

S

Jan 2010 187

50 376
1995
407

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DE LILLE FLANDRES-ARTOIS

Année Universitaire 1995-1996

THESE DE DOCTORAT D'UNIVERSITE

Présentée le 8 Décembre 1995
à l'Université de Lille I
Pour l'obtention de grade de

Docteur en Chimie Organique et Macromoléculaire

par
Jean-François DELHOMEL



**CONCEPTION ET SYNTHÈSE DE LIGANDS POTENTIELS
DES RECEPTEURS BETA-3-ADRENERGIQUES**

Jury:

Président:
A. Couture

Rapporteurs:
B. Pfeiffer
P. Renard

Membres:
P. Depreux
J.-P. Hénichart
D. Lesieur

INTRODUCTION

Les principales fonctions végétatives telles que la respiration, la circulation, le métabolisme et la reproduction sont sous le contrôle du système nerveux autonome. Celui-ci, par les actions antagonistes sympathiques et parasympathiques qu'il exerce sur les organes effecteurs impose un état d'équilibre.

Les systèmes nerveux sympathique et parasympathique stimulent les organes cibles par libération de leurs neuromédiateurs respectifs. Dans le cas du système sympathique, il s'agit de la noradrénaline.

L'adrénaline, quant à elle, agit par voie endocrine. Elle intervient dans les situations de stress et prépare l'organisme à un état d'urgence.

Bien que les récepteurs adrénérgiques possèdent les mêmes ligands endogènes, ils forment une population hétérogène. L'utilisation d'agonistes et d'antagonistes sélectifs des divers sous-types permet de traiter certaines pathologies en modulant l'action des ligands endogènes.

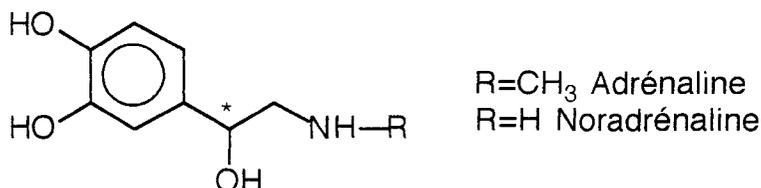
La multiplicité et le caractère ubiquitaire des récepteurs adrénérgiques impose l'utilisation thérapeutique de ligands sélectifs des divers sous-types, ceci dans le but d'obtenir une action ciblée et de limiter les effets secondaires.

L'objet de ce travail est la conception et la synthèse de ligands potentiels du récepteur β_3 adrénérgique dont la récente découverte ouvre une nouvelle voie de recherche pour le traitement de l'obésité.

Dans la partie introductive de ce mémoire nous nous sommes intéressé aux trois récepteurs β adrénérgiques et à leurs ligands. Cette démarche, en nous aidant à comprendre les similitudes et les différences qui caractérisent les trois récepteurs et leurs ligands, nous a permis de proposer de nouvelles structures associant les pharmacophores qui devraient apporter sélectivité et affinité à nos composés pour le troisième récepteur β adrénérgique.

1. LES LIGANDS ENDOGENES:

Les récepteurs adrénergiques ont pour ligands endogènes l'adrénaline et la noradrénaline (pour revue voir Schorderet, 1989). Celles-ci, en tant que catécholamines, se caractérisent par la présence du noyau catéchol (orthodiphénol) associé à une chaîne latérale éthylamine. L'adrénaline diffère de la noradrénaline par la présence d'un groupement méthyle sur l'amine.



L'adrénaline et la noradrénaline se différencient des deux autres catécholamines, la DOPA et la dopamine, par la présence d'un groupement hydroxyle en β de la fonction aminée. Celui-ci crée un centre d'asymétrie. Les ligands naturels sont les isomères R(-). Les isomères S(+) sont beaucoup moins actifs.

Biosynthèse des catécholamines:

Les catécholamines sont biosynthétisées à partir de la tyrosine.(Fig. 1 p 3):

La première étape est l'hydroxylation de la tyrosine pour former la DOPA. Dans cette réaction catalysée par la tyrosine hydroxylase, l'oxygène moléculaire est activé par la tétrahydrobioptérine qui joue le rôle de cofacteur.

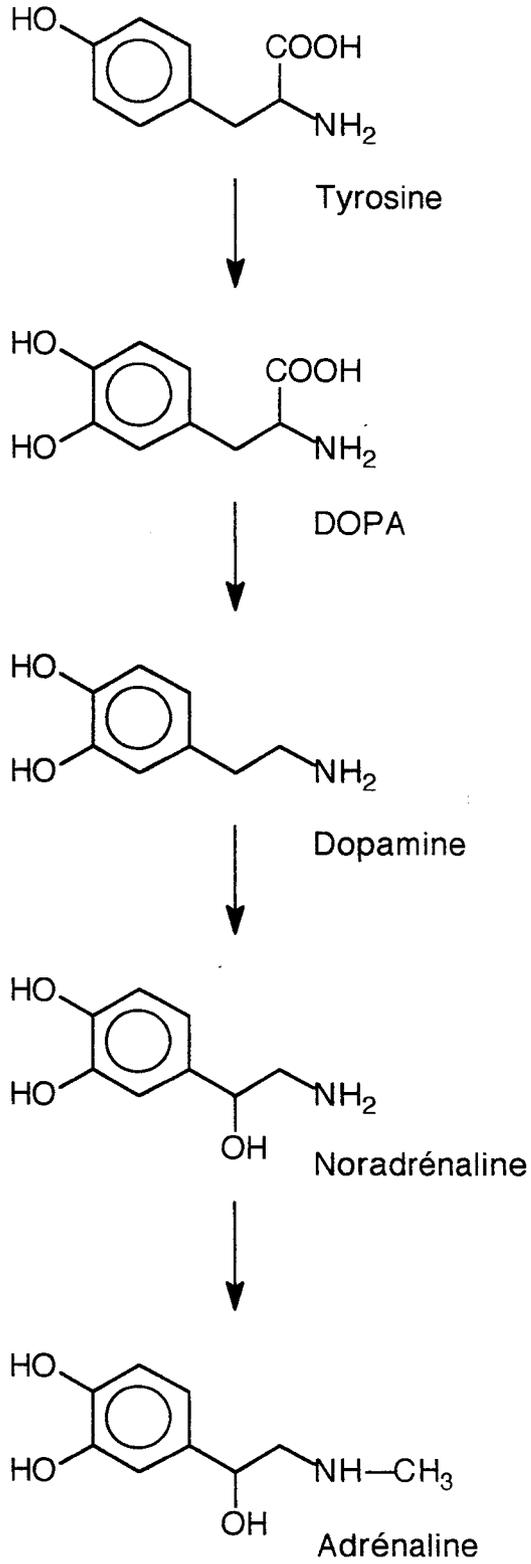
La seconde étape permet la décarboxylation de la DOPA par la dopa-décarboxylase, enzyme dont le cofacteur est le phosphate de pyridoxal, pour donner la dopamine.

La dopamine est ensuite hydroxylée en noradrénaline par une hydroxylase contenant du cuivre.

Enfin, l'adrénaline résulte de la méthylation de la noradrénaline par une transméthylase qui utilise la S- adénosyl-méthionine comme transporteur du groupement méthyle.

Biosynthèse des catécholamines

Fig. 1.



Libération de l'adrénaline et de la noradrénaline:

L'adrénaline est synthétisée et stockée dans la médullosurrénale. L'exocytose des granules de stockage dans le sang est déclenchée essentiellement par la libération du médiateur préganglionnaire acétylcholine des voies nerveuses splanchniques dans la médullosurrénale.

La sécrétion de l'adrénaline est augmentée par de nombreux stimuli physiologiques: hypoglycémie, exercice physique, froid, hypoxie, stress...

Les centres nerveux supérieurs de ces réflexes seraient situés dans le tronc cérébral et l'hypothalamus.

La noradrénaline est synthétisée et stockée dans les granules des terminaisons nerveuses sympathiques. La libération dans l'espace synaptique est déclenchée par l'influx de calcium lui même provoqué par l'arrivée du potentiel d'action. Les nucléotides cycliques, les agonistes β adrénergiques et nicotiques, l'angiotensine en augmentent la libération. Les agonistes α_2 adrénergiques et muscariniques M_2 , les prostaglandines de la série E, les opiacés et enképhalines, la dopamine et l'adénosine l'inhibent.

Une faible part de la quantité de noradrénaline libérée atteint l'effecteur. Une fraction passe dans le sang, une autre est restockée dans les granules dont elle est issue. Sur la terminaison nerveuse présynaptique, la noradrénaline réduit sa propre libération.

Métabolisation des catécholamines:

Les catécholamines sont rapidement métabolisées par l'intervention de deux enzymes de dégradation: la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase (MAO) (Fig. 2 p 5).

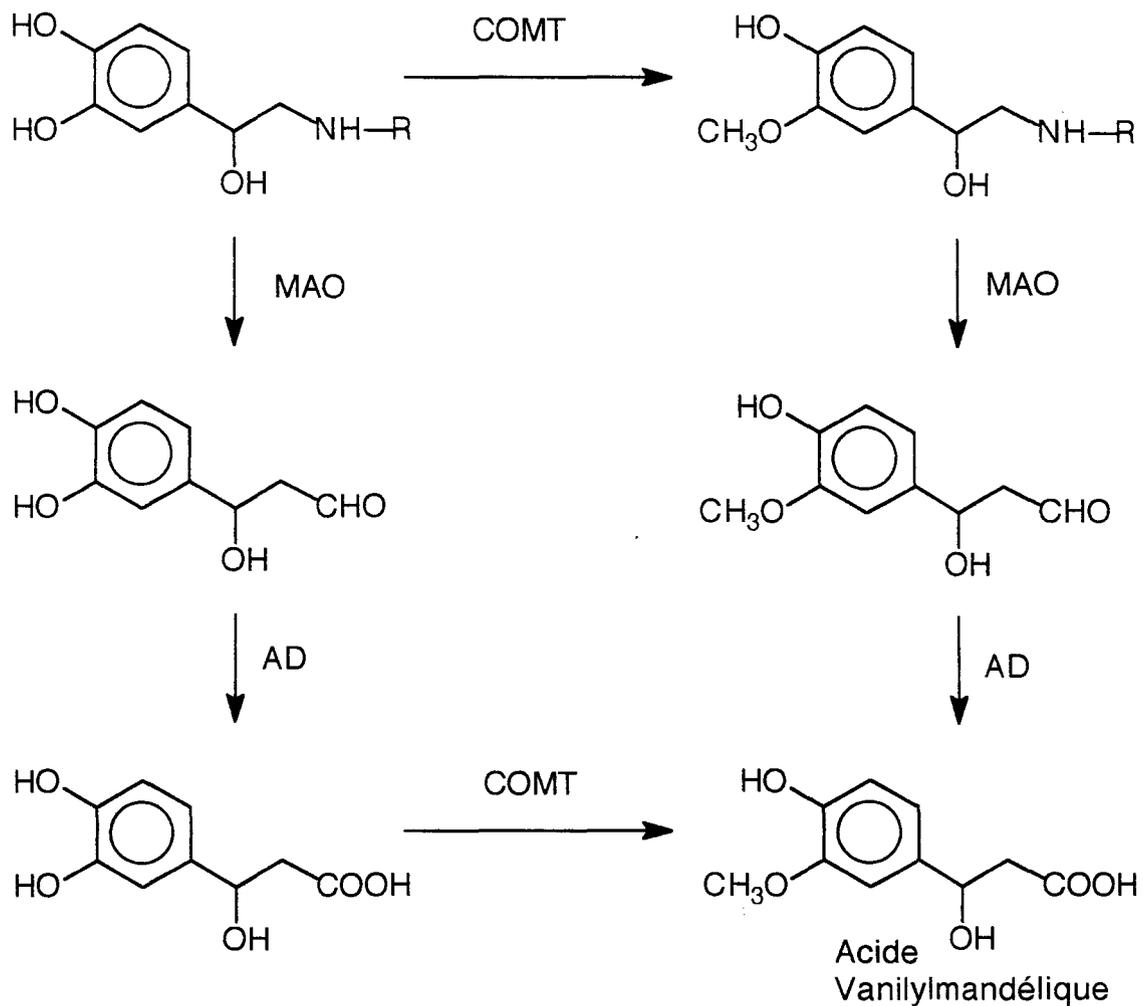
La catéchol-O-méthyltransférase catalyse la méthylation de l'hydroxyle en 3 du noyau catéchol, elle utilise la S-adénosyl-méthionine comme donneur de groupement méthyle.

La monoamine oxydase provoque la transformation du groupement aminé des catécholamines en aldéhyde puis l'aldéhyde déshydrogénase (AD) permet l'oxydation en acide.

L'action conjuguée de ces enzymes aboutit à la formation du métabolite commun principal de l'adrénaline et de la noradrénaline: l'acide vanilylmandélique que l'on retrouve dans les urines.

Métabolisation des catécholamines

Fig. 2.



R=CH₃ Adrénaline
 R=H Noradrénaline

2. LES RECEPTEURS β ADRENERGIQUES:

Les récepteurs adrénérgiques sont répartis en deux grands types: α et β . Chaque type est divisé en sous-types caractérisés par leur distribution tissulaire, leur locus génomique, le système effecteur avec lequel ils sont couplés et leur profil pharmacologique...

2-1. Découverte des sous-types de récepteurs adrénérgiques:

La première classification des récepteurs adrénérgiques a été proposée en 1948 par Ahlquist. Pour la première fois, il a employé les termes α et β pour décrire les différentes réponses induites par six amines sympathomimétiques sur divers tissus (Ahlquist, 1948).

Trente ans plus tard, Lands (Lands et al., 1967 a et b) dont certains résultats étaient incompatibles avec l'existence d'un récepteur β unique, précise cette classification et introduit la notion de sous types β_1 et β_2 . Les modifications structurales qu'il apporte à l'isoprénaline au niveau du groupement porté par l'atome d'azote et du carbone voisin, permettent de moduler l'activité sympathomimétique. Ainsi il montre que parmi les quatre tissus étudiés, se distinguent deux groupes caractérisés par une forte corrélation de l'intensité des réponses obtenues. Il appelle β_1 les récepteurs responsables de la stimulation cardiaque et de la lipolyse adipocytaire, alors qu'il réserve le terme β_2 aux récepteurs liés à la vasodilatation et la bronchodilatation. Plus récemment, les gènes codant pour le récepteur β_1 et β_2 ont été clonés puis séquencés. Il existe une homologie de séquence protéique de 54% entre ces récepteurs (Frielle et al., 1989).

Les sous types α_1 et α_2 ont été initialement introduits pour décrire la présence pré (α_2) ou post (α_1) synaptique des récepteurs α adrénérgiques (Langer, 1974).

Cette classification a par la suite été confirmée par la découverte de ligands plus ou moins spécifiques des sous-types (Tableau 1 p 7):

L'isoprénaline et le propranolol sont sélectifs des récepteurs β adrénérgiques sans spécificité pour l'un des sous-types. L'isoprénaline est agoniste alors que le propranolol est antagoniste.

L'agoniste prenaltérol et l'antagoniste aténolol sont sélectifs du sous type β_1 . Les ligands sélectifs du récepteur β_2 sont l'agoniste salbutamol et l'antagoniste ICI 118 551.

Les sous-types de récepteurs adrénergiques
Tableau 1

	α		β		
	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	$\beta 3$
Agonistes	Phényléphrine		Isoprénaline		
		Clonidine	Prenatérol		
				Salbutamol	
					BRL 37 344
Antagonistes	Prazosine		Propranolol		
		Idazoxan	Aténolol		
				ICI 118 551	
Distribution Tissulaire	Artères Coeur	Plaquettes Cerveau	Coeur	Poumon	Tissus adipeux

Les récepteurs α_1 sont stimulés sélectivement par la phényléphrine et antagonisés par la prazosine. Les récepteurs α_2 sont stimulés par la clonidine et bloqués par l'idazoxan ou la yohimbine. La clonidine et l'idazoxan sont sélectifs des récepteurs α_2 par rapport aux autres sous-types adrénergiques, ils possèdent par ailleurs leurs propres récepteurs: les récepteurs des imidazolines I1 et I2.

Le rattachement du récepteur lipolytique au sous type β_1 a été remis plusieurs fois en question au cours des années 1970 (Harms et al., 1974 et 1977). Ce sont les travaux de Harms, Zaagsma et de Vente dans le milieu des années 70 qui ont prouvé qu'il ne s'agit ni d'un récepteur β_1 ni d'un récepteur β_2 . La mesure du pouvoir antagoniste (pA_2) du propranolol sur des réponses induites par l'isoprénaline montre qu'il est 700 et 150 fois plus efficace respectivement sur l'oreillette (β_1) ou la trachée (β_2) du cobaye que sur le récepteur adipocytaire. Les auteurs ont émis l'hypothèse d'un récepteur adipocytaire hybride avec un site d'interaction pour la partie aromatique comparable à celle des récepteurs β_2 et un site d'interaction pour le substituant porté par l'azote ayant des caractéristiques du récepteur β_1 .

Cette hypothèse était compatible avec les résultats de Lands qui avait utilisé, pour déterminer sa classification, des agonistes ayant la même partie aromatique. L'idée d'un récepteur hybride unique a été soutenue par d'autres équipes et en 1983 le terme β hybride ou β_3 a été proposé (Curtis et al., 1983).

L'hypothèse du troisième récepteur adrénergique est restée controversée en l'absence de ligand sélectif. En 1984 cependant, Wilson (Wilson et al., 1984) décrit l'activité de trois agonistes β adrénergiques (BRL 28 410, BRL 35 113 et BRL 35 135) ayant une sélectivité pour la lipolyse des tissus adipeux du rat et supportant l'hypothèse que le récepteur lipolytique du rat est atypique (différent des sous types β_1 et β_2). Les études réalisées avec les antagonistes disponibles ont montré qu'ils n'exerçaient pas leur effet sur la lipolyse induite par les nouveaux agonistes. Ces résultats bien que compatibles avec ceux de Zaagsma et de Vente étaient en désaccord avec l'hypothèse du récepteur hybride. En effet comment expliquer par exemple que le BRL 35 113 soit un faible agoniste des récepteur β_1 et β_2 alors qu'il est un puissant agoniste lipolytique? Les études conduites à la même époque par Arch (Arch et al., 1984) concernant le pouvoir lipolytique des composés BRL 28 410, BRL 35 113 et BRL 37 344 dans les tissus adipeux bruns intercapsulaires du rat soutenaient l'hypothèse de Wilson. Le composé le plus puissant, le BRL 37 344

est respectivement 400 fois et 20 fois plus sélectif pour le récepteur lipolytique que pour les récepteurs β_1 et β_2 de l'oreille et la trachée.

Enfin c'est la découverte d'Emorine qui a définitivement mis un terme à la controverse liée à l'existence du troisième récepteur β adrénergique (Emorine et al., 1989). A l'aide de sondes moléculaires dérivées des gènes codant pour les récepteurs β_1 de dinde et β_2 humain, il étudie une banque génomique humaine. Parmi les 14 clones sélectionnés, un seul révèle la présence d'un gène codant pour une protéine ayant une homologie de séquence de 51 et 46 % avec les récepteurs β_1 et β_2 . Cette protéine contient les éléments structuraux caractéristiques liés à l'activité des récepteurs adrénergiques. De plus une fois exprimé dans les cellules CHO (cellules ovariennes de hamster chinois, dépourvues à l'origine de toute activité adrénergique), le récepteur présente un profil pharmacologique comparable à celui du récepteur lipolytique atypique de rat. Ses caractéristiques peuvent se résumer ainsi: faible affinité pour les catécholamines endogènes et pour les agonistes conventionnels des récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques, faible index de stéréosélectivité pour les énantiomères (-) et (+) des agonistes et antagonistes, forte efficacité de la nouvelle classe de substances "thermogéniques" dont le chef de file est le BRL 37 344, enfin activité agoniste paradoxale de composés ayant des propriétés antagonistes β_1 et β_2 tels que le CGP 12 177 A et les dérivés du Pindolol (Fève et al., 1994).

Cependant, si le récepteur humain et celui du rat sont comparables, ils ne sont pas identiques: tous deux présentent une faible affinité pour les catécholamines classiques mais le BRL 37 344 est 15 fois plus actif sur le récepteur du rongeur que sur celui de l'homme. Ces résultats indiquent surtout que le rat n'est pas un modèle animal adapté pour l'étude d'agents lipolytiques agonistes des récepteurs β_3 (Liggett, 1992).

2-2. Structure et fonctionnement des récepteurs β adrénergiques:

L'analyse de la structure primaire des récepteurs β adrénergiques (Fig. 3. p 11) révèle non seulement une forte homologie de séquence entre les différents sous-types mais aussi la présence des éléments structuraux caractéristiques des récepteurs à 7 hélices α transmembranaires couplés à des protéines G. Par analogie avec la bactériorhodopsine dont la structure transmembranaire a été prouvée par diffraction électronique (Henderson et al., 1990), la structure tertiaire des récepteurs β adrénergiques et leur fonctionnement ont été proposés.

2-2-1. Structure primaire des récepteurs β adrénergiques:

Les gènes codants pour les récepteurs β_1 et β_2 ne contiennent pas d'introns (Jasper et al., 1993; Cohen et al., 1993). Ceci implique que ni l'un ni l'autre ne peuvent générer de protéines isoformes (issues d'un épissage différentiel).

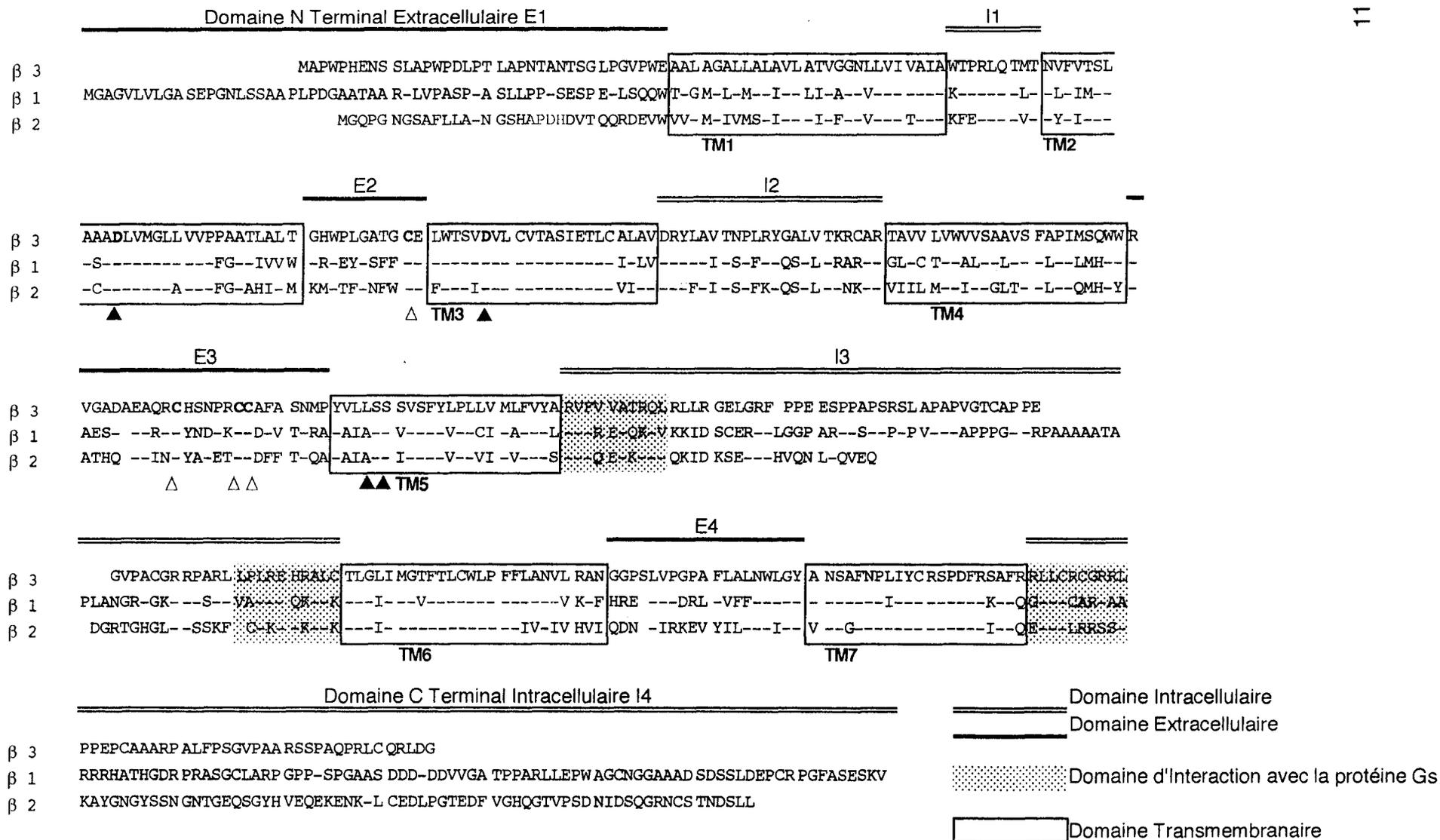
En revanche, le gène codant pour le récepteur β_3 observé chez l'homme (Granneman et al., 1993) et le rat (Granneman et al., 1992; Bensaid et al., 1993) a une structure plus complexe. Le gène humain (Granneman et al., 1993; Vanspronsen et al., 1993) comporte deux exons et un intron. Chez le rat, le gène est composé de trois exons et deux introns. Ceci a permis de présager l'expression de multiples formes du récepteur β_3 adrénergique. En effet la co-expression de deux récepteurs isoformes a été rapportée dans les tissus adipeux et intestinaux (Muzzin et al., 1991; Granneman et al., 1991; Lelias et al., 1993). Les deux protéines ne diffèrent cependant l'une de l'autre que par la présence de six acides aminés supplémentaires dans la partie C terminale. La signification fonctionnelle de ces résidus supplémentaires n'est pas encore connue.

Les récepteurs adrénergiques sont caractérisés par la présence de sept domaines de 20 à 25 acides aminés riches en résidus hydrophobes. Ils sont supposés former les sept hélices α qui permettent l'ancrage du récepteur dans la membrane cytoplasmique. Le site de fixation des ligands adrénergiques est situé à l'intérieur d'une poche créée par l'arrangement des hélices transmembranaires (Fig. 4 p 14).

La partie N terminale extracellulaire des récepteurs comporte des sites de glycosylation asparagine et des ponts disulfure.

Structure Primaire des Récepteurs β Adrénériques

Fig. 3. (Emorine et al., 1994)



Les hélices transmembranaires sont reliées entre elles par des boucles intra ou extra cellulaires.

La partie C terminale est intracellulaire et présente éventuellement des sites consensus de phosphorylation et un site de palmitoylation.

2-2-2. Liaison des récepteurs β adrénergiques:

Domaine extracellulaire:

Les quatre résidus cystéine Cys 106, Cys 184, Cys 190 et Cys 191 des domaines extracellulaires du récepteur β_2 sont présents dans les récepteurs β_1 et β_3 . Bien que n'appartenant pas aux hélices hydrophobes qui forment le site de liaison, ces quatre résidus ont une influence sur l'interaction ligand-récepteur (Strosberg, 1993 a):

En présence d'un agent réducteur de liaisons disulfure, l'affinité de l'isoprénaline pour le récepteur β_2 est diminuée (Lucas et al., 1978). De même, si l'un des deux résidus Cys 106 ou Cys 190 est remplacé par une valine, les propriétés de liaison du récepteur sont affectées (Dixon et al., 1987 a). Ces deux résidus (Lucas et al., 1978) ainsi que les deux résidus voisins (Strader et al., 1989 a) pourraient former des ponts disulfure qui stabilisent le récepteur dans une conformation favorable à la liaison du ligand.

Domaines transmembranaires et site de liaison:

Domaine de liaison:

Par analogie avec la rhodopsine, il a été suggéré que le site de liaison des récepteurs adrénergiques devait se trouver à l'intérieur même du groupe des 7 hélices transmembranaires (Liggett et al., 1993 a). Les études biochimiques ont par la suite confirmé cette hypothèse (Rubenstein et al., 1987; Wong et al., 1988; Dixon et al., 1987 a). Le site de liaison de l'antagoniste carbazolol du récepteur β_2 a été localisé à une profondeur de 10,9 Å à l'intérieur des hélices (Tota, 1990).

Résidus impliqués dans la liaison des ligands:

Certains acides aminés constitutifs des hélices transmembranaires se retrouvent invariablement dans la séquence des trois récepteurs β adrénergiques et leur implication dans la liaison du ligand a été montrée. Ces

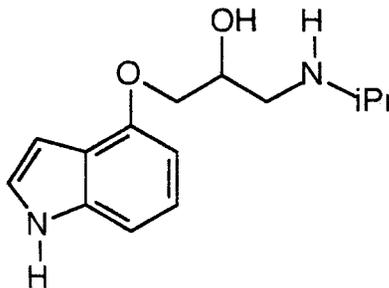
acides aminés sont localisés dans les deuxième (Asp 79), troisième (Asp 113) et cinquième (Ser 204 et Ser 207) domaines transmembranaires.

Aspartate 113:

L'aspartate 113 a été identifié non seulement dans la structure des trois récepteurs β adrénergiques mais aussi dans tous les autres récepteurs à monoamines étudiés jusqu'à aujourd'hui (Strosberg, 1993 a). Il est supposé jouer le rôle de contre-ion avec la fonction amine des ligands protonés a pH physiologique.

La substitution de ce résidu par tout autre résidu (glutamate excepté) réduit fortement l'affinité des agonistes et des antagonistes (Dixon et al., 1988).

Le remplacement de l'aspartate 113 du récepteur β 2 par un glutamate provoque l'apparition d'un caractère partiellement agoniste pour le pindolol alors que celui-ci est un antagoniste total des récepteurs β 1 et β 2 (Strader et al., 1989 b). Le repositionnement du groupement carboxylique induit par la mutation permettrait au cycle aromatique d'occuper un site spécifique aromatique agoniste. Le groupement donneur de liaison hydrogène porté par l'hétérocycle du pindolol serait alors capable de mimer la présence du groupement *meta* de l'adrénaline (Greenidge et al., 1994).



Pindolol

Serine 204 et serine 207:

Ces deux résidus sont présents dans les trois récepteurs β adrénergiques (Emorine et al., 1989). Ils appartiennent à la cinquième hélice et sont supposés interagir avec les hydroxyles du groupement catéchol par formation de liaisons hydrogène.

L'étude des récepteurs dans lesquels un ou les deux résidus sérine ont été remplacés par des résidus alanine a permis de montrer que Ser 204 se lie à l'hydroxyle en *meta* alors que Ser 207 se lie à l'hydroxyle en *para* (Strader et al., 1989 c).

La mutation d'autres résidus tels que la sérine 165 du quatrième domaine transmembranaire affecte aussi la liaison de l'agoniste (Strosberg, 1993 a).

Transmission du signal:

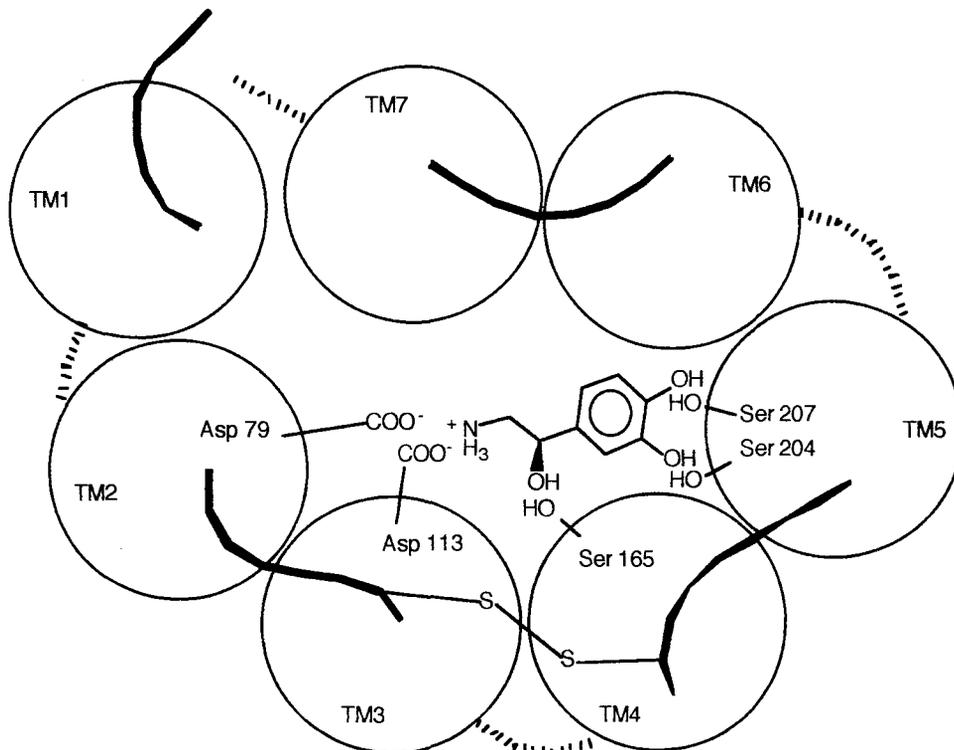
L'aspartate 79 est un résidu commun à de nombreux récepteurs couplés à des protéines G. Il semble être impliqué dans la liaison du ligand et la transmission du signal (Strosberg, 1993 a):

Les mutations de l'aspartate 79 en une alanine (Strader et al., 1988 et 1987) ou en une asparagine (Chung et al., 1987) affecte la liaison des agonistes alors que la liaison des antagonistes reste inchangée. Le récepteur muté Asn 79 n'est fonctionnellement plus couplé à la protéine Gs. L'hypothèse selon laquelle l'aspartate 79 jouerait d'une part le rôle de contre-ion de la fonction amine protonée du ligand a alors été émise. D'autre part, il pourrait stabiliser le récepteur dans la conformation permettant la liaison de haute affinité avec l'agoniste et la transmission du message vers l'effecteur (Chung et al., 1987).

Représentation du site de liaison des récepteurs β adrénergiques:

L'ensemble des données de mutagenèse dirigée permettent d'envisager la représentation suivante des sites de liaison des agonistes adrénergiques:

Site de liaison des récepteurs β Adrénergiques, Fig. 4. (Strosberg, 1993 a).



Modélisation du site de liaison des récepteurs adrénérgiques:

La sélectivité de l'isoprénaline pour les récepteurs β adrénérgiques par rapport aux récepteurs α adrénérgiques est liée à la présence du groupement isopropyle qui augmente la lipophilie et l'encombrement stérique.

Il a été suggéré que cette sélectivité se traduit au niveau de la structure primaire des récepteurs par la présence de Val 117 du récepteur β adrénérgique qui serait remplacé par une cystéine dans le cas des récepteurs α adrénérgiques.

Le récepteur β_2 adrénérgique:

Plusieurs modèles ont été proposés pour ce récepteur. Parmi ceux-ci les plus complets et récents sont ceux de Lewell d'une part et Strosberg d'autre part.

Modèle de Lewell (Lewell 1992):

Le modèle de Lewell présente l'intérêt de tenir compte à la fois des sites putatifs de liaison des agonistes et des antagonistes. Le squelette de la bactériorhodopsine a été utilisé comme structure tridimensionnelle de base sur laquelle les chaînes latérales des acides aminés du récepteur β_2 ont été greffées.

L'adrénaline a ensuite été introduite en accord avec les conclusions de la mutagénèse dirigée:

la fonction amine protonée forme avec Asp113 une liaison ionique alors que les deux hydroxyles *meta* et *para* du cycle catéchol forment des liaisons hydrogènes avec les deux résidus serine 204 et 207 respectivement.

Les interactions suivantes ont alors été suggérées:

interaction $\pi\pi$ avec Phe 289 et Phe 290, Phe 208 et Trp 286 et une liaison hydrogène du Thr 164 au centre du cycle catéchol.

formation d'une liaison hydrogène entre le groupement β hydroxyle et le résidu Ser 161. Cette liaison a été utilisée pour rationaliser la stéréosélectivité du récepteur.

interactions de type van der Waals entre les substituants alkyles portés par l'amine avec Val 117. Celles-ci ont été citées pour expliquer la progression de la sélectivité des récepteurs α vers les récepteurs β lorsque le volume du substituant augmente.

Un point intéressant de cette étude est l'évocation d'un second site potentiel agoniste de liaison impliquant Asp 79, Ser 120, Thr 123, Ser 319. Cette hypothèse est compatible d'une part avec l'observation que l'Asp 79 n'affecte que la liaison des agonistes et d'autre part avec la théorie des états de faible et de haute affinités du récepteur.

Selon cette théorie les agonistes et antagonistes sont capables de se lier au récepteur dans le site de faible affinité alors que seuls les agonistes se lient au site de forte affinité (Donne-Op den Keller et al., 1988). Ce dernier type de liaison est responsable de l'activation du récepteur.

Il a été suggéré que Tyr 316 qui est placée au centre des deux sites agit comme un commutateur par rotation de sa chaîne latérale lors de la liaison de l'agoniste.

Modèle de Strosberg (Strosberg, 1993 a):

Contrairement au modèle de Lewell, le modèle proposé par Strosberg présente un seul site de liaison commun aux agonistes et antagonistes. Il suggère que les agonistes et antagonistes interagissent avec les mêmes résidus mais de façons différentes.

Les coordonnées du récepteur de la bactériorhodopsine ont été utilisées pour construire un modèle de rhodopsine humaine qui a ensuite été modifié en récepteur $\beta 2$ humain.

Les liaisons hydrogène ont été introduites entre la partie catéchol d'un agoniste et les résidus Ser 204 et 207 ainsi qu'entre le groupement β hydroxyle et Ser 165.

Ce modèle a permis de postuler que la liaison de l'agoniste provoque le mouvement de la chaîne latérale de Tyr 316 vers Asp 79. La formation de la liaison hydrogène entre ces deux résidus constitue la première étape d'une série d'événements aboutissant à l'activation de la protéine G.

Lors de la liaison de l'antagoniste de type aryloxypropanolamine, la chaîne latérale de la tyrosine forme une liaison hydrogène avec Asn 312 et empêche l'activation de la protéine G. Ser 165 se lie alors avec la fonction éther du ligand alors que les fonctions hydroxy et amine sont liées à Asp 113.

Modélisation du récepteur $\beta 3$ (Blin et al, 1993):

L'activité agoniste des ligands $\beta 1$ et $\beta 2$ adrénergiques est liée à la présence de substituants hydroxyles (ou équivalents) portés par le cycle

aromatique. Ceux-ci forment avec les résidus Ser 204 et Ser 207 de TM5 des liaisons hydrogène.

L'activation du troisième récepteur β adrénergique par les ligands naturels ou l'isoprénaline met probablement en jeu le même type d'interactions.

Le domaine de liaison de ces petits ligands avec les récepteurs β adrénergiques serait confiné à un espace délimité par TM3, TM4 et TM5.

En revanche, la structure des agonistes sélectifs du récepteur β_3 tels que le BRL 37 344 et LY 79 771 ne présente plus ce type de substituants. Blin et al. ont alors suggéré que la liaison ligand-récepteur pourrait être stabilisée par des interactions supplémentaires entre le substituant volumineux porté par l'atome d'azote et les chaînes latérales d'acides aminés de TM1, TM2 et TM7. Par ailleurs, c'est dans cette région du sillon que se trouvent les acides aminés spécifiques impliqués dans la transmission du signal (Asp 79 dans TM2, Asn 319 dans TM7). On note également la présence de deux prolines dans la structure du récepteur β_3 (TM7) qui pourraient jouer un rôle dans le déclenchement du message. Ce type d'acide aminé induit en effet un coude dans la structure tertiaire du récepteur et pourrait permettre les réorientations conformationnelles impliquées dans la transmission du signal.

La modélisation du site de liaison des récepteurs β_2 et β_3 liés à leurs ligands sélectifs confirme cette différence dans l'occupation du site (Strosberg, 1993 b).

De la comparaison de la structure primaire des trois récepteurs β adrénergiques, il ressort certaines différences dont la répercussion au niveau des sillons pourrait expliquer les différences supposées dans l'occupation des sites.

Il s'agit par exemple de la substitution d'une glycine (β_3) par une alanine (β_1) ou une phénylalanine (β_2) dans TM1. On note aussi le remplacement d'une alanine (β_3) adjacente d'une leucine par deux phénylalanines (β_1) ou deux leucines (β_2) dans TM7. La présence de ces chaînes latérales volumineuses dans les sites β_1 et β_2 rend l'accès de ces régions difficile.

Certains ligands β adrénergiques tels que le bucindolol et ICI 201 651, qui par la présence de leur substituant volumineux porté par l'atome d'azote rappellent la structure des agonistes sélectifs β_3 , présentent un caractère antagoniste β_1 et β_2 et un caractère agoniste β_3 . La théorie développée précédemment permet d'expliquer ce caractère agoniste paradoxal. Le ligand adopte une conformation repliée dans le sillon encombré des récepteurs β_1 et

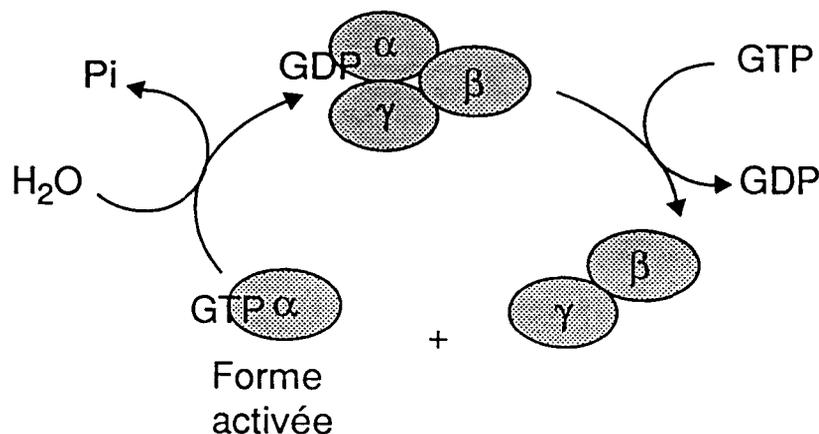
β_2 et n'atteint pas les régions liées à l'induction du signal. En revanche, le même ligand dans le site moins encombré du récepteur β_3 adopte la conformation étendue qui lui permet d'induire des effets agonistes.

2-2-3. Mécanisme de transduction des récepteurs β adrénergiques:

Les récepteurs β adrénergiques sont couplés au même signal de transduction. Il implique une protéine G stimulatrice (Gs), l'adénylate cyclase responsable de la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et une protéine kinase A (PKA). La PKA par son activité phosphorylante stimule les enzymes dont dépendent les réponses cellulaires (pour revue voir Stryer, 1995).

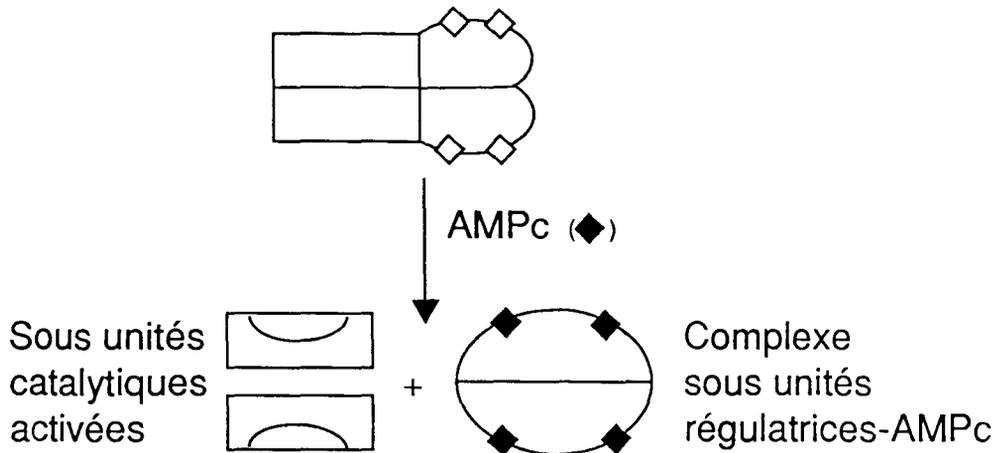
La protéine G est une protéine membranaire périphérique constituée de trois sous-unités α , β et γ . Elle oscille entre une forme liée au GDP et une forme liée au GTP. Seule la forme liée au GTP active l'adénylate cyclase. En l'absence de ligand, presque toute la protéine G est dans sa forme inactive liée au GDP.

La liaison de l'agoniste au récepteur déclenche l'échange du GDP lié contre du GTP: le complexe ligand-récepteur (mais pas le récepteur non occupé) se lie à la protéine G, induit la libération de GDP lié et permet au GTP de pénétrer. La sous-unité α portant le GTP se dissocie de l'ensemble sous-unitaire β, γ et active l'adénylate cyclase. De nombreuses sous-unités $G\alpha$ -GTP sont formées pour chaque molécule d'agoniste liée.



L'adénylate cyclase activée provoque l'augmentation du taux intracellulaire d'AMPc et l'activation de la PKA:

La PKA est composée de deux types de sous-unités: une sous-unité régulatrice qui peut se lier à l'AMPc et une sous unité catalytique. En l'absence d'AMPc, deux sous-unités régulatrices sont associées à deux sous-unités catalytiques formant un complexe inactif. La liaison de deux molécules d'AMPc avec chacune des sous-unités régulatrices conduit à la dissociation des sous-unités catalytiques alors activées.



La protéine Gs possède en outre la propriété d'hydrolyser le GTP lié à la sous unité α en GDP. Une fois le GTP hydrolysé en GDP, l'adénylate cyclase n'est plus activée. Il s'agit là d'une forme de contrôle négatif de la transduction. Pour un récepteur activé par le ligand, plusieurs sous-unités $G\alpha$ -GTP sont formées. Elles engendrent la synthèse de nombreuses molécules d'AMPc et activent d'autant plus de PKA. Chaque étape de la cascade de réponses permet l'amplification du message que constitue la liaison de l'agoniste au récepteur.

L'amplification et le rétrocontrôle du signal de transduction permettent la transmission rapide et intense de la stimulation.

Domaines d'interaction avec la protéine Gs:

Les régions des récepteurs impliquées dans la liaison aux protéines Gs et l'initialisation du processus de transduction ont été déterminées par mutagenèse dirigée (Liggett, 1993; Strosberg, 1993 a). La première évaluation du site de liaison a été réalisée grâce à la construction d'un récepteur chimère. Le récepteur chimère associant les régions transmembranaires 1 à 5 du récepteur α_2 adrénergique et terminé par les régions transmembranaires 6 et 7

du récepteur $\beta 2$ active non pas la protéine Gs comme le récepteur $\beta 2$ mais la protéine Gi comme le récepteur $\alpha 2$. D'autres expériences de mutagenèse dirigée ont montré plus précisément que les parties responsables de la liaison et de l'activation spécifique de la protéine Gs sont contenues dans trois enchaînements d'environ une dizaine d'acides aminés. Les deux premiers sites se situent dans le troisième domaine intracellulaire à proximité des domaines transmembranaires 5 et 6. Le dernier fait partie du domaine C terminal, il est adjacent de la 7ème hélice transmembranaire (Fig. 3.).

Longtemps on a pensé que les récepteurs β adrénergiques étaient capables d'activer la protéine Gs avec la même efficacité (Liggett, 1993 a). L'étude de cellules CHO exprimant des récepteurs $\beta 1$ et $\beta 2$ a montré que le récepteur $\beta 2$ est plus efficace que son homologue $\beta 1$. Cette différence d'efficacité serait liée à une meilleure capacité pour le récepteur $\beta 2$ à former le complexe ternaire (ligand-récepteur-protéine G) nécessaire à l'activation de l'adénylate cyclase. L'élément structural responsable de cette particularité a été désigné comme étant la longue chaîne de prolines de la troisième boucle intracellulaire du récepteur $\beta 1$.

2-2-4 Désensibilisation des récepteurs β adrénergiques:

Le phénomène de désensibilisation a été observé pour de nombreux récepteurs couplés à des protéines G. Il se caractérise par une diminution de la réponse malgré la présence maintenue du stimulus. Trois mécanismes sont impliqués:

Le *découplage* du récepteur et de la protéine Gs intervient quelques minutes après la stimulation par l'agoniste. Il résulte de la phosphorylation de résidus intracellulaires du récepteur.

L'*internalisation* du récepteur empêche son interaction avec la protéine Gs et son accès aux ligands hydrophiles. Dans certains systèmes, l'internalisation a été décrite comme étant responsable d'une diminution de 70 % du nombre de récepteurs à la surface de la cellule.

Le dernier mécanisme est une diminution de l'expression totale du récepteur, la *down regulation*. Il apparaît lorsque la stimulation est maintenue plusieurs heures.

Découplage:

Le découplage du récepteur β_2 a été particulièrement bien étudié. La diminution de l'activité de l'adénylate cyclase est parallèle à la diminution de la capacité du récepteur à former le complexe ternaire de haute affinité: ligand-récepteur-protéine Gs nécessaire à la transduction du message. Ce phénomène est liée à la phosphorylation de résidus intracellulaires par la PKA et une autre kinase appelée β ARK (β Adrenergic receptor kinase) (Bouvier et al., 1988; Lohse et al., 1990). L'activité de cette seconde enzyme qui phosphoryle uniquement le récepteur lié au ligand a été mise en évidence dans des cellules incapables de produire une augmentation d'AMPC et d'activer la PKA (Benovic et al., 1987 a et b).

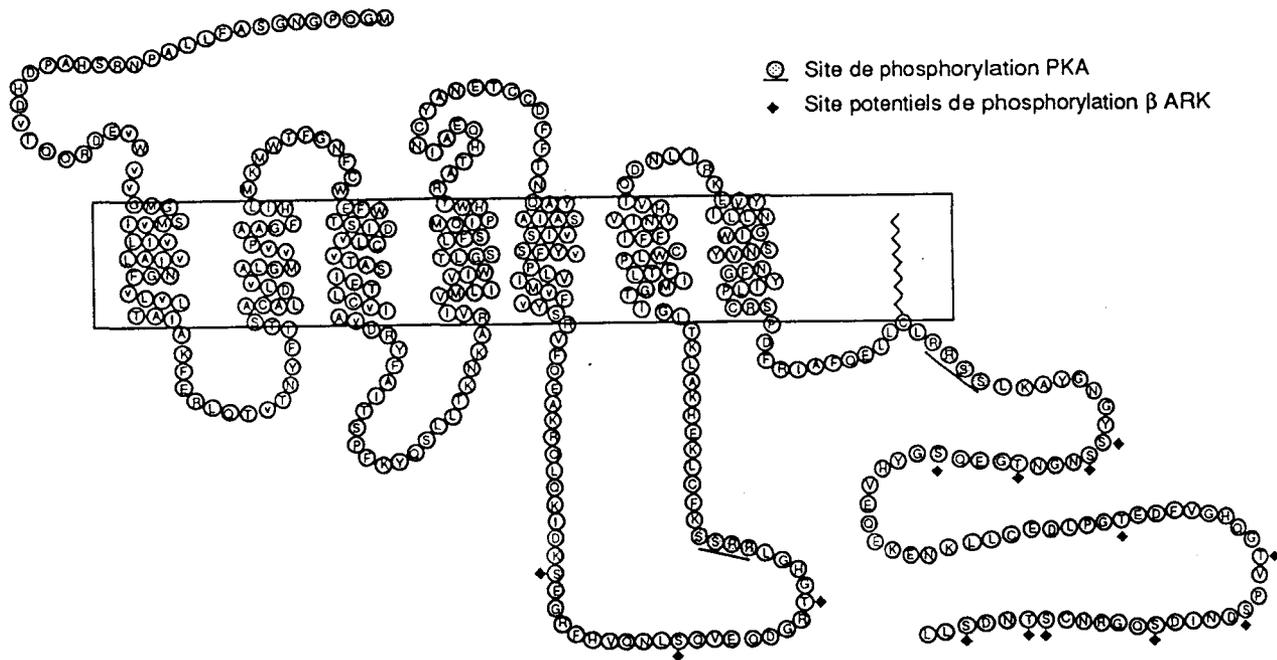
Les fortes concentrations d'agonistes induisent l'activation des deux kinases alors que des faibles concentrations (nanomolaires) provoquent la phosphorylation du récepteur par la PKA (Ligget, 1993 a).

Les sites consensus de phosphorylation de la PKA (Arg/Lys-Arg-X(X)-Ser) (Strosberg, 1993 a) sont aujourd'hui connus (Fig. 5 p 22). Dans le cas du récepteur β_2 , ils ont été localisés dans la troisième boucle et dans la partie C-terminale intracellulaires. En ce qui concerne le site de phosphorylation du récepteur β_2 par la β ARK, il s'agirait de résidus Ser ou Thr localisés dans la partie C-terminale du récepteur: le remplacement ou l'éviction des 11 résidus Ser ou Thr les plus proches de la partie C-terminale du récepteur conduit à une atténuation de la phosphorylation et de la désensibilisation du récepteur (Strosberg, 1993 a).

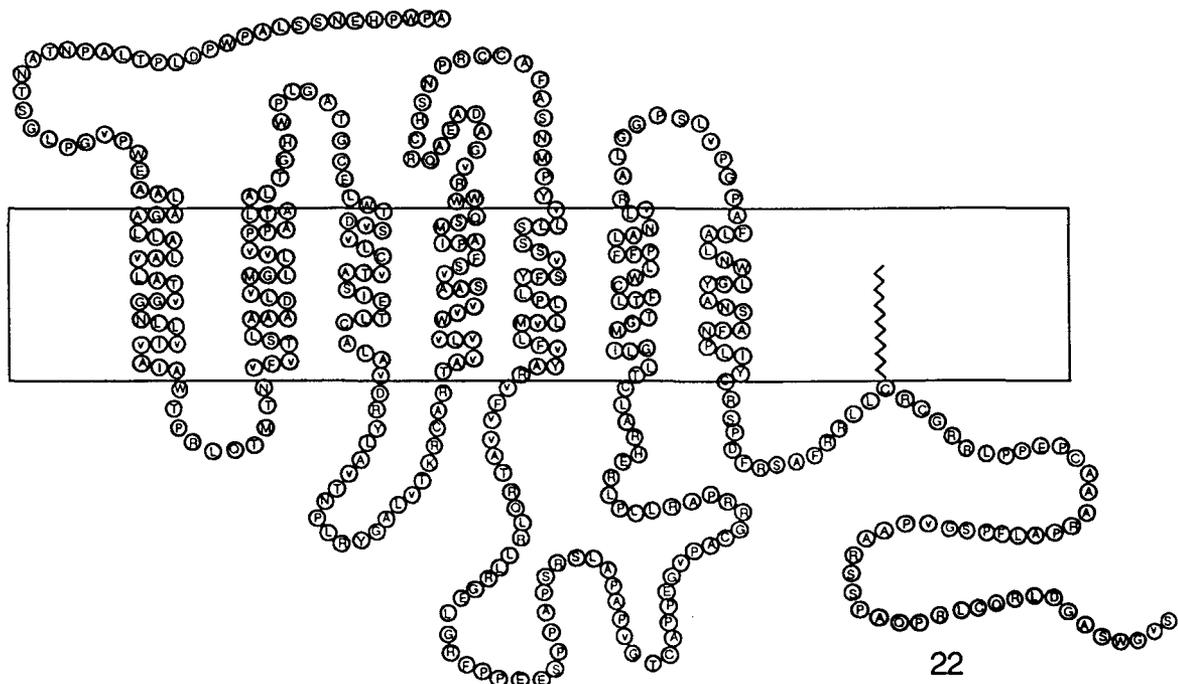
La désensibilisation par les kinases est plus intense pour le récepteur β_2 que pour le récepteur β_1 . Ceci est compatible avec l'observation que le récepteur β_1 présente moins de sites de phosphorylation que le récepteur β_2 . Quant au troisième récepteur β adrénergique il est complètement insensible à ce mécanisme de désensibilisation. L'analyse de sa structure primaire (Fig. 6 p 22) révèle l'absence des sites consensus de phosphorylation par la PKA (Nantel et al., 1993). En ce qui concerne la β ARK, des résidus Ser sont effectivement présents dans la partie C-terminale du récepteur. Ils ne sont cependant pas précédés des résidus acides Glu ou Asp (Nantel et al., 1993), une condition supposée favoriser la phosphorylation par la β ARK (Onorato et al., 1991). La construction d'un récepteur chimère composé du récepteur β_3 muni de la troisième boucle intracellulaire et de la partie C terminale du récepteur β_2 a été réalisée. L'introduction des principaux sites de phosphorylation du récepteur β_2 dans la structure β_3 permet une restauration

Séquence primaire et représentation de l'organisation des récepteurs $\beta 1$ et $\beta 2$ adrénergiques dans la membrane plasmique.

