou une impuissance chez l'homme.

## **2- Les antipsychotiques atypiques AP2G**

Les neuroleptiques dits "atypiques" ou "de seconde génération" cherchent à diminuer l'activité dopaminergique dans la voie mésolimbique (pour traiter les symptômes positifs), à augmenter conjointement l'activité dopaminergique au niveau mésocortical (pour traiter les symptômes négatifs) et à ne pas agir sur les voies nigrostriatale ni tubéro-infundibulaire, responsables des effets indésirables. Ils agissent aussi sur les troubles cognitifs.

L'action antagoniste D<sub>2</sub> est commune à tous les antipsychotiques, qu'ils soient de première ou de deuxième génération. Les AP2G, en bloquant les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>, augmentent localement la libération de dopamine et diminuent le taux d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> par les neuroleptiques. Ce blocage des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> permettrait une amélioration des troubles négatifs et cognitifs *via* une activation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. De plus, les voies sérotoninergiques inhibent les récepteurs dopaminergiques de la voie nigrostriée. Si les voies sérotoninergiques sont inhibées, la voie nigrostriée est libérée et les syndromes extrapyramidaux sont évités. Leur meilleure tolérance en fait des molécules plus faciles à manier.

Les effets antagonistes 5-HT<sub>2</sub> des neuroleptiques de seconde génération s'opposeraient en partie aux effets antagonistes D<sub>2</sub> sur les cellules galactophores.

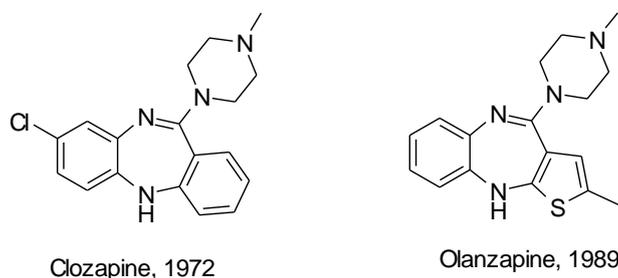
A côté de l'effet sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>, chaque AP2G possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs cérébraux comme les autres récepteurs dopaminergiques, les autres récepteurs de la sérotonine, les récepteurs de l'acétylcholine, les récepteurs de la noradrénaline ou les récepteurs de l'histamine.

Les AP2G semblent constituer les traitements de première ligne des troubles schizophréniques en particulier lors du premier épisode psychotique, et chez les patients présentant des symptômes négatifs prédominants.

### **2-1- Les différents AP2G**

Il existe actuellement cinq molécules principales correspondant au concept d'antipsychotique atypique : la clozapine (Leponex<sup>®</sup>), l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>), l'amisulpride (Solian<sup>®</sup>), l'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>), la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>). Une sixième, la palipéridone (Invega<sup>®</sup>) est un des métabolites de la rispéridone (figures 18 et 19).

La clozapine (Leponex<sup>®</sup>), et l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) font partie des dibenzodiazépines et dérivés.



*Figure 18 : dibenzodiazépines*

Elles possèdent des structures tricycliques dérivées de celle des phénothiazines : noyau heptagonal accolé à deux cycles aromatiques.

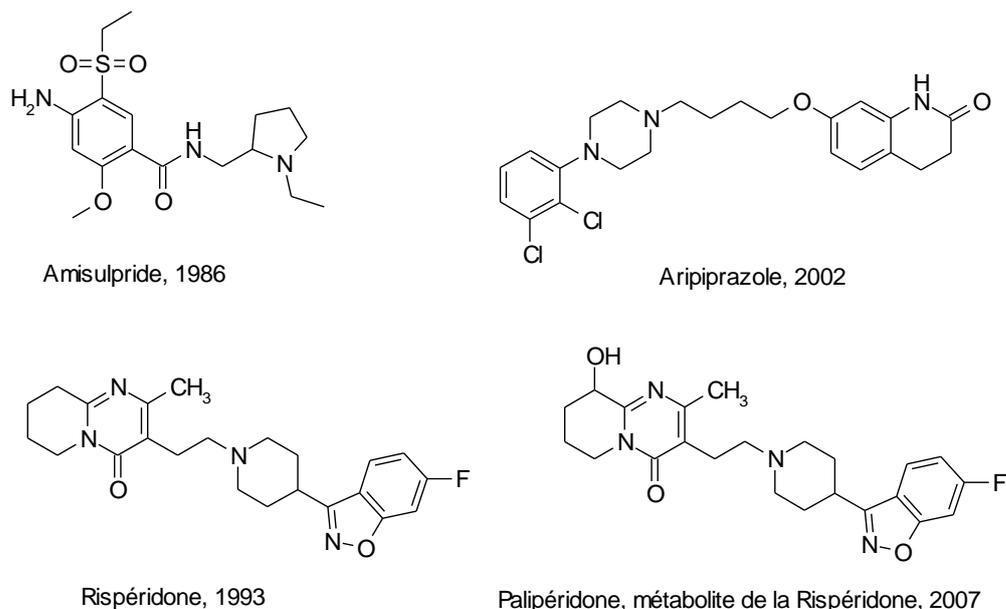


Figure 19 : AP2G

L'amisulpride (Solian<sup>®</sup>), appartient à la famille des benzamides, l'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>) à la famille des quinolinones. La rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>) appartient à la famille des benzisoxazoles et la palipéridone (Invega<sup>®</sup>) est un de ces métabolites.

A faible dose (50 à 300 mg/j), l'amisulpride (Solian<sup>®</sup>) est efficace dans les signes négatifs (dépression) des psychoses et le devient dans les signes positifs (délires, hallucinations) à dose plus forte (400 à 800 mg/j).

D'une façon générale, les psychiatres cherchent moins à obtenir la disparition totale des symptômes psychologiques qu'à optimiser l'insertion familiale et sociale des patients, en recourant aux antipsychotiques atypiques moins «camisolants» par rapport aux antipsychotiques conventionnels qui permettent de réduire les durées d'hospitalisation au profit de placements extrahospitaliers.

## **2-2- Les effets indésirables des AP2G**

La tolérance neurologique de ces molécules est satisfaisante aux posologies usuelles, mais elles exposent à d'autres types d'effets indésirables (cardiaques, endocriniens, métaboliques), variables en intensité selon les molécules et justifiant un suivi clinique et biologique régulier permettant de dépister et traiter l'apparition ou l'aggravation d'une dyslipidémie ou d'une dysglycémie.

Certaines molécules clozapine et l'olanzapine essentiellement qui possèdent une forte affinité pour le récepteur histaminique H<sub>1</sub> sont susceptibles d'induire une prise de poids parfois importante et rapide, exposant le patient à tous les risques métaboliques, cardiaques et staturaux liés à l'obésité (diabète, hypertension artérielle, anomalies de lipides, complications cardiovasculaires) : ce risque semble plus réduit avec les autres antipsychotiques atypiques. Cette prise de poids sous neuroleptiques peut être liée à trois types de facteurs<sup>19</sup> :

- une augmentation de l'apport calorique probablement due à l'augmentation de l'appétit des patients,
- une diminution de l'activité physique (favorisée par la sédation provoquée par les neuroleptiques),
- une diminution du métabolisme de base.

L'appétit et le poids corporel sont régulés par les systèmes histaminergique et sérotoninergique, l'action des neuroleptiques sur ces deux types de récepteurs favorise la prise de poids.

- Les antihistaminiques H<sub>1</sub> ne sont pas seulement sédatifs : ils augmentent également l'appétit. Les neuroleptiques ayant des propriétés antihistaminiques augmentent particulièrement le poids.
- La sérotonine diminue l'appétit, inversement le blocage des récepteurs 5HT<sub>2C</sub> par certains neuroleptiques l'accroît.
- Des facteurs génétiques pourraient jouer un rôle dans l'augmentation de l'appétit consécutive à la prise de neuroleptique : rôle hypothétique du gène codant pour la PMCH (pro-melanin-concentrating hormone), neuropeptide participant au contrôle de l'appétit et à la régulation des dépenses énergétiques.

## Prise de poids sous AP

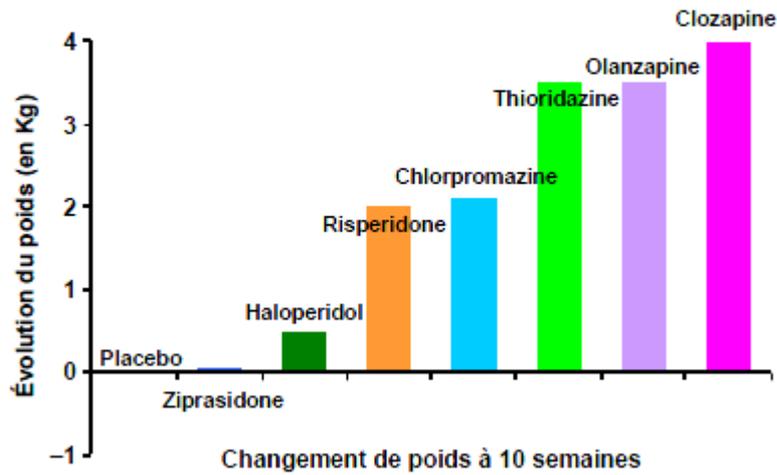


Figure 20 : Prise de poids sous antipsychotique<sup>20</sup>

Les dibenzodiazépines que sont l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) et la clozapine (Leponex<sup>®</sup>) ont des propriétés anticholinergiques. La clozapine se caractérise, elle seule, par sa toxicité hématologique et par un risque de cardiomyopathie bien spécifique.

En général, les recommandations invitent à :

- Prescrire en première intention un antipsychotiques atypique en raison de sa bonne tolérance neurologique aux posologies usuelles, de la réduction de la symptomatologie négative, de son action favorable sur la cognition.
- Limiter les doses d'antipsychotiques, augmenter la posologie progressivement sur une semaine.
- Prescrire une monothérapie qui constitue la règle dans le traitement du premier accès, elle facilite l'observance et limite le risque d'effets indésirables.

---

<sup>20</sup> D. B. Allison *et al.*, *Am. J. Psychiatry*, **1999**, 156 (11), 1686-1696.

Ci-dessous les effets bénéfiques et indésirables de quelques antipsychotiques<sup>3</sup> :

Tableau 2 : Effets bénéfiques et indésirables de quelques antipsychotiques

← Bénéfiques →							
Produit	Classe	Cible(s)	POS	NEG	COG	Résistance	Suicide
Halopéridol	NLP	(D <sub>2</sub> ant)	++	+/-	-	-	+/-
Clozapine	Atypique	(Multi)	++	++	+	++	++
Olanzapine	3 <sup>e</sup> génération	(5-HT <sub>2A</sub> >D <sub>2</sub> )	++	+	+/-	+/-	+
Risperidone	3 <sup>e</sup> génération	(5-HT <sub>2A</sub> >D <sub>2</sub> )	++	+	+/-	+/-	+
← Indésirables →							
Produit	Agran	SEP	TD	AUT/CV	QT	Obésité/Diabète	
Halopéridol	-	++	++	+/-	+/-	-	
Clozapine	++	-	-	++	-	++	
Olanzapine	-	+/-	+/-	++	-	++	
Risperidone	-	+	+/-	+	+/-	+	

Légende : NLP: neuroleptique; ant: antagoniste; Multi: multirécepteur; POS: symptômes positifs; NEG: symptômes négatifs; COG: symptômes cognitifs; Agran: agranulocytose; SEP: syndrome extrapyramidal; TD: dyskinésie tardive; QT: allongement des ondes ; QT cardiaques; AUT/CV: effets autonomes/cardiovasculaires. ++: marqué, +: bien documenté, mais moins marqué; +/-: variable et peu marqué; -: absent.

### **III- Nouvelles voies de recherche pour l'élaboration de nouveaux antipsychotiques**

Globalement, le rapport bénéfice/risque des neuroleptiques de seconde génération est favorable. Les études cliniques objectivent une efficacité globalement équivalente à celle de l'halopéridol sur les symptômes productifs de la maladie, ainsi qu'une amélioration nette de la tolérance neurologique et dans une moindre mesure de la symptomatologie déficitaire.

Cependant, il reste toujours des carences dans le traitement de la schizophrénie : 15 % des patients schizophrènes traités observent la réapparition de symptômes positifs sévères ou modérés, et seulement 20 à 30 % de ces patients sont capables de mener une vie indépendante.<sup>1</sup>

En terme d'amélioration clinique, qui permettrait la réintégration familiale et sociale du patient ainsi qu'une reprise du travail, les objectifs principaux pour de nouveaux traitements sont d'améliorer la qualité de la rémission et traiter davantage de patients résistants, d'agir plus efficacement contre les symptômes déficitaires, d'obtenir des effets thérapeutiques nets contre les symptômes cognitifs et d'éviter les effets secondaires néfastes majeurs. Aujourd'hui, la seule stratégie pour atteindre ces objectifs est la recherche de nouveaux médicaments plus efficaces et mieux tolérés. Il est irréaliste d'imaginer que l'on pourra trouver la molécule répondant parfaitement à ce cahier des charges et convenant à chaque patient. Il est donc nécessaire d'explorer diverses hypothèses de travail.

Le génome humain pourrait être une source importante de nouveaux antipsychotiques car certains gènes peuvent être associés à un risque élevé de schizophrénie. Néanmoins, pour la plupart des gènes, les contributions sont mineures et restent à confirmer. Les gènes et les protéines dont le dysfonctionnement serait en cause dans la schizophrénie ne sont pas forcément ceux que l'on doit cibler pour son traitement. Aujourd'hui, le déficit principal reste l'identification des cibles thérapeutiques permettant une meilleure prise en charge de la maladie.

## 1- Les diverses hypothèses de travail

Les études sur les profils d'interaction des antipsychotiques actuellement sur le marché sur différents récepteurs ont été effectuées.<sup>21</sup> Ces études conduisent à l'identification de cinq récepteurs : D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>. L'antagonisme de ces récepteurs pourrait conduire au traitement de la schizophrénie et diminuer les effets secondaires provoqués par les antipsychotiques actuels.

Ainsi, un antagonisme sur les récepteurs D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> est important pour le traitement des symptômes positifs de la schizophrénie (l'antagonisme D<sub>3</sub> devant être supérieur à l'antagonisme D<sub>2</sub> pour éviter l'apparition d'effets secondaires de type extrapyramidaux), un antagonisme sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> fournit un effet de type antipsychotique atypique, un antagonisme sur 5-HT<sub>2C</sub> contribue à diminuer les effets secondaires de type extra-pyramidaux provoqués par un blocage des récepteurs D<sub>2</sub> et confère également des propriétés anxiolytiques et antidépressives. Enfin, un antagonisme sur 5-HT<sub>6</sub> améliorerait les déficits cognitifs observés chez les patients schizophrènes.

Tableau 3 : Cibles visées –effets recherchés<sup>21</sup>

Récepteur	pKi	Effet bénéfique de l'antagonisme du récepteur
D <sub>3</sub>	> 8	<i>Activité antipsychotique (traitement des symptômes positifs et négatifs)</i>
D <sub>2</sub>	7 - 8	
5-HT <sub>2A</sub>	> 8	<i>Contribue à une activité antipsychotique atypique</i>
5-HT <sub>2C</sub>	> 8	<i>Lutte contre les effets secondaires extra-pyramidaux (EPS) d'un antagonisme D<sub>2</sub>, effets anxiolytique et antidépressif</i>
5-HT <sub>6</sub>	> 8	<i>Améliore les effets cognitifs</i>

En 2001, les Laboratoires GlaxoSmithKline (GSK) ont cherché à synthétiser des composés antipsychotiques qui répondraient à ce type de profil.

<sup>21</sup> V. Garzya et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 400-405.

Des études de screening les ont conduits à l'élaboration d'un chef de file de type tétrahydroisoquinoléine substituée en position 7 par une fonction sulfonamide :

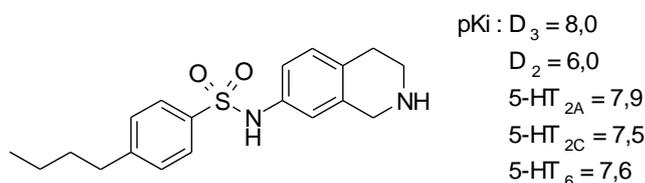
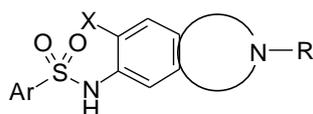


Figure 21 : Chef de file de type sulfonamide (GSK)

L'étude de ce chef de file a conduit les laboratoires GSK à moduler trois régions structurales afin d'étudier les variations d'affinités sur les récepteurs visés : le substituant aryle (Ar), la substitution du cycle benzénique (X), le cycle à l'est de la molécule (variation de sa taille par le nombre de carbones ainsi que la substitution de l'azote).



Parmi les composés issus de cette recherche, deux dérivés des benzazépines (dont le SB737050), disubstituées en position 7 et 8, se sont montrés intéressants à la fois comme antagonistes des récepteurs D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub> et des récepteurs 5-HT<sub>6</sub>.<sup>21</sup> Deux autres composés, incorporant un espaceur de type *trans*-1,4-cyclohexyléthyle, possèdent de bonnes propriétés antagonistes des récepteurs D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>. Le premier est un dérivé de benzazépine substitué en position 7 (le SB414796)<sup>22</sup>, le second est un dérivé des tétrahydroisoquinoléines (SB277011)<sup>23</sup> en phase II<sup>24</sup> (Figure 22).

<sup>22</sup> G. J. Macdonald *et al.*, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4952-4964.

<sup>23</sup> G. Stemp *et al.*, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1878-1885

<sup>24</sup> D.S. Dupuis *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **2008**, 588, 170-177.

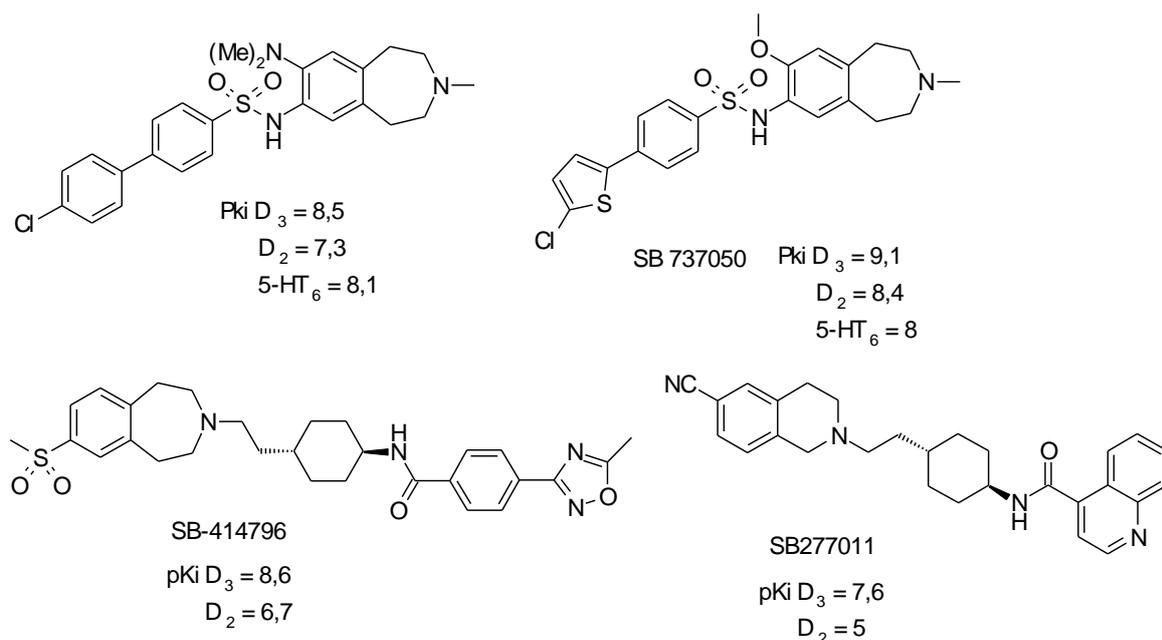


Figure 22 : Composés issus de la recherche GSK

Nos travaux ont été inspirés des recherches des laboratoires GSK. Il faut rappeler qu'aujourd'hui, nous ne pouvons citer qu'un seul et unique transmetteur dont l'implication dans l'étiologie et surtout le traitement de la schizophrénie soit irréfutable, il s'agit de la dopamine, cible impliquée dans les effets de tout antipsychotique utilisé actuellement.

Les composés à élaborer doivent conserver leur antagonisme sur les récepteurs  $D_2$ , responsable de l'activité antipsychotique et du traitement des symptômes productifs de la maladie.

Néanmoins, il demeure toujours la problématique de l'amélioration des symptômes déficitaires et cognitifs. Ces dix dernières années, l'élucidation des rôles fonctionnels des cinq classes de récepteurs dopaminergiques a nécessité l'élaboration de différentes approches expérimentales et complémentaires. Ces stratégies de recherche ont également été appliquées à l'exploration d'une question fondamentale, la signification des cinq classes de récepteurs dopaminergiques dans le contrôle des états psychotiques.

L'Institut De Recherches Servier<sup>25</sup> s'est plus particulièrement intéressé au récepteur dopaminergique D<sub>3</sub>, identifié en 1990<sup>26</sup> par Sokoloff, Schwartz *et al.*

## **2- Intêret d'un effet antagoniste D<sub>3</sub> dans l'élaboration de nouveaux composés**

### **2-1- Induction d'effets extrapyramidaux moteurs**

A la différence des récepteurs D<sub>2</sub>, les récepteurs D<sub>3</sub> se trouvent majoritairement dans les structures corticales et limbiques. Leur densité est faible dans le striatum et l'hypophyse.<sup>27</sup> Cette organisation suggère qu'un blocage sélectif des récepteurs D<sub>3</sub> ne devrait pas induire d'effets extrapyramidaux moteurs, ni d'effets endocriniens.

### **2-2- Contrôle des symptômes déficitaires**

Les symptômes déficitaires sont aggravés par les effets moteurs et par les effets néfastes de l'humeur induits par les propriétés antagonistes D<sub>2</sub> des neuroleptiques. Les antagonistes D<sub>3</sub> sont dépourvus de telles actions délétères. De plus, les antagonistes D<sub>3</sub> provoquent un gain d'interaction sociale observée chez les rongeurs.

### **2-3- Contrôle des symptômes cognitifs**

Alors que le blocage des récepteurs D<sub>2</sub> pourrait compromettre la fonction mnésique chez l'animal, les antagonistes D<sub>3</sub> ont montré un impact favorable sur la fonction cognitive dans un modèle de mémoire qui est fortement perturbé chez les schizophrènes. En effet, un antagonisme D<sub>3</sub> faciliterait la transmission corticale cholinergique au niveau des cortex frontal et préfrontal, substrat de la mémoire de travail perturbée chez les schizophrènes.<sup>28</sup>

### **2-4- Contrôle des symptômes positifs**

Une suractivation des voies mésolimbiques dopaminergiques impliquées dans les symptômes positifs pourrait être associée à une activité accrue des sites D<sub>3</sub>.

---

<sup>25</sup> J. N. Joyce *et al.*, *D.D.T.*, **2005**, 10, 917-925.

<sup>26</sup> L. Bettiniti *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 4594-4597.

<sup>27</sup> J-C. Schwartz *et al.*, *Brain Res. Rev.*, **2000**, 31, 277-287.

<sup>28</sup> S. Butini *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 151-169.

Diverses études ont examiné une association potentielle entre la schizophrénie et la présence d'un polymorphisme du gène codant pour les récepteurs D<sub>3</sub>. Il s'agit de la substitution d'une sérine par une glycine qui aurait comme conséquence une affinité plus importante pour la dopamine. La majorité de ces études suggère effectivement une association positive entre ce polymorphisme et la schizophrénie, mais de nombreux rapports négatifs ne permettent pas de conclusions.

Bien que ce contrôle des antagonistes D<sub>3</sub> sur les symptômes positifs ait été peu démontré, dans la mesure où les antagonistes D<sub>3</sub> sont peu ou pas actifs dans la plupart des modèles prototypes répondant bien aux autres classes d'antipsychotiques, on sait que, par un traitement chronique, ils diminuent l'activité des neurones mésolimbiques.

Même si cette ambiguïté concernant la capacité des antagonistes à modérer les symptômes positifs reste un peu troublante, les résultats expérimentaux penchent en faveur d'une influence favorable sur les symptômes déficitaires et cognitifs. Pour que les nouveaux composés possèdent également une action sur les symptômes positifs de la schizophrénie, ils ne doivent pas être uniquement antagonistes D<sub>3</sub>. Les composés doivent être optimisés.

Alors que la structure et les voies de couplage des récepteurs D<sub>3</sub> soient proches de celles des sites D<sub>2</sub>, leur distribution et leurs rôles fonctionnels diffèrent d'une manière significative dans le contrôle des états psychotiques.

### **2-5- Les antagonistes D<sub>3</sub> optimisés, un concept novateur**

Ces considérations ont conduit l'Institut De Recherches Servier à élaborer le concept des antagonistes D<sub>3</sub> optimisés, qui montrent une préférence nette, mais non une sélectivité absolue, pour les récepteurs D<sub>3</sub> *versus* D<sub>2</sub>. Si un antagonisme sélectif des récepteurs D<sub>3</sub> se montre peu efficace vis-à-vis des signes positifs, un blocage au moins partiel des sites D<sub>2</sub> par les doses élevées devrait être efficace, tandis que l'occupation plus importante des sites D<sub>3</sub> versus D<sub>2</sub> limiterait les effets SEP moteurs et devrait garantir un bon contrôle des symptômes déficitaires et cognitifs.

Concernant l'importance d'un meilleur contrôle des signes cognitifs par un blocage des récepteurs  $D_3$ , il faut signaler une initiative de la FDA (Food and Drug Administration) et du National Institute of Mental Health, aux États-Unis, qui illustre bien à quel point ce besoin thérapeutique est maintenant reconnu.

Pour la toute première fois, la FDA va autoriser des études cliniques consacrées exclusivement à l'influence de composés novateurs sur les symptômes cognitifs. Cette démarche prévoit d'utiliser de nouveaux médicaments soit seuls, soit en association avec d'autres classes d'antipsychotiques, contre les symptômes cognitifs, même si leur influence sur les symptômes positifs est peu marquée.

### **2-6- Les nouveaux composés chimiques antagonistes $D_3$ optimisés et antipsychotiques potentiels**

Actuellement, dans l'ensemble des antipsychotiques disponibles sur le marché, il n'existe pas de ligand spécifique des  $D_3$ . Seuls les dibenzodiazépines (clozapine et olanzapine) et les benzamides agissent à la fois sur les récepteurs  $D_2$  et  $D_3$ .<sup>28</sup> On notera quand même que l'affinité de l'amisulpride pour les  $D_3$  est 2 fois plus élevée que pour les  $D_2$ .

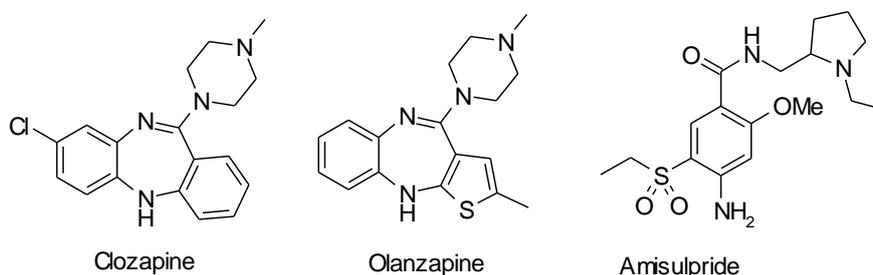


Figure 23 : antipsychotiques antagonistes  $D_2$  et  $D_3$

Le composé S33138, (Figure 24) issu de la recherche Servier, est un exemple récent de composé antagoniste  $D_3$  optimisé.<sup>3,25</sup> Son  $pK_i$  est de 8,7-7,1 et 7,3 pour les récepteurs  $D_3$  versus  $hD_{2L}$  (forme longue) et  $hD_{2S}$  (forme courte) respectivement. Les antipsychotiques tels que l'halopéridol, la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone montrent des valeurs similaires de  $pK_i$  pour les sites  $hD_3$ ,  $hD_{2L}$  et  $hD_{2S}$ .<sup>29</sup>

---

<sup>29</sup> M. J. Millan *et al.*, *Pharmacol. Exp. Ther.*, **2007**, 324, 587-599.

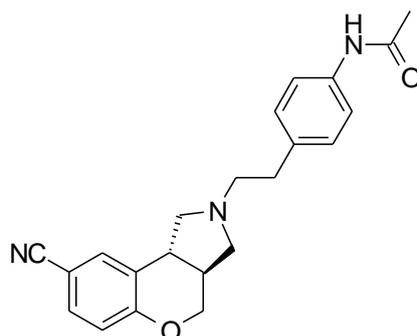


Figure 24 : Le S33138, issu de la recherche Servier

La découverte de ce composé repose sur les études étendues de relation structure-activité autour d'un squelette chimique (la benzopyrano[3,4-*c*]pyrrolidine) qui au départ possédait une affinité faible, mais préférentielle pour les récepteurs D<sub>3</sub> versus D<sub>2</sub>. Une collaboration étroite entre pharmacologues et chimistes a permis l'optimisation progressive des structures pour enfin atteindre le profil souhaité du S33138. Dans les modèles cellulaires et fonctionnels *in vivo*, le S33138 se comporte comme un antagoniste pur des sites D<sub>3</sub> et, sur une gamme de concentrations plus élevées, des sites D<sub>2</sub>. À doses faibles, le S33138 renforce la transmission cholinergique corticale, améliore la performance des rats dans des modèles de mémoire de travail et facilite l'interaction sociale.

Ces résultats suggèrent une influence bénéfique sur les symptômes cognitifs et négatifs. Les doses plus importantes, impliquant au moins partiellement un blocage des récepteurs D<sub>2</sub>, sont actives dans les modèles prédictifs de propriétés anti-positives. L'ensemble de ces effets est exprimé en l'absence relative d'effets SEP moteurs.

Ces observations, ainsi que la très bonne tolérance du S33138 et son profil pharmacocinétique favorable, ont encouragé son passage en clinique. Les études de phase I chez des volontaires sains ont confirmé la bonne tolérance du S33138.

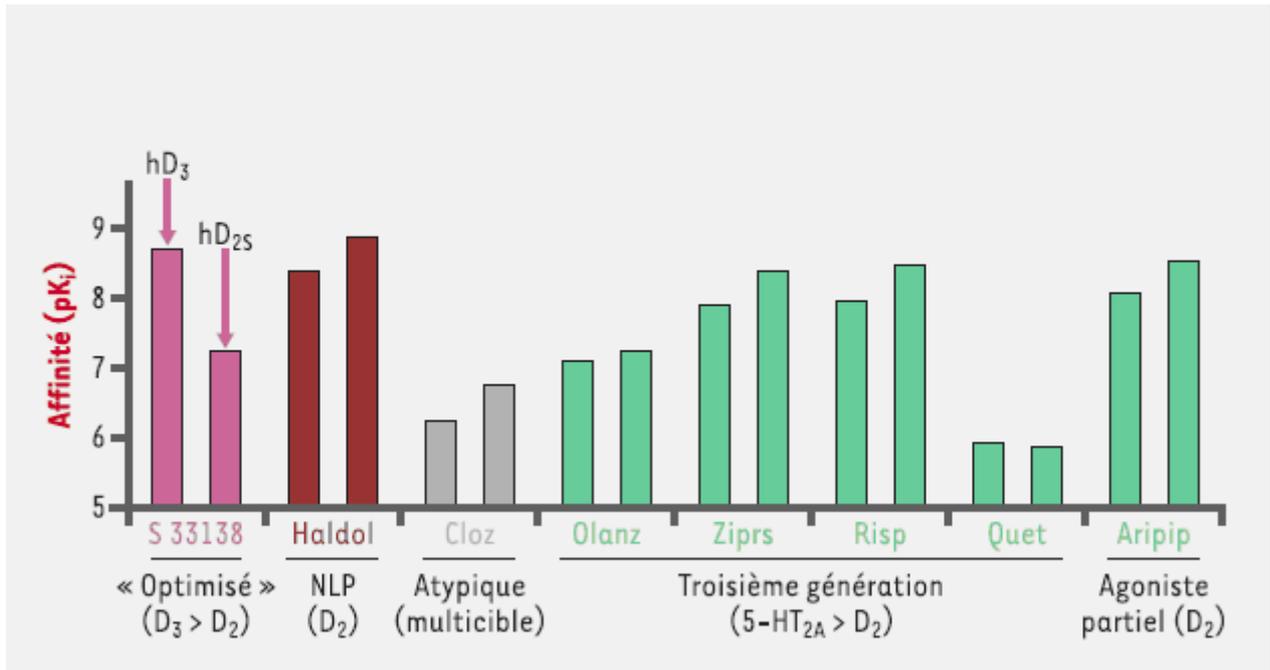


Figure 25 : Ce schéma<sup>3</sup> décrit le profil récepteuriel de l'antipsychotique et antagoniste « optimisé » D<sub>3</sub> > D<sub>2</sub>, **S 33138**. Les affinités des différents composés ont été déterminées sur les récepteurs clonés humains D<sub>3</sub> et D<sub>2</sub> exprimés dans des cellules *in vitro*. Les affinités sont exprimées en pK<sub>i</sub> (plus la valeur est élevée, et plus le composé est puissant). Le S33138 est le seul antipsychotique qui possède une affinité supérieure pour les récepteurs D<sub>3</sub> par rapport aux récepteurs D<sub>2</sub>. Haldol : halopéridol ; NLP : neuroleptique ; Cloz : clozapine ; Olanz : olanzapine ; Ziprs : ziprasidone ; Risp : rispéridone ; Quet : quétiapine ; Aripip : aripiprazole.

D'autres composés récents possèdent également le profil d'antagonistes D<sub>3</sub> optimisés :

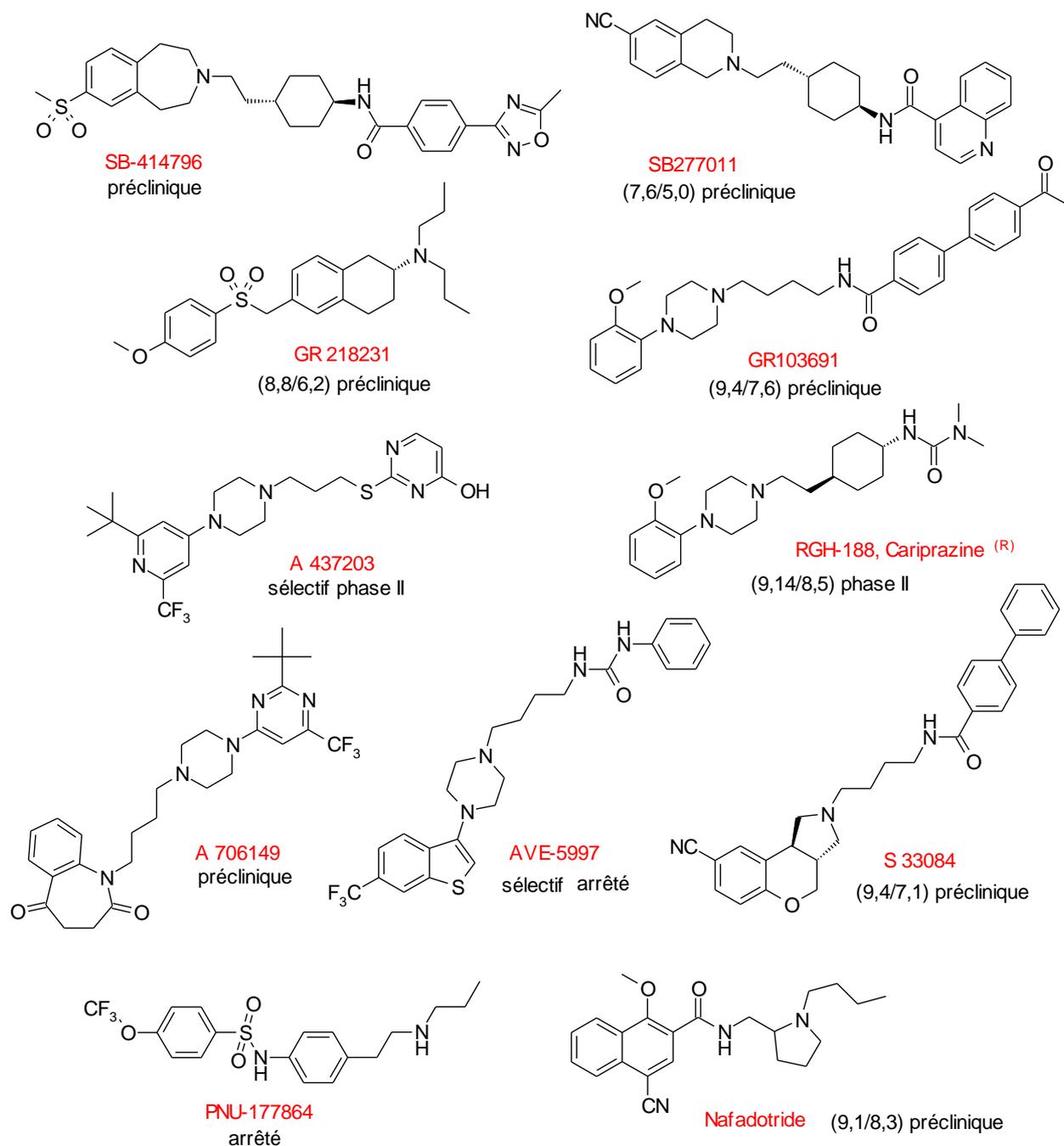


Figure 26 : Composés antagonistes  $D_3$  optimisés<sup>25,30</sup>

Ces composés sont les récents antagonistes issus de différents laboratoires. Lorsqu'elles sont connues, les valeurs d'affinités sont données entre parenthèse ( $pK_i$ ) comme suit : ( $D_3/D_2$ ). Pour certains composés, la phase clinique est également indiquée.

<sup>30</sup> H. J. Kim et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 1454-1461.

### **2-7- Structure d'un antagoniste optimisé D<sub>3</sub>**

Il existe une forte homologie de séquence des acides aminés entre les récepteurs D<sub>3</sub> et les récepteurs D<sub>2</sub> : 90 %. De plus, au niveau des sites d'interaction de reconnaissance du ligand, il existe 79 % d'homologies.<sup>31</sup> Cette forte homologie entre les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> montre qu'améliorer la sélectivité D<sub>3</sub>>D<sub>2</sub> reste un challenge difficile. Cependant, le récent modèle de structure cristalline de la rhodopsine bovine utilisé comme exemple (Palczewski, 2000<sup>32</sup>), révéla plusieurs homologies significatives comme des différences intéressantes entre les récepteurs de la famille « D<sub>2</sub> like » en terme de relative orientation et d'espace entre passages transmembranaires. Cette observation contribue à améliorer la compréhension et le design des ligands spécifiques au récepteur D<sub>3</sub> et peut être exploitée pour la découverte de nouvelles drogues.

Afin de construire un modèle pharmacophorique d'antagoniste dopaminergique D<sub>3</sub>, les composés du Laboratoire du Pr. Stark<sup>33</sup> (Université de Francfort/Main, Allemagne) ainsi que des composés décrits dans la littérature sont étudiés.

La structure d'un ligand du récepteur D<sub>3</sub> peut être décomposée en trois fragments<sup>34</sup> : un élément aromatique basique, un groupement amide et un espaceur aromatique ou aliphatique. Les composés doivent posséder quatre caractéristiques chimiques : un site accepteur de liaison hydrogène, une partie aromatique, un azote ionisable et un groupe hydrophobe<sup>30</sup> (Figure 27).

---

<sup>31</sup> F. Boeckler *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, **2006**, 112, 281-333.

<sup>32</sup> K. Palczewski *et al.*, *Science*, **2000**, 289, 739-745.

<sup>33</sup> U. R. Mach *et al.*, *Chembiochem*, **2004**, 5, 508-518.

<sup>34</sup> H. D. Holtje *et al.*, *Molecular Modeling, Basic Principles and Applications*, Second Edition, **2003**, Weinheim.



Figure 27 : Structure d'un ligand au récepteur D<sub>3</sub>

De nombreux ligands décrits comme antagonistes D<sub>3</sub> répondent à ce schéma (Figure 28). Ils semblent tous se lier de la même manière au même site actif du récepteur. Afin de détecter la conformation bioactive que ces ligands adoptent dans la poche du récepteur, une analyse conformationnelle a été réalisée. Il semble que les ligands se rigidifient en partie dans le récepteur.

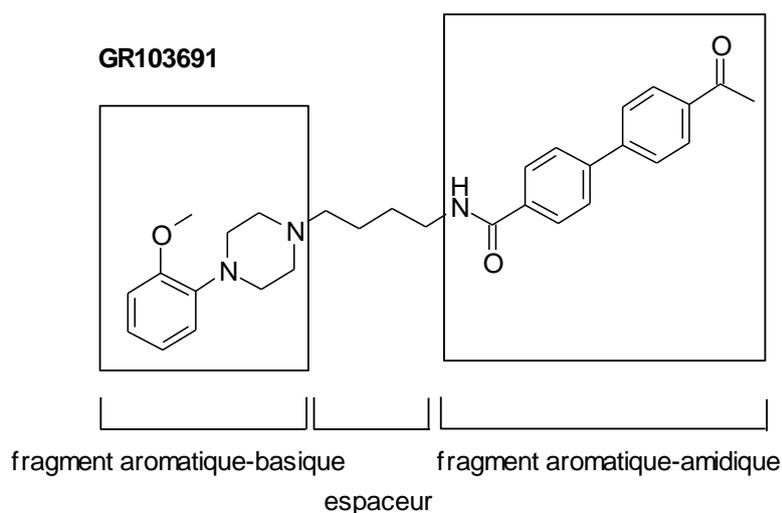


Figure 28 : exemple du GR103691<sup>35</sup>

<sup>35</sup> A. Hackling *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3883-3899.

### **3- Intêret d'un antagoniste 5-HT<sub>6</sub>**

Le récepteur 5-HT<sub>6</sub> est un des récepteurs à la sérotonine les plus récemment découverts. Il a été d'abord identifié et séquencé en 1993 par trois équipes séparées (Monsma *et al.*, 1993 ; Plassat *et al.*, 1993 ; Ruat *et al.*, 1993).<sup>36</sup> Les récepteurs 5-HT<sub>6</sub> humains sont constitués de glycoprotéines de 440 acides aminés. Il est un des trois récepteurs couplés positivement à la protéine Gs (avec les récepteurs 5-HT<sub>4</sub> et 5-HT<sub>7</sub>) qui induit la production d'AMPc. A l'heure actuelle, la cascade biologique provoquée après stimulation du récepteur est peu connue, bien que ce soit probablement une cascade de transduction de protéine Kinase A.<sup>36</sup>

Les ARNm des récepteurs 5-HT<sub>6</sub> sont exprimés relativement tôt dans le développement du cerveau. Malheureusement, le rôle fonctionnel des récepteurs 5-HT<sub>6</sub> durant ce développement est très mal connu.<sup>37</sup> Leur expression est principalement effectuée dans le striatum, le nucleus accumbens, le tubercule olfactif et le cortex. Son expression est modérée dans l'amygdale, l'hypothalamus le cervelet et l'hippocampe. Ces récepteurs sont postsynaptiques.

Depuis dix ans, le récepteur 5-HT<sub>6</sub> est devenu une cible prometteuse pour améliorer les symptômes liés à la cognition dans les maladies mentales.

#### **3-1- Effet sur les symptômes extra-pyramidaux**

Les voies sérotoninergiques modulent l'activité des voies dopaminergiques nigrostriées et mésolimbiques en les inhibant. Ainsi, en levant le contrôle sérotoninergique qui inhibe les voies dopaminergiques nigrostriatales, les antagonistes sérotoninergiques diminueraient les effets indésirables des neuroleptiques classiques (ou conventionnels), c'est à dire les symptômes extrapyramidaux secondaires dûs au blocage D<sub>2</sub> prédominant.

Il est important de noter que les effets thérapeutiques des antipsychotiques ne passent pas par une bonne affinité pour les récepteurs sérotoninergiques. Seuls les effets secondaires pourraient être en partie corrigés par une bonne affinité des antipsychotiques pour les récepteurs à la sérotonine.

---

<sup>36</sup> J. Holenz *et al.*, *D.D.T.*, **2006**, 11, 283-298.

<sup>37</sup> E. S. Mitchell *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, **2005**, 108, 320-333.

Une hypothèse étudiée est la propriété antagoniste 5-HT<sub>6</sub> des AP2G comme effets améliorant les effets indésirables par rapport aux AP1G.

### **3-2- Propriétés cognitives**

La schizophrénie est associée à des troubles cognitifs sévères et chroniques. Ces symptômes apparaissent généralement à l'adolescence ou chez le jeune adulte et persistent souvent toute la vie du patient. Bien que l'étiologie de la schizophrénie ne soit pas bien comprise, on suppose que les symptômes sont dûs à un désordre de la maturation développementale plutôt qu'à une neurodégénéscence.<sup>38</sup> La dysfonction cognitive allant de l'altération de l'attention à une fonction exécutive anormale, à de la dépression ou de l'anxiété, peut changer tout le temps.

Des études récentes ont montré le rôle important des récepteurs 5-HT<sub>6</sub> dans les fonctions cognitives. Le système sérotoninergique déverse de la sérotonine dans les régions cérébrales qui favorisent la cognition : (hippocampe, cortex cérébral et amygdale). Par l'usage d'oligonucléotides antisens désignés pour réduire l'expression des récepteurs 5-HT<sub>6</sub>, on a pu montrer que ceux-ci modulaient la fonction cognitive. En effet, l'injection intracérébroventriculaire d'oligonucléotides antisens à des rats pendant six jours améliore progressivement la mémoire.

Bien que les interactions entre 5-HT<sub>6</sub> et les autres neurotransmetteurs restent encore peu élucidées et le mécanisme d'action soit incertain, on a pu mettre en évidence que l'inhibition des récepteurs 5-HT<sub>6</sub> engendrait une augmentation d'acétylcholine extracellulaire dans le cortex et dans l'hippocampe ce qui consoliderait les fonctions cognitives : cette voie de recherche est donc envisagée afin d'améliorer les prises en charge de la schizophrénie sur le plan de la cognition<sup>38</sup> et de la mémoire.<sup>39</sup>

De plus, on a pu démontrer expérimentalement qu'en bloquant les récepteurs 5-HT<sub>6</sub>, on provoquait une augmentation de glutamate dans le cortex frontal, l'hypothalamus et au niveau de l'hippocampe.<sup>39</sup> Ceci améliorerait les symptômes du patient dans le cas de l'hypothèse de l'hypoglutaminergie dans l'étiologie de la Schizophrénie.

---

<sup>38</sup> S. L. Davies *et al.*, *Drugs Fut.*, **2005**, 30 (5), 479-495.

<sup>39</sup> C. Riemer *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1273-1276.

De nouvelles études sont entreprises pour corrélérer l'administration d'antagonistes 5-HT<sub>6</sub> et la down régulation de ces récepteurs.

### **3-3- Effets sur les problèmes de prise de poids**

L'Obésité est due spécifiquement à une accumulation de graisse dans les tissus adipeux. Parce que l'obésité augmente le risque d'apparition d'autres maladies, elle a un impact majeur sur la mortalité. L'espérance de vie est souvent significativement réduite par le diagnostic de diverses pathologies comme le diabète de type 2, de l'hypertension, maladies cardiovasculaires, dyslipidémie, apnée du sommeil, thromboses, attaques cardiaques... L'obésité augmente aussi le risque d'apparition de plusieurs types de cancers (colon, endomètre, prostate, et cancer post-ménopause du sein), de pathologies de la vésicule biliaire, de désordres au niveau des muscles et du squelette, de dysfonctions pulmonaires, d'infertilité chez la femme et de dépression.<sup>38</sup> L'obésité est devenue un problème chronique chez les patients schizophrènes traités par les neuroleptiques. Afin de traiter ce phénomène induit par la prise de certains neuroleptiques, des études ont montré que l'administration chronique d'oligonucléotides antisens de récepteur 5-HT<sub>6</sub> produit une réduction significative de la prise de nourriture et de la prise de poids chez les rats. De plus, les souris dépourvues de récepteurs 5-HT<sub>6</sub> sont résistantes à la prise de poids lorsqu'elles sont exposées à des régimes hautement caloriques. Quelques composés antagonistes 5-HT<sub>6</sub> ont montré leur efficacité sur la réduction de la prise de poids : le SB-271046 par exemple (voir 3-4) réduit la prise alimentaire et augmente la satiété. Il augmente également l'intervalle entre les repas.

Il a été montré que les antagonistes 5-HT<sub>6</sub> réduisaient l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) qui augmente la libération de l'hormone stimulant l' $\alpha$ -mélanocyte ( $\alpha$ -MSH) et supprimant ainsi la prise de nourriture. En résumé, l'antagonisme 5-HT<sub>6</sub> apparaît comme étant une nouvelle stratégie prometteuse pour la prise en charge de l'obésité, maladie complexe définie comme une maladie métabolique.<sup>36</sup>

Ces nouveaux agents antagonistes 5-HT<sub>6</sub> possèdent relativement peu d'effets secondaires du fait de leur distribution exclusive dans le SNC.

### **3-4- Les composés antagonistes 5-HT<sub>6</sub>**

Il n'existe pas d'antipsychotique sélectif 5-HT<sub>6</sub>, cependant, plusieurs composés et antipsychotiques ou antidépresseurs possèdent une bonne affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>6</sub> en plus de leur principale cible pharmacologique. Ces agents qui se lient aux récepteurs 5-HT<sub>6</sub> humains avec des valeurs de pK<sub>i</sub> > 7,30 nM sont les suivants : clozapine, olanzapine, chlorpromazine et le fluphenazine.

A long terme la clozapine diminue considérablement l'expression des récepteurs 5-HT<sub>6</sub> par un mécanisme de « down régulation ».

De plus en plus d'antipsychotiques mis sur le marché présentent cette activité mais il faut noter que la plupart d'entre eux ont également une affinité plus ou moins marquée pour d'autres récepteurs.

Les premiers composés antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>6</sub> ont été identifiés dans les années 1990<sup>36</sup> par criblage haut débit des produits des chimiothèques des laboratoires Roche et GlaxoSmithKline. Parmi ces composés, on trouve les molécules suivantes Ro 04-6790, Ro 63-0563<sup>40</sup>, et le premier candidat aux essais cliniques : la phénylpipérazine SB-271046 qui est entré en phase I d'essais cliniques mais qui a été arrêté, probablement à cause d'une pénétration insuffisante de la barrière hémato-encéphalique (Figure 29). A la même période, Glennon<sup>41</sup>, un des pionniers de la synthèse de ligands 5-HT<sub>6</sub>, développa les premières structures de composés dérivés de l'indole. Il identifia les éléments nécessaires pour l'élaboration de ligands 5-HT<sub>6</sub>. (voir 3-5) et intégra ces éléments à ses composés afin d'améliorer la sélectivité et la fonctionnalité de ceux-ci tout en maintenant une grande affinité pour le récepteur 5-HT<sub>6</sub>. De ces travaux, le puissant agoniste 5-HT<sub>6</sub>, l'EMDT (2-éthyl-5-méthoxy-*N,N*-diméthyltryptamine, fut obtenu mais aussi les antagonistes : MS-245 (Glennon et Merck Sharp & Dohme), l'ALX-1161 et l'ALX-1175 (découverts par les recherches de l'équipe Allelix/NPS pharmaceuticals, en collaboration avec Glennon en 2000).

---

<sup>40</sup> M. L. Woolley *et al.*, *Curr. Drug. Targets CNS Neurol. Disord.*, **2004**, 3, 59-79.

<sup>41</sup> Y. Tsai *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 2295-2299.

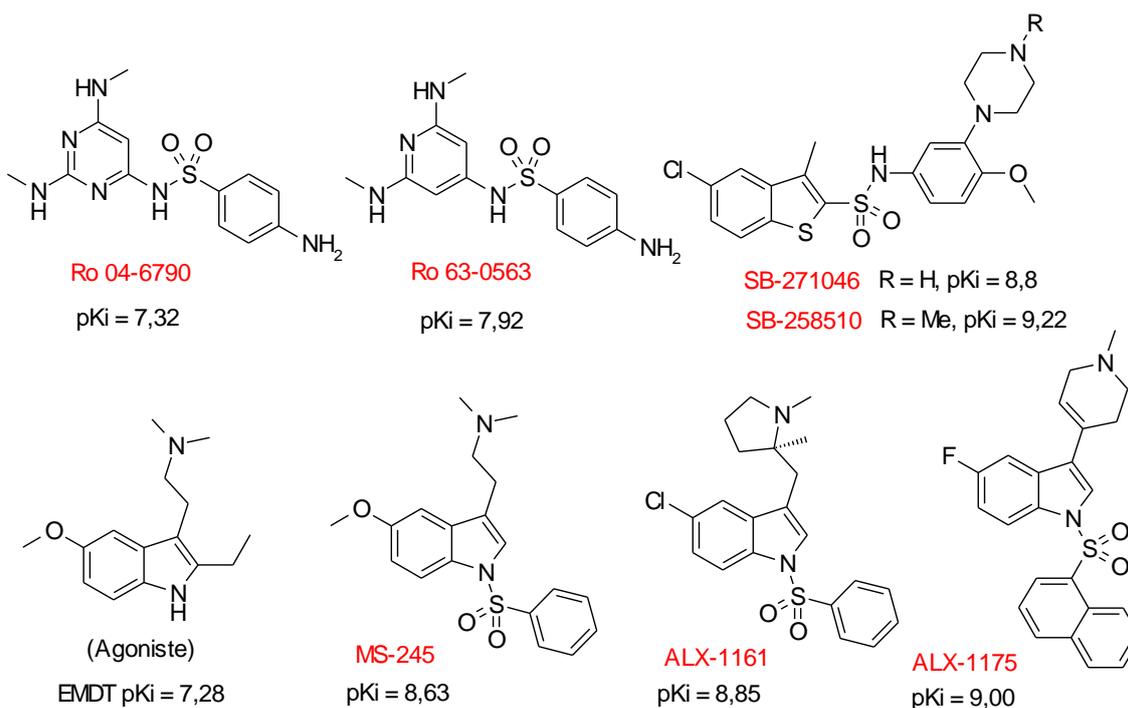


Figure 29 : Antagonistes 5-HT<sub>6</sub> (pKi en nM)

Ces composés seront également évalués pour leurs effets antagonistes 5-HT<sub>6</sub> dans le traitement des troubles cognitifs associés à la schizophrénie mais aussi d'autres pathologies faisant intervenir la dopamine, la dépression et l'anxiété. Ils seront de plus, utilisés pour caractériser le récepteur 5-HT<sub>6</sub> et mieux étudier encore sa distribution dans le cerveau.

Les antagonistes 5-HT<sub>6</sub> présentent de fortes ressemblances. Chimiquement, on peut les classer en trois groupes :

- le groupe des composés indoliques et des composés de type indolique « indoles-like »
- un groupe principal comprenant des bicycles et tricycles arylpipérazines qui sont les analogues des premiers composés chefs de file de GSK découverts par screening haut débit.
- un dernier groupe comprenant des composés variés ayant comme caractéristique commune un motif arylsulfonyle.

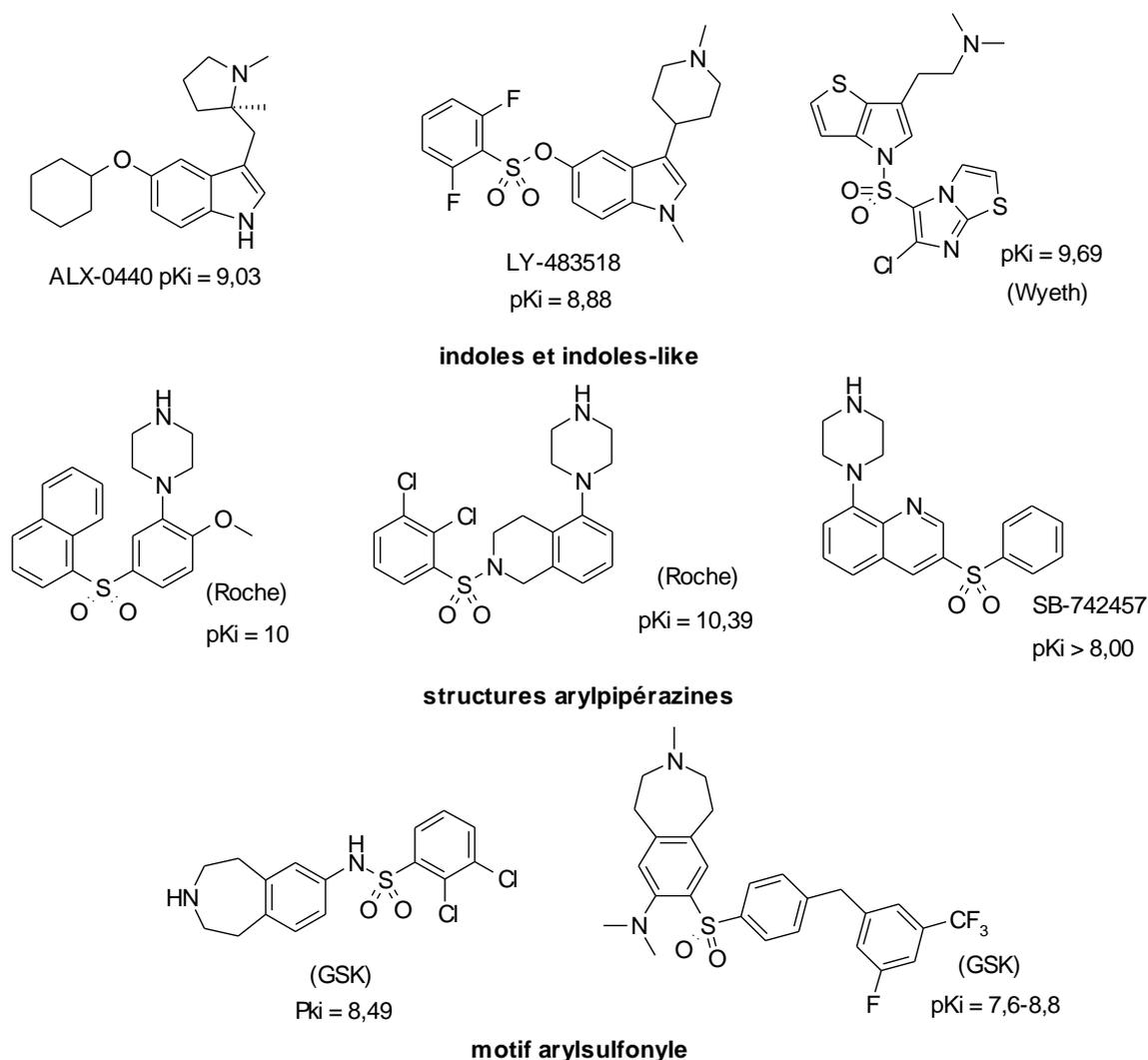
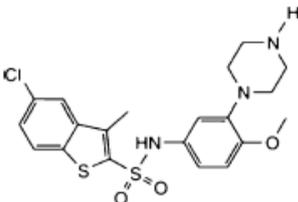
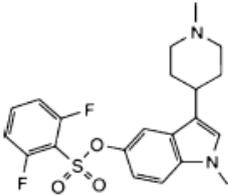
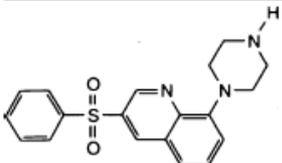


Figure 30 : Exemples d'antagonistes 5-HT<sub>6</sub>

Parmi les composés en développement clinique, le plus avancé (phase II) est le SB-742457 qui a pour propriétés thérapeutiques d'agir sur les dysfonctions cognitives associées à la maladie d'Alzheimer et le composé de Lilly (LY-483518) pour le traitement des altérations cognitives associées à la schizophrénie.

Tableau 4 : Composés antagonistes 5-HT<sub>6</sub> en développement clinique

Composés en développement clinique				
structure	nom de code	source	phase clinique	Indications thérapeutiques
	SB-271046	GlaxoSmithKline	Phase I <sup>a</sup>	Antagoniste : Alzheimer, Schizophrénie
	LY-483518 or SGS518	Eli Lilly or Saegis <sup>c</sup>	Phase IIa <sup>b</sup>	Antagoniste : altération de la fonction cognitive associée à la Schizophrénie
	SB-742457	GlaxoSmithKline	Phase IIb <sup>b</sup>	Antagoniste : dysfonction cognitive associée à la pathologie d'Alzheimer

a : développement arrêté, probablement à cause d'une faible pénétration de la barrière encephalo-hépatique.

b : sous développement

### 3-5- Structure d'un antagoniste 5-HT<sub>6</sub>

Les premières études de modélisation du récepteur à la sérotonine ont été réalisées en 2003 par un étudiant en thèse du groupe du Pr. Glennon (M.R. Pullagurla, PhD thesis, Virginia Commonwealth University, 2003).<sup>36</sup> Un modèle fut développé par homologie avec la structure cristalline de la rhodopsine bovine. Les études de docking indiquèrent deux sites de binding pour les ligands de type indoliques : un site attribué aux composés agonistes et un autre aux composés antagonistes.<sup>36</sup>

## INTRODUCTION

En 2004, un premier modèle structural d'antagonistes 5-HT<sub>6</sub> est proposé par le groupe de recherche d'Esteve.<sup>42</sup> Ce modèle simplifié est basé sur l'analyse chimique et structurale des ligands de référence.

Les composants d'un antagoniste 5-HT<sub>6</sub> sont décrits dans la figure ci-dessous :

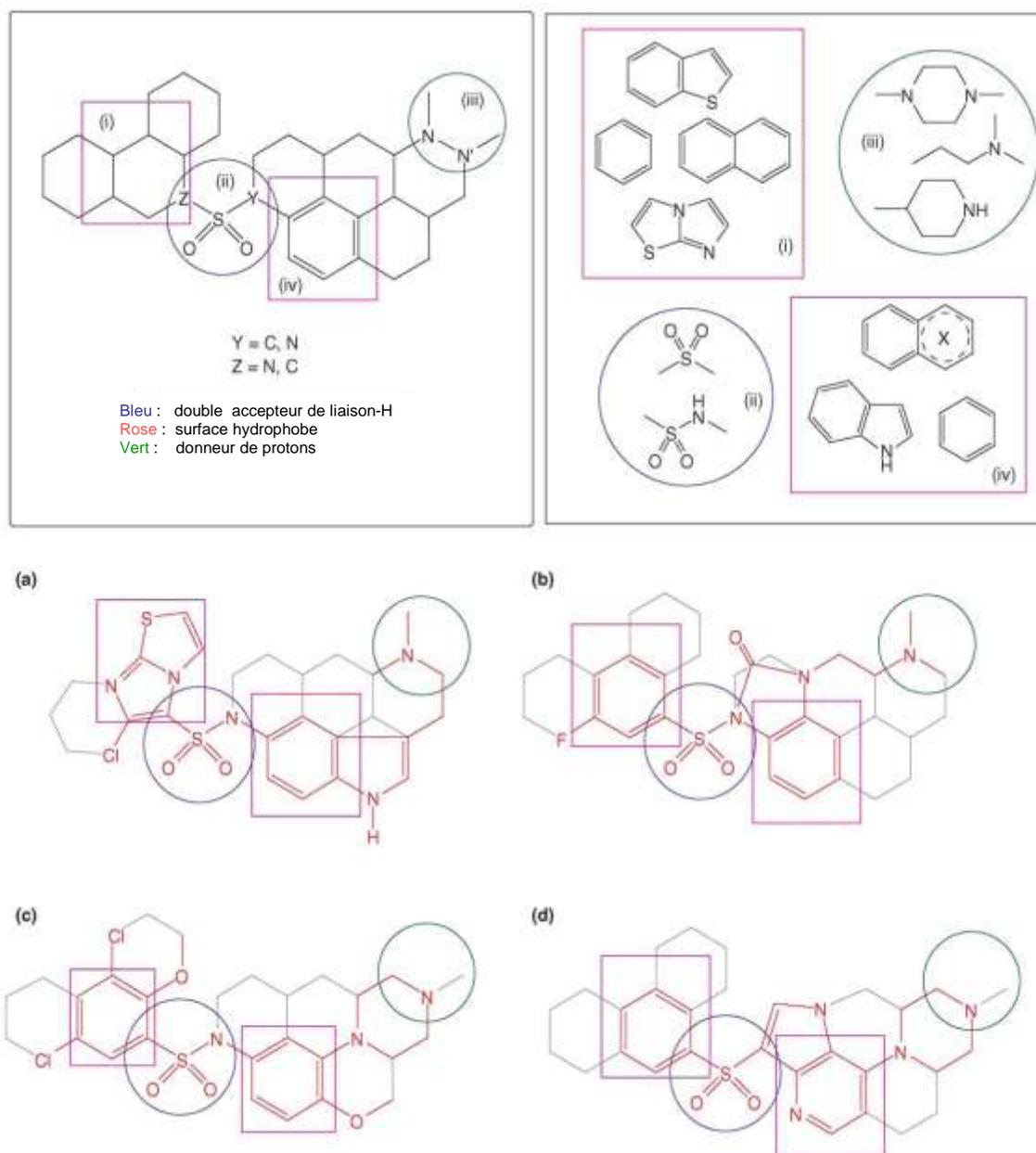


Figure 31 : Composants d'un antagoniste 5-HT<sub>6</sub>

<sup>42</sup> J. Holenz *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1781-1795.

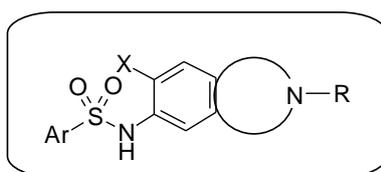
Afin d'être affins pour le récepteur 5-HT<sub>6</sub>, les composés doivent comporter quatre caractéristiques importantes :

- deux parties hydrophobes (parties en rose, i et iv) avec comme partie centrale (iv) un cycle indolique, un dérivé indolique ou encore un squelette aryle mono/bicyclique,
- un groupement fonctionnel accepteur de liaisons hydrogène séparant les deux parties hydrophobes (le plus souvent un groupement sulfonamide ou sulfonyle, dans certains cas on peut aussi trouver une fonction lactame ou un groupement benzyle, l'accepteur de liaison hydrogène pouvant parfois être omis).
- une amine protonnable en milieu physiologique (dans la majorité des cas, une amine tertiaire aliphatique)(iii).

Ce modèle peut être utilisé afin de synthétiser de nouveaux chefs de file.

### **4- Elaboration de nouveaux composés antagonistes D<sub>3</sub>>D<sub>2</sub> et 5-HT<sub>6</sub>**

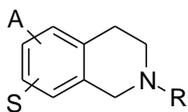
A partir des modèles pharmacophoriques des antagonistes D<sub>3</sub>>D<sub>2</sub> et 5-HT<sub>6</sub> décrits précédemment et des travaux effectués par les laboratoires GSK sur le modèle structural répondant au profil des cibles visibles (cf page 43), les laboratoires Servier ont envisagé de nouveaux hétérocycles polysubstitués prenant en compte les principaux éléments structuraux nécessaires aux différentes activités.



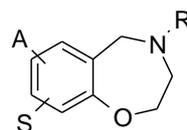
*Modèle structural de GSK (2001) : Ar = substituant aryle, X = substitution du cycle benzène, R = substituant de l'amine de la partie droite de l'hétérocycle (partie droite au nombre variable de carbones).*

Quatre séries de composés sont alors envisagées :

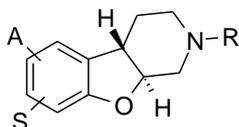
- les dérivés des tétrahydroisoquinoléines
- les dérivés des tétrahydro-1,4-benzoxazépines
- les dérivés des hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridines (*cis*)
- les dérivés des hexahydrochromèno[2,3-*c*]pyrroles (*cis* et *trans*)



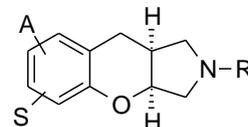
Dérivés des tétrahydroisoquinoléines



Dérivés des tétrahydro-1,4-benzoxazépines



Dérivés des hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridines



Dérivés des hexahydrochromèno[2,3-*c*]pyrroles

Figure 32 : dérivés des quatre hétérocycles envisagés

Ces quatre hétérocycles sont azotés. En effet, les composés possédant un atome d'azote externe à leur cycle sont trop vite métabolisés par l'organisme.

Le nombre de carbones entre la partie aromatique et l'azote varie selon l'hétérocycle.

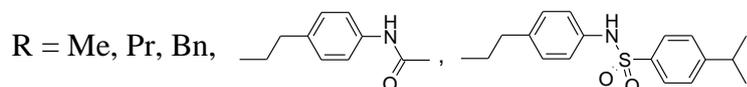
L'oxygène présent sur tétrahydro-1,4-benzoxazépines, les hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridines et les hexahydrochromèno[2,3-*c*]pyrroles permet d'améliorer la sélectivité D<sub>3</sub> versus D<sub>21</sub>. L'atome d'oxygène peut, en effet, former une liaison hydrogène avec le récepteur D<sub>3</sub> mais pas avec le récepteur D<sub>2</sub>.<sup>31</sup>

Enfin, les molécules *tris*-hétérocycliques sont susceptibles d'apporter une rigidification du système qui permettrait une orientation optimale des divers substituants.

Les groupements greffés sont les suivants :

S = Sulfonamide :  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$  ou  $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}$

A =  $-\text{CN}$  ou  $-\text{OMe}$



Le motif sulfonamide est responsable d'une activité antagoniste 5-HT<sub>6</sub> potentielle<sup>41</sup> (Glennon, 2000). Les composés testés posséderont une fonction sulfonamide ou rétrosulfonamide.

Les groupements cyano et méthoxy améliorent la sélectivité pour le récepteur D<sub>3</sub>.<sup>43</sup> Ils sont présents sur de nombreux antagonistes D<sub>3</sub> actuellement en tests cliniques (Figure 26).

Les groupements R introduits permettent d'étudier la différence d'affinité pour les récepteurs visés lorsque l'on allonge la chaîne constituant « l'espaceur ». De précédentes études<sup>31,43</sup> réalisées sur les dérivés benzopyrano[3,4-*c*]pyrroles, par les Laboratoires Servier, montrent de bonnes affinités des composés pour le récepteur hD<sub>3</sub> lorsque l'espaceur est un groupement -4-éthylphénylacétamide. Ces travaux ont également montré que les groupements benzyle et propyle apportent une bonne affinité des composés pour les récepteurs hD<sub>3</sub> *versus* hD<sub>2</sub>. Le groupement propyle provoque l'antagonisme.

---

<sup>43</sup> T. Dubuffet *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 2059-2064.

**CHAPITRE I :**  
**SÉRIE DES 1,2,3,4-TÉTRAHYDROISOQUINOLÉINES**

## CHAPITRE I : SÉRIE DES 1,2,3,4-TÉTRAHYDROISOQUINOLÉINES

Dans un premier temps, l'objet des travaux de thèse a été d'adapter une méthodologie de synthèse, mise au point par les laboratoires Servier pour l'accès à des dérivés polysubstitués en série aminotétraline, à la préparation de dérivés des 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines et de l'étendre à d'autres systèmes hétérocycliques.<sup>44</sup> Cette méthodologie est basée sur la fonctionnalisation progressive d'un noyau par des réactions régiosélectives (exemple : Substitution Electrophile Aromatique SEAr). Il est en effet intéressant d'observer la réactivité du squelette 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine vis-à-vis de ces diverses réactions.

Ces études de réactivité ont pour but l'introduction régiosélective de substituants afin d'obtenir des composés monosubstitués et disubstitués susceptibles de posséder des propriétés antipsychotiques.

### I - Généralités sur les tétrahydroisoquinoléines

Les différentes voies synthétiques de tétrahydroisoquinoléines décrites reposent sur des cyclisations intramoléculaires de composés déjà substitués (réactions de Bischler-Napieralski, Pomeranz-Fritsch, cyclisation intramoléculaire en présence de Pd, cyclisation radicalaire, addition nucléophile intramoléculaire de type aza-Mickaël, synthèses catalysées)<sup>45,46</sup> et non sur une fonctionnalisation de la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine. Une des méthodes les plus employées pour la synthèse des tétrahydroisoquinoléines reste celle de Pictet-Splenger.

Depuis la description en 1911 par Pictet et Splenger<sup>47,48</sup> de leur première synthèse efficace, les 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines suscitent un intérêt considérable dans le domaine de la chimie médicinale.

---

<sup>44</sup> 2,3,4,5-tétrahydrobenzoxazépines, 1,2,3,3a,4a,9a-hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-c]pyridines et 1,2,3,3a,9,9a-hexahydrochromèno[2,3-c]pyrroles.

<sup>45</sup> S. Lebrun *et al.*, *Sci. Stud. Res.*, **2003**, Vol IV(1-2), ISSN 1582-540X.

<sup>46</sup> Thèse Sylvain Aubry, Nouvelle voie de synthèse de systèmes pipérazines de type phthalascidine, Université Claude Bernard, Lyon 1, **2007**.

<sup>47</sup> A. Pictet, T. Splenger, *Chem. Ber.*, **1911**, 44, 2030-2036.

<sup>48</sup> W. M. Whaley *et al.*, *Org. Reactions (New York)*, **1951**, 6, 151-190.

Elles constituent une classe importante de composés hétérocycliques possédant des propriétés biologiques diverses et variées : elles sont étudiées comme agents neurotoxiques, ont prouvé leurs implications dans le traitement des maladies cardiovasculaires, cardiaques, des embolies pulmonaires. Cette famille joue également un rôle notable comme agent artériel et veineux.<sup>49</sup> Enfin, elles sont utilisées dans les pathologies du système nerveux central,<sup>50,51,52</sup> comme par exemple, antagonistes du récepteur D<sub>3</sub> dans les états psychotiques.<sup>53</sup>

La méthode de Pictet-Splenger demeure la plus directe, elle est encore aujourd'hui utilisée à l'échelle commerciale pour la production des tétrahydroisoquinoléines.<sup>54</sup> Elle consiste en une réaction intramoléculaire de type substitution électrophile aromatique en milieu acide, d'un intermédiaire imine formé par condensation d'une 2-aryléthylamine et d'un dérivé carbonylé (le plus souvent un aldéhyde).

Le succès de la cyclisation de Pictet-Splenger dépend beaucoup de la densité électronique du noyau aromatique. En effet, les groupements électrodonneurs en *mé*ta (particulièrement les groupes hydroxy et méthoxy) facilitent et accélèrent l'étape de cyclisation de l'imine.

Cette réaction est généralement effectuée dans un solvant protique polaire, lorsque le cycle aromatique est substitué par de bons groupements électrodonneurs ou dans des conditions plus drastiques, lorsque le cycle aromatique est substitué par des groupements électrodonneurs plus faibles, en présence d'acide de Brønsted, de Lewis ou de superacides<sup>55,56,57,58</sup> (Schéma 1).

---

<sup>49</sup> H. Ueno *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 3586-3604.

<sup>50</sup> Sandler *et al.*, *Nature*, **1973**, 241, 439.

<sup>51</sup> P. Manini *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 5048-5053.

<sup>52</sup> P. Manini *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 923-929.

<sup>53</sup> D. J. Nash, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, **1998**, W09806699 A1.

<sup>54</sup> Hoechst Marion Roussel, Inc, Pictet-Splenger reaction for the synthesis of tetrahydroisoquinolines and related heterocyclic compounds, **1998**, US 5808071.

