

gen 20006623

N° d'ordre : 2064

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

*en Chimie Organique
et Macromoléculaire*

par

Bénédicte ERB

Ingénieur H.E.I.



**CONCEPTION ET SYNTHÈSE DE NOUVEAUX COMPOSÉS
OUVREURS DE CANAUX POTASSIQUES**

soutenue le 22 septembre 1997, devant la commission d'examen :

Président : D. COUTURIER

Rapporteurs : G. GUILLAUMET

B. PIROTTE

Examineurs : D. LESIEUR

B. RIGO

*A mes parents et à mon frère,
à David
et à toute ma famille*

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de Chimie Organique et Environnement de l'Université des Sciences et Technologies de Lille, dans les locaux de l'école des Hautes Etudes Industrielles (HEI) de Lille, sous la direction scientifique de Messieurs Daniel COUTURIER et Benoît RIGO.

A Monsieur Daniel COUTURIER, Professeur à la Faculté des Sciences et Technologies de Lille et Directeur du Laboratoire de Chimie Organique et Environnement de l'Université des Sciences et Technologies de Lille, qui me fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour votre disponibilité, pour les conseils que vous m'avez prodigués et pour l'intérêt que vous avez apporté à ce travail.

A Monsieur Benoît RIGO, responsable du laboratoire de Synthèses Organiques de l'Ecole des Hautes Etudes Industrielles et à Monsieur Daniel LESIEUR, Professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, qui m'ont permis de découvrir les ouvreurs de canaux potassiques et plus particulièrement le cromakalim, le pinacidil et le diazoxide.

A Monsieur GUILLAUMET, Professeur à l'Université d'Orléans, et Monsieur PIROTTE, Professeur à l'Université de Liège, qui me font l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur VITTU, Directeur de l'Ecole des Hautes Etudes Industrielles ainsi que les enseignants et le personnel administratif et technique de l'école pour leur accueil.

A l'Association Fondation NORBERT SEGARD pour leur contribution financière, qui m'a permis de réaliser ce travail.

Je ne saurais oublier, pour ces remerciements :

Rufine, Christelle et Jean-Philippe, avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler et sans qui ce travail n'aurait pas pu se faire.

mes collègues de laboratoire.

Sylvie et Florence (merci surtout pour les cafés, les « lundi matin » difficiles)

Patrick (merci pour les spectres UV de dernière minute).

tous les membres du LASIR HEI, qui m'ont aidée pendant ce travail (merci à Jean-Pierre Lelieur pour l'utilisation du four, à Marc Debacker pour les analyses élémentaires, à Antoine Demortier pour l'utilisation de son ordinateur pour les spectres IR, à FX et Eric pour les dépannages « informatiques », à Noëlle pour son aide pour terminer cette thèse, à Elisabeth et à Franck pour l'utilisation de la boîte à gants)...

Eric Denneulin (laboratoire d'analyses chimiques d'HEI) pour l'utilisation du spectromètre Infrarouge

tous mes amis pour leur soutien et leur affection si importante dans de tels moments, et en particulier à Christelle et à Jean-Michel (encore merci pour les cartons d'invitation), Rébecca, Sandrine et Rozenn (nos petits repas vont me manquer!!), Fanny et Nicolas...

SOMMAIRE

ABREVIATIONS

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

<u>PARTIE I</u> : LES CANAUX POTASSIQUES.....	7
--	----------

1. Les différents canaux K^+	9
2. Les modulateurs des canaux potassiques.....	14
2.1. Les sulfonylurées hypoglycémiantes.....	14
2.2. Les ouvreurs de canaux potassiques.....	15
3. Rôle des K_{ATP} dans les différents tissus.....	19
3.1. Les cellules β du pancréas.....	19
3.2. Les cellules du myocarde.....	21
3.3. Les cellules des muscles lisses.....	22
3.4. Les cellules des muscles squelettiques.....	23
3.5. Les cellules du système nerveux central et de l'adénohypophyse.....	23
3.6. Les autres cellules.....	24
4. Mécanisme d'ouverture des canaux K_{ATP}	26
4.1. Le canal K_{ATP} est inhibé par l'ATP.....	26
4.2. Différents mécanismes permettent de maintenir le canal actif.....	30
4.3. Les NDPs régulent les canaux K_{ATP}	32

4.4. Les KCOs activent le canal K_{ATP}	33
4.5. Modèles de fonctionnement du canal K_{ATP}	35
4.6. Modulation de l'ouverture du canal K_{ATP}	37

PARTIE II : CONCEPTION DE NOUVEAUX COMPOSES OUVREURS DE CANAUX

POTASSIQUES	39
1. Etude comparative de trois familles d'activateurs.....	43
2. Analyse de quelques caractéristiques des KCOs.....	47
2.1. 1 ^{er} pharmacophore commun aux KCOs : le noyau aromatique pauvre en électrons.....	47
2.2. Pharmacomodulation du noyau pyrane dans le cromakalim.....	53
2.3. 2 ^{ème} pharmacophore commun aux KCOs : un site de forte électronégativité.....	54
2.4. Etude de l'aprikalim.....	60
2.5. 3 ^{ème} pharmacophore commun aux KCOs : le fragment lipophile.....	62
2.6. Ouvreur de canaux K^+ et bloqueur de canaux Ca^{2+}	65
3. Aspect conceptuel.....	67

PARTIE III : SYNTHÈSE DE NOUVEAUX COMPOSES OUVREURS DE CANAUX

POTASSIQUES	73
1. Stratégie de synthèse de la série quinazolinone.....	80
1.1. Synthèse des 2-amino-4-quinazolinones.....	80
1.1.1. (2-butylamino)-4-quinazolinone.....	81
1.1.2. (4-méthylpipérazino)-4-quinazolinone.....	81
1.1.3. (2-phénylamino)-4-quinazolinone.....	82
1.1.4. (2-benzylamino)-4-quinazolinone.....	83
1.1.5. (3,4-diméthoxyphénéthylamino)-4-quinazolinone.....	84
1.1.6. Stratégie choisie.....	84
1.2. Synthèse des 2-méthyl-4-quinazolinones.....	89

2. Méthodes et voies de synthèse de la série quinazolinone.....	91
2.1. Bromation de l'anhydride isatoïque.....	91
2.2. Réaction entre l'anhydride isatoïque et la thiourée.....	92
2.2.1. Anhydride isatoïque non bromé.....	92
2.2.2. Anhydride isatoïque bromé.....	96
2.3. Méthylation de la 2-thioxo-4-quinazolinone.....	97
2.4. Réaction avec les amines.....	98
2.5. Synthèse des 2-méthyl-4-quinazolinones.....	100
3. Stratégie de synthèse de la série quinolinone.....	101
3.1. Synthèse des 2-méthyl-4-quinolinones.....	101
3.2. Synthèse des 2-amino-4-quinolinones.....	102
4. Méthodes et voies de synthèse de la série quinolinone.....	107
4.1. Synthèse des 2-méthyl-4-quinolinones.....	107
4.1.1. Préparation des β -anilino crotonate d'éthyle.....	107
4.1.2. Cyclisation des crotonates.....	108
4.1.3. Réaction en une seule étape.....	109
4.2. Synthèse des 2-amino-4-quinolinones.....	110
4.2.1. Première voie envisagée : obtenir les composés B30(X).....	110
4.2.2. Deuxième voie envisagée : obtenir les composés B20(X).....	115
4.2.3. Synthèse des composés B50(X).....	123
5. Synthèse des matières premières.....	132
5.1. Synthèse de phénylthiocyanates.....	132
5.2. Synthèse de 3,3-diméthyl-2-butylamine.....	140
6. Autres études effectuées.....	142
6.1. Réactions avec les hydrazines.....	142

6.2. Etudes de bromation.....	145
6.2.1. Série quinolinone.....	145
6.2.2. Série quinazolinone.....	147
6.3. Etudes spectroscopiques UV.....	149
6.3.1. Etudes sur les quinolinones.....	149
6.3.2. Etudes sur les quinazolinones.....	153
<u>PARTIE IV : ETUDES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE.....</u>	159
1. Analyse des molécules R20 et R30.....	161
2. Analyse des molécules R20(s) et R30(s).....	166
3. Analyse des molécules B30(X).....	169
4. Analyse des molécules B0(X).....	176
5. Analyse des molécules B40 et B50.....	179
6. Remarques particulières.....	182
7. Conclusion.....	183
CONCLUSION.....	187
PARTIE EXPERIMENTALE.....	193
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	330

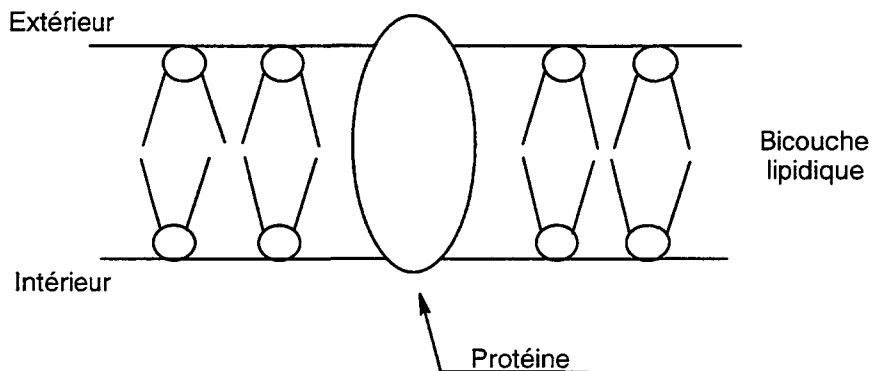
ABREVIATIONS

ATP	adénosine 5'-triphosphate
ADP	adénosine 5'-diphosphate
AMP	adénosine 5'-monophosphate
UDP	uridine 5'-diphosphate
GDP	guanosine 5'-diphosphate
CDP	cytidine 5'-diphosphate
IDP	inosine 5'-diphosphate
NDP	nucléoside diphosphate
NTP	nucléoside triphosphate
NMP	nucléoside monophosphate
AMP-PCP	analogue non-hydrolysable de l'ATP
AMP-PNP	analogue non-hydrolysable de l'ATP
ATP γ S	adenosine-5'-O-(3-thiotriphosphate)
GTP β S	guanosine-5'-O-(2-thiotriphosphate)
ADP β S	adenosine-5'-O-(2-thiodiphosphate)
Mg-ATP	complexe MgATP ²⁻
TEA	tétraéthylammonium
4-AP	4-amino-pyridine
KCOs	ouvreurs de canaux potassiques
IC ₅₀	concentration nécessaire pour inhiber 50% de l'effet évoqué
pS	picoSiemens
PKA	protéine-kinase A
GABA	acide gamma-aminobutyrique

INTRODUCTION

Dans l'organisme, chaque cellule possède une membrane périphérique qui entoure le contenu cellulaire. Cette membrane est sélectivement perméable aux nutriments et permet aux sels indispensables à la cellule de passer à l'intérieur de celle-ci ; elle permet également l'élimination des déchets.

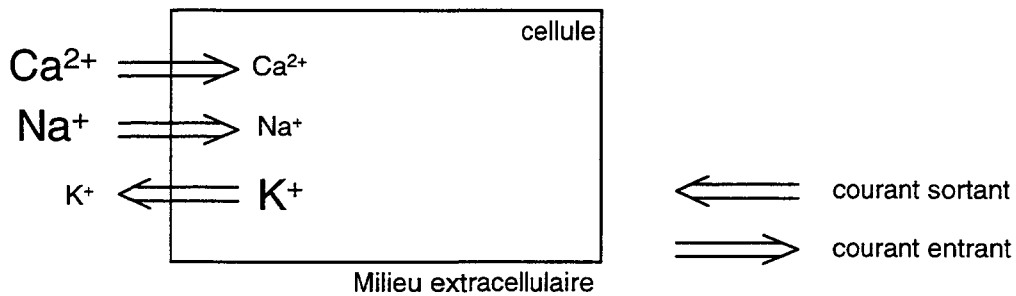
Elle est formée d'une double couche de molécules lipidiques dans laquelle sont enchâssés un certain nombre de molécules protéiques spécialisées :



Les canaux ioniques sont des protéines transmembranaires ; ils représentent des zones hydrophiles qui permettent le passage d'ions. Des particularités de structure leur confèrent une sélectivité qui fait qu'une seule espèce ionique en général peut passer à ce niveau. Les principaux ions physiologiques (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^-) ne sont pas distribués de manière identique de part et d'autre des membranes plasmiques, en raison de l'activité de différents systèmes de transport actif des ions, qui sont des échangeurs ou des pompes ioniques (Feltz, 1993). Ceci se traduit pour chacun des ions par un potentiel d'équilibre non nul (E_{Na^+} , E_{K^+} , ...):

$$E_{\text{K}^+} = - \frac{RT}{zF} \times \ln \frac{[\text{K}^+]_{\text{int.}}}{[\text{K}^+]_{\text{ext.}}} \quad (\text{loi de Nernst})$$

- avec
- $[\text{K}^+]_{\text{int.}}$: concentration du milieu intracellulaire en ions K^+
 - $[\text{K}^+]_{\text{ext.}}$: concentration du milieu extracellulaire en ions K^+
 - R : constante des gaz parfaits
 - T : température absolue
 - F : constante de Faraday
 - z : valence de l'ion



au repos,
K⁺ est 24 fois plus abondant dans la cellule que dans le milieu extérieur
Na⁺ est 30 fois plus concentré dans le milieu extracellulaire
Ca²⁺ est 10000 fois plus concentré dans le milieu extracellulaire

Le potentiel de membrane E est défini par convention en physiologie cellulaire par la différence entre le potentiel membranaire intérieur et le potentiel membranaire extérieur ($E = E_{\text{int.}} - E_{\text{ext.}}$). Au repos, la face interne est chargée négativement par rapport à la face externe et le potentiel est situé vers -60 mV (cette valeur varie selon les cellules).

Par conséquent, la différence de potentiel électrochimique transmembranaire, qui prend en compte l'effet combiné de la concentration (gradient de concentration) et de la différence de potentiel (gradient électrique) est donnée par la relation :

$$\begin{aligned} \mu_{\text{int.}} - \mu_{\text{ext.}} &= RT \times \ln \frac{[K^+]_{\text{int.}}}{[K^+]_{\text{ext.}}} + zF (E_{\text{int.}} - E_{\text{ext.}}) \\ &= zF (E - E_{K^+}) \end{aligned}$$

- avec
- $\mu_{\text{int.}}$: potentiel électrochimique de la membrane interne
 - $\mu_{\text{ext.}}$: potentiel électrochimique de la membrane externe
 - E : potentiel de membrane
 - E_{K^+} : potentiel d'équilibre de l'ion K^+
 - F : constante de Faraday
 - z : valence de l'ion

Si les concentrations de l'ion potassium sont telles que $E = E_{K^+}$, il n'y a pas de différence de potentiel électrochimique. Les potentiels électrique et chimique s'équilibrent exactement, il n'y a pas de flux net d'ions à travers la membrane.

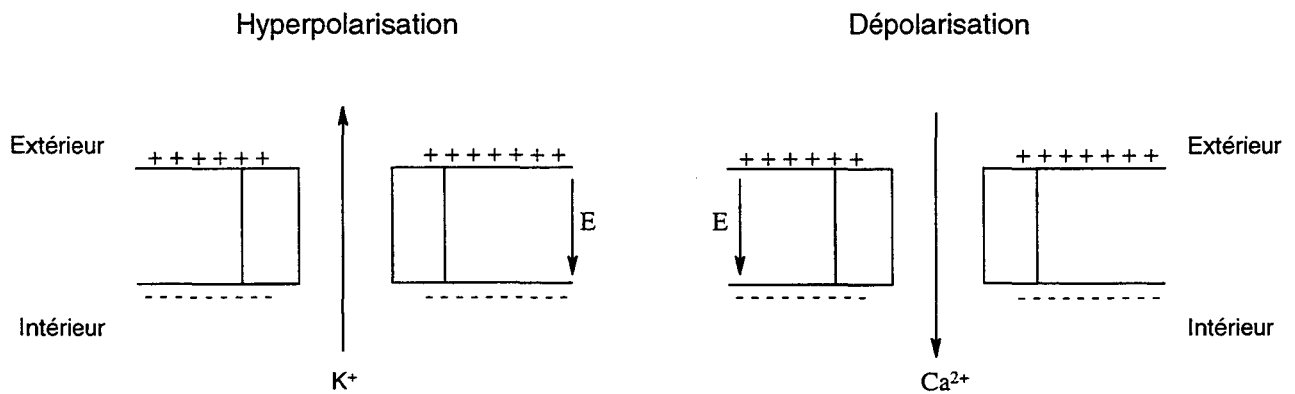
Si μ_{int} diffère de μ_{ext} , il s'exerce sur les ions K^+ une force proportionnelle à $E - E_{K^+}$.

Si $E_{K^+} > E$ alors $\mu_{int} < \mu_{ext}$; il y a un flux entrant de K^+ .

Réciproquement, si $E_{K^+} < E$ alors $\mu_{int} > \mu_{ext}$; il y a un flux sortant de K^+ .

De façon générale, l'ouverture de canaux calciques permet l'entrée d'ions Ca^{2+} à l'intérieur de la cellule et a un effet dépolarisant : on rapproche le potentiel de la membrane E du potentiel d'équilibre $E_{Ca^{2+}}$ très positif ($E_{Ca^{2+}} \approx + 50$ mV).

A l'inverse, l'ouverture de canaux potassiques permet la fuite vers le milieu extracellulaire de charges positives (K^+) et entraîne une hyperpolarisation de la membrane cellulaire, car on rapproche le potentiel membranaire E du potentiel d'équilibre E_{K^+} très négatif ($E_{K^+} \approx - 80$ mV).



Ces mouvements ioniques transmembranaires jouent un rôle prépondérant dans le contrôle du potentiel membranaire de la plupart des cellules excitables et contribuent à la régulation d'une multitude de processus physiologiques fondamentaux : lorsque la membrane cellulaire est hyperpolarisée (ouverture des canaux K^+), la cellule se montre nettement moins sensible aux stimulations électriques ou chimiques. A l'inverse, la fermeture des canaux K^+ ou l'ouverture des canaux Ca^{2+} peut entraîner une dépolarisation membranaire et favoriser ainsi différents processus.

Les produits capables d'interférer sur ces mouvements ioniques présentent, à l'évidence, un intérêt considérable ; le développement fulgurant, au cours de la dernière décennie, de la famille des médicaments bloqueurs de canaux calciques constitue à cet égard un exemple particulièrement illustratif. La famille des médicaments ouvreurs de canaux potassiques laisse entrevoir des possibilités de développement au moins aussi importantes que celles des calcium bloqueurs, et ce dans des domaines thérapeutiques essentiels : insulinoïme, alopecie, troubles vasculaires périphériques, vasospasme cérébral, arythmies cardiaques, épilepsie, incontinence urinaire, impuissance, relaxation utérine, motilité gastro-intestinale.

L'étude de cette famille a vraiment commencé dans le milieu des années 1980 avec la découverte du cromakalim, qui exerçait ses effets hypotensifs et relaxants sur les muscles lisses vasculaires via l'ouverture de canaux K^+ . Par la suite, la synthèse d'agents anti-hypertensifs tels que le diazoxide ou le pinacidil a encouragé l'industrie pharmaceutique à réaliser une variété de travaux consacrés à ces séries chimiques. Chacune de ces séries n'a toujours pas délivré son représentant idéal en thérapeutique, le manque de sélectivité tissulaire limitant la pleine utilisation des ouvreurs de canaux potassiques comme agents thérapeutiques pour le traitement de cas pathologiques.

Depuis quelques années, d'importants progrès sur la connaissance des canaux potassiques ont eu lieu, que ce soit au niveau de leur rôle fonctionnel dans la cellule ou au niveau des différents sous-types de canaux existants. L'étude de l'ouverture de ces canaux par des molécules organiques s'est très vite limitée à l'étude des canaux K_{ATP} et des canaux BK_{Ca} . Dans notre recherche, nous nous sommes intéressés aux canaux potassiques ATP-dépendants et nous avons envisagé la création de molécules analogues du pinacidil et du diazoxide, dans le but d'obtenir des spécificités tissulaires différentes de celles des composés déjà connus.

PARTIE I :

LES CANAUX POTASSIQUES

1. LES DIFFERENTS CANAUX K⁺

Les canaux potassiques (canaux K⁺) représentent le groupe le plus diversifié des canaux ioniques. Jusqu'à présent, ils étaient classés suivant leur mécanisme de régulation physiologique (Robertson, 1990 ; Cook, 1990 ; Quast, 1992 et Longman, 1992) :

- certains canaux sont activés par les ions Ca²⁺ ; ces canaux notés **K_{ca}** sont divisés en 3 catégories, suivant leur capacité à conduire les ions K⁺ : il existe les canaux de grande conductance (100-250 pS) appelés aussi « maxi-K » et notés **BK_{ca}** ; les canaux de conductance moyenne (18-50 pS) notés **IK_{ca}** et les canaux de basse conductance (6-14 pS) notés **SK_{ca}** .

Les canaux **BK_{ca}** se trouvent dans de nombreuses cellules de muscles lisses (artères, intestin, veine porte, trachée, estomac...), dans les neurones et dans les cellules cardiaques. L'ouverture de ces canaux est obtenue par une augmentation de la concentration intracellulaire en ions Ca²⁺ ou par une dépolarisation de la membrane, quelle que soit la concentration intracellulaire en ions Ca²⁺.

Ils sont bloqués par l'ion tétraéthylammonium (TEA), quand celui-ci est appliqué sur la face extracellulaire, mais ils sont relativement résistants à une application intracellulaire des différents ions ; ils sont aussi bloqués par des cations : Ba²⁺ est particulièrement efficace car il agit du côté intracellulaire à des concentrations de 1 μM. Enfin, deux constituants de venin de scorpion sont connus pour bloquer ce type de canal sur la face extracellulaire ; la charybdotoxine étant plus sélective que la noxiustoxine. D'autres bloqueurs de canaux potassiques connus tels que la 4-aminopyridine (4-AP) et l'apamine n'ont pas d'effets sur les canaux **BK_{ca}**.

Plusieurs articles montrent que ces canaux peuvent être activés par des KCOs (Empfield, 1995).

Les canaux **SK_{ca}** sont aussi largement distribués dans les différents tissus (muscles squelettiques, veine porte, intestin...). Cependant, leurs propriétés et leur fonctionnement restent obscurs ; on suppose qu'ils sont insensibles au potentiel membranaire.

L'apamine a été définie comme le bloqueur le plus actif et le plus sélectif pour ce type de canaux ; mais d'autres bloqueurs ont été identifiés : la quinine, le bleu de méthylène, la 9-aminoacridine et le TEA ; dans ce dernier cas, les concentrations utilisées sont plus importantes (facteur 10) que celles utilisées pour inhiber les canaux **BK_{ca}**.

Enfin, des bloqueurs spécifiques de jonction neuromusculaire comme la tubocurarine (curare) ont été étudiés en détail et montrent une certaine activité inhibitrice pour les canaux **SK_{ca}** ; cette activité reste moins sélective que l'apamine.

Les canaux **IK_{ca}** peuvent être activés par une augmentation de la concentration intracellulaire en ions Ca²⁺ et dans certains cas par une dépolarisation de la membrane. En effet, certains canaux sont sensibles au potentiel membranaire, c'est le cas de ceux trouvés dans les neurones ; par contre, les canaux trouvés dans les globules rouges, les lymphocytes et les macrophages sont insensibles à ce potentiel.

Les canaux des globules rouges ont été les plus étudiés de cette famille ; les produits pouvant les bloquer à des concentrations inférieures à 10⁻⁶ M sont la quinine, la quinidine, des antagonistes de la calmoduline et la charybdotoxine.

En ce qui concerne les canaux neuronaux, leur ouverture peut être inhibée par la quinidine, le TEA et la charybdotoxine.

- certains canaux sont sensibles au potentiel membranaire ; ces canaux sont classés selon trois catégories suivant leur réponse aux changements dans le potentiel membranaire : le « delayed rectifier K^+ channel » noté K_V ; le « inward rectifier K^+ channel » noté K_I ou K_{IR} et le « transient outward K^+ channel » ou « A-type K^+ channel » noté K_A .

Les canaux K_V sont présents dans la plupart des cellules excitables. Leur conductance est comprise entre 5 et 50 pS ; ils s'activent après un court délai en réponse à une dépolarisation membranaire (quand le potentiel dépasse approximativement -35 mV) et restent ouverts tant que la dépolarisation est maintenue. Le flux d'ions qui se produit est donc un flux sortant et ce dernier est indépendant des changements qui peuvent se produire dans la concentration intracellulaire en ions Ca^{2+} . Une fois actifs, les canaux se désactivent tout aussi lentement qu'ils s'étaient ouverts, d'où le nom de « delayed rectifier K^+ channels ».

Ce type de canal est impliqué dans la phase de repolarisation du potentiel d'action dans les tissus cardiaques ; le bloquer permet de prolonger le potentiel d'action. Ainsi, les composés organiques les plus connus pour inhiber l'ouverture du canal sont les agents anti-arythmiques de classe III.

Mais le TEA, la 4-aminopyridine, la quinine et la phencyclidine sont aussi des bloqueurs connus de ce canal.

Il faut enfin souligner que ce type de canal a été découvert pour la première fois en 1952 dans l'axone géant de calmar (Hodgkin, 1952).

Les canaux K_I sont généralement présents dans les membranes qui génèrent des dépolarisations de longue durée, telles que les muscles cardiaques, l'intestin, l'artère cérébrale et les artérioles. Leur conductance est comprise entre 5 et 30 pS. Ces canaux laissent plutôt passer des courants K^+ entrants que des courants K^+ sortants, d'où leur nom de « inward rectifier K^+ channels ». Ils sont ouverts par une hyperpolarisation membranaire et laissent passer des courants importants.

Ils peuvent être bloqués par le TEA et différents cations (Cs^+ , Ba^{2+} , ...) et sont très sensibles à la concentration extracellulaire en ions K^+ : plus cette concentration est importante, plus le potentiel membranaire auquel s'effectue l'ouverture des canaux peut être petit (en valeur absolue).

Les canaux K_A ont été décrits dans l'artère pulmonaire, la veine porte, l'uretère, mais sont plus couramment trouvés dans les neurones. Leur conductance est souvent proche de 20 pS. Ils sont activés très rapidement par une dépolarisation membranaire (quand le potentiel dépasse -65 mV). A l'inverse des canaux K_V , ils se désactivent de façon spontanée et surtout rapide, que la dépolarisation soit maintenue ou que le potentiel redevienne de plus en plus négatif. Ils peuvent être cependant réactivés si ce potentiel diminue jusqu'au potentiel d'équilibre E_{K^+} . Comme dans les canaux K_V , le flux d'ions qui se produit est un flux sortant et ce dernier est indépendant de la concentration intracellulaire en ions Ca^{2+} . Ce type de canal joue donc un rôle important dans la repolarisation cellulaire, tout comme les canaux K_V . Ils peuvent être bloqués par la 4-aminopyridine, la quinidine, la phencyclidine et différentes toxines (dendrotoxine, toxine I ...).

Ils ont été décrits pour la première fois en 1961 dans des neurones de mollusques (Hagiwara, 1961).

- Certains canaux peuvent être régulés par l'ATP : ces canaux, notés K_{ATP} , ont une conductance de 5 à 90 pS ; ils se ferment quand la concentration intracellulaire en ATP augmente et ils s'ouvrent dans le cas contraire. Il faut cependant souligner que la sensibilité de ces canaux à $[ATP]_i$ dépend du tissu étudié et que d'autres nucléotides jouent sur l'ouverture des canaux (nous reverrons le mécanisme d'ouverture du canal plus en détail dans la partie I.4.). Nous pouvons déjà noter que la concentration en ions Ca^{2+} extra- et intracellulaire n'a aucune influence sur l'activité du canal, ce qui implique que les canaux K_{ATP} sont des canaux dont le mécanisme de régulation est indépendant des ions Ca^{2+} .

Les canaux ne sont pas uniquement présents dans les cellules excitables (muscle cardiaque, muscles squelettiques, muscles lisses, cellules β du pancréas, neurones centraux, adénohypophyse) mais aussi dans les tissus non excitables (épithélium du rein et cellules folliculaires entourant l'ovocyte de Xenope).

Leur rôle fonctionnel varie suivant les tissus et les espèces : ainsi, l'application de glibenclamide dans les artères mésentériques de cochon d'Inde et de lapin ne permet pas la dépolarisation de la membrane, suggérant que les canaux K_{ATP} ne sont pas impliqués dans le potentiel membranaire de repos. Cependant, dans la veine porte de rat, les courants K^+ créés par un potentiel membranaire de -40 mV peuvent être inhibés par le glibenclamide. Par conséquent, les canaux K_{ATP} participent à la régulation du potentiel de repos dans ce type de tissu.

Nous reverrons ultérieurement (cf. partie I.3.) l'implication de ces canaux dans la régulation de nombreux processus physiologiques et l'intérêt d'obtenir des modulateurs de canaux K_{ATP} . Pour l'instant, nous pouvons simplement souligner que de nombreux agents permettent d'inhiber l'ouverture de ces canaux : la 4-aminopyridine, la quinine et la 9-aminoacridine agissent aussi sur ce canal ; le tolbutamide et le glibenclamide (sulfonylurées hypoglycémiques) sont considérés comme des bloqueurs relativement spécifiques de ce type de canal.

De même, de nombreux composés, appelés ouvreurs de canaux potassiques et notés KCOs, permettent l'ouverture de ces canaux (nous reverrons ces molécules dans la partie I.2.).

- Certains canaux sont couplés à des protéines G : un grand nombre de neuromédiateurs et hormones tels que l'adénosine, la sérotonine, l'hormone de croissance, la dopamine, l'acide amino-butérique et l'acétylcholine peuvent exercer leurs effets physiologiques en activant un canal K_{ATP} via l'activation de leurs récepteurs spécifiques couplés à une protéine G (Pfaffinger, 1990). Par exemple, les effets négatifs chronotrope et dromotrope de l'acétylcholine et l'adénosine sur les muscles cardiaques sont produits via l'activation de leurs récepteurs respectifs, qui entraînent l'ouverture de canaux K_{ATP} .
- D'autres canaux sont activés par l'acide arachidonique ou d'autres acides gras (Müller, 1992) : un tel canal a été décrit dans les muscles lisses de l'estomac ; sa conductance est de 23 pS, la présence de Ca^{2+} et d'autres nucléotides n'est pas nécessaire pour activer ce type de canal.

Actuellement, les progrès effectués dans la biologie moléculaire et la génétique ont permis de définir la composition basique des canaux K^+ : ils sont organisés en 4 domaines transmembranaires homologues (sous-unités α), qui prennent la forme d'un tétramère. Ce schéma de base est souvent complété par des sous-unités β , γ ou δ qui jouent un rôle important dans la modulation de l'activité du canal.

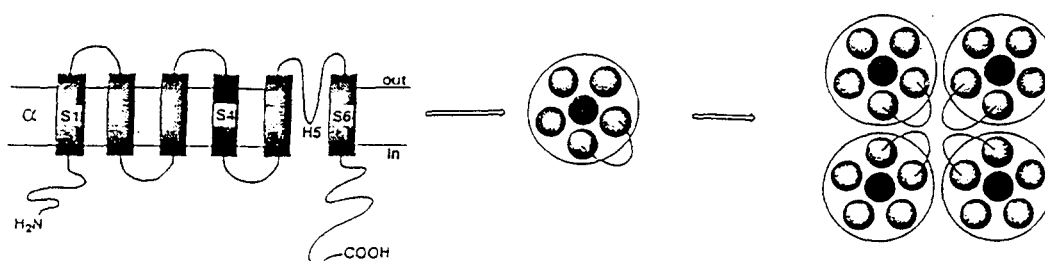
Combiner les informations structurales et électrophysiologiques a permis de classer cette vaste famille de canaux en deux superfamilles (Edwards, 1995 et Quast, 1995) ; ce classement change totalement par rapport à ce qui a été défini précédemment.

• **1^{ère} superfamille** : K_V , K_A et BK_{Ca}

En ce qui concerne la structure de ces canaux, chacune des 4 sous-unités α qui forment le tétramère de base est constituée de 6 hélices α transmembranaires, notés S1 à S6 et reliées par des chaînes peptidiques de différentes longueurs.

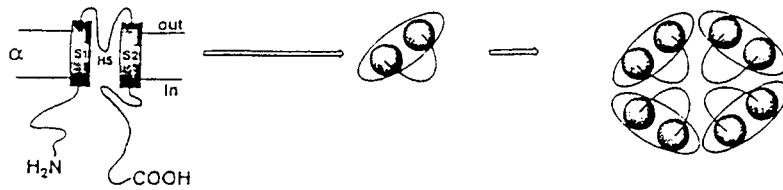
L'hélice S4 semble une région importante, elle est identique quel que soit le canal : ce segment est formé d'une séquence de 4 ou 5 motifs composés de deux acides aminés hydrophobes suivis d'un résidu lysyle ou arginyle chargé positivement. Il a été suggéré que ce segment « perçoit » les changements du potentiel membranaire et entraîne des changements conformationnels de la protéine-canal, ce qui se traduit par l'ouverture ou la fermeture du canal. Cette hélice S4 serait donc le « capteur » de changement de potentiel.

Une autre partie dans la structure des canaux reste semblable quel que soit le canal : il s'agit de la boucle H5 qui fait la connexion entre les hélices S5 et S6. Cette boucle rentre dans la membrane et plusieurs données suggèrent que chaque boucle H5 de chaque sous-unité α sont organisées autour d'un axe de symétrie et forment une extrémité du canal.



• **2^{ème} superfamille** : K_I et K_{ATP}

La structure de ces canaux est simplifiée par rapport à la première superfamille : chaque sous-unité α est seulement formée de deux hélices α transmembranaires, notées S1 et S2, qui sont séparées par une chaîne peptidique H5. Cette chaîne a les mêmes caractéristiques que celles vues ci-dessus, c'est-à-dire qu'elle rentre à nouveau dans la membrane et que chaque boucle H5 de chaque sous-unité α est organisée de telle sorte qu'elles forment l'extrémité du canal. Jusqu'à présent, les canaux qui ont été clonés ne semblent pas posséder de « capteur » de changement de potentiel, comme le segment S4 de la première superfamille.



Il faut remarquer que ce deuxième classement ne mentionne pas les familles SK_{Ca}, IK_{Ca} et les canaux couplés à des protéines G ou activés par l'acide arachidonique. Cela s'explique par le fait que ces familles sont généralement moins étudiées que celles mentionnées ci-dessus.

Pour notre travail, nous nous sommes intéressés uniquement à la famille des canaux ATP-dépendants (K_{ATP}).

2. LES MODULATEURS DES CANAUX POTASSIQUES

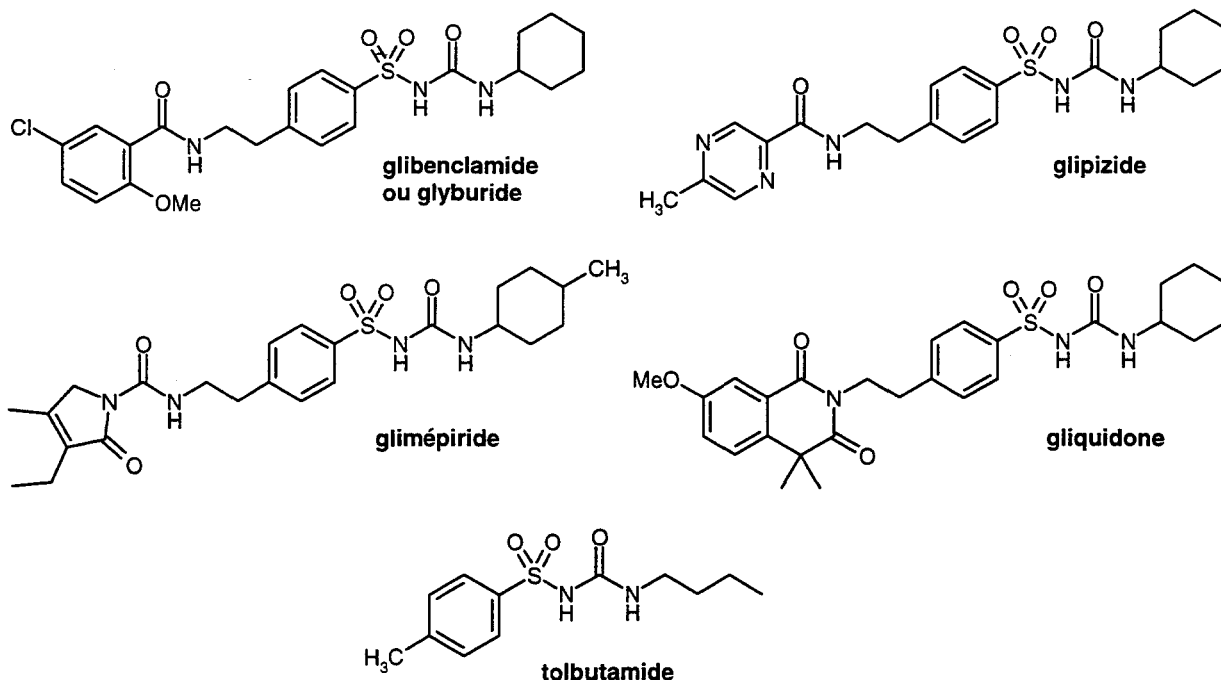
Comme nous l'avons vu précédemment, les produits capables d'interférer sur les mouvements ioniques et en particulier sur les canaux K_{ATP} présentent un intérêt thérapeutique considérable. Actuellement, le nombre de ces produits a fortement augmenté et on les regroupe généralement en plusieurs classes chimiques distinctes. Certains d'entre eux ont déjà été utilisés depuis très longtemps en tenant compte de leurs effets secondaires et sans que leur mécanisme d'action réel ait pu être établi ; mais, généralement, chacune de ces séries n'a pas délivré son représentant idéal en thérapeutique ; le manque de sélectivité tissulaire limitant leur pleine utilisation.

2.1. LES SULFONYLUREES HYPOGLYCEMIANTES

(De Tullio, 1995)

Ce sont les bloqueurs les plus répandus et les plus connus du canal K_{ATP} : ils se lient de façon sélective à ce type de canal et le site de liaison se situerait sur le canal lui-même. Par conséquent, ils ont été très utilisés dans l'étude de ces canaux et de leurs modulateurs : le déplacement de la forme tritiée radioactive du glibenclamide par des bloqueurs supposés permet de prouver que la cible de ces molécules est bien le canal K_{ATP} . Son action antagoniste vis-à-vis d'ouvriers potentiels de ce canal permet également de prouver que ce sont bien des activateurs du canal K_{ATP} .

Les sulfonylurées les plus représentatives sont le glibenclamide (encore appelé glyburide), le tolbutamide, le glipizide, le gliquidone et le glimépiride (cf. schéma ci-dessous).



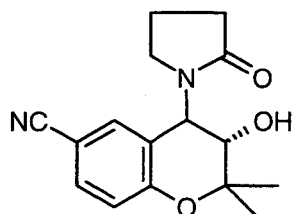
A côté de cette grande classe de bloqueurs, il existe d'autres bloqueurs du canal K_{ATP} , qui sont pour la plupart moins puissants et moins sélectifs (phentolamine, alinidine, tedisamil...). Nous ne nous attarderons pas sur ces molécules car elles n'entrent pas dans le cadre de notre travail.

2.2. LES OUVEREURS DE CANAUX POTASSIQUES (KCOs)

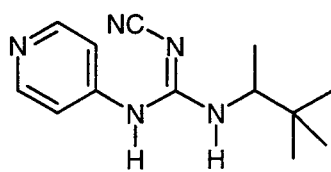
(Edwards, 1990 ; Pirotte, 1995 et Empfield, 1995)

Les KCOs (« K^+ channel openers ») appelés aussi PCA (« potassium channel activators »), forment un ensemble de molécules, qui ont la propriété commune d'activer les canaux potassiques. Ces molécules agissent principalement au niveau des muscles lisses, mais touchent aussi le muscle cardiaque, les neurones, les cellules sécrétoires et les muscles squelettiques. Par conséquent, l'objectif majeur dans la conception d'un nouvel ouvreur de canaux potassiques est d'obtenir une certaine sélectivité tissulaire.

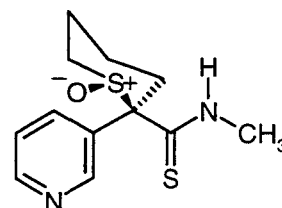
Le nombre d'agents chimiques possédant des propriétés activatrices des canaux K_{ATP} est très important ; ils appartiennent à 8 classes chimiques distinctes (cf tableau ci-dessous) :



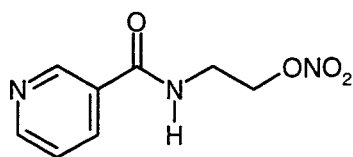
cromakalim (racémique)
levcromakalim (3S, 4R)



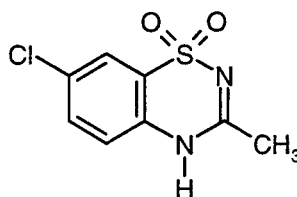
pinacidil



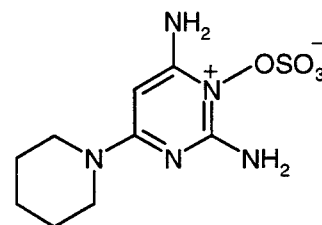
aprikalim



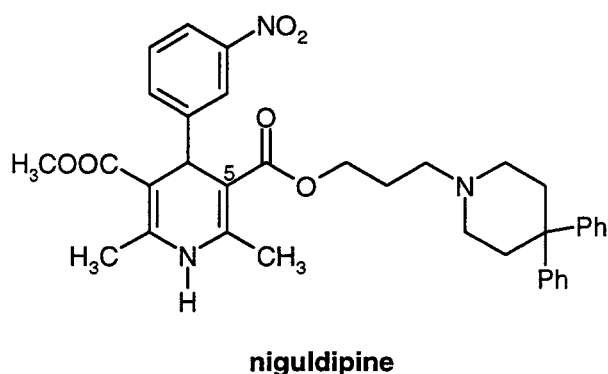
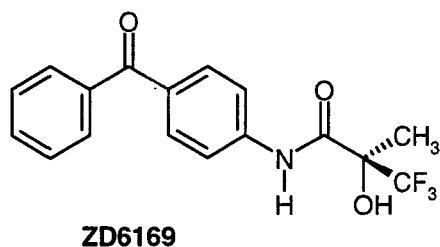
nicorandil



diazoxide



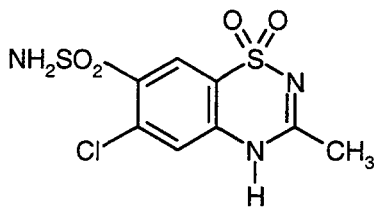
sulfate de minoxidil



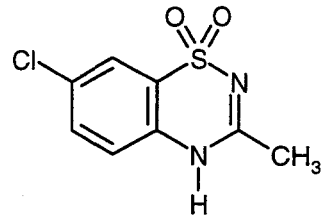
- les benzopyranes, dont les exemples les plus représentatifs sont le cromakalim (BRL34915) et le levcromakalim ; les composés de cette classe sont surtout étudiés pour leurs propriétés myorelaxantes. Le développement du cromakalim en tant que nouvel agent antihypertenseur a été abandonné en raison de ses effets secondaires trop marqués (tachycardie réflexe...).
- les dérivés cyanoguanidiques, dont le chef de file est le pinacidil. Ce composé a été développé à partir de thiourées au début des années 1970 par Petersen pour ses activités hypotensives. Il est d'ailleurs commercialisé en Belgique en tant qu'anti-hypertenseur, mais il a de nombreux effets indésirables (tachycardie, oedèmes, palpitations...). C'est pourquoi on l'utilise en association avec des β -bloquants et/ou des diurétiques supposés limiter en partie ces inconvénients.
- les pyridines, dont l'exemple le plus représentatif est le nicorandil. On peut s'étonner que l'on classe séparément le pinacidil et le nicorandil, puisque le pinacidil peut être vu comme un dérivé pyridinique. Cependant, *in vivo*, les agents tels que le nicorandil montrent une activité vasodilatatrice au niveau de l'artère coronarienne, alors que les dérivés cyanoguanidiques exercent un effet hypotenseur. C'est pourquoi, nous préférons séparer les dérivés pyridiniques et les dérivés cyanoguanidiques.

Le nicorandil est considéré comme une molécule hybride ayant un double mécanisme d'action ; d'un côté, ils ouvrent les canaux potassiques ce qui est associé à la structure pyridinique et d'un autre côté, ils activent la guanylate cyclase par la présence du groupe nitroxy. La guanylate cyclase transforme le GTP en GMPC, qui provoque la relaxation des muscles lisses vasculaires.

- les thioformamides, dont l'exemple le plus représentatif est l'aprikalim (RP52891). Ce composé fait partie d'une série de molécules qui ont été conçues pour être des inhibiteurs de K⁺/H⁺-ATPase et qui ont, pour un grand nombre, la capacité d'ouvrir les canaux potassiques.
- les benzothiadiazine dioxydes, ont des propriétés diurétiques (par exemple, le chlorothiazide est un diurétique connu) et ont aussi des propriétés anti-hypertensives. C'est pourquoi des études ont été menées pour privilégier les propriétés hypotensives aux dépens des propriétés diurétiques. C'est ce qui a conduit au diazoxide.



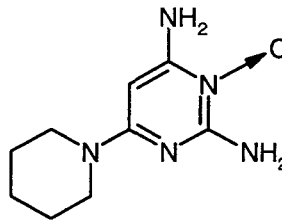
chlorothiazide



diazoxide

Le diazoxide est utilisé comme agent antihypertenseur en milieu hospitalier dans le traitement d'urgence des crises hypertensives malgré des effets indésirables tels que des céphalées ou des vomissements. Il est plus puissant que les autres KCOs existants au niveau des cellules β pancréatiques ; ce composé ne présente donc que très peu de sélectivité tissulaire.

- les dérivés pyrimidiques, dont le chef de file est le sulfate de minoxidil. Ces dérivés ont été développés dans le début des années 1960 et ont conduit au minoxidil, qui doit subir une sulfonation *in vivo* pour devenir actif.



minoxidil

C'est un agent hypotenseur connu et utilisé depuis longtemps. Malheureusement, les nombreux effets secondaires de cette substance n'en font pas un traitement de l'hypertension de première intention. Il est à présent également utilisé en application locale (lotion) dans le traitement de l'alopecie androgénique.

- les dihydropyridines, dont l'exemple le plus représentatif est le nifedipine. Dans le but d'augmenter la durée d'action des bloqueurs de canaux Ca^{2+} , quelques dihydropyridines ont été synthétisées, présentant dans leur structure un groupe lipophile sur le carbone C_5 ; ces études ont donné naissance au nifedipine, qui s'est révélé être un ouvreur de canaux potassiques.
- les carbinols tertiaires sont issus d'une étude sur les propriétés anti-hypertensives d'agents anti-androgènes ; cette étude a conduit à la découverte du composé ZD6169.

Cette classification suivant la structure chimique est intéressante, mais une autre classification beaucoup plus utile est aussi envisageable : il est possible de tenir compte de l'action des KCOs au niveau tissulaire.

Ainsi, si l'on prend les effets vasodilatateurs des KCOs, on obtient :

- des ouvreurs sélectifs de canaux K^+ (levcromakalim)
- des ouvreurs de canaux K^+ ayant une action relaxante supplémentaire due à un groupement nitro (nicorandil)
- des ouvreurs de canaux K^+ agissant aussi sur la concentration intracellulaire en calcium en bloquant des canaux Ca^{2+} (minoxidil et niguldipine)
- des ouvreurs de canaux K^+ agissant aussi sur la concentration intracellulaire en calcium en bloquant des mécanismes de libération de Ca^{2+} intracellulaire (pinacidil).

3. ROLE DES K_{ATP} DANS LES DIFFERENTS TISSUS

De façon générale, les canaux K_{ATP} interviennent dans la valeur du potentiel membranaire des cellules : l'ouverture de ces canaux permet la fuite vers le milieu extracellulaire d'ions K^+ , ce qui entraîne une hyperpolarisation de la membrane. A l'inverse, la fermeture de ces canaux empêche la sortie des ions K^+ et conduit à un potentiel membranaire plus positif, c'est-à-dire à une dépolarisation de la membrane.

Cette dépolarisation va déclencher une succession d'événements : par exemple, les canaux BK_{Ca} présents dans la plupart des cellules vont s'ouvrir et permettre aux ions Ca^{2+} de pénétrer dans la cellule. Ces ions Ca^{2+} ont des activités spécifiques dans chaque cellule : ils sont à l'origine de l'interaction actine-myosine (protéines contractiles) dans les cellules musculaires ou la sécrétion d'insuline dans les cellules β du pancréas.

Actuellement, le rôle du canal K_{ATP} est bien compris au niveau du processus insulino-sécrétoire des cellules β des îlots pancréatiques. Par contre, son implication dans les processus physiologiques de la cellule des autres tissus est loin d'être évident (Quast, 1995 ; Ligtenberg, 1995 et Szewczyk, 1994).

3.1. LES CELLULES β DU PANCREAS

(Lebrun, 1992 et Smits, 1996)

En l'absence de glucose, les cellules β se trouvent dans un état de relative inactivité électrique. Le potentiel membranaire E de repos est de l'ordre de -70 à -60 mV, il est contrôlé par le gradient de concentration de l'ion potassium entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule, qui est lui-même maintenu par l'action de la pompe ionique Na^+/K^+ et par la sortie des ions K^+ au travers des canaux potassiques.

L'augmentation du taux de glucose dans le sang conduit à une augmentation du glucose pénétrant dans les cellules β , où il est dégradé. Cette dégradation entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire en ATP et une augmentation du rapport ATP/ADP, ce qui a pour effet de fermer les canaux K_{ATP} et de dépolariser partiellement la membrane cellulaire. A ce stade, le potentiel membranaire se situe autour de -20 mV.

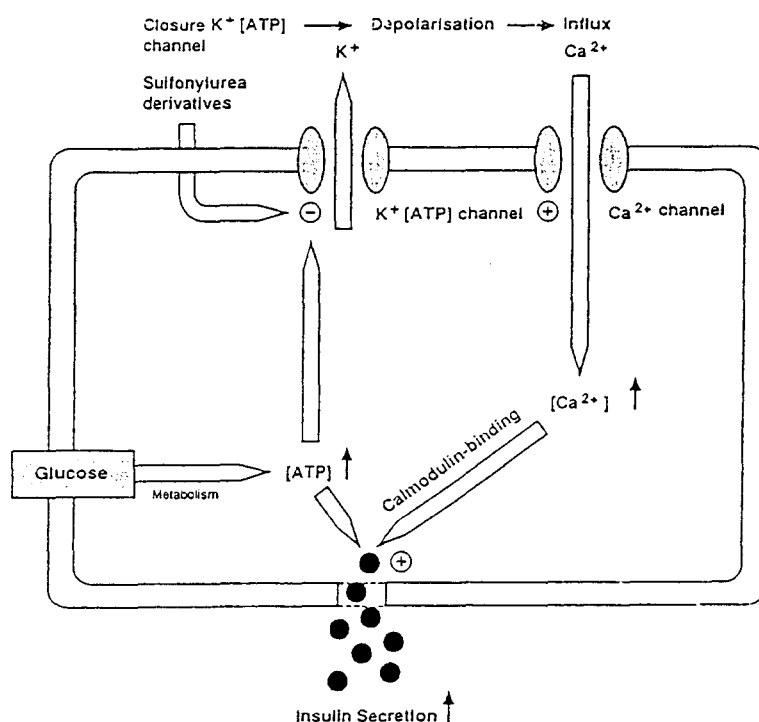
Cette valeur de E entraîne l'activation des canaux calciques sensibles au potentiel et permet l'entrée d'ions Ca^{2+} vers le milieu intracellulaire, ce qui a pour effet d'ouvrir les canaux potassiques BK_{Ca} et K_V . Cette ouverture va conduire à une repolarisation de la membrane et à une fermeture des canaux calciques.

L'ouverture et la fermeture de l'ensemble de ces canaux s'effectuent de façon cyclique et l'activité électrique se caractérise par une succession plus ou moins rapide de bouffées d'activité, que l'on appelle « burst » (Lebrun, 1993).

Il faut remarquer que ce cycle d'ouvertures et fermetures s'observe pour des concentrations extracellulaires en glucose variant de 8.3 mM à 16.7 mM : au-delà de 16.8 mM, il n'y a plus de profil oscillatoire mais une succession ininterrompue de potentiels d'action ; aux environs de $5-6$ mM, on enregistre juste une faible dépolarisation membranaire sans activité électrique.

Le calcium qui pénètre dans la cellule à chaque « burst » va se lier à une protéine régulatrice, la calmoduline et va l'activer. Celle-ci va à son tour déclencher l'interaction actine-myosine (protéines contractiles), qui est à l'origine du transport des capsules d'insuline vers la membrane cellulaire.

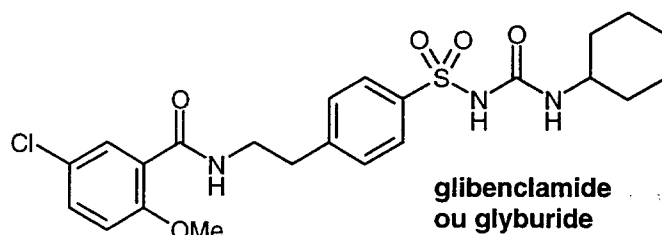
La libération par exocytose de l'insuline stockée va entraîner une augmentation de sa concentration sanguine, qui va inciter le foie et les cellules musculaires à capter plus de glucose, ce qui va conduire à la chute de la concentration de glucose dans le sang. Les canaux K_{ATP} vont se ré-ouvrir, les autres canaux se fermer, le potentiel membranaire de repos va se rétablir et la sécrétion d'insuline va diminuer.



Représentation schématique de la fermeture des canaux K_{ATP} dans les cellules β du pancréas par le glucose et les sulfonyles hypoglycémiques
 - : fermeture du canal
 + : ouverture du canal
 (Ligtenberg, 1995)

Malgré la présence de différents canaux potassiques dans les membranes plasmiques des cellules β , on pense que les canaux K_{ATP} sont responsables à la base de l'établissement du potentiel d'action. De manière schématique, on peut dire que bloquer un canal K_{ATP} pancréatique équivaut à stimuler la libération d'insuline. A l'inverse, activer ce canal entraîne la sortie d'ions potassium vers le milieu extracellulaire, hyperpolarise la membrane plasmique, empêche l'ouverture des canaux calciques et ne permet donc pas l'entrée des ions calcium nécessaires à la sécrétion d'insuline.

D'un point de vue thérapeutique, les molécules capables de bloquer les canaux K_{ATP} des cellules β vont pouvoir stimuler la sécrétion d'insuline et jouer sur la glycémie. Les bloqueurs sélectifs du canal K_{ATP} les plus répandus et les plus connus sont les sulfonyles hypoglycémiques : elles sont utilisées depuis de nombreuses années dans le traitement du diabète non-insulino dépendant de type II (Gylfe, 1984) ; le glyburide ou glibenclamide en est le meilleur exemple.



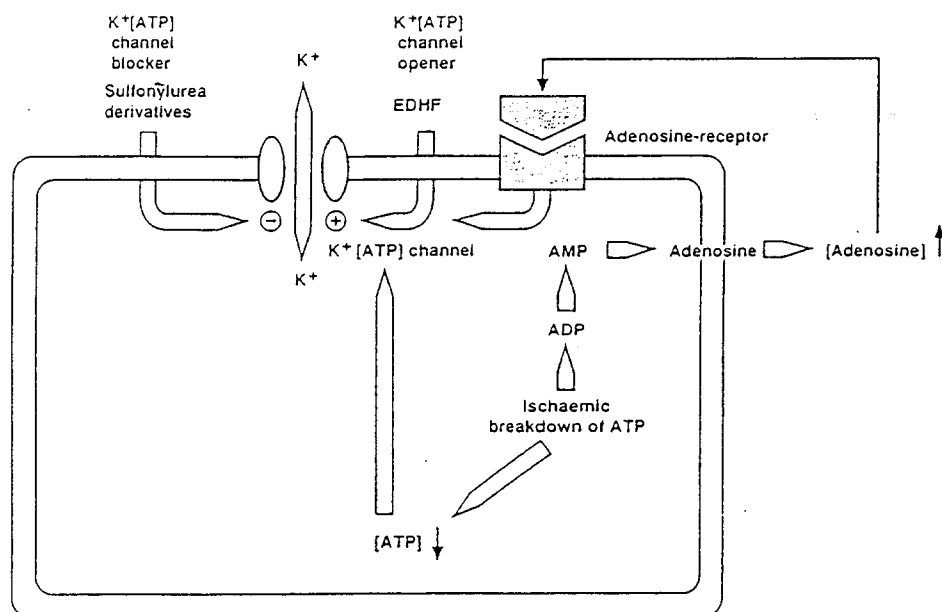
Il faut souligner que ces bloqueurs ne sont pas sélectifs d'un point de vue tissulaire : ils agissent aussi sur les canaux K_{ATP} des myocytes cardiaques et des cellules musculaires squelettiques. Leur affinité est quasiment similaire pour les myocytes cardiaques et les cellules β pancréatiques, elle est par contre plus faible pour les muscles squelettiques. Nous reverrons cela lorsque nous détaillerons le rôle des canaux K_{ATP} dans les muscles squelettiques.

3.2. LES CELLULES DU MYOCARDE

(Pogatsa, 1995 et Terzic, 1995)

Dans le cœur, le rôle des canaux K_{ATP} n'est pas clairement établi pour les conditions physiologiques normales : on suppose qu'ils sont principalement dans un état de repos, c'est-à-dire fermés.

Cependant, durant des périodes d'hypoxie ou d'ischémie, la cellule épuise ses réserves d'énergie, c'est-à-dire que la concentration intracellulaire en ATP diminue : les canaux K_{ATP} vont s'ouvrir et la membrane cellulaire va être hyperpolarisée. Ceci provoque une diminution de la durée du potentiel d'action, et par conséquent une diminution de la systole (phase de contraction du cœur).



Représentation schématique des effets de l'ischémie sur les canaux K_{ATP} cardiaques

- : fermeture du canal
+ : ouverture du canal
(Ligtenberg, 1995)

Le rôle probable de cette réduction est d'empêcher l'entrée des ions Ca^{2+} , qui a lieu lors de la phase de dépolarisation du potentiel d'action ; ceci permet d'empêcher une accumulation d'ions Ca^{2+} au niveau intracellulaire et évite dans une certaine mesure la mort de la cellule.

Deux autres mécanismes encourageraient l'ouverture des canaux K_{ATP} dans les conditions particulières de diminution de la concentration en ATP :

- la concentration intracellulaire en adénosine va augmenter et cette dernière va avoir tendance à quitter la cellule pour aller se fixer au niveau extracellulaire sur des récepteurs de l'adénosine, situés sur la membrane. On suppose que ces récepteurs influent sur l'ouverture des canaux K_{ATP} durant l'ischémie (Kirsch, 1990).
- l'endothélium produit pendant ces conditions d'ischémie le facteur EDHF (Endothélium-Derived Hyperpolarizing Factor), qui a une activité vasodilatatrice et qui est aussi supposé agir sur l'ouverture des canaux K_{ATP} (Suzuki, 1992).

Les ouvreurs de canaux K_{ATP} tels que le pinacidil, le minoxidil sulfate, le cromakalim ou le nicorandil ont un effet protecteur quand ils sont administrés avant une ischémie cardiaque (Hiraoka, 1995). On attribue cet effet à l'ouverture des canaux K_{ATP} car le glibenclamide, un bloqueur spécifique des canaux K_{ATP} , empêche l'effet bénéfique de ces ouvreurs.

Ainsi, une molécule sélective des tissus cardiaques représenterait un agent thérapeutique potentiel pour le traitement d'une grande variété d'interventions touchant le muscle cardiaque : thrombolyse, pontage de l'artère coronarienne...

3.3. LES CELLULES DES MUSCLES LISSES

Les cellules des muscles lisses vasculaires possèdent des canaux K_{ATP} , qui sont impliqués de manière importante dans le contrôle du tonus et de la contractilité musculaire (Cook, 1990). Le rôle physiologique de ces canaux n'est pas totalement éclairci, mais ils influeraient sur le potentiel membranaire et sur l'entrée des ions Ca^{2+} dans la cellule : une augmentation de la concentration cytosolique en Ca^{2+} déclenche une interaction entre l'actine et la myosine, via l'activation par Ca^{2+} d'une protéine régulatrice, la calmoduline. A l'inverse, une concentration cytosolique en Ca^{2+} trop faible ne permet pas l'activation de la calmoduline, et par conséquent ne permet pas le phénomène de contraction (O'Donnell, 1994).

Des études ont montré que différents KCOs comme le cromakalim, le nicorandil, le diazoxide ou le pinacidil agissent sur les canaux présents et conduisent à une vasodilatation ; par contre, le glibenclamide inhibe cette relaxation : cela suppose bien que ce sont des canaux K_{ATP} qui sont impliqués dans ce processus (Beech, 1993).

En ce qui concerne leur rôle physiologique, des études *in vitro* dans des cellules de rat ont prouvé que l'ouverture des canaux K_{ATP} conduit à une hyperpolarisation de la membrane, ce qui entraîne une fermeture des canaux calciques.

D'autres études montrent que l'hyperpolarisation de la membrane par les KCOs déclenche d'autres processus physiologiques : on peut observer une diminution de la quantité d'IP₃ (inositol 1,4,5 triphosphate), dont le rôle fondamental est de libérer le calcium séquestré dans les réserves intracellulaires ; on note aussi une baisse de sensibilité de l'appareil contractile pour les ions Ca²⁺ (Quast, 1993a).

Les canaux K_{ATP} sont présents dans des cellules de muscles lisses d'autres tissus (intestin, trachée, ...) : dans ces cas, ils contrôlent aussi dans une certaine mesure le flux d'ions Ca²⁺ via les canaux calciques dépendant du potentiel, ce qui veut dire qu'ils jouent un rôle important dans l'activité contractile de ces cellules :

- dans la cas de muscles lisses des bronches, les ouvreurs de canaux potassiques sont considérés comme des agents thérapeutiques potentiels dans le traitement de l'asthme (Morley, 1994).
- dans le cas de muscles lisses de l'intestin, le pinacidil et le cromakalim retardent le transit intestinal et ont donc une activité antidiarrhéique (Poggioli, 1995).

3.4. LES CELLULES DES MUSCLES SQUELETTIQUES

(Forestier, 1996)

Dans ces cellules, les canaux K_{ATP} sont présents en très grand nombre ; on suppose qu'ils sont activés lors de fatigue musculaire pour prévenir l'entrée excessive d'ions Ca²⁺ dans les cellules et pour maintenir un certain niveau d'ATP.

Différentes expériences prouvent que ce sont bien des canaux K_{ATP} qui sont impliqués : des études *in vitro* montrent que le cromakalim ou le pinacidil augmente le flux sortant d'ions K⁺ ; et que le tolbutamide inhibe cet effet (Quasthoff, 1989).

Il faut enfin noter que les canaux K_{ATP} de ces cellules s'ouvrent par l'action de différents KCOs, identiques à ceux agissant sur les cellules cardiaques (cromakalim, aprikalim, nicorandil...), mais leur sensibilité est beaucoup plus faible que les canaux des cellules cardiaques. De même, ils sont bloqués par les sulfonylurées hypoglycémiques, mais à des concentrations deux à trois fois supérieures à celles utilisées dans les cellules cardiaques ou les cellules β pancréatiques (Spruce, 1987).

3.5. LES CELLULES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET DE L'ADENOHYPOPHYSE

(Freedman, 1996)

Dans le système nerveux central, 5 structures possèdent une concentration importante de canaux K_{ATP} : il s'agit de la « substantia nigra », du « globus pallidus », du « pallidus » central, du neocortex moteur, du cortex du cervelet et de l'hippocampe. Ils sont localisés à la fois dans les cellules pré- et postsynaptiques.

Dans la « substantia nigra », les canaux K_{ATP} sont bloqués par une concentration élevée en glucose et par les sulfonylurées hypoglycémiques, et sont activés dans des conditions d'hypoxie ou d'hypoglycémie.

La fermeture des canaux K_{ATP} conduit à l'augmentation de la libération de GABA (acide γ -butyrique) alors que leur ouverture produit l'effet inverse. Ce phénomène peut être comparé à la libération d'insuline dans les cellules β du pancréas : la fermeture des canaux K_{ATP} conduit à une libération d'insuline ; dans les cellules nerveuses, on obtient une libération de GABA (Amoroso, 1990). Par conséquent, les canaux K_{ATP} de ce tissu peuvent jouer un rôle important dans la réponse du système nerveux central à des situations d'hyper- et d'hypoglycémie associées au diabète.

D'autre part, il faut souligner que le GABA est un neurotransmetteur qui est impliqué dans la maladie de Parkinson (Maneuf, 1996) : on suppose que les molécules pouvant diminuer la transmission de GABA dans le « globus pallidus » (c'est-à-dire les ouvreurs de canaux potassiques) peuvent avoir des effets bénéfiques.

Dans l'hippocampe, les canaux K_{ATP} présents au niveau présynaptique sont impliqués dans la libération de glutamate. On sait maintenant que la mort neuronale observée dans les cas d'anoxie ou d'ischémie est due à des concentrations élevées en glutamate dans l'espace inter-synaptique. Ces concentrations élevées sont toxiques, car le glutamate va stimuler de façon anormale le récepteur-canal NMDA (N-méthyl-D-aspartate) situé au niveau postsynaptique, qui permet une entrée massive d'ions Ca^{2+} dans la cellule. La cellule ne peut pas « assimiler » une telle quantité d'ions Ca^{2+} , ce qui va entraîner sa mort.

L'administration d'ouvreurs de canaux K_{ATP} à des animaux avant une ischémie cérébrale a deux points positifs :

- l'ouverture des canaux au niveau présynaptique tend à diminuer la quantité de glutamate dans la synapse.
- l'ouverture des canaux au niveau postsynaptique hyperpolarise la membrane plasmique, ce qui protégerait durant un temps limité les neurones de la mort cellulaire en plaçant ceux-ci dans un état momentané de moindre excitabilité.

Ainsi, le rôle des canaux K_{ATP} dans ce type de tissu serait un rôle protecteur dans les cas d'anoxie ou d'ischémie de brève durée comme au niveau des cellules cardiaques.

Enfin, au niveau de l'adénohypophyse, les canaux K_{ATP} jouent un rôle dans le contrôle de la libération de l'hormone de croissance et de la prolactine (Bernardi, 1993).

3.6. LES AUTRES CELLULES

Les canaux K_{ATP} ont aussi été décrits dans plusieurs autres tissus :

- dans le rein, les canaux K_{ATP} ont été identifiés dans le tubule proximal, la branche ascendante de l'anse de Henlé et le tube collecteur. Ces canaux joueraient un rôle important dans la réabsorption d'électrolytes et de solutés (Quast, 1996).
- dans les cellules folliculaires de l'ovocyte de Xenope, on trouve aussi des canaux K_{ATP} ; leur ouverture contribue à provoquer la maturation de l'ovocyte, induite par la progestérone (Honoré, 1991).
- dans les mitochondries, les canaux K_{ATP} se situent sur la membrane interne. Les études faites pour comprendre leur rôle sont compliquées par la présence sur cette membrane de plusieurs systèmes de transport de l'ion K^+ ; pouvoir différencier les différents systèmes n'est pas toujours aisé. Ils seraient impliqués dans le contrôle de la pression osmotique intramitochondriale et le volume de l'espace matriciel, qui est le compartiment interne des mitochondries (Szewczyk, 1996).