Récepteur $\beta 2$, Fig 5 (Strosberg, 1993 a)



Récepteur $\beta 3$, Fig 6 (Guillaume et al., 1994)



partielle de la désensibilisation. Ceci montre la contribution des résidus de phosphorylation dans la désensibilisation. Cependant, le fait que la sensibilité ne soit que partiellement restaurée implique que d'autres déterminants moléculaires exclus de la troisième boucle intracellulaire et de la partie C terminale du récepteur $\beta 2$ ainsi que de la structure primaire du récepteur $\beta 3$ interviennent dans la désensibilisation. Cette remarque est en accord avec l'hypothèse que la première boucle intracellulaire du récepteur $\beta 2$, bien que ne présentant pas de site de phosphorylation, interagisse avec β ARK lors de la phosphorylation (Benovic et al., 1990).

La signification physiologique de la résistance du récepteur $\beta 3$ à la désensibilisation a donné lieu à une hypothèse (Liggett, 1993 a): le récepteur permet de continuer à produire une source énergétique par induction de la lipolyse alors que les autres récepteurs sont inactivés.

Séquestration:

La séquestration des récepteurs $\beta 1$ et $\beta 2$ adrénergiques intervient quelques minutes à quelques heures après la phosphorylation. Elle a été décrite comme un système de recyclage du récepteur dans des compartiments riches en phosphodiesterases. Le récepteur y serait déphosphorylé avant de retourner à la membrane plasmique (Yu et al., 1993). La nature et l'importance du phénomène ainsi que les mécanismes moléculaires impliqués sont sujets à controverse. Il a été montré que le récepteur $\beta 3$ adrénergique était peu sensible au processus d'internalisation. Même si la phosphorylation du récepteur $\beta 2$ ne peut pas être envisagée comme le mécanisme responsable de son internalisation, il est intéressant de noter que ce sous type de récepteur qui comporte le plus de sites potentiels de phosphorylation est aussi le plus sensible à la séquestration.

Down regulation:

Lorsque la stimulation par l'agoniste persiste on observe le phénomène de down régulation. Il s'agit d'une diminution du nombre total de récepteurs liée à la dégradation des récepteurs existants (Homburger et al., 1984; Doss et al., 1981) et à la déstabilisation de l'ARNm (Hadcock et al., 1988; Bouvier et al., 1989).

L'étude du troisième récepteur adrénergique *in vivo* et *in vitro* a conduit à des conclusions divergentes:

Le récepteur exprimé dans les cellules CHW (fibroblastes de hamster chinois) (Nantel et al., 1994) ou 3T3-F442A (adipocytes murins) (Thomas et al., 1992) résiste à la down-regulation. De même l'activation de l'adénylate cyclase des adipocytes de hamster par l'intermédiaire des récepteurs β_3 n'est pas affectée après injection prolongée (6 jours) d'adrénaline (Carpene et al., 1993).

En revanche, le récepteur exprimé dans les cellules L de souris (Nantel et al., 1994) est sensible à la down-regulation. Il a été décrit une réduction du nombre de sites de liaison β_3 et de l'ARN m des adipocytes blancs de rat provoquée par la présence d'agoniste (Granneman et al., 1992; Revelli et al., 1992).

L'étude en parallèle du récepteur β_3 , exprimé dans deux lignées cellulaires (CHW et L), a permis de mieux comprendre ce phénomène (Nantel et al., 1994).

Le temps de demi-vie du récepteur n'est affecté dans aucune des deux lignées cellulaires. Ceci indique que la down-regulation du récepteur β_3 quand elle se produit ne procède pas par dégradation du récepteur existant (comme c'est en partie le cas du récepteur β_2). Dans les cellules L, il a été observé une diminution de l'ARN messenger.

La capacité de l'isoprénaline à activer l'adénylate cyclase est plus importante dans les cellules L que dans les cellules CHW et la down-regulation du récepteur β_3 peut être induite par des analogues de l'AMPc. Ceci suggère que le taux d'AMPc atteint par activation du récepteur est un paramètre important de la down regulation et peut expliquer les différences observées d'une lignée à l'autre.

2-2-5. Palmitoylation des récepteurs β adrénergiques (Bouvier et al., 1995):

La présence d'un résidu palmitoylé dans la structure protéique du récepteur β_2 a été montrée. L'acide palmitique se lie à la Cys 341 de la partie C terminale par formation d'une liaison thioester. La nature lipophile de ce groupement pourrait lui permettre de s'insérer dans la bicouche lipidique membranaire et former une quatrième boucle intracellulaire.

Des expériences de mutagénèse dirigée ont permis d'envisager le rôle fonctionnel de cette substitution:

la substitution de la Cys 341 par une glycine empêche non seulement la palmitoylation du récepteur mais diminue aussi fortement l'interaction avec la protéine Gs et l'activation de l'adénylate cyclase. Cette réduction de la transduction du récepteur est accompagnée par une augmentation significative du taux basal de phosphorylation. Il est alors intéressant de noter la proximité

de deux sites consensus de phosphorylation du récepteur par la PKA à proximité de Cys 341 : Ser 345 et Ser 346. La substitution des trois résidus Ser 345, Ser 346 et Cys 341 par deux alanines et une glycine restaure simultanément le taux de phosphorylation du récepteur et l'activation de l'effecteur.

Le résidu Cys 341 est présent dans les trois récepteurs adrénergiques. Dans le récepteur $\beta 1$ on note aussi la présence consécutive d'un second résidu Cys 346.

3. PRINCIPALES REPONSES CELLULAIRES LIEES À LA STIMULATION β ADRENERGIQUE:

Les récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques sont principalement localisés au niveau du coeur et des poumons. La stimulation des récepteurs β_1 cardiaques induit des effets inotropes, chronotropes, dromotropes et bathmotropes positifs.

En revanche, les récepteurs β_2 présents dans les poumons permettent la relaxation du muscle lisse bronchique.

Le récepteur β_3 quant à lui est principalement localisé au niveau des tissus adipeux blancs et bruns où il contrôle la lipolyse et la thermogénèse.

Contrôle adrénergique des muscles cardiaque et bronchique (Briggs, 1991):

Le fonctionnement de la cellule musculaire est lié à l'interpénétration des filaments d'actine et de myosine. Lors de la contraction, il se produit une entrée massive dans le cytoplasme de calcium provenant soit du milieu extra cellulaire, soit du réticulum sarcoplasmique.

Dans les muscles cardiaques le calcium se lie à une protéine faisant partie de la fibre d'actine: la Tnc. Cette liaison provoque le changement de conformation de la protéine liée, elle est à l'origine de la contraction musculaire.

La stimulation sympathique du myocarde augmente sa contractilité. La noradrénaline par le biais des récepteurs β_1 active une kinase qui a pour substrat une enzyme du réticulum sarcoplasmique, le phospholambane et des protéines non encore identifiées du sarcolemme associées aux canaux calciques potentiel-dépendants. La phosphorylation du phospholambane provoque une augmentation du stockage du calcium dans le réticulum sarcoplasmique. La phosphorylation des protéines du sarcolemme est supposée provoquer l'augmentation du taux de calcium entrant dans le cytoplasme à travers les canaux calciques potentiel-dépendants lors de la stimulation.

L'augmentation des influx de calcium provenant des canaux et du réticulum sarcoplasmique provoque l'élévation du taux de calcium libéré par l'arrivée de l'influx nerveux, du nombre de sites Tnc liés au calcium et de la force de la contraction musculaire.

Dans les muscles lisses bronchiques, le calcium se lie à la calmoduline qui stimule alors la kinase des chaînes légères de myosine (MLCK). La phosphorylation des chaînes légères de myosine est responsable de la contraction musculaire.

La stimulation des récepteurs β_2 bronchiques provoque l'activation d'une protéine kinase qui phosphoryle la MLCK. L'affinité de la MLCK pour la calmoduline liée au calcium s'en trouve réduite. La proportion de myosine phosphorylée dans le muscle est réduite et le muscle tend à se relaxer.

Induction de la lipolyse des tissus adipeux blancs et de la thermogénèse des tissus adipeux bruns:

Les données pharmacologiques suggèrent la présence de récepteurs β atypiques dans divers tissus tels que les tissus adipeux, l'iléon, le colon, le fundus, les muscles squelettiques et le coeur des rongeurs (Bond et al., 1988; Bianchetti et al., 1990; Mc Laughlin et al., 1990; Coleman et al., 1987; Challis et al., 1988; Kauman et al. 1989).

La découverte du gène codant pour le récepteur β_3 humain a permis la mise au point de sondes moléculaires et la détermination précise de la répartition des récepteurs β_3 chez l'homme (Krief et al., 1993):

L'ARNm du récepteur β_3 a été détecté dans divers dépôts adipeux. Sa présence est élevée dans le tissu adipeux périrénal, intermédiaire dans le tissu omental et faible dans le tissu sous cutané. Le récepteur β_3 est présent dans les deux types de tissus adipeux: blancs et bruns.

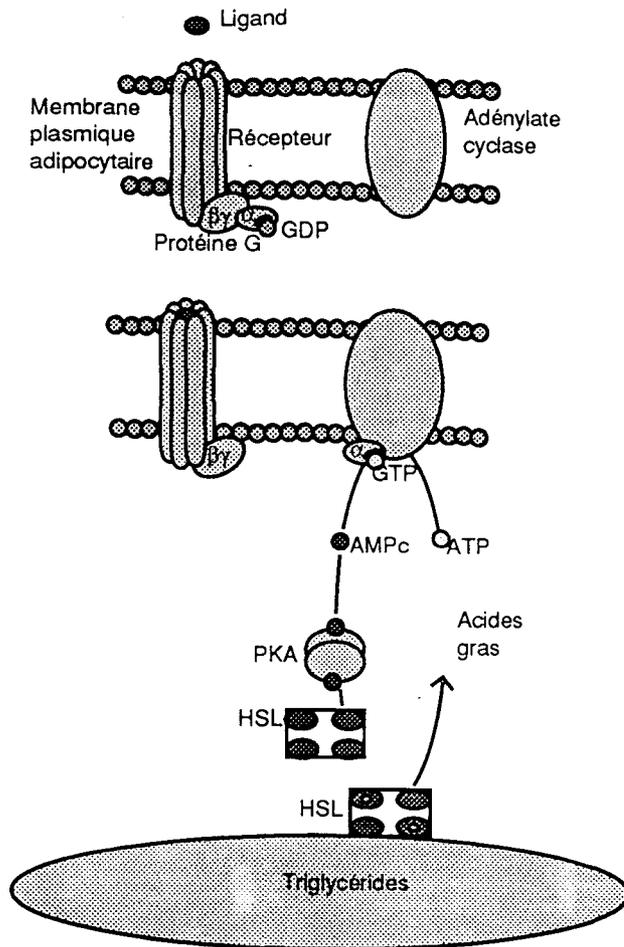
En revanche dans les tissus non adipeux, l'ARNm β_3 n'a pu être détecté dans les quadriceps, les muscles abdominaux, le foie, le poumon, le rein, la thyroïde et les lymphocytes.

Il est présent en faible quantité dans le colon et en quantité élevée dans la vésicule biliaire.

Dans le coeur, la présence de l'ARNm β_3 a été détectée mais il pourrait provenir des tissus adipeux qui entourent l'oreillette.

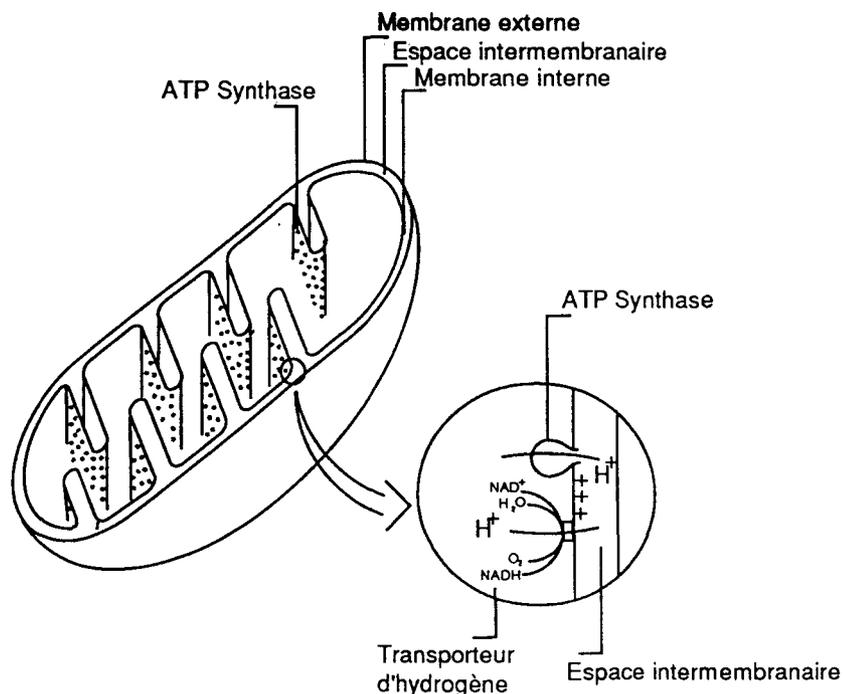
La stimulation du récepteur β_3 adrénergique du tissu adipeux blanc provoque la lipolyse des triglycérides:

La PKA activée lors de la stimulation du récepteur phosphoryle une lipase appelée HSL (hormone sensitive lipase). Il s'ensuit une translocation de l'enzyme vers les gouttelettes de lipides et l'hydrolyse des triglycérides en acides gras et glycérol (Nantel et al., 1994):

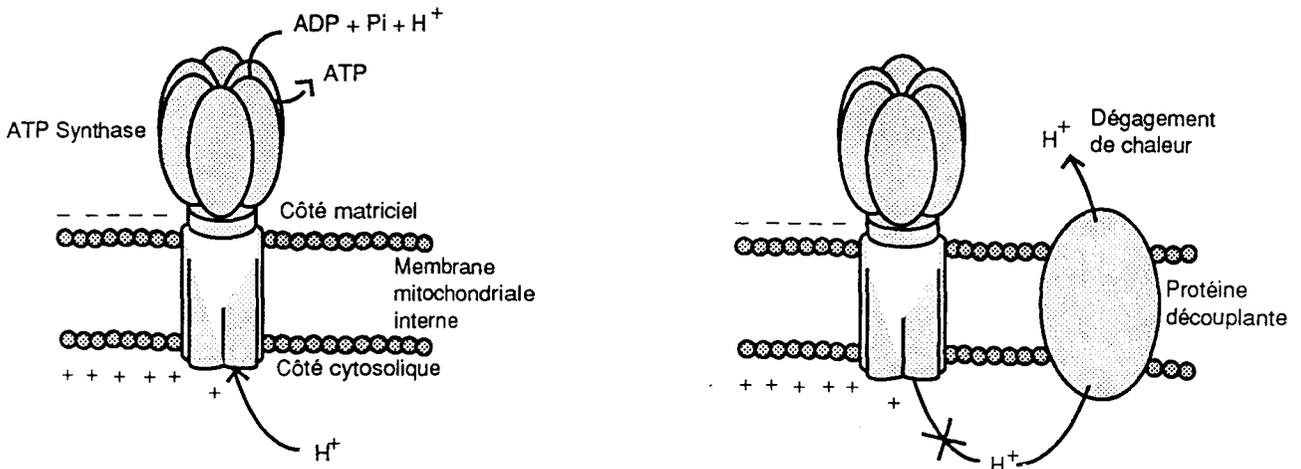


La stimulation du récepteur β_3 adrénergique du tissu adipeux brun provoque d'abord la lipolyse:

En l'absence de l'activité de la thermogénine, les acides gras libérés subissent la β oxydation qui alimente le cycle de Krebs. Les protons libérés sont accumulés dans l'espace intermembranaire mitochondrial.



La différence de potentiel créée de part et d'autre de la membrane interne est appelée force promotrice. Elle permet en présence d'ADP et de phosphate la synthèse d'ATP. La réaction est catalysée par l'ATP synthase.



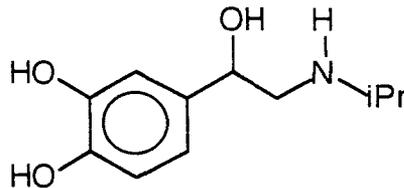
En présence de thermogénine, la synthèse d'ATP est inhibée: l'enzyme provoque le retour des protons vers l'intérieur de la mitochondrie. Cette dissipation de la force protomotrice est accompagnée d'un dégagement de chaleur.

Remarque:

Contrairement au récepteur adipocytaire, le rôle du récepteur de la vésicule biliaire n'est pas connu. Il a juste été suggéré (Krief et al., 1993) qu'il pourrait provoquer une inhibition de la contraction du muscle lisse, une limitation de la sécrétion des sels d'acides biliaries et de l'assimilation des lipides lors de la digestion.

4. LES LIGANDS β -ADRENERGIQUES:

Les ligands β adrénergiques sont par leur structure apparentés à l'isoprénaline dont ils dérivent. L'évolution de la taille du substituant porté par l'amine des catécholamines (H, Me, iPr) provoque la disparition de l'activité α adrénergique et l'apparition de la sélectivité β adrénergique. L'isoprénaline est un agoniste β adrénergique pur (Pratesi et al., 1965).



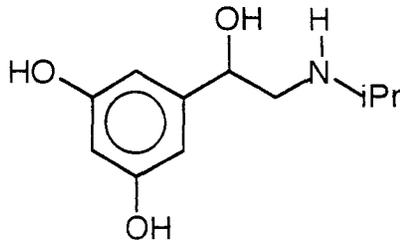
Isoprénaline

Cependant l'utilisation thérapeutique de l'isoprénaline est limitée par son manque de sélectivité pour les sous-types et sa faible durée d'action. Elle est de plus inactive par voie orale.

Les agonistes β_1 et β_2 adrénergiques:

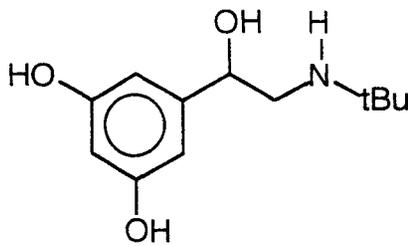
La faible activité orale de l'isoprénaline ainsi que sa courte durée d'action sont directement liées à la présence du noyau catéchol. Celui-ci est d'une part la cible des COMT qui provoquent la métabolisation rapide. D'autre part, il constitue un substrat pour les réactions de sulfatation qui se produisent lors de l'administration orale et limitent l'absorption intestinale. C'est dans le but de palier à ces inconvénients qu'ont été entrepris les travaux de pharmacomodulation du noyau catéchol de l'isoprénaline.

La première approche a été de remplacer le noyau catéchol par un noyau résorcinol. L'orciprénaline obtenue s'est révélée être un agoniste β_1 β_2 actif par voie orale et insensible à l'activité des COMT (Engelhardt et al., 1961).



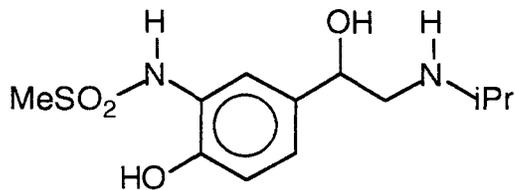
Orciprénaline

Par la suite, l'augmentation du volume de la chaîne latérale alkyle ramifiée portée par l'amine secondaire de l'orciprénaline a permis d'accroître les effets β_2 et de limiter simultanément les effets β_1 . La terbutaline a représenté le premier agoniste β_2 sélectif (Bergman et al., 1969).



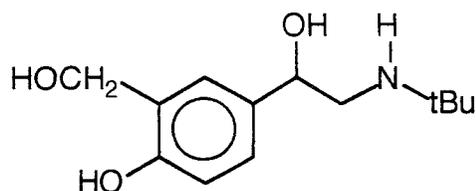
Terbutaline

Une autre approche ayant permis de limiter l'action des COMT a été de substituer l'hydroxyle en *méta* de l'isoprénaline par un groupement méthyl sulfonamide. Le sotérénol obtenu est un puissant agoniste des récepteurs β_2 , peu sensible aux COMT (Larsen et al., 1964).



Sotérénol

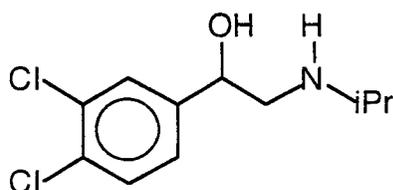
La modification simultanée du noyau catéchol et de la chaîne latérale de l'isoprénaline a donné le salbutamol (Brittain et al., 1968), l'agoniste β_2 adrénergique le plus couramment employé dans le traitement de l'asthme.



Salbutamol

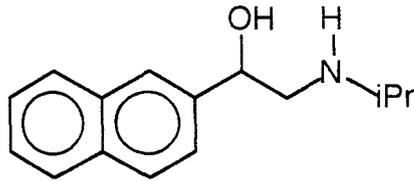
Les antagonistes β adrénergiques:

La substitution des deux hydroxyles du noyau catéchol de l'isoprénaline par des atomes de chlore a provoqué l'apparition d'un caractère antagoniste (Powell et al., 1958; Moran et al., 1958). La dichloroisoprénaline (DCI) a été le premier antagoniste partiel des récepteurs β_1 et β_2 .



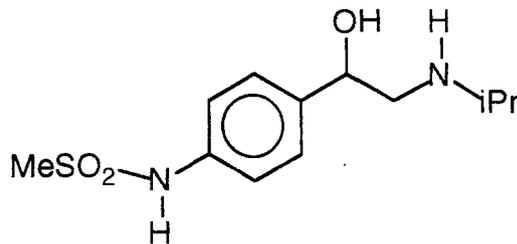
Dichloroisoprénaline

La substitution du noyau dichlorobenzyle de la DCI par un noyau naphthalène a permis de développer le caractère antagoniste β_1 , β_2 (Howe et al.; 1968). Le pronétholol a été le premier antagoniste β adrénergique de la famille des phényléthanolamines (PEA). Son utilisation clinique a cependant été interdite à cause ses propriétés carcinogènes (Paget, 1963).



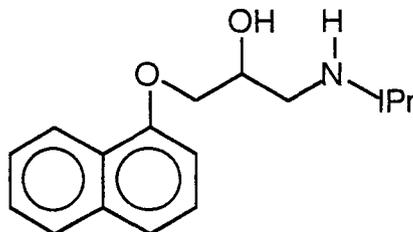
Pronéthalol

Le seul représentant de la famille des PEA encore utilisé aujourd'hui est le sotalol (Uloth, 1966).



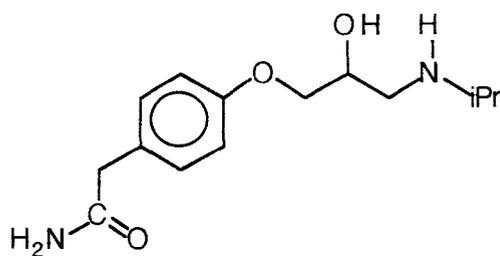
Sotalol

Le repositionnement et l'allongement par un pont oxyméthylène de la chaîne latérale du pronéthalol a donné le propranolol, chef de file de la famille de β bloquants de type aryloxypropanolamine (AOPA). Le propranolol est un antagoniste β_1 β_2 plus puissant que le pronéthalol. Il ne présente plus de caractère agoniste (Crowther at al., 1968).

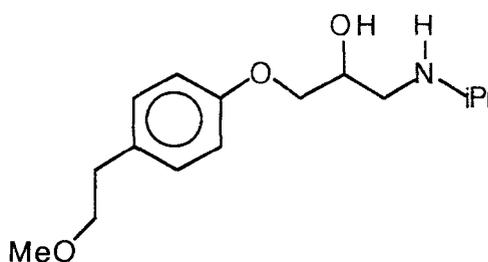


Propranolol

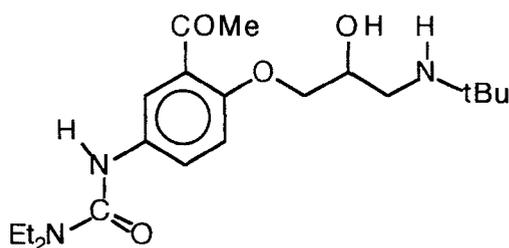
La découverte du propranolol a suscité la synthèse de centaines d'AOPA. Parmi celles-ci, les antagonistes β_1 cardiosélectifs: aténolol, céliprolol et métoprolol sont les β bloquants les plus couramment utilisés dans le traitement de l'hypertension.



Aténolol



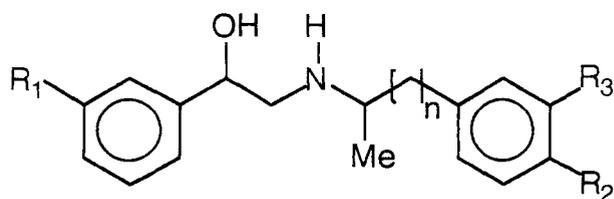
Métoprolol

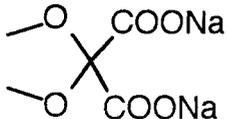


Céliprolol

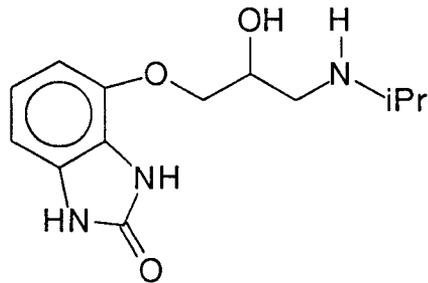
Les agonistes β_3 adrénergiques

Les agonistes β_3 adrénergiques se différencient des agonistes β_1 et β_2 adrénergiques par l'absence de groupements hydroxyles (ou équivalent) sur le cycle aromatique de la partie aryléthanolamine. Ils se caractérisent en outre par la présence d'un substituant phénéthyle porté par l'atome d'azote. Ce substituant est porteur de groupements acides ou hydroxyle.



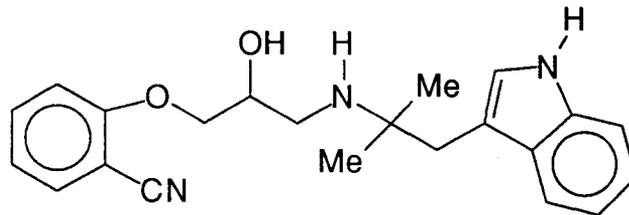
	R ₁	R ₂	R ₃	n
BRL 28 410	H	COOH	H	1
BRL 35 113	CF ₃	COOH	H	1
BRL 37 344	Cl	O-CH ₂ -COOH	H	1
LY 79 771	H	OH	H	2
Cl 316,243	Cl			1

Si la présence du pharmacophore aryloxypropanolamine confère un caractère antagoniste β_1 , β_2 , elle n'est pas incompatible avec des propriétés agonistes pour le troisième récepteur β adrénergique. En effet, le propranolol et le CGP 12 177 A sont des agonistes β_3 partiels.

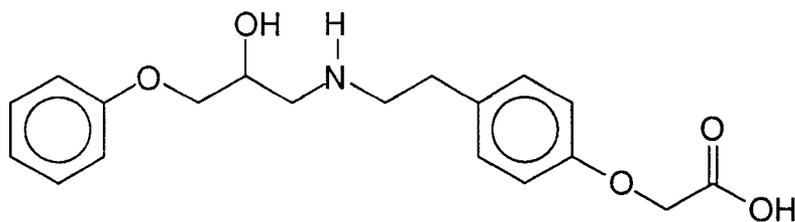


CGP 12 177 A

Le bucindolol et l'ICI 201 651 sont des agonistes totaux des récepteurs β_3 .

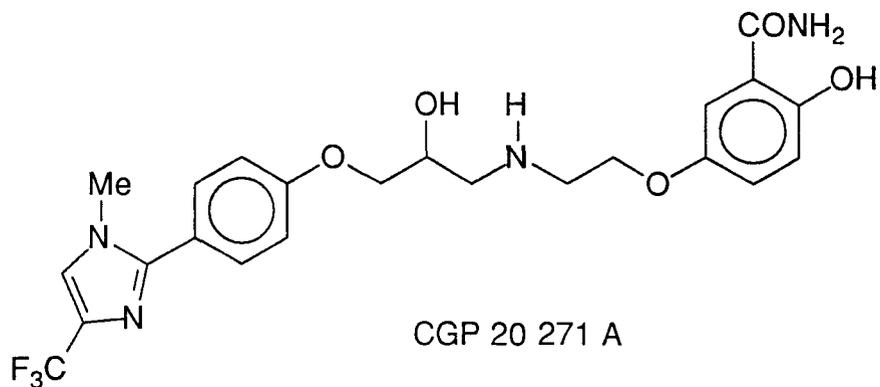


Bucindolol



ICI 201 651

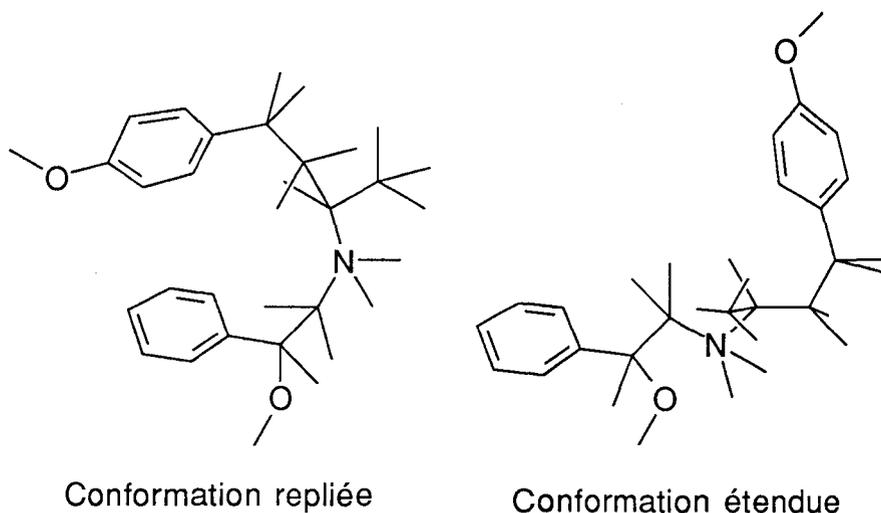
Le CGP 20 712 A, est antagoniste pour les trois sous types.



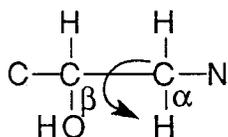
Analyse conformationnelle des ligands β_3 (Blin et al., 1993)

La comparaison détaillée des familles conformationnelles des agonistes BRL 37 344 et LY 79 771 montre que la présence des deux cycles benzéniques à l'intérieur d'une même structure conduit à la coexistence de deux conformations étendues et repliées. Les distances interatomiques entre les deux carbones les plus éloignés sont de 8,2 à 9 Å pour la forme étendue et 4 à 6,8 Å pour la forme repliée.

LY 79 771



La transition entre les deux conformations procède essentiellement par rotation autour de la liaison entre les atomes de carbone en α et β de la fonction amine de la chaîne éthanolamine.



La simulation dynamique de cette rotation par modification de l'angle dièdre C(OH)-C(NH₂) a permis de déterminer le coût énergétique de la transconformation repliée-étendue. Il a été évalué à 12 KCal mol⁻¹ pour le BRL 37 344 et on peut penser que le ligand dépense cette énergie pour adopter la conformation permettant la meilleure interaction avec le site de liaison.

Le même type d'analyse réalisée pour le bucindolol et l'ICI 2 011 651 a révélé l'existence des deux conformations étendue et repliée. Les conformations des deux ligands sont non seulement superposables entre-elles mais aussi avec celles du BRL 37 344 et LY 79 771.

Les conformations des agonistes partiels tels que le propranolol et le CGP 12 177 A sont superposables entre elles mais pas avec celles du bucindolol et de l'ICI 2011651. Une explication pour l'agonisme partiel pourrait être une occupation compétitive du récepteur par des conformères actifs ou inactifs.

5. INTERET THERAPEUTIQUE DES LIGANDS β -ADRENERGIQUES:

Les propriétés des ligands β_1 et β_2 adrénergiques sont largement exploitées dans le traitement des maladies cardiovasculaires et de l'asthme. En raison de sa récente découverte, les propriétés lipolytiques du troisième récepteur adrénergique ne sont pas encore exploitées.

Les agonistes β adrénergiques non sélectifs:

Les agonistes β adrénergiques sont principalement utilisés pour leurs propriétés cardiostimulantes dans les arrêts cardiaques.

Les agonistes spécifiques β_2 adrénergiques:

L'asthme se traduit par des difficultés respiratoires liées notamment à une bronchoconstriction qui peut être traitée par l'administration d'agonistes β_2 sélectifs. Après administration orale de tels composés, on note souvent l'apparition d'effets secondaires tels que tachycardie, hypotension, tremblements musculaires et effets métaboliques (Sly et al., 1985; Nelson,

1986). L'apparition de ces effets secondaires est limitée par l'absorption du principe actif sous forme d'aérosol.

Les β bloquants:

L'angor:

Les besoins en nutriment et oxygène du cœur pendant un exercice physique sont accrus. Si les artères sont obstruées par des plaques d'athérome, le cœur est en état d'ischémie. Cet état est responsable des violentes douleurs dont se plaignent les patients sujets à l'angine de poitrine. L'une des approches du traitement de l'angine de poitrine est l'utilisation de vasodilatateurs, à faible durée d'action tels que la trinitrine. L'autre approche est l'administration de β bloquants qui réduisent le travail du cœur et ses besoins énergétiques.

L'hypertension artérielle:

Depuis la découverte des propriétés antihypertensives inattendues du pronéthalol et du propranolol, l'hypertension est devenue la principale indication des β bloquants. Ils sont utilisés seuls ou en association avec des diurétiques et/ou des vasodilatateurs. Malgré les nombreuses études, le mécanisme par lequel les β bloquants agissent n'est pas encore parfaitement connu. On suppose qu'ils agissent par inhibition de la libération de la rénine qui après action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I est transformée en angiotensine II, un puissant vasoconstricteur.

Les autres pathologies:

Les β bloquants sont aussi utilisés pour traiter l'hypertension intraoculaire (glaucome chronique à angle ouvert), certains troubles du rythme, les migraines ainsi que certains effets liés au stress.

Les agonistes β_3 adrénergiques:

Le rôle du système sympathique dans la lipolyse et la thermogénèse est connu depuis longtemps. Cependant, en l'absence de récepteurs spécifiques ou d'agonistes sélectifs pour les tissus adipeux, il était impossible d'exploiter cette voie à des fins thérapeutiques. La découverte du troisième récepteur β

adrénergique a apporté un regain d'intérêt pour la recherche du traitement de l'obésité.

L'obésité est une maladie multifactorielle caractérisée par un déséquilibre énergétique et se traduit par une augmentation excessive de la masse adipeuse. Elle est souvent associée au diabète non insulino dépendant, aux maladies cardio-vasculaires, à l'hypertension et à certains cancers. Les principaux traitements de l'obésité sont le régime et l'activité physique. Il n'existe pas à l'heure actuelle des substances efficaces capables d'induire une perte substantielle de poids: la fenfluramine et l'amfépramone. Cependant, les effets secondaires qu'elles induisent, limitent leur utilisation.

La mise au point d'agonistes sélectifs du sous-type β_3 devrait permettre de contrôler la masse adipeuse par induction de la thermogénèse des tissus adipeux bruns.

Les agonistes β_3 adrénergiques:

Thermogénèse et obésité :

La fonction thermogénique a été attribuée pour la première fois aux tissus adipeux bruns en 1963 (Smith et al., 1963). Les tissus adipeux bruns sont présents chez la plupart des mammifères et représentent rarement plus de 2 % de la masse corporelle (Rothwell et al., 1985).

A l'origine, la thermogénèse des tissus adipeux bruns était supposée intervenir uniquement lors du processus de thermogénèse sans tremblement induit par le froid qui est observé lors du réveil des animaux hibernants, chez les nouveau-nés (Smith et al., 1969; Chaffe et al., 1971; Jansky, 1973). Chez les rats adaptés au froid, il a été montré que le débit sanguin des tissus adipeux bruns, lors d'une stimulation maximale par la noradrénaline, représente un tiers du débit sanguin cardiaque et qu'il représente 60% de la thermogénèse sans tremblements. Les rats adaptés au froid ont une production et une excrétion urinaire accrues de noradrénaline, une réponse thermogène aux catécholamines augmentée, une hypertrophie et une hyperplasie des tissus adipeux bruns. Le métabolisme basal élevé de ces animaux peut être inhibé par les β -bloquants (Rothwell et al., 1982 et 1986). La thermogénèse sans tremblements a été observée chez des mammifères adultes.

Un autre phénomène partage la plupart des caractéristiques de la thermogénèse sans tremblements induite par le froid: il s'agit de la thermogénèse induite par la prise alimentaire. Elle est contrôlée par le système

nerveux sympathique (Young et al., 1977). Le rôle des tissus adipeux bruns a été décrit pour la première fois par Rothwell et Stock en 1979 (pour revue voir Howe, 1993). Lorsque la prise alimentaire atteint les besoins énergétiques de maintenance, il se produit une augmentation de la thermogénèse qui permet de dissiper l'excédent énergétique. L'hyperphagie produit une large augmentation de la dépense énergétique et ainsi les animaux évitent un gain excessif de poids et l'obésité. Comme dans le cas des rats adaptés au froid le phénomène est accompagné par une augmentation du métabolisme basal qui peut être inhibée par les β -bloquants, une augmentation de la production de noradrénaline, une augmentation de la réponse thermogène à la noradrénaline, une hypertrophie et une hyperplasie des tissus adipeux bruns. Ces similarités ont conduit Rothwell et Stock à penser que la thermogénèse sans tremblements induite par le froid et celle induite par l'alimentation agissent par les mêmes mécanismes physiologiques et biochimiques (Rothwell et al., 1982). La réduction de la thermogénèse induite par l'alimentation résulte en une propension à l'obésité, en particulier, si elle est accompagnée par une hyperphagie. Bien que les diminutions de la thermorégulation et de la thermogénèse sans tremblements n'existent que chez certains modèles de rongeurs tels que la souris ob/ob, l'activation de la thermogénèse par l'alimentation est défectueuse chez tous les mutants génétiques obèses et semble être une cause primaire de l'obésité (Stock et al., 1989).

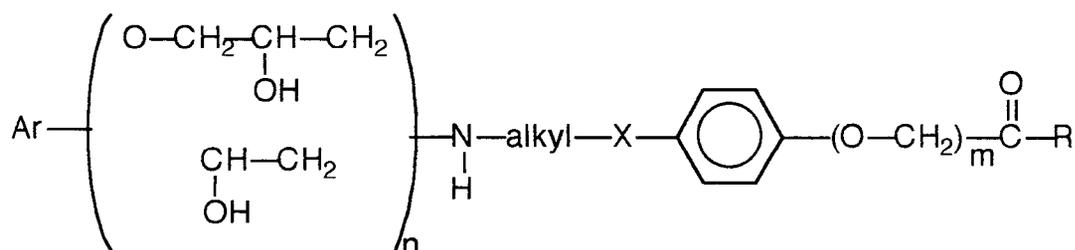
Il a été montré que chez l'homme l'hyperphagie est accompagnée d'une augmentation du métabolisme basal et l'accumulation de graisses (Sims et al., 1973). Les tissus adipeux bruns sont présents chez une personne adulte et peuvent être réactivés (Howe, 1993). Leur activité est en corrélation avec la capacité de thermogénèse (Stock et al., 1989). Stock a montré que moins de 50 g de tissus adipeux bruns actifs peut apporter une contribution significative (10-15%) à la dépense énergétique chez l'homme. Ceci pourrait être à l'origine de larges différences dans l'accumulation des graisses entre les individus capables de thermogénèse induite par l'alimentation (Stock et al., 1989). Il a suggéré que des individus avec une forte propension à l'obésité pourraient avoir une dépense énergétique normale lorsque la prise alimentaire et la masse corporelle ne sont pas élevées mais sont incapables de thermogénèse induite par l'alimentation en réponse à l'hyperphagie. Chez d'autres sujets, la thermogénèse induite par l'alimentation pourrait être défectueuse quelle que soit l'alimentation. L'hyperphagie ne serait donc pas responsable de l'obésité. Chez d'autres sujets encore, la thermogénèse induite par l'alimentation pourrait être normale, mais cependant incapable de compenser les très fortes prises alimentaires. Ainsi, une nouvelle approche de l'obésité pourrait être liée au

incapable de compenser les très fortes prises alimentaires. Ainsi, une nouvelle approche de l'obésité pourrait être liée au développement de médicaments qui vont restaurer la thermogénèse par stimulation des tissus adipeux bruns. De tels médicaments pourraient neutraliser la diminution compensatoire de la dépense énergétique et la diminution de l'activité des tissus adipeux bruns consécutive aux régimes.

D'autre part, il a été montré que l'administration d'agonistes β_3 permet une restauration de la sensibilité à l'insuline et permet d'envisager une application dans le traitement du diabète de type II .

6. CONCEPTION DE NOUVEAUX LIGANDS AGONISTES POTENTIELS DES RECEPTEURS β_3 -ADRENERGIQUES:

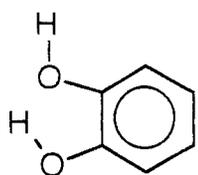
Nous avons évoqué précédemment la structure des principaux ligands agonistes des récepteurs β_3 adrénergiques décrits jusqu'à ce jour qui répondent à la structure suivante:



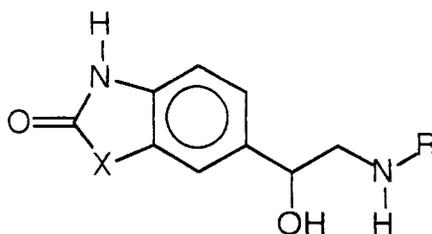
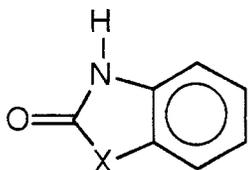
$n=1$ ou 2 , $m=0$ ou 1 , $R=OH$, Oalkyl, CH_3 , $N-CH_2-CH_2-O-CH_3$, alkyl= 2 à 4 carbones, $X=O$ ou CH_2 .

Ces produits appartiennent à deux familles chimiques principales, les phényléthanolamines (PEA) et les aryloxypropanolamines (AOPA) ce qui leur confère une analogie structurale avec les ligands des récepteurs β_1 et β_2 . En revanche, ils se différencient par la nature du substituant de la fonction amine, substituant caractérisé par la présence du pharmacophore de type acide benzoïque ou acide phénoxyacétique auquel semble attaché la sélectivité β_3 .

Des travaux antérieurs réalisés au sein du laboratoire (Vaccher et al., 1986; Moussavi et al., 1989) ont montré que les hétérocycles benzazolinoniques constituent d'excellents bioisostères du pyrocatechol élément structural caractéristique de l'adrénaline et de la noradrénaline, avec l'avantage de caractéristiques pharmacocinétiques nettement améliorées pour ce qui concerne la lipophilie et la stabilité métabolique. Ces travaux se sont traduits par la préparation de diverses phényléthanolamines benzazolinoniques dont l'un des représentants ($X=O$, R =isopropyle) a été développé jusqu'aux essais cliniques (phase II) pour ses propriétés β bloquantes



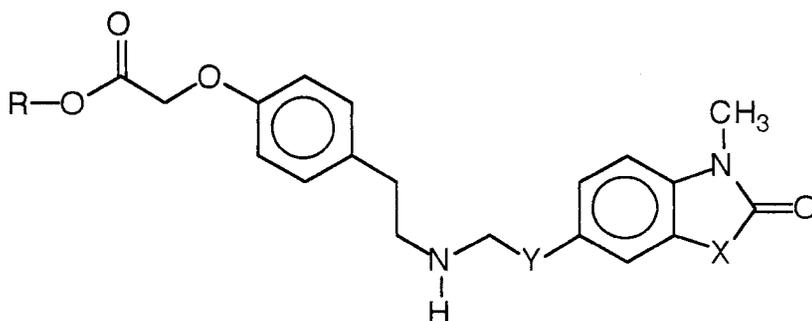
Pyrocatechol



X=O, S

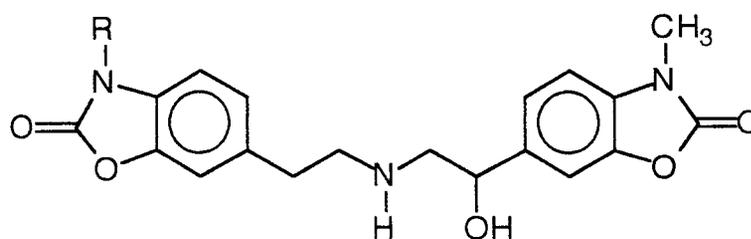
Compte tenu de l'intérêt présenté par ces dérivés, ils nous a semblé intéressant de développer un programme de recherche dans le domaine des ligands β 3 adrénergiques en utilisant les pharmacophores benzazolinoniques.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé deux séries de composés caractérisés par une structure de PEA ou d'AOPA benzazolinoniques dont l'atome d'azote se trouve substitué par le pharmacophore de type phénoxyacétique dans le but de leur conférer une éventuelle sélectivité β 3. Ces composés répondent à la formule suivante:



	R	X	Y	, HCl
DJF1	Et	O	CH-OH	
DJF2	H	O	CH-OH	
DJF3	Et	O	C=O	
DJF4	H	O	C=O	
DJF5	Et	S	CH-OH	
DJF6	H	S	CH-OH	
DJF7	Et	O	(CH-OH)-CH ₂ -O	
DJF8	H	O	(CH-OH)-CH ₂ -O	
DJF9	Et	S	(CH-OH)-CH ₂ -O	
DJF10	H	S	(CH-OH)-CH ₂ -O	

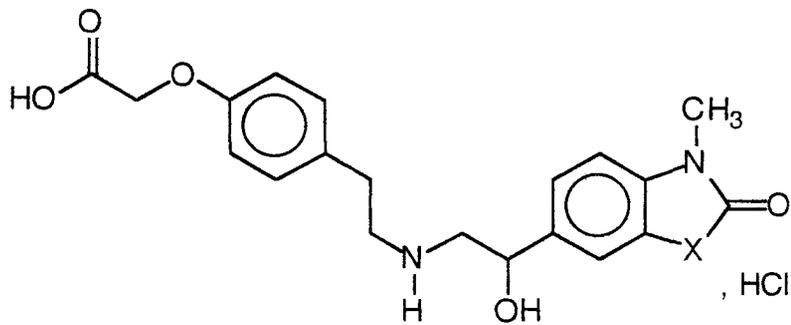
Puis dans un second temps, nous avons envisagé la possibilité d'utiliser l'hétérocycle lui même comme pharmacophore β 3 soit par le caractère acide de l'atome d'hydrogène porté par l'atome d'azote hétérocyclique soit par substitution de cet atome d'hydrogène par une chaîne de type acétique. Ceci nous a conduit à la synthèse de composés répondant à la structure suivante:



	R
DJF11	H
DJF12	CH ₂ -COOET
DJF13	CH ₂ -COOH

Première partie:

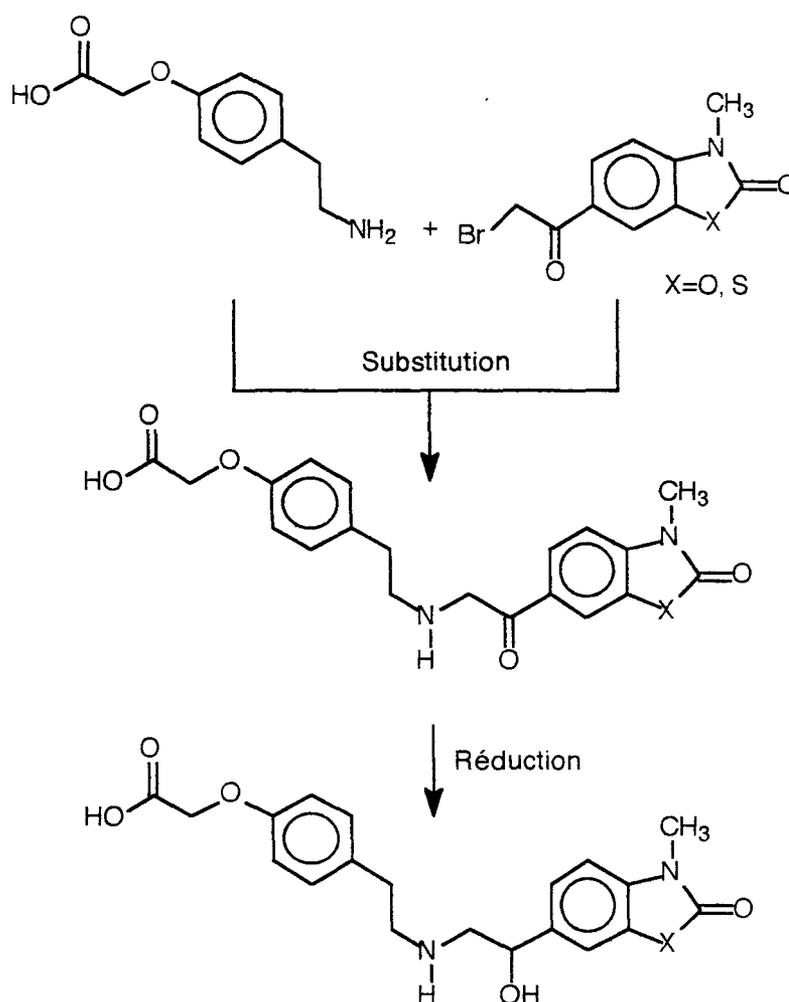
SYNTHESE DES CHLORHYDRATES DE N-(2-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYL)- 2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINES



X=O, S

A. PREMIERE VOIE DE SYNTHESE:

Dans un premier temps, nous avons étudié la réaction de substitution des 6-bromoacétyl-3-méthylbenzazolinones par la 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine. Cette réaction suivie de la réduction en alcools des aminocétone intermédiaires représente la voie d'accès la plus courte aux chlorhydrates de N-(2-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)-2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamines:

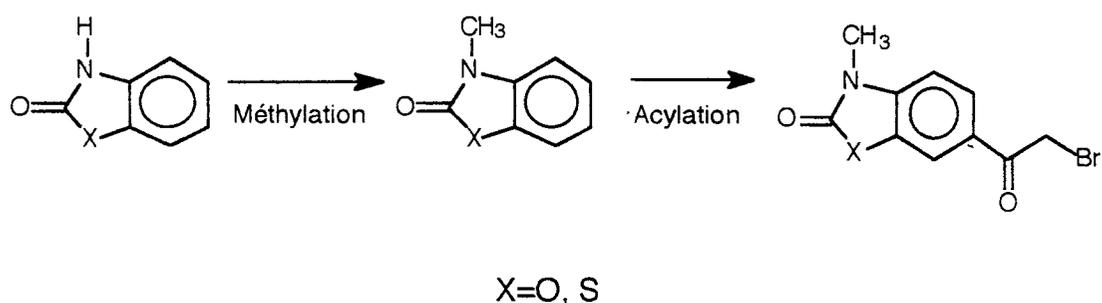


1- PREPARATION DES MATIERES PREMIERES:

La première partie de ce travail a consisté en la préparation des matières premières: les 6-bromoacétyl-3-méthylbenzazolinones et le chlorhydrate de 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine.

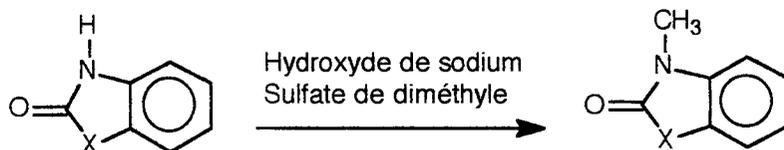
6-Bromoacétyl-3-méthylbenzazolinones:

Les 6-bromoacétyl-3-méthylbenzazolinones ont été préparées par méthylation des benzazolinones puis acylation des 3-méthylbenzazolinones.



3-Méthylbenzazolinones:

La méthylation de l'atome d'azote benzazolinonique a été réalisée en milieu basique aqueux: en présence de soude 0,5 M, les benzazolinones forment un sel sodique, hydrosoluble, plus réactif vis à vis des agents alkylants électrophiles tels que le sulfate de diméthyle.

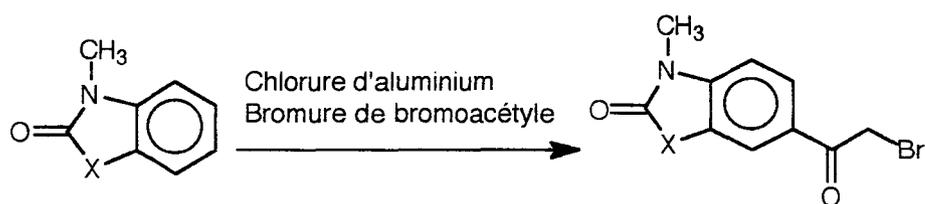


En série oxygénée, la réaction a été réalisée à 0°C de façon à éviter la dégradation du produit par ouverture de l'hétérocycle. La pureté des 3-méthylbenzazolinones obtenues après lavage a été jugée suffisante pour ne pas nécessiter de recristallisation.

6-Bromoacétyl-3-méthylbenzazolinones (Aichaoui et al., 1992; Yous et al., 1994):

L'acylation des 3-méthylbenzazolinones a été réalisée par le bromure de bromoacétyle dans le N,N-diméthylformamide en présence de chlorure d'aluminium.

La réaction est hautement régiosélective et permet la synthèse exclusive du dérivé monosubstitué en position 6 (Aichoui et al., 1992; Yous et al., 1994).

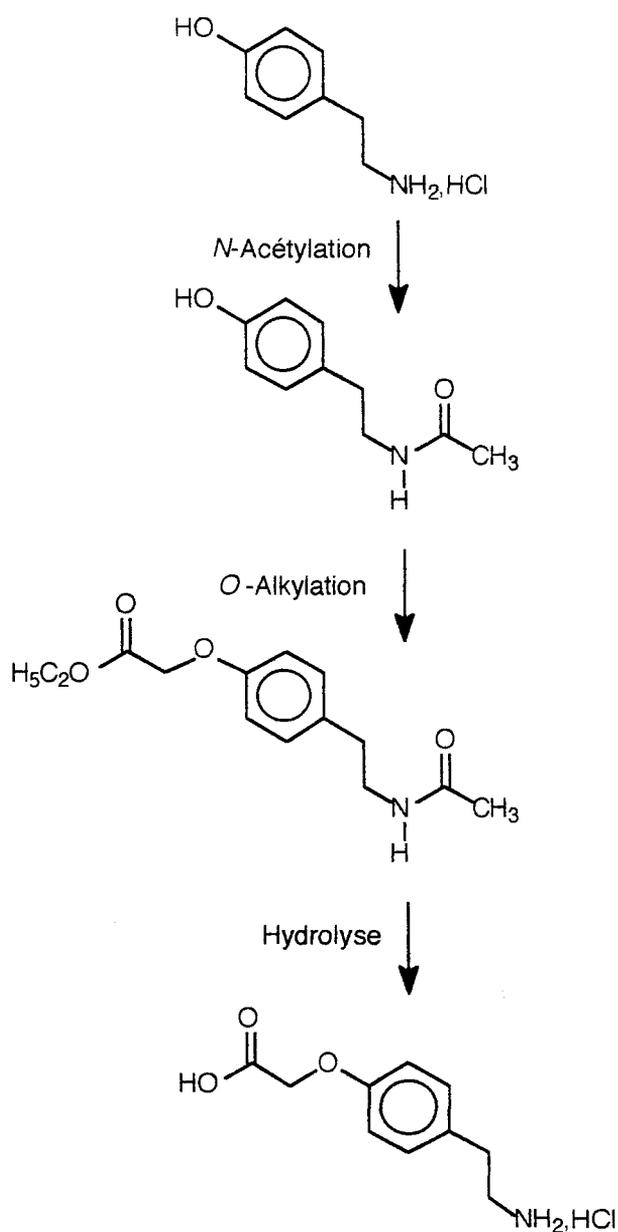


X=O, Rdt=65%; X=S, Rdt=80%

Seule la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone a nécessité une purification par recristallisation. La 6-bromocétone benzothiazolinonique, quant à elle, a été utilisée brute pour la réaction de substitution suivante.