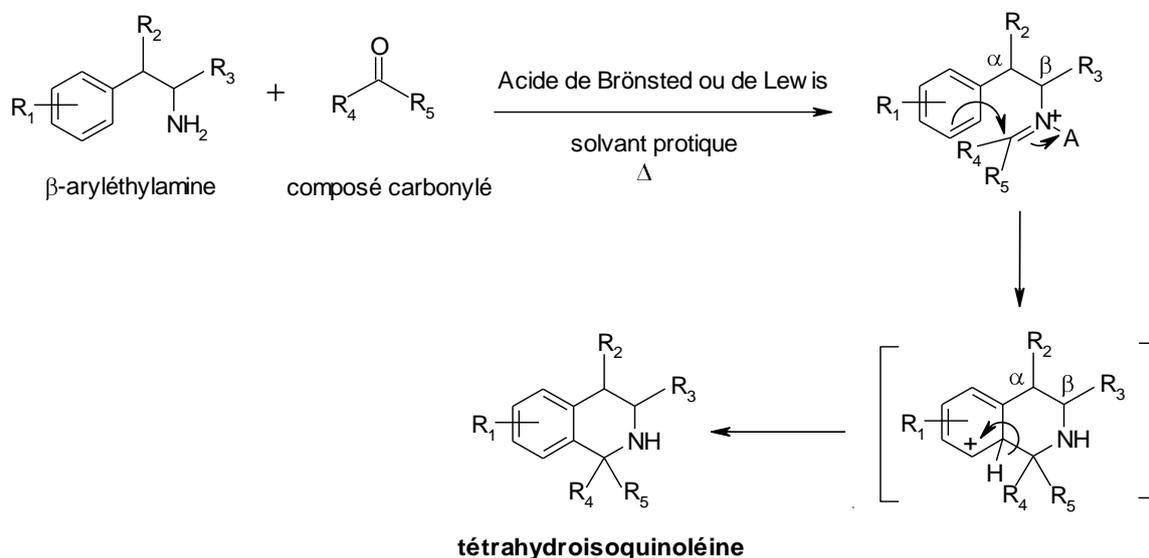
<sup>55</sup> A. Yokoyama *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 611-617.

<sup>56</sup> S. Nakamura *et al.*, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2087-2090.

<sup>57</sup> S. Aubry *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**, 43, 139-148.

<sup>58</sup> K. Iwasa *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 2871-2884

Toutefois, cette cyclisation n'est pas régiosélective, des mélanges de régioisomères sont souvent obtenus.<sup>59</sup> Des études sur la réaction de Pictet-Splenger ont démontré que la cyclisation s'effectue préférentiellement en *para* des groupes électrodonneurs du cycle plutôt qu'en position *ortho* quelque soient les aldéhydes condensés.<sup>60</sup>



**R<sub>1</sub> = H, alkyle, aryle, hydroxy, O-alkyle**

**R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H, alkyle, aryle**

**R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H, alkyle, aryle**

**A = Acide de Brønsted (=H) ou de Lewis**

*Schéma 1: Mécanisme de la réaction de Pictet-Splenger*

De nombreux dérivés des tétrahydroisoquinoléines mono et disubstituées utilisés comme modulateurs de l'activité du récepteur chemokine ont été synthétisés grâce à cette méthode par les laboratoires Merck.<sup>61</sup>

Cependant la réaction de Pictet-Splenger présente un inconvénient majeur : son application reste limitée du fait de la nécessité de présence de groupements donneurs sur le cycle.

<sup>59</sup> L. L. Tomasevich *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 599-602.

<sup>60</sup> K. Manabe *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 5154-5158.

<sup>61</sup> R. Jiao *et al.*, Merck & Co., Inc., Tetrahydropyranyl cyclopentyl tetrahydroisoquinoline modulators of chemokine receptor activity, **2003**, WO 03093231 A2.

Nos travaux ayant pour but l'obtention de dérivés des tétrahydroisoquinoléines possédant des substituants à caractère électroattracteur, la méthode de Pictet-Splenger ne sera pas utilisée ici.

## **II – Etude de la réactivité du squelette tétrahydroisoquinoléine et mise en place de la méthodologie**

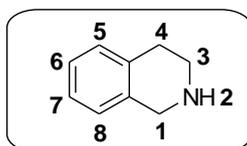
### **1-Réactivité et stratégie de synthèse de dérivés des tétrahydroisoquinoléines**

#### **1-1-Réactivité des tétrahydroisoquinoléines**

Comme la stratégie envisagée consiste en la fonctionnalisation du noyau 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine par des réactions régiosélectives et plus particulièrement des substitutions électrophiles aromatiques (SEAr), il est nécessaire de connaître la réactivité de ce noyau vis-à-vis des électrophiles.

En effet, les substitutions électrophiles aromatiques sur la tétrahydroisoquinoléine ont lieu majoritairement sur le sommet 7. Des réactions de nitration, chlorosulfonylation et d'acétylation de Friedel-Crafts sont des exemples de substitution électrophile en cette position décrits dans la littérature.<sup>62</sup>

Lorsque l'amine du cycle tétrahydroisoquinoléine est substituée par un groupement électroattracteur ou lorsqu'elle se trouve sous sa forme protonnée, la densité électronique des sommets 5 et 7 est plus élevée. Les réactifs électrophiles sont alors orientés sur ces positions avec une préférence pour la position 7. Cette distribution des charges de la molécule a été simulée par des charges partielles atomiques évaluées à partir de calculs semi-empiriques.<sup>63</sup> Elle a permis d'expliquer la réactivité et la régiosélectivité des substitutions en ces positions.



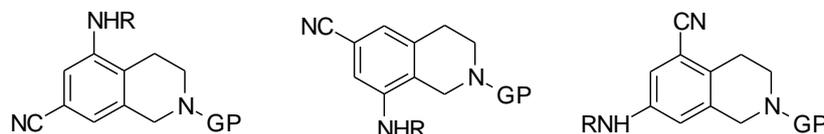
---

<sup>62</sup> G.L. Grunewald *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 118-134.

<sup>63</sup> P. Charpentier *et al.*, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10441-10454.

**1-2- Stratégie de synthèse de dérivés des tétrahydroisoquinolines**

A partir des connaissances de la réactivité du noyau tétrahydroisoquinoléine, les synthèses de trois composés disubstitués en *mé*ta par une fonction nitrile et une fonction amine en positions 5,7 et 6,8 sont envisagées.



GP = groupement protecteur

Figure 33 : Les trois séries de composés envisagés

Plusieurs voies de synthèse sont proposées pour l'obtention de ces trois composés.

Notre stratégie repose sur la régiosélectivité de la SEAr, la première étape est l'orientation régiosélective d'un électrophile en position 7 (groupement **acéty**le, **nitro**, **halogène** et **alkyle**) sur le squelette tétrahydroisoquinoléine.

La tétrahydroisoquinoléine commerciale est préalablement *N*-protégée pour l'acétylation, l'halogénéation et l'alkylation.

La seconde étape consiste en une transformation du substituant introduit pour ensuite pouvoir orienter un deuxième groupement en *ortho* ou *mé*ta selon les propriétés électroniques du premier (Schéma 2).

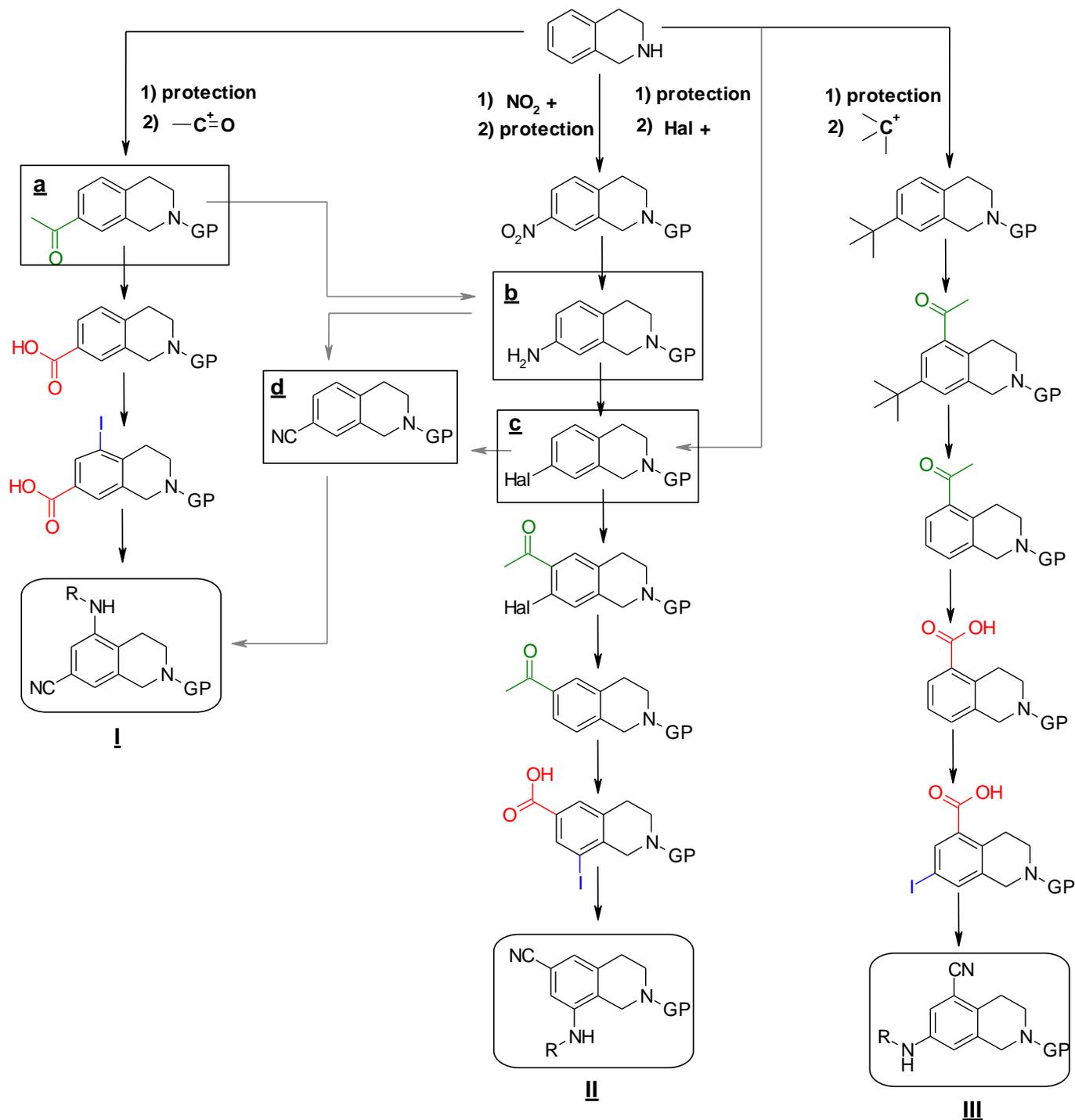


Schéma 2 : Stratégie de synthèse pour l'obtention de trois composés disubstitués

Pour la première série, le groupement acétyle du composé **a** peut être converti en une fonction acide carboxylique *via* une réaction haloforme. Cette fonction devrait permettre d'orienter un électrophile en position *mé*ta comme un iode, précurseur d'une fonction sulfonamide par couplage ou substitution.

La fonction acide carboxylique sera convertie en amide qui, par déshydratation, conduira au groupement cyano souhaité.

L'introduction du nitrile en 7 peut aussi être envisagée *via* l'intermédiaire 7-amino **b** par réaction de Sandmeyer. Ce composé **b** peut être obtenu par réduction de la 7-nitrotétrahydroisoquinoléine ou par un réarrangement de Beckmann à partir de l'intermédiaire 7-acétylé **a** suivi d'une hydrolyse.

Pour la seconde série, il est envisagé sur l'intermédiaire 7-halogéné **c** (obtenu par halogénéation de la tétrahydroisoquinoléine ou à partir du composé 7-aminé **b** par une réaction de Sandmeyer), d'introduire un groupement acétyle en 6. Celui-ci, après élimination de l'halogène en *ortho* par réduction, sera comme précédemment converti en acide (réaction haloforme) et le reste de la synthèse sera identique à la première série (iodation, couplage ou substitution, et déshydratation) conduisant aux composés **II** disubstitués 6,8.

La troisième série exploite l'intermédiaire issu de la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts. La présence du substituant encombrant *tert*butylique en 7 devrait permettre l'introduction d'un acétyle en 5. Puis, après élimination du *t*Bu, les mêmes réactions seront envisagées (haloforme, iodation, couplage ou substitution, et déshydratation) menant aux composés **III** disubstitués en 5,7.

Après obtention des trois composés disubstitués, nous envisageons de les *N*-déprotéger et d'obtenir des dérivés plutôt *N*-alkylés.

## 2- Travaux effectués

### 2-1- Protection de la fonction amine secondaire

Les essais de SEAr seront effectués sur la tétrahydroisoquinoléine non protégée dans le cas de la nitration et *N*-protégée pour l'acétylation, l'halogénéation et l'alkylation.

La protection de l'amine secondaire par des groupements attracteurs favorise l'orientation des substitutions électrophiles en position 7. Des groupements tels que acétyle, trifluoroacétyle ou bien *tert*butoxycarbonyle pourront être utilisés comme protecteurs.

Quelques essais de SEAr seront également effectués sur des tétrahydroisoquinoléines déjà *N*-alkylées sur l'azote (afin d'éviter l'étape de déprotection) notamment par un groupement méthyle.

Le groupement acétyle est un groupement protecteur assez résistant aux conditions acides et basiques modérées mises en œuvre lors des réactions de SEAr.

Plusieurs conditions opératoires sont testées pour effectuer cette protection. Elles peuvent être effectuées en présence de chlorure d'acétyle ou d'anhydride acétique. L'usage d'une base (triéthylamine, base d'Hünig) facilite la réaction.

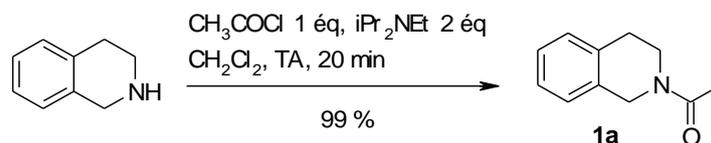


Schéma 3 : *N*-Protéction par un groupement acétyle

L'essai réalisé en présence de la base d'Hünig et de chlorure d'acétyle<sup>64</sup>, quasi-quantitatif, est retenu (Schéma 3).

<sup>64</sup> G. M. Coppola *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 6696-6712.

P. Charpentier<sup>65</sup> *et al.* décrivent des dérivés des 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines *N*-protégées par un groupement trifluoroacétyle. Cette protection leur a permis de réaliser ensuite des réactions de Friedel-Crafts régiosélectives.

La réaction de protection est effectuée dans l'anhydride trifluoroacétique à température ambiante, le produit **1b** est obtenu quantitativement.

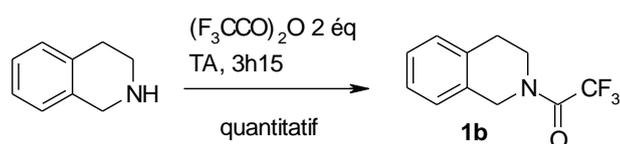


Schéma 4 : *N*-Protection par un groupement trifluoroacétyle

La protection par un groupement *tert*butoxycarbonyle est effectuée en présence de dicarbonate de *tert*butyle et de triéthylamine dans le méthanol.<sup>65,66</sup> Le composé **1c** est obtenu quantitativement.

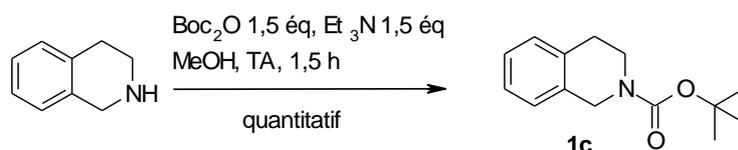


Schéma 5 : *N*-Protection par un groupement « Boc »

La tétrahydroisoquinoléine *N*-méthylée est obtenue par une réaction d'amination réductrice sur la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine en présence de formaldéhyde, de cyanoborohydrure de sodium dans un mélange méthanol / acide acétique à 2 % V/V. Le composé **2** est obtenu avec un rendement moyen de 59 %.

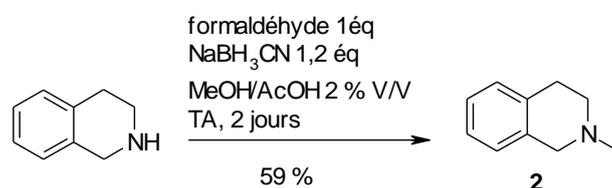


Schéma 6 : *N*-Méthylation

<sup>65</sup> N. Haginoya *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 5167-5182.

<sup>66</sup> J. R. Henry *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 6293-6297.

**2-2- Etude de la réaction de Substitution Electrophile Aromatique**

Les principales SEAr étudiées sont des réactions d'acylation de Friedel-Crafts, de nitration, d'halogénéation et d'alkylation de Friedel-Crafts.

**2-2-1- Réaction d'acylation de Friedel-Crafts**

L'optimisation de l'acylation de Friedel-Crafts a été effectuée sur la tétrahydroisoquinoléine *N*-acétylée **1a**. Les essais sont effectués en présence de chlorure d'acétyle et de trichlorure d'aluminium (en faisant varier le nombre d'équivalents) dans différents solvants classiquement utilisés pour les réactions de Friedel-Crafts (dichlorométhane, 1,2-dichloroéthane). Les rendements obtenus ne dépassent pas 44 %. Seul l'essai en présence d'un large excès de chlorure d'acétyle et de chlorure d'aluminium au reflux du CS<sub>2</sub> conduit au composé désiré **3a** de manière quantitative (Schéma 7). Les mêmes conditions opératoires sont reproduites sur la tétrahydroisoquinoléine *N*-trifluoroacétylée **1b**, le composé attendu **3b** est également obtenu quantitativement.

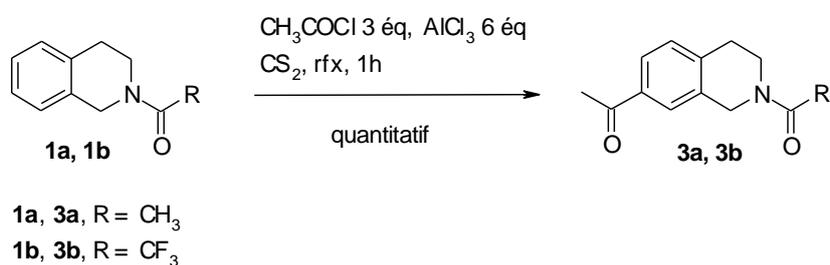


Schéma 7 : Réaction de Friedel-Crafts sur les composés *1a* et *1b*

Les acylations de Friedel-Crafts sur les tétrahydroisoquinoléines se déroulant dans du CS<sub>2</sub><sup>67,68</sup> donnent de meilleurs rendements, et sont totalement régiosélectives. En effet, Harvey<sup>69</sup> a montré que la réalisation de ces réactions en présence d'un excès de chlorure d'aluminium peut être contrôlée par le solvant. L'utilisation de CS<sub>2</sub> favoriserait la monoacétylation. (Figure 34).

<sup>67</sup> F. El Fehail Ali *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1982**, 25, 1235-1240.

<sup>68</sup> G. A. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Wiley, New York, **1963-1964**, volume III.

<sup>69</sup> R. G. Harvey *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2930-2932.

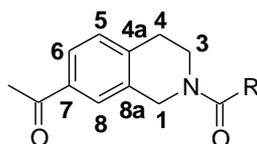


Figure 34

Ces conditions sont également expérimentées pour les composés *N*-tertbutoxycarbonylé **1c** et *N*-méthylé **2** (Schéma 8), sans donner les résultats souhaités.

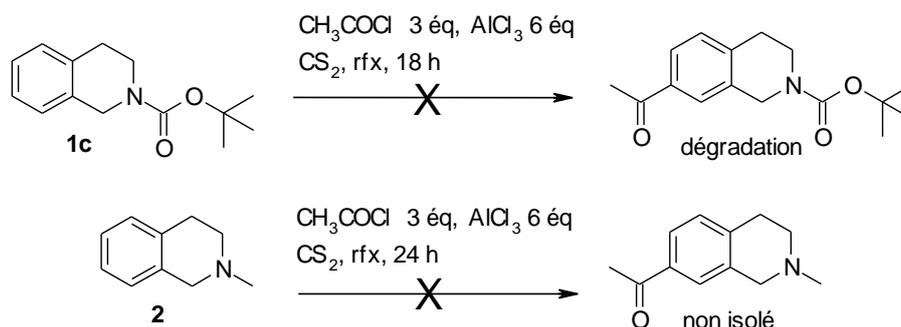


Schéma 8 : Essais de réaction de Friedel-Crafts sur les composés 1c et 2

Pour le composé **1c**, la dégradation du milieu réactionnel est observée. Dans le cas du composé **2**, une absence de régiosélectivité<sup>70</sup> aboutit à un mélange de composés difficilement séparables. Cette observation confirme l'importance de la présence d'un substituant de type électroattracteur sur l'azote qui favorise l'orientation des électrophiles en position 7.

### 2-2-2- Réaction de nitration

Les réactions de nitration sur les tétrahydroisoquinoléines sont décrites<sup>71</sup> sans protection préalable de la fonction amine secondaire. Ces réactions sont peu régiosélectives. Elles sont réalisées classiquement dans l'acide sulfurique concentré, ce qui a pour effet de protonner l'amine et de favoriser les substitutions électrophiles en position 7.

<sup>70</sup> J. Blagg *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1986**, 2257-2261.

<sup>71</sup> A. Mc Courbey *et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2851-2853.

En 1985, J. F. Ajao et C. W. Bird<sup>72</sup> effectuent ces nitrations dans l'acide sulfurique en présence d'acide nitrique, à température ambiante. Ils notent l'apparition d'un dérivé dinitré en plus du dérivé mononitré en position 7. Les composés sont difficilement séparables, la protection de l'amine secondaire par acétylation est réalisée sur le mélange. Le rendement obtenu pour la 2-acétyl-7-nitro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine est par conséquent faible (10 %), le composé dinitré (2-acétyl-5,7-dinitro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine) est isolé avec un rendement de 30 %.

En 1997, G.L. Grunewald *et al.*<sup>71,73</sup> décrivent ces mêmes réactions de nitration sur les tétrahydroisoquinoléines dans l'acide sulfurique mais en présence de nitrate de potassium. Ils observent la formation de deux régioisomères (deux dérivés mononitrés). Ils réalisent le chlorhydrate sur le mélange, le dérivé nitré sous sa forme base libre étant instable.

Les deux régioisomères mononitrés sont ensuite séparés par recristallisation dans le méthanol. Ils obtiennent le dérivé nitré en position 7 sous sa forme chlorhydrate avec un rendement de 29 %.

Ces essais de nitration en présence d'acide nitrique ou en présence de nitrate de potassium sont alors reproduits selon les conditions opératoires décrites.

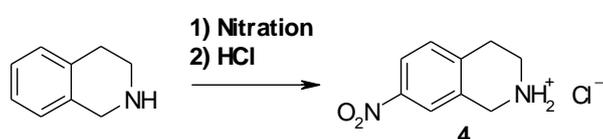


Schéma 9 : Réaction de nitration

---

<sup>72</sup> J. F. Ajao *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22, 329-331.

<sup>73</sup> G. L. Grunewald *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 3997-4005.

Tableau 5 : Mise au point de la réaction de nitration

Essai	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits	Rendement (4 isolé)
1	HNO <sub>3</sub> 3 éq	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	3 h	TA	dinitré	/
2	HNO <sub>3</sub> 3 éq	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	3 h	0°C	dinitré	/
3	HNO <sub>3</sub> 3 éq	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	20 min	0°C	2 mononitrés	/
4	KNO <sub>3</sub> 1,1 éq	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	15 h	TA	2 mononitrés + dinitré	/
5	KNO <sub>3</sub> 1,1 éq	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	35 min	TA	2 mononitrés + dinitré	9 %
6	KNO <sub>3</sub> 1,1 éq	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	15 min	0°C	2 mononitrés	39 %

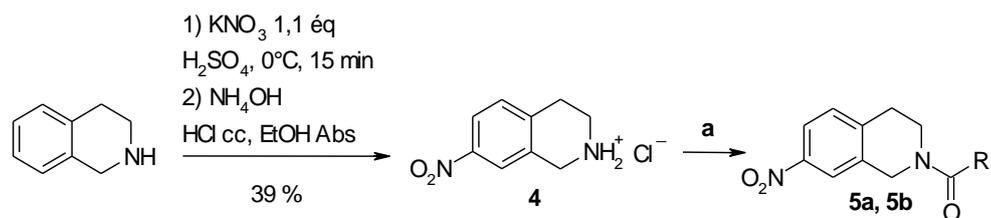
L'apparition d'un dérivé dinitré est observée en augmentant le temps réactionnel et lorsque les réactions sont effectuées en présence d'acide nitrique.

En présence de nitrate de potassium, lorsque le temps réactionnel est trop long on note l'apparition de dérivé dinitré ce qui rend les purifications difficiles.

Seul un essai à 0°C avec un temps d'agitation de 15 minutes (essai 6) conduit à un mélange du composé désiré et du composé mononitré en position 5. Les deux composés sont inséparables par chromatographie sur silice.

Afin de les séparer, le sel de chlorhydrate est réalisé, une recristallisation dans le méthanol permet l'obtention du régioisomère désiré avec un rendement optimal de 39 %.

Pour faciliter les étapes de synthèse et de purification, le chlorhydrate de l'amine est ensuite protégé par un groupement acétyle selon les conditions employées précédemment ou par un groupement trifluoroacétyle en présence d'anhydride trifluoroacétique et de pyridine (Schéma 10).

**Réactifs et conditions:**

(a) Pour  $\text{R}=\text{CH}_3$  : **5a**  $\text{CH}_3\text{COCl}$  1,1 éq,  $\text{iPr}_2\text{NEt}$  3 éq,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TA, 0,5 h (92 %)

Pour  $\text{R}=\text{CF}_3$  : **5b**  $\text{O}(\text{COCF}_3)_2$  1,5 éq, pyridine 5 éq,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TA, 15 h (99 %)

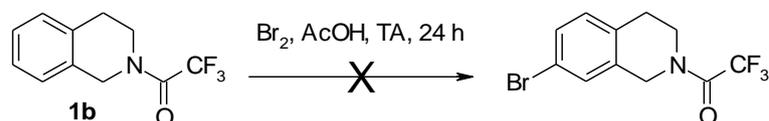
*Schéma 10 : Protection de l'amine secondaire du composé nitré*

Les composés nitrés et *N*-protégés au niveau de l'amine sont obtenus avec de bons rendements de 92 % et 99 % (**5a** et **5b** respectivement).

2-2-3- Réaction d'halogénéation

L'introduction régiosélective d'un halogène pourra permettre d'introduire par la suite une fonction nitrile au moyen de réaction de substitution nucléophile.

La cyanation peut alors être envisagée *via* l'introduction d'un brome ou d'un iode en position 7 sur le composé *N*-trifluoroacétylé **1b**.

*Schéma 11 : Essai de réaction de bromation sur 1b*

La réaction de bromation s'est soldée par un échec, seul le produit de départ est récupéré.

Différents essais de iodation ont été réalisés sur **1b** : (Tableau 6).

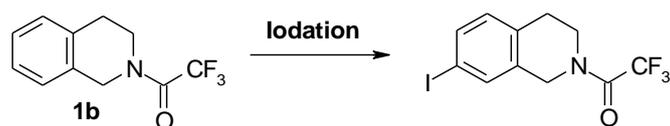
*Schéma 12 : Réaction de iodation sur le composé 1b*

Tableau 6 : Réaction de iodation

Essai	Réactifs	Solvant	Conditions	Produits
1	ICl 1,15 éq CaCO <sub>3</sub> 2 éq	EtOH/H <sub>2</sub> O	24 h à TA	Produit de départ
2	ICl 3 éq K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1,2 éq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH	2,5 h à TA puis 72 h à 80°C	Produit de départ + dégradation
3	NIS 2 éq	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	48 h à TA	Mélange de 2 produits mono-iodés inséparables sur colonne
4	NIS 1,5 éq H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 1,4 éq	CF <sub>3</sub> COOH	18 h à TA	Mélange de 2 produits 1 mono-iodé + 1 di-iodé

Seuls l'essai 3 en présence de *N*-iodosuccinimide dans l'acide triflique<sup>74</sup> a permis de ioder la tétrahydroisoquinoléine *N*-trifluoroacétylée. Le manque de régiosélectivité de la réaction aboutit à un mélange de composés mono ou diiodés inséparables.

#### 2-2-4- Réaction d'alkylation de Friedel-Crafts

La réaction d'alkylation de Friedel-Crafts est tentée sur la tétrahydroisoquinoléine *N*-acétylée **1a** synthétisée précédemment.

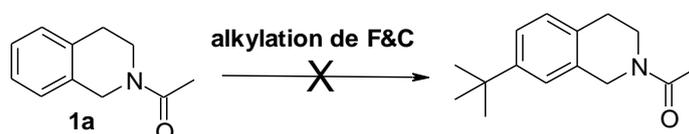


Schéma 13: Essai de réaction d'alkylation

Les conditions d'alkylation sont les mêmes que celles employées pour l'acylation de Friedel-Crafts : excès de chlorure de tertbutyle en présence d'acide de Lewis, le trichlorure d'aluminium dans divers solvants comme le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane et le disulfure de carbone.

<sup>74</sup> G. A. Olah *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3194-3195.

Dans le dichlorométhane et le 1,2-dichloroéthane, seul le produit de départ est récupéré, dans le disulfure de carbone un mélange de produits inséparables est obtenu. Des problèmes de synthèse sont rencontrés dès l'étape d'alkylation, bloquant de ce fait, toute la suite de la synthèse pour l'obtention du composé **III** (Schéma 13).

## 2-3- Transformation des substituants précédemment introduits par SEAr

### 2-3-1- Groupement acétyl

#### *a- Essai de réarrangement de Beckmann*

Disposant de la tétrahydroisoquinoléine éthanone *N*-trifluoroacétylée **3b**, il a été envisagé de transformer le groupement acétyl pour obtenir l'amine en position 7. En effet, le groupement acétyl peut directement être converti en acétamide *via* un réarrangement de Beckmann. Une hydrolyse libère ensuite l'amine souhaitée (Schéma 14).

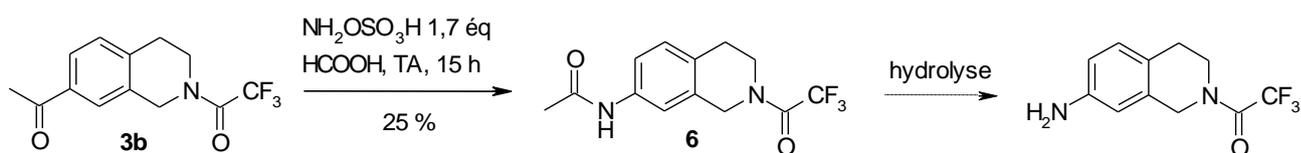


Schéma 14 : Réarrangement de Beckmann suivi d'une hydrolyse

Les conditions expérimentales décrites par G. Olah<sup>75</sup> mettent en œuvre l'acide hydroxylamine-*O*-sulfonique dans l'acide formique. Cette méthode est classiquement utilisée pour la conversion des cétones cycliques en lactames sans passer par l'oxime.<sup>76</sup> Elle peut être appliquée à la synthèse d'amides à partir de cétones acycliques.

Le mécanisme met en jeu la formation d'un acide oxime-*O*-sulfonique instable, qui par perte d'une molécule d'acide sulfurique donne l'amide désiré.

<sup>75</sup> G. A. Olah *et al.*, *Synthesis*, **1979**, 07, 537-538.

<sup>76</sup> G. R. Krow *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1254-1258.

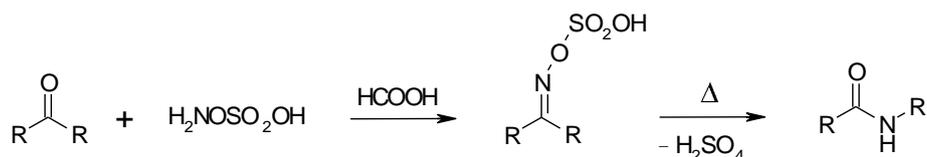


Schéma 15 : Réarrangement de Beckmann via un acide oxime-O-sulfonique

Cependant, le produit attendu **6** n'est obtenu qu'avec un faible rendement de 25 %. Une autre possibilité serait d'obtenir l'amide *via* un oxime isolé. Cette voie d'accès a été abandonnée, les essais de nitration menés en parallèle, et permettant de conduire à l'amine par réduction, s'étant avérés plus concluants.

### b- Essai de réaction haloforme

Dans un premier temps, les réactions haloformes sont tentées sur les tétrahydroisoquinoléines *N*-acétylée et *N*-trifluoroacétylée **3a** et **3b**.

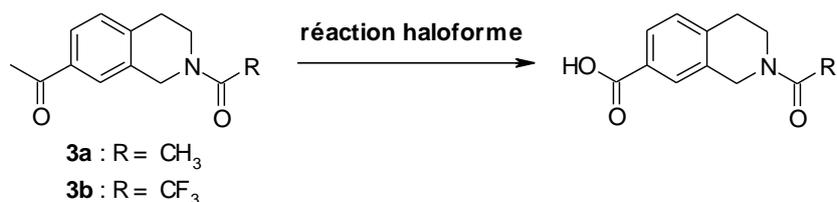


Schéma 16 : Réaction haloforme

Tableau 7 : Réaction haloforme sur les composé 3a et 3b

Essai	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits
1	Br <sub>2</sub> 4,5 éq NaOH 18 éq	Dioxane Eau	3,5 h ( <b>3a</b> ) 15 h ( <b>3b</b> )	TA	Produits de dégradation
2	Br <sub>2</sub> 3,3 éq NaOH 13 éq	Dioxane Eau	1,5 h ( <b>3a</b> ) 18,5 h ( <b>3b</b> )	TA	Produits de dégradation

Les réactions haloforme sont réalisées de manière classique selon des modes opératoires décrits<sup>77,78</sup> sur des composés aromatiques. Quelle que soit la méthode utilisée, cette étape n'a pas permis d'aboutir à la fonction acide carboxylique désirée en position 7 à cause de la dégradation du milieu réactionnel.

D'autres essais de réaction haloforme sont alors effectués sur les 7-acétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines *N*-*tert*butoxycarbonylée et *N*-méthylée.

Les essais de réaction de Friedel et Crafts n'ayant pas abouti sur les composés **1c** et **2** pour l'obtention des composés acétylés en position 7 (Schéma 8), ces composés sont alors obtenus à partir de la tétrahydroisoquinoléine éthanone *N*-trifluoroacétylée **3b** grâce à une autre stratégie de synthèse.

Le groupement trifluoroacétylé de **3b** est remplacé par un groupement *tert*butoxycarbonylé en une étape<sup>79</sup> en présence de dicarbonate de di-*tert*butyle, d'hydroxyde de sodium aqueux dans le méthanol, le composé **7** est obtenu avec un rendement de 95 %.

Pour l'obtention de la tétrahydroisoquinoléine *N*-méthylée, ce même composé **3b** subit une déprotection en milieu basique<sup>79</sup> dans un solvant protique. Le composé **8** est obtenu et peut être engagé dans une réaction d'amination réductrice qui conduit au composé désiré **9**.

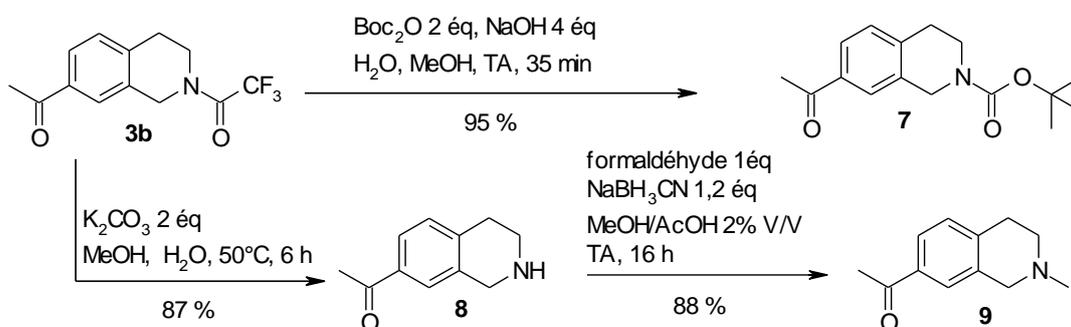


Schéma 17 : Voies de synthèse pour l'obtention de 7 et 9

<sup>77</sup> A. Musa *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5481-5484.

<sup>78</sup> J. J. Parlow, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 3297-3314.

<sup>79</sup> S. Imamura *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 397-416.

Des essais de réaction haloforme sont alors effectués sur les composés **7** et **9** :

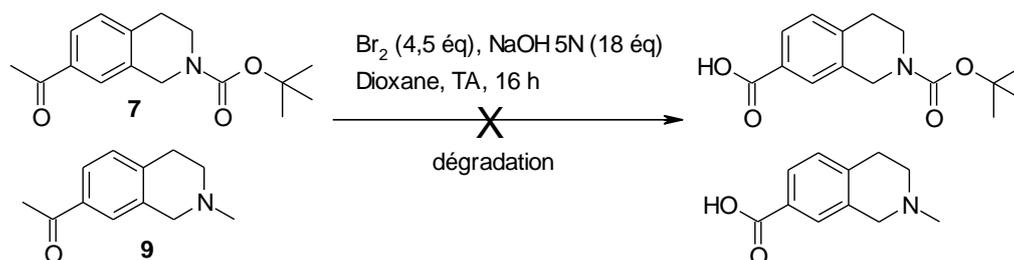


Schéma 18 : Réaction haloforme sur les composés **7** et **9**

A nouveau, la formation de produits de dégradation est observée. P. Charpentier *et al.* décrivent<sup>63</sup> ce phénomène sur des dérivés des 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines, leur instabilité en milieu basique conduit généralement à leur décomposition due à l'ouverture du cycle.

### 2-3-2- Groupement nitro

Les composés **4**, **5a** et **5b** nitrés sont réduits pour donner des composés aminés qui, engagés dans des réactions de Sandmeyer devraient permettre l'obtention de composés possédant un halogène ou une fonction nitrile en position 7.

#### a- Première étape : réduction en amine

Le composé nitré **4** est réduit en milieu acide, sous atmosphère d'hydrogène en présence d'oxyde de platine. Le chlorhydrate d'amine formé est relargué, la 7-amino-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **10** est obtenue avec un bon rendement de 86 % (Schéma 19).

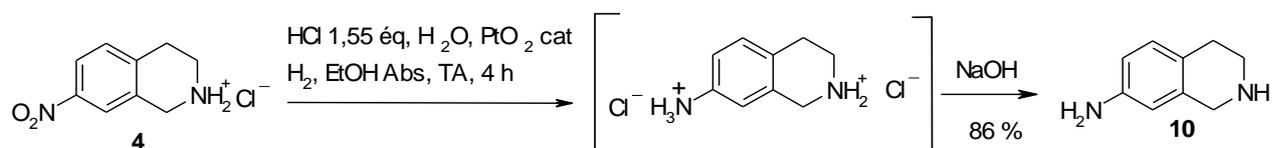
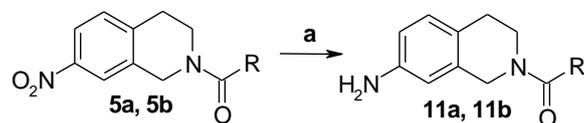


Schéma 19 : Réduction du groupement nitré du composé **4**

De la même manière, la fonction nitro des tétrahydroisoquinolines *N*-protégées est réduite sous pression d'hydrogène, dans l'éthanol absolu, en présence de palladium sur charbon. Cette étape est également décrite<sup>67</sup> en présence d'oxyde de platine pour la tétrahydroisoquinoléine *N*-trifluoroacétylée (Schéma 20).



**Réactifs et conditions:**

(a) Pour R=CH<sub>3</sub>, **11a** : H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH Abs, P=10 bars, TA, 5 h (86 %)

Pour R=CF<sub>3</sub>, **11b** : H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub> cat, EtOH Abs, P=10 bars, TA, 5 h (47 %)

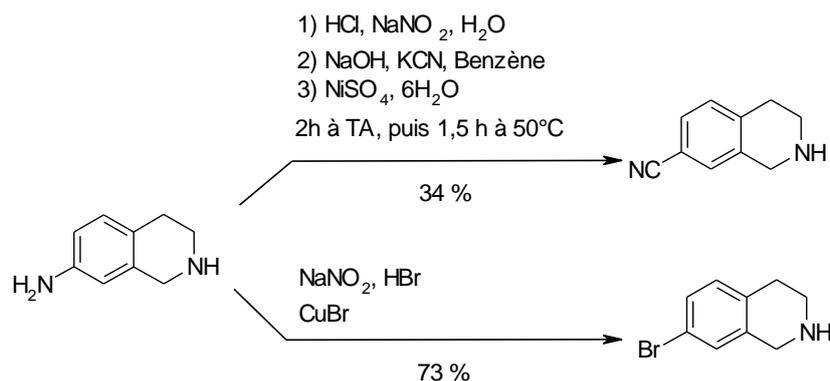
*Schéma 20 : Réduction du groupement nitro des composés 5a et 5b*

Les tétrahydroisoquinolines **11a** et **11b**, aminées en position 7, sont obtenues avec des rendements respectifs de 86 % et 47 %.

***b- Deuxième étape : réaction de Sandmeyer***

La réaction de Sandmeyer est décrite sur les tétrahydroisoquinolines non protégées.<sup>62,73</sup>

La réaction de Sandmeyer pour l'obtention des dérivés 7-nitrile et 7-bromo étant décrite dans la littérature<sup>62,73</sup> sur la 7-amino-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine non *N*-protégée, nous avons dans un premier temps chercher à reproduire ces conditions. En effet, Grunewald *et al.* réalisent la réaction de diazotation selon les conditions classiques (nitrite de sodium, acide chlorhydrique). La cyanation est ensuite mise en œuvre en présence de cyanure de potassium et d'hydroxyde de sodium dans le benzène puis en présence de sulfate de nickel hydraté.<sup>73</sup> Pour l'obtention, de la tétrahydroisoquinoléine bromée<sup>62</sup>, la même réaction est également effectuée classiquement (nitrite de sodium, acide bromhydrique et bromure de cuivre). Ces composés sont respectivement obtenus avec des rendements de 34 % et 73 % (Schéma 21).

Schéma 21 : Résultats obtenus par l'équipe de G. L Grunewald *et al.*

Les conditions expérimentales décrites par G. L. Grunewald *et al.* sont alors reproduites sur le composé **10**. Cependant ces essais se sont soldés par des échecs, seule de la dégradation est observée.

La réaction de Sandmeyer est alors envisagée sur des tétrahydroisoquinoléines *N*-protégées **11a** et **11b**. Cette réaction est décrite<sup>62</sup> pour la 2-acétyl-7-amino-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine. Dans un premier temps le sel de diazonium est effectué en présence de nitrite de sodium dans l'acide chlorhydrique. Il n'est pas isolé et la réaction de Sandmeyer est effectuée en présence d'iodure de potassium et d'iodure de cuivre. Le composé iodé est obtenu par l'équipe de G. L Grunewald *et al.* avec un rendement de 74 %.

Nous reproduisons les conditions expérimentales décrites pour l'introduction d'un iode sur les composés **11a** et **11b**. Là encore, ces essais n'ont pas abouti, les composés **1a** et **1b** sont récupérés. D'autres conditions, employées pour l'introduction de chlore sur divers hétérocycles<sup>80,81</sup> sont tentées. La formation du sel de diazonium est réalisée par le nitrite de *tert*butyle. Le sel n'est pas isolé et la réaction de Sandmeyer est tentée directement en présence de chlorure de cuivre II. Que ce soit sur la tétrahydroisoquinoléine *N*-acétylée **11a** ou *N*-trifluoroacétylée **11b**, aucun des essais n'a abouti. Le sel de diazonium se forme (précipité) puis un dégagement de N<sub>2</sub> est observé. Cependant, l'halogénéation n'a pas lieu, les composés de réduction **1a** et **1b** sont récupérés (Schéma 22).

<sup>80</sup> P. Nguyen *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 10195-10198.

<sup>81</sup> M. D. Varney *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 1892-1903.

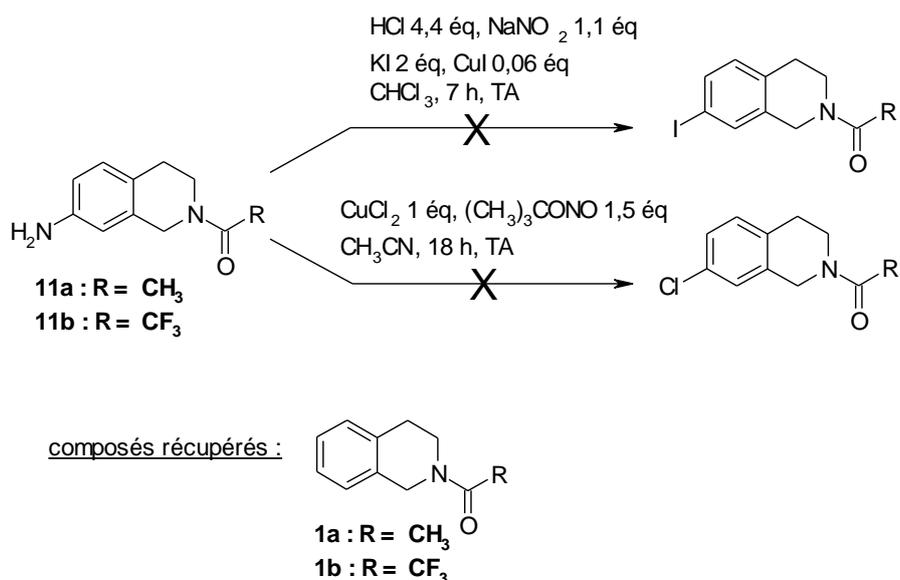


Schéma 22 : Réaction de Sandmeyer sur les tétrahydroisoquinoléines N-protégées 11a et 11b

#### 2-4- Bilan des travaux d'étude de la réactivité du squelette tétrahydroisoquinoléine

Dans un premier temps, nous avons tenté d'introduire par des essais de SEAr, les substituants suivants : acétyle, nitro, halogène et alkyle. Nous pouvons établir les conclusions suivantes :

- Les réactions d'acylation ont été effectuées avec de bons rendements et ont montré une bonne régiosélectivité dans le cas de la présence d'un groupement attracteur acétyle ou trifluoroacétyle sur l'azote de la tétrahydroisoquinoléine. Ces mêmes réactions se sont montrées non régiosélectives dans le cas de la tétrahydroisoquinoléine N-méthylée. Ces observations sont en accord avec les réactions de SEAr décrites dans la littérature.<sup>62,63</sup>
- Les réactions de nitration sur les tétrahydroisoquinoléines sont réalisées sur les tétrahydroisoquinoléines protonnées. La régiosélectivité est moins bonne, le rendement s'en trouve diminué. Néanmoins des méthodes de recristallisation de l'amine chlorhydratée permettent d'isoler le composé désiré. Les composés nitrés peuvent être ensuite N-protégés.
- Les réactions d'alkylation de Friedel-Crafts et d'halogénéation ont montré un manque de régiosélectivité. Les composés obtenus en mélange sont difficilement séparables et ont tendance à se dégrader.

Dans un second temps, les substituants acétyle et nitro introduits peuvent être transformés en d'autres fonctions :

- Les composés acétylés, engagés dans des réactions haloformes, ne nous ont pas permis d'obtenir les dérivés acides carboxyliques escomptés.

Un réarrangement de Beckmann sur ces mêmes composés, suivi d'une hydrolyse de l'amide formé auraient pu permettre l'obtention des dérivés aminés, mais les acétamides n'ont été isolés qu'avec un faible rendement.

Cependant la réduction par hydrogénation catalysée des composés nitrés fournit ces composés aminés.

Les tentatives de réaction de Sandmeyer sur ces derniers n'ont pas abouti.

Les tentatives d'halogénéation et d'alkylation de la tétrahydroisoquinoléine ainsi que les essais de réaction haloforme sur les composés acétylés, et les essais de Sandmeyer sur les dérivés aminés nous ont permis d'observer d'une part, le manque de régiosélectivité et d'autre part, l'instabilité du squelette tétrahydroisoquinoléine.

Cependant, la synthèse de quatre intermédiaires clés a été mise au point.

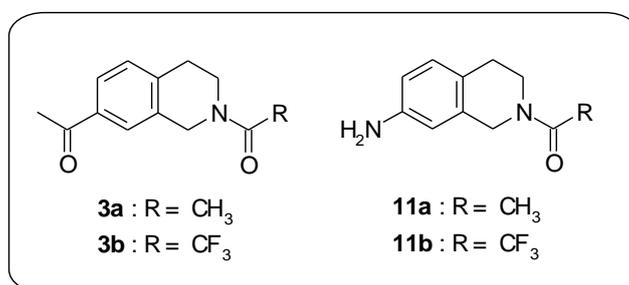


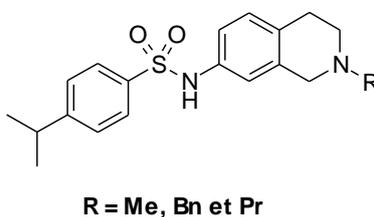
Schéma 23 : Intermédiaires clés obtenus

A partir de ces intermédiaires, et grâce aux observations faites lors des travaux de substitution électrophile sur le noyau tétrahydroisoquinoléine, la fonctionnalisation de tétrahydroisoquinoléines est envisagée afin d'obtenir des composés monosubstitués à activité antipsychotique potentielle.

### **III- Synthèse de dérivés des 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines à activité antipsychotique potentielle**

Face aux difficultés rencontrées lors des tentatives d'introduction de substituants sur le noyau tétrahydroisoquinoléine, nous avons décidé d'exploiter les quatre intermédiaires clés, précédemment synthétisés, pour l'obtention de composés monosubstitués en position 7.

Les premières structures sur lesquelles les travaux de recherche sont effectués sont les dérivés des 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines suivants :



*Figure 35 : Composés visés*

Afin d'étudier les éventuelles propriétés antipsychotiques des composés, les tétrahydroisoquinoléines possédant une fonction benzène sulfonamide en 7 seront synthétisées. Les groupements méthyle, propyle et benzyle seront introduits en position 2 sur l'azote.

#### **1- Rétrosynthèse envisagée**

Cette rétrosynthèse exploite la réaction de nitration du noyau 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine mise au point précédemment. Le schéma rétrosynthétique ci-dessous est envisagé :

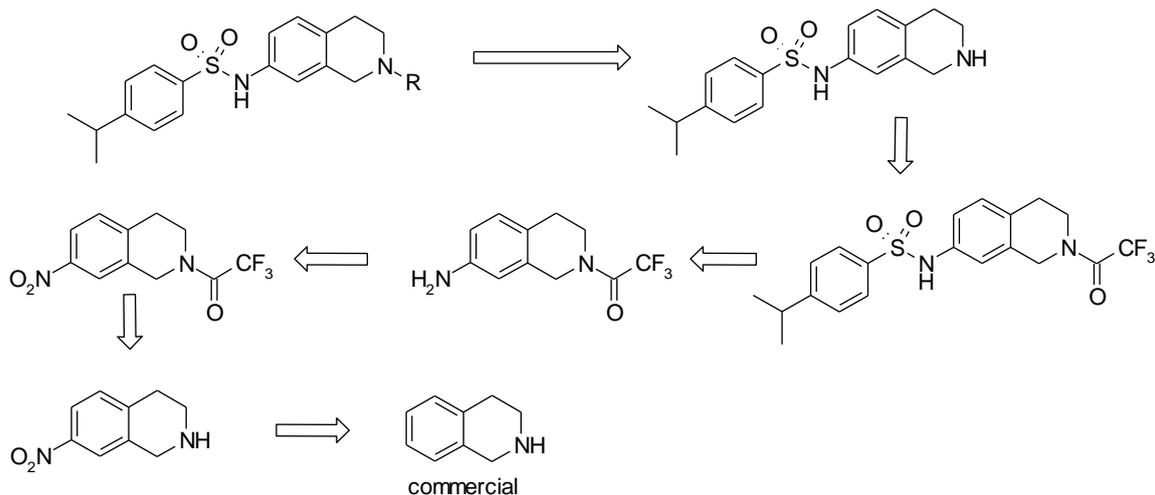


Schéma 24 : Rétrosynthèse envisagée

Après la nitration de la position 7 de la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine puis la protection de la fonction amine par un groupement trifluoroacétyle, la réduction de la fonction nitro conduit à l'obtention d'une amine précurseur du sulfonamide. La fonction amine secondaire est déprotégée, afin d'envisager l'introduction des substituants R par une dernière étape de substitution nucléophile ou d'amination réductrice.

## 2- Travaux effectués

### 2-1- Synthèse de l'intermédiaire 7-amino-2-trifluoroacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine

La synthèse de l'intermédiaire 7-amino-2-trifluoroacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine reprend les conditions mises au point précédemment.

Seule l'étape de réduction de la fonction nitro est désormais réalisée dans l'éthanol absolu, sous pression et sous atmosphère d'hydrogène, en présence de palladium sur charbon, pour obtenir le composé réduit **11b** quantitativement. Cette étape de réduction était précédemment effectuée dans les mêmes conditions mais en présence du catalyseur PtO<sub>2</sub>. Le composé **11b** était obtenu avec un rendement moyen de 47 % (Schéma 25).

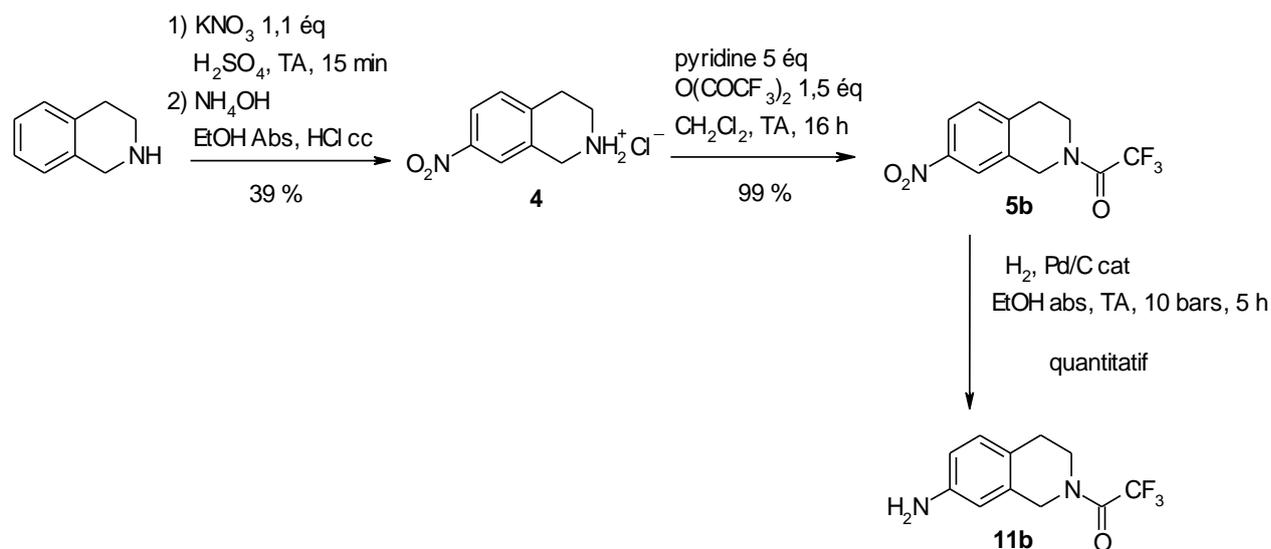
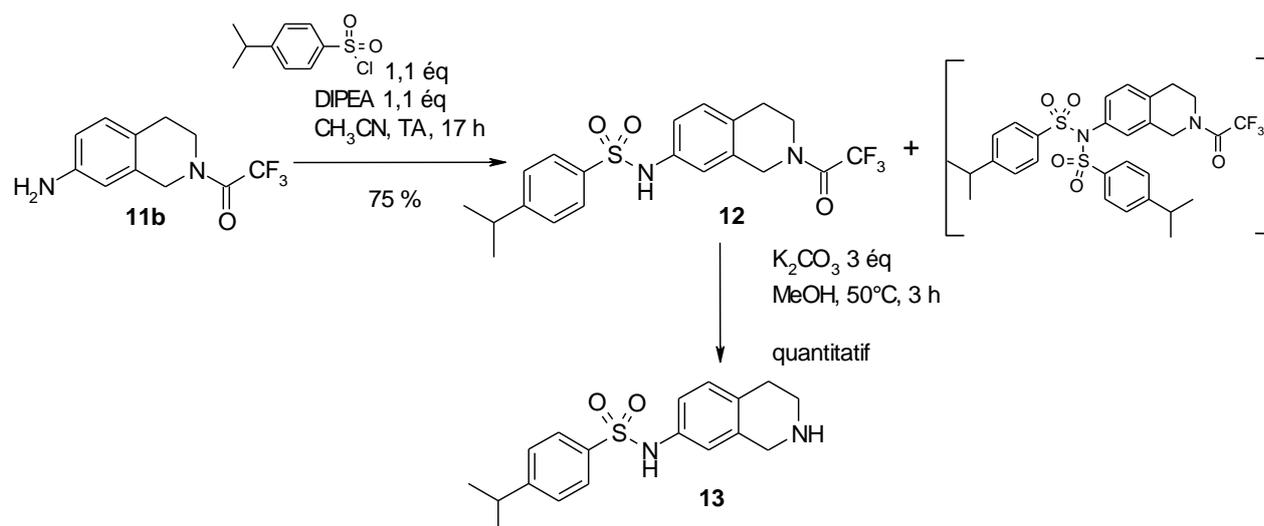


Schéma 25 : Synthèse du composé 11b

## 2-2- Synthèse du 4-isopropyl-N-(1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-7-yl)benzènesulfonamide

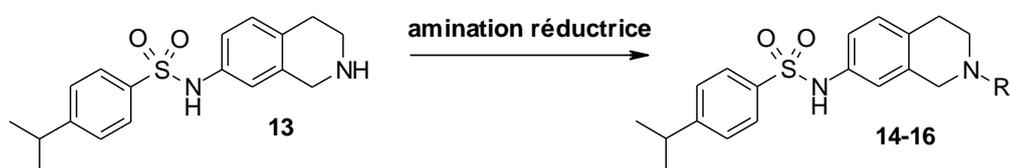
L'amine aromatique **11b**, en présence du chlorure de 4-isopropylbenzènesulfonyle, produit commercial, et de la base d'Hünig dans l'acétonitrile à température ambiante, conduit à deux produits : le composé souhaité, isolé avec un bon rendement de 75 % et un composé secondaire disubstitué. Le traitement de **12** par un excès de carbonate de potassium dans le méthanol conduit à la déprotection de l'amine secondaire. Le composé **13** est obtenu avec un rendement quantitatif (Schéma 26).



Sch\u00e9ma 26

### 2-3- Introduction des substituants sur l'azote

L'acc\u00e8s aux compos\u00e9s finaux est envisag\u00e9 *via* une r\u00e9action d'amination r\u00e9ductrice sur l'interm\u00e9diaire 4-isopropyl-*N*-(1,2,3,4-t\u00e9trahydroisoquinol\u00e9in-7-yl)benz\u00e8nesulfonamide **13**.



Sch\u00e9ma 27 : R\u00e9actions d'amination r\u00e9ductrice sur le compos\u00e9 13

Le compos\u00e9 **13** est engag\u00e9 dans des r\u00e9actions d'amination r\u00e9ductrice en pr\u00e9sence des ald\u00e9hydes commerciaux (formald\u00e9hyde, propanal et benzald\u00e9hyde) et de cyanoborohydrure de sodium dans un m\u00e9lange m\u00e9thanol / acide ac\u00e9tique \u00e0 2 % dans le volume.<sup>82,83</sup>

<sup>82</sup> A. F. Abdel-Magid *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3849-3862.

<sup>83</sup> R. F. Borch *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 12, 2897-2904.

L'anion cyanoborohydrure ( $\text{BH}_3\text{CN}^-$ ) est un réducteur couramment employé lors des réactions d'amination réductrice. Ces réactions sont généralement réalisées dans les solvants protiques, le plus souvent le méthanol dans lequel il est très soluble. Son efficacité est pH dépendante, sa stabilité et sa rapidité d'action sont renforcées dans les milieux relativement acides (pH = 3-4). L'ajout d'acide acétique (2 % dans le volume) optimise donc la réduction de l'ion iminium formé par la condensation de l'amine sur l'aldéhyde. Cet ion iminium sera sélectivement réduit par l'ion cyanoborohydrure face aux autres fonctions présentes sur la molécule.

L'inconvénient majeur reste la formation, dans le milieu réactionnel, de sous-produits toxiques tels que l'acide cyanhydrique ou le cyanure de sodium.

Tableau 8 : Réactions d'amination réductrice sur le composé 13

R	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits	Rendement
Me	HCHO 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	3 jours	TA	<b>14</b>	64 %
Pr	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CHO 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	3 h	TA	<b>15</b>	quantitatif
Bn	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	6 h	TA	<b>16</b>	69 %

Les composés finaux *N*-méthylé, *N*-propylé et *N*-benzylé **14**, **15** et **16** sont obtenus avec de bons rendements allant de 64 % à quantitatif.

## **IV- Modes opératoires : Généralités**

### **Solvants**

Les solvants anhydres sont distillés selon les procédés suivants :

- sur sodium/benzophénone pour les éthers (éther diéthylique, tétrahydrofurane) et le benzène (conservés ensuite sous azote),
- sur chlorure de calcium pour les solvants chlorés (dichlorométhane et 1,2-dichloroéthane) (conservés ensuite sous azote),
- sur Mg/ I<sub>2</sub> pour les alcools (éthanol, méthanol) (conservés ensuite sous azote).
- sur hydroxyde de potassium pour les amines (pyridine, triéthylamine) (conservés ensuite sous azote).

### **Synthèse micro-ondes**

Système Discover™ CEM, fréquence du magnéton 2450 MHz, puissance max. 300 W.

### **Chromatographie**

#### *Chromatographie analytique*

L'évolution des réactions est suivie par Chromatographie sur Couche Mince (CCM) sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel silice Merck 60 F<sub>254</sub> (épaisseur 0,25 mm). La révélation est réalisée sous une lampe ultraviolet à 254 et 365 Nm ou à l'aide d'un révélateur.

#### *Chromatographie préparative*

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées en phase liquide sur colonne ouverte. La phase stationnaire utilisée est le gel de silice 60 (70-230 Mesh ASTM).

## **Mesures physiques**

Les points de fusion (Pf) sont mesurés dans un tube capillaire sur un appareil digital IA9300 Electrothermal.

## **Méthodes spectrométriques**

### *Spectrométrie infrarouge (IR)*

Les spectres sont enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer Paragon FTIR 1000 PC, en pastille de bromure de potassium (KBr) pour les solides et entre deux lames de chlorure de sodium (NaCl) pour les huiles.

Les vibrations d'élongation ( $\nu$ ) et de déformation ( $\delta$ ) sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$

### *Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)*

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton  $^1\text{H}$  et du carbone  $^{13}\text{C}$  sont effectués sur un appareil Bruker AC250 (250 MHz) et sur spectromètre Bruker Avance 400 (400 MHz). La résonance magnétique nucléaire du carbone  $^{13}\text{C}$  est effectuée pour les produits finaux, à l'exception de quelques produits dont les signaux ne sont pas interprétables.

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de la manière suivante :

singulet (s), singulet élargi (se), doublet (d), doublet dédoublé (dd), doublet de doublet dédoublé (ddd), triplet (t), quadruplet (q), quintuplet (quint), sextuplet (sex), heptuplet (hept), nonuplet (non) et multiplet (m).

Les indices devant la multiplicité indiquent le nombre de signaux observés. Certains composés existent, en effet, sous forme de plusieurs conformères (deux en général), ce qui entraîne la multiplication des signaux.

*Spectrométrie de Masse (SM)*

Les spectres de masse (SM) sont réalisés sur spectromètre Bruker Esquire-LC Ion Trap System en polarité positive ou négative, les échantillons sont ionisés par électrospray (SM-ESI) avec détection UV.

D'autres sont effectués sur un spectromètre de masse WATERS ZQ 2000, simple quadripôle, couplé UPLC (Acquity UPLC WATERS) également en mode électrospray. Les composés sont préalablement dissous dans du méthanol.

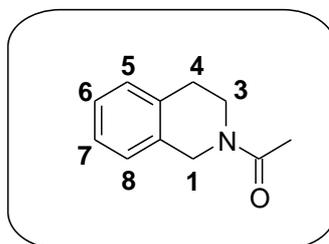
**V- Tableau des méthodes**

Type de réaction	Méthode	Conditions opératoires	Pages
Protection de l'amine par un COCH <sub>3</sub>	<b>A1</b>	CH <sub>3</sub> COCl / DIPEA / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TA	<b>99</b>
	<b>A2</b>	CH <sub>3</sub> COCl / Et <sub>3</sub> N / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TA	<b>210</b>
Protection de l'amine par un COCF <sub>3</sub>	<b>B1</b>	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O / 0°C puis TA	<b>100</b>
	<b>B2</b>	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O / pyridine / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TA	<b>107</b>
Protection de l'amine par un Boc	<b>C1</b>	Boc <sub>2</sub> O / Et <sub>3</sub> N / MeOH / TA	<b>101</b>
	<b>C2</b>	Boc <sub>2</sub> O / NaOH / EtOH / TA	<b>109</b>
	<b>C3</b>	Boc <sub>2</sub> O / DMAP / CH <sub>3</sub> CN / TA	<b>215</b>
Amination réductrice	<b>D</b>	RCHO / NaBH <sub>3</sub> CN / MeOH/AcOH 2% V/V	<b>102</b>
Acylation de Friedel-Crafts	<b>E</b>	AcCOCl / AlCl <sub>3</sub> / CS <sub>2</sub> / rflx	<b>103</b>
Nitration	<b>F1</b>	KNO <sub>3</sub> / H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / 0°C	<b>105</b>
	<b>F2</b>	KNO <sub>3</sub> / AcOH / TA	<b>252</b>
Réarrangement de Beckmann	<b>G1</b>	H <sub>2</sub> NOSO <sub>3</sub> H / HCOOH / TA	<b>108</b>
	<b>G2</b>	ZnCl <sub>2</sub> / APTS / CH <sub>3</sub> CN / rflx	<b>197</b>
Déprotection de l'amine (COCF <sub>3</sub> )	<b>H</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / MeOH / 50°C	<b>110</b>
Réduction	<b>I1</b>	H <sub>2</sub> (10 bars) / PtO <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O / HCl / EtOH / TA	<b>112</b>
	<b>I2</b>	H <sub>2</sub> (10 bars) / Pd/C 10% / EtOH Abs / TA	<b>113</b>
	<b>I3</b>	H <sub>2</sub> (10 bars) / Pd/C 5% / MeOH Abs / TA	<b>189</b>
	<b>I4</b>	H <sub>2</sub> (20 bars) / Pd/C 10% / THF sec / TA	<b>228</b>
	<b>I5</b>	H <sub>2</sub> (10 bars) / H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> cat / Pd/C 10% cat / AcOH / TA	<b>285</b>
Formation du benzènesulfonamide	<b>J1</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHPhSO <sub>2</sub> Cl / DIPEA / CH <sub>3</sub> CN / TA	<b>115</b>
	<b>J2</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHPhSO <sub>2</sub> Cl / pyridine	<b>181</b>
	<b>J3</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHPhSO <sub>2</sub> Cl / pyridine / CH <sub>3</sub> CN	<b>206</b>
Iodation	<b>K</b>	NIS / CF <sub>3</sub> COOH / CH <sub>3</sub> CN / 50°C	<b>178</b>
Cyanation	<b>L</b>	CuCN / DMF / 120°C	<b>179</b>
Bromation	<b>M1</b>	PBr <sub>3</sub> / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TA	<b>182</b>
	<b>M2</b>	LiBr / DMF / 100°C	<b>288</b>
Méthylation	<b>N1</b>	MsCl / Et <sub>3</sub> N / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TA	<b>183</b>
	<b>N2</b>	MsCl / pyridine / 0°C puis TA	<b>287</b>
Oxydation	<b>O</b>	IBX / THF sec / 80°C	<b>187</b>
Formation de l'oxime	<b>P</b>	NH <sub>2</sub> OH / AcONa / MeOH / rflx	<b>195</b>
Hydrolyse de l'amide	<b>Q</b>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> cc / MeOH / rflx	<b>202</b>
Protection de l'aldéhyde	<b>R1</b>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH / APTS / C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> / rflx	<b>208</b>
	<b>R2</b>	EtOH / APTS / C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> / rflx	<b>211</b>
Hydrolyse ester	<b>S</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / MeOH / TA	<b>213</b>

Déprotection de l'amine (Boc)	<b>T</b>	TFA / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TA	<b>218</b>
Chlorosulfonylation	<b>U</b>	ClSO <sub>3</sub> H / Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl / TA	<b>220</b>
Formation du benzoxazépinesulfonamide	<b>V</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHPhNH <sub>2</sub> / 2,6-lutidine / (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO / 60°C	<b>221</b>
Déshydratation de l'amide en nitrile	<b>W</b>	POCl <sub>3</sub> / rflx	<b>230</b>
Réarrangement de Baeyer-Villiger	<b>X</b>	UHP / (CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / TA	<b>238</b>
Réarrangement de Fries	<b>Y</b>	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> .CH <sub>3</sub> COOH / 180°C	<b>242</b>
O-méthylation	<b>Z</b>	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO / rflx	<b>243</b>
Désacétylation du carbamate	<b>AA</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / MeOH / TA	<b>247</b>
O-alkylation	<b>BB1</b>	BrCH <sub>2</sub> COOEt / K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO / rflx	<b>277</b>
	<b>BB2</b>	BrCH <sub>2</sub> COOMe / K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / MeOH / rflx	<b>281</b>
Horner-Wadworth-Emmons	<b>CC1</b>	(EtO) <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub> CN / DBU / LiCl / THF / TA	<b>278</b>
	<b>CC2</b>	(MeO) <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub> CN / DBU / LiCl / THF / TA	<b>282</b>
Addition de Mickael	<b>DD</b>	NCCH <sub>2</sub> COOEt / N-méthylpipérazine / AcOEt / TA	<b>279</b>
Ouverture de la coumarine	<b>EE</b>	BrCH <sub>2</sub> COOEt / EtONa / EtOH Abs / TA	<b>280</b>
Cyclisation en lactone selon Puetzer	<b>FF</b>	1) 2-hydroxyacétophénone / oxalate de diéthyle / NaOEt / Edp / TA puis rflx 2) formaldéhyde / H <sub>2</sub> O / TA	<b>283</b>
Cyclisation en milieu acide	<b>GG</b>	AcOH / HClc / rflx	<b>284</b>
Ouverture lactone	<b>HH</b>	LiAlH <sub>4</sub> / THF / 0°C puis TA	<b>286</b>
Tosylation	<b>II</b>	TsCl / pyridine / 0°C	<b>289</b>
Synthèse de l'hexahydro[2,3-c]pyrrole	<b>JJ</b>	<b>112a</b> / NH <sub>3</sub> gaz / THF / TA	<b>291</b>
Ouverture Lactone	<b>OO1</b>	Benzylamine / THF / TA	<b>292</b>
	<b>OO2</b>	NH <sub>3</sub> gaz / TA	<b>293</b>
Cyclisation en lactame	<b>PP</b>	TsCl / pyridine / 0°C puis 75 °C	<b>294</b>
Réduction lactame	<b>QQ</b>	LiAlH <sub>4</sub> / THF / 0°C puis TA	<b>295</b>

**VI- Modes opératoires en série 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine**

**1a** : 2-acétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine<sup>62</sup>



$C_{11}H_{13}NO$

MM : 175,23 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile incolore

Rf : 0,64 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

### **Méthode A1 :**

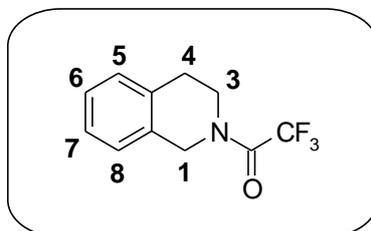
Dissoudre 1,00 g (7,50 mmol) de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine dans 10 ml de dichlorométhane refroidi dans de la glace. Ajouter 2,60 ml (15,00 mmol) de diisopropyléthylamine puis 0,534 ml (7,50 mmol) de chlorure d'acétyle goutte à goutte. Agiter 10 min à 0°C puis repasser à température ambiante. Agiter 20 min. Laver le milieu par une solution d'acide chlorhydrique à 1M, puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Extraire au dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **1a** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 99 %.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2967 (CH<sub>3</sub>) ; 1646 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,15-2,16 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,82-2,88 (2t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 6,1 Hz) ; 3,65-3,79 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6,1 Hz) ; 4,59-4,70 (2s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,07-7,13 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>).

SM : 176 [M+H]<sup>+</sup>.

**1b** : 2-trifluoroacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine<sup>62</sup>



$C_{11}H_{10}F_3NO$

MM : 229,20 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune

Rf : 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### Méthode B1 :

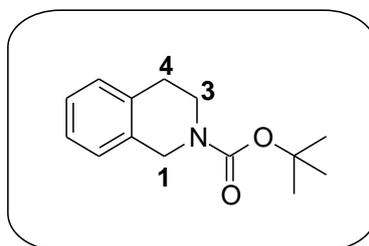
Ajouter goutte à goutte 10,00 g (75,08 mmol) de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine dans 21 ml (150,16 mmol) d'anhydride trifluoroacétique refroidis à 0°C par un bain de glace. Après addition, laisser revenir à température ambiante et agiter pendant 3h15. Laver le milieu par une solution saturée d'hydrogénate de sodium, puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Extraire au dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **1b** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une huile jaune avec un rendement quantitatif.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 1690 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,94-2,99 (m, 2H, H<sub>4</sub>) ; 3,83-3,92 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 4,76-4,80 (2s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,11-7,21 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>).

SM : 230 [M+H]<sup>+</sup>.

**1c** : 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxylate de *tert*-butyle



$C_{14}H_{19}NO_2$

MM : 233,31 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune

Rf : 0, 56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### Méthode C1 :

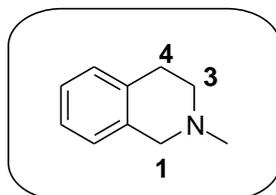
Dissoudre 1,00 g (7,50 mmol) de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine dans 15 ml de méthanol. Ajouter 1,57 ml (11,26 mmol) de triéthylamine puis 2,46 g (11,26 mmol) de dicarbonate de *tert*-butyle. Agiter le mélange à température ambiante pendant 1h30. Evaporer le solvant sous vide, reprendre le résidu au dichlorométhane. Laver le milieu réactionnel par une solution d'acide chlorhydrique à 1M puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **1c** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une huile jaune avec un rendement quantitatif.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2962 (CH<sub>3</sub>) ; 1675 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 2,84 (t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 3,65 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 4,58 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,11-7,16 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>).

SM : 234 [M+H]<sup>+</sup>.

**2** : 2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine<sup>84</sup>



C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N

MM : 147,22 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : liquide incolore

Rf : 0,61 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10)

#### **Méthode D :**

Dissoudre 2,00 g (15,00 mmol) de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine dans 20 ml d'un mélange méthanol / acide acétique glacial à 98/2. Ajouter 1,49 ml (15,00 mmol) de formaldéhyde, agiter 15 min puis ajouter 1,13 g (18,00 mmol) de cyanoborohydrure de sodium. Agiter le mélange à température ambiante pendant 2 jours. Evaporer sous pression réduite le solvant. Diluer le résidu dans du dichlorométhane. Laver la phase organique par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **2** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 4 %), sous forme d'un liquide incolore avec un rendement de 59 %.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3030 (CH) ; 2968 (CH<sub>3</sub>).