Comme nous avons pu le voir, les agents susceptibles d'activer le canal K_{ATP} (KCOs) présentent un intérêt thérapeutique considérable. Leur action est actuellement limitée au traitement de l'hypertension et de différents désordres cardiaques, mais il tend à s'étendre à d'autres domaines :

- les KCOs posséderaient un effet protecteur vis-à-vis de l'ischémie ou de l'anoxie au niveau du myocarde ou au niveau cérébral.
- ils pourraient être utilisés dans le traitement de l'asthme en tant que bronchodilatateurs.
- ils pourraient avoir des applications thérapeutiques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.
- ils peuvent moduler la sécrétion de certaines hormones dans les cellules endocrines.

Cependant, la plupart des ouvreurs actuels ne sont pas spécifiques d'un point de vue tissulaire ; on note souvent des effets secondaires tels que la tachycardie réflexe, l'hypertrophie cardiaque, l'apparition d'oedèmes et l'hyperglycémie. Ceci limite donc leur pleine utilisation en tant qu'agents thérapeutiques pour le traitement de cas pathologiques.

L'objectif majeur dans la conception de nouveaux ouvreurs de canaux potassiques est d'obtenir des agents possédant de meilleures propriétés pharmacologiques (puissance et sélectivité). Ceci semble possible car de nombreux progrès ont été obtenus ces dernières années sur ces canaux (compréhension dans leur rôle physiologique, existence de plusieurs sous-types, mécanisme de régulation différent suivant les sous-types...). Nous allons d'ailleurs maintenant détailler leur mécanisme d'action.

4. MECANISME D'OUVERTURE DES CANAUX K_{ATP}

Les canaux K_{ATP} représentent une famille de canaux potassiques, dont l'ouverture est inhibée par une certaine concentration intracellulaire en ATP. Avec le développement de la technique dite du « patch-clamp » (un fragment de membrane est isolé à la pointe d'une électrode ; Feltz, 1993) et d'autres techniques biochimiques et pharmacologiques, des progrès importants ont été réalisés dans l'étude de ces canaux. Même s'il apparaît maintenant évident que plusieurs sous-types de canaux K_{ATP} existent (ce que nous avons précédemment souligné avec la sensibilité plus faible des canaux K_{ATP} des muscles squelettiques vis-à-vis des KCOs et des sulfonylurées hypoglycémiques), les caractéristiques principales du mécanisme d'ouverture restent les mêmes quel que soit le tissu et le sous-type de canal (Cook, 1990b ; Kitamura, 1994 ; Terzic, 1994) :

- le canal K_{ATP} est inhibé par l'ATP.
- différents mécanismes interviennent pour le maintenir actif.
- il est régulé par les NDPs.
- il peut être activé par les KCOs.
- plusieurs facteurs extrinsèques ont une influence sur son ouverture.

Nous allons détailler chacun de ces points.

4.1. LE CANAL K_{ATP} EST INHIBÉ PAR L'ATP

La caractéristique principale des canaux K_{ATP} est qu'ils sont inhibés par l'ATP : la probabilité du canal d'être dans un état ouvert est réduite en présence d'ATP appliqué sur la face intracellulaire de la membrane. Aucun effet inhibiteur n'est obtenu si l'ATP est appliqué sur la face extracellulaire.

Il existe une grande variation de la sensibilité des canaux envers l'ATP : une inhibition de 50% est obtenue par 15 à 50 μM d'ATP pour des fragments de membrane (appelés « patches ») étudiés en configuration « inside-out » de cellules β du pancréas (Cook, 1984) ; 135 μM d'ATP sont nécessaires pour des fragments de cellules de muscles squelettiques (Spruce, 1985) et 100 μM pour des cellules cardiaques (Noma, 1983). Des concentrations millimolaires ($\text{IC}_{50} \approx 1-5 \text{ mM}$) sont nécessaires pour bloquer les canaux K_{ATP} se trouvant dans les neurones corticaux ou dans les cellules épithéliales (Ashcroft, 1990).

Il faut remarquer que les concentrations nécessaires pour produire 50% d'inhibition du canal dans des fragments de membrane excisés sont beaucoup plus faibles que la concentration d'ATP supposée exister dans le cytoplasme. Le taux d'ATP d'une cellule β avoisine les 3-4 mM en absence de glucose, et avoisine les 5-6 mM en présence de glucose (concentration sanguine supérieure à 5 mM) (Ashcroft, 1973).

Pour expliquer cette apparente contradiction entre les taux micromolaires d'ATP nécessaires pour fermer le canal K_{ATP} et les taux millimolaires supposés exister, plusieurs hypothèses ont été proposées :

- les canaux K_{ATP} sont moins sensibles dans des cellules intactes que dans des fragments de membranes excisés, ce qui serait dû à une perte de cofacteurs au cours de l'excision.
- la sensibilité des canaux K_{ATP} peut être modulée par des facteurs extrinsèques au canal, par exemple par les nucléotides diphosphates (cf. partie I.4.3).
- l'ATP est stocké à l'intérieur d'une cellule et peut être libéré lors des mesures. Ceci n'explique pas tout car dans les cellules β du pancréas, la concentration cytosolique a été estimée par une technique de perméabilisation à la digitonine et une valeur de 0.5 mM a été obtenue en absence de glucose (Malaisse, 1987).
- une certaine hétérogénéité dans l'élimination de l'ATP : l'ATP peut être épuisé plus rapidement, voire complètement dans le voisinage du canal ; et cette élimination rapide ne se répercute pas immédiatement sur le contenu cellulaire en ATP.
- une hétérogénéité dans la sensibilité des canaux K_{ATP} : ceci a été souligné lors d'une étude faite sur 102 fragments de membrane excisés (configuration « inside-out ») réalisés à partir de différentes membranes de myocytes cardiaques de rat (Findlay, 1991). Cette étude a montré que les valeurs d' IC_{50} variaient de 9 à 580 μ M d'ATP. L'explication donnée par Findlay et Faivre est qu'il existe des canaux K_{ATP} « de réserve » dans le muscle cardiaque. L'ouverture d'un tout petit pourcentage de ces canaux (approximativement 1%) suffit pour expliquer le phénomène associé à ces canaux ; dans ce cas, il s'agit de la diminution de la durée du potentiel d'action durant l'ischémie. Si une plus grande activation est nécessaire, on aura non seulement une plus grande probabilité d'ouverture de chaque canal, mais aussi une utilisation progressive des autres canaux. Il s'agit de la théorie des « spare channels » déjà évoqués dans les cellules β .

Le site de liaison de l'ATP, site « inhibiteur », est localisé sur la protéine-canal elle-même ou sur une protéine associée au canal ; sa structure n'a pas encore été élucidée. Il existerait, dans les muscles squelettiques, un groupe SH très important d'un point de vue fonctionnel localisé près ou sur le site de liaison de l'ATP, car l'ATP empêche l'inhibition irréversible des canaux par des substances modifiant les groupements sulfydryles (Weik, 1989).

Il est difficile de connaître le nombre exact de sites existant sur la protéine-canal (ou sur la structure associée). La représentation de Hill, utilisée pour illustrer les résultats des expériences de liaison spécifique et pour quantifier le nombre théorique de sites par récepteur (dénommé nombre de Hill), nous donne des résultats très variés :

- Un nombre de Hill supérieur à deux est généralement obtenu dans les myocytes cardiaques (Takei, 1985). Parmi les 102 fragments de membrane excisés de Findlay et Faivre, cinq ne contiennent qu'un seul canal K_{ATP} ; les nombres de Hill obtenus pour ces cinq fragments sont de 2.5 / 1.3 / 3.9 / 3.0 / 5.6.

Dans les autres fragments, le nombre moyen de canaux K_{ATP} est de 5.6 et le calcul du coefficient de Hill peut être sous-estimé si des canaux de différentes sensibilités sont présents dans le même fragment. Cela dit, ils ont obtenu des nombres de Hill compris entre 1.4 et 5.6 pour ces 97 autres fragments.

Des études similaires sur le même tissu (Nichols, 1991) ont été réalisées en essayant d'exclure l'influence du phénomène de « run-down » sur l'activité du canal (nous reverrons ce mécanisme en détail dans la partie I.4.2.) ; dans ce cas, un nombre de Hill égal à 2 a été obtenu.

- dans les cellules β du pancréas (Kakei, 1986) et les muscles squelettiques (Spruce, 1987), le nombre de Hill est généralement décrit comme proche de 1, mais des valeurs de 1.5 à 1.8 ont été trouvées dans certaines études (Ribalet, 1987).

On ne sait pas de façon précise combien de sites sont présents sur la protéine-canal et surtout combien de molécules d'ATP sont nécessaires pour inhiber l'ouverture du canal. Un coefficient de Hill supérieur à 1 n'implique pas forcément que plus d'une molécule d'ATP doit se lier au canal pour provoquer son effet inhibiteur. Il a d'ailleurs été suggéré que la liaison d'une seule molécule suffisait (Noma, 1993) pour obtenir une fermeture du canal. Si d'autres molécules d'ATP se lient sur des canaux déjà en conformation fermée, le nombre de Hill sera supérieur à 1, même si une seule molécule était suffisante.

En résumé, on suppose généralement que le nombre de sites est supérieur ou égal à deux dans les cellules cardiaques et les cellules de muscles lisses et qu'il est de 1 dans les cellules β du pancréas et les cellules de muscles squelettiques ; et on suppose aussi qu'une seule molécule d'ATP suffit pour avoir le canal en conformation fermée.

L'ATP ne doit pas être métabolisé pour avoir son effet inhibiteur :

- des analogues non-hydrolysables tels que AMP-PCP, AMP-PNP et $ATP\gamma S$ sont à peu près aussi efficaces que l'ATP lui-même (Lederer, 1989).
- dans de nombreuses réactions enzymatiques auxquelles participe l'ATP comme donneur de phosphate, sa forme active est le complexe $MgATP^{2-}$, noté couramment Mg-ATP. Cependant, dans le cas des canaux K_{ATP} , la présence de Mg^{2+} , qui est essentielle pour l'hydrolyse de la molécule d'ATP, n'est pas nécessaire pour inhiber le canal : Mg-ATP ne permet pas, par exemple la fermeture de canaux K_{ATP} dans les cellules β du pancréas de rat ; c'est la forme ionisée du nucléotide, c'est-à-dire ATP^{4-} , qui inhibe le canal (Ashcroft, 1989).

Par conséquent, la phosphorylation du canal n'est probablement pas impliquée dans le processus d'inhibition (Ashcroft, 1990).

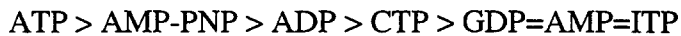
Notons tout de même que Mg-ATP est équivalent, voire même plus puissant que ATP^{4-} , dans le muscle cardiaque et les muscles squelettiques pour inhiber les canaux K_{ATP} . Ainsi, au moins en ce qui concerne ces cellules, le site « inhibiteur » n'est pas suffisamment sélectif pour distinguer le complexe $MgATP^{2-}$ de la forme ionisée ATP^{4-} . Mais dans ces deux cas, l'action inhibitrice sur le canal est due à la liaison du nucléotide sur le canal, et non à une phosphorylation (Findlay, 1988a).

Nous venons de voir que d'autres nucléotides (par exemple Mg-ATP) peuvent jouer le même rôle que l'ATP sur le canal K_{ATP} et avoir une action inhibitrice. Cette action inhibitrice est généralement moins puissante, et des concentrations plus importantes sont nécessaires. Ces nucléotides sont le plus souvent classés selon l'ordre suivant (Davies, 1991) :



Ce classement dépend forcément des cellules étudiées :

- dans les cellules du ventricule de rat, un autre classement est proposé (Kitamura, 1994).

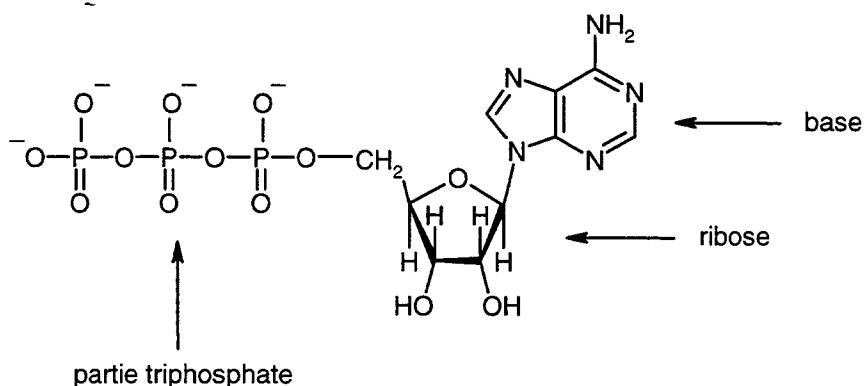


- dans les cellules des muscles lisses de veine porte de lapin (Kajioka, 1991b), les canaux K_{ATP} ne sont pas inhibés par le GTP, $GTP\gamma S$, GDP ou GMP, quelle que soit la concentration utilisée.

Enfin, il faut souligner que l'adénosine et l'adénine, à des concentrations millimolaires, peuvent entraîner la fermeture de canaux K_{ATP} dans les muscles squelettiques (Weik, 1989) ; ceci n'a pas été noté dans les cellules cardiaques (Kakei, 1985).

Ceci suppose bien qu'il existe des différences entre les sites de liaison de l'ATP, suivant que les canaux appartiennent à des cellules de muscles lisses, à des cellules cardiaques ou encore à des cellules pancréatiques. Le faible pouvoir bloquant de ces nucléotides, nucléosides et bases, en comparaison avec le pouvoir de l'ATP laisse supposer que la base, le ribose et la partie triphosphate de la molécule d'ATP participent à la liaison entre le nucléotide et le site « inhibiteur ».

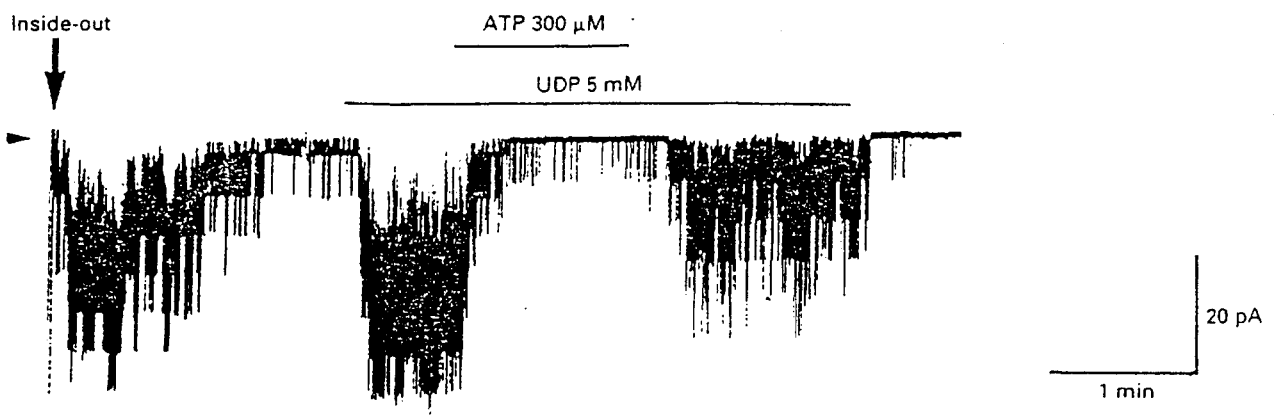
Structure de l'ATP



4.2. DIFFERENTS MECANISMES PERMETTENT DE MAINTENIR LE CANAL ACTIF.

Lorsqu'un fragment de membrane excisé (« patch ») est placé dans une solution sans ATP, les canaux K_{ATP} s'ouvrent spontanément ; mais cette activité diminue de façon plus ou moins brutale selon le type de « patch » et le tissu. Ce phénomène est appelé mécanisme de « run down » (Findlay, 1986 et Ohno-Shosaku, 1987).

L'activité des canaux réapparaît si on applique de faibles concentrations d'ATP ($< 10 \mu\text{M}$) en présence d'ions Mg^{2+} . Les analogues non-hydrolysables de l'ATP, tels que AMP-PNP et AMP-PCP ne peuvent se substituer à Mg-ATP pour réactiver le canal et la présence des ions Mg^{2+} semble essentielle.



*mécanisme de « run-down » observé après l'excision d'un fragment de membrane ;
restauration des ouvertures des canaux par l'UDP et inhibition par l'ATP.*

Ces résultats indiquent qu'au moins dans les cellules étudiées (cellules cardiaques et cellules β du pancréas...), l'hydrolyse d'ATP est nécessaire pour maintenir le canal dans un état actif, ce qui peut suggérer une phosphorylation de la protéine-canal.

Cette hypothèse de phosphorylation a souvent été étudiée :

- l'addition de sous-unités catalytiques de protéine-kinase A augmente l'activité des canaux K_{ATP} et l'addition d'inhibiteurs synthétiques de ces protéine-kinases activées par l'AMP cyclique diminue cette activité (Ribalet, 1989).
- la protéine-kinase C est capable de réguler l'activité des canaux K_{ATP} dans les myocytes ventriculaires, ce qui serait lié au phénomène de cardioprotection (Light, 1996a).

Il a aussi été prouvé que le mécanisme de « run down » peut être accéléré ou provoqué par des cations divalents tels que Ca^{2+} et Mg^{2+} (Findlay, 1987 et Kozlowski, 1990) : il a donc, tout naturellement été supposé que le Ca^{2+} présent sur la face cytoplasmique favoriserait l'état de repos des canaux K_{ATP} cardiaques en activant des phosphatases. Cependant, ni les ions fluorures (20 mM), qui agissent comme des inhibiteurs de phosphatases ; ni la leupeptine (150 μM), un inhibiteur de protéase, ne réduisent l'inactivation des canaux induite par 10 μM de Ca^{2+} (Findlay, 1988b et Hiraoka, 1996). D'un autre côté, l'application de deux inhibiteurs de phosphatases (« okadaic acid » et « orthovanadate ») diminue considérablement le mécanisme de « run-down » observé dans des fragments de membrane excisés de cellules de tubule principal (Kubokawa, 1996). Par conséquent, le rôle des phosphatases et des protéases reste à être défini clairement.

En résumé, un mécanisme dépendant de Mg-ATP semble être essentiel pour maintenir le canal K_{ATP} dans un état actif ou pour permettre l'ouverture du canal ; la nature exacte d'un tel mécanisme n'est pas déterminée mais pourrait être une phosphorylation du canal ou d'une protéine associée (Light, 1996b). Ce type de phosphorylation a déjà été identifiée dans la régulation de plusieurs canaux ioniques. Le canal se retrouverait dans un état de repos par une déphosphorylation.

Une étude faite sur le rein (Kubokawa, 1996) montre que les mécanismes de phosphorylation / déphosphorylation sont loin d'être évident : il existerait plusieurs sites de phosphorylation sur la protéine-canal ; la phosphorylation de certains entraînent une activation ou une ouverture des canaux et la phosphorylation d'autres sites peut entraîner le passage d'un état « actif » à un état « de repos ». Ceci explique parfaitement la contradiction de certains résultats trouvés dans la littérature.

Ce mécanisme de phosphorylation / déphosphorylation fut pendant quelques temps le seul mécanisme évoqué ; cependant, d'autres mécanismes semblent pouvoir maintenir l'activité du canal et éviter le mécanisme de « run-down » :

- Les canaux K_{ATP} des cellules β du pancréas peuvent être activés par le GTP, $\text{GTP}\gamma\text{S}$, GDP et $\text{GDP}\beta\text{S}$ en présence d'ions Mg^{2+} (Dunne, 1986). Ce serait la liaison du complexe avec le canal qui permettrait l'activation ; aucune phosphorylation ne joue un rôle.
- Les canaux K_{ATP} de la veine porte de lapin ne sont pas réactivés après excision par l'application intracellulaire d'ATP, ADP ou AMP en présence d'ions Mg^{2+} (Kajioka, 1991b) ; ils sont réactivés surtout par le GDP et très faiblement (comparé à l'action du GDP) par le GTP. Les analogues non-hydrolysables du GDP ne permettent pas la réactivation du canal et la présence d'ions Mg^{2+} n'est pas nécessaire ; par conséquent, il a été supposé que la réactivation du canal K_{ATP} se faisait en deux étapes : liaison du GDP sur un site (très sélectif pour ce nucléotide) et hydrolyse du GDP (peut-être une phosphorylation de la protéine-canal).
- certains dérivés de la fluorescine réactiveraient les canaux K_{ATP} en l'absence d'ATP au niveau cytoplasmique, quand ces canaux sont dans un état « de repos » ou « inactifs » (De Weille, 1992).

La fluoresceine et ses dérivés ont été utilisés pour identifier des sites de liaison de nucléotides dans différentes ATPases ou pompes ioniques ; De Weille a donc utilisé ces dérivés pour étudier les propriétés du ou des sites de nucléotides (ATP ou autres) des canaux K_{ATP} dans les cellules β du pancréas et les cellules cardiaques : il a constaté une réactivation de canaux « inactifs ». Par conséquent, la phosphorylation du canal n'est pas forcément nécessaire pour obtenir une réouverture, après un mécanisme de « run-down ».

- La trypsine, ajoutée sur la face cytoplasmique des canaux K_{ATP} peut diminuer au moins dans certaines préparations le mécanisme de « run down ». Cet effet a été étudié pour des canaux K_{ATP} présents dans des fragments de membrane excisés de cellules β du pancréas de souris (Proks, 1993) et de cellules de ventricule de lapin et de cochon d'Inde (Furukawa, 1993 et Fan, 1993), mais n'a pas été observé dans les cellules de ventricule du rat (Nichols, 1993).

L'action de la trypsine sur le mécanisme de « run down » a été attribuée à ses propriétés protéolytiques, puisque cette action est inhibée par un inhibiteur de la trypsine : on suppose qu'elle modifie une protéine régulatrice associée au canal ou enlève une partie du canal lui-même (partie responsable de l'état « de repos » ou « inactif » du canal K_{ATP}) ; son action permet d'éviter le passage de l'état « actif » à l'état « inactif ».

Ces études montrent aussi que l'application de trypsine sur la face cytoplasmique empêche l'inactivation par les ions Ca^{2+} des canaux K_{ATP} dans des fragments de membrane de myocytes cardiaques de lapin et de cochon d'Inde ; la trypsine réduit aussi l'effet inhibiteur de Mg^{2+} sur les canaux K_{ATP} de cellules β de pancréas de souris.

- Certains anions tels que le pyruvate et le glucuronate inverseraient le procédé de « run down » quand ils sont appliqués sur la face intracellulaire de fragments de membrane excisés ; l'étude a été faite sur des canaux K_{ATP} de muscles squelettiques du rat (Mc Killen, 1993). Ces anions semblent agir en stabilisant la structure de la protéine canal.

4.3. LES NDPs REGULENT LE CANAL K_{ATP}

Les nucléosides diphosphates (NDPs) jouent un rôle important dans la régulation des canaux K_{ATP} , cette régulation s'effectuant de diverses manières:

- les NDPs s'opposent à l'action de l'ATP sur le canal, ce qui provoque un déplacement vers la droite de la courbe concentration-réponse correspondante (Lederer, 1989). Ce résultat confirme l'idée que les NDPs activent les canaux K_{ATP} en s'opposant à la liaison de l'ATP sur le site « inhibiteur » ; et a été observé dans les cellules β du pancréas (Hopkins, 1992), les muscles squelettiques (Vivaudou, 1991) et le muscle cardiaque (Findlay, 1988c).

Certains nucléotides, comme l'ADP, peuvent même inhiber eux-mêmes l'ouverture du canal en l'absence d'ATP, mais à des concentrations très élevées (supérieures à 250 mM) ; ce que nous avons déjà vu dans la partie I.4.1. Cet effet inhibiteur ne requiert pas la présence de Mg^{2+} ; par conséquent, l'ADP peut être considéré comme un agoniste partiel du site « inhibiteur » du canal K_{ATP} .

Tout ceci implique que le quotient [concentration intracellulaire d'ATP] / [concentration intracellulaire d'ADP] est plus important que la concentration en ATP seule en ce qui concerne la régulation des canaux K_{ATP} .

- certains NDPs (UDP, GDP, CDP et IDP) peuvent activer des canaux K_{ATP} en l'absence d'ATP mais généralement en présence d'ions Mg^{2+} : ceci a été remarqué dans la plupart des tissus (muscle cardiaque, muscles squelettiques, cellules β du pancréas et cellules de muscles lisses). Cette activation est clairement observée après un mécanisme de « run-down » que nous avons décrit dans la partie I.4.2 et est généralement appelée « effet restaurateur ».

Le plus efficace des NDPs dans les cellules cardiaques de ventricule est l'UDP (Tung, 1991). Le $GDP\beta S$, un analogue faiblement hydrolysable du GDP, active aussi les canaux K_{ATP} en présence de Mg^{2+} (Allard, 1992). Par contre, l' $ADP\beta S$, un analogue d'ADP, ne permet pas l'activation des canaux (Findlay, 1988c).

Actuellement, on ne sait pas et on ne peut expliquer ce qui détermine l'efficacité des NDPs à activer les canaux K_{ATP} : ni les NTPs, ni les NMPs, ni le pyrophosphate ne peuvent, par exemple, entraîner l'activation des canaux K_{ATP} cardiaques alors que les NDPs sont très efficaces pour les réactiver (Tung, 1991).

Cet effet « restaurateur » est observé en l'absence d'ATP : on ne peut donc pas invoquer une compétition au niveau du site de liaison entre l'ATP et le NDP. De plus, quand un canal subit un phénomène de « run-down » et qu'il est réactivé par un NDP, il peut être inhibé ultérieurement par l'ATP avec la même valeur de constante d'inhibition K_i (≈ 20 micromoles) qu'en absence de NDP (Tung, 1991). Par conséquent, NDP et ATP ne sont pas en compétition. Ces résultats suggèrent bien l'existence d'un site spécifique pour Mg-NDP : ce site permet la réactivation du canal après un phénomène de « run down » et est différent du site inhibiteur. Nous reverrons cette hypothèse dans la partie I.4.5.

Jusqu'à présent, on n'explique pas totalement les différents effets des NDPs sur les canaux K_{ATP} : on suppose que les différents états du canal K_{ATP} (état « inactif », « fermé », « ouvert »...) gouvernent l'équilibre entre le mécanisme d'inhibition activé par l'ATP et le mécanisme de réactivation activé par les NDPs. Quand les canaux K_{ATP} sont ouverts de façon spontanée, les NDPs s'opposent à l'inhibition du canal par l'ATP. Quand les canaux ont subi un phénomène de « run down », les NDPs permettent la réouverture du canal, qui peut être à nouveau bloqué par l'ATP.

Ainsi, la régulation des canaux K_{ATP} par les NDPs est un phénomène dynamique, qui dépend beaucoup de l'état du canal.

4.4. LES KCOs ACTIVENT LE CANAL K_{ATP}

Comme nous l'avons vu dans la partie I.2, les KCOs appartiennent à différentes familles chimiques, et pourtant ils ont une propriété commune : ils ouvrent les canaux K_{ATP} . Cela suppose que différentes cibles existent au niveau du canal, que ces cibles sont éventuellement couplées de façon allostérique (Manley, 1993) et que différents mécanismes entrent en jeu pour activer le canal :

- les sites de liaison des KCOs sont généralement localisés sur la face intracellulaire des canaux K^+ ; cependant, le nicorandil est moins efficace pour ouvrir les canaux K_{ATP} de la veine porte du rat et de l'artère coronarienne du porc quand il est appliqué sur la face intracellulaire (Hiraoka, 1989).

Par contre, le pinacidil et le cromakalim peuvent activer ces canaux K_{ATP} en étant appliqué du côté intracellulaire (Kajioka, 1991a). Ces résultats indiquent que le nicorandil se lierait avec une plus grande affinité dans ces tissus sur un site extracellulaire différent du site de liaison intracellulaire des autres KCOs (pinacidil et cromakalim).

Le nicorandil peut aussi augmenter l'activité des canaux K_{ATP} cardiaques en étant appliqué sur la face intracellulaire, à condition que le canal soit activé par un NDP (Shen, 1991). Ces résultats indiquent que le nicorandil a aussi la capacité de se lier sur un site intracellulaire, et que ce site est lié au site de liaison des NDPs.

Il semblerait donc que le nicorandil peut se lier sur deux sites distincts, un site intracellulaire et un site extracellulaire : on peut supposer qu'il se lie de façon préférentielle sur l'un ou l'autre de ces sites suivant l'état dans lequel se trouve le canal.

- dans le coeur, il semble qu'une des premières cibles des KCOs soit le site « inhibiteur » du canal K_{ATP} . En effet, certains KCOs déplacent vers la droite la courbe concentration-réponse correspondant à l'effet inhibiteur de l'ATP. Ainsi, le HOE234 (cf. structure page 43) active les canaux K_{ATP} cardiaques simplement en s'opposant à l'inhibition de ces canaux par l'ATP (Terzic, 1993 et 1994a).
- certains KCOs [pinacidil, levromakalim, YM934 (cf. structure page 49)...] agiraient sur un site voisin du site « inhibiteur », et ainsi activeraient les canaux K_{ATP} en absence d'ATP (Shen, 1991 et Yamada, 1993). Mais cette activation peut nécessiter dans certains cas la présence de NDPs ou d'autres substances ; tout dépend de l'état dans lequel se trouve le canal.

Certains résultats illustrent bien ces constatations : ainsi, le pinacidil, appliqué à de faibles concentrations ($\leq 30 \mu\text{M}$) ne permet pas la réactivation de canaux placés au préalable dans un état « de repos ». Pourtant, cet ouvreur de canaux potassiques provoque à ces concentrations une augmentation remarquable de l'activité d'un canal, quand celui-ci est dans un état actif ou activé par des NDPs (Shen, 1991). Il semblerait qu'on puisse tout de même obtenir une réouverture de canaux K_{ATP} « au repos » en appliquant des concentrations en pinacidil de $30 \mu\text{M}$ à 1 mM (Fan, 1990).

Ceci souligne l'importance de l'état dans lequel se trouve un canal dans les cellules étudiées au moment de son activation par un KCO, et l'importance du site de liaison des NDPs dans la régulation des canaux. Il semblerait que dans les cellules β du pancréas et dans les muscles lisses, les NDPs jouent aussi un rôle essentiel dans l'action du diazoxide (Larsson, 1993) et du pinacidil (Kajioka, 1991a).

- les études de « binding » effectuées sur le site de liaison du glyburide (Gopalakrishnan, 1991) tendent à prouver que les KCOs ont un site tout à fait distinct du site des bloqueurs ; mais certaines données suggèrent qu'il existe un site pour certains KCOs qui serait couplé allostériquement (couplage négatif) avec le site des sulfonylurées hypoglycémiques (Quast, 1993b et Yamashita, 1995).
- il faut aussi souligner que des études ont été réalisées récemment sur la forme cristalline du cromakalim (Russell, 1996) : on suppose que l'étude de cette forme cristalline peut donner des informations électrostatiques et stériques sur le récepteur du cromakalim.

4.5. MODELES DE FONCTIONNEMENT DU CANAL K_{ATP} .

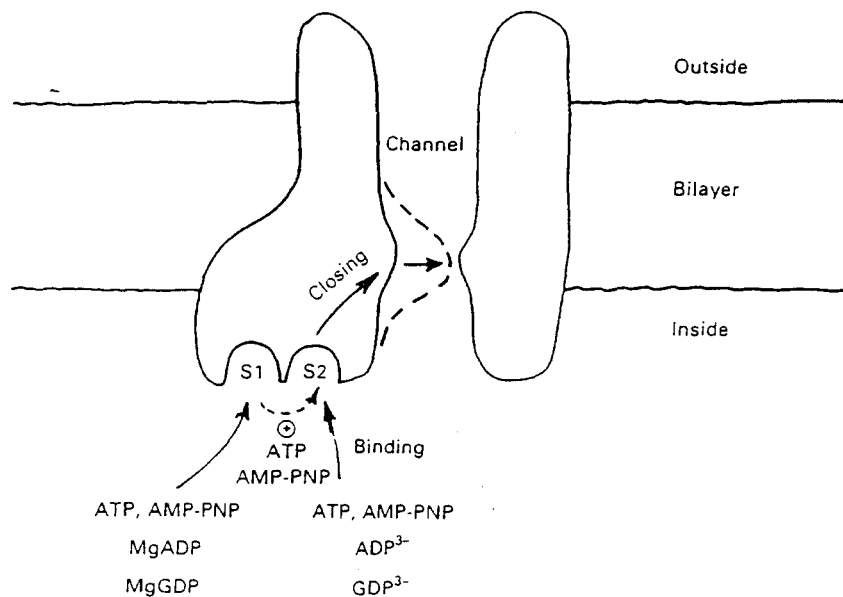
Il existe des « modèles » qui reprennent les différentes caractéristiques que nous venons de voir en ce qui concerne la régulation des canaux K_{ATP} ; j'ai choisi d'en présenter trois pour faire une synthèse de toutes les idées formulées dans les paragraphes précédents et surtout pour montrer l'évolution dans la compréhension de cette régulation :

- Lederer et Nichols (1989) ont proposé l'existence de deux sites de liaison pour les nucléotides (site 1 et site 2) et ont supposé que des phénomènes de coopérativité entraînent en jeu. Dans leur modèle, les deux sites sont identiques en l'absence de liaison : par contre, la liaison de l'ATP sur le site 1 va augmenter l'affinité du site 2 pour l'ATP, ce qui explique un nombre de Hill égal à 2 souvent obtenu dans les expériences.

Un nombre de Hill plus faible sera obtenu quand le canal est inhibé par l'ADP ou un autre nucléotide, car la liaison de ce nucléotide s'effectue sur un site et n'augmente pas l'affinité du deuxième site, ou l'augmente très peu.

La liaison d'un nucléotide sur le site 2 est absolument nécessaire car c'est cette liaison qui est responsable de l'inhibition.

Si on applique à la fois de l'ATP et un autre nucléotide, l'effet inhibiteur augmente (par rapport à l'application d'un nucléotide seul), ce qui suppose bien l'existence de deux sites distincts pour l'ATP et le nucléotide. Lederer et Nichols supposent que le nucléotide n'entre pas en compétition avec l'ATP pour se lier sur le site 1 : par contre la liaison de l'ATP sur le site 1 augmente l'affinité du site 2 pour le nucléotide, et par conséquent augmente le phénomène d'inhibition.

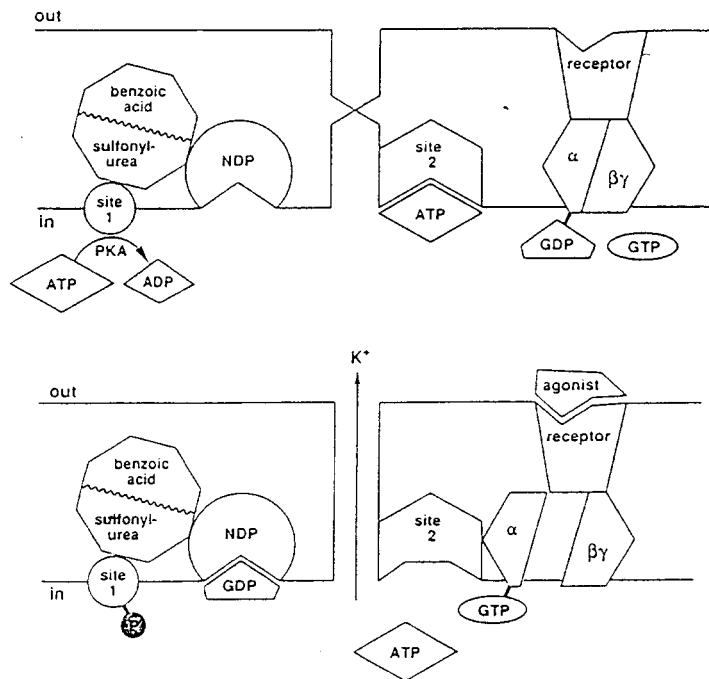


*modèle de Lederer et Nichols
(Lederer, 1989)*

Lorsque l'on se trouve en présence d'ions Mg^{2+} , de faibles concentrations d'ATP ou de GDP suffisent pour stimuler l'ouverture du canal : cela s'explique par le fait que MgADP ou MgGDP se lient de façon relativement spécifique au site 1, ce qui diminue la liaison de l'ATP sur ce site et par conséquent diminue aussi la liaison de l'ATP sur le site 2 (l'effet coopératif n'existe plus).

Dans les cellules β du pancréas, le canal K_{ATP} n'est pas bloqué par Mg-ATP et le nombre de Hill est de 1. Lederer et Nichols suggèrent d'adapter le modèle ci-dessus : un des sites lie les complexes Mg-NDPs, ce qui a pour effet de stimuler le canal ou n'a aucun effet ; l'autre site lie les nucléotides (ATP et autres) sans Mg^{2+} , ce qui conduit à l'inhibition de l'activité du canal. Dans ce modèle, les deux sites ne sont liés par aucune coopérativité.

- Edwards et Weston (1993) proposent un modèle qui s'appuie essentiellement sur des études de cellules β du pancréas et incorpore quelques caractéristiques de muscles squelettiques et muscle cardiaque.



*modèle d'Edwards et Weston
(Edwards, 1993)*

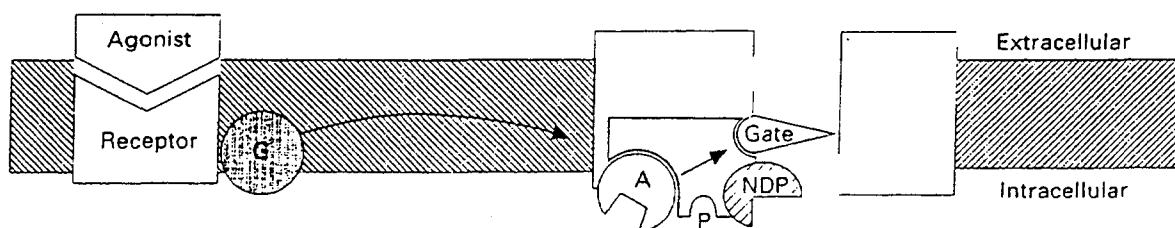
Un canal K_{ATP} aurait un site de phosphorylation (le **site 1**), un site pour l'ATP (le **site 2**) et un site pour les complexes Mg-NDPs (le **site NDP**). Ce site NDP permettrait d'induire l'ouverture du canal après une déphosphorylation du site 1 (mécanisme de « run-down »).

Ils envisagent aussi un site pour les inhibiteurs de canaux K_{ATP} (les sulfonylurées et les acides benzoïques) ; plusieurs études prouvent que ce site est étroitement lié au site 1 et au site NDP (Niki, 1990 et Schwanstecher, 1992) et certains pensent qu'il est aussi en relation avec l'activation d'une protéine G (Gopalakrishnan, 1991). Par contre, le site 2 n'aurait aucun lien avec le site des inhibiteurs.

Enfin, ils incorporent un récepteur couplé à une protéine G : l'activation de ce récepteur entraînerait une diminution de l'affinité du site 2 pour l'ATP et le GDP libéré par la protéine G se lierait au site NDP ce qui augmente l'ouverture du canal.

- Terzic, Tung et Kurachi (1994b) ont supposé qu'il existait une unité de transduction entre le site « inhibiteur » et le mécanisme d'ouverture du canal. Cette unité jouerait un rôle dans la transmission des signaux du site « inhibiteur » au site responsable de l'ouverture du canal. Elle serait régulée par une réaction de phosphorylation activée par le complexe Mg-ATP ou tout simplement par la liaison d'un complexe Mg-NDP.

Ainsi, un canal K_{ATP} aurait un site « inhibiteur » ; un site de « phosphorylation » et un site de liaison pour les Mg-NDPs.



modèle de Terzic

*A=site « inhibiteur »
 P=site de « phosphorylation »
 NDP=site pour les complexes Mg-NDP
 G=protéine G*

(Terzic, 1994b)

Quand l'unité de transduction est phosphorylée ou liée à un Mg-NDP, elle est opérationnelle et les signaux peuvent être transmis du site « inhibiteur » au site responsable de l'ouverture du canal. Quand l'unité est déphosphorylée et le site NDP libre, elle ne transmet plus aucun signal et le canal reste fermé.

Ce modèle souligne non seulement l'existence de deux sites distincts pour les nucléotides, mais aussi l'importance des complexes Mg-NDPs pour restaurer l'activité des canaux K_{ATP} après un phénomène de « run down ».

La différence entre ce modèle et celui d'Edwards et Weston se situe au niveau du site « inhibiteur » de l'ATP : Edwards et Weston supposent que ce site est indépendant du site NDP et du site de « phosphorylation » alors que Terzic pense que tous ces sites sont reliés par l'unité de transduction.

4.6. MODULATION DE L'OUVERTURE DU CANAL K_{ATP}

Plusieurs facteurs extrinsèques peuvent avoir une influence sur l'ouverture du canal :

- des conditions d'acidose ou d'accumulation de lactates peuvent activer les canaux K_{ATP} en diminuant leur sensibilité à l'ATP. Bien que les premières études sur ce sujet amenaient à la conclusion que le pH à l'intérieur de la cellule n'avait aucune influence sur l'activité du canal (Cook, 1984), des études plus récentes laissent supposer le contraire : la diminution du pH cytosolique influe sur l'inhibition des canaux K_{ATP} des muscles squelettiques par ATP^{4-} ou Mg-ATP (Davies, 1990) ; de même diminuer le pH de 7.6 à 6 déplace vers la droite la courbe concentration-réponse caractéristique de l'inhibition des canaux cardiaques par l'ATP (Koyano, 1993).

L'accumulation de lactates s'obtient à la seconde phase d'une glycolyse, qui augmente au cours d'une ischémie. Cette accumulation active les canaux K_{ATP} cardiaques de cochon d'Inde même en présence de 2 à 5 mM d'ATP (Keung, 1991) ; ces résultats s'obtiennent par des mesures en « patch-clamp » sur des cellules entières. Notons que la capacité des lactates à moduler les canaux K_{ATP} a aussi été étudiée en configuration « inside-out » sur des myocytes cardiaques de rat (Lederer, 1991).

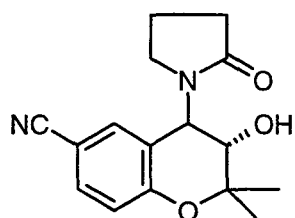
Dans toutes ces études, il est important de noter que l'effet du pH n'est pas forcément un effet direct sur la protéine-canal : il est possible que le pH modifie d'autres métabolites intervenant sur l'activité du canal.

- les canaux K_{ATP} peuvent être modulés par des neurohormones telles que la galanine, la somatostatine ou la vasopressine dans les cellules β du pancréas ; et par des neuromédiateurs tels que l'adénosine ou l'acétylcholine dans les myocytes cardiaques. Il a été proposé que les protéines G, sensibles à la toxine pertussique, lient les différents récepteurs de ces substances aux canaux K_{ATP} . L'ensemble de ces interactions a été détaillé par Edwards et Weston (1993).
- La sensibilité des canaux K_{ATP} à l'ATP peut aussi être modifiée par des facteurs intrinsèques à la protéine-canal (Deutsch, 1993). Dans les myocytes cardiaques, la sensibilité des canaux K_{ATP} envers l'ATP est réduite de plusieurs facteurs par un mécanisme, activé par Ca^{2+} . Ce mécanisme pourrait entraîner l'activation d'une protéine, puisque le site « inhibiteur » est sensible à la protéolyse de la protéine-canal par la trypsine.

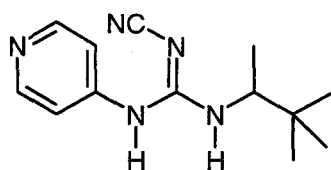
PARTIE II :

**CONCEPTION DE NOUVEAUX COMPOSES
OUVREURS DE CANAUX POTASSIQUES**

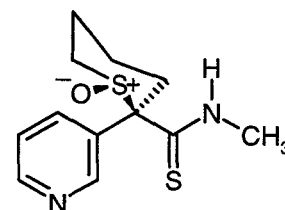
Le nombre d'agents chimiques possédant des propriétés activatrices de canaux K_{ATP} a fortement augmenté au cours de ces dernières années et peut actuellement se diviser en 8 classes chimiques principales (cf. partie I.1.2) :



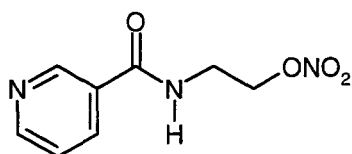
cromakalim (racémique)
levcromakalim (3S, 4R)



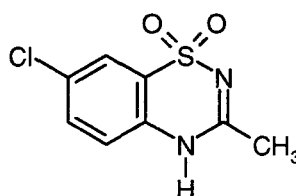
pinacidil



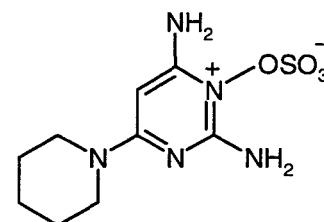
aprikalim



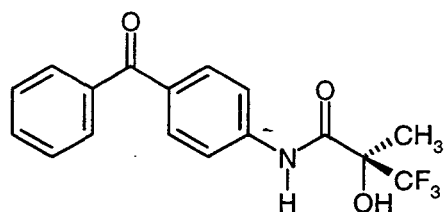
nicorandil



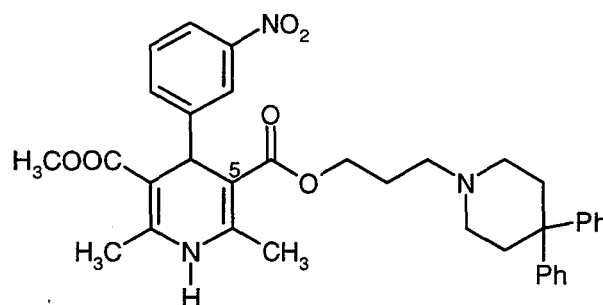
diazoxide



sulfate de minoxidil



ZD6169



niguldipine

Ces agents ont d'abord été proposés comme une nouvelle classe de vasodilatateurs pour le traitement de l'hypertension à cause de leur action relaxante sur les muscles lisses vasculaires. Les relations structure-activité décrites dans la littérature traitent donc surtout de l'activité anti-hypertensive qui peut être ou ne pas être entièrement due à l'ouverture de canaux K_{ATP} .

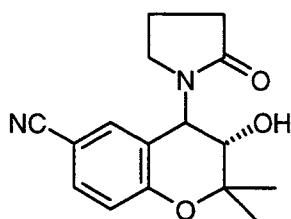
Actuellement, les différents travaux sur les KCOs s'orientent vers de nouvelles pathologies (asthme, ischémie cérébrale, maladie d'Alzheimer...) ; par conséquent, les relations structure-activité ne se limitent plus à l'étude de l'activité anti-hypertensive.

Cette partie a pour but de présenter les différentes études faites sur les familles d'ouvreurs de canaux potassiques, en particulier la famille du cromakalim, pinacidil et diazoxide ; de présenter les pharmacophores communs et d'expliquer comment nous sommes arrivés à travailler sur la série des quinazolinones et quinolinones.

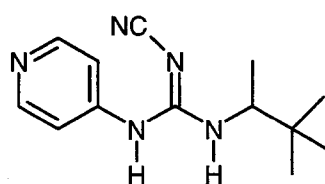
1. ETUDE COMPARATIVE DE TROIS FAMILLES D'ACTIVATEURS.

Une hypothèse très simple est à la base de plusieurs études et stipule que les effets biologiques des KCOs sont dus à des caractéristiques structurales communes. Pour l'instant, ces investigations pharmacochimiques se développent principalement autour de trois familles d'activateurs (pinacidil, cromakalim, diazoxide).

- recherches basées sur le pinacidil et le cromakalim :

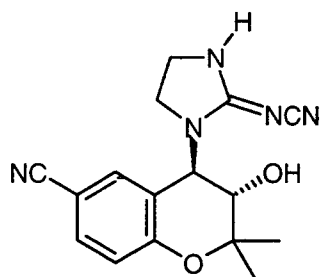


cromakalim

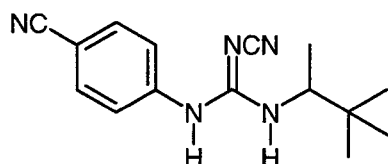


pinacidil

Pour confirmer l'hypothèse que ces deux KCOs ont des éléments de structure comparables entre eux, deux composés (**1** et **2**) ont été préparés en échangeant des motifs entre le pinacidil et le cromakalim :



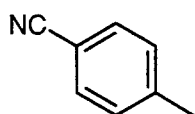
1



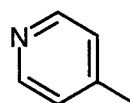
2
(BMS-182264)

Ces deux composés conservent le profil pharmacologique de leurs prédécesseurs : la molécule **2** est comparable au cromakalim et au pinacidil en tant qu'agent vasorelaxant, et la molécule **1** est approximativement 7 fois moins puissante (Atwal, 1992a et b).

Le changement entre le composé **2** et le pinacidil ne fait intervenir qu'une notion de bioisostérie ; le résultat pharmacologique n'a donc rien d'étonnant.

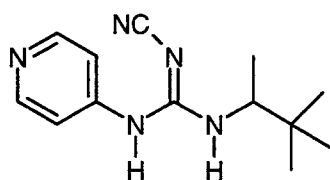


bioisostère de

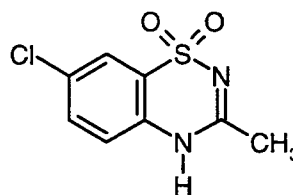


Par contre, le résultat obtenu avec le composé **1** suppose que le groupement NCN du pinacidil est comparable au groupement CO du cromakalim.

- recherches basées sur le diazoxide et le pinacidil :

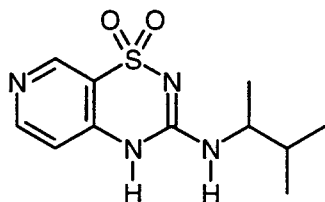


pinacidil

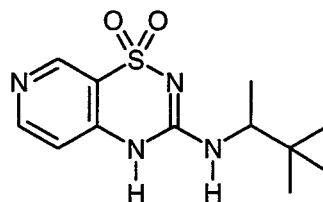


diazoxide

Le même type d'études a été réalisé en introduisant des éléments de structure du pinacidil dans le diazoxide, ce qui a conduit aux composés **3** et **4** (Pirotte, 1993a et 1994) :



3
(BPDZ 44)



4
(BPDZ 62)

Ces composés sont moins efficaces que le pinacidil et le diazoxide comme agents relaxants des muscles lisses ; cependant ils sont de puissants inhibiteurs de libération d'insuline dans les cellules β du pancréas de rat, ce qui indique une certaine sélectivité pour le tissu pancréatique. Ils sont plus actifs que le diazoxide, qui est connu pour être un puissant inhibiteur de libération d'insuline, mais qui ne fait aucune distinction entre les canaux K_{ATP} pancréatiques et les canaux K_{ATP} des muscles lisses vasculaires.

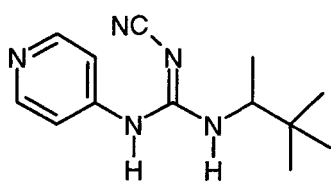
Ces deux études pharmacochimiques sont loin d'être exhaustives ; des études similaires ont été réalisées sur l'aprikalim et le cromakalim (Koga, 1993b), ce dont nous reparlerons dans la partie II.2.3.

D'un point de vue structural, des études comparatives du pinacidil, du diazoxide et du cromakalim (Dupont, 1995) ont permis de mettre en évidence certains points : les benzopyranes (cromakalim) et les benzothiadiazinedioxydes (diazoxide) ont des structures rigides, qui n'offrent que peu de degrés de liberté conformationnelle, tandis que les pyridylalkylcyanoguanidines (pinacidil) sont à priori beaucoup plus flexibles.

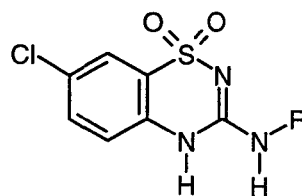
Mais une étude du pinacidil (Pirotte, 1993b) à l'état solide montre que les deux groupements NH guanidiques s'orientent en parallèle dans une même direction de l'espace et que le groupe CN est dirigé vers le noyau pyridine (cf. schéma page suivante).

Ce dernier est en légère oblique pour des raisons stériques par rapport au plan de la guanidine ; ce qui veut dire en d'autres termes, que l'on n'observe pas une coplanéité parfaite du noyau pyridinique avec le groupe cyanoguanidique.

Quoi qu'il en soit, ces études prouvent que le pinacidil présente une bonne analogie structurale avec les dérivés 3-aminoalkylés du diazoxide (DeTullio, 1995) :



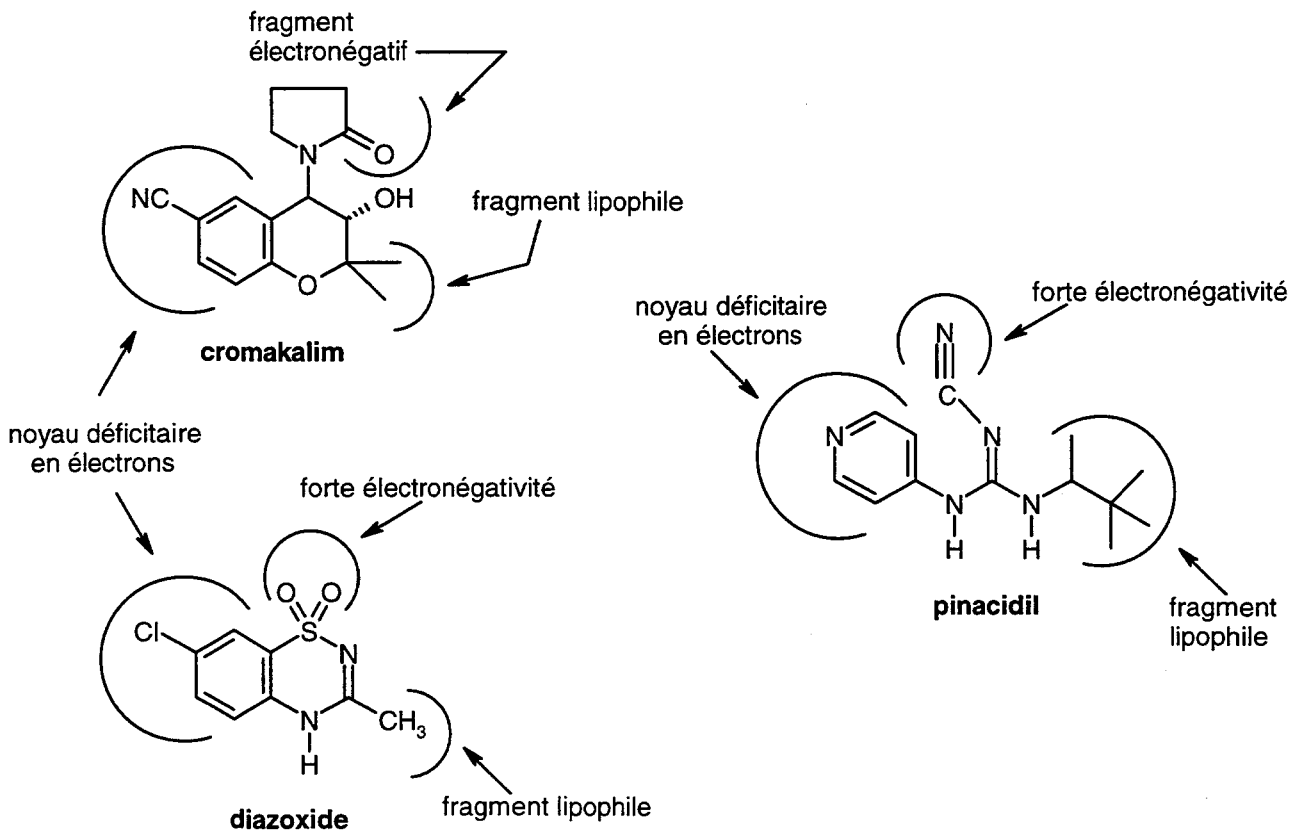
pinacidil



dérivés 3-aminoalkylés
du diazoxide

Le pinacidil est une arylcyanoguanidine alors que les analogues du diazoxide peuvent être vus comme des arylsulfonylguanidines.

Pour ces trois familles d'activateurs, il est intéressant de constater que des éléments de structure communs ou du moins comparables entre eux, jouent un rôle prépondérant pour favoriser l'activité anti-hypertensive de ces médicaments (cf. schéma page suivante).



Ainsi, on retrouve systématiquement (Pirotte, 1995a et Atwal, 1994a) :

- un noyau aromatique portant un ou deux groupements électroattracteurs, ou un noyau pyridinique, présentant l'azote dans les mêmes positions que les groupements électroattracteurs
- un fragment hydrocarboné lipophile
- un fragment hétéroatomique de forte électronégativité

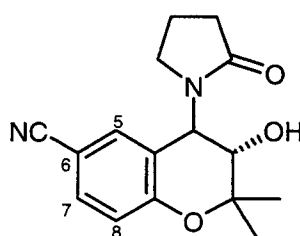
2. ANALYSE DE QUELQUES CARACTERISTIQUES DES KCOS

(Atwal, 1994b, Evans, 1994, Pirotte, 1995b, Primeau, 1995, Empfield, 1995, Evans, 1996)

2.1. 1^{ER} PHARMACOPHORE COMMUN AUX KCOS : LE NOYAU AROMATIQUE PAUVRE EN ELECTRONS.

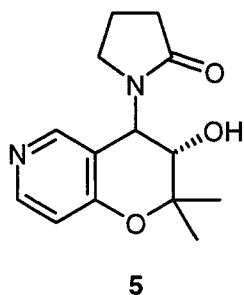
L'ensemble des relations structure-activité décrites dans la littérature s'accorde à dire que ce noyau aromatique déficitaire en électrons est une nécessité :

- la nature et la position du substituant sur le noyau benzénique intervient fortement sur l'activité de la molécule dans la famille des benzopyranes. Une étude sur l'activité anti-hypertensive d'analogues du cromakalim (Ashwood, 1986) prouve que l'activité est optimale quand un groupement nitro, trifluorométhyle, cyano ou acétyle se trouve en position 6 ; placer ce substituant en position 7 diminue la puissance d'un facteur 10 et le placer en position 8 rend la molécule pratiquement inactive.

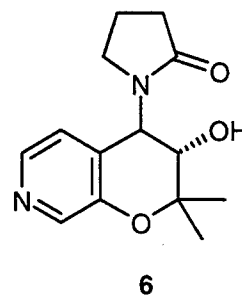


cromakalim

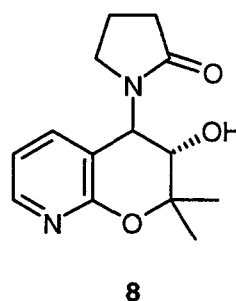
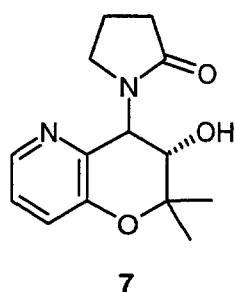
Le même résultat est obtenu sur des noyaux pyridiniques : la bioisostérie entre un noyau benzène porteur d'un groupement électroattracteur et le noyau pyridinique a été avantageusement exploitée pour les analogues du cromakalim et du pinacidil (cf. partie II.1.) ; il a aussi été montré qu'il est préférable que l'atome d'azote du noyau pyridinique se trouve en position 6 pour avoir une bonne activité. En effet, l'étude des molécules 5, 6, 7 et 8 conduit à cette conclusion (Burrell, 1990) : le composé pyrano[2,3-c]pyridine 6 est au moins 3 fois moins puissant que le composé pyrano[3,2-c]pyridine 5 ; de même les analogues pyrano[3,2-b]pyridine 8 sont au moins 20 fois moins puissants que la molécule 5.



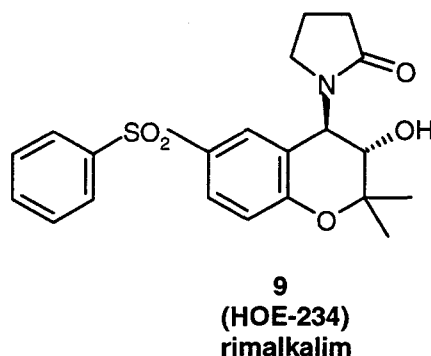
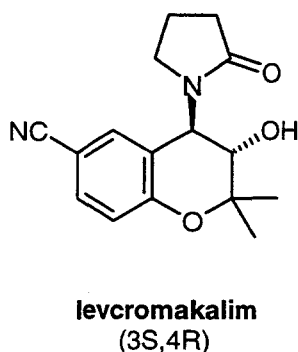
5



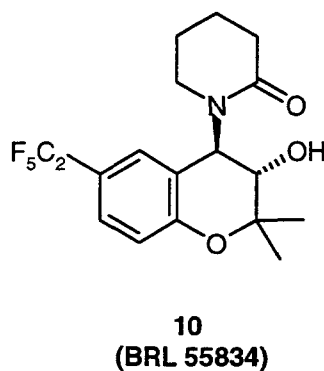
6



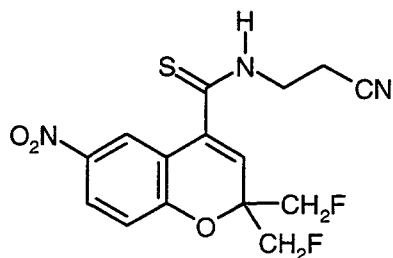
Parmi les substituants sur le noyau benzénique, le groupement $C_6H_5SO_2$ semble avoir un intérêt particulier : d'une part, on retrouve ce groupement dans la dernière famille de KCOs découverte (c'est-à-dire les carbinols tertiaires) ; d'autre part, on le retrouve dans le composé **9** qui est un analogue du levcromakalim.



Ce composé a un effet relaxant sur les muscles lisses des bronches et un effet sur les cellules cardiaques. Il est décrit comme bronchodilatateur à des concentrations trente fois inférieures à celles nécessaires pour activer les canaux K_{ATP} cardiaques. C'est pourquoi il est considéré comme un agent thérapeutique potentiel contre l'asthme. Cette sélectivité tissulaire serait due à la présence du groupement $C_6H_5SO_2$ sur le carbone C_6 du benzopyrane (Terzic, 1994a). Le composé **10** appartient à la même famille que le rilmakalim ; il possède un groupement pentafluoroéthyle en position 6 et présente une activité relaxante au niveau du poumon 10 fois plus importante que celle présentée par la même molécule possédant un groupement cyano (Buckle, 1990). Il est donc considéré comme un composé sélectif des tissus des voies respiratoires.

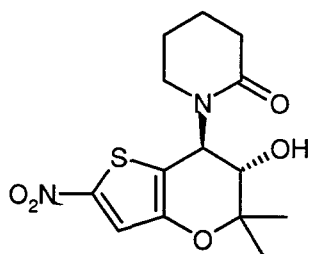


Pour vérifier l'hypothèse que les groupements électroattracteurs $C_6H_5SO_2$ ou C_2F_5 permettent une meilleure sélectivité, il pourrait être intéressant d'introduire un de ces groupements sur le composé **11**, qui a un effet supérieur sur les muscles lisses des bronches par rapport aux muscles lisses trachéaux (Empfield, 1995) ; le but étant d'augmenter la sélectivité bronchique.

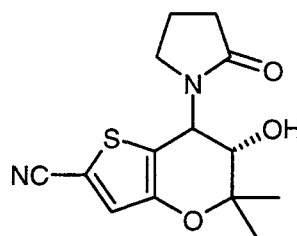


11
(KC-399)

- certaines études sur le cromakalim ont conduit à la synthèse de dérivés thiéno[3,2-b]pyranes. L'exemple le plus connu de la série est la molécule **12**, qui est dix fois plus puissante que le cromakalim en tant qu'agent anti-hypertensif et qui est présenté comme un agent thérapeutique potentiel pour le traitement de l'ischémie et l'angine de poitrine.



12
(RWJ 29009)

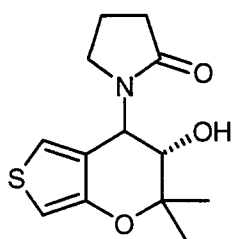


13

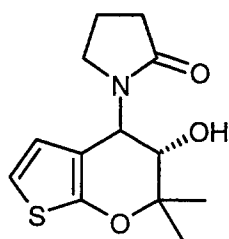
On peut considérer que le groupement nitro correspond au groupement cyano du cromakalim, tandis que le thiophène se superpose au noyau benzénique.

Il est d'ailleurs intéressant de noter que le dérivé thiéno[3,2-b]pyrane **13** du cromakalim est plus puissant (facteur 3) que ce dernier (Sanfilippo, 1992).

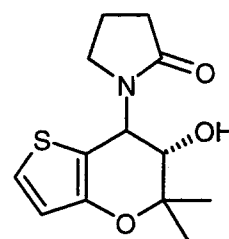
D'autres thiéno[3,2-b]pyranes ont été étudiés par la suite et les composés **14**, **15** et **16** présentent une activité antihypertensive similaire ; par conséquent, le système thiéno[3,2-b]pyrane semble donner une meilleure activité que le système benzopyrane (Press, 1993).



14

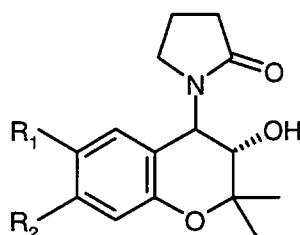


15

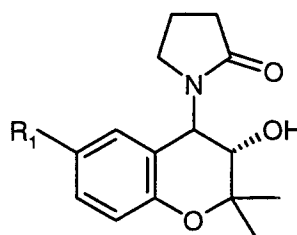
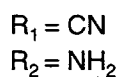


16

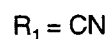
- le noyau benzopyrane peut être substitué sur les carbones C₆ et C₇. Cette constatation n'est pas récente, puisqu'une étude concernant l'activité anti-hypertensive (Evans, 1984) a montré que le composé **17** disubstitué en C₆ et C₇ était supérieurement actif au composé **18** monosubstitué en C₆. L'étude a été faite pour R₁ = CN, R₂ = NH₂ ou MeCONH et R₁ = NO₂, R₂ = NH₂ ou MeCONH ; la meilleure activité est obtenue quand R₁ = CN et R₂ = NH₂.



17

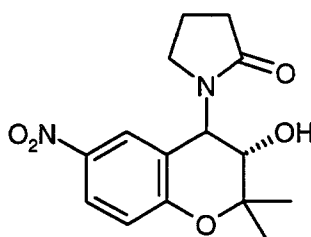


18



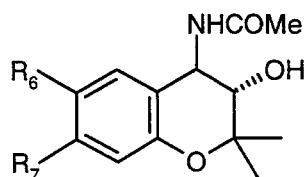
Cette disubstitution du noyau benzopyrane a été reprise dans d'autres études :

- l'incorporation d'un groupement amino ou acétylamino en position 7 de la molécule **19**, substitué en position 6 par un groupe nitro, permet d'augmenter l'activité anti-hypertensive de cette molécule (Ashwood, 1986).



19

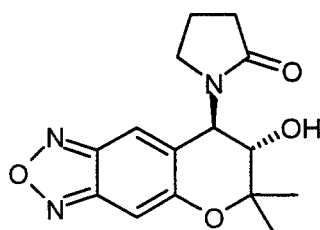
- dans la molécule **20** (Ashwood, 1990), la disubstitution la plus intéressante pour avoir une activité anti-hypertensive maximale est celle correspondant à l'introduction des groupements [6-bromo et 7-nitro] ou [6-cyano et 7-nitro].



20

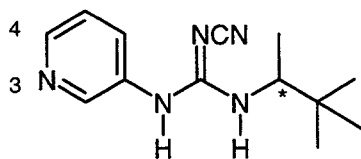
On peut considérer que la présence de deux groupements électroattracteurs permet d'augmenter encore plus le déficit en électrons du noyau aromatique.