Chlorhydrate de 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine:

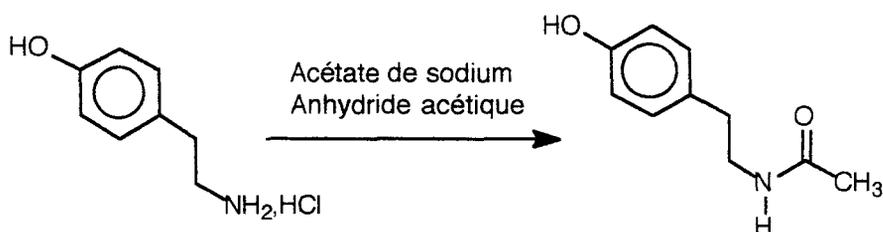
Le chlorhydrate de 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine a été préparé à partir du chlorhydrate de 2-(4-hydroxyphényl)éthylamine (tyramine) selon le schéma de synthèse suivant:



Dans un premier temps, nous avons protégé la fonction amine primaire de la matière première par un groupement acétyle de façon à éviter toute réaction de substitution de l'amine lors de la seconde étape: l'alkylation du phénol par le bromoacétate d'éthyle. La troisième étape permet d'hydrolyser simultanément l'amide en l'amine et l'ester en l'acide correspondant.

N-Acétyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine (Halmekoski, 1966):

La N-acétylation de l'aminophénol de départ a été réalisée par action de l'anhydride acétique en milieu aqueux tamponné par de l'acétate de sodium.

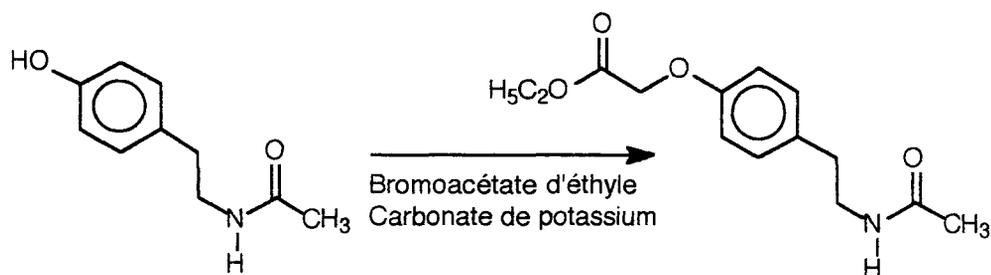


Rdt=58%

La quantité d'eau utilisée comme solvant est déterminante pour le rendement de la réaction. Le rendement décrit de 58% est le rendement maximum observé. Il a été obtenu avec le volume minimum d'eau permettant la dissolution du produit de départ (1g de chlorhydrate de départ dans 5 ml d'eau).

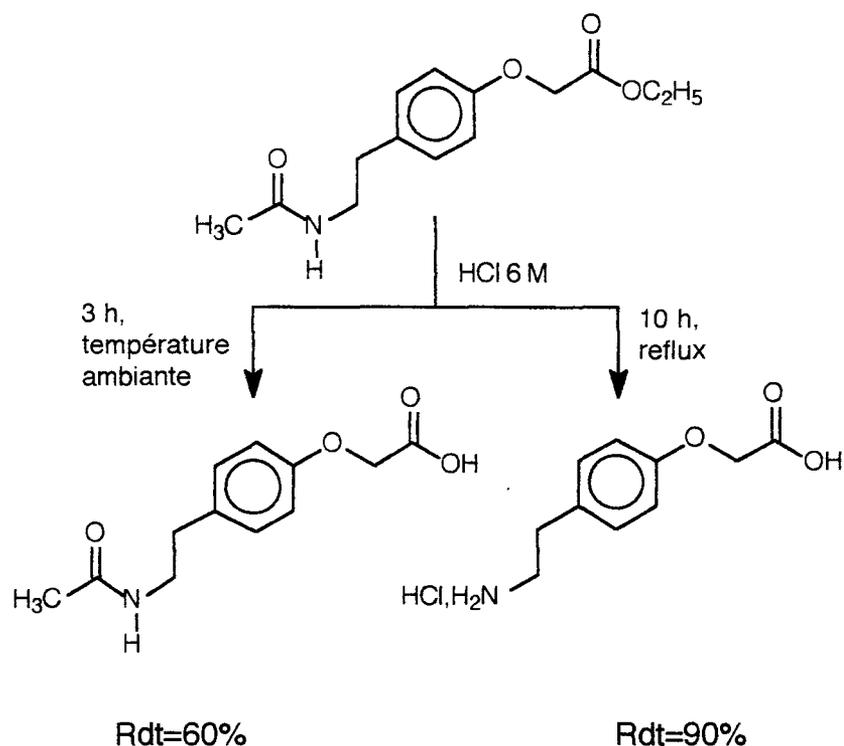
N-Acétyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:

L'alkylation du phénol a été réalisée en milieu hétérogène par action du bromoacétate d'éthyle en présence de carbonate de potassium. Le rôle du carbonate de potassium est d'augmenter la nucléophilie de l'oxygène phénolique et de neutraliser l'acidité qui se forme lors de la substitution. La *N*-acétyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine a été obtenue avec un rendement de 76%.



Rdt=76%

*Chlorhydrate de 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine,
N-acétyl-2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine:*



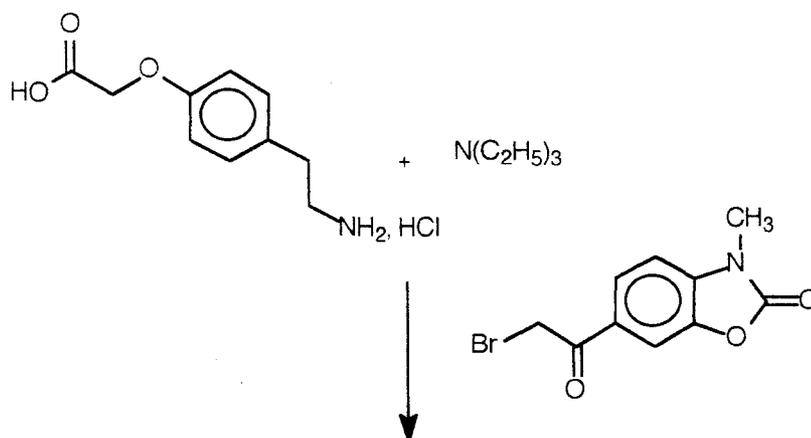
L'hydrolyse simultanée de l'amide en amine et de l'ester en l'acide correspondant a été réalisée par action d'une solution d'acide chlorhydrique 6 M à reflux pendant 10 heures. Le chlorhydrate de 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine a été isolé puis purifié avec un rendement de 90%.

L'hydrolyse à température ambiante pendant 3 heures de la N-acétyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine conduit sélectivement à la N-acétyl-2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine avec un rendement de 60%.

2. SUBSTITUTION DE LA 6-BROMOACÉTYL-3-METHYLBENZOXAZOLINONE PAR LA 2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINE:

Les essais de substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine ont été réalisés dans les conditions suivantes:

le chlorhydrate d'amine a été dissout dans de l'éthanol à 95° en présence de deux équivalents de triéthylamine. Après quelques minutes sous agitation magnétique et à reflux, on note la formation d'un précipité. Le dérivé halogéné est alors ajouté.

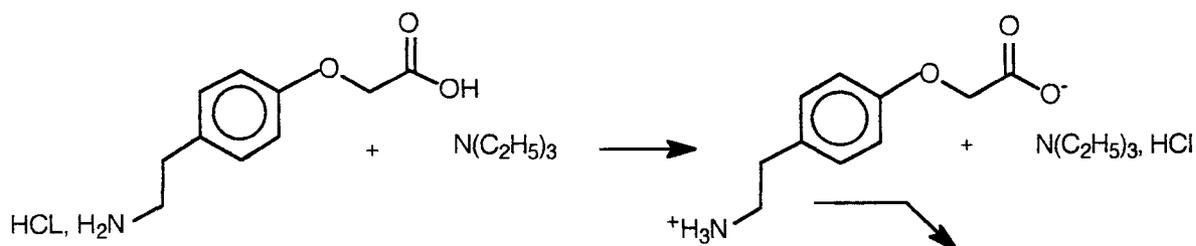


La 2-(4-carboxyméthoxyphényl)
 éthylamine ne réagit pas avec
 la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone

L'analyse du milieu réactionnel par chromatographie sur couche mince, après quelques minutes de réaction, ne permet pas de voir une diminution de la quantité de dérivé halogéné. En revanche, l'amine de départ semble avoir disparu.

L'analyse par spectrométrie dans l'infrarouge du précipité formé a montré qu'il s'agissait de l'acide aminé de départ sous forme zwitterionique. On note en effet la présence des bandes d'absorption à 2900, 2600 et 2100 cm^{-1} liées à la présence du groupement NH_3^+ et la présence de la bande à 1570 cm^{-1} liée à la présence du CO d'un groupement carboxylate. De plus la bande CO de l'acide carboxylique de départ à 1760 cm^{-1} a totalement disparu.

La formation du zwitterion résulte probablement de l'action d'un équivalent de triéthylamine sur le chlorhydrate de 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine.



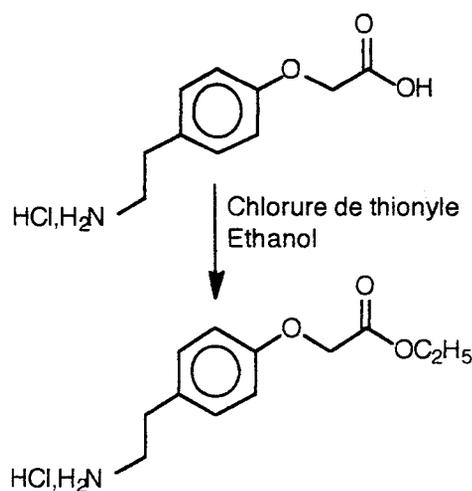
Le composé particulièrement insoluble précipite dans le milieu réactionnel et interdit toute réaction avec la bromocétone.

Il nous a donc semblé intéressant de préparer la 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine. En effet la présence de la fonction ester devrait empêcher la formation du zwitterion lors de l'addition de triéthylamine.

3. SUBSTITUTION DE LA 6-BROMOACÉTYL-3-METHYLBENZOXAZOLINONE PAR LA 2-(4-ÉTHOXYCARBONYLMÉTHOXYPHÉNYL)ÉTHYLAMINE:

Chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:

Le chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine a été préparé avec un rendement de 80% par estérification de l'acide correspondant, à reflux dans l'éthanol absolu, en présence de chlorure de thionyle.

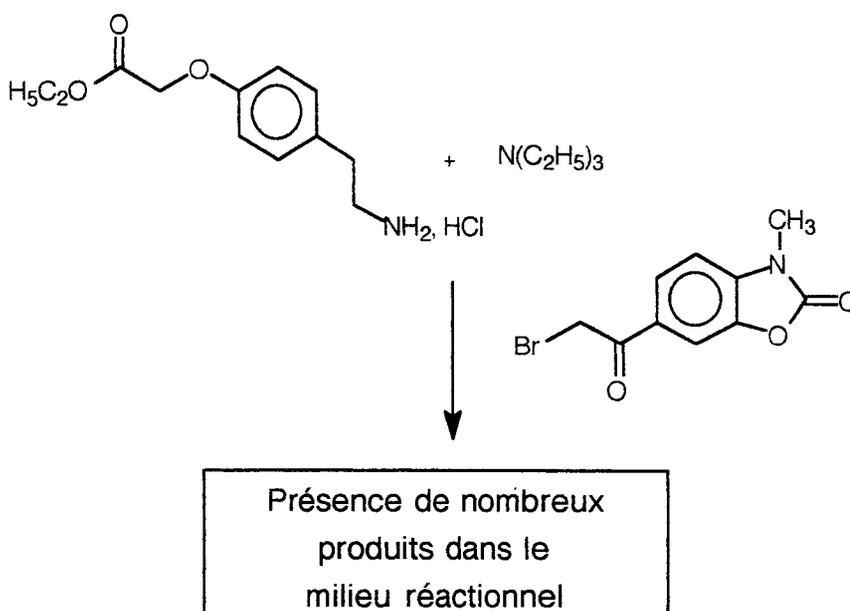


Rdt=80%

Substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:

Les essais de substitution ont été réalisés dans les conditions décrites précédemment (voir p 51). L'analyse du milieu réactionnel par chromatographie sur couche mince a révélé la présence de nombreux produits de réaction (en plus des matières premières). Les essais de

purification (recristallisation et chromatographie sur gel de silice) n'ont pas permis d'isoler de produits purs.



La formation de nombreux produits peut résulter de la polysubstitution de l'amine primaire par la bromocétone.

De façon à vérifier cette hypothèse nous avons préparé le dérivé N-monobenzylé de la 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine. La présence du groupement benzyle devrait limiter à une mono-substitution, la réaction de la bromocétone avec l'amine secondaire.

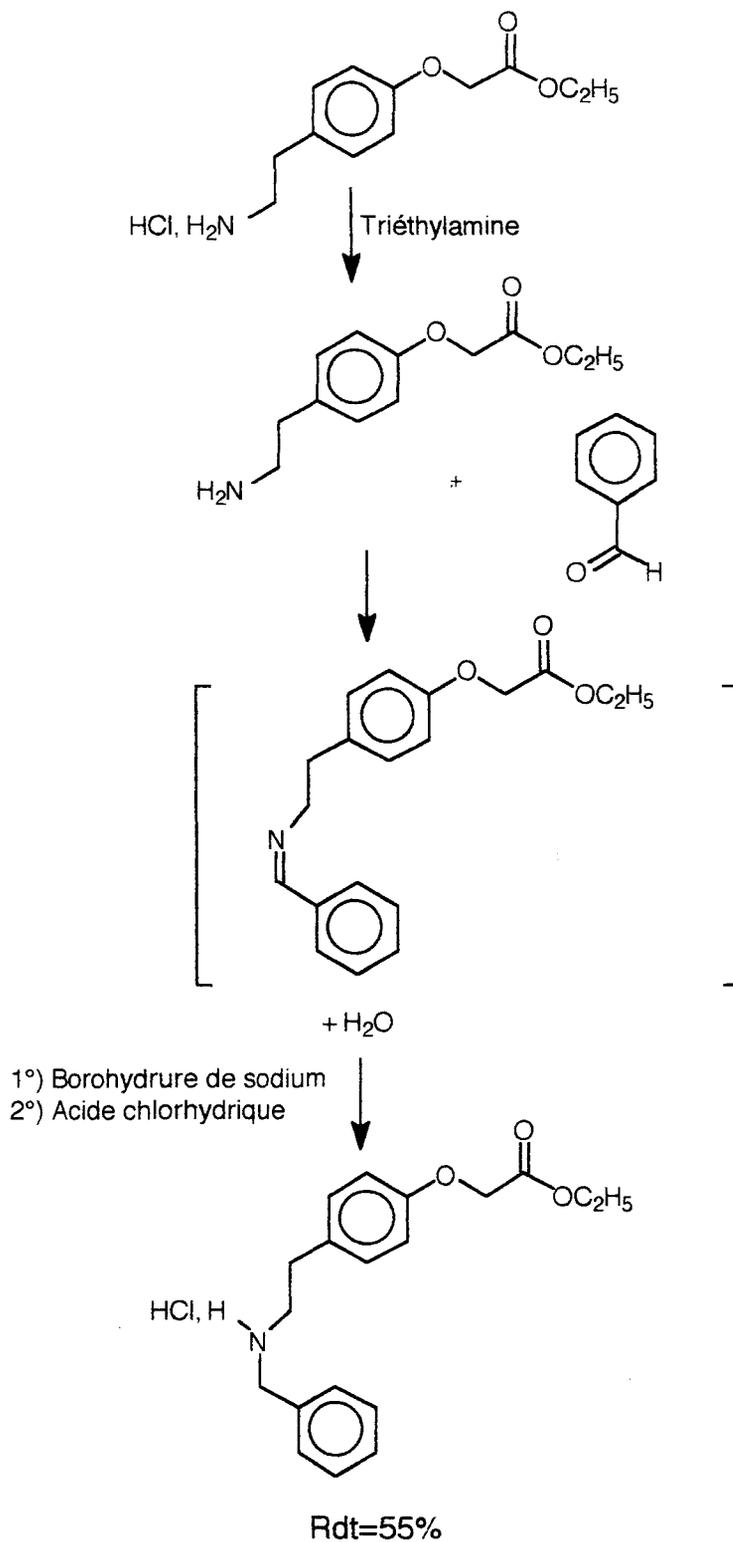
4. SUBSTITUTION DE LA 6-BROMOACETYL-3-METHYLBENZOXAZOLINONE PAR LA N-BENZYL-2-(4-ETHOXYCARBONYLMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINE:

Chlorhydrate de N-benzyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:

Le groupement benzyle a été introduit par amination réductrice du benzaldéhyde en présence de borohydrure de sodium (Howe et al., 1992):

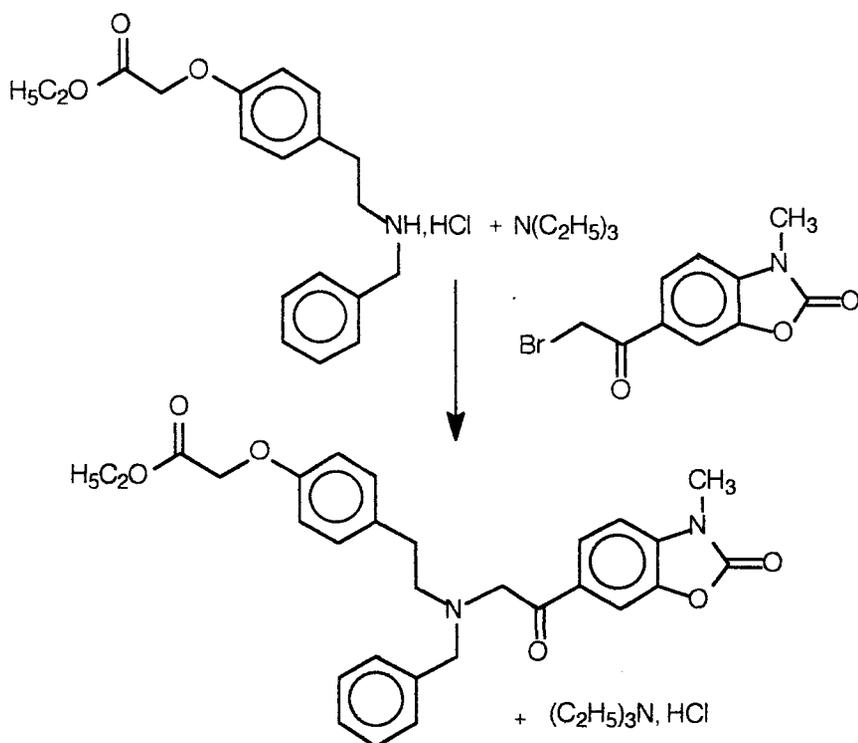
La 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine est déplacée de son chlorhydrate par la triéthylamine. Lors de l'addition du benzaldéhyde, il s'instaure un état d'équilibre entre d'une part l'amine primaire et le benzaldéhyde et d'autre part l'imine et une molécule d'eau. L'addition du borohydrure de sodium provoque la réduction de l'imine en l'amine

secondaire attendue et le déplacement de l'équilibre vers la formation de l'imine. L'amine benzylée a été obtenue avec un rendement de 55%.



Substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la N-benzyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:

La substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la N-benzyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine a été réalisée dans les conditions commentées précédemment (voir p 51 et p 53). L'amine tertiaire a été obtenue avec un rendement de 67%.

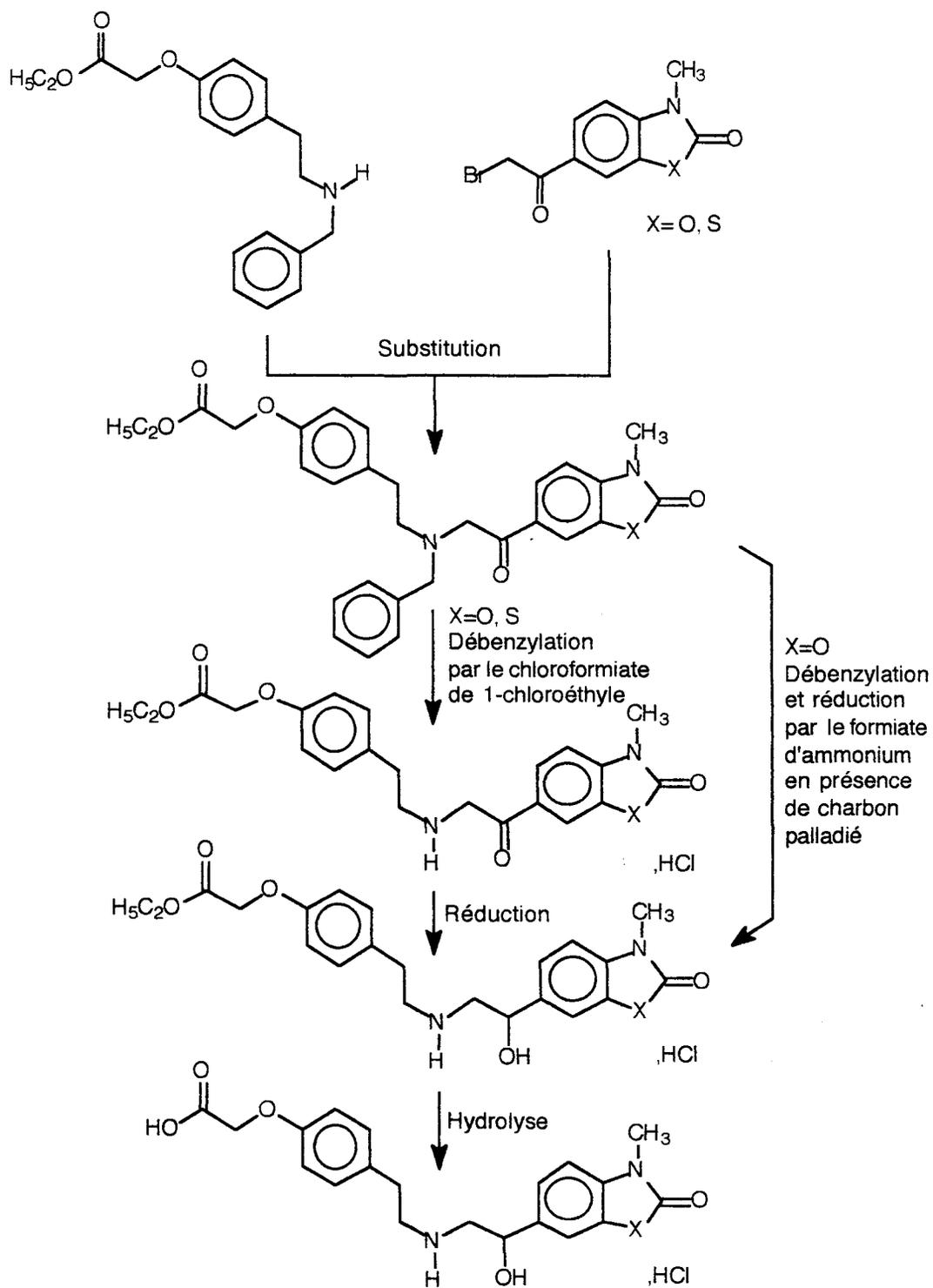


B. SECONDE VOIE DE SYNTHÈSE:

L'étude de la première voie de synthèse nous a permis, par étapes successives, d'établir la nature du dérivé de la 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine adéquat pour la substitution des 6-bromoacétyl-3-méthylbenzazolinones.

L'utilisation de cette matière première *N*-benzylée portant par ailleurs un groupement ester nous a amené à compléter notre premier schéma de synthèse (voir p 46) par des réactions de débenzylation et de réductions adaptées aux deux séries oxygénée et soufrée.

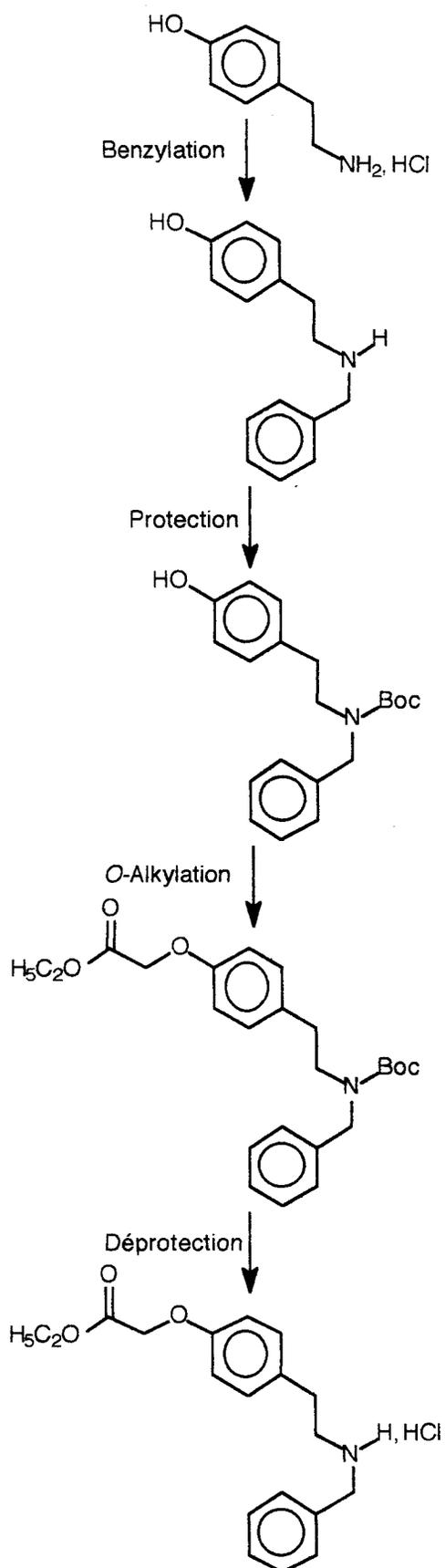
D'autre part, à ce stade de notre travail, il nous a semblé nécessaire de modifier la synthèse du chlorhydrate de *N*-benzyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine. Nous avons notamment utilisé le groupement tertibutyloxycarbonyle pour protéger la fonction amine lors de la *O*-alkylation par le bromoacétate d'éthyle. Par rapport au groupement acétyle décrit lors de la première voie de synthèse, celui-ci présente d'une part l'avantage d'être introduit et éliminé avec des meilleurs rendements, d'autre part il peut être éliminé dans des conditions compatibles avec la présence du groupement ester. Son utilisation nous a permis d'obtenir la matière première aminée avec un rendement global plus élevé et un nombre d'étapes intermédiaires restreint.



I. PREPARATION DES MATIERES PREMIERES:

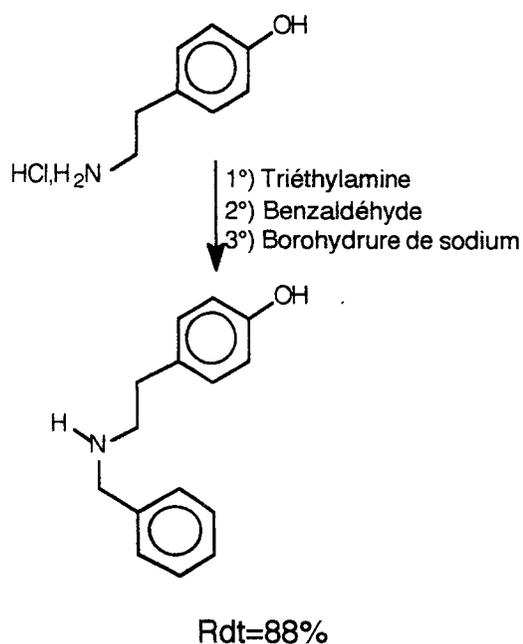
La préparation des 6-bromoacetyl-3-méthylbenzazolinones est identique à celle décrite pour la première voie de synthèse.

Chlorhydrate de N-benzyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:



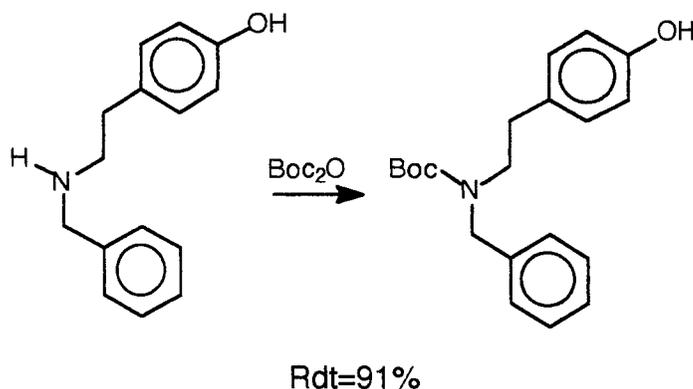
N-Benzyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine:

L'introduction du groupement benzyle a été réalisée avec 88 % de rendement, par action du benzaldéhyde sur la 2-(4-hydroxyphényl)éthylamine puis réduction *in situ* de l'imine intermédiaire par le borohydrure de sodium (Howe et al., 1992).



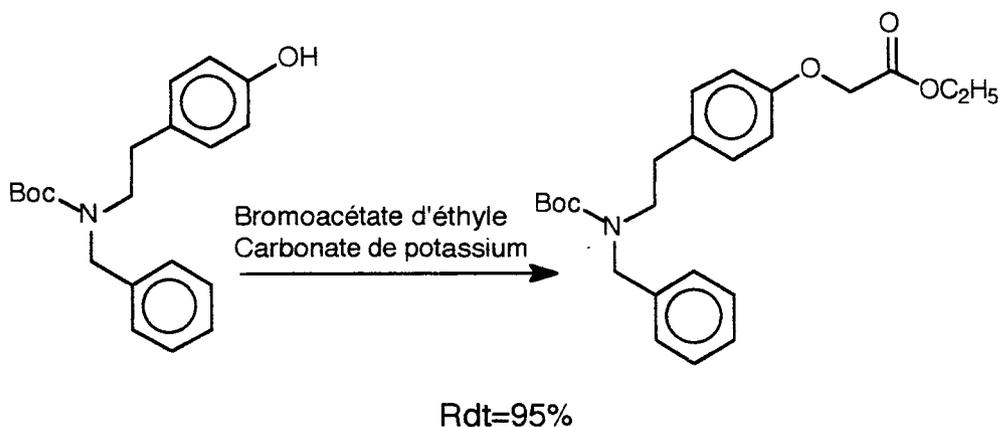
N-Benzyl-*N*-tertiobutyloxycarbonyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine:

Le groupement tertibutyloxycarbonyle a été introduit par réaction du carbonate de ditertiobutyle sur la *N*-benzyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine. L'uréthane attendu a été obtenu avec un rendement de 91%.



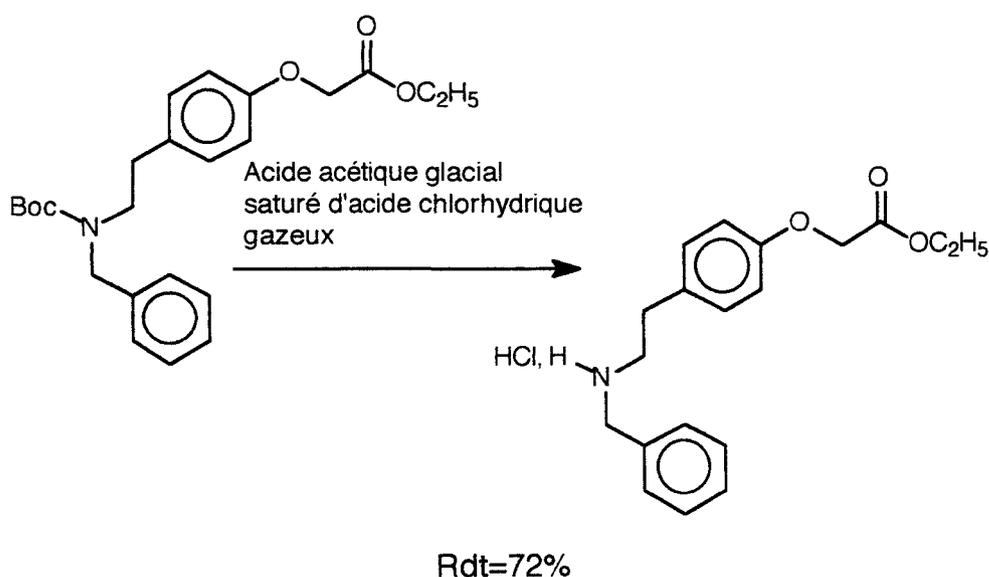
N-Benzyl-*N*-tertiobutyloxycarbonyl-2-(4-éthoxycarbonylméthyl oxyphényl)éthylamine:

La *N*-benzyl-*N*-tertiobutyloxycarbonyl-2-(4-éthoxycarbonylméthyl oxyphényl)éthylamine a été obtenue par *O*-alkylation du phénol en présence d'un excès de bromoacétate d'éthyle et de carbonate de potassium. Le rendement observé est de 95%.



Chlorhydrate de N-benzyl-2-(4-éthoxycarbonylméthyl oxyphényl)éthylamine:

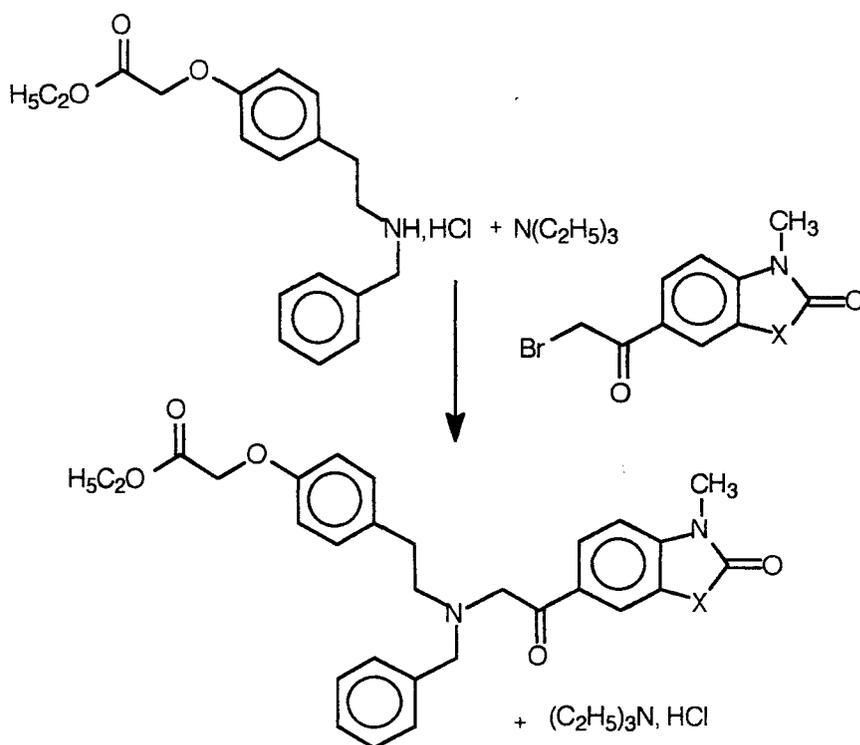
Le groupement tertibutyloxycarbonyl est éliminé par acidolyse dans l'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique gazeux.



Le chlorhydrate de *N*-benzyl-2-(4-éthoxycarbonylméthyl oxyphényl)éthylamine a été obtenu avec un rendement de 72%.

2. N-BENZYL-N-(2-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YL)-2-OXOETHYL)-2-(4-ETHOXYCARBONYLMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINES:

Les aminocétone en séries oxygénée et soufrée ont été obtenues par le même protocole expérimental. Une différence est apparue toutefois au niveau de la purification. La N-benzyl-N-(2-(3-méthyl-benzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine pure a été obtenue par recristallisation de la base, le chlorhydrate correspondant étant difficile à obtenir sous forme cristallisée. En revanche, l'analogue benzothiazolinonique pur a été obtenu par recristallisation du chlorhydrate.

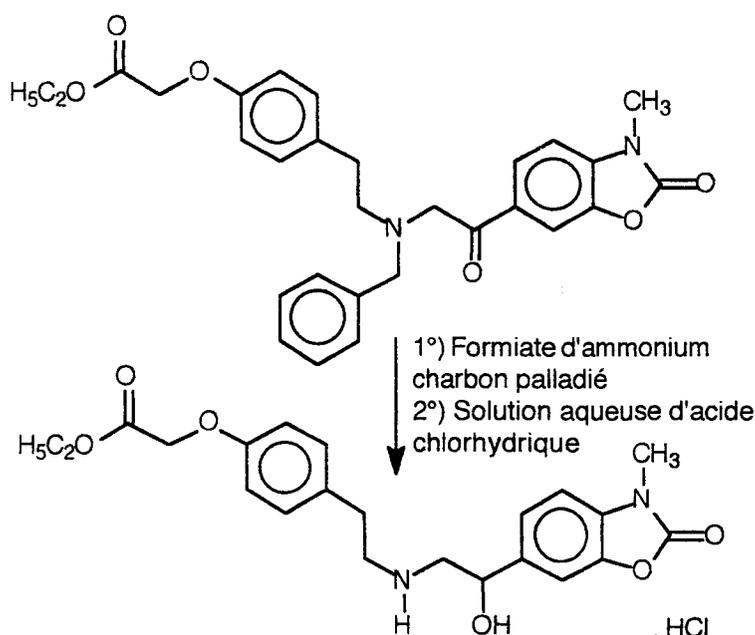


Les rendements observés sont respectivement de 67 et 59 % en séries oxygénée et soufrée.

3. CHLORHYDRATES DE N-(2-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YL)-2-OXOETHYL)-2-(4-ETHOXYCARBONYLMETHYLOXYPHENYL) ETHYLAMINES:

Débenzylation par le formiate d'ammonium en présence de charbon palladié:

L'action du formiate d'ammonium en présence de charbon palladié sur le chlorhydrate de N-benzyl-N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine a provoqué la débenzylation (Adger 1987) mais aussi la réduction simultanée de la fonction cétonique en alcool. Le chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine a été obtenu avec un rendement de 48 %.

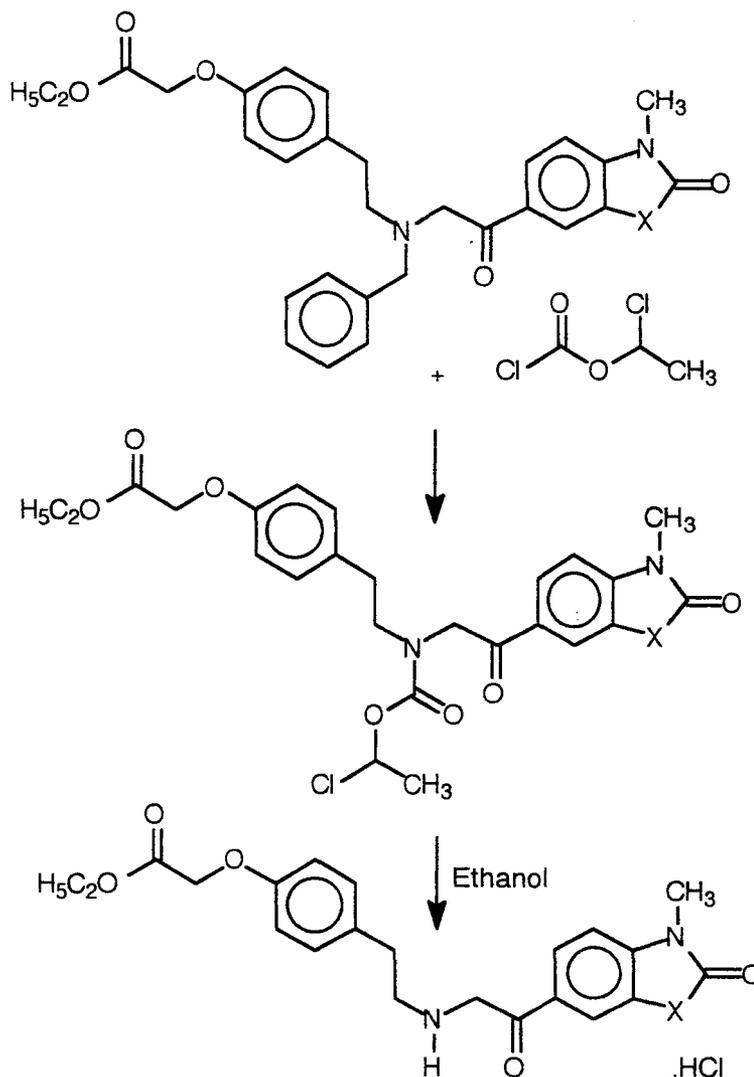


Rdt=48%

En revanche, cette méthode n'a pas permis de débenzyler l'analogue benzothiazolinonique. Ce manque de réactivité a été attribué à la présence de l'atome de soufre qui agit en poison de catalyseur. Nous avons alors eu recours au chloroformiate de 1-chloroéthyle (Olofson et al., 1994; Yang et al., 1992; Kanth et al., 1994).

Débenzylation par le chloroformiate de 1-chloroéthyle (Olofson et al., 1994; Yang et al., 1992; Kanth et al., 1994):

Le chloroformiate de 1-chloroéthyle réagit avec les amines tertiaires benzylées pour former un uréthane intermédiaire. Au cours de cette substitution, le groupement benzyle est éliminé. L'alkoolyse ultérieure du groupement uréthane libère l'amine secondaire.

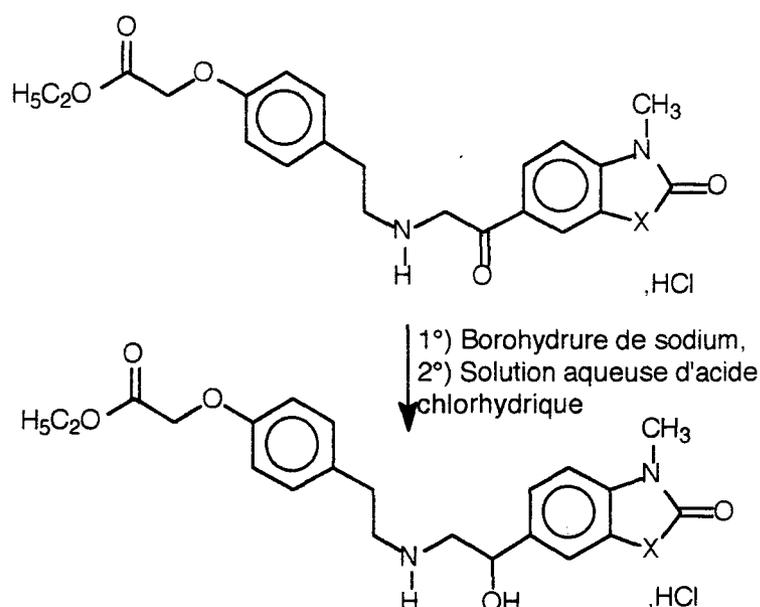


X=O, Rdt=70%; X=S, 75%

Les chlorures de N-2-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamines ont été obtenus avec des rendements de 70 % et 75 % respectivement en séries oxygénée et soufrée.

4. CHLORHYDRATES DE N-(2-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYL)-2-(4-ETHOXYCARBONYLMETHYLOXYPHENYL) ETHYLAMINES:

Les chlorhydrates de N-(2-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamines ont été obtenus après réduction des aminocétone correspondantes par le borohydrure de sodium dans le méthanol. Les rendements observés sont de 70 et 88 % respectivement en séries oxygénée et soufrée.

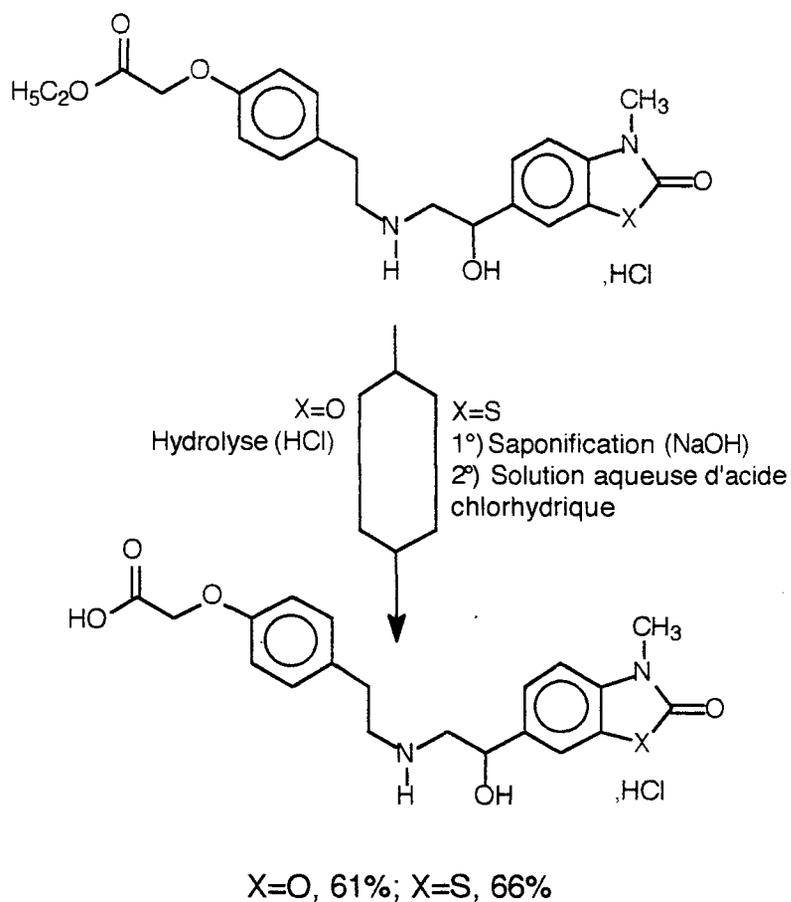


X=O, Rdt=70%; X=S, Rdt=88%

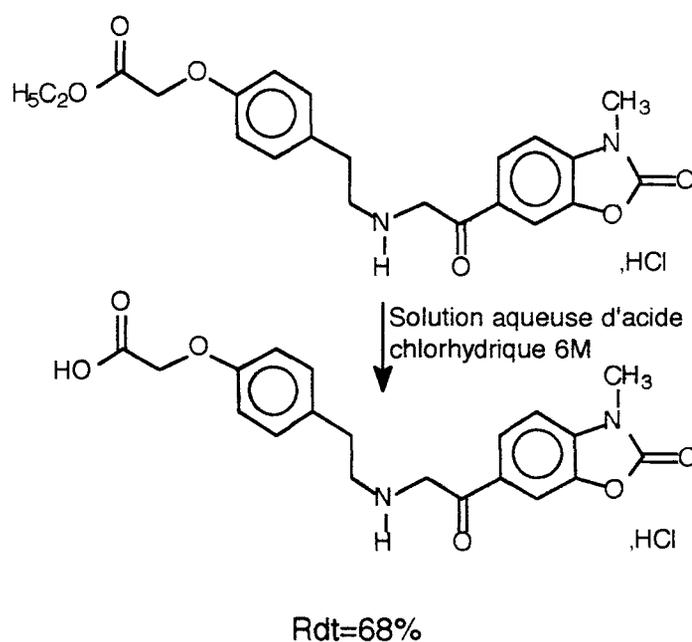
5. CHLORHYDRATES DE N-(2-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYL)-2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL) ETHYLAMINES:

L'acide en série oxygénée a été préparé par hydrolyse de l'ester correspondant dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 M à reflux avec un rendement de 61%.

L'analogue benzothiazolinonique a été obtenu par saponification. Cette méthode semble dans ce cas plus appropriée que l'hydrolyse acide. L'hydrolyse en milieu acide chlorhydrique aqueux 6 M n'a pas fourni, comme c'est le cas en série oxygénée, un produit pur et cristallisé mais relativement dégradé.



6. CHLORHYDRATE DE N-(2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-OXOETHYL)-2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINE:

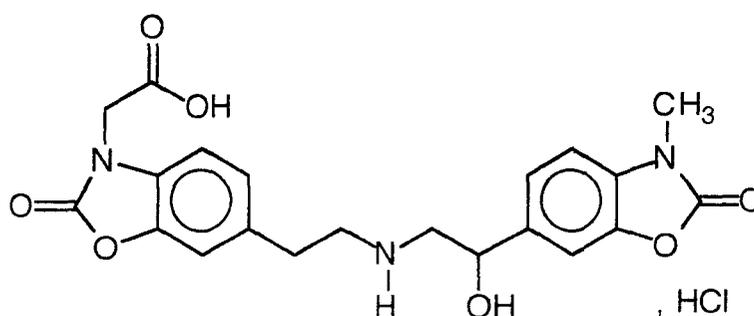


Le chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-

2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine a été préparé avec un rendement de 68 % par hydrolyse en milieu acide chlorhydrique de l'ester correspondant dans les conditions décrites ci-dessus.

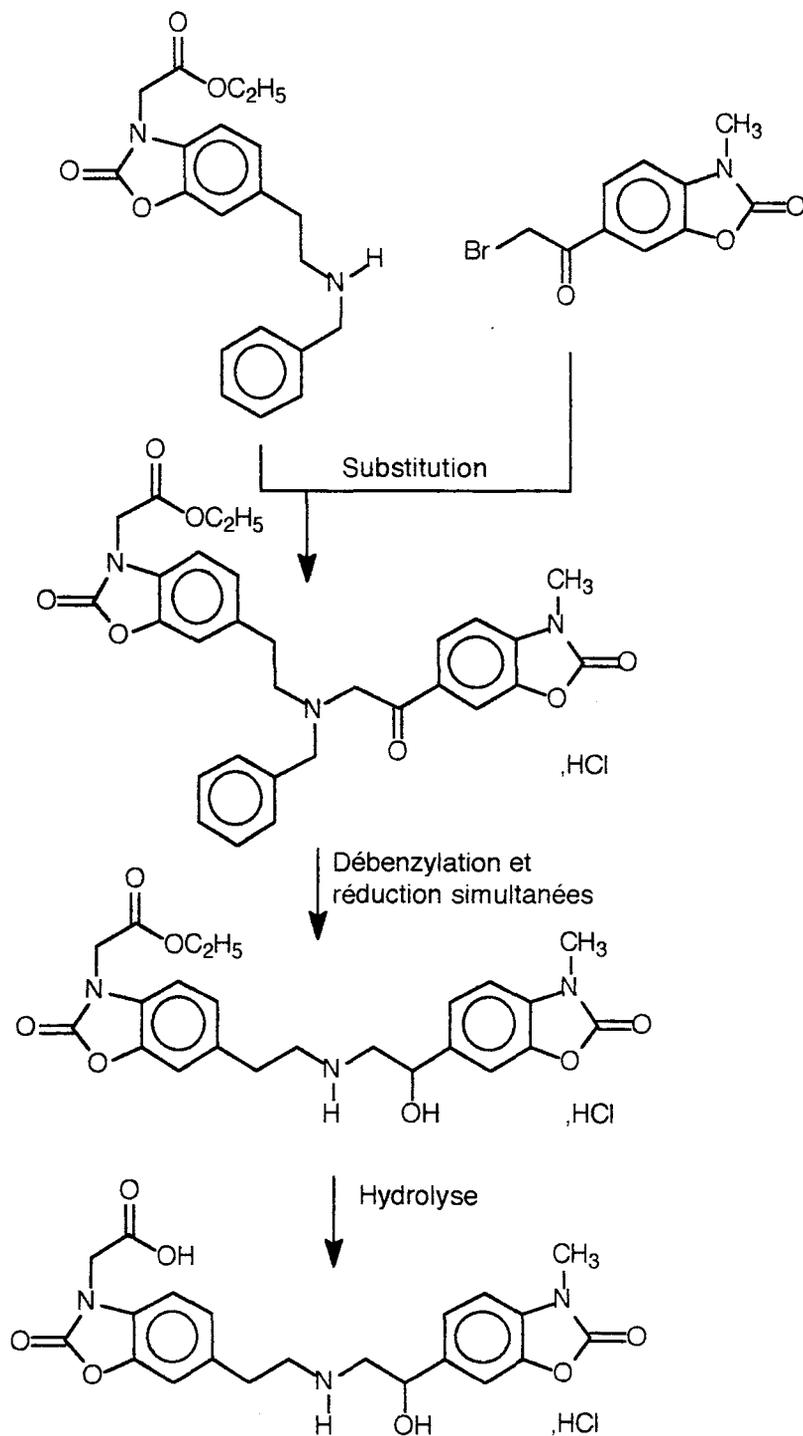
Deuxième partie:

SYNTHESE DU CHLORHYDRATE DE N-(2-(3-CARBOXYMETHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYL)- 2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYLAMINE



I. STRATEGIE DE SYNTHÈSE:

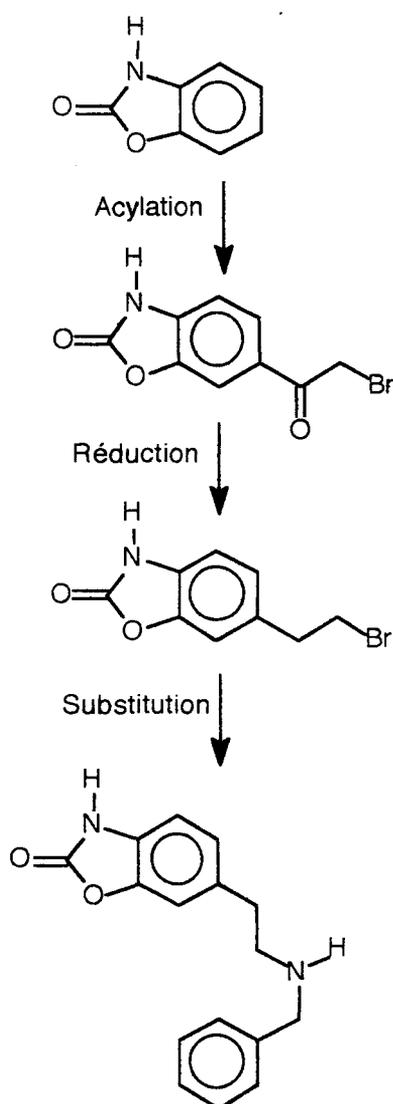
Pour préparer le chlorhydrate de N-2-(3-carboxyméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine nous avons reproduit et adapté le schéma de synthèse précédemment décrit (voir p 58).



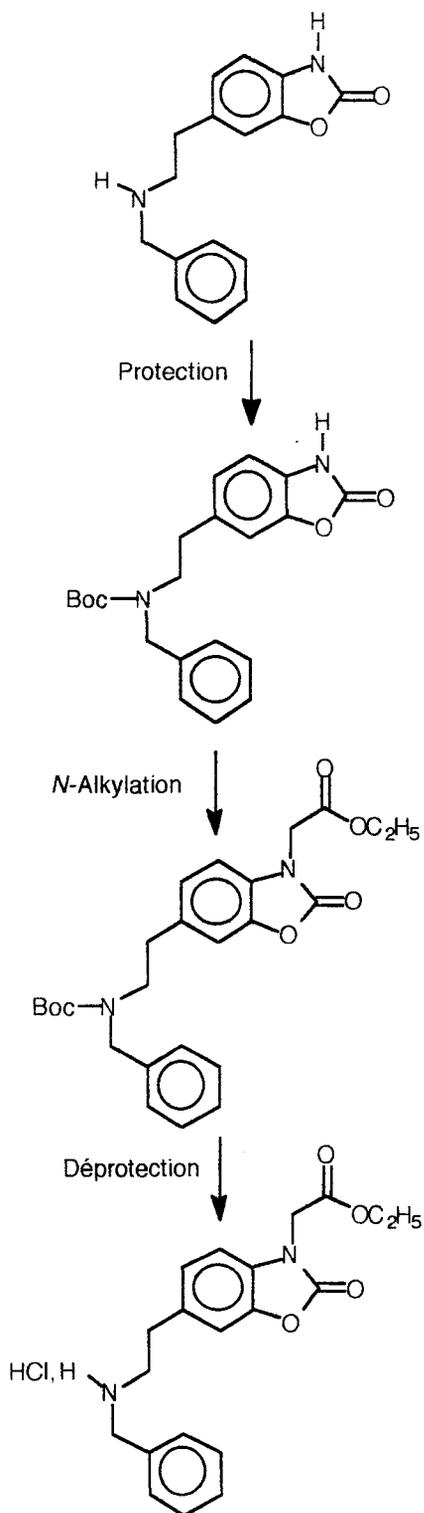
La 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone a été substituée par une amine secondaire benzylée portant par ailleurs un groupement ester: la N-benzyl-2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine. L'amine tertiaire intermédiaire a ensuite subi les réactions de débenzylation, réduction et hydrolyse.

2. CHLORHYDRATE DE N-BENZYL-2-(3-ETHOXYCARBONYLMETHYL BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE:

Pour préparer la N-benzyl-2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine nous avons d'abord synthétisé la N-benzyl-(2-benzoxazolinon-6-yl)éthylamine.