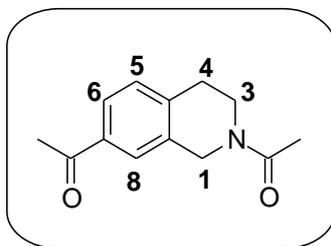
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,71 (t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 2,95 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 3,60 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,00-7,18 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>).

SM : 147 [M+H]<sup>+</sup>.

---

<sup>84</sup> I. W. Mathison *et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1976**, 757-762.

**3a** : (2-acétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-7-yl)éthanone



$C_{13}H_{15}NO_2$

MM : 217,27 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune

Rf : 0,34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

### Méthode E

Mode opératoire :

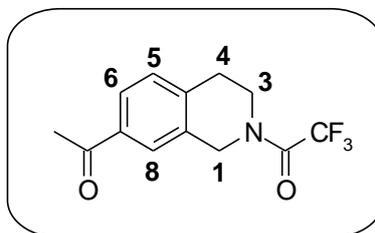
Dissoudre 4,00 g (22,82 mmol) du composé **1a** dans 50 ml de disulfure de carbone. Ajouter 18,30 g (136,97 mmol) de chlorure d'aluminium puis 4,90 ml (68,48 mmol) de chlorure d'acétyle. Agiter le milieu réactionnel 1 h au reflux. Verser d'un coup le mélange sur de la glace. Extraire au dichlorométhane. Laver la phase organique par une solution d'eau distillée puis par une solution saturée de chlorure de sodium puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **3a** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une huile jaune avec un rendement quantitatif.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2947 (CH<sub>3</sub>) ; 1678 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  2,18-2,19 (2s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>) ; 2,57-2,59 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,90-2,93 (2t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 5,9 Hz) ; 3,70-3,83 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5,9 Hz) ; 4,67-4,77 (2s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,18-7,25 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 7,73-7,78 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>).

SM : 218 [M+H]<sup>+</sup>.

**3b** : (2-trifluoroacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-7-yl)éthanone



$C_{13}H_{12}F_3NO_2$

MM : 271,24 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : cristal jaune pâle

Pf = 80°C (eau-méthanol) (Litt<sup>67</sup> = 84-86°C)

Rf : 0,58 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 98/2)

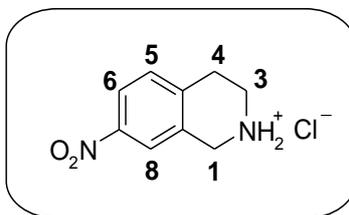
Le composé **3b** est préparé à partir de **1b** selon la **méthode E** et obtenu avec un rendement de 99 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2939 (CH<sub>3</sub>) ; 1695 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,59-2,60 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,99-2,60 (m, 2H, H<sub>4</sub>) ; 2,85-3,94 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 4,81-4,85 (2s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,25-7,31 (m, 1H, H<sub>5</sub>) ; 7,74-7,79 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>).

SM : 272 [M+H]<sup>+</sup>.

**4** : chlorhydrate de 7-nitro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



$C_9H_{11}N_2O_2Cl$

MM :  $179,20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : poudre blanche

Pf =  $260^\circ\text{C}$  (méthanol) (Litt <sup>63,71</sup> =  $261^\circ\text{C}$ )

### **Méthode F1 :**

Dissoudre 2,00 g (15,01 mmol) de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine dans 20 ml d'acide sulfurique concentré refroidi à  $0^\circ\text{C}$  dans de la glace. Ajouter 1,65 g (16,36 mmol) de nitrate de potassium. Agiter le mélange à  $0^\circ\text{C}$  pendant 15 min. Verser le milieu réactionnel sur de la glace. Ajouter de l'ammoniaque. Extraire au dichlorométhane. Laver les phases organiques par une solution d'eau distillée puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite.

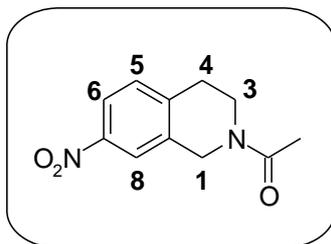
Diluer le résidu obtenu dans un minimum d'éthanol absolu, ajouter goutte à goutte de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à précipitation du dérivé chlorhydraté. Filtrer le mélange sur fritté. Recrystalliser le dérivé chlorhydraté dans le méthanol, filtrer sur fritté pour obtenir le composé **4** avec un rendement de 39 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$  2769 ( $\text{NH}_2^+$ ) ; 1587 ( $\text{NH}_2^+ \delta$ ) ; 1529 ( $\text{NO}_2$  as) ; 1344 ( $\text{NO}_2$  s).

RMN  $^1\text{H}$  (dmsO) 250 MHz :  $\delta$  ppm 3,17 (t, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $^3\text{J} = 6,1 \text{ Hz}$ ) ; 3,43 (t, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $^3\text{J} = 6,1 \text{ Hz}$ ) ; 4,41 (s, 2H,  $\text{H}_1$ ) ; 7,56 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $^3\text{J} = 8,5 \text{ Hz}$ ) ; 8,14 (dd, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $^4\text{J} = 2,2 \text{ Hz}$ ,  $^3\text{J} = 8,5 \text{ Hz}$ ) ; 8,25 (d, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $^4\text{J} = 2,2 \text{ Hz}$ ) ; 9,82 (se, 2H,  $\text{NH}_2^+$ ).

SM : 179  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**5a** : 2-acétyl-7-nitro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



$C_{11}H_{12}N_2O_3$

MM : 220,23 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 64°C (dichlorométhane / hexane) (Litt<sup>71,72,73</sup> = 84-86°C)

Rf : 0,31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **5a** est préparé à partir de **4** selon la **méthode A1** et obtenu après purification sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), puis par recristallisation (dichlorométhane/hexane) avec un rendement de 92 %.

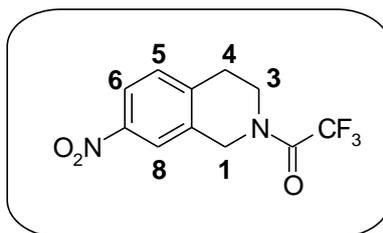
3 équivalents de diisopropyléthylamine sont engagés pour l'obtention de **5a**.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2967 (CH<sub>3</sub>) ; 1665 (C=O) ; 1564 (NO<sub>2</sub> as) ; 1320 (NO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,20-2,21 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,95-3,01 (2t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 5,9 Hz) ; 3,73-3,87 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5,9 Hz) ; 4,72-4,83 (2s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,31-7,34 (2d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 8,03 à 8,08 (m, 1H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>).

SM : 221 [M+H]<sup>+</sup>.

**5b** : 7-nitro-2-trifluoroacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



$C_{11}H_9F_3N_2O_3$

MM : 274,20 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre jaune

Pf = 67°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>) (Litt<sup>73</sup> = 66-67°C)

Rf : 0,36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### **Méthode B2 :**

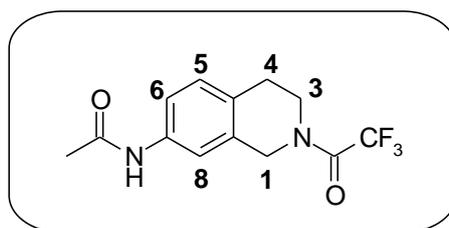
Dissoudre 1,00 g (5,13 mmol) du composé **4** dans 20 ml de dichlorométhane. Ajouter 2,10 ml (25,68 mmol) de pyridine puis 1,10 ml (7,65 mmol) d'anhydride trifluoroacétique. Agiter le mélange à température ambiante pendant 15 h. Laver le milieu par une solution d'acide chlorhydrique à 1M. Extraire au dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **5b** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), puis par recristallisation (dichlorométhane/hexane) sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de 99 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 1693 (C=O) ; 1524 (NO<sub>2</sub> as) ; 1346 (NO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 3,05 à 3,09 (m, 2H, H<sub>4</sub>) ; 3,91-3,95 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6,0 Hz) ; 4,85-4,90 (2s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,35-7,38 (2d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 8,04 à 8,13 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>).

SM : 275 [M+H]<sup>+</sup>.

**6** : *N*-(2-trifluoroacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-7-yl)acétamide



$C_{13}H_{13}F_3N_2O_2$

MM : 286,26 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre orange pâle

Pf = 135°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (Litt <sup>62</sup> = 167-168°C)

Rf : 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

### **Méthode G1 :**

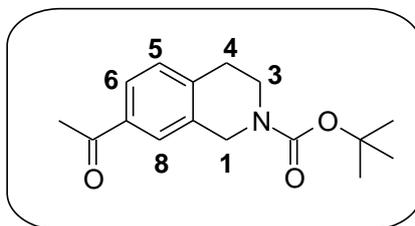
Dissoudre 0,200 g (0,737 mmol) du composé **3b** dans 6 ml d'acide formique. Ajouter 0,140 g (1,25 mmol) d'acide hydroxylamine-*O*-sulfonique. Agiter le milieu réactionnel 15 h à température ambiante. Diluer le résidu dans du dichlorométhane. Laver la phase organique par une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **6** est obtenu, après purification sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une poudre orange pâle avec un rendement de 25 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3270 (NH) ; 1693 (C=O) ; 1557 (NH  $\delta$ , C-N).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,18 (s, 2H, CH<sub>3</sub>) ; 2,89-2,95 (m, 2H, H<sub>4</sub>) ; 3,82-3,89 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 4,70-4,77 (m, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,02-7,19 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>) ; 7,32-7,54 (m, 1H, H<sub>5</sub>).

SM : 287 [M+H]<sup>+</sup>.

**7** : 7-acétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-2-carboxylate de *tert*-butyle



$C_{16}H_{21}NO_3$

MM : 275,35 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune

Rf : 0,65 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

### Méthode C2 :

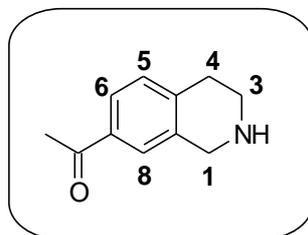
Dissoudre 0,200 g (0,73 mmol) du composé **3b** dans 3 ml de méthanol. Ajouter 0,117 g (2,95 mmol) d'hydroxyde de sodium dilué dans 0,98 ml d'eau distillée. Agiter 1h à température ambiante puis ajouter 0,320 g (1,47 mmol) de dicarbonate de *di**tert*butyle. Agiter le milieu réactionnel 35 min à température ambiante. Evaporer le solvant sous pression réduite. Diluer le résidu dans de l'acétate d'éthyle. Laver les phases organiques à l'eau distillée puis les sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **7** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 95 %.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2964 (CH<sub>3</sub>) ; 1690 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 2,58 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,89 (t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 3,66 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 4,62 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,23 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 7,71-7,80 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>).

SM : 276 [M+H]<sup>+</sup>.

**8** : (1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-7-yl)éthanone<sup>62,85</sup>



$C_{11}H_{13}NO$

MM : 175,23 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre jaune

Pf = 80°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

### Méthode H :

Dissoudre 0,500 g (1,84 mmol) du composé **3b** dans 8 ml de méthanol. Ajouter 0,764 g (5,53 mmol) de carbonate de potassium dans 4 ml d'eau. Agiter le milieu réactionnel 6 h à 50°C. Ajouter de la silice dans le milieu en vue d'un dépôt solide lors de la purification. Evaporer sous vide le solvant. Le composé **8** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (dépôt solide) (éluant : dichlorométhane /éthanol de 10 à 30 %) sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de 87 %.

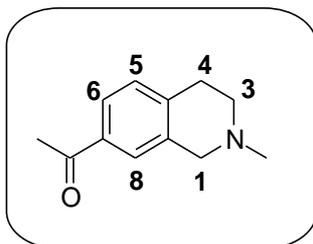
IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3060 (NH) ; 1680 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 3,58 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,91 (t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 5,5 Hz) ; 3,21 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5,5 Hz) ; 3,38 (se, 1H, NH) ; 4,12 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,19 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 7,64 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz) ; 7,74 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz).

SM : 176 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>85</sup> G. L. Grunewald *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 481-486.

**9** : (2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-7-yl)éthanone <sup>63,70</sup>



$C_{12}H_{15}NO$

MM : 189,26 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune

Rf : 0,37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

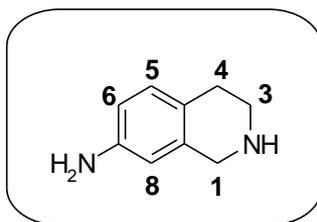
Le composé **9** est préparé à partir du composé **8** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 88 %.

Agiter le mélange pendant 16 h.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2967 (CH<sub>3</sub>) ; 1677 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,47 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,55 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,71 (t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 2,97 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 3,62 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,18 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,62 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz) ; 7,62-7,72 (m, 1H, H<sub>6</sub>).

SM : 190 [M+H]<sup>+</sup>.

**10** : 7-amino-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine

$C_9H_{14}N_2 \cdot 2Cl$

MM : 221,13 g.mol<sup>-1</sup>

Pf = 105°C (Litt <sup>62, 73</sup> = 110-112°C)

Aspect : cristal marron

**Méthode I1 :**

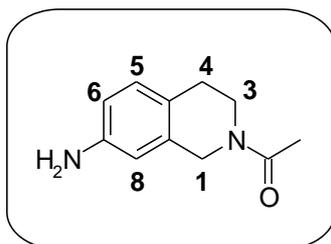
Dissoudre 0,660 g (3,39 mmol) du composé **4** dans 15 ml d'éthanol absolu. Ajouter 1,10 ml d'eau distillée, 0,44 ml d'acide chlorhydrique concentré et 0,02 mg d'oxyde de platine. Agiter le mélange à température ambiante pendant 4 h sous atmosphère d'hydrogène et sous une pression de 5 bars. Filtrer le milieu sur fritté. Dissoudre le produit obtenu dans de l'eau distillée. Ajouter goutte à goutte une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % jusqu'à ce que le pH = 8-9. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **11** est obtenu, sous forme d'un cristal marron avec un rendement de 86 %.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3388 (NH, NH<sub>2</sub>) ; 1628 (NH<sub>2</sub>  $\delta$ , NH  $\delta$ ) ; 1271 (CN).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,17 (se, 1H, NH) ; 2,70 (t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 3,12 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 3,51 (se, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,94 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 6,36 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 6,52 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 6,89 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz).

SM : 222 [M+H]<sup>+</sup>.

**11a** : 2-acétyl-7-amino-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine<sup>62</sup>



C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O

MM : 190,25 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 106°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH) (Litt<sup>72,71</sup> = 107-109°C)

Rf : 0,36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

### **Méthode I2 :**

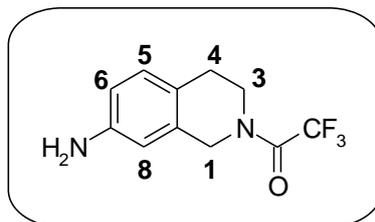
Dissoudre 0,567 g (2,83 mmol) du composé **5a** dans 20 ml d'éthanol absolu. Ajouter 0,05 g de Pd/C à 10 %. Agiter le mélange 5 h à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène et sous une pression de 10 bars. Filtrer le milieu sur célite. Evaporer le filtrat sous vide. Le composé **11a** est obtenu, après purification sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 2 %), sous forme d'une poudre beige avec un rendement de 86 %.

IR : (KBr) ν en cm<sup>-1</sup> 3452 (NH<sub>2</sub> as) ; 3349 (NH<sub>2</sub> s) ; 1628 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz : δ ppm 2,16 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,73-2,79 (2t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 3,63-3,78 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 4,51-4,63 (2s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 6,43 à 6,58 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>) ; 6,92-6,95 (2d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz).

SM : 191 [M+H]<sup>+</sup>.

**11b** : 7-amino-2-trifluoroacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine



$C_{11}H_{11}F_3N_2O$

MM : 244,22 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre ôcre

Pf = 60°C (dichlorométhane) Litt <sup>62, 73</sup> = 61-62°C

Rf : 0,48 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (98/2)

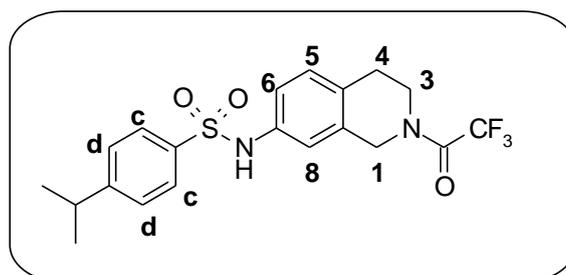
Le composé **11b** est préparé à partir du composé **5b** selon la **méthode I2** et obtenu avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3448 (NH<sub>2</sub> as) ; 3364 (NH<sub>2</sub> s) ; 1689 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,83 à 2,88 (m, 2H, H<sub>4</sub>) ; 3,80-3,86 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6,0 Hz) ; 4,66-4,71 (2s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 6,59-5,54 (2se, 1H, H<sub>8</sub>) ; 6,66 à 6,69 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 6,98-7,00 (2d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) .

SM : 245 [M+H]<sup>+</sup>.

**12** : 4-isopropyl-*N*-(2-trifluoroacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolèin-7-yl)benzènesulfonamide



$C_{20}H_{21}N_2O_3S$

MM : 426,46 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 126°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

### Méthode J1 :

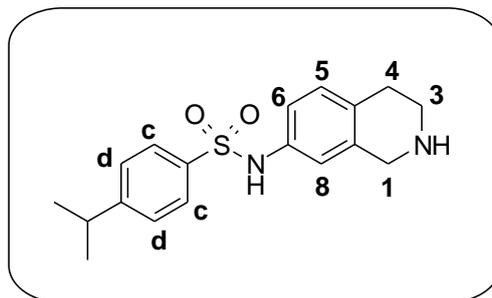
Dissoudre 0,250 g (1,02 mmol) du composé **11b** dans 15 ml d'acétonitrile. Ajouter 0,200 ml (1,19 mmol) de diisopropyléthylamine puis 0,230 ml (1,19 mmol) goutte à goutte de chlorure d'isopropylbenzènesulfonyle dilué dans 7 ml d'acétonitrile. Agiter le mélange à température ambiante pendant 17 h. Evaporer le solvant sous pression réduite. Diluer le résidu dans du dichlorométhane. Laver la phase organique à l'eau distillée puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **12** est obtenu, après purification sur gel de silice (dépôt solide) (éluant : dichlorométhane) sous forme d'une poudre blanc avec un rendement de 75 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3251 (NH) ; 2966 (CH<sub>3</sub>) ; 1683 (C=O) ; 1323 (SO<sub>2</sub> as) ; 1160 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,24 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 2,86-2,90 (m, 2H, H<sub>4</sub>) ; 2,95 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 3,80-3,85 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6,0 Hz) ; 4,64-4,69 (2s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 6,76 (se, 1H, NH) ; 6,86-6,89 (2d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 6,93-6,96 (2dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,04-7,05 (2d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,30-7,31 (2d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,69-7,71 (2d, 2H, 2H<sub>e</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

SM : 427 [M+H]<sup>+</sup>.

**13** : 4-isopropyl-N-(1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-7-yl)benzènesulfonamide



$C_{18}H_{22}N_2O_2S$

MM : 330,45 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre jaune pâle

Pf = 179°C

Rf : 0,34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 70/30)

Le composé **13** est préparé à partir du composé **12** selon la **méthode H** et obtenu avec un rendement quantitatif.

Agiter le mélange pendant 3 h.

Pas de purification.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3485 (NH) ; 3151 (CH ar) ; 2958 (CH<sub>3</sub>) ; 1312 (SO<sub>2</sub> as) ; 1124 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,23 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,72 (t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 2,93 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,10 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 3,89 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 4,10 (se, 1H, NH) ; 6,72 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz) ; 6,83 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz) ; 6,93 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,27 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,68 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

SM : 331 [M+H]<sup>+</sup>.

**14** : 4-isopropyl-*N*-(2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-7-yl)benzènesulfonamide

$C_{19}H_{24}N_2O_2S$

MM : 344,48 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre jaune pâle

Pf = 153-155°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 80/20)

Mode opératoire :

Le composé **14** est préparé à partir du composé **13** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 64 %.

Agiter le mélange pendant 3 jours.

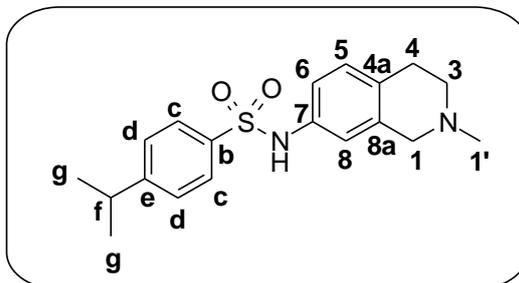
IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3442 (NH) ; 2954 (CH) ; 2962 (CH) ; 1596 (NH  $\delta$ ) ; 1328 (SO<sub>2</sub> as) ; 1162 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,23 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz) ; 2,45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,67 (t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 2,84 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz) ; 2,95 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz) ; 3,47 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 6,71 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 2,2 Hz) ; 6,82 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,2 Hz, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 6,94 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,25 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,64 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz).

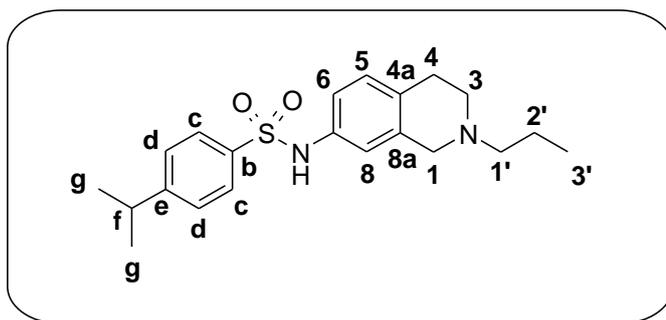
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 23,56 (C<sub>g</sub>) ; 28,39 (C<sub>4</sub>) ; 34,09 (C<sub>f</sub>) ; 45,41 (C<sub>1'</sub>) ; 52,55 (C<sub>3</sub>) ; 57,19 (C<sub>1</sub>) ; 117,96 (C<sub>8</sub>) ; 119,91 (C<sub>8</sub>) ; 120,48 (C<sub>6</sub>) ; 127,06 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 127,30 (C<sub>d</sub> ou C<sub>c</sub>\*) ; 129,46 (C<sub>5</sub>) ; 134,39 (C<sub>8a</sub>) ; 136,56 (C<sub>b</sub>) ; 154,31 (C<sub>e</sub>).

\* Déplacements interchangeables.

SM : 345 [M+H]<sup>+</sup>.



**15** : 4-isopropyl-*N*-(2-propyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-7-yl)benzènesulfonamide



$C_{21}H_{28}N_2O_2S$

MM : 372,53 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide jaune vif

Pf = 127°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,19 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 80/20)

Le composé **15** est préparé à partir du composé **13** et de propanal selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement quantitatif.

Agiter le mélange pendant 3 h.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3259 (NH) ; 2960 (CH) ; 1597(C-N) ; 1327 (SO<sub>2</sub> as) ; 1160 (SO<sub>2</sub> s).

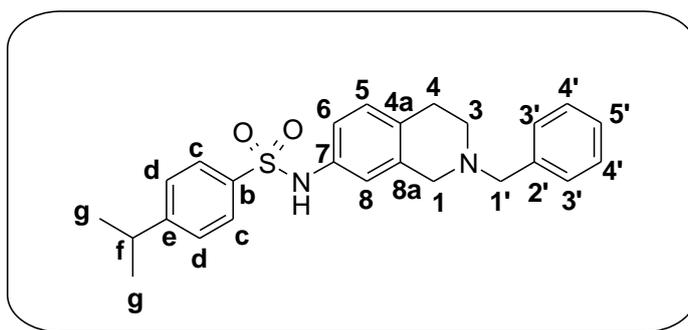
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 0,94 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 1,23 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz) ; 1,62 (sex, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 2,49 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 2,73 (t, 2H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 5,5 Hz) ; 2,85 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 5,5 Hz) ; 2,93 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz) ; 3,55 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 6,76 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz) ; 6,82 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz) ; 6,95 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,26 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz) ; 7,66 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 11,90 (C<sub>3'</sub>) ; 20,01 (C<sub>2'</sub>) ; 23,55 (C<sub>g</sub>) ; 28,18 (C<sub>4</sub>) ; 34,08 (C<sub>f</sub>) ; 50,63 (C<sub>3</sub>) ; 55,74 (C<sub>1</sub>) ; 60,13 (C<sub>1'</sub>) ; 120,14 (C<sub>6</sub>) ; 120,22 (C<sub>8</sub>) ; 127,05 (C<sub>d</sub> ou C<sub>c</sub>\*) ; 127,30 (C<sub>e</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 129,41 (C<sub>5</sub>) ; 131,35(C<sub>4a</sub>) ; 134,09 (C<sub>8a</sub>) ; 136,46 (C<sub>b</sub>) ; 154,28 (C<sub>e</sub>).

\* Déplacements interchangeables.

SM : 373 [M+H]<sup>+</sup>.

**16** : *N*-(2-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-7-yl)-4-isopropylbenzènesulfonamide



$C_{25}H_{28}N_2O_2S$

MM : 420,58 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide jaune

Pf = 135°C (Edp/Ede)

Rf : 0,57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95 /5)

Le composé **16** est préparé à partir du composé **13** et de benzaldéhyde selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 69 %.

Agiter le mélange pendant 6 h.

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / éther diéthylique 50/50).

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3442 (NH) ; 3040 (CH ar) ; 2955 (CH) ; 1330 (SO<sub>2</sub> as) ; 1158 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,23 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,73-2,83 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>) ; 2,93 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,54 (s, 2H, H<sub>1'</sub>) ; 3,68 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 6,71 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 6,82 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 6,95 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 7,25-7,36 (m, 7H, H<sub>d</sub>, 5H<sub>Bn</sub>) ; 7,66 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 23,57 (C<sub>g</sub>), 28,14 (C<sub>4</sub>), 33,48 (C<sub>f</sub>), 50,17 (C<sub>3</sub>), 55,48 (C<sub>1</sub>), 61,79 (C<sub>1'</sub>), 117,96 (C<sub>8</sub>), 118,31 (C<sub>6</sub>), 126,97 (C<sub>c</sub>), 127,18 (C<sub>5'</sub>), 127,33 (C<sub>d</sub>), 128,41 (C<sub>4'</sub> ou C<sub>3'</sub>\*), 128,94 (C<sub>4'</sub> ou C<sub>3'</sub>\*), 129,37 (C<sub>5</sub>), 130,17 (C<sub>4a</sub>), 135,41 (C<sub>7</sub>), 135,72 (C<sub>8a</sub>), 137,38 (C<sub>b</sub>), 138,43 (C<sub>2'</sub>), 153,70 (C<sub>e</sub>).

\* Déplacements interchangeables.

SM : 421 [M+H]<sup>+</sup>.

**CHAPITRE II :**  
**SÉRIE DES 2,3,4,5-TÉTRAHYDRO-1,4-BENZOAZÉPINES**

## CHAPITRE II : SÉRIE DES 2,3,4,5-TÉTRAHYDRO-1,4-BENZOAZÉPINES

### I- Aperçu bibliographique

Dès 1966, la société anonyme CIBA utilise comme matière de départ les 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines pour la synthèse de dérivés des 4-guanyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines utilisées comme agents antihypertenseurs.<sup>86</sup> Les 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines de départ sont préparées par réduction, en présence d'hydrure de lithium et d'aluminium, de la 3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine dans le tétrahydrofurane anhydre (Schéma 28).

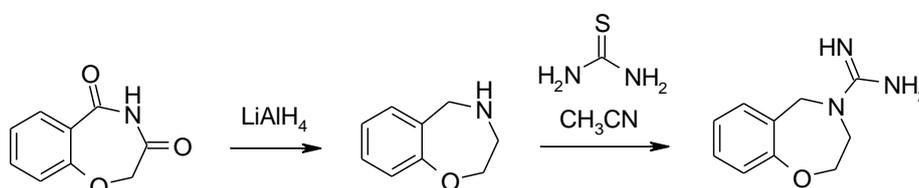


Schéma 28

En 2007, les laboratoires Astrazeneca déposent un brevet sur la préparation et l'évaluation de dérivés des 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines antagonistes 5-HT<sub>6</sub>. Ces composés possèdent la propriété d'améliorer les troubles cognitifs associés aux maladies de Parkinson et d'Alzheimer ainsi qu'à la schizophrénie et à l'obésité.<sup>87</sup>

Les produits testés sont des dérivés des (2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)benzènesulfonamides préparés selon deux méthodes principales.

La première étape consiste en une nitration du salicylaldéhyde substitué ou des 2-chloro, 2-fluorobenzaldéhydes substitués. Le produit obtenu subit ensuite une amination réductrice en présence d'un dérivé aminé.

<sup>86</sup> CIBA Société Anonyme, **1966**, FR01463402A.

<sup>87</sup> G. Nordvall *et al.*, **2007**, WO20070044959A1.

L'étape clé est la cyclisation du composé issu de l'amination réductrice, par une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire lorsque  $X = \text{Cl}$  ou  $\text{F}$  et par une réaction de Mitsunobu intramoléculaire lorsque  $X = \text{OH}$ . Le cycle 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine est obtenu avec la fonction nitro en 7, celle-ci est réduite et une dernière étape de sulfonation permet l'obtention des produits désirés (Schéma 29).

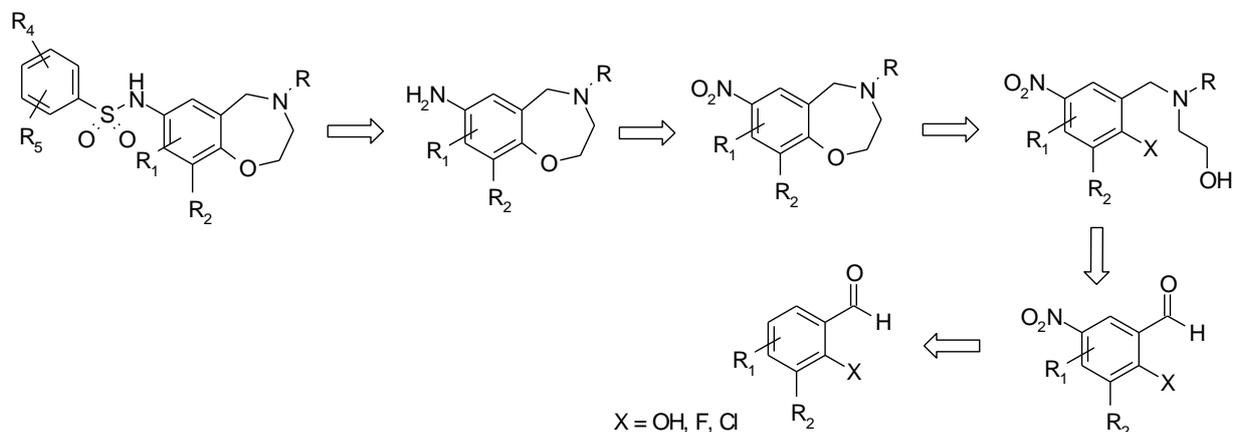


Schéma 29 : Première méthode d'obtention des 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine

Une seconde méthode permet d'obtenir les composés voulus à partir de la chroman-4-one. Celle-ci est engagée dans une réaction de réarrangement de Schmidt. La 3,4-dihydro-1,4-benzoxazépin-5(2H)-one formée est nitrée en position 7. Le lactame, puis la fonction nitro sont respectivement réduits. Enfin, la fonction sulfonamide peut être obtenue à partir de l'amine (Schéma 30).

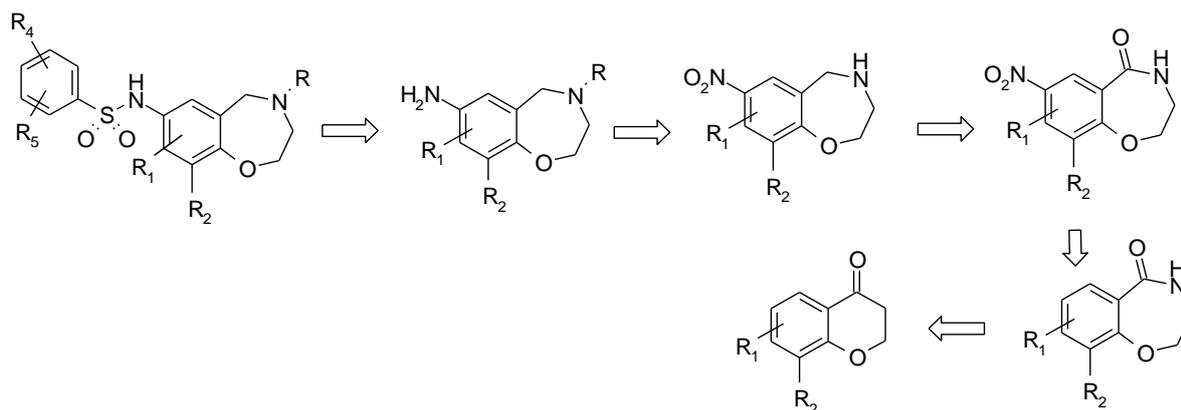
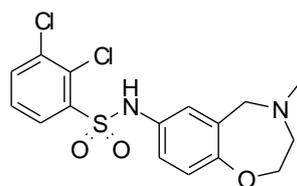


Schéma 30 : Deuxième méthode d'obtention des 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine

Parmi les molécules synthétisées par Astrazeneca, un dérivé des benzoxazépine possède des activités antagonistes intéressantes sur le récepteur 5-HT<sub>6</sub> (Figure 36).



$K_i = 31 \text{ nM}$

Figure 36

Un autre brevet intéressant de 2008 décrit la préparation de 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines comme agents traitant des désordres cardiaques, musculaires et cognitifs associés à la modulation des récepteurs à la ryanodine.<sup>88</sup> L'hétérocycle est préparé selon une méthode similaire à celle décrite précédemment (brevet Astrazeneca, 2007, première méthode, Schéma 29). Le composé de départ, le salicylaldéhyde substitué, subit une réaction d'amination réductrice. En présence de chlorure de chloroacétyle, l'amide chloré obtenu peut subir une cyclisation intramoléculaire aboutissant à un lactame. La fonction lactame est réduite et conduit ainsi au dérivé 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine (Schéma 31).

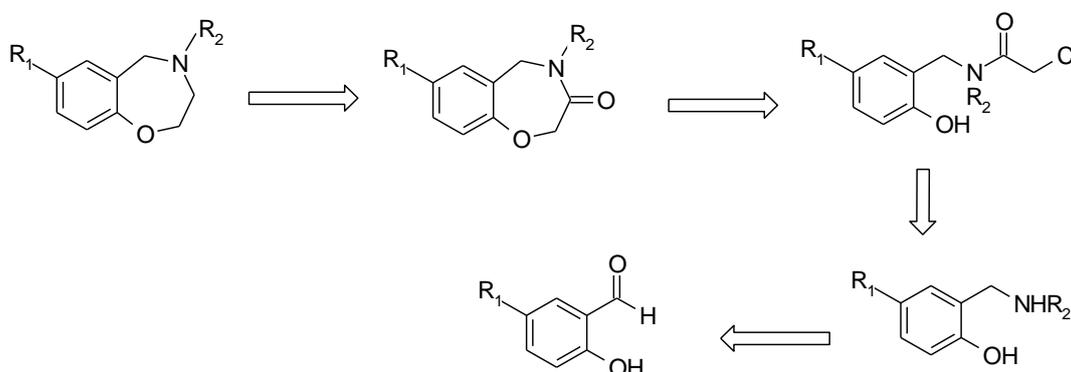


Schéma 31 : Troisième méthode d'obtention des 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines

Dans notre cas, c'est la fonctionnalisation du squelette 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine qui est envisagée pour valider notre stratégie et non une hétérocyclisation. Le squelette 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine nous a été fourni par les laboratoires Servier. Il est synthétisé par les laboratoires SOSCO (Cergy Pontoise) à partir du 2-aminométhylphénol selon la même méthode classique que celle utilisée dans le brevet de 2008.<sup>88</sup>

<sup>88</sup> H. Gao *et al.*, ARMGO PHARMA, INC, Agents for treating disorders involving modulation of ryanodine receptors, **2008**, WO2008144483 A2.

Le 2-aminométhylphénol est mis en présence du chlorure de chloroacétyle, la cyclisation intramoléculaire est effectuée par du carbonate de potassium dans l'acétone.

Le lactame obtenu est réduit en présence d'hydruure de lithium et d'aluminium ou du complexe borane-diméthylsulfure<sup>33</sup> (Schéma 32).

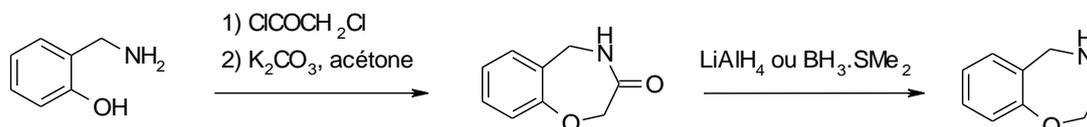


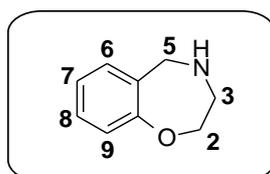
Schéma 32 : Méthode de synthèse appliquée par les laboratoires Servier

## II- Travaux effectués au laboratoire sur le squelette 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine

Lors des travaux précédents de fonctionnalisation des 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines, le manque de régiosélectivité de certaines réactions (halogénéation, nitration) et surtout le manque de stabilité du cycle, nous ont conduits à travailler sur les dérivés des 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine.

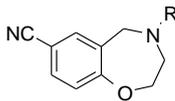
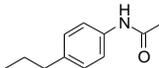
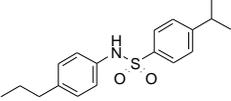
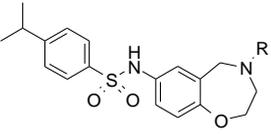
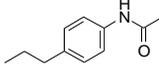
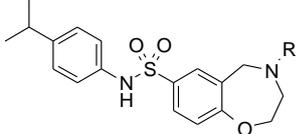
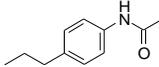
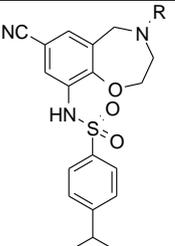
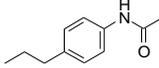
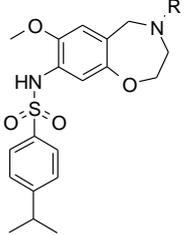
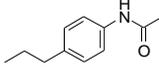
En effet, la présence d'un atome d'oxygène permet de pallier à ce manque de régiosélectivité en orientant les substitutions en position 7. De plus, les benzoxazépine sont plus stables que les tétrahydroisoquinoléines.

Les travaux de pharmacomodulations effectués sur les dérivés des 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines sont mis à profit pour la synthèse des dérivés des 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine : dans un premier temps le cycle est substitué régiosélectivement en position 7. Le substituant introduit, peut alors être transformé en un autre groupe, et/ou, selon ses propriétés électroniques, orienter un deuxième substituant en *ortho* ou en *méta*.



Cinq sous-séries sont envisagées :

Tableau 9 : Dérivés des 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines

Sous-séries	Molécules	R
1		Me Pr Bn  
2		Me Pr Bn 
3		Me Pr Bn 
4		Me Pr Bn 
5		Me Pr Bn 

Deux types de composés seront synthétisés : les dérivés des 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines monosubstitués en position 7 et les disubstitués en *mé*ta (positions 7 et 9) et en *ortho* (positions 7 et 8).

Les composés monosubstitués sont constitués de dérivés possédant une fonction nitrile ou une fonction benzène sulfonamide ou une fonction 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine sulfonamide.

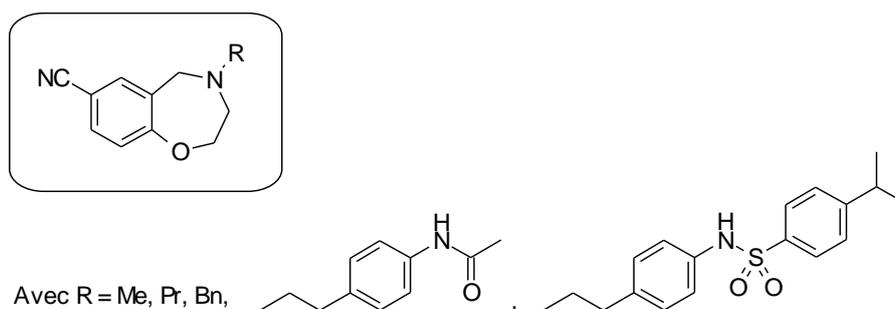
Les deux sous-séries de composés disubstitués possèdent une fonction benzène sulfonamide en position 9 ou 8, avec en 7, soit une fonction nitrile (sous-série 4), soit un groupement méthoxy (sous-série 5).

Dans toutes ces sous-séries, l'amine secondaire est alkylée par substitution nucléophile ou amination réductrice.

## **1- Synthèse des dérivés des 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines monosubstituées en position 7**

### **1-1- Synthèse des composés substitués par une fonction nitrile**

Les composés constituant cette sous-série comportent les structures ci-dessous :



*Figure 37 : Composés visés*

La rétrosynthèse envisagée est la suivante :

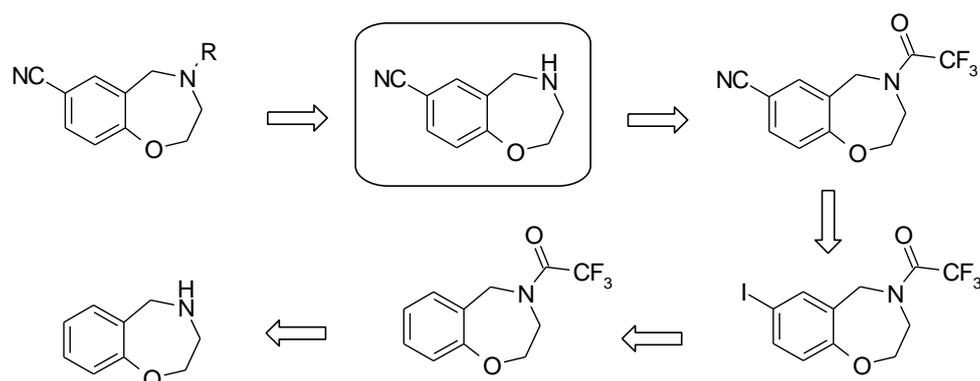


Schéma 33 : Rétrosynthèse de la sous-série 1

L'introduction du groupement nitrile pourra être obtenue à partir du dérivé iodé synthétisé par une iodation régiosélective de la 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine *N*-protégée.

La déprotection de la fonction amine permet d'obtenir un synthon clé, qui, engagé dans une réaction de substitution nucléophile ou d'amination réductrice, permet l'obtention des composés finaux désirés.

#### 1-1-1- Synthèse du synthon clé : le 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile

Comme en série 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine, la synthèse débute par la *N*-protection de la 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine par un groupement trifluoroacétyle. Elle est effectuée de manière quantitative dans l'anhydride trifluoroacétique à température ambiante pendant 16 h.

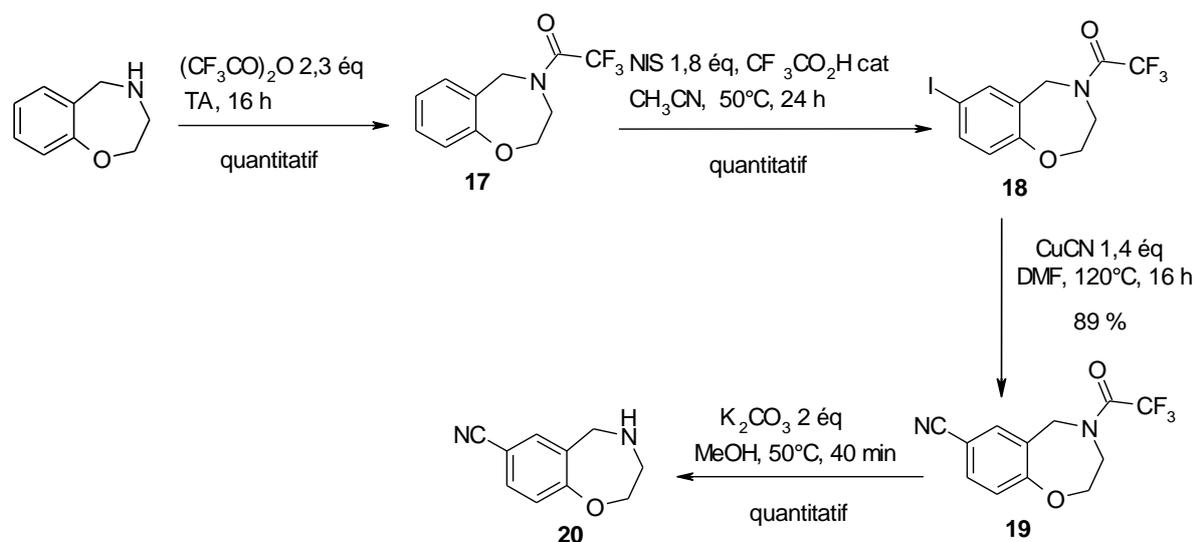


Schéma 34 : Synthèse de l'intermédiaire

Le composé résultant **17** subit ensuite une iodation régiosélective en présence de *N*-iodosuccinimide et d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique. A. S. Castenet *et al.*, décrivent<sup>74,89</sup> la formation « in situ » d'une espèce très électrophile et très réactive : le trifluoroacétate d'iode permettant la réaction de iodation avec des temps réactionnels très courts et à température ambiante (Schéma 35). Dans notre cas, un chauffage est cependant nécessaire pour obtenir quantitativement **18**.

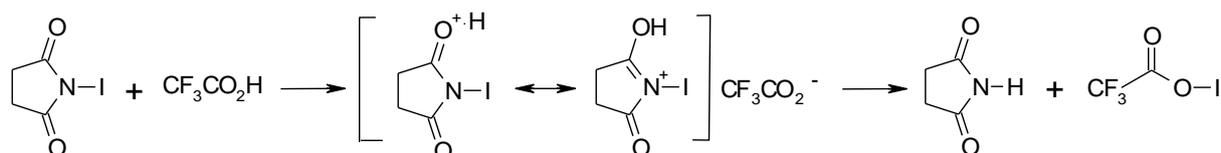


Schéma 35: Formation de l'espèce électrophile

La régiosélectivité de la iodation est vérifiée par RMN 2D, les H<sub>6</sub> étant en corrélation avec le C<sub>8</sub> en HMBC (Figure 38).

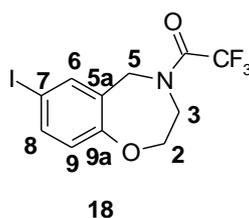


Figure 38

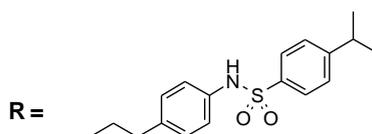
Une réaction de cyanation est ensuite réalisée dans le diméthylformamide<sup>80</sup> en présence de cyanure de cuivre, suivie d'une déprotection de l'amine qui conduit au composé cyané **20**. Toutes ces étapes de synthèse donnent de très bons rendements.

## 1-1-2- Introduction des substituants sur l'azote

### *a- Introduction par substitution nucléophile*

Parmi les substituants envisagés, nous nous sommes attachés dans un premier temps, à la synthèse du composé substitué en position 4 par le groupement prioritaire (le plus linéaire), éthylphénylsulfonamide.

<sup>89</sup> A. S. Castenet *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5047-5048.



Son introduction est d'abord tentée par une réaction de substitution nucléophile, ce qui nécessite préalablement la synthèse d'un réactif possédant un bon groupe nucléofuge, comme par exemple un halogène ou un groupement sulfonate (Schéma 36).

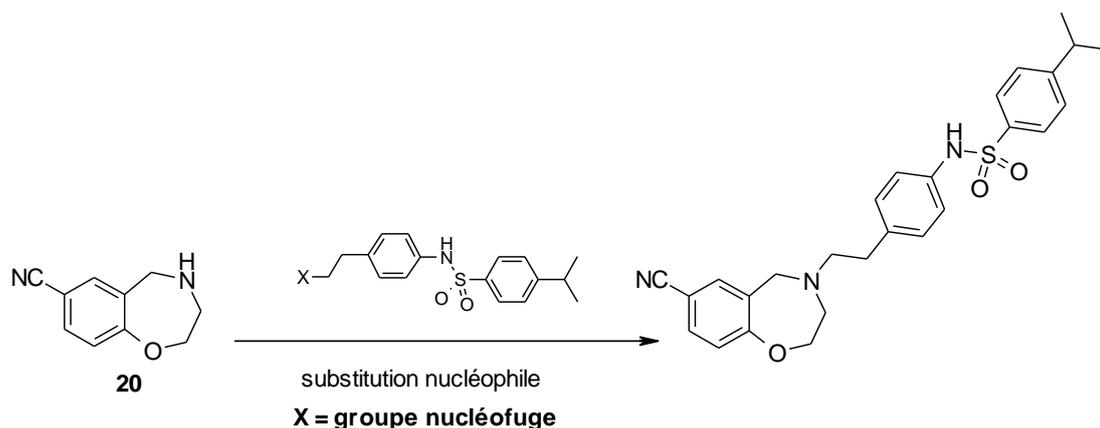


Schéma 36 : Réaction de substitution nucléophile

#### a1- Synthèse des réactifs bromés et sulfonés pour la réaction de substitution nucléophile

La synthèse de trois réactifs est envisagée :

- un dérivé bromé
- deux dérivés type sulfonate, un dérivé mésylé et un dérivé de type « tosylo »

Ces réactifs sont synthétisés à partir du *N*-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]-4-isopropylbenzènesulfonamide, lui-même obtenu à partir du 2-(4-aminophényl)éthanol commercial (Schéma 37).

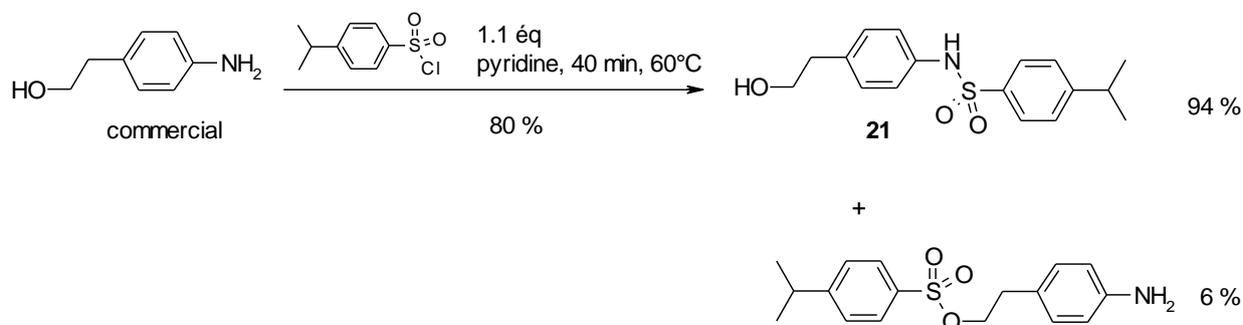


Schéma 37 : Synthèse de l'alcool 21

Le 2-(4-aminophényl)éthanol commercial est dissous dans la pyridine en présence du chlorure d'isopropylbenzènesulfonyle. Le milieu est agité 40 minutes à 60°C. Le *N*-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]-4-isopropylbenzènesulfonamide désiré **21** est obtenu avec un rendement de 80 %. Sa formation du s'accompagne de la présence à 6 % d'un composé sulfonate.

Afin de préparer le dérivé bromé, deux méthodes de bromation de la fonction hydroxylée du *N*-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]-4-isopropylbenzènesulfonamide **21** sont tentées. La première s'effectue en présence de tétrabromure de carbone et de triphénylphosphine.<sup>90</sup> Le composé attendu **22** n'est présent qu'avec un faible rendement de 18 %.

L'autre méthode met en jeu le tribromure de phosphore dans le dichlorométhane, elle fournit **22** avec un rendement acceptable de 27 % (Schéma 38).

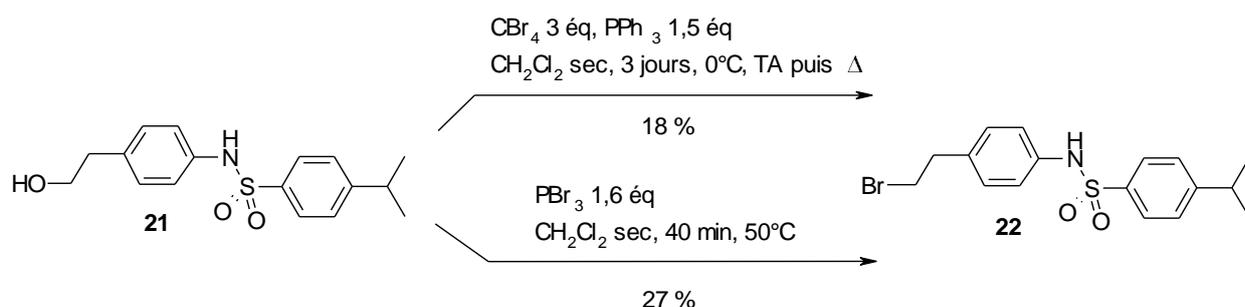


Schéma 38: Synthèse du dérivé bromé

Lors de la synthèse de la fonction sulfonamide de l'alcool **21** (Schéma 37), la formation d'un composé sulfonate a été observée.

Suite à cette observation, le 2-(4-aminophényl)éthanol commercial est mis en réaction en présence d'un excès de chlorure d'isopropylbenzènesulfonyle (2,5 équivalents) afin de créer à la fois la fonction sulfonamide et le groupe nucléofuge *para*-isopropylbenzènesulfonylé (Schéma 39).

<sup>90</sup> M. A. Avery *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 4244-4258.

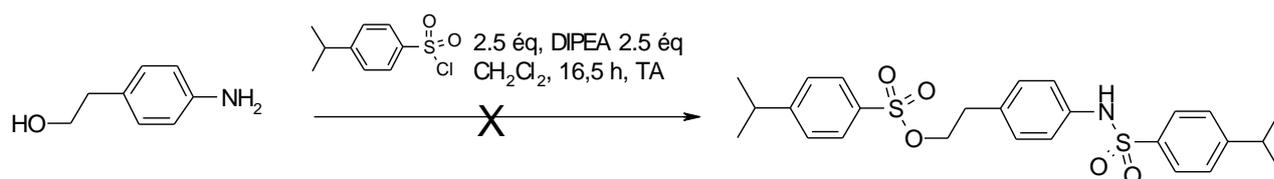


Schéma 39

La réaction aboutit à un mélange de composés dont celui désiré se trouve en quantité négligeable. La synthèse d'un dérivé mésylé est alors effectuée.

Le composé **23** est synthétisé à partir du *N*-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]-4-isopropylbenzènesulfonamide **21** en présence de triéthylamine et de chlorure de mésyle (Schéma 40).



Schéma 40 : Méthylation du composé 21

Le composé mésylé **23** est obtenu avec un bon rendement de 78 %.

#### a2- Essais de substitution nucléophile

Le composé **20** est engagé dans des réactions de substitution nucléophile en présence du dérivé bromé **22** ou du dérivé sulfoné **23**, de carbonate de potassium dans l'acétonitrile. Dans le premier cas, seul le produit de départ est récupéré, dans le second, la dégradation du milieu réactionnel est observée (Schéma 41).

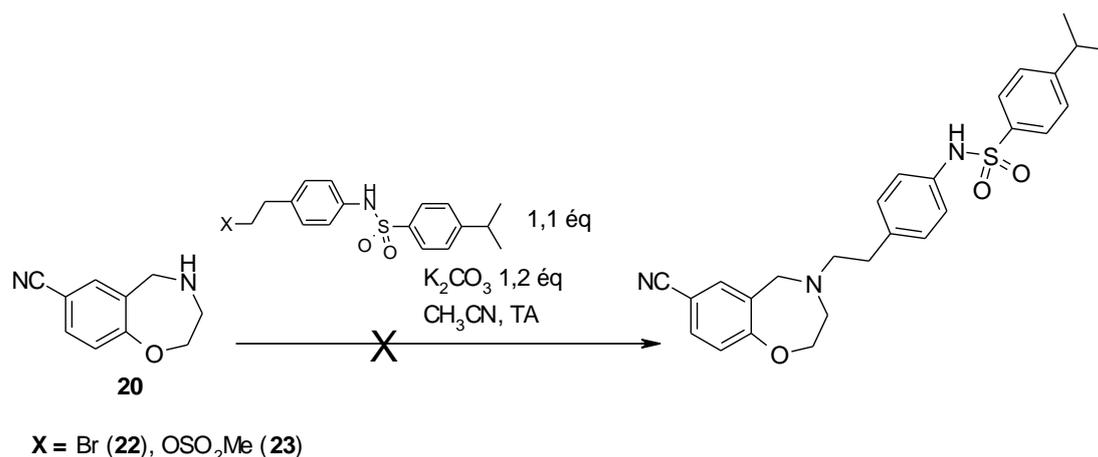
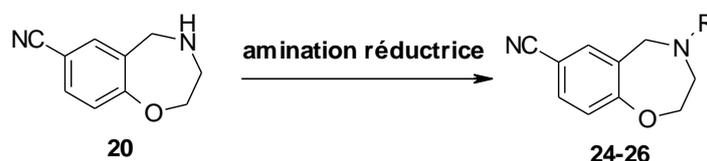


Schéma 41 : Essais de substitution nucléophile

L'introduction des divers substituants sur l'azote est alors envisagée *via* une réaction d'amination réductrice sur l'intermédiaire clé 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile **20**.

***b- Introduction des substituants par réaction d'amination réductrice sur le 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile***

L'intermédiaire clé **20** peut subir diverses réactions d'amination réductrice pour l'obtention des composés désirés.

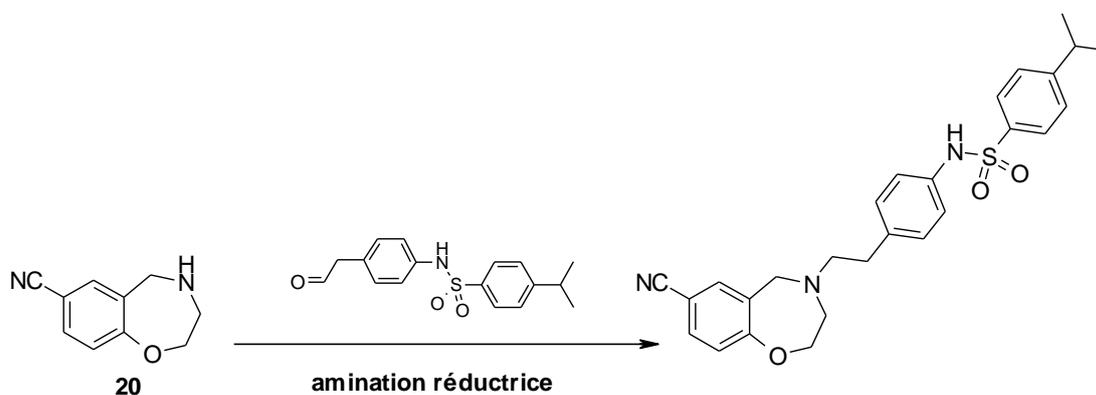
Schéma 42 : Aminations réductrices sur le composé **20**

Les conditions d'amination réductrice sont les mêmes que celles mises au point dans la série des tétrahydroisoquinoléines. Elles sont conduites à température ambiante, dans un mélange méthanol/acide acétique 2 % V/V, en présence de cyanoborohydrure de sodium et des aldéhydes commerciaux nécessaires. En présence de formaldéhyde, le composé final *N*-méthylé **24** est formé avec un rendement de 63 %. En présence de propanal et de benzaldéhyde, les composés *N*-propylé et *N*-benzylé **25** et **26** sont respectivement obtenus avec des rendements de 45 % et 85 %.

Tableau 10 : Réactions d'amination réductrice sur le composé 20

R	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits	Rendement
Me	HCHO 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	3,5 h	TA	<b>24</b>	63 %
Pr	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CHO 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	2 h	TA	<b>25</b>	45 %
Bn	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	20 h	TA	<b>26</b>	85 %

La synthèse par amination réductrice du composé *N*-substitué par le groupement éthylphénylbenzène sulfonamide nécessite la synthèse préalable de l'aldéhyde correspondant (Schéma 43).



Des essais d'oxydation de l'alcool **21** sont alors menés en présence de l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX)<sup>91,92</sup> dans différents solvants. Lorsque les essais sont conduits dans le THF distillé ou le DMSO, il ne se forme que des produits de dégradation, dans l'acétate d'éthyle, seul le produit de départ est récupéré (Schéma 44).

<sup>91</sup> J. D. More *et al.*, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3001-3003.

<sup>92</sup> J. N. Moorthy *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5419-5424.



Schéma 44 : Essais d'oxydation de l'alcool 21

L'amination réductrice peut alors être effectuée avec le 4-nitrophénylacétaldéhyde **27** préalablement synthétisé par oxydation du 2-(4-nitrophényl)éthanol.

L'oxydation se fait par l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX).<sup>91,92</sup> Un essai dans l'acétate d'éthyle n'a abouti qu'à de la dégradation. Le 4-nitrophénylacétaldéhyde est formé avec un rendement quantitatif dans le tétrahydrofur fraîchement distillé. (Schéma 45).

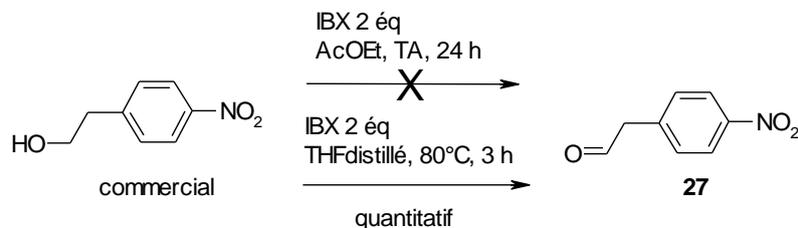


Schéma 45 : Synthèse de l'aldéhyde 27

Le composé **28** issu de l'amination réductrice avec l'aldéhyde **27** est obtenu avec un très bon rendement de 99 %. Il constitue alors un intermédiaire des produits *N*-substitués par les groupements éthylphénylsulfonamide et éthylphénylacétamide. (Schéma 46).

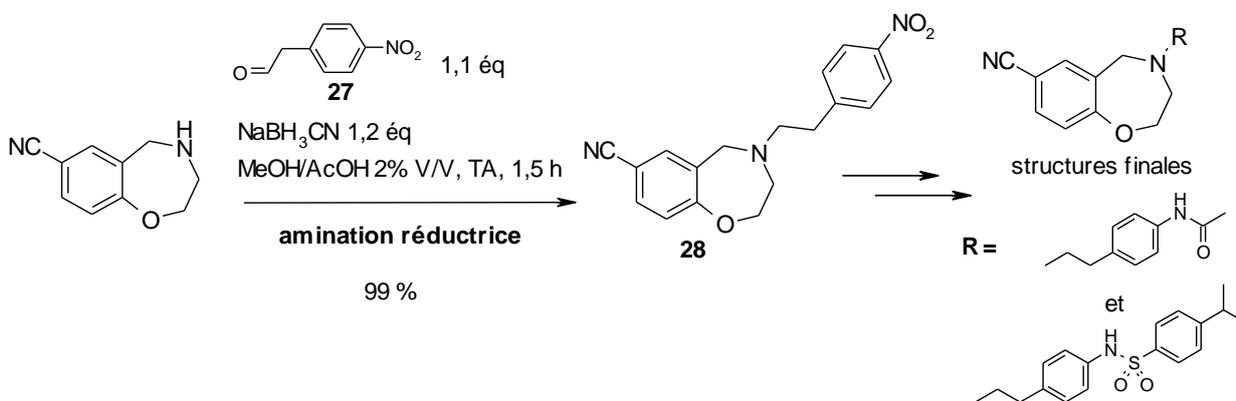


Schéma 46 : Synthèse du composé 28, précurseur des structures finales

La réduction sélective de la fonction nitro de **28** a nécessité une mise au point (Tableau 11).

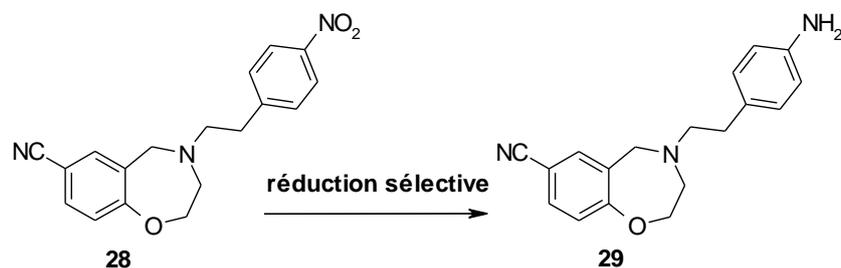


Schéma 47 : réduction de la fonction nitro

Tableau 11 : mise au point de la réduction sélective de la fonction nitro

Essai	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Pression	Produits	Rendement
1	SO <sub>4</sub> (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> 5 éq NaBH <sub>4</sub> 3 éq	EtOH Abs	24 h	TA	/	produit de départ	/
2	SnCl <sub>2</sub> 4 éq	EtOH Abs	45 min	0°C	/	produits de dégradation	/
3	H <sub>2</sub> /Pd/C 5 % cat	MeOH	1h30	TA	P.atm	mélange de produits, + produit <b>29</b>	/
4	H <sub>2</sub> /Pd/C 5 % cat	EtOH Abs	2h15 à 4 h	TA	5 bars	mélange de produits + produit <b>29</b>	/
5	H <sub>2</sub> /Pd/C 5 % cat	EtOH Abs	4 h	TA	10 bars	produit <b>29</b>	82 %

Les premiers essais sont effectués par réduction chimique (borohydrure de sodium et sulfate d'ammonium ou chlorure d'étain). Aucun de ces essais ne conduit à l'amine.

En utilisant l'hydrogénation catalytique, la réaction progresse lentement et s'accompagne de plusieurs produits non identifiés. L'essai 5, réalisé sous une pression d'hydrogène de 10 bars, dans l'éthanol absolu et en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon à 5 %, conduit au composé désiré **29** avec un bon rendement de 82 %.

Le composé **29** réagit avec le chlorure d'acétyl et en présence de la base d'Hünig dans le dichlorométhane pour conduire au produit final **30** avec un rendement de 87 %. De même, en présence de chlorure de 4-isopropylbenzènesulfonyle dans la pyridine, le produit final **31** est obtenu avec un rendement de 74 % (Schéma 48).

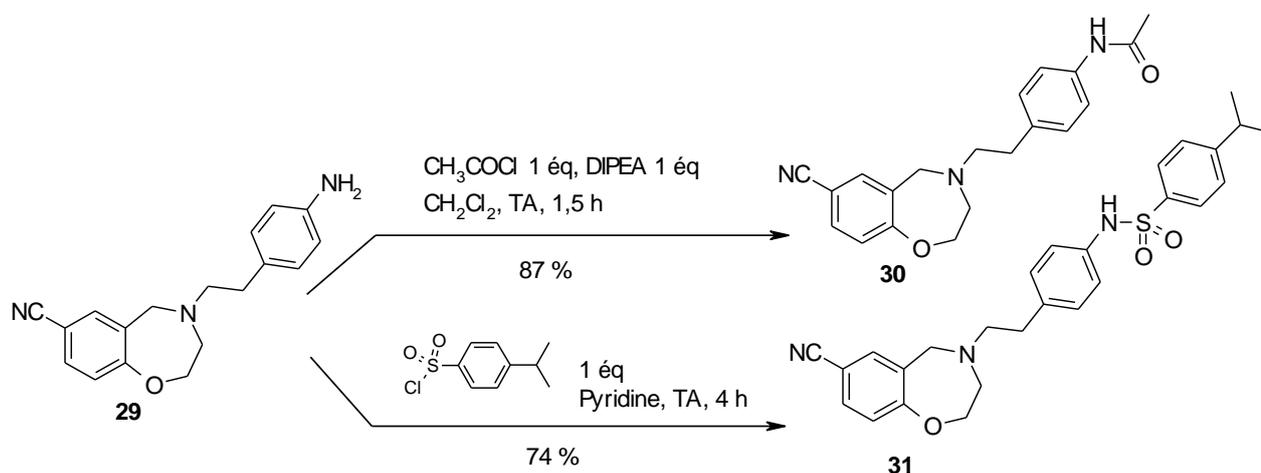


Schéma 48 : Synthèse des produits finaux 30 et 31

Les composés **24**, **25**, **26**, **30** et **31** sont envoyés en évaluation pharmacologique.

### 1-2- Synthèse des composés substitués par une fonction benzènesulfonamide

Les composés constituant cette sous série comportent les structures suivantes :

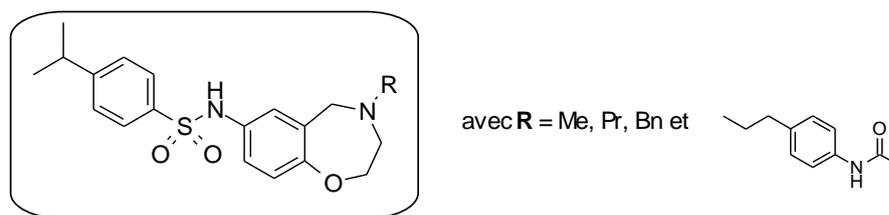


Figure 39 : Structures visées

Ces composés peuvent être envisagés à partir d'une suite de réactions sur le composé clé, la 1-(4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)éthanone (Figure 40):

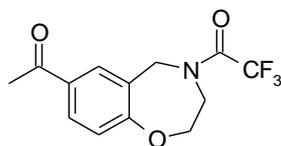


Figure 40

Au vu des observations faites sur la série précédente, la substitution de l'amine ne sera désormais réalisée que par amination réductrice.

#### 1-2-1- Rétrosynthèse envisagée pour l'obtention des composés désirés

L'acylation de Friedel-Crafts est préalablement effectuée régiosélectivement en position 7 sur la benzoxazépine *N*-protégée par un groupement trifluoroacétyle. A partir du composé formé, les étapes de synthèse peuvent être appréhendées selon des ordres différents (Schéma 49) :

- Dans la **voie A**, après la déprotection de l'amine secondaire, l'amination réductrice intervient sur le composé acylé, la synthèse de l'oxime puis le réarrangement de Beckmann sont ensuite envisagés afin d'obtenir l'acétamide *N*-alkylé.
- Dans la **voie B**, l'oxime et le réarrangement de Beckmann seront d'abord entrepris, l'amination réductrice n'intervient qu'après, l'acétamide *N*-alkylé est alors obtenu.

Dans les deux cas, la formation du sulfonamide n'est envisagée qu'à la fin.

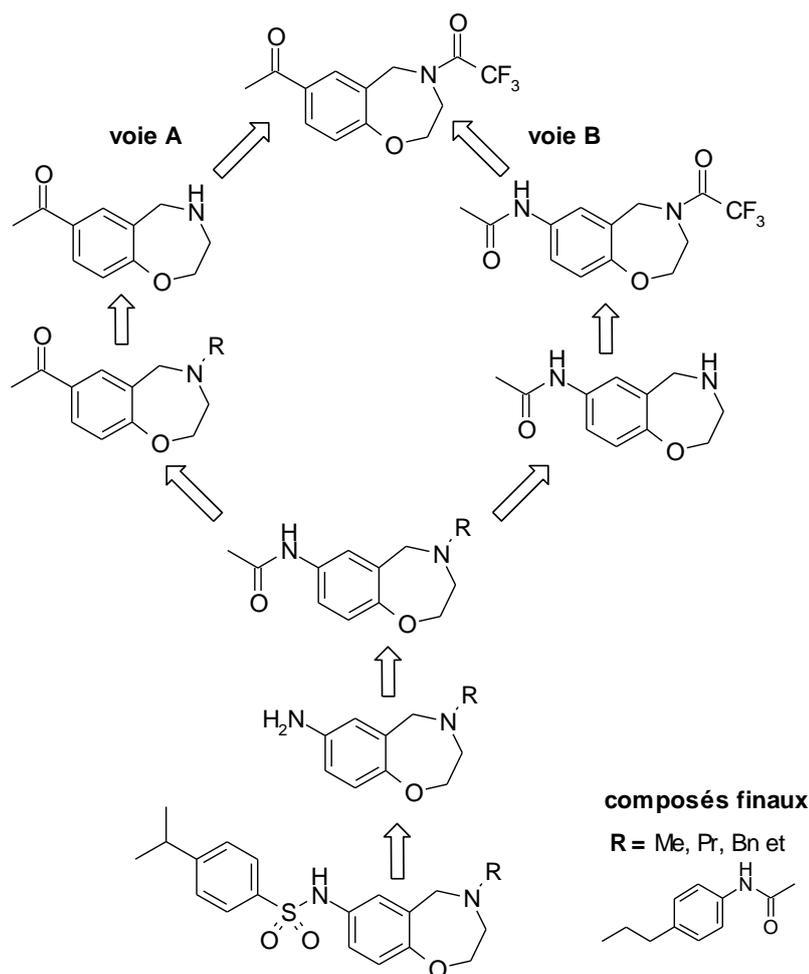


Schéma 49 : Rétrosynthèse pour l'obtention des benzènesulfonamides de la sous-série 2

### 1-2-2- Synthèse du composé acétylé et choix de la voie

#### a- Synthèse du composé acétylé

L'acylation est effectuée sur le composé protégé au niveau de la fonction amine. Cette étape se déroule de manière identique à la série des tétrahydroisoquinoléines c'est-à-dire dans le disulfure de carbone en présence de chlorure d'acétyle et d'un large excès de chlorure d'aluminium. Le composé **32** est alors obtenu de manière régiosélective (groupement acétyle en position 7) avec un excellent rendement. La régiosélectivité de la réaction est vérifiée par RMN 2D, une corrélation est observée entre les protons H<sub>6</sub> et le C<sub>8</sub> en HMBC (Schéma 50).

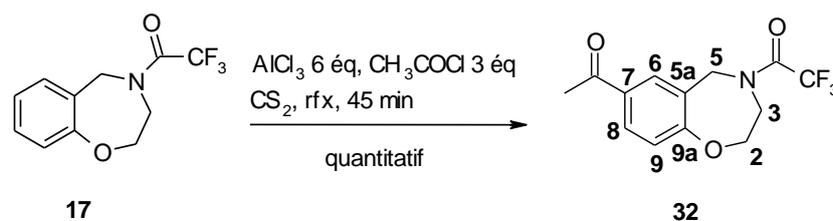


Schéma 50 : Réaction d'acylation de Friedel-Crafts

**b- Voie A : amination réductrice puis réarrangement de Beckmann**

L'amine secondaire est déprotégée en présence de carbonate de potassium dans le méthanol. Le composé **33** est formé de manière quantitative (Schéma 51).

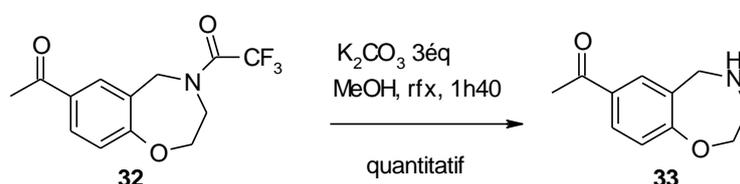


Schéma 51 : Déprotection de l'amine

Afin d'introduire le groupement méthyle sur l'amine, le composé **33** subit une réaction d'amination réductrice en présence de formaldéhyde et de cyanoborohydrure de sodium dans l'acide acétique/méthanol 2% V/V.