Par analogie, il est intéressant de noter qu'un noyau benzoxadiazole peut être introduit en remplacement du noyau cyanophényle du cromakalim : on obtient ainsi le dérivé **21**, qui a été décrit en tant que puissant relaxant de muscles lisses, ayant une importante activité vasodilatatrice sur les vaisseaux coronariens (Uchida, 1994).

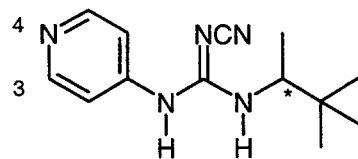


21
(NIP-121)

- en ce qui concerne la famille du pinacidil, les relations structure-activité ont montré que le composé N-3 pyridyl est généralement plus actif que le composé N-4 pyridyl, en ce qui concerne l'activité anti-hypertensive (Edwards, 1990).



22
(LY 222675)

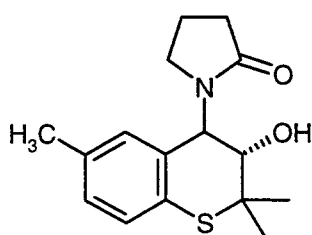


pinacidil

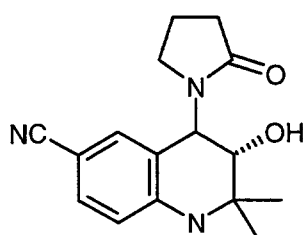
2.2. PHARMACOMOLUDATION DU NOYAU PYRANE DANS LE CROMAKALIM

De nombreuses études ont été réalisées pour remplacer le noyau benzopyrane du cromakalim et constater les conséquences au niveau de l'activité des produits dérivés :

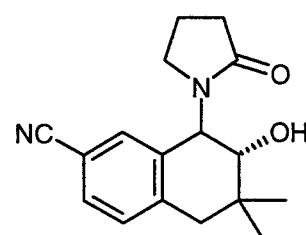
- le fait de remplacer le cycle pyrane par un cycle thiopyrane apporte peu de changement ; la molécule **24** a une activité comparable à celle du cromakalim (Smith, 1990). Par contre, l'oxydation de cette molécule en sulfoxyde ou sulfone (SO ou SO₂) conduit à des produits moins puissants. De même, les dérivés tétrahydroquinoline **25** et tétrahydronaphtalène **26** ont une action 10 fois moins importante comparés aux dérivés benzopyranes (Ashwood, 1991).



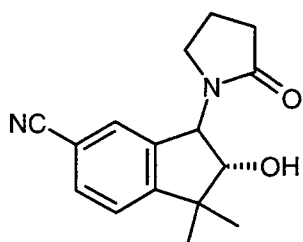
24



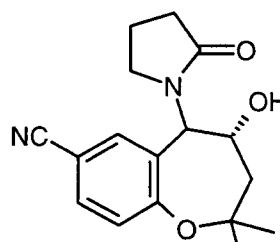
25



26



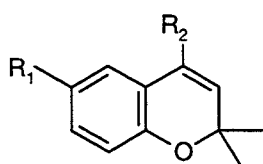
27



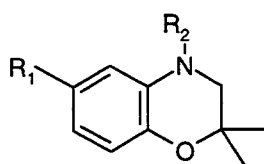
28

La taille du cycle introduit à la place du noyau pyrane a aussi été modifié : un cycle à 5 atomes comme dans le composé **27** entraîne une légère diminution de l'activité relaxante de muscles lisses au niveau des voies respiratoires malgré la perte de l'hétéroatome O ou S (Buckle, 1991a) ; par contre, la formation d'une benzoxépine **28** n'est pas souhaitable, car l'activité relaxante est largement diminuée (Buckle, 1991b).

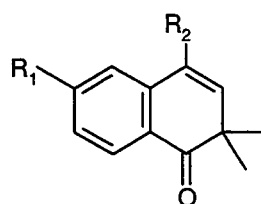
- d'autres études ont conduit à la formation des structures **29**, **30**, **31** et **32**.



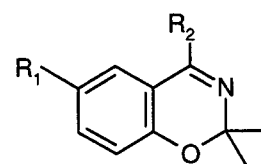
29



30

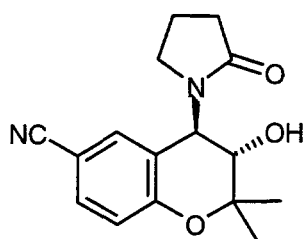


31



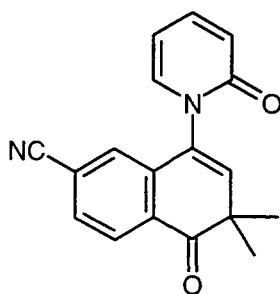
32

La plupart des dérivés du cromakalim possèdent deux atomes de carbone asymétriques ; les composés les plus puissants sont généralement ceux ayant une conformation 3S, 4R (le levcromakalim en est un bon exemple).

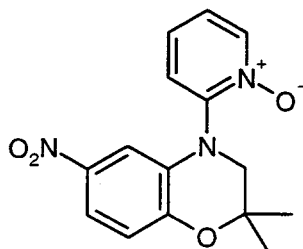


levcromakalim
(3S, 4R)

Cependant, la perte de chiralité que l'on observe dans les composés ci-dessous ne supprime pas leur action sur les canaux K_{ATP} . Plusieurs exemples le prouvent : ainsi, la molécule **33** a été décrite comme ayant une activité anti-hypertensive *in vitro* similaire à ses analogues benzopyranes, et ce dans la veine porte du rat (Almansa, 1993).



33
(UR-8225)

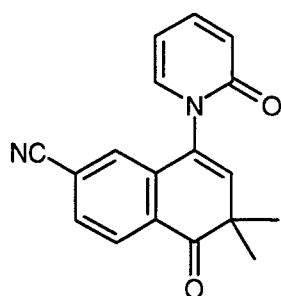


34
(YM-934)

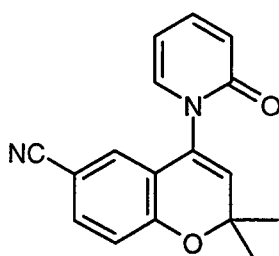
De même, la benzoxazine **34** est trois fois plus puissante que le cromakalim pour inhiber les contractions dans la veine porte de rat (Uchida, 1994). Par conséquent, la stéréochimie de la molécule n'intervient pas de façon primordiale dans l'activité.

2.3. 2EME PHARMACOPHORE COMMUN AUX $KCOs$: UN SITE DE FORTE ELECTRONEGATIVITE.

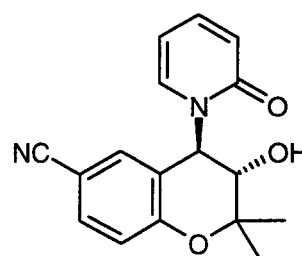
Ce pharmacophore a surtout été étudié au niveau du cromakalim ; de nombreuses variations ont été effectuées sur le carbone C_4 pour remplacer le noyau lactame. L'activité anti-hypertensive est optimale quand la taille de ce noyau est de 6 atomes (Ashwood, 1986) et qu'il est insaturé (Buckle, 1990) ; c'est pourquoi le groupement pyridinone a souvent été introduit dans les dérivés du cromakalim, les produits **33**, **35** et **36** en sont de bons exemples :



33
(UR-8225)



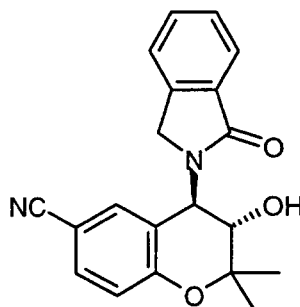
35
(bimakalim)



36
(émakalim)

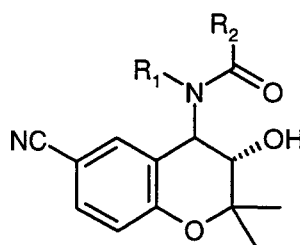
Les études autour de ce substituant 4 ne se sont pas arrêtés là, de nombreuses structures ont été introduites à la place du noyau pyrrolidinone du cromakalim :

- le célikalim **37** possède un groupement isoindolone en position 4 ; son activité anti-hypertensive est équivalente à celle du cromakalim, mais il a une caractéristique intéressante : son effet se prolonge au-delà de 24 heures ce qui peut être attribué à sa plus grande lipophilie par rapport au cromakalim.



37
(célikalim)

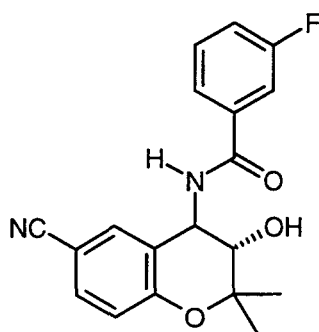
- de nombreux groupements amides acycliques ont été testés en position 4 ; l'activité optimale a été obtenu pour l'acétamide **38** ($R_1 = H$ et $R_2 = CH_3$) (Ashwood, 1990).



38

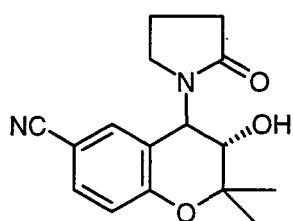
D'autres études ont abouti à la formation du composé Y27152 (**38**, $R_1 = \text{PhCH}_2\text{O}$ et $R_2 = \text{CH}_3$) qui exerce ses propriétés pharmacologiques via son métabolite Y26763 ($R_1 = \text{OH}$ et $R_2 = \text{CH}_3$) qui se forme *in vivo* (Nakajima, 1992). Cette métabolisation va entraîner un établissement plus lent de l'effet anti-hypertensif maximum et va réduire l'incidence sur la tachycardie.

Dans le même ordre d'idée, des benzamides ont été introduits en position 4, ce qui conduit à des composés ayant une activité anti-convulsante et anti-hypertensive. En ce qui concerne le produit **39**, il semblerait que l'activité anti-hypertensive soit principalement due à l'énantiomère 3S,4R tandis que les effets anti-convulsifs seraient dûs à l'autre énantiomère (Blackburn, 1993).

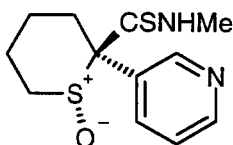


39

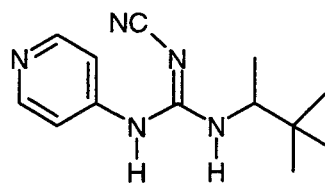
- nous avons vu précédemment que des études de comparaison entre différentes familles ont été effectuées ; la famille des benzopyranes a notamment été reliée à la famille de l'aprikalim et du pinacidil.



cromakalim



aprikalim

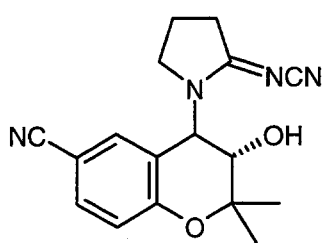


pinacidil

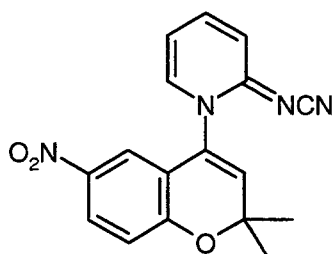
Ces études ont conduit à l'introduction en position 4 du cromakalim d'une chaîne thioamide, caractéristique de l'aprikalim (ce dont nous reparlerons dans la partie II.2.4.) ou ont conduit à l'introduction d'un groupe cyanoguanidique, caractéristique du pinacidil.

Plusieurs études ont été faites sur ce sujet :

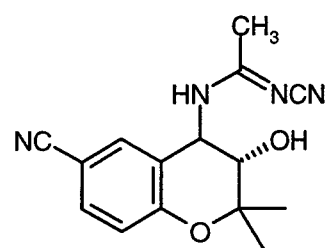
- nous avons déjà présenté dans la partie II.1. la molécule **1**, qui est légèrement moins puissante que le cromakalim en tant qu'agent relaxant (Atwal, 1992b).



1



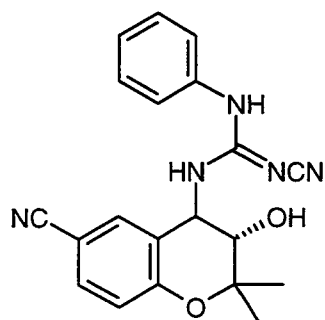
40
(SR-47063)



41
(KP-294)

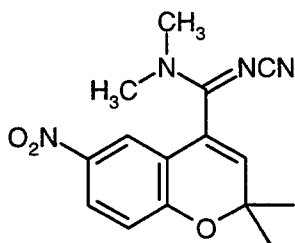
D'autres composés similaires ont été synthétisés : le produit **40** est par exemple 10 fois plus puissant que le cromakalim sur les muscles lisses des bronches (Martin, 1993) et le dérivé acyclique **41** a une activité anti-hypertensive similaire au cromakalim (Burrell, 1993).

D'autres études sur ces composés acycliques ont permis d'obtenir de puissants agents cardioprotecteurs ; le groupement méthyle a été remplacé par un groupement phényle et a conduit à la molécule **42** (nous reparlerons de ces molécules dans la partie II.2.5.).



42
(BMS-180447)

- le groupement amidine peut être rattaché directement sur le noyau benzopyrane, cela conduit au produit **43** qui présente une sélectivité importante pour les muscles lisses de la trachée par rapport à ceux de l'aorte (Burrell, 1993).

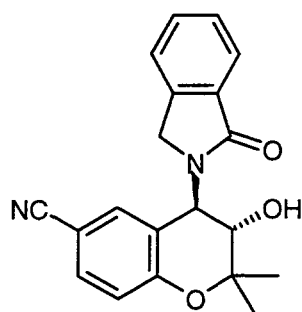


43

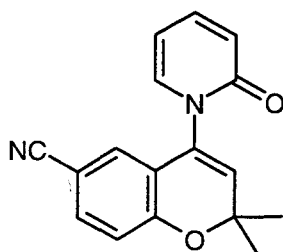
La présence du groupement NMe_2 est nécessaire car si on enlève un des méthyles ou si on essaie d'introduire une chaîne alkyle plus importante, on diminue l'activité.

De nombreux autres groupements ont été introduits en position 4, nous ne pouvons pas tous les détailler car ce n'est pas le but de notre travail, mais de nombreuses publications traitent du sujet (Primeau, 1995 ; Empfield, 1995 et Evans, 1996).

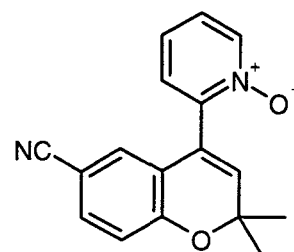
Il faut simplement encore souligner que des études de R.M.N. et de rayons X ont montré que pour des raisons stériques, le noyau lactame du cromakalim se place orthogonalement par rapport au système plan du benzopyrane (Cassidy, 1989). La même orientation est supposée exister pour l'indolone du célikalim **37**, pour la pyridinone du bimakalim **35** et pour la pyridine N-oxyde du composé Ro 31-6930 (**35**).



37
(célikalim)

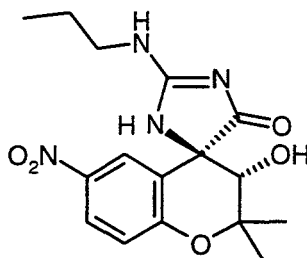


35
(bimakalim)



44
(Ro 31-6930)

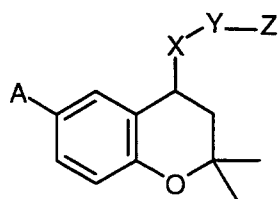
Dans le but d'approfondir cette étude, des analogues spiroimidazolones ont été effectués (Gadwood, 1993). Ces composés ont une bonne activité hypotensive et certains analogues sont considérablement plus puissants que le cromakalim que ce soit dans les études *in vitro* ou *in vivo*. C'est le cas du composé **45**, dont l'isomère S est 100 fois plus puissant que l'isomère R.



45

L'étude de ces molécules a permis à ses auteurs de supposer que le substituant en position 4 doit posséder un groupement accepteur de liaison hydrogène qui doit être situé à une certaine distance du carbone C_4 du benzopyrane.

Le plus souvent, cette distance correspondrait à trois liaisons comme le montre le schéma suivant :

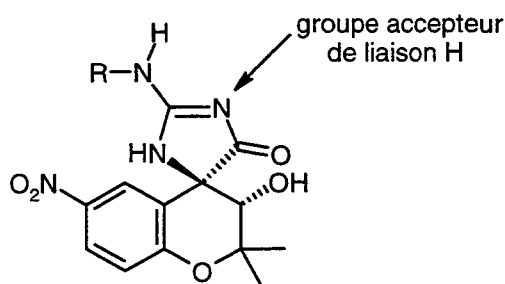


X = Y = N ou C

Z = groupement accepteur de liaison H

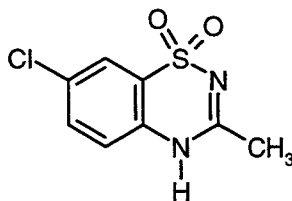
A = groupement électroattracteur

Dans ce schéma, Z est un groupement accepteur de liaison hydrogène et correspond à un atome (ou groupe d'atomes) riche en électrons (O, S, NCN, N) ; X et Y font généralement partie d'un noyau hétérocyclique. Dans le cas des analogues spiroimidazolones, le cycle spiro oblige le plan de l'imidazole à être perpendiculaire au plan du benzopyrane ; et le groupement accepteur de liaison H correspond dans ce cas à l'atome d'azote.



Cette disposition dans l'espace serait importante pour une bonne activité hypotensive, mais il reste quelques points à vérifier avant de pouvoir confirmer une telle hypothèse.

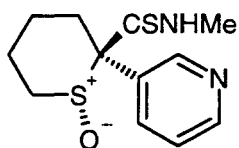
Dans le cas du diazoxide, le groupement SO₂ correspond au site de forte électronégativité et peut être aussi vu comme un groupement accepteur de liaison H. Seulement, d'après l'étude de Gadwood, ce groupement serait mal positionné si on veut obtenir une bonne activité hypotensive. Pour vérifier leur hypothèse, il faudrait introduire un noyau lactame ou un autre noyau isostère à la place du SO₂.



diazoxide

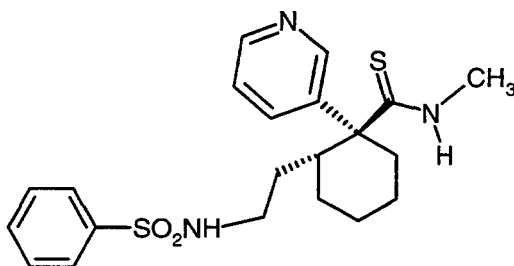
Cette modification pourrait augmenter la sélectivité du composé pour les muscles lisses vasculaires aux dépens des canaux K_{ATP} pancréatiques.

2.4. ETUDE DE L'APRIKALIM.



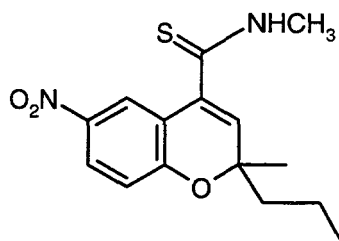
aprikalim

Les thioformamides constituent une autre classe d'agents anti-hypertensifs. Le remplacement du groupement sulfoxyde de l'aprikalim a fourni plusieurs relaxants de muscles lisses puissants. Le composé **46** en est un bon exemple, il relaxe l'aorte de rat à des concentrations nanomolaires (Brown, 1993) ; ce qui montre que le groupement sulfoxyde n'est pas nécessaire à l'aprikalim pour son activité sur les canaux K_{ATP} .



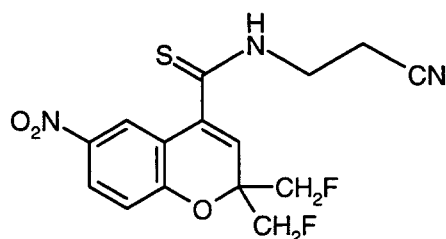
46
(RP-66784)

Il est intéressant de noter que le groupement N-méthylcarbothioamide qui est une des caractéristiques de l'aprikalim, a été introduit en position 4 du cromakalim. La nouvelle série de benzopyranes qui en découle a été décrite comme la famille de vasodilatateurs la plus puissante jusqu'à présent ; cette série présente en position 2 des groupements alkyles plus importants que les deux méthyles du cromakalim (Sato, 1993). La molécule **47** serait 10000 fois plus active que le cromakalim pour relaxer l'aorte de rat, mais présente très peu de sélectivité tissulaire.



47

De même, le dérivé **48** est 500 fois plus puissant que le levcromakalim pour relaxer l'aorte de rat et permet de diminuer l'effet de tachycardie réflexe généralement observé (Koga, 1993a).

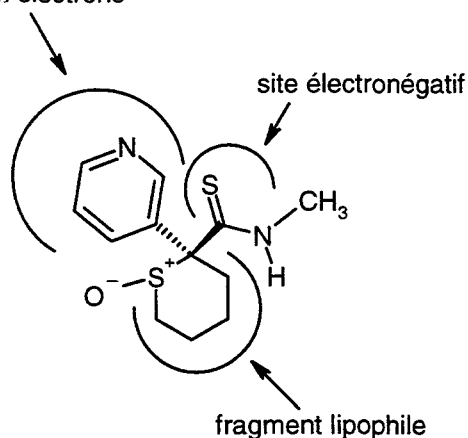


48
(KC-399)

Cette constatation est très importante car elle permet de rattacher la famille des thioformamides aux autres familles (cromakalim, pinacidil, diazoxide) :

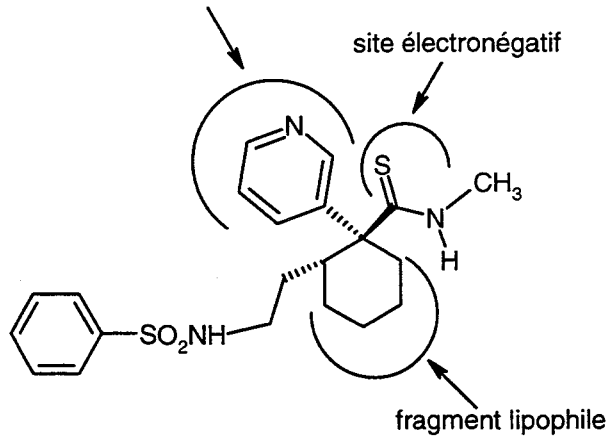
- la pyridine correspond au noyau aromatique déficitaire en électrons
- le groupement N-méthylthioamide correspond au site électronégatif
- en ce qui concerne le fragment hydrocarboné lipophile, il est peu probable qu'il s'agisse de la chaîne latérale phénylthioamide du composé RP-66784 car le groupe NH-SO₂ est très polaire ; mais on peut supposer qu'il s'agisse du cyclohexyle dans le cas du composé RP-66784 et du thianne oxyde dans le cas de l'aprikalim. On peut se demander si le groupe NH-SO₂ du composé RP-66784 ne correspond pas à l'oxygène du cromakalim ou à l'azote NH du pinacidil, capable de former des liaisons hydrogène.

noyau aromatique
déficitaire en électrons



aprikalim

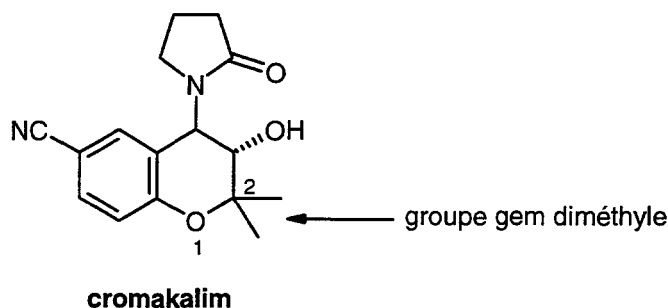
noyau aromatique
déficitaire en électrons



46
(RP-66784)

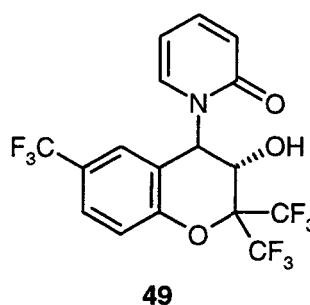
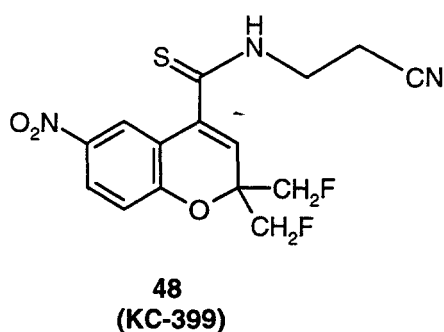
2.5. 3^{EME} PHARMACOPHORE COMMUN AUX KCOs : LE FRAGMENT LIPOPHILE

D'après les études effectuées (Ashwood, 1986 et Buckle, 1991c), la présence du groupe gem diméthyle dans le cromakalim est obligatoire pour avoir une activité importante ; cependant on ne sait pas si cette exigence est due à la stabilité conformationnelle que confère sa présence ou s'il existe une interaction entre ce groupement et le récepteur.



Il faut cependant noter que de petits changements sur ce carbone C₂ peuvent entraîner des effets très importants sur l'activité. Ainsi, l'incorporation de substituants difluorométhyles à la place des deux groupes méthyles augmente considérablement l'activité.

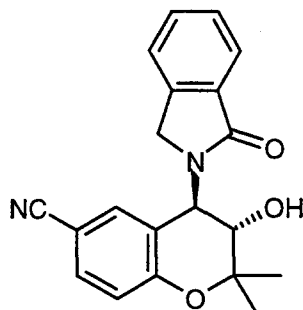
Le composé **48** est caractérisé par un développement de son activité plus lent, une durée d'action plus longue et une diminution de la tachycardie réflexe par rapport au levromakalim (Koga, 1993b).



Ces caractéristiques sont aussi observées dans le produit **49**, qui possède un groupe gem-trifluorométhyle et qui a été préparé pour des études sur les tissus des voies respiratoires (Fenwick, 1993).

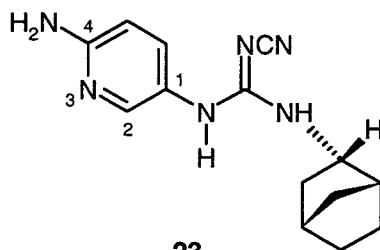
La capacité à prolonger les effets anti-hypertensifs des KCOs a été reliée au caractère lipophile de ces agents (Soll, 1991) ; les substituants CH₂F ou CF₃ prouvent qu'ils jouent un rôle important dans l'augmentation de la durée d'action.

Cette constatation avait déjà été faite avec le célikalim **37** : ce KCO est l'un des plus lipophiles et est caractérisé par une durée d'action très longue.



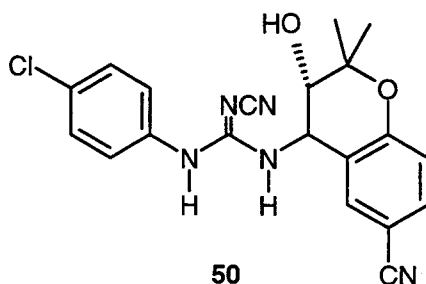
37
(célikalim)

Dans la famille du pinacidil, des études ont été faites pour introduire des substituants volumineux et voir si cela entraînait une augmentation de l'activité ; les modifications de la chaîne alkyle ont conduit à des analogues norbornyles (Takemoto, 1994). Le composé **23** est décrit comme un agent anti-hypertenseur aussi puissant que le pinacidil, mais aucun avantage par rapport à ce dernier n'a pour l'instant été décrit.



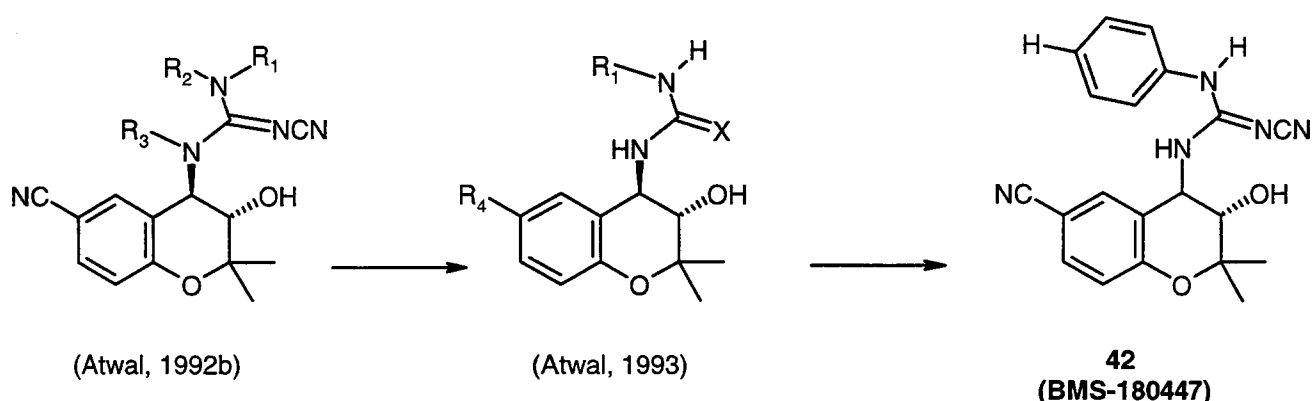
23
(AL 0670)

Le composé **50**, généralement considéré comme un dérivé du cromakalim, peut aussi être considéré comme un dérivé du pinacidil ; il aurait simplement un fragment lipophile particulier :



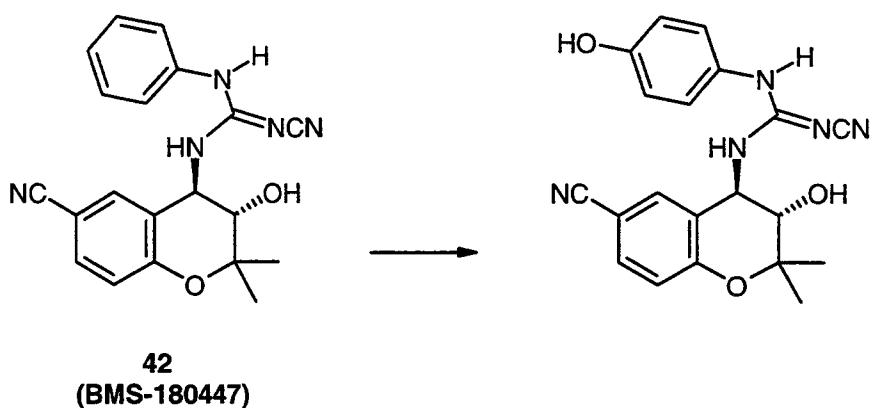
50
(BMS-180448)

Ce produit découle d'une étude faite sur le pinacidil et le cromakalim. Dans le but de montrer que ces KCOs ont des éléments de structure comparables entre eux (cf. partie II.1), plusieurs composés ont été préparés et l'étude a conduit à la molécule **42**, qui est comparable *in vitro* au cromakalim comme agent anti-ischémique, mais qui est 40 fois moins puissante que ce dernier *in vitro* comme agent vasorelaxant.

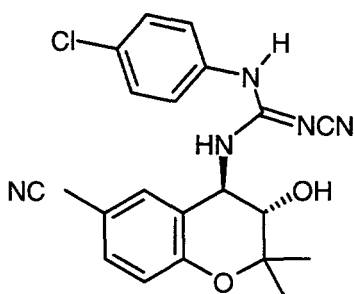


A partir de cette molécule **42**, deux autres questions ont été approfondies (Atwal, 1993 et 1995a) :

- ses 2 énantiomères (3S, 4R) et (3R, 4S) ont été préparés et leurs activités biologiques (anti-ischémique et vasorelaxante) ont été évaluées. Ainsi, une différence importante a été soulignée : les 2 énantiomères sont identiques pour l'activité vasorelaxante alors que l'énantiomère (3S, 4R) est supérieur à l'énantiomère (3R, 4S) pour l'activité anti-ischémique. Cette constatation confirme bien que les exigences structurales des KCOs sont différentes suivant l'activité étudiée.
- l'étude de son métabolisme chez le rat a montré une bonne biodisponibilité orale (70%), mais a montré un temps de demi-vie faible (1.7 heures) qui serait dû à une hydroxylation du noyau phényle en position 4.



Ces résultats ont obligé les auteurs à introduire un substituant en position 4 du noyau phényle donnant ainsi naissance au composé **50** (énantiomère 3S, 4R), qui possède alors un temps de demi-vie compris entre 7 et 12 heures (Grover, 1995).



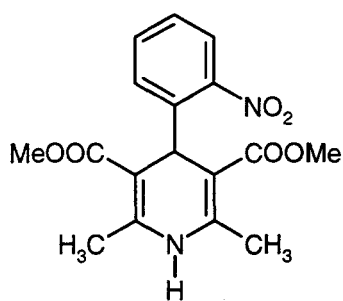
50
(BMS-180448)

Ceci souligne l'importance du métabolisme des composés testés in vivo, une mauvaise activité peut tout simplement être due à une dégradation trop rapide du composé.

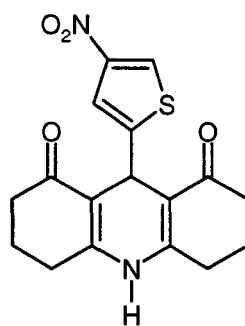
2.6. OUVREUR DE CANAUX K^+ ET BLOQUEUR DE CANAUX Ca^{2+}

Il est possible que des structures très proches aient des interactions tout à fait différentes avec les canaux ioniques. Plusieurs exemples le prouvent :

- la nifédipine est un bloqueur de canaux calciques appartenant à la famille des dihydropyridines ; le composé **51**, qui est aussi une dihydropyridine, agit principalement via un mécanisme d'ouverture de canaux K_{ATP} (Franck, 1993).

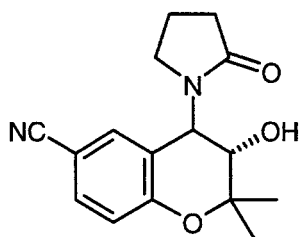


nifédipine

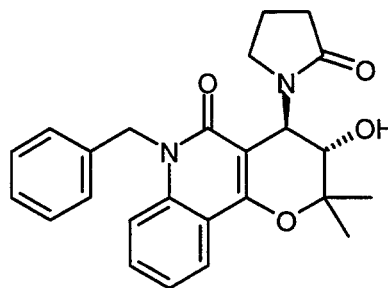


51

- le composé **52** est un analogue du cromakalim, et pourtant il agit en bloquant des canaux calciques (Atwal, 1992c) :



cromakalim



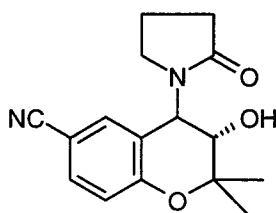
52

Ainsi, effectuer de petites modifications sur des modulateurs de canaux ioniques (ouvreurs de canaux potassiques et bloqueurs de canaux calciques) peut entraîner des conséquences importantes sur leur action et changer le type de canal sur lequel ils agissent au départ. Ceci n'a rien d'étonnant étant donné la grande homologie séquentielle entre les différentes protéine-canal.

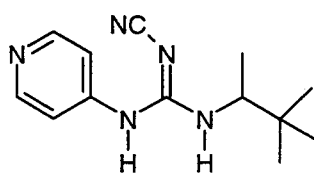
3. ASPECT CONCEPTUEL

Comme nous l'avons vu précédemment (cf. partie II.1.), de nombreux travaux ont déjà été consacrés à certaines séries chimiques ouvreurs de canaux K^+ , notamment celles des benzopyranes (type cromakalim), des guanidines (type pinacidil), et des benzothiadiazines (type diazoxide) :

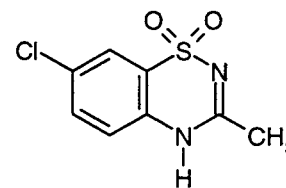
- le cromakalim a surtout été étudié pour ses propriétés myorelaxantes et a été abandonné en raison de ses effets secondaires trop marqués, notamment une tachycardie réflexe.
- le diazoxide est un des plus puissants inhibiteurs de sécrétion d'insuline et il se montre également très actif au niveau vasculaire ; on peut donc dire qu'il n'exerce que très peu de sélectivité tissulaire.
- le pinacidil, bien que nettement moins actif que le diazoxide au niveau pancréatique, est au niveau vasculaire bien plus puissant que ce dernier. Il se montre donc plus sélectif pour le canal K_{ATP} vasculaire.



cromakalim



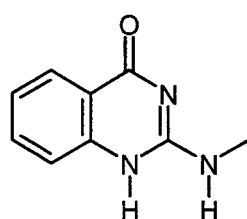
pinacidil



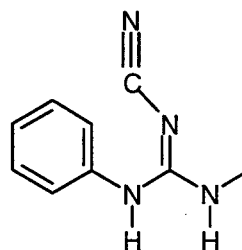
diazoxide

Malgré toutes les recherches déjà effectuées (cf. partie II.1 et II.2) , il n'en reste pas moins évident que chacune de ces séries n'a toujours pas délivré son représentant idéal en thérapeutique, le manque de sélectivité tissulaire limitant la pleine utilisation des KCOs comme agents thérapeutiques pour le traitement de cas pathologiques.

Nous avons également vu que modifier de façon subtile certaines molécules existantes peut entraîner des changements considérables dans le profil pharmacologique de ces molécules. C'est pourquoi, nous avons envisagé la création de molécules analogues du pinacidil et du diazoxide, s'appuyant sur la cyclisation d'un cycle potentiel d'une part, et sur les principes généraux de la bioisostérie d'autre part :

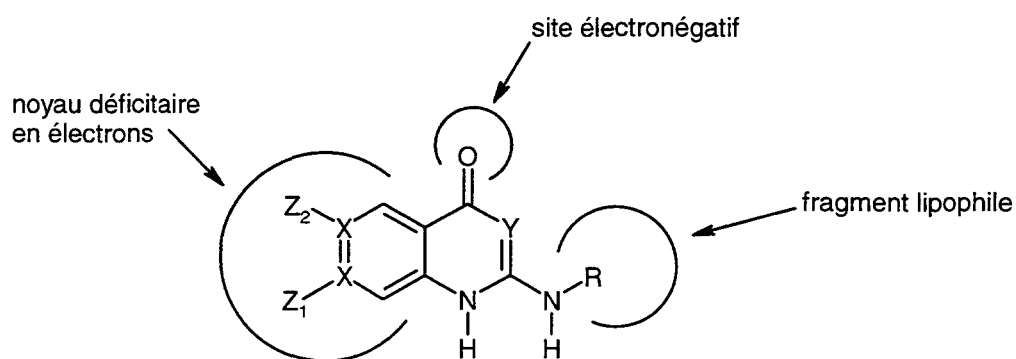


bioisostère de





Notre choix s'est donc porté sur la synthèse et l'étude biologique des familles de composés suivants. Ces composés remplissent les impératifs structuraux (groupe électroattracteur sur le cycle aromatique ou cycle pyridinique, ensemble lipophile, groupe électronégatif) définis précédemment.



R = groupe lipophile

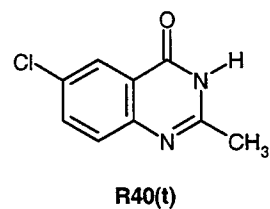
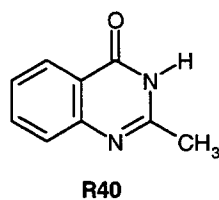
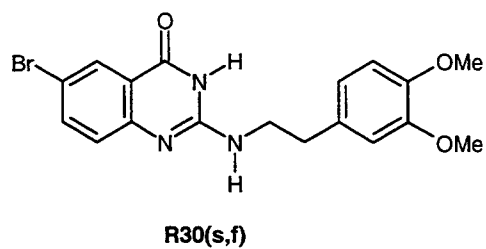
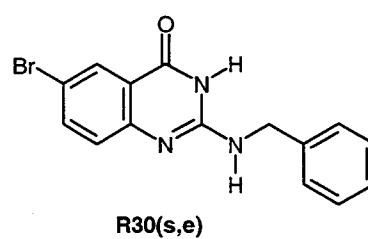
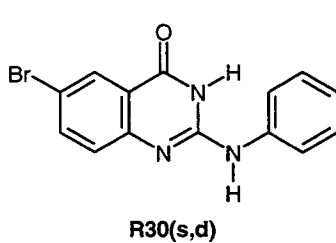
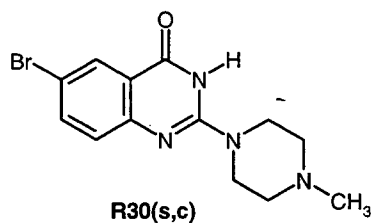
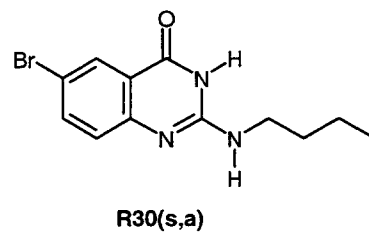
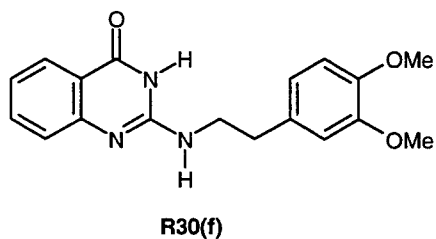
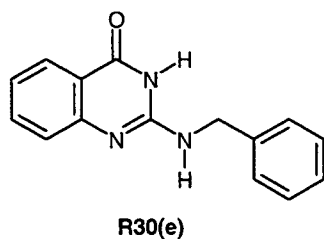
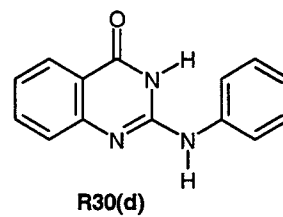
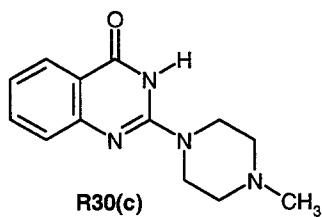
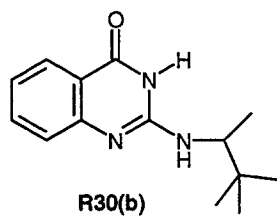
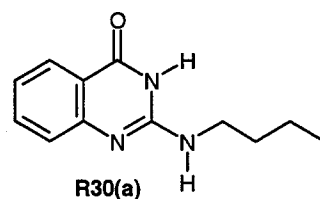
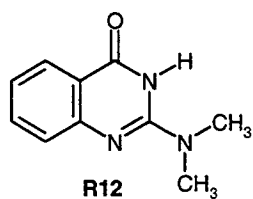
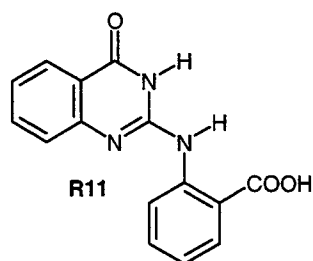
(X-Z₁ ou X-Z₂) = (N ou C-Z) avec Z = Cl, Br, F, NO₂

Y = N ou CH

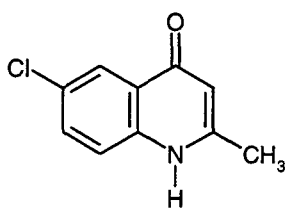
Pour l'instant, nous nous sommes limités à l'étude des quinazolinones (X-Z₁ = CH ; X-Z₂ = C-Z ; Y = N) et des quinolinones (X-Z₁ = CH ; X-Z₂ = C-Z ; Y = C).

Les molécules réalisées au cours de notre étude sont récapitulées dans les pages suivantes :

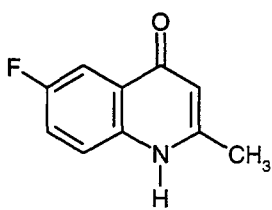
série quinazolinone



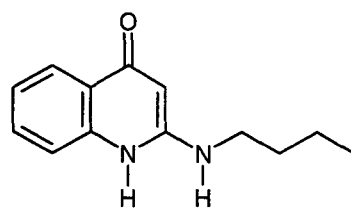
série quinolinone



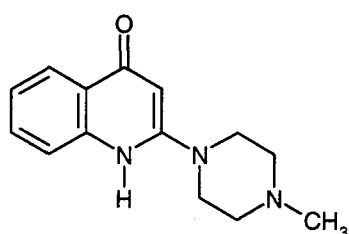
B0(t)



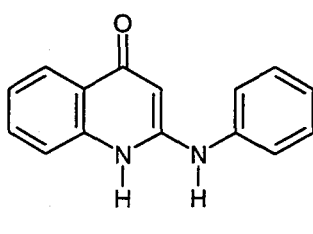
B0(u)



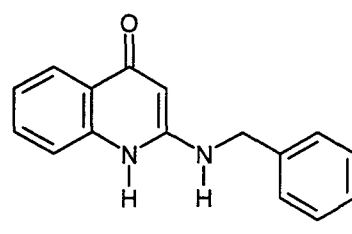
B50(a)



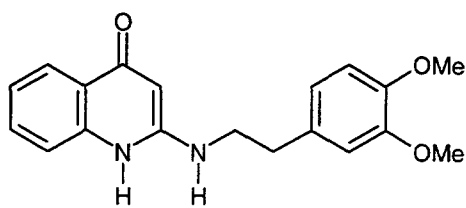
B50(c)



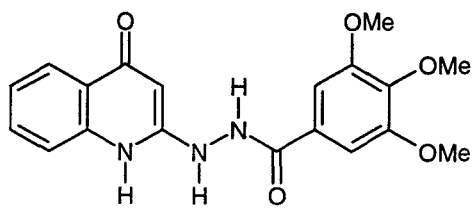
B50(d)



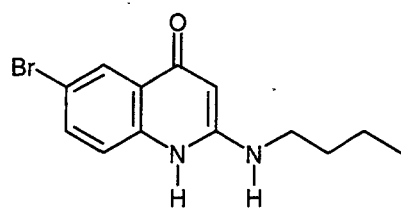
B50(e)



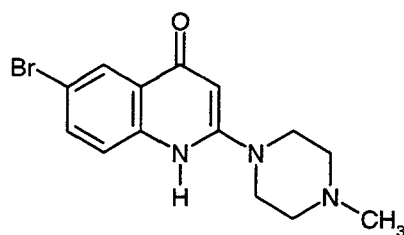
B50(f)



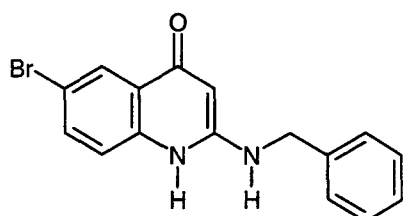
B50(g)



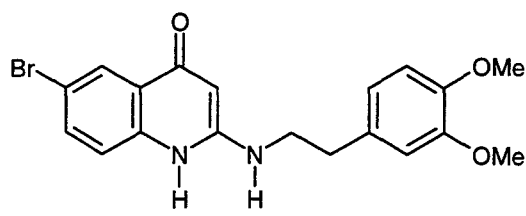
B50(s,a)



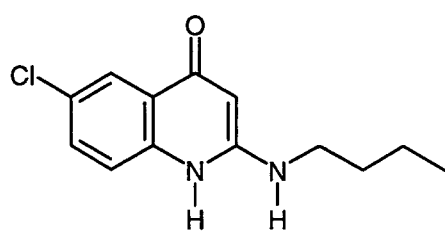
B50(s,c)



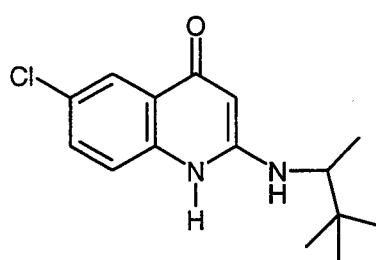
B50(s,e)



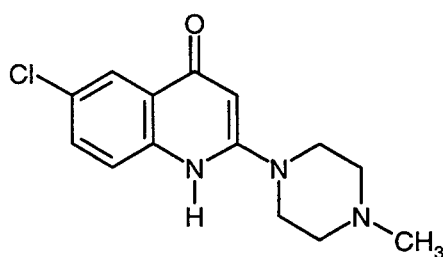
B50(s,f)



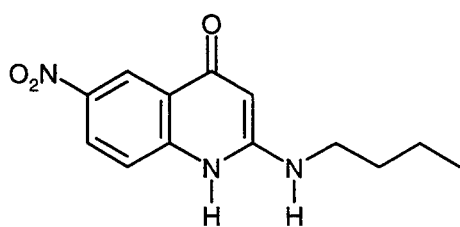
B50(t,a)



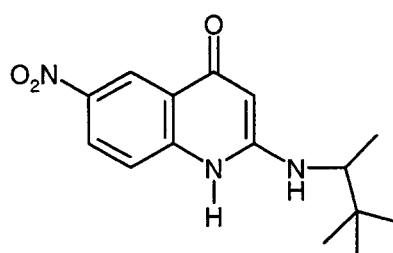
B50(t,b)



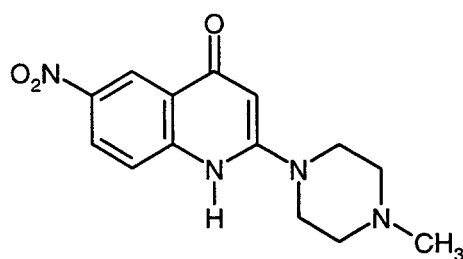
B50(t,c)



B50(v,a)



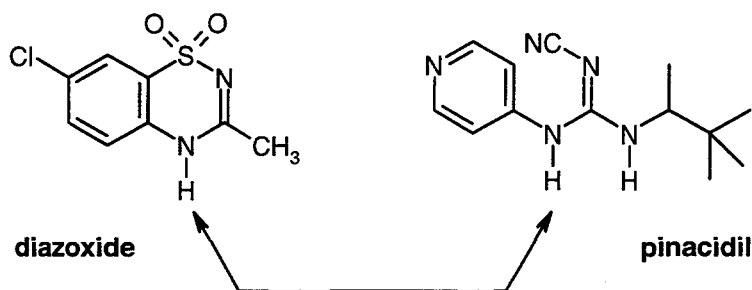
B50(v,b)



B50(v,c)

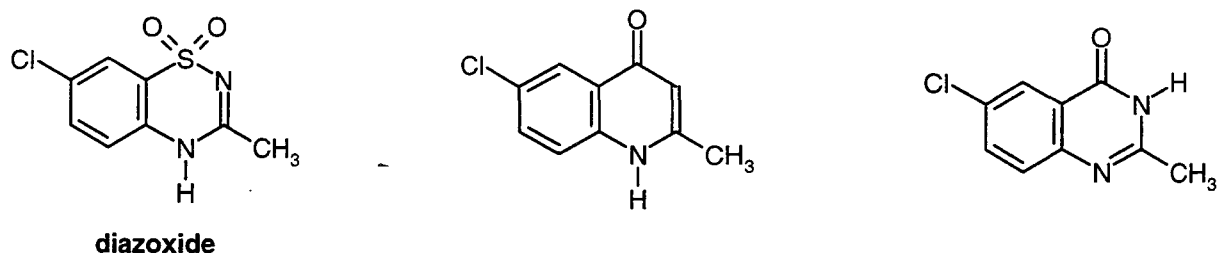
Il est important de souligner certains points :

- certaines études (Dupont, 1995) ont montré que le pinacidil et le diazoxide présentent, dans une position topologiquement superposable un fragment NH à caractère faiblement acide. Dans le cas du pinacidil et de certains de ses analogues, ce fragment a été proposé comme site probable de la formation d'une liaison hydrogène forte avec un élément du récepteur biologique de ces molécules (Manley, 1992).



Les quinazolinones et les quinolinones que nous avons étudiées peuvent présenter un fragment NH à caractère faiblement acide, tout dépend de la structure qu'elles adoptent. C'est pourquoi des études structurales sur nos produits sont nécessaires (cf. partie III.6.).

- des 2-méthyl-4-quinolinones et 2-méthyl-4-quinazolinones ont été réalisées dans le but d'obtenir des analogues du diazoxide.



Nous voulons de cette manière atteindre plusieurs objectifs :

- évaluer le pouvoir activateur de canaux K_{ATP} de nos analogues structuraux sur différents modèles d'investigation *in vitro* (par exemple, les cellules β pancréatiques et l'aorte).
- obtenir des spécificités tissulaires différentes de celles des composés déjà connus.

PARTIE III :

**SYNTHESE DE NOUVEAUX COMPOSES
OUVREURS DE CANAUX POTASSIQUES**

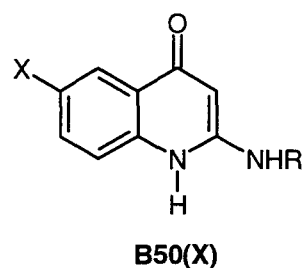
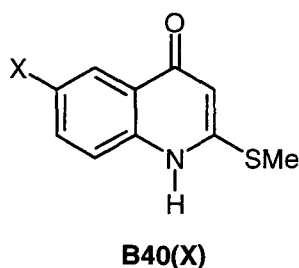
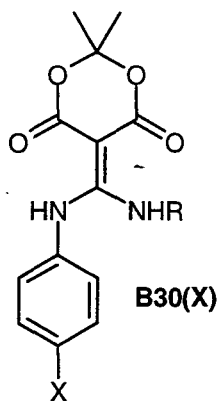
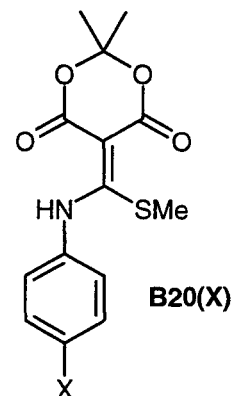
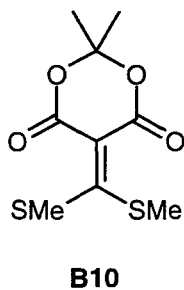
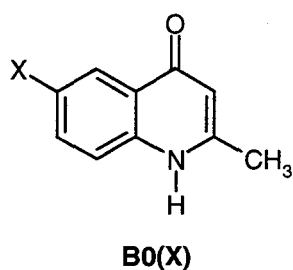
REMARQUES GENERALES

I- Numérotation des molécules

L'ensemble des molécules que nous avons étudiées peut se classer en trois catégories :

- les molécules appartenant à la série quinolinone, qu'il s'agisse des intermédiaires de synthèse ou de la quinolinone finale, seront précédées de la lettre **B**.

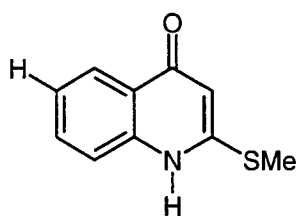
On distingue 6 structures principales :



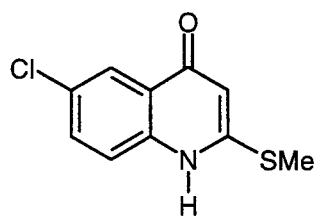
Le substituant X présent sur la molécule est précisé par la lettre **s**, **t**, **u** ou **v**. Quand X = H, aucune lettre n'est indiquée entre parenthèses.

X	H	Br	Cl	F	NO ₂
lettre	-	s	t	u	v

exemples :



B40

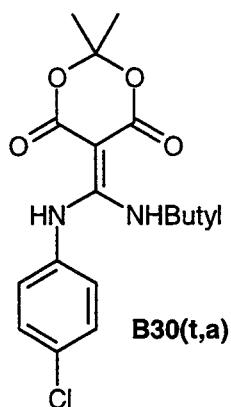


B40(t)

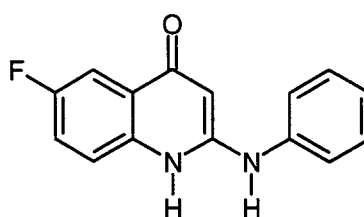
L'amine NHR présente dans les structures B30(X) et B50(X) est précisée par les lettres **a**, **b**, **c**, **d**, **e** et **f**. Quand il s'agit d'hydrazines, les lettres **g** et **h** sont utilisées.

NHR	lettre
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	a
NHCH(CH ₃)C(CH ₃) ₃	b
N-méthylpipérazine	c
NHPh	d
NHCH ₂ Ph	e
NHCH ₂ CH ₂ Ph(OMe) ₂	f
NHNHCOPh(OMe) ₃	g
NHNHCOPhCl	h

exemples :



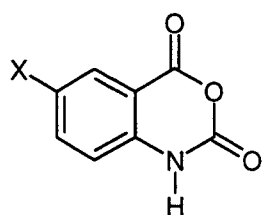
B30(t,a)



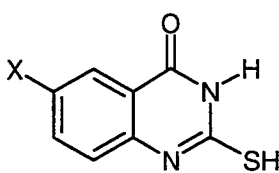
B50(u,d)

- les molécules appartenant à la série quinazolinone, qu'il s'agisse des produits initiaux, intermédiaires ou finaux, seront précédées de la lettre **R**.

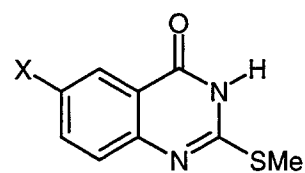
On distingue 5 structures principales :



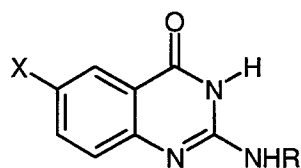
R0(X)



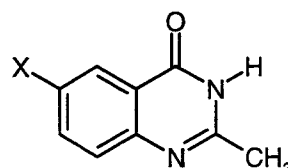
R10(X)



R20(X)



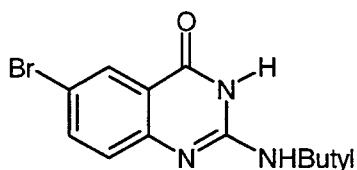
R30(X)



R40(X)

Comme dans la série des quinolinones, les substituants X sont précisés par les lettres s à v et les amines NHR sont précisées par les lettres a à f .

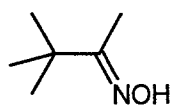
exemple :



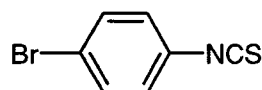
R30(s,a)

- les intermédiaires utilisés pour la synthèse d'isothiocyanates ou la synthèse de 3,3-diméthyl-2-butylamine sont précédées de la lettre **M**.

exemples :



M11

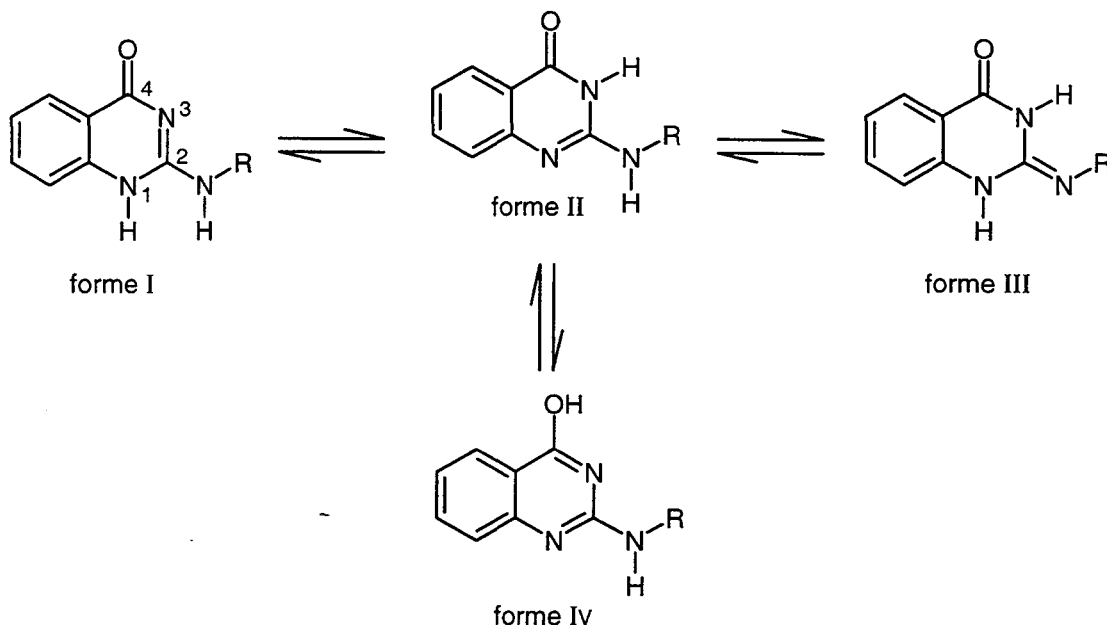


M5

II- Structures des quinolinones et des quinazolinones

Les 2-alkylamino-4-quinazolinones que nous avons étudiées ont quatre formes tautomères possibles :

- la première avec la double liaison entre C₂ et N₃ (forme I)
- la deuxième avec la double liaison entre N₁ et C₂ (forme II)
- la troisième avec la double liaison entre C₂ et l'azote exocyclique de la fonction « guanidique » (forme III)
- la quatrième présente une structure quinazolinole, avec deux doubles liaisons, une entre N₁ et C₂, et l'autre entre N₃ et C₄ (forme IV)



Dans la littérature, on parle aussi bien de quinazolin-4(1H)-one, que de quinazolin-4(3H)-one ou de quinazolin-4-ol. Par contre, la forme **III** n'est jamais utilisée en nomenclature.

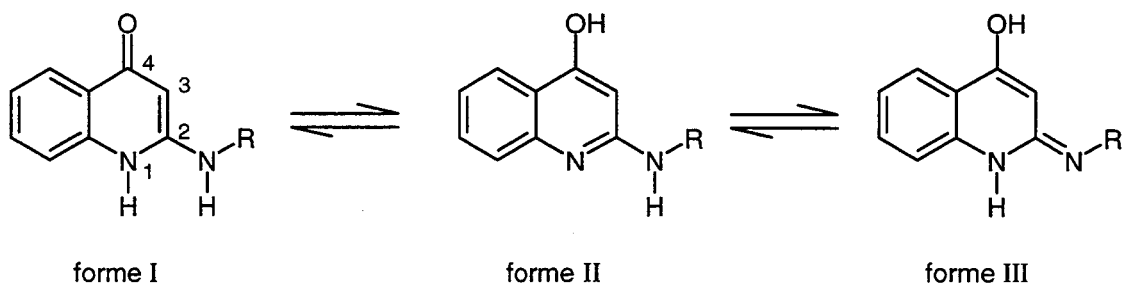
Dans l'ensemble de notre travail, nous avons choisi d'utiliser la forme **II** pour représenter et nommer nos molécules. Nous parlerons donc de 2-alkylamino-3,4-dihydro-4-quinazolinone.

Cependant, il faut souligner qu'une étude spectroscopique UV (cf. partie III.6.3.) nous laisse actuellement supposer que nos dérivés existeraient majoritairement sous la forme **I** en solution.

Les 2-alkylamino-4-quinolinones que nous avons étudiées ont trois formes tautomères envisageables :

- la première avec la double liaison entre C₂ et C₃ (forme I)

- la deuxième présente une forme énol avec deux doubles liaisons, une entre C₃ et C₄ et l'autre entre N₁ et C₂ (forme II)
- la troisième présente aussi une forme énol, une double liaison entre C₃ et C₄ et l'autre entre C₂ et l'azote exocyclique de la fonction NHR (forme III)



Dans la littérature, on parle de quinolin-4(1H)-one et de quinolin-4-ol. Nous avons choisi d'utiliser la forme I et de parler de 2-alkylamino-1,4-dihydro-4-quinolinone. L'étude spectroscopique UV que nous avons réalisée (cf. partie III.6.3.) prouve que nos molécules existent majoritairement sous cette forme I en solution.

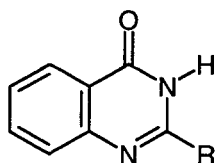
1. STRATEGIE DE SYNTHÈSE DE LA SÉRIE QUINAZOLINONE

La synthèse des quinazolines et des quinazolinones a largement été traitée dans la littérature (Armarego, 1979). Notre objectif a été de synthétiser d'une part des 2-amino-4-quinazolinones et d'autre part des 2-méthyl-4-quinazolinones.

1.1. SYNTHÈSE DES 2-AMINO-4-QUINAZOLINONES

Une recherche informatique (serveur STN, base de données REGISTRY) basée sur la formule brute et la nomenclature de nos molécules nous a permis de savoir si celles-ci avaient déjà été synthétisées et portaient un « registry number ».

Le tableau suivant résume les résultats obtenus :



R	Registry Number
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	33080-94-3
N-méthylpipérazine	16822-65-4
NHCH(CH ₃)C(CH ₃) ₃	-
NHPh	4248-15-1
NHCH ₂ Ph	1791-50-0
NHCH ₂ CH ₂ Ph(OMe) ₂	-

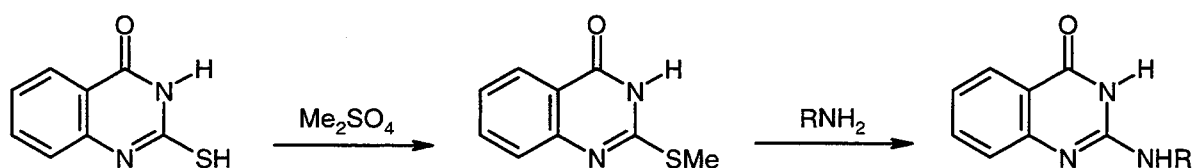
L'obtention de ces « Registry Number » nous a permis de rechercher les articles décrivant ces composés.

Les molécules de la série portant un brome en position 6 sur le noyau aromatique n'auraient pas non plus été répertoriées (recherche faite sur le serveur DIALOG, base de données CHEMSEARCH).

1.1.1. (2-butylamino)-4-quinazolinone

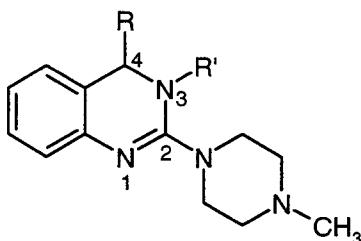
Cette molécule a été étudiée en tant qu'agent hypoglycémique (Gupta, 1971). Elle découle de variations structurales faites sur la 2-(4-méthylpiperazino)-4-quinazolinone. Celle-ci avait été conçue en tant que calmant au niveau du système nerveux central, et s'était révélé avoir une activité hypoglycémique importante.

D'un point de vue chimique, la molécule est obtenue de la manière suivante :



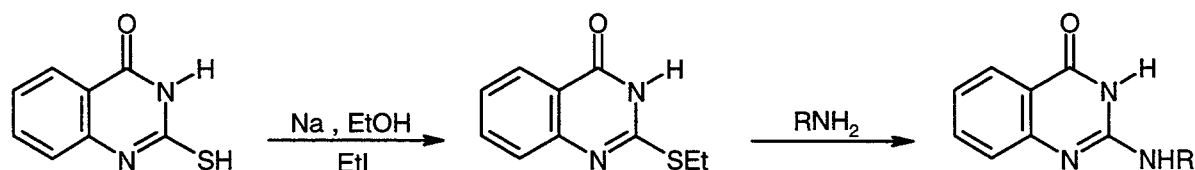
1.1.2. (4-méthylpiperazino)-4-quinazolinone

L'étude de l'activité de cette molécule au niveau du système nerveux central, que nous avons citée ci-dessus, a nécessité l'introduction de chaînes en position 3 (Gupta, 1967) ou en position 4 (Hori, 1990).



Elle a aussi été étudiée, outre pour son activité hypoglycémique ou son activité au niveau du système nerveux central, pour son affinité pour le récepteur 5HT_3 de la sérotonine (Glennon, 1989).