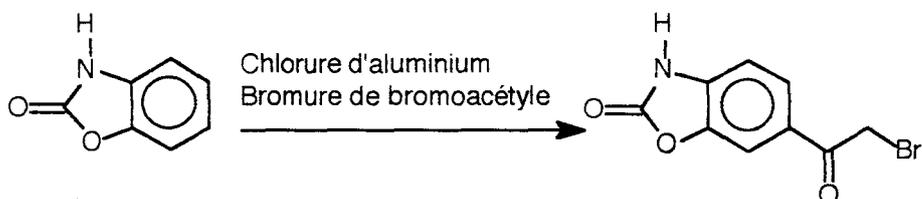


La N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine a ensuite permis d'obtenir la N-benzyl-2-(3-éthoxycarbonylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine après les réactions de protection, de N-alkylation et déprotection.



6-Bromoacétylbenzoxazolinone:

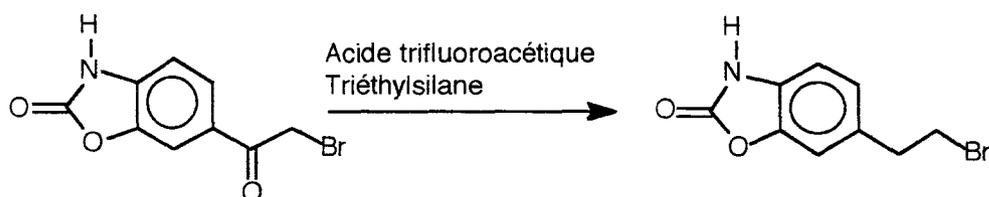
La bromocétone a été obtenue par acylation de la benzoxazolinone dans le N,N-diméthylformamide par le bromure de bromoacétyle en présence de chlorure d'aluminium. Le rendement observé est de 82%. La pureté de la 6-bromoacétylbenzoxazolinone brute obtenue n'a pas nécessité de purification ultérieure par recristallisation (Aichaoui et al., 1992).



Rdt=82%

6-(2-Bromoéthyl)benzoxazolinone:

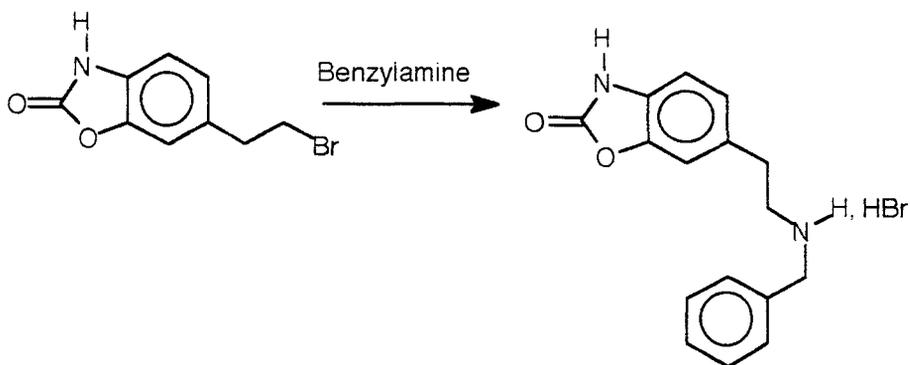
La réduction du groupement cétonique a été réalisée en milieu acide trifluoroacétique par action du triéthylsilane (West et al., 1973). La 6-(2-bromoéthyl)benzoxazolinone brute obtenue avec un rendement de 75% a été directement utilisée pour la réaction suivante.



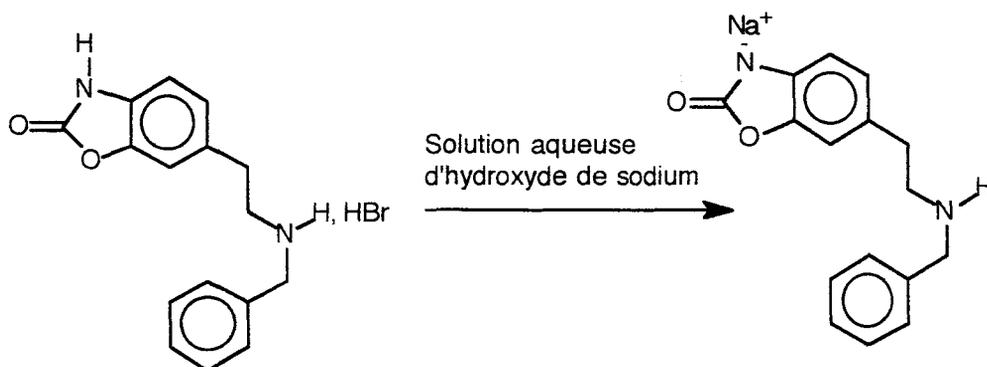
Rdt=75%

N-Benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine:

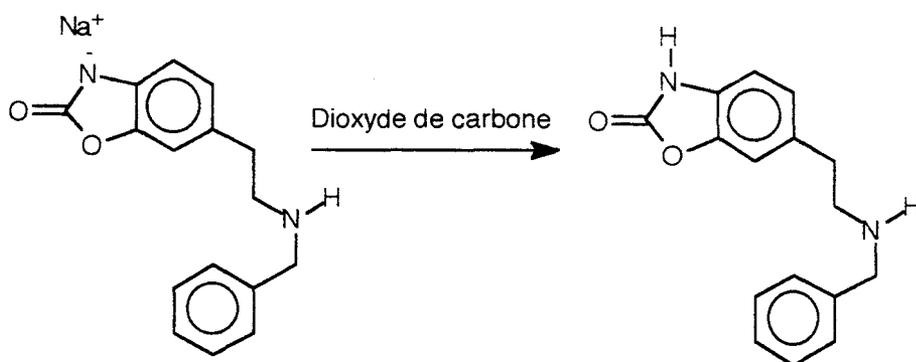
L'amine secondaire a été préparée par substitution de la 6-(2-bromoéthyl)benzoxazolinone par la benzylamine dans l'acétonitrile à température ambiante. Lors de la substitution, l'amine secondaire forme un sel avec l'acide bromhydrique formé au cours de la réaction. Le bromhydrate précipite dans le milieu, il est recueilli par filtration.



L'amine est ensuite déplacée de son sel par dissolution dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. Le caractère fortement basique de l'amine secondaire implique l'utilisation d'une base forte telle que l'hydroxyde de sodium. Le carbonate de potassium en solution aqueuse et la triéthylamine en solution méthanolique se sont, en effet, révélés être des bases trop faibles. Lors de la dissolution dans la solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, la fonction acide benzoxazolinonique forme un sel sodique.



La solution aqueuse basique est ensuite saturée de dioxyde de carbone. L'acide carbonique formé provoque la libération de la benzoxazolinone sous forme acide mais ne forme pas de sel avec l'amine secondaire. La N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine est ensuite isolée par extraction.

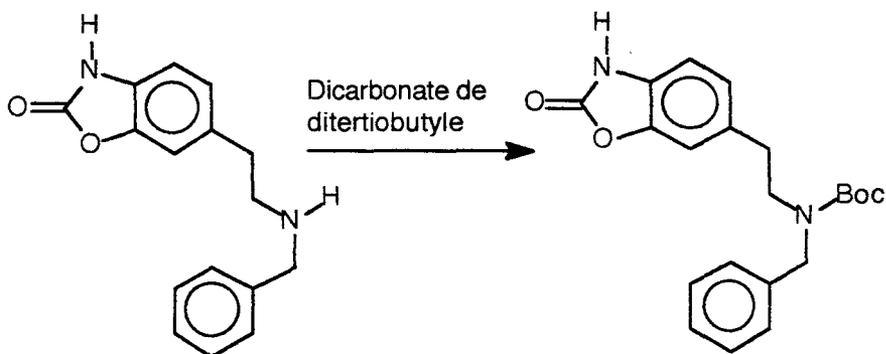


Rdt=78%

La N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine a été obtenue avec un rendement de 78%.

N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine:

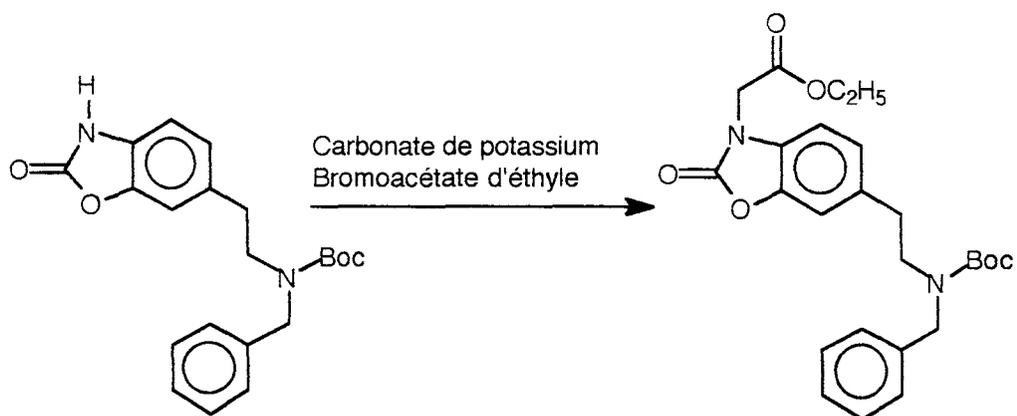
Le groupement tertibutyloxycarbonyl a été introduit par action sélective du dicarbonate de ditertibutyle sur l'amine secondaire de la N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine avec un rendement de 85%.



Rdt=85%

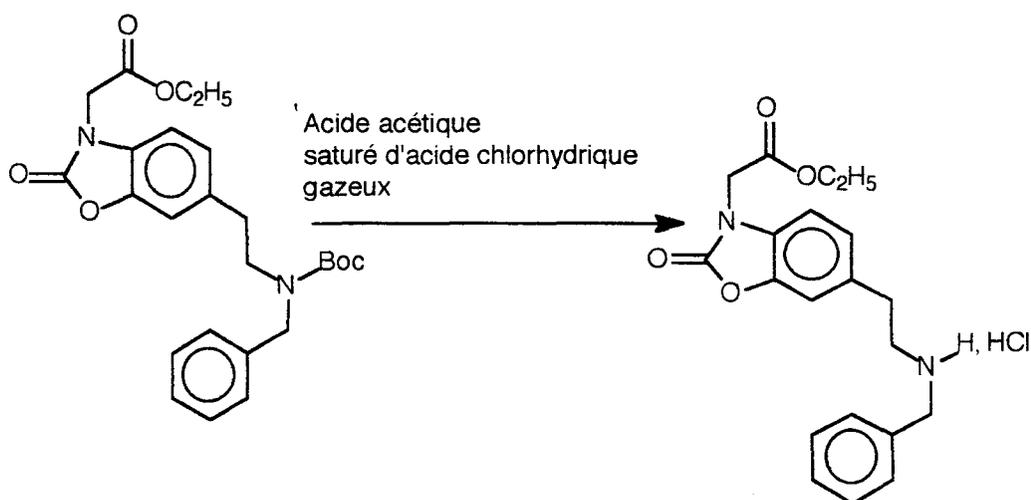
N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine:

La N-alkylation de l'atome d'azote benzoxazolinonique a été réalisée en milieu hétérogène dans l'acétone anhydre en présence de carbonate de potassium par le bromoacétate d'éthyle. La N-benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine a été obtenue avec un rendement de 91%.



Chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine:

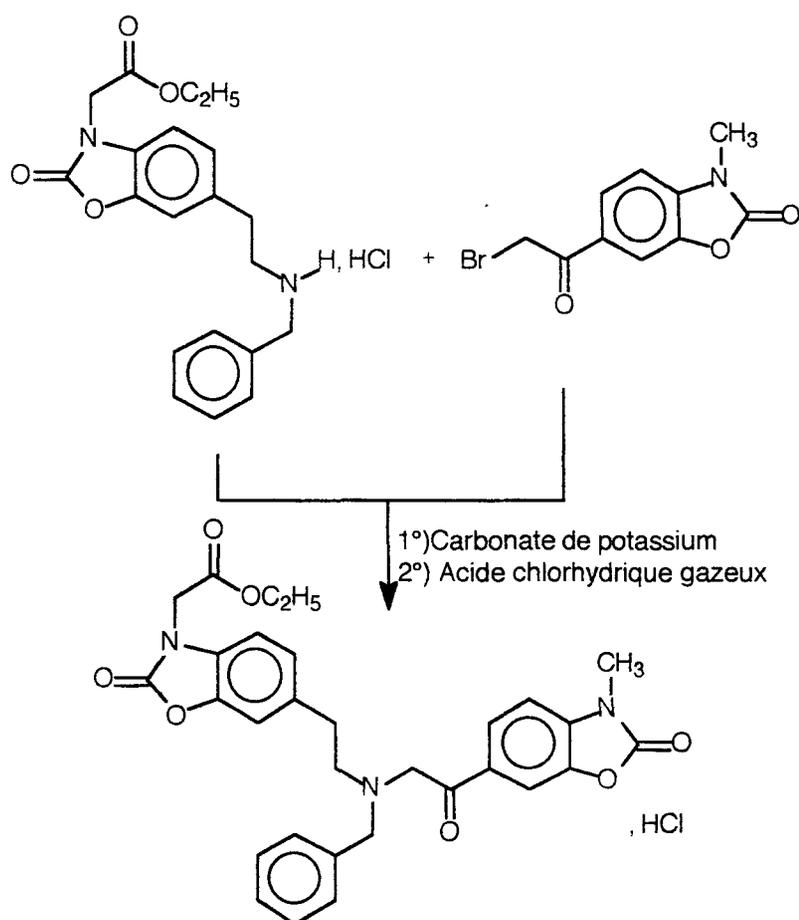
Le groupement tertibutyloxycarbonyl a été éliminé par action d'une solution d'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique gazeux. Le chlorhydrate de *N*-benzyl-2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine.



Rdt=64%

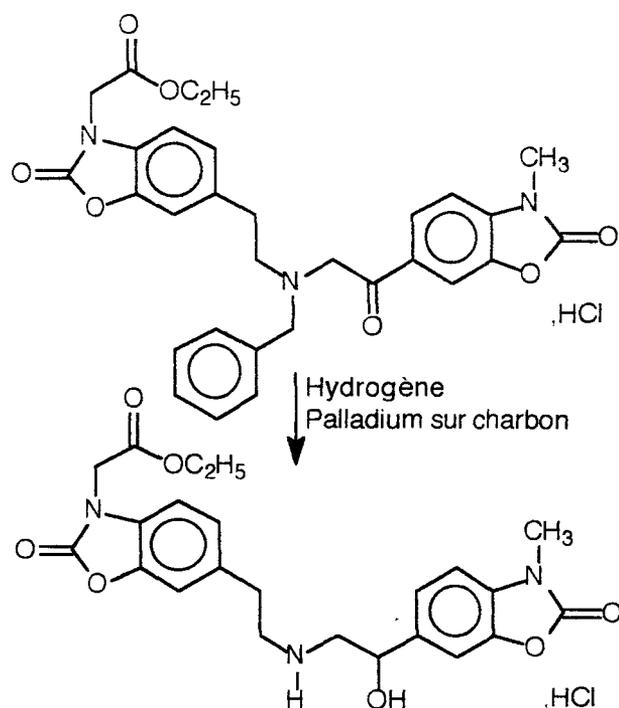
3. CHLORHYDRATE DE N-BENZYL-N-(2-(3-ETHOXYCARBONYLMETHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYL)-2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-OXOETHYLAMINE:

La substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la *N*-benzyl-2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine a été réalisée dans l'acétone en présence de carbonate de potassium. Le rendement de la substitution est de 57%.



4. CHLORHYDRATE DE N-(2-(3-ETHOXYCARBONYLMETHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYL)-2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYLAMINE:

L'action de l'hydrogène à pression atmosphérique, à une température de 40°C en présence de charbon palladié sur le chlorhydrate de l'amine tertiaire précédemment obtenue a permis la *N*-débenzylation et la réduction simultanées de la fonction cétone en alcool.

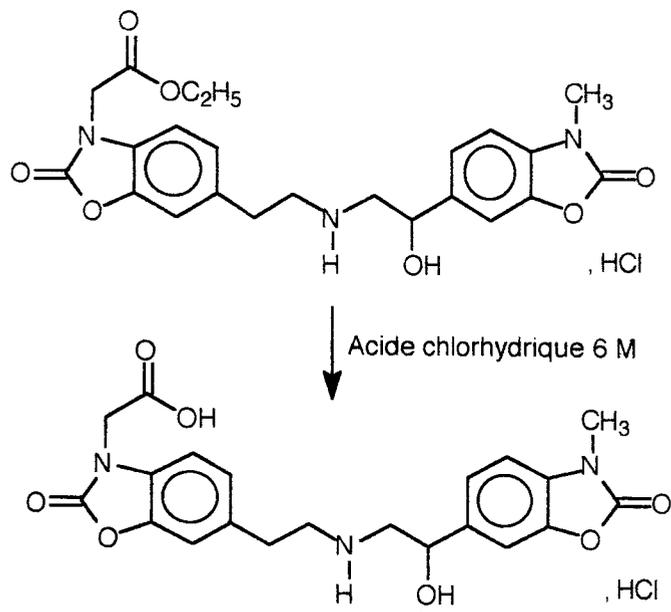


Rdt=36%

La N-(2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine a été purifiée par chromatographie sur gel de silice. Le chlorhydrate a ensuite été obtenu par action de l'acide chlorhydrique gazeux avec un rendement de 36%.

5. CHLORHYDRATE DE N-(2-(3-CARBOXYMETHYLBENZOAZOLINON-6-YL)ÉTHYL)-2-(3-METHYLBENZOAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYÉTHYLAMINE:

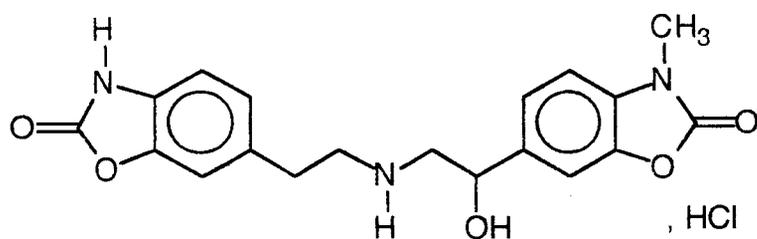
L'hydrolyse de l'ester a été réalisée par hydrolyse en milieu acide chlorhydrique aqueux 6 M de l'ester correspondant avec un rendement de 50%.



Rdt=50%

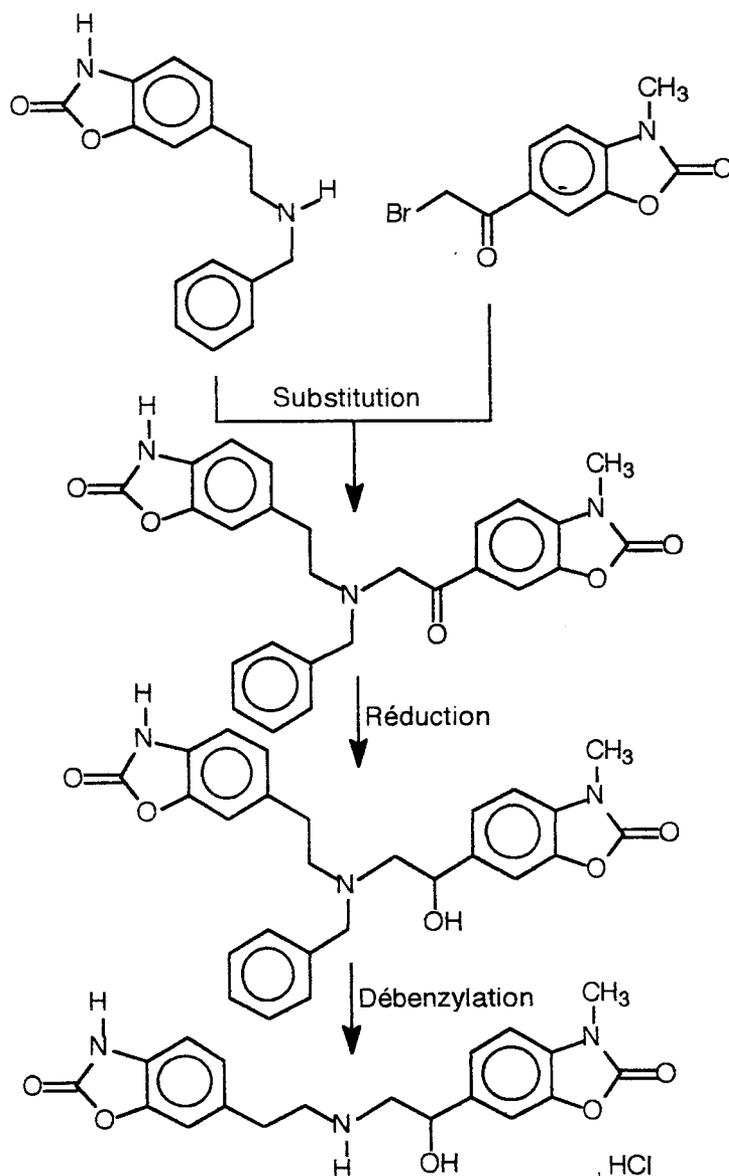
Troisième partie:

SYNTHESE DU CHLORHYDRATE DE N-(2-(BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYL)-2-(3-METHYL BENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYLAMINE



A. PREMIERE VOIE DE SYNTHÈSE:

La première voie de synthèse que nous avons développée devait permettre d'obtenir le chlorhydrate de N-(2-(benzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine après substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par l'amine secondaire benzylée, la N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine, suivie des réactions de réduction et débenzylation de l'amine tertiaire intermédiaire.



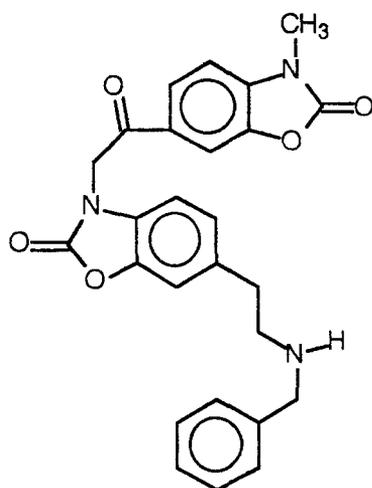
1. SUBSTITUTION DE LA 6-BROMOACETYL-3-METHYLBENZOXAZOLINONE PAR LA N-BENZYL-2-(BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE:

La réaction de substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine a été réalisée dans les conditions suivantes:

l'amine secondaire a été solubilisée dans le chloroforme; un équivalent de triéthylamine puis la bromocétone ont été ajoutées. Après 20 heures de reflux, le précipité formé a été essoré puis recristallisé dans du méthanol saturé d'ammoniac.

Le produit obtenu a ensuite été analysé par spectrométrie dans l'infrarouge et de RMN ¹H. Le spectre RMN a révélé la présence de tous les groupements attendus, mis à part l'hydrogène benzoxazolinonique. Cependant, le déplacement chimique observé pour le groupement méthylène voisin de l'azote tertiaire et de la cétone était de 5,55 ppm au lieu de 3,95 ppm comme observé dans le spectre de la N-benzyl-N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine.

Ces observations nous ont conduit à penser que le produit isolé n'était pas l'amine tertiaire attendue mais l'isomère de position répondant à la structure suivante:



N-Benzyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine:

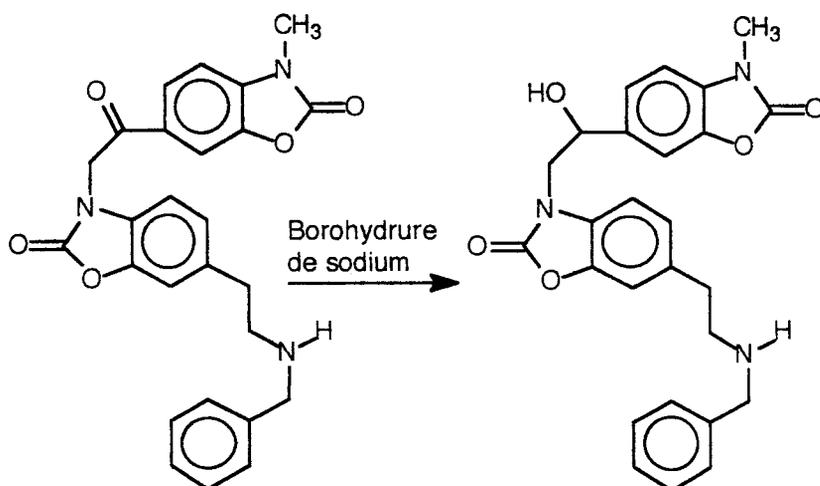
De façon à confirmer notre hypothèse, nous avons réalisé d'une part la débenzylation et la réduction de ce composé. Le chlorhydrate d'amine primaire obtenu a ensuite fait l'objet d'une étude de RMN COSY.

D'autre part nous avons développé un second schéma de synthèse permettant l'obtention de la N-benzyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine de façon à pouvoir comparer les produits obtenus par les deux voies.

2. CHLORHYDRATE DE 2-(3-(2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYL)BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE:

N-Benzyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine:

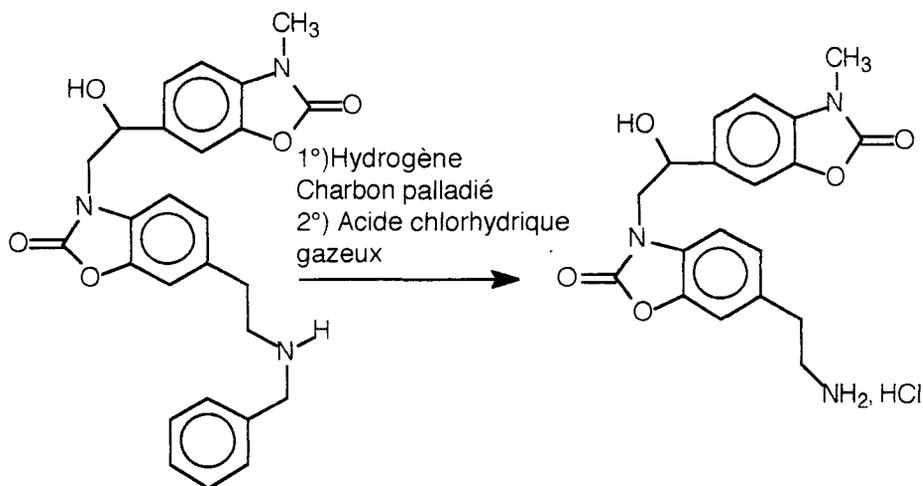
La réduction de la fonction cétone a été réalisée par action du borohydrure de sodium dans le méthanol. Le rendement de la réaction est de 75%.



Rdt=75%

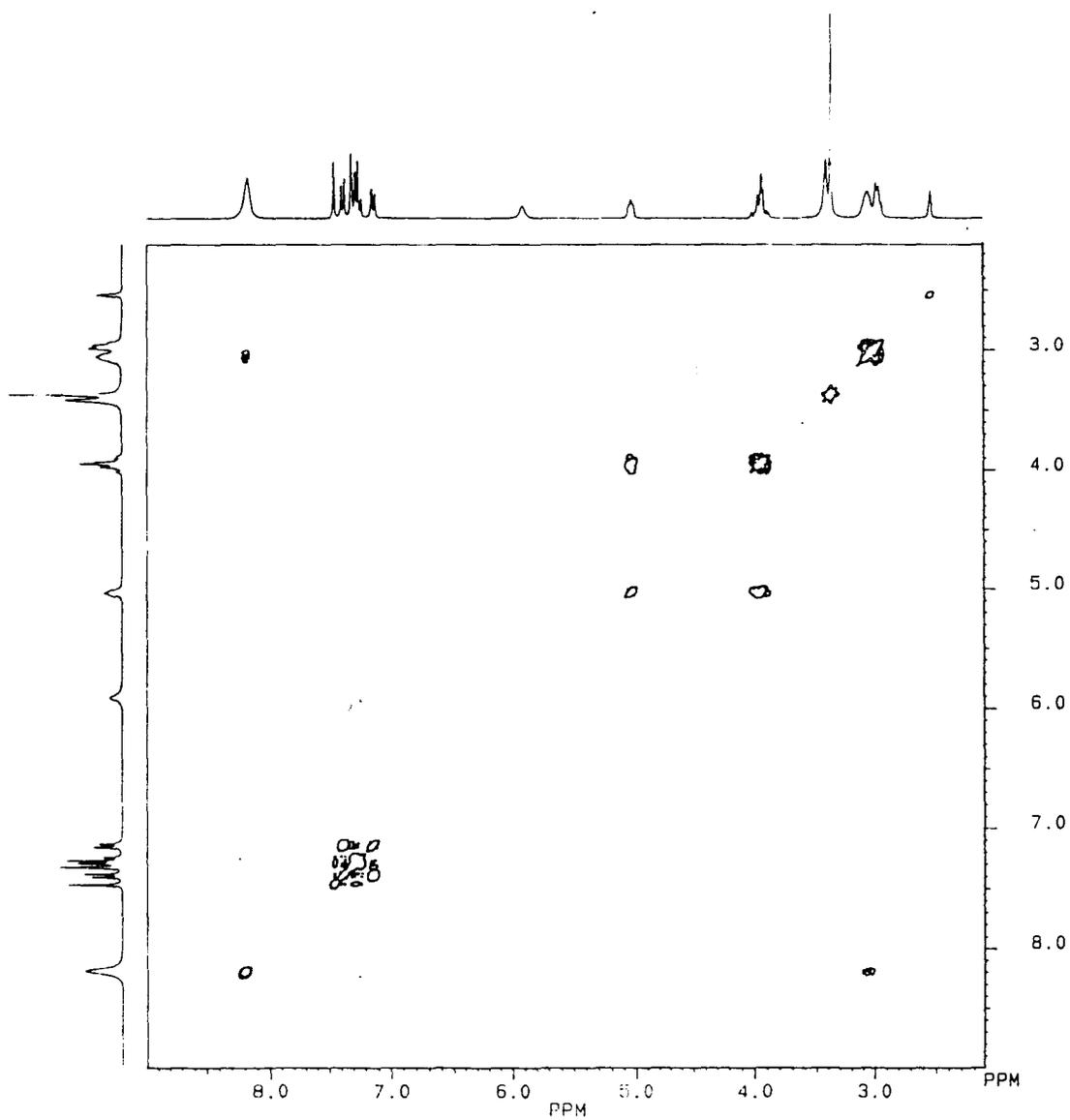
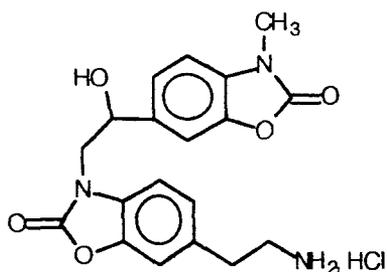
Chlorhydrate de 2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl) benzoxazolinon-6-yl)éthylamine:

La débenzylation du produit précédent a été réalisée dans l'éthanol à 70° en présence de charbon palladié à 10%, à une température de 40°C sous une pression d'hydrogène de 1 bar. Le chlorhydrate de l'amine primaire attendu a été obtenu avec un rendement de 69%.

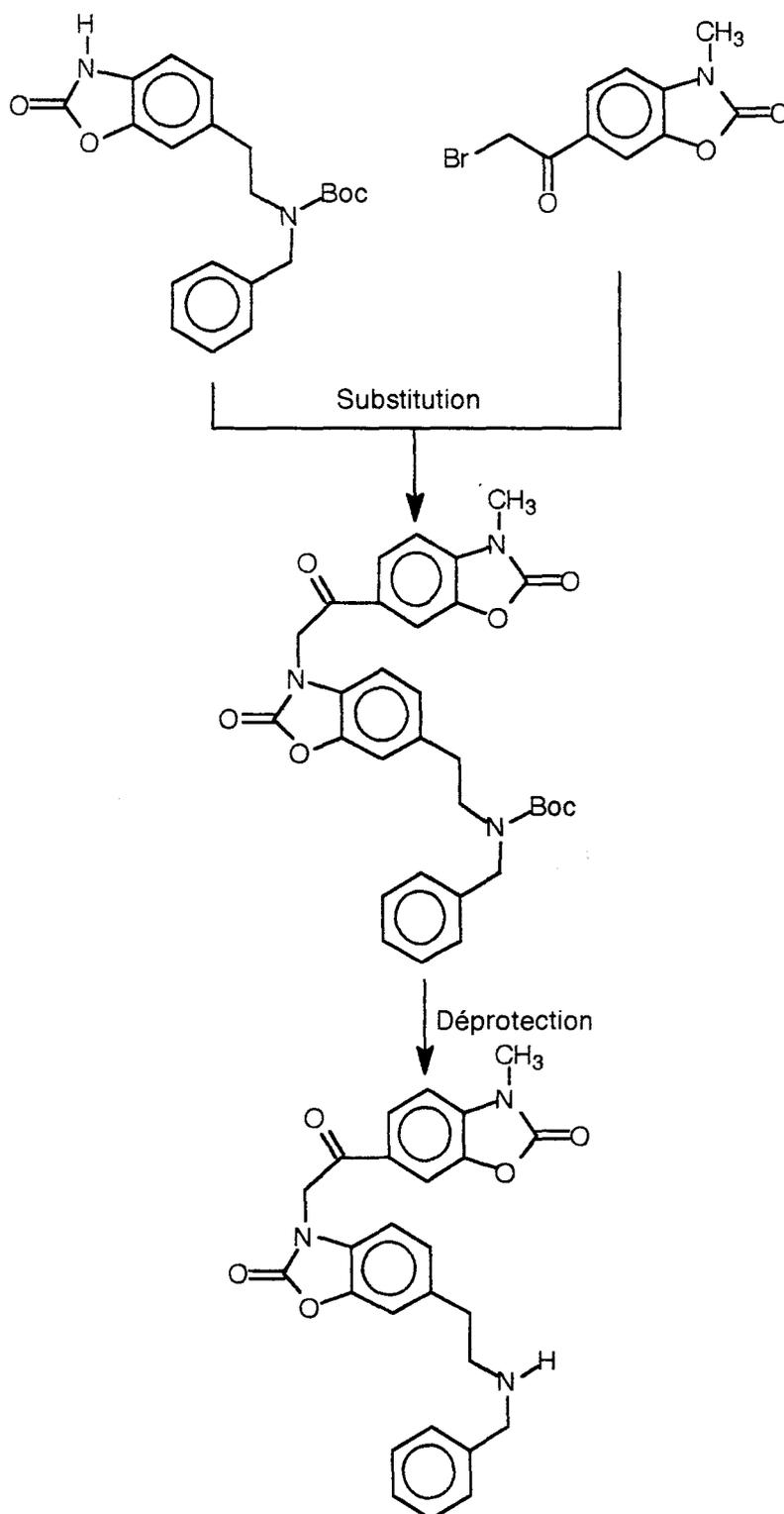


L'analyse du spectre COSY de ce composé (voir p 84) a révélé l'absence de tâche de corrélation entre le signal correspondant aux 3 atomes d'hydrogène portés par l'amine et le groupement méthylène du motif hydroxyéthyle. Ceci confirme l'hypothèse émise précédemment concernant la structure de l'isomère isolé après substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine.

**Spectre COSY du
Chlorhydrate de 2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-
hydroxyéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine**

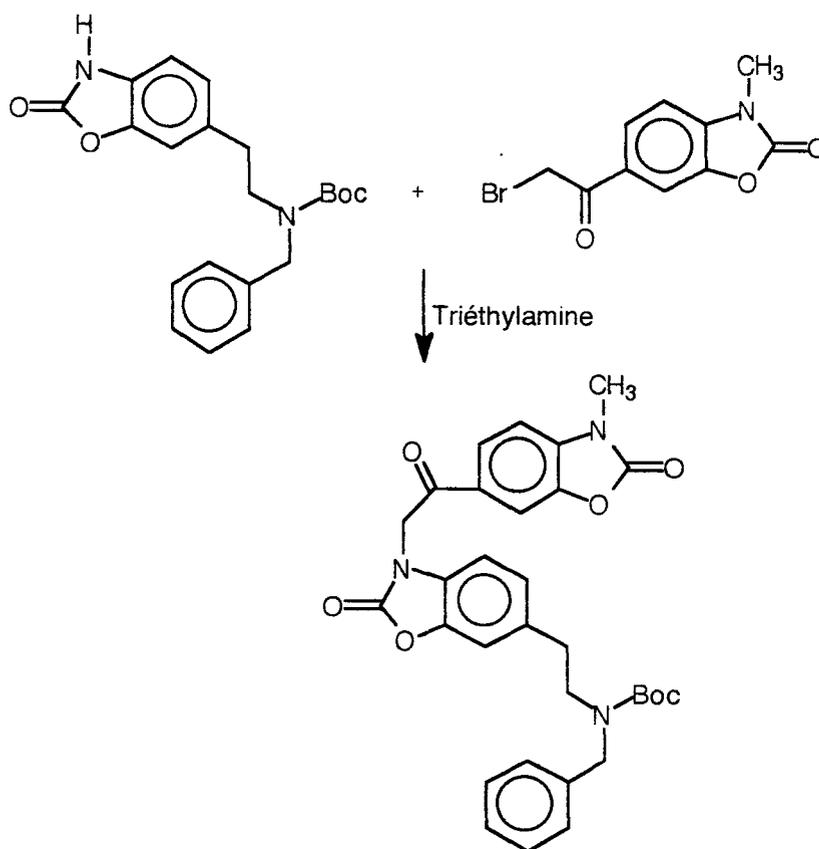


3. SYNTHÈSE DE LA N-BENZYL-2-(3-(2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-OXOETHYL)BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE:



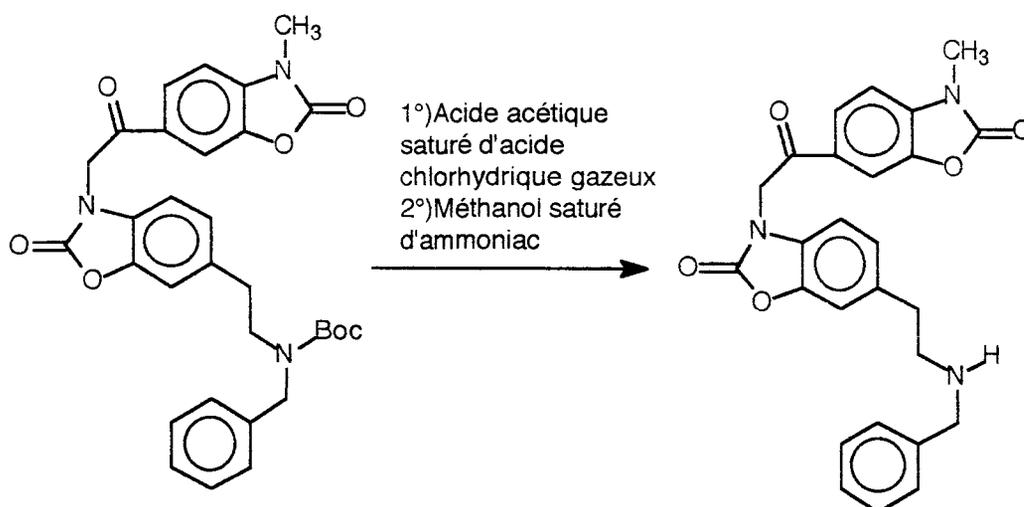
N-Benzyl-*N*-tertiobutyloxycarbonyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine:

La substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la *N*-tertiobutyloxycarbonyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine a été réalisée dans le chloroforme, en présence de triéthylamine. Le rendement de la réaction est de 50%. Ce résultat confirme qu'il est possible de substituer l'atome d'azote benzoxazolinonique par la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone en présence de triéthylamine.



N-Benzyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine:

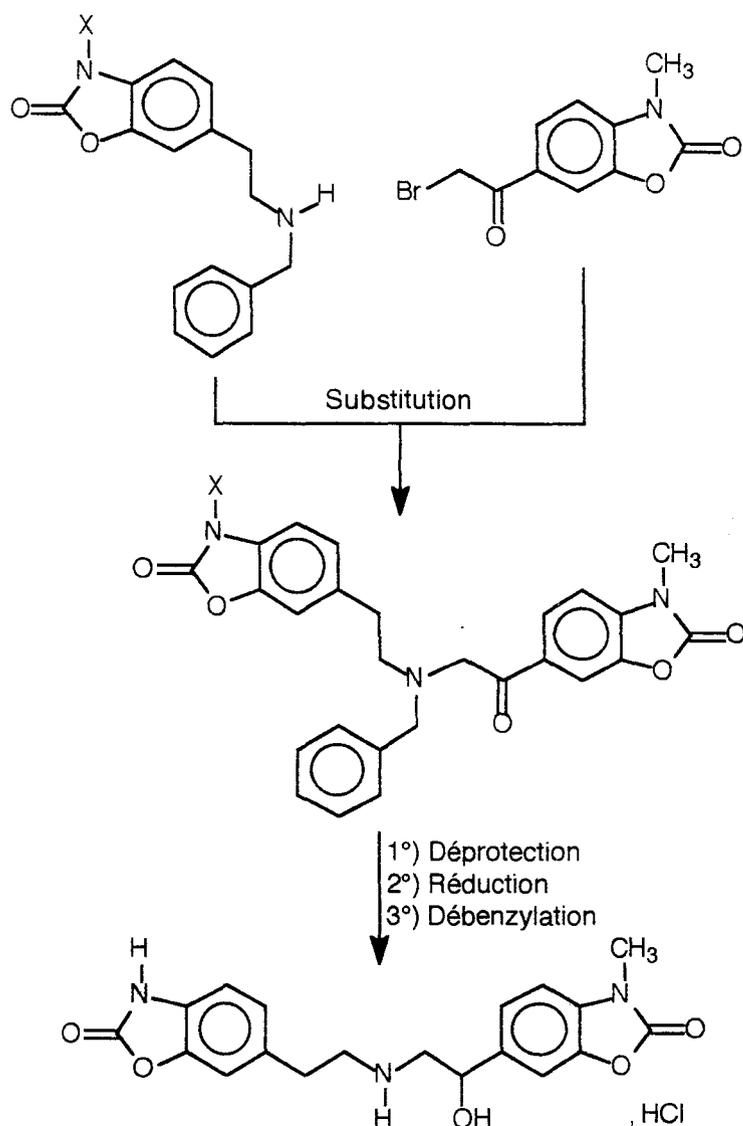
Le groupement tertibutyloxycarbonyle a été éliminé par action d'une solution d'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique gazeux. La *N*-benzyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine a été obtenue avec un rendement de 54%, après recristallisation dans le méthanol saturé d'ammoniac.



La comparaison des caractéristiques physicochimiques (Rf, spectre infra-rouge, spectre RMN ^1H et point de fusion) du produit obtenu par cette voie de synthèse avec celles du produit obtenu précédemment (voir p 82) permet de conclure qu'il s'agit du même composé.

B. SECONDE VOIE DE SYNTHÈSE:

La substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine ne nous ayant pas permis d'obtenir le produit d'alkylation de l'amine secondaire mais uniquement l'isomère de position résultant de l'alkylation de l'azote benzoxazolinonique, nous nous sommes alors orientés vers une nouvelle stratégie de synthèse faisant intervenir un groupement protecteur de l'atome d'azote benzoxazolinonique.



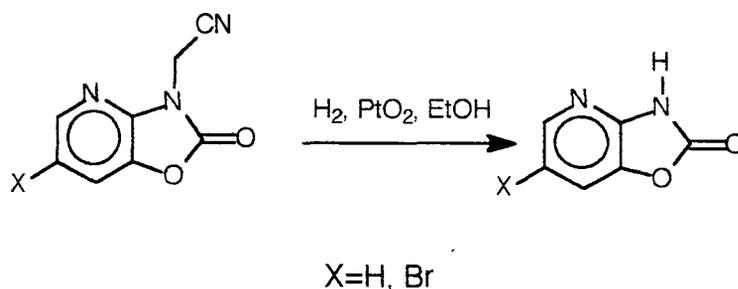
Nous avons d'abord étudié la possibilité d'utiliser le groupement benzyle:

La N-benzylbenzoxazolinone a été synthétisée par action du bromure de benzyle sur la benzoxazolinone dans l'acétone en présence de carbonate de potassium. Nous avons ensuite essayé d'éliminer le groupement benzyle par différentes méthodes:

- par hydrogénation catalytique dans l'éthanol 95° en présence de charbon palladié 10% à pression atmosphérique puis sous une pression de 40 bars.
- par action de l'acide formique pur à reflux 5 heures (Semple et al., 1980).
- par action d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique à 47% à reflux 5 heures (Baggiolini et al., 1982).

Dans aucun des cas nous n'avons obtenu le départ du groupement benzyle.

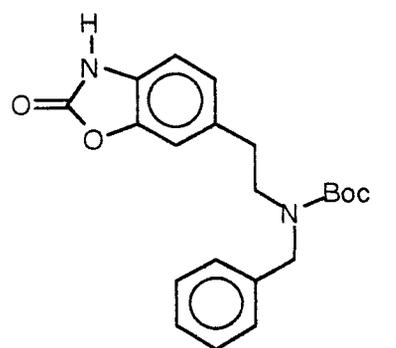
Nous nous sommes alors intéressés au groupement cyanométhyle qui, d'après la littérature (Benarab et al., 1993) peut être éliminé par hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine d'une structure proche de la benzoxazolinone: pyridoxazolinone.



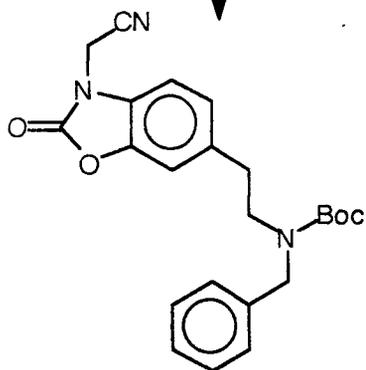
Nous avons réalisé la synthèse du chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-cyanométhylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine (voir p 89) qui constitue la matière première aminée destinée à substituer la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone.

Avant de mettre au point la réaction de substitution, nous avons réalisé des essais de décyanométhylation de cet intermédiaire de manière à déterminer si le groupement cyanométhyle constitue effectivement un groupement approprié pour protéger l'atome d'azote benzoxazolinonique.

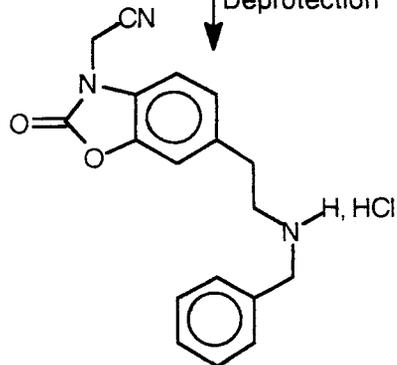
**1. CHLORHYDRATE DE N-BENZYL-2-(3-CYANOMETHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)
ETHYLAMINE:**



↓
Chloroacétonitrile
Carbonate de potassium

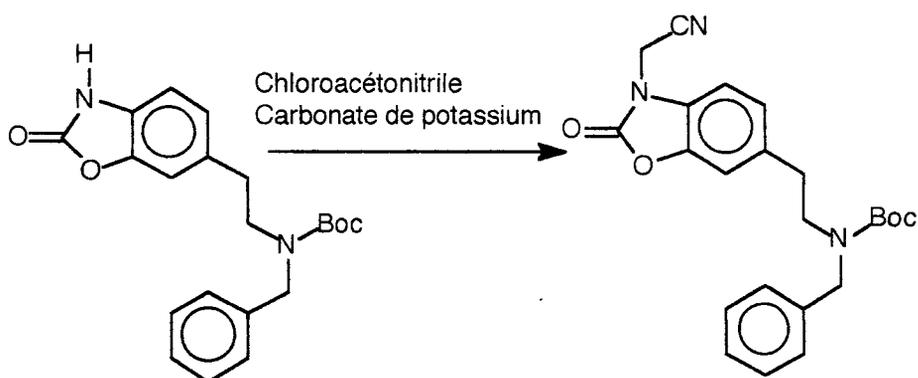


↓
Déprotection

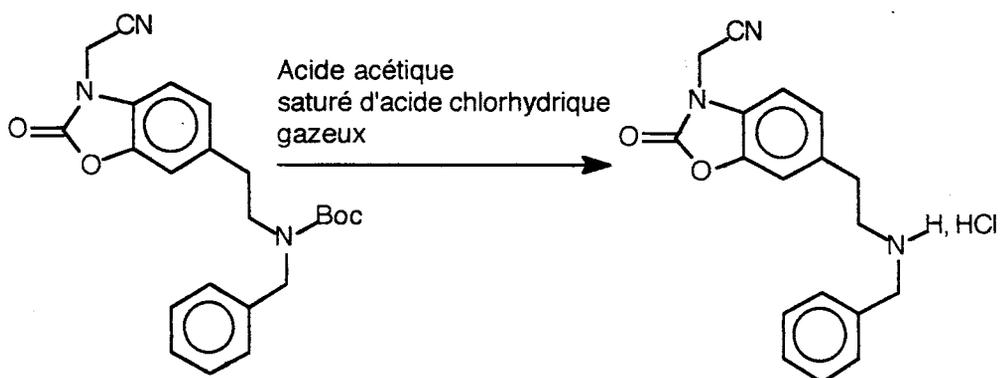


N-Benzyl-*N*-tertiobutyloxycarbonyl-2-(3-cyanométhylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine:

La substitution de l'atome d'azote benzoxazolinonique par le chloroacétonitrile a été réalisée en présence de carbonate de potassium. Le rendement de la réaction est de 50%.



Chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-cyanométhylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine:



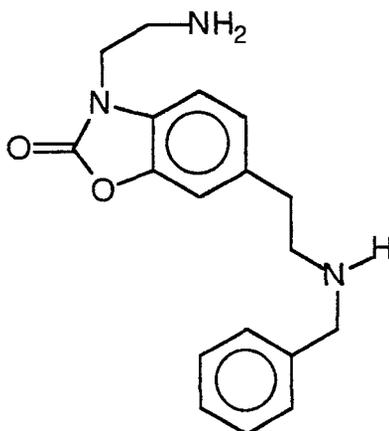
L'élimination du groupement tertibutyloxycarbonyle a été éliminé par action d'une solution d'acide acétique saturée d'acide chlorhydrique gazeux. Le chlorhydrate a été obtenu avec un rendement de 50%.

2. ESSAIS DE DECYANOMETHYLATION DU CHLORHYDRATE DE N-BENZYL-2-(3-CYANOMETHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE:

Les essais de décyanométhylation ont été réalisés dans les conditions suivantes:

le chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-cyanométhylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine a été dissout dans l'éthanol à 95° en présence d'un équivalent de triéthylamine. L'oxyde de platine a ensuite été ajouté à raison de 2,5 ou 5% par rapport à la masse de chlorhydrate. La solution a ensuite été laissée 48 heures, sous agitation, sous atmosphère d'hydrogène (1 bar ou 10 bar) à température ambiante:

Dans tous les essais réalisés, on note une transformation partielle du produit de départ et la formation d'un produit majoritaire qui, en chromatographie sur couche mince, ne correspond pas au produit de décyanométhylation: la N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine. Le produit obtenu a été isolé et caractérisé. Les analyses réalisées ont permis de conclure qu'il s'agit du composé répondant à la structure suivante:



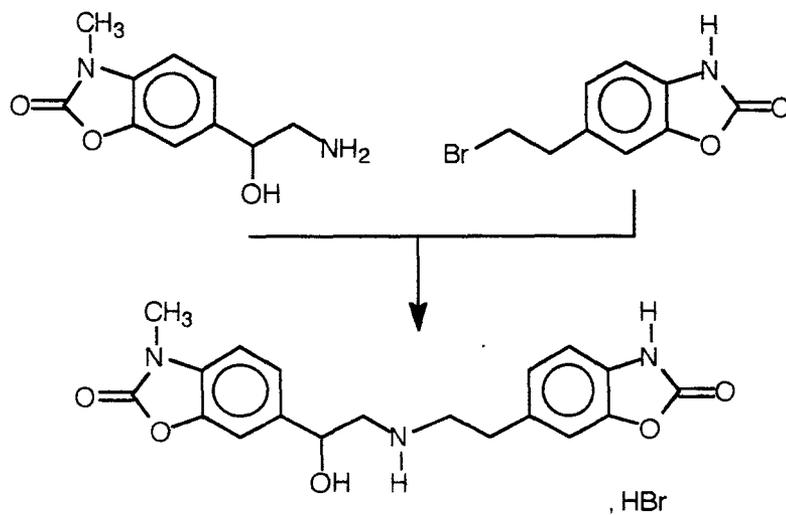
2-(3-(2-Aminoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine.

Ce composé a été isolé sous forme de dichlorhydrate avec un rendement de 30%.

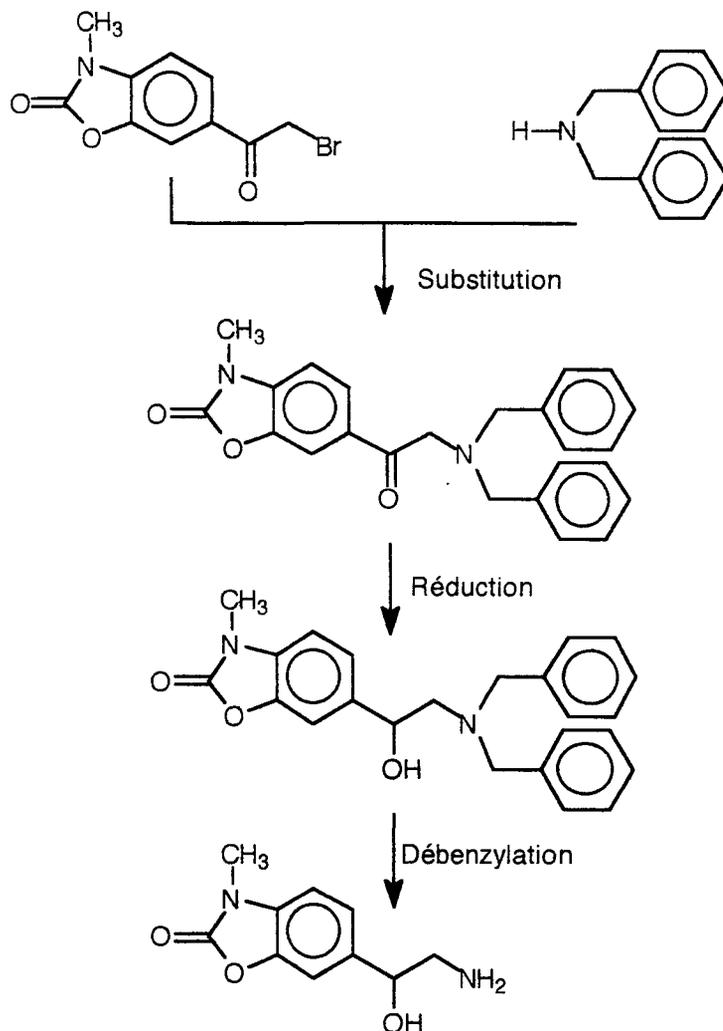
La réaction de décyanométhylation de la matière première ne nous ayant pas conduit au produit majoritaire attendu nous avons préféré envisager une nouvelle stratégie de synthèse conduisant au chlorhydrate de N-(2-(benzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)hydroxyéthylamine.

C. TROISIEME VOIE DE SYNTHESE:

Dans cette troisième voie de synthèse, nous avons réalisé la substitution de la 6-(2-bromoéthyl)benzoxazolinone par la 2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine.

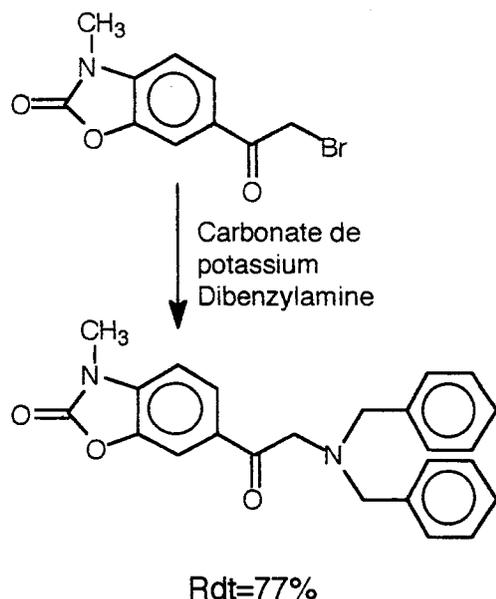


1. PREPARATION DE LA 2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXY-ETHYLAMINE:



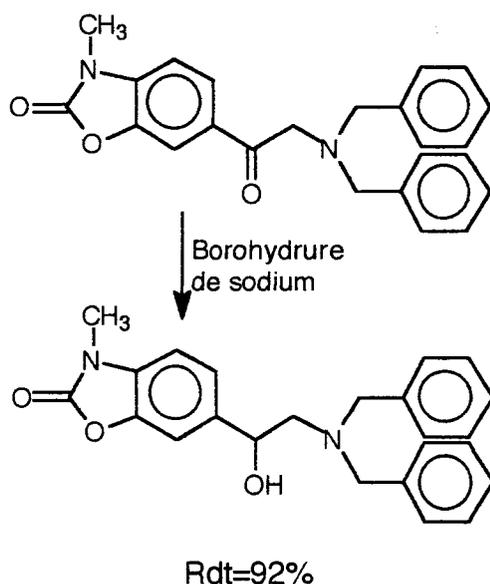
N,N-Dibenzyl-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthylamine:

Elle a été obtenue par substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la dibenzylamine en présence de carbonate de potassium. Le rendement est de 77%.