Le composé obtenu **34** est converti en oxime en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acétate de sodium dans le méthanol.<sup>93</sup> (Schéma 52).

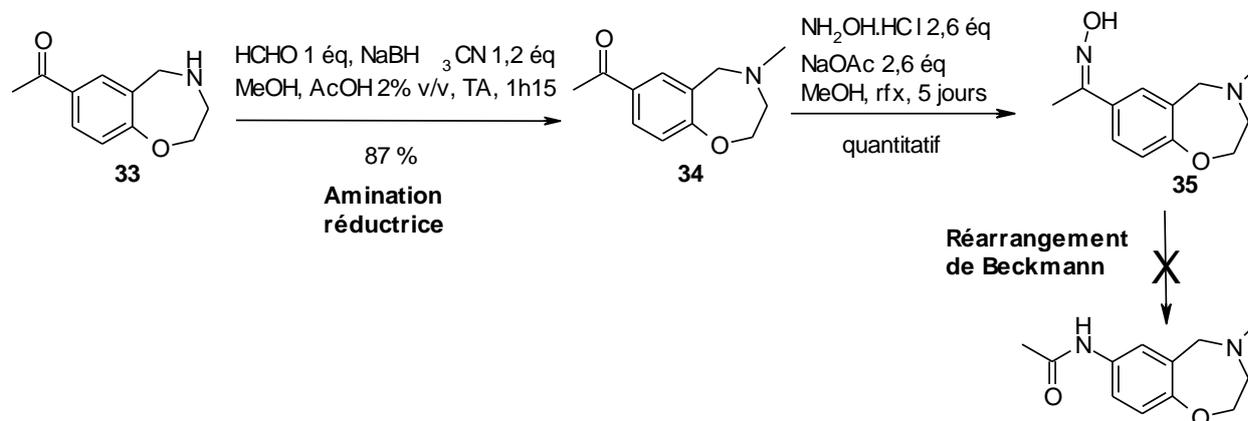


Schéma 52 : Amination réductrice, réarrangement de Beckmann

<sup>93</sup> Y. Oshiro *et al.*, *J. Med., Chem.*, **1991**, 34, 2004-2013.

Diverses méthodes de réarrangement de Beckmann sont testées pour convertir l'oxime **35** en acétamide :

- de manière classique, par traitement en milieu acide en présence d'acide sulfurique<sup>94</sup>,
- par l'utilisation de *N*-chlorosuccinimide et de triphénylphosphine<sup>95</sup>,
- par l'utilisation d'un acide de Lewis (ici le trichlorure de ruthénium<sup>96</sup>).

Tous ces essais se sont soldés par des échecs, à chaque fois, seul le produit de départ est récupéré. Le réarrangement de Beckmann est alors envisagé sur le composé *N*-protégé par un groupement trifluoroacétyl (Voie B).

### *c- Voie B : réarrangement de Beckmann puis amination réductrice*

Pour préparer directement l'acétamide en position 7 de la benzoxazépine, un essai en présence d'acide hydroxylamine-*O*-sulfonique et d'acide formique<sup>75</sup> (méthode déjà exploitée pour la série des tétrahydroisoquinoléines) a été tenté sur le composé acylé *N*-protégé **32** mais n'a pas abouti. Il est donc envisagé d'obtenir l'acétamide désiré en isolant l'intermédiaire oxime (Schéma 53).

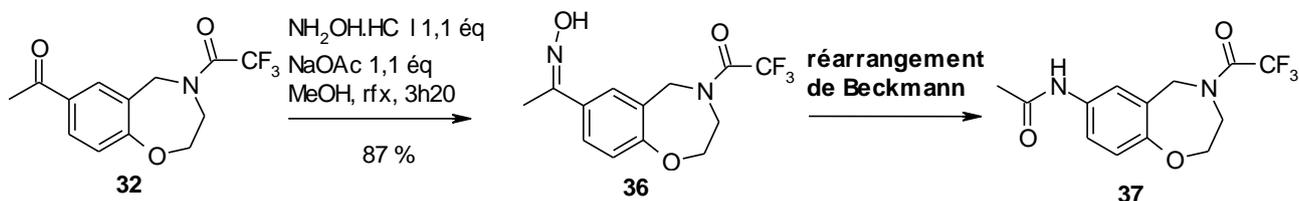


Schéma 53 : Synthèse de l'oxime puis réarrangement de Beckmann

L'action de l'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium donne accès à l'oxime **36**. A partir de ce composé, les méthodes testées précédemment sont ensuite mises en oeuvre pour réaliser le réarrangement de Beckmann.

<sup>94</sup> F. Greer *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 6649-6650.

<sup>95</sup> S. Thiebaut *et al.*, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1329-1350.

<sup>96</sup> S. K. De *et al.*, *Synth. Commun.*, **2004**, 34, 3431-3434.

Parmi ces essais, l'action du trichlorure de ruthénium<sup>96</sup> en quantité catalytique, au reflux de l'acétonitrile, permet d'obtenir l'acétamide **37** avec un rendement de 60 % (Tableau 12). Cette méthode douce peut être appliquée sur divers substrats (oximes aliphatiques ou aromatiques).

Tableau 12 : Réarrangements de Beckmann

Essai	Réactifs	Solvant	Conditions	Produits	Rendement isolé
1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	/	12 h à 50°C puis 5 h à 60°C	produit de départ, composé <b>37</b>	51 %
2	NCS 1,3 éq PPh <sub>3</sub> 1,3 éq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> sec	3 h à TA	produit de départ, composé <b>37</b>	15 % Difficulté de séparation avec Ph <sub>3</sub> PO
3	RuCl <sub>3</sub> 0,5 éq	CH <sub>3</sub> CN	2 h à TA puis 13 h au reflux	produit de départ, composé <b>37</b>	60 %

Bien que le réarrangement de Beckmann en présence de trichlorure de ruthénium donne un rendement correct de 60 %, ce réactif n'est pas adapté aux synthèses sur des quantités plus importantes d'oxime car il reste cher et a tendance à se dégrader rapidement. D'autres méthodes, moins coûteuses et plus adaptées sont alors essayées.

Tableau 13 : Réarrangements de Beckmann

Essais	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits	Rendement isolé
1 <sup>(97)</sup>	APTS 0,1 éq ZnCl <sub>2</sub> 0,1 éq	MeNO <sub>2</sub>	21 h	reflux	produit de départ, composé <b>37</b>	70 %
2 <sup>(97)</sup>	APTS 0,1 éq ZnBr <sub>2</sub> 0,1 éq	MeNO <sub>2</sub>	6 h	reflux	produit de départ, composé <b>37</b>	78.5 %
3 <sup>(97)</sup>	APTS 0,1 éq ZnCl <sub>2</sub> 0,1 éq	CH <sub>3</sub> CN	4 h	reflux	composé <b>37</b>	92 %
4 <sup>(97)</sup>	APTS 0,1 éq ZnBr <sub>2</sub> 0,1 éq	CH <sub>3</sub> CN	23 h	reflux	produit de départ, composé <b>37</b>	50 %
5 <sup>(98)</sup>	HgCl <sub>2</sub> 0,12 éq	CH <sub>3</sub> CN	14 h	reflux	produit de départ	24 %
6 <sup>(99)</sup>	ClSO <sub>3</sub> H 0,5 éq	Toluène	24 h	90°C	produit de départ, composé <b>37</b>	42 %

<sup>97</sup> L-F. Xiao *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7218-7221

<sup>98</sup> C. Ramalingan *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4536-4538.

<sup>99</sup> D. Li *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 671-674.

Différents acides de Lewis : chlorure de zinc, bromure de zinc en présence d'acide *para*-toluènesulfonique<sup>97</sup> ou chlorure de mercure<sup>98</sup> sont expérimentés dans divers solvants (nitrométhane, acétonitrile).

Un essai en présence d'acide chlorosulfonique<sup>99</sup> dans le toluène est également effectué. Toutes ces méthodes sont peu coûteuses, douces et faciles à appliquer. Le mécanisme de la réaction de réarrangement de Beckmann mettant en œuvre un oxime sous forme activée est classiquement présenté comme un acte réactionnel concerté. Ceci semble confirmé par la stéréochimie qui caractérise généralement ce réarrangement. Le groupe qui migre est en position *anti* de l'oxygène de l'oxime. Les différents acides de Lewis utilisés et l'acide chlorosulfonique jouent le rôle d'activateur (Schéma 54).

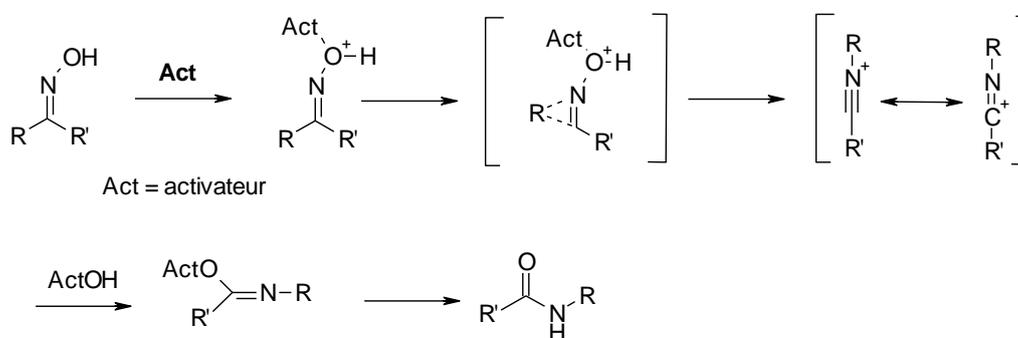


Schéma 54 : Mécanisme du réarrangement de Beckmann à partir de l'oxime

Les essais en présence de chlorure de mercure et d'acide chlorosulfonique ne fournissent le composé **37** qu'avec de faibles rendements (24 % et 42 % respectivement) contrairement à ceux réalisés en présence de chlorure de zinc et de bromure de zinc qui les améliorent (de 50 % à 92 %). Les meilleures conditions réactionnelles combinent le chlorure de zinc, en présence d'acide *para*-toluènesulfonique, au reflux de l'acétonitrile (essai 3), le composé **27** est formé avec un rendement de 92 %. Une déprotection sélective de la fonction amine secondaire de **37** réalisée par du carbonate de potassium dans le méthanol conduit au composé **38**.

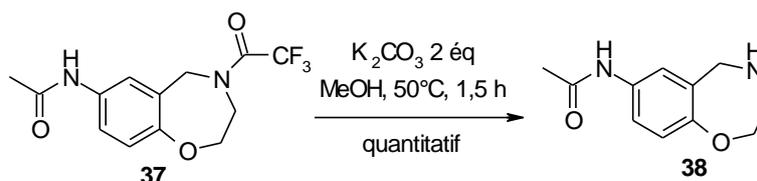


Schéma 55 : Déprotection sélective du composé **37**

La voie B s'est montrée plus concluante que la voie A pour l'obtention du composé **38** qui peut désormais subir diverses réactions d'amination réductrice.

### 1-2-3- Introduction des substituants par réaction d'amination réductrice sur le *N*-(2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)acétamide

#### *a- Introduction des groupements N-méthylé, N-propylé et N-benzylé*

Le *N*-(2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)acétamide **38**, est ensuite engagé dans diverses réactions d'amination réductrice selon les mêmes conditions que celles mises en œuvre lors de la synthèse des produits de la sous-série 1.

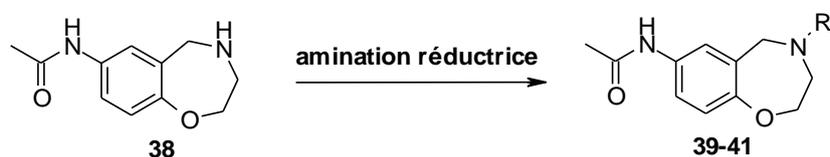


Schéma 56 : Amination réductrice sur le composé **38**

Tableau 14 : Réactions d'amination réductrice sur le composé **38**

R	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits	Rendement
Me	HCHO 1,6 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,7 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	4 h	TA	<b>39</b>	88 %
Pr	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CHO 1,2 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	45 min	50°C	<b>40</b>	53 %
Bn	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO 1,2 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	1 h	60°C	<b>41</b>	66 %

Les composés *N*-méthylé, *N*-propylé et *N*-benzylé **39**, **40** et **41** sont hydrolysés en présence d'acide sulfurique concentrée dans du méthanol.

Les composés **42**, **43** et **44** sont respectivement obtenus. L'amine résultante réagit avec le chlorure de 4-isopropylbenzènesulfonyle dans l'acétonitrile pour conduire à la synthèse de la fonction sulfonamide.

Cette étape est réalisée en présence de DIPEA pour l'obtention de **45**, la présence d'un dérivé disubstitué explique le mauvais rendement. Par la suite, la pyridine est utilisée pour limiter la disubstitution et obtenir les composés **46** et **47** (Schéma 57).

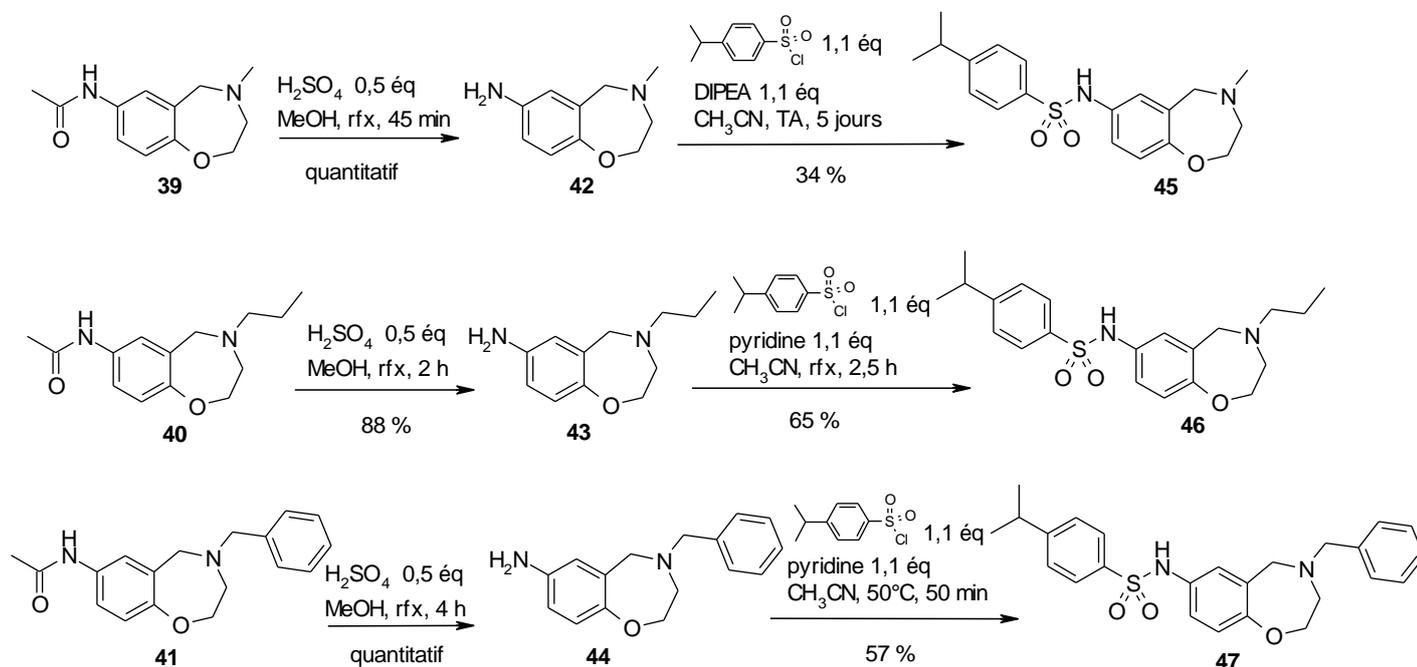


Schéma 57

### b- Introduction du groupement éthylphénylacétamide

Le dernier composé de cette série, substitué en position 4 par le groupement, éthylphénylacétamide est synthétisé à partir de l'intermédiaire **37**. En effet, il est nécessaire de protéger préalablement l'acétamide de **37** pour éviter la présence de deux fonctions acétamides après l'étape d'amination réductrice. L'hydrolyse sélective de celle située en position 7 serait ensuite difficilement réalisable (Schéma 58).

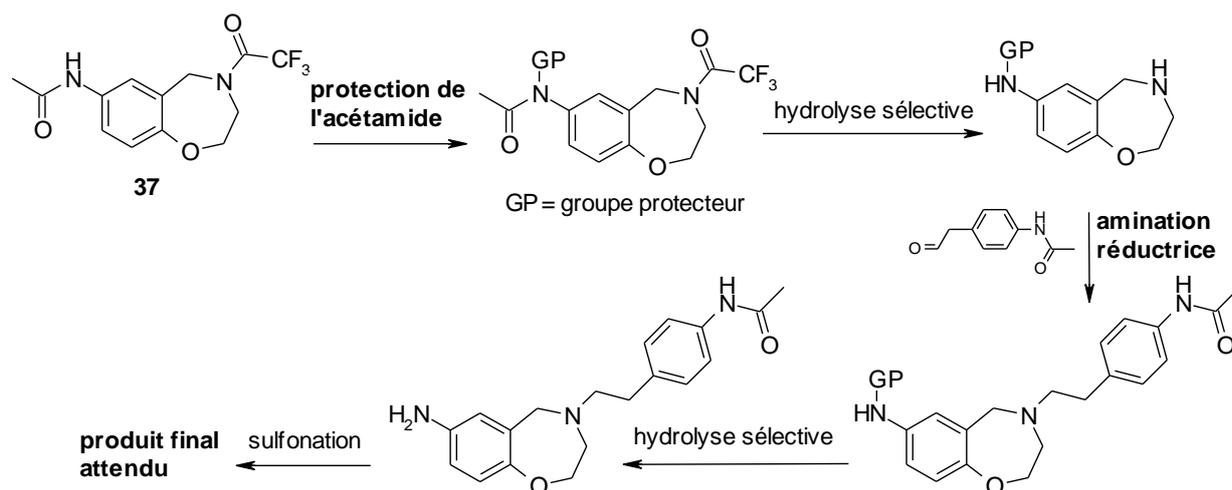


Schéma 58

L'étape d'amination réductrice nécessite la synthèse préalable du *N*-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide.

*b1- Synthèse de l'aldéhyde N-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide*

Le *N*-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide peut être obtenu soit par réduction puis acétylation du 4-(nitrophényl)acétaldéhyde **27**, soit par oxydation du *N*-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]acétamide (Schéma 59).

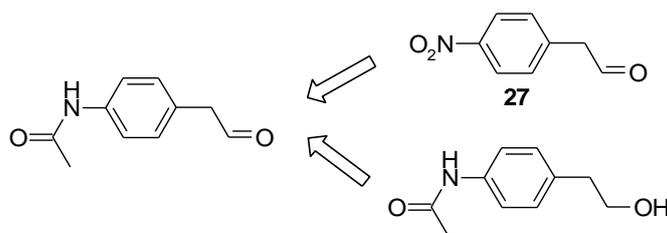


Schéma 59 : Voies d'accès au *N*-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide

**Synthèse du *N*-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide à partir du 4-(nitrophényl)acétaldéhyde**

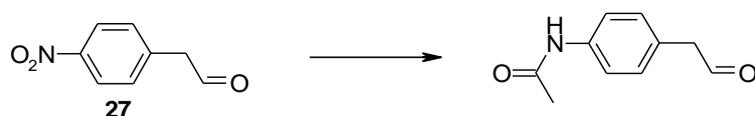


Schéma 60

**Réduction sélective de la fonction nitro**

Dans un premier temps, il est envisagé de réduire sélectivement la fonction nitro sans protection de l'aldéhyde.

Pour cela, des essais de réduction sont tentés sous hydrogène en présence de palladium sur charbon dans l'anhydride acétique afin de piéger l'amine formée en l'acétylant. Aucun de ces essais n'a permis d'obtenir le composé désiré (Tableau 15).

Tableau 15 : réduction du nitro et acétylation

Essai	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits
1	H <sub>2</sub> / Pd / C 5 %	(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	4 h	TA	Produit de départ
2	H <sub>2</sub> / Pd / C 10 %	(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	5 h	TA	Produits indéterminés

Des réactions de réduction sélective de la fonction nitro sont alors effectuées. Le premier essai est une hydrogénation en présence d'oxyde de platine, en milieu acide afin de piéger l'amine sous forme de chlorhydrate. Ce premier essai ne conduit qu'à de la dégradation. Le second est réalisé en présence de chlorure d'étain en milieu acide. A nouveau, de la dégradation est obtenue. Une dernière tentative est réalisée en présence de borohydrure de sodium et de sulfate d'ammonium. Cette méthode est décrite<sup>100</sup> comme étant sélective des fonctions nitro, notamment lorsque la molécule possède d'autres fonctions pouvant être réduites (comme des fonctions aldéhydes). Malheureusement, le produit attendu n'est pas obtenu (Tableau 16).

Tableau 16 : Réduction sélective de la fonction nitro

Essai	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits
1	H <sub>2</sub> , HClcc 1éq PtO <sub>2</sub> cat	EtOH	5 h	TA	dégradation
2	SnCl <sub>2</sub> 4 éq	HCl	1 h	80°C	dégradation
3	NaBH <sub>4</sub> 2 éq (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 5 éq	EtOH Abs	45 min	TA	Produit indéterminé

<sup>100</sup> S. Gohain *et al.*, *Chem. Lett.*, **1995**, 24, 725-726.

**Passage par une protection de la fonction aldéhyde du 4-(nitrophényl)acétaldéhyde**

Les tentatives de réduction sélective de la fonction nitro ayant échouées, la fonction aldéhyde est préalablement protégée sous forme de dioxolane en présence d'éthylène glycol et d'acide *para*-toluène sulfonique au reflux du benzène<sup>101</sup> afin de pouvoir réduire la fonction nitro. Celle-ci est réduite dans les conditions classiques, sous atmosphère d'hydrogène et en présence de palladium sur charbon. L'acétamide est synthétisé en présence de chlorure d'acétyle et de triéthylamine. Le composé **50** est obtenu. Une dernière étape de déprotection de l'aldéhyde est nécessaire pour obtenir le *N*-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide désiré (Schéma 61).

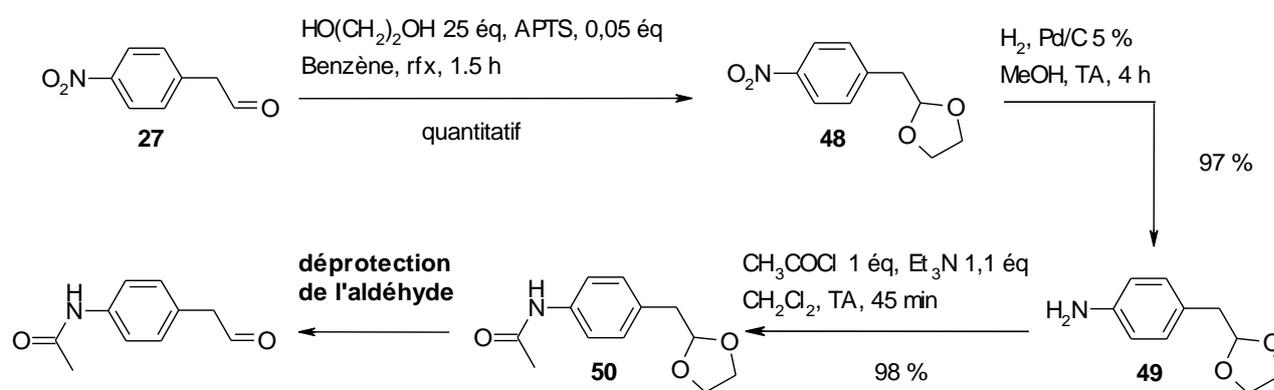


Schéma 61

Différents essais de déprotection de l'aldéhyde ont été réalisés :

Tableau 17 : Déprotection de l'aldéhyde

Essai	Réactifs	Solvant	Conditions	Produits
1	HClcc 1 éq	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	17 h à TA puis 24 h au rfx	produit de départ puis dégradation
2	CBr <sub>4</sub> 0,2 éq	CH <sub>3</sub> CN / H <sub>2</sub> O	3 jours à 80°C	dégradation
3	PPTS 10 % molaire	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	17 h à TA puis 24 h à 40°C	dégradation
4	APTS 0,01 éq	H <sub>2</sub> O / THF	24 h à TA	dégradation
5	FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O 3,5 éq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,5 h à TA	produit de départ, dégradation

<sup>101</sup> G.W. Gribble *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 1001-1003.

Un premier essai dans des conditions classiques est effectué en présence d'acide chlorhydrique dans l'acétone<sup>102</sup> conduisant au produit de départ puis à la dégradation.

Un essai de déprotection est réalisé en présence de tétrabromure de carbone dans un mélange eau-acétonitrile.<sup>103</sup> Cette méthode génère *in situ* de l'acide bromhydrique, plus acide que l'acide chlorhydrique.

D'autres tentatives de déprotection de l'aldéhyde sont réalisées en milieu acide modéré en présence de sulfonate de *para*-toluène pyridinium et d'acide *para*-toluène sulfonique (essais 3 et 4).

Bien que les hydrolyses de dioxolanes soient difficiles dans des conditions douces, un essai en présence de chlorure de fer hexahydraté dans le dichlorométhane est effectué. Cette méthode, spécifique des dioxolanes est décrite<sup>104</sup> comme efficace sur divers composés et donnerait l'aldéhyde souhaité avec de bons rendements.

Aucune de ces conditions opératoires n'a permis d'isoler l'aldéhyde, seuls des produits de dégradation sont récupérés.

Le dioxolane étant une protection de l'aldéhyde difficile à hydrolyser, l'aldéhyde du 4-(nitrophényl)acétaldéhyde est protégé sous forme d'acétal diéthylique (Schéma 62).

Un premier essai de protection de l'aldéhyde en acétal diéthylique est effectué dans l'éthanol au reflux en présence d'acide *para*-toluène sulfonique. L'acétal diéthylique n'est obtenu qu'avec un faible rendement de 23 %. La protection est donc réalisée dans les mêmes conditions que pour le dioxolane : éthanol, acide *para*-toluène sulfonique dans le benzène. Le composé désiré **41** est obtenu avec un rendement de 65 %.

La réduction est effectuée de la même manière que précédemment, sous atmosphère d'hydrogène et en présence de palladium sur charbon. L'acétylation est réalisée en présence de chlorure d'acétyle et de triéthylamine.

---

<sup>102</sup> K. D. Janda *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5427-5434.

<sup>103</sup> S. Y. Adam *et al.*, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14255-14262.

<sup>104</sup> S. E. Sen *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6684-6686.

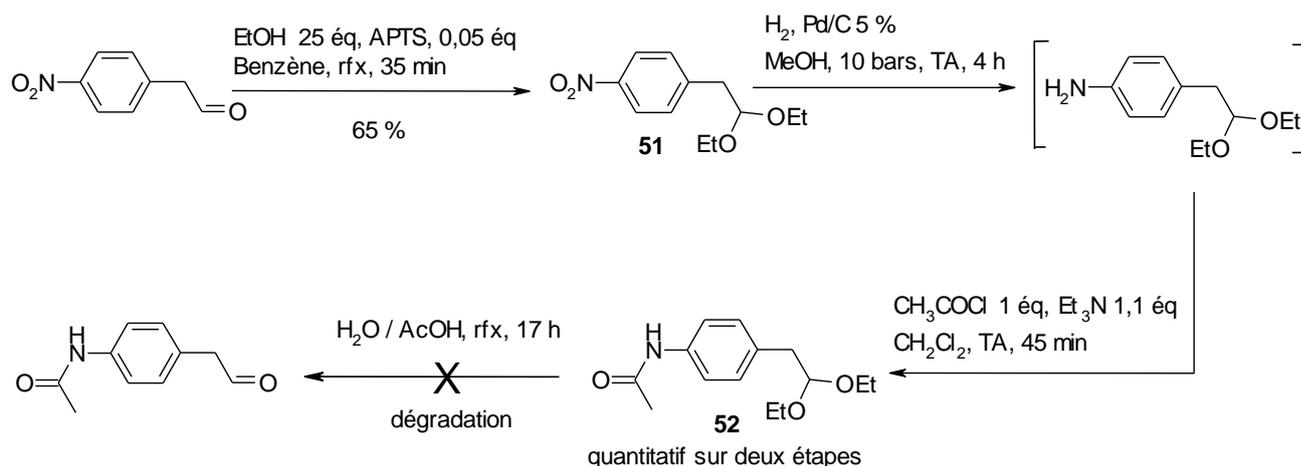


Schéma 62

Le composé **52** est obtenu avec un rendement quantitatif sur les deux étapes. Une tentative de déprotection est effectuée dans un mélange eau / acide acétique au reflux. Cette tentative n'a abouti qu'à de la dégradation.

Il convient donc d'accéder à l'aldéhyde par oxydation de l'alcool primaire correspondant.

### Synthèse du *N*-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide à partir du *N*-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]acétamide

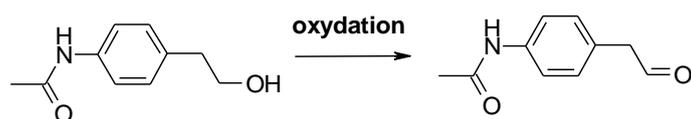


Schéma 63

Dans un premier temps, il s'agit d'accéder au *N*-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]acétamide de départ.

Une acétylation en présence de chlorure d'acétyle et de triéthylamine sur le 2-(4-aminophényl)éthanol, produit commercial, est donc effectuée. Cette étape conduit à un mélange de deux composés : le composé souhaité et un composé diacétylé. Le mélange est alors repris dans le méthanol en présence de carbonate de potassium ce qui permet d'obtenir uniquement le composé désiré **53** avec un rendement quantitatif (Schéma 64).

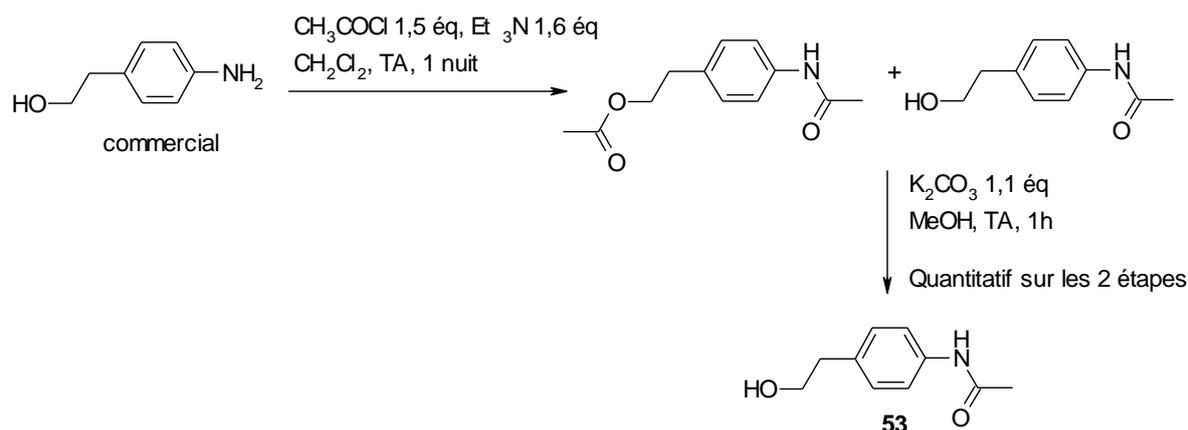


Schéma 64 : Synthèse du N-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]acétamide

Différentes méthodes d'oxydation sont alors testées pour accéder à l'aldéhyde à partir de l'alcool **53**. Avant de mettre au point les conditions de synthèse qui furent utilisées pour l'obtention quantitative, en présence d'IBX, du 4-nitrophénylacétaldéhyde **27** (page 134, Schéma 45), un certain nombre d'essais ont été réalisés (Tableau 18).

Tableau 18 : Oxydation d'alcool en aldéhyde

Essai	Réactifs	Solvant	Conditions	Produits
1	$(\text{COCl})_2$ 2 éq DMSO 3,98 éq $\text{Et}_3\text{N}$ 10 éq	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	24 h à TA	produit de départ, dégradation
2	$\text{SO}_3$ pyridine 5 éq DMSO 17,9 éq $\text{Et}_3\text{N}$ 6 éq	$\text{CHCl}_3$	12 h à TA puis 12 h au reflux	dégradation
3	PDC 1,1 éq	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ sec	20 h à TA	produit de départ, dégradation
4	PCC 1 éq	$\text{CHCl}_3$	2 h à TA puis 17 h au reflux	produit de départ dégradation
5	Periodinane 1 éq	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	15 h à TA puis 24 h à 40°C	produit de départ
6	IBX 2 éq	THF	3 h à 80°C	Produit désiré <b>54</b> Rdt quantitatif

Les essais 1 et 2 mettent en œuvre des conditions classiques d'oxydation douces d'alcool primaire en aldéhyde telles que les réactions de Swern<sup>105</sup> et de Parikh Von Doering.<sup>106,107</sup>

<sup>105</sup> S. Castro *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 3312-3315.

<sup>106</sup> J. P. Parikh, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5505-5507.

<sup>107</sup> J. S. Panek, C. E. Masse, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8290-8291.

Dans les deux cas, lorsqu'il y a disparition du produit de départ, des produits de dégradation se forment.

Des tentatives d'oxydations plus douces sont alors tentées en présence du réactif de Collins (dichromate de pyridinium<sup>108</sup>) et de chlorochromate de pyridinium<sup>109</sup> (essais 3 et 4). On note encore l'apparition de produits de dégradation.

Une oxydation est effectuée dans les conditions de Dess-Martin, en présence de périodinane<sup>110</sup>, mais seul le produit de départ est récupéré.

Enfin, l'utilisation de l'IBX (acide 2-iodoxybenzoïque)<sup>91,92</sup> conduit, en trois heures, à 80°C dans le tétrahydrofurane, au composé souhaité **54** avec un rendement quantitatif.

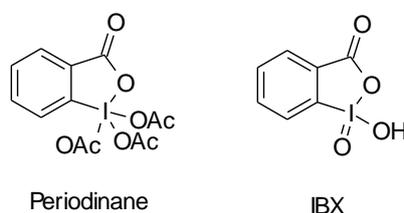


Figure 41 : Periodinane et IBX

*b2- Synthèse du dérivé N-{4-[2-(7-(4-isopropylphénylsulfonyl)amino-(2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-4-yl)éthyl]phényl}acétamide*

Le composé **37** est donc protégé en présence de Boc<sub>2</sub>O et de DMAP dans l'acétonitrile afin d'obtenir **55**. Une hydrolyse basique, utilisant l'hydroxyde de potassium, permet d'hydrolyser les deux fonctions amidiques sélectivement par rapport au groupement carbamate. Une amination réductrice en présence de l'aldéhyde préalablement synthétisé **54**, conduit au composé **57**. Ce dernier composé est déprotégé<sup>111,112</sup> dans un mélange dichlorométhane/acide trifluoroacétique afin d'obtenir l'amine libre, qui en présence de chlorure de 4-isopropylbenzènesulfonyle et de pyridine dans l'acétonitrile aboutit au composé final **59** (Schéma 65).

<sup>108</sup> J. C. Collins, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 30, 3363-3366.

<sup>109</sup> S. Agarwal *et al.*, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4417-4420.

<sup>110</sup> D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4155-4156.

<sup>111</sup> T. Anai *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 6232-6239.

<sup>112</sup> S. Ghirmai *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 1913-1924.

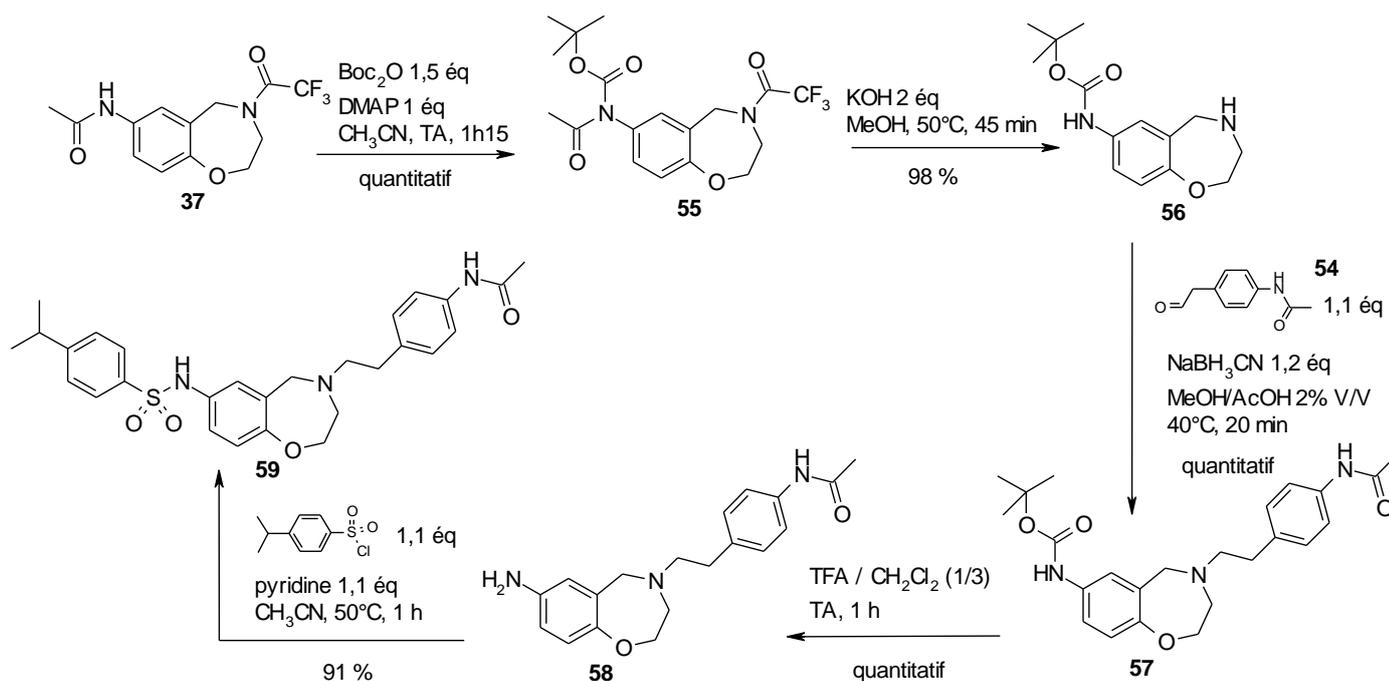


Schéma 65

Cette voie de synthèse donne de très bons rendements et permet l'obtention rapide du produit désiré.

Les composés finaux **45**, **46**, **47** et **59** sont envoyés en évaluation pharmacologique.

### 1-3- Synthèse des benzoxazépinesulfonamides

Les composés constituant cette sous-série comportent la structure suivante :

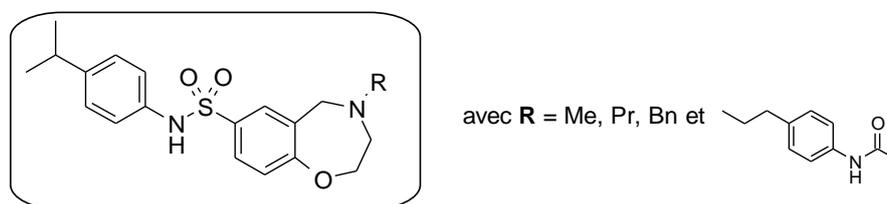


Figure 42 : Composés visés

Afin d'accéder à ces composés, la rétrosynthèse suivante est envisagée :

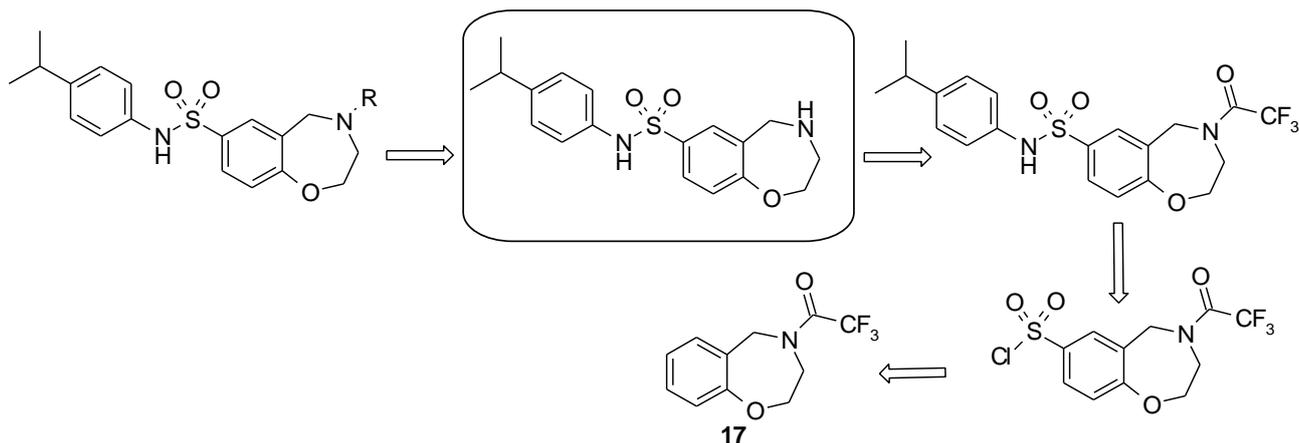


Schéma 66 : Rétrosynthèse envisagée pour l'obtention des produits désirés

L'étape clé de cette synthèse est la réaction de chlorosulfonation régiosélective en position 7 sur le composé 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine *N*-trifluoroacétylé **17**. Le groupement chlorosulfonyl devient précurseur d'une fonction sulfonamide.

La déprotection de la fonction amine fournit un composé clé, qui, engagé dans une dernière étape d'amination réductrice, permet l'obtention des composés finaux désirés.

### 1-3-1- Synthèse du composé clé : le *N*-(4-isopropylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-sulfonamide

#### *a- Réaction de chlorosulfonation*

Cette étape a nécessité quelques mises au point (Tableau 19).

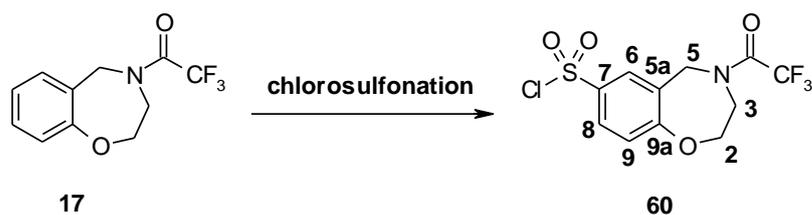


Schéma 67 : Chlorosulfonation

Tableau 19 : Réactions de chlorosulfonation

Essai	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits	Rendement
1	ClSO <sub>3</sub> H 3 éq	CHCl <sub>3</sub>	1 nuit	0°C puis TA	Produit de départ	/
2	ClSO <sub>3</sub> H 28 éq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30 min	0°C	Produit indéterminé	/
3	ClSO <sub>3</sub> H 5 éq	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10 min	0°C puis TA	<b>60</b>	34 %
4	ClSO <sub>3</sub> H 10 éq	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 min	0°C	<b>60</b>	64 %
5	ClSO <sub>3</sub> H 10 éq	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	35 min	TA	<b>60</b>	90 %

Les mises au point ont consisté à étudier le nombre d'équivalents d'acide chlorosulfonique nécessaire, la température et le temps réactionnel pour l'obtention du composé souhaité avec un rendement optimal.

Un premier essai en présence de trois équivalents d'acide chlorosulfonique dans le chloroforme ne donne que le produit de départ. L'acide chlorosulfonique utilisé en large excès selon un mode opératoire décrit dans la littérature<sup>113</sup> n'aboutit pas non plus au composé escompté. En utilisant cinq équivalents de ce dernier<sup>114</sup>, le produit voulu n'est formé qu'avec un faible rendement rendant difficile la suite de la synthèse. Enfin, les meilleures conditions mettent en jeu dix équivalents d'acide chlorosulfonique, à température ambiante (essai 5), le composé **60** étant obtenu avec un rendement de 90 %.

Cette réaction est régiosélective, seul le produit monosubstitué en position 7 est observé (vérification réalisée par RMN 2D, une corrélation existant entre les H<sub>6</sub> et le C<sub>8</sub> en HMBC, Schéma 67).

### *b- Synthèse du sulfonamide*

L'étape de synthèse du sulfonamide **61** à partir de **60** en présence d'isopropylaniline a également nécessité une optimisation.

<sup>113</sup> E. J. Glamkowski *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1979**, 22, 106-109.

<sup>114</sup> A. B. Borror *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2047-2052.

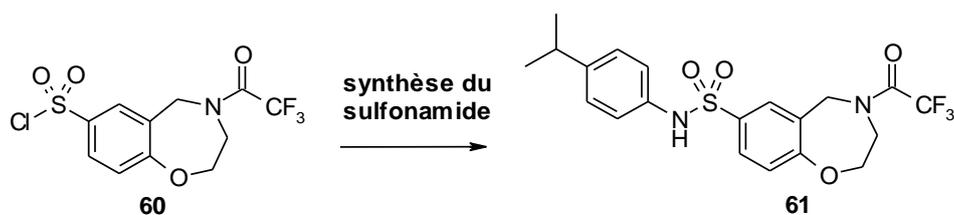


Schéma 68 : Synthèse du sulfonamide

Tableau 20 : Synthèse du sulfonamide

Essai	Réactifs	Solvant	Conditions	Produits	Rendement
1	4-isopropylaniline 1,4 éq	pyridine	18 h à TA puis 28 h à 50°C	composé <b>61</b>	30 %
2	4-isopropylaniline 1,1 éq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /pyridine 1/1	15 min à TA	composé <b>61</b>	44 %
3	4-isopropylaniline 1,3 éq 2,6-lutidine 5 éq	acétone	40 min à 60°C	composé <b>61</b>	quantitatif

L'optimisation a consisté, là encore, à varier les conditions opératoires : méthode aux micro-ondes, méthodes classiques en phase liquide avec changement de base et de solvant.

Dans un premier temps, la synthèse du sulfonamide a été tentée sous irradiations micro-ondes, en présence de la 4-isopropylaniline et sans solvant.<sup>115</sup> Le rendement obtenu est moyen (44 %) car cette méthode aurait demandé à être optimisée. Cependant des méthodes plus classiques réalisées simultanément en phase liquide et en présence de base sont mises en œuvre et fournissent de meilleurs résultats (essai 3).

La pyridine<sup>116</sup> (essais 1 et 2) utilisée seule comme solvant ou en mélange avec du dichlorométhane permet l'obtention de **61** avec des rendements respectifs de 30 % et 44 %. La présence de 2,6-lutidine<sup>117</sup> (essai 3) comme base dans l'acétone fournit le composé souhaité quantitativement.

L'amine du composé **61** subit ensuite une déprotection en milieu basique. L'intermédiaire clé **62** est ainsi obtenu.

<sup>115</sup> A. K. Sharma *et al.*, *Synthetic Comm.*, **2004**, 34, 3807-3819.

<sup>116</sup> Y. Xue *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 2156-2166.

<sup>117</sup> L. Li *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 1638-1642.

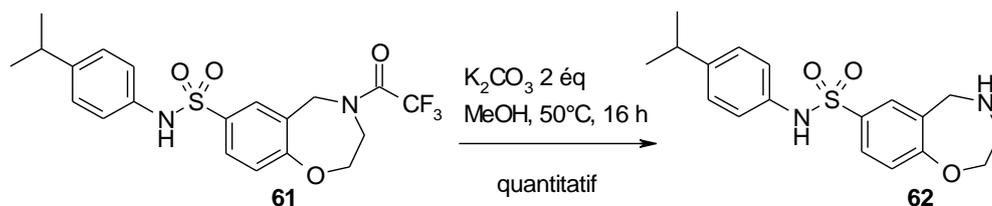


Schéma 69 : Déprotection du composé 61

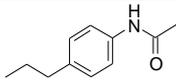
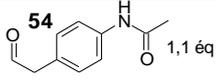
### 1-3-2- Introduction des substituants par réaction d'amination réductrice sur le *N*-(4-isopropylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-sulfonamide

Le composé **62** est ensuite engagé dans diverses réactions d'amination réductrice, selon des conditions déjà utilisées, pour l'obtention des composés attendus.



Schéma 70 : Amination réductrice sur le composé 62

Tableau 21 : Réactions d'amination réductrice sur le composé 62

R	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits	Rendements
Me	HCHO 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	18 h	TA	<b>63</b>	98 %
Pr	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CHO 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	1 h	TA	<b>64</b>	92 %
Bn	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO 1,2 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	18 h	TA	<b>65</b>	97 %
	 <b>54</b> 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	14 h	50°C	<b>66</b>	82 %

Les composés **63**, **64**, **65** et **66** ont été envoyés en évaluation pharmacologique.

Afin d'obtenir le composé final **66**, une autre méthode de synthèse est menée en parallèle. Le composé **62** est également engagé dans une amination réductrice en présence du 4-nitrophénylacétaldéhyde **27**. Le composé obtenu est ensuite réduit, sous atmosphère d'hydrogène, au niveau de sa fonction nitro. Ces deux étapes fournissent des rendements de 71 % et 63 % respectivement. La dernière étape d'acétylation de l'amine, effectuée en présence de chlorure d'acétyle dans la pyridine, fournit le composé **66** avec un rendement moyen de 60 % (Schéma 71).

La méthode d'amination réductrice en présence du composé **62** et du *N*-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide s'avère plus concluante en procurant le produit attendu avec un bon rendement de 82 %.

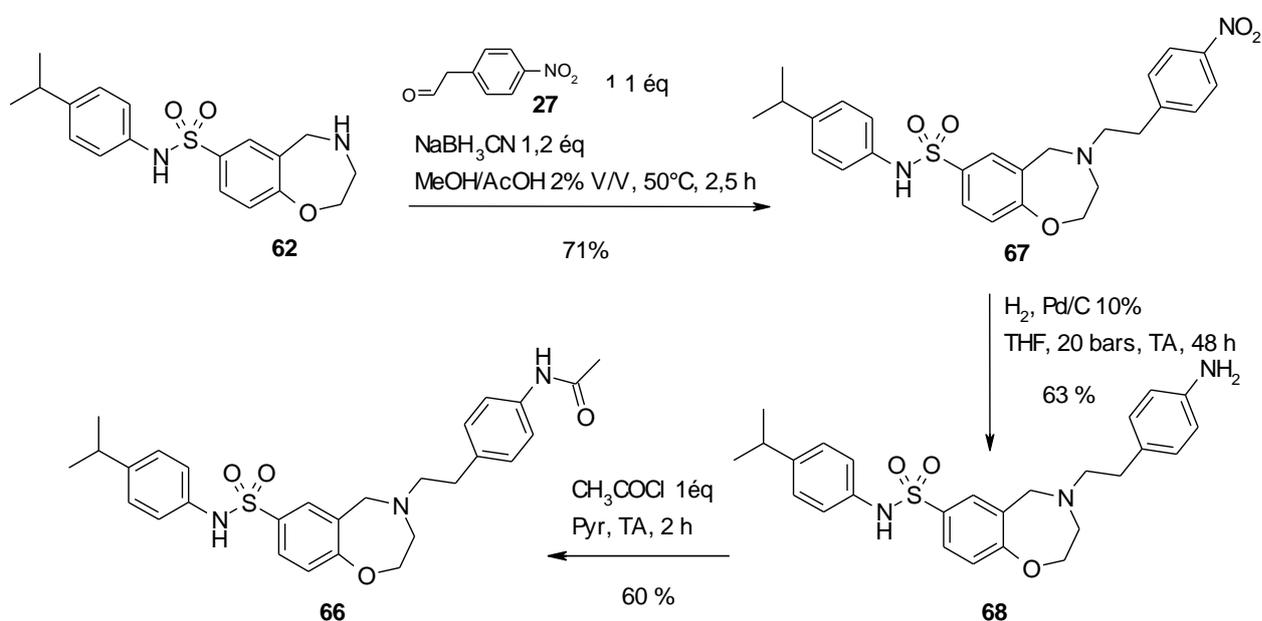


Schéma 71 : Autre méthode d'obtention du composé 66

## 2- Synthèse des dérivés des 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines disubstitués

### 2-1- Synthèse des benzoxazépines disubstituées en *méta* (positions 7 et 9)

Les composés de cette sous-série de produits disubstitués en position 7 et 9 comportent les structures suivantes :

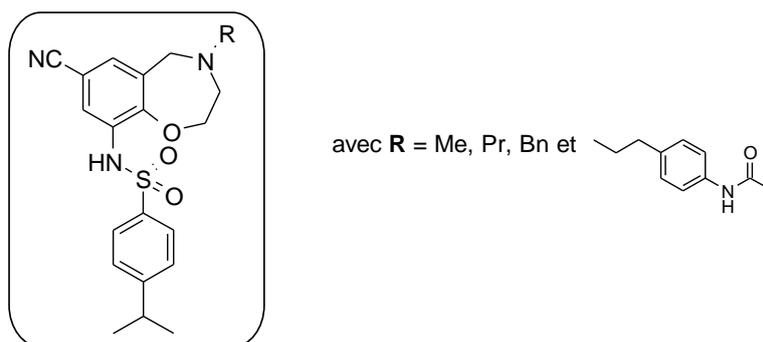


Figure 43 : Structures envisagées

La rétrosynthèse envisagée est la suivante :

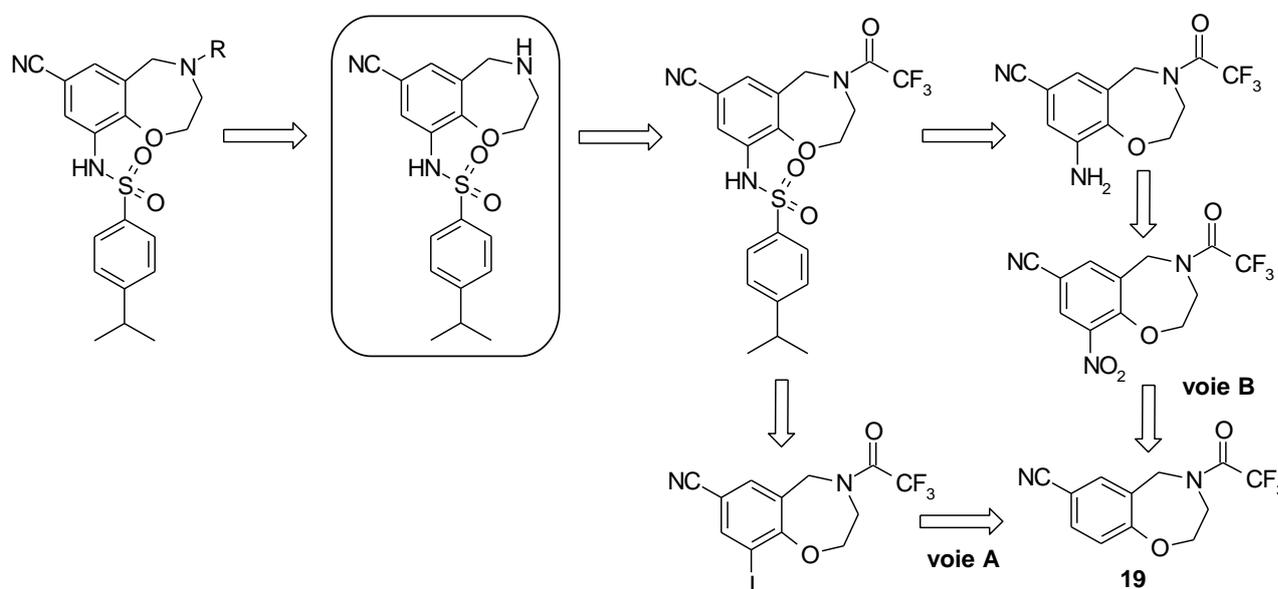


Schéma 72 : Rétrosynthèse envisagée

Cette synthèse peut être initiée à partir du composé synthétisé précédemment, le 4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile **19**. A partir de ce dernier, deux rétrosynthèses sont envisagées :

Une première voie (**voie A**) consiste à ioder le composé **19** en *méta* du nitrile, le composé obtenu serait engagé dans une réaction de couplage (catalysés par des sels de cuivre<sup>118</sup>) afin d'obtenir le sulfonamide.

<sup>118</sup> W. Deng *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7295-7298.

Une deuxième voie possible (**voie B**) envisage la nitration de **19** en *mé*ta du nitrile. La fonction nitro serait ensuite réduite sélectivement afin d'obtenir l'amine précurseur de la fonction sulfonamide (Schéma 72).

Dans les deux voies, une déprotection de la fonction amine conduit à un intermédiaire clé, qui engagé dans diverses réactions d'amination réductrice, permet l'obtention des produits escomptés.

2-1-1- Synthèse de l'intermédiaire *N*-(7-cyano-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-9-yl)-4-isopropylbenzènesulfonamide via un dérivé iodé

Des essais de iodation sont effectués sur le composé **19** :

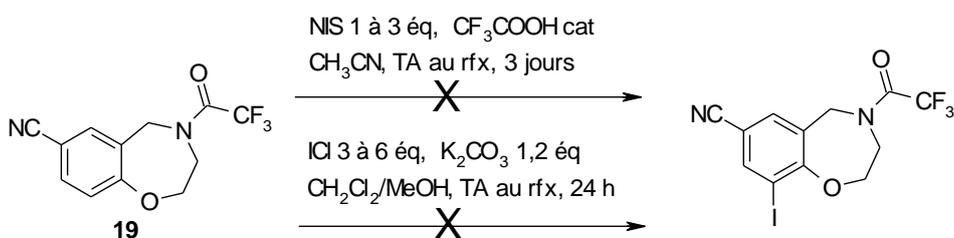


Schéma 73 : Essais de iodation sur **19**

Les essais de iodation menés en présence de NIS n'ont abouti qu'au produit de départ. En présence d'ICl, un mélange de produits secondaires non identifiés en plus du produit de départ est obtenu.

2-1-2- Synthèse de l'intermédiaire *N*-(7-cyano-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-9-yl)-4-isopropylbenzènesulfonamide via un dérivé nitré

Des essais de nitration sont effectués sur le composé **19**.

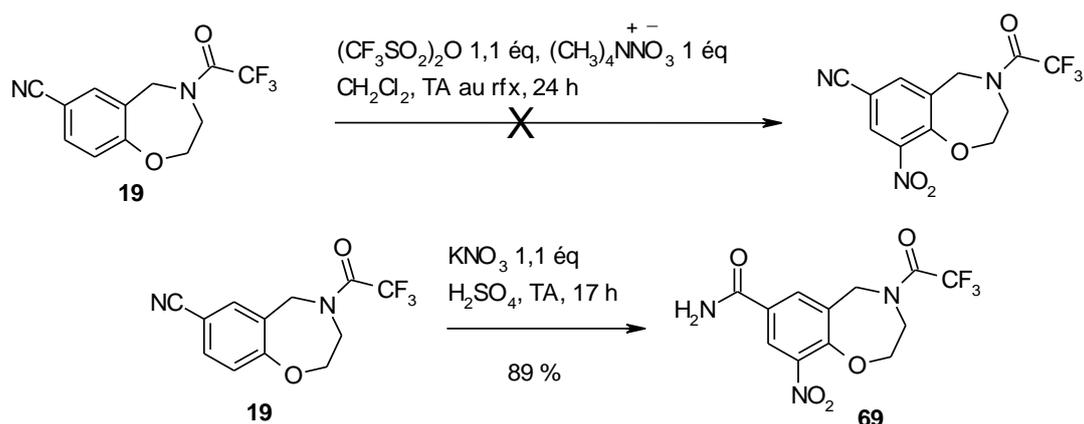


Schéma 74

Un essai de nitration dans des conditions douces par le triflate de nitronium<sup>119</sup> généré dans le milieu à partir d'anhydride triflique et de nitrate de tétraméthylammonium est réalisé. Cette nitration est décrite comme efficace lorsqu'il y a présence de groupes électroattracteurs sur le cycle aromatique, comme par exemple une fonction nitrile. Lors de cette tentative, seul le produit de départ est récupéré. Il semble que l'agent de nitration ne se fasse pas au cours de la réaction.

L'utilisation du nitrate de potassium dans l'acide sulfurique concentré permet la nitration mais le groupement cyano est hydraté simultanément. En effet, l'apparition d'une fonction amide primaire en position 7 est observée (composé **69**, Schéma 74).

Une étape de déshydratation sur **69** est alors nécessaire afin de récupérer cette fonction nitrile. Plusieurs méthodes sont testées :

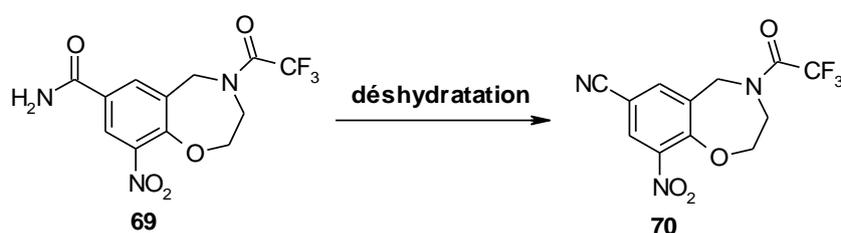


Schéma 75

<sup>119</sup> S. A. Shackelforde *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 267-275.

Tableau 22 : Déshydratation de l'amide

Essai	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits	Rendement
1	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O 6 éq pyridine 6 éq	dioxane	31 h	TA puis 60°C	produit de départ <b>70</b>	30 %
2	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O 5.5 éq Et <sub>3</sub> N 5.5 éq	THF	48 h	60°C	<b>70</b>	95 %
3	POCl <sub>3</sub>	POCl <sub>3</sub>	48 h	reflux	<b>70</b>	quantitatif

Deux premiers essais de déshydratation mettent en jeu l'anhydride trifluoroacétique en présence de pyridine<sup>120</sup> dans le dioxane ou en présence de triéthylamine<sup>121</sup> dans le tétrahydrofurane. Le produit désiré est obtenu respectivement avec des rendements de 30 % et 95 %.

L'utilisation d'oxychlorure de phosphore à la fois comme réactif et comme solvant<sup>122</sup>, permet d'isoler quantitativement le composé **70** possédant une fonction nitrile et une fonction nitro en *méta*.

Cette déshydratation est une manifestation du caractère labile de la liaison N-H :

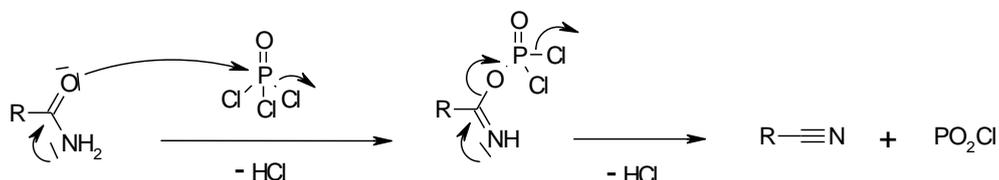


Schéma 76 : Mécanisme de déshydratation de l'amide par l'oxychlorure de phosphore

Un essai de nitration du composé iodé en position 7 a été tenté afin d'éviter l'étape de déshydratation du composé **69** mais elle n'a pas abouti, seul le produit de départ est récupéré.

<sup>120</sup> M. D. Wendt *et al.*, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 303-324.

<sup>121</sup> M. S. Ashwood *et al.*, *Org. Process. Res. Dev.*, **2004**, *8*, 192-200.

<sup>122</sup> Z. Brzozowski *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 2560-2572.

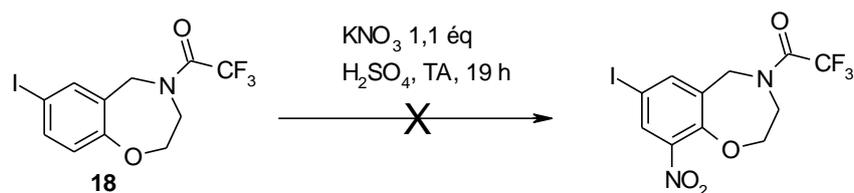


Schéma 77 : Tentative de nitration du composé 18

La fonction nitro du composé **70** est ensuite réduite en présence de Pd/C 10 % sous une pression d'hydrogène de 20 bars, à température ambiante dans du THF fraîchement distillé. Afin de synthétiser la fonction sulfonamide, le composé formé **71** est mis en présence de chlorure de 4-isopropylbenzènesulfonyle dans la pyridine. Une déprotection de la fonction amine permet enfin l'obtention du composé intermédiaire **73**, précurseur des produits désirés (Schéma 78).

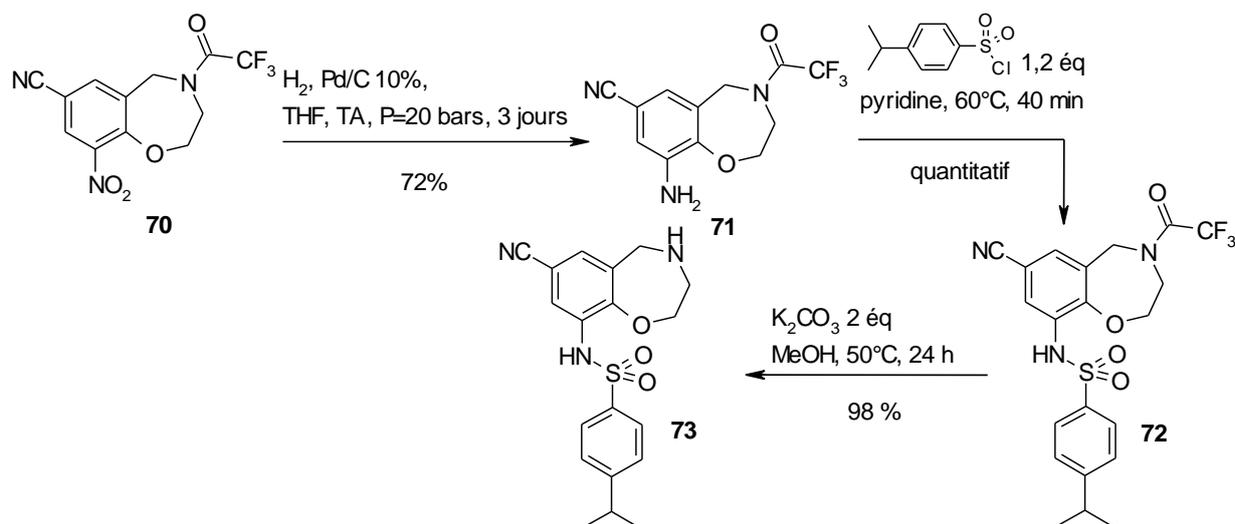


Schéma 78

### 2-1-3- Introduction des substituants par réaction d'amination réductrice sur le *N*-(7-cyano-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-9-yl)-4-isopropylbenzènesulfonamide

Le composé **73** est ensuite engagé dans diverses réactions d'amination réductrice menées selon les conditions habituelles.

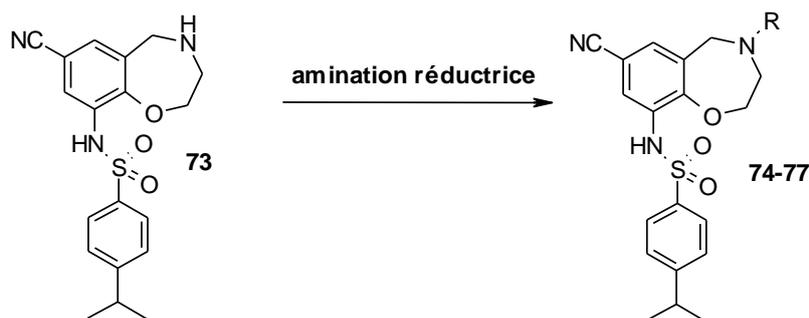
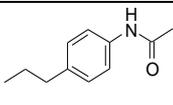


Schéma 79 : Amination réductrice sur le composé 73

Tableau 23 : Réactions d'amination réductrice sur le composé 73

R	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits	Rendements
Me	HCHO 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	45 min	TA	<b>74</b>	91 %
Pr	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CHO 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	30 min	TA	<b>75</b>	94 %
Bn	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO 1,2 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	3 h	60°C	<b>76</b>	quantitatif
	 <b>54</b> 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	1 h	50°C	<b>77</b>	56 %

Les composés **74**, **75**, **76**, **77** ont été envoyés en évaluation pharmacologique.

## 2-2- Synthèse des benzoxazépines disubstituées en *ortho* (positions 7 et 8)

Les composés de cette sous-série comportent les structures suivantes :

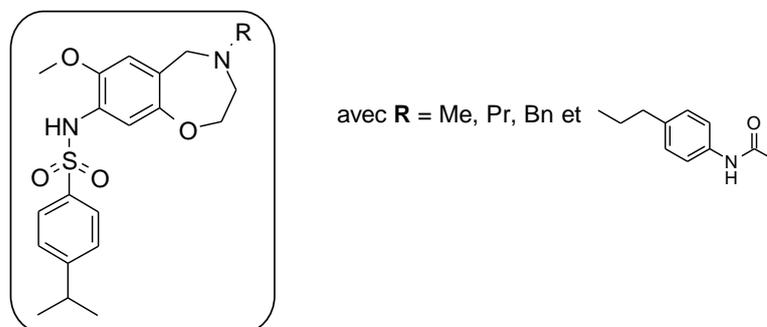


Figure 44 : Composés visés.

Ces composés peuvent être obtenus *via* un synthon commun **I** qui sera engagé dans diverses réactions d'amination réductrice pour l'obtention des composés finaux. Deux stratégies de synthèse sont envisagées pour obtenir ce composé clé **I** (Schéma 80).

- La première consiste en un réarrangement de Fries sur le composé possédant une fonction ester en position 7 conduit à un composé disubstitué en *ortho* (**voie A**). La fonction alcool est méthylée. Le groupement acétyle est converti en oxime puis subit un réarrangement de Beckmann pour donner un acétamide. Celui-ci, hydrolysé devient précurseur du benzènesulfonamide **I** souhaité.
- La seconde débute par l'hydrolyse de ce même ester ce qui donne un dérivé type phénol qui peut subir une nitration régiosélective en *ortho* du OH. Là encore, un composé disubstitué en *ortho* est obtenu (**voie B**). La fonction alcool est méthylée et le nitro est réduit en fonction amine, ce qui permet d'obtenir le benzènesulfonamide **I** attendu.

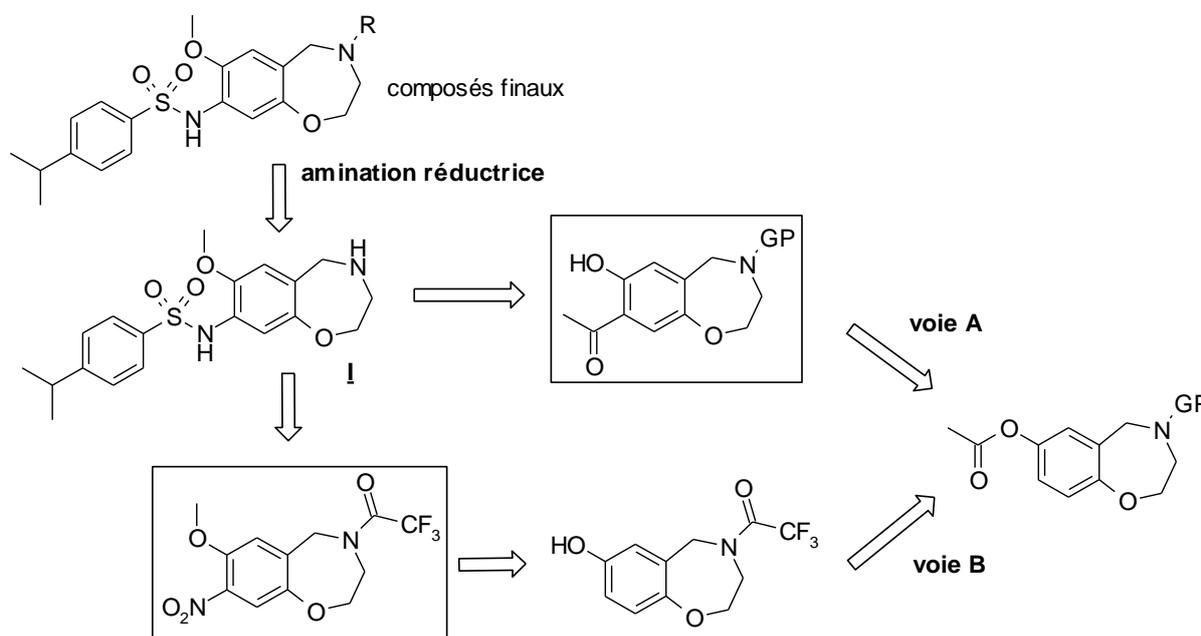


Schéma 80

2-2-1- Synthèse du synthon : 4-isopropyl-N-(7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)benzènesulfonamide

*a- 1<sup>ère</sup> stratégie de synthèse : passage par un réarrangement de Fries*

Pour fonctionnaliser le cycle, une réaction de Friedel-Crafts régiosélective en position 7 suivie d'un réarrangement de Baeyer-Villiger sont réalisés sur la tétrahydro-1,4-benzoxazépine *N*-protégée. Un réarrangement de Fries permet d'obtenir les composés disubstitués en *ortho* (Schéma 81). Après la *O*-méthylation du phénol, l'oxime est synthétisé, le réarrangement de Beckmann effectué. L'acétamide est protégé par un groupement *tert*-butyloxycarbonyle, ce qui permet d'hydrolyser sélectivement l'acétyle en position 7 *versus* la position 4. L'amine en position 7 est déprotégée, la fonction sulfonamide synthétisée. L'amine en position 4 est déprotégée et alkylée par amination réductrice.

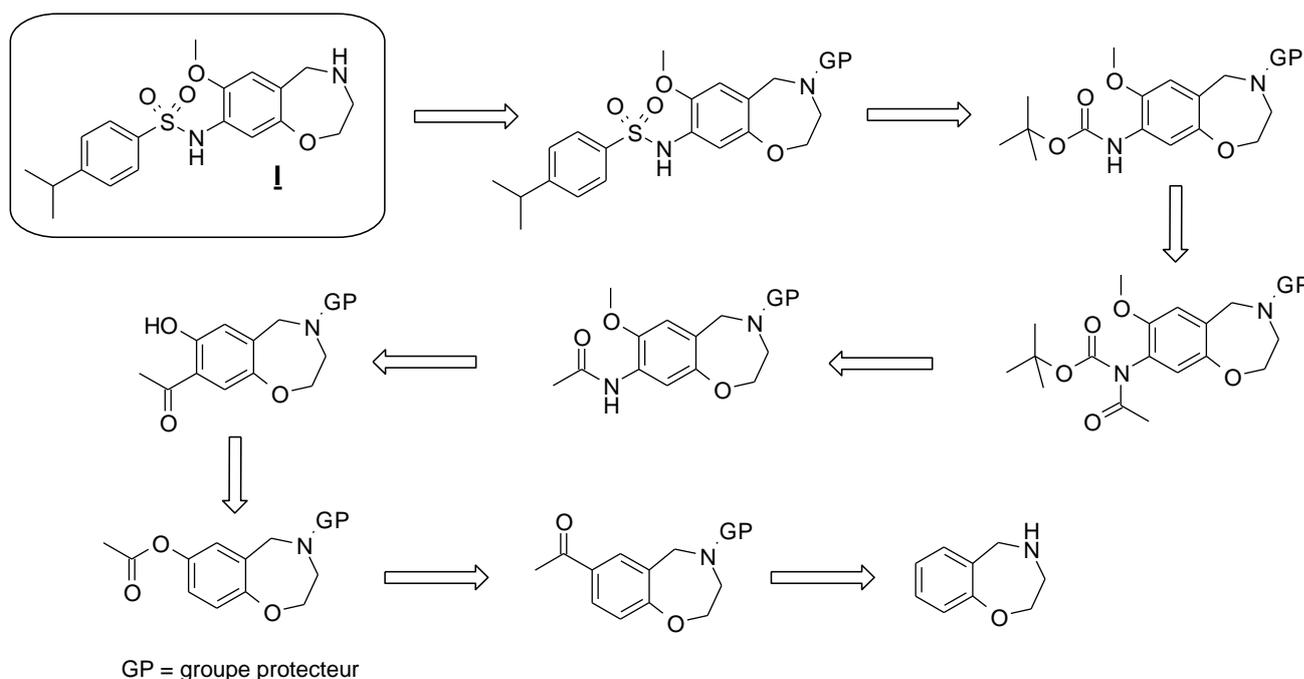


Schéma 81 : Rétrosynthèse envisagée avec passage par un réarrangement de Fries

Le réarrangement de Baeyer-Villiger est réalisé sur le composé acétylé et *N*-protégé par un groupement trifluoroacétyle **32**, issu de l'acylation de Friedel-Crafts.