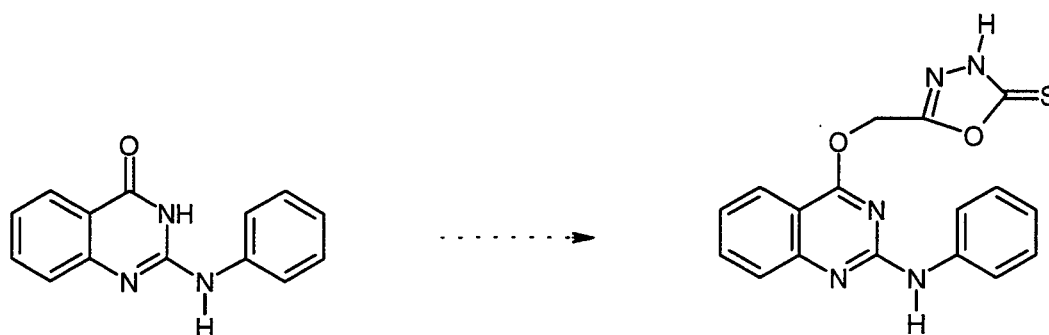
Sa synthèse est semblable à celle vue ci-dessus :



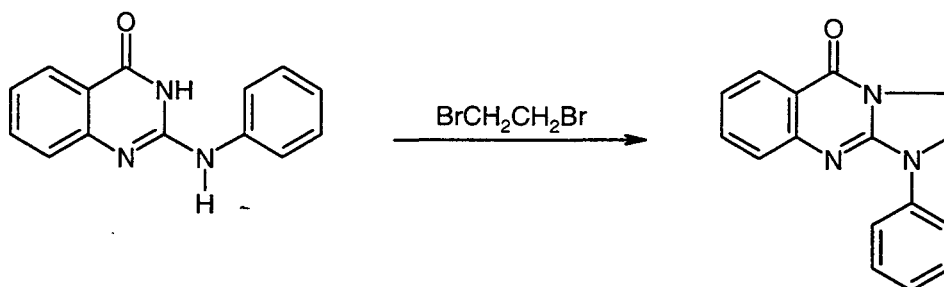
1.1.3. (2-phénylamino)-4-quinazolinone

Cette quinazolinone a très souvent été synthétisée en tant que produit de départ ou en tant qu'intermédiaire, nous ne citerons que deux exemples :

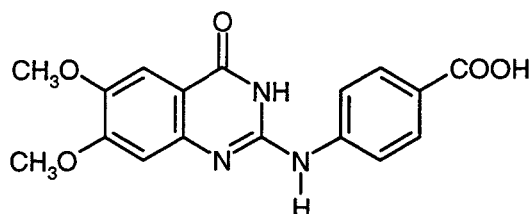
- dans la fabrication d'agents anti-microbiens (Abd El-Fattah, 1995) :



- dans l'étude d'imidazoquinazolinones (Mazur, 1976) :

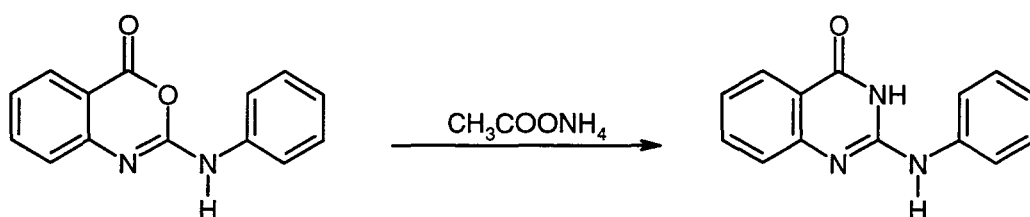


Elle a aussi été étudiée comme d'autres 2-arylamino-4-quinazolinones en tant qu'inhibiteurs de reductases d'aldoses (De Ruyter, 1986). Seules les molécules possédant un groupement acide sur le noyau benzénique en position 2 ont une activité inhibitrice significative. Le produit le plus puissant de cette famille est le suivant :

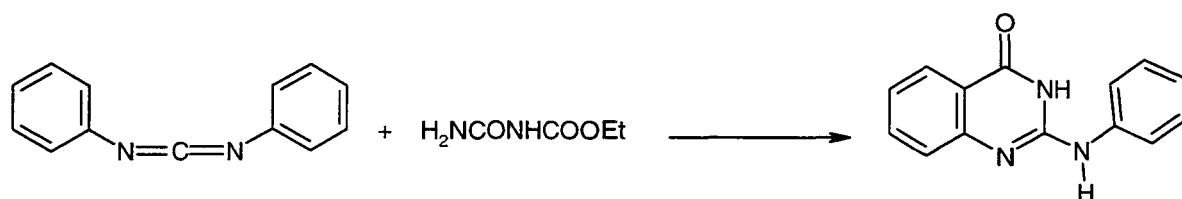
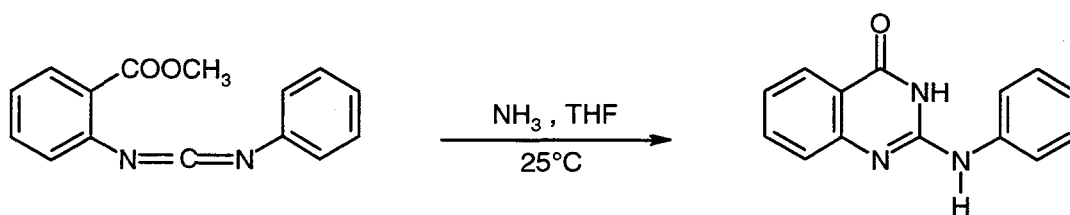


Il existe différentes voies de synthèse pour obtenir ce produit :

- à partir de benzoxazinone (Ismail, 1994) :

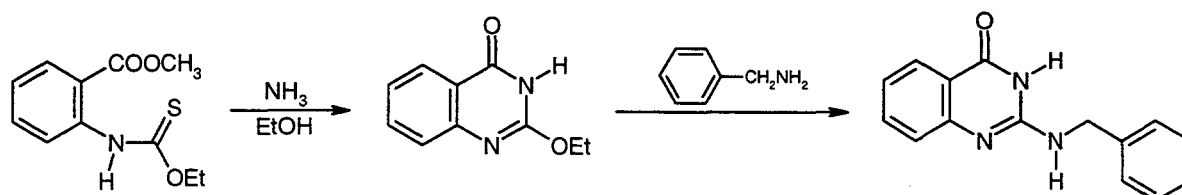


- à partir d'ammoniac (Taylor, 1991) ou de l'ester éthylique de l'acide allophanique (Svetlik, 1981) et d'une carbodiimide :



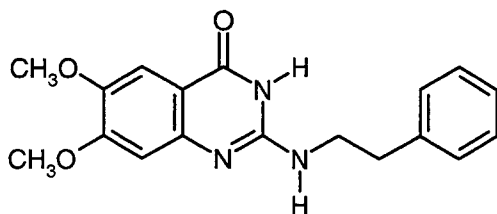
1.1.4. (2-benzylamino)-4-quinazolinone

Cette molécule fait partie des 2-arylamino-4-quinazolinones étudiées en tant qu'inhibiteurs de reductases d'aldoses (De Rooter, 1986). Elle a aussi été utilisée dans la synthèse de quinazolinoquinazolines (El-Reedy, 1990) ou dans l'étude de thiocarbonates (Dean, 1982).
Dun point de vue chimique, la molécule est obtenue de la manière suivante :

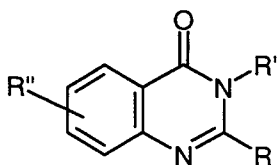


1.1.5. (3,4-diméthoxyphénéthylamino)-4-quinazolinone

Une structure voisine a été étudiée en tant qu'agent antihypertensif (Hess, 1968) :



Celle-ci fait partie d'une série de 2-amino-4-quinazolinones dans laquelle on fait varier principalement la chaîne en position 2.



$R'' = 6,7\text{-OCH}_3 ; 6\text{-Cl} ; 7\text{-Cl} ; 6\text{-OCH}_3 ; 7\text{-OCH}_3 ; 8\text{-OCH}_3 ; 6,7\text{-CH}_3$

$R' = \text{H} ; \text{CH}_3 ; \text{N}(\text{CH}_3)_2 ; \text{N}(\text{Et})_2$

$R = \text{NH}_2 ; \text{NHCH}_3 ; \text{NHCH}_2\text{CH}_3 ; \text{NHButyl} ; \text{NHPh} ; \text{NHCH}_2\text{Ph} ; \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph} ; \text{N}(\text{CH}_3)_2 ; \text{N}(\text{Et})_2 ; \dots$

Les produits avec [$R=\text{NH}_2 ; R'=\text{H}$ et $R''=6$ ou 7-Cl] et [$R=\text{NEt}_2$ ou $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2 ; R'=\text{H}$ et $R''=6\text{-Cl}$] sont décrits dans cet article.

Les études de relation structure-activité montrent que l'activité antihypertensive est optimale pour une substitution en position 2 par un groupement diméthylamino, diéthylamino, diallylamino, éthylallylamino et N-méthylpiperazino et pour une substitution en position 6,7 du noyau aromatique par des groupements méthoxy.

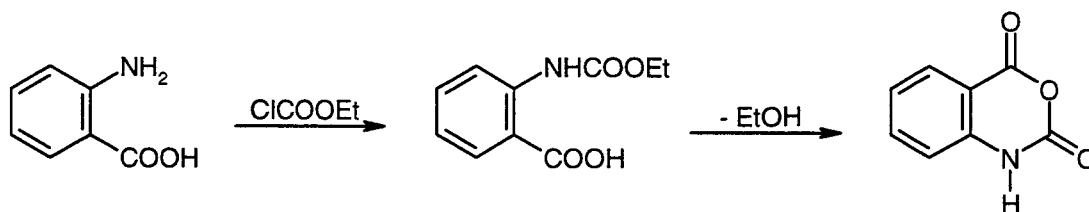
1.1.6. Stratégie choisie

Nous avons choisi d'utiliser comme matière première de l'anhydride isoatoïque. Ce composé a connu une très large application dans tous les domaines chimiques, en raison de sa grande réactivité vis-à-vis d'agents nucléophiles ou électrophiles.

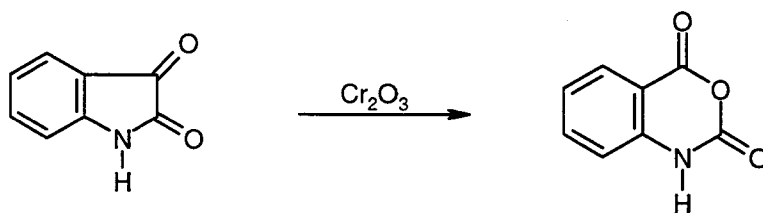
De nombreuses revues traitent de la chimie de ce composé, nous nous sommes inspirés de l'une d'elles (Copolla, 1980) pour choisir nos méthodes de synthèse.

Dans le cadre de notre travail, nous avons utilisé l'anhydride isoatoïque du commerce en raison de son coût de revient peu élevé ; mais la synthèse de cette molécule est tout à fait connue :

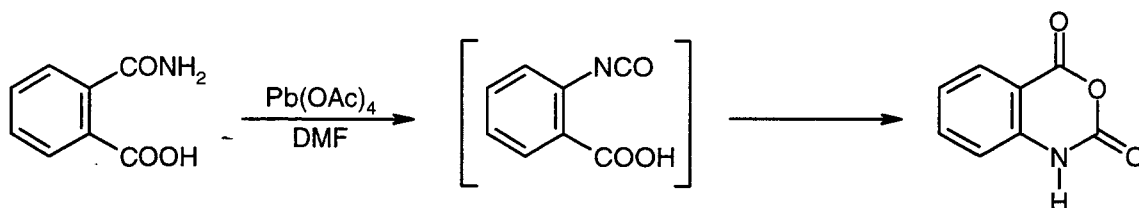
- à partir d'acide anthranilique et de chloroformate d'éthyle (Armarego, 1961) :



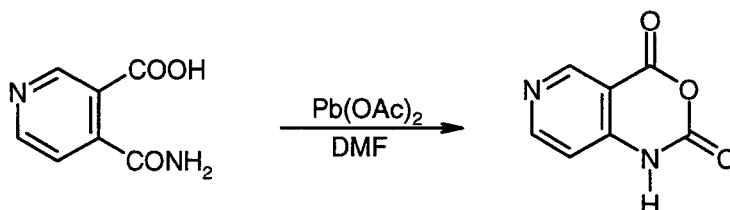
- à partir de l'isatine par oxydation à l'acide chromique (Kolbe, 1884) :



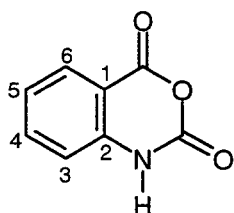
- à partir d'acide phtalamique (Beckwith, 1968) :



Ces méthodes de synthèse permettent aussi d'obtenir des composés possédant un hétéroatome sur le noyau benzénique (Beckwith, 1976), ce qui peut être intéressant dans le domaine des ouvreurs de canaux potassiques :

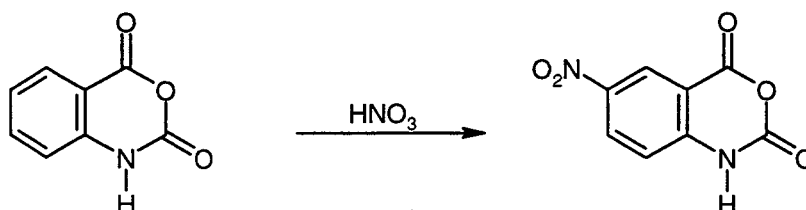


L'anhydride isoatoïque présente un autre avantage : son noyau benzénique est sensible aux attaques électrophiles. Cette attaque se fera préférentiellement en position 5, puis en position 3 si cette dernière est déjà occupée :

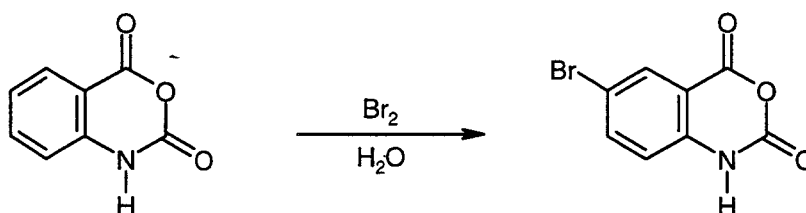


Ces réactions sont toutes décrites dans la littérature :

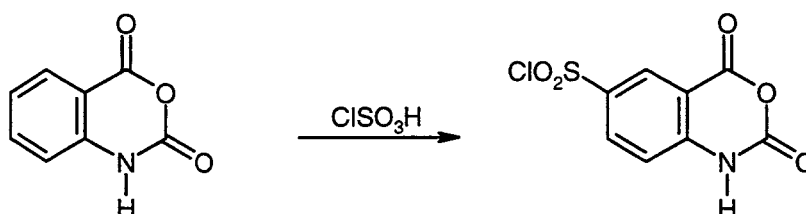
- la nitration (Kolbe, 1884 et Piskov, 1973) :



- la bromation (Dorsch, 1887) :



- la sulfonation (Santilli, 1964) :



Dans notre travail, nous nous sommes limités à la synthèse de produits bromés.

Comme le montre le schéma de synthèse des quinazolinones, la synthèse s'effectue en trois étapes-clés à partir de l'anhydride isatoïque (cf. schéma de synthèse page suivante) :

- formation de 2-thioxo-4-quinazolinone
- méthylation
- réaction avec les différentes amines

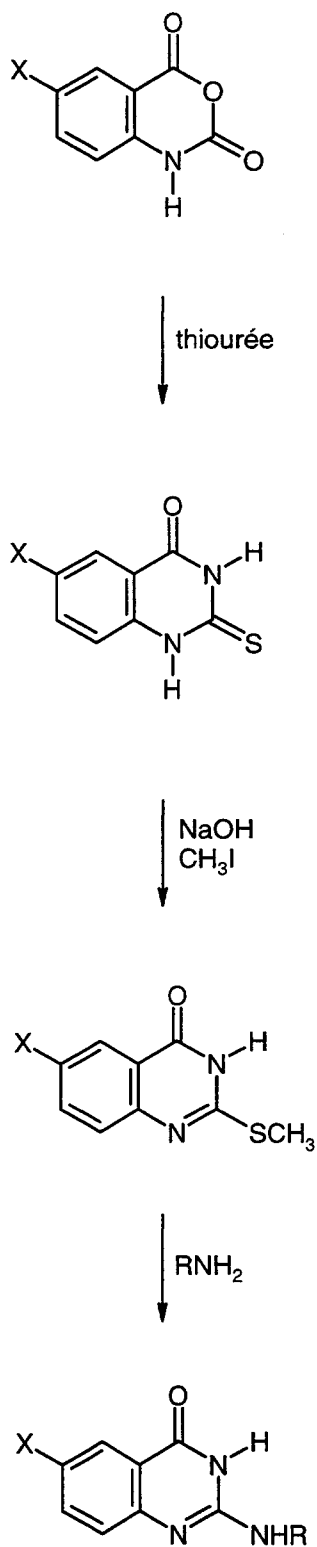
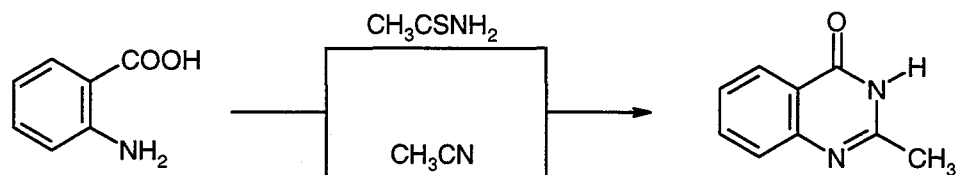


schéma de synthèse de la série 2-amino-4-quinazolinone

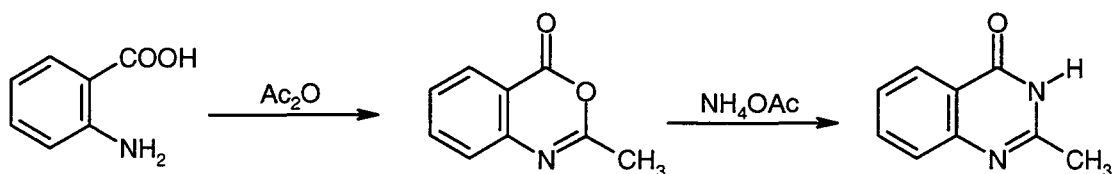
1.2. SYNTHÈSE DES 2-METHYL-4-QUINAZOLINONES :

Ces molécules peuvent être obtenues par différentes voies de synthèse :

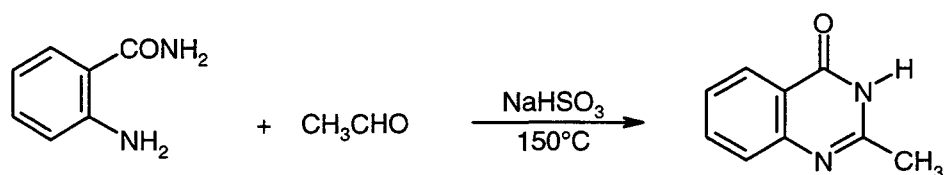
- à partir d'acide anthranilique et de thioacétamide (Sen, 1962) ou d'acétonitrile (Arya, 1976).



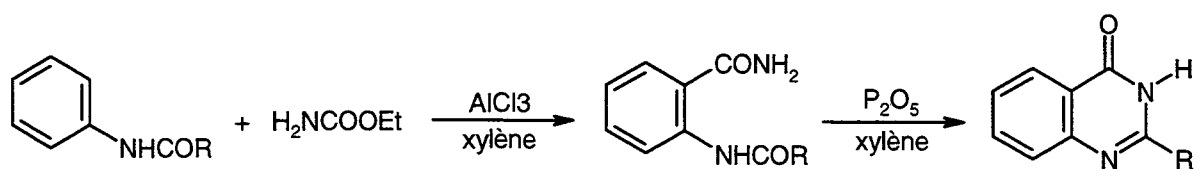
- à partir d'acide anthranilique et d'anhydride acétique, via la formation de benzoxazinone (Jiang, 1990) :



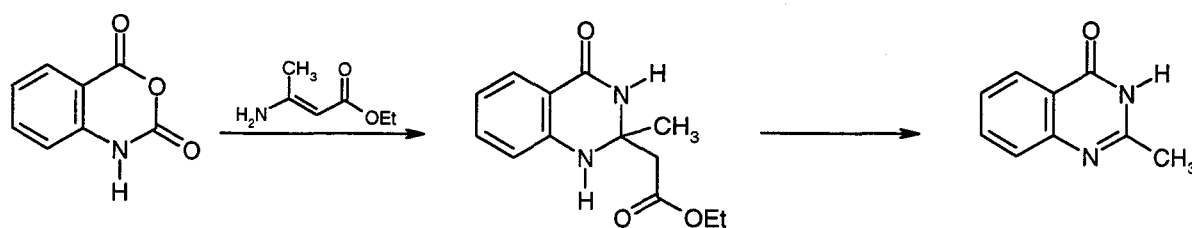
- à partir d'orthoaminobenzamide et d'acétaldéhyde (Imai, 1981) :



- à partir d'acylaminobenzène et de carbamate d'éthyle (Chakraborty, 1981) :



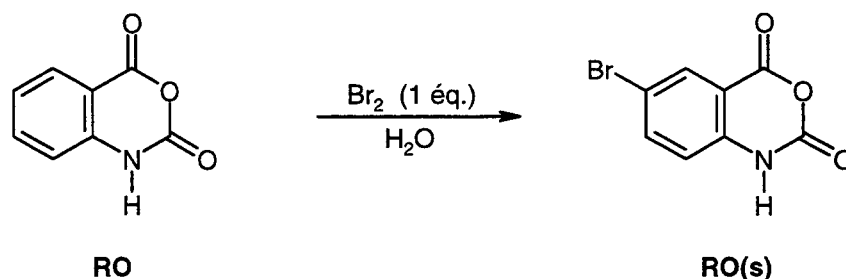
- à partir d'anhydride isatoïque et de β -amino crotonate d'éthyle (Mayer, 1977) :



Nous avons choisi de travailler à partir de l'acide anthranilique et de l'anhydride acétique.

2. METHODES ET VOIES DE SYNTHESE DE LA SERIE QUINAZOLINONE

2.1. BROMATION DE L'ANHYDRIDE ISATOÏQUE

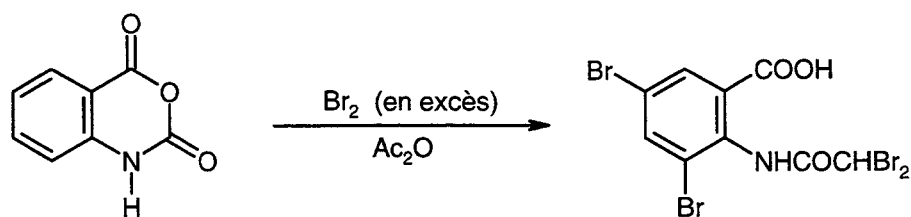


La bromation de l'anhydride isatoïque a été décrite dans la littérature (Dorsch, 1887) en utilisant comme solvant soit de l'acide acétique, soit de l'eau.

Nous avons travaillé en milieu aqueux à 50-60°C, l'ajout du brome se faisant goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome. L'agitation du milieu réactionnel est particulièrement importante, et nécessite une agitation mécanique dès que la quantité d'anhydride isatoïque à bromer dépasse 50 g. En effet, le mélange réactionnel devient de plus en plus dense et l'agitation de plus en plus difficile au fur et à mesure de l'ajout du brome.

Le produit brut obtenu par simple filtration est fortement coloré (couleur rose), mais cette couleur est facilement enlevée par un lavage à l'acétone ou à l'acétate d'éthyle. Après une recristallisation dans le DMF, on obtient un produit blanc nacré.

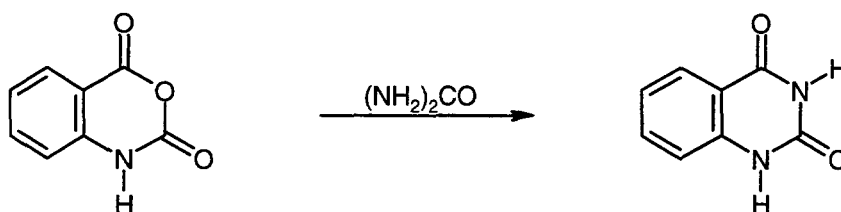
Si on ajoute du brome en excès, on observe une polybromation et on obtient un dérivé de l'acide anthranilique (Bertelson, 1966) :



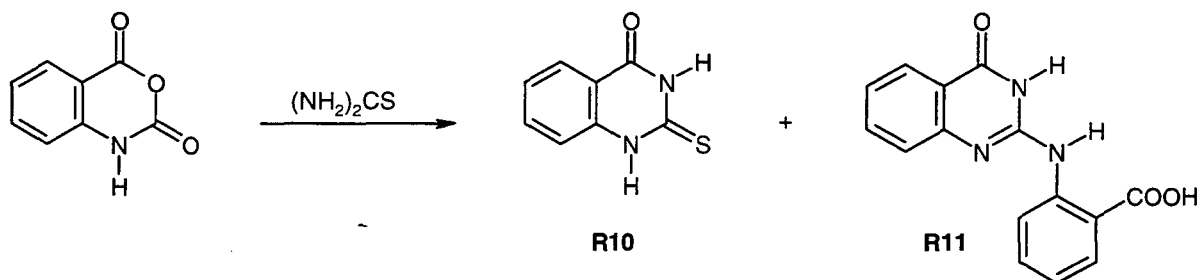
2.2. REACTION ENTRE L'ANHYDRIDE ISATOÏQUE ET LA THIOUREE

2.2.1. Anhydride isatoïque non bromé

L'anhydride isatoïque réagit avec l'urée (Clark, 1944) à une température de 140°C et sans solvant. On observe un dégagement d'ammoniac et on obtient la quinazolin-2,4-dione.

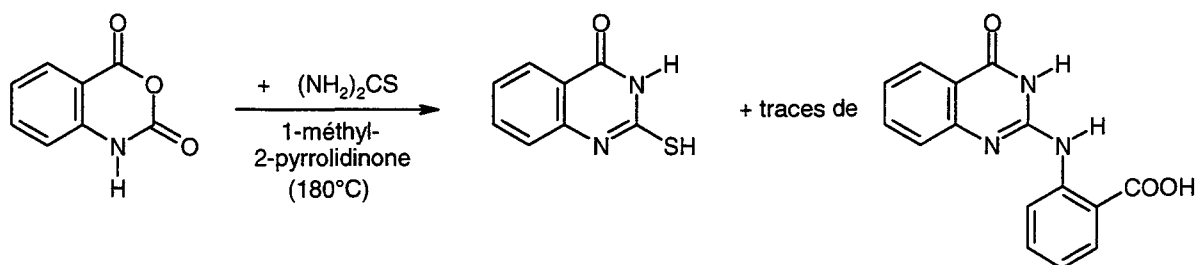


La réaction analogue avec la thiourée a été décrite (Koppe, 1967) avec un rendement de 50% en 2-thio-4-quinazolinone. On travaille avec un excès de thiourée car une partie de cette dernière sublime dans le réfrigérant. La réaction est terminée dès que le dégagement d'ammoniac cesse ; lorsque l'on travaille avec un anhydride brut, contenant un peu d'acide anthranilique, on obtient un mélange de deux produits :



Ces deux produits se séparent dans le DMF : ils se solubilisent tous les deux à reflux dans le solvant ; le produit R11 reprécipite après refroidissement alors que le produit R10 reste soluble. Pour récupérer ce dernier, on évapore le DMF et on lave le résidu à l'eau.

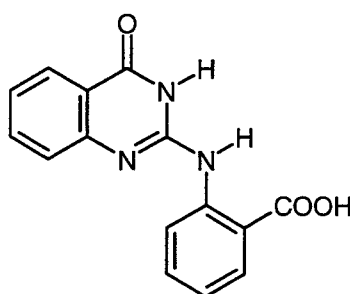
Si on fait la réaction avec l'anhydride isatoïque et la thiourée en présence de 1-méthyl-2-pyrrolidinone, on obtient aussi la 2-thio-4-quinazolinone pratiquement pure. Le produit brut ne contient que quelques traces de composé R11, mais le rendement n'est pas amélioré, ce qui peut s'expliquer par une décomposition de l'anhydride.



Synthèse du composé R11

Une étude R.M.N. nous a permis de supposer la formule développée de ce produit :

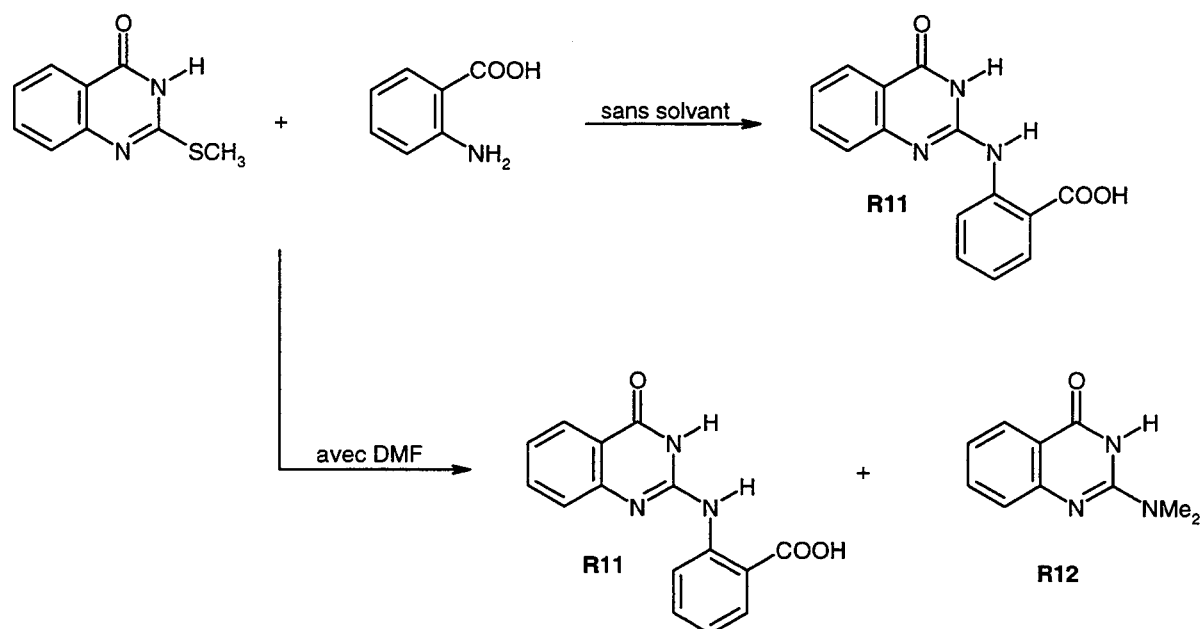
- le spectre de R.M.N. ^1H contient 8 protons aromatiques
- le spectre de R.M.N. ^{13}C contient 15 carbones dont 2 fonctions carbonyles à 177.35 ppm et 178.61 ppm.
- le spectre DEPT (différenciation des carbones suivant leur état : primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire) montre 8 carbones porteurs d'un hydrogène, le reste étant des carbones quaternaires.
- le spectre HETCOR classique (corrélations proton-carbone à une liaison de distance) nous a permis de relier chaque H au carbone qui le porte.
- le spectre HETCOR 7 Hz (corrélations proton-carbone à 3 liaisons de distance) nous a permis de vérifier la structure suivante :



Le composé R11 supposé, possède toutes les caractéristiques fonctionnelles pour une adéquation parfaite aux spectres ^1H et ^{13}C obtenus.

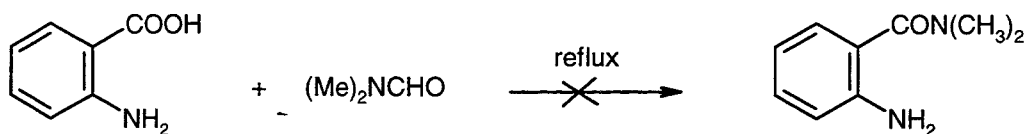
Par conséquent, il fallait vérifier notre hypothèse en synthétisant cette molécule par une autre voie.

Il a été obtenu en faisant réagir l'acide anthranilique sur le dérivé 2-(méthylsulfanyl)-4-quinazolinone. La réaction peut se faire sans solvant ou avec solvant (DMF) et s'apparente aux réactions que nous verrons dans la partie III.2.4..

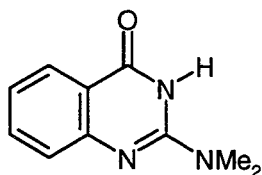


Un produit secondaire R12 se forme aussi en présence de DMF, il a été caractérisé en R.M.N. (méthanol deutérié) : 3.21(s, 6H) ; 7.23 (td, 1H) ; 7.42 (dd, 1H) ; 7.60 (td, 1H) ; 8.00 (ddd, 1H).

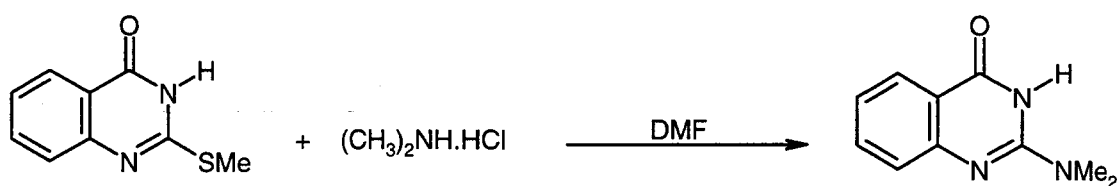
Dans un premier temps, nous avons cru qu'il s'agissait d'un dérivé benzamidique issu d'une réaction entre l'acide anthranilique et le DMF.



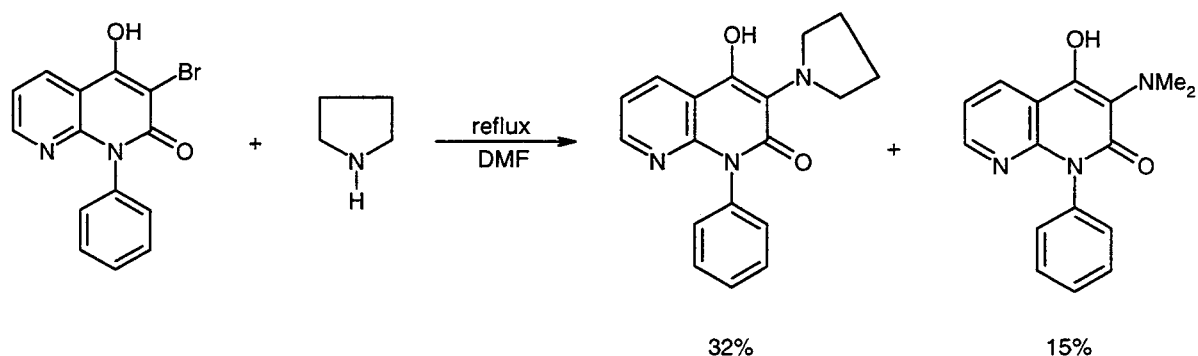
Mais faire barboter à reflux de l'acide anthranilique dans du DMF ne nous a pas permis d'isoler le composé R12. Nous avons donc supposé qu'il s'agissait du produit suivant :



Ce produit a été effectivement isolé en faisant réagir le chlorhydrate de diméthylamine sur la 2-(méthylsulfanyl)-4-quinazolinone.

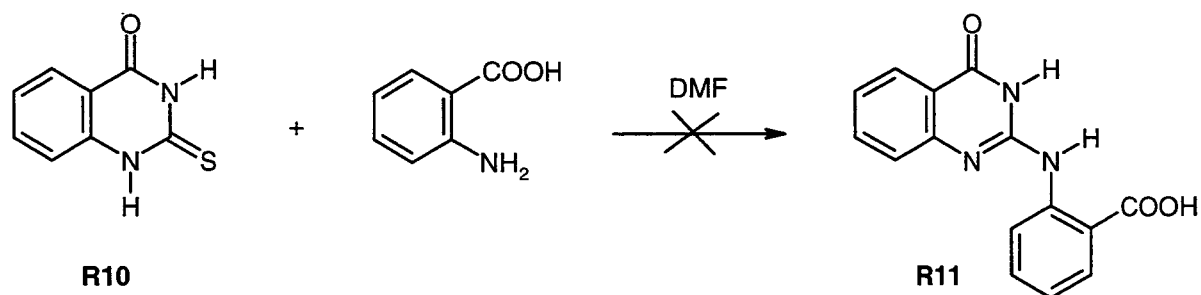


La réactivité du DMF normalement utilisé en tant que solvant a déjà été constaté dans la littérature (Nyce, 1991) :



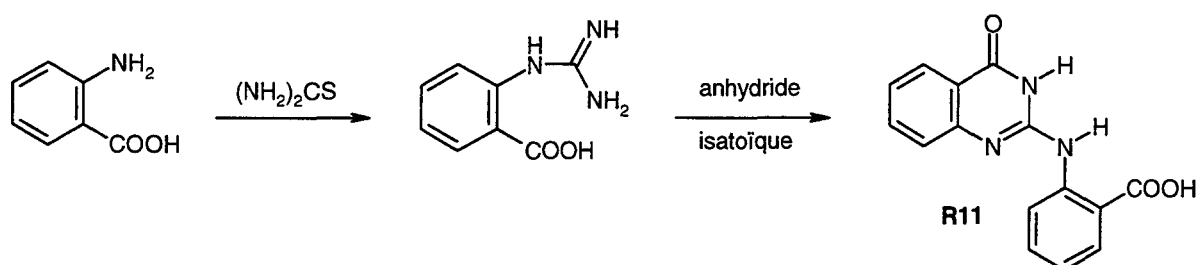
Explication de la formation du composé R11

Nous avons émis l'hypothèse que les traces d'acide anthranilique présentes dans l'anhydride isatoïque brut, réagiraient avec la 2-thioxo-4-quinazolinone pour donner le composé R11.



Mais en réalisant la réaction dans le DMF à reflux, on retrouve les produits initiaux.

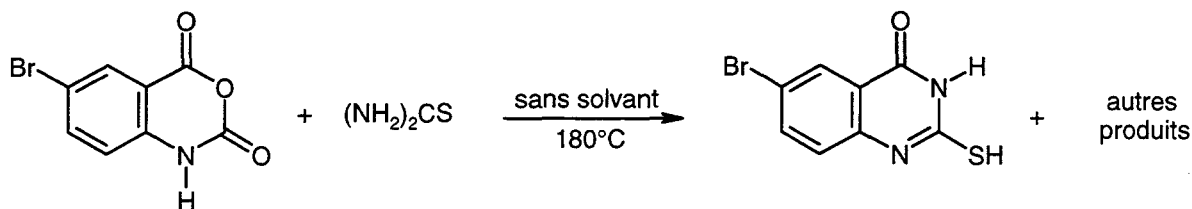
Une autre explication suppose que l'acide anthranilique réagit dans un premier temps avec la thiourée pour donner un dérivé guanidique. Ce dernier réagirait avec l'anhydride isatoïque pour donner le composé R11.



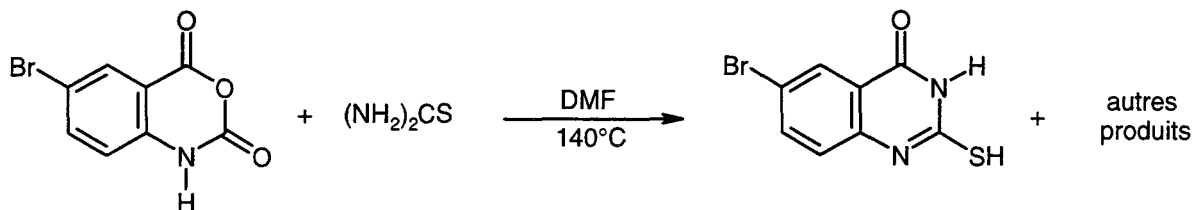
Faute de temps, cette hypothèse n'a pas été vérifiée.

2.2.2. Anhydride isatoïque bromé

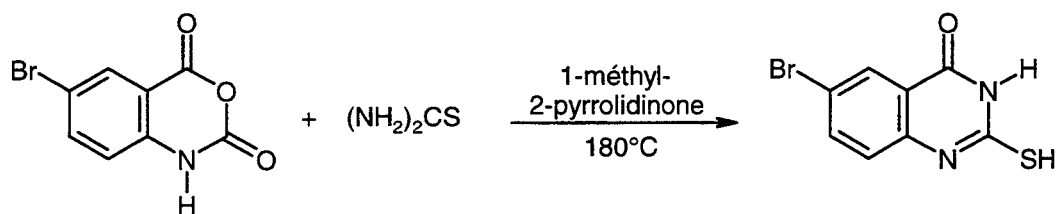
Nous avons réalisé la même réaction avec l'anhydride isatoïque bromé dans les mêmes conditions opératoires qu'avec l'anhydride isatoïque non bromé. Le produit brut obtenu après filtration est un mélange de plusieurs produits (au moins quatre), que nous n'avons pas séparés, mais contenant la 6-bromo-2-thioxo-4-quinazolinone.



Nous avons donc essayé de réaliser la réaction dans des conditions opératoires plus douces, c'est-à-dire avec un solvant. Ceci avait déjà été décrit (Kappe, 1967) dans le DMF avec l'anhydride isatoïque non bromé. Dans ces conditions, un mélange de produits est encore obtenu :

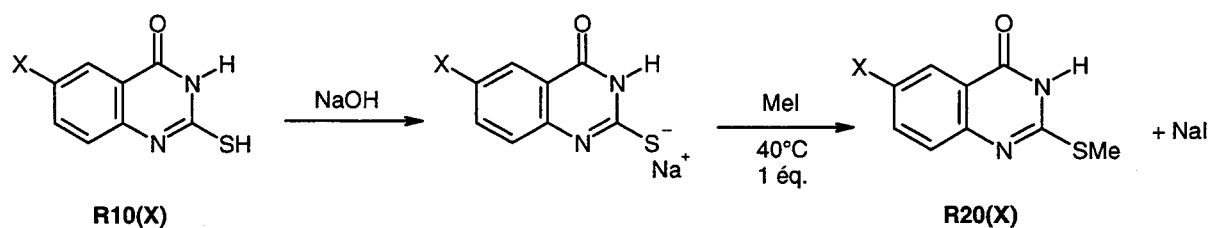


Finalement, nous avons réalisé la manipulation dans la 1-méthyl-2-pyrrolidinone à 180°C : nous obtenons la 6-bromo-2-thioxo-4-quinazolinone avec un bon rendement (80%), suffisamment pure pour être utilisée telle quelle pour la suite de la synthèse.



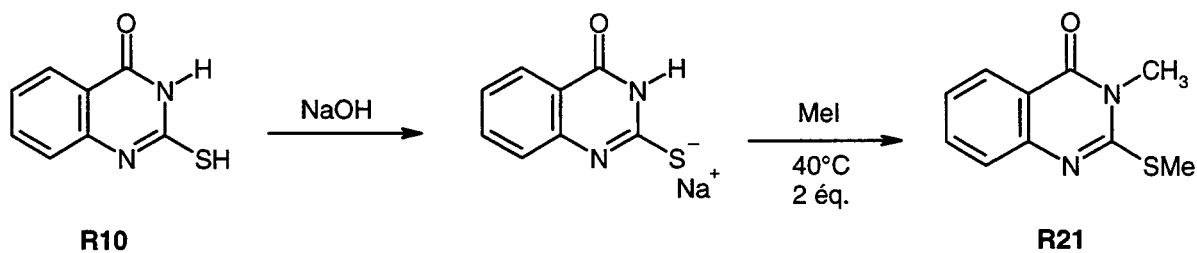
2.3. METHYLATION DE LA 2-THIOXO-4-QUINAZOLINONE

Les thioéthers R20(X) sont obtenus par une réaction de méthylation classique. On forme dans un premier temps le sel de sodium du composé R10(X) et l'alkylation se fait à 40°C avec de l'iodure de méthyle. Elle se fait préférentiellement sur le soufre comme pour la plupart des thioamides ; on récupère le thioéther par simple filtration du milieu réactionnel.



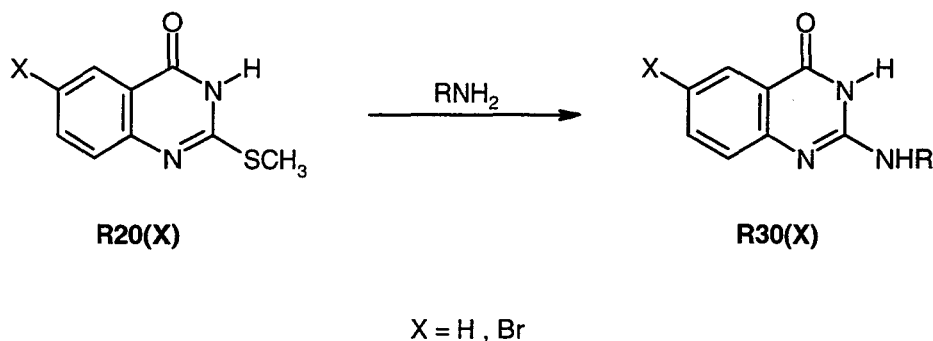
X = Br, H

Lorsque l'on utilise plus d'un équivalent d'iodure de méthyle, on alkyle aussi l'azote ; le composé R21 est récupéré sous forme d'huile ; la position du groupe méthyle sur l'azote N₃ étant confirmée par le spectre ¹H (CH₃ sort à 3.58 ppm). En effet, au cours des études structurales que nous avons effectuées (cf. partie III.6.3.), nous avons synthétisé la 1-méthyl-2-méthylsulfanyl-4-quinazolinone R22 ; le spectre ¹H réalisé dans le même solvant (CDCl₃) donne un pic à 3.78 ppm pour NCH₃.



2.4. REACTION AVEC LES AMINES

L'obtention des 2-amino-4-quinazolinones est une réaction d'amination classique, qui a souvent été utilisée dans la littérature (Gupta, 1967). On travaille sans solvant avec généralement deux équivalents d'amine ; on chauffe le milieu à la température d'ébullition de l'amine, sauf pour la phénéthylamine (bp=188°C / 15 mm Hg) qui a un point d'ébullition trop élevé et pour la 3,3-diméthyl-2-butylamine qui ne réagit pas à cette température.



Lorsque la réaction commence, on observe un dégagement de méthyl mercaptant, identifiable par son odeur. Pour diminuer ce désagrément, il est possible de faire barboter le gaz dans la soude, et ainsi de le neutraliser partiellement.

La réactivité des amines pour ce type de substitution n'est pas équivalente, comme le montre le tableau ci-dessous :

Amine	2-(méthylsulfanyl)-4-quinazolinone		2-(méthylsulfanyl)-6-bromo-4-quinazolinone	
	température et durée de réaction	rendement	température et durée de réaction	rendement
butylamine	75-80°C 24 ^H	74%	75-80°C 62 ^H	62%
3,3-diméthyl-2-butylamine	sous pression 150-160°C une nuit	61%	-	-
N-méthyl pipérazine	135-140°C 2 ^H	82%	135-140°C 4 ^H	58%
aniline	170-180°C 2 ^H	68%	170-180°C 5 ^H	58%
benzylamine	170-180°C 1 ^H	76%	170-180°C 2 ^H	67%
3,4-diméthoxy phénéthylamine	170-180°C 2 ^H	70%	170-180°C 5 ^H	25% (*)

(*) : le rendement faible vient du traitement du milieu réactionnel.

- la N-méthyl piperazine, l'aniline, la benzylamine et la phénéthylamine sont pratiquement identiques et donnent rapidement un rendement correct.
- la butylamine a nécessité un temps de réaction plus long.
- la 3,3-diméthyl-2-butylamine ne réagissait pas à 80°C (température d'ébullition), et ce même après plusieurs jours de réaction. Nous avons dû travailler sous pression réduite, à une température de 150-160°C pendant une nuit. Pour cela, nous avons tout simplement scellé le ballon réactionnel, contenant un équivalent de thioéther et deux équivalents d'amine, et nous l'avons chauffé dans un four en céramique pendant une nuit.

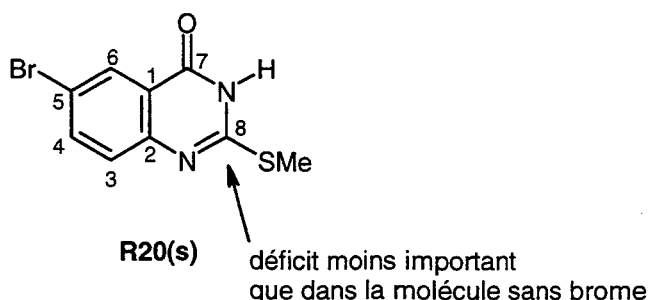
Cette différence de réactivité ne peut pas être reliée au caractère basique différent de chaque amine ni au caractère nucléophile :

Nom	pKa
butylamine	10.77
1-amino-2,2-diméthylpropane	10.15
pipérazine	9.83
aniline	4.63
benzylamine	9.33
phénéthylamine	9.84

En effet, on pouvait s'attendre à une réactivité moins importante de l'aniline en raison de la participation du doublet libre de l'azote au système conjugué, dans lequel il est délocalisé avec les doublets Π du cycle.

Ceci suppose que le facteur-clé en ce qui concerne la vitesse de la réaction et sa réalisation est la température.

Il faut aussi remarquer que les réactions faites sur le thioéther bromé R20(s) ont demandé un temps de réaction plus long. Il est possible que la présence du brome diminue le déficit électronique sur le carbone porteur du groupement thioéther et augmente par conséquent le temps de réaction.



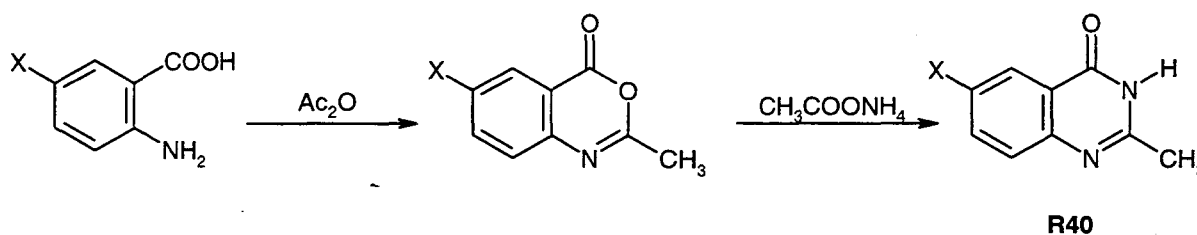
Si on compare les valeurs des déplacements chimiques des différents carbones dans la molécule R20 sans brome et la molécule R20(s) avec brome, on constate bien que les carbones C₈ et C₅ apparaissent vers les champs plus forts dans la structure R20(s), ce qui se traduit par un déficit électronique moins important.

Carbone	1	2	3	4	5	6	7	8
R20	116.8	138.7	119.1	139.2	128.5	130.3	161.1	165.4
R20(s)	118.9	141.0	122.6	140.9	123.2	130.2	162.7	160.7

2.5. SYNTHÈSE DES 2-METHYL-4-QUINAZOLINONES

Parmi les nombreuses synthèses décrites dans la littérature, nous avons préparé ces composés à partir de l'acide anthranilique et de l'anhydride acétique (Jiang, 1990).

La benzoxazinone intermédiaire est traitée avec l'acétate d'ammonium à 150°C et conduit à la 2-méthyl-4-quinazolinone.

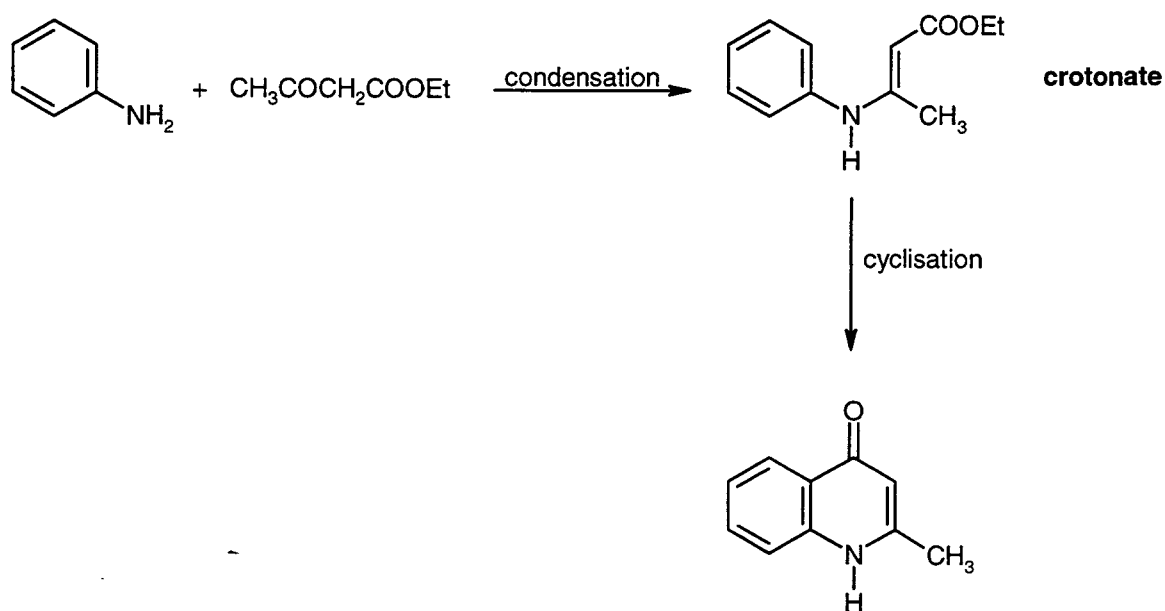


3. STRATEGIE DE SYNTHÈSE DE LA SÉRIE QUINOLINONE

Tout comme dans la série des quinazolinones, notre objectif a été de synthétiser d'une part des 2-amino-4-quinolinones et d'autre part des 2-méthyl-4-quinolinones.

3.1. SYNTHÈSE DES 2-MÉTHYL-4-QUINOLINONES

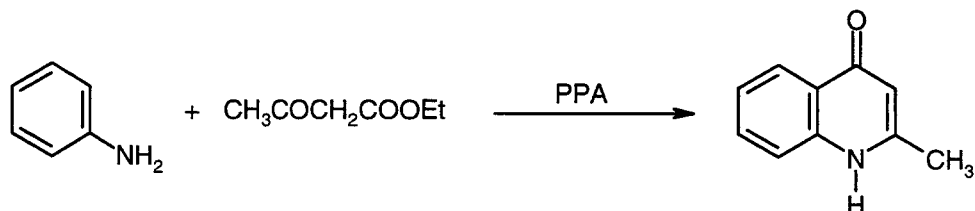
D'après la littérature, la première synthèse de ces quinolinones a été réalisée en condensant des amines aromatiques et des composés 1,4-dicarbonylés (méthode de Conrad-Limpach, 1887 et 1891). On forme alors un crotonate intermédiaire, qui doit subir une cyclisation.



Cette cyclisation se fait par chauffage à 260°C dans de l'huile de paraffine ; elle a connu plusieurs variantes :

- l'huile de paraffine a été remplacée par le diphenyl éther ; la température étant alors de $240\text{-}250^\circ\text{C}$ (Price, 1946).
- la cyclisation a été réalisée en utilisant de l'anhydride acétique et de l'acide sulfurique (Desai, 1953).

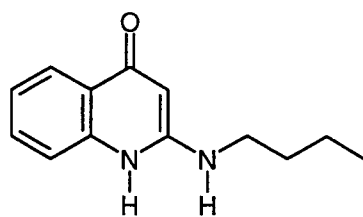
Cette méthode de Conrad-Limpach a finalement été améliorée en utilisant l'acide polyphosphorique (PPA) et en travaillant en une seule étape (Desai, 1967 ; Mallams, 1964) :



Nous avons choisi d'appliquer cette méthode, tout en essayant de remplacer le PPA par un autre déshydratant (le mélange P₂O₅ / CH₃SO₃H). En effet, le PPA est très visqueux à température ambiante ; il ne se liquéfie qu'à partir de 120-140°C, ce qui est un inconvénient lors de sa manipulation. Malheureusement, les rendements obtenus avec ce mélange P₂O₅ / CH₃SO₃H sont moins bons que ceux obtenus avec le PPA.

3.2. SYNTHÈSE DES 2-AMINO-4-QUINOLINONES

La synthèse des quinolinones a été aussi largement traitée que celle des quinazolinones, et ce en raison de leurs activités antibactériales et antibiotiques. Les composés étudiés ont généralement un substituant (groupe carboxylique, ...) en position 3 ; et les composés portant une fonction amine en position 2 et aucun groupement en position 3 n'ont été que très rarement décrits. Nous avons effectué la même recherche informatique (serveur STN, base de données REGISTRY) que pour la série des quinazolinones, et parmi nos composés, seule la molécule B40(a) porte un « registry number » et a été étudiée pour son activité antibactériale comme un certain nombre de 2-alkylamino-4-quinolinones (Hallows, 1960).

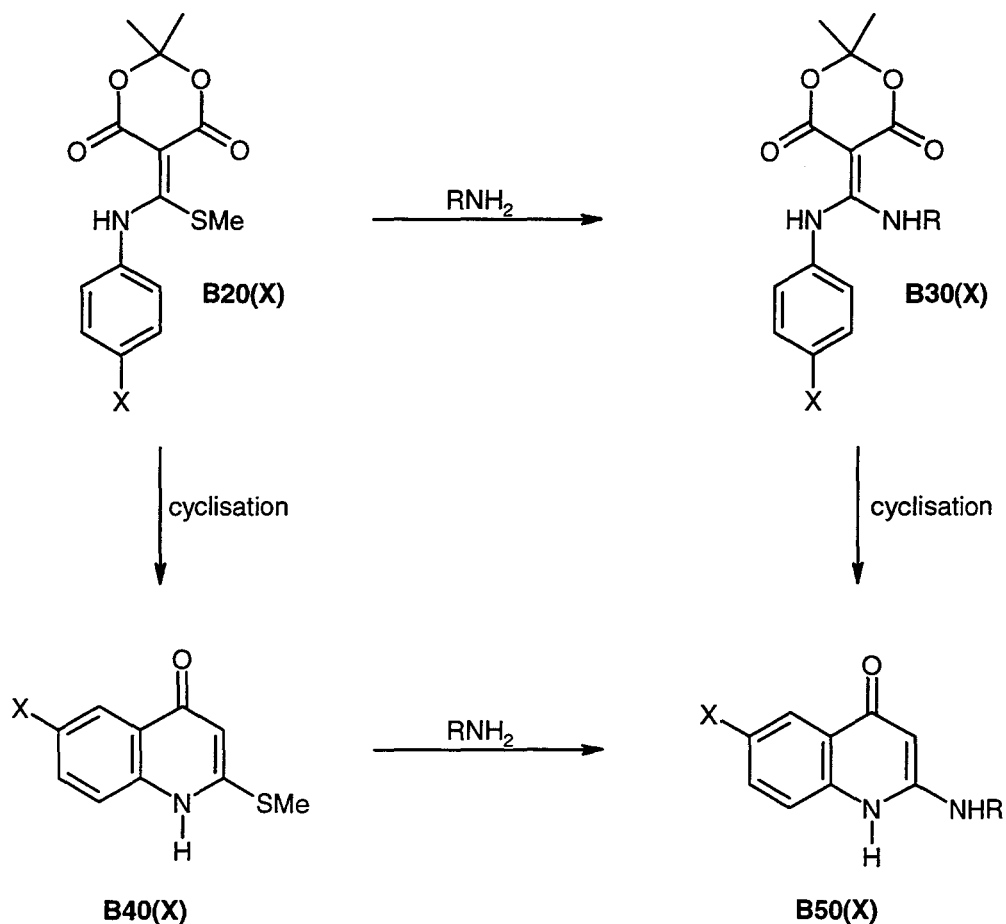


RN = 107417-14-1

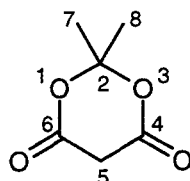
B40(a)

Les molécules de la série portant un halogène (X = Br, Cl, F, NO₂) en position 6 sur le noyau aromatique n'auraient pas non plus été répertoriées (recherche faite sur le serveur DIALOG, base de données CHEMSEARCH).

Dans notre cas, les composés-clés de la synthèse des quinolinones B50(X) s'avèrent être les composés B20(X) et B30(X), qui sont cyclisés à l'aide d'acide polyphosphorique (même méthode utilisée que pour la synthèse des 2-méthyl-4-quinolinones).

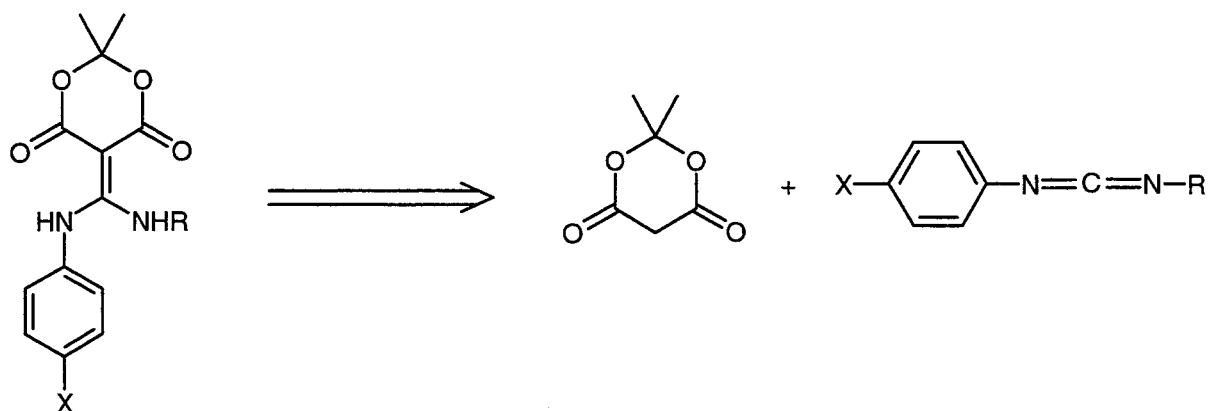


En effet, nous avons choisi d'utiliser comme matière première de l'acide de Meldrum (2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione). Ce composé découvert par Meldrum en 1908 a de nombreuses applications dans la synthèse organique, en raison de sa grande réactivité vis-à-vis des agents électrophiles (carbone C₅) ou nucléophiles (carbone C₄ et C₆).



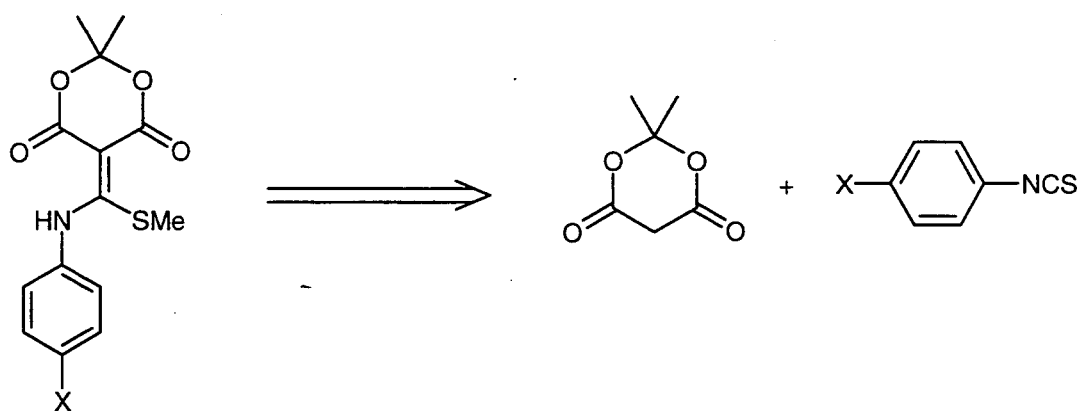
Cette molécule a été souvent utilisée dans le laboratoire et nous nous sommes inspirés de revues traitant de la chimie de ce composé (McNab, 1978 et Chen, 1991) pour choisir nos méthodes de synthèse. Deux voies ont été retenues :

- à partir d'une carbodiimide dans le but d'obtenir les composés B30(X) :



Rétrosynthèse des composés B30(X)

- à partir d'isothiocyanate dans le but d'obtenir les composés B20(X) :



Rétrosynthèse des composés B20(X)

Seule la deuxième voie nous a permis d'obtenir les composés voulus comme le montre le schéma de synthèse général :

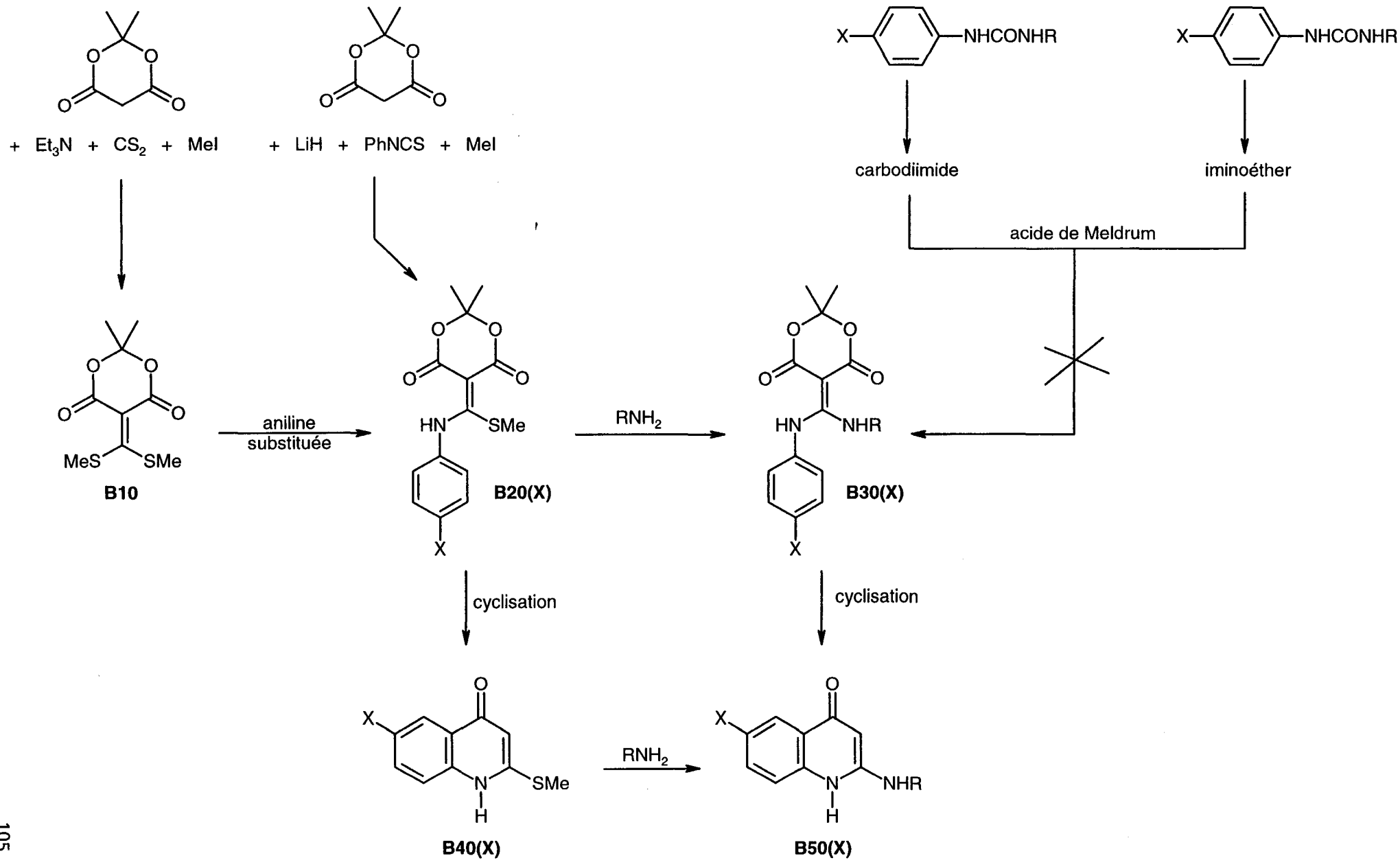
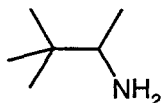


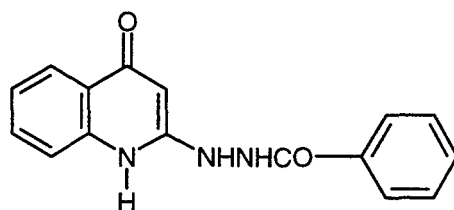
schéma de synthèse général des 2-amino-4-quinolinones

La chimie utilisée dans cette deuxième voie nous a permis d'étudier d'autres points :

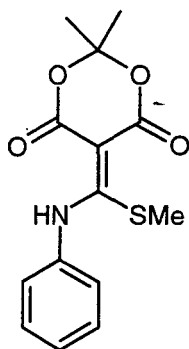
- la synthèse d'isothiocyanates
- la synthèse de 3,3-diméthyl-2-butylamine : cette amine fait partie des 6 amines que nous avons fait réagir sur le composé B20(X).