N,N-Dibenzyl-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine

Elle a été obtenue par réduction de la *N,N*-dibenzyl-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthylamine par le borohydrure de sodium avec un rendement de 92%.

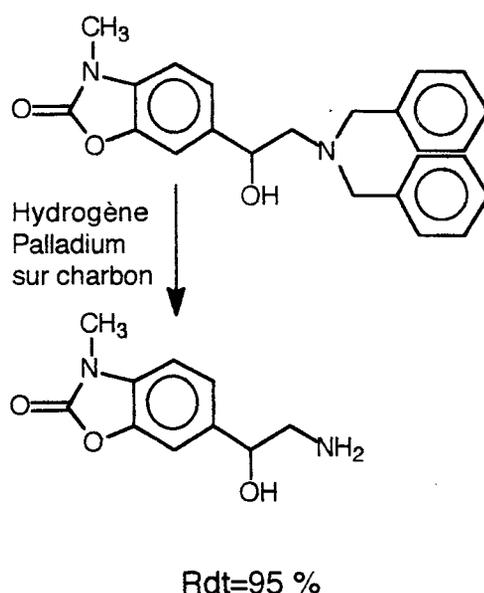


On note sur le spectre RMN ^1H les particularités suivantes: les deux hydrogènes méthyléniques d'un même groupement benzyle apparaissent sous la forme de deux doublets différenciés avec une constante de couplage de 13,8 Hz correspondant à un couplage géminal. Ces deux hydrogènes sont donc couplés entre eux. Le même phénomène est observé pour les deux

hydrogènes du groupement méthylène du motif hydroxyéthyle. Un tel phénomène pourrait être lié à la présence des trois cycles aromatiques impliquant une structure figée dans laquelle les hydrogènes des groupements méthylènes ne seraient plus équivalents.

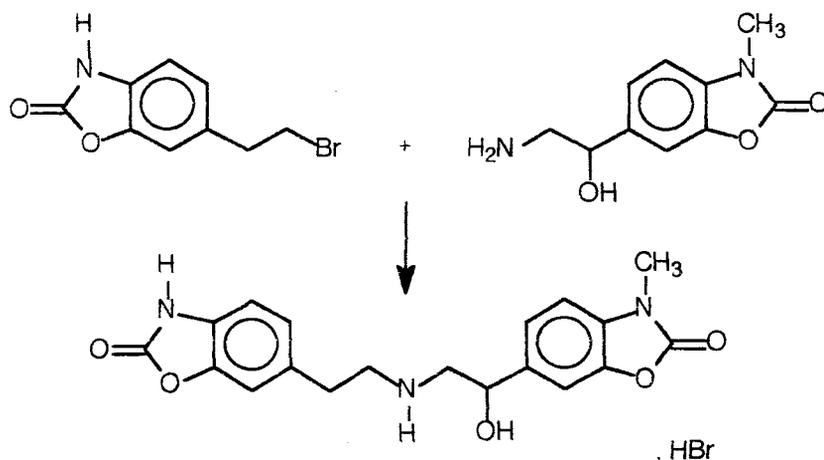
2-(Benzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine:

La débenzylation du produit précédent a été réalisée dans l'éthanol à 95°, en présence de charbon palladié à 10%, à température ambiante sous une pression d'hydrogène de 1 bar. Le rendement de la débenzylation est de 95%.



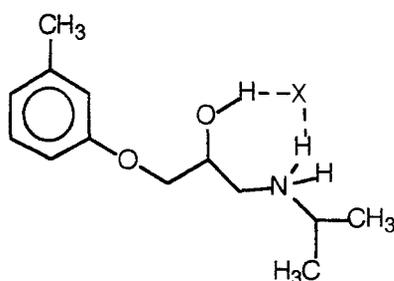
2. SUBSTITUTION DE LA 6-(2-BROMOETHYL)BENZOXAZOLINONE PAR LA 2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYLAMINE:

Cette réaction a été réalisée dans l'acétonitrile, l'amine secondaire attendue précipite dans le milieu sous forme de bromhydrate. Le rendement obtenu après purification est de 30%.

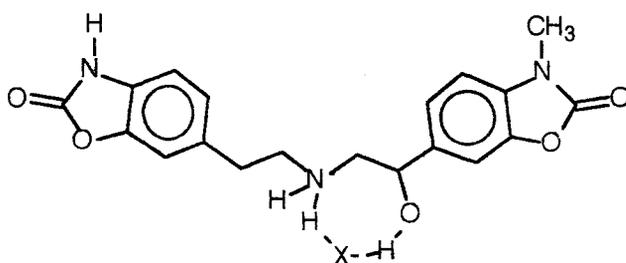


Rdt=30%

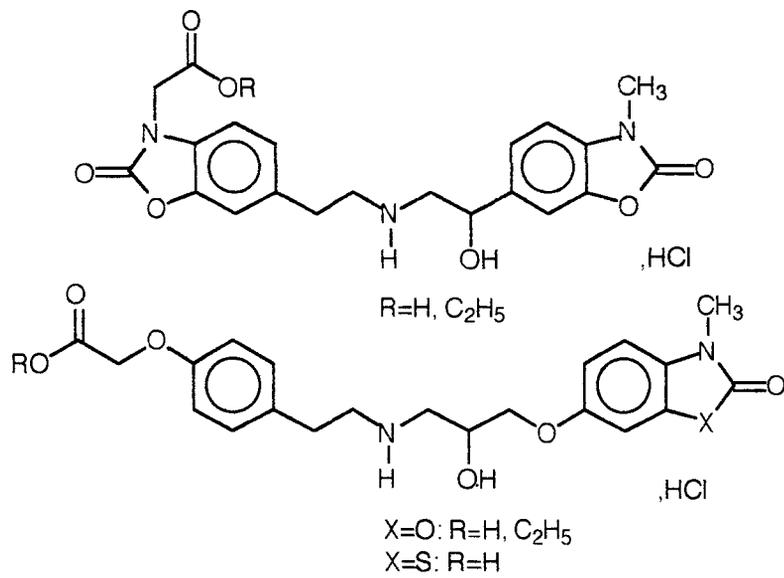
Le spectre RMN ^1H du chlorhydrate de N-(2-(benzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine réalisé dans le DMSO à température ambiante présente la particularité suivante: les deux hydrogènes du groupement chlorhydrate d'amine apparaissent sous la forme de deux signaux échangeables dans D_2O . En revanche, le spectre du même échantillon réalisé à une température légèrement supérieure (40°C) ne présente plus cette particularité. Ceci nous a mené à l'hypothèse que la présence des deux signaux serait liée à l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire, un phénomène identique a été décrit dans la littérature pour un composé de structure proche: le toliprolol (Jen et al., 1977; Zaagsma, 1979) pour lequel a structure suivante a été proposée (Zaagsma, 1979):



Par analogie nous en avons déduit la structure suivante pour notre composé:

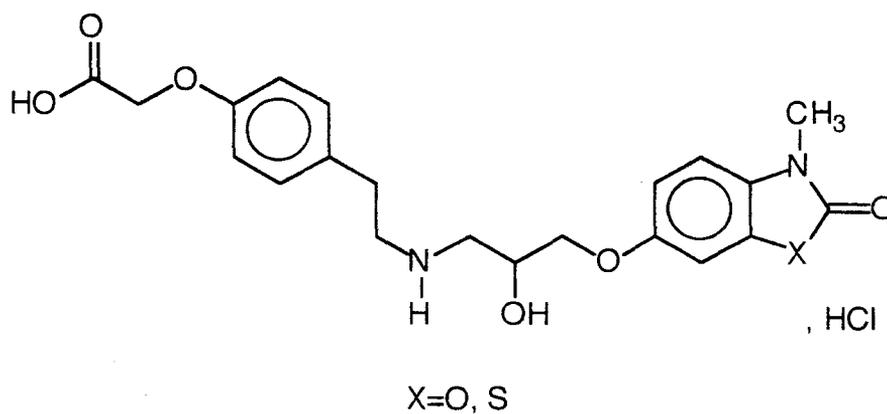


Le même phénomène a été constaté pour d'autres composés que nous avons préparés:



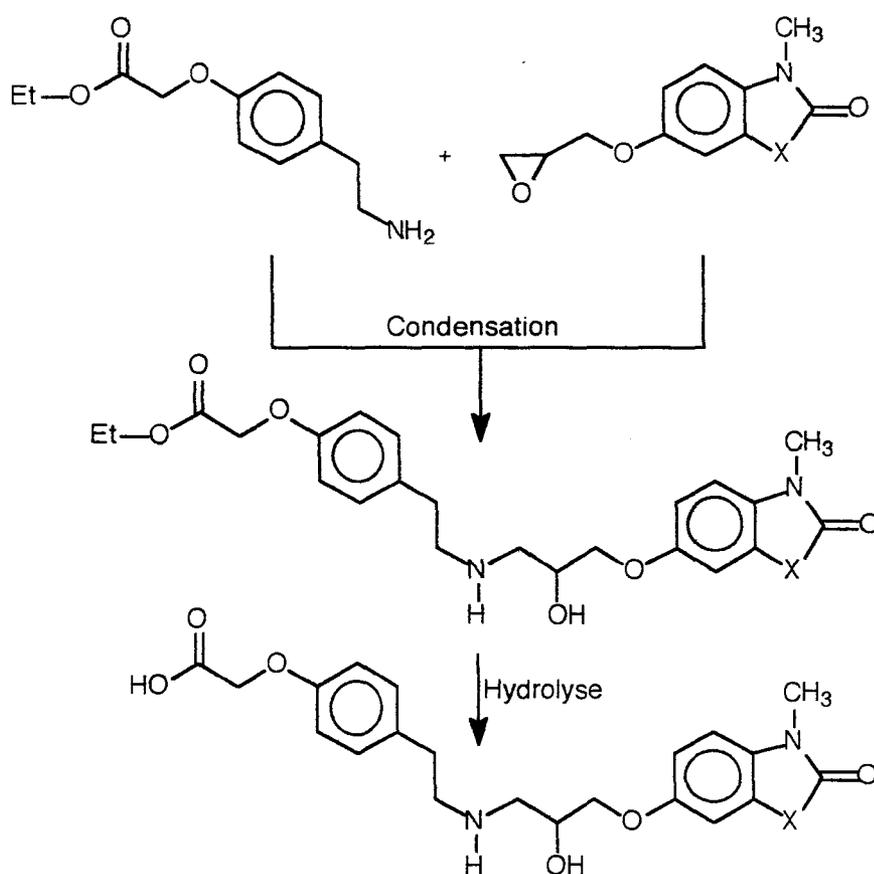
Quatrième partie:

SYNTHESE DES CHLORHYDRATES DE N-(2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL)ETHYL)-3-(3-METHYL- BENZAZOLINON-6-YLOXY)-2-HYDROXYPROPYLAMINES



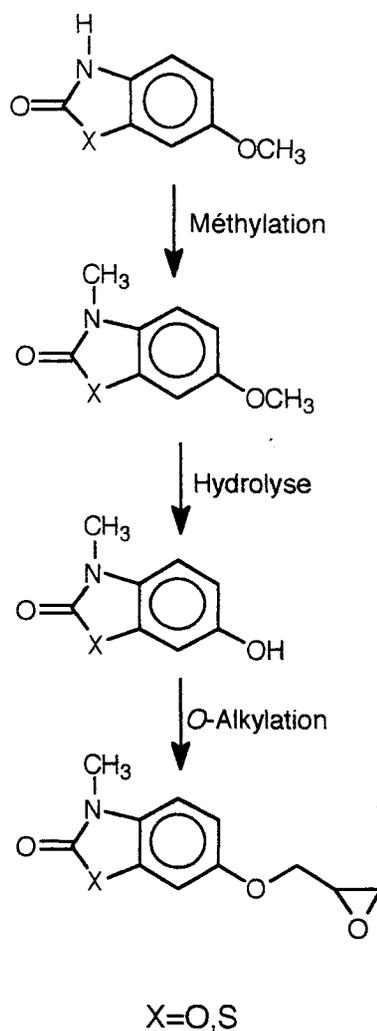
I. STRATEGIE DE SYNTHÈSE:

Le développement des antagonistes β_1 adrénergiques a fourni de nombreux exemples de synthèse d'aryloxypropanolamines. La méthode la plus couramment décrite, dont nous nous sommes inspiré, est l'ouverture d'un époxyde par une amine primaire. La condensation de la 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine avec les 3-méthyl-6-(2,3-oxypoxy)benzazolinones suivie de l'hydrolyse des esters intermédiaires a permis d'obtenir les chlorhydrates de N-(2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthyl)-3-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)oxy)-2-hydroxypropylamines attendus:

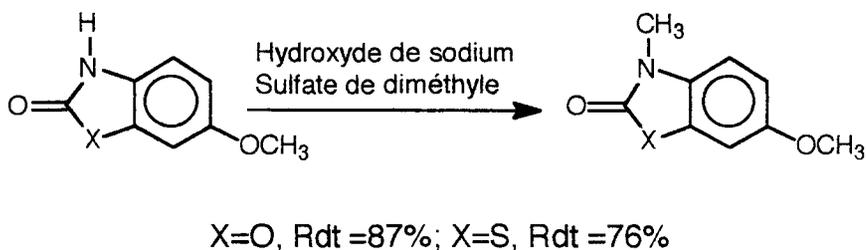


2. PREPARATION DES MATIERES PREMIERES:

3-Méthyl-6-(2,3-oxypoxy)benzazolinones:



6-Méthoxy-3-méthylbenzazolinones:

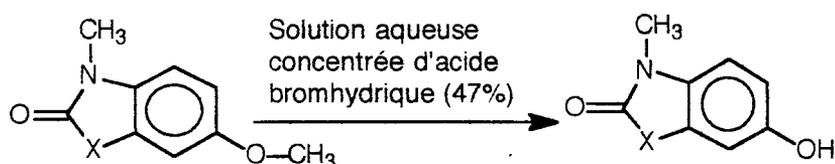


Les 3-méthyl-6-méthoxybenzazolinones ont été obtenues par méthylation de l'atome d'azote benzazolinonique des 6-méthoxybenzazolinones

en milieu basique aqueux par le sulfate de diméthyle selon la méthode décrite pour l'obtention des 3-méthylbenzazolinones.

6-Hydroxy-3-méthylbenzazolinones:

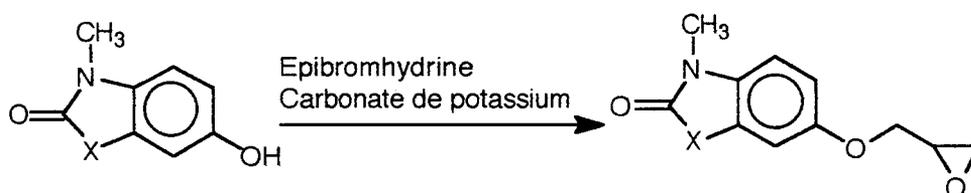
Ces produits ont été obtenus par acidolyse des groupements méthoxy des 6-méthoxy-3-méthylbenzazolinones, par action de l'acide bromhydrique aqueux concentré (47%), à reflux. Les rendements sont de 86 et 85 % respectivement en séries oxygénée et soufrée.



X=O, Rdt =86%; X=S, Rdt =85%

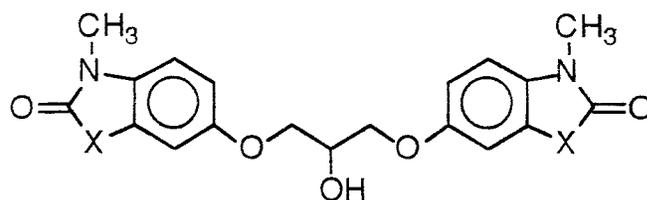
3-Méthyl-6-(2,3-oxypoxy)benzazolinones:

La substitution nucléophile de l'atome de brome de l'épibromhydrine du glycérol par l'atome d'oxygène phénolique est réalisée dans l'acétonitrile à reflux en présence de carbonate de potassium. Elle présente l'avantage de n'utiliser aucune base forte telle que l'hydroxyde de sodium ou l'éthanolate de sodium qui pourraient provoquer l'altération du produit par ouverture de l'hétérocycle benzoxazolinonique.



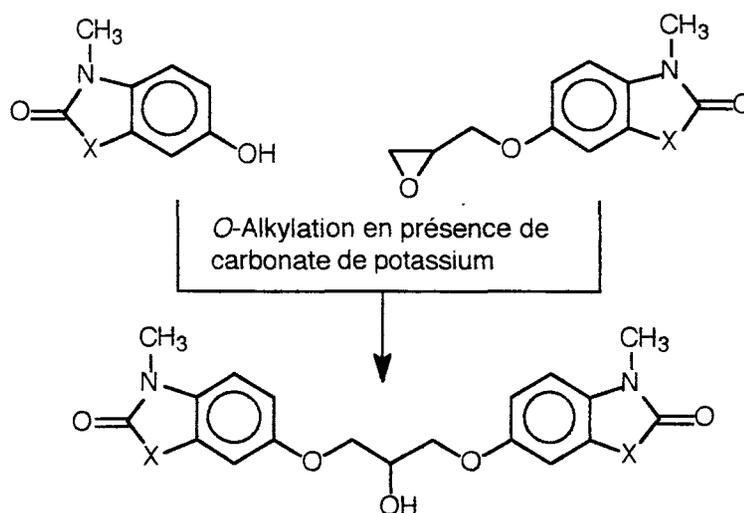
X=O, Rdt =81%, X=S, Rdt =91%

Lors de cette substitution, un produit secondaire minoritaire a été isolé (X=O, X=S; Rdt =4%). L'analyse spectroscopique de RMN ^1H a permis de conclure qu'il s'agit du bis-1,3-(3-méthylbenzazolinon-6-yloxy)propan-2-ol:



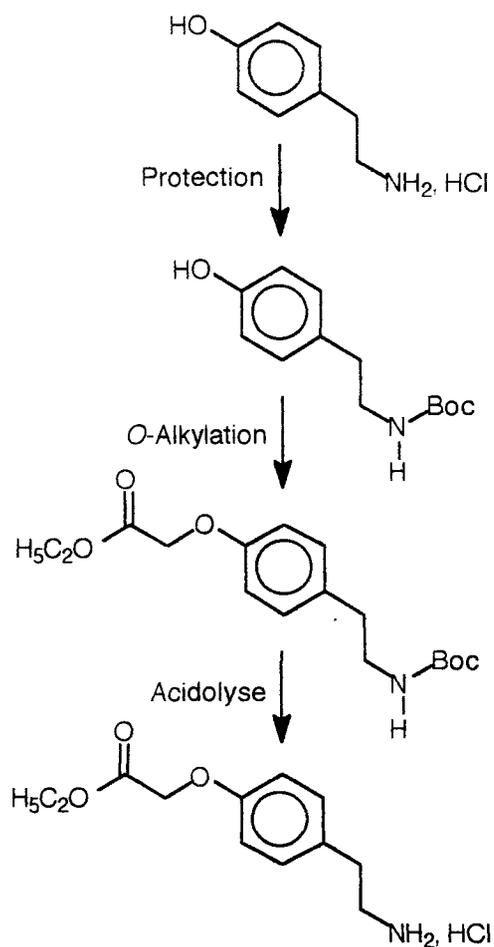
X=O, X=S; Rdt=4%

La formation de ce produit pourrait résulter de la réaction entre l'époxyde formé au cours de la réaction et le phénol n'ayant pas encore réagi.



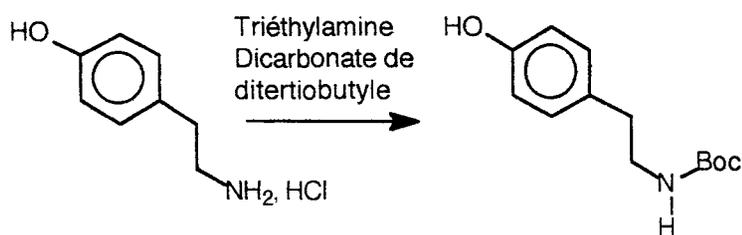
Chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:

Le chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine a été obtenu selon la séquence de réactions déjà décrite pour l'obtention du chlorhydrate de N-benzyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine (voir p 59).



N-Tert-butoxycarbonyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine:

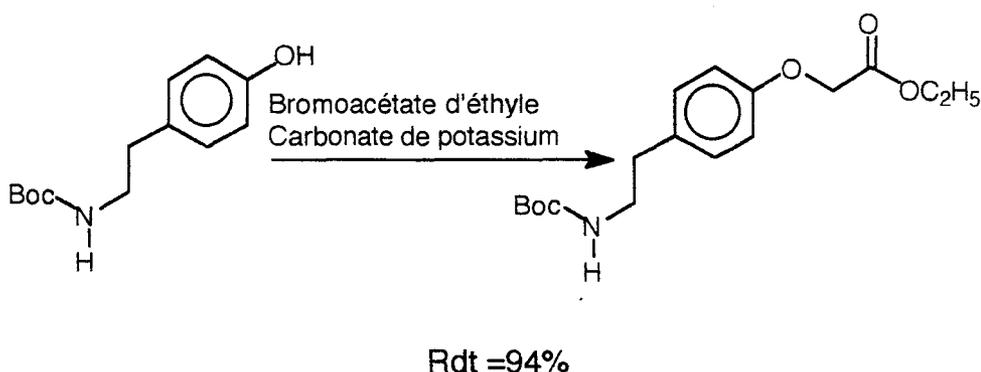
La tyramine est déplacée de son sel, *in situ*, par la triéthylamine. L'amine primaire réagit alors avec le dicarbonate de ditertiobutyle pour former l'uréthane attendu avec un rendement de 95%.



Rdt=95%

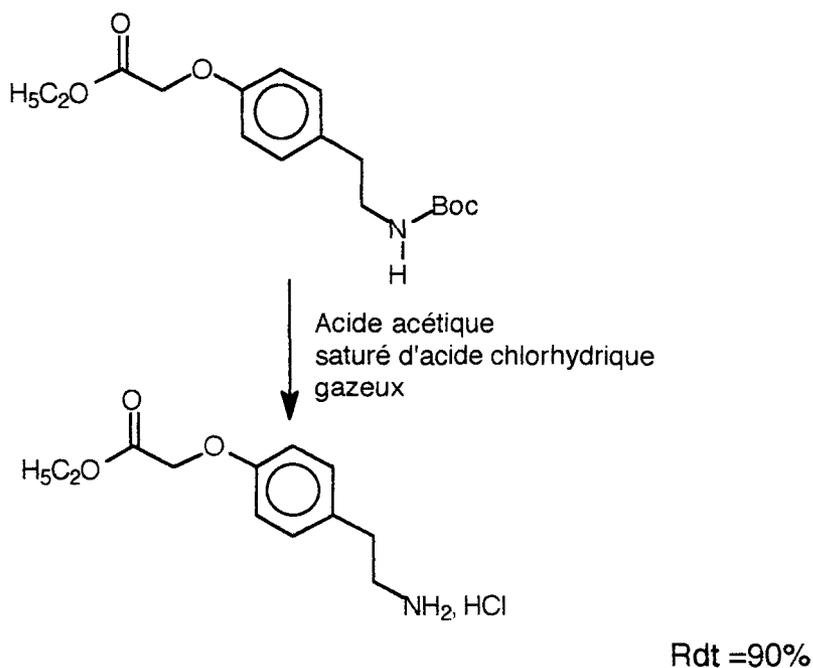
N-Tertiobutyloxycarbonyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:

Elle a été obtenue par O-alkylation en présence de carbonate de potassium de la N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine par le bromoacétate d'éthyle avec un rendement de 94%.



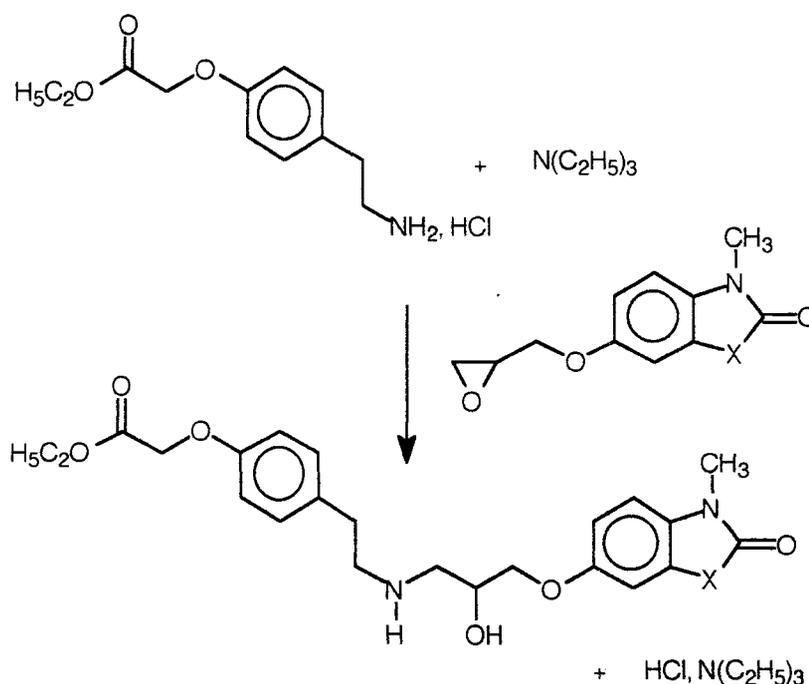
Chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine :

Le groupement tertibutyloxycarbonyle du produit précédent est éliminé par action de l'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique gazeux. Le rendement de la réaction est de 90%.



3. CHLORHYDRATES DE N-(2-(4-ETHOXYCARBONYLMETHYLOXYPHENYL)ETHYL)-3-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YLOXY)-2-HYDROXYPROPYLAMINES:

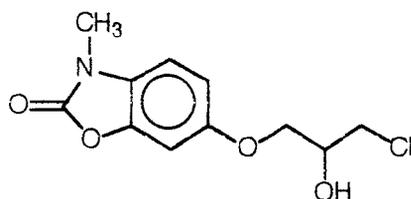
La 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine, une fois déplacée de son sel par la triéthylamine, provoque l'ouverture du cycle époxyde pour former les aryloxypropanolamines attendues:



X=O, Rdt=42%; X=S, 51%

En série oxygénée, l'analyse du milieu réactionnel par chromatographie sur couche mince, au cours du temps, a permis de visualiser l'apparition du produit attendu majoritaire puis plus tardivement (approximativement 11 heures) de produits secondaires. Ainsi, l'arrêt de la réaction après 11 heures de reflux permet d'obtenir le produit attendu avec un minimum d'impuretés facilement éliminées lors du traitement. Les rendements sont respectivement de 42 et 51% en séries oxygénée et soufrée.

Un des produits secondaires de la réaction a été isolé avec un rendement de 14% en série oxygénée. L'analyse spectroscopique de RMN ^1H et de spectrométrie de masse a permis de conclure qu'il s'agit de la chlorhydrique suivante :



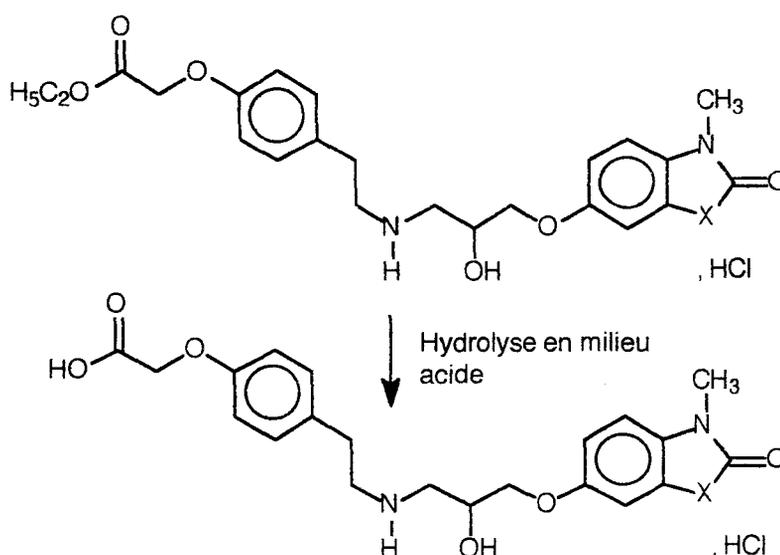
Il a été ensuite vérifié que ce produit pouvait se former par réaction de l'époxyde avec:

- du chlorhydrate de triéthylamine dans le DMSO sous agitation à 50°C.
- de l'acide chlorhydrique aqueux 1M.

La formation de la chlorhydrine peut donc se produire soit au cours de la réaction avec le chlorhydrate de triéthylamine présent dans le milieu soit au cours de l'extraction par une solution d'HCl 1 M permettant de purifier l'aryloxypropanolamine attendue.

4. CHLORHYDRATES DE N-(2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL)ETHYL)-3-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YLOXY)-2-HYDROXYPROPYLAMINES:

Deux méthodes d'hydrolyse en milieu aqueux de l'ester oxygéné ont permis d'obtenir le chlorhydrate de N-(2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthyl)-3-(3-méthylbenzazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamine.



X=O,S; Rdt =75%

Quelle que soit la méthode employée: hydrolyse par l'acide chlorhydrique 6 M ou par la résine acide DOWEX 50 (Basu et al., 1989), l'acide carboxylique oxygéné a été obtenu avec un rendement de 75%.

Cependant, l'hydrolyse par l'acide chlorhydrique étant plus rapide, c'est cette méthode qui a été retenue pour l'obtention de l'acide en série soufrée.

REMARQUES GENERALES

Les séparations par chromatographie sur colonne ont été réalisées avec le gel de silice 60, 230-240-mesh (Merck).

Les rendements expérimentaux sont exprimés en pourcentage de produit pur isolé par rapport à la quantité de matière première mise en œuvre.

La pureté des produits a été vérifiée par chromatographie sur couche mince dans les conditions suivantes:

-Support: gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0,2 mm, référence 57 35 (Merck).

-L'abréviation méthanol(NH₃) indique que le méthanol qui entre dans la composition de l'éluant a été préalablement saturé d'ammoniac.

-Révélation: lampe U. V. ($\lambda=254$ et 356 nm).

Les points de fusion inférieurs à 260 °C ont été déterminés à l'aide de l'appareil Büchi 530.

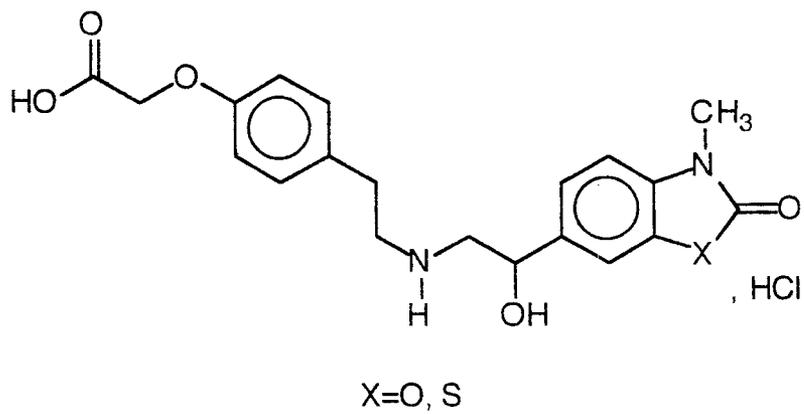
Les analyses élémentaires ont été effectuées par le centre d'analyse du C.N.R.S. de Vernaison.

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Helmer 297 en dispersion dans le bromure de potassium.

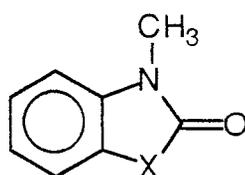
Les spectres de résonance magnétique nucléaire ¹H ont été réalisés dans le service commun de RMN de L'Université de Lille II, sur les spectromètres Brücker WP 80 SY ou Brücker AC 300 P (référence interne: TMS). Les abréviations gem et vic signifient géminal et vicinal.

Première partie:

SYNTHÈSE DES CHLORHYDRATES DE N-(2-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYL)- 2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINES



3-METHYLBENZAZOLINONES



X=O, S

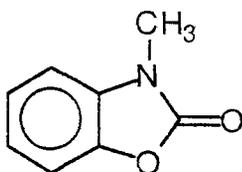
Mode opératoire général:

La benzazolinone appropriée (1 mol.) est solubilisée dans 2,4 l d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,5 M. Le sulfate de diméthyle (113,5 ml.) est ajouté goutte à goutte. L'agitation est poursuivie 4 heures à température ambiante. Le précipité formé est essoré, lavé avec 1 l d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,5 M puis avec de l'eau jusqu'à neutralité du filtrat. La pureté de la 3-méthylbenzazolinone obtenue après lavage ne nécessite pas de recristallisation.

Remarque:

La benzoxazolinone est solubilisée dans une solution basique préalablement refroidie à la température de 0°C de façon à prévenir toute dégradation par ouverture du cycle.

3-Méthylbenzoxazolinone:



Réactifs:

Benzoxazolinone	135 g	1 mol.
NaOH 0,5 M	2,4 l	1,2 mol.
Sulfate de diméthyle	113,5 ml	1,2 mol.

Rendement (%):	82
Point de Fusion (°C):	86
Formule Brute:	C ₈ H ₇ NO ₂
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	149,15
R _f (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,75

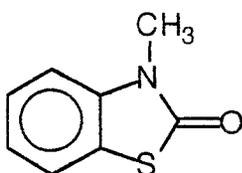
Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

1760 cm ⁻¹	ν C=O
1620 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (80 MHz, CDCl₃):

7,25 ppm	massif	4H	aromatiques
3,40 ppm	singulet	3H	N-CH ₃

3-Méthylbenzothiazolinone:



Réactifs:

Benzothiazolinone	151 g	1 mol.
NaOH 0,5 M	2,4 l	1,2 mol.
Sulfate de diméthyle	113,5 ml	1,2 mol.

Rendement (%):	85
Point de Fusion (°C):	73-74
Formule Brute:	C ₈ H ₇ NOS
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	165,21
Rf (acétone, toluène, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,85

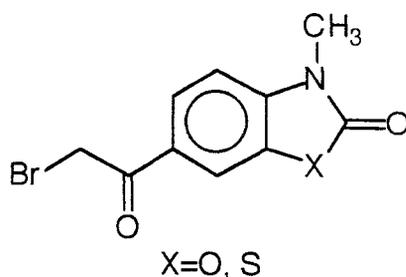
Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

1670 cm ⁻¹	v C=O
1620 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (80 MHz, CDCl₃):

7,25 ppm	massif	4H	aromatiques
3,40 ppm	singulet	3H	N-CH ₃

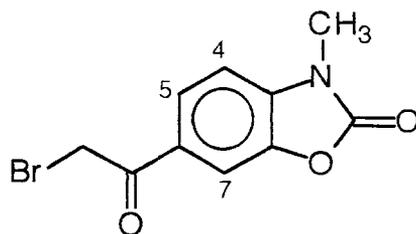
6-BROMOACETYL-3-METHYLBENZAZOLINONES



Mode opératoire général:

Le N,N-diméthylformamide (45 ml) est ajouté lentement au chlorure d'aluminium (210 g). Le milieu est agité jusqu'à obtention d'un mélange homogène puis la 3-méthylbenzazolinone (0,2 mol.) et le bromure de bromoacétyle (21 ml) sont ajoutés. Le mélange est maintenu 2 heures sous agitation, à une température de 70°C. Après hydrolyse sur de la glace, le précipité est essoré, rincé jusqu'à neutralité du filtrat et éventuellement recristallisé dans un solvant approprié.

6-Bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone:



Réactifs:

Chlorure d'aluminium	210 g	1,6 mol.
N,N-Diméthylformamide	45 ml	0,6 mol.
3-Méthylbenzoxazolinone	30 g	0,2 mol.
Bromure de bromoacétyle	21 ml	0,24 mol.

Solvant de Recristallisation	acétonitrile
Rendement (%):	65
Point de Fusion (°C):	177
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	270,09
R _f (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,68

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

1760 cm ⁻¹	ν C=O benzoxazolinone
1670 cm ⁻¹	ν C=O cétone
1620 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

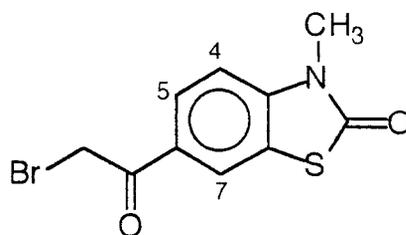
Spectrométrie de R.M.N. (80 MHz, DMSO d₆):

7,95 ppm	doublet	J _{ortho} =8,9 Hz	1H	H ₅
7,90 ppm	singulet		1H	H ₇
7,40 ppm	doublet	J _{ortho} =8,9 Hz	1H	H ₄
4,90 ppm	singulet		2H	CH ₂ -Br
3,40 ppm	singulet		3H	N-CH ₃

Analyse élémentaire (C₁₀H₈BrNO₃):

	C %	H %	N %
calculé	44,47	2,99	5,19
trouvé	44,81	3,12	5,21

6-Bromoacétyl-3-méthylbenzothiazolinone:



Réactifs:

Chlorure d'aluminium	210 g	1,6 mol.
N,N-Diméthylformamide	45 ml	0,6 mol.
3-Méthylbenzothiazolinone	33 g	0,2 mol.
Bromure de bromoacétyle	21 ml	0,24 mol.

La 6-bromoacétyl-3-méthylbenzothiazolinone brute a été utilisée pour la réaction suivante.

Rendement (%):	80
Point de Fusion (°C):	164
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	286,15
Rf (toluène, cyclohexane, acétone: 7, 2, 1):	0,20

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

1675 cm ⁻¹	v C=O benzothiazolinone
1655 cm ⁻¹	v C=O cétone
1620 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

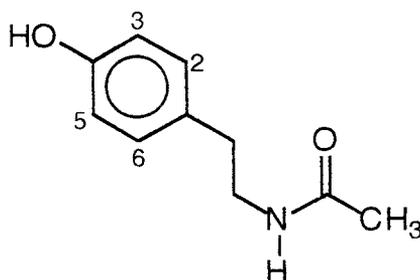
Spectrométrie de R.M.N. (80 MHz, DMSO d₆):

8,35 ppm	doublet	J _{méta} =1,6 Hz	1H	H ₇
8,05 ppm	doublet	J _{ortho} =9,0 Hz		
	dédoublé	J _{méta} =1,6 HZ	1H	H ₅
7,45 ppm	doublet	J _{ortho} =9,0 Hz	1H	H ₄
4,90 ppm	singulet		2H	CH ₂ -Br
3,40 ppm	singulet		3H	N-CH ₃

Analyse élémentaire (C₁₀H₈BrNO₂S):

	C %	H %	N %
calculé	41,97	2,82	4,89
trouvé	42,26	2,70	4,72

N-ACETYL-2-(4-HYDROXYPHENYL)ETHYLAMINE



Réactifs:

Chlorhydrate de 2-(4-hydroxyphényl)éthylamine	1 g	5,8 mmol.
Solution d'acétate de sodium 1,2 M	5 ml	6 mmol.
Anhydride acétique	0,6 ml	6,3 mmol.

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de 2-(4-hydroxyphényl)éthylamine (1g) est dissout dans 5 ml d'une solution aqueuse d'acétate de sodium 1,2 M. Après 10 minutes sous agitation, l'anhydride acétique (0,6 ml) est ajouté, l'agitation est poursuivie 1 heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans le minimum d'acétate d'éthyle.

Rendement (%):	57
Point de Fusion (°C):	128-129
Formule brute:	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂
Masse Moléculaire (g mol ⁻¹):	179,22
Rf (chloroforme, méthanol: 9, 1):	0,3

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

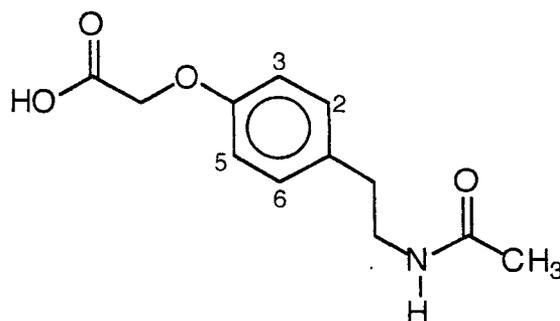
3320 cm ⁻¹	ν NH
1630 cm ⁻¹	ν C=O
1590 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

9,20 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH	
7,90 ppm	multiplet	1H	NH-CO	
7,00 ppm	doublet	J _{ortho} =8,38Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,70 ppm	doublet	J _{ortho} =8,38 Hz	2H	H ₂ , H ₆
3,20 ppm	multiplet		2H	NH-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
2,57 ppm	triplet	J=7,46 Hz	2H	NH-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,79 ppm	singulet		3H	CO-CH ₃

Analyse élémentaire (C₁₄H₁₉NO₄):

	C %	H %	N %
calculé	63,39	7,22	5,28
trouvé	63,41	7,53	5,24

N-ACÉTYL-2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINE**Réactifs:**

N-Acetyl-2-(4-éthoxycarbonyl méthoxyphényl)éthylamine	1 g	3,8 mmol.
HCl 6 M	20 ml	0,12 mol.

Mode opératoire:

La N-acétyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine (1 g) est solubilisée dans 20 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 M. Le mélange est agité 3 heures à température ambiante puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans de l'eau.

Rendement (%):	60
Point de Fusion (°C):	177-178
Masse Moléculaire (g mol ⁻¹):	237,26
R _f (acétate d'éthyle, acide acétique butan-1-ol, eau: 1, 1, 1, 1):	0,8

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

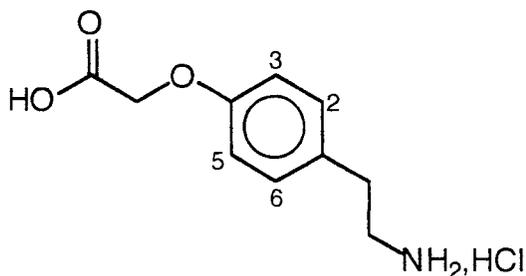
3300 cm ⁻¹	v NH
1750 cm ⁻¹	v C=O acide
1610 cm ⁻¹	v C=O amide

Spectrométrie de R.M.N. (80 MHz, DMSO d₆):

12,90 ppm	Signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
7,90 ppm	Signal	1H	NHCO
7,10 ppm	doublet	J _{ortho} =8,2 Hz 2H	H ₃ , H ₅

6,80 ppm	doublet	$J_{ortho}=8,2$ Hz	2H	H ₂ , H ₆
4,60 ppm	singulet		2H	O-CH ₂ -CO
3,50 ppm	quadruplet	$J=7,4$ Hz	2H	NH-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
2,70 ppm	triplet	$J=7,4$ Hz	2H	NH-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,80 ppm	singulet		3H	CO-CH ₃

CHLORHYDRATE DE 2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINE



Réactifs:

N-Acétyl-2-(4-éthoxycarbonyl méthoxyphényl)éthylamine	1 g	3,8 mmol.
HCl 6 M	20 ml	0,12 mol.

Mode opératoire:

La N-acétyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine (1 g) est solubilisée dans 20 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 M. La solution est chauffée à reflux pendant 10 heures puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans de l'éthanol absolu.

Rendement (%):	90
Point de Fusion (°C):	156-157
Formule brute:	C ₉ H ₁₄ ClNO ₃
Masse Moléculaire (g mol ⁻¹):	231,68
R _f (acétate d'éthyle, butan-1-ol, acide acétique, eau:1,1,1,1):	0,7

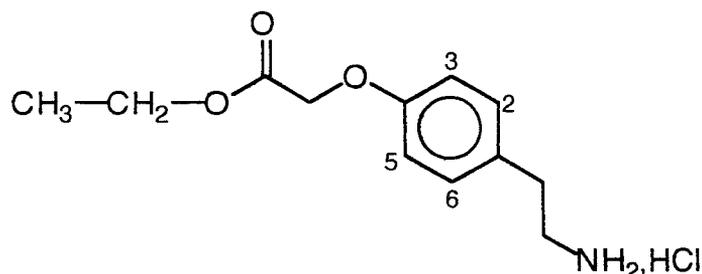
Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3200 cm ⁻¹	ν OH, ν NH ₃ ⁺
1760 cm ⁻¹	ν C=O
1580 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (80 MHz, DMSO d₆):

12,50 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
8,20 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	3H	NH ₃ ⁺
7,30 ppm	doublet J _{ortho} =8,1 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,90 ppm	doublet J _{ortho} =8,1 Hz	2H	H ₂ , H ₆
4,60 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -CO
3,50 ppm	multiplet J=6,7 Hz	4H	NH ₃ ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -Aryle

CHLORHYDRATE DE 2-(4-ETHOXYCARBONYLMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINE



Réactifs:

Chlorhydrate de 2-(4-carboxy méthoxyphényl)éthylamine	1 g	4,3 mmol.
Chlorure de thionyle	0,9 ml	12,3 mmol.
Ethanol absolu	10 ml	170 mmol.

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine (1 g) est mis en suspension dans 10 ml d'éthanol absolu. Le mélange est refroidi à une température de 0°C, le chlorure de thionyle (0,9 ml) est ensuite ajouté lentement. Le milieu réactionnel est chauffé pendant 25 minutes à reflux puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éthanol absolu puis la solution est versée dans de l'éther diéthylique. Le précipité formé est essoré puis recristallisé dans de l'éthanol à 95°.

Rendement (%):	80
Point de Fusion (°C):	161-162
Masse Moléculaire (g mol ⁻¹):	259,73
Rf (chloroforme, méthanol: 8, 2):	0,5

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3200 cm ⁻¹	v NH ₃ ⁺
1730 cm ⁻¹	v C=O
1580 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

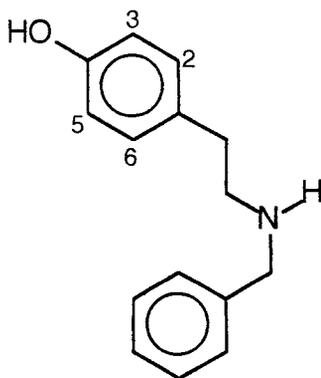
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

8,19 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	3H	NH ₃ ⁺
7,35 ppm	doublet J _{ortho} =8,1 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,88 ppm	doublet J _{ortho} =8,1 Hz	2H	H ₂ , H ₆
4,75 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -CO
4,18 ppm	quadruplet J=7,1 Hz	2H	O-CH ₂ -CH ₃
2,95 ppm	triplet J=8,3 Hz	2H	NH ₃ ⁺ -CH ₂ -CH ₂
2,85 ppm	triplet J=8,3 Hz	2H	CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,21 ppm	triplet J=7,1 Hz	3H	O-CH ₂ -CH ₃

Analyse élémentaire (C₁₂H₁₈ClNO₃):

	C %	H %	N %
calculé	55,49	6,98	5,39
trouvé	55,42	6,99	5,42

N-BENZYL-2-(4-HYDROXYPHENYL)ETHYLAMINE



Réactifs:

Chlorhydrate de 2-(4-hydroxyphényl)éthylamine	17,4 g	0,1 mol.
Triéthylamine	17 ml	0,12 mol.
Benzaldéhyde	12,5 ml	0,15 mol.
Borohydrure de sodium	4,5 g	0,12 mol.
Ethanol absolu	300 ml	

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de 2-(4-hydroxyphényl)éthylamine (17,4 g) est dissout dans 300 ml d'éthanol absolu en présence de triéthylamine (17 ml). Le benzaldéhyde (12,5 ml) est ajouté. La solution est agitée pendant 30 minutes puis le borohydrure de sodium (4,5 g) est ajouté par fractions de 1 g sur une période de 4 heures. Après 14 heures d'agitation à température ambiante, l'éthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 300 ml d'eau. Le mélange est maintenu à ébullition pendant 30 minutes puis refroidi à température ambiante. Le précipité formé est essoré, séché puis recristallisé dans de l'acétate d'éthyle.

Rendement (%):	88
Point de Fusion (°C):	144
Formule Brute:	C ₁₅ H ₁₇ NO
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	227,31
Rf (acétone, toluène, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,3

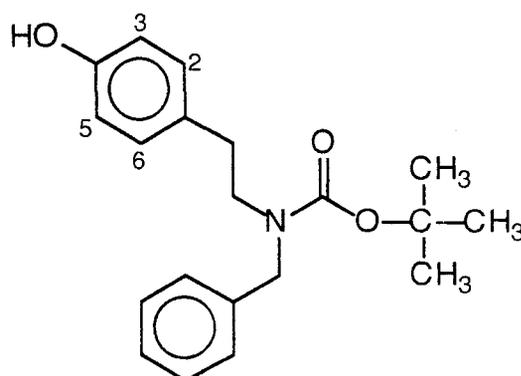
Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3260 cm ⁻¹	v NH
3200-2600 cm ⁻¹	v O-H
1610 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (80 MHz, DMSO d₆):

9,10 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
7,30 ppm	massif	5H	C ₆ H ₅
7,00 ppm	doublet J _{ortho} =7,1 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,60 ppm	doublet J _{ortho} =7,1 Hz	2H	H ₂ , H ₆
3,70 ppm	singulet	2H	NH-CH ₂ -C ₆ H ₅
2,60 ppm	massif	5H	NH-CH ₂ -CH ₂ -Aryle

N-BENZYL-N-TERTIOBUTYLOXYCARBONYL- 2-(4-HYDROXYPHENYL)ETHYLAMINE



Réactifs:

N-Benzyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine	22,7 g	0,1 mol.
Dicarbonate de ditertiobutyle	21,9 g	0,1 mol.
Dioxanne	200 ml	

Mode opératoire:

La N-benzyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine (22,7 g) est solubilisée dans 200 ml de dioxanne. Le dicarbonate de ditertiobutyle (21,9 g) est ajouté puis la solution est maintenue 2 heures sous agitation à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M, puis avec de l'eau. L'acétate d'éthyle est séché puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans le cyclohexane.

Rendement (%):	91
Point de Fusion (°C):	98,5
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	327,42
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,72

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3340 cm ⁻¹	v O-H
2995-2920 cm ⁻¹	v C-H alkyles
1650 cm ⁻¹	v C=O
1610 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

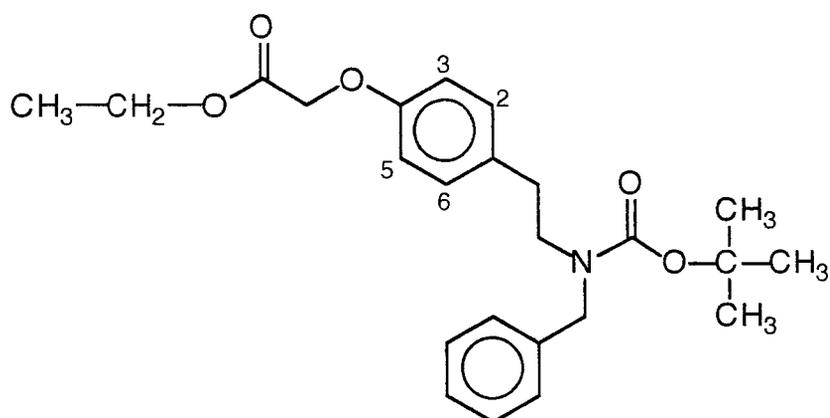
Spectrométrie de R.M.N. (80 MHz, CDCl₃):

7,30 ppm	massif		5H	C ₆ H ₅
7,00 ppm	doublet	J _{ortho} =8,0 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,80 ppm	doublet	J _{ortho} =8,0 Hz	2H	H ₂ , H ₆
4,30 ppm	singulet		2H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅
3,30 ppm	triplet	J=7,3 Hz	2H	N-CH ₂ -CH ₂
2,70 ppm	triplet	J=7,3 Hz	2H	CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,50 ppm	singulet		9H	C-(CH ₃) ₃
OH non observé				

Analyse élémentaire (C₂₀H₂₅NO₃):

	C %	H %	N %
calculé	73,37	7,70	4,28
trouvé	73,15	7,51	4,29

N-BENZYL-N-TERTIOBUTYLOXYCARBONYL- 2-(4-ETHOXY-CARBONYLMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINE



Réactifs:

N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl- 2-(4-hydroxyphényl)éthylamine	32,7 g	0,1 mol.
Carbonate de potassium	35 g	0,26 mol.
Bromoacétate d'éthyle	16 ml	0,14 mol.

Acétone anhydre

200 ml

Mode opératoire:

La N-benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine (32,7 g) est solubilisée dans 200 ml d'acétone anhydre. Le carbonate de potassium (35 g) et le bromoacétate d'éthyle (16 ml) sont ajoutés puis le mélange est maintenu 12 heures à reflux sous agitation. La solution est refroidie, filtrée et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,5 M, séchée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pour éluant le mélange toluène, cyclohexane, acétone: 7, 2, 1.

Rendement (%): 95
 Masse Moléculaire (g mol.⁻¹): 413,51
 Rf (acétone, toluène, cyclohexane: 1, 7, 2): 0,62

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

2995-2920 cm ⁻¹	v C-H alkyles
1750 cm ⁻¹	v C=O ester
1650 cm ⁻¹	v C=O uréthane
1610 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

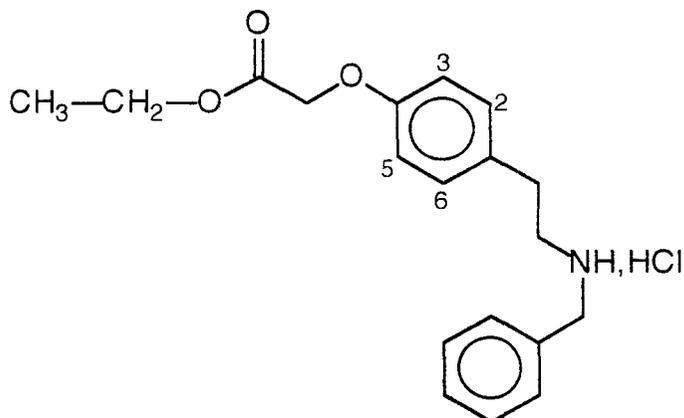
Spectrométrie de R.M.N. (80 MHz, CDCl₃):

7,30 ppm	massif		5H	C ₆ H ₅
7,10 ppm	doublet	J _{ortho} =8,0 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,80 ppm	doublet	J _{ortho} =8,0 Hz	2H	H ₂ , H ₆
4,60 ppm	singulet		2H	O-CH ₂ -CO
4,30 ppm	singulet		2H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅
4,20 ppm	quadruplet	J=6,7 Hz	2H	CH ₃ -CH ₂ -O
3,30 ppm	triplet	J=7,3 Hz	2H	N-CH ₂ -CH ₂
2,70 ppm	triplet	J=7,3 Hz	2H	CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,50 ppm	singulet		9H	C(-CH ₃) ₃
1,30 ppm	triplet	J=6,7 Hz	3H	CH ₃ -CH ₂

Analyse élémentaire (C₂₄H₃₁NO₅):

	C %	H %	N %
calculé	69,71	7,56	3,39
trouvé	69,58	6,71	3,29

CHLORHYDRATE DE N-BENZYL-2-(4-ETHOXY CARBONYLMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINE



Première méthode :

Réactifs:

Chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonyl méthoxyphényl)éthylamine	1 g	3,8 mmol.
Triéthylamine	0,7 ml	5 mmol.
Benzaldéhyde	0,5 ml	5 mmol.
Borohydrure de sodium	220 mg	5,8 mmol.
Ethanol absolu	12 ml	

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine (1 g) est dissout dans 12 ml d'éthanol absolu en présence de triéthylamine (0,7 ml). Le benzaldéhyde (0,5 ml) est ajouté. La solution est agitée pendant 30 minutes puis le borohydrure de sodium (220 mg) est ajouté par fractions de 80 mg sur une période de 3 heures. Après 14 heures d'agitation à température ambiante, l'éthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'eau et la solution aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éther diéthylique anhydre. La solution est saturée d'acide chlorhydrique gazeux. Le précipité formé est essoré, lavé avec de l'éther diéthylique puis recristallisé dans l'éthanol absolu.