Schéma 82: Réaction de Baeyer Villiger

La réaction de Baeyer-Villiger soumet des cétones à l'action d'acides peroxy-carboxyliques. Il en résulte l'oxydation de la fonction carbonyle en ester. Le mécanisme débute par l'addition nucléophile du groupe hydroperoxyde du peracide sur le groupe carbonyle pour former un adduit acide peracétique/carbonyle nommé : intermédiaire de Criegee<sup>123,124</sup> (Schéma 83). Cet adduit instable se décompose *via* un état de transition cyclique selon un processus concerté.

Dans notre cas, aucune gêne stérique n'empêche le réarrangement de cet intermédiaire. La liaison située en position antipériplanaire par rapport au groupe partant migre plus aisément.

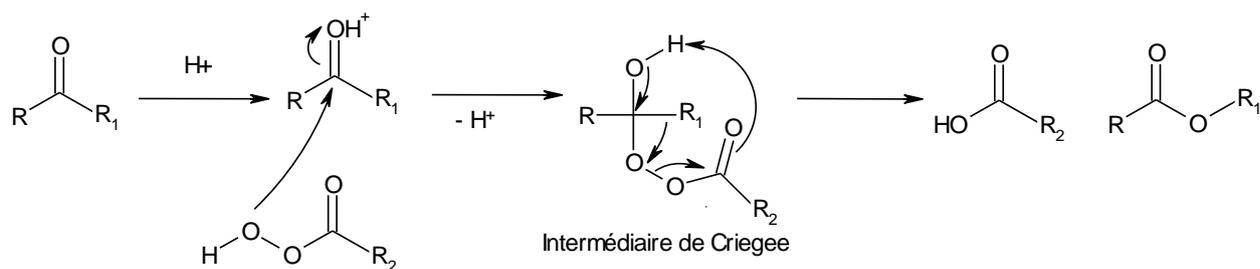


Schéma 83 : Intermédiaire de Criegee

<sup>123</sup> J. Meinwald *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5235-5239.

<sup>124</sup> Y. Itoh *et al.*, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4803-4806.

Tableau 24 : Réaction de Baeyer Villiger

Essai	Réactifs	Solvant	Conditions	Produits	Rendement
1	<i>m</i> CPBA 3 éq APTS cat	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> sec	4 jours au rfx	P. de départ, <b>78</b> qté négligeable	/
2	<i>m</i> CPBA 1 éq APTS 0,2 éq	CH <sub>3</sub> CN	22 h au rfx	P. de départ, <b>78</b> qté négligeable	/
3	<i>m</i> CPBA 1,7 éq NaHCO <sub>3</sub> 1,7 éq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> sec	17 h à TA puis 2 h au rfx	P. de départ	/
4	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 2 éq NaOAc 1,4 éq	CH <sub>3</sub> COOH	5 jours à TA dans l'obscurité	P. de départ	/
5	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 3 éq	CF <sub>3</sub> COOH / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (50/50)	4 jours à TA	dégradation	/
6	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 35% 10 éq	CH <sub>3</sub> COOH	2 jours à 70°C	P. de départ	/
7	(F <sub>3</sub> CCO) <sub>2</sub> O 2,5 éq UHP 10 éq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> sec	30 min à TA	<b>78</b>	97 %

UHP : Peroxyde d'Hydrogène-Urée

Les premiers essais d'oxydation de Baeyer-Villiger sont réalisés dans les conditions classiques en présence de l'acide *m*-chloroperbenzoïque couramment utilisé pour ce type de réactions :

- en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique dans l'acétonitrile<sup>125</sup> ou le dichlorométhane (essais 1 et 2),
- en présence d'hydrogénocarbonate de sodium dans du dichlorométhane.<sup>126</sup> (essai 3)

Dans tous les cas, le produit de départ est très majoritairement récupéré, une quantité très négligeable de produit désiré est observée.

D'autres essais sont alors effectués en modifiant le peracide :

- l'oxydation est tentée en présence d'acide peracétique (synthétisé *in situ* en présence d'acide acétique et de peroxyde d'hydrogène) et d'acétate de sodium dans l'acide acétique glacial.<sup>123</sup> Seul le produit de départ est récupéré (essai 4).

<sup>125</sup> H. R. Bjorsvik *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7290-7296.

<sup>126</sup> P. Garner *et al.*, *Tetrahedron : Asymetry*, **2003**, 14, 2883-2887.

- l'essai 5 met en jeu l'acide trifluoroperacétique (réalisé *in situ* en présence d'acide trifluoroacétique et de peroxyde d'hydrogène) dans un mélange acide trifluoroacétique/dichlorométhane. Cette oxydation est décrite<sup>127</sup> comme 1000 fois plus rapide que celles effectuées par l'acide *m*-chloro-perbenzoïque. Seuls des produits de dégradation sont récupérés.

- en présence de peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique<sup>128</sup> seul le produit de départ est récupéré (essai 6).

Enfin, la réaction de Baeyer-Villiger est effectuée en présence du complexe UHP (Peroxyde d'Hydrogène-Urée)<sup>129</sup> dans l'anhydride trifluoroacétique. L'urée a pour rôle de stabiliser l'oxydant anhydre, le peroxyde d'hydrogène. Celui-ci réagit avec l'anhydride trifluoroacétique pour donner l'espèce oxydante : l'acide trifluoroperacétique. Le produit désiré est obtenu avec un rendement quasi-quantitatif. La régiosélectivité est totale (essai 7).

Le composé **78** est alors engagé dans une réaction de réarrangement de Fries.

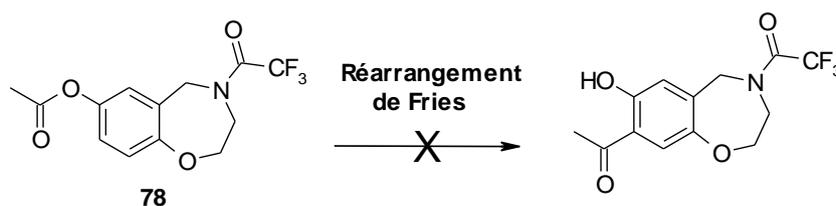


Schéma 84

Plusieurs essais ont été tentés :

- en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  dans l'acide acétique<sup>130</sup>
- en présence du complexe  $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ <sup>131</sup>
- en présence de  $\text{AlCl}_3$  dans du 1,2-dichloroéthane<sup>132</sup>

<sup>127</sup> A. P. Kozikowski *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6580-6581.

<sup>128</sup> G. Goverdhan *et al.*, *Synthesis*, **1975**, 6, 404-405.

<sup>129</sup> M. S. Cooper *et al.*, *Synlett*, **1990**, 9, 533-535.

<sup>130</sup> S. Combes *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2002**, 38-44.

<sup>131</sup> David and Deegan, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3202-3206.

<sup>132</sup> C. Bolchi *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 4937-4951.

Aucun de ces essais n'a permis d'aboutir au produit désiré, dans tous les cas, la dégradation du milieu réactionnel est observée.

Suite aux échecs rencontrés lors du réarrangement de Fries sur le composé **78**, un changement de groupement protecteur est envisagé. La 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine est alors protégée par un groupement acétyle, plus résistant aux conditions mises en œuvre lors de la réaction de Fries.

La protection est réalisée sur la 2,3,4,5-tétrahydrobenzoxazépine en présence de chlorure d'acétyle et de la base d'Hünig. La suite de la synthèse est la même que celle effectuée sur les dérivés *N*-trifluoroacétylés. Le composé **81** est obtenu à l'issue de la réaction de Baeyer Villiger en présence du complexe UHP et d'anhydride trifluoroacétique (Schéma 85).

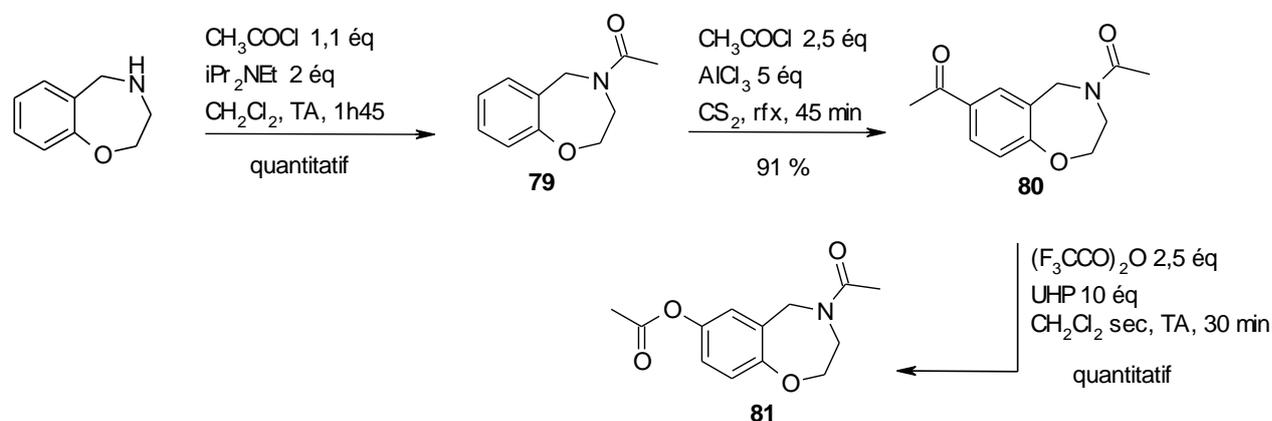


Schéma 85

Le composé **81**, engagé dans une réaction de réarrangement de Fries en présence du complexe trifluorure de bore - acide acétique :  $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ , conduit au composé disubstitué **82** avec un rendement quantitatif (Schéma 86).

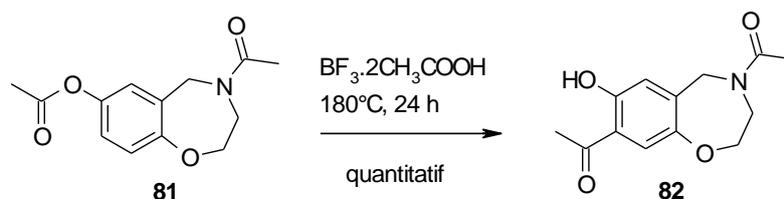


Schéma 86 : Réarrangement de Fries sur le composé 81

La fonction phénol de **82** est méthylée en milieu basique ( $K_2CO_3$ ) en présence d'iodure de méthyle<sup>133</sup> ou de sulfate de diméthyle<sup>134</sup>, cette seconde méthode étant plus rapide (Schéma 87).

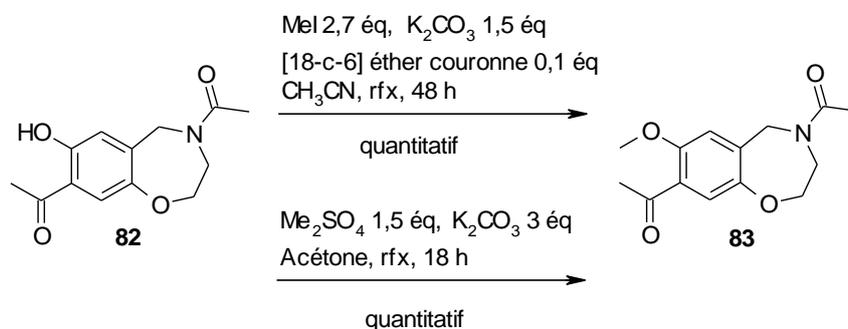


Schéma 87 : O-Méthylation du composé 82

L'acétamide **84** est ensuite formé en une seule étape à partir du composé **83** en présence d'acide hydroxylamine-*O*-sulfonique dans l'acide formique avec un rendement de 47 %. La voie d'accès à cet amide est optimisée *via* la formation de l'oxime **85** à partir du composé **83** suivie d'un réarrangement de Beckmann. Le rendement global obtenu sur les deux étapes est de 84 % (Schéma 88).

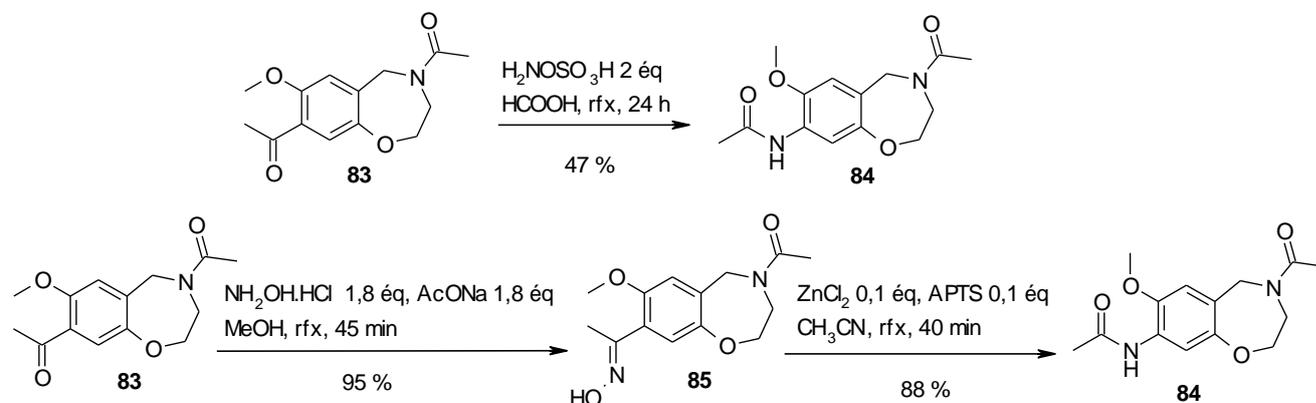


Schéma 88: Réarrangement de Beckmann

L'oxime est synthétisé en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acétate de sodium avec un rendement de 95 %. Le réarrangement de Beckmann en présence de chlorure de zinc et d'acide *p*-toluènesulfonique dans l'acétonitrile<sup>97</sup> (méthode mise au point lors de la synthèse des sous-séries précédentes) conduit à l'acétamide **84** avec un bon rendement.

<sup>133</sup> T. Boxus *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 1577-1594.

<sup>134</sup> A. Wissner *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 7560-7581.

L'acétamide est ensuite protégé par un groupement *tert*butoxycarbonyle, ce qui permet par la suite de désacétyler, en milieu basique, sélectivement l'amide en position 8 (Schéma 89). L'amine en position 8 est ensuite déprotégée en présence d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane afin d'obtenir le composé **88**. La synthèse du sulfonamide est réalisée en présence de chlorure de benzènesulfonyle dans la pyridine.

Enfin, une réaction de déprotection de l'amine secondaire, effectuée dans un mélange MeOH/NaOH 5M, 24 h au reflux, aboutit au composé clé **90**, qui, engagé dans diverses réactions d'amination réductrice, conduit aux produits finaux désirés (Tableau 26).

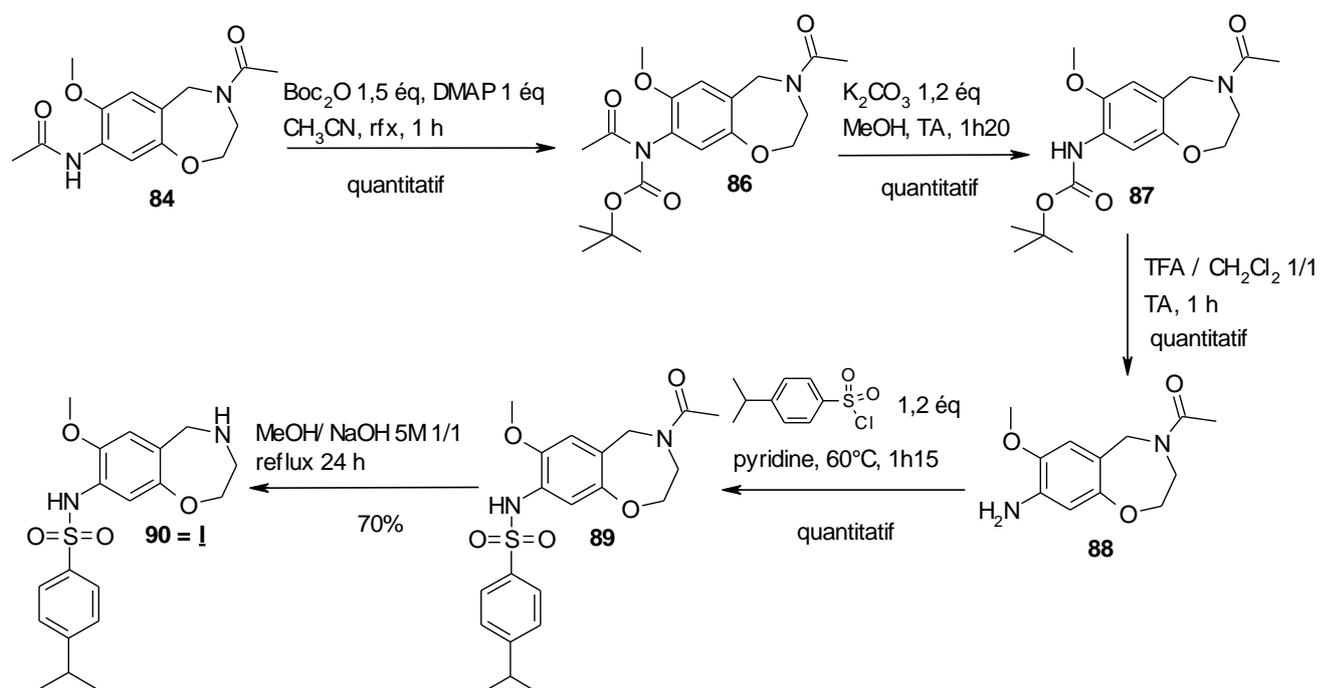


Schéma 89

Pour obtenir le composé **90**, une autre stratégie de synthèse est envisagée à partir du composé **78**.

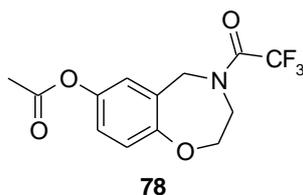


Figure 45

**b- II ème stratégie de synthèse : passage par une nitration**

L'hydrolyse du composé **78** conduit à une fonction phénol qui permet d'orienter sélectivement une espèce électrophile (ion nitronium) en position 8 pour l'obtention des composés disubstitués (Schéma 90). Après méthylation et réduction du NO<sub>2</sub> le benzènesulfonamide peut être obtenu. Cette voie de synthèse permettrait d'obtenir le synthon clé **I** avec moins d'étapes que la voie précédente.

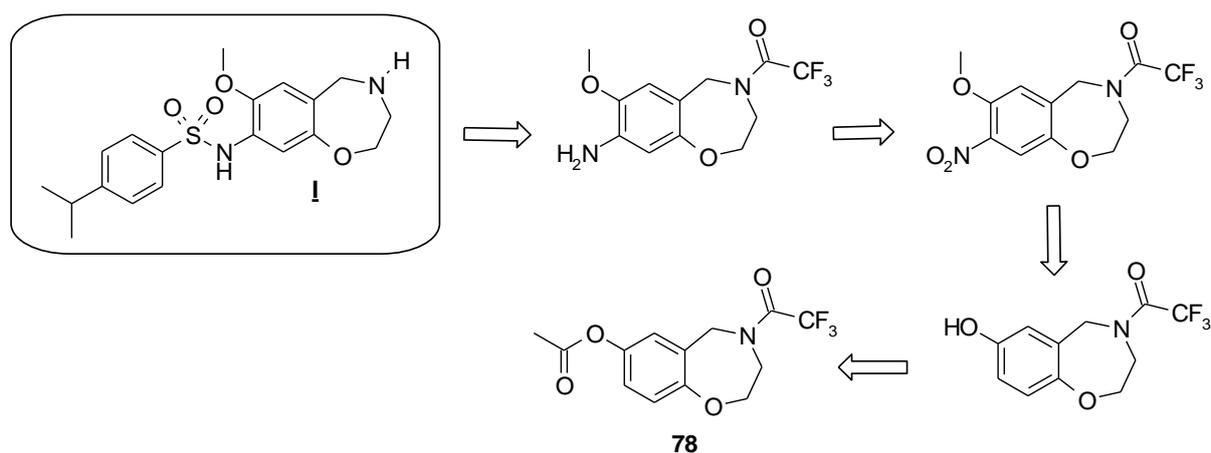


Schéma 90 : Rétrosynthèse du synthon clé

Une hydrolyse de **78** est tentée en présence d'acétate d'ammonium<sup>135</sup> dans un mélange méthanol/eau 3/1 mais n'a pas abouti. L'hydrolyse effectuée dans le méthanol en présence de carbonate de potassium à température ambiante donne **91** avec un rendement de 73 %. L'étape suivante consiste à nitrer en *ortho* de la fonction phénol (Schéma 91).

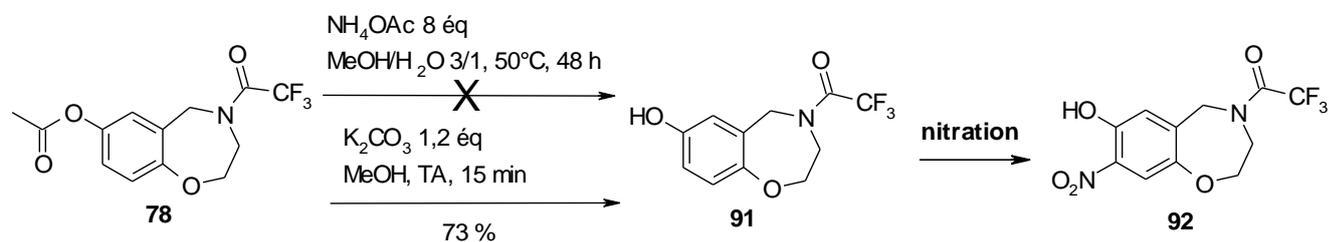
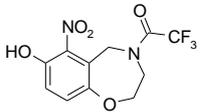
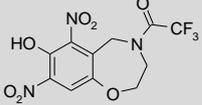


Schéma 91

<sup>135</sup> G. Ramesh *et al.*, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 1049-1054.

Pour cela, différents essais de nitration ont été réalisés :

Tableau 25 : Nitration du composé 91

Essai	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits	Rendement
1	KNO <sub>3</sub> 1,1 éq	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1 h	0°C	composé 92 + 2 autres produits non déterminés	20 %
2	KNO <sub>3</sub> 1,1 éq	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	2 h	50°C	composé 92 + Autres produits non déterminés	8,5 %
3	KNO <sub>3</sub> 2 éq H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 1,9 éq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5 h	0°C	dégradation	/
4	ZrO(NO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	19 h	TA	composé 92+ 	42 %
5	HNO <sub>3</sub> 1,1 éq	AcOH	2 h	TA	composé 92 + 	50 %

Les nitrations réalisées dans l'acide sulfurique en présence de nitrate de potassium fournit un mélange de composés dont celui désiré avec de faibles rendements, quels que soient le temps réactionnel et la température.

L'essai 3, est effectué en présence de nitrate de potassium et d'acide sulfurique dans du dichlorométhane. Cette méthode est décrite comme améliorant la sélectivité de la nitration d'un phényle en alpha d'un dérivé carbonyle.<sup>136</sup> Lors de cette réaction, seule de la dégradation a été observée.

L'essai 4 est réalisé dans des conditions douces<sup>137</sup> en présence de nitrate de zirconyle. Cette réaction donne le produit désiré avec un rendement moyen de 42 %.

Un ultime essai de nitration met en œuvre de l'acide nitrique dans l'acide acétique<sup>138</sup>, le produit désiré est obtenu avec un rendement de 50 %.

<sup>136</sup> P. Strazzolini *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1387-1389.

<sup>137</sup> J. J. P. Selvam *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2507-2509.

<sup>138</sup> M. Attolini *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1187-1188.

Le quatrième essai reste le plus concluant. Les faibles rendements obtenus lors de cette réaction de nitration, peuvent s'expliquer par le manque de régiosélectivité de la réaction. Cette étape demeure l'étape limitante de la synthèse.

Le composé **92** est ensuite méthylié selon les deux méthodes précédemment décrites :

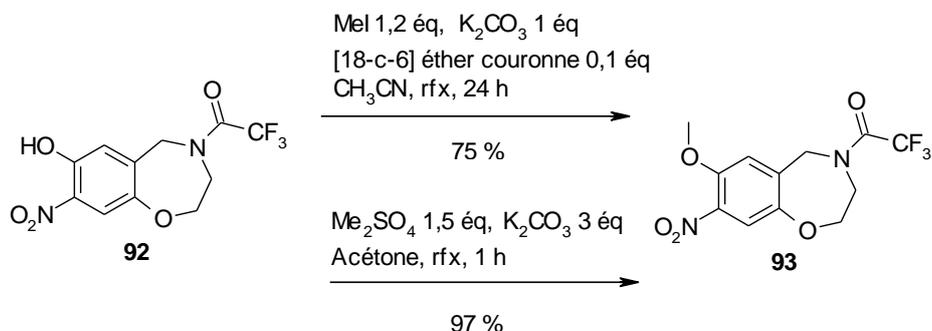


Schéma 92 : O-Méthylation du composé 92

A nouveau, la méthode utilisant le sulfate de diméthyle s'est montrée plus rapide (Schéma 92).

La suite de la synthèse décrite sur le schéma ci-dessous, reprend les méthodes déjà utilisées pour les autres sous-séries (réduction de la fonction nitro par hydrogénation catalytique, synthèse du sulfonamide, N-déprotection) :

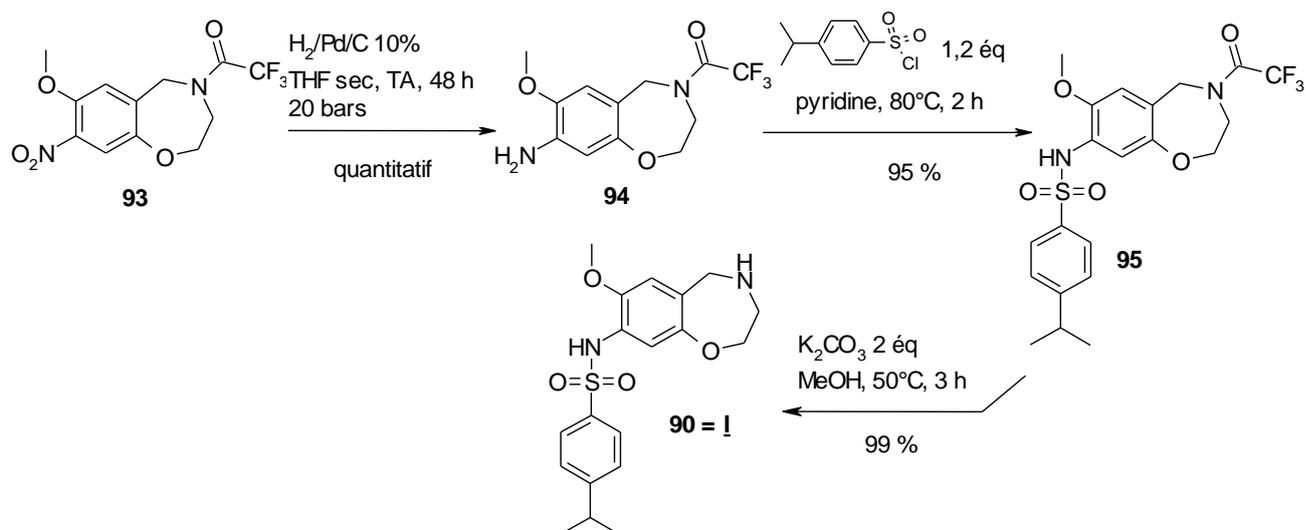


Schéma 93 : Synthèse du composé I

Le composé clé **90** = **I** est à nouveau obtenu (Schéma 93).

Bien que cette deuxième voie s'avère plus rapide car comportant moins d'étapes (seulement 9 étapes, contrairement à celle utilisant le réarrangement de Fries qui en comporte 12), elle met en oeuvre une réaction de nitration non régiosélective qui de ce fait, conduit au composé nitré avec un rendement moyen (50 %). Cette étape est donc limitante.

### 2.2.2- Introduction des substituants par réaction d'amination réductrice sur le 4-isopropyl-N-(7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)benzenesulfonamide

Le composé **I** subit diverses réactions d'aminations réductrices pour l'obtention des produits désirés (Tableau 26).

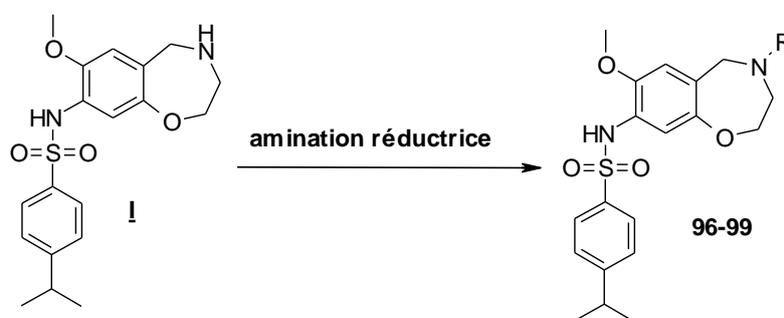


Schéma 94 : Aminations réductrices sur le composé I

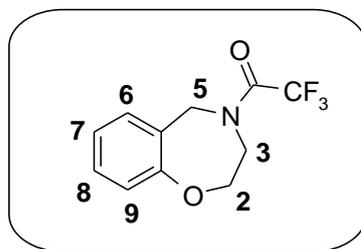
Tableau 26 : Réactions d'amination réductrice sur le composé I

R	Réactifs	Solvant	Durée	Température	Produits	Rendements
Me	HCHO 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	50 min	50°C	<b>96</b>	88 %
Pr	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CHO 1,1 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	30 min	50°C	<b>97</b>	16 %
Bn	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO 1,2 éq NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	30 min	50°C	<b>98</b>	quantitatif
	NaBH <sub>3</sub> CN 1,2 éq 1,1 éq	MeOH/AcOH 2% V/V	1 h	50°C	<b>99</b>	74 %

Les composés **96**, **97**, **98** et **99** sont envoyés en évaluation pharmacologique.

**III- Modes opératoires en série 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine**

**17** : 4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine



$C_{11}H_{10}F_3NO_2$

MM : 245,20 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile incolore

Rf : 0,51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

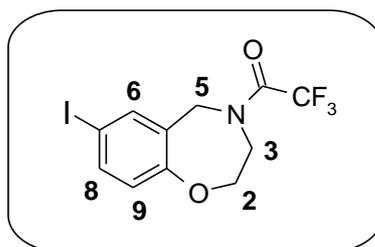
Le composé **17** est préparé à partir de 2,3,4,5-tétrahydrobenzoxazépine selon la **méthode B1** et obtenu avec un rendement quantitatif.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3030 (CH ar) ; 2930 (CH) ; 1694 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 3,95-4,18 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>) ; 4,68 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,05-7,11 (m, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>) ; 7,20-7,40 (m, 2H, 2 H<sub>Ar</sub>).

SM : 246 [M+H]<sup>+</sup>.

**18** : 7-iodo-4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine



$C_{11}H_9F_3INO_2$

MM : 371,10 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 62°C (Edp / Ede)

Rf : 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### **Méthode K :**

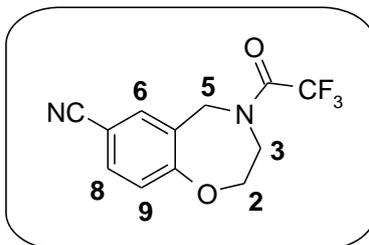
Dissoudre 4,00 g (16,91 mmol) du composé **17** dans 30 ml d'acétonitrile. Ajouter 5,50 g (24,47 mmol) de *N*-iodosuccinimide puis 12 µl (0,16 mmol) d'acide trifluoroacétique. Agiter le mélange à 50°C pendant 24 h. Evaporer le solvant sous pression réduite. Reprendre le résidu par du dichlorométhane. Laver les phases organiques à l'eau distillée, les sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **18** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther diéthylique de 10 à 20 %) sous forme d'une poudre beige avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 1697 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 3,96-4,05 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 4,12-4,15 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 4,61 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,82-6,83 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,52-7,60 (2d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 7,55-7,56 (2dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz).

SM : 372 [M+H]<sup>+</sup>.

**19** : 4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile



$C_{12}H_9F_3N_2O_2$

MM : 270,21 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanc cassé

Pf = 123°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### Méthode L :

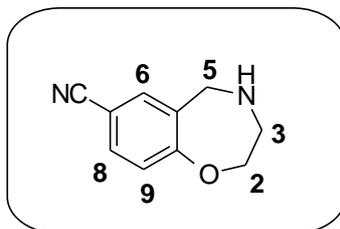
Dissoudre 5,90 g (15,90 mmol) du composé **18** dans 15 ml de diméthylformamide. Ajouter 2,00 g (22,26 mmol) de cyanure de cuivre. Agiter le mélange à 120°C pendant 16 h. Reprendre le résidu obtenu par de l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique à l'eau distillée puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **19** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une poudre blanc cassé avec un rendement de 89 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3060 (CH ar) ; 2233 (CN) ; 1692 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 4,02-4,09 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,21-4,27 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,69-4,70 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,14-7,16 (2d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,52-7,69 (2d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz) ; 7,57-7,58 (2dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz).

SM : 271 [M+H]<sup>+</sup>.

**20** : 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile



$C_{10}H_{10}N_2O$

MM : 174,20 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 128°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,38 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 80/20)

Le composé **20** est préparé à partir du composé **19** selon la **méthode H** et obtenu avec un rendement quantitatif.

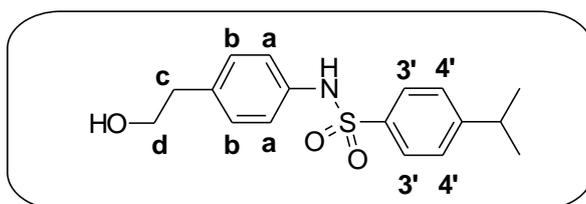
Agiter le mélange pendant 40 min.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2906 (NH) ; 2221 (CN).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 3,25 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,97 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,12 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 7,09 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,45 (d, 2H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,2 Hz) ; 7,48 (dd, 2H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,2 Hz).

SM : 175 [M+H]<sup>+</sup>.

**21** : N-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]-4-isopropylbenzènesulfonamide



$C_{17}H_{21}NO_3S$

MM : 319,43 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 102 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

### Méthode J2 :

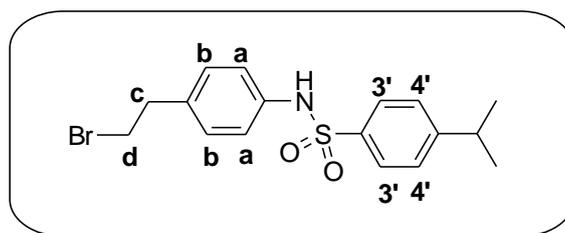
Dissoudre 4,00 g (29,15 mmol) de 2-(4-aminophényl)éthanol dans 25 ml de pyridine. Ajouter 6,12 ml (32,07 mmol) de chlorure d'isopropylbenzènesulfonyle. Agiter le mélange à 60°C pendant 40 min. Evaporer sous pression réduite la majeure partie du solvant. Reprendre le résidu par du dichlorométhane. Laver le milieu à l'eau distillée. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **21** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane /éthanol de 0 à 3 %) sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 80 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3451 (OH) ; 2956 (CH<sub>3</sub>) ; 2865 (CH<sub>2</sub>) ; 1333 (SO<sub>2</sub> as) ; 1156 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO *d*<sub>6</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,20 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 2,62 (t, 2H, H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 2,95 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 3,52-3,56 (m, 2H, H<sub>d</sub>) ; 4,62 (t, 1H, OH, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 7,03 (d, 2H, 2H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,09 (d, 2H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,44 (d, 2H, 2H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,71 (d, 2H, 2H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 10,15 (s, 1H, NH).

SM : 320 [M+H]<sup>+</sup>.

**22** : N-[4-(2-bromoéthyl)phényl]-4-isopropylbenzènesulfonamide



$C_{17}H_{20}BrNO_2S$

MM : 382,32 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 47°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,74 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### Méthode M1 :

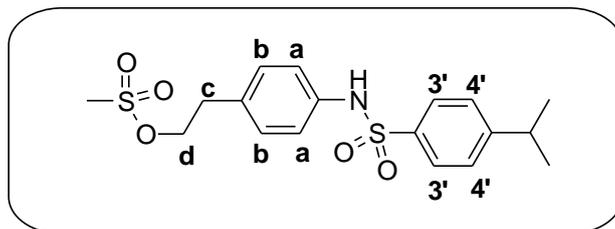
Dissoudre 0,560 g (1,75 mmol) du composé **21** dans 20 ml de dichlorométhane sec. Ajouter 0,270 ml (2,80 mmol) de tribromure de phosphore. Agiter le mélange à 50°C pendant 40 min. Evaporer sous vide le solvant. Le composé **22** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (dépôt solide) (éluant : dichlorométhane) sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 27 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3293 (NH) ; 2963 (CH<sub>3</sub> as) ; 1327 (SO<sub>2</sub> as) ; 1153 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,23 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,93 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,08 (t, 2H, H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz) ; 3,50 (t, 2H, H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz) ; 7,04 (d, 2H, 2H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,08 (d, 2H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,28 (d, 2H, 2H<sub>4'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,71 (d, 2H, 2H<sub>3'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz).

SM : 382 [M+H]<sup>+</sup>, 384 [(M+2)+H]<sup>+</sup>.

**23** : méthanesulfonate de 2-(4-[(4-isopropylphényl)sulfonyl]amino}phényl)éthyle



$C_{18}H_{23}NO_5S_2$

MM : 397,52 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 97°C

Rf : 0,70 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95 /5)

### Méthode N1 :

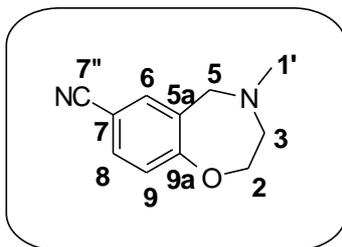
Dissoudre 7,40 g (23,16 mmol) du composé **21** dans 70 ml de dichlorométhane sec. Ajouter 3,22 ml (23,16 mmol) de triéthylamine puis 1,80 ml (23,16 mmol) de chlorure de mésyle. Agiter le mélange à température ambiante pendant 48 h. Laver le milieu à l'eau distillée. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **23** est obtenu, après purification chromatographie sur gel de silice (dépôt solide) (éluant : dichlorométhane) sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 78 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3267 (NH) ; 2961 (CH) ; 1342 (SO<sub>2</sub>N as, SO<sub>2</sub>O as) ; 1168 (SO<sub>2</sub>N s, SO<sub>2</sub>O s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,23 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>) ; 2,93 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,98 (t, 2H, H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 6,4 Hz) ; 4,36 (t, 2H, H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 6,4 Hz) ; 6,78 (s, 1H, NH) ; 7,04 (d, 2H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,11 (d, 2H, 2H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,29 (d, 2H, 2H<sub>4'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,69 (d, 2H, 2H<sub>3'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

SM : 398 [M+H]<sup>+</sup>.

**24** : 4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile



$C_{11}H_{12}N_2O$

MM : 188,23 g.mol<sup>-1</sup>

solide blanc

Pf : 58°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,24 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **24** est préparé à partir du composé **20** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 63 %.

Agiter le mélange pendant 3,5 h.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2927 (CH<sub>3</sub> as) ; 2221 (CN).

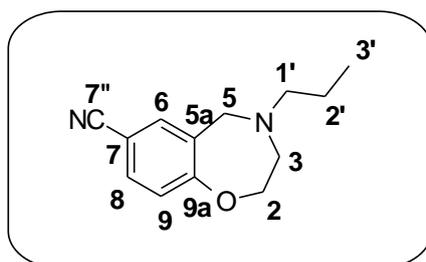
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 3,00 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,73 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,13 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 7,06 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz) ; 7,46-7,51 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 44,07 (C<sub>1'</sub>) ; 59,75 (C<sub>3</sub>) ; 60,42 (C<sub>5</sub>) ; 70,81 (C<sub>2</sub>) ; 106,89 (C<sub>7</sub>) ; 118,70 (C<sub>7''</sub>) ; 122,03 (C<sub>9</sub>) ; 133,03 (C<sub>8</sub>) ; 134,69 (C<sub>6</sub>) ; 133,02 (C<sub>9a</sub> ou C<sub>5a</sub>\*) ; 134,69 (C<sub>5a</sub> ou C<sub>9a</sub>\*).

\* déplacements interchangeables

SM : 189 [M+H]<sup>+</sup>.

**25** : 4-propyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile



$C_{13}H_{16}N_2O$

MM : 216,29 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile incolore

Rf : 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **25** est préparé à partir du composé **20** et de propanal selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 45 %.

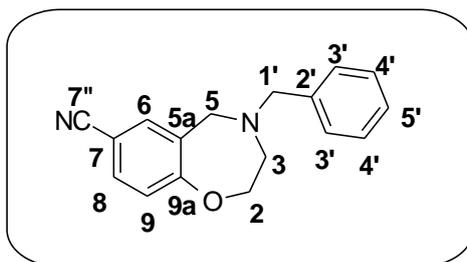
Agiter le mélange pendant 2 h.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2957 (CH) ; 2813 (CH) ; 2227 (CN).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 0,89 (t, 3H, H<sub>3'</sub>, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz) ; 1,51 (sex, 2H, H<sub>2'</sub>, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz) ; 2,43 (t, 2H, H<sub>1'</sub>, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz) ; 3,05 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,82 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,13 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 7,06 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,45 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,48 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 2,0 Hz, <sup>4</sup>J = 8,2 Hz).

SM : 217 [M+H]<sup>+</sup>.

**26** : 4-benzyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile



$C_{17}H_{16}N_2O$

MM : 264,33 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune pâle

Rf : 0,74 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **26** est préparé à partir du composé **20** et de benzaldéhyde selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 85 %.

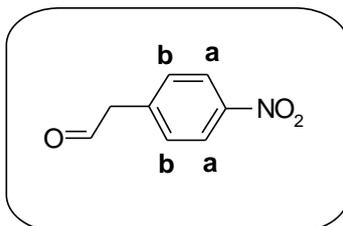
Agiter le mélange pendant 20 h.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3050 (CH ar) ; 2226 (CN).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 3,12 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,5 Hz) ; 3,70 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 3,82 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,18 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,5 Hz) ; 7,09 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,29-7,41 (m, 6H, 5H<sub>Bn</sub>, H<sub>6</sub>) ; 7,51 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz).

SM : 265 [M+H]<sup>+</sup>.

**27** : 4-nitrophénylacétaldéhyde



$C_8H_7NO_3$

MM : 165,15 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre orange

Pf = 67°C

Rf : 0,57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95 /5)

### **Méthode O :**

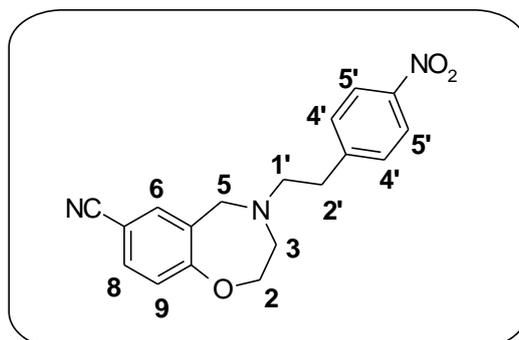
Dissoudre 0,300 g (1,79 mmol) de 4-nitrophényléthanol dans 10 ml de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Ajouter 1,00 g (3,58 mmol) d'acide 2-iodoxybenzoïque et chauffer à 80°C pendant 3 h. Laisser revenir à température ambiante puis filtrer le milieu réactionnel sur fritté. Evaporer le filtrat sous pression réduite. Le composé **27** est obtenu sous forme d'une poudre orange avec un rendement quantitatif.

**IR :** (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3452 (CH) ; 1723 (C=O) ; 1600 (C=C) ; 1516 (NO<sub>2</sub> as) ; 1346 (NO<sub>2</sub> s).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :**  $\delta$  ppm 3,88 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 1,6 Hz) ; 7,40 (d, 2H, 2H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 8,23 (d, 1H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 9,82 (t, 1H, CHO, <sup>3</sup>J = 1,6 Hz).

**SM :** 166 [M+H]<sup>+</sup>.

**28** : 4-[2-(4-nitrophényl)éthyl]-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile



$C_{20}H_{21}N_3O_2$

MM : 335,41 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre orange

Pf = 87°C (Ede)

Rf : 0,57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **28** est préparé à partir du composé **20** et de 4-nitrophénylacétaldéhyde **27** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 99 %.

Agiter le mélange pendant 1,5 h.

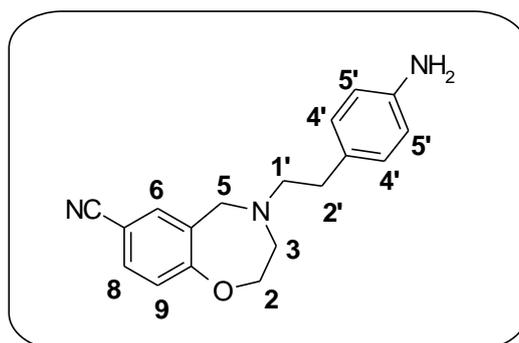
Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther diéthylique).

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2936 (CH) ; 2813 (CH) ; 2222 (CN) ; 1599 (NO<sub>2</sub> as) ; 1347 (NO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,77-2,83 (m, 2H, H<sub>1'</sub> ou H<sub>2'</sub>) ; 2,90-2,96 (m, 2H, H<sub>1'</sub> ou H<sub>2'</sub>) ; 3,15 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,90 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,15 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 7,08 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,35 (d, 2H, 2H<sub>4'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,46 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz) ; 7,51 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz) ; 8,15 (d, 2H, 2H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz).

SM : 336 [M+H]<sup>+</sup>.

**29** : 4-[2-(4-aminophényl)éthyl]-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile



$C_{18}H_{19}N_3O$

MM : 293,37 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre orange

Pf = 85°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

### **Méthode I3 :**

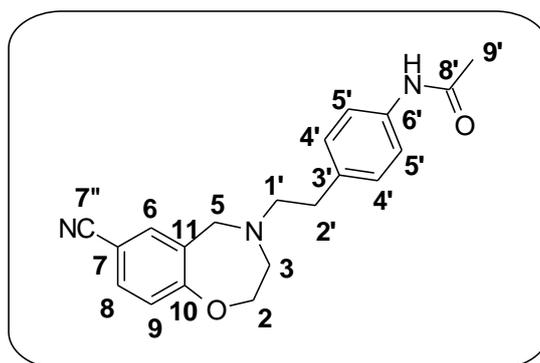
Dissoudre 0,980 g (3,03 mmol) du composé **28** dans 20 ml d'éthanol. Ajouter 0,09 g de Pd/C à 5 %. Agiter le mélange à température ambiante pendant 4 h sous atmosphère d'hydrogène et sous une pression de 10 bars. Filtrer le milieu sur célite. Evaporer le filtrat sous vide. Le composé **29** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 2 %), sous forme d'une poudre orange avec un rendement de 82 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3339 (NH<sub>2</sub>) ; 2224 (CN) ; 1607 (NH<sub>2</sub>  $\delta$ ) ; 1315 (SO<sub>2</sub> as) ; 1168 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,72 (m, 4H, H<sub>1'</sub>, H<sub>2'</sub>) ; 3,16 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,88 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,14 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 6,63 (d, 2H, 2H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 6,97 (d, 2H, 2H<sub>4'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,06 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,37 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,49 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz ; <sup>4</sup>J = 2,0 Hz).

SM : 294 [M+H]<sup>+</sup>.

**30** : *N*-{4-[2-(7-cyano-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-4-yl)éthyl]phényl}acétamide



$C_{20}H_{21}N_3O_2$

MM : 335,41 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre jaune pâle

Pf = 128°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10)

Le composé **30** est préparé à partir de **29** selon la **méthode A1** après 4 h d'agitation et obtenu avec un rendement de 87 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3452 (NH) ; 2962 (CH) ; 2222 (CN) ; 1658 (C=O) ; 1243 (C-N).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,17 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,79 (m, 4H, H<sub>1',2'</sub>) ; 3,18 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 3,4 Hz) ; 3,90 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,16 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 3,4 Hz) ; 7,07 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,13 (d, 2H, 2H<sub>4'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,20 (se, 1H, NH) ; 7,33 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,42 (d, 2H, 2H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,50 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 34,74 (C<sub>1'</sub>) ; 56,22 (C<sub>2'</sub>) ; 57,61 (C<sub>3</sub>) ; 57,77 (C<sub>5</sub>) ; 70,54 (C<sub>2</sub>) ; 106,65 (C<sub>7</sub>) ; 118,82 (C<sub>7''</sub>) ; 120,15 (C<sub>5'</sub>) ; 121,95 (C<sub>9</sub>) ; 129,16 (C<sub>4'</sub>) ; 132,59 ; 132,84 ; 134,52 (C<sub>6</sub>) ; 135,77 (C<sub>3'</sub>) ; 136,12 (C<sub>6'</sub>) ; 163,24 (C<sub>9'</sub>) ; 163,39 (C<sub>8'</sub>).

\* déplacements interchangeables

SM : 336 [M+H]<sup>+</sup>.

**31** : *N*-{4-[2-(7-cyano-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-4-yl)éthyl]phényl}-4-isopropylbenzènesulfonamide

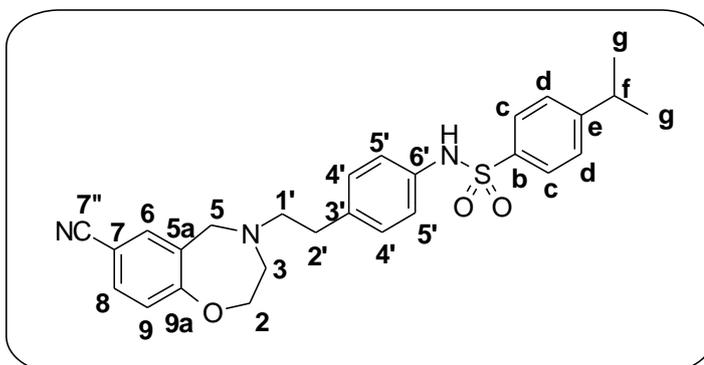
$C_{27}H_{29}N_3O_3S$

MM : 475,61 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 183°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10)



Le composé **31** est préparé à partir du composé **29** selon la **méthode J2** et obtenu avec un rendement de 74 %.

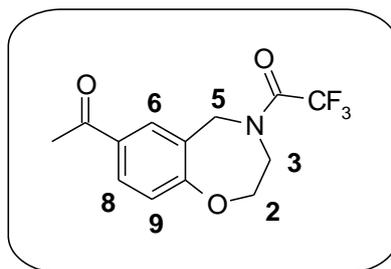
Agiter le mélange à température ambiante pendant 4 h.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2965 (CH) ; 2840 (CH) ; 2223 (CN) ; 1602 (NH  $\delta$ ) ; 1495 (C-N) ; 1330 (SO<sub>2</sub> as) ; 1156 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,23 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,76 (m, 4H, H<sub>1',2'</sub>) ; 2,93 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,17 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 3,89 (se, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,15 (m, 2H, H<sub>2</sub>) ; 6,80 (se, 1H, NH) ; 7,01 (d, 2H, 2H<sub>4'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,05 (d, 2H, 2H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,07 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,28 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 7,38 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,50 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,69 (d, 2H, 2H<sub>e</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz).

SM : 476 [M+H]<sup>+</sup>.

**32** : 1-(4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)éthanone



$C_{13}H_{12}F_3NO_3$

MM : 287,22 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 97°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10)

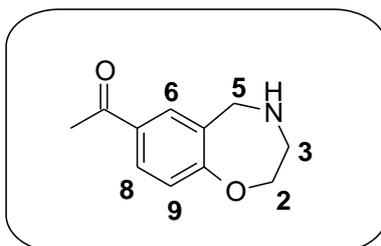
Le composé **32** est préparé à partir de **17** selon la **méthode E** et obtenu avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2972 (CH<sub>3</sub>) ; 1687 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,58 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 4,01-4,09 (2t, 3H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,21-4,26 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,75 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,11-7,12 (2d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,84-7,97 (2d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,88-7,89 (2dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz).

SM : 288 [M+H]<sup>+</sup>.

**33** : (2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)éthanone



$C_{11}H_{13}NO_2$

MM : 191,23 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 78°C

Rf : 0,29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 80/20)

Le composé **33** est préparé à partir du composé **32** selon la **méthode H** et obtenu avec un rendement quantitatif.

Agiter le mélange pendant 1h40.

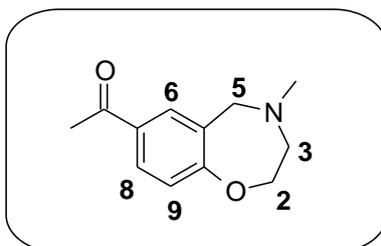
Purification non nécessaire.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3450 (NH) ; 2915 (CH<sub>3</sub> as) ; 1672 (C=O) ; 1597 (NH  $\delta$ ).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,56 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 3,25 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,02 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,11 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 7,07 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,03 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,77-7,80 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>).

SM : 192 [M+H]<sup>+</sup>.

**34** : (4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)éthanone



$C_{12}H_{15}NO_2$

MM : 205,26 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile orange

Rf : 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **34** est préparé à partir du composé **33** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 87 %.

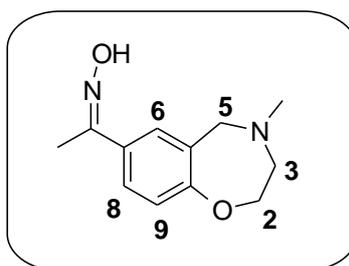
Agiter le mélange pendant 1h15.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2937 (CH<sub>3</sub>) ; 1677 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,55 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 3,00 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,78 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,12 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 7,03 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,88 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 7,81 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz).

SM : 207 [M+H]<sup>+</sup>.

**35** : (4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)éthanone oxime



$C_{12}H_{16}N_2O_2$

MM : 220,27 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 147°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 92/8)

### Méthode P :

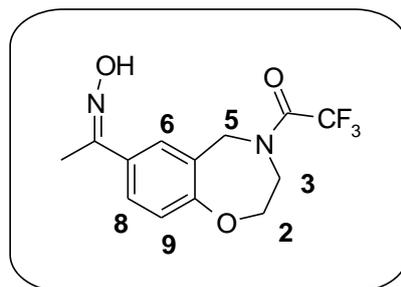
Dissoudre 2,00 g (9,74 mmol) du composé **34** dans 25 ml de méthanol. Ajouter 1,76 g (25,33 mmol) de chlorure d'hydroxylamine puis 2,08 g (25,33 mmol) d'acétate de sodium. Agiter le mélange au reflux du solvant pendant 5 jours. Laisser refroidir le milieu réactionnel à température ambiante puis évaporer sous pression réduite le méthanol. Diluer le résidu dans de l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **35** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 4 %), sous forme d'une poudre beige avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2937 (CH<sub>3</sub>) ; 2710 (OH st) ; 1503 (C=N).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,50 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 3,10 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,89 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,14 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 7,00 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,44 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 2,2 Hz) ; 7,53 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,2 Hz).

SM : 221 [M+H]<sup>+</sup>.

**36** : 1-(4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)éthanone oxime



$C_{13}H_{13}F_3N_2O_3$

MM : 302,26 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 95°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,67 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **36** est préparé à partir du composé **32** selon la **méthode P** et obtenu avec un rendement quantitatif.

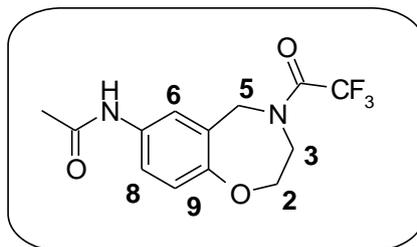
Agiter le mélange pendant 4 h.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3411 (OH) ; 3050 (CH) ; 2916 (CH<sub>3</sub>) ; 1689 (C=O , C=N).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 3,98-4,08 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 4,15-4,18 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 4,70 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,07 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,52-7,54 (2dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 7,50-7,63 (2d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 8,36 (se, 1H, NOH).

SM : 303 [M+H]<sup>+</sup>.

**37** : *N*-(4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)acétamide



$C_{13}H_{13}F_3N_2O_3$

MM : 302,26 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 158°C (dichlorométhane/éthanol)

Rf : 0,63 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95 /5)

### Méthode G2 :

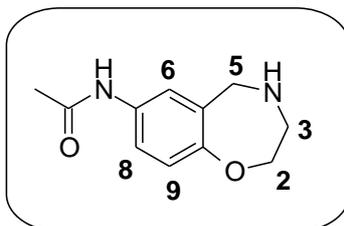
Dissoudre 0,150 g (0,49 mmol) du composé **36** dans 3 ml d'acétonitrile. Ajouter 0,09 g (0,04 mmol) d'acide para-toluène sulfonique puis 8 µl (0,04 mmol) de chlorure de zinc. Agiter le mélange au reflux pendant 4 h. Evaporer le solvant sous pression réduite puis diluer le résidu dans du dichlorométhane. Laver la phase organique par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium. Le composé **37** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 2 %) sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 92 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3294 (NH) ; 3106 (CH ar) ; 2939 (CH<sub>3</sub>) ; 1666 (C=O) ; 1181 (C-N).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,14-2,16 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 3,95-4,13 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>) ; 4,62-4,63 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,00-7,01 (2d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,32-7,34 (2d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 2,6 Hz) ; 7,45-7,55 (2dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz ; <sup>4</sup>J = 2,6 Hz) ; 7,47 (se, 1H, NH).

SM : 303 [M+H]<sup>+</sup>.

**38** : N-(2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)acétamide



$C_{11}H_{14}N_2O_2$

MM : 206,25 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 75°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,18 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 70/30)

Le composé **38** est préparé à partir du composé **37** selon la **méthode H** et obtenu avec un rendement quantitatif.

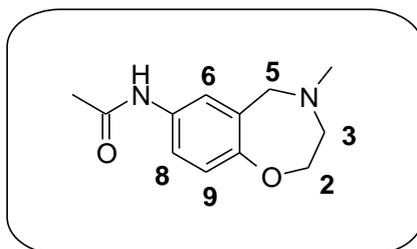
Agiter le mélange pendant 1h30.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3452 (NH) ; 2916 (CH) ; 2854 (CH) ; 1661 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,04 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 3,09 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,83 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,95 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 6,92 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,36 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 7,44 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 9,90 (se, 1H, NH<sub>amide</sub>).

SM : 207 [M+H]<sup>+</sup>.

**39** : *N*-(4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydrobenzoxazépin-7-yl)acétamide



$C_{12}H_{16}N_2O_2$

MM : 220,27 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 97 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 80/20)

Le composé **39** est préparé à partir du composé **38** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 88 %.

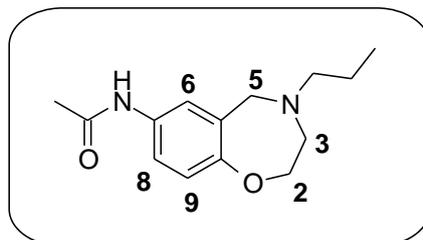
Agiter le mélange pendant 4 h.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3307 (NH) ; 2918 (CH<sub>3</sub>) ; 1659 (C=O) ; 1546 (NH  $\delta$ ).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,15 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,56 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 3,19 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,93 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,14 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 6,96 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,40-7,45 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>) ; 7,99 (se, 1H, NH).

SM : 221 [M+H]<sup>+</sup>.

**40** : N-(4-propyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)acétamide



$C_{14}H_{20}N_2O_2$

MM : 248,32 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune pâle

Rf : 0,44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90 /10)

Le composé **40** est préparé à partir du composé **38** et de propanal selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de de 53 %.

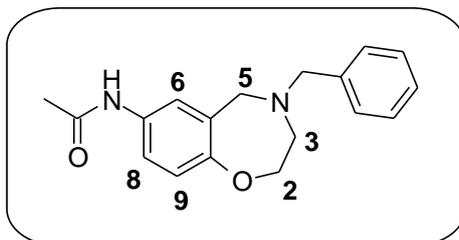
Agiter le mélange à 50°C pendant 45 min.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3277 (NH) ; 2927 (CH) ; 1661 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 0,88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz) ; 1,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 2,14 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,43 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz) ; 3,08 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,80 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,03 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 6,93 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,23 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 7,30 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 7,44 (se, 1H, NH).

SM : 249 [M+H]<sup>+</sup>.

**41** : N-(4-benzyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)acétamide



$C_{18}H_{20}N_2O_2$

MM : 296,37 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile incolore

Rf : 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **41** est préparé à partir du composé **38** et de benzaldéhyde selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 66 %.

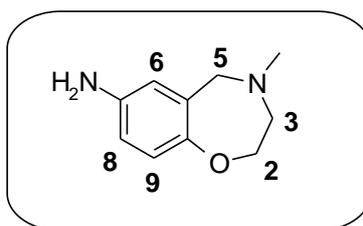
Agiter le mélange à 60°C pendant 1 h.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3054 (NH) ; 2978 (CH) ; 1687 (C=O) ; 1265 (NH  $\delta$ ).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO) ; 3,09 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Bn) ; 3,82 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,07 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 6,98 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,17 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,8 Hz) ; 7,23-7,39 (m, 7H, H<sub>Bn</sub>, H<sub>8</sub>, NH).

SM : 297 [M+H]<sup>+</sup>.

**42** : 4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-amine



$C_{10}H_{14}N_2O$

MM : 178,24 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile brune

Rf : 0,16 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 80/20)

### Méthode Q :

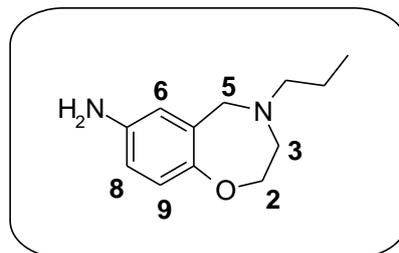
Dissoudre 0,030 g (0,136 mmol) du composé **39** dans 10 ml de méthanol. Ajouter quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Agiter le mélange au reflux du solvant pendant 45 min. Evaporer le solvant sous pression réduite. Diluer le résidu obtenu dans du dichlorométhane. Laver la phase organique par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **42** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol de 10 à 50 %), sous forme d'une huile brune avec un rendement de quantitatif.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3453 (NH<sub>2</sub>) ; 2967 (CH<sub>3</sub> as) ; 1610 (NH<sub>2</sub>  $\delta$ ).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,98 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,27 (se, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,99 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 6,47-6,51 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>) ; 6,80 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz).

SM : 179 [M+H]<sup>+</sup>.

**43** : 4-propyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-amine



$C_{12}H_{18}N_2O$

MM : 206,29 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile orangée

Rf : 0,31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10)

Le composé **43** est préparé à partir du composé **40** selon la **méthode Q** et obtenu avec un rendement de 88 %.

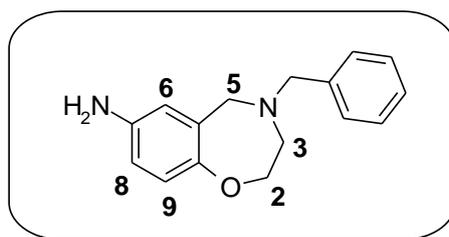
Agiter le mélange pendant 2 h.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3442 (NH<sub>2</sub> as) ; 3359 (NH<sub>2</sub> s) ; 2937 (CH).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 0,87 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 1,46-1,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 2,44 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 3,09 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,3 Hz) ; 3,43 (se, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,78 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,98 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,3 Hz) ; 6,48-6,52 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>) ; 6,78-6,82 (m, 1H, H<sub>9</sub>).

SM : 207 [M+H]<sup>+</sup>.

**44** : 4-benzyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-amine



$C_{16}H_{18}N_2O$

MM : 254,33 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile rose pâle

Rf : 0,59 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95 /5)

Le composé **44** est préparé à partir du composé **41** selon la **méthode Q** et obtenu avec un rendement quantitatif.

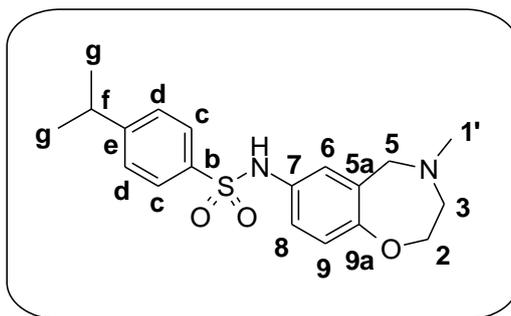
Agiter le mélange pendant 3 h.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3442 (NH<sub>2</sub> as) ; 3339 (NH<sub>2</sub> s) ; 2916 (CH).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 3,08 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Bn) ; 3,76 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,02 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 6,36 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,8 Hz) ; 6,51 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, <sup>4</sup>J = 2,8 Hz) ; 6,85 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,29-7,33 (m, 5H, H<sub>Bn</sub>).

SM : 255 [M+H]<sup>+</sup>.

**45** : 4-isopropyl-*N*-(4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)benzènesulfonamide



$C_{19}H_{24}N_2O_3S$

MM : 360,48 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 166 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,67 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 80/20)

Le composé **45** est préparé à partir du composé **42** selon la **méthode J1** et obtenu avec un rendement de 34 %.

Agiter le mélange pendant 24 h.

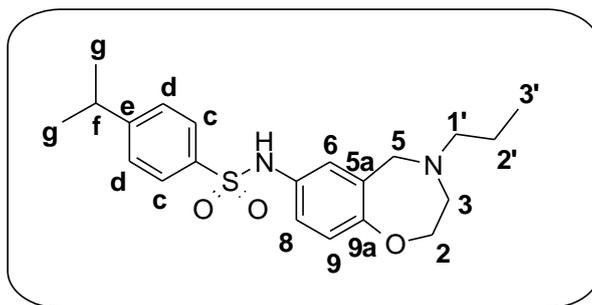
**IR** : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2958 (CH) ; 2854 (CH) ; 1498 (NH  $\delta$ ) ; 1319 (SO<sub>2</sub> as) ; 1156 (SO<sub>2</sub> s).

**RMN** <sup>1</sup>H (DMSO *d*<sub>6</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,19 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 2,20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,85 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 2,95 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 3,55 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,90 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 6,84 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 6,89 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 6,91 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 7,43 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,65 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 10,00 (s, 1H, NH).

**RMN** <sup>13</sup>C (DMSO *d*<sub>6</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 23,67 (C<sub>g</sub>) ; 33,60 (C<sub>f</sub>) ; 43,12 (C<sub>1'</sub>) ; 59,95 (C<sub>3</sub>) ; 60,35 (C<sub>5</sub>) ; 69,96 (C<sub>2</sub>) ; 121,18 (C<sub>8</sub>) ; 123,60 (C<sub>6</sub>) ; 127,16 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 127,39 (C<sub>d</sub> ou C<sub>c</sub>\*) ; 132,63 (C<sub>7</sub> ou C<sub>5a</sub>\*) ; 132,85 (C<sub>5a</sub> ou C<sub>7</sub>\*) ; 137,28 (C<sub>b</sub>) ; 153,89 (C<sub>e</sub>) ; 156,71 (C<sub>9a</sub>).  
C<sub>9</sub> non observé. \* Déplacements interchangeables.

**SM** : 361 [M+H]<sup>+</sup>.

**46** : 4-isopropyl-N-(4-propyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)benzènesulfonamide



$C_{21}H_{28}N_2O_3S$

MM : 388,53 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 115°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 80/20)

### **Méthode J3 :**

Dissoudre 0,150 g (0,727 mmol) du composé **43** dans 6 ml d'acétonitrile. Chauffer le milieu à 50°C. Ajouter 65 µl (0,79 mmol) de pyridine. Agiter le mélange à la même température pendant 20 min puis ajouter goutte à goutte 0,153 ml (0,80 mmol) de chlorure d'isopropyle benzène sulfonylé. Agiter le mélange au reflux du solvant pendant 2h30. Evaporer sous pression réduite l'acétonitrile. Reprendre le résidu par du dichlorométhane. Laver la phase organique par une solution d'acide chlorhydrique 1 M puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **46** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 6 %), sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 65 %.

**IR :** (KBr) ν en cm<sup>-1</sup> 3449 (NH) ; 2967 (CH) ; 1330 (SO<sub>2</sub> as) ; 1158 (SO<sub>2</sub> s).

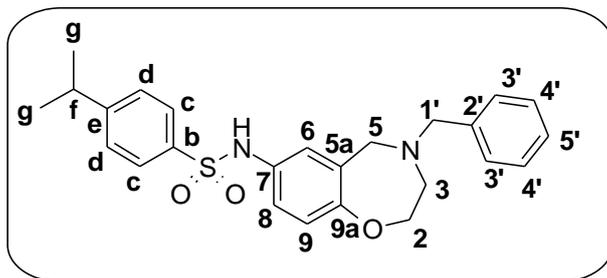
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :** δ ppm 0,89 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 1,23 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 1,52-1,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 2,47 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 2,96 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,13 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 3,79 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,06 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 6,85-6,90 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>) ; 7,26 (d, 1H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,65 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz). (NH non vu).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :** δ ppm 11,70 (C<sub>3'</sub>) ; 20,03 (C<sub>2'</sub>) ; 23,56 (C<sub>g</sub>) ; 34,10 (C<sub>f</sub>) ; 56,09 (C<sub>1'</sub>) ; 69,46 (C<sub>2</sub>) ; 121,49 (C<sub>8</sub> ou C<sub>9</sub>\*) ; 123,26 (C<sub>8</sub> ou C<sub>9</sub>) ; 125,37 (C<sub>6</sub>) ; 127,03 (C<sub>d</sub> ou C<sub>c</sub>\*) ; 127,36 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 131,75 (C<sub>5a</sub>) ; 136,45 (C<sub>b</sub>) ; 157,37 (C<sub>e</sub>) ; 157,58 (C<sub>9a</sub>).

C<sub>7</sub> non observé. \* Déplacements interchangeables.

**SM :** 389 [M+H]<sup>+</sup>.

**47** N-(4-benzyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)-4-isopropylbenzènesulfonamide



$C_{25}H_{28}N_2O_3S$

MM : 436,57 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige-orangée

Pf = 55°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **47** est préparé à partir du composé **44** selon la **méthode J3** et obtenu avec un rendement de 57 %.

Agiter le mélange pendant 50 min.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3547 (NH) ; 2960 (CH) ; 1322 (SO<sub>2</sub> as) ; 1162 (SO<sub>2</sub> s).

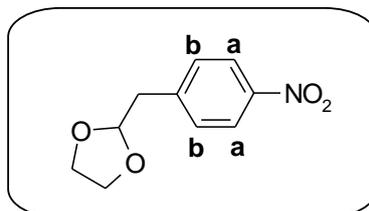
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,20 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,91 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,07 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Bn) ; 3,71 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,04 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 6,70 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 6,77 (se, 1H, NH) ; 6,88 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 6,92 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,23-7,33 (m, 7H, 2H<sub>d</sub>, H<sub>Bn</sub>) ; 7,65 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 23,53 (C<sub>g</sub>) ; 34,08 (C<sub>f</sub>) ; 53,01 (C<sub>3</sub>) ; 57,64 (C<sub>5</sub>) ; 58,46 (C<sub>1'</sub>) ; 69,96 (C<sub>2</sub>) ; 121,53 (C<sub>9</sub>) ; 122,97 (C<sub>6</sub>) ; 125,30 (C<sub>8</sub>) ; 127,04 (C<sub>d</sub> ou C<sub>c</sub>\*) ; 127,35 (C<sub>e</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 128,42 (C<sub>5'</sub>) ; 129,05 (C<sub>4'</sub>) ; 131,52 (C<sub>5a</sub>) ; 132,50 (C<sub>7</sub>) ; 136,12 (C<sub>2'</sub>) ; 136,39 (C<sub>b</sub>) ; 154,43 (C<sub>e</sub>) ; 157,83 (C<sub>9a</sub>).

\* Déplacements interchangeables.

SM : 437 [M+H]<sup>+</sup>.

**48** : 2-(4-nitrobenzyl)-1,3-dioxolane



$C_{10}H_{11}NO_4$

MM : 209,20 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre orange clair

Pf = 86°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

### Méthode R1 :

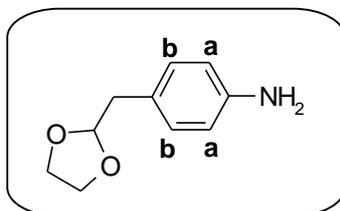
Dans un ballon surmonté d'un Dean-Stark, dissoudre 0,200 g (1,21 mmol) de 4-(nitrophényl)éthanal **27** dans 5 ml de benzène. Ajouter 1,68 ml (30,27 mmol) d'éthylène glycol puis 0,01 g (0,06 mmol) d'acide *para*-toluènesulfonique. Agiter le mélange au reflux du solvant pendant 1h30. Evaporer le solvant sous pression réduite. Diluer le résidu dans du dichlorométhane. Laver la phase organique à l'eau distillée puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **48** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) sous forme d'une poudre orange clair avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2885 (CH<sub>2</sub>) ; 1502 (NO<sub>2</sub> as) ; 1328 (NO<sub>2</sub> s) ; 1117 (COC).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 3,08 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,82-3,87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O) ; 3,89-3,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O) ; 5,11 (t, 1H, CH, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 7,44 (d, 2H, 2H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz) ; 8,16 (d, 2H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz).

SM : 210 [M+H]<sup>+</sup>.

**49** : 4-(1,3-dioxolan-2-ylméthyl)aniline



$C_{10}H_{13}NO_2$

MM : 179,22 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre saumon

Pf = 80°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

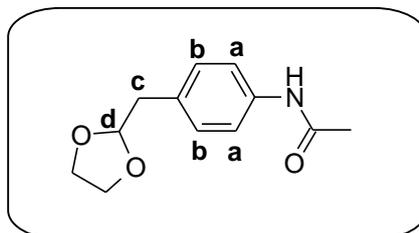
Le composé **49** est préparé à partir de **48** selon la **méthode I3** et obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3293 (NH) ; 2881 (CH<sub>2</sub>) ; 1551 (NH  $\delta$ ) ; 1154 (COC).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,87 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 3,55 (se, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,80-3,89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O) ; 3,90-3,98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O) ; 5,00 (t, 1H, CH, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 6,65 (d, 2H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,07 (d, 2H, 2H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz).