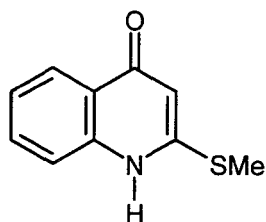
- l'introduction d'une chaîne hydrazide en position 2 de la quinolinone B50 :



- la bromation des molécules B20 et B40 :



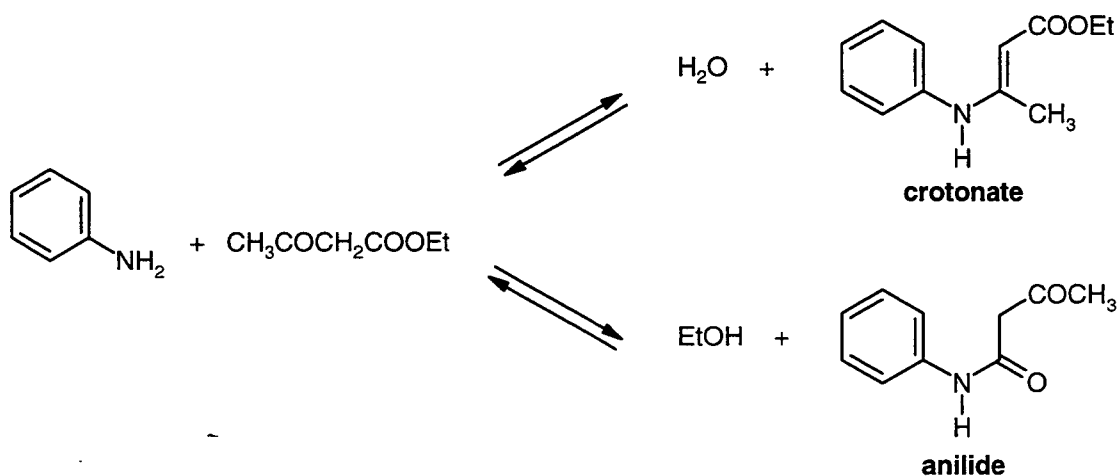
B20



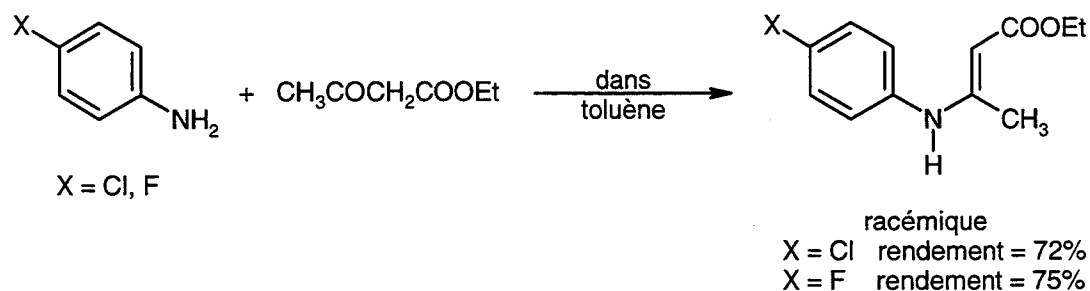
B40

4. METHODES ET VOIES DE SYNTHÈSE DE LA SÉRIE QUINOLINONE**4.1. SYNTHÈSE DES 2-METHYL-4-QUINOLINONES****4.1.1. préparation des β -anilino crotonate d'éthyle**

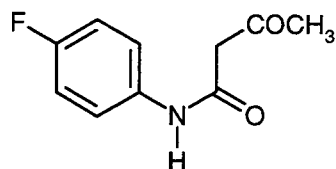
L'acétoacétate d'éthyle réagit avec les amines aromatiques pour former une anilide à des températures élevées (130-140°C) et un crotonate à des températures plus basses (Desai, 1967 ; Hauser, 1948). Ces réactions sont réversibles : le crotonate peut se transformer en anilide si on chauffe à 130-140°C en présence d'un équivalent d'eau et d'une trace d'acide ; et la transformation inverse (anilide \rightarrow crotonate) s'effectue à reflux dans l'éthanol en présence de sulfate de calcium.



Pour éviter cette réversibilité, nous avons utilisé un appareil de Dean-Stark (Abdalla, 1990) qui nous a permis d'éliminer l'eau formée. Nous avons fait réagir la 4-fluoroaniline et la 4-chloroaniline sur l'acétoacétate d'éthyle dans le toluène.

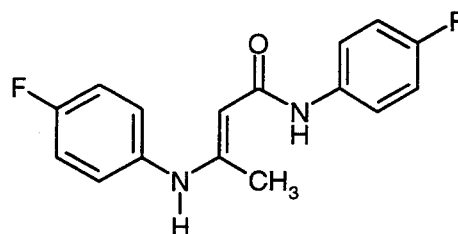


La réaction est terminée dès que l'on a récupéré la totalité de la quantité d'eau formée. Nous avons travaillé à reflux du toluène et nous avons observé la formation de deux autres composés que nous avons séparés dans le cas de la 4-fluoroaniline :



rendement = 17.5%

et

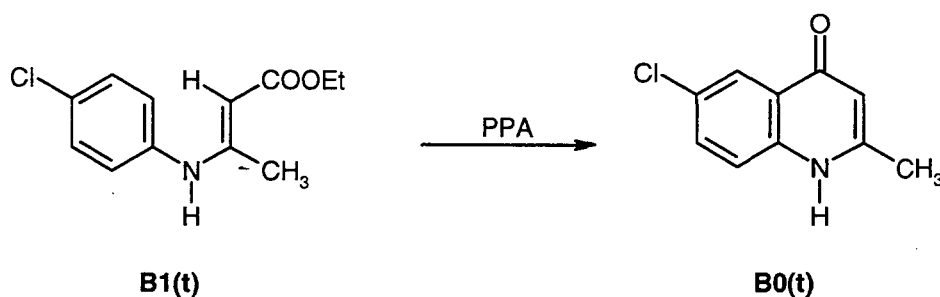


rendement = 7.5%

La structure de ces produits a été vérifiée par analyse élémentaire et par R.M.N..

4.1.2. Cyclisation des crotonates

Nous avons utilisé l'acide polyphosphorique (PPA) pour cycliser le crotonate dans des proportions décrites dans la littérature (Desai, 1967), c'est-à-dire 40g de PPA pour 0.1 mole de produit à cycliser. On obtient la quinolinone avec un rendement quantitatif.

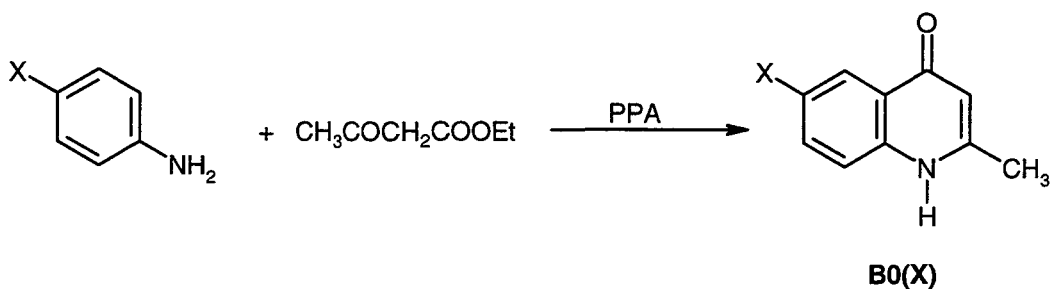


Nous avons essayé de travailler avec un mélange P_2O_5 / CH_3SO_3H qui permet de réaliser la réaction à des températures plus faibles car ce mélange se présente sous forme liquide alors que le PPA est visqueux jusqu'à $140^\circ C$. Mais les résultats obtenus sont moins bons :

Mélange utilisé	temps de réaction	température	rendement
PPA	1 ^H	140°C	100%
P_2O_5 / CH_3SO_3H	2 ^H	110°C	37%
P_2O_5 / CH_3SO_3H	2 ^H	140°C	70%
P_2O_5 / CH_3SO_3H	4 ^H 30	110°C	60%
P_2O_5 / CH_3SO_3H	4 ^H	140°C	67%

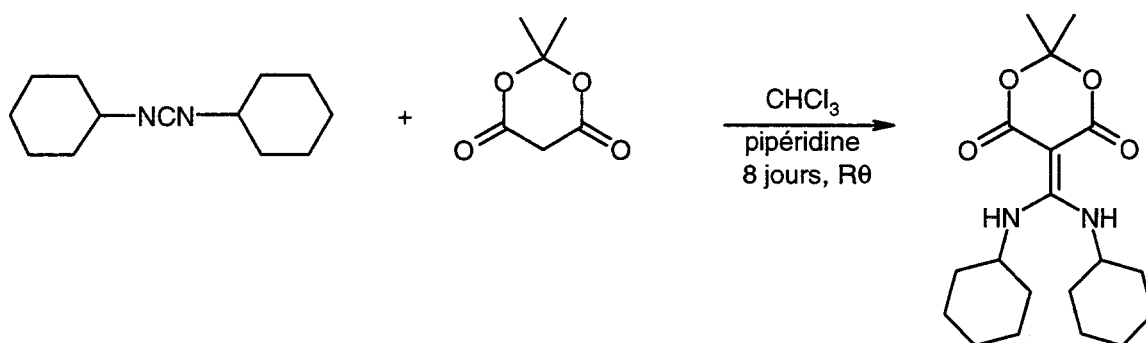
4.1.3. Réaction en une seule étape

En introduisant dès le départ l'aniline substituée, l'acétoacétate d'éthyle et l'acide polyphosphorique, les rendements obtenus sont de l'ordre de 70%. La seule difficulté est la neutralisation du mélange réactionnel après la réaction à l'aide d'une solution aqueuse de soude 2N : il faut laisser refroidir le milieu jusqu'à environ 100°C, ce qui entraîne sa solidification et ajouter avec beaucoup de précaution la soude tant que l'agitation n'est pas correcte.

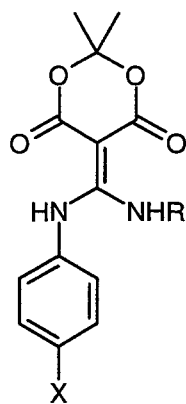


4.2. SYNTHÈSE DE 2-AMINO-4-QUINOLINONES

D'après la littérature, l'acide de Meldrum réagit avec la dicyclohexylcarbodiimide (DCCD) en présence de quelques gouttes de pipéridine dans le chloroforme et à température ambiante ou en présence de méthanoate de sodium dans le méthanol (Stephen, 1966).



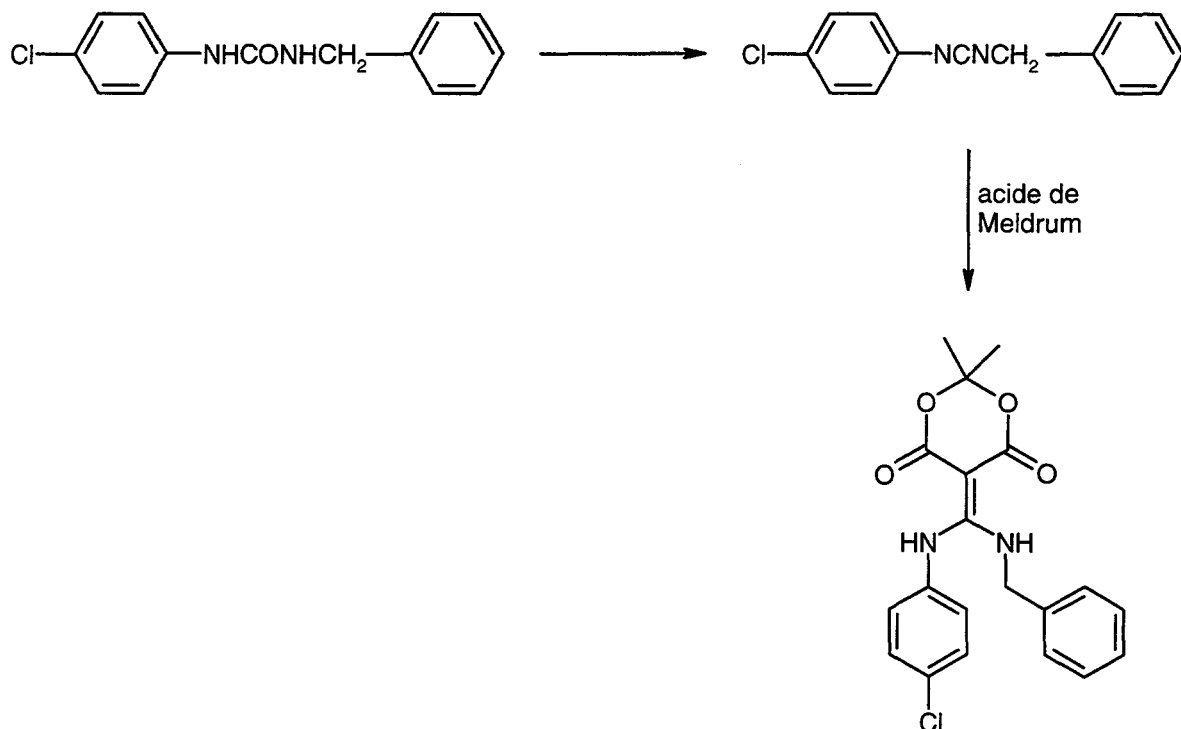
Par analogie, nous avons essayé d'appliquer cette méthode pour obtenir les produits B30(X).



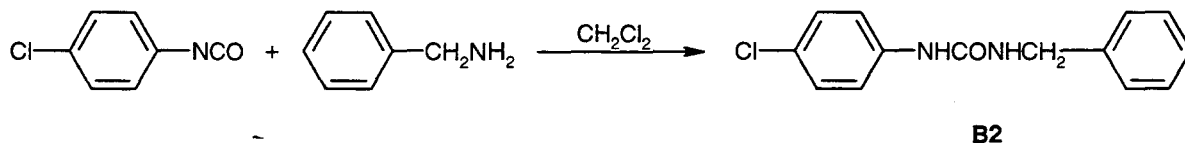
B30(X)

4.2.1. Première voie envisagée : obtenir les composés B30 (X)

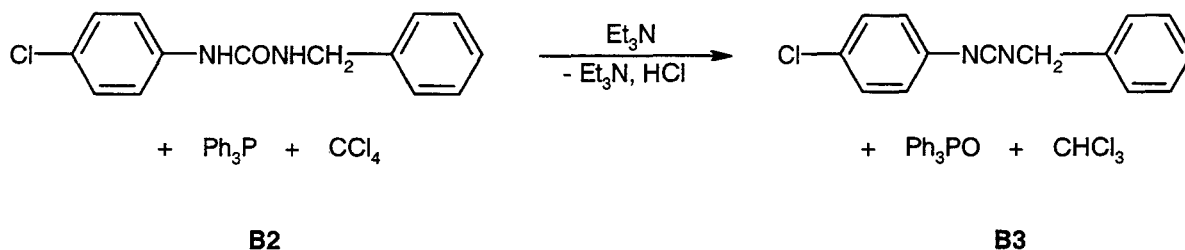
Nous avons envisagé l'obtention de ce composé en partant d'une urée, que l'on convertit en carbodiimide et que l'on fait réagir sur l'acide de Meldrum.



La préparation de l'urée B2 s'effectue à partir de 4-chlorophénylisocyanate et de benzylamine. Le solvant utilisé est le dichlorométhane, ce qui permet de récupérer l'urée formée par simple filtration.



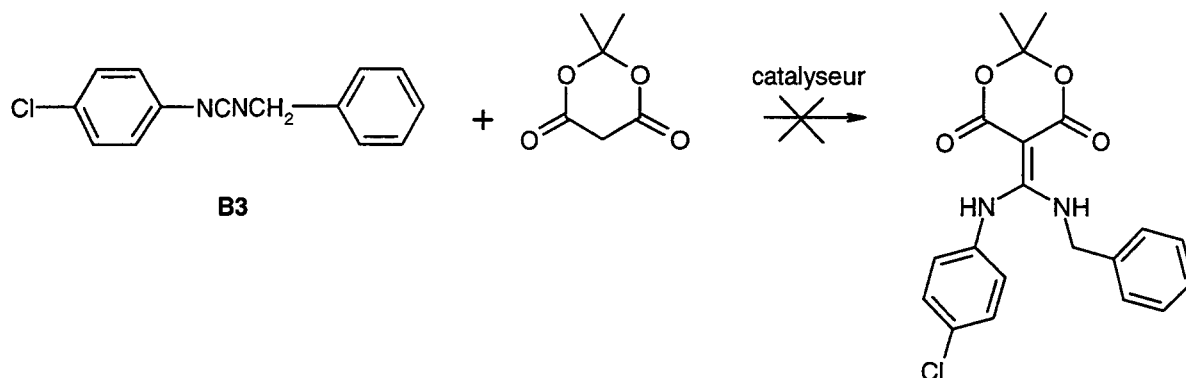
La carbodiimide B3 a été préparée par la méthode d'Appel (Appel, 1975), réaction avec la triphénylphosphine et le tétrachlorure de carbone, en présence de triéthylamine :



La réaction s'effectue dans le dichlorométhane et l'élimination du sel de triéthylamine et de la triphénylphosphine oxydée s'effectue par filtration après concentration de la solution et ajout d'éther. Le seul inconvénient est que l'élimination totale de Ph_3PO est difficile : il faut dissoudre le carbodiimide brute dans un mélange éther-heptane (50/50), puis placer l'ensemble plusieurs

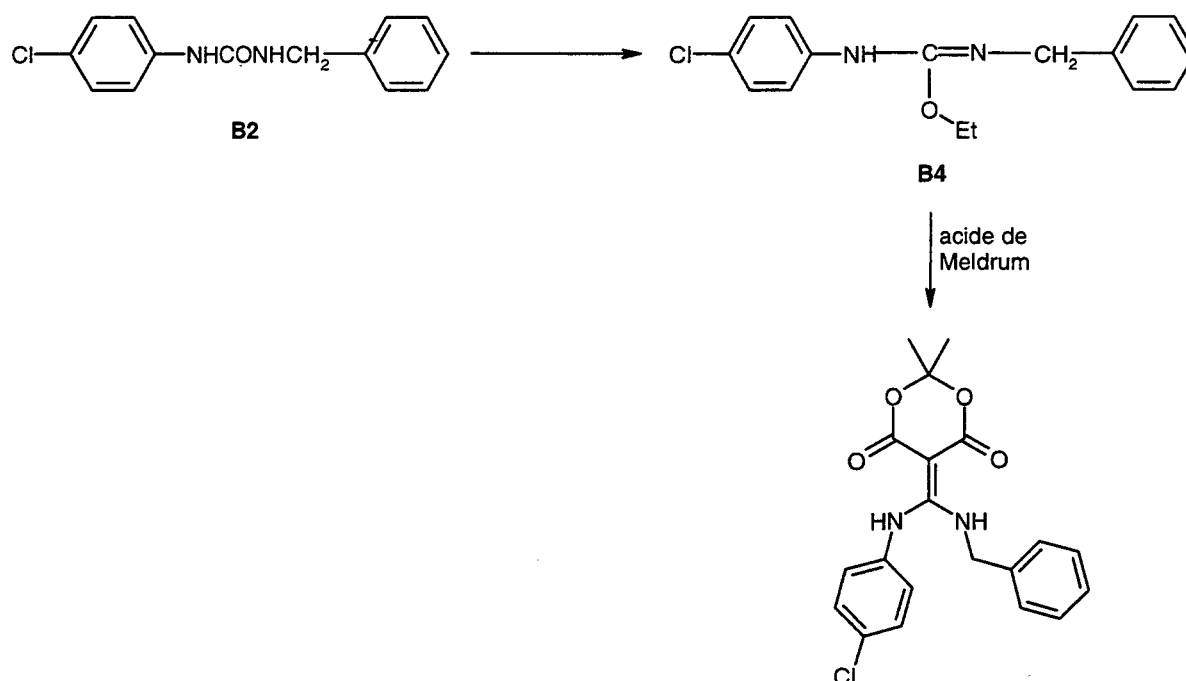
jours au congélateur pour favoriser la précipitation de Ph_3PO , que l'on élimine par filtration ; on réitère l'opération tant que l'on observe des traces de triphénylphosphine oxydée.

Nous avons ensuite essayé de faire réagir la carbodiimide B3 avec l'acide de Meldrum :



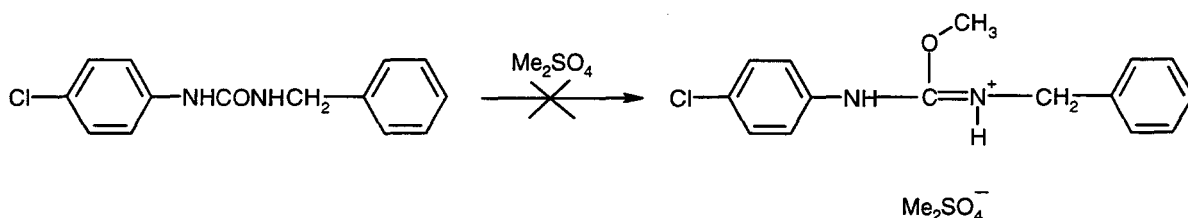
Des essais ont été effectués dans le chloroforme à température ambiante avec différentes bases (morpholine ; 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane ; 4-diméthylaminopyridine ; méthanoate de sodium) ajoutés en quantité catalytique (10 % molaire). Aucune réaction n'a été observée : la carbodiimide reste dans le milieu réactionnel sans réagir. Un essai a été effectué dans le chloroforme à reflux en présence de morpholine, mais sans résultat.

La carbodiimide formée semble très stable, nous avons donc voulu contourner ce problème en faisant réagir l'acide de Meldrum sur un autre intermédiaire, l'iminoéther B4.



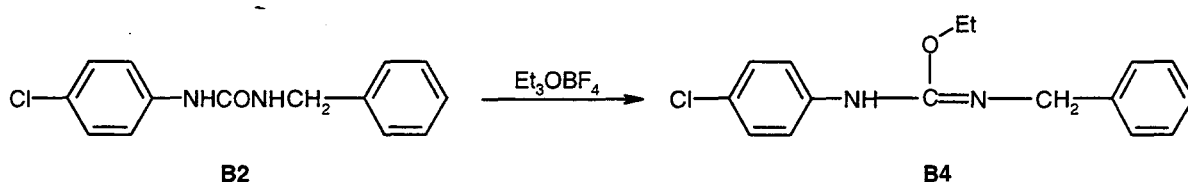
Les iminoéthers peuvent être obtenus à partir de carbodiimides (Gibson, 1994) ou d'urée. Plusieurs méthodes ont été utilisées au laboratoire à partir de lactames ; nous avons donc commencé par utiliser ces modes opératoires :

- la méthylation de la fonction carbonyle peut se faire avec le sulfate de diméthyle (Fasseur, 1989) :



Cette réaction est décrite sans solvant à 80°C : le problème est que l'urée se présente sous forme de poudre plutôt volumineuse ; l'agitation est par conséquent difficile si on travaille avec un équivalent d'urée et un équivalent de sulfate de diméthyle. Nous avons essayé de travailler avec suffisamment de Me_2SO_4 (6 équivalents) pour avoir une agitation correcte ; mais le suivi de la réaction par R.M.N. nous prouve que nous n'avons pas seulement une O-méthylation mais aussi une ou deux N-méthylations. Nous avons donc abandonné cette méthode.

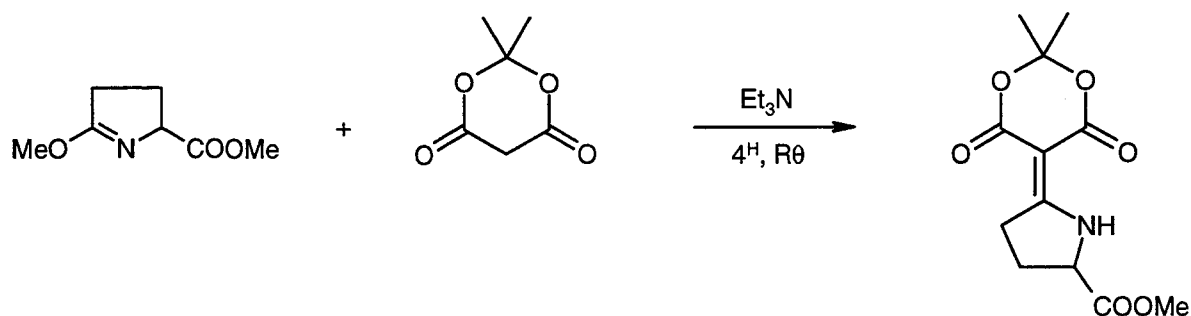
- la méthylation peut aussi se faire avec l'éthérate de tétrafluorure de bore (Rigo, 1984). Ce sel est préparé dans l'éther à partir d'épichlorhydrine et d'éthérate de trifluorure de bore. Après deux heures de reflux, on aspire à la trompe à eau la couche surnageante et on ajoute l'urée ce qui permet de réaliser une synthèse « one pot ».



Nous avons effectué différents essais (avec ou sans solvant) pour transformer l'urée B2 en iminoéther B4 ; le meilleur rendement (58%) a été obtenu en travaillant à 80°C et sans solvant.

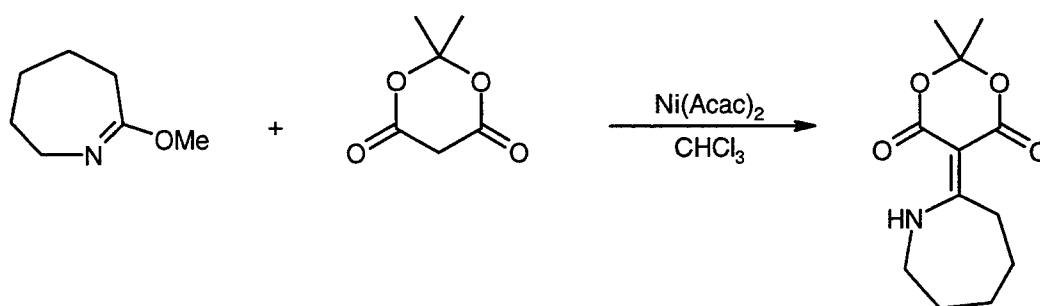
De nombreuses réactions entre l'acide de Meldrum et des iminoéthers ont déjà été décrites dans la littérature. Nous nous sommes inspirés de ces réactions :

- l'acide de Meldrum réagit avec un iminoéther pyroglutamique en présence de triéthylamine (Fasseur, 1989) :



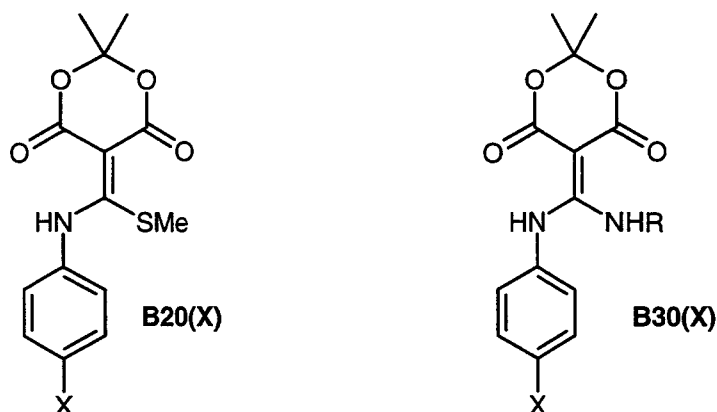
Différents essais ont été tentés pour faire réagir l'iminoéther B4 avec l'acide de Meldrum. Aucun résultat n'a été obtenu en présence de triéthylamine, que la réaction se passe à température ambiante, à 60°C ou à 80°C .

- l'acide de Meldrum réagit avec un iminoéther en présence d'acétylacétonate de nickel $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ (Bacos, 1990 et Célérier, 1989) :



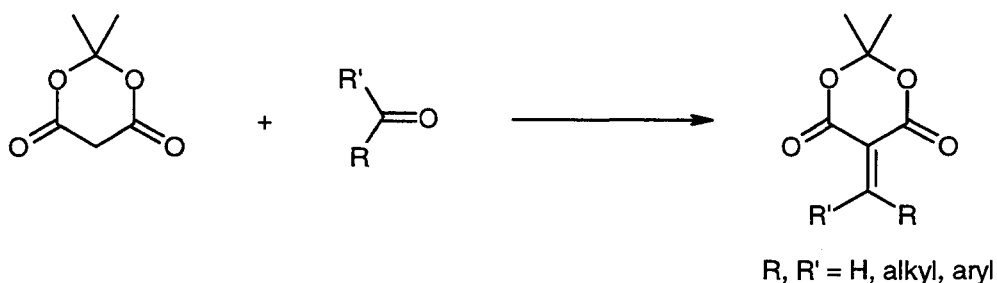
Cette réaction ne se produit pas avec l'iminoéther B4 et le $\text{Ni}(\text{acac})_2$ en proportion de 1.25% molaire, même après 12 heures de reflux dans le chloroforme.

L'acide de Meldrum n'a pas réagi que ce soit avec la carbodiimide B3 ou l'iminoéther B4 ; par conséquent nous avons dû trouver une autre voie pour obtenir le composé B30(X), ce que nous avons réalisé en synthétisant le composé B20(X).

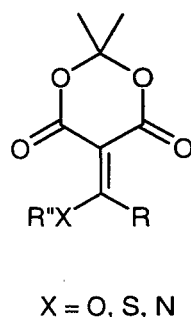


4.2.2. Deuxième voie envisagée : obtenir les composés B20(X)

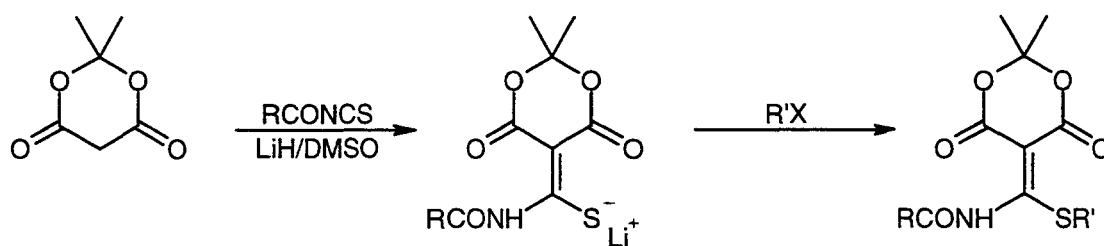
Un grand nombre de dérivés 5-méthylène de l'acide de Meldrum ont déjà été préparés et décrits dans la littérature. La méthode de préparation la plus importante est la condensation avec les cétones ou les aldéhydes (McNab, 1978 et Chen, 1991) :



Cette condensation conduit seulement à l'introduction de groupement alkyle ou aryle sur le méthylène ; mais une grande variété de produits possédant un hétéroatome substitué en position R' ont déjà été préparés :



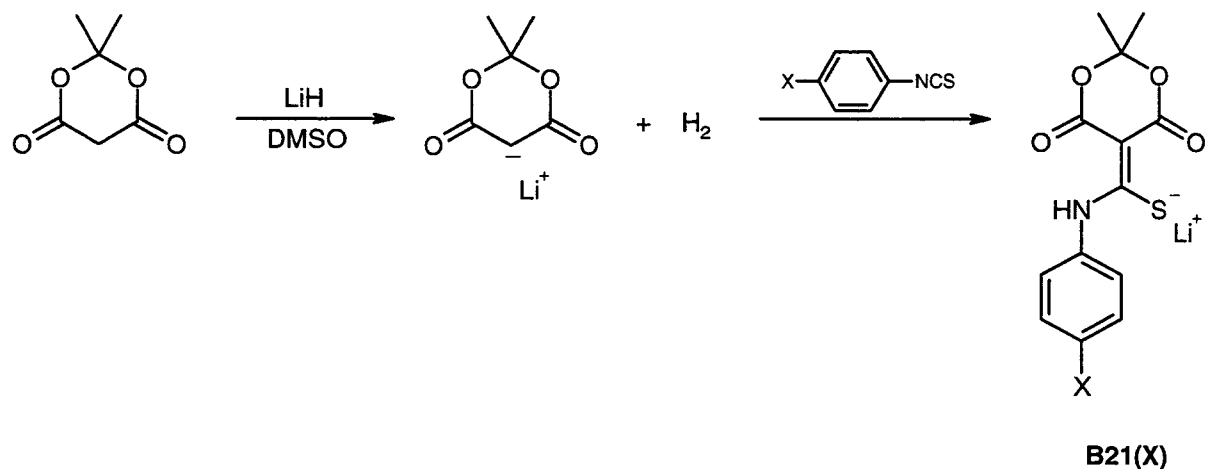
Ainsi, on peut obtenir un dérivé 5-(α -amino- α' -thio)méthylène de l'acide de Meldrum en faisant réagir ce dernier avec un acylisothiocyanate en présence d'hydrure de lithium (Augustin, 1987) :



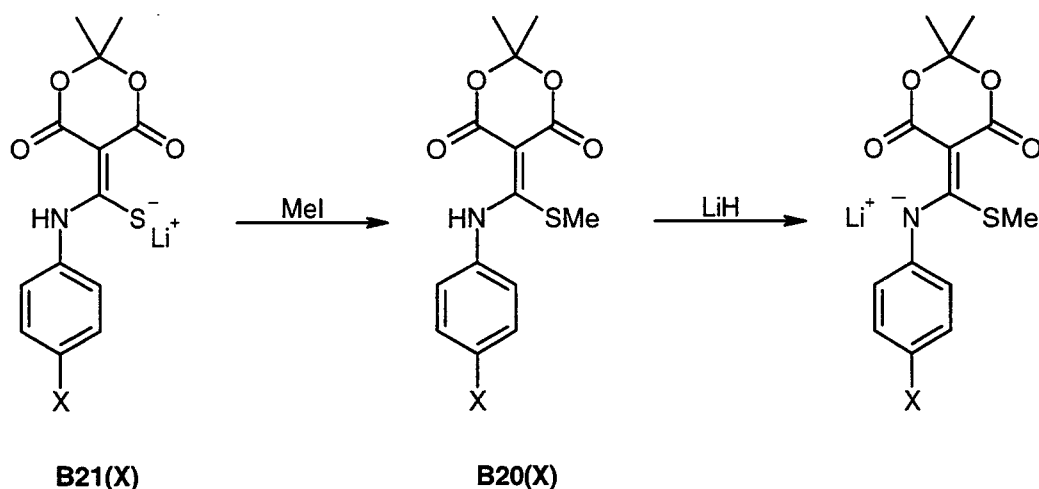
Préparation des produits B20(X)

Par analogie avec la méthode d'Augustin, nous avons fait réagir un phénylthiocyanate sur l'acide de Meldrum en présence d'hydrure de lithium. Cette réaction s'effectue en deux étapes :

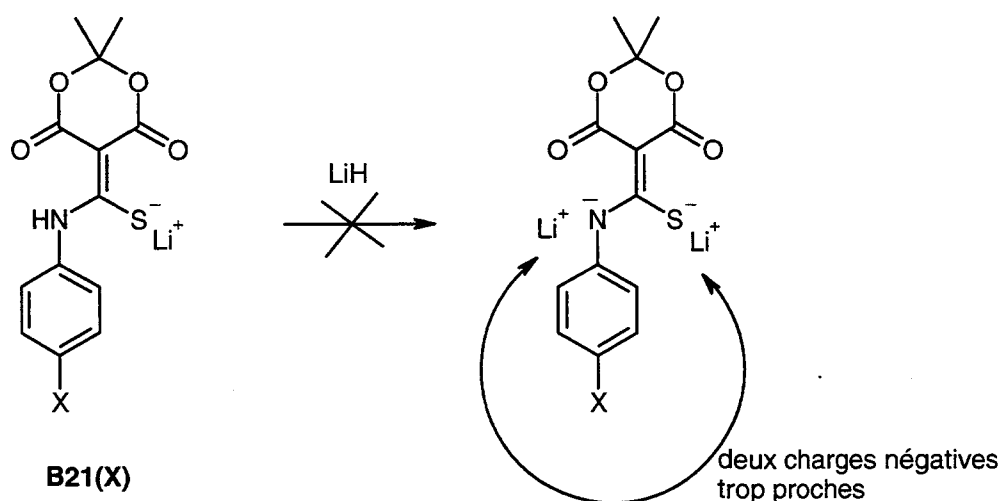
- on ajoute dans un premier temps l'acide de Meldrum à deux équivalents de LiH placé dans le DMSO ; on observe alors un important dégagement d'hydrogène, qui s'explique par la formation du sel de lithium. Puis on ajoute l'isothiocyanate pour obtenir le composé intermédiaire B21(X) qui est à nouveau un sel de lithium.



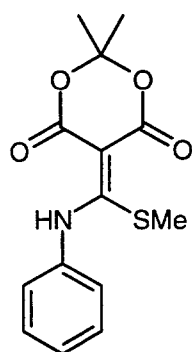
- on ajoute de l'iodure de méthyle dans un deuxième temps ; on observe de nouveau un dégagement d'hydrogène pendant cette étape, ce qui peut s'expliquer par la réaction entre LiH et le produit final B20(X).



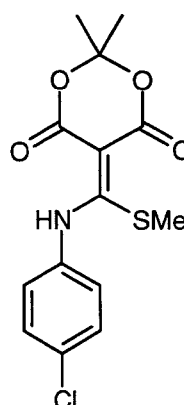
Cette explication implique que le deuxième équivalent d'hydrure de lithium ne réagit pas avec le sel intermédiaire B21(X), car la proximité des deux charges négatives est défavorable.



Cette méthode de synthèse a été utilisée dans le cas où X = H et X = Cl pour réaliser les composés B20 et B20(t) ; les rendements obtenus dans les deux cas étaient sensiblement les mêmes (environ 55 %).



B20

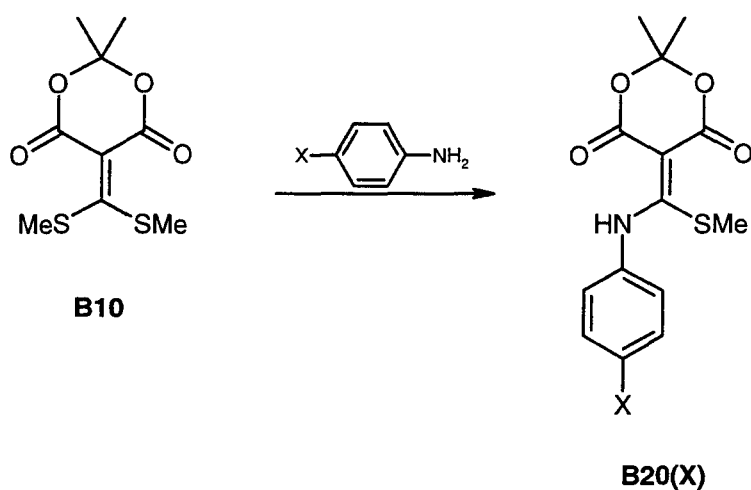


B20(t)

Le problème est que les phénylthiocyanates substitués en para sont très onéreux, comme le montre le tableau ci-dessous :

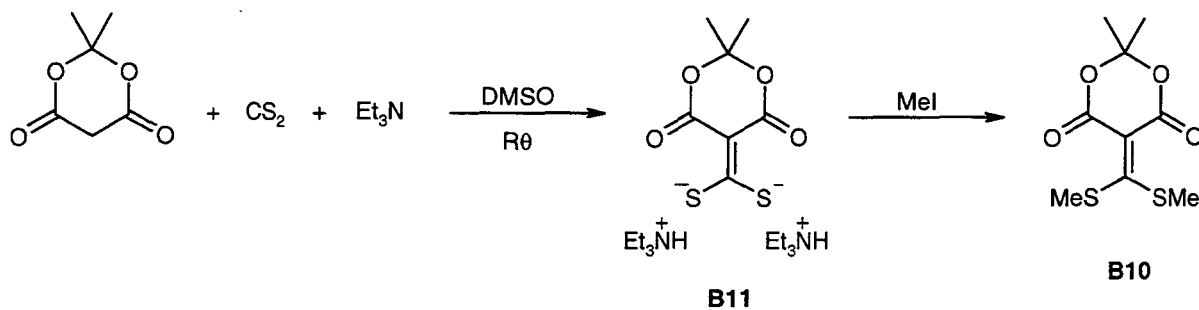
Nom	pureté	quantité	Prix ALDRICH
phénylthiocyanate	98%	100g	123 Frs
4-chlorophénylthiocyanate	99%	25g	969 Frs
4-bromophénylthiocyanate	97%	25g	957 Frs
4-fluorophénylthiocyanate	98%	25g	561 Frs
4-nitrophénylthiocyanate	98%	25g	544 Frs

Nous avons essayé de les fabriquer à moindre coût à partir de méthodes trouvées dans la littérature (cf. partie III.5. - Synthèse des matières premières), mais ceci sans succès. Par conséquent, nous avons décidé de contourner le problème en réalisant le composé 5-[di(méthylsulfanyl)méthylène]-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione et en faisant réagir une amine aromatique sur ce composé :



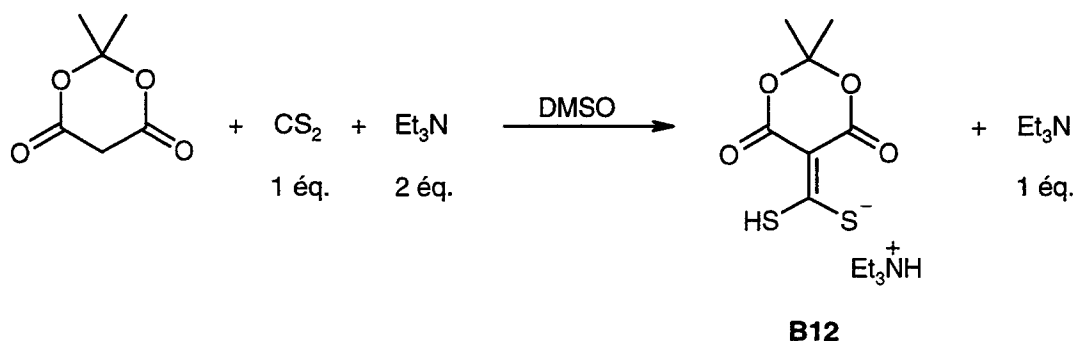
Préparation du produit B10

D'après la littérature (Huang, 1986), il est possible de réaliser la synthèse de B10 dans des conditions douces et avec un bon rendement.



En copiant le mode opératoire de la littérature, nous n'avons obtenu que 18% de rendement alors que plus de 50% était décrit. Si on suit la réaction en R.M.N., on peut constater que le sel intermédiaire de triéthylamine B11 décrit par Huang ne se forme pas dans les conditions opératoires que nous avons suivies (10 ml de DMSO utilisé pour 50 mmol d'acide de Meldrum) ; la quantité de solvant n'étant pas précisée dans la publication.

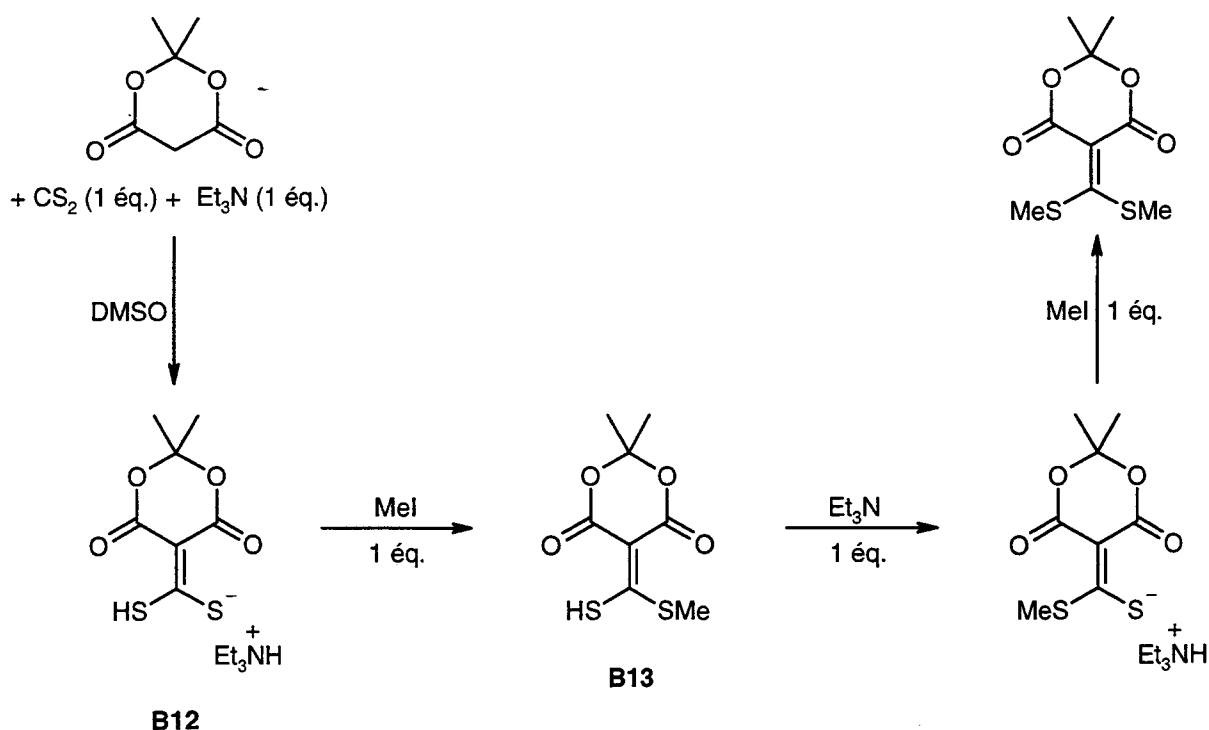
Il se forme un autre intermédiaire B12 :



En effet, si on place l'acide de Meldrum, le DMSO, la triéthylamine et le disulfure de carbone dans un ballon sous agitation ; quelque soit le temps d'agitation, on observe toujours deux phases dans le ballon : une phase supérieure incolore de Et_3N et une phase inférieure rouge-orange qui contient le sel intermédiaire B12.

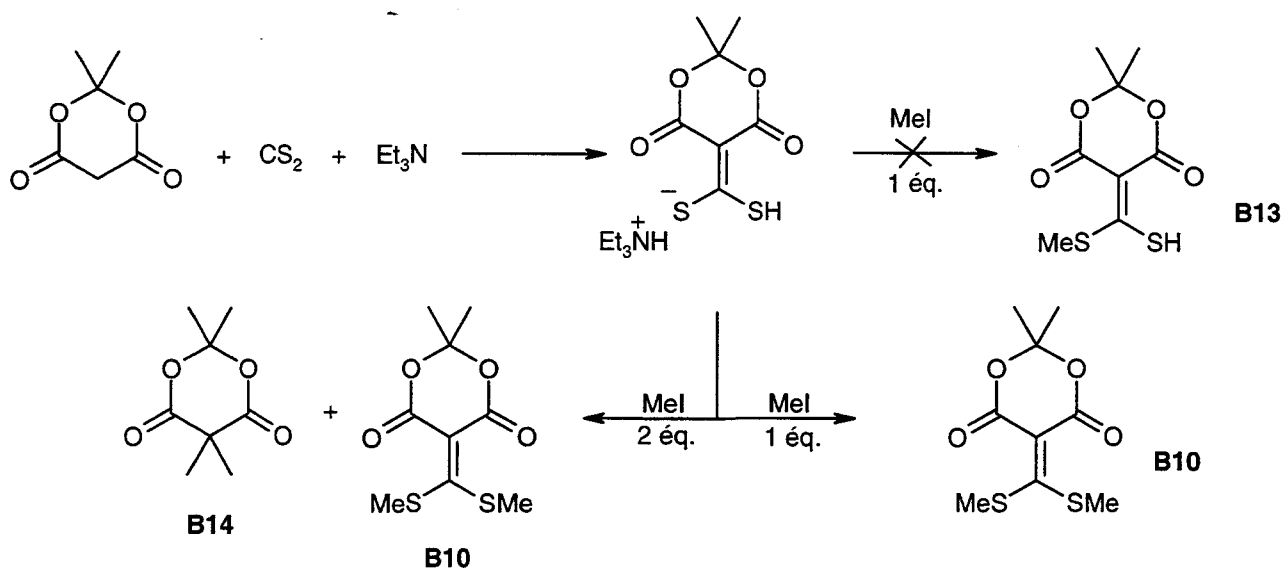
Nous avons donc supposé que la formation du produit B11 (« di-sel » de triéthylamine) était impossible à cause de la proximité des deux charges négatives que portent les deux atomes de soufre et à cause de l'encombrement stérique non négligeable des sels de triéthylamines.

Nous avons tenté de réaliser la synthèse du composé B10 en plusieurs étapes ; malheureusement plusieurs problèmes surviennent au cours de la manipulation :



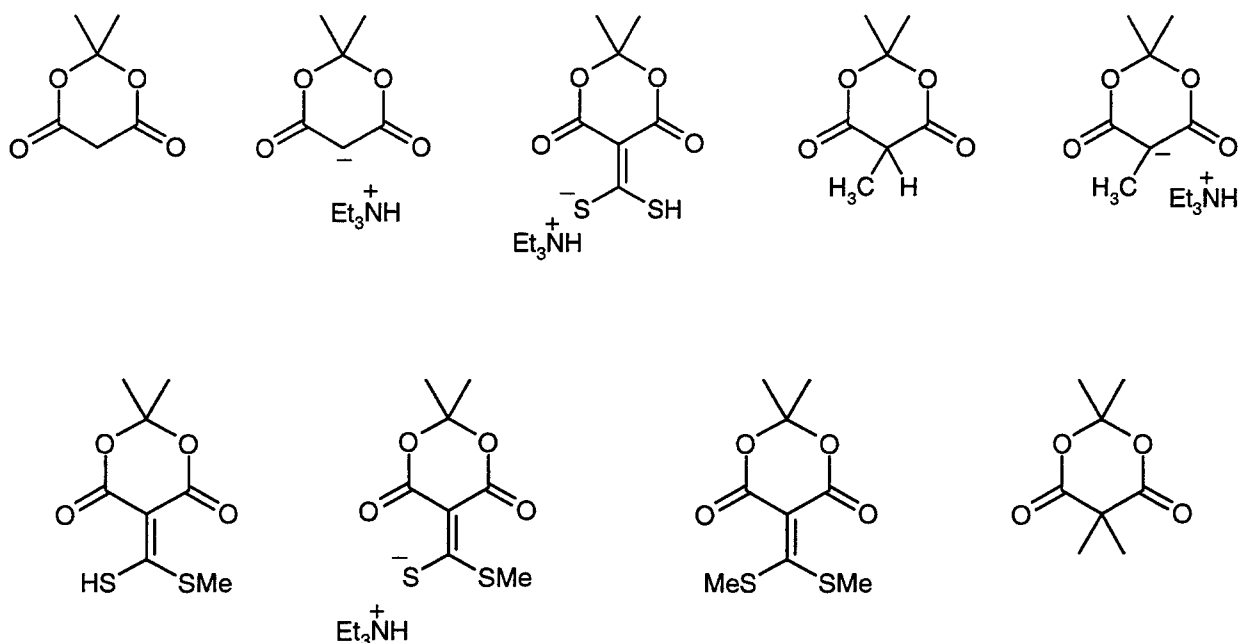
- la formation du sel intermédiaire B12 s'effectue sans problème et est vérifiée en R.M.N. : on place l'acide de Meldrum dans le DMSO et on ajoute successivement la triéthylamine (1 équivalent) et le disulfure de carbone (1 équivalent). Le CH₂ de l'acide de Meldrum qui sort à 3.67 ppm dans le chloroforme deutérié disparaît. La triéthylamine dans le DMSO-d₆ donne un triplet vers 0.90 ppm et un quadruplet vers 2.40 ppm quand elle est sous forme libre, alors qu'elle donne un triplet vers 1.28 ppm et un quadruplet vers 2.98 ppm quand elle est protonée. De plus, on n'observe qu'une seule phase dans le ballon, alors que l'ajout de deux équivalents nous donnait deux phases.
- la méthylation à l'aide d'iodure de méthyle se fait normalement à température ambiante. Comme il reste souvent de l'iodure de méthyle dans le milieu réactionnel (pic à 2.18 ppm dans le chloroforme deutérié), nous avons tenté de chauffer à 80°C ; mais cela ne permet pas la disparition totale du réactif et cela présente même l'inconvénient de fortement colorer la solution.
- pour récupérer le produit final B10, il faut ajouter de l'eau au milieu réactionnel pour le faire précipiter. Chaque fois que nous avons essayé de réaliser la réaction étape par étape, nous obtenons une huile et non un précipité à la fin du traitement. Cette huile contient le produit B10, le composé B14 (5-[diméthylsulfanyl)méthylène]-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione provenant de la méthylation de l'acide de Meldrum) et d'autres composés non identifiés et non isolés.

Dans le but de mieux comprendre cette synthèse, nous avons voulu isoler le produit intermédiaire B13 ; pour cela nous avons effectué la manipulation en conservant le même mode opératoire mais en utilisant un équivalent de disulfure de carbone, un équivalent de triéthylamine et un équivalent d'iodure de méthyle. Après traitement, le composé isolé ne fut pas le composé B13, mais le composé B10 avec un rendement de 30%.



Le fait d'ajouter deux équivalents d'iodure de méthyle ne permet pas d'augmenter le rendement du produit B10, mais entraîne la formation du produit B14 (méthylation de l'acide de Meldrum).

Les faibles rendements obtenus pour la formation du composé B10 s'expliquent par le fait que de nombreuses espèces sont mises en jeu et de nombreux équilibres s'établissent entre ces espèces :



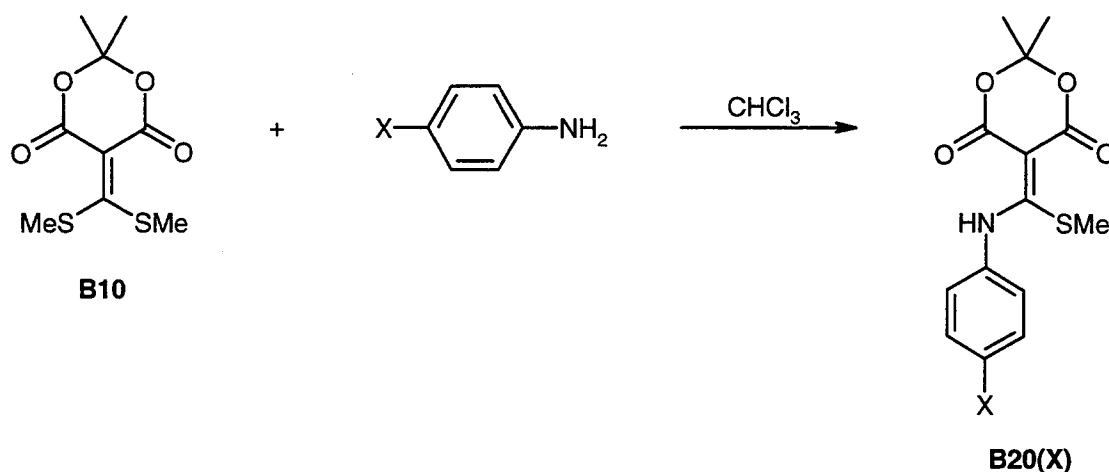
Nous avons essayé de modifier certains paramètres pour augmenter le rendement en composé B10, mais sans succès comme le montre les résultats ci-dessous :

- si on augmente la quantité de disulfure de carbone (on travaille avec deux équivalents), le rendement obtenu est de 26%.
- si on remplace le DMSO par le DMF, ce qui présente l'avantage de pouvoir l'éliminer par distillation en fin de manipulation, le rendement obtenu est de 23%.
- si on remplace la triéthylamine par l'hydruide de lithium, le rendement obtenu est de 9%.

Par la suite nous avons utilisé les conditions qui nous ont donné le meilleur rendement, à savoir : un équivalent d'acide de Meldrum, un équivalent de disulfure de carbone, un équivalent de triéthylamine et un équivalent d'iodure de méthyle. On obtient un rendement de 33 % en produit B10.

Réaction des amines aromatiques sur le produit B10

Le produit B20(X) s'obtient par une réaction d'amination classique, déjà décrite dans la littérature (Fobare, 1994) :



On travaille à reflux du chloroforme avec un équivalent d'amine aromatique et un équivalent de composé B10 ; la réaction peut être suivie en R.M.N. :

- on observe la disparition du pic correspondant aux 2 groupements SMe du produit B10, pic sortant à 2.66 ppm dans CDCl₃.
- on observe l'apparition du pic correspondant au groupe SMe du produit B20(X), pic sortant vers 2.28-2.32 ppm dans CDCl₃ (la valeur exacte dépend de la nature de X)
- on observe aussi un changement considérable dans la position des aromatiques ; par exemple, les deux doublets correspondant aux 4H aromatiques sortent à 6.60 et 7.10 ppm dans la 4-chloroaniline et sortent à 7.27 et 7.43 ppm dans le produit final B20(t), dans lequel X=Cl.

La réaction peut également être suivie par observation du dégagement de méthyle mercaptant, que l'on fait barboter dans une solution de soude pour le piéger au maximum. Ce dégagement est constant au début de la réaction et diminue au fur et à mesure ; quand il disparaît on peut sans ambiguïté considérer la réaction comme terminée.

La réactivité des différentes amines aromatiques utilisées est pratiquement équivalente sauf dans le cas de la 4-nitroaniline pour laquelle la réaction a duré beaucoup plus longtemps :

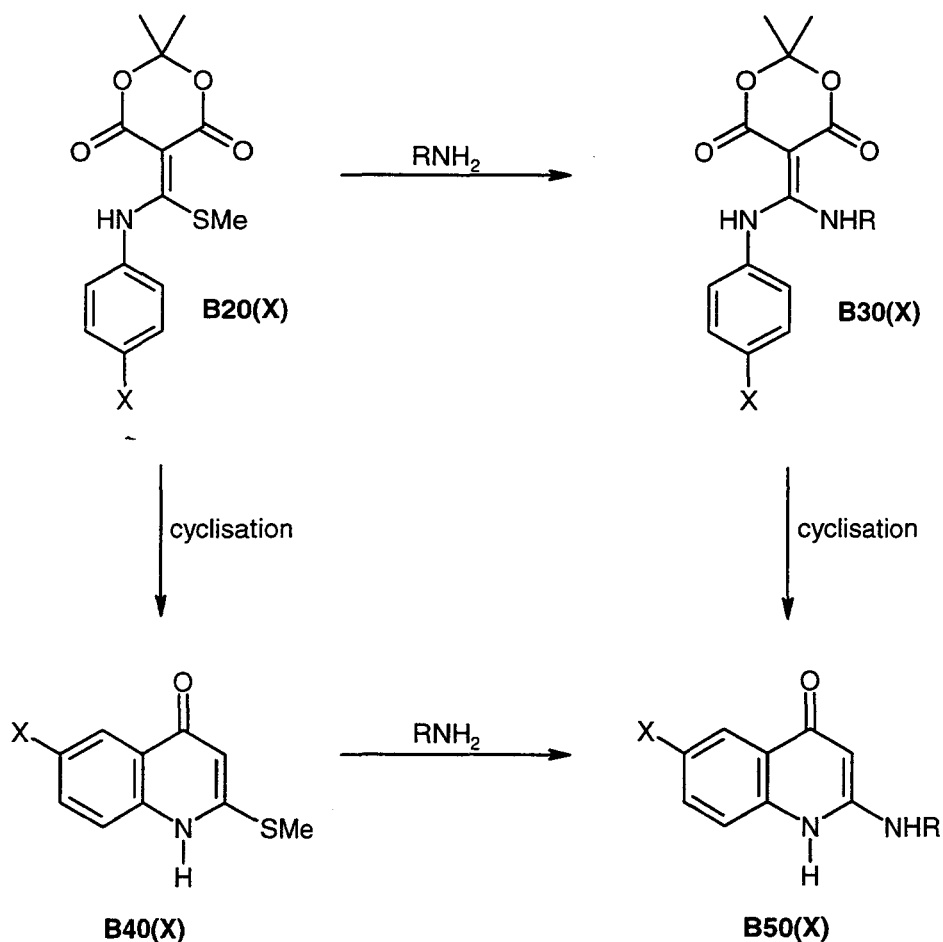
Amine	temps de réaction	rendement	pKa à 25°C
aniline	1 ^H	85%	4.63
4-chloroaniline	1 ^H 30	85%	4.15
4-fluoroaniline	½ ^H	93%	4.65
4-bromoaniline	1 ^H	88%	3.86
4-nitroaniline	une nuit	70%	1.0

Ceci est tout à fait en rapport avec le caractère acide de la 4-nitro plus marqué que pour les autres amines ; le pouvoir électroattracteur du groupe NO_2 renforce la participation du doublet libre de l'azote au système conjugué.

4.2.3. Synthèse des composés B50(X)

A partir des composés B20(X), il est possible d'obtenir les composés B50(X) en deux étapes de deux manières différentes :

- soit on cyclise dans un premier temps et on obtient l'intermédiaire B40(X) ; puis on fait réagir une amine dans un deuxième temps.
- soit on fait réagir une amine dans un premier temps et on obtient l'intermédiaire B30(X) ; puis on cyclise dans un deuxième temps.



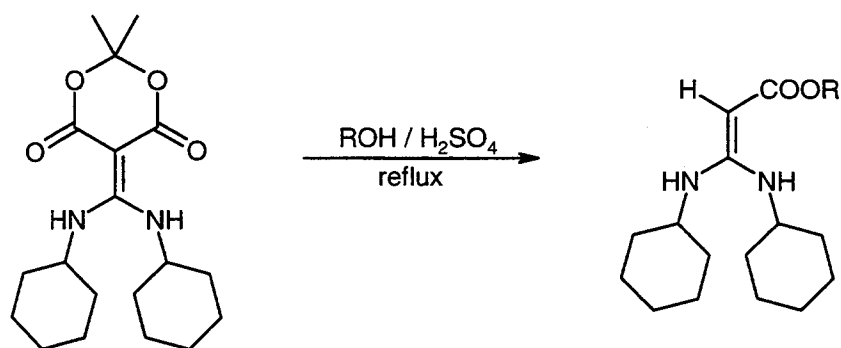
De façon générale, nous avons fait réagir les amines sur les composés B20(X) pour obtenir les intermédiaires B30(X), que nous avons essayé de cycliser. Dans le cas où cette cyclisation a posé problème, nous avons fait réagir l'amine sur le composé B40(X) pour obtenir le produit voulu B50(X).

Étapes de cyclisation

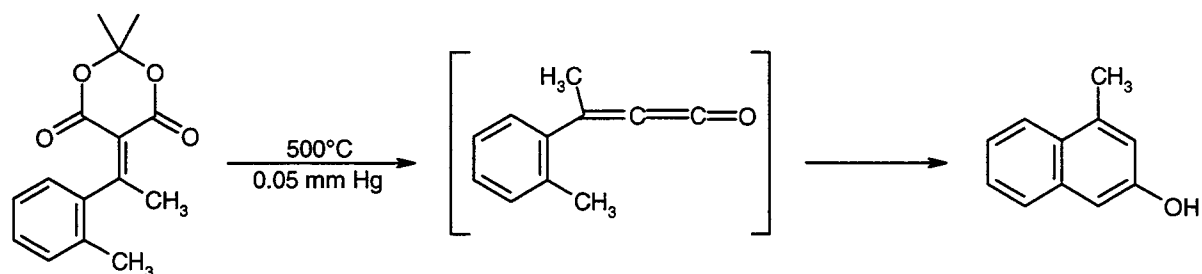
La cyclisation des molécules B20(X) ou B30(X) s'effectue à l'aide de PPA comme dans la synthèse des 2-méthyl-4-quinolinones ; on utilise toujours 40g de PPA pour 0.1 mole de produit à cycliser, et l'étape délicate est toujours la neutralisation du mélange réactionnel après réaction à l'aide d'une solution aqueuse de soude 2N.

L'ouverture du noyau de l'acide de Meldrum peut être obtenu dans différentes conditions :

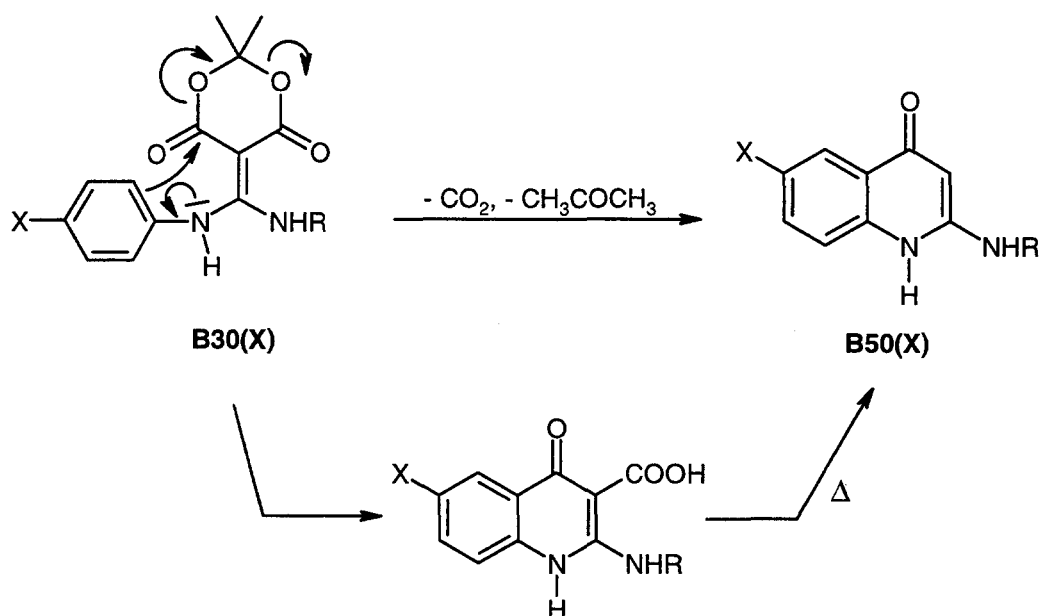
- en milieu acide et en présence d'un alcool (Augustin, 1988) :



- à haute température par pyrolyse ; on forme alors un cétène intermédiaire qui subit un réarrangement (McNab, 1978 et Baxter, 1975) :



En ce qui nous concerne, la formation des produits B40(X) et B50(X) ne se fait pas par pyrolyse, car nous travaillons à 120-140°C, ce qui veut dire que nous ne formons pas de cétène intermédiaire ; le mécanisme le plus probable est une cyclisation intramoléculaire favorisée par le milieu acide et la température :



Les réactions de cyclisation des produits B20(X) pour obtenir les produits B40(X) n'ont pas posé de problème. Par contre, la cyclisation des intermédiaires B30(X) n'a pas forcément abouti à l'obtention des composés B50(X) correspondants ; nous avons relevé des difficultés dans le cas où :

- X = [H, Cl ou Br] et R=Ph
- X = Cl et R = [CH₂CH₂Ph(OMe)₂ ou CH₂Ph]
- X = Br et R = CH(CH₃)C(CH₃)₃
- X = NO₂ et R = [CH₂CH₂Ph(OMe)₂ ou CH₂Ph]

Nous détaillerons ces problèmes dans la partie III.4.2.3.