Rendement (%): 55

Seconde méthode:

Réactifs:

N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl -2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl) éthylamine	20,7 g	0,05 mol.
Acide acétique saturé d'HCl	60 ml	

Mode opératoire:

La N-benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine (20,7 g) est solubilisée dans 60 ml d'acide acétique glacial saturé d'acide chlorhydrique gazeux. La solution est laissée 1 heure sous agitation à température ambiante. Le précipité formé est essoré puis recristallisé dans de l'éthanol absolu.

Rendement (%):	72
Point de Fusion (°C):	202-204
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	349,86
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,4

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

2410 cm ⁻¹	v NH ₂ ⁺
1750 cm ⁻¹	v C=O ester
1610 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

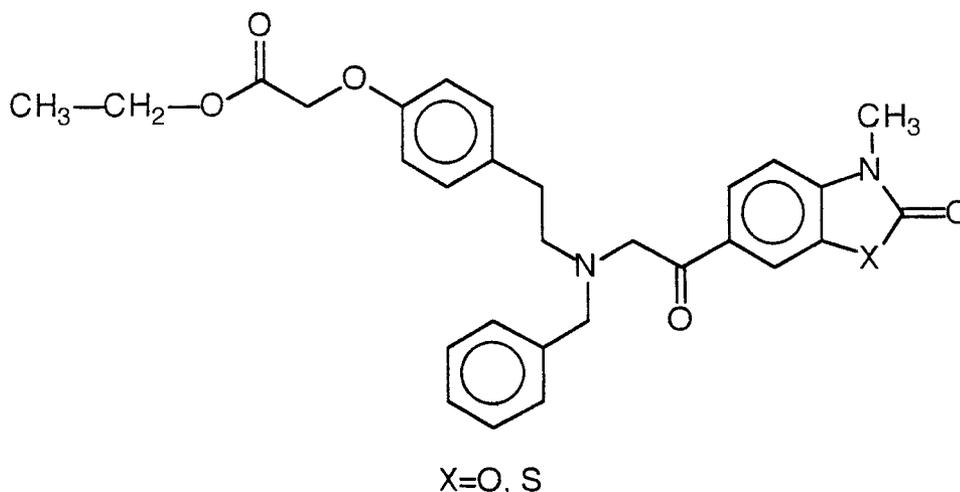
Spectrométrie de R.M.N. (80 MHz, CDCl₃):

9,70 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,50 ppm	massif	5H	C ₆ H ₅
7,10 ppm	doublet J _{ortho} =8,5 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,80 ppm	doublet J _{ortho} =8,5 Hz	2H	H ₂ , H ₆
4,80 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -CO
4,20 ppm	quadruplet J=6,7 Hz	2H	CH ₃ -CH ₂ -O
4,10 ppm	singulet	2H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -C ₆ H ₅
3,00 ppm	triplet J=7,3 Hz	2H	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ ⁺
2,70 ppm	triplet J=7,3 Hz	2H	CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,20 ppm	triplet J=6,7 Hz	3H	CH ₃ -CH ₂

Analyse élémentaire (C₁₉H₂₄ClNO₃):

	C %	H %	Cl%	N %
calculé	65,23	6,91	10,13	4,00
trouvé	65,29	6,95	10,23	3,97

N-BENZYL-N-(2-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YL)-2-OXOETHYL)-2-(4-ETHOXYCARBONYLMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINES



Mode opératoire général:

Le chlorhydrate de N-benzyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine (7 g) est dissout dans 20 ml d'éthanol absolu en présence de triéthylamine (7 ml). L'ensemble est porté à reflux puis la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzazolinone (21 mmol.) est ajoutée en une fraction. Le milieu est maintenu 20 minutes à reflux après dissolution totale du dérivé bromé puis, après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée par de l'eau puis séchée. L'acétate d'éthyle est évaporé sous pression réduite.

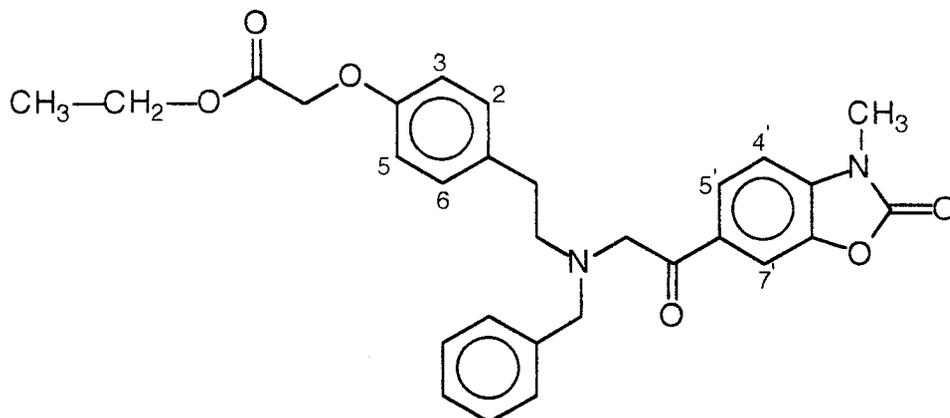
-En série oxygénée:

La N-benzyl-N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine est obtenue après recristallisation du résidu d'évaporation dans une quantité précise d'éthanol à 95° (300 ml).

-En série soufrée:

La N-benzyl-N-(2-(3-méthylbenzothiazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine pure est isolée sous forme de chlorhydrate. Le résidu d'évaporation est solubilisé dans de l'éther diéthylique, la solution est filtrée puis saturée d'acide chlorhydrique gazeux. Le précipité formé est essoré et recristallisé dans de l'éthanol à 95°.

N-Benzyl-N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:



Réactifs:

Chlorhydrate de N-benzyl-2-(4-éthoxy carbonylméthoxyphényl)éthylamine	7 g	20 mmol.
Triéthylamine	7 ml	50 mmol.
6-Bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone	5,6 g	21 mmol.
Ethanol absolu	20 ml	

Rendement (%):	67
Point de Fusion (°C):	79-80
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	502,57
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,7

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

1750 cm ⁻¹	v C=O ester, benzoxazolinone
1660 cm ⁻¹	v C=O cétone
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

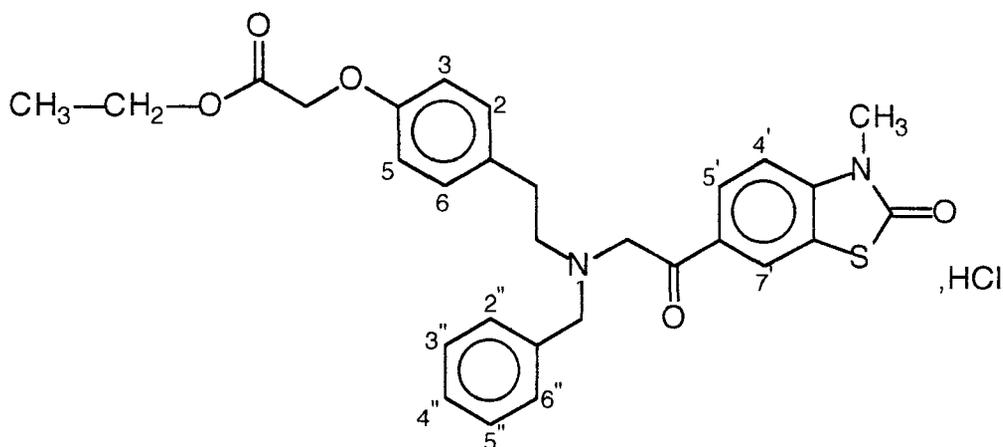
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

7,85 ppm	doublet	J _{ortho} =8,2 Hz		
	dédoublé	J _{méta} =1,1 Hz	1H	H _{5'}
7,78 ppm	doublet	J _{méta} =1,1 Hz	1H	H ₇
7,31-7,26 ppm	massif		6H	H _{4'} , C ₆ H ₅
7,01 ppm	doublet	J _{ortho} =8,3 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,75 ppm	doublet	J _{ortho} =8,3 Hz	2H	H ₂ , H ₆
4,69 ppm	singulet		2H	O-CH ₂ -CO
4,16 ppm	quadruplet	J=7,1 Hz	2H	CH ₃ -CH ₂ -O
3,95 ppm	singulet		2H	N-CH ₂ -CO
3,75 ppm	singulet		2H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅
3,38 ppm	singulet		3H	N-CH ₃
2,71 ppm	massif		4H	N-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,21 ppm	triplet	J=7,1 Hz	3H	CH ₃ -CH ₂

Analyse élémentaire (C₂₉H₃₀N₂O₆):

	C %	H %	N %
calculé	69,31	6,02	5,57
trouvé	69,19	5,95	5,58

Chlorhydrate de N-benzyl-N-(2-(3-méthylbenzothiazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:



Réactifs:

Chlorhydrate de N-benzyl-2-(4-éthoxy carbonylméthoxyphényl)éthylamine	7 g	20 mmol.
Triéthylamine	7 ml	50 mmol.
6-Bromoacétyl-3-méthylbenzothiazolinone	7 g	24 mmol.
Ethanol absolu	20 ml	

Rendement (%):	59
Point de Fusion (°C):	164-165
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	550,09
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,7

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

2250 cm ⁻¹	ν NH ⁺
1750 cm ⁻¹	ν C=O ester
1670 cm ⁻¹	ν C=O cétone, benzothiazolinone
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

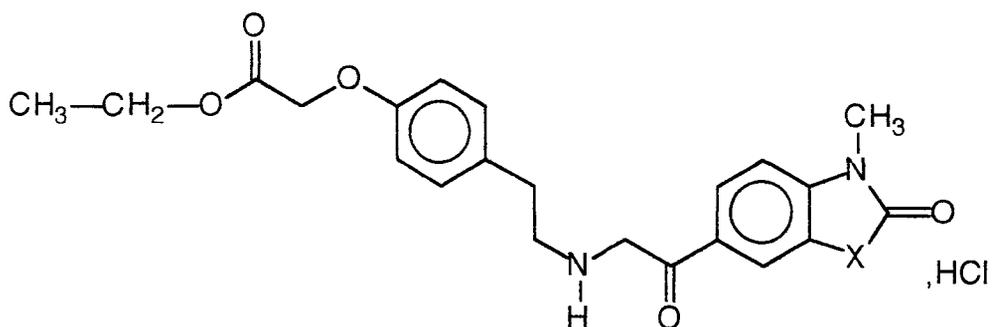
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

10,67 ppm	signal échangeable dans D ₂ O		1H	NH ⁺
8,38 ppm	singulet		1H	H ₇
8,03 ppm	doublet	J _{ortho} =8,4 Hz	1H	H _{5'}
7,70 ppm	massif		2H	H _{2''} , H _{6''}
7,61 ppm	doublet	J _{ortho} =8,4 Hz	1H	H _{4'}
7,44 ppm	massif		3H	H _{3''} , H _{4''} , H _{5''}
7,18 ppm	doublet	J _{ortho} =8,1 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,88 ppm	doublet	J _{ortho} =8,1 Hz	2H	H ₂ , H ₆
5,15 ppm	multiplet		2H	NH ⁺ -CH ₂ -CO
4,74 ppm	singulet		2H	O-CH ₂ -CO
4,55 ppm	multiplet		2H	NH ⁺ -CH ₂ -C ₆ H ₅
4,16 ppm	quadruplet	J=7,0 Hz	2H	CH ₃ -CH ₂ -O
3,47 ppm	singulet		3H	N-CH ₃
3,35 ppm	multiplet		2H	NH ⁺ -CH ₂ -CH ₂
3,06 ppm	multiplet		2H	CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,21 ppm	triplet	J=7,0 Hz	3H	CH ₃ -CH ₂

Analyse élémentaire (C₂₉H₃₁N₂O₅S):

	C %	H %	N %	O %	S %
calculé	62,75	5,72	5,05	14,41	5,78
trouvé	62,52	5,72	5,03	14,07	5,88

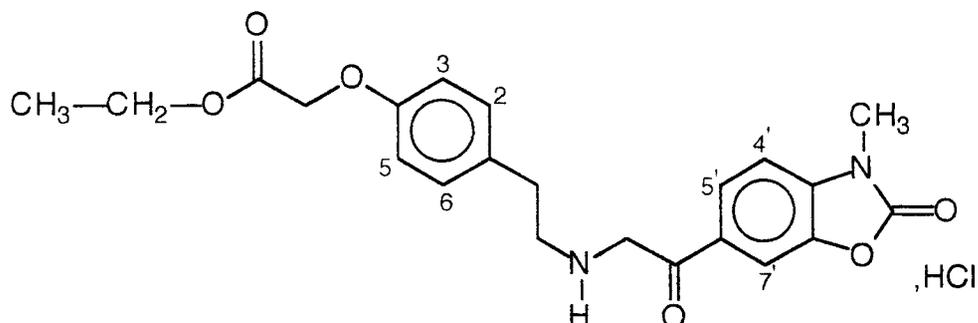
**CHLORHYDRATES DE
N-(2-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YL)-2-OXOETHYL)-
2-(4-ETHOXYCARBONYLMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINES**



Mode opératoire général:

La N-benzyl-N-(2-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonyl méthyloxyphényl)éthylamine (4 mmol.) est solubilisée dans le minimum de dichlorométhane anhydre. Le chloroformiate de 1-chloroéthyle (0,65 ml) est ensuite ajouté. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans 40 ml d'éthanol à 95°. L'ensemble est maintenu 30 minutes à reflux. La solution est refroidie, le précipité formé est essoré puis recristallisé dans l'éthanol à 95°.

Chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:



Réactifs:

N-Benzyl-N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine	2 g	4 mmol.
Chloroformiate de 1-chloroéthyle	0,65 ml	6 mmol.
Ethanol à 95°	40 ml	60 mmol.
Dichlorométhane		

Rendement (%):	70
Point de Fusion (°C):	248-249
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	448,90
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,3

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

2400 cm ⁻¹	v NH ₂ ⁺
1760 cm ⁻¹	v C=O ester, benzoxazolinone
1670 cm ⁻¹	v C=O cétone
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

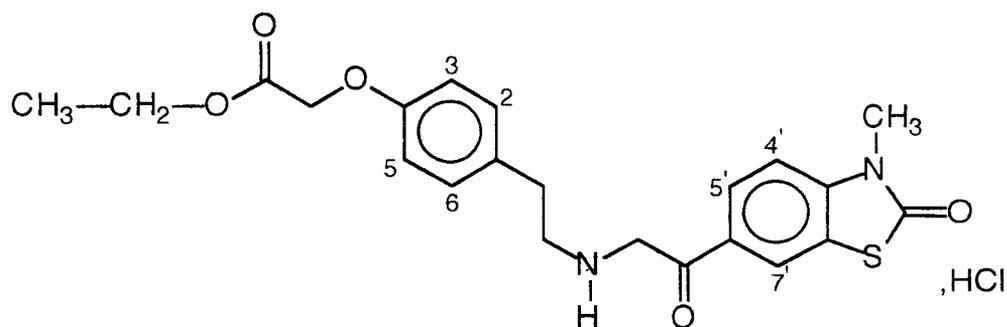
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

9,51 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,95 ppm	doublet J _{ortho} =8,4Hz	1H	H ₅
7,91 ppm	singulet	1H	H ₇
7,48 ppm	doublet J _{ortho} =8,4 Hz	1H	H _{4'}
7,21 ppm	doublet J _{ortho} =8,5 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,91 ppm	doublet J _{ortho} =8,5 Hz	2H	H ₂ , H ₆
4,82 ppm	multiplet	2H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CO
4,76 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -CO
4,18 ppm	quadruplet J=7,1 Hz	2H	CH ₃ -CH ₂ -O
3,41 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,18 ppm	multiplet	2H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CH ₂
3,04 ppm	multiplet	2H	CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,22 ppm	triplet J=7,1 Hz	3H	CH ₃ -CH ₂

Analyse élémentaire (C₂₂H₂₅ClN₂O₆):

	C %	H %	Cl %	N %
calculé	58,86	5,61	7,90	6,24
trouvé	58,58	5,70	8,10	6,09

Chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzothiazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:



Réactifs:

N-Benzyl-N-(2-(3-méthylbenzothiazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine	2,1 g	4 mmol.
Chloroformiate de 1-chloroéthyle	0,65 ml	6 mmol.
Ethanol à 95°	40 ml	0,6 mol.
Diclorométhane		

Rendement (%):	75
Point de Fusion (°C):	238-242
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	464,96
R _f (acétone, toluène, cyclohexane: 5,3,2):	0,3

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

2420 cm ⁻¹	v NH ₂ ⁺
1750 cm ⁻¹	v C=O ester
1670 cm ⁻¹	v C=O cétone, benzothiazolinone
1590 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

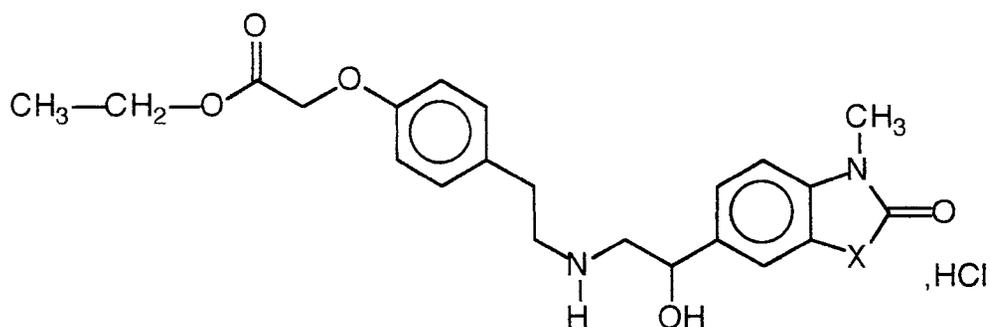
9,44 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺	
8,41 ppm	singulet	1H	H ₇	
8,05 ppm	doublet	J _{ortho} =8,5 Hz	1H	H _{5'}
7,52 ppm	doublet	J _{ortho} =8,5 Hz	1H	H _{4'}
7,21 ppm	doublet	J _{ortho} =8,2 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,91 ppm	doublet	J _{ortho} =8,2 Hz	2H	H ₂ , H ₆
4,82 ppm	multiplet	2H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CO	

4,76 ppm	singulet		2H	O-CH ₂ -CO
4,17 ppm	quadruplet	J=7,1 Hz	2H	CH ₃ -CH ₂ -O
3,48 ppm	singulet		3H	N-CH ₃
3,17 ppm	multiplet		2H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CH ₂
3,00 ppm	multiplet		2H	CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,22 ppm	triplet	J=7,1 Hz	3H	CH ₃ -CH ₂

Analyse élémentaire (C₂₂H₂₅ClN₂O₅S):

	C %	H %	Cl %	N %	S %
calculé	56,83	5,42	7,62	6,02	6,89
trouvé	56,88	5,81	7,71	6,20	7,24

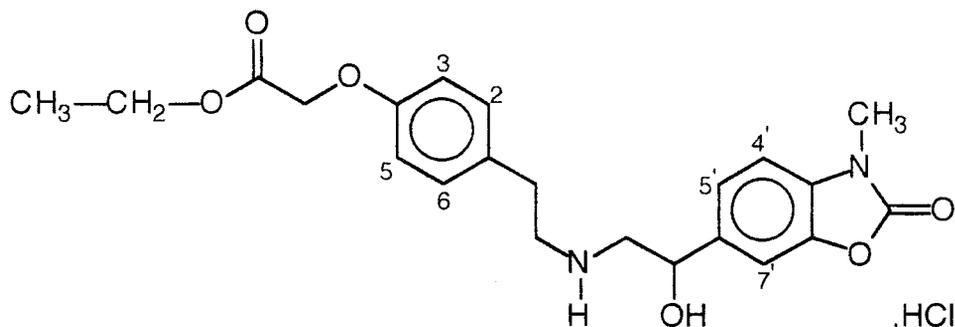
**CHLORHYDRATES DE
N-(2-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYL)-
2-(4-ETHOXYCARBONYLMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINES**



Mode opératoire général:

Le chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine (2 mmol.) est mis en suspension dans 20 ml de méthanol. Le borohydrure de sodium 190 mg est additionné lentement. L'insoluble se dissout puis un nouveau précipité se forme; le mélange réactionnel est alors laissé 20 minutes sous agitation à température ambiante. Le méthanol est évaporé sous pression réduite et le résidu repris par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M. Le précipité est essoré puis recristallisé dans l'éthanol à 95°.

Chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:



Première méthode: selon le mode opératoire général.

Réactifs:

Chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine	900 mg	2 mmol.
Borohydrure de sodium	190 mg	5 mmol.
Méthanol	20 ml	

Rendement (%): 70

Seconde méthode:

Réactifs:

N-Benzyl-N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine	1 g	2 mmol.
Formiate d'ammonium	3 g	48 mmol.
Palladium sur charbon (10%)	300 mg	
Méthanol	25 ml	

Mode opératoire:

La N-benzyl-N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine (1 g), le formiate d'ammonium (3 g) et le charbon (300 mg) sont ajoutés à 25 ml de méthanol. L'ensemble est maintenu 1 heure 30 à reflux puis la solution est filtrée, concentrée jusqu'à un volume final de 5 ml. Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 M est ajoutée jusqu'à ce que la précipitation soit totale. Le précipité est essoré et recristallisé dans de l'éthanol à 95°.

Rendement (%): 48

Point de Fusion (°C): 237-238

Masse Moléculaire (g mol.⁻¹): 450,92

Rf (chloroforme, méthanol: 8,5; 1,5): 0,5

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3530, 3340 cm ⁻¹	ν OH
2850-3000 cm ⁻¹	ν C-H alkyles
1750 cm ⁻¹	ν C=O ester, benzoxazolinone
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

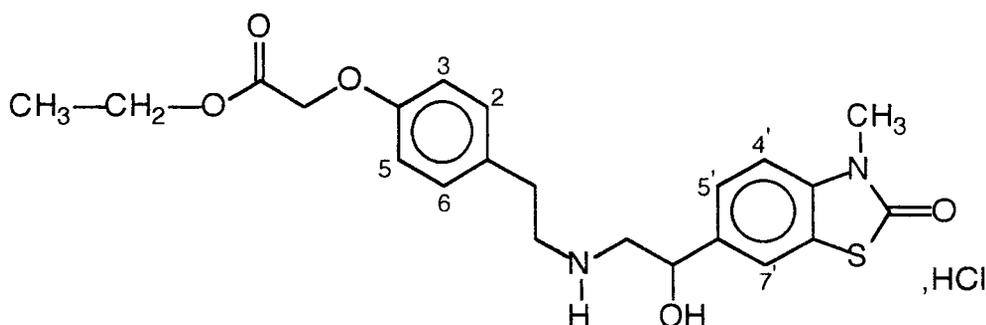
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

8,92 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,35-7,26 ppm	massif	3H	H _{4'} , H _{5'} , H ₇
7,17 ppm	doublet J _{ortho} =8,6 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,89 ppm	doublet J _{ortho} =8,6 Hz	2H	H ₂ , H ₆
6,26 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
5,01 ppm	multiplet	1H	CH-OH
4,75 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -CO
4,16 ppm	quadruplet J=7,1 Hz	2H	CH ₃ -CH ₂ -O
3,49 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,12-2,99 ppm	massif	4H	CH ₂ -NH ₂ ⁺ -CH ₂
2,93-2,89 ppm	multiplet	2H	CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,20 ppm	triplet J=7,1 Hz	3H	CH ₃ -CH ₂

Analyse élémentaire (C₂₂H₂₇ClN₂O₆):

	C %	H %	N %	O %
calculé	58,60	6,03	6,21	21,28
trouvé	58,34	5,94	5,94	21,22

Chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzothiazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:



Réactifs:

Chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzothiazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine	930 mg	2 mmol.
Borohydrure de sodium	190 mg	5 mmol.
Méthanol	20 ml	

Rendement (%):	88
Point de Fusion (°C):	175
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	466,98
Rf (chloroforme, méthanol: 9, 1):	0,3

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3510, 3450 cm ⁻¹	v OH
2850-3000 cm ⁻¹	v C-H alkyles
1750 cm ⁻¹	v C=O ester
1700 cm ⁻¹	v C=O benzothiazolinone
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

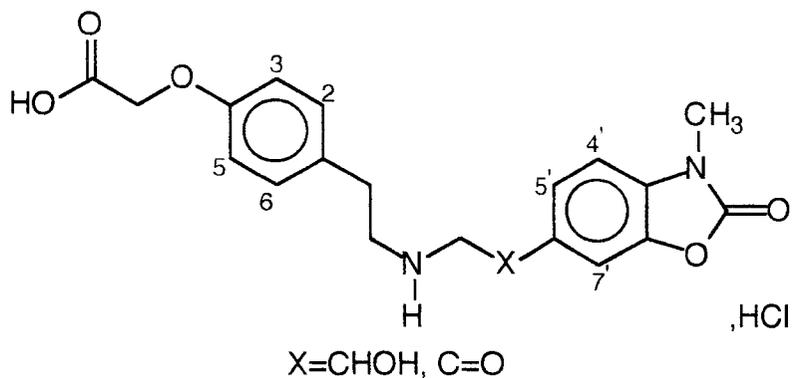
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

9,26 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,70 ppm	singulet	1H	H ₇
7,42 ppm	doublet J _{ortho} =8,4 Hz	1H	H ₅
7,33 ppm	doublet J _{ortho} =8,4 Hz	1H	H ₄
7,17 ppm	doublet J _{ortho} =8,6 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,89 ppm	doublet J _{ortho} =8,6 Hz	2H	H ₂ , H ₆
6,33 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
5,07 ppm	multiplet	1H	CH-OH
4,75 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -CO
4,16 ppm	quadruplet J=7,1 Hz	2H	CH ₃ -CH ₂ -O
3,41 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,14-2,96 ppm	massif	6H	CH ₂ -NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CH ₂
1,21 ppm	triplet J=7,1 Hz	3H	CH ₃ -CH ₂

Analyse élémentaire (C₂₂H₂₇ClN₂O₅S):

	C %	H %	Cl %	N %	S %
calculé	56,58	5,83	7,59	6,00	6,86
trouvé	56,57	5,80	7,66	6,01	7,06

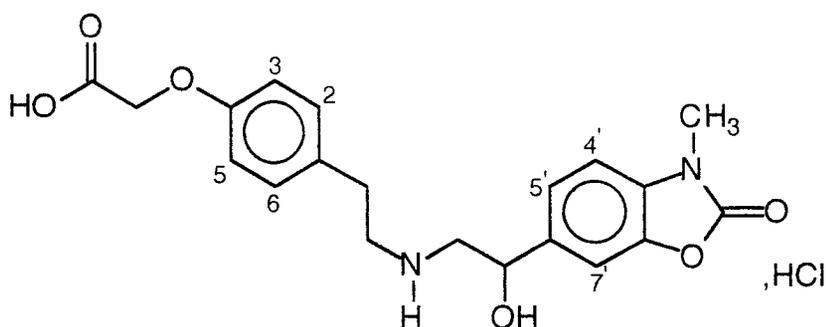
**CHLORHYDRATES DE N-(2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-
2-OXOETHYL (OU 2-HYDROXYETHYL)-
2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINES**



Mode opératoire général:

L'ester benzoxazolinonique approprié (1,1 mmol.) est ajouté à 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 M. L'ensemble est maintenu à reflux 30 minutes. La solution est refroidie à une température de 0°C, l'insoluble est essoré puis recristallisé dans un solvant adéquat.

Chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)-2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine:



Réactifs:

Chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-
2-hydroxyéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)
éthylamine
HCl 6 M

500 mg 1,12 mmol.
50 ml 0,3 mol.

Solvant de Recristallisation éthanol à 95°
Rendement (%): 61
Point de Fusion (°C): 242-243
Masse Moléculaire (g mol.⁻¹): 422,86
Rf (chloroforme, acétone, méthanol: 4, 4, 3): 0,4

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3530, 3340 cm ⁻¹	v OH alcool
3000-2850 cm ⁻¹	v C-H alkyles
2400 cm ⁻¹	v NH ₂ ⁺
1750 cm ⁻¹	v C=O benzoxazolinone
1710 cm ⁻¹	v C=O acide
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

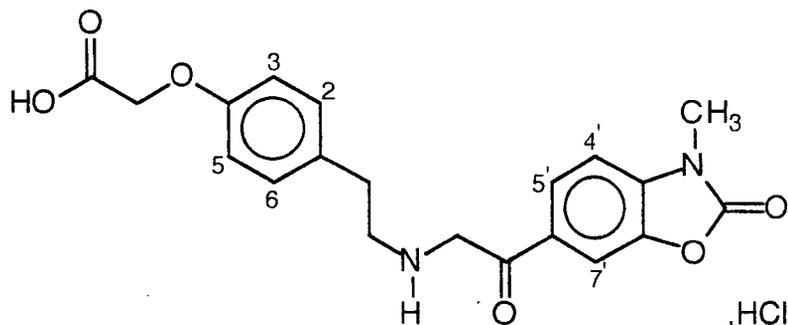
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

9,00 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,37-7,27 ppm	massif	3H	H _{4'} , H _{5'} , H _{7'}
7,17 ppm	doublet J _{ortho} =8,5 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,87 ppm	doublet J _{ortho} =8,5 Hz	2H	H ₂ , H ₆
6,30 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
5,01 ppm	multiplet	1H	CH-OH
4,65 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -CO
3,35 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,14-2,92 ppm	massif	6H	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ ⁺ -CH ₂

Analyse élémentaire (C₂₀H₂₃ClN₂O₆):

	C %	H %	Cl %	N %
calculé	56,81	5,48	8,30	6,42
trouvé	56,58	5,39	8,41	6,55

Chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine:



Réactifs:

Chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-
2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)
éthylamine
HCl 6 M

500 mg 1,1 mmol.
50 ml 0,3 mol.

Solvant de Recristallisation	méthanol
Rendement (%):	68
Point de Fusion (°C):	248-251
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	420,85

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3000-2850 cm ⁻¹	ν C-H alkyles
2400 cm ⁻¹	ν NH ₂ ⁺
1750 cm ⁻¹	ν C=O benzoxazolinone
1710 cm ⁻¹	ν C=O acide
1675 cm ⁻¹	ν C=O cétone
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

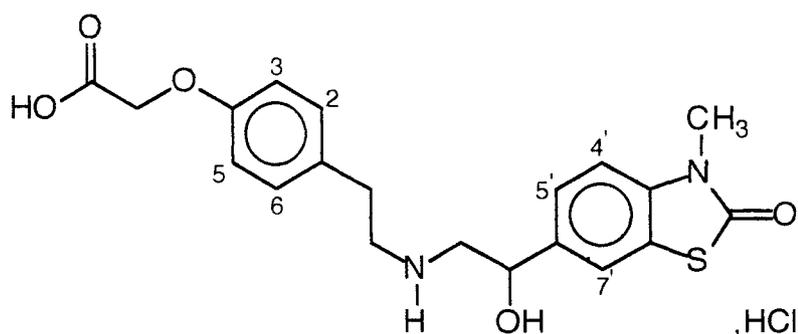
13,10 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	COOH
9,47 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,97 ppm	massif	2H	H ₅ , H ₇
7,47 ppm	doublet J _{ortho} =8,1 Hz	1H	H ₄ '
7,21 ppm	doublet J _{ortho} =8,5 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,91 ppm	doublet J _{ortho} =8,5 Hz	2H	H ₂ , H ₆
4,82 ppm	multiplet	2H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CO

4,67 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -CO
3,41 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,20 ppm	multiplet	2H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CH ₂
2,98 ppm	multiplet	2H	CH ₂ -CH ₂ -Aryle

Analyse élémentaire (C₂₀H₂₁ClN₂O₆):

	C %	H %	Cl %	N %
calculé	57,08	5,03	8,42	6,66
trouvé	57,03	5,08	8,40	6,61

CHLORHYDRATE DE N-(2-(3-METHYLBENZOTHAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYL)-2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINE



Réactifs:

Chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzothiazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine	420 mg	0,9 mmol.
NaOH 1 M	3 ml	3 mmol.
Méthanol	10 ml	

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de N-(2-(3-méthylbenzothiazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine (420 mg) est mis en suspension dans 10 ml de méthanol puis 3 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 M sont ajoutés. L'ensemble est laissé sous agitation 40 minutes à une température de 50°C puis acidifié (pH=1) par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M. La solution est évaporée sous pression réduite puis le résidu est recristallisé dans de l'éthanol absolu.

Rendement (%):	66
Point de Fusion (°C):	187-191
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	438,93
Rf (chloroforme, méthanol: 1, 9):	0,2

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3530, 3300 cm ⁻¹	v OH alcool
3000-2850 cm ⁻¹	v C-H alkyles
2400 cm ⁻¹	v NH ₂ ⁺
1710 cm ⁻¹	v C=O acide
1670 cm ⁻¹	v C=O benzothiazolinone
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

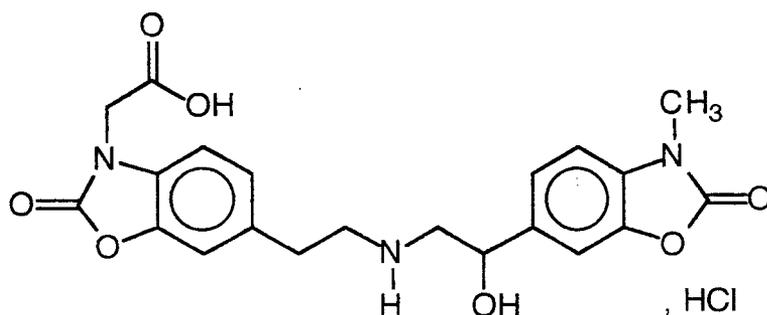
13,00 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	COOH
9,30 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,70 ppm	singulet	1H	H ₇
7,40 ppm	doublet J _{ortho} =8,1 Hz	1H	H ₅
7,32 ppm	doublet J _{ortho} =8,1 Hz	1H	H ₄
7,17 ppm	doublet J _{ortho} =7,8 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,87 ppm	doublet J _{ortho} =7,8 Hz	2H	H ₂ , H ₆
6,32 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
5,07 ppm	multiplet	1H	CH-OH
4,65 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -CO
3,41 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,14-2,98 ppm	massif	6H	CH ₂ -NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CH ₂

Analyse élémentaire (C₂₀H₂₃N₂O₅S):

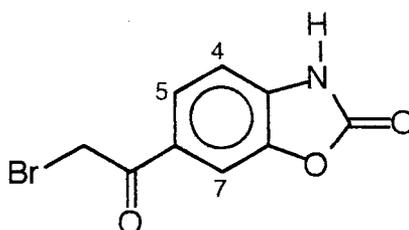
	C %	H %	Cl %	N %	S %
calculé	54,73	5,28	8,08	6,38	7,30
trouvé	54,80	5,32	7,78	6,07	6,99

Deuxième partie:

SYNTHESE DU CHLORHYDRATE DE N-(2-(3-CARBOXYMETHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYL)- 2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYLAMINE



6-BROMOACETYL BENZOXAZOLINONE



Réactifs:

Chlorure d'aluminium	210 g	1,6 mol.
N,N-Diméthylformamide	45 ml	0,6 mol.
Benzoxazolinone	27 g	0,2 mol.
Bromure de bromoacétyle	21 ml	0,24 mol.

Mode opératoire: Cf synthèse des 6-bromoacétyl-3-méthylbenzazolinones p 114.

La 6-bromoacétylbenzoxazolinone brute a été utilisée pour la réaction de réduction suivante.

Rendement (%):	82
Point de Fusion (°C):	225
Formule brute:	C ₉ H ₆ BrNO ₃
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	256
Rf (chloroforme, acétone: 9, 1):	0,3

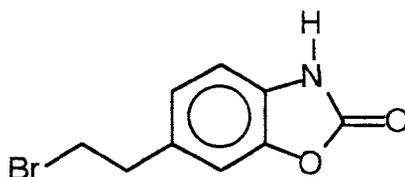
Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3230 cm ⁻¹	v N-H
1750 cm ⁻¹	v C=O benzoxazolinone
1660 cm ⁻¹	v C=O cétone
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (80 MHz, DMSO d₆):

12,1 ppm	signal		1H	NH
7,95 ppm	doublet	J _{ortho} =8,9 Hz	1H	H ₅
7,90 ppm	singulet		1H	H ₇
7,40 ppm	doublet	J _{ortho} =8,9 Hz	1H	H ₄
4,90 ppm	singulet		2H	CH ₂

6-(2-BROMOETHYL)BENZOXAZOLINONE



Réactifs:

6-Bromoacétylbenzoxazolinone	8,6 g	33 mmol.
Acide trifluoroacétique	25 ml	330 mmol.
Triéthylsilane	13,9 ml	87 mmol.

Mode opératoire:

La 6-bromoacétylbenzoxazolinone (8,6 g) est solubilisée dans 25 ml d'acide trifluoroacétique, la solution est refroidie à une température de 0°C puis le triéthylsilane (13,9 ml) est additionné goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé 24 heures sous agitation à température ambiante puis hydrolysé sur de la glace. Le précipité formé est essoré, lavé avec de l'eau puis du cyclohexane. La 6-(2-bromoéthyl)benzoxazolinone brute a été utilisée pour la réaction suivante.

Rendement (%):	75
Point de Fusion (°C):	156
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	242,07
Rf (chloroforme, acétone: 1, 9):	0,4

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3150 cm ⁻¹	v N-H
1760 cm ⁻¹	v C=O benzoxazolinone
1615 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

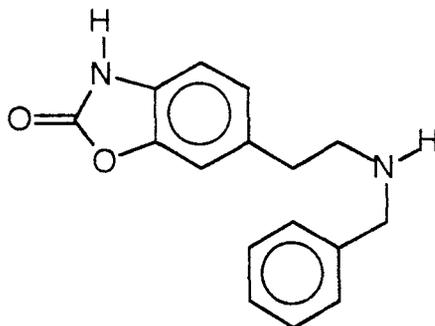
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

10,25 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	N-H
7,37 ppm	massif	3H	aromatiques
3,80 ppm	triplet J=7,0 Hz	2H	Br-CH ₂ -CH ₂
3,30 ppm	triplet J=7,0 Hz	2H	CH ₂ -CH ₂ -Aryle

Analyse élémentaire (C₉H₈BrNO₂):

	C %	H %	N %
calculé	44,66	3,33	5,79
trouvé	44,89	3,23	5,98

N-BENZYL-2-(BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE



Réactifs:

6-(2-Bromoéthyl)benzoxazolinone	4,5 g	19 mmol.
Benzylamine	2,5 ml	23 mmol.
NaOH 2 M	17 ml	34 mmol
Acétonitrile	70 ml	
Dioxyde de carbone		

Mode opératoire:

La 6-(2-bromoéthyl)benzoxazolinone (4,5 g) est mise en suspension dans 70 ml d'acétonitrile. Le mélange est placé sous agitation puis la benzylamine (2,5 ml) est additionnée. L'ensemble est laissé 7 jours sous agitation à température ambiante: le bromhydrate de N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine précipite. Il est essoré et rincé avec du méthanol à ébullition.

Le bromhydrate de N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine (5 g) est solubilisé dans 17 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2 M. La solution est filtrée puis placée sous agitation avec du chloroforme. La solution aqueuse est saturée de dioxyde de carbone. Après 30 minutes sous agitation, la phase chloroformique est séparée, séchée puis évaporée sous pression réduite. La N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine brute a été utilisée pour la réaction suivante.

Rendement (%):	78
Point de Fusion (°C):	145-146
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	268,31
R _f (chloroforme, méthanol: 9, 1):	0,6

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3000-2890 cm ⁻¹	v N-H benzoxazolinone
1750 cm ⁻¹	v C=O benzoxazolinone
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

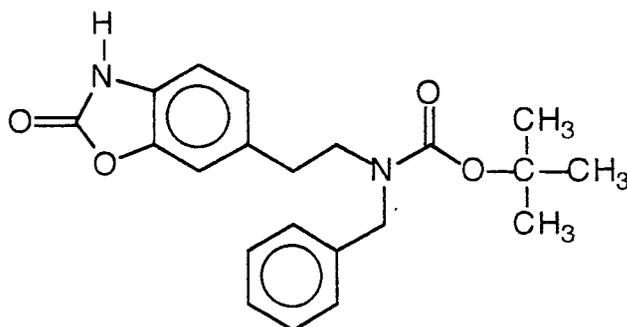
7,31-6,97 ppm	massif	8H	aromatiques
6,33 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	2H	CO-NH, CH ₂ -NH-CH ₂

3,71 ppm	singuet	2H	NH-CH ₂ -C ₆ H ₅
2,73 ppm	massif	4H	NH-CH ₂ -CH ₂ -Arlyle

Analyse élémentaire (C₁₆H₁₆N₂O₂):

	C %	H %	N %
calculé	71,62	6,01	10,44
trouvé	71,69	5,91	10,43

N-BENZYL-N-TERTIOBUTYLOXYCARBONYL-2-(BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE



Réactifs:

N-Benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	5 g	18,6 mmol.
Dicarbonat de ditertiobutyle	4,2 g	19,3 mmol.
Chloroforme	20 ml	

Mode opératoire:

La N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine (5 g) est solubilisée dans 20 ml de chloroforme puis le dicarbonate de ditertiobutyle (4,2 g) est ajouté. La solution est laissée 1 heure sous agitation à température ambiante puis lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5 M. La phase organique est séchée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris par le minimum d'éther diéthylique, l'ensemble est refroidi à une température de 0°C. Les cristaux formés sont essorés. La N-benzyl-N-tert-butyloxycarbonyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine brute a été utilisée pour la réaction suivante.

Rendement (%):	85
Point de Fusion (°C):	101-102
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	368,43
Rf (chloroforme, méthanol: 9, 1):	0,5

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3000-2890 cm ⁻¹	ν C-H alkyles
1750 cm ⁻¹	ν C=O benzoxazolinone
1660 cm ⁻¹	ν C=O uréthane
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

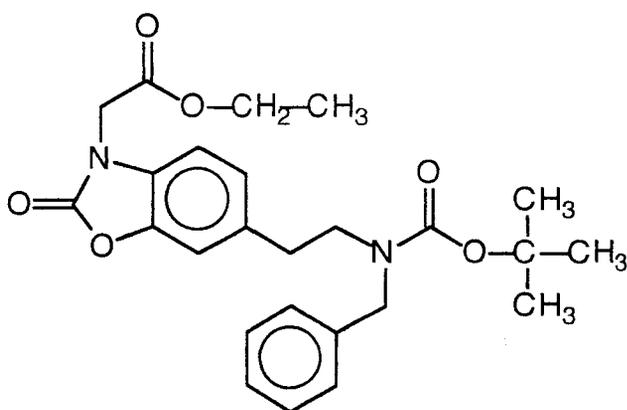
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

11,55 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	CO-NH
7,37-6,92 ppm	massif	8H	aromatiques
4,37 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅
3,32 ppm	multiplet	2H	N-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
2,74 ppm	multiplet	2H	N-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,34 ppm	singulet	9H	C(-CH ₃) ₃

Analyse élémentaire (C₂₁H₂₄N₂O₃):

	C %	H %	N %
calculé	68,46	6,56	7,60
trouvé	68,30	6,69	7,70

N-BENZYL-N-TERTIOBUTYLOXYCARBONYL- 2-(3-ETHOXYCARBONYLMETHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE



Réactifs:

N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl- 2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	5,7 g	16 mmol.
Carbonate de potassium	3,5 g	25 mmol.
Bromoacétate d'éthyle	2,5 ml	22 mmol.
Acétone anhydre	50 ml	

Mode opératoire:

La N-benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine (5,7 g) est solubilisée dans 50 ml d'acétone anhydre, le carbonate de potassium (3,5 g) et le bromoacétate d'éthyle (2,5 ml) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est maintenu 2 heures sous agitation à une température de 40°C. La solution est filtrée, l'acétone est évaporé sous pression réduite puis le résidu est purifié par trituration dans l'éther de pétrole.

Rendement (%):	91
Point de Fusion (°C):	61-63
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	454,52
Rf (acétate d'éthyle, éther de pétrole: 5, 5):	0,8

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3000-2890 cm ⁻¹	v C-H alkyles
1750 cm ⁻¹	v C=O ester, benzoxazolinone
1670 cm ⁻¹	v C=O uréthane
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

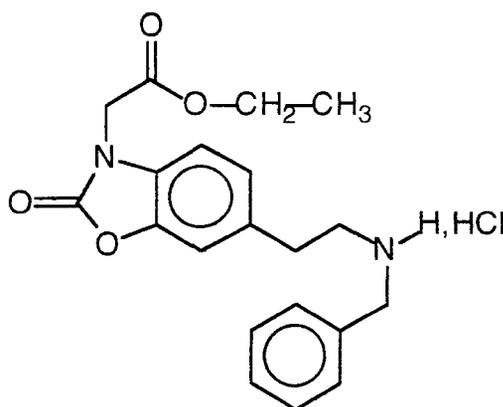
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

7,37-6,98 ppm	massif	8H	aromatiques
4,75 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -CO
4,38 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅
4,17 ppm	quadruplet J=7,1 Hz	2H	O-CH ₂ -CH ₃
3,35 ppm	multiplet	2H	N-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
2,77 ppm	multiplet	2H	N-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,34 ppm	singulet	9H	C(-CH ₃) ₃
1,23 ppm	triplet J=7,1 Hz	3H	CH ₂ -CH ₃

Analyse élémentaire (C₂₅H₃₀N₂O₆):

	C %	H %	N %
calculé	66,06	6,65	6,16
trouvé	65,79	6,92	5,95

CHLORHYDRATE DE N-BENZYL- 2-(3-ETHOXYCARBONYLMETHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE



Réactifs:

N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(3-éthoxy-carbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine	5 g	11 mmol.
Acide acétique saturé d'HCl	50 ml	

Mode opératoire:

La N-benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine (5 g) est solubilisée dans 50 ml d'une solution d'acide acétique saturée d'acide chlorhydrique gazeux. Le mélange est laissé 2

minutes sous agitation puis l'acide acétique et éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol 95°.

Rendement (%):	64
Point de Fusion (°C):	251-252
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	390,87
Rf (chloroforme, méthanol(NH ₃): 9, 1):	0,8

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

1750 cm ⁻¹	ν C=O benzoxazolinone, ester
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

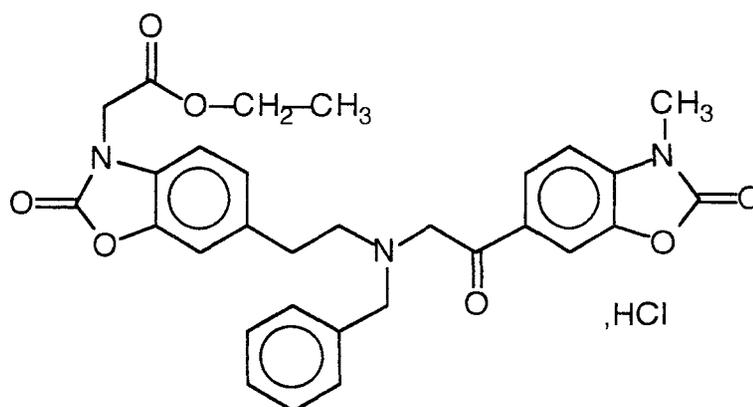
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

9,59 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,61-7,11 ppm	massif	8H	aromatiques
4,77 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -CO
4,18 ppm	quadruplet J=7,1 Hz	2H	O-CH ₂ -CH ₃
4,15 ppm	singulet	2H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -C ₆ H ₅
3,10 ppm	massif	4H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,22 ppm	triplet J=7,1 Hz	3H	O-CH ₂ -CH ₃

Analyse élémentaire (C₂₀H₂₃ClN₂O₄):

	C %	H %	Cl%	N %
calculé	61,46	5,93	9,07	7,17
trouvé	61,48	6,05	9,06	7,25

CHLORHYDRATE DE N-BENZYL-N-(2-(3-ETHOXYCARBONYLMETHYLBENZOXAZOLINON-6- YL)ETHYL)-2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-OXOETHYLAMINE



Réactifs:

Chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine	2 g	5 mmol.
Carbonate de potassium	2,3 g	16 mmol.
6-Bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone	1,5 g	5,5 mmol.
Acétone anhydre	20 ml	

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine (2 g) est mis en suspension dans 20 ml d'acétone anhydre en présence de carbonate de potassium (2,3 g). Le mélange est maintenu 10 minutes à reflux sous agitation puis la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone (1,5 g) est ajoutée. Le mélange est maintenu 1 heure à reflux sous agitation. La solution est filtrée, le filtrat est saturé d'acide chlorhydrique gazeux et l'acétone est éliminée par évaporation sous pression réduite. Le résidu huileux est repris par le minimum d'acétonitrile. Les cristaux formés sont essorés puis lavés avec du chloroforme. Le chlorhydrate de N-benzyl-(2-(3-(éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthylamine brut a été utilisé pour la réaction suivante.

Rendement (%):	57
Point de Fusion (°C):	184-185
Formule brute:	C ₃₀ H ₃₀ ClN ₃ O ₇
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	580,04
Rf (chloroforme):	0,2

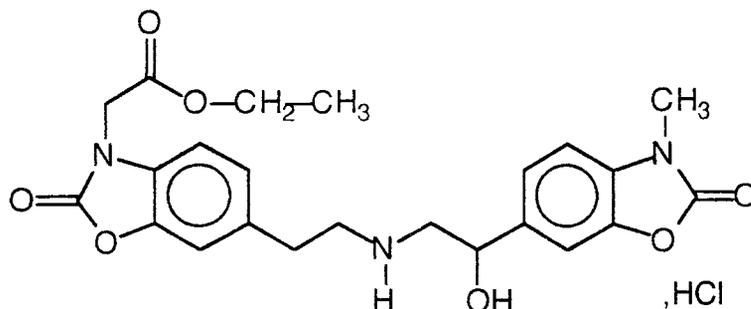
Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3000-2890 cm ⁻¹	v C-H alkyles
1750 cm ⁻¹	v C=O benzoxazolinone, ester
1670 cm ⁻¹	v C=O cétone
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

10,63 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	NH ⁺
7,94-7,13 ppm	massif	11H	aromatiques
5,19 ppm	singulet	2H	NH ⁺ -CH ₂ -CO
4,76 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -CO
4,55 ppm	singulet	2H	NH ⁺ -CH ₂ -C ₆ H ₅
4,17 ppm	quadruplet J=7,05 Hz	2H	O-CH ₂ -CH ₃
3,41 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,35-3,22 ppm	massif	4H	NH ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,22 ppm	triplet J=7,05 Hz	3H	CH ₂ -CH ₃

**CHLORHYDRATE DE N-(2-(3-ETHOXYCARBONYLMETHYL-
BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYL)-2-(3-METHYL-
BENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYLAMINE**



Réactifs:

Chlorhydrate de N-benzyl-N-(2-(3-éthoxycarbonyl- méthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthyl- benzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthylamine	3 g	5,2 mmol.
Palladium sur charbon (10%)	600 mg	
Méthanol	20 ml	

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de N-benzyl-N-(2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthylamine (3 g) est dissout dans 20 ml de méthanol. Le charbon palladié (600 mg) est ajouté, le mélange est laissé 14 heures sous agitation, à une température de 40°C, sous atmosphère d'hydrogène et à pression atmosphérique. Le mélange est chauffé à reflux puis le catalyseur est éliminé par filtration. Le charbon palladié est lavé par de l'éthanol à 70° à reflux. La solution méthanolique et les fractions d'éthanol à 70° sont rassemblées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est repris par 150 ml d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 0,05 M. La phase aqueuse est extraite par du chloroforme. La phase organique est séchée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec du chloroforme comme éluant. La N-(2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine obtenue est solubilisée dans de l'éther diéthylique anhydre, la solution est saturée d'acide chlorhydrique gazeux. Le chlorhydrate précipite, il est essoré puis rincé avec de l'ether diéthylique.

Rendement (%):	36
Point de Fusion (°C):	262-264
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	208,22
Rf (chloroforme, méthanol: 1, 9):	0,3

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3000-2890 cm ⁻¹	ν C-H alkyles
1760 cm ⁻¹	ν C=O benzoxazolinone, ester
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

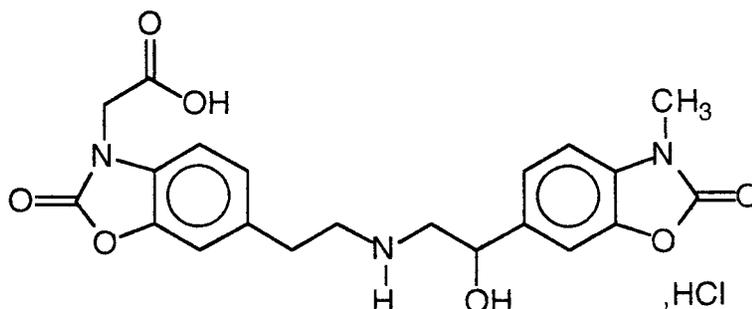
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

9,37, 9,01 ppm	deux signaux échangeables dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,38-7,13 ppm	massif	6H	aromatiques
6,33 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	CH-OH
5,12 ppm	doublet J=8,2 Hz	1H	CHOH
4,75 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -CO
4,20 ppm	quadruplet J=7,0 Hz	2H	O-CH ₂ -CH ₃
3,36 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,24-3,08 ppm	massif	6H	CH ₂ -NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CH ₂
1,23 ppm	triplet J=7,0 Hz	3H	CH ₂ -CH ₃

Analyse élémentaire (C₂₃H₂₆ClN₃O₇):

	C %	H %	Cl%	N %
calculé	56,16	5,33	7,21	8,54
trouvé	56,09	5,40	7,49	8,72

CHLORHYDRATE DE N-(2-(3-CARBOXYMETHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)ÉTHYL)-2-(3-MÉTHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYÉTHYLAMINE



Réactifs:

Chlorhydrate de N-(2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine	200 mg	0,4 mmol.
HCl 6 M	40 ml	240 mmol.

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de N-(2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine (200 mg) est dissout à chaud dans 40 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 M. La solution est maintenue 5 minutes à reflux puis refroidie à une température de 4°C. Le précipité formé est essoré puis recristallisé dans une solution aqueuse rendue acide (pH=3) par addition d'acide chlorhydrique.

Rendement (%):	50
Point de Fusion (°C):	> 260
Formule Brute:	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₃ O ₇
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	463,87
Rf (acétate d'éthyle, acide acétique, butan-1-ol, eau: 1, 1, 1, 1):	0,6

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

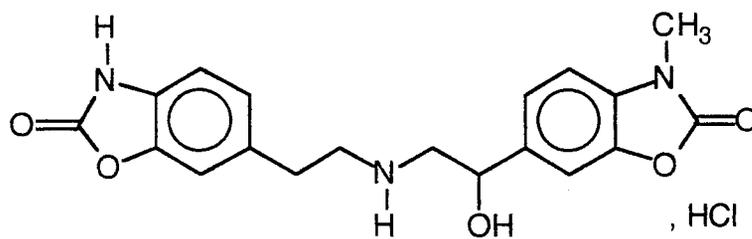
3320 cm ⁻¹	v OH alcool
2400 cm ⁻¹	v NH ₂ ⁺
1750 cm ⁻¹	v C=O benzoxazolinone
1710 cm ⁻¹	v C=O Acide
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

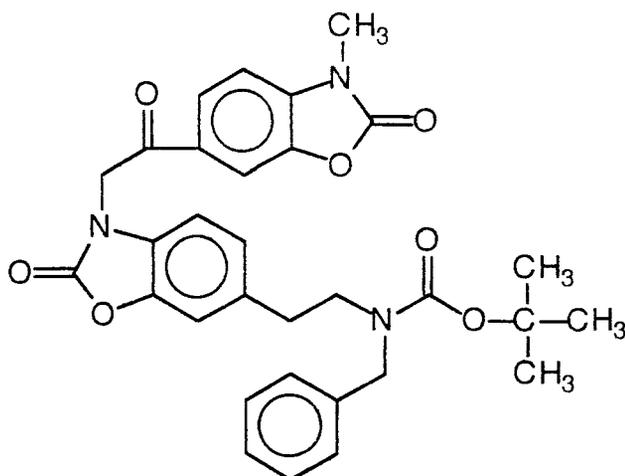
13,41 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
9,31, 8,97 ppm	deux signaux échangeables dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,38-7,3 ppm	massif	6H	aromatiques
6,32 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	CHOH
5,07 ppm	doublet J=8,8 Hz	1H	CHOH
4,65 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -CO
3,35 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,19-3,05 ppm	massif	6H	CH ₂ -NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CH ₂

Troisième partie:

SYNTHESE DU CHLORHYDRATE DE N-(2-(BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYL)-2-(3-METHYL BENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYLAMINE



N-BENZYL-N-TERTIOBUTYLOXYCARBONYL-2-(3-(2-(3-METHYL-BENZOXAZOLINON-6-YL)-2-OXOETHYL)BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE



Réactifs:

N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	400 mg	1,1 mmol.
6-Bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone	300 mg	1,1 mmol.
Triéthylamine	220 mg	2,2 mmol.
Dichlorométhane	10 ml	

Mode opératoire:

La N-benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine (400 mg) est solubilisée dans 10 ml de dichlorométhane. La triéthylamine (220 mg) et la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone (300 mg) sont ajoutées. Après 3 heures à reflux, la solution est refroidie à température ambiante, lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5 M, séchée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est lavé avec du méthanol.