SM : 180 [M+H]<sup>+</sup>.

**50** : N-[4-(1,3-dioxolan-2-ylméthyl)phényl]acétamide



$C_{12}H_{15}NO_3$

MM : 221,26 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre saumon

Pf = 101°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

### **Méthode A2 :**

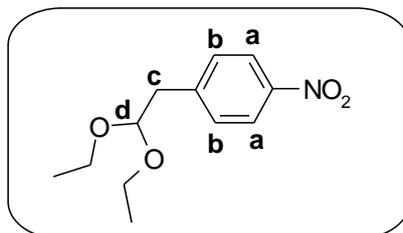
Dissoudre 2,50 g (13,95 mmol) du composé **49** dans 40 ml de dichlorométhane. Ajouter 2,14 ml (15,34 mmol) de triéthylamine puis 1,09 ml (15,34 mmol) de chlorure d'acétyle. Agiter le mélange à température ambiante pendant 45 min. Laver la phase organique à l'eau distillée puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **50** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol de 0 à 3 %) sous forme d'une poudre saumon avec un rendement de 98 %.

**IR :** (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3290 (NH) ; 2879 (CH<sub>2</sub>) ; 1662 (C=O) ; 1550 (NH  $\delta$ , C-N) ; 1153 (COC).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :**  $\delta$  ppm 2,16 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) 2,93 (d, 2H, H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 3,80-3,97 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O) ; 5,04 (t, 1H, H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 7,22 (d, 2H, 2H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,29 (se, 1H, NH) ; 7,43 (d, 2H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz).

**SM :** 222 [M+H]<sup>+</sup>.

**51** : 1-(2,2-diéthoxyéthyl)-4-nitrobenzène



$C_{12}H_{17}NO_4$

MM : 239,27 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf : 90°C

Rf : 0,19 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Méthode R2 :**

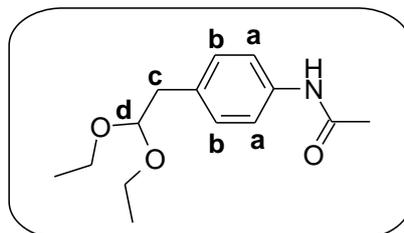
Dans un ballon surmonter d'un Dean-Stark, dissoudre 0,200 g (1,21 mmol) de 4-nitrophényléthanal **27**, 1,80 ml (30,25 mmol) d'éthanol et 0,01 g d'acide paratoluènesulfonique dans 5 ml de benzène. Agiter le mélange au reflux du solvant pendant 35 min. Evaporer le solvant sous pression réduite, diluer le résidu dans du dichlorométhane. Laver le milieu à l'eau distillée. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **51** est obtenu, sous forme d'une poudre beige avec un rendement de 65 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2883 (CH<sub>2</sub>) ; 1540 (NO<sub>2</sub> as) ; 1323 (NO<sub>2</sub> s) ; 1155 (COC).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,17 (t, 6H, 2 CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,02 (d, 2H, H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 5,5 Hz) ; 3,40-3,53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,62-3,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 4,64 (t, 1H, H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 5,5 Hz) ; 7,41 (d, 2H, 2H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz) ; 8,15 (d, 2H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz).

SM : 240 [M+H]<sup>+</sup>.

**52** : N-[4-(2,2-diéthoxyéthyl)phényl]acétamide



$C_{14}H_{21}NO_3$

MM : 251,33 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre ôcre

Pf = 74°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Appliquer la **méthode I3** sur 0,19 g (0,79 mmol) du composé **51**.

Le résidu obtenu est dissout dans du dichlorométhane.

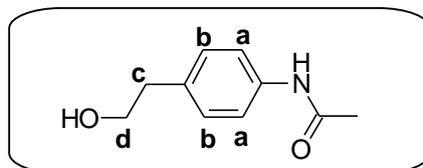
Appliquer ensuite la **Méthode A2**. Le composé **52** est obtenu avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3442 (NH) ; 2875 (CH<sub>2</sub>) ; 1665 (C=O) ; 1543 (NH  $\delta$ , CN) ; 1123 (COC).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,17 (t, 6H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,17 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,88 (d, 2H, H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 5,6 Hz) ; 3,40-3,48 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 3,63-3,70 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 4,59 (t, 1H, H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 5,6 Hz) ; 7,11 (se, 1H, NH) ; 7,20 (d, 2H, 2H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,41 (d, 2H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ;

SM : 252 [M+H]<sup>+</sup>.

**53** : N-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]acétamide.



$C_{10}H_{13}NO_2$

MM : 179,22 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 106°C

Rf : 0,17 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95 /5)

**Méthode A2** à appliquer sur 0,160 g (0,37 mmol) du composé **51** pendant une nuit. Laver le milieu à l'eau distillée, extraire au dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite.

Puis **Méthode S** :

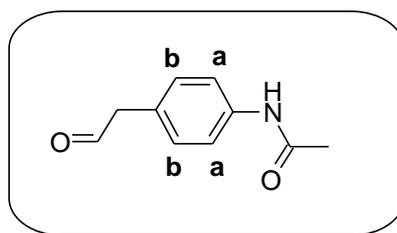
Reprendre alors le résidu dans 50 ml de méthanol. Ajouter 6,50 g (47,13 mmol) de carbonate de potassium. Agiter 1 h à température ambiante. Evaporer le solvant, dissoudre le résidu dans de l'acétate d'éthyle. Laver les phases organiques à l'eau distillée, sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **53** est obtenu, sous forme d'une poudre blanche avec un rendement quantitatif.

**IR** : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3297 (NH, OH) ; 1666 (C=O) ; 1517 (NH  $\delta$ , C-N).

**RMN** <sup>1</sup>H (dmsO-d<sub>6</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,05 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,68 (t, 2H, H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,55-3,63 (m, 2H, H<sub>d</sub>) ; 4,65 (t, 1H, OH, <sup>3</sup>J = 5,2 Hz) ; 7,15 (d, 2H, 2H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,49 (d, 2H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 9,87 (se, 1H, NH).

**SM** : 180 [M+H]<sup>+</sup>.

**54** : *N*-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide



$C_{10}H_{11}NO_2$

MM : 177,20 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 92°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,61 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90 /10)

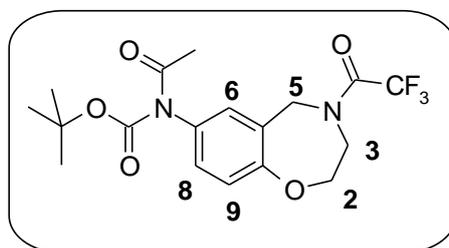
Le composé **54** est préparé à partir du *N*-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]acétamide selon la **méthode O** avec un rendement quantitatif.

**IR** : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3452 (NH) ; 2820, 2724 (C-H  $\nu$  et C-H  $\delta$ ) ; 1721 (CHO) ; 1666 (C=O acét) ; 1520 (NH  $\delta$ ).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO) ; 3,66 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 2,2 Hz) ; 7,16 (d, 2H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,49 (se, 1H, NH) ; 7,51 (d, 1H, 2H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 9,73 (t, 1H, CHO, <sup>3</sup>J = 2,2 Hz).

**SM** : 178 [M+H]<sup>+</sup>.

**55** : (N-acétyl-4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl) carbamate de *tert*-butyle



$C_{18}H_{24}N_2O_5$

MM : 348,40 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 121°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 80/20)

### Méthode C3 :

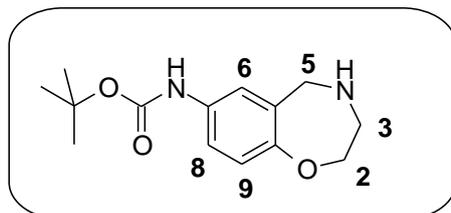
Dissoudre 0,160 g (0,53 mmol) du composé **37** dans 3 ml d'acétonitrile. Ajouter 0,064 g (0,53 mmol) de diméthylaminopyridine puis 0,174 ml (0,81 mmol) de dicarbonate de *tert*-butyle. Agiter le mélange à température ambiante pendant 1h15. Evaporer sous pression réduite l'acétonitrile. Reprendre le résidu par du dichlorométhane, laver les phases organiques par une solution d'acide chlorhydrique 1M, puis les sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **55** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (dépôt solide) (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 1 %), sous forme d'une poudre blanche avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3362 (NH) ; 2987 (CH) ; 1690 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,37-1,38 (2s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 2,58 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 3,97 à 4,20 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>) ; 4,65 (se, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,94 à 7,11 (m, 3H, H<sub>9</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>6</sub>).

SM : 349 [M+H]<sup>+</sup>.

**56**: (2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl) carbamate de *tert*-butyle



$C_{12}H_{18}N_2O$

MM : 264,32 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 182°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 80/20)

Le composé **56** est préparé à partir **55** du composé selon la **méthode H** et obtenu avec un rendement de 98 %.

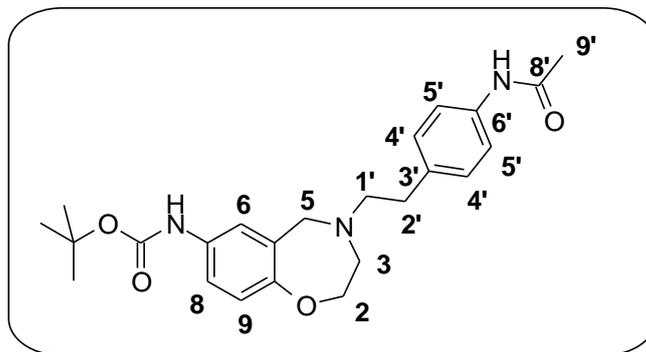
Agiter le mélange pendant 45 min.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3474 (NH) ; 2933 (CH) ; 1714 (C=O) ; 1497 (NH).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,02 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 3,73 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,89 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 6,87 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,18 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz) ; 7,29 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,7 Hz) ; 9,20 (se, 1H, NHCO).

SM : 265 [M+H]<sup>+</sup>.

**57** : (4-{2-[4-(acétylamino)phényl]éthyl}2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl) carbamate de *tert*-butyle



MM : 425,53 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche fine

Pf = 88°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10)

Le composé **57** est préparé à partir du composé **56** et du *N*-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide **54** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement quantitatif.

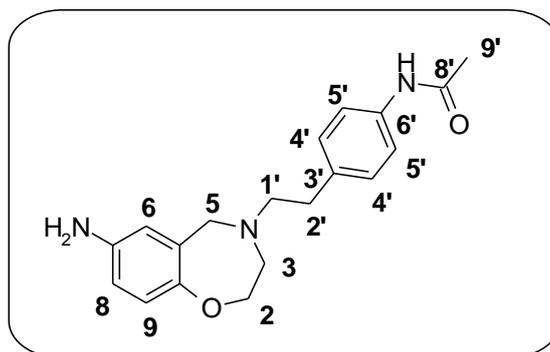
Agiter le mélange 40°C pendant 20 min.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3452 (NH) ; 2932 (CH) ; 1672 (C=O) ; 1540 (NH  $\delta$ ).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,49 (s, 9H, COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 2,04 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 3,05 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,79 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,94 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 6,87 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,15 (d, 1H, 2H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,19 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,39 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,47 (d, 1H, 2H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 9,23 (se, 1H, NH) ; 9,86 (se, 1H, NH).

SM : 426 [M+H]<sup>+</sup>.

**58** : *N*-{4-[2-(7-amino-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-4-yl)éthyl]phényl}acétamide



$C_{19}H_{23}N_3O_2$

MM : 325,41 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 69°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,18 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10)

### Méthode T :

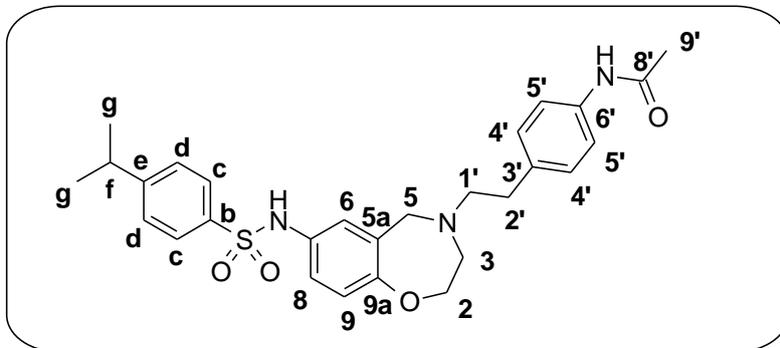
Dissoudre 0,160 g (0,37 mmol) du composé **57** dans 17 ml de dichlorométhane et 6 ml d'acide trifluoroacétique. Agiter le milieu à température ambiante pendant 1 h. Laver le milieu réactionnel par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, extraire au dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre. Le composé **58** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 2 à 6 %) sous forme d'une poudre beige avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3345 (NH) ; 2931 (CH) ; 1668 (C=O) ; 1605 (NH<sub>2</sub>  $\delta$ ) ; 1504 (NH).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,04 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,60-2,71 (m, 4H, H<sub>1'</sub>, H<sub>2'</sub>) ; 3,02 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,70 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,86 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,77 (se, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 6,37 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 6,45 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 6,67 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,14 (d, 1H, 2H<sub>4'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,48 (d, 2H, 2H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 9,88 (se, 1H, NHCOCH<sub>3</sub>).

SM : 326 [M+H]<sup>+</sup>.

**59** : *N*-{4-[2-(7-(4-isopropylphénylsulfonyl)amino-(2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-4-yl)éthyl]phényl}acétamide



$C_{28}H_{33}N_3O_4S$

MM : 507,66 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 95°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,79 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10)

Le composé **59** est préparé à partir du composé **58** selon la **méthode J3** et obtenu avec un rendement de 91 %.

Agiter le mélange à 50°C pendant 1 h.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3483 (NH) ; 3368 (NH) ; 2958 (CH) ; 1667 (C=O).

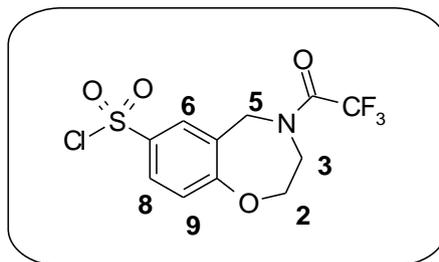
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 1,21 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 2,17 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,70 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,80 (t, 2H, H<sub>1</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,90 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 3,17 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 3,8 Hz) ; 3,74 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,02 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 3,8 Hz) ; 6,66 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 6,84 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz) ; 6,94 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 7,08 (d, 2H, 2H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,23 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 7,36 (d, 2H, 2H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,62 (se, 1H, NH) ; 7,65 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 23,56 (C<sub>g</sub>) ; 24,37 (C<sub>9'</sub>) ; 33,66 (C<sub>1'</sub>) ; 34,07 (C<sub>f</sub>) ; 55,42 (C<sub>2'</sub>) ; 57,44 (C<sub>5</sub>) ; 58,57 (C<sub>3</sub>) ; 69,36 (C<sub>2</sub>) ; 120,96 (C<sub>4'</sub> ou C<sub>5'</sub>) ; 121,40 (C<sub>9</sub>) ; 122,63 (C<sub>8</sub>) ; 125,10 (C<sub>6</sub>) ; 127,02 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 127,30 (C<sub>a</sub> ou C<sub>e</sub>\*) ; 129,26 (C<sub>4'</sub> ou C<sub>5'</sub>) ; 132,05 (C<sub>7</sub>) ; 135,99 (C<sub>3'</sub>) ; 136,58 (C<sub>b</sub>) ; 154,31 (C<sub>e</sub>) ; 157,30 (C<sub>9a</sub>) ; 163,93 (C<sub>8'</sub>).

C<sub>6'</sub> et C<sub>5a</sub> non vus. \* Déplacements interchangeables.

SM : 508 [M+H]<sup>+</sup>.

**60** : chlorure de 4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-sulfonyle



$C_{11}H_9ClF_3NO_4S$

MM : 343,71 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 122°C

Rf : 0,61 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### **Méthode U :**

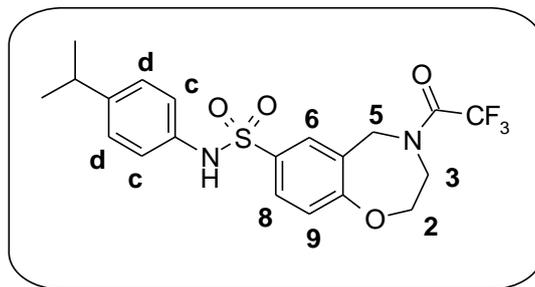
Agiter 10,7 ml (162,17 mmol) d'acide chlorosulfonique refroidis à 0°C par un bain de glace. Ajouter 4,00 g (16,29 mmol) du composé **17** dissous dans 11 ml de 1,2-dichloroéthane. Laisser revenir à température ambiante et agiter le milieu réactionnel pendant 35 min. Verser le milieu sur de la glace. Extraire les phases aqueuses au dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **60** est obtenu, sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 90 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3056 (CH ar) ; 1690 (C=O) ; 1376 (SO<sub>2</sub> as) ; 1167 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 4,05-4,12 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 4,31-4,36 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 4,78-4,79 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,24-7,26 (2d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz) ; 7,89-8,06 (2d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 7,94-7,95 (2d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz).

SM : 344 [M+H]<sup>+</sup>.

**61** : *N*-[(4-isopropyl)phenyl]-4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-sulfonamide



$C_{20}H_{21}F_3N_2O_4S$

MM : 442,46 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 70-73°C(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

### Méthode V :

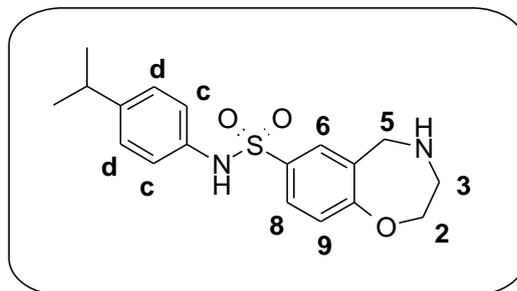
Dissoudre 5,00 g (14,54 mmol) du composé **60** dans 20 ml d'acétone. Ajouter 8,46 ml (72,71 mmol) de 2,6-lutidine puis 2,78 ml (19,53 mmol) de 4-isopropylaniline. Agiter le mélange à 60°C pendant 40 min. Evaporer sous pression réduite le solvant. Diluer le résidu dans du dichlorométhane. Laver la phase organique par une solution d'acide chlorhydrique 1 M puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **61** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) sous forme d'une poudre blanche avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3259 (NH) ; 2964 (CH) ; 1693 (C=O) ; 1325 (SO<sub>2</sub> as) ; 1152 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,19 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz) ; 2,84 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz) ; 3,99-4,06 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,18-4,24 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,65-4,67 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,58-6,62 (2se, 1H, NH) 6,96-7,12 (m, 5H, 2H<sub>c</sub>, 2H<sub>d</sub>, H<sub>9</sub>) ; 7,61-7,67 (2dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 7,72 (2d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz).

SM : 443 [M+H]<sup>+</sup>.

**62** : *N*-(4-isopropylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-sulfonamide



$C_{18}H_{22}N_2O_3S$

MM : 346,47 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 202°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10)

Le composé **62** est préparé à partir du composé **61** selon la **méthode H** et obtenu avec un rendement quantitatif.

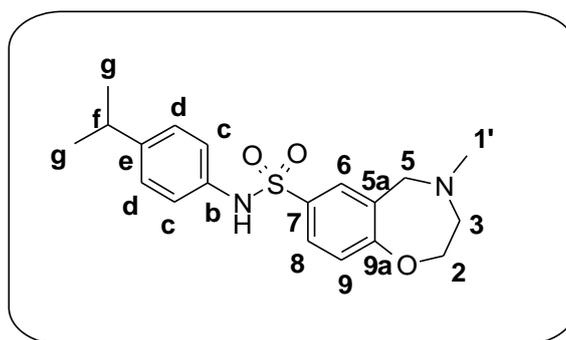
Agiter le mélange pendant 16 h.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3294 (NH) ; 2957 (CH) ; 1600 (NH  $\delta$ ) ; 1318 (SO<sub>2</sub> as) ; 1154 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,19 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 2,84 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 3,24 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,96 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,09 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 6,96 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,02 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 7,09 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,53-7,57 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>).

SM : 347 [M+H]<sup>+</sup>.

**63** : *N*-(4-isopropylphényl)-4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydrobenzoxazépine-7-sulfonamide



$C_{19}H_{24}N_2O_3S$

MM : 360,49 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 168°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10)

Le composé **63** est préparé à partir du composé **62** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 98 %.

Agiter le mélange pendant 18 h.

IR: (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3451 (NH) ; 2959 (CH) ; 1324 (SO<sub>2</sub> as) ; 1159 (SO<sub>2</sub> s).

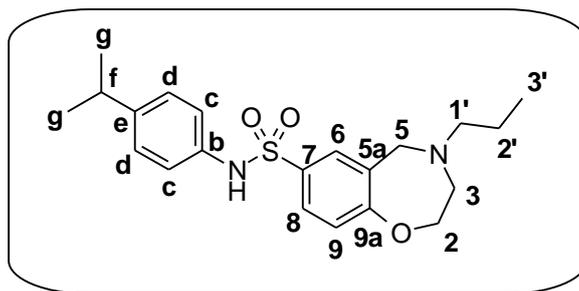
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,19 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz) ; 2,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,84 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz) ; 3,04 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,3 Hz) ; 3,76 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,12 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,3 Hz) ; 6,97 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 5,5 Hz) ; 7,01 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,09 (d, 1H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 5,5 Hz) ; 7,56 (se, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,57 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 23,89 (C<sub>g</sub>) ; 33,50 (C<sub>f</sub>) ; 43,59 (C<sub>1'</sub>) ; 59,61 (C<sub>3</sub>) ; 60,35 (C<sub>5</sub>) ; 70,33 (C<sub>2</sub>) ; 121,47 (C<sub>9</sub>) ; 122,54 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 127,24 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 128,24 (C<sub>8</sub>) ; 130,15 (C<sub>6</sub>) ; 131,46 (C<sub>7</sub>) ; 133,63 (C<sub>b</sub>) ; 133,83 (C<sub>5a</sub>) ; 146,51 (C<sub>e</sub>) ; 163,53 (C<sub>9a</sub>).

\* Déplacements interchangeables.

SM : 361 [M+H]<sup>+</sup>.

**64** : *N*-(4-isopropylphényl)-4-propyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-sulfonamide



$C_{21}H_{28}N_2O_3S$

MM : 388,53 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide jaune pâle

Pf = 108°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **64** est préparé à partir du composé **62** et de propanal selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 92 %.

Agiter le mélange pendant 1h10.

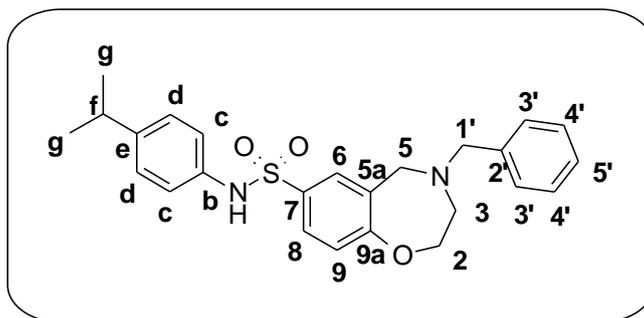
IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2960 (CH) ; 1587(C-N) ; 1331 (SO<sub>2</sub> as) ; 1146 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 0,88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 1,17 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 1,56 (sex, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 2,52 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 2,81 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,18 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,91 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,16 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 6,99 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz) ; 7,01 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,06 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,46 (se, 1H, NH) ; 7,61 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,66 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 11,57 (C<sub>3'</sub>) ; 19,88 (C<sub>2'</sub>) ; 23,86 (C<sub>g</sub>) ; 33,44 (C<sub>f</sub>) ; 56,17 (C<sub>1'</sub>) ; 57,35 (C<sub>5</sub>) ; 59,91 (C<sub>3</sub>) ; 69,46 (C<sub>2</sub>) ; 121,37 (C<sub>9</sub>) ; 122,36 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 127,14 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 128,61 (C<sub>8</sub>) ; 130,35 (C<sub>6</sub>) ; 133,84 (C<sub>5a</sub>) ; 134,00 (C<sub>b</sub>) ; 149,19 (C<sub>e</sub>) ; 163,12 (C<sub>9a</sub>).  
C<sub>7</sub> non vu. \* Déplacements interchangeables.

SM : 389 [M+H]<sup>+</sup>.

**65** : 4-benzyl-N-(4-isopropylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-sulfonamide



$C_{25}H_{28}N_2O_3S$

MM : 436,58 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 100°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **65** est préparé à partir du composé **62** et de benzaldéhyde selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 97 %.

Agiter le mélange pendant 18 h.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3293 (NH) ; 2918 (CH<sub>3</sub>) ; 1338 (SO<sub>2</sub> as) ; 1138 (SO<sub>2</sub> s).

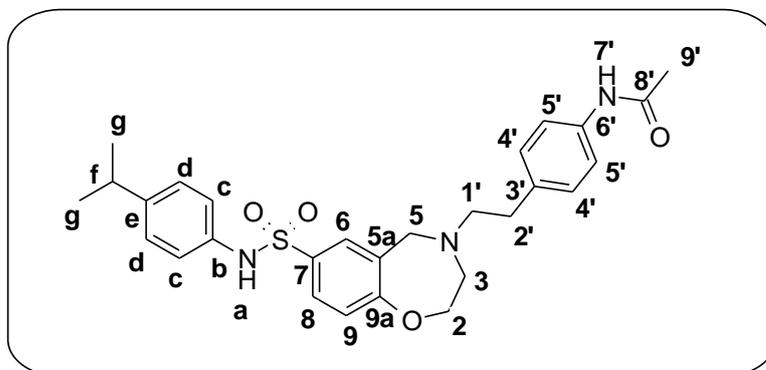
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,17 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz) ; 2,82 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz) ; 3,08 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,59 (s, 2H, H<sub>1'</sub>) ; 3,79 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,12 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 6,65 (se, 1H, NH) ; 6,97 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,04 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,10 (d, 1H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,23-7,38 (m, 5H, 5H<sub>Bn</sub>) ; 7,45 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz) ; 7,61 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,4 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 23,91 (C<sub>g</sub>) ; 33,51 (C<sub>f</sub>) ; 56,95 (C<sub>3</sub>) ; 57,69 (C<sub>5</sub>) ; 58,89 (C<sub>1'</sub>) ; 70,28 (C<sub>2</sub>) ; 121,54 (C<sub>9</sub>) ; 122,47 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 127,28 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 127,69 ; 128,34 (C<sub>8</sub>) ; 129,3 ; 130,28 (C<sub>6</sub>) ; 131,00 ; 133,64 (C<sub>b</sub>) ; 133,85 (C<sub>5a</sub>) ; 146,52 (C<sub>e</sub>) ; 163,53 (C<sub>9a</sub>).

\* Déplacements interchangeables.

SM : 437 [M+H]<sup>+</sup>.

**66** : *N*-{4-[2-(7-(4-isopropylphénylamino)sulfonyl)-(2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-4-yl)éthyl]phényl}acétamide



$C_{28}H_{33}N_3O_4S$

MM : 507,66 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 87°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,46 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95 /5)

Le composé **66** est préparé à partir du composé **62** et du *N*-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide **54** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 82 %.

Agiter le mélange pendant 14 h.

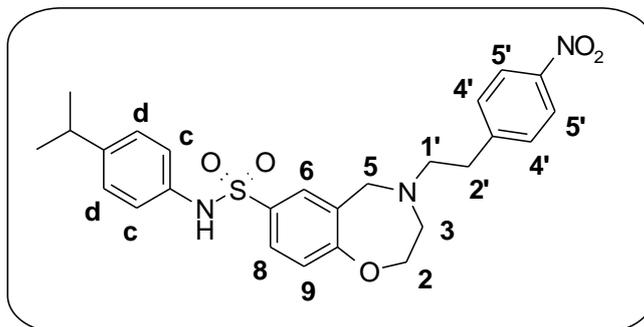
**IR** : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3460 (NH) ; 2937 (CH) ; 1669 (C=O) ; 1524 (NH  $\delta$ ) ; 1316 (SO<sub>2</sub> as) ; 1143 (SO<sub>2</sub> s).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,16 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,15 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,66-2,74 (m, 4H, H<sub>1'</sub>, H<sub>2'</sub>) ; 2,79 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,10 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 3,66 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,07 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 6,95 (d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 6,99 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz) ; 7,04 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz) ; 7,08 (d, 2H, 2H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,36 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,2 Hz) ; 7,42 (d, 2H, 2H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,55 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 2,2 Hz) ; 7,67 (se, 1H, NH) ; 7,75 (se, 1H, NH).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 23,86 (C<sub>g</sub>) ; 24,37 (C<sub>9'</sub>) ; 33,40 (Cf) ; 34,24 (C<sub>1'</sub>) ; 53,39 (C<sub>2'</sub>) ; 57,92 (C<sub>5</sub>) ; 58,28 (C<sub>3</sub>) ; 70,46 (C<sub>2</sub>) ; 120,62 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 121,09 (C<sub>9</sub>) ; 121,92 (C<sub>4</sub> ou C<sub>5</sub>\*) ; 127,11 (C<sub>4</sub> ou C<sub>5</sub>\*) ; 128,22 (C<sub>8</sub>) ; 129,17 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 129,83 (C<sub>6</sub>) ; 131,77 (C<sub>7</sub>) ; 133,67 (C<sub>5a</sub>) ; 134,20 (C<sub>b</sub>) ; 136,06 (C<sub>6'</sub>) ; 145,91 (C<sub>e</sub>) ; 163,30 (C<sub>9a</sub>) ; 169,07 (C<sub>8'</sub>).  
C<sub>3</sub>, non vu. \* Déplacements interchangeables.

**SM** : 533 [M+H]<sup>+</sup>.

**67** : *N*-(4-isopropylphényl)-4-[2-(4-nitrophényl)éthyl]-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-sulfonamide



$C_{26}H_{29}N_3O_5S$

MM : 495,60 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre orange

Pf = 80°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,70 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90 /10)

Le composé **67** est préparé à partir du composé **62** et de 4-nitrophénylacétaldéhyde selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 71 %.

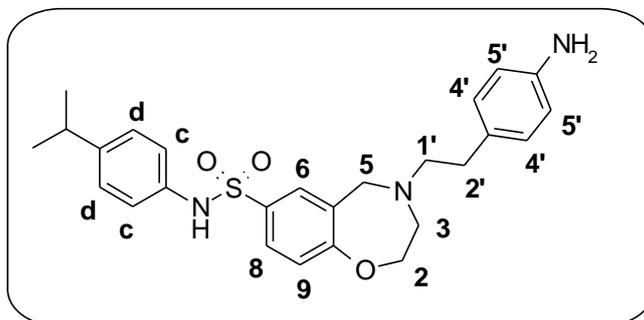
Agiter le mélange à 50°C pendant 2,5 h.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3456 (NH) ; 2959 (CH) ; 1516 (NO<sub>2</sub> as) ; 1344 (NO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,16 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz) ; 2,71-2,90 (m, 5H, H<sub>1'</sub>, H<sub>2'</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 3,12 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,1 Hz) ; 3,85 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,10 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,1 Hz) ; 6,96-7,08 (m, 5H, H<sub>9</sub>, 2H<sub>c</sub>, 2H<sub>d</sub>) ; 7,31 (d, 2H, 2H<sub>4'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,59-7,62 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>) ; 8,11 (d, 2H, 2H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz).

SM : 496 [M+H]<sup>+</sup>.

**68** : 4-[2-(4-aminophényl)éthyl]- *N*-(4-isopropylphényl)-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-sulfonamide. ?



$C_{26}H_{31}N_3O_3S$

MM : 465,61 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre jaune

Pf = 80°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90 /10)

#### Méthode I4 :

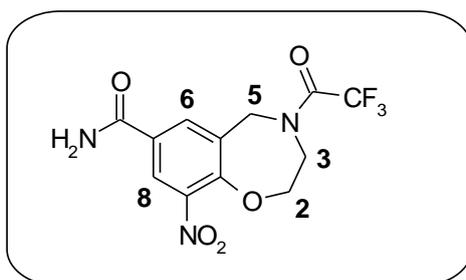
Dissoudre 0,200 g (0,403 mmol) du composé **67** dans 15 ml de tétrahydrofurane fraîchement distillé. Ajouter 0,02 g de Pd/C à 10 %. Agiter le mélange à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène et sous pression de 20 bars pendant 48 h. Filtrer le milieu réactionnel sur célite. Evaporer le filtrat sous pression réduite. Le composé **68** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 3 %) sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de 63 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3053 (NH) ; 2927 (CH) ; 1265 (C-N).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,18 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,73 (se, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>) ; 2,81 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,16 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,1 Hz) ; 3,81 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,11 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,1 Hz) ; 6,65 (d, 2H, 2H<sub>5'</sub>, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz) ; 6,94-6,99 (m, 5H, H<sub>9</sub>, 2H<sub>c</sub>, 2H<sub>4'</sub>) ; 7,06 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz) ; 7,34 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz) ; 7,57 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz).

SM : 466 [M+H]<sup>+</sup>.

**69** : 9-nitro-4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carboxamide



$C_{12}H_{10}F_3N_3O_5$

MM : 333,23 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 152°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **69** est préparé à partir du composé **19** selon la **méthode F1** et obtenu avec un rendement de 89 %.

Agiter le mélange à TA pendant 17 h.

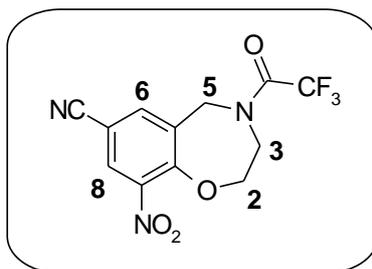
Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane).

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3421 (NH) ; 2927 (CH) ; 1670 (C=O) ; 1538 (NO<sub>2</sub> as) ; 1362 (NO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 4,09 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 4,48-4,54 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,5 Hz) ; 4,90-4,99 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,66-8,19 (2se, 2H, CONH<sub>2</sub>) ; 8,22 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz) ; 8,34 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz).

SM : 334 [M+H]<sup>+</sup>.

**70** : 9-nitro-4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile



$C_{12}H_8F_3N_3O_4$

MM : 315,21 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf : 177°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

#### **Méthode W :**

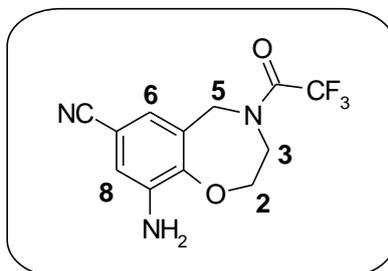
Dissoudre 0,100 g (0,309 mmol) du composé **69** dans 5 ml d'oxychlorure de phosphore. Agiter le mélange au reflux du solvant pendant 48 h. Verser le milieu sur de la glace. Extraire les phases aqueuses au dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **70** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une poudre blanche avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2922 (CH) ; 2237 (CN) ; 1694 (C=O) ; 1541 (NO<sub>2</sub> as) ; 1366 (NO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 4,03 à 4,09 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 4,59-4,67 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 4,94-5,03 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 8,26 à 8,28 (m, 1H, H<sub>6</sub>) ; 8,48 à 8,49 (m, 1H, H<sub>8</sub>).

SM : 316 [M+H]<sup>+</sup>.

**71** : 9-amino-4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine-7-carbonitrile



$C_{12}H_{10}F_3N_2O_2$

MM : 285,23 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 133°C

Rf : 0,73 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **71** est préparé à partir du composé **70** selon la **méthode I4** et obtenu avec un rendement de 72 %.

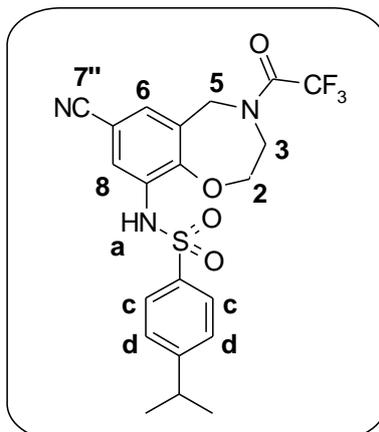
Agiter le mélange pendant 3 jours.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3477 (NH<sub>2</sub> as) ; 3380 (NH<sub>2</sub> s) ; 2227 (CN) ; 1695 (C=O) ; 1615 (NH<sub>2</sub>  $\delta$ ).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 4,01 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 4,20-4,30 (m, 2H, H<sub>2</sub>) ; 4,68-4,76 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 5,55 (se, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 6,96 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>).

SM : 286 [M+H]<sup>+</sup>.

**72** : *N*-(7-cyano-4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-9-yl)-4-isopropylbenzènesulfonamide



$C_{21}H_{20}F_3O_4S$

MM : 467,47 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide blanc

Pf : 215°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 92/8)

Le composé **72** est préparé à partir du composé **71** selon la **méthode J2** et obtenu avec un rendement quantitatif.

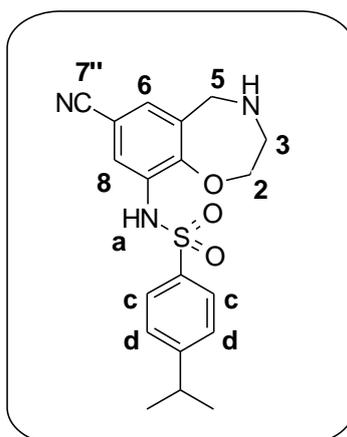
Agiter à 60°C le mélange pendant 40 min.

**IR** : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3262 (NH) ; 2970 (CH) ; 2235 (CN) ; 1697 (C=O) ; 1592 (NH  $\delta$ ) ; 1333 (SO<sub>2</sub> as) ; 1166 (SO<sub>2</sub> s).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,24-1,25 (2d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 2,95 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 3,84-4,01 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>) ; 4,58-4,60 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,34 (d, 2H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; ) ; 7,38-7,42 (2d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,74 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,74-7,83 (2d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz).

**SM** : 268 [M+H]<sup>+</sup>.

**73** : *N*-(7-cyano-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-9-yl)-4-isopropylbenzènesulfonamide



$C_{19}H_{21}N_3O_3S$

MM : 371,46 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide blanc

Pf = 199°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 92/8)

Le composé **73** est préparé à partir du composé **72** selon la **méthode H** et obtenu avec un rendement de 98 %.

Agiter le mélange pendant 24 h.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3421 (NH) ; 2958 (CH) ; 2222 (CN) ; 1597 (NH  $\delta$ ) ; 1331 (SO<sub>2</sub> as) ; 1161 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,23 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,95 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,15 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,77 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,86 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,14 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 2,2 Hz) ; 7,33 (d, 2H, 2H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,73 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,76 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 2,2 Hz).

SM : 372 [M+H]<sup>+</sup>.

**74** : *N*-(7-cyano-4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-9-yl)-4-isopropylbenzène sulfonamide

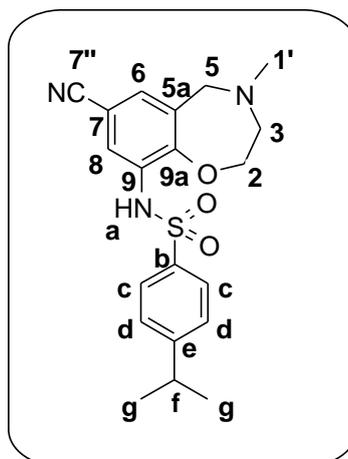
$C_{29}H_{32}N_4O_4S$

MM : 385,49 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 153-155°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)



Le composé **74** est préparé à partir du composé **73** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 91 %.

Agiter le mélange pendant 45 min.

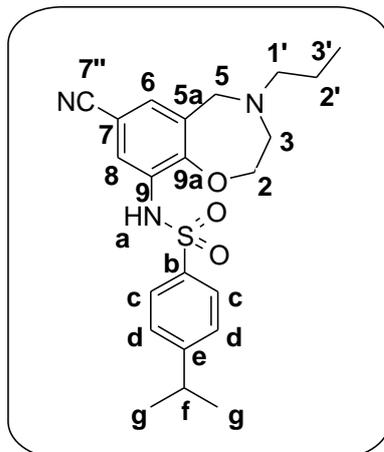
**IR** : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3451 (NH) ; 2962 (CH) ; 2227 (CN) ; 1593 (NH  $\delta$ ) ; 1487 (C-N) ; 1331 (SO<sub>2</sub> as) ; 1165 (SO<sub>2</sub> s).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,22 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,31 (s, 3H, H<sub>1'</sub>) ; 2,88 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,5 Hz) ; 2,94 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,65 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,71 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,5 Hz) ; 7,16 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz) ; 7,32 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,40 (se, 1H, NH) ; 7,71 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,80 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz : 23,54 (C<sub>g</sub>), 34,16 (C<sub>f</sub>), 43,56 (C<sub>1'</sub>), 59,20 (C<sub>3</sub>), 60,11 (C<sub>5</sub>), 71,03 (C<sub>2</sub>), 107,34 (C<sub>7</sub>), 118,17 (C<sub>7''</sub>), 122,80 (C<sub>8</sub>), 127,27 (C<sub>e</sub>), 127,40 (C<sub>d</sub>), 129,93 (C<sub>6</sub>), 130,18 (C<sub>9</sub>), 132,00 (C<sub>5a</sub>), 135,99 (C<sub>b</sub>), 152,41 (C<sub>9a</sub>), 155,21 (C<sub>e</sub>).

**SM** : 386 [M+H]<sup>+</sup>.

**75** : *N*-(7-cyano-4-propyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-9-yl)-4-isopropylbenzène sulfonamide



$C_{22}H_{27}N_3O_3S$

MM : 413,54 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide beige

Pf = 50°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **75** est préparé à partir du composé **73** et de propanal selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 94 %.

Agiter le mélange pendant 30 min.

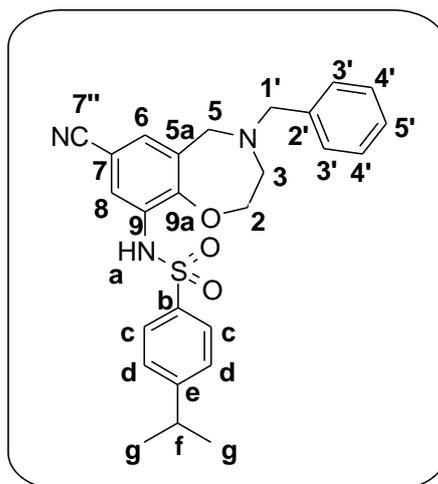
**IR** : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3245 (NH) ; 2962 (CH) ; 2228 (CN) ; 1593 (NH  $\delta$ ) ; 1490 (C-N) ; 1333 (SO<sub>2</sub> as) ; 1168 (SO<sub>2</sub> s).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 0,86 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz) ; 1,22 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz) ; 1,44 (sex, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz) ; 2,30 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz) ; 2,93 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz) ; 2,97 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 3,7 Hz) ; 3,70 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 3,7 Hz) ; 3,72 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,14 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz) ; 7,31 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,44 (se, 1H, NH) ; 7,71 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,78 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz : 11,57 (C<sub>3'</sub>), 20,36 (C<sub>2'</sub>), 20,49 (C<sub>g</sub>), 34,10 (C<sub>f</sub>), 55,93 (C<sub>1'</sub>), 56,83 (C<sub>3</sub>), 57,56 (C<sub>5</sub>), 70,73 (C<sub>2</sub>), 107,07 (C<sub>7</sub>), 118,25 (C<sub>7''</sub>), 122,75 (C<sub>8</sub>), 127,23 (C<sub>c</sub>), 127,30 (C<sub>d</sub>), 129,81 (C<sub>6</sub>), 130,13 (C<sub>9</sub>), 132,96 (C<sub>5a</sub>), 135,98 (C<sub>b</sub>), 152,40 (C<sub>9a</sub>), 155,09 (C<sub>e</sub>).

**SM** : 414 [M+H]<sup>+</sup>.

**76** : *N*-(4-benzyl-7-cyano-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-9-yl)-4-isopropylbenzènesulfonamide



$C_{26}H_{27}N_3O_3S$

MM : 461,59 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide blanc

Rf : 0,57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Pf = 163°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Le composé **76** est préparé à partir du composé **73** et de benzaldéhyde selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement quantitatif.

Agiter le mélange à 60°C pendant 3 h.

**IR** : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3265 (NH) ; 2960 (CH) ; 2216 (CN) ; 1321 (SO<sub>2</sub> as) ; 1165 (SO<sub>2</sub> s).

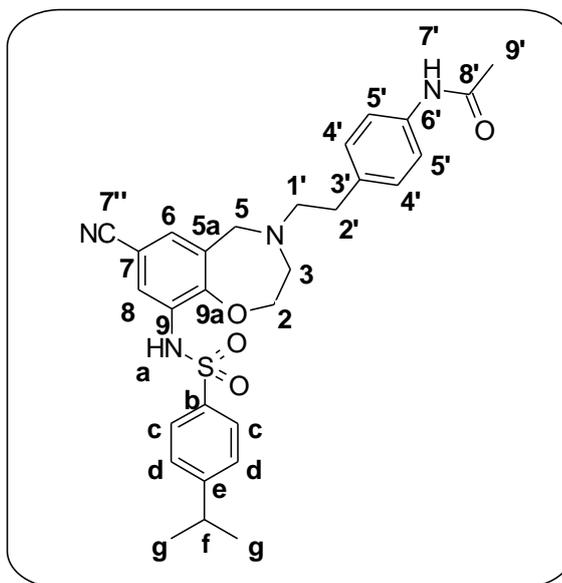
**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,22 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,95 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,99 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 3,54 (s, 2H, H<sub>1'</sub>) ; 3,69 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,78 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 7,00 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz) ; 7,21-7,38 (m, 8H, 2H<sub>d</sub>, H<sub>Bn</sub>, NH) ; 7,74 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz) ; 7,80 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 23,54 (C<sub>g</sub>), 34,15 (C<sub>f</sub>), 57,00 (C<sub>3</sub>), 57,24 (C<sub>5</sub>), 58,90 (C<sub>1'</sub>), 71,24 (C<sub>2</sub>), 107,16 (C<sub>7</sub>), 118,24 (C<sub>7''</sub>), 122,57 (C<sub>8</sub>), 127,29 (C<sub>c</sub>), 127,36 (C<sub>d</sub>), 127,62 (C<sub>5'</sub>), 128,54 (C<sub>3'</sub> ou C<sub>4'</sub>\*), 128,74 (C<sub>3'</sub> ou C<sub>4'</sub>\*), 129,89 (C<sub>6</sub>), 130,19 (C<sub>9</sub>), 132,98 (C<sub>9a</sub>), 136,03 (C<sub>b</sub>), 137,44 (C<sub>2'</sub>), 152,44 (C<sub>5a</sub>), 155,18 (C<sub>e</sub>).

\* Déplacements interchangeables.

**SM** : 462 [M+H]<sup>+</sup>.

**77** : *N*-{4-[2-(7-cyano-9-(4-isopropylphénylsulfonyl)amino-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-4-yl)éthyl]phényl}acétamide



$C_{29}H_{32}N_4O_4S$

MM : 532,67 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 220°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,53 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **77** est préparé à partir du composé **73** et du *N*-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide **54** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de de 56 %.

Agiter le mélange à 50°C pendant 1 h.

**IR** : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3547 (NH) ; 3339 (NH) ; 2961 (CH) ; 2236 (CN) ; 1683 (C=O) ; 1599 (NH  $\delta$ ) ; 1529 (C-N) ; 1316 (SO<sub>2</sub> as) ; 1164 (SO<sub>2</sub> s).

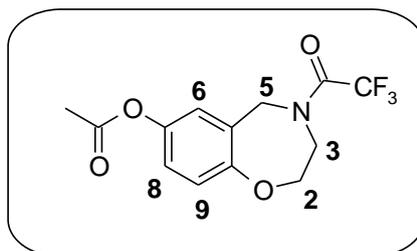
**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,20 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz) ; 2,17 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,59 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz) ; 2,71 (t, 2H, H<sub>1</sub>, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz) ; 2,92 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz) ; 3,04 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 3,73 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 3,76 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,03 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz) ; 7,08 (d, 2H, 2H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,24 (se, 1H, NH) ; 7,29 (se, 1H, NH) ; 7,30 (d, 1H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,41 (d, 2H, 2H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,71 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,77 (d, 2H, H<sub>8</sub>, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 23,53 (C<sub>g</sub>), 24,54 (C<sub>9</sub>), 33,61 (C<sub>1</sub>), 34,13 (C<sub>f</sub>), 55,78 (C<sub>2</sub>), 57,25 (C<sub>3</sub>), 57,46 (C<sub>5</sub>), 70,84 (C<sub>2</sub>), 107,19 (C<sub>7</sub>), 118,25 (C<sub>7</sub>), 120,12 (C<sub>5</sub>), 122,56 (C<sub>8</sub>), 127,26 (C<sub>e</sub>), 127,38 (C<sub>d</sub>), 129,10 (C<sub>4</sub>), 129,76 (C<sub>6</sub>), 130,20 (C<sub>6</sub>), 135,48 (C<sub>3</sub>), 136,01 (C<sub>5a</sub> ou C<sub>b</sub>\*), 136,21 (C<sub>5a</sub> ou C<sub>b</sub>\*), 152,19 (C<sub>9a</sub>), 155,20 (C<sub>e</sub>), 168,24 (C<sub>8</sub>).

C<sub>9</sub> non observé. \* Déplacements interchangeables.

**SM** : 533 [M+H]<sup>+</sup>.

**78** : acétate de 4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yle



$C_{13}H_{12}F_3NO_4$

MM : 303,21 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune pâle

Rf : 0,20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### **Méthode X :**

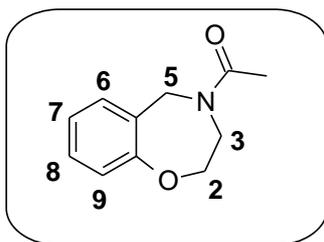
Dissoudre 3,00 g (10,44 mmol) du composé **32** dans 40 ml de dichlorométhane sec. Ajouter 9,82 g (104,44 mmol) de complexe urée-peroxyde d'hydrogène puis 3,65 ml (26,11 mmol) d'anhydride trifluoroacétique. Agiter le mélange à température ambiante pendant 30 min. Laver le milieu réactionnel par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **78** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 97 %.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 1762 (C=O ester) ; 1693 (C=O cétone).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,28-2,30 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 3,95 à 4,16 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>) ; 4,64 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,96 à 7,12 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>).

SM : 304 [M+H]<sup>+</sup>.

**79** : 4-acétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine



$C_{11}H_{13}NO_2$

MM : 191,22 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile incolore

Rf : 0,72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 90/10)

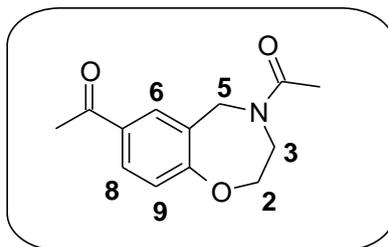
Le composé **79** est préparé à partir de la 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine après 1h45 d'agitation selon la **méthode A1** avec un rendement quantitatif.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2923 (CH) ; 1644 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,05-2,15 (2s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>) ; 3,80-3,98 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 4,03-4,12 (m, 2H, H<sub>2</sub>) ; 4,49-4,62 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,98-7,06 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>) ; 7,15-7,35 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>).

SM : 192 [M+H]<sup>+</sup>.

**80** : (4-acétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yl)éthanone



$C_{13}H_{15}NO_3$

MM : 233,27 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile incolore

Rf : 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **80** est préparé à partir de **79** selon la **méthode E** et obtenu avec un rendement de 91 %.

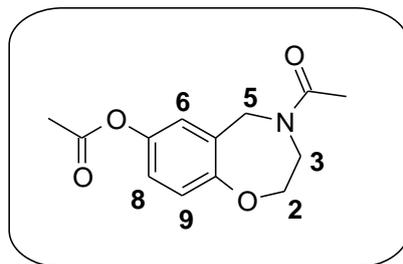
3 équivalents de chlorure d'aluminium et 1,5 équivalents de chlorure d'acétyle sont engagés pour l'obtention de **80**.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2924 (CH) ; 1646 (C=O) ; 1660 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz :  $\delta$  ppm 2,08-2,16 (2s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>) ; 2,56-2,57 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 3,87-3,98 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,5 Hz) ; 4,16-4,20 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,5 Hz) ; 4,57-4,70 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,03-7,09 (2d, 1H, H<sub>9</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,79-7,93 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>).

SM : 234 [M+H]<sup>+</sup>.

**81** : acétate de 4-acétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-yle



$C_{13}H_{15}NO_4$

MM : 249,27 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile translucide

Rf : 0,41 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

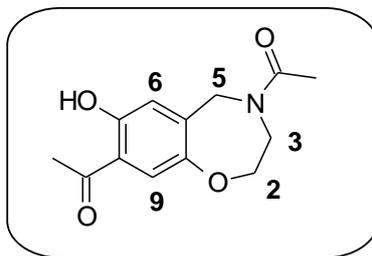
Le composé **81** est préparé à partir du composé **80** selon la **méthode X** et obtenu avec un rendement quantitatif.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2926 (CH<sub>3</sub>) ; 1760 (CO ester) ; 1646 (CO amide).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,04-2,13 (2s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>) ; 2,24-2,29 (2s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>) ; 3,80-3,94 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 4,03-4,07 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,2 Hz) ; 4,45-4,57 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,87-7,06 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>).

SM : 250 [M+H]<sup>+</sup>.

**82** : (4-acétyl-7-hydroxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)éthanone



$C_{13}H_{15}NO_4$

MM : 249,25 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 163 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,49 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 90/10)

### Méthode Y :

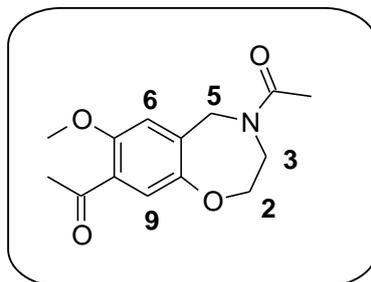
Dissoudre 0,160 g (0,64 mmol) du composé **81** dans 2 ml de complexe BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>.CH<sub>3</sub>COOH. Agiter le mélange à 180°C pendant 24 h. Laisser refroidir le milieu réactionnel puis le diluer dans du dichlorométhane. Ajouter une solution d'hydroxyde de sodium 5M. Laver la phase aqueuse par du dichlorométhane, extraire à l'eau distillée. Acidifier les phases aqueuses par une solution d'acide chlorhydrique à 5M, extraire au dichlorométhane. Sécher les phases organiques sur sulfate de sodium. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **82** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 2 %) sous forme d'une poudre beige avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3449 (OH) ; 2947 (CH) ; 1644 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,07-2,18 (2s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>) ; 2,58-2,60 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 3,84-3,98 (2t, 3H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,03-4,07 (2t, 3H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,49-4,58 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,82-6,99 (2s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,37-7,43 (2s, 1H, H<sub>9</sub>) ; 11,96-12,06 (2s, 1H, OH).

SM : 250 [M+H]<sup>+</sup>.

**83** : (4-acétyl-7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)éthanone



$C_{14}H_{17}NO_4$

MM : 263,27 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune pâle

Rf : 0,44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 95/5)

### Méthode Z :

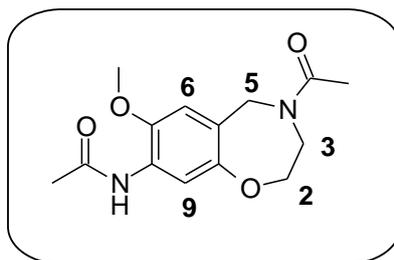
Dissoudre 0,200 g (0,80 mmol) du composé **82** dans 6 ml d'acétone. Ajouter 0,116 ml (1,22 mmol) de sulfate de diméthyle puis 0,332 g (2,40 mmol) de carbonate de potassium. Agiter le mélange au reflux pendant 18 h. Laisser refroidir le milieu réactionnel à température ambiante puis évaporer le solvant sous pression réduite. Reprendre le résidu obtenu par du dichlorométhane, laver la phase organique à l'eau distillée puis la sécher sur sulfate de sodium. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **83** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement quantitatif.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2926 (CH) ; 1647 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,06-2,17 (2s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>) ; 2,56-2,58 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 3,83-3,96 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,89-3,90 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,99-4,03 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,51-4,60 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,75-6,95 (2s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,40-7,43 (2s, 1H, H<sub>9</sub>).

SM : 264 [M+H]<sup>+</sup>.

**84** : N-(4-acétyl-7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)acétamide.



$C_{14}H_{18}N_2O_4$

MM : 278,31 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 177°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,26 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 95/5)

Le composé **84** est préparé à partir du composé **85** selon la **méthode G2** et obtenu avec un rendement de 88 %.

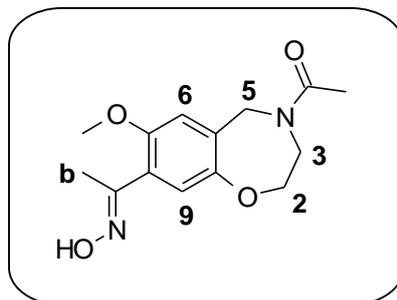
Agiter le mélange pendant 40 min.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3431 (NH) ; 2942 (CH) ; 1622 (C=O) ; 1536 (NH  $\delta$ , C-N).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,06-2,17-2,18-2,19 (4s, 6H, NCOCH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>) ; 3,81-3,95 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,01-4,05 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,45-4,56 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,64-6,85 (2s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,72 (se, 1H, NH) ; 8,12-8,17 (2s, 1H, H<sub>9</sub>).

SM : 279 [M+H]<sup>+</sup>.

**85** : (4-acétyl-7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)éthanone oxime.



$C_{14}H_{18}N_2O_4$

MM : 278,31 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 184 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 95/5)

Le composé **85** est préparé à partir du composé **83** selon la **méthode P** et obtenu avec un rendement de 95 %.

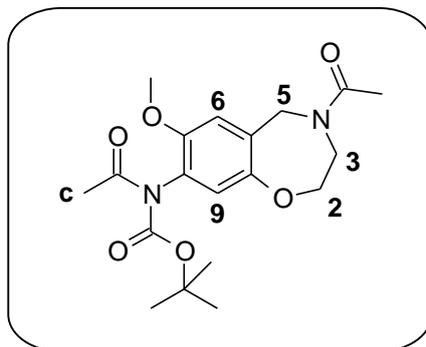
Agiter le mélange pendant pendant 45 min.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3215 (OH) ; 1603 (C=O, C=N) ; 1426 (OH  $\delta$ ).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,07-2,19-2,20-2,21 (4s, 6H, NCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>) ; 3,81-3,82 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,80 à 3,84 , 3,96 à 3,97 (2m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 4,01-4,05 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,49-4,60 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,69-6,90 (2s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,00-7,05 (2s, 1H, H<sub>9</sub>).

SM : 279 [M+H]<sup>+</sup>.

**86** : (N-acétyl-4-acétyl-7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl) carbamate de tert-butyle



$C_{19}H_{26}N_2O_6$

MM : 378,43 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 56°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,41 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 95/5)

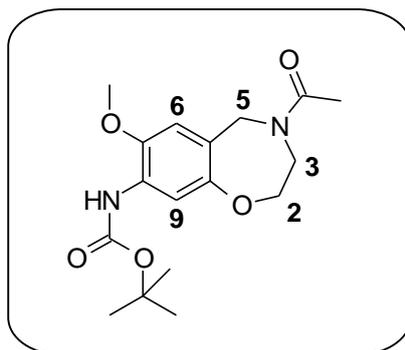
Le composé **86** est préparé à partir du composé **84** selon la **méthode C3** et obtenu avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2988 (CH) ; 1738 (C=O) ; 1646 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,37-1,38 (2s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 2,07-2,19 (2s, 3H, H<sub>2</sub>) ; 2,54-2,56 (2s, 3H, H<sub>c</sub>) ; 3,77-3,78 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,82-3,96 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,02-4,06 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,50-4,62 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,70-6,76 (s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 6,81-6,90 (2s, 1H, H<sub>9</sub>).

SM : 379 [M+H]<sup>+</sup>.

**87** : (4-acétyl-7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl) carbamate de *tert*-butyle



$C_{17}H_{24}N_2O_5$

MM : 336,39 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 209°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 95/5)

#### **Méthode AA :**

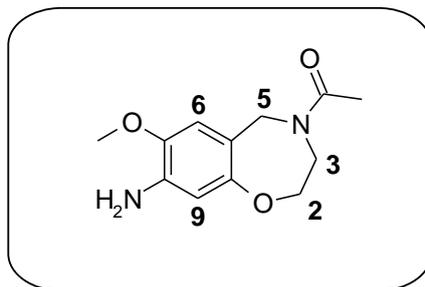
Dissoudre 0,120 g (0,31 mmol) du composé **86** dans 8 ml de méthanol. Ajouter 0,052 g (0,38 mmol) de carbonate de potassium. Agiter le mélange à température ambiante pendant 1h20. Evaporer le solvant sous pression réduite, reprendre le résidu par du dichlorométhane. Laver la phase organique à l'eau distillée puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **87** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 2 à 3 %), sous forme d'une poudre beige avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3360 (NH) ; 2923 (CH) ; 1729 (C=O carb) ; 1643 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,51-1,52 (2s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 2,05-2,17 (2s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>) ; 3,80-3,94 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 3,84-3,85 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,99-4,03 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 4,44-4,55 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,61-6,82 (2s, 2H, H<sub>6</sub>) ; 7,04 (se, 1H, NH) ; 7,83-7,88 (2s, 1H, H<sub>9</sub>).

SM : 337 [M+H]<sup>+</sup>.

**88** : 4-acétyl-7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-amine



$C_{12}H_{16}N_2O_3$

MM : 236,27 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 165°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,52 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 92/8)

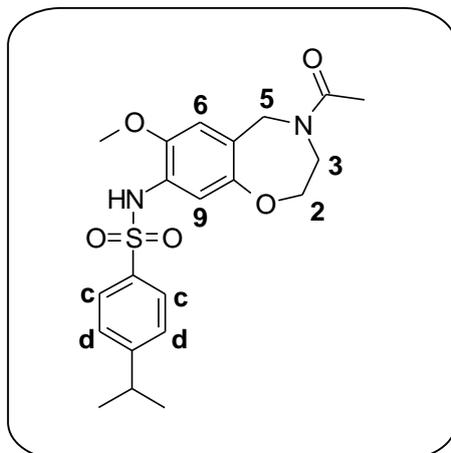
Le composé **88** est préparé à partir de **87** selon la **méthode T** avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3421 (NH<sub>2</sub>) ; 3339 (CH ar) ; 1630 (C=O) ; 1430 (C-N).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 2,05-2,17 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 3,62 (se, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,78-3,93 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,82-3,83 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,98-4,03 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,04-4,53 (2t, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,46-6,48 (2s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 6,55-6,76 (2s, 1H, H<sub>9</sub>).

SM : 237 [M+H]<sup>+</sup>.

**89** : *N*-(4-acétyl-7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)-4-isopropylbenzène sulfonamide



$C_{21}H_{26}N_2O_5S$

MM : 418,52 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 189°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 92/8)

Le composé **89** est préparé à partir du composé **88** selon la **méthode J2** et obtenu avec un rendement quantitatif.

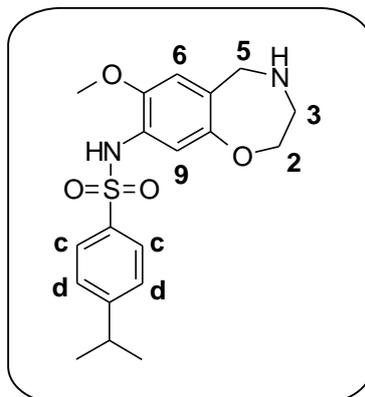
Agiter le mélange à 60°C pendant 1h15.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3455 (NH st) ; 3120 (CH ar) ; 2962 (CH<sub>3</sub>) ; 1632 (C=O) ; 1443 (SO<sub>2</sub> as) ; 1165 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,23 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,05-2,12 (2s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,93-2,94 (2sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,66-3,68 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,80-3,93 (2t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,98-4,02 (2t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 4,40-4,51 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,53-6,73 (2s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,01-7,03 (2se, 1H, NH) ; 7,26-7,29 (m, 3H, H<sub>9</sub>, 2H<sub>d</sub>) ; 7,71-7,73 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

SM : 419 [M+H]<sup>+</sup>.

**90 (I)**: 4-isopropyl-N-(7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)benzènesulfonamide



$C_{19}H_{24}N_2O_4S$

MM : 376,48 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 74 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,41 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 80/20)

Le composé **90** est préparé à partir du composé **89** selon la **méthode H** et obtenu avec un rendement de 99 %.

Agiter le mélange pendant 3 h.

Mode opératoire à partir du composé 95 :

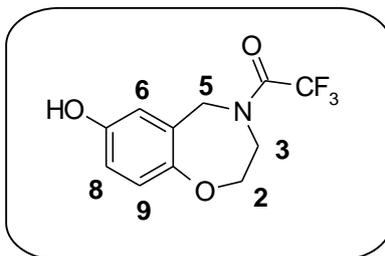
Dissoudre 0,300 g (0,71 mmol) du composé **95** dans 6 ml de méthanol/hydroxyde de sodium 5M (1 /1). Agiter le mélange au reflux du solvant pendant 24 h. Evaporer sous vide le méthanol. Extraire au dichlorométhane. Laver les phases organiques à l'eau distillée, sécher sur sulfate de sodium anhydre puis filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **90** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 4 %) sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 70 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3474 (NH) ; 2961 (CH) ; 1507 (NH  $\delta$ ) ; 1332 (SO<sub>2</sub> as) ; 1164 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,22 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 2,92 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 3,18 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,85 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,97 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 6,51 (s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,26 (s, 1H, H<sub>9</sub>) ; 7,27 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,71 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

SM : 377 [M+H]<sup>+</sup>.

**91** : 4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-ol



$C_{11}H_{10}F_3NO_3$

MM : 261,20 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 137°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,24 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **91** est préparé à partir de **78** selon la **méthode S**.

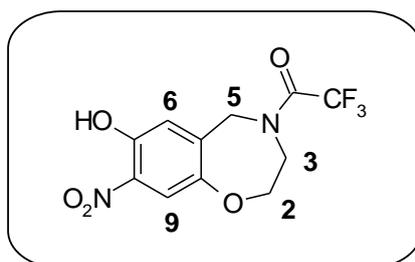
Agiter le mélange pendant 15 min. Evaporer sous pression réduite le méthanol. Diluer le résidu dans du dichlorométhane. Laver la phase organique à l'eau distillée puis la sécher sur sulfate de sodium. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 73 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3394 (OH) ; 2937 (CH) ; 1670 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 3,96 à 3,99 (m, 2H, H<sub>3</sub>) ; 4,04 à 4,08 (m, 2H, H<sub>2</sub>) ; 4,59-4,65 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,62 à 6,74 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>) ; 6,85 à 6,89 (m, 1H, H<sub>9</sub>) ; 9,32-9,34 (2s, 1H, OH).

SM : 262 [M+H]<sup>+</sup>.

**92** : 8-nitro-4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-7-ol



$C_{11}H_9F_3N_2O_5$

MM : 306,22 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre jaune vif

Pf = 122°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,67(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### **Méthode F2 :**

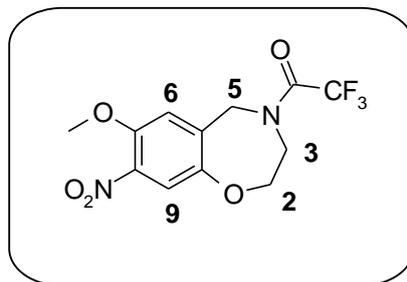
Dissoudre 0,200 g (0,76 mmol) du composé **91** dans 9 ml d'acide acétique glacial refroidi à 0°C. Ajouter 0,085 g (0,84 mmol) d'acide nitrique. Agiter le mélange à température ambiante pendant 30 min. Diluer le milieu réactionnel dans du dichlorométhane, laver la phase organique à l'eau distillée, puis par une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **92** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) sous forme d'une poudre jaune vif avec un rendement de 50 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3442 (OH) ; 1703 (C=O) ; 1535 (NO<sub>2</sub> as) ; 1484 (NO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 3,99 à 4,16 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>) ; 4,67-4,68 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 7,05-7,22 (2s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,82 (s, 1H, H<sub>9</sub>) ; 10,35-10,38 (2s, 1H, OH).

SM : 307 [M+H]<sup>+</sup>.

**93** : 7-méthoxy-8-nitro-4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépine



$C_{12}H_{11}F_3N_2O_5$

MM : 320,23 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre orangée

Pf = 148 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,67 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 95/5)

Le composé **93** est préparé à partir de **92** selon la **méthode Z** avec un rendement quantitatif.

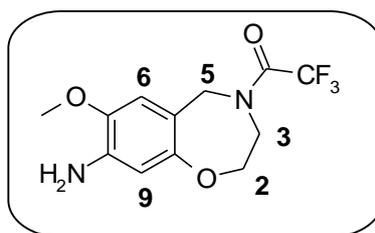
Agiter le mélange pendant 1 h.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 2947 (CH) ; 1700 (C=O) ; 1528 (NO<sub>2</sub> as) ; 1291 (NO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 3,94-3,96 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 4,08 à 4,16 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>) ; 4,69-4,70 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,91-7,10 (2s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,59-7,60 (2s, 1H, H<sub>9</sub>).

SM : 321 [M+H]<sup>+</sup>.

**94** : 7-méthoxy-4-trifluoroacétyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-amine



$C_{12}H_{13}F_3N_2O_3$

MM : 290,25 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile marron clair

Rf : 0,37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **94** est préparé à partir du composé **93** selon la **méthode I4** et obtenu avec un rendement quantitatif.

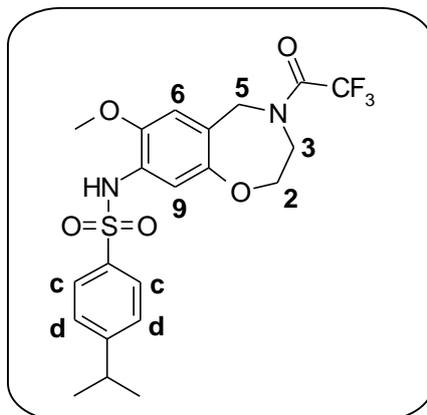
Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / éther diéthylique de 20 à 50 %).

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3452 (NH<sub>2</sub> as) ; 3359 (NH<sub>2</sub> s) ; 1688 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 3,82-3,84 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,90 à 4,07 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>) ; 4,56-4,58 (2s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,45-6,47 (2s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 6,57-6,75 (2s, 1H, H<sub>9</sub>).

SM : 291 [M+H]<sup>+</sup>.

**95** : 4-isopropyl-*N*-(7-méthoxy-4-trifluoroacétyl)-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)benzènesulfonamide



$C_{21}H_{23}F_3N_2O_5S$

MM : 472,49 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Rf : 184°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,13 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Le composé **95** est préparé à partir du composé **94** selon la **méthode J2** et obtenu avec un rendement de 95 %.

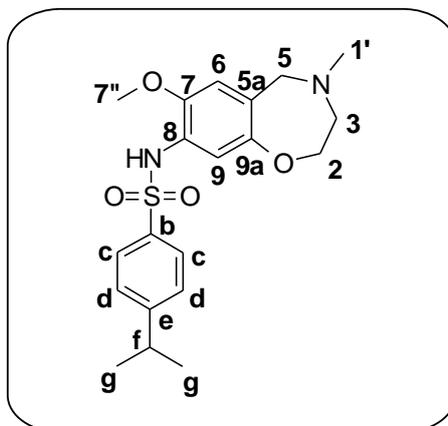
Agiter le mélange à 80°C pendant 2 h.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3492 (NH) ; 3222 (NH) ; 1687 (C=O), 1344 (SO<sub>2</sub> as) ; 1160 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,23 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz) ; 1,57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 2,93 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz) ; 3,66-3,68 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,92 à 4,08 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>) ; 4,56 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 6,54 (s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 6,74 (s, 1H, H<sub>9</sub>) ; 7,04 (s, 1H, NH) ; 7,30 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,71 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

SM : 473 [M+H]<sup>+</sup>.

**96** : 4-isopropyl-*N*-(7-méthoxy-4-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)- benzène sulfonamide



$C_{20}H_{26}N_2O_4S$

MM : 390,51 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre jaune pâle

Pf = 62°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 92/8)

Le composé **96** est préparé à partir du composé **90** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 88 %.

Agiter le mélange à 50°C pendant 30 min.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3459 (NH st) ; 2960 (CH<sub>3</sub>  $\delta$ ) ; 1334 (SO<sub>2</sub> as) ; 1167 (SO<sub>2</sub> s).

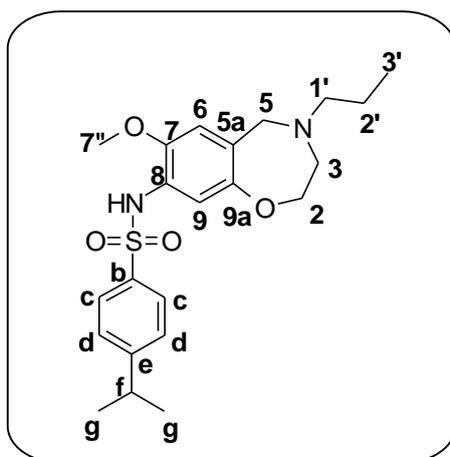
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,22 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 2,39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,91 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 2,95 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,62 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,01 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 6,52 (s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,02 (se, 1H, NH) ; 7,24 (s, 1H, H<sub>9</sub>) ; 7,25 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,70 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 23,53 (C<sub>g</sub>) ; 34,09 (C<sub>f</sub>) ; 44,25 (C<sub>1'</sub>) ; 56,11 (C<sub>7''</sub>) ; 60,65 (C<sub>3</sub>) ; 60,93 (C<sub>5</sub>) ; 70,75 (C<sub>2</sub>) ; 112,60 (C<sub>6</sub>) ; 113,28 (C<sub>9</sub>) ; 125,64 (C<sub>8</sub>) ; 126,91 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 127,33 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 144,85 (C<sub>7</sub>) ; 153,85 (C<sub>9a</sub> ou C<sub>5a</sub>\*) ; 154,35 (C<sub>e</sub>).

C<sub>b</sub>, C<sub>5a</sub> ou C<sub>9a</sub> non vus. \*déplacements interchangeables.

SM : 391 [M+H]<sup>+</sup>.

**97** : 4-isopropyl-*N*-(7-méthoxy-4-propyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)benzène sulfonamide



$C_{22}H_{30}N_2O_4S$

MM : 418,56 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune

Rf : 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)

Le composé **97** est préparé à partir du composé **90** et de propanal selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 16 %.

Agiter le mélange à 50°C pendant 30 min.

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther diéthylique).

**IR** : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3385 (NH) ; 2960 (CH<sub>3</sub>) ; 1504 (NH  $\delta$ ) ; 1335 (SO<sub>2</sub> as) ; 1167 (SO<sub>2</sub> s).