Il faut souligner que ces réactions de cyclisation se sont déroulées sans problème pour les autres essais, à savoir :

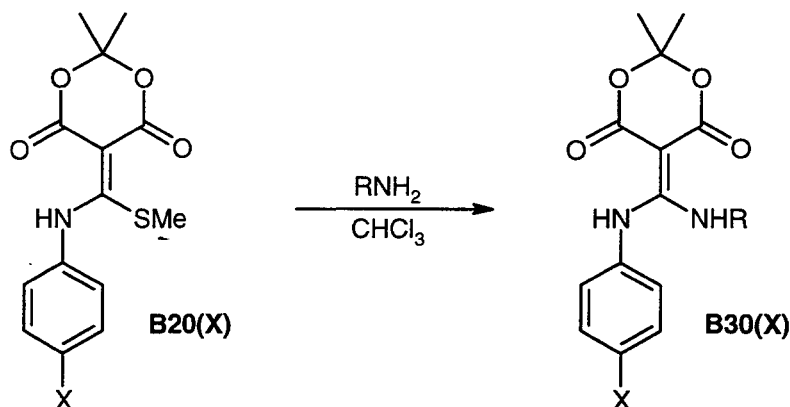
- X = H et R= [butyl, Ph ou CH₂CH₂Ph(OMe)₂]
- X = Cl et R = [butyl ou CH(CH₃)C(CH₃)₃]
NHR = N-méthylpipérazine

- X = Br et R = [butyl, CH₂Ph, CH₂CH₂Ph(OMe)₂]
NHR = N-méthylpipérazine
- X = NO₂ et R = [butyl ou CH(CH₃)C(CH₃)₃]
NHR = N-méthylpipérazine

Réactions avec les amines

Les produits B30(X) et B50(X) sont obtenus à partir des produits B20(X) et B40(X) par une réaction d'amination classique.

Pour obtenir le composé B20(X), nous avons condensé une amine aromatique sur le composé B10 ; en faisant réagir une deuxième amine sur ce composé B20(X), on substitue le deuxième groupement méthylsulfanyle et on obtient le produit B30(X) (Fobare, 1994). La réaction se déroule toujours en milieu solvant et on travaille généralement avec deux équivalents d'amine pour être sûr d'avoir une réaction totale ; ceci est possible car les conditions opératoires sont douces (milieu solvant, t=60°C), il n'y a pas de risque d'attaque nucléophile de l'amine sur un carbonyle de l'acide de Meldrum.



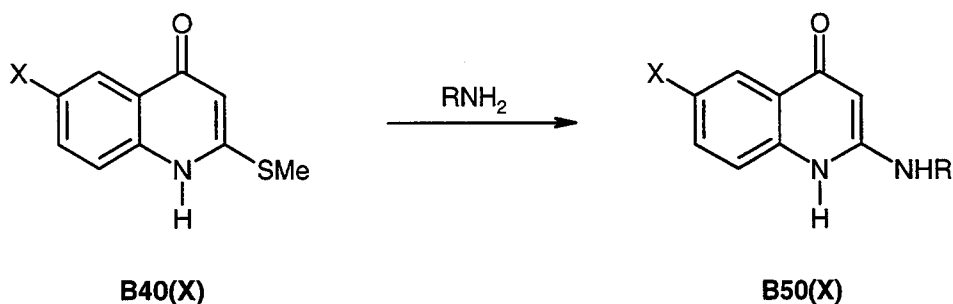
Cette réaction a été réalisée pour les amines choisies (butylamine, 3,3-diméthyl-2-butylamine, N-méthyl pipérazine, aniline, benzylamine et 3,4-diméthoxyphényléthylamine) et pour X=H, Cl, Br, F, NO₂.

Nous n'avons pas observé de grande différence de réactivité entre ces amines pour cette substitution, comme le montre les tableaux récapitulatifs ci-dessous :

	butylamine		3,3-diméthyl-2-butylamine		N-méthyl pipérazine	
	temps de réaction	rendement	temps de réaction	rendement	temps de réaction	rendement
X=H	4 ^H	93%	-	-	5 ^H	94%
X=Br	une nuit	91%	12 ^H	84%	8 ^H	98%
X=Cl	5 ^H	72%	12 ^H	53%	5 ^H	82%
X=F	une nuit	81%	8 ^H	72%	2 jours	87%
X=NO₂	8 ^H	87%	8 ^H	80%	8 ^H	61%

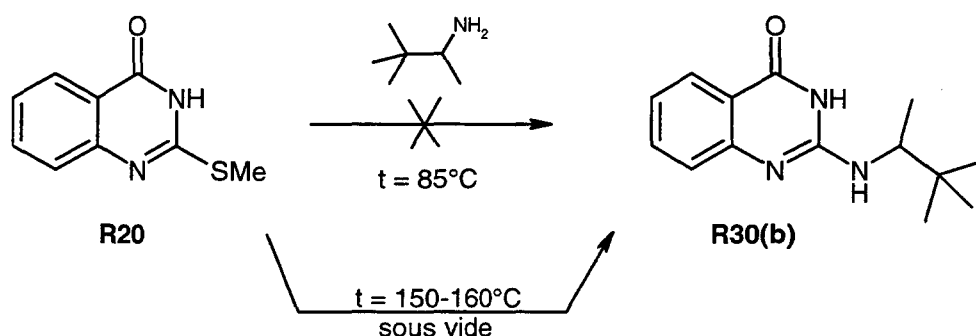
	aniline		benzylamine		3,3-diméthoxyphénéthylamine	
	temps de réaction	rendement	temps de réaction	rendement	temps de réaction	rendement
X=H	7 ^H	82%	5 ^H	67%	5 ^H	92%
X=Br	16 ^H	80%	8 ^H	100%	12 ^H	92%
X=Cl	7 ^H	65%	6 ^H	87%	6 ^H	75%
X=F	2 jours	68%	8 ^H	100%	8 ^H	96%
X=NO₂	8 ^H -	88%	8 ^H	100%	8 ^H	100%

Les produits B50(X) s'obtiennent à partir des composés B40(X) en faisant réagir une amine, dans le but de substituer le groupe méthylsulfanyle :



Certaines amines réagissent dans les mêmes conditions opératoires que pour la série quinazolinone, à savoir sans solvant avec généralement deux équivalents d'amine et à la température d'ébullition de cette dernière. C'est le cas de la benzylamine et de la N-méthyl pipérazine avec le produit B40 (X=H) ; mais ce n'est pas le cas de la butylamine, qui reste dans le milieu sans réagir même après 2 jours à 80°C, ni le cas de l'aniline, qui conduit à un mélange de produits que nous n'avons pas cherché à séparer.

Le cas de la butylamine est à relier à celui de la 3,3-diméthyl-2-butylamine, qui ne réagissait pas à sa température d'ébullition avec le produit R20 ; nous avons dû travailler sous pression à 150-160°C :

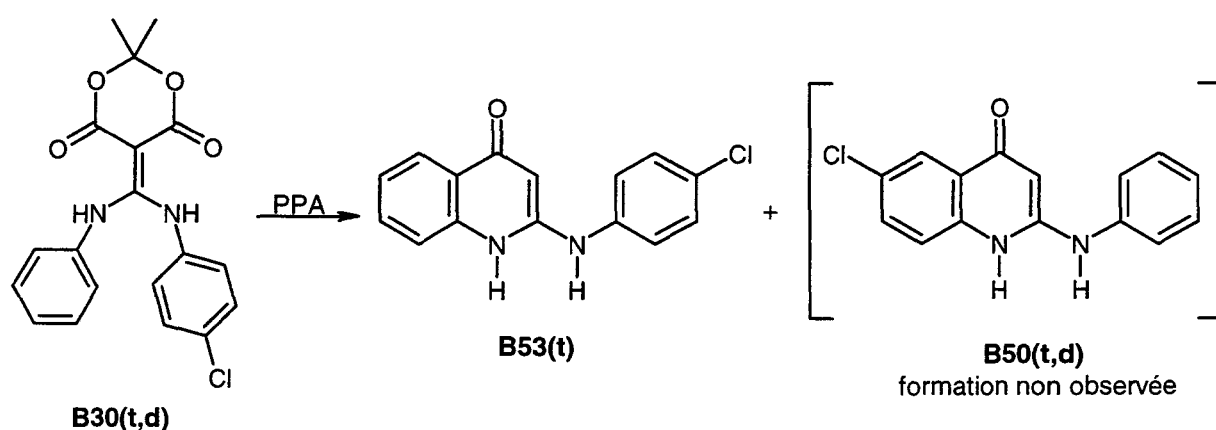


Ceci suppose que la température est un facteur-clé dans cette substitution ; dans le cas de la butylamine et de la 3,3-diméthyl-2-butylamine, le point d'ébullition trop faible de ces amines ne nous permet pas de travailler à pression ambiante. Pour réaliser la réaction, il faut se placer sous pression à 150-160°C. Faute de temps, nous n'avons pas vérifié que la butylamine peut réagir sur le composé B40(X) dans les conditions opératoires citées ci-dessus (150-160°C, sous pression).

Problèmes rencontrés

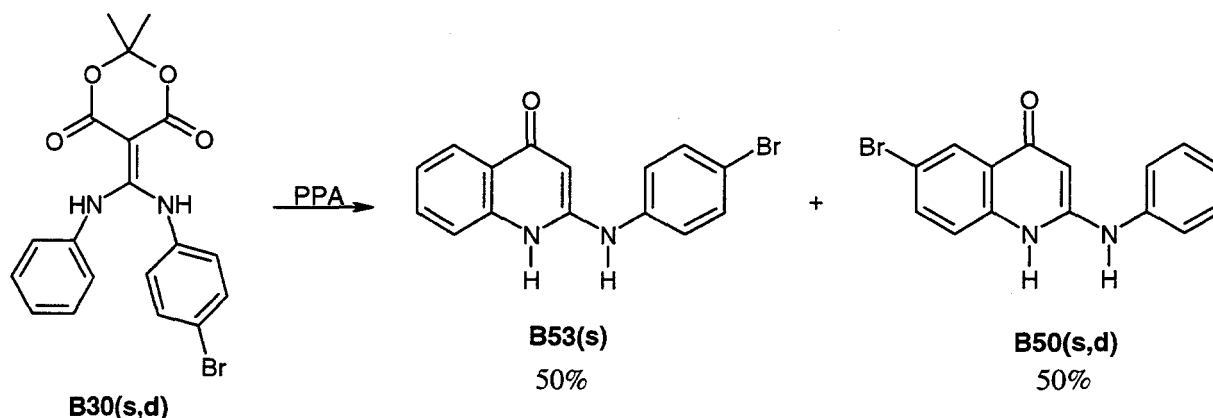
En choisissant le schéma de synthèse de la série quinolinone nous espérons obtenir une série de réactions applicables quelle que soit l'amine utilisée et quel que soit le substituant X ; mais certains problèmes se sont posés :

- la cyclisation du composé B30(t,d) à l'aide de PPA n'a pas conduit à un mélange des composés B50(t,d) et B53(t), mais uniquement à B53(t) :



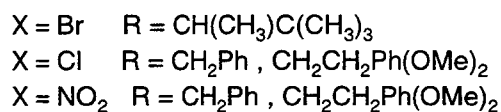
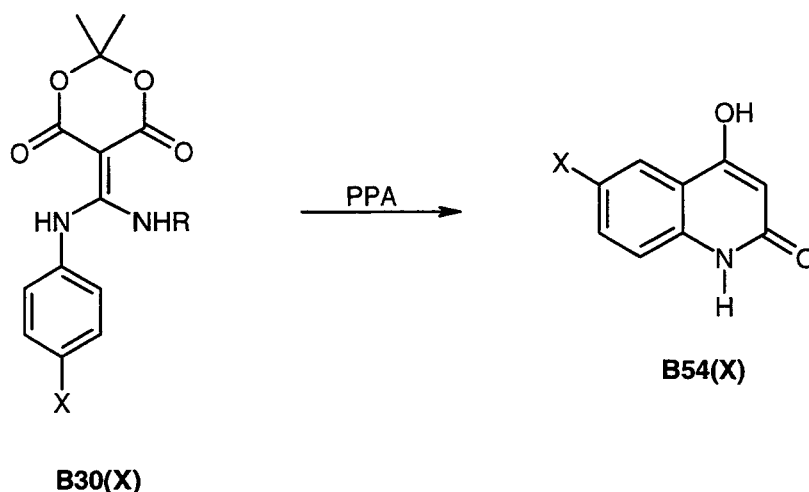
En effet, vue la structure de la molécule B30(t,d), la cyclisation se fait préférentiellement du côté du groupe anilino, plutôt que du côté du groupe 4-chloroanilino ; le chlore présent sur le cycle aromatique rend moins réactif le système NHPH.

Dans le cas du brome, on obtient un mélange 50/50 des composés B50(s,d) et B53(s) ; l'effet désactivant du brome présent sur le cycle aromatique est moins important que celui du chlore :



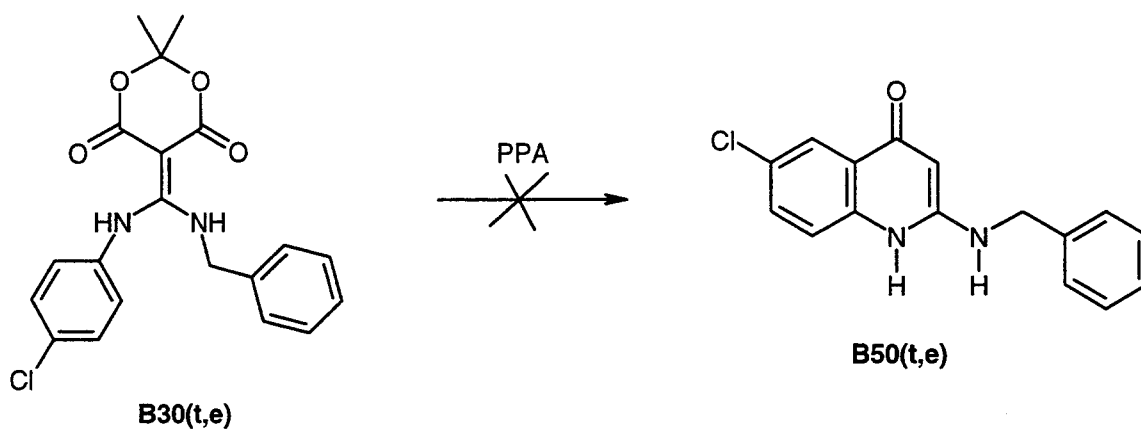
Faute de temps, nous n'avons pas cherché à séparer ces deux composés.

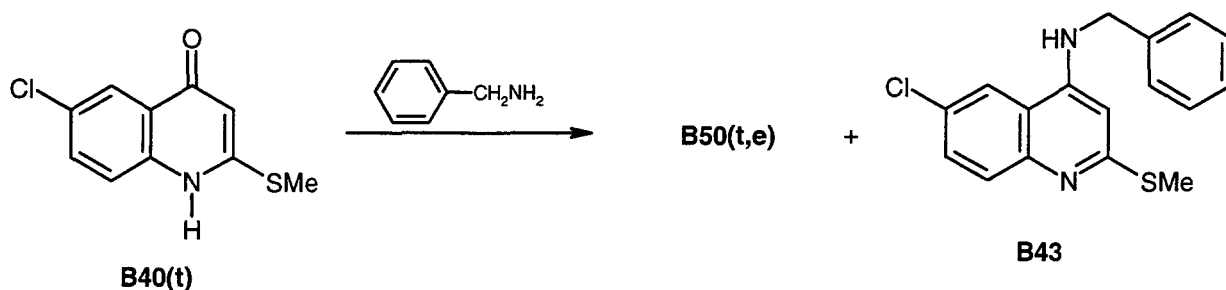
- dans plusieurs cas de cyclisation, nous avons constaté une hydrolyse du système, qui conduit à une perte de l'amine NHR.



Aucun produit n'a pu être suffisamment purifié pour être envoyé en analyse ; mais le spectre ¹H R.M.N. laisse supposer la formation de produit B54(X), on visualise en effet 3 protons aromatiques (2 doublets et 1 singulet), 1 proton éthylénique fortement déblindé (vers 7 ppm) et plus aucun proton correspondant à l'amine.

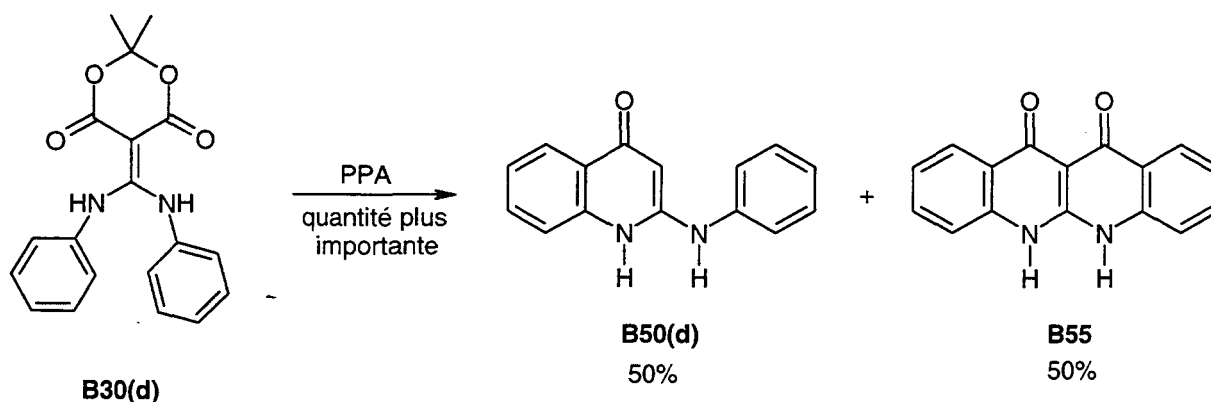
- nous avons fait réagir la benzylamine (2 équivalents) sur le produit B40(t) (1 équivalent) à 140°C pendant une nuit, dans le but de former le produit B50(t,e) ; la cyclisation par le PPA du composé B30(t,e) n'ayant pas donné le produit voulu comme nous venons de le voir.





A notre grande surprise, le produit brut récupéré est un mélange 50/50 de composé B43 et B50(t,e) : la benzylamine réagit d'une part sur le groupe carbonyle et d'autre part sur le groupe méthylsulfanyle.

- la cyclisation du composé B30(d) en présence d'une quantité plus importante de PPA (96g pour 0.1 mol de produit à cycliser alors que les cyclisations se font généralement à partir de 40g de PPA pour 0.1 mol de produit à cycliser) conduit à un mélange de produits B50(d) et B55.



La structure de B55 a été définie à partir de son spectre ^1H R.M.N. et de son analyse élémentaire.

- le spectre ^1H donne 4 massifs de même intensité : 7.65 (t, $J=8.2$ Hz) ; 7.79 (d, $J=8.2$ Hz) ; 8.01 (t, $J=7.8$ Hz) et 8.47 (d, $J=7.8$ Hz).
- l'analyse élémentaire du produit brut est relativement proche de l'analyse théorique ; le produit est actuellement en cours de purification.

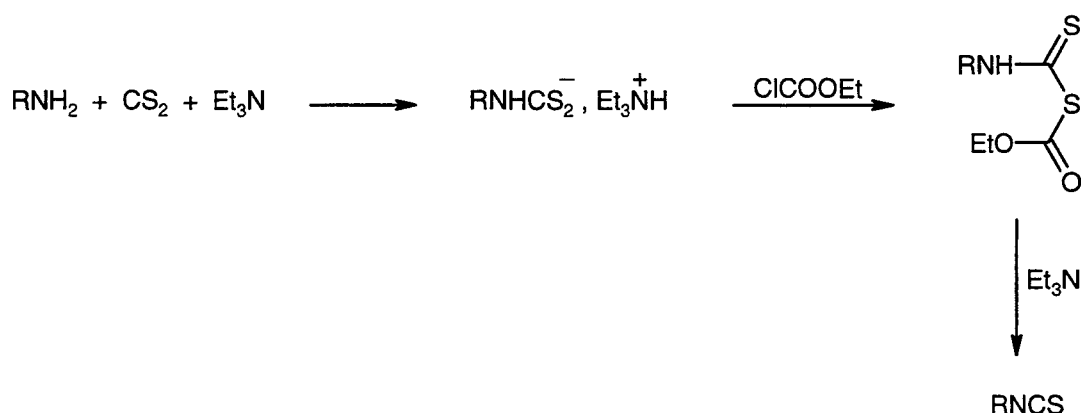
Analyse	C	H	N	O
théorique	73.27	3.84	10.68	12.20
obtenue	71.22	4.07	10.27	14.43

5. SYNTHÈSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

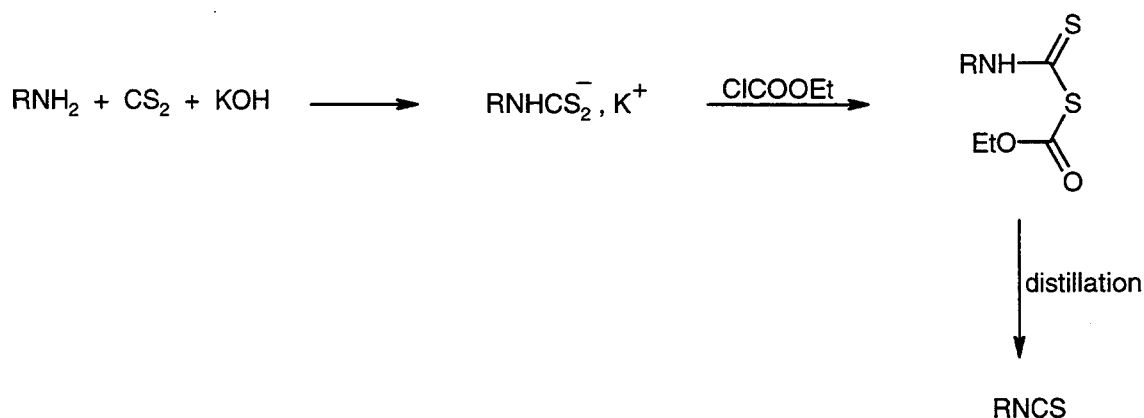
5.1. SYNTHÈSE DE PHÉNYLSIOTHIOCYANATES

Notre objectif était de fabriquer des phénylthiocyanates substitués en para par un chlore, un brome, un fluor ou un groupe nitro, et ce à moindre coût. Dans la littérature, on trouve de nombreuses synthèses à partir de disulfure de carbone et d'une base, qui peut être :

- la triéthylamine (Gittos, 1976 et Davies, 1977) :



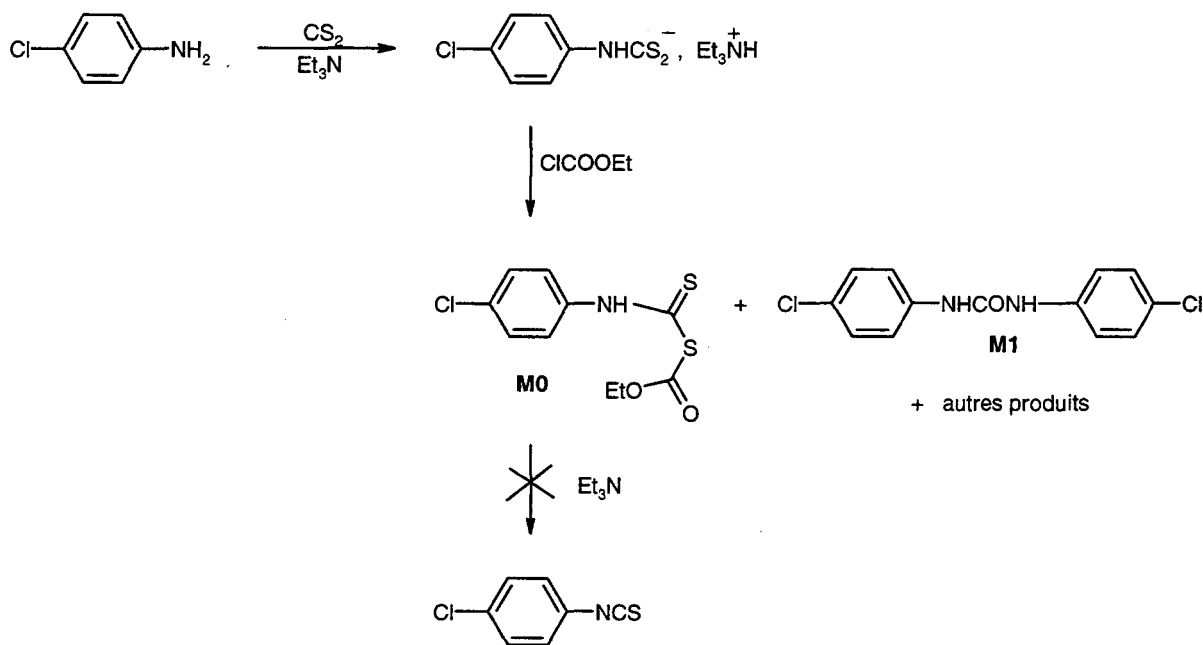
- la potasse (Bose, 1979) :



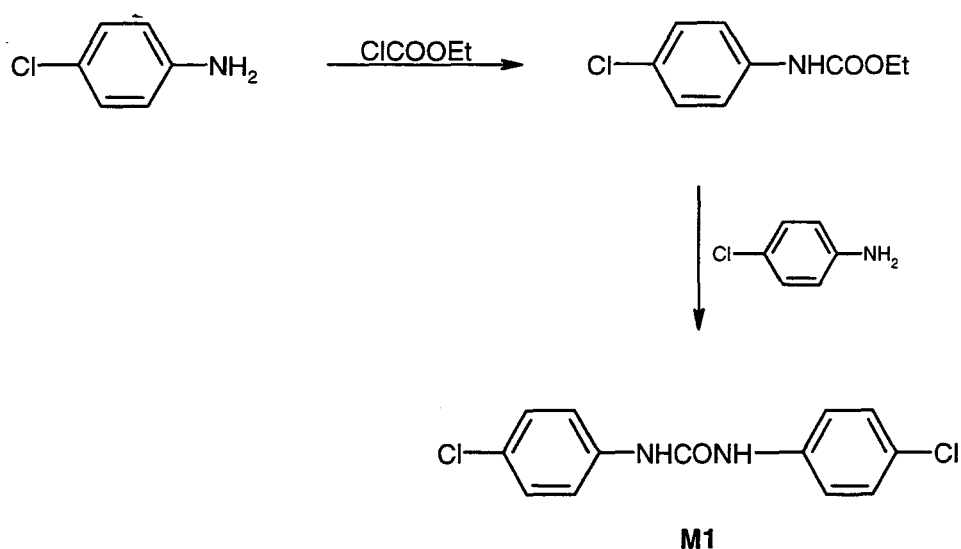
- l'ammoniaque (Dains, 1949) :



Dans un premier temps, nous avons décidé de travailler à partir de la triéthylamine. Cette réaction a été décrite (Gittos, 1976) pour différentes phénylamines dans le chlorure de méthylène avec de très bons rendements (environ 90 %). En appliquant la même méthode à la 4-chloroaniline, nous ne récupérons pas de phénylisothiocyanate à la fin du traitement, mais une huile, qui contient différents produits non identifiés et le produit intermédiaire MO :



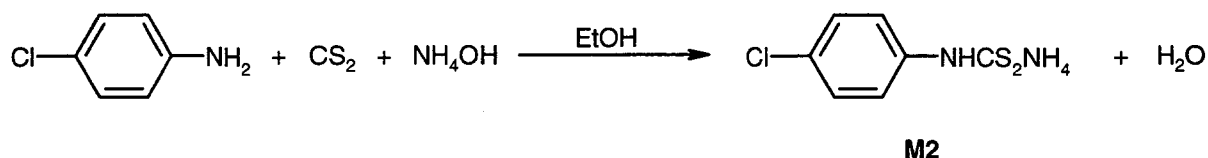
Nous avons aussi récupéré l'urée M1 avec un rendement de 16% ; sa formation s'explique par la réaction du chloroformiate sur l'amine :



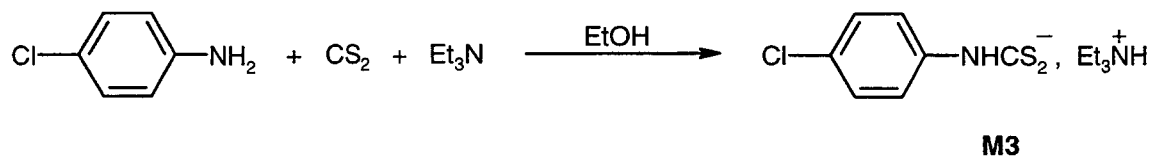
Cette urée a été caractérisée par son spectre ^1H R.M.N. et son analyse élémentaire.

Au vu de cette expérience, nous avons décidé de réaliser cette réaction étape par étape et d'isoler les produits intermédiaires. Le sel formé à partir d'amine, de disulfure de carbone et d'ammoniaque a déjà été isolée (Dains, 1951) ; la réaction est décrite en milieu aqueux dans le cas de l'aniline et dans l'alcool dans le cas de phénylamine substituées en para.

En travaillant avec la 4-chloroaniline, nous récupérons le sel M2 par simple filtration du mélange réactionnel avec un rendement de 75%.



En remplaçant l'ammoniaque par la triéthylamine, le sel M3 formé ne précipite pas dans le milieu réactionnel comme dans le cas ci-dessus ; il faut évaporer l'éthanol et retraiter l'huile obtenue dans de l'éther pour obtenir ce sel M3 sous forme de poudre avec un rendement de 62%.

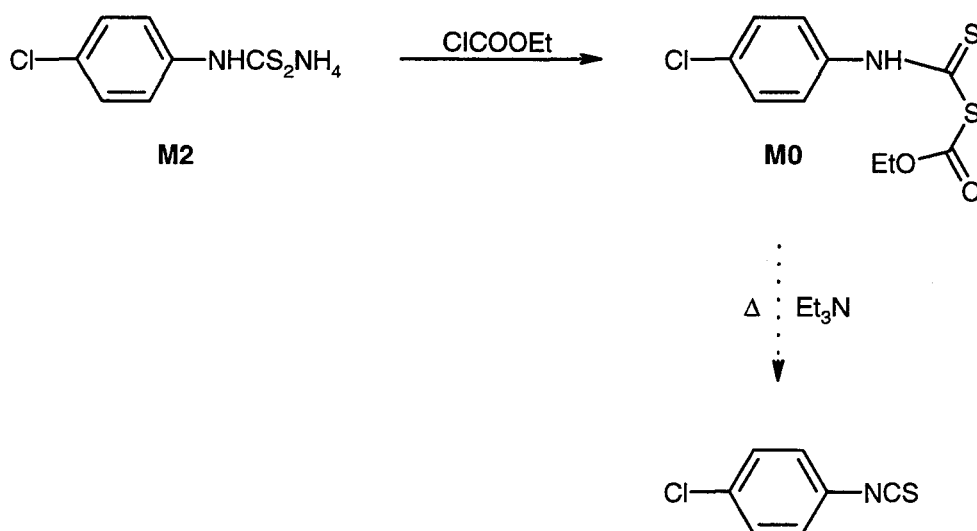


Le sel de triéthylamine est beaucoup moins stable que le sel d'ammonium ; en effet, ce dernier a été conservé dans un pilulier dans le laboratoire à température ambiante, alors que le sel de triéthylamine M3 s'est dégradé dans les mêmes conditions.

Nous avons utilisé le sel d'ammonium M2 pour le faire réagir avec le chloroformiate d'éthyle dans le but de former le composé M0, qui conduirait par la suite à l'isothiocyanate correspondant.

Le mode opératoire partant de phénylamine (Gittos, 1976) décrit que l'ajout de chloroformiate d'éthyle doit se faire à 0°C et que le milieu réactionnel doit progressivement revenir à température ambiante.

Dans le cas du sel d'ammonium M2, la réaction avec ClCOOEt semble plus difficile : même si l'ajout se passe à 0°C, la réaction ne commence que quand le ballon est à température ambiante et cette réaction n'est jamais totale. Quelque soit le temps de réaction et la température du milieu réactionnel (température ambiante ou reflux), il reste toujours du chloroformiate d'éthyle.

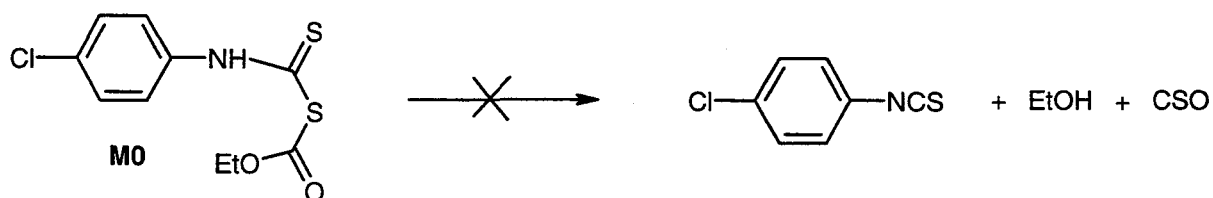


Mais on forme bien l'intermédiaire voulu M0 avec un rendement brut qui est de l'ordre de 40%. Il est possible d'isoler ce composé en évaporant le solvant et l'excès de ClCOOEt ; nous avons utilisé le produit brut sans chercher à le purifier, étant donné que le spectre ^1H R.M.N. était correct :

- un triplet à 1.31 ppm d'intensité 3 correspondant au groupe éthyle.
- un quadruplet à 4.22 ppm d'intensité 2 correspondant au groupe éthyle.
- deux doublets à 7.26 ppm et 7.34 ppm chacun d'intensité 2 correspondant aux aromatiques.

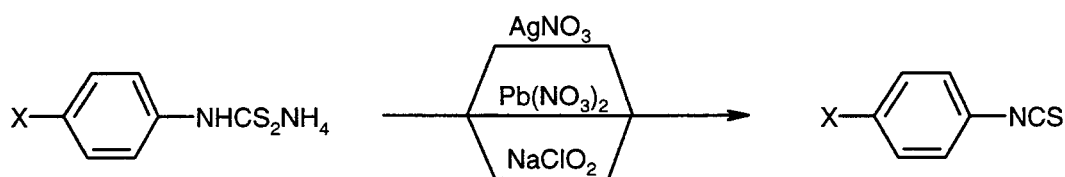
Le problème est que le passage de l'intermédiaire M0 à l'isothiocyanate ne s'est pas déroulé quelles que soient les conditions opératoires :

- dans le CH_2Cl_2 et en présence d'un équivalent de Et_3N (2 à 3 heures de reflux)
- dans le dichloroéthane en présence d'un ou deux équivalents de Et_3N (4 heures de reflux)
- dans la triéthylamine (une nuit de reflux)
- dans le chlorobenzène en présence d'un équivalent de Et_3N (4 heures de reflux)



On ne constate aucun changement dans le ballon réactionnel quel que soit le temps de la réaction et la température du milieu, qui varie selon le solvant utilisé : on récupère toujours l'intermédiaire M0.

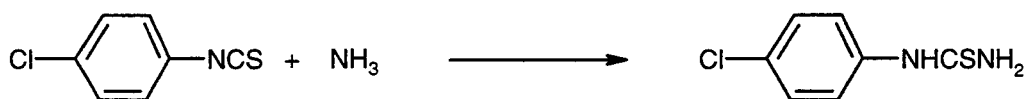
A partir des sels de triéthylamine M3 ou d'ammonium M2, on trouve dans la littérature d'autres méthodes pour aboutir à l'isothiocyanate correspondant, en travaillant avec le chlorite de sodium (Schmidt, 1955) ou avec du nitrate d'argent ou de plomb (Dains, 1951) :



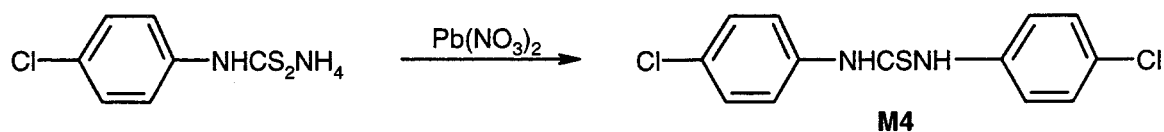
Nous avons choisi de travailler avec du nitrate de plomb. Dès qu'on ajoute la solution aqueuse de nitrate de plomb au sel d'ammonium M2, on observe la formation de sulfure de plomb, qui est un lourd précipité marron. La solution, qui était jaune et limpide, devient complètement noire et opaque au fur et à mesure de l'ajout.

On récupère par filtration le produit formé et le sulfure de plomb, on fait barboter le mélange des deux composés dans le méthanol ; le sulfure de plomb étant insoluble, on l'élimine par filtration. Malheureusement le produit récupéré ne correspond pas au 4-chlorophénylisothiocyanate.

Nous avons d'abord pensé avoir formé la 4-chlorophénylthiourée, par réaction de l'isothiocyanate avec d'éventuelles traces d'ammoniaque, dues au sel d'ammonium M2 :

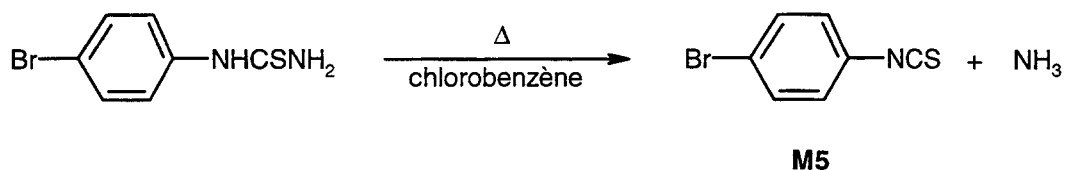


Mais la même réaction avec le sel de thiéthylamine M3 conduit au même produit final. Finalement, l'analyse élémentaire de ce composé et son spectre ^1H R.M.N. (2 doublets au niveau aromatiques) prouve qu'il s'agit de thiourée M4 que l'on forme avec un rendement de 35% :



On peut supposer que l'isothiocyanate qui se forme réagit avec le sel d'ammonium M2 de départ pour donner la thiourée M4.

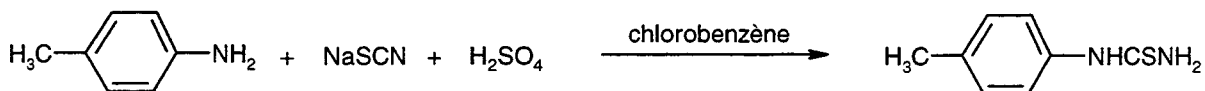
Une autre méthode pour obtenir un phénylthiocyanate est de partir de la phénylthiourée correspondante et de travailler à reflux dans le chlorobenzène (Cynerman-Craig, 1963) ; nous avons utilisé ce mode opératoire pour obtenir le 4-bromophénylthiocyanate M5 avec un rendement de 47% :



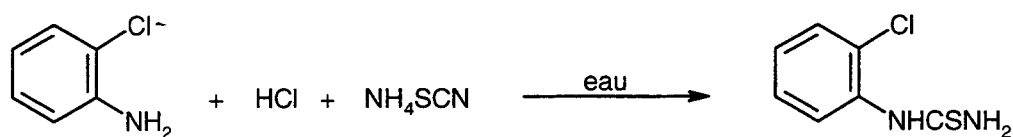
Par conséquent, nous avons étudié différentes méthodes pour synthétiser des phénylthiourées.

Une première voie est possible à partir de l'amine et de thiocyanate de sodium ou de potassium en présence d'acide ; la réaction peut se faire :

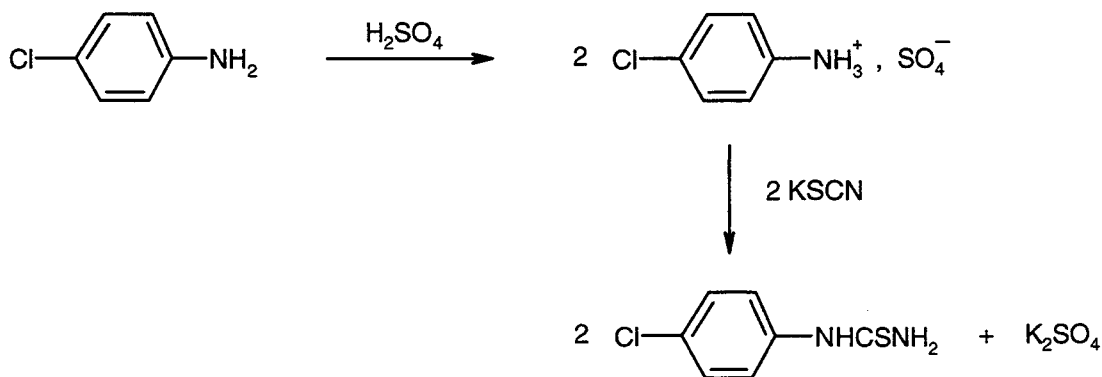
- soit dans le chlorobenzène (Allen, 1955) :



- soit dans l'eau (Kurzer, 1963) :

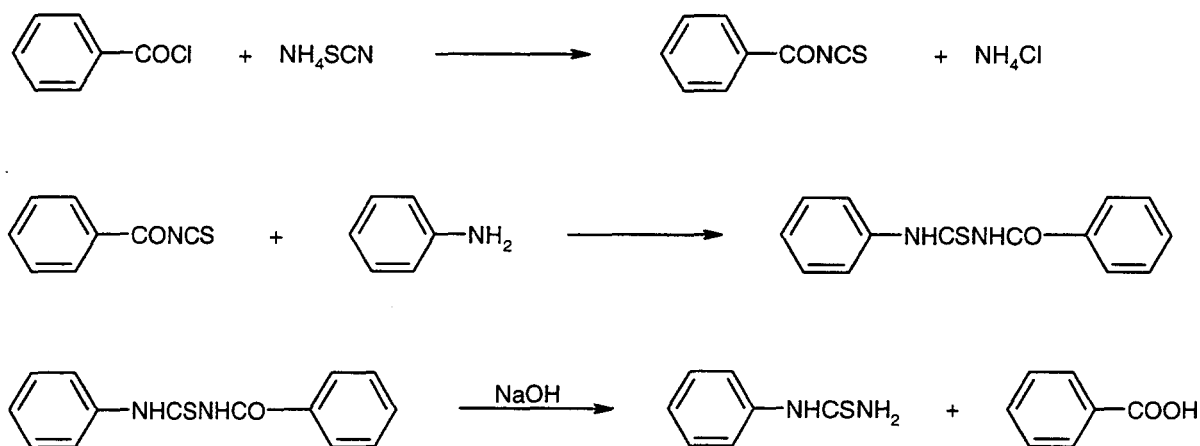


Nous avons choisi de travailler dans le chlorobenzène ; le précipité obtenu à la fin de la manipulation est en théorie un mélange de phénylthiourée et de sulfate de potassium :



Ce précipité est placé dans de l'eau à 60°C pendant une heure dans le but d'éliminer le sulfate de potassium. Mais l'insoluble final récupéré par filtration de la phase aqueuse est un mélange de produits secondaires non identifiés et son poids a fortement diminué (ceci n'est pas explicable par la seule élimination de K_2SO_4). Par conséquent, nous avons supposé que la phénylthiourée formée s'est solubilisée dans l'eau ; nous ne récupérons que les produits secondaires à la fin du traitement.

Une deuxième voie est possible en faisant réagir l'amine sur un dérivé acylisothiocyanate (Frank, 1955 et Patil, 1994) :



Les deux premières étapes de la réaction s'effectuent sans problème ; le fait de travailler avec des phénylamines substitués en para ne posent aucun problème. Ces deux étapes se font à la suite l'une de l'autre, on n'isole pas le composé benzoylisothiocyanate ; le rendement global est de l'ordre de 80 %.

La dernière étape s'est révélée plus délicate ; le mode opératoire décrit dans la littérature (Frank, 1955) stipule :

- placer le composé N-benzoyl-N'-phényl thiourée dans de la soude à reflux pendant 5 minutes
- filtrer à chaud l'insoluble
- acidifier la solution à l'aide d'HCl concentré, puis la rendre basique à l'aide d'une solution d'ammoniaque.
- filtrer le précipité

Plusieurs essais ont été effectués, mais seulement un seul essai nous a permis de récupérer la thiourée voulue. Plusieurs constatations ont pu être faites :

- l'insoluble que l'on filtre à chaud après le reflux dans la soude n'est autre qu'une partie du composé N-benzoyl-N'-phényl thiourée qui ne réagit pas.
Quel que soit le temps de reflux de ce composé dans la soude, il reste toujours une partie qui ne réagit pas.
- quand la solution est acidifiée à l'aide d'HCl concentré, on observe un précipité d'acide benzoïque, ce qui prouve bien que la coupure s'effectue.
- quand la solution est rendue légèrement basique à l'aide d'une solution d'ammoniaque, nous n'observons pas de précipité même en laissant reposer la solution plusieurs jours. Seul un essai nous permis de récupérer la thiourée voulue avec un rendement de l'ordre de 40 %.

Il semblerait que la thiourée se forme, comme dans le cas de la première voie envisagée (Allen, 1955) ; mais le milieu aqueux dans lequel elle se retrouve à la fin du traitement empêche sa précipitation, nous nous trouvons dans un milieu tampon.

5.2. SYNTHÈSE DE 3,3-DIMETHYL-2-BUTYLAMINE

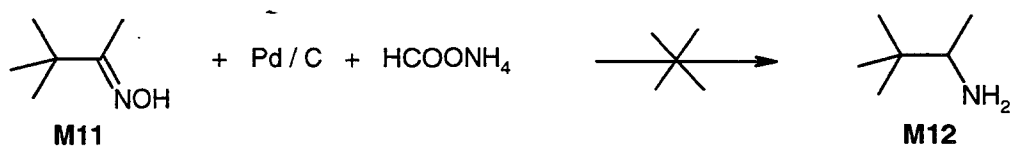
La synthèse de cette amine identique à celle présente sur le groupe alkylcyanoguanidine du pinacidil nous a paru nécessaire ; nous nous sommes inspirés d'un schéma réactionnel décrit dans la littérature (De Tullio, 1996).

Celui-ci part de la pinacolone, que l'on transforme en son oxime par action de l'hydroxylamine. La 3,3-diméthyl-2-butanone oxime M11 est ensuite réduite en amine par le sodium en suspension dans l'éthanol. La 3,3-diméthyl-2-butylamine M12 est isolée sous forme de base et rectifiée par distillation (50% de rendement).

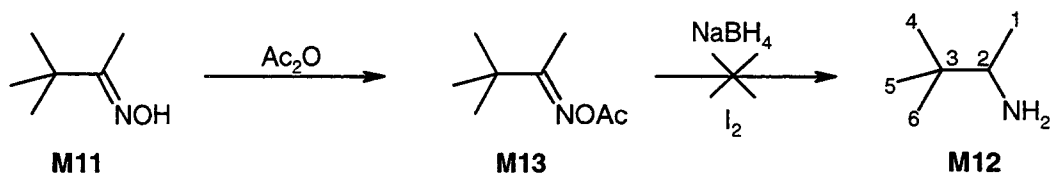


L'inconvénient de cette manipulation est la grande quantité de sodium utilisé (1.3 mol, 33g de Na pour 174 mmol, 20g d'oxime M11 et 100 ml d'éthanol) ; ce qui implique que son addition est très longue. Nous avons donc essayé d'autres méthodes classiques de réduction.

Dans un premier temps, nous avons essayé de faire la réduction à l'aide de formiate d'ammonium et de palladium sur charbon actif (Kimes, 1992 et Pandey, 1982) ; mais quelque soit le temps de la réaction, nous n'obtenons pas la réduction d'oxime en amine.



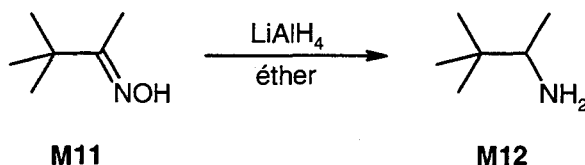
Nous avons donc envisagé de former l'intermédiaire O-acétyl-3,3-diméthyl-2-butanone oxime M13 et de le réduire par la suite à l'aide de NaBH₄ (Barbry, 1995) :



La formation de l'intermédiaire O-acétyl M13 s'effectue dans la pyridine et à l'aide d'anhydride acétique ; le produit final est récupéré par distillation sous pression réduite. Par contre, l'utilisation d'hydrure de bore et de sodium en présence d'iode n'a pu réduire le composé M13 en amine.

Il est très facile de constater la formation de l'amine M12, car que ce soit le produit M13 ou l'oxime M11 que l'on essaie de réduire, ces deux composés donnent des singulets dans le spectre $^1\text{H R.M.N.}$ alors que l'amine M12 donne un singulet pour trois groupes méthyles (H_4 , H_5 et H_6), un doublet pour un groupe méthyle (H_1) et un multiplet pour l'hydrogène H_2 .

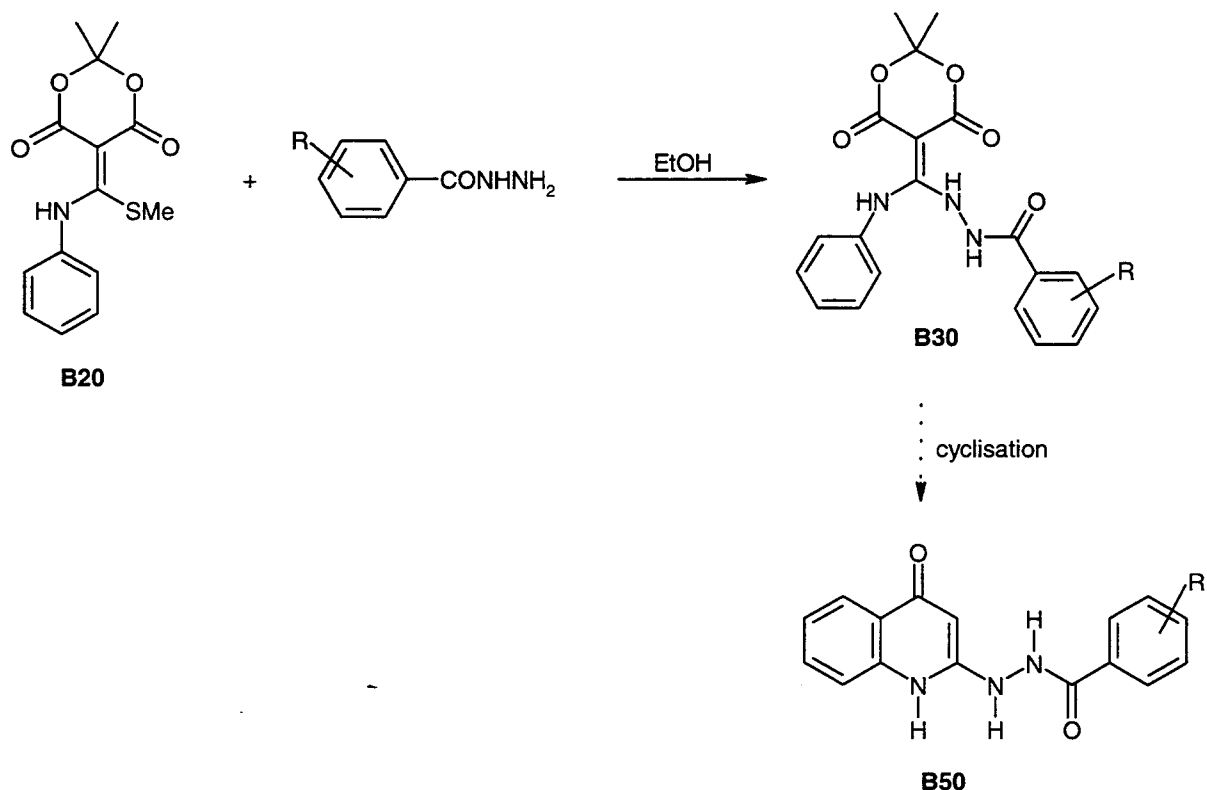
La deuxième méthode qui nous a donné la réduction de l'oxime M11 en amine M12 s'est faite à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium à reflux dans l'éther (Rerick, 1963). L'excès de LiAlH_4 est détruit à l'aide de méthanol et les sels de lithium et d'aluminium formés sont éliminés par filtration après avoir ajouté successivement de l'eau, une solution de soude à 15% et à nouveau de l'eau. La 3,3-diméthyl-2-butylamine est isolée sous forme de base et éventuellement rectifiée par distillation (64% de rendement).



6. AUTRES ETUDES EFFECTUEES

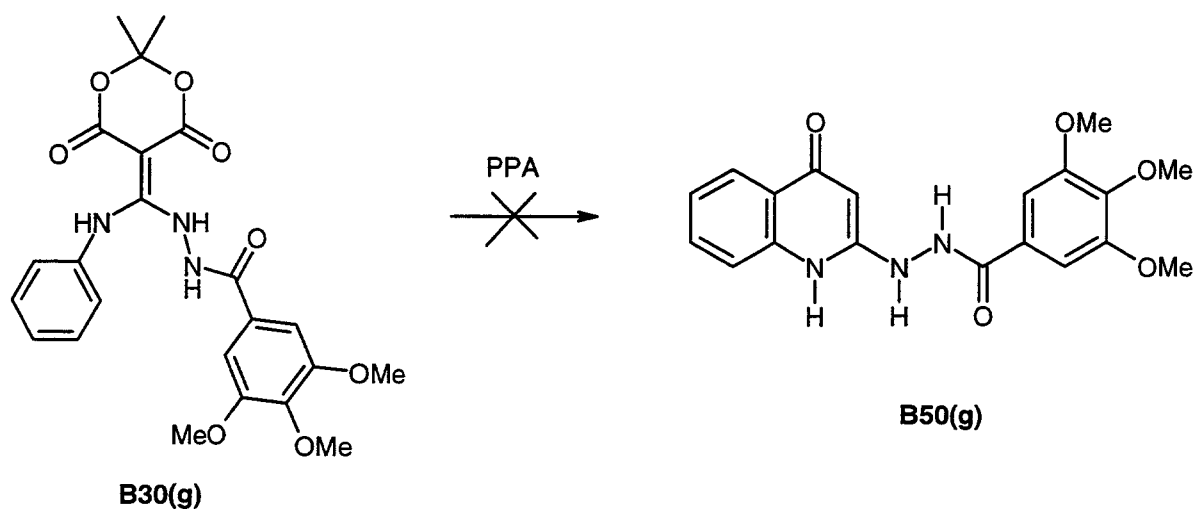
6.1. REACTIONS AVEC LES HYDRAZIDES

Dans le but d'élargir l'ensemble des molécules que nous avons choisies de concevoir, nous avons décidé de travailler avec des hydrazides, de les faire réagir avec le produit B20 pour obtenir des composés B30, et de les cycliser dans un deuxième temps.

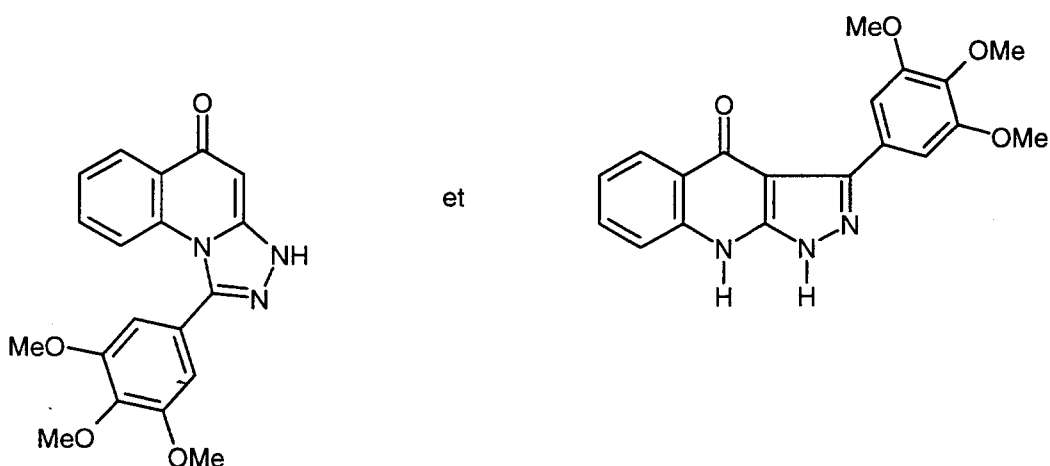


La première étape se déroule sans problème, on substitue le groupement méthylsulfanyle par l'hydrazide à reflux dans l'éthanol ; la réaction a été réalisée avec deux réactifs différents : la 3,4,5-triméthoxy-1-benzèncarbohydrazide et la 4-chloro-1-benzèncarbohydrazide. On récupère les composés B30 par simple filtration du mélange réactionnel.

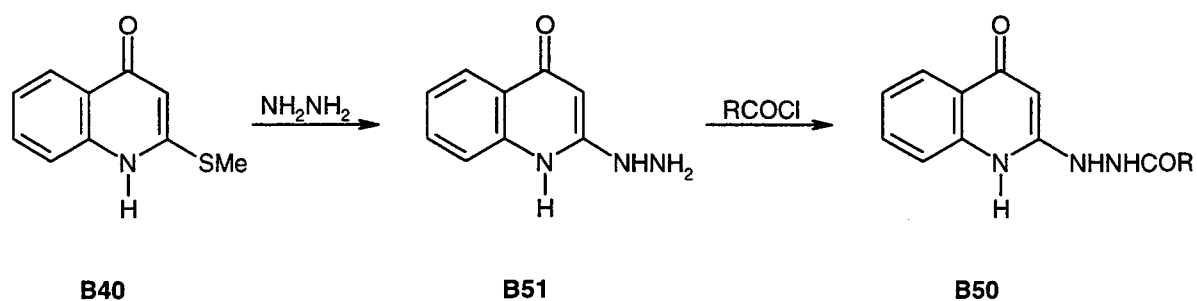
L'étape de cyclisation s'est faite à partir de PPA comme dans la synthèse des 2-méthyl-4-quinolinones, et a été testée sur le composé B30(g) ; mais le produit final est un mélange de deux composés que nous n'avons pas pu séparer et identifier :



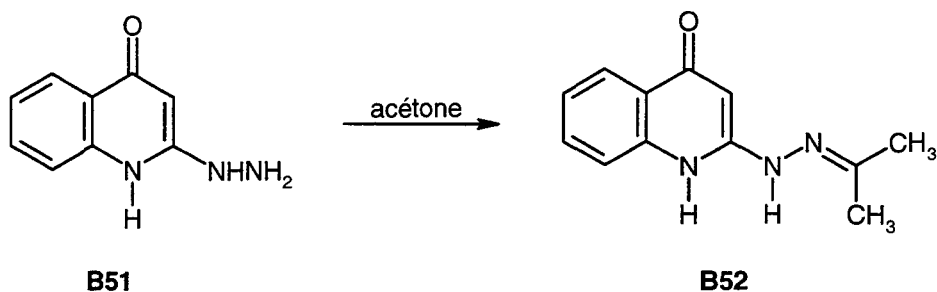
Le spectre ^1H R.M.N. de la poudre récupérée nous indique que nous n'avons pas perdu le noyau phényle porteur des trois groupements méthoxy ; nous pouvons donc supposer avoir réalisé une deuxième cyclisation et obtenir les molécules suivantes :



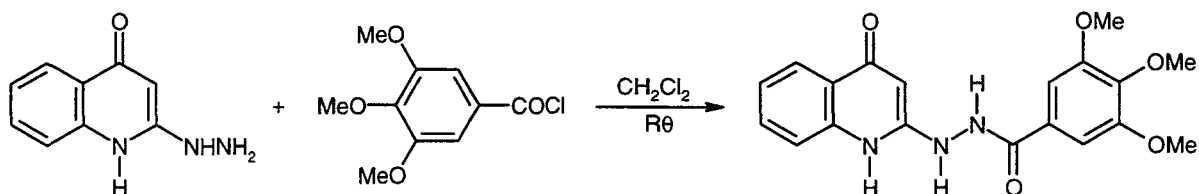
En raison du problème dans l'étape de cyclisation, nous avons décidé d'utiliser un autre schéma de synthèse : on fabrique la 2-hydrazino-1,4-dihydro-4-quinolinone B51 à partir du composé B40, et on la fait réagir avec un chlorure d'acide.



La formation de l'hydrazine B51 ne pose aucun problème et s'effectue à reflux de l'hydrazine monohydrate ; on vérifie très facilement que l'on obtient bien une hydrazine en prenant 1g de produit brut que l'on place sous agitation dans l'acétone : on forme alors le composé B52, qui donne deux singulets d'intensité 3H à 2 et 2.09 ppm, correspondant aux deux groupements méthyles introduits.

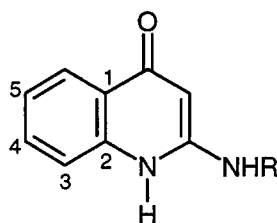


Nous n'avons réalisé faute de temps que la réaction entre l'hydrazine B51 et le chlorure de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque ; cette réaction se déroule à température ambiante dans le chlorure de méthylène :

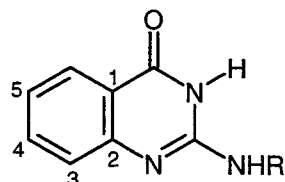


6.2. ETUDES DE BROMATION

Que ce soit dans la série quinazolinone ou quinolinone, nous avons toujours essayé d'introduire un halogène ou un groupe nitro en position 5 des différentes structures :



B50

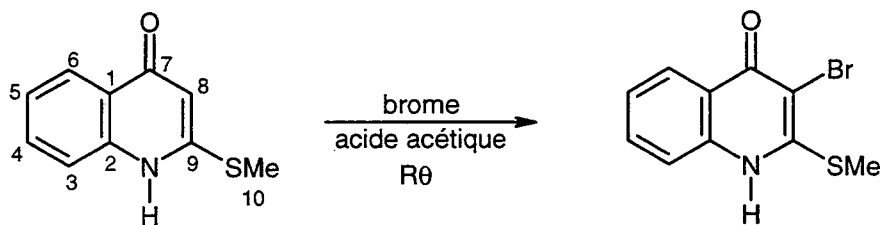


R30

Généralement, nous introduisons ce substituant au départ du schéma de synthèse général ; mais nous avons aussi envisagé une substitution sur les composés finaux.

6.2.1. série quinolinone

La bromation du composé B40 s'effectue à l'aide de brome dans l'acide acétique et à température ambiante et conduit à la formation du composé 3-bromo-2-(méthylsulfanyl)-1,4-dihydro-4-quinolinone.



B40

B41

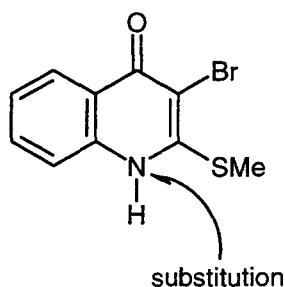
Travailler dans l'acide acétique présente deux avantages : d'une part, le produit B40 de départ est soluble, ce qui facilite la réaction quand on ajoute le brome ; d'autre part, le produit final précipite dans ce solvant, il est donc recueilli par simple filtration.

Le spectre ^1H R.M.N. du produit B41 montre bien la disparition du pic correspondant au proton H_8 , la présence de 4 protons aromatiques et du groupement méthylsulfanyl.

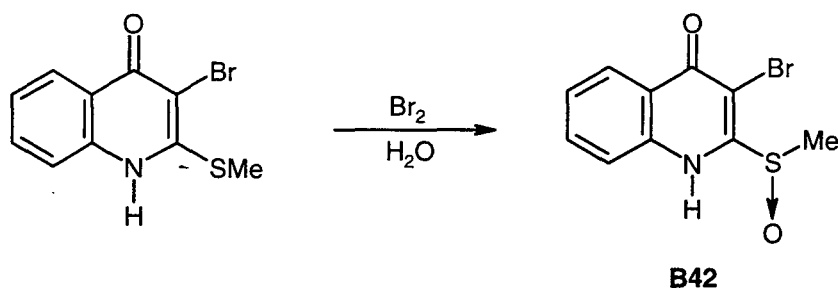
Dans le but de voir si on réussit à bromer le noyau benzénique de la quinolinone, nous avons effectué une bromation sur le composé B41. On travaille à température ambiante en présence de brome et dans l'eau ; la réaction est instantanée car on observe une décoloration immédiate du brome.

Le spectre ^1H R.M.N. du produit récupéré après filtration du milieu réactionnel comporte les 4 protons aromatiques du noyau benzénique et 3 protons d'un groupement ; mais ce spectre est différent de celui du produit initial B41.

Nous avons supposé dans un premier temps que la réaction se faisait sur l'azote, mais l'analyse élémentaire du produit final réfute cette hypothèse : un seul atome de brome est présent.

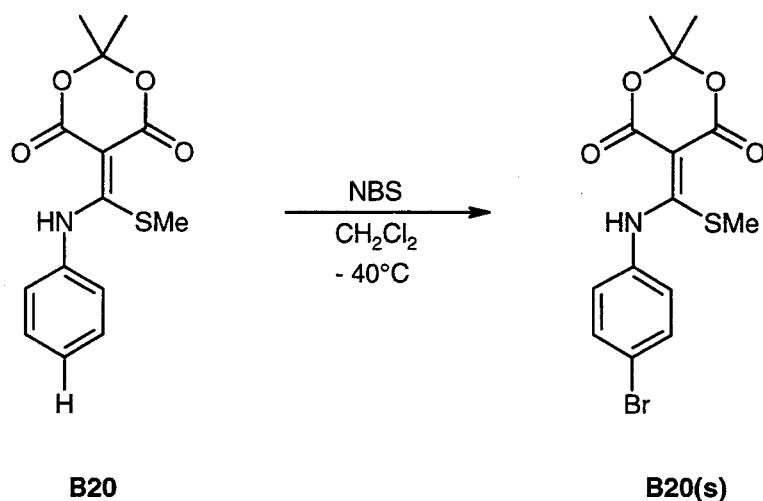


Par conséquent, nous avons supposé que le brome permet l'oxydation du groupement méthylsulfanyle : on obtient alors un groupement méthylsulfoxyde en position 2 ; l'analyse élémentaire confirme cette hypothèse.



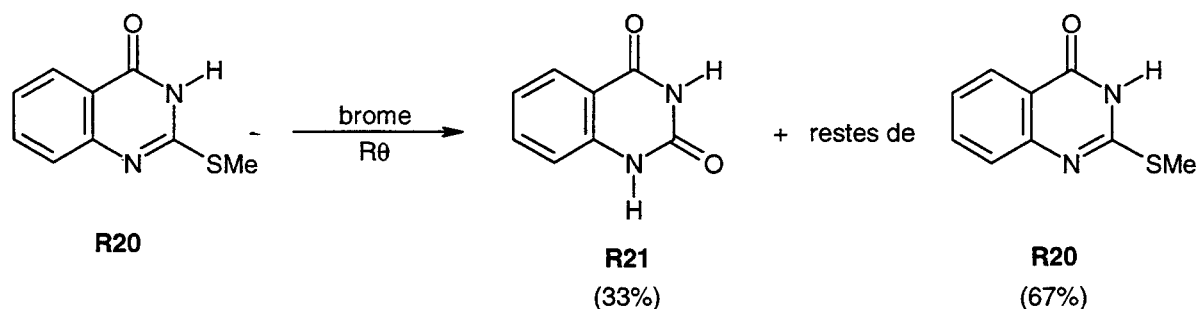
Nous avons aussi étudié la bromation du produit intermédiaire B20 ; dans un premier temps, on a essayé de réaliser cette réaction à l'aide du brome. Mais quel que soit le solvant utilisé (eau ou acide acétique), on effectue une polybromation et on récupère un mélange de produits.