Rendement (%):	50
Point de Fusion (°C):	192-194
Formule Brute:	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₇
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	557,60
Rf (chloroforme, méthanol: 9, 1):	0,75

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

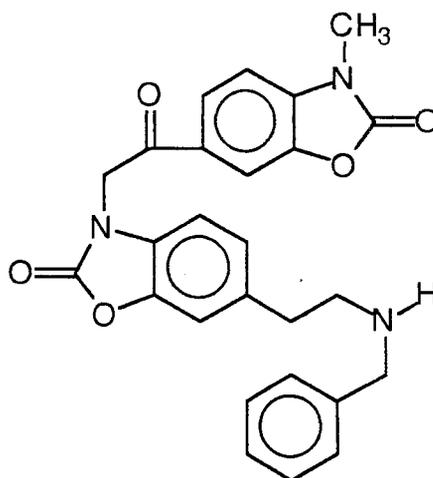
1760 cm ⁻¹	ν C=O benzoxazolinone
1670 cm ⁻¹	ν C=O cétone, uréthane
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

8,07-6,95 ppm	massif	11H	aromatiques
5,56 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -CO

4,39 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅
3,40 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,38 ppm	multiplet	2H	N-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
2,78 ppm	multiplet	2H	N-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,35 ppm	singulet	9H	C(-CH ₃) ₃

CHLORHYDRATE DE N-BENZYL-2-(3-(2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-OXOETHYL)BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE



Première méthode:

Réactifs:

N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	450 g	0,8 mmol.
Acide acétique saturé d'HCl	5 ml	

La N-benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine (450 mg) est solubilisée dans 5 ml d'une solution d'acide acétique glacial saturée d'acide chlorhydrique gazeux. Après 2 minutes sous agitation, l'acide acétique est éliminé par évaporation sous pression réduite puis le résidu est recristallisé dans du méthanol saturé d'ammoniac.

Rendement (%): 54

Seconde méthode:

Réactifs:

N-Benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	1g	3,7 mmol.
Triéthylamine	0,7 ml	4,7 mmol.
6-Bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone	1,1 g	4 mmol.
Chloroforme	50 ml	

Mode opératoire:

La N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine (1g) est solubilisée dans 50 ml de chloroforme. La triéthylamine (0,7 ml) puis la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone (1,1 g) sont ajoutées. La solution est laissée 20 heures à reflux. Le précipité formé est essoré puis recristallisé dans une solution de méthanol saturé d'ammoniac.

Rendement (%):	54
Point de Fusion (°C):	171
Formule brute:	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₅
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	457,49
Rf (chloroforme, méthanol: 9, 1):	0,5

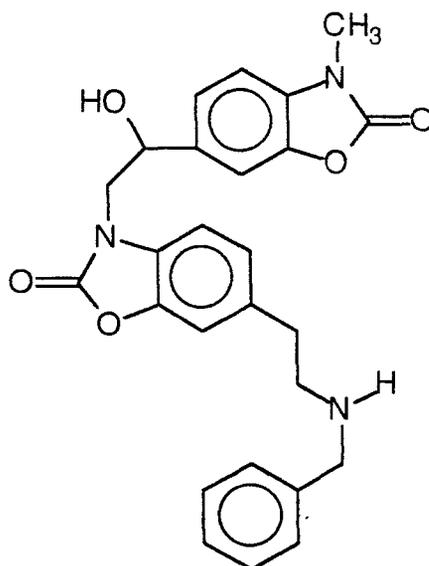
Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

1750 cm ⁻¹	ν C=O benzoxazolinone
1780 cm ⁻¹	ν C=O cétone
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

8,06-7,01 ppm	massif	11H	aromatiques
5,55 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -CO
3,71 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅
3,41 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
2,75 ppm	massif	4H	N-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
NH non observé			

N-BENZYL-2-(3-(2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYL)BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE:



Réactifs:

N-Benzyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	600 mg	1,3 mmol.
Borohydrure de sodium	150 mg	4 mmol.
Méthanol	20 ml	

Mode opératoire:

La N-benzyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine est mise en suspension dans 25 ml de méthanol. L'ensemble est laissé 1 heure sous agitation à température ambiante puis une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M est ajoutée jusqu'à pH=1. Le précipité est essoré puis recristallisé dans une solution de méthanol saturée d'ammoniac.

Rendement (%):	75
Point de Fusion (°C):	142-145
Formule Brute:	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₅
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	559,50
Rf (chloroforme, méthanol: 9, 1):	0,6

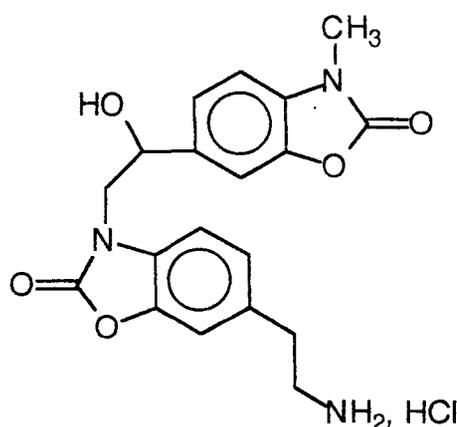
Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3500 cm ⁻¹	v OH
1760 cm ⁻¹	v C=O benzoxazolinone
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

7,42-7,02 ppm	massif	11H	aromatiques
5,81 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
4,99 ppm	multiplet	1H	CH-OH
3,88 ppm	multiplet	2H	N-CH ₂ -CH(OH)
3,70 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅
3,30 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
2,73 ppm	massif	4H	N-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
NH non observé			

CHLORHYDRATE DE 2-(3-(2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYL)BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE:



Réactifs:

N-Benzyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	400 mg	0,9 mmol.
Palladium sur charbon (10%)	100 mg	
Ethanol à 70°	50 ml	

Mode opératoire:

La N-benzyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine est solubilisée dans 50 ml d'éthanol à 70°, le charbon palladié est ajouté puis l'ensemble est laissé 4 heures sous agitation sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) à une température de 40°C. Le charbon est éliminé par filtration puis le filtrat est saturé d'acide chlorhydrique gazeux. Le précipité formé après 12 heures à une température de 4°C est essoré puis recristallisé dans de l'éthanol à 70°.

Rendement (%):	69
Point de Fusion (°C):	>260
Formule Brute:	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O ₅
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	459,60
Rf (acétate d'éthyle, acide acétique, butan-1-ol, eau: 1, 1, 1, 1):	0,7

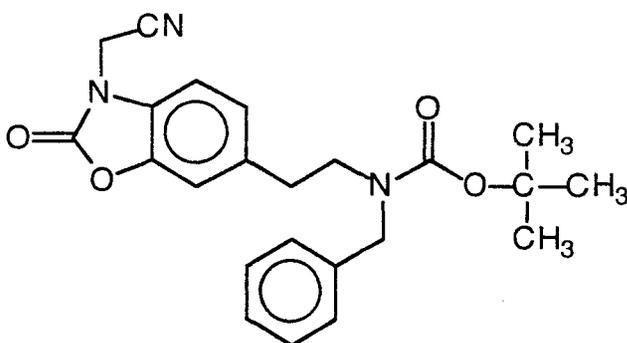
Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3500 cm ⁻¹	v OH
1760 cm ⁻¹	v C=O benzoxazolinone
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (300 MMz, DMSO d₆):

8,18 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	3H	NH ₃ ⁺
7,43-7,09 ppm	massif	6H	aromatiques
5,89 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
4,99 ppm	multiplet	1H	CH-OH
3,91 ppm	multiplet	2H	N-CH ₂ -CH(OH)
3,37 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,02-2,91 ppm	massif	4H	NH ₃ ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -Aryle

N-BENZYL-N-TERTIOBUTYLOXYCARBONYL-2-(3-CYANOMETHYL-BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE



Réactifs:

N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	3,7 g	10 mmol.
Carbonate de potassium	2 g	14 mmol.
Chloroacétonitrile	1 ml	16 mmol.
Acétone anhydre	70 ml	

Mode opératoire:

La N-benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine (3,7 g) est solubilisée dans 75 ml d'acétone anhydre puis le carbonate de potassium (2 g) et le chloroacétonitrile (1 ml) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est laissé 1 heure sous agitation, à reflux. La solution est filtrée et l'acétone est éliminée par évaporation sous pression réduite. L'huile résiduelle est reprise par le minimum du mélange acétate d'éthyle, éther de pétrole: 3, 7. Les cristaux formés sont essorés et recristallisés dans le propan-2-ol.

Rendement (%):	50
Point de Fusion (°C):	128-131
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	407,47

Rf (éther de pétrole, acétate d'éthyle: 6, 4): 0,7

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3000-2890 cm ⁻¹	v C-H alkyles
1750 cm ⁻¹	v C=O benzoxazolinone
1660 cm ⁻¹	v C=O uréthane
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

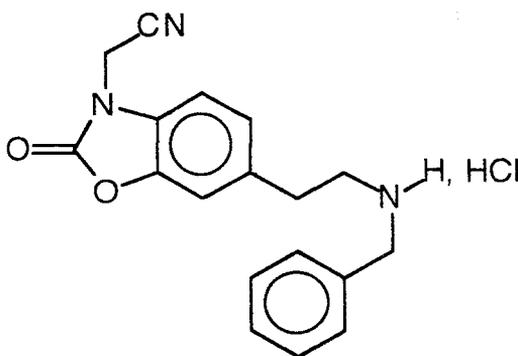
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

7,37-7,07 ppm	massif	8H	aromatiques
5,15 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -CN
4,38 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -C ₆ H ₅
3,35 ppm	multiplet	2H	N-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
2,79 ppm	multiplet	2H	N-CH ₂ -CH ₂ -Aryle
1,33 ppm	singulet	9H	C(-CH ₃) ₃

Analyse élémentaire (C₂₃H₂₅N₃O₄):

	C %	H %	N %
calculé	67,80	6,18	10,31
trouvé	67,59	6,12	10,21

CHLORHYDRATE DE N-BENZYL- 2-(3-CYANOMETHYL BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE



Réactifs:

N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl- 2-(3-cyanométhylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine	1 g	2,5 mmol.
Acide acétique saturé d'HCl	10 ml	

Mode opératoire:

La N-benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(3-cyanométhylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine (1 g) est dissoute dans 10 ml d'une solution d'acide acétique glacial saturé d'acide chlorhydrique gazeux. Le mélange est laissé 2 minutes sous agitation puis le précipité formé est essoré et recristallisé dans du méthanol.

Rendement (%):	50
Point de Fusion (°C):	285
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	343,81
Rf (chloroforme, méthanol(NH ₃): 9, 1):	0,6

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

1750 cm ⁻¹	ν C=O benzoxazolinone
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

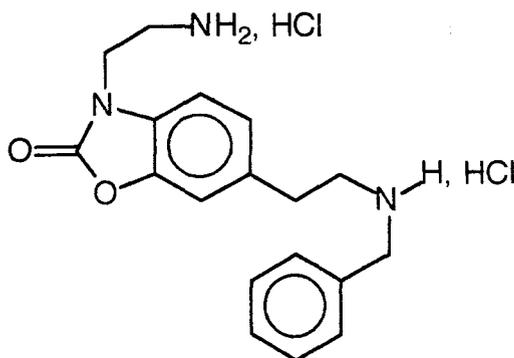
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

9,56 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,61-7,19 ppm	massif	8H	aromatiques
5,18 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -CN
4,16 ppm	singulet	2H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -C ₆ H ₅
3,10 ppm	massif	4H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -Aryle

Analyse élémentaire (C₁₈H₁₈ClN₃O₂):

	C %	H %	Cl%	N %
calculé	62,88	5,28	10,31	12,22
trouvé	63,06	5,34	10,26	11,93

DICHLORHYDRATE DE 2-(3-(2-AMINOETHYL)BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYLAMINE



Réactifs:

Chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-cyanométhyl benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	400 mg	1,2 mmol.
Triéthylamine	0,2 ml	1,4 mmol.
Oxyde de platine	20 mg	
Ethanol à 95°	120 ml	

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-cyanométhylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine (400 mg) est dissout dans 120 ml d'éthanol à 95° en présence de triéthylamine (0,2ml). L'oxyde de platine est ajouté puis la solution est laissée 48 heures

sous agitation sous atmosphère d'hydrogène (1 bar) à température ambiante. L'oxyde de platine est éliminé par filtration puis la solution est évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris par du chloroforme, la phase organique est lavée avec de l'eau puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant le mélange chloroforme, méthanol: 9, 1. La 2-(3-(2-aminoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine pure obtenue est reprise par de l'éther diéthylique puis la solution est saturée d'acide chlorhydrique gazeux. Le dichlorhydrate formé est essoré puis recristallisé dans de l'éthanol à 95°.

Rendement (%):	30
Point de Fusion (°C):	>260
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	407,47
Rf (chloroforme, méthanol(NH ₃): 9, 1):	0,5

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

2400 cm ⁻¹	v NH ₂ ⁺ , NH ₃ ⁺
1750 cm ⁻¹	v C=O benzoxazolinone
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

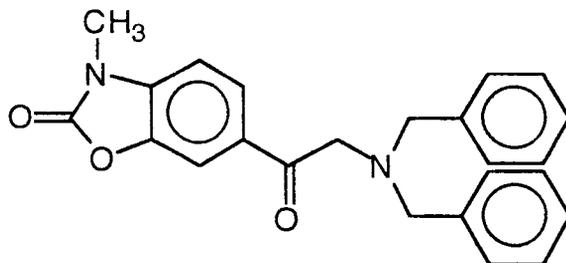
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

8,7 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	5H	NH ₃ ⁺ , NH ₂ ⁺
7,62-7,11 ppm	massif	8H	aromatiques
4,16 ppm	singulet	2H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -C ₆ H ₅
4,11 ppm	triplet J=5,8 Hz	2H	N-CH ₂ -CH ₂ -NH ₃ ⁺
3,14 ppm	triplet J=5,8 Hz	2H	N-CH ₂ -CH ₂ -NH ₃ ⁺
3,09 ppm	massif	4H	NH ₂ ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -Aryle

Analyse élémentaire (C₁₈H₂₃Cl₂N₃O₂):

	C %	H %	Cl%	N %
calculé	56,26	6,03	18,45	10,93
trouvé	55,99	6,05	18,16	10,84

N,N-DIBENZYL-2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-OXOETHYLAMINE



Réactifs:

6-Bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone	10 g	37 mmol.
N,N-Dibenzylamine	8 g	41 mmol.
Carbonate de potassium	6,2 g	45 mmol.
Acétone anhydre	200 ml	

Mode opératoire:

La 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone (10 g) est solubilisée à chaud dans 200 ml d'acétone anhydre. Le carbonate de potassium (6,2 g) et la N,N-dibenzylamine (8 g) sont ajoutés puis le mélange est laissé 3 heures à reflux sous agitation. L'insoluble est essoré puis solubilisé dans un mélange chloroforme, eau: 1, 1. La phase organique est séparée, séchée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans du méthanol.

Rendement (%):	77
Point de Fusion (°C):	157-158
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	386,45
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,7

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

1780 cm ⁻¹	ν C=O benzoxazolinone
1675 cm ⁻¹	ν C=O cétone
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

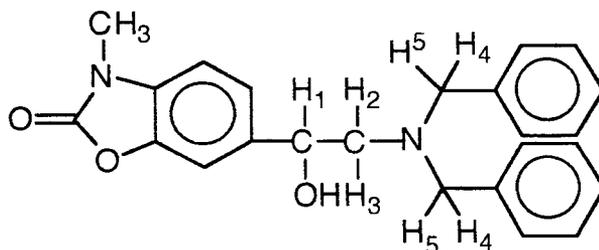
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

7,83-7,22 ppm	massif	13H	aromatiques
3,88 ppm	singulet	2H	N-CH ₂ -CO
3,71 ppm	singulet	4H	N-(CH ₂ -C ₆ H ₅) ₂
3,37 ppm	singulet	3H	N-CH ₃

Analyse élémentaire (C₂₄H₂₂N₂O₃):

	C %	H %	N %
calculé	74,59	5,74	7,25
trouvé	74,32	5,88	7,23

N,N-DIBENZYL-N-2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYLAMINE



Réactifs:

N,N-Dibenzyl-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)- 2-oxoéthylamine	14,5 g	37 mmol.
Borohydrure de sodium	1,7 g	45 mmol.
Ethanol absolu	200 ml	

Mode opératoire:

La N,N-dibenzyl-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthylamine (14,5 g) est mise en suspension dans 200 ml d'éthanol absolu puis le borohydrure de sodium (1,7 g) est ajouté par petites fractions. La solution est laissée 30 minutes sous agitation à température ambiante puis portée à reflux. Après dissolution totale du produit de départ la solution est maintenue 30 minutes à reflux puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5 M. Le précipité formé est essoré puis repris par 300 ml d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 1,5 M. La phase aqueuse est extraite par du chloroforme. La phase organique est séchée puis évaporée sous pression réduite. La N,N-dibenzyl-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine brute a été utilisée pour la réaction suivante.

Rendement (%):	92
Point de Fusion (°C):	152-153
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	388,47
Rf (chloroforme, méthanol: 9, 1):	0,9

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3400 cm ⁻¹	ν OH
1760 cm ⁻¹	ν C=O benzoxazolinone
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatiques

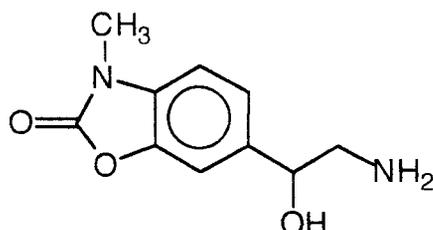
Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

7,29-7,07 ppm	massif		13H	aromatiques
5,20 ppm	doublet	J=4,1 Hz		
	échangeable dans D ₂ O		1H	OH
4,80 ppm	multiplet		1H	H ₁
3,67 ppm	doublet	J _{gem} =13,8 Hz	2H	H ₄ ou H ₅
3,54 ppm	doublet	J _{gem} =13,8 Hz	2H	H ₅ ou H ₄
3,31 ppm	singulet		3H	N-CH ₃
2,63 ppm	doublet	J _{gem} =13,0 Hz		
	dédoublé	J _{vic} =6,6 Hz	1H	H ₂ ou H ₃
2,53 ppm	doublet	J _{gem} =13,0 Hz		
	dédoublé	J _{vic} =6,6 Hz	1H	H ₃ ou H ₂

Analyse élémentaire (C₂₄H₂₄N₂O₃):

	C %	H %	N %
calculé	74,21	6,23	7,21
trouvé	74,29	6,27	7,08

2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYLAMINE



Réactifs:

N,N-Dibenzyl-N-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine	1 g	2,6 mmol.
Palladium sur charbon (10%)	200 mg	
Ethanol à 95°	150 ml	

Mode opératoire:

La N,N-dibenzyl-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine (1g) est solubilisée à chaud dans 150 ml d'éthanol à 95°, le charbon palladié (200 mg) est ajouté puis l'ensemble est laissé 3 heures sous agitation sous atmosphère d'hydrogène (1 bar), à une température de 40°C. La 2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine brute a été utilisée pour la réaction suivante.

Rendement (%):	95
Point de Fusion (°C):	135-137
Formule brute	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	208,22
Rf (chloroforme, méthanol: 8, 2):	0,1

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3350 cm ⁻¹	v NH ₂
3100 cm ⁻¹	v OH
1770 cm ⁻¹	v C=O benzoxazolinone
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

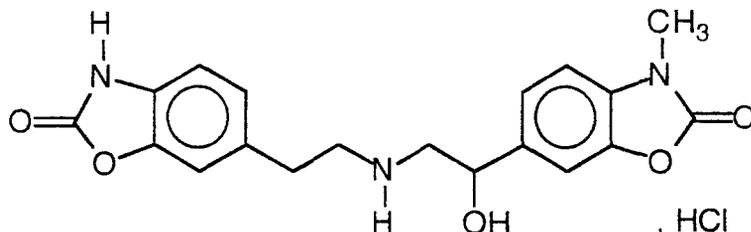
Spectrométrie de R.M.N. (80MHz, DMSO d₆):

7,20-7,30 ppm	massif	3H	aromatiques
4,50 ppm	multiplet	1H	CH-OH
3,30 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,20 ppm	multiplet	2H	NH ₂ -CH ₂ -CHOH

2,60 ppm multiplet
OH non observé

2H NH₂-CH₂-CHOH

CHLORHYDRATE DE N-(2-(BENZOXAZOLINON-6-YL)ETHYL)- 2-(3-METHYLBENZOXAZOLINON-6-YL)-2-HYDROXYETHYLAMINE



Réactifs:

2-(3-Méthylbenzoxazolinon-6-yl)- 2-hydroxyéthylamine	2 g	9,6 mmol.
6-(2-Bromoéthyl)benzoxazolinone	2,4 g	10 mmol.
Acétonitrile		

Mode opératoire:

La 2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine (2 g) est solubilisée dans le minimum d'acétonitrile. La 6-(2-bromoéthyl)benzoxazolinone (2,4 g) est ajoutée puis la solution est laissée 10 heures sous agitation à une température de 70°C. Le précipité formé est essoré, lavé avec de l'acétonitrile à reflux puis recristallisé dans une solution de méthanol saturé d'ammoniac. Le précipité est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant le mélange méthanol, chloroforme: 2, 8. La N-(2-(benzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine obtenue est reprise par du méthanol, la solution est saturée d'acide chlorhydrique gazeux. Le précipité formé est essoré puis recristallisé dans une solution aqueuse rendue acide (pH=2) par addition d'acide chlorhydrique.

Rendement (%):	30
Point de Fusion (°C):	> 260
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	502,57
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,7

Spectrométrie dans l'Infra-Rouge:

3250 cm ⁻¹	v OH
3340 cm ⁻¹	v NH benzoxazolinone
2400 cm ⁻¹	v NH ₂ ⁺
1620 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de R.M.N. (300 MHz, DMSO d₆):

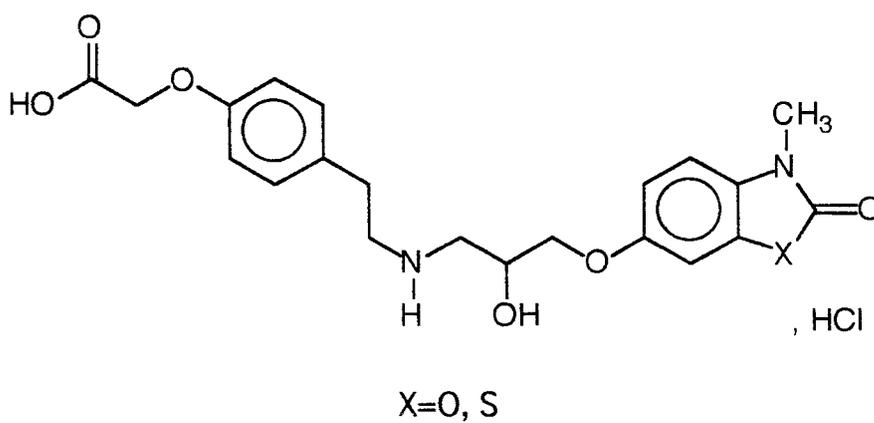
11,72 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	CO-NH
9,37, 9,01 ppm	deux signaux échangeables dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,37-7,05 ppm	massif	6H	aromatiques
6,31 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
5,07 ppm	multiplet	1H	CH-OH
3,35 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,19-3,05 ppm	massif	6H	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ ⁺ -CH ₂

Analyse élémentaire (C₁₉H₂₀ClN₃O₅):

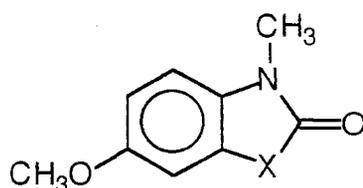
	C %	H %	Cl %	N %
calculé	56,23	4,97	8,74	10,35
trouvé	56,31	4,77	8,73	10,13

Quatrième partie:

SYNTHESE DES CHLORHYDRATES DE N-(2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL)ETHYL)- 3-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YLOXY)-2-HYDROXYPROPYLAMINES



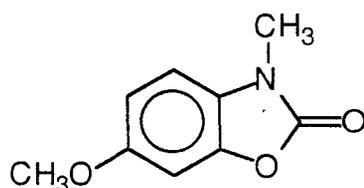
3-METHYL-6-METHOXYBENZAZOLINONES



X=O, S

Mode opératoire général: Cf synthèse des 3-méthylbenzazolinones p 111.

6-Méthoxy-3-méthylbenzoxazolinone:



Réactifs:

6-Méthoxybenzoxazolinone	16,4 g	0,1 mol.
NaOH 0,5 M	240 ml	0,12 mol.
Sulfate de diméthyle	14,5 ml	0,15 mol.

Solvant de recristallisation:	Ethanol à 95°
Rendement (%):	87
Point de Fusion (°C):	96
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	179,16
Rf (toluène, cyclohexane, acétone, : 7, 2, 1):	0,32

Spectrométrie dans l'infra-rouge:

1760 cm ⁻¹	v C=O
1620 cm ⁻¹	v C=C aromatiques
1230 et 1010 cm ⁻¹	v Ar-O-CH ₃

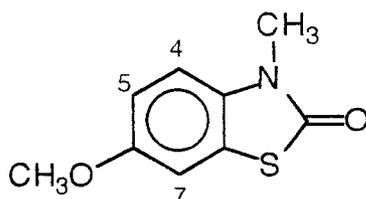
Spectrométrie de RMN (80 MHz, CDCl₃):

6,62 ppm	massif	3H	aromatiques
4,80 ppm	singulet	3H	O-CH ₃
3,40 ppm	singulet	3H	N-CH ₃

Analyse élémentaire (C₉H₉NO₃):

	C %	H %	N %
calculé	60,33	5,07	7,82
trouvé	60,73	5,10	7,93

6-Méthoxy-3-méthylbenzothiazolinone:



Réactifs:

6-Méthoxybenzothiazolinone	18,1 g	0,1 mol.
NaOH 0,5 M	240 ml	0,12 mol.
Sulfate de diméthyle	14,5 ml	0,15 mol.

Solvant de recristallisation:	Ethanol à 95°
Rendement (%):	76
Point de Fusion (°C):	78
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	195,24
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,73

Spectrométrie dans l'infra-rouge:

1670 cm ⁻¹	v C=O
1580 cm ⁻¹	v C=C aromatiques
1255 cm ⁻¹	v Ar-O-CH ₃

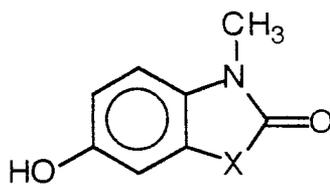
Spectrométrie de RMN (300 MHz, CDCl₃):

6,99 ppm	doublet	j _{méta} =2,2 Hz	1H	H ₇
6,95-6,92 ppm	doublet	j _{ortho} =8,7 Hz	1H	H ₄
6,90-6,86 ppm	doublet	j _{ortho} =8,7 Hz		
	dédoublé	j _{méta} =2,2 Hz	1H	H ₅
3,85 ppm	singulet		3H	O-CH ₃
3,40 ppm	singulet		3H	N-CH ₃

Analyse élémentaire (C₉H₉NO₂S):

	C %	H %	N %	S %
calculé	55,36	4,65	7,17	16,44
trouvé	55,29	4,54	6,90	16,70

6-HYDROXY-3-METHYLBENZAZOLINONES

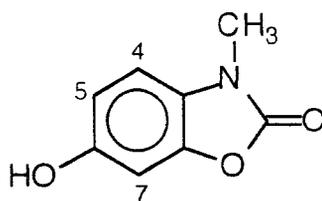


X=O, S

Mode opératoire général:

La 6-méthoxy-3-méthylbenzazolinone appropriée (0,1 mol.) est solubilisée à chaud dans 66 ml d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique à 47%. La solution est maintenue 20 heures à reflux puis refroidie. Le précipité formé est essoré, rincé avec de l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage puis recristallisé dans de l'éthanol à 95°.

6-Hydroxy-3-méthylbenzoxazolinone:



Réactifs:

6-Méthoxy-3-méthylbenzoxazolinone	17,9 g	0,1 mol.
Solution aqueuse HBr 47 %	66 ml	0,56 mol.

Solvant de recristallisation:	Ethanol à 95°
Rendement (%):	86
Point de Fusion (°C):	203-204
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	165,13
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,35

Spectrométrie dans l'infra-rouge:

3280 cm ⁻¹	v OH
1750 cm ⁻¹	v C=O
1625 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

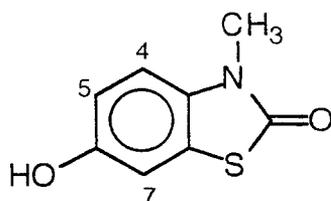
Spectrométrie de RMN (80 MHz, CDCl₃):

9,45 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
7,00 ppm	doublet j _{ortho} =7,69 Hz	1H	H ₄
6,75 ppm	doublet j _{mé} =1,54 Hz	1H	H ₇
6,65 ppm	doublet j _{mé} =1,54 Hz		
	dédoublé j _{ortho} =7,69 Hz	1H	H ₅
3,35 ppm	singulet	3H	N-CH ₃

Analyse élémentaire (C₈H₇NO₃):

	C %	H %	N %
calculé	58,18	4,28	8,48
trouvé	58,29	4,35	8,56

6-Hydroxy-3-méthylbenzothiazolinone:



Réactifs:

6-Méthoxy-3-méthylbenzothiazolinone	19,5 g	0,1 mol.
Solution aqueuse HBr 47 %	66 ml	0,56 mol.

Solvant de recristallisation:	Ethanol à 95°
Rendement (%):	85
Point de Fusion (°C):	183
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	181,21
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,40

Spectrométrie dans l'infra-rouge:

3220 cm ⁻¹	v OH
1645 cm ⁻¹	v C=O
1575 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

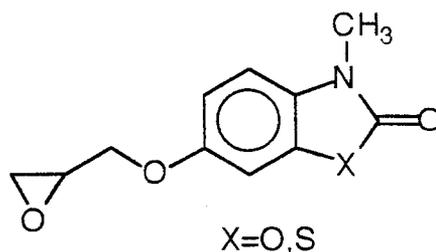
Spectrométrie de RMN (300 MHz, DMSO d₆):

9,45 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
7,25 ppm	doublet j _{ortho} =8,6 Hz	1H	H ₄
7,05 ppm	doublet	1H	H ₇
6,80 ppm	doublet j _{ortho} =8,6 Hz	1H	H ₅
3,35 ppm	singulet	3H	N-CH ₃

Analyse élémentaire (C₈H₇NO₂S):

	C %	H %	N %	S %
calculé	53,04	3,59	7,73	17,67
trouvé	53,10	3,91	7,76	17,76

3-METHYL-6-(2,3-OXYPROPOXY)BENZAZOLINONES



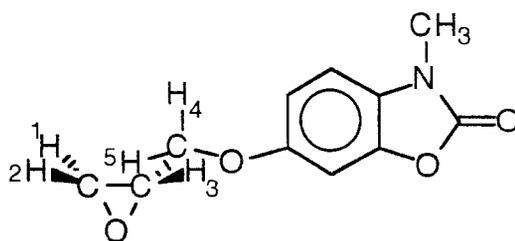
Mode opératoire général:

La 6-hydroxy-3-méthylbenzazolinone (0,1 mol.) est solubilisée dans 200ml d'acétonitrile. Le carbonate de potassium (43,8 g) puis l'épibromhydrine du glycérol (19,4 ml) sont ajoutés. L'ensemble est laissé 48 heures à reflux, sous agitation. La solution est filtrée, l'acétonitrile est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice:

-Les 3-méthyl-6-(2,3-oxypropoxy)benzazolinones sont obtenues par élution de la colonne avec du dichlorométhane.

-Les bis-1,3-(3-méthylbenzazolinon-6-yloxy)propan-2-ol sont ensuite obtenus par élution avec le mélange dichlorométhane, méthanol: 9,5, 0,5.

3-Méthyl-6-(2,3-oxypoxy)benzoxazolinone:



Réactifs:

6-Hydroxy-3-méthylbenzoxazolinone	16,5 g	0,1 mol.
Carbonate de potassium	43,8 g	0,3 mol.
Epibromhydrine	19,4 ml	0,2 mol.

Rendement (%):	81
Point de Fusion (°C):	117-119
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	221,19
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,47

Spectrométrie dans l'infra-rouge:

1765 cm ⁻¹	v C=O
1260 cm ⁻¹	cycle époxy v symétrique
900 cm ⁻¹	cycle époxy v asymétrique

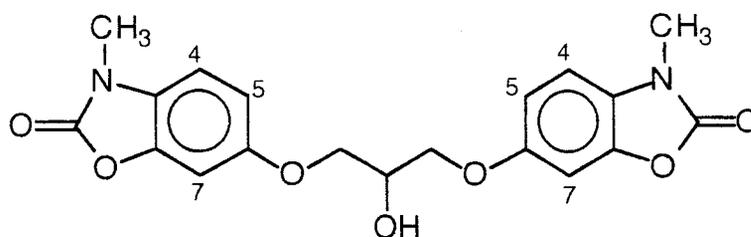
Spectrométrie de RMN (80 MHz, CDCl₃):

6,60-6,95 ppm	massif		3H	aromatiques
4,27 ppm	doulet	j ₄₋₅ =10,8 Hz		
	dédoublé	j ₃₋₄ =2,7 Hz	1H	H ₄
3,90 ppm	doulet	j ₃₋₅ =5,4 Hz		
	dédoublé	j ₄₋₅ =10,8 Hz	1H	H ₅
3,35 ppm	multiplet		4H	H ₃ , N-CH ₃
2,90 ppm	multiplet		1H	H ₂
2,74 ppm	doulet	j ₁₋₃ =2,6 Hz		
	dédoublé	j ₁₋₂ =4,8 Hz	1H	H ₁

Analyse élémentaire (C₁₁H₁₁NO₄):

	C %	H %	N %	O %
calculé	59,72	5,01	6,33	28,93
trouvé	59,91	5,12	6,39	28,58

Bis-1,3-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yloxy)propan-2-ol:



Rendement (%):	4
Point de Fusion (°C):	180-182
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	362,36
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,35

Spectrométrie dans l'infrarouge:

3500 cm ⁻¹	v OH
2920 cm ⁻¹	v CH
1750 cm ⁻¹	v C=O
1500 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

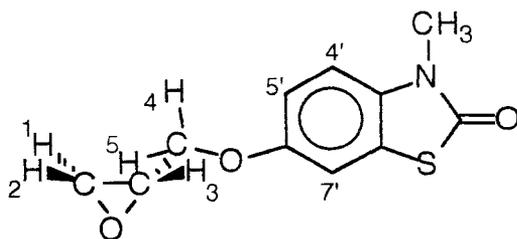
Spectrométrie de RMN (300 MHz, CDCl₃):

7,14 ppm	doublet	$J_{ortho}=8,6$ Hz	2H	H ₄
7,08 ppm	doublet	$J_{méta}=2,3$ Hz	2H	H ₇
6,50 ppm	doublet	$J_{méta}=2,3$ Hz		
	dédoublé	$J_{ortho}=8,6$ Hz	2H	H ₅
5,42 ppm	signal échangeable dans D ₂ O		1H	OH
4,15 -3,99 ppm	massif		5H	CH ₂ -CH-CH ₂
3,35 ppm	singulet		6H	N-CH ₃

Analyse élémentaire (C₁₇H₁₈N₂O₇):

	C %	H %	N %
calculé	58,96	4,79	7,25
trouvé	59,07	4,70	7,25

3-Méthyl-6-(2,3-oxypoxy)benzothiazolinone:



Réactifs:

6-Hydroxy-3-méthylbenzothiazolinone	18,1 g	0,1 mol.
Carbonate de potassium	43,8 g	0,3 mol.
Epibromhydrine	19,4 ml	0,2 mol.

Rendement (%):	80
Point de Fusion (°C):	82-83
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	237,27
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,69

Spectrométrie dans l'infrarouge:

3040 cm ⁻¹	v CH alkyles
1650 cm ⁻¹	v C=O
1265 cm ⁻¹	cycle époxy v symétrique
900 cm ⁻¹	cycle époxy v asymétrique

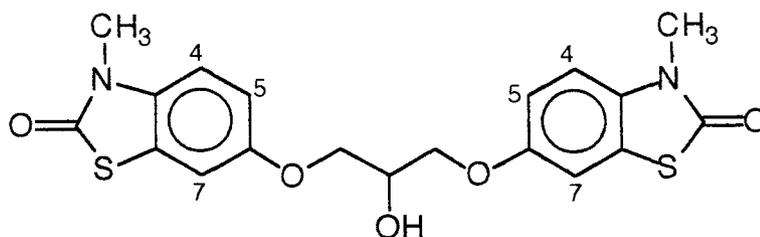
Spectrométrie de RMN (300 MHz, DMSO d₆):

7,35 ppm	douplet	j _{méta} =2,5 Hz	1H	H ₇
7,21 ppm	douplet	j _{ortho} =8,8 Hz	1H	H _{4'}
7,01 ppm	douplet	j _{ortho} =8,8 Hz	1H	H _{5'}
4,33 ppm	dédoublé	j _{méta} =2,5 Hz	1H	H ₅
3,83 ppm	douplet	j ₄₋₅ =11,3 Hz	1H	H ₄
3,83 ppm	dédoublé	j ₃₋₄ =2,6 Hz	1H	H ₄
3,34 ppm	douplet	j ₃₋₅ =6,5 Hz	1H	H ₅
3,34 ppm	dédoublé	j ₄₋₅ =11,5 Hz	1H	H ₅
3,34 ppm	multiplet		4H	H ₃ , N-CH ₃
2,85 ppm	multiplet		1H	H ₂
2,71 ppm	douplet	j ₁₋₃ =2,6 Hz	1H	H ₁
2,71 ppm	dédoublé	j ₁₋₂ =5,0 Hz	1H	H ₁

Analyse élémentaire (C₁₁H₁₁NO₃S):

	C %	H %	N %	S %
calculé	55,69	4,67	5,90	13,50
trouvé	55,72	4,78	5,89	13,62

Bis-1,3-(3-méthylbenzothiazolinon-6-yloxy)propan-2-ol:



Rendement (%):	3
Point de Fusion (°C):	169-172
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	378,38
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 3, 5, 2):	0,28

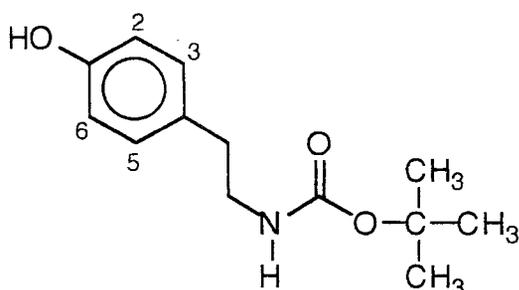
Spectrométrie dans l'infra-rouge:

3440 cm ⁻¹	v OH
2910 cm ⁻¹	v CH
1645 cm ⁻¹	v C=O
1480 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de RMN (300 MHz, CDCl₃):

7,36 ppm	doublet	j _{mé} ta=2,5 Hz	2H	H ₇	
7,21 ppm	doublet	j _{ortho} =8,8 Hz	2H	H ₄	
7,01 ppm	doublet	j _{mé} ta=2,5 Hz			
	dédoublé	j _{ortho} =8,8 Hz	2H	H ₅	
5,45 ppm	signal échangeable dans D ₂ O			1H	OH
4,17 -4,01 ppm	massif		5H	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	
3,37 ppm	singulet		6H	N-CH ₃	

N-TERTIOBUTYLOXYCARBONYL-2-(4-HYDROXYPHENYL)-ETHYLAMINE



Réactifs:

Chlorhydrate de 2-(4-hydroxyphényl)éthylamine	17,4 g	0,1 mol.
Triéthylamine	19 ml	0,1 mol.
Dicarbonate de ditertiobutyle	21,8 g	0,1 mol.
Mélange dioxanne, eau: 3, 1	200 ml	

Mode Opératoire:

Le chlorhydrate de 2-(4-hydroxyphényl)éthylamine (17,4 g) est dissout dans 200 ml de mélange dioxanne, eau: 3, 1 en présence de triéthylamine (19 ml). Le dicarbonate de ditertiobutyle (21,8 g) est ensuite ajouté. Après une heure sous agitation à température ambiante, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est repris par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5 M puis avec de l'eau. L'acétate d'éthyle est séché puis évaporé sous pression réduite. La N-tert-butyloxycarbonyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine pure et cristallisée est obtenue par trituration dans l'éther de pétrole.

Rendement (%):	95
Point de Fusion (°C):	71-72
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	237,30
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 5, 3, 2):	0,56

Spectrométrie dans l'infra-rouge:

3400 cm ⁻¹	v OH
3000, 2900 cm ⁻¹	v C-H alkyles
1670 cm ⁻¹	v C=O uréthane
1610 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

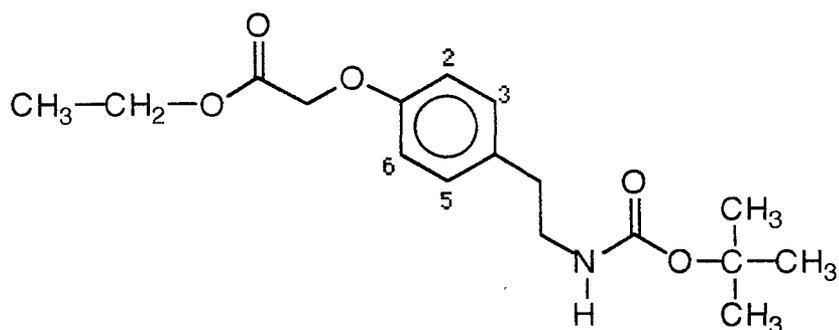
Spectrométrie de RMN (80 MHz, CDCl₃):

7,00 ppm	doublet	j _{ortho} =8,9 Hz	2H	H ₂ , H ₆
6,79 ppm	doublet	j _{ortho} =8,9 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,40 ppm	signal échangeable dans D ₂ O		1H	OH
4,64 ppm	signal échangeable dans D ₂ O		1H	NH
3,35 ppm	quadruplet	j=6,4 Hz	2H	Ar-CH ₂ -CH ₂ -N
2,70 ppm	triplet	j=6,4 Hz	2H	Ar-CH ₂ -CH ₂ -N
1,45 ppm	singulet		9H	C(-CH ₃) ₃

Analyse élémentaire (C₁₃H₁₉NO₃):

	C %	H %	N %
calculé	65,80	8,07	5,90
trouvé	66,01	8,05	5,75

N-TERTIOBUTYLOXYCARBONYL- 2-(4-ETHOXYCARBONYLMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINE



Réactifs:

N-Tertiobutyloxycarbonyl- 2-(4-hydroxyphényl)éthylamine	23,7 g	0,1 mol.
Carbonate de potassium	24 g	0,17 mol.
Bromoacétate d'éthyle	29,9 ml	0,12 mol.
Acétone anhydre	100 ml	

Mode Opérateur:

La N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine (23,7 g) est solubilisée dans 100 ml d'acétone anhydre. Le bromoacétate d'éthyle (29,9 ml) et le carbonate de potassium (24 g) sont ajoutés. Après 18 heures de reflux sous agitation, la solution est filtrée. L'acétone est éliminée par évaporation sous pression réduite et le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de soude 0,25 M, séchée, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans le cyclohexane.

Rendement (%):	94
Point de Fusion (°C):	45-47
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	323,38
Rf (toluène, acétone, cyclohexane: 7, 1, 2):	0,31

Spectrométrie dans l'infrarouge:

3340 cm ⁻¹	ν NH
3300 - 2800 cm ⁻¹	ν C-H aromatiques
1750 cm ⁻¹	ν C=O ester
1530 cm ⁻¹	ν C=O uréthane
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatique

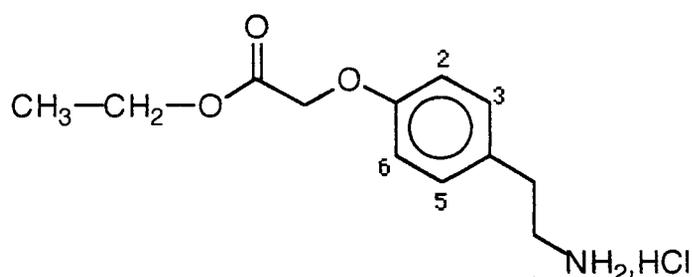
Spectrométrie de RMN (300 MHz, CDCl₃):

7,32-6,97 ppm	doublet	$j_{ortho}=8,8$ Hz	2H	H ₂ , H ₆
6,97-6,70 ppm	doublet	$j_{ortho}=8,8$ Hz	2H	H ₃ , H ₅
4,75 ppm	singulet		2H	O-CH ₂ -CO
4,64 ppm	signal échangeable dans D ₂ O		1H	NH
4,25 ppm	quadruplet	$j=6,9$ Hz	2H	O-CH ₂ -CH ₃
3,40 ppm	quadruplet	$j=6,3$ Hz	2H	Ar-CH ₂ -CH ₂ -N
2,70 ppm	triplet	$j=6,3$ Hz	2H	Ar-CH ₂ -CH ₂ -N-
1,45 ppm	singulet		9H	C(-CH ₃) ₃
1,28 ppm	triplet	$j=6,9$ Hz	3H	O-CH ₂ -CH ₃

Analyse élémentaire (C₁₇H₂₅NO₅):

	C %	H %	N %
calculé	63,14	7,79	4,33
trouvé	63,34	8,00	4,44

CHLORHYDRATE DE 2-(4-ETHOXYCARBONYLMETHYLOXYPHENYL)ETHYLAMINE



Réactifs:

N-Tertiobutyloxycarbonyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine	32,3 g	0,1 mol.
Acide acétique saturé d'HCl	55 ml	

Mode Opérateur:

La N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine (32,3 g) est dissoute dans 55 ml d'acide acétique saturé d'acide chlorhydrique gazeux. La solution est laissée 2 minutes sous agitation à température ambiante. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le solide obtenu est rincé avec de l'éther diéthylique puis recristallisé dans de l'éthanol à 95°.

Rendement (%):	90
Point de Fusion (°C):	162-164
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	259,74
Rf (chloroforme, méthanol(NH ₃): 8, 2):	0,9

Spectrométrie dans l'infra-rouge:

3270 cm ⁻¹	v NH
3100 et 2960 cm ⁻¹	v C-H
1750 cm ⁻¹	v C=O ester
1530 cm ⁻¹	v C=C aromatique

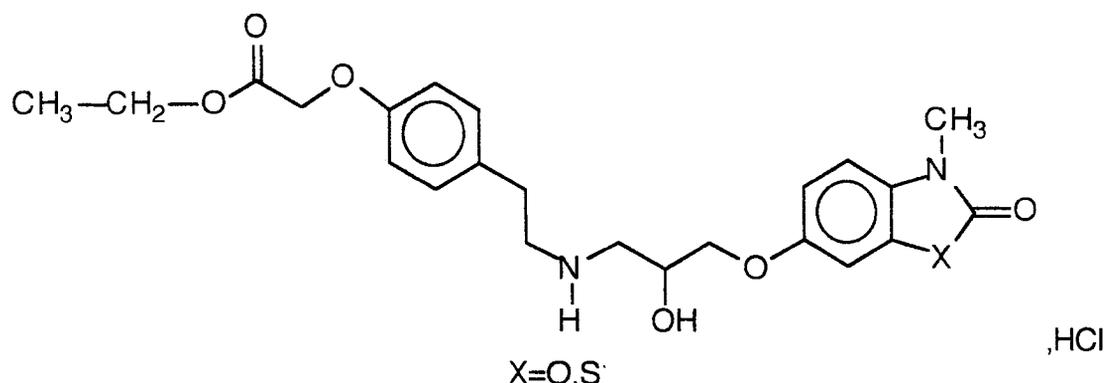
Spectrométrie de RMN (300 MHz, DMSO d₆):

8,19 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	3H	NH ₃ ⁺
7,35 ppm	doublet j _{ortho} =8,1 Hz	2H	H ₂ , H ₆
6,88 ppm	doublet j _{ortho} =8,1 Hz	2H	H ₃ , H ₅
4,75 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -CO
4,18 ppm	quadruplet j=7,1 Hz	2H	O-CH ₂ -CH ₃
2,95 ppm	triplet j=8,3 Hz	2H	Ar-CH ₂ -CH ₂ -N
2,85 ppm	triplet j=8,3 Hz	2H	Ar-CH ₂ -CH ₂ -N
1,21 ppm	triplet j=7,1 Hz	3H	O-CH ₂ -CH ₃

Analyse élémentaire (C₁₂H₁₈ClNO₃):

	C %	H %	N %
calculé	55,49	6,98	5,39
trouvé	55,42	6,99	5,42

**CHLORHYDRATES DE
N-(2-(4-ETHOXYCARBONYLMÉTHYLOXYPHÉNYL) ÉTHYL)-
3-(3-MÉTHYLBENZAZOLINON-6-YLOXY)-2-HYDROXYPROPYLAMINES**



Mode opératoire général:

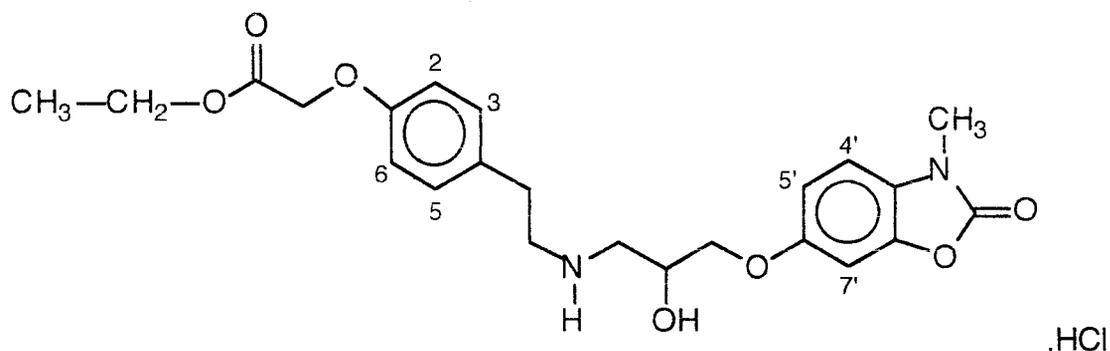
Le chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine (2,6 g) est dissout dans 25 ml de DMSO en présence de triéthylamine (1,4 ml). Après 10 minutes à une température de 50°C, sous agitation, la 3-méthyl-6-(2,3-oxypropoxy)benzazolinone (10 mmol.) est ajoutée. L'ensemble est laissé 11 heures à 50°C sous agitation.

Le milieu réactionnel est versé dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau, puis laissée 30 minutes sous agitation au contact d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M. Le précipité formé est essoré et la phase organique est évaporée sous pression réduite.

-Les chlorhydrates de N-(2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthyl)-3-(3-méthylbenzazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamines sont obtenus par recristallisation du précipité dans le solvant approprié.

-La 6-(3-chloro-2-hydroxypropoxy)-3-méthylbenzoxazolinone est obtenue par purification du résidu d'évaporation sur gel de silice avec comme éluant le mélange acétone, toluène, cyclohexane: 3, 5, 2. La 6-(3-chloro-2-hydroxypropoxy)-3-méthylbenzothiazolinone n'a pas été isolée.

**Chlorhydrate de N-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthyl-
3-(3-méthyl benzoxazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamine:**



Réactifs:

Chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonyl- méthoxyphényl)éthylamine	2,6 g	10 mmol.
Triéthylamine	1,4 ml	10 mmol.
3-Méthyl-6-(2,3-oxopropoxy)benzoxazolinone	2,21 g	10 mmol.

Solvant de recristallisation:	méthanol puis éthanol à 70°
Rendement (%):	42
Point de Fusion (°C):	201-204
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	480,93
Rf (toluène, méthanol (NH ₃): 9, 1):	0,9

Spectrométrie dans l'infra-rouge:

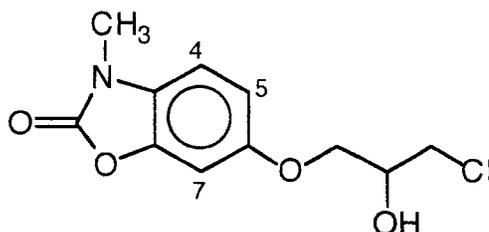
3380 cm ⁻¹	ν OH
2440 et 2400 cm ⁻¹	ν NH ₂ ⁺
1750 cm ⁻¹	ν C=O benzoxazolinone, ester
1600 cm ⁻¹	ν C=C aromatique

Spectrométrie de RMN (300 MHz, DMSO d₆):

9,20, 8,90 ppm	deux signaux échangeables dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,18-7,16 ppm	massif	3H	H ₂ , H ₆ , H ₅
7,09 ppm	doublet	1H	H ₇
6,90-6,83 ppm	massif	3H	H ₃ , H ₅ , H ₄
5,95 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
4,75 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -CO
4,15 ppm	quadruplet	2H	CH ₂ -CH ₃
3,95 ppm	doublet	2H	CH-CH ₂ -O
3,70 ppm	signal	1H	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂
3,30 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,20-3,00 ppm	signal	6H	Ar-CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₂
1,20 ppm	triplet	3H	CH ₂ -CH ₃

Analyse élémentaire (C₂₃H₂₉ClN₂O₇):

	C %	H %	N %	Cl %	O %
calculé	57,44	6,08	5,82	7,37	23,29
trouvé	57,54	6,03	6,03	7,40	23,28

6-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)-3-méthylbenzoxazolinone:

Rendement (%):	14
Point de Fusion (°C):	82-84
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	257,66
Rf (toluène, méthanol(NH ₃): 9, 1):	0,6

Spectrométrie dans l'infra-rouge:

3340 cm ⁻¹	v OH
2930 cm ⁻¹	v CH
1750 cm ⁻¹	v C=O
1600 cm ⁻¹	v C=C aromatiques
740 cm ⁻¹	v C-Cl

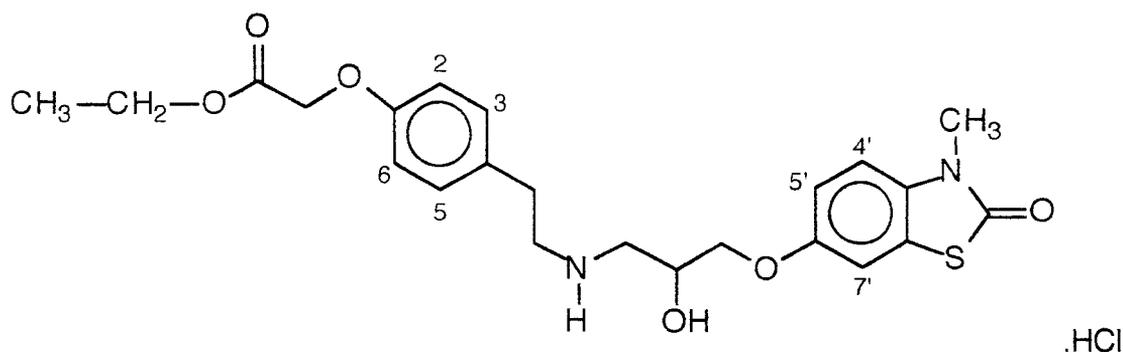
Spectrométrie de RMN (300 MHz, DMSO d₆):

7,15 ppm	doublet	$J_{ortho}=8,6$ Hz	1H	H ₄
7,08 ppm	singulet		1H	H ₇
6,84 ppm	doublet	$J_{ortho}=8,6$ Hz	1H	H ₅
3,99 ppm	multiplet		4H	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂
3,71 ppm	signal en partie échangeable dans D ₂ O		2H	CH-OH
3,31 ppm	singulet		3H	N-CH ₃

Spectrométrie de masse par impact électronique:

M⁺= 257,0 g

Chlorhydrate de N-(2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthyl)-3-(3-méthyl benzothiazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamine:



Réactifs:

Chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonyl méthyl oxyphényl)éthylamine	2,6 g	10 mmol.
Triéthylamine	1,4 ml	10 mmol.
3-Méthyl-6-(2,3-oxypropoxy)benzothiazolinone	2,4 g	10 mmol.