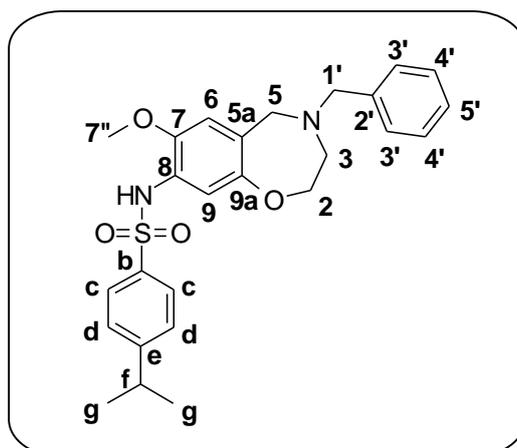
**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 0,89 (t, 3H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz) ; 1,22 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 1,47-1,57 (m, 2H, H<sub>2</sub>) ; 2,41 (t, 2H, H<sub>1</sub>, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz) ; 2,92 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,03 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 3,62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,71 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 3,99 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 6,50 (s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,03 (se, 1H, NH) ; 7,24 (s, 1H, H<sub>9</sub>) ; 7,25 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,71 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 11,77 (C<sub>3'</sub>) ; 20,40 (C<sub>2'</sub>) ; 23,55 (C<sub>g</sub>) ; 34,11 (C<sub>f</sub>) ; 56,10 (C<sub>7''</sub>) ; 56,51 (C<sub>1'</sub>) ; 58,08 (C<sub>3</sub>) ; 58,34 (C<sub>5</sub>) ; 70,14 (C<sub>2</sub>) ; 112,54 (C<sub>6</sub>) ; 113,10 (C<sub>9</sub>) ; 125,63 (C<sub>8</sub>) ; 126,92 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 127,36 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 131,49 (C<sub>b</sub>) ; 144,78 (C<sub>7</sub>) ; 153,68 (C<sub>9a</sub> ou C<sub>5a</sub>\*) ; 154,37 (C<sub>e</sub>).

C<sub>5a</sub> non vu. \*déplacements interchangeables.

**SM** : 419 [M+H]<sup>+</sup>.

**98** : 4-isopropyl-*N*-(4-benzyl-7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-8-yl)benzènesulfonamide.



$C_{26}H_{30}N_2O_4S$

MM: 466,60 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile incolore

Rf : 0,55 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 95/5)

Le composé **98** est préparé à partir du composé **90** et de benzaldéhyde selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement quantitatif.

Agiter le mélange à 40°C pendant 40 min.

IR : (NaCl)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3277 (NH) ; 2961 (CH) ; 1336 (SO<sub>2</sub> as) ; 1165 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,23 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 2,93 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 3,08 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 3,60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,61 (s, 2H, H<sub>1'</sub>) ; 3,72 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,03 (t, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz) ; 6,34 (s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,00 (s, 1H, NH) ; 7,26-7,34 (m, 8H, 2H<sub>d</sub>, 5H<sub>Bn</sub>, H<sub>9</sub>), 7,73 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 34,11 (C<sub>f</sub>) ; 23,56 (C<sub>g</sub>) ; 56,02 (C<sub>7''</sub>) ; 57,62 (C<sub>5</sub>) ; 58,06 (C<sub>3</sub>) ; 58,37 (C<sub>1'</sub>) ; 70,01 (C<sub>2</sub>) ; 112,69 (C<sub>6</sub>) ; 113,17 (C<sub>9</sub>) ; 126,91 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 127,40 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 128,35 ; 129,09 ; 136,53 (C<sub>b</sub>) ; 144,72 (C<sub>7</sub>) ; 153,78 ; 154,39 (C<sub>e</sub>).

3 déplacements manquants \*déplacements interchangeables.

SM : 467 [M+H]<sup>+</sup>.

**99** : N-[4-[2-(8-(4-isopropylbenzènesulfonyl)amino-7-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépin-4-yl)éthyl]phényl]acétamide

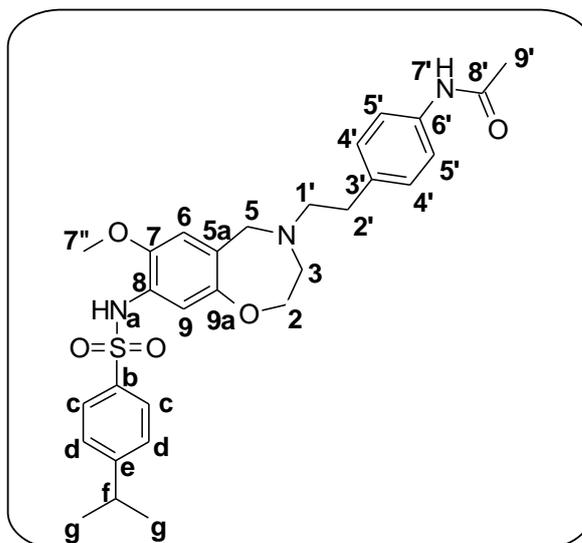
$C_{29}H_{35}N_3O_5S$

MM : 537,68 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre jaune pâle

Pf = 94°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 95/5)



Le composé **99** est préparé à partir du composé **90** et du N-[4-(2-oxoéthyl)phényl]acétamide **54** selon la **méthode D** et obtenu avec un rendement de 74 %.

Agiter le mélange à 50°C pendant 1 h.

**IR** : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 3367 (NH) ; 2960 (CH<sub>3</sub>) ; 1670 (C=O) ; 1508 (NH  $\delta$ ) ; 1326 (SO<sub>2</sub> as) ; 1164 (SO<sub>2</sub> s).

**RMN**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz :  $\delta$  ppm 1,21 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 2,16 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,68 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 2,78 (t, 2H, H<sub>1</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 2,91 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 3,10 (t, 2H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,77 (s, 2H, H<sub>5</sub>) ; 4,01 (t, 2H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 6,50 (s, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,10 (d, 2H, 2H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,24 (s, 1H, H<sub>9</sub>) ; 7,25 (d, 2H, 2H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,25 (se, 1H, NH) ; 7,40 (d, 2H, 2H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,71 (d, 2H, 2H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

**RMN**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz :  $\delta$  ppm 23,55 (C<sub>g</sub>) ; 25,30 (C<sub>9</sub>) ; 33,02 (C<sub>2</sub>) ; 34,11 (C<sub>f</sub>) ; 56,17 (C<sub>7''</sub>) ; 57,50 (C<sub>3</sub>) ; 58,00 (C<sub>5</sub>) ; 70,00 (C<sub>2</sub>) ; 112,62 (C<sub>6</sub>) ; 112,86 (C<sub>9</sub>) ; 117,80 ; 120,19 (C<sub>5</sub>) ; 127,02 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 127,33 (C<sub>c</sub> ou C<sub>d</sub>\*) ; 129,16 (C<sub>4</sub>) ; 136,47 ; 144,84 (C<sub>7</sub>) ; 153,58 ; 154,53 (C<sub>e</sub>) ; 167,30 ; 168,27 (C<sub>8</sub>).

2 déplacements manquants \*déplacements interchangeables.

**SM** : 538 [M+H]<sup>+</sup>.

**CHAPITRE III :**  
**SÉRIE DES HEXAHYDROBENZO[4,5]FURO[2,3-c]PYRIDINES**  
**ET DES**  
**HEXAHYDROCHROMÉNO[2,3-c]PYRROLES**

## CHAPITRE III : SÉRIE DES HEXAHYDROBENZO[4,5]FURO[2,3-*c*]PYRIDINES ET DES HEXAHYDROCHROMÉNO[2,3-*c*]PYRROLES

### I- Généralités sur ces hétérocycles

Lors de travaux précédents, les Laboratoires Servier se sont inspirés des dérivés *N,N*-di(*n*-propyl) des 5- ou 7-hydroxy-2-aminotétralines : (R)-(+)-7-OH-DPAT et (S)-(-)-5-OH-DPAT identifiés comme de très bons ligands des récepteurs D<sub>3</sub>, pour la synthèse de nouveaux antagonistes des récepteurs D<sub>3</sub>. Le squelette *N,N*-di(*n*-propyl)-2-aminotétraline sert alors de base pour le design de ces composés.<sup>43</sup>

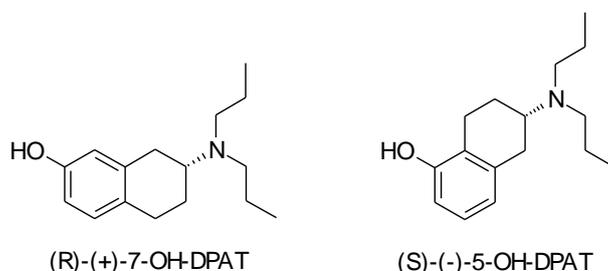


Figure 46 : (R)-(+)-7-OH-DPAT et (S)-(-)-5-OH-DPAT

Cependant, la présence des deux chaînes alkyles sur l'amine est associée à une stabilité métabolique moyenne. Par conséquent, afin d'obtenir des composés plus rigides et plus stables, les Laboratoires Servier ont ainsi développé une série de composés tricycliques, dans lequel l'atome d'azote est incorporé : les dérivés des benzopyrano[3,4-*c*]pyrrolidines de configurations *cis* et *trans*.

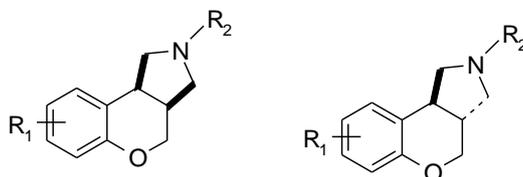


Figure 47 : benzopyrano[3,4-*c*]pyrrolidines de configurations *cis* et *trans*.

Ces travaux ont conduit à une série de composés de configuration *trans* optimisés, possédant de bonnes affinités pour les récepteurs dopaminergiques  $D_3 > D_2$ . Le S33138 (Figure 24) fait notamment partie de cette série de composés. Il est actuellement en essais cliniques de phase II.

Sur cette même base, d'autres composés tricycliques sont envisagés, qui diffèrent par le nombre de carbones et la position de l'azote dans le troisième cycle.

Deux squelettes seront alors étudiés : le squelette hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridine et le squelette hexahydrochroméno[2,3-*c*]pyrrole (Figure 48). Ces composés seront, par la suite, pharmacomodulés par introduction de substituants sur :

- l'amine secondaire,
- le cycle benzénique à l'aide de réactions régiosélectives.

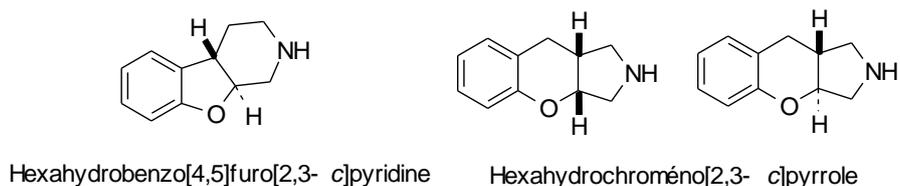


Figure 48 : Hétérocycles étudiés

Le squelette hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridine a déjà été synthétisé dans la configuration *cis* par Hutchinson *et al.* en 1989<sup>139</sup> et par W. Mc Worther et V. Badescu en 2003<sup>140</sup> à partir de benzofurane. Les composés furent évalués en tant que ligands 5-HT. La synthèse de l'hétérocycle en configuration en *trans* sera donc originale.

---

<sup>139</sup> A. J. Hutchinson *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 2221-2226.

<sup>140</sup> Pharmacia and Upjohn Company, **2003** ; WO 03/004501 A2.

Le squelette hexahydrochroméno[2,3-*c*]pyrrole à, quant à lui, été synthétisé en configuration *trans* en 1985 par le groupe Glaxo<sup>141</sup>, les composés synthétisés étant des antagonistes  $\alpha$ 2-adrenorécepteur.

La synthèse des deux configurations sera alors envisagée. Il sera donc intéressant de comparer les activités biologiques des composés en configuration *cis* et *trans*. Les composés *trans* s'étant montrés plus actifs dans le cas des dérivés des benzopyrano[3,4-*c*]pyrrolidines.

## II- Synthèse de l'hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridine

### 1- Rétrosynthèse envisagée

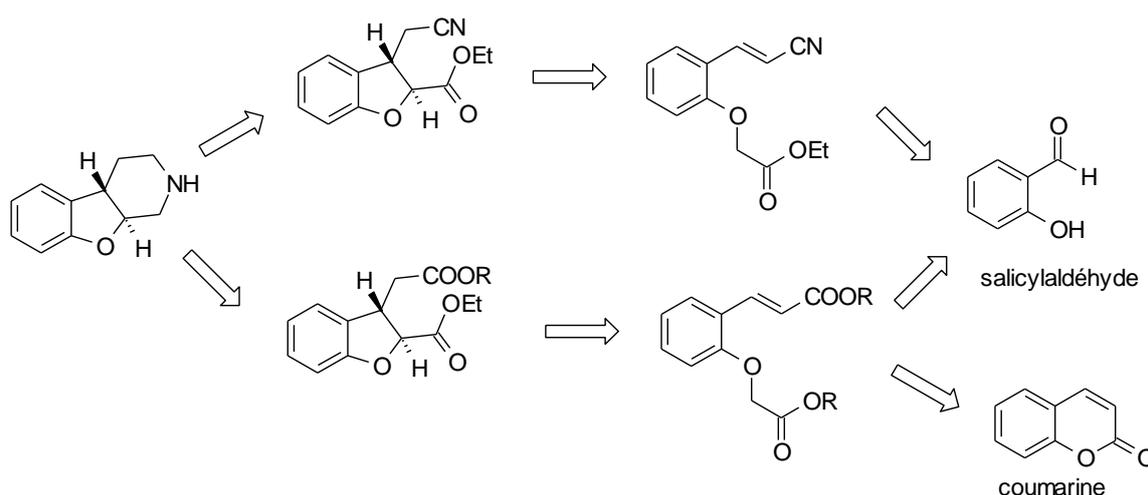


Figure 49 : Rétrosynthèse envisagée pour obtenir l'hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridine.

L'hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridine est envisagée en configuration *trans*. L'équipe de Yoo<sup>142</sup> décrit la synthèse de cet hétérocycle grâce à une cyclisation intramoléculaire par addition de Michaël, sur un dérivé d'ester ou de nitrile  $\alpha,\beta$ -insaturé aboutissant au dihydrobenzofurane en configuration *trans*. L'insaturation peut être mise en place grâce aux réactions de Horner-Wadsworth-Emmons ou de Knoevenagel sur le dérivé *O*-alkylé du salicyaldéhyde. Elle peut aussi être déjà présente sur le produit de départ comme c'est le cas pour la coumarine.

<sup>141</sup> Glaxo Goup Limited, 1985, EP 0 162 592 A1.

<sup>142</sup> S. E. Yoo *et al.*, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 1988, 9, 109-110.

## 2- Synthèse par cyclisation d'un nitrile $\alpha,\beta$ -insaturé

La première étape de la synthèse correspond à la *O*-alkylation du salicylaldéhyde avec le bromoacétate d'éthyle et le carbonate de potassium<sup>143</sup> afin de former **100** avec un rendement de 66 % (Schéma 95). La seconde étape correspond à l'obtention d'un nitrile  $\alpha,\beta$ -éthylénique.

Elle peut se faire par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)<sup>144,145,146</sup> ou par une réaction de Knoevenagel<sup>147,148</sup> (Tableau 27). Lors de cette dernière réaction la décarboxylation se fait aisément. En effet, l'intermédiaire acide carboxylique n'est pas isolable. Le rapport entre les formes E/Z est déterminé par RMN. Les meilleurs rendements sont obtenus par les réactions de HWE. Les conditions fournissant le rendement le plus élevé de composé **101** (90 %) combinent l'usage du DBU comme base et de LiCl comme additif (variante de Masamune-Roush de la réaction HWE), dans le THF comme solvant.

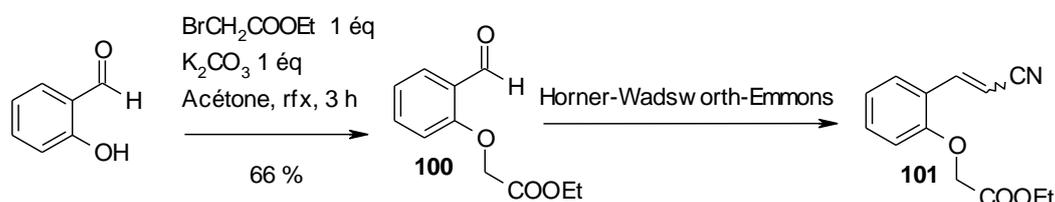


Schéma 95: Synthèse du squelette 2,3-dihydrobenzofurane par cyclisation d'un nitrile  $\alpha,\beta$ -éthylénique.

<sup>143</sup> M. Ashram, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2002**, 1662-1668.

<sup>144</sup> A. Blanchette *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183-2186

<sup>145</sup> A. Lattanzi *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1333-1337.

<sup>146</sup> J. Wu *et al.*, *Synthetic Comm.* **2006**, 36, 2939-2947.

<sup>147</sup> J. S. Yadav *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 546-551.

<sup>148</sup> I. Bradiakovà *et al.*, *Chemical Papers*, **2008**, 62, 428-434.

Tableau 27: Méthodes utilisées pour mettre en place l'insaturation

Réaction	Réactifs	Base / Nucléophile	Solvant	T° / Durée	Rendement	E/Z
HWE <sup>144</sup>	(EtO) <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub> CN LiCl	DBU, 1 éq	CH <sub>3</sub> CN	TA / 40 min	87 %	77/23
HWE <sup>145</sup>	(EtO) <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub> CN LiCl	DBU, 1 éq	THF	TA / 10 min	90 %	74/26
HWE <sup>146</sup>	(EtO) <sub>2</sub> P(O)CH <sub>2</sub> CN	LiOH, 1,2 éq	THF	70°C / 4 h	35 %	79/21
Wittig <sup>146</sup>	BrCH <sub>2</sub> CN, PPh <sub>3</sub> LiCl	LiOH, 2,1 éq	H <sub>2</sub> O	reflux / 30 min	80 %	30/70
Knoevenagel <sup>147</sup>	HOOC-CH <sub>2</sub> -CN	PPh <sub>3</sub> , 0,2 éq	aucun	70°C / 18 h	57 %	70/30
Knoevenagel <sup>148</sup>	HOOC-CH <sub>2</sub> -CN	Pipéridine, 0,2 éq	Pyridine	100°C / 5 h	35 %	77/23

Afin d'effectuer la cyclisation intramoléculeuse par addition de Michaël, différentes conditions ont été testées (Schéma 96), celles décrites dans la littérature<sup>139,142</sup> (EtONa, benzène) n'ayant pas abouti. Différentes bases<sup>149,150,151,152,153,154</sup> ont alors été testées dans des quantités stœchiométriques, ou bien catalytiques pour éviter la rétroaddition de Michaël, sans résultats probants (Tableau 28). Seuls de la dégradation, le produit de départ ou alors la formation de l'acide à la place de l'ester éthylique sont récupérés.

<sup>149</sup> C. F. Koelsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 569-574.

<sup>150</sup> D. T. Witiak *et al.*, *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 699-705.

<sup>151</sup> T. Traulsen *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 1387-1398

<sup>152</sup> S. Mahboodi *et al.*, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4697-4704.

<sup>153</sup> D. J. Dixon *et al.*, *Org. Lett.*, **2001**, 23, 3753-3755.

<sup>154</sup> G. Satyanarayana *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3279-3282.

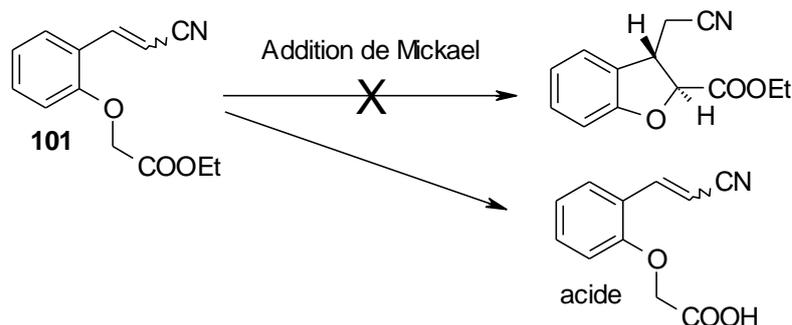


Schéma 96 : Essais d'addition de Michael

Tableau 28 : Conditions utilisées pour l'addition de Michaël

Base	Quantité	Solvant	T° / Durée	Produit obtenu
EtONa ( <i>in situ</i> )	1,2 éq	Benzène	reflux / 1 h	Dégradation
EtONa (commercial)	1 éq	EtOH	TA / 18 h	Produit de départ
EtONa ( <i>in situ</i> )	1,2 éq	EtOH	TA / 80 min	Acide
EtONa ( <i>in situ</i> )	1,2 éq	EtOH	reflux / 1 h	Dégradation
EtONa ( <i>in situ</i> )	0,2 éq	EtOH	70°C / 30 min	Produit de départ
MeONa ( <i>in situ</i> )	1,2 éq	MeOH	TA / 18 h	Acide
MeONa ( <i>in situ</i> )	0,2 éq	MeOH	70°C / 30 min	Transestérification
NaH	2 éq	DMF	120°C / 5 h	Dégradation
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,5 éq	DMF	reflux / 4 h	Produit de départ
LDA	2 éq	THF	-78°C / 4 h	Dégradation
LiHMDS	1,1 éq	THF	-78°C à TA / 4 h	Dégradation
NaHMDS	2 éq	THF	0°C / 40 min	Dégradation
DBU	1,5 éq	THF	TA puis 50°C / 2,5 h	Produit de départ

Aucun essai d'addition de Michaël n'a abouti, ceci pourrait être expliqué par le fait que le groupement nitrile ne soit pas suffisamment électroattracteur.

Une fonction ester éthylique a donc été ajoutée en  $\alpha$  de la fonction nitrile<sup>155</sup> (composé **102**). La cyclisation a de nouveau été tentée avec de l'éthanolate de sodium formé *in situ*, mais n'a pas abouti (Schéma 97).

<sup>155</sup> C. Mukhopadhyay *et al.*, *Synthetic Comm.* **2008**, 38, 2103-2112.

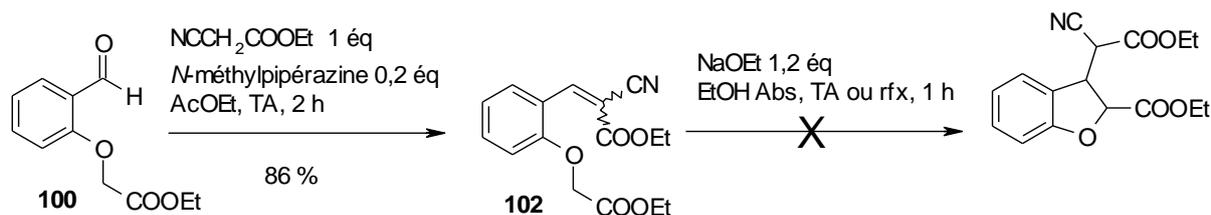


Schéma 97 : Ajout d'une fonction ester sur l'insaturation pour faciliter la cyclisation

### 3- Synthèse par cyclisation d'un ester $\alpha,\beta$ -insaturé

L'addition de Michaël n'ayant pas fonctionné sur le nitrile  $\alpha,\beta$ -insaturé, des essais ont été menés sur les esters analogues comme cela est décrit par Traulsen et Friedrichsen<sup>151</sup> à partir de la coumarine. Celle-ci peut être ouverte en milieu basique puis *O*-alkylée pour obtenir les esters insaturés **103** et **105** (Schéma 98). Cette étape n'a pas fonctionné avec le bromoacétate de méthyle alors qu'il n'y a pas eu de problème avec le bromoacétate d'éthyle pour former le composé **103** avec un rendement de 81 %. Le composé **105** a donc été obtenu en 2 étapes à partir du salicylaldéhyde.<sup>143,144</sup> L'étape de cyclisation, décrite en utilisant la base dans des quantités catalytiques<sup>151</sup> n'a pas fonctionné quel que soit l'ester insaturé envisagé. Bien que la cyclisation soit décrite dans la littérature<sup>139,142,151</sup>, nous ne parvenons pas à reproduire cette cyclisation. La synthèse du squelette hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridine est donc abandonnée.

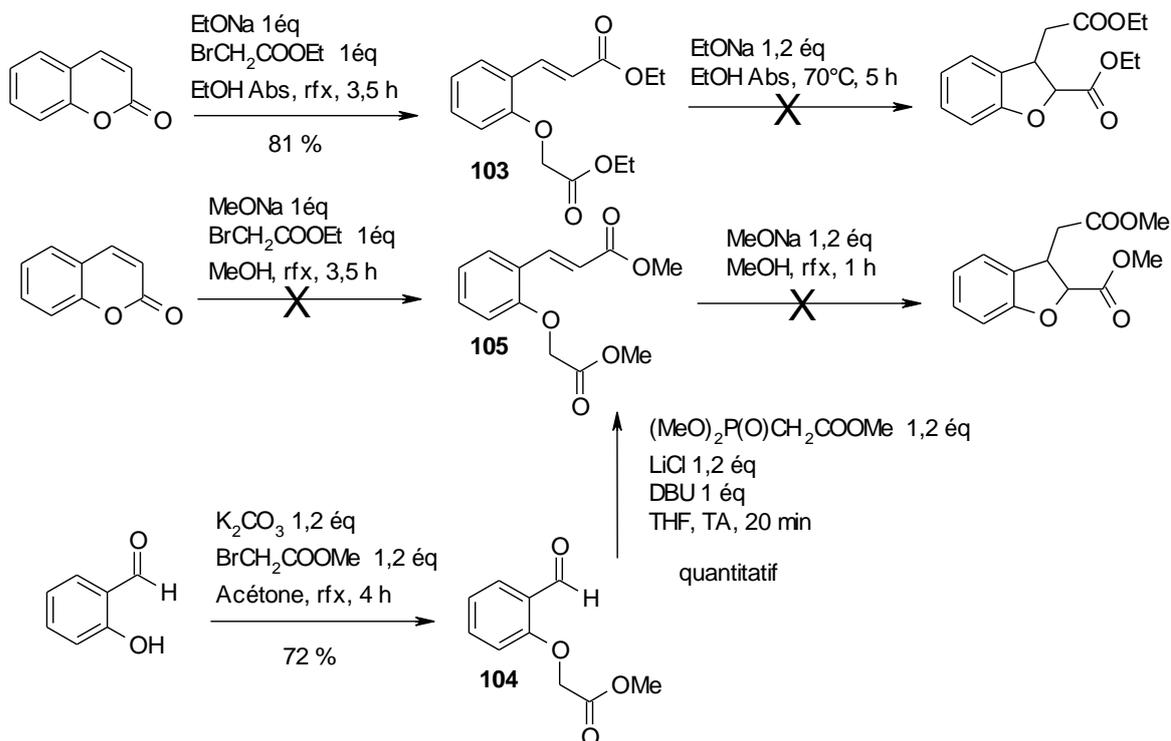


Schéma 98 : Synthèse du squelette 2,3-dihydro-1-benzofurane par cyclisation d'un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé

## II- Synthèse de l'hexahydrochroméno[2,3-*c*]pyrrole

### 1- Rétrosynthèse envisagée

L'hexahydrochroméno[2,3-*c*]pyrrole est un hétérotricyclic pour lequel les deux configurations *cis* et *trans* ont été envisagées. L'intermédiaire clef de la stratégie est la lactone *cis*. Cette dernière peut être obtenue par hydrogénation catalytique du composé 1*H*-furo[3,4-*b*]chromène-3,9-dione qui est lui-même synthétisé en deux étapes à partir de la 2-hydroxyacétophénone (Schéma 99).

Pour la configuration *cis*, la réduction de la lactone pour conduire au diol *cis* est d'abord effectuée. L'introduction de bons groupes partant permet l'obtention du tricyclic par substitution nucléophile avec une amine.

La configuration *trans* peut être obtenue par ouverture avec une amine ou un alcool afin de former respectivement l'amide ou l'ester. Une épimérisation sous conditions basiques peut ensuite avoir lieu afin d'obtenir le composé *trans*. Enfin, un bon groupe partant est introduit sur la fonction alcool pour permettre la cyclisation et le lactame ainsi obtenu est réduit.

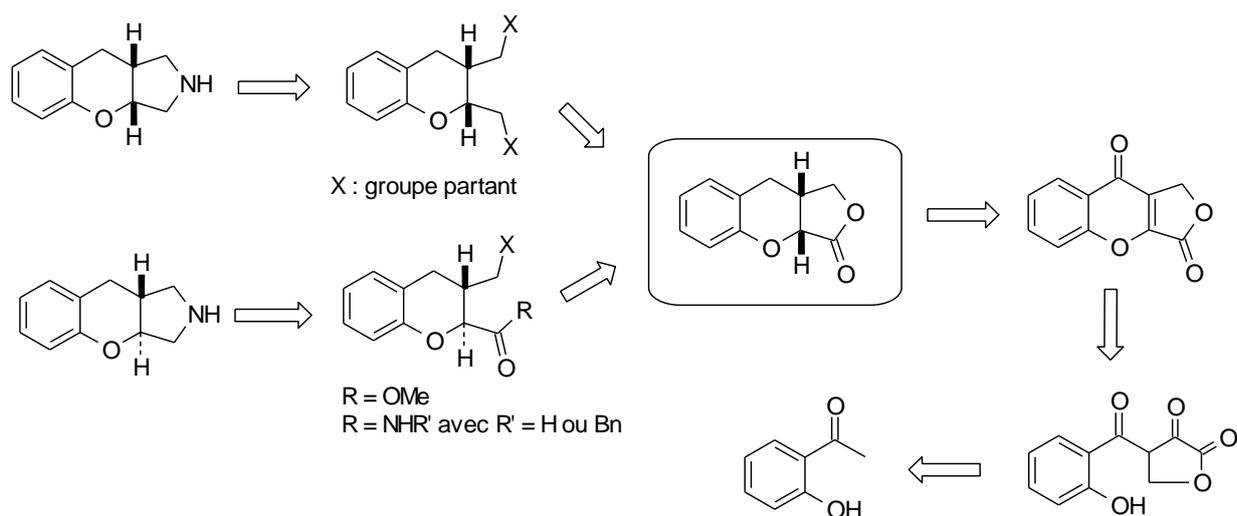


Schéma 99 : Rétrosynthèse envisagée pour obtenir l'hexahydrochroméno[2,3-*c*]pyrrole

## 2- Synthèse d'un intermédiaire réactionnel : la 9,9a-dihydro-1*H*-furo[3,4-*b*]chromèn-3(3*aH*)-one

La synthèse de cet hétérocycle a été décrite par Puetzer<sup>156</sup> en 1945. La première étape de synthèse consiste en une *C*-alkylation de la 2-hydroxyacétophénone avec l'oxalate de diéthyle. Le produit obtenu n'est pas isolé, il est utilisé sous forme de sel disodique et directement engagé en réaction avec du formaldéhyde pour obtenir **106** avec un rendement de 48 % pour les deux étapes. Ce composé est cyclisé sous conditions acides (composé **107**) puis hydrogéné.<sup>157</sup> L'hydrogénation permet de réduire à la fois la double liaison et la fonction cétone du système conjugué (Schéma 100).

<sup>156</sup> B. Puetzer *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 832-837.

<sup>157</sup> N. Cohen *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1989**, 1842-1860.

La lactone **108** ainsi formée possède une configuration *cis*. Une constante de couplage de 8,8 Hz entre les deux protons de jonction de cycle est repérée sur la RMN du proton.

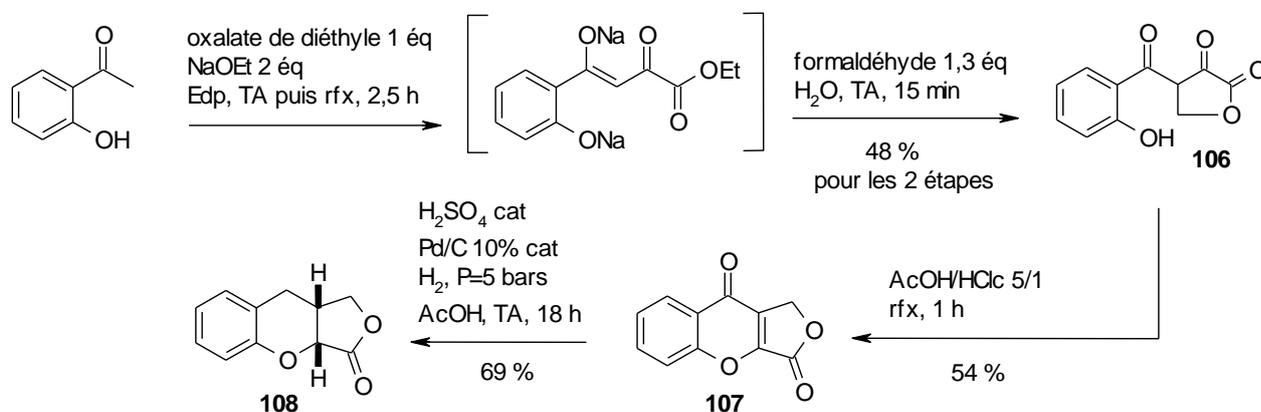


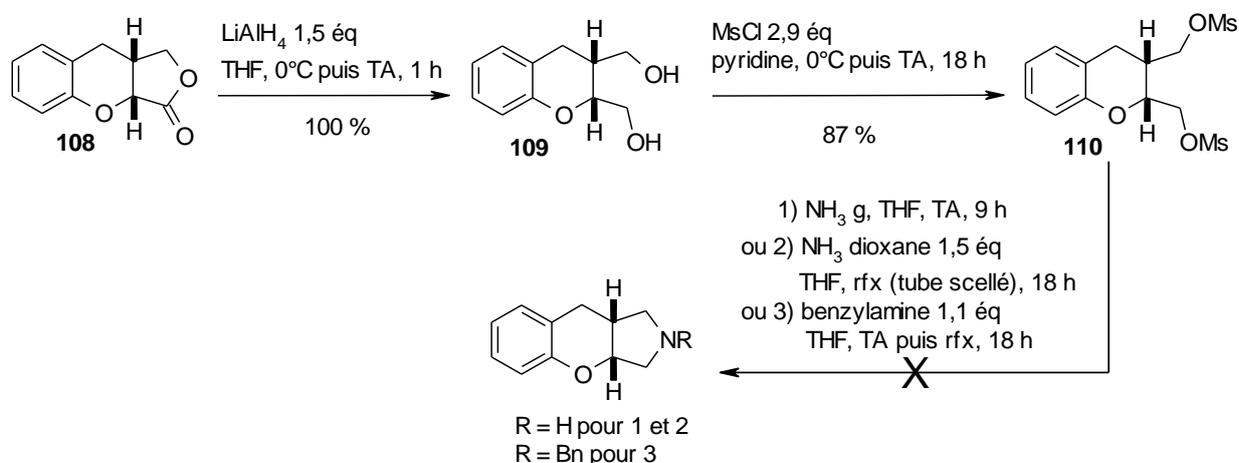
Schéma 100 : Synthèse de la lactone dans les conditions de Puetzer

### 3- Synthèse de l'hexahydrochroméno[2,3-*c*]pyrrole en configuration *cis*

La lactone **108** possédant la configuration *cis* est réduite dans des conditions classiques avec  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF<sup>158</sup> afin de conduire au diol **109**. Une réaction de méthylation<sup>159</sup> de ses fonctions alcools est ensuite réalisée (composé **110**). Une substitution nucléophile par une amine est ensuite tentée avec l'ammoniac gazeux à température ambiante, en tube scellé au reflux avec de l'ammoniac dissous dans le dioxane ou avec la benzylamine à température ambiante puis au reflux. Aucune de ces réactions n'a été concluante, le produit de départ est à chaque fois récupéré (Schéma 101).

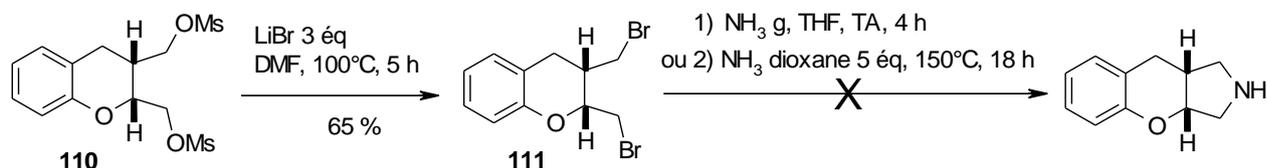
<sup>158</sup> M. Taekemoto *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 54, 226-229.

<sup>159</sup> F.G. Klärner *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1405-1423.



Sch\u00e9ma 101

Il est donc envisag\u00e9 de substituer les groupements m\u00e9syle par des bromes en pr\u00e9sence de bromure de lithium.<sup>160</sup> Le compos\u00e9 **111** obtenu est ensuite mis en r\u00e9action avec de l'ammoniac gazeux dans le THF, ou en pr\u00e9sence d'ammoniac dissous dans le dioxane pour la r\u00e9action de substitution. Aucune de ces r\u00e9actions n'a abouti.



Sch\u00e9ma 102

L'introduction d'un groupement tosyle sur le diol **109** est alors envisag\u00e9e.<sup>159,161</sup> Deux produits sont isol\u00e9s lorsque la r\u00e9action est effectu\u00e9e \u00e0  $0^\circ\text{C}$  (conditions 2, Sch\u00e9ma 103) : le produit **112a** ditosyl\u00e9 attendu avec un rendement de 16 % et le 3,3a,9,9a-t\u00e9trahydro-1*H*-furo[3,4-*b*]chrom\u00e8ne **112b** r\u00e9sultant d'une substitution nucl\u00e9ophile intramol\u00e9culaire sur un interm\u00e9diaire monotosyl\u00e9.

<sup>160</sup> H. Ochiai *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39, 555-571.

<sup>161</sup> S. Alibert *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 253-263.

Le composé **112a** est ensuite engagé avec l'ammoniac gazeux pour former l'hexahydrochroméno[2,3-*c*]pyrrole **113** en configuration *cis* avec un rendement quantitatif.

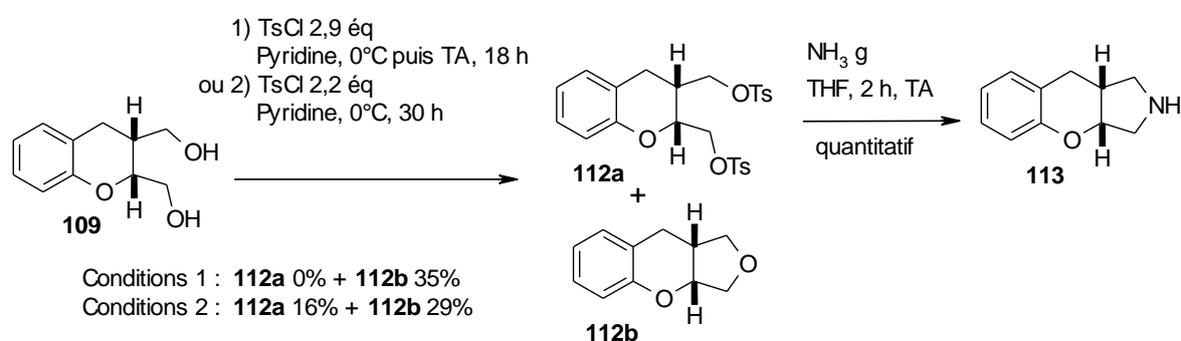


Schéma 103: Synthèse du squelette dans la configuration *cis*

#### 4- Synthèse de l'hexahydrochroméno[2,3-*c*]pyrrole en configuration *trans*

Afin d'obtenir la configuration *trans*, une épimérisation en milieu basique sur les esters ou les amides est envisagée, comme décrite par Jung *et al.*<sup>162</sup> Ils sont obtenus par ouverture de la lactone par un alcool ou une amine. Ils possèdent un hydrogène acide en  $\alpha$  du carbonyle qui peut être arraché par une base et ainsi donner la configuration *trans* après traitement.

Dans un premier temps, l'ouverture de la lactone **10** a été réalisée avec le méthanol dans des conditions basiques<sup>162</sup>, sans succès (Schéma 104). Le produit de départ est principalement retrouvé, les lactones à cinq chaînons étant très stables.

Il a donc été proposé d'utiliser un alcool plus encombré comme le *tert*iobutanol afin d'éviter le retour au produit cyclique, ou alors bloquer l'alcoolate formé *in situ* avec un dérivé silylé.<sup>163</sup> Aucune de ces deux réactions ne s'est avérée concluante, seul le produit de départ est récupéré.

<sup>162</sup> M. E. Jung *et al.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 589-591.

<sup>163</sup> A. Barthel *et al.*, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9225-9229.

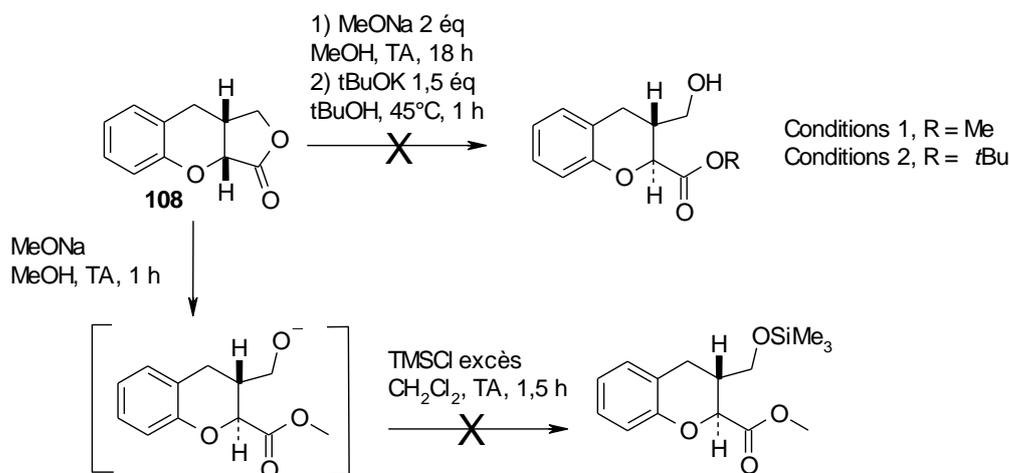


Schéma 104 : Tentative d'épimérisation

Dans un second temps, il a été décidé d'ouvrir la lactone avec une amine afin de former une fonction amide qui est plus stable qu'un ester et donc empêche la recyclisation en lactone. Deux amines ont été testées pour l'ouverture du composé **108** : la benzylamine a donné le composé **114** quasi-quantitativement et le carboxamide **115** a été obtenu avec l'ammoniac sous forme gazeuse (Schéma 105). La benzylamine est choisie car le groupement benzyle est un groupe protecteur qui peut être facilement retiré par hydrogénation catalytique. La constante de couplage est de 2,8 Hz entre les deux protons situés à la jonction de cycle. Ils sont dans la configuration *trans*.

La réduction de la fonction amide présente sur le composé **114** a ensuite été tentée avec LiAlH<sub>4</sub><sup>158</sup> ou le complexe de BH<sub>3</sub>.THF<sup>164</sup> en vue d'obtenir l'amine pour laquelle la cyclisation intramoléculaire était envisagée. La réduction a été infructueuse pour les deux conditions expérimentales testées. Seul le produit de départ est récupéré.

La tosylation de l'alcool **115** est alors effectuée dans la pyridine en excès, avant la réduction. Le composé **116** issu de la réaction de substitution nucléophile est isolé avec un rendement de 35 %. Il est ensuite engagé dans une réaction de réduction avec LiAlH<sub>4</sub> pour donner le composé **117** avec un rendement de 76 %.<sup>162</sup>

<sup>164</sup> M. Node *et al.*, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2653-2656.

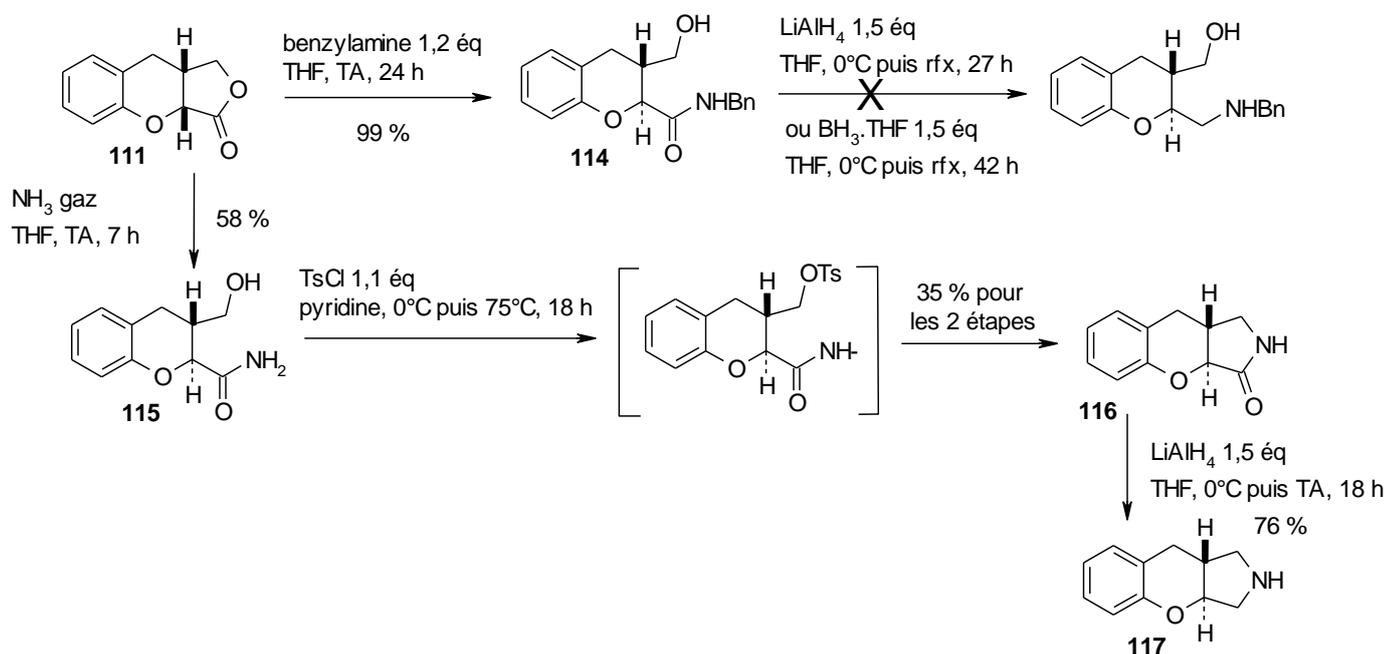


Schéma 105 : Synthèse du squelette dans la configuration *trans*

## 5- Conclusion

La synthèse du squelette hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridine a été tentée sans succès. La cyclisation intramoléculaire par addition de Michaël n'a pas abouti bien qu'elle soit décrite<sup>139,144,151</sup>, quels que soient les conditions ou le dérivé insaturé utilisés. Le squelette hexahydrochroméno[2,3-*c*]pyrrole a lui été synthétisé. La configuration *cis* a été obtenue par réduction de la lactone **108** tandis que la configuration *trans* a été obtenue avec l'ouverture par une amine et épimérisation.

La fonctionnalisation de ces noyaux par des réactions régiosélectives comme décrit dans les chapitres I et II, doit maintenant être effectuée afin d'obtenir des molécules à potentiel antipsychotique (Figure 50).

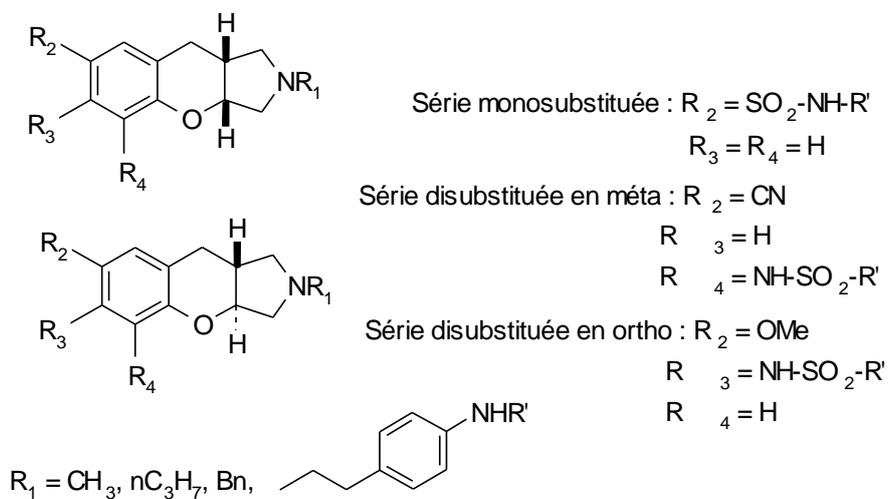
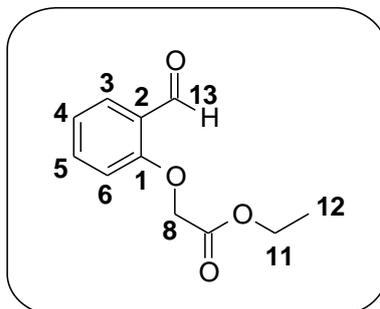


Figure 50 : Produits finaux envisagés

**III- Modes opératoires en série hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-c]pyridine et hexahydrochroméno[2,3-c]pyrrole**

**100** : 2-formylphénoxyacétate



$C_{11}H_{12}O_4$

Rf : 0,48 ( $CH_2Cl_2$ )

MM : 208,22 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : cristal jaune

Rf : 0,18 ( $CH_2Cl_2$ )

Pf = 40°C ( $CH_2Cl_2$ ) (Litt = 39-40°C)

### **Méthode BB1 :**

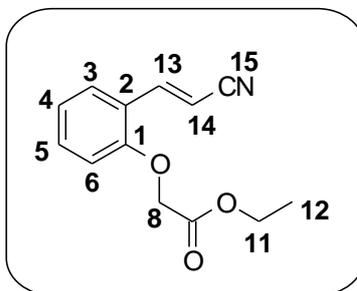
Dissoudre 0,428 ml (4,09 mmol) de salicylaldéhyde dans 10 ml d'acétone. Ajouter 0,570 g (4,09 mmol) de carbonate de potassium, puis 0,454 ml (4,09 mmol) de bromoacétate d'éthyle. Agiter le mélange au reflux pendant 3 h. Laisser Evaporer sous pression réduite le solvant. Reprendre le résidu par du dichlorométhane. Laver la phase organique à l'eau distillée puis la sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **100** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / EtOH de 0 à 3 %), sous forme d'un cristal jaune avec un rendement de 66 %.

IR : (KBr)  $\nu$  en cm<sup>-1</sup> 1755 (CO ester) ; 1689 (CO ald).

RMN <sup>1</sup>H ( $CDCl_3$ ) 250 MHz :  $\delta$  ppm 1,29 (t, 3H,  $CH_3$ , <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 4,27 (q, 2H,  $CH_2CH_3$ , <sup>3</sup>J = 7,0 Hz) ; 4,75 (s, 2H,  $OCH_2CO$ ) ; 6,86 (d, 1H,  $H_6$ , <sup>3</sup>J = 8,5 Hz) ; 7,10 (t, 2H,  $H_4$ , <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 7,54 (ddd, 1H,  $H_5$ , <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz) ; 7,86 (dd, 1H,  $H_3$ , <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz) ; 10,56 (s, 1H, CHO).

SM : 209 [M+H]<sup>+</sup>.

**101** : 2-cyanovinylphénoxyacétate d'éthyle



$C_{13}H_{13}NO_3$

MM : 231,25 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide blanc

Rf : 0,60 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Pf = 77°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Méthode CC1 :**

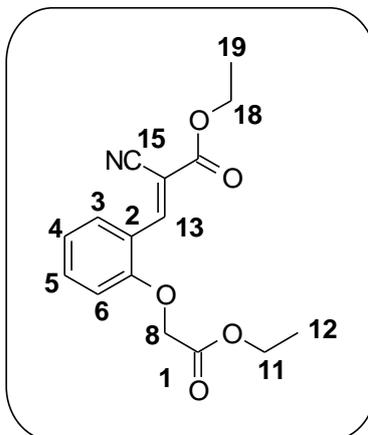
Dans 25 mL de tétrahydrofurane distillé, dissoudre 0,12 g (2,88 mmol) de chlorure de lithium, 0,47 mL (2,88 mmol) de cyanophosphonate d'éthyle, 0,36 mL (2,40 mmol) de DBU et 0,50 g (2,40 mmol) de 2-formylphénoxyacétate d'éthyle **100**. Agiter 10 min à température ambiante sous azote. Evaporer sous pression réduite le tétrahydrofurane. Reprendre le résidu par du dichlorométhane. Laver la phase organique à l'eau distillée puis la sécher avec du sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **101** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90 %.

IR : (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2205 (CN), 1734 (C=O), 1605 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,33 (t, 3H, H<sub>12</sub>, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz) ; 4,30 (q, 2H, H<sub>11</sub>, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz) ; 4,70 (s, 2H, H<sub>8</sub>) ; 6,33 (d, 1H, H<sub>14</sub>, <sup>3</sup>J = 17,0 Hz) ; 6,81 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 7,04 (dt, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J = 0,8 Hz) ; 7,37 (m, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, 2H) ; 7,64 (d, 1H, H<sub>13</sub>, <sup>3</sup>J = 17,0 Hz)

SM : 232 [M+H]<sup>+</sup>.

**102** : 2-cyano-3-[2-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)phényl]prop-2-énoate d'éthyle



$C_{16}H_{17}NO_5$

MM : 303,32 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide jaune pâle

Pf = 86°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### **Méthode DD :**

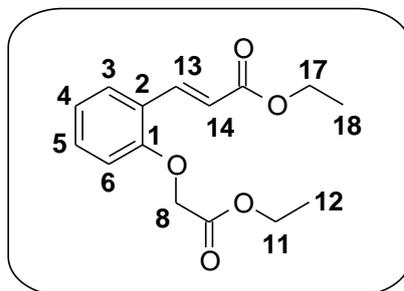
Dissoudre 0,920 g (4,42 mmol) de 2-formylphénoxyacétate d'éthyle **100**, 0,50 g (4,42 mmol) de cyanoacétate d'éthyle et 0,10 mL (0,88 mmol) de *N*-methylpipérazine dans 15 mL d'acétate d'éthyle. Agiter le mélange à température ambiante pendant 2 h. Laver la phase organique par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **102** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 86 %.

IR : (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2206 (CN), 2988 (C=C-H), 1704 (C=O), 1589 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,30 (t, 3H, H<sub>12</sub>, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz) ; 1,40 (t, 3H, H<sub>19</sub>, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz) ; 4,27 (q, 2H, H<sub>11</sub>, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz) ; 4,39 (q, 2H, H<sub>18</sub>, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz) ; 4,75 (s, 2H, H<sub>8</sub>) ; 6,83 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz) ; 7,13 (t, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz) ; 7,50 (dt, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz) ; 8,32 (dd, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz) ; 8,86 (s, 1H, H<sub>13</sub>).

SM : 304 [M+H]<sup>+</sup>.

**103** : 3-[2-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)phényl]prop-2-énoate d'éthyle



$C_{15}H_{18}O_5$

MM : 278,31 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide blanc

Pf = 44°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,85 (AcOEt<sub>2</sub>/Edp 40/60)

### **Méthode EE :**

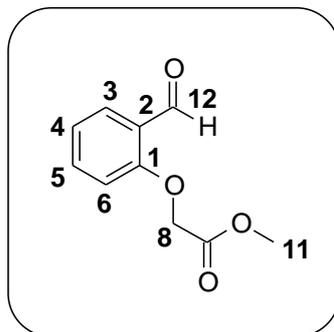
Dissoudre 0,08 g (3,56 mmol) de sodium dans de l'éthanol fraîchement distillé (1,25 mL) pour former l'éthanoate de sodium *in situ*. Ajouter 0,50 g (3,42 mmol) de coumarine. Agiter le mélange réactionnel au reflux 10 min. Additionner goutte à goutte 0,40 mL (3,59 mmol) de bromoacétate d'éthyle et laisser agiter 3,5 h. Evaporer sous pression réduite le solvant. Reprendre le résidu par de l'éther diéthylique. Laver la phase organique à l'eau distillée puis sécher les phases organiques sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **103** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 81 %.

IR : (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2978 (C=C-H), 1735 (C=O), 1628 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,33 (m, 6H, H<sub>12</sub>, H<sub>18</sub>) ; 4,29 (m, 4H, H<sub>11</sub>, H<sub>17</sub>) ; 4,72 (s, 2H, H<sub>8</sub>) ; 6,67 (d, 1H, H<sub>14</sub>, <sup>3</sup>J = 16,2 Hz) ; 6,79 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz) ; 7,02 (t, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz) ; 7,33 (dt, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz) ; 7,54 (dd, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz) ; 8,02 (d, 1H, H<sub>13</sub>, <sup>3</sup>J = 16,2 Hz).

SM : 279 [M+H]<sup>+</sup>.

**104** : 2-formylphénoxyacétate de méthyle



$C_{10}H_{10}O_4$

MM : 194,19 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide jaune

Pf = 52°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Méthode BB2 :**

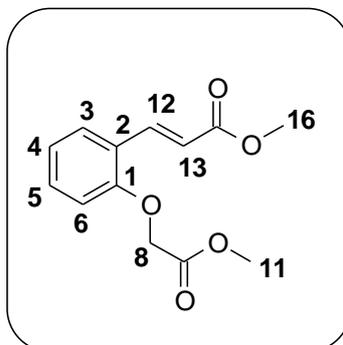
Dissoudre 1,71 mL (16,4 mmol) de salicyaldéhyde dans 60 mL d'acétone. Ajouter 1,87 mL (19,6 mmol) de bromoacétate de méthyle puis 2,71 g (19,6 mmol) de carbonate de potassium. Agiter 4 h le mélange réactionnel au reflux. Evaporer sous pression réduite le solvant. Reprendre le résidu par de l'éther diéthylique. Laver la phase organique à l'eau distillée puis par une solution d'hydroxyde de sodium à 1N. Sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **104** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 72 %.

IR : (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1764 (C=O aldéhyde), 1647 (C=O ester).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3,82 (s, 3H, H<sub>11</sub>) ; 4,78 (s, 2H, H<sub>8</sub>) ; 6,86 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 7,10 (t, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 7,33 (dt, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 7,88 (dd, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz) ; 10,57 (s, 1H, H<sub>12</sub>).

SM : 195 [M+H]<sup>+</sup>.

**105** : 3-[2-(2-méthoxy-2-oxoéthoxy)phényl]prop-2-énoate de méthyle



$C_{13}H_{14}O_5$

MM : 250,25 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune

Rf : 0,52 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### Méthode CC2 :

#### **Idem que pour 101**

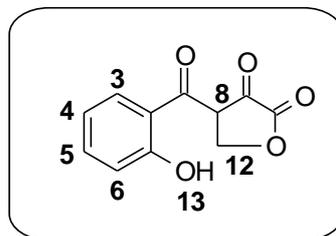
chlorure de lithium (0,26 g, 6,18 mmol), cyanophosphonate de méthyle (0,89 mL, 6,18 mmol), DBU (0,77 mL, 5,15 mmol) et **104** : 2-formylphénoxyacétate de méthyle (1,00 g, 5,15 mmol). Rendement quantitatif.

IR : (NaCl)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2957 (C=C-H), 1764 (C=O), 1712 (C=O), 1631 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3,81 (s, 6H, H<sub>11</sub>, H<sub>16</sub>) ; 4,73 (s, 2H, H<sub>8</sub>) ; 6,66 (d, 1H, H<sub>13</sub>, <sup>3</sup>J = 16,2 Hz) ; 6,78 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 7,03 (t, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 7,33 (dt, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz) ; 7,53 (dd, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz) ; 8,03 (d, 1H, H<sub>12</sub>, <sup>3</sup>J = 16,2 Hz).

SM : 251 [M+H]<sup>+</sup>.

**106:** 4-[2-hydroxybenzoyl]dihydrofuran-2,3-dione



$C_{11}H_8O_5$

MM : 220,18 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf >209°C (H<sub>2</sub>O)

Rf : 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 90/10)

**Méthode FF :**

Pour former l'éthanoate de sodium *in situ*, dissoudre 1,85 g (80,6 mmol) de sodium dans un mélange éthanol/éther de pétrole (25 mL/50 mL). Lorsque la dissolution est complète, Ajouter 4,42 mL (40,3 mmol) d'*O*-hydroxyacétophénone et 5,50 mL (40,3 mmol) d'oxalate de diéthyle préalablement dissous dans 5 mL d'éther de pétrole. Agiter le mélange réactionnel 30 min à température ambiante puis 2 h au reflux. Filtrer sur fritté le sel disodique obtenu, rincer à l'éther de pétrole puis sécher sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> durant une nuit.

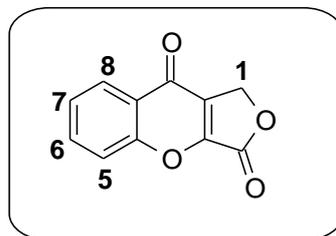
Verser 80 mL d'eau et 4,84 mL (52,4 mmol) de formaldéhyde à 30 % sur le sel disodique. Agiter la suspension 15 min à température ambiante. Filtrer le mélange est puis ajouter de l'acide sulfurique dilué au filtrat. Un précipité jaune apparaît, le filtrer sur fritté, le rincer avec de l'eau puis sécher sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> durant une nuit. Le composé **106** est obtenu, sans purification supplémentaire sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 48 %.

IR : (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3452 (OH), 1778 (C=O ester), 1638 (C=O cétone).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2,67 (s, 1H, H<sub>8</sub>) ; 5,08 (s, 2H, H<sub>12</sub>) ; 6,95 (dt, 1H, H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 0,8 Hz) ; 6,97 (d, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 7,47 (dt, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz) ; 7,58 (dd, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz) ; 11,01 (s, 1H, H<sub>13</sub>).

SM : 221 [M+H]<sup>+</sup>.

**107** : 1*H*-furo[3,4-*b*]chromène-3,9-dione



$C_{11}H_6O_4$

MM : 202,17 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 103°C (H<sub>2</sub>O)

Rf : 0,53 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Méthode GG :**

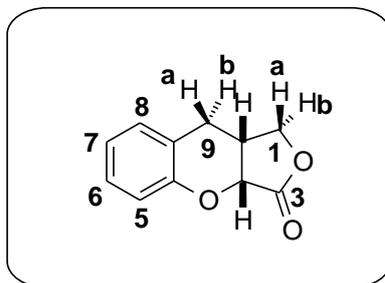
Dissoudre 3,75 g (17,0 mmol) de **106** dans un mélange acide acétique/acide chlorhydrique concentré 5/1 (42 mL) puis chauffer le mélange au reflux pendant 1 h. Refroidir le milieu réactionnel dans un bain de glace, un précipité translucide apparaît. Filtrer sur fritté, rincer à l'eau et sécher sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> durant une nuit. Le composé **107** est obtenu, sans purification supplémentaire, sous forme d'un solide beige avec un rendement de 54 %.

IR : (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1786 (C=O lactone), 1646 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 5,30 (s, 2H, H<sub>1</sub>) ; 7,56 (dt, 1H, H<sub>7</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 0,8 Hz) ; 7,70 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 0,8 Hz) ; 7,84 (dt, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz) ; 8,30 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz).

SM : 203 [M+H]<sup>+</sup>.

**108** : 9,9a-dihydro-1*H*-furo[3,4-*b*]chromèn-3(3*aH*)-one



$C_{12}H_{12}O_3$

MM : 190,20 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre blanche

Pf = 104°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (Litt<sup>141</sup> = 107°C)

Rf : 0,43 (AcOEt/Edp : 40/60)

### **Méthode I5 :**

Dissoudre 1,50 g (7,42 mmol) du composé **107** dans 90 mL d'acide acétique contenant 6 gouttes d'acide sulfurique concentré. Ajouter 0,55 g (0,51 mmol) de Pd/C à 10 % puis agiter le mélange réactionnel 18 h à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène et sous une pression de 5 bars. Filtrer le Pd/C sur papier, concentrer le filtrat sous vide. Reprendre le résidu par de l'acétate d'éthyle puis laver la phase organique par une solution aqueuse saturée de d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **108** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 69 %.

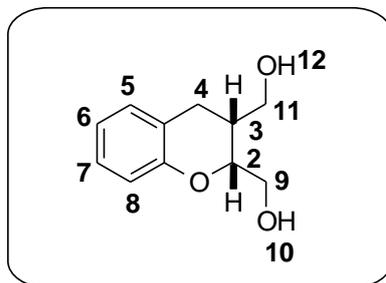
IR : (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1784 (C=O lactone).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,68 (dd, 1H, H<sub>a9</sub>, <sup>2</sup>J = 14,4 Hz, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 2,94 (m, 1H, H<sub>9a</sub>) ; 2,99 (dd, 1H, H<sub>b9</sub>, <sup>2</sup>J = 14,4 Hz, <sup>3</sup>J = 6,0 Hz) ; 4,22 (dd, 1H, H<sub>b1</sub>, <sup>2</sup>J = 9,6 Hz, <sup>3</sup>J = 2,4 Hz) ; 4,52 (dd, 1H, H<sub>a1</sub>, <sup>2</sup>J = 9,6 Hz, <sup>3</sup>J = 5,6 Hz) ; 4,93 (d, 1H, H<sub>3a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 6,94 (dt, 1H, H<sub>7</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz) ; 7,01 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz) ; 7,08 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz) ; 7,18 (dt, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J = 1,1 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 25,3 (C<sub>9</sub>), 32,6 (C<sub>9a</sub>), 70,1 (C<sub>1</sub>), 72,6 (C<sub>3a</sub>), 117,1, 120,4, 121,9, 128,3, 128,9, 152,8, 173,3 (C<sub>3</sub>).

SM : 191 [M+H]<sup>+</sup>.

**109** : 3,4-dihydro-2*H*-chromèn-2,3-diméthanol



$C_{11}H_{14}O_3$

MM : 194,23 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide blanc

Pf = 59°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Rf : 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 95/5)

### Méthode HH :

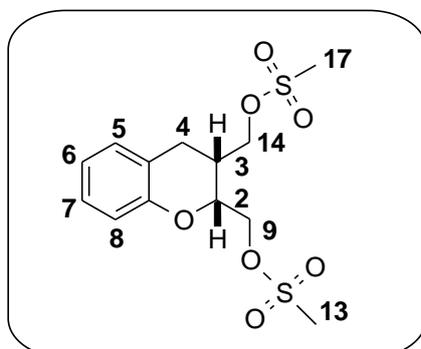
Agiter 15 min 0,08 g (1,98 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> dans 30 mL de tétrahydrofurane à 0°C. Additionner 0,25 g (1,32 mmol) du composé **108** dissout dans 10 mL de tétrahydrofurane. Agiter 1 h le mélange réactionnel à température ambiante. Ajouter de l'eau, extraire à l'éther diéthylique. Laver la phase organique par une solution saturée de chlorure de sodium, sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **109** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif.

IR : (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3426 (OH), 2937 (CH).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2,23 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ; 2,73 (dd, 1H, H<sub>b4</sub>, <sup>2</sup>J = 16,4 Hz, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 2,83 (dd, 1H, H<sub>a4</sub>, <sup>2</sup>J = 16,4 Hz, <sup>3</sup>J = 6,0 Hz) ; 3,28 (ddd, 1H, H<sub>a11</sub>, <sup>2</sup>J = 10,4 Hz, <sup>3</sup>J = 5,2 Hz, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 3,63 (m, 3H, H<sub>b11</sub>, H<sub>a9</sub> et H<sub>b9</sub>) ; 4,19 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 4,66 (t, 1H, H<sub>10</sub> ou H<sub>12</sub>, <sup>3</sup>J = 5,2 Hz) ; 4,88 (t, 1H, H<sub>10</sub> ou H<sub>12</sub>, <sup>3</sup>J = 5,2 Hz) ; 6,77 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz) ; 6,83 (dt, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz) ; 7,08 (m, 2H, H<sub>5</sub> et H<sub>7</sub>).

SM : 195 [M+H]<sup>+</sup>.

**110** : méthanesulfonate de (3-{[méthylsulfonyl]oxyl]méthyl}-3,4-dihydro-2H-chromèn-2-yl)méthyle



C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

MM : 350,41 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune

Rf : 0,32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 98/2)

### **Méthode N2 :**

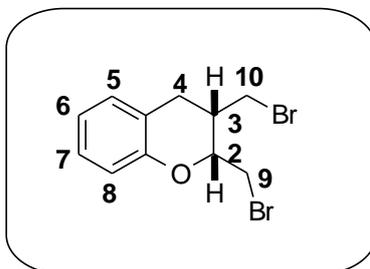
Agiter 0,58 mL (7,48 mmol) de chlorure de mésyle dans 10 mL de pyridine à 0°C. Ajouter lentement 0,50 g (2,58 mmol) du composé **109** dans 5 mL de pyridine ajouté puis agiter le mélange réactionnel 18 h à température ambiante. Acidifier le mélange par de l'acide chlorhydrique 1N puis extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **110** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 5 %), sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 87 %.

IR : (NaCl)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1174 (SO<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2,68 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ; 2,76 (dd, 1H, H<sub>b4</sub>, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,09 (dd, 1H, H<sub>a4</sub>, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, <sup>3</sup>J = 6,0 Hz) ; 3,22 (s, 3H, H<sub>13</sub> ou H<sub>17</sub>) ; 3,29 (s, 3H, H<sub>13</sub> ou H<sub>17</sub>) ; 4,12 (dd, 1H, H<sub>a14</sub>, <sup>2</sup>J = 10,4 Hz, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 4,36 (dd, 1H, H<sub>b14</sub>, <sup>2</sup>J = 10,4 Hz, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 4,46 (dd, 1H, H<sub>a9</sub>, <sup>2</sup>J = 11,2 Hz, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 4,56 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>b9</sub>) ; 6,87 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz) ; 6,94 (dt, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz) ; 7,16 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>).

SM : 351 [M+H]<sup>+</sup>.

**111** : 2,3-bis(bromométhyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromène



$C_{11}H_{12}Br_2O$

MM : 320,03 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile incolore

Rf : 0,82 (Edp/AcOEt : 80/2)

### Méthode M2 :

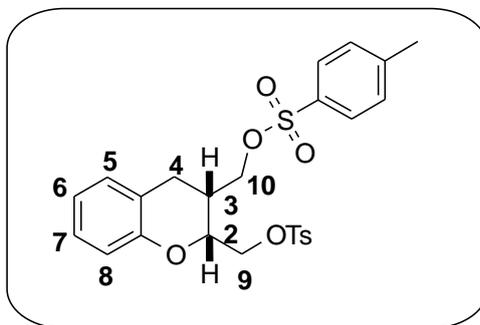
Agiter 0,20 g (0,57 mmol) du composé **110** dans 1,5 mL de DMF et 0,15 g (1,71 mmol) de bromure de lithium à 0°C. Chauffer ensuite à 100°C pendant 5 h. Ajouter de l'eau au mélange réactionnel et extraire la phase aqueuse à l'éther diéthylique. Laver la phase organique à l'eau distillée, sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **111** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 65 %.

IR : (NaCl)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2916 (CH), 759 (CBr).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,76 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ; 2,99 (dd, 1H, H<sub>b4</sub>, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, <sup>3</sup>J = 4,4 Hz) ; 3,06 (dd, H<sub>a4</sub>, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, <sup>3</sup>J = 5,6 Hz) ; 3,24 (dd, 1H, H<sub>a10</sub>, <sup>2</sup>J = 10,4 Hz, <sup>3</sup>J = 10,0 Hz) ; 3,52 (m, 2H, H<sub>b9</sub>, H<sub>b10</sub>) ; 3,61 (dd, 1H, H<sub>a9</sub>, <sup>2</sup>J = 10,8 Hz, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 4,45 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 6,86 (dd, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz) ; 6,92 (dt, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz) ; 7,10 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 7,14 (t, 1H, H<sub>7</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz).

SM : 319 [M+H]<sup>+</sup>, 321 [(M+2)+H]<sup>+</sup>, 323 [(M+4)+H]<sup>+</sup>.

**112a** : *p*-toluènesulfonate de (3-{{*p*-toluènesulfonyl}oxyl)méthyl}-3,4-dihydro-2*H*-chromèn-2-yl)méthyle



$C_{19}H_{22}O_4S$

MM : 346,45 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : poudre beige

Pf = 153°C (Edp)

Rf : 0,68 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### **Méthode II :**

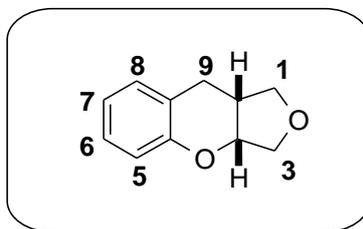
Agiter 0,32 g (1,66 mmol) de chlorure de tosylo dans 2 mL de pyridine à 0°C puis ajouter 0,15 g (0,77 mmol) du composé **109** dissout 1 mL. Agiter le mélange réactionnel 30 h à 0°C puis acidifier avec de l'acide chlorhydrique 1N et extraire à l'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **112a** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle de 0 à 50 %), sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 16 %.

IR : (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1364 (SO<sub>2</sub> as), 1179 (SO<sub>2</sub> s).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,51 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ; 2,61 (dd, 1H, H<sub>b4</sub>, <sup>2</sup>J = 17,2 Hz, <sup>3</sup>J = 3,6 Hz) ; 2,95 (dd, 1H, H<sub>a4</sub>, <sup>2</sup>J = 17,2 Hz, <sup>3</sup>J = 6,4 Hz) ; 3,87 (dd, 1H, H<sub>a10</sub>, <sup>2</sup>J = 10,4 Hz, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 4,05 (dd, 1H, H<sub>b10</sub>, <sup>2</sup>J = 10,4 Hz, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 4,14 (dd, 1H, H<sub>b9</sub>, <sup>2</sup>J = 10,8 Hz, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 4,23 (dd, 1H, H<sub>a9</sub>, <sup>2</sup>J = 10,8 Hz, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz) ; 4,34 (m, 1H, H<sub>2</sub>) ; 6,64 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 6,83 (t, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 6,90 (d, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 7,04 (d, 1H, H<sub>7</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 7,31 (d, 2H, H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,37 (d, 2H, H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 7,70 (d, 2H, H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 7,80 (d, 2H, H<sub>Ar</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

SM : 347 [M+H]<sup>+</sup>.

**112b** : *cis*- 3,3a,9,9a-tétrahydro-1*H*-furo[3,4-*b*]chromène



$C_{11}H_{12}O_2$

MM : 176,22 g.mol<sup>-1</sup>

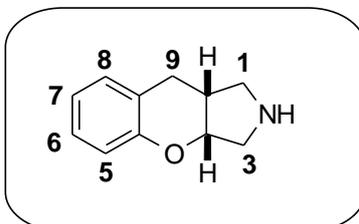
Aspect : solide blanc

Voir mode opératoire du composé **112a**. Rendement obtenu : 29 %.

RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,65 (dd, 1H, H<sub>b9</sub>, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, <sup>3</sup>J = 3,6 Hz) ; 2,76 (m, 1H, H<sub>9a</sub>) ; 3,07 (dd, 1H, H<sub>a9</sub>, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz) ; 3,59 (dd, 1H, H<sub>a1</sub>, <sup>2</sup>J = 9,6 Hz, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 4,06 (m, 3H, H<sub>b1</sub>, H<sub>3</sub>) ; 4,61 (m, 1H, H<sub>3a</sub>) ; 6,86 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 0,8 Hz) ; 6,90 (dt, 1H, H<sub>7</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, <sup>4</sup>J = 0,8 Hz) ; 7,08 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 7,14 (m, 1H, H<sub>6</sub>).

SM : 177 [M+H]<sup>+</sup>.