Nous avons donc essayé de travailler avec la N-bromosuccinimide (Mitchell, 1979 ; Glamkowski, 1987 et Carreno, 1955) dans le chlorure de méthylène : à température ambiante, on observe encore une polybromation ; à -40°C , on réussit à bromer la position para du noyau benzénique (42% de rendement) :



6.2.2. série quinazolinone

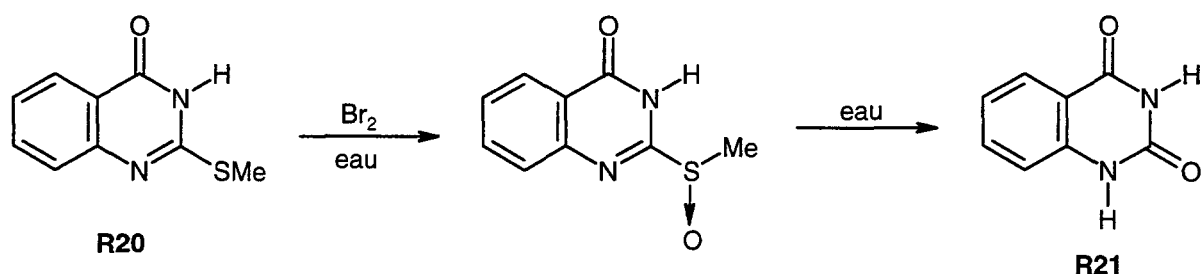
Nous avons réalisé la bromation du produit R20 à partir de brome dans de l'eau ; en travaillant à température ambiante, on récupère un mélange des deux produits R20 et R21 :



En chauffant à 70–80°C pendant deux heures le mélange réactionnel après la fin de l'ajout du brome, on récupère la quinazolin-2,4-dione R21 avec un rendement quantitatif.

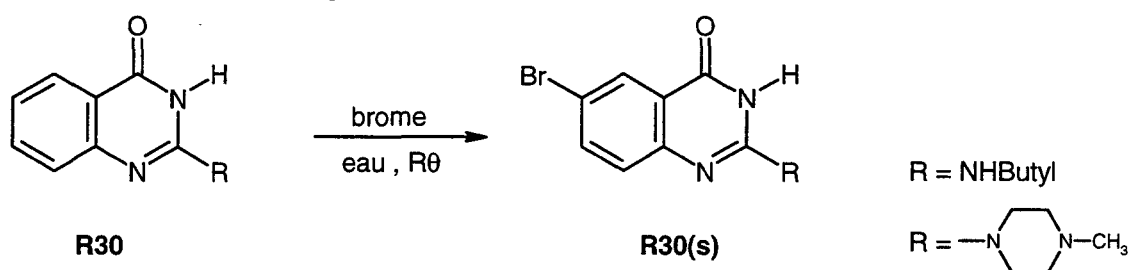
Cette constatation est à relier à celle faite précédemment pour la bromation de la 2-méthylsulfanyl-4-quinolinone : nous avons vu que les conditions opératoires (Br₂ dans l'eau) entraîne une oxydation de la fonction méthylsulfanyle.

Dans le cas de la 2-méthylsulfanyl-4-quinazolinone, nous avons une oxydation de la fonction SMe, ce qui conduit à la 2-méthylsulfinyl-4-quinazolinone ; cette dernière subit une hydrolyse et on obtient ainsi la quinazolin-2,4-dione.



Ceci est très intéressant que ce soit pour la série quinazolinone ou quinolinone : il est possible d'oxyder la fonction SMe en SOMe pour obtenir un meilleur groupement partant et ainsi faciliter les substitutions avec les amines. Les réactions décrites ci-dessus confirment que cette voie de synthèse peut être envisagée avec la 3,3-diméthyl-2-butylamine (cette amine ne réagit pas à température ambiante avec R20) et avec les autres amines posant problème.

Quand nous avons tenté la bromation des composés R30 avec le brome et dans l'eau, nous avons évidemment choisi de travailler avec des amines non aromatiques en position 2 ; nous avons réalisé la bromation des produits 2-(4-méthylpipérazino)- et 2-(butylamino)-3,4-dihydro-4-quinazolinones :

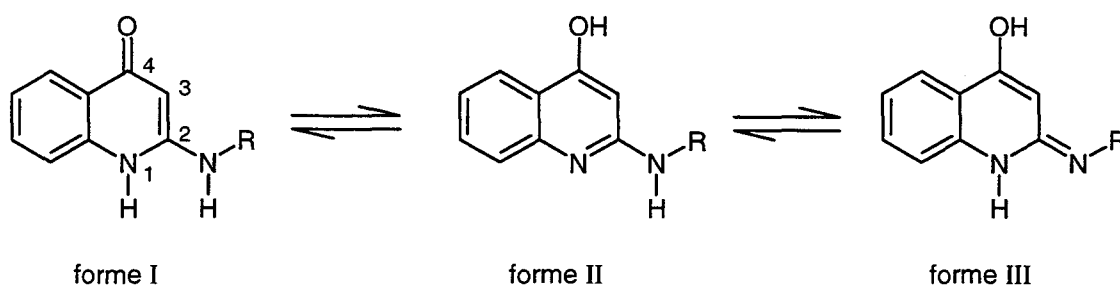


La bromation de la 2-(4-méthylpipérazino)-4-quinazolinone se fait à température ambiante et est très rapide ; alors que celle de la 2-(butylamino)-4-quinazolinone nécessite une heure de chauffage à 80°C pour avoir une décoloration totale du brome.

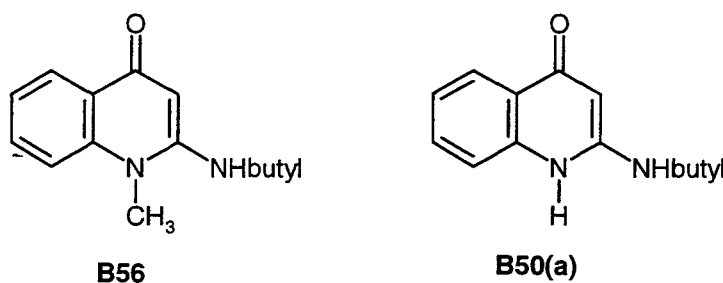
6.3. ETUDES SPECTROSCOPIQUES UV

6.3.1. Etudes sur les quinolinones

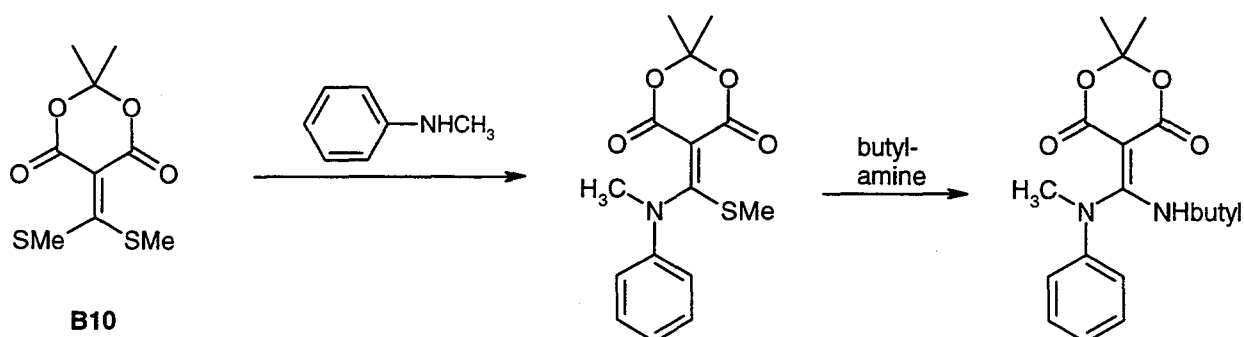
Comme nous avons pu le voir précédemment, les 2-alkylamino-4-quinolinones que nous avons étudiées ont trois formes tautomères :



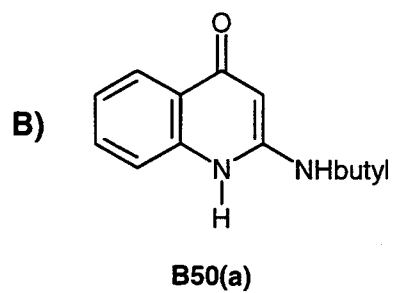
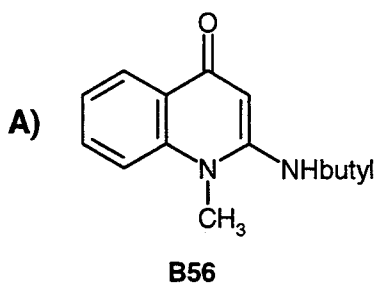
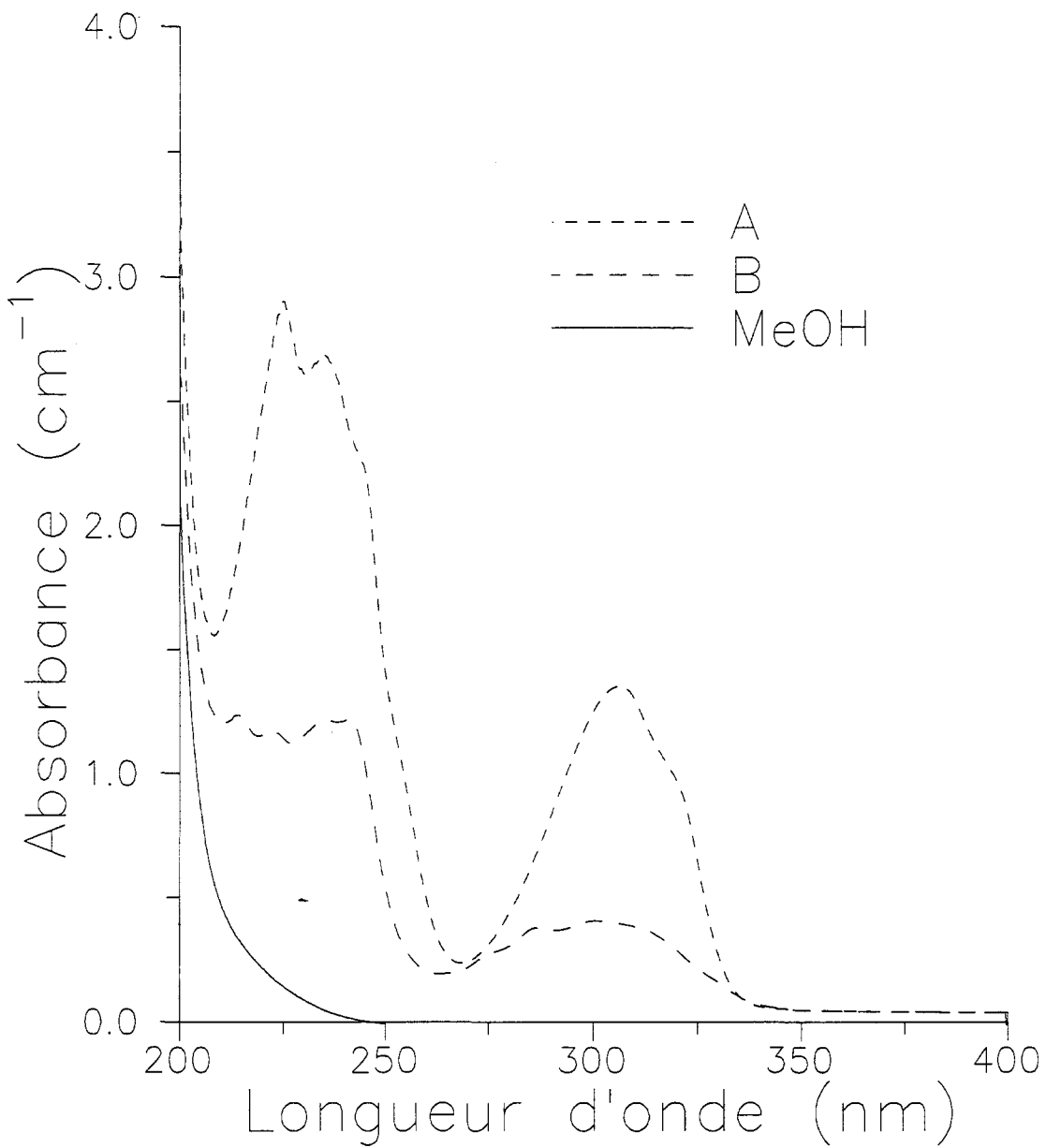
Dans le but de déterminer la structure de nos molécules, nous avons effectué les spectres UV des composés B50(a) et B56 en solution dans le méthanol ; la comparaison de ces deux spectres montrent que les maxima d'absorption de ces deux produits sont à peu près équivalents (cf. page suivante), ce qui nous laisse supposer que B50(a) est principalement sous la forme I en solution dans le méthanol.



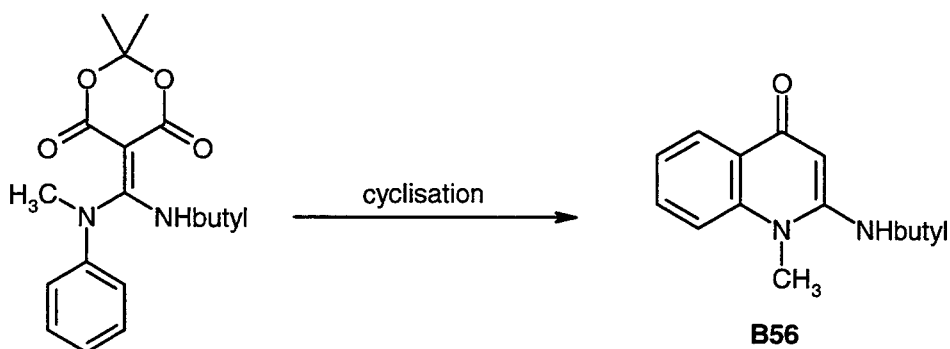
- La synthèse de la molécule B56 a été réalisée à partir du schéma de synthèse général des quinolinones ; dans un premier temps, on fait réagir sur B10 la N-méthylaniline, puis dans un deuxième temps la butylamine :



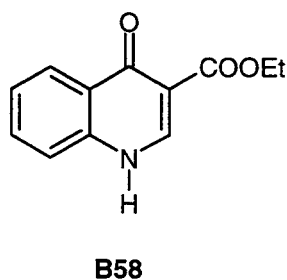
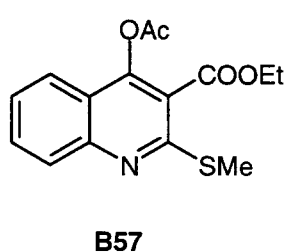
spectres UV des molécules B56 et B50(a) réalisés dans le méthanol



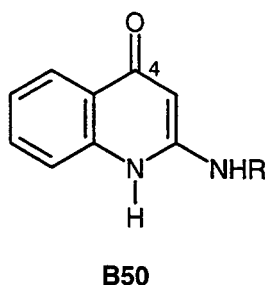
Ensuite, on effectue une cyclisation à l'aide de PPA :



Une étude sur des 2-alkylsulfanyl-3-alkoxycarbonyl-4-quinolinones (Kay, 1968) confirme l'hypothèse que B50(a) est sous la forme I : le composé B57, qui représente la forme II a un maximum d'absorption vers 265 nm en solution dans le méthanol alors que le composé B58 qui peut adopter la forme I ou II, existe exclusivement sous sa forme 4-quinolinone (forme I) et présente un maximum d'absorption vers 230 nm en solution méthanolique.

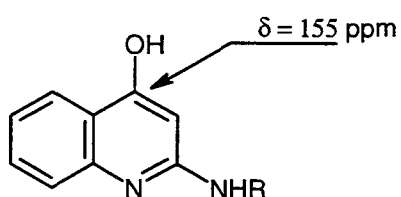
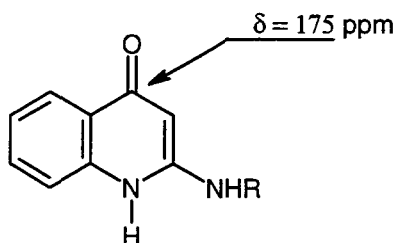


D'autre part, les spectres ^{13}C des quinolinones B50 ont été réalisés dans CDCl_3 en présence de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique. La valeur du déplacement chimique du carbone C_4 reste équivalente quel que l'amine NHR introduite en position 2.



NHR	C ₄
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	165.9
N-méthylpipérazine	168.6
NHPh	167.0
NHCH ₂ Ph	166.4
NHCH ₂ CH ₂ Ph(OMe) ₂	166.2

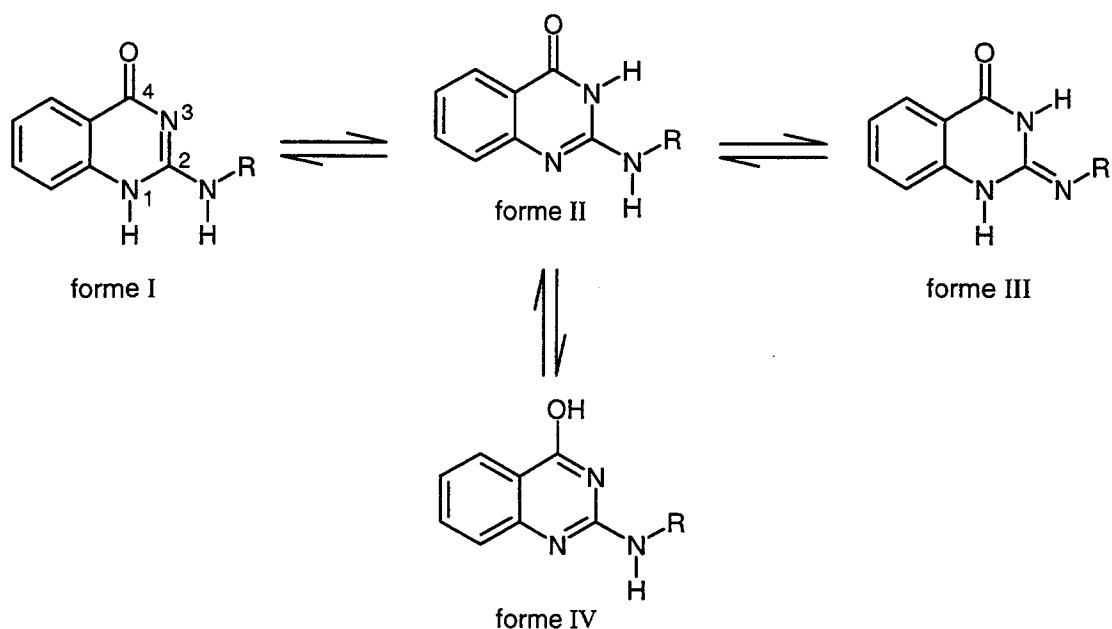
D'après le logiciel ACD/CNMR (ACD, 1997), le carbone C₄ sort vers 175 ppm si la molécule est sous la forme **quinolinone** et vers 155 ppm si elle est sous la forme **quinolinole**.



Vue la valeur obtenue dans tous nos spectres ($\delta \approx 166$ ppm), nous pensons que nos molécules se présentent surtout sous la forme **I** en solution dans le chloroforme ; la valeur un peu faible du déplacement chimique (par rapport à 175 ppm) est due à la présence de l'acide trifluoroacétique qui doit protoner l'oxygène.

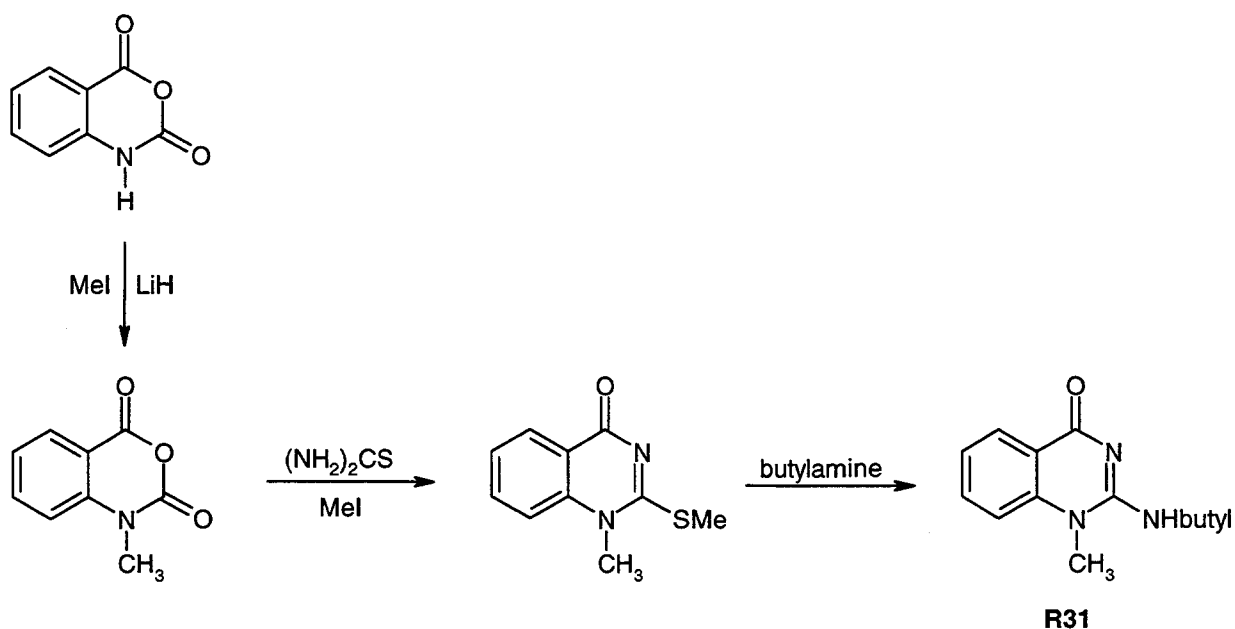
6.3.2. Etudes sur les quinazolinones

Les 2-alkylamino-4-quinazolinones que nous avons étudiées peuvent avoir 4 formes mésomères :

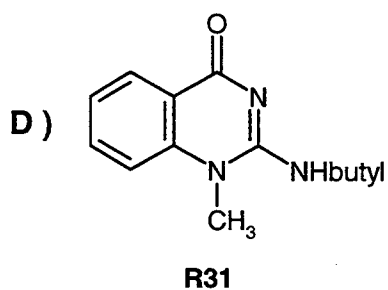
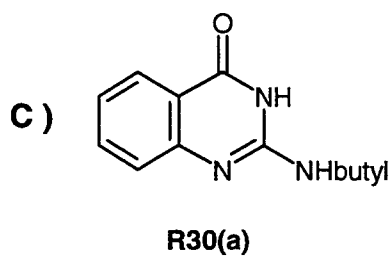
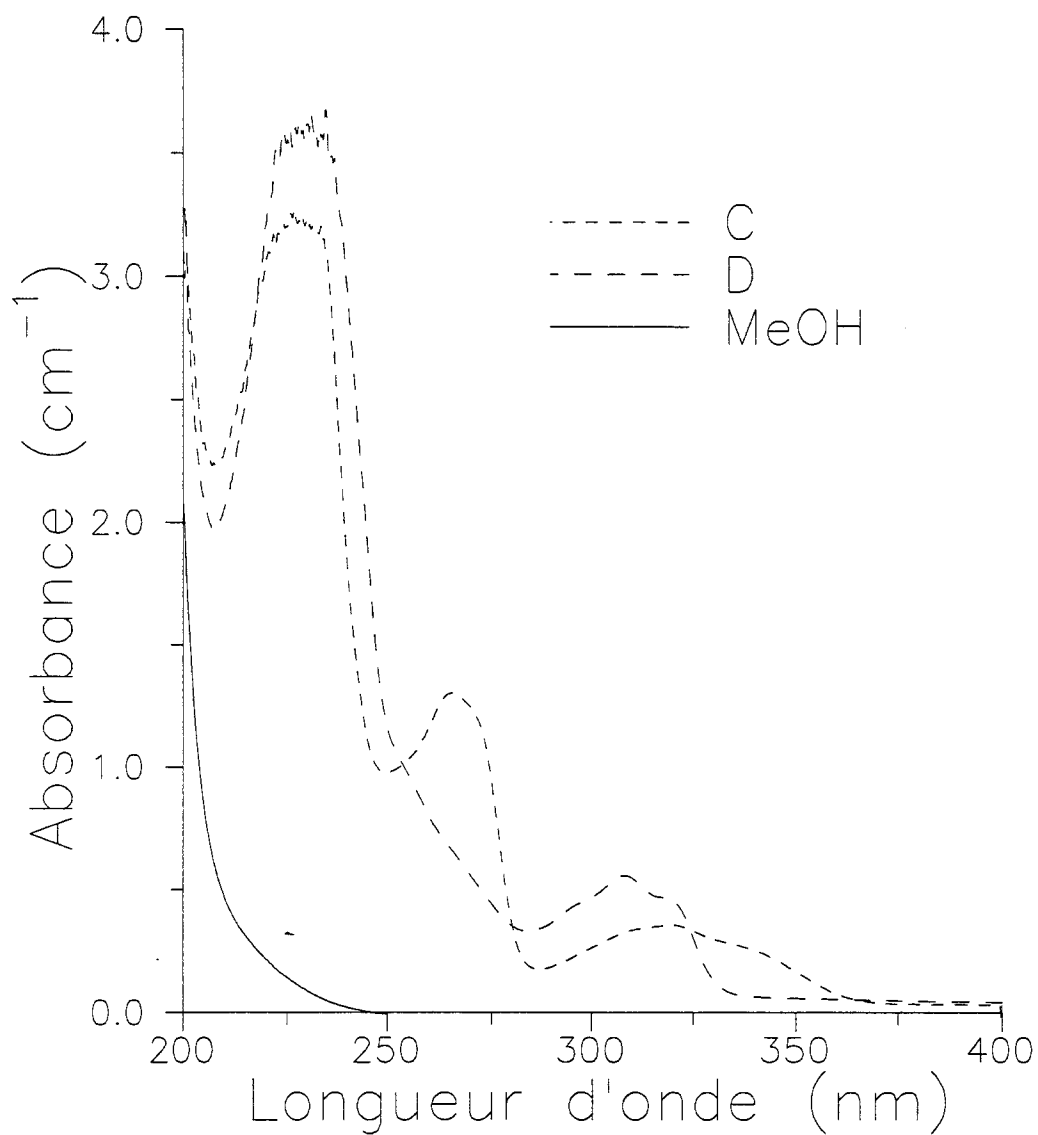


Nous avons effectué les spectres UV des composés R30(a) et R31 en solution dans le méthanol ; ils présentent un maximum d'absorption commun vers 225 nm, mais R30(a) possède une deuxième bande d'absorption vers 265 nm (cf. page suivante).

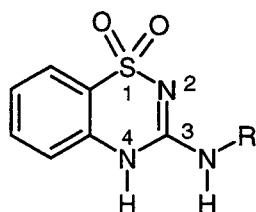
R31 a été synthétisé à partir du schéma de synthèse des quinazolinones :



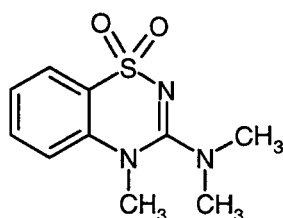
spectres UV des molécules R31 et R30(a) réalisés dans le méthanol



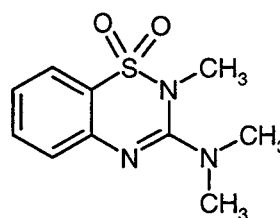
Une étude approfondie sur des dérivés 3-alkylamino-pyrido[4,3-e]-1,2,4-thiadiazine-1,1-dioxydes (DeTullio, 1996) laisse supposer que la structure suivante est principalement adoptée par ce système hétérocyclique :



Le spectre UV aqueux de la molécule R32 donne un maximum d'absorption à 257 nm, alors que celui de la molécule R33 le donne à 303 nm (dans ce cas, une bande d'absorption secondaire sort à 278 nm).

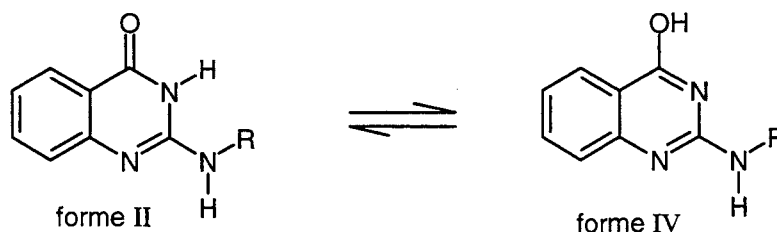


R32

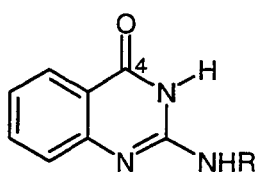


R33

Par analogie avec les résultats obtenus sur les molécules R32 et R33, nous pensons que la bande d'absorption secondaire de R30(a) à 265 nm montre la présence d'une deuxième tautomère (forme II ou IV, la forme III étant peu probable).



Les spectres ^{13}C des quinazolinones R30 ont été réalisés dans CDCl_3 en présence d'acide trifluoroacétique. La valeur du déplacement chimique du carbone C_4 est rappelé dans le tableau suivant :

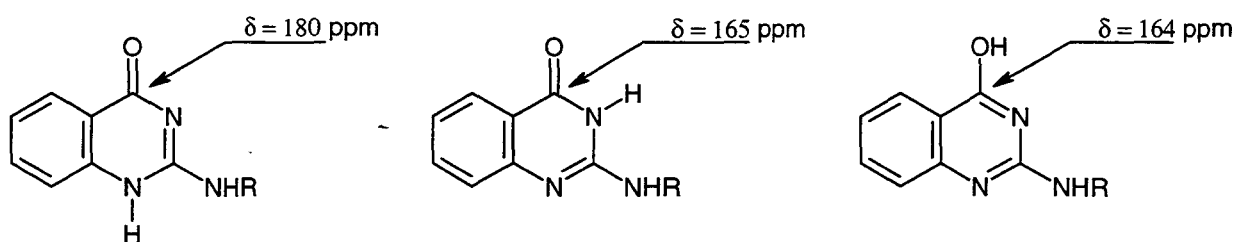


R30

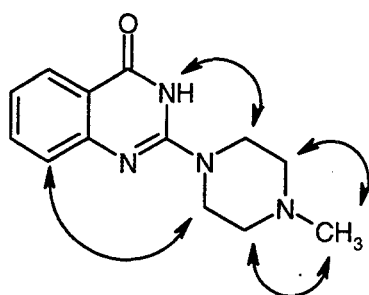
NHR	C ₄
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	163.9
NHCH(CH ₃)C(CH ₃) ₃	163.7
N-méthylpipérazine	163.7
NHPh	161.8
NHCH ₂ Ph	163.3
NHCH ₂ CH ₂ Ph(OMe) ₂	163.6

Le spectre ¹³C du produit R30(c) a pu également être réalisé dans CDCl₃ sans ajout d'acide trifluoroacétique. Le carbone C₄ sort alors à 165.2 ppm, ce qui montre que l'ajout d'acide trifluoroacétique perturbe peu le spectre.

D'après le logiciel ACD/NMR (ACD, 1997), le carbone C₄ sort différemment suivant la structure adoptée par la molécule :



De plus, une étude ROESY (corrélations dans l'espace entre deux protons) a permis de déterminer plusieurs corrélations (Hénichart, 1995), qui ne laisse aucun doute sur la forme tautomère isolée (forme II) :



R30(c)

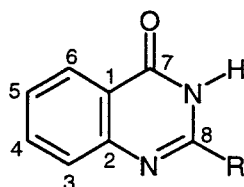
Par conséquent, il semble que les 2-alkylamino-4-quinazolinones sont principalement présentes sous deux formes tautomères (forme I et II). Une étude plus approfondie est nécessaire et nous réalisons actuellement la synthèse de 2-alkylamino-3-méthyl-4-quinazolinone dans le but d'en étudier les spectres UV et ^{13}C .

PARTIE IV :
ETUDES DE RESONANCE MAGNETIQUE
NUCLEAIRE

Nous avons toujours utilisé dans un premier temps cette méthode d'analyse pour vérifier la structure de nos molécules, ceci étant possible car nous avons à notre disposition au laboratoire un appareil « GEMINI 2000 » (Varian) d'une fréquence de 200 MHz pour le proton.

1. ANALYSE DES MOLECULES R20 ET R30

1.1. Spectres ^1H R.M.N.



R = SH \leftrightarrow molécule R10
 R = SMe \leftrightarrow molécule R20
 R = NHR' \leftrightarrow molécules R30

Le spectre ^1H permet seulement d'observer les 4H du noyau benzénique (H_3 , H_4 , H_5 et H_6) et bien sûr, les hydrogènes des amines introduites en position 2 (nous n'en parlerons pas dans notre explication).

L'hydrogène porté par l'azote du cycle quinazolinone et l'hydrogène porté par l'azote de l'amine dans les molécules R30 sont quelquefois non visibles, mais il faut tout de même souligner que nous les observons dans certains cas :

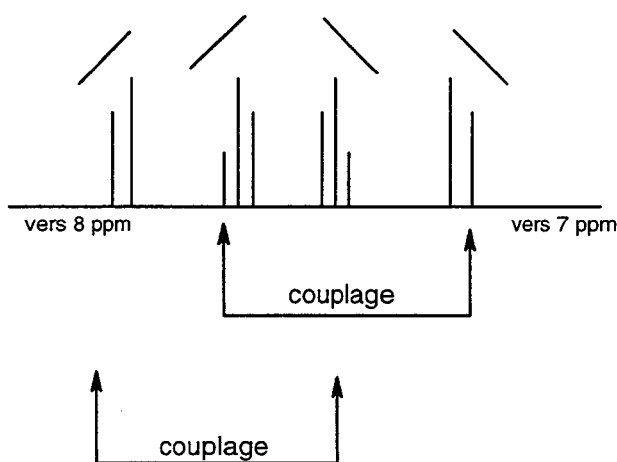
- dans le cas où NHR correspond à la N-méthyl pipérazine, nous voyons un singulet à 9.25 ppm correspondant au NH du cycle quinazolinone.
- dans le cas où NHR correspond à la 3,3-diméthyl-2-butylamine, nous attribuons un large doublet à 8.11 ppm au $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$; le couplage ($J=9.6$ Hz) avec l'hydrogène voisin de ce NH explique la forme observée et nous permet d'affirmer qu'il ne s'agit pas du NH du cycle quinazolinone.
- dans les autres molécules R30, nous observons généralement un pic correspondant à un NH, mais nous ne pouvons pas dire de quel NH il s'agit (cf tableau ci-dessous).

R	NH visible
NHButyl	à 8.47 ppm
NHCH ₂ Ph	à 9.54 ppm
NHCH ₂ CH ₂ Ph(OMe) ₂	à 8.82 ppm

- Dans le cas où $R = \text{NPh} / \text{SMe} / \text{SH}$, nous n'observons pas du tout de pics correspondant aux hydrogènes portés par les azotes ; il faut souligner que cela n'a rien d'étonnant car soit l'hydrogène sort en dehors de l'échelle que nous utilisons (0-11 ppm), soit il est trop « étalé » pour être visible.

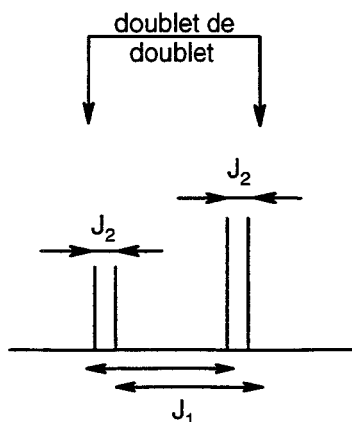
En ce qui concerne les hydrogènes du cycle benzénique, les attributions ont été faites par la règle de couplage (nombre de raies = nombre de H voisins + 1) : H_6 et H_3 doivent sortir sous forme de doublets ; H_4 et H_5 doivent sortir sous forme de triplet. C'est ce que nous observons en pratique.

L'hydrogène le plus déblindé a été attribué au proton H_6 car il est voisin d'un groupe carbonyle. Pour distinguer H_4 et H_5 , nous avons utilisé la règle du toit, schématisée ci-dessous :

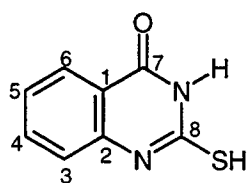


Les doublets et les triplets ne sont jamais parfaitement symétriques, ils sont penchés soit vers la droite soit vers la gauche ; on associe le doublet et le triplet qui ont l'inclinaison opposée pour former un « toit ».

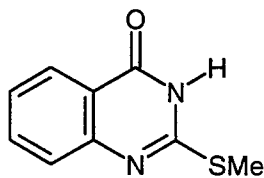
Nous avons aussi pu constater dans certains spectres le couplage méta entre les protons H_6 et H_4 : ainsi, le doublet et le triplet observé sont dédoublés, on peut noter une deuxième constante de couplage J_2 plus faible que la constante J_1 .



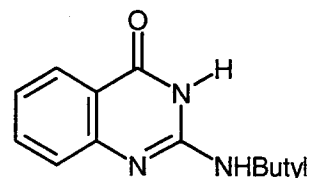
L'ensemble des molécules que nous avons synthétisées présente le même profil au niveau du spectre, comme le montre le tableau ci-dessous :



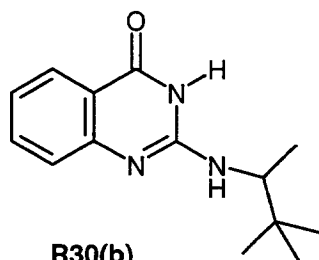
R10



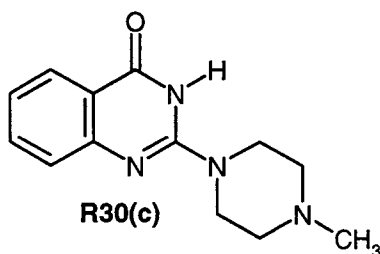
R20



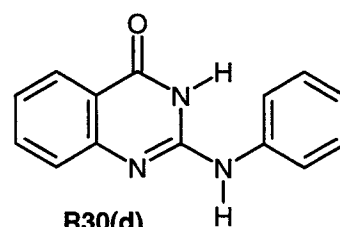
R30(a)



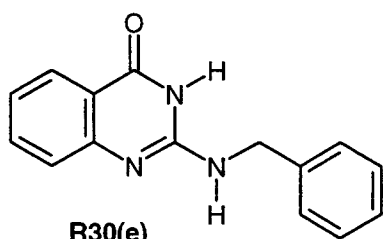
R30(b)



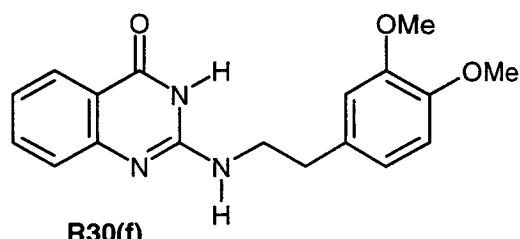
R30(c)



R30(d)



R30(e)



R30(f)

composé	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆
R10	7.41	7.89	7.53	8.22
R20	7.73	8.04	7.76	8.34
R30(a)	7.42	7.90	7.54	8.24
R30(b)	7.43	7.89	7.52	8.21
R30(c)	7.54	7.97	7.65	8.28
R30(d)	*	7.91	*	8.20
R30(e)	7.46	7.90	7.53	8.21
R30(f)	7.41	7.88	7.51	8.18

Remarque : tous les spectres ont été réalisés dans CDCl₃+CF₃COOH

* les pics correspondant aux protons H₃ et H₅ sont confondus avec les pics correspondant aux protons du deuxième noyau aromatique NHφ

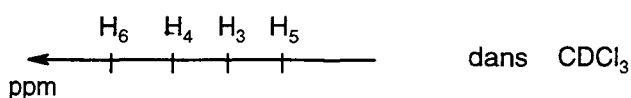
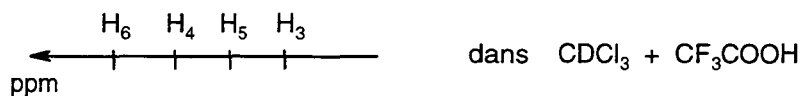
Le spectre du composé R20 diffère au niveau des valeurs des déplacements chimiques, mais pas dans la succession des pics, qui est identique pour l'ensemble des molécules :



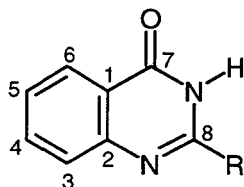
Il faut enfin noter que nos molécules sont très difficiles à solubiliser : nous avons effectué les spectres dans le chloroforme deutérié contenant quelques gouttes d'acide trifluoroacétique.

La molécule R30 (c) étant soluble dans le chloroforme deutérié seul, nous avons pu comparer les deux spectres et constater que la succession des pics varie en fonction de la présence ou non de l'acide :

composé	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆
CDCl ₃ +CF ₃ COOH	7.54	7.97	7.65	8.28
CDCl ₃	7.40	7.61	7.17	8.04



Par conséquent, nous avons dû réaliser tous nos spectres dans les mêmes conditions (CDCl₃+CF₃COOH) pour être sûrs de pouvoir effectuer des comparaisons.

1.2. Spectres ^{13}C R.M.N.

R = SH \leftrightarrow molécule R10
 R = SMe \leftrightarrow molécule R20
 R = NHR' \leftrightarrow molécules R30

Le spectre ^{13}C permet d'observer les 8 carbones de la structure quinazolinone, mais il est difficile d'en faire l'interprétation immédiate. Nous avons dû faire un spectre HECTOR classique, qui permet de visualiser les corrélations proton-carbone à une liaison de distance. Ce spectre a été réalisé sur la molécule R30(a) [ArNHBU]. Cela nous a permis d'attribuer les carbones C_3 , C_4 , C_5 et C_6 . Il restait 4 déplacements à attribuer : 113.96 ppm, 138.95 ppm, 149.68 ppm, 163.87 ppm ; cela a été fait par analogie avec des produits déjà connus et le logiciel de calculs de spectre ^{13}C ACD/CNMR (ACD, 1997).

$\text{C}_1 \leftrightarrow 114.0$ ppm

$\text{C}_2 \leftrightarrow 139.0$ ppm

$\text{C}_8 \leftrightarrow 149.7$ ppm

$\text{C}_7 \leftrightarrow 163.9$ ppm

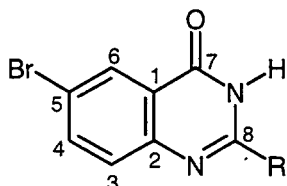
L'ensemble des molécules ont exactement le même profil comme le résume le tableau ci-dessous :

	1	2	3	4	5	6	7	8
R10	116.1	138.2	117.2	140.8	127.6	128.5	163.1	177.0
R20	116.8	138.7	119.1	139.2	128.5	130.3	161.1	165.4
R30 (a)	114.0	139.0	117.7	139.4	127.6	128.9	163.9	149.9
R30 (b)	113.6	138.8	117.6	139.1	127.3	128.6	163.7	149.0
R30 (c)	114.6	138.5	118.5	139.8	129.0	129.2	163.7	149.8
R30 (d)	114.5	138.4	117.8	138.6	127.4	128.5	161.8	149.6
R30 (e)	113.9	138.7	117.7	139.1	127.5	128.7	163.3	149.5
R30 (f)	113.6	138.7	117.5	139.1	127.3	128.6	163.6	149.5

Remarque : tous les spectres ont été réalisés dans $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$

2. ANALYSE DES MOLECULES R20(s) ET R30(s)

2.1. Spectres ^1H R.M.N.



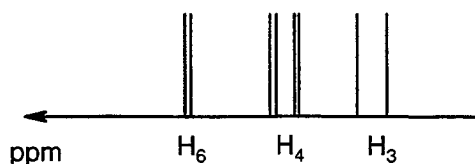
R = SH \leftrightarrow molécule R10(s)
 R = SMe \leftrightarrow molécule R20(s)
 R = NHR' \leftrightarrow molécules R30(s)

Le spectre ^1H permet d'observer les 3H du noyau benzénique (H_3 , H_4 et H_6) et tout comme les molécules non bromées, dans certains cas les hydrogènes portés par les azotes :

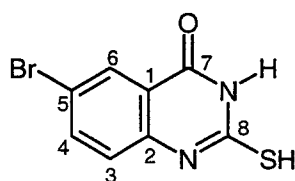
- le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus en ce qui concerne les NH :

R	NH visibles
SH	aucun
SMe	aucun
NHButyl	à 8.75 et 9.29 ppm
N-méthyl pipérazine	à 9.27 ppm
NHPh	aucun
NHCH ₂ Ph	à 9.37 ppm
NHCH ₂ CH ₂ Ph(OMe) ₂	à 8.90 ppm

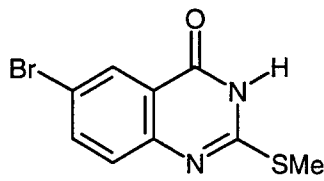
- H_6 correspond au pic le plus déblindé (proximité du carbonyle)
- H_3 et H_4 sortent sous forme de doublets ; H_3 est toujours plus blindé que H_4 comme dans le cas des molécules non bromées.
- on observe le couplage méta entre les protons H_6 et H_4 (le singulet de H_6 et le doublet de H_4 sont ainsi dédoublés).



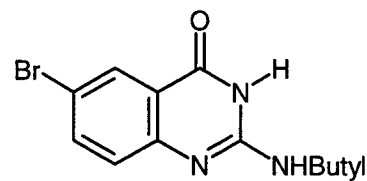
La valeur des déplacements chimiques des différents protons varie peu d'une molécule à l'autre, et se rapproche des valeurs vues précédemment dans le cas des molécules non bromées.



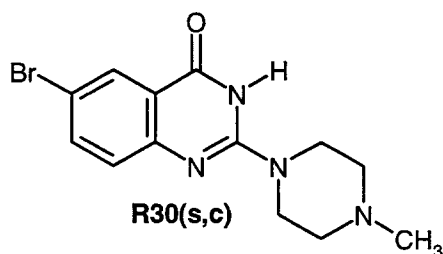
R10(s)



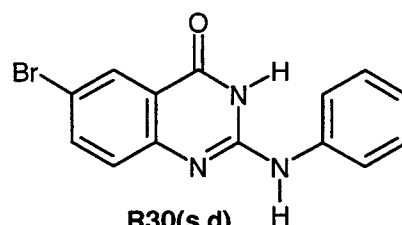
R20(s)



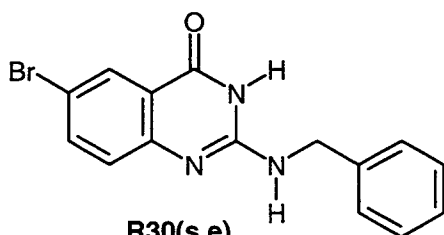
R30(s,a)



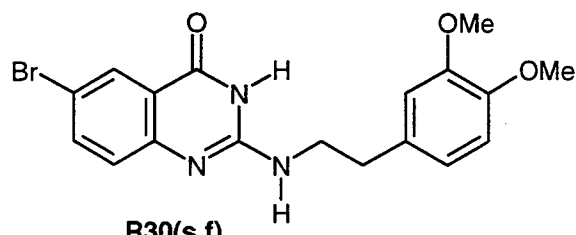
R30(s,c)



R30(s,d)



R30(s,e)



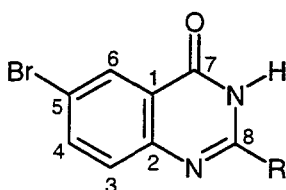
R30(s,f)

composé	H ₃	H ₄	H ₆
R10(s)	7.38	7.98	8.36
R20(s)	7.63	8.12	8.46
R30(s,a)	7.42	7.98	8.33
R30(s,c)	7.46	8.05	8.40
R30(s,d)	7.43	7.99	8.32
R30(s,e)	*	7.98	8.33
R30(s,f)	7.32	7.97	8.81

Remarque : tous les spectres ont été réalisés dans CDCl₃+CF₃COOH

* le pic correspondant au proton H₃ est confondu avec les pics des protons du deuxième noyau aromatique NHCH₂φ.

2.2. Spectres ^{13}C R.M.N.



R = SH \leftrightarrow molécule R10(s)

R = SMe \leftrightarrow molécule R20(s)

R = NHR' \leftrightarrow molécules R30(s)

Les spectres ^{13}C des molécules bromées diffèrent des spectres des molécules non bromées par quelques points :

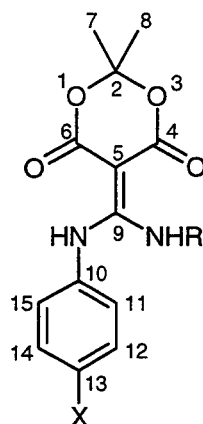
- le carbone C_5 est beaucoup plus blindé : le pic sort vers 120 ppm alors qu'il sort vers 127 ppm pour les produits non bromés.
- les carbones C_1 , C_2 , C_3 , C_4 et C_6 varient de quelques ppm : C_2 est plus blindé dans les molécules bromées, et les autres carbones sont plus déblindés.

Mais l'ensemble des molécules conserve un spectre comparable :

	1	2	3	4	5	6	7	8
R10(s)	115.8	137.1	119.4	141.4	120.7	131.0	150.6	175.9
R20(s)	118.9	141.0	122.6	140.9	123.2	130.2	162.7	160.7
R30(s,a)	115.1	137.6	119.3	142.0	120.4	131.0	162.6	149.3
R30(s,c)	115.4	137.6	119.8	142.2	122.1	130.9	162.0	149.3
R30(s,d)	116.1	137.3	119.6	141.7	120.9	130.4	162.1	149.7
R30(s,e)	115.3	137.7	119.4	142.0	120.6	131.0	162.1	149.4
R30(s,f)	115.1	137.6	119.3	142.1	120.6	129.9	162.4	149.5

Remarque : tous les spectres ont été réalisés dans $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$

3. ANALYSE DES MOLECULES B30(X)

3.1. Spectres ^1H R.M.N.

B30(X)

Le spectre ^1H permet d'observer les deux groupements méthyles H_7 et H_8 , les pics correspondant aux différentes amines, les pics correspondant aux protons aromatiques H_{11} à H_{15} et dans certains cas, les hydrogènes portés par les azotes.

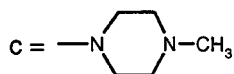
Tous les spectres ont été réalisés dans CDCl_3 ; l'analyse de ces spectres ne pose aucune difficulté et s'est faite à partir des spectres des produits initiaux et de tables de déplacements chimiques.

Les deux groupements méthyles H_7 et H_8 sortent sous forme d'un singulet d'intensité 6H vers 1.75 ppm ; on observe peu de variations sur la position de ce pic dans les différentes molécules, comme le montre le tableau ci-dessous, sauf dans le cas où NHR correspond à la N-méthylpipérazine et où $\text{X}=\text{Br}$ ou $\text{X}=\text{F}$. On peut supposer que dans ces deux cas, la configuration de la molécule est nettement différente de celle des autres produits.

Dans tous les tableaux qui vont suivre, les lettres a \rightarrow f correspondent aux différentes amines :

a = NHButyl

d = NPh

b = $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ e = NHCH_2Ph f = $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}(\text{OMe})_2$

amines						
X	a	b	c	d	e	f
H	1.73	-	1.72	1.78	1.73	1.71
Br	1.72	1.73	1.63	1.78	1.73	1.70
Cl	1.72	1.73	1.72	1.78	1.73	1.70
F	1.73	1.72	1.58	1.79	1.73	1.70
NO ₂	1.74	1.74	1.70	1.79	1.74	1.71

Dans le cas où X=H, les protons aromatiques H₁₁ à H₁₅ sortent sous forme d'un doublet d'intensité 2 (H₁₁ et H₁₅) et de deux multiplets, un d'intensité 1 (H₁₃) et un autre d'intensité 2 (H₁₂ et H₁₄) ; cette disposition étant visible si la molécule B30(X) ne contient pas un deuxième benzénique dans le groupement NHR (cas où NHR=NHPh ou NHCH₂Ph).

amines					
protons	a	c	d	e	f
H ₁₁ et H ₁₅	7.18	7.10	6.80-7.06	7.11-7.45	7.17
H ₁₃	7.23-7.31	7.20-7.30			7.21-7.32
H ₁₂ et H ₁₄	7.33-7.46	7.33-7.44			7.34-7.46

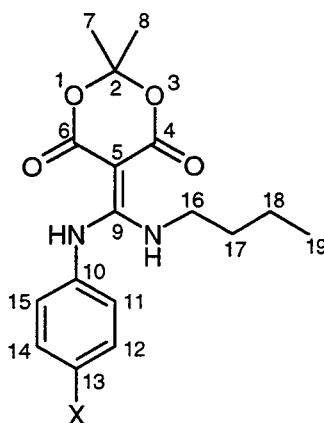
Dans le cas où X=Cl / Br / NO₂, le spectre est simplifié car les protons H₁₁-H₁₅ et H₁₂-H₁₄ sortent sous forme de deux doublets plus ou moins espacés suivant la nature de X ; un des deux doublets peut être compris dans un massif de pics correspondant à la présence d'un deuxième noyau benzénique.

amines							
X	protons	a	b	c	d	e	f
Br	H ₁₁ -H ₁₅	7.06	7.10	6.96	6.78	multiplet	7.03
	H ₁₂ -H ₁₄	7.51	7.54	7.42	7.12	7.49	7.52
Cl	H ₁₁ -H ₁₅	7.12	7.15	6.98	6.80	7.09	7.09
	H ₁₂ -H ₁₄	7.37	7.38	7.36	6.97	7.33	7.37
NO ₂	H ₁₁ -H ₁₅	7.26	7.33	7.18	multiplet	7.27	7.22
	H ₁₂ -H ₁₄	8.29	8.30	8.23	7.90	8.27	8.28

Dans le cas où X=F, le couplage proton-fluor complique le spectre et les protons H₁₁-H₁₅ et H₁₂-H₁₄ sortent sous forme d'un multiplet d'intensité 4 ; sauf dans le cas où NHR=NHPh, on distingue alors le pic correspondant à H₁₂ et H₁₄ à 6.70 ppm sous forme de triplet de triplet.

amines						
X	a	b	c	d	e	f
F	7.03-7.24 (m, 4H)	7.05-7.26 (m, 4H)	6.93-7.13 (m, 4H)	6.70 (H ₁₂ -H ₁₄) 6.78-6.91 (m, H ₁₁ -H ₁₅)	6.97-7.18 (m, 4H)	7.04-7.22 (m, 4H)

Ces protons aromatiques (H₁₁ à H₁₅) ont une différence de déplacement chimique qui varie de 0.1 à 0.3 ppm suivant les différentes chaînes introduites avec le groupement NHR, comme nous pouvons le voir en comparant les valeurs des tableaux ci-dessus. Par contre, quand X varie, le changement de position des pics des différentes amines est totalement négligeable (0.01 à 0.1 ppm). Le tableau ci-dessous récapitule les déplacements chimiques des différents protons de la butylamine (H₁₆ à H₁₉) ; ces valeurs sont pratiquement identiques quel que soit X.



B30(X,a)

protons	X				
	H	Br	Cl	F	NO ₂
H ₁₉	0.81 triplet	0.84 triplet	0.83 triplet	0.83 triplet	0.86 triplet
H ₁₈	1.11-1.36 multiplet	1.17-1.39 multiplet	1.17-1.39 multiplet	1.14-1.37 multiplet	1.21-1.43 multiplet
H ₁₇	1.36-1.57 multiplet	1.39-1.60 multiplet	1.39-1.58 multiplet	1.37-1.58 multiplet	1.47-1.66 multiplet
H ₁₆	2.77 quadruplet	2.73-2.85 multiplet	2.72-2.85 multiplet	2.69-2.82 multiplet	2.82-2.94 multiplet

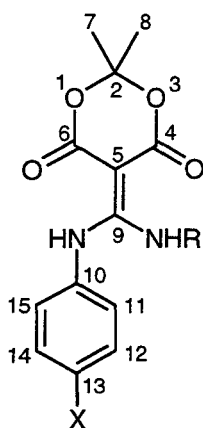
Les hydrogènes portés par les azotes sont généralement visibles dans ce type de molécules ; certains points sont tout de même intéressants à souligner :

- dans le cas où $\text{NHR}=\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$, on visualise quel que soit X un large doublet vers 10.1-10.3 ppm et deux autres pics correspondant à des NH, un vers 11.4-11.6 ppm et l'autre vers 2.70-3.10 ppm.

Le large doublet d'intensité 1 est attribué sans ambiguïté au NH de la chaîne 3,3-diméthyl-2-butylamine ; on explique la présence de deux autres pics (dont la somme des intensités est proche de 1) par l'existence de différentes formes isomères.

Cette constatation n'a pas été faite uniquement avec cette amine, on dénombre plus de 2 pics NH dans le cas de l'aniline et de la 3,4-diméthoxyphénéthylamine.

- dans le cas où NHR correspond à la N-méthyl pipérazine et où $\text{X}=\text{NO}_2$, on ne visualise pas de pics NH ; comme dans la série quinazolinone, nous supposons que l'hydrogène est trop « étalé » pour être visible.

3.2. Spectres ^{13}C R.M.N.

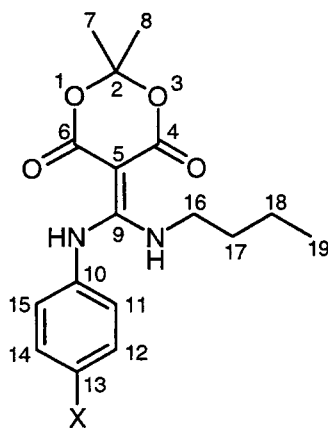
B30(X)

L'analyse des spectres ^{13}C s'est faite elle aussi à partir des spectres des produits initiaux et de tables de déplacements chimiques ; elle ne pose aucun problème, on peut simplement souligner quelques points :

- on note peu de changement dans le déplacement chimique des carbones de la structure 5-méthylène-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione quand on fait varier NHR ou X.

		amines					
X	carbone	a	b	c	d	e	f
Cl	C ₇ et C ₈	26.2	26.2	26.5	26.4	26.3	26.2
	C ₅	74.7	74.8	75.7	75.3	75.1	74.9
	C ₂	102.8	102.7	103.0	103.2	102.9	102.8
	C ₉	162.0	162.3	163.4	159.1	162.1	162.1
	C ₄ et C ₆	166.9	167.0	166.7	167.0	166.9	166.8
NO ₂	C ₇ et C ₈	26.3	26.3	26.8	26.5	26.3	26.3
	C ₅	75.6	75.7	75.5	76.1	75.9	75.7
	C ₂	103.2	103.1	103.2	103.6	103.3	103.3
	C ₉	162.2	162.6	163.3	159.2	162.3	162.3
	C ₄ et C ₆	166.8	166.9	164.2	166.9	166.7	166.8

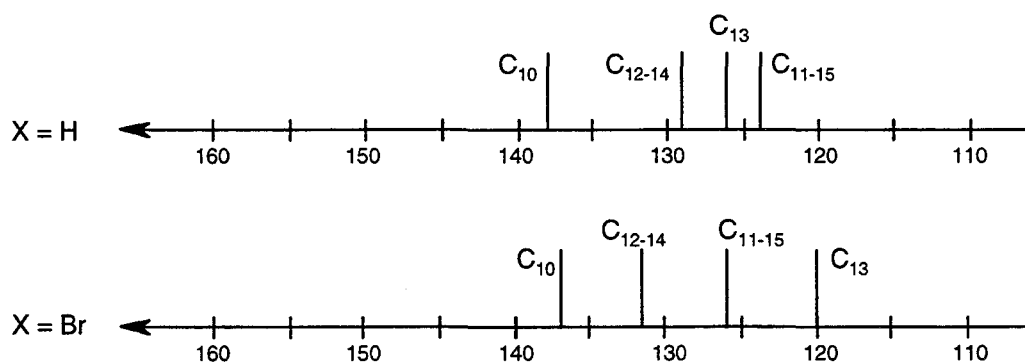
- comme dans le cas du spectre ^1H , la position des pics des différentes amines ne varie pas quand on remplace X par H, Cl, Br, F ou NO_2 ; nous pouvons le constater dans le cas de la butylamine.

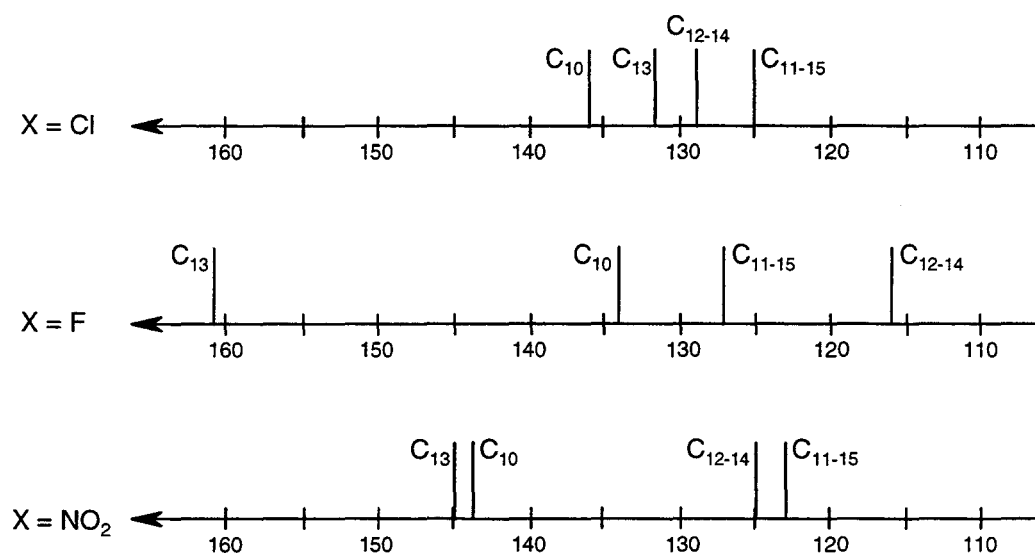


B30(X,a)

carbone	X				
	H	Br	Cl	F	NO_2
C_{19}	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5
C_{18}	19.7	19.7	19.7	19.7	19.7
C_{17}	31.4	31.4	31.4	31.5	31.5
C_{16}	45.5	45.8	45.7	45.5	46.6

- suivant la nature de l'halogène, les carbones du noyau benzénique (C_{10} à C_{15}) sortent de façon totalement différente, ce qui s'explique par l'influence très importante de l'halogène sur la densité électronique des différents carbones.



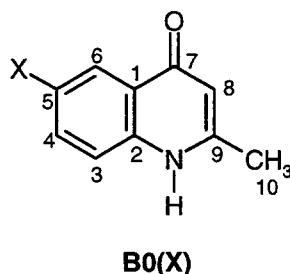


Il faut aussi noter que dans le cas du fluor, on visualise le couplage fluor-carbone, ce qui se traduit par l'obtention de doublets :

X=F et NHR=NHbutyl	
C ₁₂ et C ₁₄	116.4 (d, J=22.8 Hz)
C ₁₁ et C ₁₅	126.7 (d, J=8 Hz)
C ₁₀	134.2 (d, J=3.5 Hz)
C ₁₃	161.0 (d, J=246.7 Hz)

Plus le nombre de liaisons entre le carbone et le fluor augmente, plus l'effet de couplage diminue, ce qui se traduit par une diminution de la valeur de la constante de couplage ; cette constatation peut faciliter l'interprétation du spectre, ce que nous verrons par la suite.

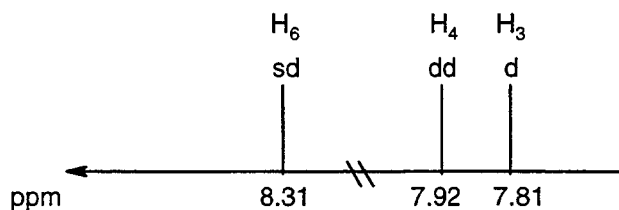
4. ANALYSE DES MOLECULES B0(X)

4.1. Spectres ^1H R.M.N.

Les spectres ont été réalisés dans le chloroforme deutérié avec quelques gouttes d'acide trifluoroacétique, car ces molécules présentent le désavantage d'être peu solubles.

Le spectre ^1H permet d'observer les 3H du noyau benzénique, le groupe méthyle H_{10} et le proton H_8 ; le proton porté par l'azote n'est pas visible, soit il sort au même endroit que le pic correspondant à l'acide trifluoroacétique, soit il sort en dehors de l'échelle que nous utilisons.

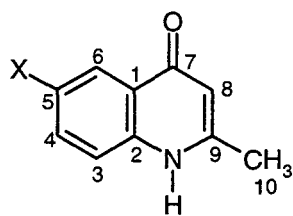
Dans le cas où $\text{X}=\text{Cl}$, les 3H du noyau benzénique sortent sous la forme de deux doublets (H_3 et H_4) et d'un singulet (H_6) ; l'hydrogène le plus déblindé correspond bien au proton H_6 , voisin du groupement carbonyle. On visualise aussi le couplage méta entre les protons H_6 et H_4 , qui se traduit par un dédoublement du singulet et du doublet.



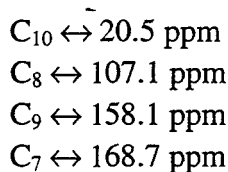
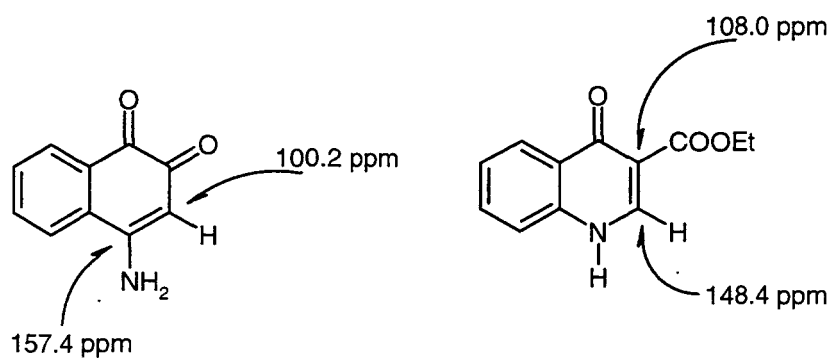
Dans le cas où $\text{X}=\text{F}$, le couplage proton-fluor complique le spectre : les protons H_4 et H_6 sortent sous forme de multiplet, et seul le proton H_3 est distinct à 7.74 ppm.

4.2. Spectres ^{13}C R.M.N.

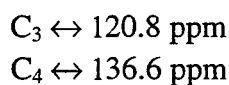
Le spectre ^{13}C permet d'observer les 10 carbones de la molécule B0(X), mais il est difficile d'en faire l'interprétation immédiate dans le cas où X = Cl : les pics ont un déplacement chimique de 20.53 / 107.07 / 120.13 / 120.79 / 123.45 / 135.40 / 136.58 / 137.72 / 158.13 et 168.66 ppm. Certains carbones peuvent être attribués grâce aux tables classiques et à la littérature ; les spectres ^{13}C R.M.N. de la 4-amino-1,2-naphthoquinone (Bozzini, 1996) et de la 6-fluoro-3-éthoxycarbonyl-4-quinolinone (Alvarez-Ibarra, 1997) nous ont permis de définir le déplacement des carbones C₈ et C₉ :



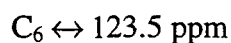
B0(X)



Le spectre HETCOR classique (corrélations proton-carbone à une liaison de distance) a permis l'attribution des carbones C₃ et C₄ et à confirmer l'attribution du carbone C₈ :



Le spectre DEPT (différenciation des carbones suivant leur état : primaire, secondaire, tertiaire, quaternaire) a montré que la molécule possédait 4 carbones primaires et 6 carbones quaternaires ; le carbone C₆, seul carbone primaire non identifié, a pu l'être :



Il restait deux carbones à distinguer (C_1 et C_5) ; par analogie avec les valeurs obtenus pour un carbone porteur d'un chlore, nous avons fait l'attribution suivante :

$$C_1 \leftrightarrow 120.1 \text{ ppm}$$

$$C_5 \leftrightarrow 135.4 \text{ ppm}$$

Le spectre ^{13}C dans le cas où $X=\text{F}$ est plus facile à interpréter en raison du couplage fluor-carbone, qui aide à l'attribution des carbones du noyau benzénique, seul véritable problème dans cette molécule. Comme nous l'avons déjà vu, le couplage fluor-carbone se traduit par l'obtention de doublets ; la valeur de la constante de couplage de ces doublets diminue plus le nombre de liaisons entre le fluor et le carbone augmente.