Solvant de recristallisation:	acétonitrile
Rendement (%):	51
Point de Fusion (°C):	148-151
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	497,01
Rf (toluène, méthanol(NH ₃): 9, 1):	0,4

Spectrométrie dans l'infra-rouge:

3380 cm ⁻¹	v OH
2450 et 2410 cm ⁻¹	v NH ₂ ⁺
1720 cm ⁻¹	v C=O ester
1670 cm ⁻¹	v C=O benzothiazolinone
1590 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

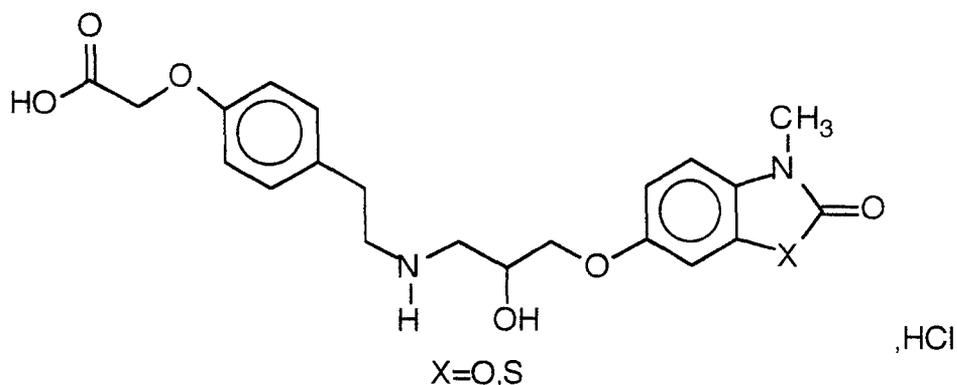
Spectrométrie de RMN (300 MHz, DMSO d₆):

9,30 - 8,90 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,31 ppm	doublet j _{métra} =2,5 Hz	1H	H ₇
7,21 ppm	doublet j _{ortho} =8,8 Hz	1H	H _{4'}
7,12 ppm	doublet j _{ortho} =8,5 Hz	2H	H ₂ , H ₆
6,97 ppm	doublet j _{métra} =2,5 Hz		
	dédoublé j _{ortho} =8,8 Hz	1H	H _{5'}
6,82 ppm	doublet j _{ortho} =8,5 Hz	2H	H ₃ , H ₅
5,00 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
4,70 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -CO
4,38 ppm	signal	3H	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -O
4,16 ppm	quadruplet j=7,1 Hz	2H	CH ₂ -CH ₃
3,30 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
2,80 - 2,60 ppm	signal	6H	Ar-CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₂
1,21 ppm	triplet j=7,1 Hz	3H	CH ₂ -CH ₃

Analyse élémentaire (C₂₃H₂₉ClN₂O₆S):

	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	55,58	5,88	5,64	7,13	6,45
trouvé	55,83	6,10	5,67	7,24	6,05

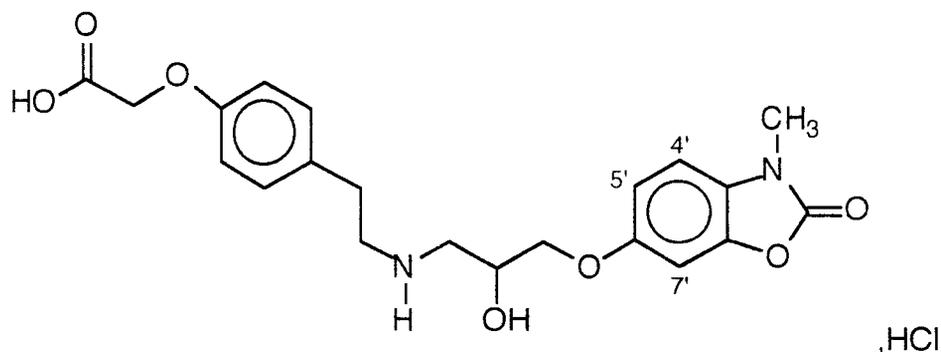
**CHLORHYDRATES DE N-(2-(4-CARBOXYMETHYLOXYPHENYL)ETHYL)-
3-(3-METHYLBENZAZOLINON-6-YLOXY)-2-HYDROXYPROPYLAMINE**



Mode opératoire général:

Le chlorhydrate de N-(2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthyl)-3-(3-méthylbenzazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamine (1 mmol.) est solubilisé à chaud dans 80 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 6 M. La solution est maintenue 5 minutes à reflux puis refroidie. Le précipité formé est essoré puis recristallisé dans de l'éthanol à 70°.

Chlorhydrate de N-(2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthyl)-3-(3-méthyl benzoxazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamine:



Première méthode: selon mode opératoire général.

Réactifs:

Chlorhydrate de N-(2-(4-éthoxycarbonylméthyl- oxyphényl)éthyl)-3-(3-méthylbenzoxazolinon-6- yloxy)-2-hydroxypropylamine	0,48 g	1 mmol.
HCl 6 M	80 ml	0,5 mol.

Rendement (%): 76

Seconde méthode:

Réactifs:

Chlorhydrate de N-(2-(4-éthoxycarbonylméthyl- oxyphényl)éthyl)-3-(3-méthylbenzoxazolinon-6- yloxy)-2-hydroxypropylamine	480 mg	1 mmol.
Dowex 50	1 g	

Mode Opératoire:

Le chlorhydrate de N-(2-(4-éthoxycarbonylméthyl-
oxyphényl)éthyl)-3-(3-méthyl-
benzoxazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamine (480 mg) est solubilisé à chaud
dans 50 ml d'eau en présence de 1g de résine.

L'ensemble est maintenu 12 heures à reflux, sous agitation puis la solution est
filtrée. Le précipité formé est essoré, puis recristallisé dans l'éthanol à 70°.

Rendement (%):	76
Point de Fusion (°C):	230-233
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	452,87
Rf (chloroforme, méthanol(NH ₃): 8, 2):	0,2

Spectrométrie dans l'infra-rouge:

3460 cm ⁻¹	v OH
3040 - 2840 cm ⁻¹	v C-H aliphatique
2780 cm ⁻¹	v NH ₂ ⁺

1750 cm ⁻¹	v C=O benzoxazolinone
1715 cm ⁻¹	v C=O acide
1500 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

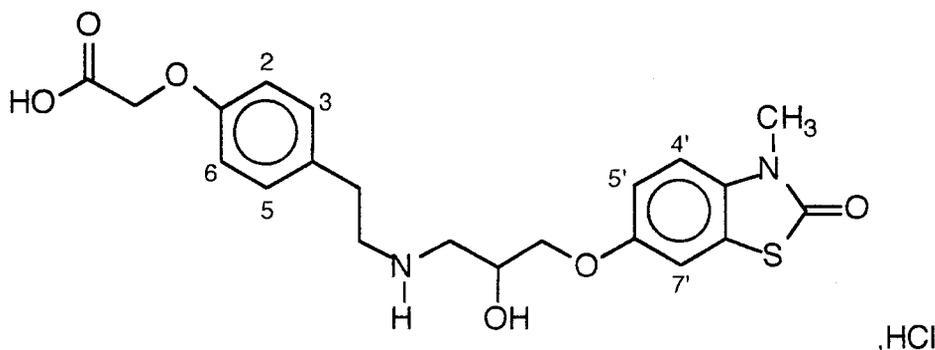
Spectrométrie de RMN (300 MHz, DMSO d₆):

13,00 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	COOH
8,90, 8,76 ppm	deux signaux échangeables dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,19 - 6,63 ppm	massif	7H	aromatiques
6,00 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
4,65 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -C=O
4,20 ppm	singulet	1H	HO-CH-
4,00 ppm	doublet j=5,1 Hz	2H	CH-CH ₂ -O
3,35 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,20 - 2,90 ppm	signal	6H	Ar-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ ⁺ -CH ₂

Analyse élémentaire (C₂₁H₂₅ClN₂O₇):

	C %	H %	N %	Cl %	O %
calculé	55,69	5,57	6,19	7,83	24,72
trouvé	55,34	5,57	6,12	8,05	24,44

Chlorhydrate de N-(2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthyl)-3-(3-méthylbenzothiazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamine:



Réactifs:

Chlorhydrate de N-(2-(4-éthoxycarbonylméthyl oxyphényl)éthyl)-3-(3-méthylbenzothiazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamine	0,48 g	1 mmol.
HCl 6 M	80 ml	480 mmol.

Rendement (%):	76
Point de Fusion (°C):	187-190
Masse Moléculaire (g mol. ⁻¹):	468,95
Rf (chloroforme, méthanol(NH ₃): 8, 2):	0,2

Spectrométrie dans l'infra-rouge:

3360 cm ⁻¹	v OH
2795 cm ⁻¹	v NH ₂ ⁺
1715 cm ⁻¹	v C=O acide, benzothiazolinone
1590 cm ⁻¹	v C=C aromatiques

Spectrométrie de RMN (300 MHz, DMSO d₆):

13,00 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	COOH
9,14, 8,91 ppm	deux signaux échangeables dans D ₂ O	2H	NH ₂ ⁺
7,37 ppm	doublet j _{méta} =2,2 Hz	1H	H ₇
7,25 ppm	doublet j _{ortho} =8,8 Hz	1H	H ₄
7,18 ppm	doublet j=8,5 Hz	2H	H ₂ , H ₆
7,01 ppm	doublet j _{ortho} =8,8 Hz dédoublé j _{méta} =2,2 Hz	1H	H ₅
6,87 ppm	doublet j=8,5 Hz	2H	H ₃ , H ₅
6,00 ppm	signal échangeable dans D ₂ O	1H	OH
4,65 ppm	singulet	2H	O-CH ₂ -C=O
4,25 ppm	singulet	1H	HO-CH
4,00 ppm	doublet j=4,7 Hz	2H	CH-CH ₂ -O
3,35 ppm	singulet	3H	N-CH ₃
3,30 - 2,90 ppm	signal	6H	Ar-CH ₂ -CH ₂ -N-CH ₂

Analyse élémentaire (C₂₁H₂₅ClN₂O₆S + 0,5 H₂O):

	C %	H %	N %	Cl %	O %	S %
calculé	52,88	5,30	6,21	7,56	21,82	6,84
trouvé	52,76	5,49	5,86	7,42	21,74	6,70

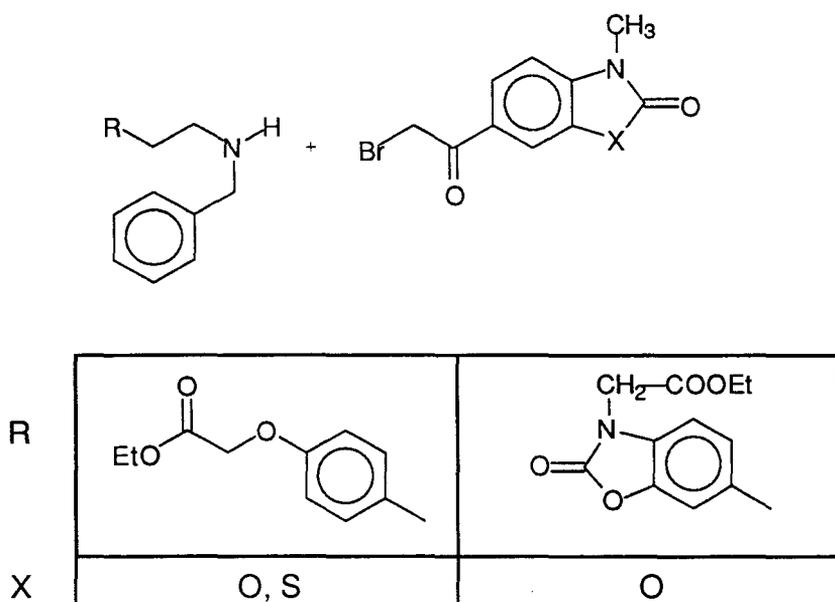
CONCLUSION

L'objectif de notre travail résidait dans la conception et la synthèse d'aryloxypropanolamines (AOPA) et de phényléthanolamines (PEA) de structure benzazolinonique, ligands sélectifs potentiels des récepteurs β_3 adrénergiques.

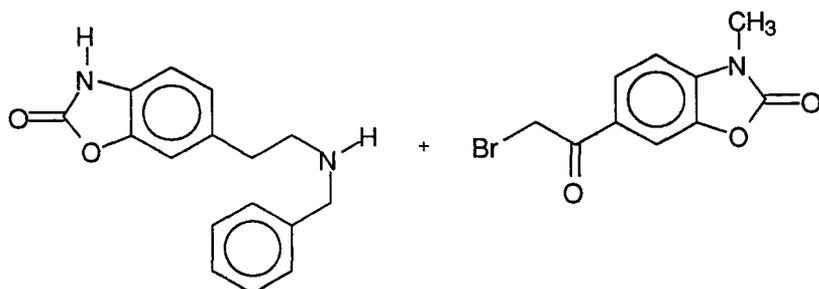
Les structures que nous avons conçues présentent le pharmacophore benzazolinonique qui constitue un très bon bioisostère du pyrocatechol, élément structural caractéristique de l'adrénaline et de la noradrénaline. D'autre part, nos composés se caractérisent par la présence d'un substituant phénoxyacétique ou benzoxazolinonique substitué ou non au niveau de l'atome d'azote hétérocyclique par un groupement acétique. Ces substituants ont en commun un motif aromatique associé à une fonction acide, éléments structuraux qui devaient, en principe, conférer à nos produits une sélectivité pour les récepteurs β_3 adrénergiques compte tenu de la structure des différents ligands β_3 adrénergiques décrits à ce jour.

Notre travail de synthèse se compose de deux parties: la préparation des PEA et celle des AOPA.

La préparation des PEA nous a amené à mettre au point différentes méthodes à partir des 6-bromoacétyl-3-méthylbenzazolinones. La première voie de synthèse avait pour étape clé la substitution de la bromocétone par une amine. Les différents essais que nous avons réalisés nous ont permis de mettre en évidence la nécessité d'utiliser pour cette réaction une amine secondaire *N*-benzylée ne portant pas par ailleurs de fonction acide.



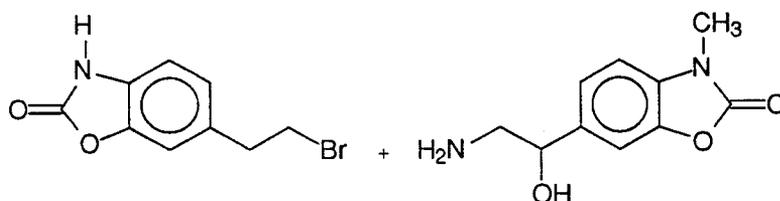
Cette première voie de synthèse a cependant présenté des limites: nous n'avons pas obtenu le dérivé désiré lorsque nous avons tenté la substitution de la bromocétone par une amine secondaire comportant par ailleurs l'hétérocycle benzoxazolinonique.



Dans ce cas nous avons obtenu le dérivé substitué au niveau de l'atome d'azote benzoxazolinonique, isomère de position du composé attendu. Nous pouvons alors émettre l'hypothèse que l'hydrogène acide benzoxazolinonique de la matière première aminée, en solution dans le chloroforme et en présence de triéthylamine migre vers l'atome d'azote secondaire plus basique. Cette hypothèse pourrait être vérifiée par la mesure des pKa des deux fonctions aminées présentes dans la molécule.

Dans le but de contrôler l'orientation de la réaction de substitution, nous avons alors envisagé l'utilisation de groupements protecteurs. Pour chacun des groupements étudiés, benzyle et cyanométhyle, nous n'avons pas trouvé de conditions permettant la déprotection. Nous avons alors mis au point une stratégie de synthèse qui nous a permis d'obtenir la phényléthanolamine que nous désirions synthétiser: l'étape clé de cette voie de synthèse réside dans la

substitution de la bromoéthylbenzoxazolinone par l'aminoalcool dérivé de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone .



Dans les conditions expérimentales utilisées, l'amine secondaire formée constitue le composé le plus basique présent dans le milieu réactionnel. Il réagit avec l'acidité qui se dégage lors de la réaction pour former un sel insoluble. Cette précipitation constitue une forme de protection qui préserve l'amine secondaire de toute réaction de polyalkylation.

La seconde partie de notre travail de synthèse a consisté en la préparation des aryloxypropanolamines. Nous nous sommes inspiré dans ce cas de la méthode classique de préparation des antagonistes $\beta 1$ adrénergiques: ouverture d'un époxyde par une amine primaire. Lors de cette réaction, il se forme une chlorhydrine avec un rendement non négligeable (14% en série oxygénée) alors que le produit attendu n'est obtenu qu'avec un rendement de 50%.

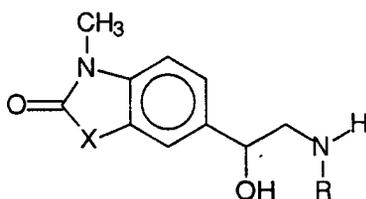
Les produits que nous avons ainsi préparés ont ensuite été transmis à notre partenaire industriel, la société ADIR qui s'est chargée des tests pharmacologiques.

Pour le récepteur $\beta 3$ adrénergique, l'activité des dérivés acides que nous avons préparés a été mesurée sur un clone stable de cellule CHO exprimant le récepteur humain, par stimulation de l'adénylate cyclase. L'effet agoniste a été évalué à une concentration de 10 μM de ligand. L'activité antagoniste a été testée en pré-incubant les cellules avec 10 μM de ligand avant l'ajout de 100 μM d'isoprénaline.

En ce qui concerne les récepteurs $\beta 1$ et $\beta 2$ adrénergiques, la constante de dissociation (K_i) a été déterminée dans les conditions suivantes:

Récepteur	Radioligand	Structure	Produit de référence
$\beta 1$	(3H)-Dihydro-alprenolol	Cortex frontal de porc	Isoprénaline ICI 89 406
$\beta 2$	(3H)-Dihydro-alprenolol	Cervelet de veau	Isoprénaline ICI 118 551

Les résultats obtenus sont présentés, par famille chimique, dans les tableaux suivants:

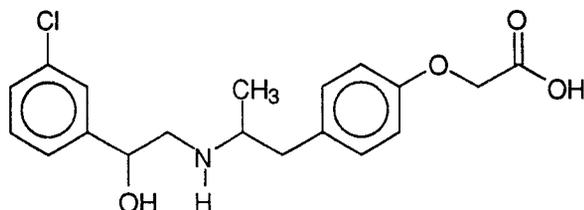


PEA

Référence	R	X	Activité $\beta 3$	Ki $\beta 1$ (10^{-5} M)	Ki $\beta 2$ (10^{-5} M)
DJF2		O	Antagoniste 20%	>1,0	>1,0
DJF6		S	Antagoniste 40%	>1,0	>1,0
DJF11		O	Antagoniste 39%	0,33	1,2
DJF13		O	Inactif	>1,0	>1,0

L'analyse de ces résultats révèle que les PEA que nous avons préparées ont peu d'activité pour le troisième récepteur β adrénergique ou possèdent dans certains cas un léger caractère antagoniste. Ces composés présentent également une très faible affinité pour les sous-types $\beta 1$ et $\beta 2$.

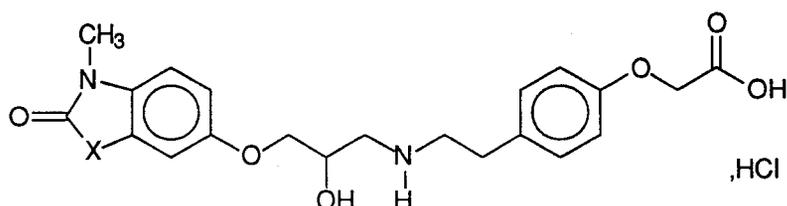
La comparaison de la structure des PEA DJF2 et DJF6 avec le BRL 37 344, ligand $\beta 3$ de référence révèle une forte analogie au niveau du substituant porté par l'atome d'azote.



BRL 37 344

On peut donc en déduire que le caractère antagoniste et la très faible activité de nos composés semblent liés à la présence du motif 3-méthylbenzazolinone dans la partie phényléthanolamine de ces structures.

Compte tenu de ces considérations, il est impossible de se prononcer sur l'intérêt du remplacement du pharmacophore pénoxyacétique par l'hétérocycle benzoxazolinonique (DJF11) éventuellement substitué par un groupement acétique (DJF13).



AOPA

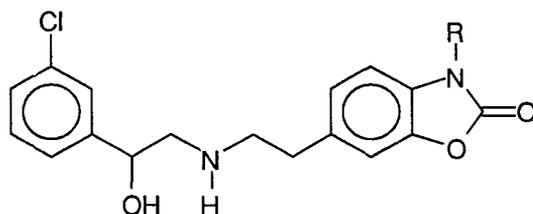
Référence	X	Activité $\beta 3$	Ki $\beta 1$ (10^{-5} M)	Ki $\beta 2$ (10^{-5} M)
DJF8	O	Inactif	>1,0	>1,0
DJF10	S	Inactif	>1,0	>1,0

Les AOPA ne présentent pas non plus d'affinité pour les récepteurs $\beta 1$ et $\beta 2$, ni d'activité pour le récepteur $\beta 3$.

L'ensemble de ces résultats révèle donc une très faible activité de nos produits pour le récepteur β_3 adrénergique et une très faible affinité pour les sous-types β_1 et β_2 quelle que soit la famille chimique considérée. Le manque d'affinité pour les récepteurs β_1 et β_2 est en accord avec les hypothèses que nous avons émises lors de la conception de nos structures. En revanche, le manque d'activité pour le récepteur β_3 pose un certain nombre de questions qui pourraient orienter des recherches ultérieures.

Lors de la conception de nos produits nous avons jugé intéressant d'introduire le pharmacophore benzazolinonique, bioisostère du pyrocatechol, dans le motif PEA ou AOPA. L'analyse de nos résultats montre que ce pharmacophore n'apporte pas l'affinité attendue pour les récepteurs β_3 adrénergiques et nous incite à nous interroger sur les modalités d'interaction qui existent entre ce récepteur et les ligands de référence tels que le BRL 37 344. Il semble en effet que le site de liaison du motif chlorophényle soit différent de celui permettant la liaison du récepteur avec les catécholamines telles que l'adrénaline, la noradrénaline ou l'isoprénaline. Il serait peut être intéressant pour vérifier cette hypothèse d'envisager la synthèse de composés dans lesquels le pharmacophore benzazolinonique serait représenté par la benzoxazolinone ou la benzothiazolinone dépourvue du substituant méthyle au niveau de l'atome d'azote. Ces produits, grâce à la présence de l'hydrogène hétérocyclique constituent en effet de meilleurs bioisostères du pyrocatechol.

D'autre part pour évaluer l'intérêt du pharmacophore benzoxazolinonique (éventuellement substitué par une chaîne acétique) comme substitut possible de l'ensemble phénoxyacétique il faudrait envisager la synthèse des composés associant la partie phényléthanolamine du BRL 37 344 à ce pharmacophore hétérocyclique.



R= H, CH₂COOH

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Adger, B.M.; O'Farrell, C.; Lewis, N.J. Catalytic Transfer Hydrogenolyse of *N*-Benzyl Protecting Groups. *Synthesis* **1987**, *1*, 53-54.

Ahlquist, R.P. A Study of the Adrenotropic Receptors. *Amer. J. Physiol.* **1948**, *153*, 586-600.

Aichaoui, H.; Lesieur, D.; Hénichart, J.-P. A Convenient and Efficient Method for the Preparation of 6-Acyl-2(3*H*)-benzoxazolones. *J. Het. Chem.* **1992**, *29*, 171-175

Arch, J.; Alnsworth, A.; Cawthorne, M.; Piercy, V.; Sennitt, M.; Thody, V.; Wilson, C; Wilson, S. Atypical β -Adrenoreceptor on Brown Adipocytes as Target for Anti-Obesity Drugs. *Nature*, **1984**, *309*, 163-165

Baggiolini, E.G.; Lee, H.L.; Pizzolato, G.; Uskokovic, M.R. Synthesis of d-Biotin from l-Cystine via Intramolecular (3+2) Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6 460-6 462

Basu, M. K.; Sarkar, D. C.; Ranu, B. C. A Mild and Selective Method of Ester Hydrolysis. *Syn. Com.* **1989**, *19*, 627-631

Benarab, A.; Boyé, S.; Savelon, L.; Guillaumet, G. Utilisation du Groupement Cyanométhyle comme Motif Protecteur des Phénols, Amines et Carbamates. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7 567- 7 568

Benovic (a), J.L.; Mayor, F.Jr.; Staniszewski, C.; Lefkowitz, R.J.; Caron, M.G. Purification and Characterization of the β Adrenergic Receptor Kinase. *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 9 026-9 032

Benovic (b), J.L.; Kuhn, H.; Weyand, I.; Codina, J.; Caron, M.G.; Lefkowitz, R.J. Functional Desensitization of the Isolated β Adrenergic Receptor by the β Adrenergic Receptor Kinase: Potential Role of an Analogue for the Retinal Protein Arrestin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 8 879-8 882

Benovic, J.L.; Onorato, J.; Lohse, M.J.; Dohlman, H.G.; Staniszewski, C.; Caron, M.G.; Lefkowitz, R.J. Synthetic peptides of the Hamster β 2

Adrenoreceptor as Substrates and Inhibitors of the β -Adrenoreceptor Kinase. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1990**, *30*, 3S-12S

Bensaid, M.; Kaghad, M.; Rodriguez, M.; Le Fur, G.; Caput, D. The Rat β 3 Adrenergic Receptor Gene Contains an Intron. *FEBS Lett.* , **1993**, *318*, 223-226

Bergman, J.; Persson, H.; Wetterlin, K. Two New Groups of Selective Stimulants of Adrenergic β -Receptors. *Experientia*, **1969**, *25*, 899-901

Bianchetti, A.; Manara, L. In Vitro Inhibition of Intestinal Motility by Phenylethanolaminotetralines: Evidence of Atypical β Adrenoreceptors in Rat Colon. *Br. J. Pharmacol.* **1990**, *100*, 831-839

Blin, N.; Camoin, L.; Maigret, B.; Strosberg, A.D. Structural Features Determining Selective Signal Transduction in the β 3-Adrenergic Receptor, *Mol. Pharmacol.* , **1993**, *44*, 1 094-1 104

Bond, R.; Clark, D. Agonist and Antagonist Characterization of a Putative Adrenoceptor with Distinct Pharmacological Properties from the α -and β -Subtypes. *Br. J. Pharmacol.* **1988**, *95*, 723-734

Bouvier, M.; Collins, S.; O'Dowd, B.F.; Campbell, P.T.; de Basi, A.; Kobilka, B.K.; Mc Gregor, C.; Irons, G.P.; Caron, M.G.; Lefkowitz, R.J. Two Distinct Pathways for the cAMP-Mediated Down-Regulation of the β 2-Adrenergic Receptor. Phosphorylation of the Receptor and Regulation of its mRNA Level. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 16 786-16 792.

Bouvier, M.; Moffert, S.; Loisel, T.P.; Mouillac, B.; Hebert, T.; Chidiac, P. Palmitoylation of G-Protein-Coupled Receptors: a Dynamic modification with Functional Consequences. *Biochemical Society Transactions* **1995**, *23*, 116-120

Briggs, N. Muscle, *Encyclopedia of Human Biologie., Academic Press INC 1991*, Physiologie and Biochemistry, 229-241

Brittain, R.T.; Farmer, J.B.; Jack, D.; Martin, L.E.; Simpson, W.T. α^1 -((ter-Butylaino)methyl)-4-hydroxy-m-xylene α^1 , α^3 -diol (AH 3365): A Selective β Adrenergic Stimulant. *Nature* **1968**, *219*, 862-863

Carpene, C.; Galitzky, J.; Collon, P.; Esclapez, F.; Dautatz, M.; Lafontan, M. Desensitization of β 1 and β 2 But Not β 3 Adrenoreceptor Mediated Lipolytic Responses of Adipocytes After Long Term Norepinephrine Infusion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *265*, 237-247

Chaffee, R.R.J.; Roberts, J.C. Temperature Acclimation in Birds and Mammals. *Ann. Rev. Physiol.* **1971**, *33*, 155-202

Challis, R.; Leighton, B.; Wilson, S.; Thurby, P.; Arch, J. An Investigation of the β -Adrenoreceptor that Mediates Metabolic Responses to the Novel Agonist BRL 28 410 in Rat Soleus Muscle. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 947-950

Chung, F.Z.; Lentes, K.U.; Gocayne, J.; Fitzgerald, M.; Robinson, D.; Kerlavage, A.R.; Fraser, C.M.; Venter, J.C. Cloning and Sequence Analysis of the Human Brain β -Adrenergic Receptor. *FEBS. Lett.* **1987**, *211*, 200-206

Cohen, J.A.; Baggott, L.A.; Romano, C.; Arai, M.; Southerling, T.E.; Young, L.H.; Kozak, C.A.; Molinoff, P.B.; Greene, M.I. Characterization of a Mouse β 1 adrenergic Receptor Genomic Clone. *DNA Cell. Biol.* **1993**, *12*, 537-547

Coleman, R.A.; Denyer, L.H.; Sheldrick, K.E. β -Adrenoreceptors in Guinea Pig Gastric Fundus: Are They the Same as the Atypical β -Adrenoreceptors in Rat Adipocytes? *Br. J. Pharmacol. Proc. Suppl.* **1987**, *90*, 40 P

Crowther, A.F.; Smith, L.H. β -Adrenergic Blocking Agents II. Propranolol and Related 3-Amino-1-Naphtoxy-2-Propanols. *J. Med. Chem.*, **1968**, *11*, 1 009

Curtis-Prior, P.B.; Tan, S. Characterisation of the Beta-Adrenoreceptor of the Adipose Tissue. *Int. J. Obesity* **1983**, *7*, 409-414

Dixon (a), R.A.F.; Sigal, I.S.; Candelore, M.R.; Register, R.B.; Scattergood, W.; Rands, E.; Strader, C.D. Structural Features Required for Ligand Binding to the β -Adrenergic Receptor. *EMBO J.* **1987**, *6*, 3 269-3 275

Dixon (b), R.A.F.; Sigal, I.S.; Strader, C.D. Structure-Function Analysis of the β -Adrenergic Receptor. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **1988**, *3*, 487-497

Donne-Op den Keller, G.M.; Bultsma, T.; Timmerman, H.; Rademaker, B. Mapping the β 2-Adrenoreceptor on Chang Liver Cells. Differences Between High- and Low-Affinity Receptor States. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1 069- 1 079

Doss, R.C.; Perkins, J.P.; Harden, T.K. Recovery of β Adrenergic Receptors Following Long Term Exposure of Astrocytoma Cells to Catecholamine: Role of Protein Synthesis. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 12 281-12 286

Emorine, L.; Blin, N.; Strosberg, A.D. The Human β 3-Adrenoceptor: The Search for a Physiological Function *Trends Pharmacol. Sci.* **1994**, *15*, 3-7

Emorine, L.; Marullo, S.; Briend-Sutren, M-M.; Patey, G.; Tate, K.; Delavier-Klutchko, C.; Strosberg, A. D. Molecular Characterization of the Human β 3-Adrenergic Receptor. *Science* **1989**, *245*, 1 118-1 121

Engelhardt, A.; Høefke, W., Wick, H. Pharmacology of the Sympathomimetic 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminomethane. *Arzneim.-Forsch.* **1961**, *11*, 521-525

Fève, B.; Pairault, J. Modulation Hétérologue du Récepteur β 3-Adrénérique. *Med. Sci.* **1994**, *10*, 1034-1035

- Frielle, T.; Caron, M.G.; Lefkowitz, R. Properties of the β_1 and β_2 -Adrenergic Receptor Subtypes Revealed by Molecular Cloning *Clin. Chem.* **1989**, *35*, 721-725
- Granneman, J.G.; Lahners, K.N. Differential Adrenergic Regulation of β_1 and β_3 Adrenoceptor Messenger Ribonucleic Acids in Adipose Tissue *Endocrinol.* **1992**, *130*, 109-114
- Granneman, J.G.; Lahners, K.N.; Chaudry, A. Characterization of the Human β_3 adrenergic Receptor Gene. *Mol. Pharmacol.* **1993**, *44*, 264-270
- Granneman, J.G.; Lahners, K.N.; Chaudry, A. Molecular Cloning and Expression of the Rat β_3 Adrenergic Receptor. *Mol. Pharmacol.* **1991**, *40*, 895-899
- Granneman, J.G.; Lahners, K.N.; ROA, D.D. Rodent and Human β_3 adrenergic Receptor Genes Contain an Intron within the Protein-Coding Block. *Mol. Pharmacol.* **1992**, *42*, 964-970
- Greenidge P.A. The Modelling of β_2 -Adrenergic Receptors. *Pharm. Acta Helv.* **1994**, *68*, 201-210
- Guillaume, J.-L.; Petitjean, F.; Haasemann, M.; Bianchi, C.; Eshdat, Y.; Strosberg, A.D. Antibodies for the Immunocytochemistry of the Human β_3 -Adrenergic Receptor. *Eur. J. Biochem.* , **1994**, *224*, 761-770
- Hadcock, J.R.; Wang, H.; Malbon, C. Agonist-Induced Destabilization of β Adrenergic Receptor mRNA: Attenuation of Glucocorticoid Induced Up-Regulation of β Adrenergic receptors. *J. Biol. Chem.* **1988**, *264*, 19 928-19 933
- Halmekoski, *Chemical abstract*, **1967**, *66*, 104 771 f: Halmekoski, J. A. New Method for Selective *N*-Acetylation of Tyramine. *Farm. Aikak.* , **1966**, *75*, 372-374.
- Harms H.H.; Zaagsma, J.; de Vente, J. Differentiation of Beat-Adrenoreceptor in Right Atrium, Diaphragm and Adipose Tissue of the Rat, Using Stereoisomers of Propranolol, Alprenolol, Nifenalol and Practolol. *Life Sci.* **1977**, *21*, 123-128
- Harms, H.H.; Zaagsma, J.; Van der Wa, B. Beta-Adrenoreceptor Studies. III. On the Beta-Adrenoreceptors in Rat Adipose Tissue. *Eur. J. Pharmacol.* **1974**, *25*, 87-91
- Henderson, R.; Baldwin, J.M.; Ceska, T.A. Model for the Structure of Bacteriorhodopsine Based on High-Resolution Electron Cryo-Microscopy. *Mol. Biol.* **1990**, *213*, 899-929.
- Homburger, V.; Pantaloni, C.; Lucas, M.; Gozlan, H.; Bockaert, J. B Adrenergic Receptor Repopulation of C6 Glioma Cells After Irreversible Blockade and Down regulation. *J. Cell. Physiol.* **1984**, *121*, 589-597

- Howe, R. β 3-Adrenergic Agonists *Drugs Fut. Review Article* **1993**, *18*, 529-549
- Howe, R., Rao, B.S., Holloway, B.R.; Stirling, D. Selective β 3-Adrenergic Agonists of Brown Adipose Tissue and Thermogenesis. 1. (4-(2-(2-Hydroxy-3-phenoxypropyl)amino)ethoxy)phenoxy)acetates. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1 751-1 759.
- Howe, R.; Crowther, A.F.; Stephenson, J.S.; Rao, B.S.; Smith, L.H. β -Adrenergic Blocking Agents Pronethalol and Related N-Alkyl and N-Arylalkyl Derivates of 2-Amino-1-(2-naphtylethanol). *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1 000-1 009
- Jansky, L. Non-Shivering Thermogenesis and its Thermoregulatory Significance. *Biol. Rev.* **1973**, *48*, 85-132
- Jasper, R.J.; Link, R.E.; Chruscinski, A.J.; Kobilka, B.K.; Berstein, D. Primary Structure of the Mouse β 1 adrenergic Receptor Gene. *Biochim. Biophys. Acta.* **1993**, *1178*, 307-309
- Jen, T.; Kaiser, C. Adrenergic Agents. 5.1 Conformational Analysis of 1-Alkylamino-3-aryloxy-2-propanols by Proton Magnetic Resonance Studies. Implications Relating to the Steric Requirements of Adrenoreceptors. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 693-698
- Kanth, J.V.B.; Reddy, C.K., Periasamy, M. Convenient Method For N-Debenzylation of Tertiary Amines. *Syn. Com.* **1994**, *24*, 313-319
- Kaumann, A.J. In There a Third Heart β -Adrenoreceptor? *Trends. Pharmacol. Sci.* **1989**, *10*, 316-320
- Krief, S.; Lönquist, F.; Raimbault, S.; Baude, B.; van Spronsen, A.; Arner, P.; Strosberg, D.; Ricquier, D.; Emorine, L. Tissue Distribution of β 3-Adrenergic Receptor mRNA in Man. *J. Clin. Invest.* **1993**, *91*, 344-349
- Lands (a), A.M.; Luduena, F.P.; Buzzo, H.J. Differentiation of Receptors Responsive to Isoproterenol. *Life Sci.* **1967**, *6*, 2241-2249
- Lands (b), A.M.; Arnold, A.; McAulif, J.P.; Luduena, F.P.; Brown, T.G. Differentiation of Receptor Systems Activated by Sympathomimetic Amines. *Nature.* **1967**, *214*, 597-598
- Langer, S.Z. Presynaptic Regulation of Catecholamine Release. *Biochem. Pharmacol.* **1974**, *23*, 1793-1800
- Larsen, A.A.; Lish, P.M. A New Bio-isostere: Akylsulfonamido-phenylethanolamines. *Nature*, **1964**, *203*, 1 283-1 284
- Lelias, J.M.; Kaghad, M.; Rodriguez, M.; Chalon, P.; Bonnin, J.; Dupre, I.; Delpech, B.; Bensaid, M.; Le Fur, G.; Ferrara, P.; Caput, D. Molecular Cloning of a Human β 3 Adrenergic Receptor. cDNA. *FEBS Lett.* **1993**, *324*, 127-130

Lewell, X. Q. A Model of the Adrenergic Beta-2 Receptor and Binding Sites for Agonist and Antagonist. *Drug Design and Discovery* **1992**, 9, 29-48

Ligett, S.B. Functional Properties of the Rat and Human Beta3-Adrenergic Receptors: Differential Agonist Activation of Recombinant Receptors in Chinese Hamster Ovary Cells. *Mol. Pharmacol.* **1992**, 42, 634-637

Liggett (a), S.B.; Raymond, J.R. Pharmacology and Molecular Biology of Adrenergic Receptors. *Baillière's Clini Endocrinol. and Metabolism.* **1993**, 7, 279-303

Liggett (b), S.B.; Friedman, N.J.; Schwinn, D.A.; Lefkowitz, R.J. Structural Basis for Receptor Subtype-Specific Regulation Revealed by a Chimeric β_3/β_2 Adrenergic Receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 3 665-3 669

Lohse, M.J.; Benovic, J.L.; Caron, M.G.; Lefkowitz, R.J. Multiple Pathways of Rapid β_2 Adrenergic Receptors Desensitization: Delineation with Specific Inhibitors. *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 3 202-3 209

Lucas, M.; Hanoune, J.; Bockaert, J. Chemical Modification of the Beta Adrenergic Receptors Coupled with Adenylate Cyclase by Disulfide Bridge-Reducing Agents. *Mol. Pharmacol.* **1978**, 14, 227-236

Mc Laughlin, D.P.; Mc Donald, A. Evidence for the Existence of Atypical β -Adrenoreceptors (β_3 Adrenoreceptors) Mediating Relaxation in the Rat Distal Colon in Vitro. *Br. J. Pharmacol.* **1990**, 101, 569-574

Moran, N.C.; Peerkins, M.E. Adrenergic Blockade of the Mammalian heart by Dichloro Analog of Isoproterenol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1958**, 124, 223-237

Moussavi, Z.; Bonte, J.P., Lesieur, D. Leinot, M.; Lamar, J.C.; Tisne, J. (Arylpiperazino-4-butyryl)-6 Benzoxazolinones et Produits de Réduction. *Farmaco Ed. Sci.* **1989**, 44, 77-88

Muzzin, P.; Revelli, J.P.; Kuhne, F.; Gocayne, J.D.; Mc Combie, W.R.; Venter, J.C.; Giacobino, J.P.; Fraser, C.M. An Adipose Tissue-Specific β Adrenergic Receptor. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 24 053-24 058

Nantel, F.; Bonin, H.; Emorine, L.J.; Zilberfarb, V.; Strosberg, A.D.; Bouvier, M.; Marullo, S. The Human β_3 -Adrenergic receptor is Resistant to Short Term Agonist-Promoted Desensitization. *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, 43, 548-555

Nantel, F.; Marullo, S.; Krief, S.; Strosberg, A.D.; Bouvier, M. Cell-Specific Down-Regulation of the β_3 Adrenergic receptor *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 13 148-13 155

Nelson, H.S. Adrenergic Therapy of Bronchial Asthma *J. Allergy Clin. Immunol.* **1986**, 77, 771-785

Olofson, R.A.; Martz, J.T.; Senet, J.-P.; Piteau, M.; Malfroot, T. A New Reagent for the Selective, High-Yield N-Dealkylation of Tertiary Amines: Improved Syntheses of Naltrexone and Nalbuphine. *J. Org. Chem.* **1994**, *49*, 2 081-2 082.

Onarato, J.; Palczewski, K.; Regan, J.W.; Caron, M.G.; Lefkowitz, R.J.; Benovic, J.L. Role of Acidic Amino Acids in Peptide Substrates of Beta Adrenergic Receptor Kinase and Rhodopsin Kinase. *Biochem.* **1991**, *30*, 5 118-5 125

Paget, G.E. Carcinogenic Action of Pronethalol *Brit. Med. Chem.* **1963**, *2*, 1 266-267

Powell, C.E.; Slater, I.H. Blocking of Inhibitory Adrenergic Receptors by a Dichloro Analog of Isoproterenol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1958**, *122*, 480-488.

Pratesi, P.; Grana, E. Structure and Activity at Adrenergic Receptors of Catecholamines and Ceratin Related Compounds *Adv. Drug. Res.* **1965**, *2*, 127

Revelli, J.P.; Muzzin, P.; Giacobino, J.P. Modulation in *Vivo* of Beta-Adrenergic-Receptor Subtypes in rat brown Adipose Tissue by Thermogenic Agonist R O 16-8714 *Biochem. J.* **1992**, *286*, 743-746

Rothwell, N.J.; Stock, M.J. Biological Distribution and Significance of Brown Adipose Tissue. *Comp. Biochem. Physiol.* **1985**, *249*, 333-336

Rothwell, N.J.; Stock, M.J. Wither Brown Fat? *Biosci. Rep.* **1986**, *6*, 3-18.

Rothwell, N.J.; Stock, M.J.; Stribling, D. Diet-Induced Thermogenesis. *Pharmacol. Ther.* **1982**, *17*, 251-268

Rubenstein, R.C.; Wong, S.K.F.; Ross, E.M. The Hydrophobic Tryptic Core of the β -Adrenergic Receptor Retains Gs Regulatory Activity in Response to Agonists and Thiols. *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 16 655-16 662

Schorderet, M. Pharmacologie, Des Concepts Fondamentaux aux Applications Thérapeutiques, *Frison Roche-Slatkine*, **1989**, *Chapitre 4*.

Semple, J.E.; Wang, P.C.; Lysenko, Z. Jouille, M.M. Total Synthesis of (+)-Furanomycin and Stereoisomers. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7 505- 7 510

Sims, E.A.; Danforth, E.; Horton, E.S.; Bray, G.A.; Glennon, J.A., Salans, L.B. Endocrine and Metabolic Effects of Experimental Obesity in Man *Rec. Prog. Horm. Res.* **1973**, *29*, 457-496

Sly, R.M. Adverse Effect and Complications of Treatment with Beta-Adrenergic Drugs *J. Allergy. Clin. Immunol.* **1985**, *75*, 443-449

Smith, R.E.; Hock, R.J. Brown Fat: Thermogenic Effector of Arousal in Hibernators. *Science* **1963**, *140*, 199-200

Smith, R.E.; Hortwitz, B.A. Brown Fat and Thermogenesis *Physiol. Rev.* **1969**, *49*, 330-425

Stock, M.J. Thermogenesis and Brown Fat: Relevance to human Obesity. *Infusion Ther.* **1989**, *16*, 282-284

Strader (a), C.D.; Sigal, I.S.; Dixon, R.A.F. Structural Basis of β -Adrenergic Receptor Function. *FASEB J.* **1989**, *3*, 1825-1832

Strader (b), C.D.; Candelore, M.R.; Hill, W.S.; Dixon, R.A.F.; Sigal, I.S.; A Single Amino Acid Substitution in the β -Adrenergic Receptor Promotes Partial Agonist Activity from Antagonists. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 16 470

Strader (c), C.D.; Candelore, M.R.; Hill, W.S.; Dixon, R.A.F.; Sigal, I.S. Identification of Two Serine Residues Involved in Agonist Activation of the β Adrenergic Receptors. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 13 572-13 578

Strader, C.D.; Sigal, I.S.; Candelore, M.R.; Rands, E.; Hill, W.S.; Dixon, R.A.F. Conserved Aspartic Acid Residues 79 and 113 of the β -Adrenergic Receptor Have Different Roles in Receptor function. *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 10 267-10 271

Strader, C.D.; Sigal, I.S.; Register, R.B.; Candelore, M.R.; Rands, E.; Dixon, R.A.F. Identification of Residues Required for Ligand Binding to the β -Adrenergic Receptor. *Proc. Natl. Acad. USA.* **1987**, *84* 4 384-4 388

Strosberg (a), A.D. Structure, Function, and Regulation of Adrenergic Receptors. *Protein Sci.* **1993**, *2*, 1 198-1 209

Strosberg (b), A.D.; Camoin, L.; Blin, N.; Maigret, B. In Receptors Coupled to GTP-Binding Proteins, Ligands Binding and G-Protein Activation is a Multistep Dynamic Process. *Drug Design Discovery* **1993**, *9*, 199-211

Stryer, L. La Biochimie, Lubert Stryer. Méd.-Sci. Flammarion. **1995**, Chapitre 38

Thomas, R.F.; Holt, B.D.; Schwin, D.A.; Ligett, S.B. long-term Agonist Exposure Induces Upregulation of β 3-Adrenergic Receptor Expression via Multiple AMPc Response Elements. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 4 490-4 494

Tota, M.R. & Strader, C.D. Characterization of the Binding Domain of the β -Adrenergic Receptor with the Fluorescent Antagonist Carazolol. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 16 891-16 897

Uloth, R.H.; Kirk, J.R.; Gould, G.A.; Larsen, A.A. Monoalkane- and Sulfonamidophenethanolamines. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 88

Vaccher, M.P.; Lesieur, D. Lespagnol, C. Bonte, J.P.; Lamar, J.C.; Beaughard, B.; Dureng, G. Phényléthanolamines Benzoxazolinoniques Antagonistes des Récepteurs Adrénergiques. Etude Chimique et Pharmacologique *Farmaco Ed. Sci.* **1986**, *41*, 257-269

Van Spronsen, A.; Nahmias, C; Krief, S.; Briend-Sutren, M.M.; Strosberg, A.D.; Emorine, L.J. The Promoter and Intron/Exon Structure of the Human and Mouse β 3 Adrenergic Receptor Gene. *Eur. J. Biochem.* **1993**, *213*, 1117-1124

West, C.T.; Donnelly, S.J.; Kooistra, D.A.; Doyle, M.P. Silane Reduction in Acidic Media. II. Reductions of Aryl Aldehydes and Ketones by Trialkylsilanes in Trifluoroacetic Acid. A Selective Method for Converting the Carbonyl Group to Methylene. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2 675-2 681

Wilson, C.; Wilson, S.; Piercy, V.; Sennitt, M.V.; Arch, J.R.S. The Rat Lipolytic Beta-Adrenoreceptor: Studies Using Novel beta-Adrenoreceptor Agonists. *Eur. J. Pharmacol.* **1984**, *100*, 309-319.

Wong, S.K.F.; Claughton, C.; Ruoho, A.E.; Ross, E.M. The Catecholamine Binding Site of the β -Adrenergic Receptors is Formed by Juxtaposed Membrane-Spanning Domains. *J. Biol. Chem.*, **1988**, *263*, 7 925-7 928

Yang, B.V.; O'Rourke, D.; Li, J. Mild and Selective Debenzylation of Tertiary Amines Using α -Chloroethyl Chloroformate. *SYNLETT.* **1992**, 195-196

Young, J.B.; Landsberg, L. Stimulation of the Sympathetic Nervous System During Sucrose Feeding. *Nature.* **1977**, *269*, 615-617

Yous, S.; Poupaert, J.; Lesieur, I.; Depreux, P.; Lesieur, D. $AlCl_3$ -DMF Reagent in the Friedel-Crafts Reaction. Application to the Acylation Reaction of 2(3H)-Benzothiazolinones *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1 574-1 576

Yu, S.S.; Lefkowitz, R.J.; Hausdorff, W.P. Beta Adrenergic Receptor Sequestration. A Potential Mechanism of Receptor Resensitization. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 337-341

Zaagsma, J. β -Adrenoreceptor Studies. 5. 1H NMR and IR Spectroscopic Analysis of the Conformation of the Hydrohalide Salts of β -Adrenoreceptor-Blocking Aryloxypropanolamines. Evidence for a Seven-Membered Ring Structure with Participation of Two Hydrogen Bonds. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 441-449

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

1. LES LIGANDS ENDOGENES	2
2. LES RECEPTEURS β ADRENERGIQUES	6
2-1. Découverte des sous-types de récepteurs adrénergiques	6
2-2. Structure et fonctionnement des récepteurs β adrénergiques	10
2-2-1. Structure primaire des récepteurs β adrénergiques	10
2-2-2. Liaison des récepteurs β adrénergiques	12
2-2-3. Mécanisme de transduction des récepteurs β adrénergiques	18
2-2-4. Désensibilisation des récepteurs β adrénergiques	20
2-2-5. Palmitoylation des récepteurs β adrénergiques	24
3. PRINCIPALES REPONSES CELLULAIRES LIEES A LA STIMULATION β ADRENERGIQUE	26
Contrôle adrénergique des muscles cardiaque et bronchique	26
Induction de la lipolyse des tissus adipeux blancs et de la thermogénèse des tissus adipeux bruns	27
4. LES LIGANDS β ADRENERGIQUES	30
Les agonistes $\beta 1$ et $\beta 2$ adrénergiques	30
Les antagonistes β adrénergiques	32
Les agonistes $\beta 3$ adrénergiques	34
Analyse conformationnelle des ligands $\beta 3$ adrénergiques	36

5. INTERET THERAPEUTIQUE DES LIGANDS β ADRENERGIQUES 37

6. CONCEPTION DE NOUVEAUX LIGANDS AGONISTES
POTENTIELS DES RECEPTEURS β_3 ADRENERGIQUES 42

PARTIE THEORIQUE

PREMIERE PARTIE:

Synthèse des chlorhydrates de N-(2-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)- 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamines

A. Première voie de synthèse:	46
1 Préparation des matières premières:	47
6-Bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinones:	48
Chlorhydrate de 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine:	48
2. Substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthyl benzoxazolinone par la 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine:	51
3. Substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:	53
Chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:	53
Réaction de substitution:	53
4. Substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la N-benzyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:	54
Chlorhydrate de N-benzyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl) éthylamine	54
Substitution	56

B. Seconde voie de synthèse:	57
1. Préparation des matières premières	59
Chlorhydrate de N-benzyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine	59
2. N-Benzyl-N-(2-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthyl)éthylamines:	62
3. Chlorhydrates de N-(2-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamines:	63
4. Chlorhydrates de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamines:	65
5. Chlorhydrates de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)-2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamines:	65
6. Chlorhydrates de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)-2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine:	66

DEUXIEME PARTIE:

Synthèse du chlorhydrate de N-(2-(3-carboxyméthyl benzoxazolinon-6-yl)éthyl)- 2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxy-éthylamine

1. Stratégie de synthèse	69
2. Chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-éthoxycarbonylméthyl benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	70
3. Chlorhydrate de N-benzyl-N-(2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthylamine	76
4. Chlorhydrate de N-(2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine	76
5. Chlorhydrate de N-(2-(3-carboxyméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine	77

TROISIEME PARTIE:

Synthèse du chlorhydrate de N-(2-(benzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthyl benzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine

A. Première voie de synthèse:	80
1. Substitution de la 6-bromoacétyl-3-méthylbenzoxazolinone par la N-benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	81
2. Chlorhydrate de 2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)benzoxazolino-6-yl)éthylamine	82
3. Synthèse de la N-benzyl-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	85
B. Seconde voie de synthèse:	87
1. Chlorhydrate de N-2-(3-cyanométhylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine	90
2. Essais de décyanométhylation du chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-cyanométhylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine	92
C. Troisième voie de synthèse	93
1. Préparation de la 2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine	94
2. Substitution de la 6-(2-bromoéthyl)benzoxazolinone par la 2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)hydroxyéthylamine	96

QUATRIEME PARTIE:

Synthèse des chlorhydrates de N-(2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthyl)-3-(3-méthyl benzazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamines

1. Stratégie de synthèse	100
2. Préparation des matières premières:	
3-Méthyl-6-(2,3-oxypoxy)benzazolinones	101
Chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine	103
3. Chlorhydrates de N-(2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthyl)- 3-(3-méthylbenzazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamines	106
4. Chlorhydrates de N-(2-carboxyméthoxyphényl)éthyl)- 3-(3-méthylbenzazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamines	107

PARTIE EXPERIMENTALE:

REMARQUES GENERALES	109
---------------------	-----

PREMIERE PARTIE:

Synthèse des chlorhydrates de N-(2-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)- 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamines

3-Méthylbenzazolinones:	111
6-Bromoacétyl-3-méthylbenzazolinones:	114
N-Acétyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine:	117
N-Acétyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:	118
N-Acétyl-2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine:	119
Chlorhydrate de 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine:	120
Chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine:	121
N-Benzyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine:	122
N-Benzyl-N-tertiobutyloxy-carbonyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine:	123
N-Benzyl-N-tertiobutyloxy-carbonyl- 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine	124

Chlorhydrate de N-benzyl-2-(4-éthoxycarbonyl méthoxyphényl)éthylamine	126
N-Benzyl-N-(2-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)- 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamines	128
Chlorhydrates de N-(2-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)- 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamines	132
Chlorhydrates de N-(2-(3-méthylbenzazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)- 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthyléthylamines	136
Chlorhydrates de N-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl (ou 2-hydroxyéthyl)-2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamines	140
Chlorhydrate de N-2-(3-méthylbenzothiazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)- 2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthylamine	144

DEUXIEME PARTIE:

Synthèse du chlorhydrate de N-(2-(3-carboxyméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl)- 2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxy éthylamine

6-Bromoacétylbenzoxazolinone	147
6-(2-Bromoéthyl)benzoxazolinone	148
N-Benzyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	149
N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	150
N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(3-éthoxycarbonylméthyl benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	151
Chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon- 6-yl)éthylamine	152
Chlorhydrate de N-benzyl-N-(2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon- 6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthylamine	153
Chlorhydrate de N-(2-(3-éthoxycarbonylméthylbenzoxazolinon-6-yl)- 2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine	155
Chlorhydrate de N-(2-(3-carboxyméthylbenzoxazolinon-6-yl)éthyl)- 2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine	156

TROISIEME PARTIE:

Synthèse du chlorhydrate de N-(2-(3-benzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthyl benzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine

N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	159
Chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	160
N-Benzyl-2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	162
Chlorhydrate de 2-(3-(2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	163
N-Benzyl-N-tertiobutyloxycarbonyl-2-(3-cyanométhylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine	164
Chlorhydrate de N-benzyl-2-(3-cyanométhylbenzoxazolinon-6-yl)éthylamine	165
Dichlorhydrate de 2-(3-(2-aminoéthyl)benzoxazolinon-6-yl)éthylamine	166
N,N-Dibenzyl-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-oxoéthylamine	167
N,N-Dibenzyl-N-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine	168
2-(3-Méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine	170
Chlorhydrate de N-(2-(benzoxazolinon-6-yl)éthyl)-2-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)-2-hydroxyéthylamine	171

QUATRIEME PARTIE:

Synthèse des chlorhydrates de N-(2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthyl)-3-(3-méthyl benzazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamines

3-Méthyl-6-méthoxybenzazolinones	174
6-Hydroxy-3-méthylbenzazolinones	176
3-Méthyl-6-(2,3-oxypoxy)benzazolinones	179
N-Tertiobutyloxycarbonyl-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine	184
N-Tertiobutyloxycarbonyl-2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine	185
Chlorhydrate de 2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthylamine	186
Chlorhydrates de N-(2-(4-éthoxycarbonylméthoxyphényl)éthyl)-3-(3-méthylbenzazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamines	188

Chlorhydrates de N-(2-(4-carboxyméthoxyphényl)éthyl)-
3-(3-méthylbenzazolinon-6-yloxy)-2-hydroxypropylamine 193

CONCLUSION 197

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 203