**113** : (±)-*cis*-1,2,3,3a,9,9a-hexahydrochroméno[2,3-*c*]pyrrole



$C_{11}H_{13}NO$

MM : 175,23 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile incolore

Rf : 0,47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

#### Méthode JJ :

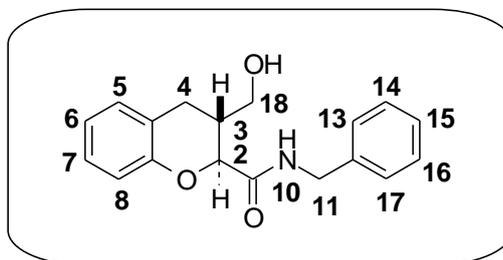
Dissoudre 0,05 g (0,09 mmol) du composé **112a** dans 1 mL de tétrahydrofurane faire buller de l'ammoniac gazeux dans cette solution pendant 2 h à température ambiante. Ajouter de l'eau au mélange réactionnel puis extraire à l'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **113** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une huile incolore avec un rendement quantitatif.

IR : (NaCl)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2937 (CH), 1584 (NH).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,68 (dd, 1H, H<sub>b9</sub>, <sup>2</sup>J = 16,4 Hz, <sup>3</sup>J = 3,6 Hz) ; 2,75 (m, 1H, H<sub>9a</sub>) ; 3,07 (dd, 1H, H<sub>a9</sub>, <sup>2</sup>J = 16,4 Hz, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz) ; 3,59 (dd, 1H, H<sub>a1</sub>, <sup>2</sup>J = 9,2 Hz, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 4,06 (m, 3H, H<sub>b1</sub>, H<sub>a3</sub>, H<sub>b3</sub>) ; 4,61 (m, 1H, H<sub>3a</sub>) ; 6,89 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>) ; 7,08 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz) ; 7,14 (t, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz).

SM : 176 [M+H]<sup>+</sup>.

**114** : *N*-benzyl-3-(hydroxyméthyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromène-2-carboxamide



$C_{18}H_{19}NO_3$

MM : 297,36 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide jaune pâle

Pf = 130°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 95/5)

### Méthode OO1 :

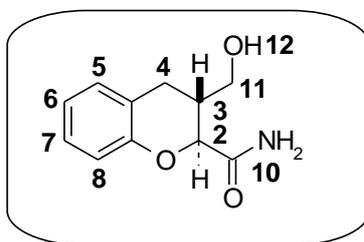
Dissoudre 0,10 g (0,53 mmol) du composé **108** dans 5 mL de THF et 0,69 mL (0,63 mmol) de benzylamine. Agiter le mélange réactionnel 24 h à température ambiante. Evaporer le solvant sous pression réduite. Le composé **114** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 10 %), sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 99 %.

IR : (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3424 (OH et NH), 1653 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,84 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>a4</sub>) ; 2,96 (dd, 1H, H<sub>b4</sub>, <sup>2</sup>J = 16,0 Hz, <sup>3</sup>J = 5,2 Hz) ; 3,71 (dd, 1H, H<sub>11</sub>, <sup>2</sup>J = 11,2 Hz, <sup>3</sup>J = 6,0 Hz) ; 3,76 (dd, 1H, H<sub>11</sub>, <sup>2</sup>J = 11,2 Hz, <sup>3</sup>J = 6,4 Hz) ; 4,50 (dd, 1H, H<sub>b18</sub>, <sup>2</sup>J = 14,8 Hz, <sup>3</sup>J = 5,6 Hz) ; 4,56 (dd, 1H, H<sub>a18</sub>, <sup>2</sup>J = 14,8 Hz, <sup>3</sup>J = 6,0 Hz) ; 4,73 (d, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 2,8 Hz) ; 6,85 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 6,94 (dt, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz), 7,00 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 7,12 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>), 7,24 (m, 2H, H<sub>14</sub>, H<sub>16</sub>), 7,32 (m, 3H, H<sub>13</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>).

SM : 298 [M+H]<sup>+</sup>.

**115** : 3-(hydroxyméthyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromène-2-carboxamide



$C_{11}H_{13}NO_3$

MM : 207,23 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : solide blanc

Pf = 176°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH)

Rf : 0,41 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 90/10)

### Méthode OO2 :

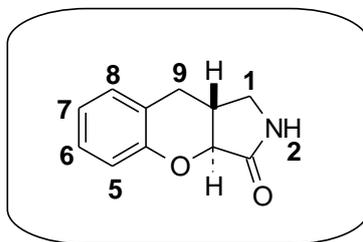
Dissoudre 0,80 g (4,21 mmol) du composé **108** dans 20 mL de tétrahydrofurane puis faire buller de l'ammoniac gazeux dans cette solution pendant 7 h. Ajouter de l'eau au mélange réactionnel puis extraire à l'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **115** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 2 à 5 %), sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 58 %.

IR : (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3395 (OH et NH<sub>2</sub>), 1663 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acétone-d<sub>6</sub>) : 2,62 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ; 2,97 (m, 2H, H<sub>4</sub>) ; 3,42 (m, 1H, H<sub>11</sub>) ; 3,67 (m, 1H, H<sub>11</sub>) ; 3,81 (dd, 1H, H<sub>12</sub>, <sup>3</sup>J = 5,2 Hz, <sup>3</sup>J = 6,0 Hz) ; 4,57 (d, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 2,8 Hz) ; 6,76 (se, 1H, H<sub>10</sub>) ; 6,85 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>) ; 7,09 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>) ; 7,16 (se, 1H, H<sub>10</sub>).

SM : 208 [M+H]<sup>+</sup>.

**116** : 1,2,9,9a-tétrahydrochroméno[2,3-c]pyrrol-3(3aH)-one



$C_{11}H_{11}NO_2$

MM : 189,22 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune

Rf : 0,66 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 98/2)

#### **Méthode PP :**

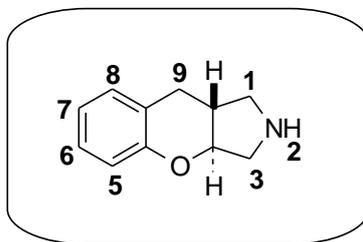
Agiter 0,20 g (1,07 mmol) de chlorure de tosylo dans 2 mL de pyridine à 0°C puis dissoudre 0,20 g (0,97 mmol) du composé **115** dans 2 mL de pyridine. Agiter le mélange réactionnel 18 h à 75°C puis acide par une solution d'acide chlorhydrique 1N. Extraire à l'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **116** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane), sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 35 %.

IR : (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3365 (NH), 1785 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,69 (dd, 1H, H<sub>b9</sub>, <sup>2</sup>J = 8,4 Hz, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 2,96 (m, 2H, H<sub>a9</sub>, H<sub>9a</sub>) ; 4,22 (dd, 1H, H<sub>b1</sub>, <sup>2</sup>J = 9,6 Hz, <sup>3</sup>J = 2,4 Hz) ; 4,53 (dd, 1H, H<sub>a1</sub>, <sup>2</sup>J = 9,6 Hz, <sup>3</sup>J = 5,2 Hz) ; 4,93 (d, 1H, H<sub>3a</sub>, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz) ; 6,94 (dt, 1H, H<sub>7</sub>, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz) ; 7,01 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz) ; 7,08 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz), 7,19 (t, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz).

SM : 190 [M+H]<sup>+</sup>.

**117** : (±)-*trans*-1,2,3,3a,9,9a-hexahydrochroméno[2,3-*c*]pyrrole



C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO

MM : 175,23 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile incolore

R<sub>f</sub> : 0,31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH : 98/2)

#### Méthode QQ :

Dissoudre 0,10 g (0,52 mmol) du composé **116** dans 5 mL de tétrahydrofurane à 0°C. Ajouter 0,03 g (0,78 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> puis agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant 18 h. Ajouter de l'eau et l'extraire à l'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique sécher sur sulfate de sodium anhydre. Filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **117** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / éthanol de 0 à 10 %), sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 76 %.

IR : (NaCl)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3426 (NH).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,38 (m, 1H, H<sub>9a</sub>) ; 2,69 (dd, 1H, H<sub>b9</sub>, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, <sup>3</sup>J = 3,6 Hz) ; 3,05 (dd, 1H, H<sub>a9</sub>, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, <sup>3</sup>J = 6,4 Hz) ; 3,56 (dd, 1H, H<sub>b1</sub>, <sup>2</sup>J = 11,2 Hz, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 3,83 (dd, 1H, H<sub>a1</sub>, <sup>2</sup>J = 11,2 Hz, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz) ; 3,91 (dd, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J = 12,0 Hz, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 3,99 (dd, 1H, H<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J = 12,0 Hz, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 4,29 (ddd, 1H, H<sub>3a</sub>, <sup>3</sup>J = 2,4 Hz, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz, <sup>3</sup>J = 4,8 Hz) ; 6,83 (dd, 1H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz) ; 6,87 (dt, 1H, H<sub>7</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz) ; 7,04 (d, 1H, H<sub>8</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz) ; 7,10 (t, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz).

SM : 176 [M+H]<sup>+</sup>.

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE**

## ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Les composés synthétisés sont envoyés aux Laboratoires Servier afin d'être évalués sur les récepteurs hD<sub>3</sub>, hD<sub>2</sub> et r5-HT<sub>6</sub>. Les composés sont testés en screening, sous leur forme chlorhydrate, selon le mode opératoire ci-dessous :

### **Exemple de test pharmacologique : Détermination de l'affinité pour les récepteurs D<sub>3</sub>, D<sub>2S</sub> et D<sub>2L</sub> humains, exprimés de manière stable en cellules CHO.**

L'affinité des composés pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>3</sub>, D<sub>2S</sub> et D<sub>2L</sub> humains est évaluée par des expériences de compétition avec la spipérone tritiée ([<sup>3</sup>H]-spipérone) sur des membranes de cellules CHO exprimant ces 3 sous-types de récepteurs de manière stable. Les différentes lignées cellulaires sont mises en culture jusqu'à confluence puis les cellules sont décollées et homogénéisées au Polytron dans un tampon Tris-HCl (50 mM, pH = 7,4) contenant 5 mM de MgCl<sub>2</sub>. Le broyat cellulaire est ensuite centrifugé (15 minutes à 4°C) et le culot est repris dans un volume approprié de tampon HEPES (20 MM) contenant 150 mM de NaCl et congelé à -80°C. Le jour de l'expérience, les membranes sont reprises dans le tampon d'incubation contenant 50 mM de Tris (pH 7,4) , 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl<sub>2</sub> et 5 mM de MgCl<sub>2</sub>. Les membranes sont ensuite incubées pendant 1 heure à 30°C avec le composé étudié en présence de 0,5 nM de [<sup>3</sup>H]-spipérone. La liaison non-spécifique est déterminée avec 10 µM de raclopride. A la fin de la période d'incubation, les échantillons sont filtrés au travers de filtres de type Unifilter GF/B pré-traités au PEI (0,1%) et lavés plusieurs fois avec le tampon de filtration Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) contenant 120 mM de NaCl. La radioactivité retenue sur les filtres est comptée après adjonction de liquide scintillant à l'aide d'un compteur à scintillation. Les isothermes obtenues sont analysés par régression linéaire afin de déterminer les valeurs de CI<sub>50</sub> qui sont converties en pKi selon l'équation de Cheng-Prusoff :

$$Ki = CI_{50}/(1+L/Kd)$$

dans laquelle L représente la concentration en radioligand et le Kd est la constante de dissociation de la [<sup>3</sup>H]-spipérone sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>3</sub>, D<sub>2S</sub> et D<sub>2L</sub> (0,26, 0,14 et 0,156 respectivement). Les résultats sont exprimés en pKi = - log Ki.

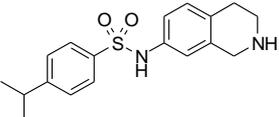
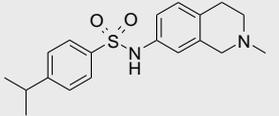
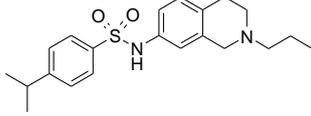
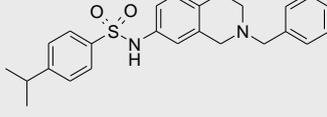
**Détermination de l'affinité des molécules testées : liaison du [<sup>125</sup>I]SB258.585 aux récepteurs 5-HT<sub>6</sub> recombinants de rat.<sup>24</sup>**

Les membranes cellulaires HEK 293 exprimant des récepteurs 5-HT<sub>6</sub> de rat ont été achetées à Receptor Biology (Betsville, USA). Les membranes (10 à 20 µg de protéines) sont incubées avec [<sup>125</sup>I]SB258.585 (0,1 nM, Amersham, Les Ulis, France) à 37°C pendant 45 minutes dans un tampon contenant 50 mM de Tris (pH = 7,4), 0,5 mM d'EDTA, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 10 µM de Pargyline et 5 mM d'ascorbate. Les liaisons non spécifiques sont définies avec de la méthiothépine (10 µM). Les isothermes ont été analysés par régression linéaire en utilisant le logiciel PRISM (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) pour donner les valeurs de CI<sub>50</sub>. Les constantes d'inhibition (valeurs de Ki) sont issues des valeurs de CI<sub>50</sub> selon l'équation de Cheng-Prussoff.

**Tableaux :**

Les valeurs données sont des valeurs des tests effectués *in vitro*, elles sont exprimées en pKi.

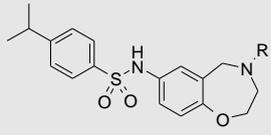
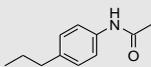
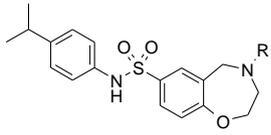
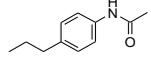
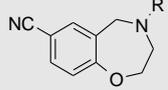
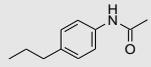
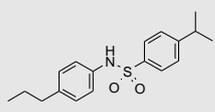
**Résultats pharmacologiques : Série des tétrahydroisoquinoléines**

Composés	N°	hD <sub>3</sub> (pKi)	hD <sub>2S</sub> (pKi)	hD <sub>2L</sub> (pKi)	r5-HT <sub>6</sub> (pKi)
	13	6,51	<5	<5	7,83
	14	6,73	5,28	5,19	7,87
	15	6,81	5,76	5,87	7,49
	16	6,43	5,39	5,43	6,38

Dans cette série, les composés sont plus affins pour les récepteurs D<sub>3</sub> que pour les récepteurs D<sub>2</sub> bien que toutes ces valeurs ne soient pas élevées. La tétrahydroisoquinoléine substituée par un groupement propyle (**15**) est la plus affine pour les récepteurs D<sub>3</sub> (pK<sub>i</sub> =6,81).

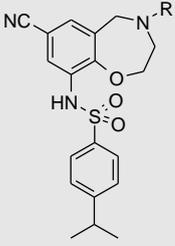
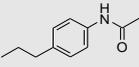
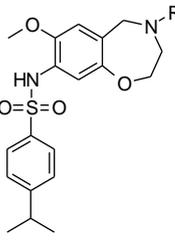
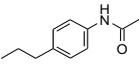
Les composés non substitués (**13**, R = H) ou substitués par un groupement de petite taille (**14**, R = CH<sub>3</sub>) montrent les activités les plus intéressantes pour le récepteur 5-HT<sub>6</sub> (7,83 pour R = H et 7,87 sur R = CH<sub>3</sub>).

**Résultats pharmacologiques : Série des 1,4-benzoxazépines, composés monosubstitués**

Composés	N°	R	hD <sub>3</sub> (pKi)	hD <sub>2S</sub> (pKi)	hD <sub>2L</sub> (pKi)	r5-HT <sub>6</sub> (pKi)
	<b>45</b>	Me	<5	<4	<4	6,93
	<b>46</b>	Pr	<5	<4	3,74	6,04
	<b>47</b>	Bn	<5	<4	<4	5,50
	<b>59</b>		5,69	<5	<5	5,81
	<b>62</b>	H	<5	<4	<4	6,23
	<b>63</b>	Me	<5	<4	<4	5,67
	<b>64</b>	Pr	<5	<4	<4	5,45
	<b>65</b>	Bn	5,08	<4	<4	<4
	<b>66</b>		5,69	<4	<5	5,70
	<b>20</b>	H	<4	<4	<4	<4
	<b>24</b>	Me	<4	<4	<4	<5
	<b>25</b>	Pr	<4	<4	<4	<4
	<b>26</b>	Bn	<4	<4	<4	<5
	<b>30</b>		<5	<4	<4	<4
	<b>31</b>		5,54	<4	<4	5,56

Dans la série des 1,4-benzoxazépines substituées en position 7, les composés substitués par une fonction cyano (**20-31**) ne possèdent aucune activité sur les récepteurs visés. Les composés possédant une entité benzènesulfonamide et une entité tétrahydrobenzoxazépinesulfonamide n'ont pas d'activité sur les récepteurs D<sub>3</sub> et D<sub>2</sub> mais montrent une faible activité lorsqu'ils ne sont pas substitués (R = H) sur les récepteurs 5-HT<sub>6</sub> : pKi = 6,93 (**45**) et 6,23 (**62**) respectivement.

**Résultats pharmacologiques : Série des 1,4-benzoxazépines, composés disubstitués**

Composés	N°	R	hD <sub>3</sub> (pKi)	hD <sub>2S</sub> (pKi)	hD <sub>2L</sub> (pKi)	r5-HT <sub>6</sub> (pKi)
	<b>74</b>	Me	<5	<4	<4	6,73
	<b>75</b>	Pr	<5	<4	<4	5,36
	<b>76</b>	Bn	<4	<4	<4	<5
	<b>77</b>		<4	<4	<4	<4
	<b>90</b>	H	5,96	<5	<5	7,37
	<b>96</b>	Me	6,54	<5	<5	7,74
	<b>97</b>	Pr	6,35	<5	<5	6,51
	<b>98</b>	Bn	5,91	<4	<4	<5,5
	<b>99</b>		5,99	<4	<5	6,25

Parmi les composés disubstitués, on retrouve les meilleures activités lorsque les composés sont non substitués ou substitués sur l'azote par un groupement de petite taille. (**90**, R = H et **75** et **96**, R = CH<sub>3</sub>) notamment sur le récepteur 5-HT<sub>6</sub>. Il semble que la place de la fonction sulfonamide joue un rôle important. En effet, pour les tétrahydro-1,4-benzoxazépines substituées par cette fonction en position 8 (**90** à **99**), les valeurs d'activité sur le récepteur D<sub>3</sub> (pKi de 5,91 à 6,54) et les récepteurs 5-HT<sub>6</sub> (pKi de 5,5 à 7,74) sont augmentées par rapport aux composés substitués en position 9 (**74** à **77**) par cette même fonction (pki>5 pour le récepteur D<sub>3</sub> et de 5 à 6,73 sur le récepteur 5-HT<sub>6</sub>).

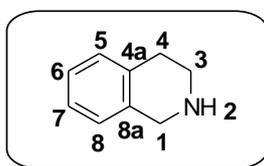
En général, il semble que les composés non substitués (**90**, R = H) ou substitués par des groupements de petite taille (**96**, R = CH<sub>3</sub>) aient de meilleures activités sur le récepteur D<sub>3</sub>. Les composés possédant une fonction sulfonamide, notamment en position 8 montrent de bonnes activités sur le récepteur 5-HT<sub>6</sub>. Les activités sur le récepteur D<sub>3</sub> restent encore à améliorer.

**CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE**

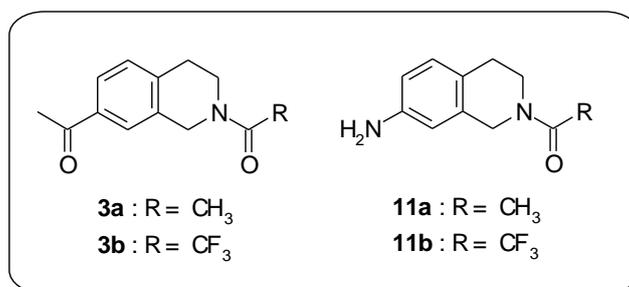
## CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

L'objectif des travaux de thèse était la synthèse de composés hétérocycliques antagonistes des récepteurs  $D_3 > D_2$  et sérotoninergique  $5-HT_6$  à visée antipsychotique.

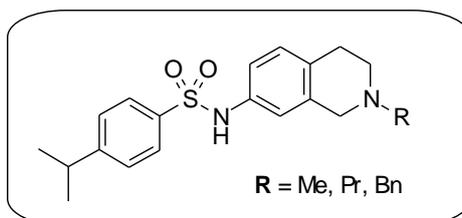
Au cours de ce travail, notre approche a consisté, dans un premier temps, à étudier la réactivité d'un premier hétérocycle : la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine. Nous avons pu constater le manque de régiosélectivité des substitutions électrophiles effectuées et le manque de stabilité des dérivés des tétrahydroisoquinoléines synthétisés. Néanmoins, ces travaux de méthodologie nous ont permis d'établir une stratégie de synthèse pour l'introduction de divers électrophiles sur la partie aromatique de cet hétérocycle.



Dans un second temps, à partir des travaux effectués précédemment et des composés quatre intermédiaires obtenus (**3a**, **3b**, **11a**, **11b**), nous avons effectué la synthèse de trois composés qui ont pu être envoyés en évaluation pharmacologique.



*composés intermédiaires*

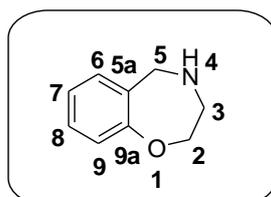


*composés finaux*

Figure 51

Les résultats des tests pharmacologiques effectués sur ces composés se sont avérés décevants. Les dérivés des tétrahydroisoquinoléines présentent seulement de faibles activités sur le récepteur 5-HT<sub>6</sub> (voir étude pharmacologique). L'objectif d'obtention d'un antagoniste D<sub>3</sub> optimisé possédant des propriétés d'antagoniste 5-HT<sub>6</sub> n'a pas été atteint.

Face à cette observation, la synthèse d'hétérocycles azotés et oxygénés a été envisagée : les 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines.



La présence de l'oxygène en position 1 permet d'orienter sélectivement les substituants en position 7 par substitution électrophile aromatique. De plus, selon certaines études<sup>31</sup>, cet oxygène renforcerait l'affinité des composés pour le récepteur D<sub>3</sub> *versus* un récepteur D<sub>2</sub> par le biais d'une liaison hydrogène.

Cette nouvelle série est alors constituée de composés monosubstitués en position 7 (Figure 52) et de composés disubstitués en positions 7 et 9 et en positions 7 et 8 (Figure 53).

#### Composés monosubstitués

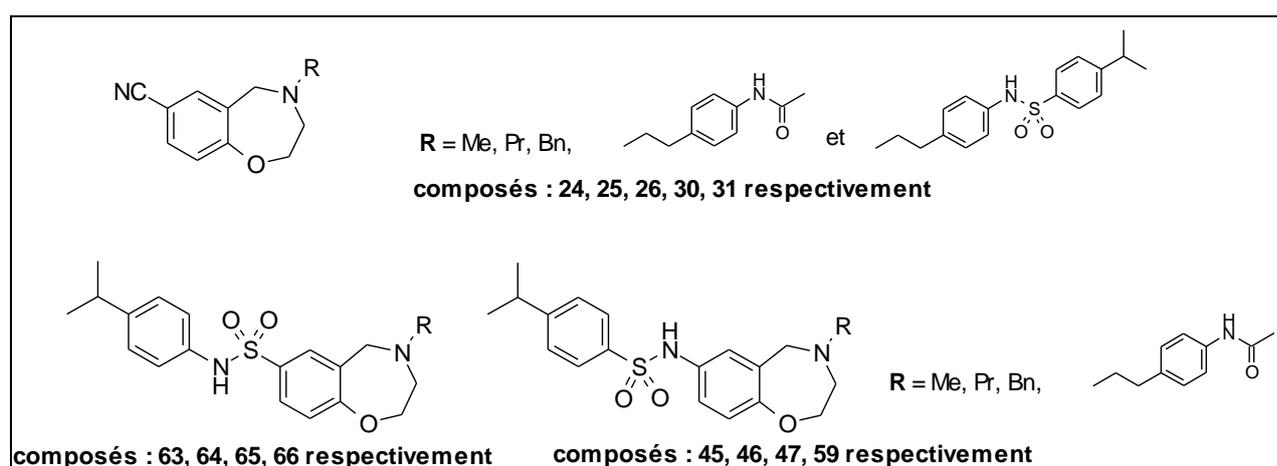


Figure 52 : Dérivés des 1,4-benzoxazépines monosubstitués

Composés disubstitués

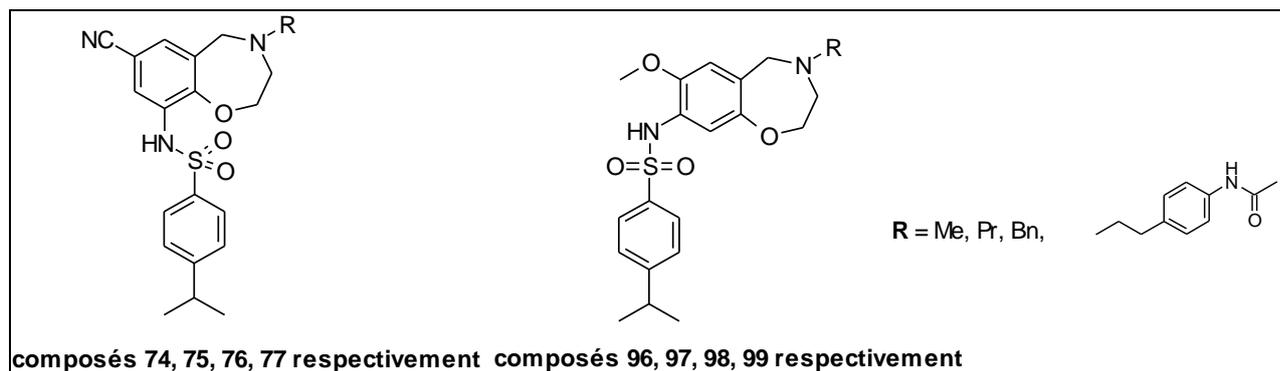


Figure 53 : Dérivés des 1,4-benzoxazépines disubstitués

Tous les composés de cette série ont pu être synthétisés et envoyés en évaluation pharmacologique, une fois encore, les résultats des tests se sont avérés décevants. Sur tous les récepteurs envisagés, seuls les composés disubstitués en position 7 et 8 présentent des valeurs de pKi supérieures à 6 sur les récepteurs D<sub>3</sub>.

Les dérivés des tétrahydroisoquinoléines s'étaient montrés plus intéressants en terme d'affinité sur les récepteurs 5-HT<sub>6</sub> avec des valeurs de pKi supérieures à 7.

Enfin, une dernière stratégie a consisté en la synthèse de composés tricycliques, plus rigides. Cette rigidité permettrait une orientation optimale des divers substituants et renforcerait l'affinité des composés pour les récepteurs visés.

La synthèse des squelettes hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridine en configuration *trans* et hexahydrochromèno[2,3-*c*]pyrrole en configurations *cis* (**113**) et *trans* (**117**) est alors envisagée (Figure 54).

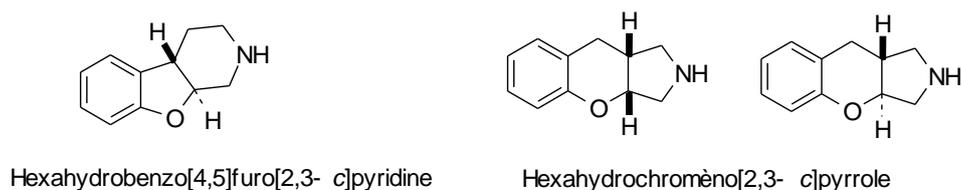


Figure 54

Par la suite, ces composés seront pharmacomodulés par introduction de substituants sur l'amine secondaire et la partie aromatique de ces hétérocycles.

Les travaux de synthèse effectués n'ont pas permis d'obtenir le squelette hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridine. Le squelette hexahydrochromèno[2,3-*c*]pyrrole a lui été synthétisé dans les configurations *cis* et *trans*.

La poursuite des travaux consistera à réaliser la fonctionnalisation de ces hétérocycles selon les mêmes schémas réactionnels que ceux décrits précédemment. En outre, cela permettra d'une part, de vérifier la réactivité de ces hétérocycles et d'autre part, d'introduire les pharmacophores susceptibles d'apporter des propriétés antipsychotiques.

**BIBLIOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> M. J. Marino, L. J. S. Knutsen, M. Williams, Emerging Opportunities for Antipsychotic Drug Discovery in the Postgenomic Era, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 1077-1107.
- <sup>2</sup> L. Perlemuter, J. Quevauvilliers, G. Perlemuter, B. Amar, L. Aubert, Soins infirmiers aux personnes atteintes de troubles psychiatriques. Edition Masson, Paris, **2003**.
- <sup>3</sup> M. J. Millan, Le récepteur dopaminergique D<sub>3</sub> : nouvelle cible pour un traitement amélioré de la schizophrénie, *Medecine/Sciences*, **2005**, 21, 434-442.
- <sup>4</sup> M. P. Martres, Les systèmes de neurotransmission centraux et leur implication dans les psychoses, *Thérapie*, **2008**, 63, 177-185
- <sup>5</sup> N. Frank, F. Thibaut, Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques, *Psychiatrie*, **2005**, 37-860-B-10.
- <sup>6</sup> A. Fratta, C. Gury, F. Petitjean, Olanzapine dans le traitement de la schizophrénie, *Dossier du CNHIM*, **2002**, 13, 3-44.
- <sup>7</sup> A. Zhang, J. L. Neumeyer, R. J. Baldessarini, Recent Progress in Development of Dopamine Receptor Subtype-Selective Agents : Potential Therapeutic for Neurological and Psychiatric Disorders, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 274-302.
- <sup>8</sup> P. Seeman, H. C. Guan, H. H. M. Van-Tol, Dopamine D<sub>4</sub> receptors elevated in schizophrenia, *Nature*, **1993**, 365, 441-445.
- <sup>9</sup> A. A. Grace, Phasic versus tonic release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia, *Neurosciences*, **1991**, 41, 1-24.
- <sup>10</sup> Thèse Vincent Douchamps, Modèle connexionniste du système de récompense, Université de Liège, **2002**.
- <sup>11</sup> Protéine G, Biologie moléculaire de la cellule, 5<sup>ème</sup> édition, Lodish *et al.* De Boeck, Paris, **2005**.

- <sup>12</sup> J. N. Joyce, The dopamine hypothesis of schizophrenia: limbic interactions with serotonin and norepinephrine. *Psychopharmacology*, **1993**, 112: S16-S34.
- <sup>13</sup> K. Mimics, F. A. Middleton, D. A. Lewis, Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse, *Trends Neurosci.*, **2001**, 24, 479-486.
- <sup>14</sup> G. Fillion, H. Allain, Les récepteurs à la sérotonine, Cours pharmacologie. [www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmacologie/serotonine.htm](http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmacologie/serotonine.htm)
- <sup>15</sup> Y. Landry, J. P. Gies, Des cibles vers l'indication thérapeutique, Pharmacologie, Edition Dunod, **2003**, Paris.
- <sup>16</sup> N. Frank, N. Giloux, Le point sur les recommandations actuelles dans le traitement de la schizophrénie, *La Lettre du Psychiatre*, 6, **2008**, 170-174.
- <sup>17</sup> J. L. Senon, D. Richard, C. Remblier, B. Roux, A. L. Caillaut, Antipsychotiques, *Le Moniteur des Pharmacies, Formation*, Cahier II du n°2716, février **2008**.
- <sup>18</sup> P. Sokoloff, J. Diaz, B. Le Foll, O. Guillin, L. Leriche, E. Bezard, C. Gross, *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets*, **2006**, 5, 25-43.
- <sup>19</sup> N. Frank, F. Thibault, Modalités d'utilisation des neuroleptiques, EMC (Elsevier SAS, Paris), *Psychiatrie*, **2005**, 37-860-B-15.
- <sup>20</sup> D. B. Allison, J. L. Mentore, M. Heo, L. P. Chandler, J. C. Cappelleri, M. C. Infante, P. J. Weiden, Antipsychotic-induced weight gain : a comprehensive research synthesis, *Am. J. Psychiatry*, **1999**, 156, (11),1686-1696.

<sup>21</sup> V. Garzya, I. T. Forbes, A. D. Gribble, M. S. Hadley, A. P. Lightfoot, A. H. Payne, A. B. Smith, S. E. Douglas, D. G. Cooper, I. G. Stanfield, M. Meesom, E. E. Dodds, D. N. C. Jones, M. Wood, C. Reavill, C. A. Scorer, A. Worby, G. Riley, P. Eddershaw, C. Ioannou, D. Donati, J. J. Hagan, E. A. Ratti, Studies towards the identification of a new generation of atypical agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 400-405.

<sup>22</sup> G. J. Macdonald, C. L. Branch, M. S. Hadley, C. N. Johnson, D. J. Nash, A. B. Smith, G. Stemp, K. M. Thewlis, A. K. K. Vong, N. E. Austin, P. Jeffrey, K. Y. Winborn, I. Boyfield, J. J. Hagan, D. N. Middlemiss, C. Reavill, G. J. Riley, J. M. Watson, M. Wood, S.G. Parker, C. R. Ashby Jr., Design and Synthesis of *trans*-3-(2-(4-((3-(3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolyl))-phenyl)carboxamido)cyclohexyl)ethyl)-7-methylsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (SB-414796): A Potent and Selective Dopamine D<sub>3</sub> Receptor Antagonist, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 4952-4964.

<sup>23</sup> G. Stemp, T. Ashmeade, C. L. Branch, M. S. Hadley, A. J. Hunter, C. N. Johnson, D. J. Nash, K. M. Thewlis, A. K. K. Vong, N. E. Austin, P. Jeffrey, K. Y. Avenell, I. Boyfield, J. J. Hagan, D. N. Middlemiss, C. Reavill, G. J. Riley, C. Routledge, M. Wood, Design and Synthesis of *trans*-*N*-[4-[2-(6-cyano-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)ethyl]cyclohexyl]-4-quinolinecarboxamide (SB-277011): A Potent and Selective Dopamine D<sub>3</sub> Receptor Antagonist with High Oral Bioavailability and CNS Penetration in the Rat, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 1878-1885.

<sup>24</sup> D.S. Dupuis, C. Mannoury la Cour, C. Chaput, L. Verrièle, G. Lavielle, M. J. Millan, Actions of novel agonists, antagonists and antipsychotic agents at recombinant rat 5-HT<sub>6</sub> receptors: A comparative study of coupling to G<sub>αs</sub>, *Eur. J. Pharmacol.*, **2008**, 588, 170-177.

<sup>25</sup> J. N. Joyce, M. J. Millan, Dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonists as therapeutic agents, *D.D.T.*, **2005**, 10, 917-925.

<sup>26</sup> L. Bettiniti, K. Schlotter, H. Hubner, P. Gmeiner, Interactive SAR Studies: Rational Discovery of Super-Potent and highly Selective Dopamine D<sub>3</sub> Receptor Antagonists and Partial Agonists, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 4594-4597.

- <sup>27</sup> J-C. Schwartz, J. Diaz, C. Pilon, P. Sokoloff, Possible implications of the dopamine D<sub>3</sub> receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions, *Brain Res. Rev.*, **2000**, 31, 277-287.
- <sup>28</sup> S. Butini, S. Gemma, G. Campiani, S. Franceschini, F. Trotta, M. Borriello, N. Ceres, S. Ros, S. Sanna Coccone, M. Bernetti, M. D. Angelis, M. Brindisi, V. Nacci, I. Fiorini, E. Novellino, A. Cagnotto, T. Mennini, K. Sandager-Nielsen, J. T. Andreasen, J. Scheel-Kruger, J. D. Mikkelsen, C. Fattorusso, Discovery of a New Class of Potential Multifunctional Atypical Antipsychotic Agents Targeting Dopamine D<sub>3</sub> and Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> Receptors: Design, Synthesis, and Effects on Behavior, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 151-169.
- <sup>29</sup> M. J. Millan, C. Mannoury la Cour, F. Novi, R. Maggio, V. Audinot, A. Newman-Tancredi, D. Cussac, V. Pasteau, J-A. Boutin, T. Dubuffet, G. Lavielle, S33138 [*N*-[4-[2-[3*a*S,9*b*R)-8-cyano-1,3*a*,4,9*b*-tetrahydro[1]-benzopyrano[3,4-*c*]pyrrol-2(3*H*)-yl)-ethyl]phenylacetamide, A preferential Dopamine D<sub>3</sub> versus D<sub>2</sub> Receptor Antagonist and Potential Antipsychotic Agent: I. Receptor-Binding Profile and functional Actions at G-Protein-Coupled Receptors, *Pharmacol. Exp. Ther.*, **2007**, 324, 587-599.
- <sup>30</sup> H. J. Kim, Y. S. Cho, H. Y. Koh, J. Y. Kong, K. T. No, A. N. Pae, Classification of dopamine antagonists using functional feature hypothesis and topological descriptors, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 1454-1461.
- <sup>31</sup> F. Boeckler, P. Gmeiner, The structural evolution of dopamine D<sub>3</sub> receptor ligands: Structure-activity relationships and selected neuropharmacological aspects, *Pharmacol. Ther.*, **2006**, 112, 281-333.
- <sup>32</sup> K. Palczewski, T. Kumasaka, T. Hori, C. A. Behnke, H. Motoshima, B. A. Fox, Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor, *Science*, **2000**, 289, 739-745.
- <sup>33</sup> U. R. Mach, A. E. Hackling, S. Perachon, S. Ferry, C. G. Wermuth, J. C. Schwartz, P. Sokoloff, H. Stark, Development of Novel 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline Derivatives and Closely Related Compounds as Potent and Selective Dopamine D<sub>3</sub> Receptor Ligands, *Chembiochem*, **2004**, 5, 508-518.

- <sup>34</sup> H. D. Holtje, W. Sippl, D. Rognan, G. Folkers, *Molecular Modeling, Basic Principles and Applications*, Second Edition, **2003**, Weinheim.
- <sup>35</sup> A. Hackling, R. Ghosh, S. Perachon, A. Mann, H-D. Holtje, C. G. Wermuth, J-C. Schwartz, W. Sippl, P.Sokoloff, H. Stark, *N-( $\omega$ -(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1yl)alkyl)carboxamides as Dopamine D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> Receptor Ligands*, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3883-3899.
- <sup>36</sup> J. Holenz, P. J. Pauwels, J. L. Diaz, R. Mercè, X. Codony, H. Buschmann, *Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and obesity agents*, *D.D.T.*, **2006**, 11, 283-298.
- <sup>37</sup> E. S. Mitchell, J. F. Neumaier, *5-HT<sub>6</sub> receptors: a novel target for cognitive enhancement*, *Pharmacol. Ther.*, **2005**, 108, 320-333.
- <sup>38</sup> S. L. Davies, J. S. Silvestre, X. Guitart, *Drugs discovery targets: 5-HT<sub>6</sub> receptor*, *Drugs Fut.*, **2005**, 30 (5), 479-495.
- <sup>39</sup> C. Riemer, E. Borroni, B. Levet-Trafit, J. R. Martin, S. Poli, R. H. P. Porter, M. Bos, *Influence of the 5-HT<sub>6</sub> Receptor on Acetylcholine Release in the Cortex: Pharmacological Characterization of 4-(2-bromo-6-pyrrolidin-1-ylpyridine-4-sulfonyl)phenylamine, a Potent and Selective 5-HT<sub>6</sub> Receptor Antagonist*, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1273-1276.
- <sup>40</sup> M. L. Woolley, C. A. Marsden, K. C. F. Fone, *5-HT<sub>6</sub> receptors*, *Curr. Drug. Targets CNS Neurol. Disord.*, **2004**, 3, 59-79.
- <sup>41</sup> Y. Tsai, M. Dukat, A. Slassi, N. Maclean, L. Demchysyn, J. E. Savage, B. L. Roth, S. Hufesein, M. Lee, R. E. Glennon, *N<sub>1</sub>-(Benzenesulfonyl)tryptamines as Novel 5-HT<sub>6</sub> Antagonists*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 2295-2299.
- <sup>42</sup> J. Holenz, R. Mercè, J. L. Diaz, X. Guitart, X. Codony, A. Dordal, G. Romero, A. Torrens, J. Mas, B. Andaluz, S. Hernandez, R. Perrez, R. Cubi, O. Sanfelui, H. Bushmann, *Medicinal Chemistry Driven Approaches Toward Novel and Selective Serotonin 5-HT<sub>6</sub> Receptor Ligands*, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1781-1795.

- <sup>43</sup> T. Dubuffet, A. Newman-Trancredi, D. Cussac, V. Audinot, A. Loutz, M. J. Millan, G. Lavielle, Novel Benzopyrano[3,4-*c*]pyrrole derivatives as potent and selective dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 2059-2064.
- <sup>44</sup> 2,3,4,5-tétrahydro-1,4-benzoxazépines, 1,2,3,3a,4a,9a-hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridines et 1,2,3,3a,9,9a-hexahydrochromèno[2,3-*c*]pyrroles.
- <sup>45</sup> S. Lebrun, A. Couture, P. Grandclaudeon, Techniques d'assemblage des 2-méthyl-4-aryl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines. Application à la synthèse des alcaloïdes cherryline et latifine, *Sci. Stud. Res.*, **2003**, Vol IV(1-2), ISSN 1582-540X.
- <sup>46</sup> Thèse Sylvain Aubry, Nouvelle voie de synthèse de systèmes pipérazines de type phthalascidine, Université Claude Bernard, Lyon 1, **2007**.
- <sup>47</sup> A. Pictet, T. Splenger, Formation of isoquinoline derivatives by the action of methylal on phenylethylamine and tyrosine, *Chem. Ber.*, **1911**, 44, 2030-2036.
- <sup>48</sup> W. M. Whaley, T.R. Govindachary, The Pictet-Splenger synthesis of tetrahydroisoquinolines and related compounds, *Org. Reactions (New York)*, **1951**, 6, 151-190.
- <sup>49</sup> H. Ueno, K. Yokota, J-I. Hoshi, K. Yasue, M. Hayashi, Y. Hase, I. Uchida, K. Aisaka, S. Katoh, H. Cho, Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Selective Factor Xa Inhibitors with a Tetrahydroisoquinoline Ring, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 3586-3604.
- <sup>50</sup> Sandler, G. M. Stern, K. R. Hunter, G. M. Stern, Tetrahydroisoquinoline Alkaloïds : *in vivo* Metabolites of L-Dopa in Man, *Nature*, **1973**, 241, 439.
- <sup>51</sup> P. Manini, M. D'Ischia, G. Prota, An Unusual Decarboxylative Maillard Reaction between L-DOPA and D-Glucose under Biomimetic Conditions: Factors Governing Competition with Pictet-Splenger Condensation, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 5048-5053.

- <sup>52</sup> P. Manini, M. d'Ischia, G. Prota, Pictet-Splenger Condensation of the Antiparkinsonian Drug *L*-DOPA with *D*-Glyceraldehyde. Opposite Kinetic Effects of Fe<sup>3+</sup> and Cu<sup>2+</sup> Ions and Possible Implications for the Origin of Therapeutic Side Effects, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 923-929.
- <sup>53</sup> D. J. Nash, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Tetraisoquinoline derivatives and their pharmaceutical use, **1998**, W09806699 A1.
- <sup>54</sup> Hoechst Marion Roussel, Inc, Pictet-Spengler reaction for the synthesis of tetrahydroisoquinolines and related heterocyclic compounds, **1998**, US 5808071.
- <sup>55</sup> A. Yokoyama, T. Ohwada, K. Shudo, Prototype Pictet-Splenger Reactions Catalysed by Superacids, Involvement of Dicationic Superelectrophiles, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 611-617.
- <sup>56</sup> S. Nakamura, M. Tanaka, T. Taniguchi, M. Uchiyama, T. Ohwada, Stereoselectivity of Superacid-Catalysed Pictet-Splenger Cyclisation Reactions, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2087-2090.
- <sup>57</sup> S. Aubry, S. Pellet-Rostaing, R. Faure, M. Lemaire, Racemic and Diastereoselective Synthesis of Aryl and Heteroaryl Tetrahydroisoquinolines *via* the Pictet-Splenger Reaction, *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**, 43, 139-148.
- <sup>58</sup> K. Iwasa, M. Moriyasu, Y. Tachibana, H-S Kim, Y. Wataya, W. Wiegrebe, K. F. Bastow, L. M. Cosentino, M. Kozukab, K-H. Lee, Simple Isoquinoline and Benzylisoquinoline Alkaloids as Potential Antimicrobial, Antimalarial, Cytotoxic, and Anti-HIV Agents, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 2871-2884
- <sup>59</sup> L. L. Tomasevich, N. M. Kennedy, S. M. Zitelli, T. Hull, C. R. Gillen, S. K. Lam, N. J. Baker, J. C. Rohanna, J. M. Conley, M. L. Guerra, M. L. Starr, J. B. Sever, P. J. Carroll, M. S. Leonarda, Ninhydrin as a building block for yohimbanones,  $\beta$ -carbolines, and oxyprotoberberines, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 599-602.
- <sup>60</sup> K. Manabe, D. Nobutou, S. Kobayashi, Catalytic Pictet-Splenger reactions using Yb(OTf)<sub>3</sub>, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 5154-5158.

- <sup>61</sup> R. Jiao, S. D. Golbe, S. G. Mills, G. Moriello, A. Pasternak, L. Hang, C. Zhou, G. Butora, S. Kothandaraman, D. Guiadeen, C. Moyes, Merck & Co., Inc., Tetrahydropyranyl cyclopentyl tetrahydroisoquinoline modulators of chemokine receptor activity, **2003**, WO 03093231 A2.
- <sup>62</sup> G. L. Grunewald, V. H. Dahanukar, R. K. Jalluri, K. R. Criscione, Synthesis, Biochemical Evaluation, and Classical and Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship Studies of 7-Substituted-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and their Relative Affinities toward Phenylethanolamine *N*-Methyltransferase and the  $\alpha$ 2-Adrenoceptor, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 118-134.
- <sup>63</sup> P. Charpentier, J. F. Brière, G. Dupas, G. Quéguiner et J. Bourguignon, Design and Synthesis of Heterocyclic Amine Receptor, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10441-10454.
- <sup>64</sup> G. M. Coppola, P.K. Kukkola, J.L. Stanton, A.D. Neubert, N. Marcopulos, N.A. Bilci, H. Wang, H.C. Tomaselli, J. Tan, T.D. Aicher, D.C. Knorr, A.Y. Jeng, B. Dardik, R.E. Chatelain, Perhydroquinolylbenzamides as Novel Inhibitors of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Deshydrogenase Type 1, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 6696-6712.
- <sup>65</sup> N. Haginoya, S. Kobayashi, S. Komoriya, T. Yoshino, M. Suzuki, T. Shimada, K. Watanabe, Y. Hirokawa, T. Furugori, T. Nagahara, Synthesis and Conformational Analysis of a Non-Amidine Factor Xa Inhibitors That Incorporates 5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-*c*]pyridine as S4 Binding Element, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 5167-5182.
- <sup>66</sup> J. R. Henry, Y. Li, A.M. Warshawsky, J.T. Brozinick, E .D. Hawkins, E.A. Misener, D. A; Briere, C. Montrose-Rafideh, R.W; Zink, N.P. Yumibe, R. T. Ajamie, B. Wilken, V. Devanarayan, Tetrahydroisoquinoline PPAR $\gamma$  agonists: Design of novel, highly selective non-TZD antihyperglycemic agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 6293-6297.
- <sup>67</sup> F. El Fehail Ali, J.G. Gleason, D.T. Hill, R.D. Krell, C.H. Kruse; P.G. Lavanchy et B.W. Volpe, Imidodisulfamides. Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinylnsulfonic Imides as Antagonists of Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis, *J. Med. Chem.*, **1982**, 25, 1235-1240.

- <sup>68</sup> G. A. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Wiley, New York, **1963-1964**, volume III.
- <sup>69</sup> R. G. Harvey, M. Konieczny, J. Pataki, Synthesis of the Isomeric Mono- and Bisoxiranylpyrenes, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2930-2932.
- <sup>70</sup> J. Blagg, S. J. Coote, S. G. Davies, B. E. Mobbs, Tetrahydroisoquinolines-Part 2. Synthesis of 4-Substituted *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines *via* Regio- and Stereoselective Elaboration of Tricarbonyl (*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline)chromium, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1986**, 2257-2261.
- <sup>71</sup> A. Mc Courbey et D.W. Mathieson, IsoQuinolines, Part III. The Nitration of 3,4-Dihydro- and 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2851-2853.
- <sup>72</sup> J. F. Ajao et C. W. Bird, The Preparation and Oxidative Dimerization of 2-Acetyl-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. A New Approach to Tetrahydroisoquinoline Synthesis. *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22, 329-331.
- <sup>73</sup> G. L. Grunewald, V. H. Dahanukar, T. M. Caldwell, K. R. Criscione, Examination of the Role of the Acidic Hydrogen in Imparting Selectivity of 7-(Aminosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (SK&F 29661) Toward Inhibition of Phenylethanolamine *N*-Methyltransferase vs the  $\alpha$ 2-Adrenoreceptor, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 3997-4005.
- <sup>74</sup> G. A. Olah, Q. Wang, G. Sandford, G. K. Surya Prakash, Iodination of Desactivated Aromatics with *N*-Iodosuccinimide in Trifluoromethanesulfonic Acid (NIS-CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H) *via* in Situ Generated Superelectrophilic Iodine (I) Trifluoromethanesulfonate, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3194-3195.
- <sup>75</sup> G. A. Olah, A. P. Fung, Synthetic Methods and Reactions; 67. One-Step Conversion of Alicyclic Ketones into Lactams with Hydroxylamine-*O*-sufonic Acid/Formic Acid, *Synthesis*, **1979**, 07, 537-538.
- <sup>76</sup> G. R. Krow, S. W. Szczepanski, J. Y. Kim, N. Liu, A. Sheikh, Y. Xiao, J. Yuan, Regioselective Functionalization. 7. Unexpected for Bridgehead Migration in Schimdt Rearrangement Syntheses of Novel 2,6-Diazabicyclo[3.2.*x*]alkan-3-ones (*x* = 1-3), *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1254-1258.

- <sup>77</sup> A. Musa, B. Sridharan, H. Lee, D.L. Mattern, 7-Amino-2-pyrenecarboxylic Acid, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5481-5484.
- <sup>78</sup> J.J. Parlow, Syntheses of Tetrahydronaphtalenes. Part II. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 3297-3314.
- <sup>79</sup> S. Imamura, Y. Nishikawa, T. Ichikawa, T. Hattori, Y. Matsushita, S. Hashiguchi, N. Kanzaki, Y. Iizawa, M. Baba, Y. Sugihara, CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents. Part 3 : Synthesis and biological evaluation of piperidine-4-carboxamide derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 397-416.
- <sup>80</sup> P. Nguyen, E. Corpuz, T.M. Heidelbaugh, K. Chow, M.E. Garst, A Convenient Synthesis of 7-Halo-1-indanones and 8-Halo-1-tetralones, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 10195-10198.
- <sup>81</sup> M. D. Varney, C.L. Palmer, J. D. Deal, S. Webber, K. M. Welsh, C. A. Bartlett, C. A. Morse, W. W. Smith, C.A. Janson, Synthesis and Biological Evaluation on of novel 2,6-Diaminobenz[*c,d*]indole Inhibitors of Thymidylate Synthase Using the Protein Structure as a Guide, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 1892-1903.
- <sup>82</sup> A. F. Abdel-Magid *et al.*, Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3849-3862.
- <sup>83</sup> R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durstl, The Cyanohydridoborate Anion as a Selective Reducing Agent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 2897-2904.
- <sup>84</sup> I. W. Mathison *et al.*, An Improved Synthesis of 6-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylisoquinoline : Elucidation of the Stereochemistry of Some Diastereoisomers of 6-Amino-2-methyldecahydroisoquinoline, *J. Chem. Soc.*, **1976**, 757-762.
- <sup>85</sup> G. L. Grunewald, T. M. Cadwell, V. H. Danahukar, R. K. Jalluri, K. S. Criscione, Comparative molecular Field analysis (COMFA) models of phenylethanolamine *N*-methyltransferase (PNMT) and the  $\alpha$ 2-adrenoreceptor, the development of new, highly selective inhibitors of PNMT, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 481-486.

<sup>86</sup> CIBA Société Anonyme, Nouvelles oxazépines et procédé pour leur préparation, **1966**, FR01463402A.

<sup>87</sup> G. Nordvall, C. Petersson, F. Sehgelmeble, Astrazeneca, New compounds, process for their preparation, intermediates, pharmaceutical compositions and their use in the treatment of 5-HT<sub>6</sub> such mediated disorders as Alzheimer's disease, cognitive disorders, cognitive impairment associated with schizophrenia, obesity and Parkinson's disease, **2007**, WO20070044959A1.

<sup>88</sup> H. Gao, S. B belvedere, Y. Webb, D. Landry, ARMGO PHARMA, INC, Agents for treating disorders involving modulation of ryanodine receptors, **2008**, WO2008144483 A2.

<sup>89</sup> A. S. Castanet, F. Colobert, P. E. Broutin, Mild and regioselective iodination of electron-rich aromatics with *N*-iodosuccinimide and catalytic trifluoroacetic acid, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5047-5048.

<sup>90</sup> M. A. Avery, K. M. Muraleed, P. V. Desai, A. K. Bandyopadhyaya, M. M. Furtado, B. L. Tekwani, Structure-Activity Relationships of the Antimalarial Agent Artemisinin. 8. Design, Synthesis, and CoMFA Studies toward the Development of Artemisinin-Based Drugs against Leishmaniasis and Malaria, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 4244-4258.

<sup>91</sup> J. D. More, N. S. Finney, A Simple and Advantageous Protocol for the Oxidation of Alcohols with *o*-Iodoxybenzoic Acid (IBX), *Organic Letters*, **2002**, 4, 3001-3003.

<sup>92</sup> J. N. Moorthy, N. Singhal, P. Venkatakrisnan, Studies an oxidation with IBX: oxidation of alcohols and aldehydes under solvent-free conditions, *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 5419-5424.

<sup>93</sup> Y. Oshiro, Y. Sakurai, T. Tanaka, H. Ueda, T. Kikuchi, K. Tottori, Novel Cerebroprotective Agents with Central Nervous System Stimulating Activity. 1. Synthesis and Pharmacology of 1-Amino-7-Hydroxyindan Derivatives, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2004-2013.

<sup>94</sup> F. Greer, D. E. Pearson, The Beckmann Rearrangement. VII. The Isolation and Rearrangement of 2,4,6-Trimethylacetophenone Oxime, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 6649-6650.

- <sup>95</sup> S. Thiebaut, C. Gerardin-Charbonnier, C. Selve, Etude du Réarrangement de Beckmann des Sels d'OTDP des Oximes de Cétones Aromatiques et Application en Synthèse, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1329-1350.
- <sup>96</sup> S. K. De, RuCl<sub>3</sub> Catalysed Facile Conversion of Arylalkyl Ketoximes to Amides, *Synth. Commun.*, **2004**, 34, 3431-3434.
- <sup>97</sup> L. F. Xiao, C. G. Xia, J. Chen, *p*-Toluenesulfonic acid mediated zinc chloride: highly effective catalyst for the Beckmann rearrangement, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7218-7221.
- <sup>98</sup> C. Ramalingan, Y. T. Park, Mercury-Catalyzed Rearrangement of Ketoximes into Amides and Lactams in Acetonitrile, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4536-4538.
- <sup>99</sup> D. Li, F. Shi, S. Guo, Y. Deng, Highly efficient Beckmann rearrangement and dehydration of oximes, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 671-674.
- <sup>100</sup> S. Gohain, D. Prajapati, J. S. Sandhu, A New Efficient Method for the Selective Reduction of Nitroarenes: Use of Ammonium Sulphate-Sodium Borohydride, *Chem. Lett.*, **1995**, 24, 725-726.
- <sup>101</sup> G. W. Gribble, J. Juang, Y. Liu, An efficient Synthesis of 4-(Phenylsulfonyl)-4*H*-furo[3,4-*b*]indoles, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 1001-1003.
- <sup>102</sup> K. D. Janda, M. I. Weinhouse, T. Danon, K. A. Pacelli, D. M. Schloeder, Antibody Bait and Switch Catalysis: A Survey of Antigens Capable of Inducing Abzymes with Acyl-Transfer Properties, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5427-5434.
- <sup>103</sup> Y. Adam, C. L. Cheng, Selective Method for Hydrolysis of Acetals and Ketals, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14255-14262.
- <sup>105</sup> S. Castro, M. W. Peczyh, Sequential Cyclization-Elimination Route to Carbohydrate-Based Oxepines, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 3312-3315.
- <sup>104</sup> S. E. Sen, S. L. Roach, J. K. Boggs, G. J. Ewing, J. Magrath, Ferric Chloride Hexahydrate: A Mild Hydrolytic Agent for the Deprotection of Acetals, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6684-6686.

- <sup>106</sup> J. P. Parikh, W. E. Doering, Sulfur Trioxide in the Oxidation of Alcohols by Dimethyl Sulfoxide, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5505-5507.
- <sup>107</sup> J. S. Panek, C. E. Masse, Total Synthesis of (+)-Mycotrienol and (+)-Mycotrieni, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8290-8291.
- <sup>108</sup> J. C. Collins, Dipyrindine-chromium(VI) oxide oxidation of alcohols in dichloromethane, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 30, 3363-3366.
- <sup>109</sup> S. Agarwal, H. P. Tiwari, J. P. Sharma, Pyridinium chlorochromate, an improved method for its synthesis and use of anhydrous acetic acid as catalyst for oxidation reactions, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4417-4420.
- <sup>110</sup> D. B. Dess, J. C. Martin, Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4155-4156.
- <sup>111</sup> T. Anai, E. Nakata, Y. Koshi, A. Ojida, I. Hamachi, Design of a Hybrid Biosensor for Enhanced Phosphopeptide Recognition Based on a Phosphoprotein Binding Domain Coupled with a Fluorescent Chemosensor, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 6232-6239.
- <sup>112</sup> S. Ghirmai, M. R. Azar, W. E. Polgar, I. Berzetei-Gurske, J. R. Cashman, Synthesis and Biological Evaluation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -6-Amido Derivatives of 17-Cyclopropylmethyl-3, 14 $\beta$ -dihydroxy-4, 5 $\alpha$ -epoxymorphinan: Potential Alcohol-Cessation Agents, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 1913-1924.
- <sup>113</sup> E. J. Glamkowski, P. A. Reitano, Synthesis and Evaluation for Diuretic Activity of 1-Substituted 6-Chloro-5-Sulfamoylindolines, *J. Med. Chem.*, **1979**, 22, 106-109.
- <sup>114</sup> A. B. Borrer, E. Chinoporos, M. P. Filosa, S. R. Herchen, C. P. Petersen, C. A. Stern, Regioselectivity of Electrophilic Aromatic Substitution: Syntheses of 6- and 7-Sulfamoylindolines and -indoles, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2047-2052.
- <sup>115</sup> A. K. Sharma, S. K. Das, Microwave-Induced Rapid Access to Aromatic and Heteroaromatic Sulfonamides Under Solvent-Free Conditions Without Using External Base, *Synthetic Comm.*, **2004**, 34, 3807-3819.

- <sup>116</sup> Y. Xue, E. Chao, W. J. Zuercher, T. M. Willson, J. L. Collins, M. R. Redinbo, Crystal structure of the PXR-T1317 complex provides a scaffold to examine the potential antagonism, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 2156-2166.
- <sup>117</sup> L. Li, J. Liu, L. Zhu, S. Cutler, H. Hasegawa, B. Shan, J. C. Medina, Discovery and optimization of a novel series of liver X receptor- $\alpha$  agonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 1638-1642.
- <sup>118</sup> W. Deng, L. Liu, C. Zhang, M. Liu, Q-X. Guo, Copper-catalysed cross-coupling of sulfonamides with aryl iodides and bromides facilitated by amino acid ligands, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7295-7298.
- <sup>119</sup> S. A. Shackelford, M. B. Anderson, L. C. Christie, T. Goetzen, M. C. Guzman, M. A. Hananel, W. D. Kornreich, H. Li, V. P. Pathak, A. K. Rabinovich, R. J. Rajapakse, L. K. Truesdale, S. M. Tsank, H. N. Vazir, Electrophilic Tetraalkylammonium Nitrate Nitration. II. Improved Anhydrous Aromatic and Heteroaromatic Mononitration with Tetramethylammonium Nitrate and Triflic Anhydride, Including Selected Microwave Examples, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 267-275.
- <sup>120</sup> M. D. Wendt, T. W. Rockway, A. Geyer, W. McClellan, M. Weitzberg, X. Zhao, R. Mantei, V. L. Nienaber, K. Stewart, V. Klinghofer, V. L. Giranda, Identification of Novel Binding Interactions in the Development of Potent, Selective 2-Naphthamide Inhibitors of Urokinase. Synthesis, Structural Analysis, and SAR of *N*-Phenyl Amide 6-Substitution, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 303-324
- <sup>121</sup> M. S. Ashwood, R. J. Alabaster, I. F. Cottrell, C. J. Cowden, A. J. Davies, U. H. Dolling, K. M. Emmerson, A. D. Gibb, D. Hands, D. J. Wallace, R. D. Wilson, Development of a Scalable Synthesis of a 3-Aminopyrazinone Acetamid Trombin Inhibitor, *Org. Process. Res. Dev.*, **2004**, 8, 192-200.
- <sup>122</sup> Z. Brzozowski, F. Saczewki, J. Slawinski, P. J. Bednarski, R. Grunert, M. Gdaniec, Synthesis, structural characterization, and in vitro antitumor activity of novel *N*-(6-chloro-1,1-dioxo-1,4,2-benzodithiazin-3-yl)arylsulfonamides, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 2560-2572.
- <sup>123</sup> J. Meinwald and E. Frauenglass, The Baeyer-Villiger Oxidation of Bicyclic Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5235-5239.

- <sup>124</sup> Y. Itoh, M. Yamanaka, and K. Mikami, Complete Reversal in Regioselectivity in the Baeyer-Villiger reaction of a  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-Ketone and Theoretical Rationale for Axial Orientation of Sterically Demanding CF<sub>3</sub> Group at the Transition State, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4803-4806.
- <sup>125</sup> H. R. Bjorsvik, G. Occhipinti, C. Gambarotti, L. Cerasino, V. R. Jensen, Synthesis of Methoxy-Substituted Phenols by Peracid Oxydation of the Aromatic Ring, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7290-7296.
- <sup>126</sup> P. Garner, O. Sesenoglu, H. Burgoon, A camphor-derived chiral auxiliary for hydroxyalkyl radicals, *Tetrahedron: Asymetry*, **2003**, 14, 2883-2887.
- <sup>127</sup> A. P. Kozikowski, R. J. Schmiesing, K. L. Sorgi, Stereoselective Synthesis of Brassinolide: A Plant Growth Promoting Steroidal Lactone, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6580-6581.
- <sup>128</sup> G. Goverdhan, P. N. Pandey, Synthetically Useful Baeyer-Villiger Oxidations with Hydrogen Peroxide/Acetic Acid Reagent, *Synthesis.*, **1975**, 6, 404-405.
- <sup>129</sup> M. S. Cooper, H. Heaney, A. J. Newbold, W. R. Sanderson, Oxidation Reactions Using Urea-Hydrogen Peroxide; A safe Alternative to Anhydrous Hydrogen Peroxide, *Synlett*, **1990**, 9, 533-535.
- <sup>130</sup> S. Combes, J. P. Finet, D. Siri, On the optical activity of the 3-aryl-4-hydroxycoumarin isolated from *Millettia griffoniana*: molecular modelling and total synthesis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2002**, 38-44.
- <sup>131</sup> David and Deegan, Furanochromones, Part III. The synthesis of 8-Methoxy-2-méthylfurano(3',2':6,7)chromone and its Derivatives, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3202-3206.
- <sup>132</sup> C. Bolchi, P. Catalano, L. Fumagalli, M. Gobbi, M. Pallavicini, A. Pedretti, L. Villa, G. Vistoli, E. Valoti, Structure-affinity studies of homochiral naphtho and tetrahydronaphtho of  $\alpha$ 1 antagonist WB-4101, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 4937-4951.
- <sup>133</sup> T. Boxus, R. Touillaux, G. Dive, J. Marchand-Brynaert, Synthesis and Evaluation of RGD Peptidomimetics Aimed at Surface Bioderivatization of Polymer Substrates, *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 1577-1594.

- <sup>134</sup> A. Wissner, M. Brawner Floyd, B. D. Johnson, H. Fraser, C. Ingalls, T. Nittoli, R. G. Dushin, C. Discafani, R. Nilakantan, J. Marini, M. Ravi, K. Chueng, X. Tan, S. Musto, T. Annable, M. M. Siegel, F. Loganzo, 2-(Quinazolin-4-ylamino)-[1,4]-benzoquinones as Covalent-Binding, Irreversible Inhibitors of the Kinase Domain of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 7560-7581.
- <sup>135</sup> G. Ramesh, G. Mahender, N. Ravindranath, B. Das, A mild, highly selective and remarkably easy procedure for deprotection of aromatic acetates using ammonium acetate as a neutral catalyst in aqueous medium, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 1049-1054.
- <sup>136</sup> P. Strazzolini, A. G. Giumanini, A. Runcio, Nitric acid in dichloromethane solution. Facile preparation from potassium nitrate and sulfuric acid, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1387-1389.
- <sup>137</sup> J. J. P. Selvam, V. Suresh, K. Rajesh, S. Ravinder Reddy, Y. Venkateswarlu, Highly efficient nitration of phenolic compounds by zirconyl nitrate, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2507-2509.
- <sup>138</sup> M. Attolini, T. Boxus, S. Biltresse, J. Marchand-Brynaert, Chemoselective *O*-methylation of *N*-acylated/sulfonylated tyrosine derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1187-1188.
- <sup>139</sup> A. J. Hutchinson, R. de Jesus, M. Williams, J. P. Simke, R. F. Neale, R. H. Jackson, F. Ambrose, B. J. Barbaz, M. A. Sills, Benzofuro[2,3-*c*]pyridine-6-ols: synthesis, affinity for opioid-Receptor Subtypes and Antinociceptive Activity, *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 2221-2226.
- <sup>140</sup> W. Mcwhorter, V. Badescu, Pharmacia and Upjohn Company, Therapeutic compounds, **2003**, WO 03/004501 A2.
- <sup>141</sup> P. C. Cherry, A. D. Borthwick, R. J. Coles, D. Burn, Glaxo Goup Limited, Heterocyclic compounds, **1985**, EP 0 162 592 A1.
- <sup>142</sup> S. E. Yoo, A Facile Synthesis of Dihydrobenzofuran and Benzofuran Derivatives, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1988**, 9, 109-110.

- <sup>143</sup> M. Ashram, Synthesis of calix[4]crowns containing soft donor atoms and a study of their metal-cation binding properties: highly selective receptors for Cu<sup>2+</sup>, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2002**, 1662-1668.
- <sup>144</sup> A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, Horner-Wadsworth-Emmons reaction: use of lithium chloride and an amine for base-sensitive compounds, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2183-2186.
- <sup>145</sup> A. Lattanzi, L. R. Orelli, P. Barone, A. Massa, P. Iannece, A. Scettri, Convenient procedure of Horner-Wadsworth-Emmons olefination for the synthesis of simple and functionalized  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitriles, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1333-1337.
- <sup>146</sup> J. Wu, C. Yue, One-Pot Wittig Reactions in Aqueous Media: A Rapid and Environmentally Benign Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carboxylic Esters and Nitriles, *Synthetic Comm.*, **2006**, 36, 2939-2947.
- <sup>147</sup> J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, B. Visali, A. V. Narsaiah, K. Nagaiah, Phosphane-Catalysed Knoevenagel Condensation: A Facile Synthesis of  $\alpha$ -Cyanoacrylates and  $\alpha$ -Cyanoacrylonitriles, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 546-551.
- <sup>148</sup> I. Bradiakovà, N. Prónayová, A. Gatíal, A. Krutošíková, Synthesis and reactions of 2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]furo[3,2-*c*]pyridine, *Chemical Papers*, **2008**, 62, 428-434.
- <sup>149</sup> C. F. Koelsh, Experiments on the Synthesis of Compounds Related to Morphine. I. The Internal Michael Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 569-574.
- <sup>150</sup> D. T. Witiak, W. Loh, D. R. Feller, J. R. Baldwin, H. A. I. Newman, C. L. Sober, R. C. Cavestri, Synthesis and Pharmacological Evaluation of *cis*-3,4,4a,9a-Tetrahydro-1*H*-pyrano[3,4-*b*]benzofuran-1-ones. Tricyclic Analogues Related to the Antilipidemic Drug Clofibrate, *J. Med. Chem.*, **1979**, 22, 699-705.
- <sup>151</sup> T. Traulsen, W. Friedrichsen, Furo[3,4-*b*]benzofuran: synthesis and reactions, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 1387-1398.

- <sup>152</sup> S. Mahboodi, E. Eibler, M. Koller, S. Kular KC, A. Popp, D. Schollmeyer, Synthesis of Pyrrolidin-2-ones and of Staurosporine Aglycon (K-252c) by Intermolecular Michael Reaction, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4697-4704.
- <sup>153</sup> D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodriguez, Highly Diastereoselective Michael Addition Reactions of Butane-2,3-diacetal Desymmetrized Glycolic Acid. Preparation of  $\alpha$ -Hydroxy- $\gamma$ -amino Acid Derivatives, *Org. Lett.*, **2001**, 23, 3753-3755.
- <sup>154</sup> G. Satyanarayana, S. Müller, M. E. Maier, Benzoazabicyclo[4.3.1]derivatives by intramolecular Michael addition of piperidinone enolates to enoates, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 3279-3282.
- <sup>155</sup> C. Mukhopadhyay, A. Datta, A Simple, Efficient and Green Procedure for the Knoevenagel Condensation of Aldehydes with *N*-Methylpiperazine at Room Temperature under Solvent-Free Conditions, *Synthetic Comm.*, **2008**, 38, 2103-2112.
- <sup>156</sup> B. Puetzer, C. H. Nield, R. H. Barry, The Synthesis of a Clavacin Isomer and Related Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 832-837.
- <sup>157</sup> N. Cohen, G. Weber, B. L. Banner, R. J. Lopresti, B. Schaer, A. Focella, G. B. Zenchoff, A.-M. Chiu, L. Todaro, M. O'Donnell, A. F. Welton, D. Brown, R. Garippa, H. Crowley, D. W. Morgan, 3,4-Dihydro-2*H*-1-benzopyran-2-carboxylic acids and related compounds as leukotriene antagonists, *J. Med. Chem.*, **1989**, 1842-1860.
- <sup>158</sup> M. Taekemoto, A. Fukuyo, Y. Aoishima, K. Tanaka, Synthesis of Lyoniresinol with Combined Utilisation of Synthetic Chemistry and Biotechnological Methods, *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 54, 226-229.
- <sup>159</sup> F.G. Klärner, J. Polkowska, J. Panitzky, U. P. Seelbach, U. Burkert, M. Kamieth, M. Baumann, A. E. Wigger, R. Boese, D. Bläser, Effect of Substituents on the Complexation of Aromatic and Quinoid Substrates with Molecular Tweezers and Clips, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1405-1423.

<sup>160</sup> H. Ochiai, T. Ohtani, A. Ishida, K. Kishikawa, S. Yamamoto, H. Takeda, T. Obata, H. Nakai, M. Toda, Orally active PDE4 inhibitor with therapeutic potential, *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39, 555-571.

<sup>161</sup> S. Alibert, C. Santelli-Rouvier, M. Castaing, M. Berthelot, G. Spengler, J. Molnar, J. Barbe, Effect of a series of dihydroanthracene derivatives on drug efflux in multidrug resistant cancer cells, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 253-263.

<sup>162</sup> M. E. Jung, A. W. Siedeski, Efficient Total Synthesis of Racemic and Optically Active Cyclobut-A and Simple Analogues, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1993**, 589-591.

<sup>163</sup> A. Barthel, S. Stark, R. Csuk, Oxidative transformations of betulinol, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9225-9229.

<sup>164</sup> M. Node, D. Hashimoto, T. Katoh, S. Ochi, M. Ozeki, T. Watanabe, T. Kajimoto, Asymmetric Michael Addition of a Recyclable Chiral Amine: Inversion of Stereoselectivity Caused by the Difference of Ethereal Solvents, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2653-2656.

**SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES POLYSUBSTITUÉS ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES D<sub>3</sub>>D<sub>2</sub> ET SÉROTONINERGIQUE 5-HT<sub>6</sub> A VISÉE ANTIPSYCHOTIQUE.**

Résumé :

La schizophrénie est une maladie physiopathologique complexe et grave qui touche environ 1 % de la population. Cette maladie est caractérisée par des symptômes positifs (hallucinations, délires), négatifs (pauvreté de la pensée et du discours, ralentissement moteur) et cognitifs (difficulté de concentration, troubles de la mémoire). Parmi les divers récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub>/D<sub>5</sub> et D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>/D<sub>4</sub>, le rôle des récepteurs D<sub>3</sub> dans l'étiologie de cette maladie est très étudié. Un blocage préférentiel des récepteurs D<sub>3</sub> *versus* D<sub>2</sub> ainsi qu'un blocage des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>6</sub> pourraient permettre de réduire les symptômes négatifs et cognitifs mal contrôlés par les antipsychotiques disponibles actuellement. Notre intérêt s'est donc porté sur la synthèse et la pharmacomodulation de divers hétérocycles (tétrahydroisoquinoléine, tétrahydro-1,4-benzoxazépine, hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridine, hexahydrochromèno[2,3-*c*]pyrrole), composés à visée antipsychotique potentielle.

**SYNTHESIS OF POLYSUBSTITUTED HETEROCYCLES ANTAGONISTS OF DOPAMINERGIC RECEPTORS  $D_3 > D_2$  AND SEROTONINERGIC 5-HT<sub>6</sub> AS ANTIPSYCHOTIC AGENTS.**

Abstract :

Schizophrenia is a serious and complex brain disorder with a lifetime risk of approximately of 1%. This disease is characterized by positive symptoms (hallucinations, delusions), negative (poverty of thought and speech, reduced motor function) and cognitive (difficulty concentrating, memory) symptoms. Among the various dopamine  $D_1/D_5$  and  $D_2/D_3/D_4$  receptors, the role of  $D_3$  receptors in the disease etiology is studied. Preferential blockage of  $D_3$  versus  $D_2$  receptor and a blockage of serotonin receptors 5-HT<sub>6</sub> could reduce the negative symptoms and cognitive symptoms poorly controlled by currently available antipsychotics. Our interest has therefore focused on the synthesis and pharmacomodulation of various heterocycles (tetrahydroisoquinoline, tetrahydro-1,4-benzoxazepine, hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridine, hexahydrochromeno[2,3-*c*]pyrrole), as potential antipsychotic agents.

---

Discipline :

**Pharmacie**

Spécialité :

**Chimie Thérapeutique**

---

Mots Clés : schizophrénie, dopamine, sérotonine, antipsychotiques, hétérocycles polysubstitués tétrahydroisoquinoléine, tétrahydro-1,4-benzoxazépine, hexahydrobenzo[4,5]furo[2,3-*c*]pyridine, hexahydrochromèno[2,3-*c*]pyrrole.

---

Adresse du laboratoire :

**Laboratoire de Chimie Thérapeutique**

**U.F.R des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

**1, rue Gaston Veil, BP 53508**

**44035 Nantes Cedex 01 -France**