Les carbones C_7, C_8, C_9, C_{10} ont un déplacement chimique voisin de ceux trouvés pour $X=\text{Cl}$:

$$C_{10} \leftrightarrow 20.5 \text{ ppm}$$

$$C_8 \leftrightarrow 106.7 \text{ ppm}$$

$$C_9 \leftrightarrow 157.5 \text{ ppm}$$

$$C_7 \leftrightarrow 168.9 \text{ ppm (d, } J=4.6 \text{ Hz)}$$

La valeur de la constante de couplage a permis d'attribuer d'autres carbones :

$$161.5 \text{ ppm / } J=255.3 \text{ Hz} \leftrightarrow C_5$$

$$125.7 \text{ ppm / } J=26.2 \text{ Hz et } 108.8 \text{ ppm / } J=25.7 \text{ Hz} \leftrightarrow C_6 \text{ et } C_4$$

$$120.6 \text{ ppm / } J=9.8 \text{ Hz et } 121.9 \text{ ppm / } J=9.2 \text{ Hz} \leftrightarrow C_1 \text{ et } C_3$$

Par analogie avec les déplacements chimiques généralement observés pour la structure quinolinone, à savoir que le carbone C_6 est toujours plus blindé que le carbone C_4 , tout comme C_1 est toujours plus blindé que C_3 ; nous avons pu analyser entièrement le spectre :

$$C_1 \leftrightarrow 120.6 \text{ ppm}$$

$$C_3 \leftrightarrow 121.9 \text{ ppm}$$

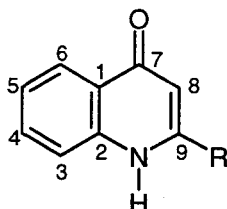
$$C_5 \leftrightarrow 161.5 \text{ ppm}$$

$$C_6 \leftrightarrow 108.8 \text{ ppm}$$

$$C_4 \leftrightarrow 125.7 \text{ ppm}$$

$$C_2 \leftrightarrow 136.1 \text{ ppm}$$

5. ANALYSE DES MOLECULES B40 ET B50



R = SMe ↔ molécules B40

R = NHR' ↔ molécules B50

Faute de temps, nous ne parlerons pas des molécules B40(X) et B50(X) dans notre étude.

5.1. Spectres ^1H R.M.N.

Les spectres ont aussi été réalisés dans le chloroforme deutérié avec quelques gouttes d'acide trifluoroacétique, comme pour les molécules B0(X).

Le spectre ^1H permet de voir les 4H du noyau benzénique, les pics correspondant aux groupes NHR ou SMe, le proton H_8 et quelquefois les hydrogènes portés par les azotes.

L'ensemble des protons suit bien la règle de couplage et on obtient généralement dans le spectre :

- deux doublets entre 7 et 8.5 ppm (H_3 et H_6), celui correspondant à H_6 étant le plus déblindé.
- deux triplets entre 7 et 8 ppm (H_4 et H_5), celui qui correspond à H_4 étant le plus déblindé.

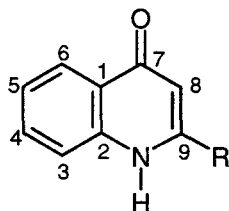
La succession de ces protons peut varier d'un spectre à un autre suivant la nature de R, mais ce changement ne touche que les protons H_3 et H_5 , puisque H_6 et H_4 sont toujours les plus déblindés et H_8 sort toujours avant 7 ppm :

protons	R					
	SMe	a	c	d	e	f
H_3	7.73	7.42	multiplet	multiplet	multiplet	7.25
H_4	7.88	7.71	multiplet	7.76	7.70	7.69
H_5	7.62	7.44	7.28	multiplet	7.43	7.43
H_6	8.21	8.05	8.09	8.17	8.06	8.06
H_8	6.97	6.28	5.82	6.60	6.33	6.84
succession	8-5-3-4-6	8-3-5-4-6	8-5-3-4-6	8-3-5-4-6	8-3-5-4-6	8-3-5-4-6

Remarque : tous les spectres ont été réalisés dans $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$

Les hydrogènes portés par le ou les azotes ne sont pas toujours visibles ; le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus. Quand deux pics NH sont visibles, nous ne pouvons pas identifier le NH du cycle quinolinone et le NH de l'amine.

R	NH visibles
SMe	à 11.98 ppm
NHbutyl	à 9.89 ppm
N-méthyl pipérazine	aucun
NHPh	à 8.80 et 9.87 ppm
NHCH ₂ Ph	à 10.22 ppm
NHCH ₂ CH ₂ Ph(OMe) ₂	aucun

5.2. Spectres ^{13}C R.M.N.R = SMe \leftrightarrow molécules **B40**R = NHR' \leftrightarrow molécules **B50**

Le spectre ^{13}C permet d'observer les 9 carbones de la structure quinolinone. Dans un premier temps, nous avons étudié la molécule B40 (R=SMe) ; comme dans le cas des molécules B0(X), certains carbones peuvent être attribués immédiatement grâce aux tables classiques et à la littérature :

 $\text{C}_8 \leftrightarrow 101.9$ ppm $\text{C}_9 \leftrightarrow 162.7$ ppm $\text{C}_7 \leftrightarrow 168.1$ ppm

Pour attribuer les 6 carbones du noyau benzénique, nous avons dû réaliser un spectre HETCOR (corrélation proton-carbone à une liaison de distance) :

 $\text{C}_3 \leftrightarrow 118.4$ ppm $\text{C}_4 \leftrightarrow 135.6$ ppm $\text{C}_5 \leftrightarrow 127.9$ ppm $\text{C}_6 \leftrightarrow 124.4$ ppm

Il ne restait plus que les carbones C_1 et C_2 ; C_2 étant toujours plus déblindé, l'interprétation du spectre est complète :

 $\text{C}_1 \leftrightarrow 118.3$ ppm $\text{C}_2 \leftrightarrow 140.0$ ppm

Les spectres obtenus dans le cas des molécules B50 ont exactement le même profil :

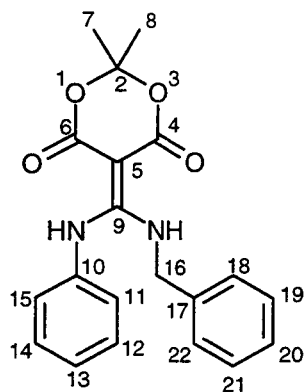
carbone	R					
	SMe	a	c	d	e	f
C_1	118.3	116.3	116.3	117.0	116.3	116.2
C_2	140.0	137.1	137.6	136.6	137.1	137.0

carbone	R					
	SMe	a	c	d	e	f
C ₃	118.4	117.0	117.6	117.3	117.1	116.9
C ₄	135.6	134.2	134.8	134.4	134.3	134.3
C ₅	127.9	125.8	126.6	126.4	125.9	125.9
C ₆	124.4	124.2	123.8	124.5	124.2	124.2
C ₇	168.1	165.9	168.6	167.0	166.4	166.2
C ₈	101.9	91.1	91.3	92.4	91.2	90.3
C ₉	162.7	154.5	153.8	153.7	154.7	154.7

Remarque : tous les spectres ont été réalisés dans CDCl₃+CF₃COOH

6. REMARQUES PARTICULIERES

Dans le cas de la molécule B30(e), on obtient un mélange de deux conformères dans une proportion de 50/50, estimée à partir du spectre ¹H.



B30(e)

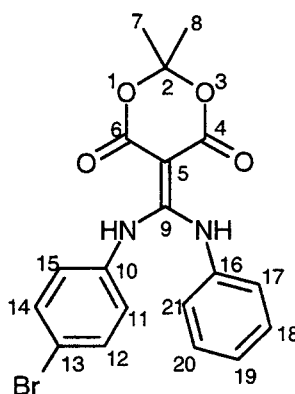
En effet, tous les pics du spectre ¹³C sont dédoublés sauf ceux des carbones C₁₀ et C₁₅ et les carbonyles C₄ et C₆, ce qui peut impliquer la présence de deux conformères.

Sur le spectre ¹H, nous n'observons pas de couplage géminé (J_{16a,16b}), mais l'on obtient 2 pics (dédoublés par le couplage avec le NH voisin) pour les protons H₁₆, ce qui prouve la présence des deux conformères (% relatif : 50/50) :

- 1^{er} conformère H₁₆ : 4.01 ppm, J=5.5 Hz

- 2^{ème} conformère H₁₆ : 4.56 ppm, J=6.2 Hz

Nous avons vu au cours de nos études spectrales que les pics correspondant aux hydrogènes portés par les azotes ne sont pas toujours visibles ; nous avons aussi pu remarquer que leurs déplacements chimiques dépend énormément de la concentration dans le tube R.M.N. et de la quantité d'acide trifluoroacétique ajouté : par exemple, pour la molécule B30(s,d), un tube nous a donné un seul NH visible à 2.70 ppm alors qu'un autre tube montre deux pics NH, un visible à 3.12 ppm et l'autre visible à 11.87 ppm.



B30(s,d)

Les autres pics ont sensiblement les mêmes déplacements chimiques quel que soit le tube, mais il faut bien remarquer que pour les pics NH, les déplacements décrits dans notre partie expérimentale doivent être pris avec beaucoup de précaution.

7. CONCLUSION

L'une des caractéristiques les plus intéressantes à souligner en ce qui concerne cette étude R.M.N. est la valeur du déplacement chimique du carbone porteur du substituant X. Il s'agit du carbone 5 dans les quinazolinones et les quinolinones et du carbone 13 dans les dérivés 5-méthylène-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione. Les tableaux ci-dessous résument les valeurs obtenues.

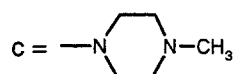
Rappel : les lettres a → f correspondent aux différentes amines :

a = NHButyl

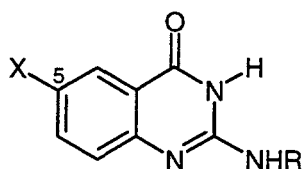
d = NHPh

b = NHCH(CH₃)C(CH₃)₃

e = NHCH₂Ph

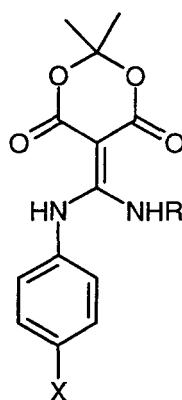


f = NHCH₂CH₂Ph(OMe)₂



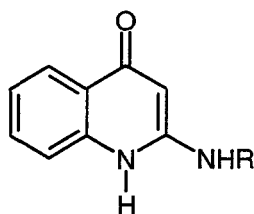
molécules **R30** (X=H)
molécules **R30(s)** (X=Br)

NHR						
X	a	b	c	d	e	f
H	127.6	127.3	129.0	127.4	127.5	127.3
Br	120.4	-	122.1	120.9	120.6	120.6



molécules **B30(X)**

NHR						
X	a	b	c	d	e	f
H	126.6	-	126.8	125.9	126.9	126.7
Br	119.7	120.3	119.6	119.1	120.1	120.8
Cl	132.0	132.6	132.8	131.4	132.4	132.1
F	161.0	161.3	160.9	160.4	161.2	161.0
NO ₂	144.9	145.3	145.3	144.6	145.1	144.9



molécules B50

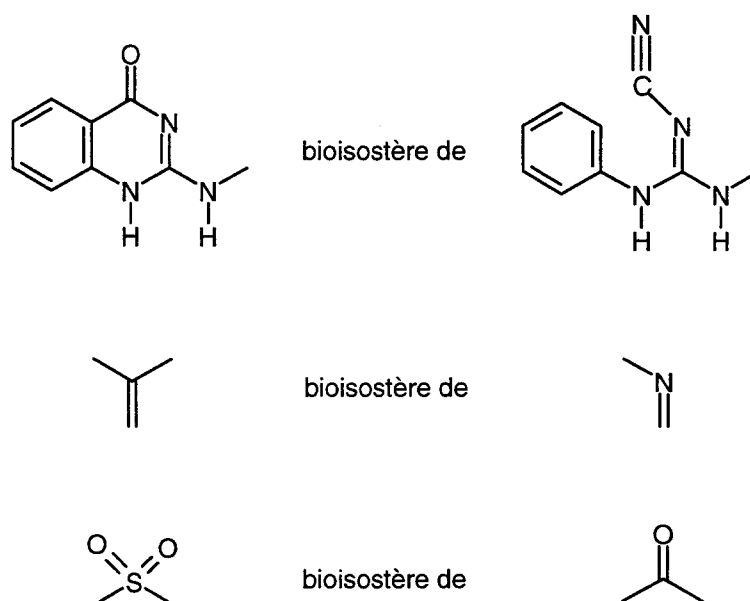
NHR						
X	a	b	c	d	e	f
H	125.8	-	126.6	126.4	125.9	125.9

La valeur du déplacement chimique de ce carbone est à relier avec sa densité électronique. Il est intéressant de noter que l'introduction d'un brome déplace vers les champs forts le pic de ce carbone, alors que les autres substituants (F, Cl, NO₂) le déplace vers les champs faibles. Ce déplacement vers les champs faibles traduit un déficit électronique plus important et il est maximum dans le cas du fluor.

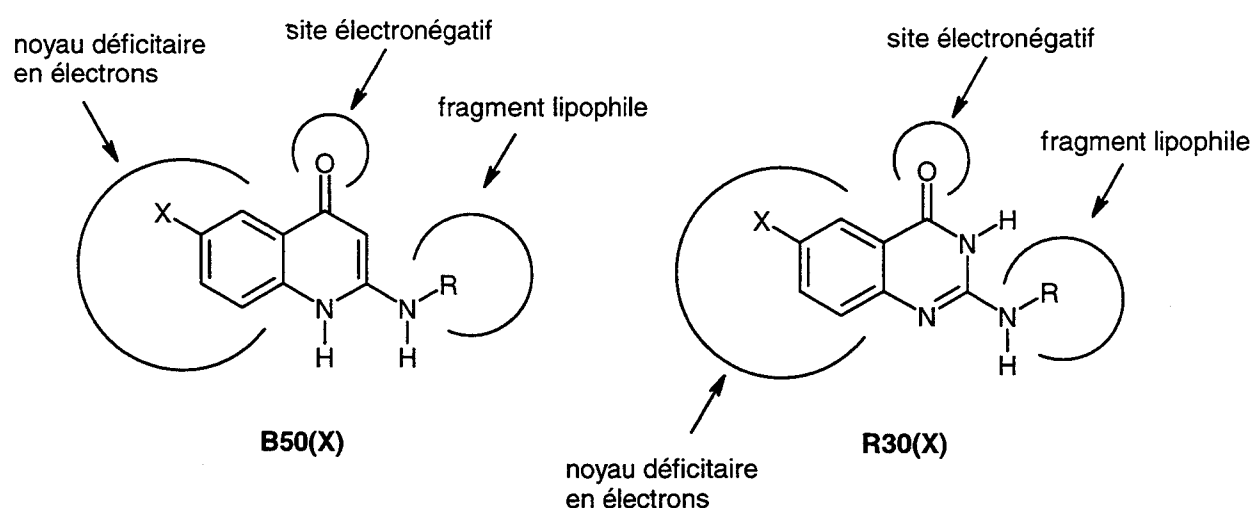
CONCLUSION

L'objectif de notre travail était de concevoir et de synthétiser des analogues du pinacidil et du diazoxide dans le but d'obtenir des spécificités tissulaires différentes de celles des composés déjà connus.

La conception de nos molécules s'est appuyée sur la cyclisation d'un cycle potentiel d'une part, et sur les principes de la bioisostérie d'autre part :



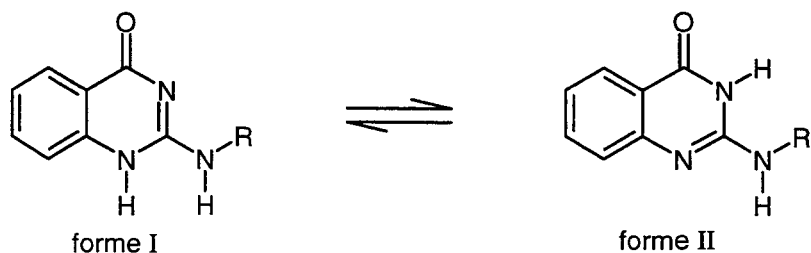
Nous avons ainsi créé deux familles d'ouvriers potentiels de canaux K_{ATP} , la famille des 2-amino-4-quinazolinones [R30(X)] et celle des 2-amino-4-quinolinones [B50(X)] :



Ces composés remplissent les impératifs structuraux (groupe électro attracteur sur le cycle aromatique, ensemble lipophile, groupe électro négatif) définis au cours des études comparatives réalisées sur le pinacidil, le diazoxide et le cromakalim (cf. partie II.1.).

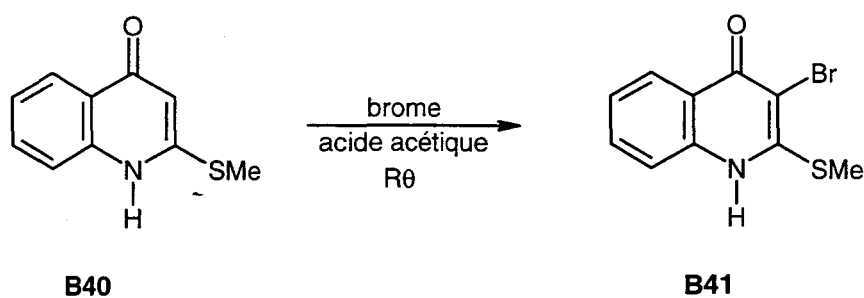
D'autres études ont montré qu'un fragment NH à caractère faiblement acide, présent dans le pinacidil ou le diazoxide, forme une liaison hydrogène forte avec un élément du récepteur biologique de ces molécules (cf. partie II.3.). Les études spectroscopiques UV réalisées (cf. partie III.6.3.) laisse supposer que B50(X) se trouve préférentiellement en solution sous la forme 2-amino-3,4-dihydro-4-quinolinone et que R30(X) se présente sous deux formes tautomères (forme I et II).

De plus amples études sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

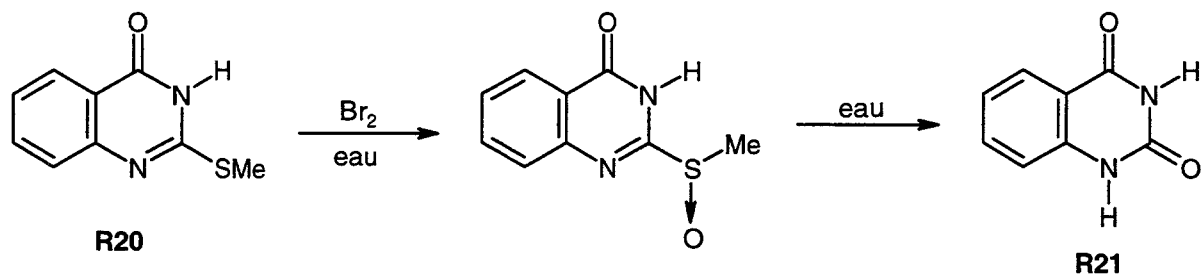


Il faut enfin souligner que les études de bromation ont conduit à des résultats intéressants (cf. partie III.6.2.) :

- la bromation de B40 s'effectue en position 3 de la quinolinone et conduit à B41 ; cette réaction prouve que le branchement d'une chaîne dans cette position peut être envisagée.



- la bromation de R20 conduit à la 2-méthylsulfanyl-4-quinazolinone (produit intermédiaire), qui s'hydrolyse pour donner la quinazolin-2,4-dione :



Ceci confirme l'hypothèse que l'oxydation du groupement méthylsulfanyl en groupement méthylsulfinyl peut être envisagée pour obtenir une meilleure réactivité avec les amines.

Plusieurs composés finaux (cf. partie II.3.) ont déjà été synthétisés ; ils pourront être prochainement soumis à des tests pharmacologiques, afin de vérifier nos hypothèses de base en ce qui concerne une éventuelle activité sur les canaux potassiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Remarques générales

Chromatographie sur couche mince

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

- support : gel de silice 60 (0.2mm - indicateur de fluorescence),
référence : Macherey-Nagel (SIL-20 UV₂₅₄)
- révélation : UV (254 et 366 nm)

Points de fusion

Les points de fusion sont déterminés à l'aide d'un appareil Electrothermal. Ils ne sont pas corrigés et sont exprimés en °C.

Spectroscopie infra-rouge (IR)

Les spectres infra-rouge sont réalisés sur un spectrographe « Perkin Elmer 1600 », en dispersion dans KBr. Les fréquences d'absorption sont exprimées en nombre d'onde (cm⁻¹).

Microanalyses

Les microanalyses ont été réalisées par le service d'Analyses du CNRS (Vernaison).

De mauvaises analyses sont obtenues dans certains cas pour les 2-amino-4-quinolinones. Seule la 2-(benzylamino)-1,4-dihydro-4-quinolinone a donné une analyse correcte. Dans les autres cas, l'échantillon laisse un résidu fixe après combustion, ce qui se traduit par une somme des éléments différente de 100%.

Par principe, toutes les 4-quinolinones obtenues barbotent une nuit dans de l'eau pour éliminer toutes traces de minéraux ; mais même après plusieurs traitements dans différents solvants (eau, acétone, éthanol...), l'analyse élémentaire donne un résidu.

Résonance magnétique nucléaire (R.M.N.)

Les spectres de R.M.N. ^1H sont enregistrés sur un appareil « Gémini 2000 » (Varian) à 200 MHz, avec le triméthylsilane (TMS) pour référence interne. Chaque signal est repéré par son déplacement chimique (exprimé en ppm) sa morphologie (s : singulet, d : doublet, m : massif ou multiplet) et son intensité.

Les spectres de R.M.N. ^{13}C sont enregistrés sur un appareil « Gémini 2000 » (Varian) à 50 MHz, avec le triméthylsilane (TMS) pour référence interne.

Les spectres de R.M.N. 2D (HETCOR) et de DEPT sont enregistrés sur le même appareil.

Nomenclature utilisée

Le nom des différentes molécules a été défini à l'aide du logiciel ACD / Name (ACD, 1997)

Abréviations utilisés

CH_2Cl_2 : chlorure de méthylène

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

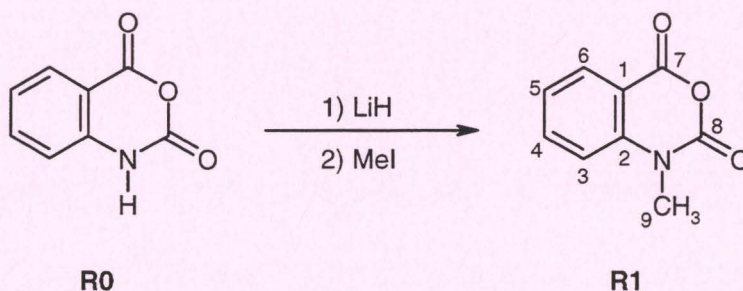
Anal. : analyse élémentaire

M : masse molaire

E : point d'ébullition

F : point de fusion

1-METHYL-1,4-DIHYDRO-2H-3,1-BENZOXAZINE-2,4-DIONE [R1]

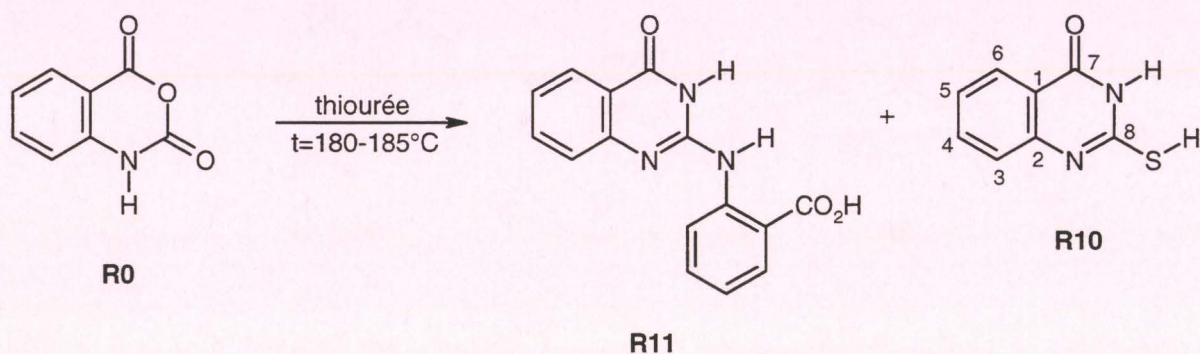


Dans un tricol de 250 ml, on agite à 40°C pendant 4 heures 16.3g (100 mmol) d'anhydride isatoïque et 1.2g (150 mmol) d'hydrure de lithium dissous dans 100 ml de THF. On ajoute ensuite à l'aide d'une ampoule à brome 9 ml (20.5g ; 144 mmol) d'iodure de méthyle ; on laisse le mélange à 40°C pendant 3 heures et à température ambiante pendant une nuit. Le lendemain, on filtre le précipité formé, on le lave à l'éther et on le sèche. On récupère ainsi 5.1g (23 mmol) de produit R1. Ce produit a été utilisé brut pour la réaction avec la thiourée.

Rendement : 29%

R.M.N. ^1H (CDCl_3) : 3.60 (s, 3H, H_9) ; 7.22 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, H_3) ; 7.33 (dt, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H, H_5) ; 7.81 (dt, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H, H_4) ; 8.15 (ddd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, $J_3=0.4$ Hz, 1H, H_6)

2-SULFANYL-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R10]



1^{ERE} METHODE : SANS SOLVANT

Dans un monocol de 1000 ml, on mélange à la spatule 75g (460 mmol) d'anhydride isatoïque et 105g (1380 mmol) de thiourée. On chauffe le mélange à 180-185°C ; au bout d'une demi-heure, le mélange fond, ce qui permet d'obtenir une agitation correcte dans le ballon. Après trois heures à cette température (plus aucun dégagement apparent), on refroidit le ballon et on introduit 800 ml d'eau pour solubiliser la thiourée en excès. On porte à reflux une heure et on filtre à chaud. On récupère ainsi un mélange de deux produits (produits R10 et R11) que l'on peut séparer dans le DMF : les deux produits se solubilisent à chaud dans ce solvant ; le produit R11 reprécipite après refroidissement alors que le produit R10 reste soluble à froid. Pour récupérer ce dernier, on évapore le DMF et on lave le résidu à l'eau. On obtient ainsi 46.5g (261 mmol) de produit R10.

Rendement : 57% en produit R10

5% en produit R11

2^{EME} METHODE : AVEC SOLVANT

On agite une nuit à 180°C un mélange formé de 50g (307 mmol) d'anhydride isatoïque, 70g (920 mmol) de thiourée et 200 ml de 1-méthyl-2-pyrrolidinone. Après refroidissement, on introduit 800 ml d'eau, on porte à reflux une heure et on filtre à chaud. On lave le précipité à l'eau et on le sèche. On récupère ainsi 28.2g de produit R10 brut, qui contient des traces de produit R11 qui seront éliminées par recristallisation .

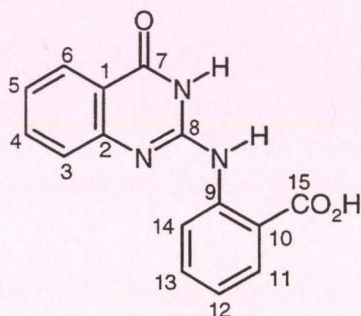
Rendement : 51% en produit R10

F (acide acétique)	:	281°C [litt.(Kappe, 1967) : 281-282°C]
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (98/2)]	:	0.87
IR (cm ⁻¹)	:	3100 (N-H) ; 1695 (C=O) ; 1620, 1490 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	7.41 (d, J=8.3 Hz, 1H, H ₃) ; 7.53 (t, J=7.7 Hz, 1H, H ₅) ; 7.89 (dt, J ₁ =8.0 Hz, J ₂ =1.2 Hz, 1H, H ₄) ; 8.22 (dd, J ₁ =8.0 Hz, J ₂ =1.2 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	116.1 (C ₁) ; 117.2 (C ₃) ; 127.6 (C ₅) ; 128.5 (C ₆) ; 138.2 (C ₂) ; 140.8 (C ₄) ; 163.1 (C ₇) ; 177.0 (C ₈)
Anal. (C ₈ H ₆ N ₂ OS)	calculé	: C, 53.92 ; H, 3.39 ; N, 15.72 ; O, 8.98 ; S, 17.99
M=178.21	trouvé	: C, 54.16 ; H, 3.44 ; N, 15.75 ; O, 9.56 ; S, 17.80

Produit renvoyé en analyse

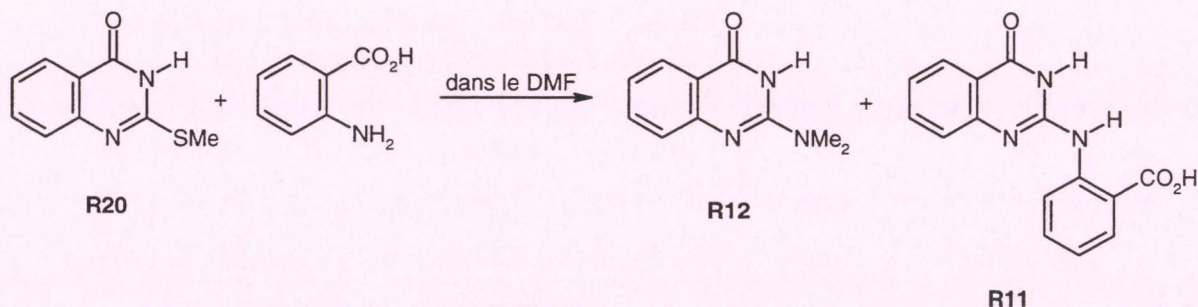


ACIDE 2-[(4-OXO-3,4-DIHYDRO-2-QUINAZOLINYL)AMINO] BENZOÏQUE [R11]



R11

1^{ERE} METHODE : AVEC SOLVANT

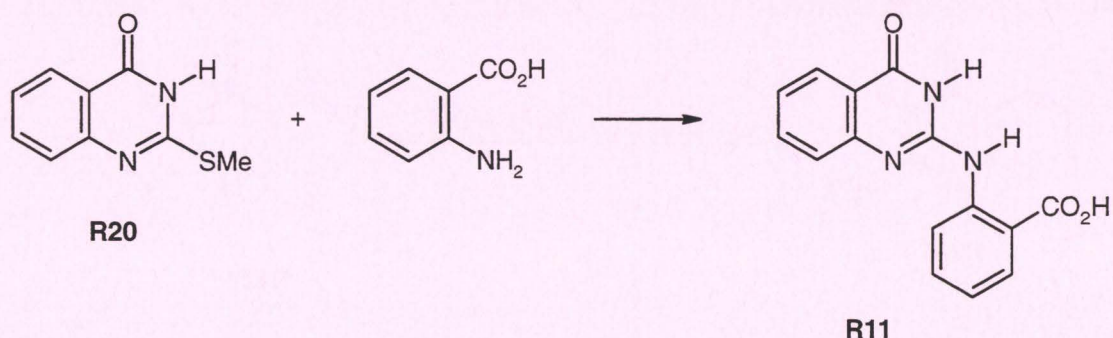


On agite à 150-155°C pendant 18 heures un mélange formé de 5g de thioéther R20 (26 mmol), de 11g d'acide anthranilique (80 mmol) et de 30 ml de DMF. On laisse refroidir, on place le mélange une nuit au congélateur et on récupère ainsi par filtration le produit R12. On évapore le filtrat et on lave le résidu à l'eau, on obtient ainsi 2.8g (10 mmol) de composé R11.

Rendement en produit R11 : 38%

Rendement en produit R12 : 12%

2^{EME} METHODE : SANS SOLVANT

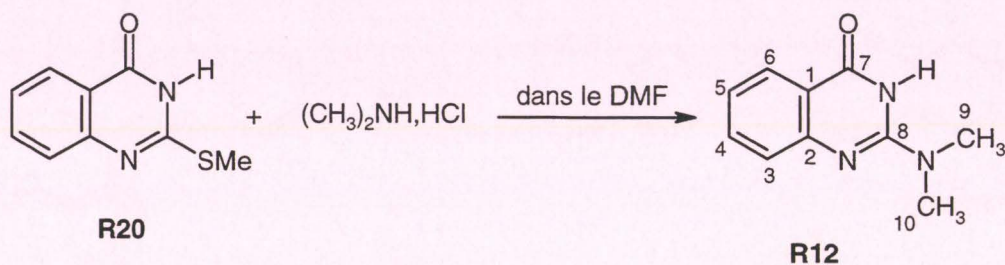


On agite à 150-155°C pendant 4 heures un mélange formé de 5g de thioéther R20 (26 mmol) et de 7.5g (55 mmol) d'acide anthranilique. On refroidit le ballon et on introduit 200 ml de méthanol pour solubiliser les produits initiaux n'ayant pas réagi. On laisse l'ensemble à reflux deux heures, puis on filtre, on lave le précipité au méthanol et on le sèche. On obtient ainsi 2.6g (9 mmol) de composé R11.

Rendement en produit R11 : 36%

F (acide acétique)	:	292°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.39
IR (cm ⁻¹)	:	3475, 3380 (O-H, N-H) ; 1700 (C=O) ; 1620 (C=N) ; 1490, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (D ₂ O+NaOD)	:	7.05 (t, J=7.6 Hz, 1H, H ₁₂) ; 7.25 (t, J=7.9 Hz, 1H, H ₅) ; 7.47 (d, J=7.9 Hz, 1H, H ₃) ; 7.50 (td, J ₁ =7.6 Hz, J ₂ =1.5 Hz, 1H, H ₁₃) ; 7.66 (td, J ₁ =7.8 Hz, J ₂ =1.5 Hz, 1H, H ₄) ; 7.86 (dd, J ₁ =7.8 Hz, J ₂ =1.5 Hz, 1H, H ₁₁) ; 8.01 (d, J=7.9 Hz, 1H, H ₆) ; 8.50 (d, J=7.8 Hz, 1H, H ₁₄)
R.M.N. ¹³ C (D ₂ O+NaOD)	:	120.7 (C ₁) ; 122.5 (C ₁₄) ; 123.3 (C ₁₂) ; 125.1 (C ₅) ; 126.1 (C ₁₀) ; 126.3 (C ₃) ; 128.2 (C ₆) ; 133.4 (C ₁₁) ; 134.3 (C ₁₃) ; 135.9 (C ₄) ; 143.7 (C ₉) ; 154.2 (C ₂) ; 161.3 (C ₈) ; 177.4 (C ₇) ; 178.6 (C ₁₅)
Anal. (C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃)	calculé	: C, 64.05 ; H, 3.94 ; N, 14.94 ; O, 17.06
M=281.27	trouvé	: C, 64.01 ; H, 3.89 ; N, 14.85 ; O, 16.72

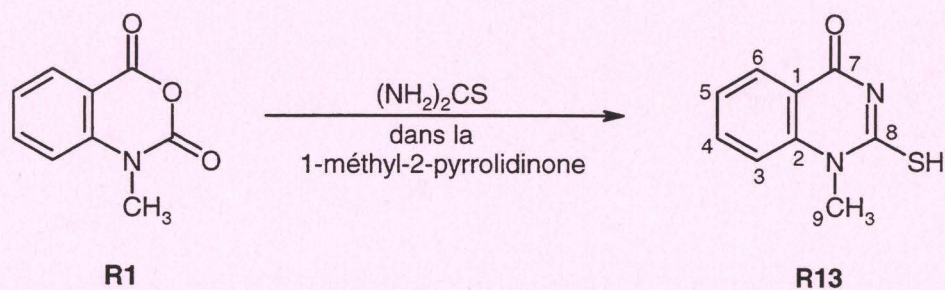
2-(DIMETHYLAMINO)-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R12]



On agite à 150-155°C pendant 4 jours un mélange formé de 3.9g de thioéther R20 (20 mmol), de 1.6g de chlorhydrate de diméthylamine (20 mmol) et de 10 ml de DMF. On laisse refroidir, on filtre le précipité obtenu, on le lave à l'éther et on le sèche. On le met ensuite à reflux dans 20 ml d'acétone pour éliminer l'excès de thioéther, on filtre à chaud et on sèche le précipité ; on récupère ainsi 1.3g (7 mmol) de produit R12.

Rendement	:	34%
F (méthanol)	:	230°C
Rf [CH_2Cl_2 -MeOH (98/2)]	:	0.84
IR (cm^{-1})	:	3150 (N-H) ; 1680 (C=O) ; 1595 (C=N) ; 1475, 1435 (C=C)
R.M.N. ^1H (CD_3OD)	:	3.21 (s, 6H, H_9 et H_{10}) ; 7.23 (dt, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H, H_5) ; 7.42 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H, H_3) ; 7.60 (dt, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H, H_4) ; 8.00 (ddd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, $J_3=0.6$ Hz, 1H, H_6)
Anal. ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$)	calculé	: C, 63.48 ; H, 5.86 ; N, 22.21 ; O, 8.46
M=189.22	trouvé	: C, 63.26 ; H, 5.94 ; N, 21.93 ; O, 8.61

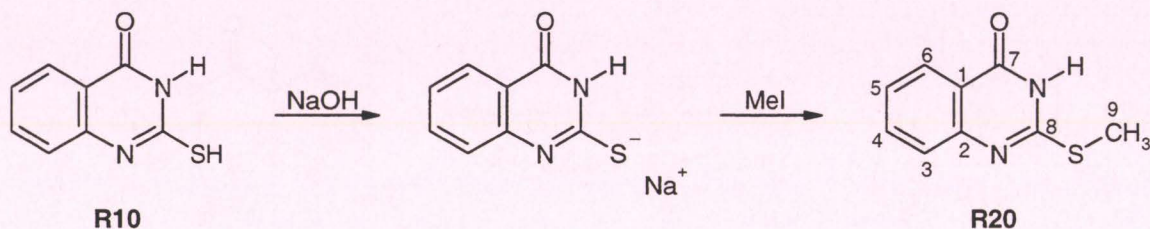
1-METHYL-2-SULFANYL-1,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R13]



Dans un monocol de 250 ml, on agite à 180°C pendant une nuit 5.1g (29 mmol) de produit R1 et 7g de thiourée dissous dans 50 ml de 1-méthyl-2-pyrrolidinone. Après refroidissement, on ajoute 100 ml d'eau pour éliminer le solvant et l'excès de thiourée et faire précipiter le produit voulu. On filtre, on lave le précipité à l'eau, on le sèche et on obtient ainsi 1.9g (15 mmol) de produit R13. Ce produit n'est pas purifié, mais utilisé directement pour la réaction de méthylation suivante.

Rendement	: 52%
R.M.N. ^1H (DMSO- d_6)	: 4.01 (s, 3H, H ₉) ; 7.41 (t, J=8.3 Hz, 1H, H ₅) ; 7.61 (d, J=7.7 Hz, 1H, H ₃) ; 7.85 (t, J=8.3 Hz, 1H, H ₄) ; 8.05 (d, J=8.0 Hz, 1H, H ₆)

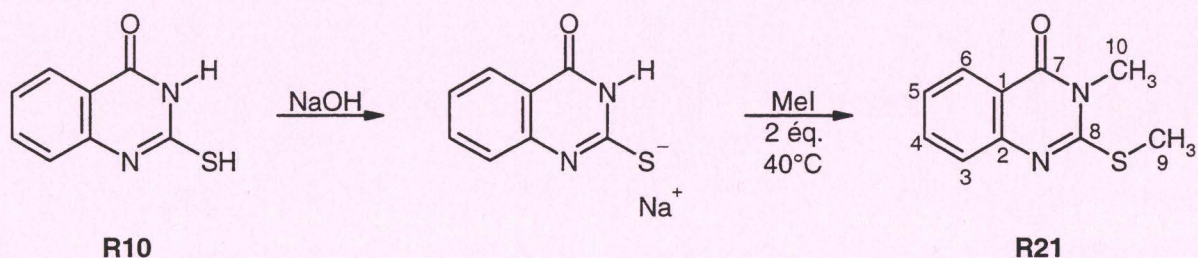
2-(METHYLSULFANYL)-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R20]



On dissout 1.8g (10 mmol) de composé R10 dans 10 ml de solution aqueuse de soude 1N. On place la solution à 40°C et on ajoute au goutte à goutte 0.7 ml (1.6g ; 11 mmol) d'iodure de méthyle. On laisse le mélange à cette température et sous bonne agitation pendant une heure. Après refroidissement, on filtre le précipité formé, on le lave à l'eau et on le sèche. On récupère ainsi 1.4g (7 mmol) de composé R20.

Rendement	:	73%
F (acétone)	:	210°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.69
IR (cm ⁻¹)	:	3180 (N-H) ; 1680 (C=O) ; 1580 (C=N) ; 1600,1500,1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	2.99 (s, 3H, H ₉) ; 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H, H ₃) ; 7.76 (t, J=7.8 Hz, 1H, H ₅) ; 8.04 (dt, J ₁ =8.0 Hz, J ₂ =1.4 Hz, 1H, H ₄) ; 8.34 (d, J=8.0 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	13.8 (C ₉) ; 116.8 (C ₁) ; 119.1 (C ₃) ; 128.5 (C ₅) ; 130.3 (C ₆) ; 138.7 (C ₂) ; 139.2 (C ₄) ; 161.1 (C ₇) ; 165.4 (C ₈)
Anal. (C ₉ H ₈ N ₂ OS)	calculé	: C, 56.23 ; H, 4.19 ; N, 14.57 ; O, 8.32 ; S, 16.68
M=192.24	trouvé	: C, 56.05 ; H, 4.21 ; N, 14.36 ; O, 8.51 ; S, 16.95

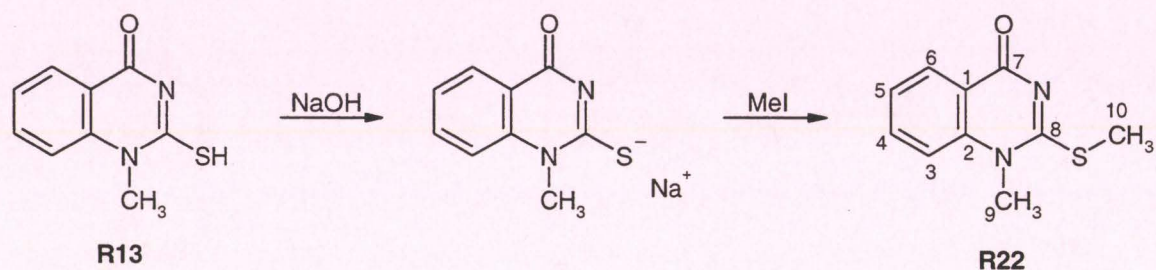
2-(METHYLSULFANYL)-3-METHYL-4-QUINAZOLINONE [R21]



On dissout 5g (28 mmol) de composé R10 dans 30 ml de solution aqueuse de soude 1N. On place la solution à 40°C et on ajoute au goutte à goutte 3.5 ml (8g ,56 mmol) d'iodure de méthyle. La solution est agitée deux heures à cette température et une nuit à température ambiante. On ajoute ensuite 30 ml de chlorure de méthylène, on décante et on récupère la phase organique. On la sèche, on l'évapore et on obtient ainsi 4.3g (21 mmol) de produit diméthylé R21 sous forme d'huile.

Rendement	: 74%
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (98/2)]	: 0.54
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 2.63 (s, 3H, H ₉) ; 3.58 (s, 3H, H ₁₀) ; 7.34 (dt, J ₁ =7.5 Hz, J ₂ =1.3 Hz, 1H, H ₅) ; 7.52 (ddd, J ₁ =8.2 Hz, J ₂ =1.3 Hz, J ₃ =0.6 Hz, 1H, H ₃) ; 7.66 (dt, J ₁ =7.6 Hz, J ₂ =1.6 Hz, 1H, H ₄) ; 8.19 (ddd, J ₁ =8.3 Hz, J ₂ =1.6 Hz, J ₃ =0.6 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 15.1 (C ₉) ; 30.2 (C ₁₀) ; 119.0 (C ₁) ; 125.7 (C ₅) ; 126.0 (C ₃) ; 127.0 (C ₆) ; 134.3 (C ₄) ; 147.4 (C ₂) ; 157.8 (C ₈) ; 161.9 (C ₇)

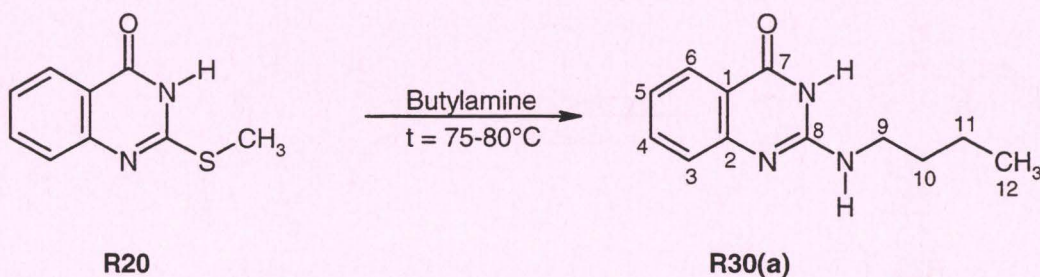
1-METHYL-2-(METHYLSULFANYL)-1,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R22]



On dissout 2.7g (15 mmol) de composé R13 dans 20 ml de solution aqueuse de soude 1N. On place la solution à 40°C et on ajoute au goutte à goutte 1 ml (2.3g ; 16 mmol) d'iodure de méthyle. On laisse le mélange à cette température et sous bonne agitation pendant 24 heures. Après refroidissement, on transvase le contenu du ballon dans une ampoule à décantier, on ajoute 20 ml de CH₂Cl₂, on décante et on récupère la phase organique. On la sèche, on l'évapore et on obtient ainsi 1.5g (7 mmol) de composé R22. Ce produit n'est pas purifié, mais utilisé directement pour la réaction suivante avec la butylamine.

Rendement	: 48%
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 2.68 (s, 3H, H ₁₀) ; 3.78 (s, 3H, H ₉) ; 7.33 (d, J=8.2 Hz, 1H, H ₃) ; 7.43 (t, J=7.8 Hz, 1H, H ₅) ; 7.72 (dt, J ₁ =8.0 Hz, J ₂ =1.4 Hz, 1H, H ₄) ; 8.33 (dd, J ₁ =8.0 Hz, J ₂ =1.4 Hz, 1H, H ₆)

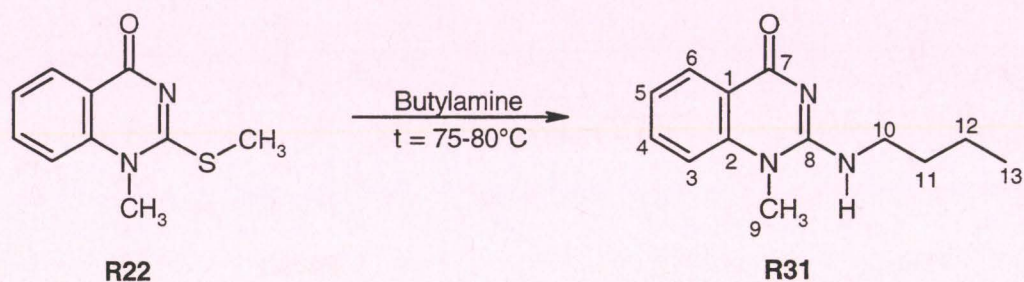
2-(BUTYLAMINO)-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(a)]



On agite à 75-80°C pendant 24 heures, un mélange formé de 5g de thioéther R20 (26 mmol) et de 3.5g de butylamine (4.7 ml ; 48 mmol). On laisse refroidir puis l'excès d'amine est éliminé par barbotage dans l'éther. On filtre le précipité, on le sèche et on récupère ainsi 4.2g (19.3 mmol) de composé R30(a).

Rendement	:	74%
F [acétone-éther (50/50)]	:	167°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.43
IR (cm ⁻¹)	:	3400 (N-H) ; 1680 (C=O) ; 1620 (C=N) ; 1590, 1500, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ + CF ₃ COOH)	:	0.98 (t, J=7.3 Hz, 3H, H ₁₂) ; 1.34-1.57 (m, 2H, H ₁₁) ; 1.63-1.82 (m, 2H, H ₁₀) ; 3.52 (t, J=6.0 Hz, 2H, H ₉) ; 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H, H ₃) ; 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1H, H ₅) ; 7.90 (dt, J ₁ =8.0 Hz, J ₂ =1.3 Hz, 1H, H ₄) ; 8.24 (dd, J ₁ =8.0 Hz, J ₂ =1.3 Hz, 1H, H ₆) ; 8.47 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	13.2 (C ₁₂) ; 19.9 (C ₁₁) ; 30.8 (C ₁₀) ; 43.2 (C ₉) ; 114.0 (C ₁) ; 117.7 (C ₃) ; 127.6 (C ₅) ; 128.9 (C ₆) ; 139.0 (C ₂) ; 139.4 (C ₄) ; 149.7 (C ₈) ; 163.9 (C ₇)
Anal. (C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O)	calculé	: C, 66.34 ; H, 6.96 ; N, 19.34 ; O, 7.36
M=217.27	trouvé	: C, 66.28 ; H, 6.92 ; N, 19.50 ; O, 7.62

1-METHYL-2-(BUTYLAMINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R31]

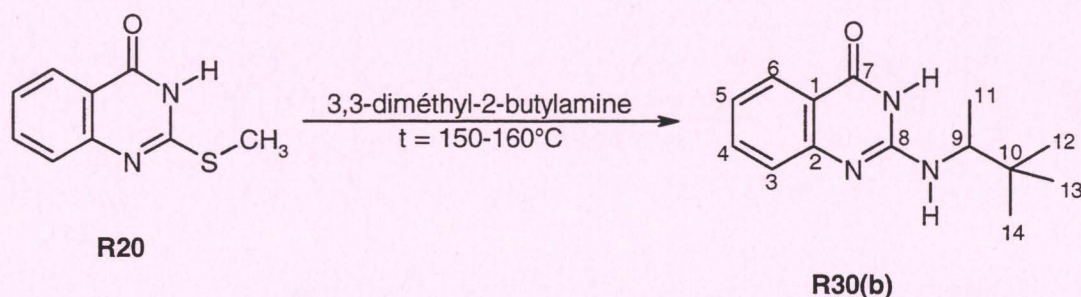


On agite à 75-80°C pendant 6 heures, un mélange formé de 0.9g de thioéther R22 (4 mmol) et de 3g de butylamine (4 ml ; 40 mmol). On laisse refroidir puis l'excès d'amine est éliminé par barbotage dans 50 ml d'eau. On filtre le précipité, on le sèche et on récupère ainsi 0.6g (2.6 mmol) de composé R31. Le produit est homogène en chromatographie couche mince et sera prochainement soumis à l'analyse élémentaire.

Rendement : 65%

R.M.N. ^1H (CDCl_3) : 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, H_{13}) ; 1.30-1.50 (m, 2H, H_{12}) ; 1.55-1.75 (m, 2H, H_{11}) ; 3.48-3.64 (m, 2H, H_{10}) ; 3.64 (s, 3H, H_9) ; 6.22 (bs, 1H, NH) ; 7.21 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, H_3) ; 7.28 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, H_5) ; 7.64 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, H_4) ; 8.17 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H_6)

2-(3,3-DIMETHYL-2-BUTYLAMINO)-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(b)]

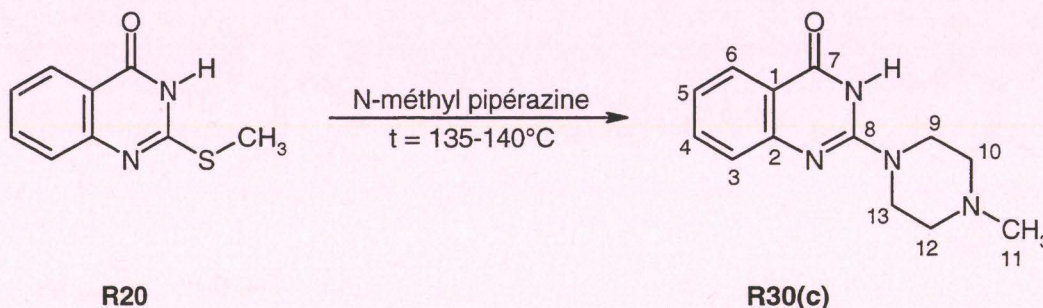


On introduit 1.9g de thioéther R20 (10 mmol) et 2.0g d'amine (20 mmol) dans un ballon de 100 ml ; le ballon est gelé puis scellé sous vide. On place ce ballon dans un four à 150-160°C pendant une nuit. On laisse refroidir puis l'excès d'amine est éliminé par barbotage dans l'éther. On filtre le précipité, on le sèche et on récupère ainsi 1.5 g (6 mmol) de composé R30(b).

Rendement	:	61%
F (acétone)	:	271°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (98/2)]	:	0.66
IR (cm ⁻¹)	:	3350 (N-H) ; 2970 (C-H) ; 1650 (C=O) ; 1625 (C=N) ; 1570, 1530, 1500, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	1.02 (s, 9H, H ₁₂ , H ₁₃ et H ₁₄) ; 1.33 (d, J=6.6 Hz, 3H, H ₁₁) ; 3.65-3.84 (m, 1H, H ₉) ; 7.43 (d, J=8.2 Hz, 1H, H ₃) ; 7.52 (t, J=7.7 Hz, 1H, H ₅) ; 7.89 (dt, J ₁ =7.9 Hz, J ₂ =1.5 Hz, 1H, H ₄) ; 8.11 (bd, J=9.6 Hz, 1H, NH) ; 8.21 (dd, J ₁ =7.9 Hz, J ₂ =1.5 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	15.5 (C ₁₁) ; 25.5 (C ₁₂ , C ₁₃ , C ₁₄) ; 35.4 (C ₁₀) ; 59.0 (C ₉) ; 113.6 (C ₁) ; 117.6 (C ₃) ; 127.3 (C ₅) ; 128.6 (C ₆) ; 138.8 (C ₂) ; 139.1 (C ₄) ; 149.0 (C ₈) ; 163.7 (C ₇)
Anal. (C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O)	calculé	: C, 68.54 ; H, 7.81 ; N, 17.13 ; O, 6.52
M=245.33	trouvé	: C, 67.58 ; H, 7.72 ; N, 16.84 ; O, 6.65

Produit renvoyé en analyse

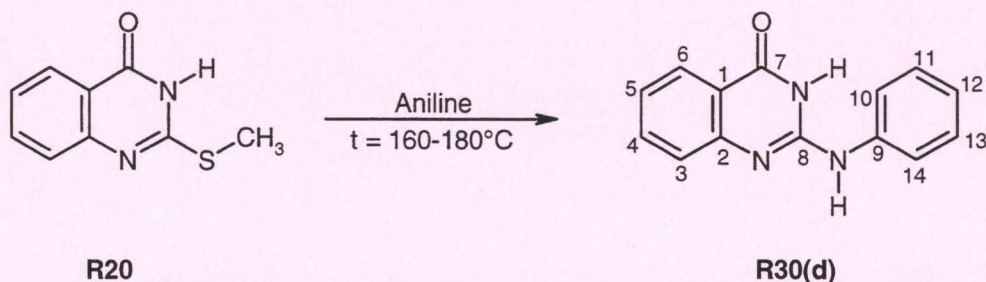
2-(4-METHYLPIPERAZINO)-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(c)]



On agite à 135-140°C pendant deux heures, un mélange formé de 3.3g de thioéther R20 (17 mmol) et de 5.4g de N-méthyl pipérazine (1.2 ml ; 54 mmol). On laisse refroidir puis l'excès d'amine est éliminé par barbotage dans l'éther. On filtre le précipité, on le sèche et on récupère ainsi 3.4g (14 mmol) de composé R30(c).

Rendement	: 82%	
F (acétone)	: 219°C	
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (50/50)]	: 0.45	
IR (cm ⁻¹)	: 3150 (N-H) ; 1680 (C=O) ; 1600 (C=N) ; 1480, 1450 (C=C)	
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 3.10 (d, J=4.3 Hz, 3H, H ₁₁) ; 3.94 (d, J=14.7 Hz, 2H) ; 4.09 (d, J=12.1 Hz, 4H) ; 4.56 (d, J=14.7 Hz, 2H) ; 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H, H ₃) ; 7.65 (t, J=7.7 Hz, 1H, H ₅) ; 7.97 (dt, J ₁ =8.1 Hz, J ₂ =1.3 Hz, 1H, H ₄) ; 8.28 (dd, J ₁ =8.0 Hz, J ₂ =1.3 Hz, 1H, H ₆) ; 9.25 (bs, 1H, NH)	
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 44.53 (C ₁₁) ; 44.69 (C ₉ et C ₁₃) ; 53.25 (C ₁₀ et C ₁₂) ; 114.57 (C ₁) ; 118.47 (C ₃) ; 129.02 (C ₅) ; 129.21 (C ₆) ; 138.46 (C ₂) ; 139.76 (C ₄) ; 149.84 (C ₈) ; 163.70 (C ₇)	
Anal. (C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O)	calculé	: C, 63.92 ; H, 6.60 ; N, 22.93 ; O, 6.55
M=244.30	trouvé	: C, 63.95 ; H, 6.74 ; N, 23.13 ; O, 6.83

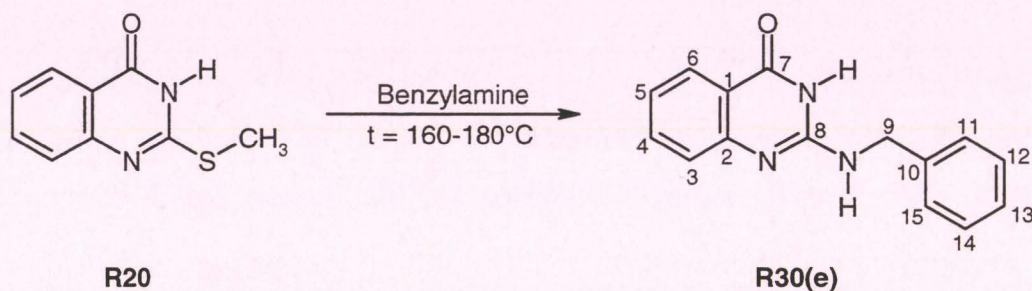
2-(PHENYLAMINO)-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(d)]



On agite à 170-180°C pendant deux heures, un mélange formé de 5g de thioéther R20 (26 mmol) et de 3.1g d'aniline (3 ml ; 33 mmol). On laisse refroidir puis l'excès d'amine est éliminé par barbotage dans l'éther. On filtre le précipité, on le sèche et on récupère ainsi 4.2g (17.7 mmol) de composé R30(d).

Rendement	:	68%
F (acétone)	:	252°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (98/2)]	:	0.76
IR (cm ⁻¹)	:	3400 (N-H) ; 1680 (C=O) ; 1620 (C=N) ; 1590, 1500, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	7.31-7.41 (m, 2H) ; 7.48-7.62 (m, 5H) ; 7.91 (dt, J ₁ =7.9 Hz, J ₂ =1.5 Hz, 1H, H ₄) ; 8.20 (dd, J ₁ =8.4 Hz, J ₂ =1.5 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	114.5 (C ₁) ; 117.8 (C ₃) ; 126.7 (C ₁₀ et C ₁₄) ; 127.4 (C ₅) ; 128.5 (C ₆) ; 130.5 (C ₁₂) ; 131.0 (C ₉) ; 131.4 (C ₁₁ et C ₁₃) ; 138.4 (C ₂) ; 138.6 (C ₄) ; 149.6 (C ₈) ; 161.8 (C ₇)
Anal. (C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O)	calculé	: C, 70.87 ; H, 4.67 ; N, 17.71 ; O, 6.74
M=237.26	trouvé	: analyse en cours

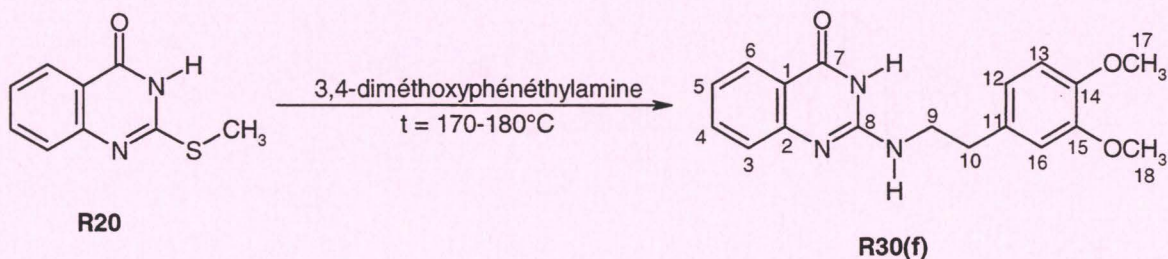
2-(BENZYLAMINO)-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(e)]



On agite à 170-180°C pendant une heure, un mélange formé de 0.4g de thioéther R20 (2.1 mmol) et de 1g de benzylamine (1 ml ; 9.2 mmol). On laisse refroidir puis l'excès d'amine est éliminé par barbotage dans l'éther. On filtre le précipité, on le sèche et on récupère ainsi 0.4g (16 mmol) de composé R30(e).

Rendement	:	76%
F (acétone)	:	206°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (98/2)]	:	0.73
IR (cm ⁻¹)	:	3250 (N-H) ; 1680 (C=O) ; 1630, 1610 (C=C, C=N) ; 1500, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	4.77 (d, J=5.7 Hz, 2H, H ₉) ; 7.30-7.46 (m, 5H, H ₁₁ à H ₁₅) ; 7.46 (d, J=8.3 Hz, 1H, H ₃) ; 7.53 (t, J=7.7 Hz, 1H, H ₅) ; 7.90 (t, J=8.3 Hz, 1H, H ₄) ; 8.21 (d, J=7.7 Hz, 1H, H ₆) ; 9.54 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	46.1 (C ₉) ; 113.9 (C ₁) ; 117.7 (C ₃) ; 127.5 (C ₅) ; 128.7 (C ₆) ; 129.7 (C ₁₃) ; 129.9 (C ₁₁ , C ₁₂ , C ₁₄ et C ₁₅) ; 132.9 (C ₁₀) ; 138.7 (C ₂) ; 139.1 (C ₄) ; 149.5 (C ₈) ; 163.3 (C ₇)
Anal. (C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O)	calculé	: C, 71.70 ; H, 5.21 ; N, 16.72 ; O, 6.37
M=251.29	trouvé	: C, 71.74 ; H, 5.16 ; N, 16.67 ; O, 6.55

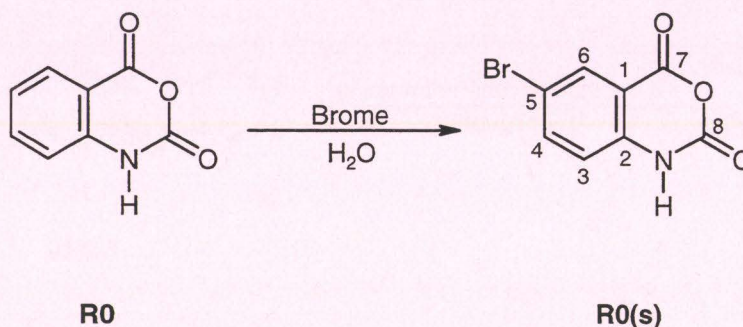
2-(3,4-DIMETHOXYPHENETHYLAMINO)-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(f)]



On agite à 170-180°C pendant deux heures, un mélange formé de 3.3g de thioéther R20 (17 mmol) et de 9.8g de 3,4-diméthoxyphénéthylamine (9.1 ml ; 54 mmol). On laisse refroidir puis l'excès d'amine est éliminé par barbotage dans l'éther. On filtre le précipité, on le sèche et on récupère ainsi 3.9g (12 mmol) de composé R30(f).

Rendement	: 70%
F (acétone)	: 160°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (98/2)]	: 0.72
IR (cm ⁻¹)	: 3325, 3230 (N-H) ; 1680 (C=O) ; 1625 (C=N) ; 1610, 1590, 1515, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 3.00 (t, J=6.8 Hz, 2H, H ₁₀) ; 3.80 (t, J=6.8 Hz, 2H, H ₉) ; 3.83 (s, 3H, H ₁₇) ; 3.85 (s, 3H, H ₁₈) ; 6.84 (d, J=4.4 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₃) ; 6.85 (s, 1H, H ₁₆) ; 7.41 (d, J=8.3 Hz, 1H, H ₃) ; 7.51 (dt, J ₁ =7.7 Hz, J ₂ =0.7 Hz, 1H, H ₅) ; 7.88 (dt, J ₁ =7.9 Hz, J ₂ =1.3 Hz, 1H, H ₄) ; 8.18 (dd, J ₁ =7.9 Hz, J ₂ =1.3 Hz, 1H, H ₆) ; 8.82 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 34.5 (C ₁₀) ; 44.1 (C ₉) ; 56.1 (C ₁₇) ; 56.2 (C ₁₈) ; 112.6 (C ₁₆) ; 112.9 (C ₁₃) ; 113.6 (C ₁) ; 117.5 (C ₃) ; 122.2 (C ₁₂) ; 127.3 (C ₅) ; 128.6 (C ₆) ; 129.9 (C ₁₁) ; 138.7 (C ₂) ; 139.1 (C ₄) ; 148.0 (C ₁₄) ; 148.9 (C ₁₅) ; 149.5 (C ₈) ; 163.6 (C ₇)
Anal. (C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O)	calculé : C, 66.45 ; H, 5.89 ; N, 12.91 ; O, 14.75
M=325.37	trouvé : C, 66.21 ; H, 5.99 ; N, 13.03 ; O, 14.61

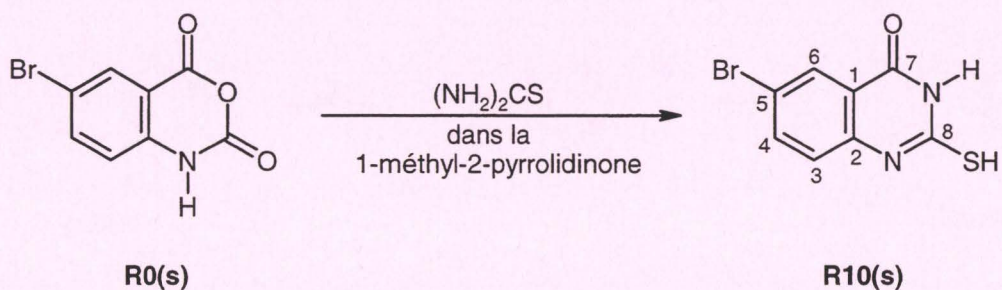
6-BROMO-1,4-DIHYDRO-2H-3,1-BENZOXAZINE-2,4-DIONE [R0(s)]



Dans un tricol de 2000 ml, on place à 50°C et sous bonne agitation 50g (307 mmol) d'anhydride isatoïque et 800 ml d'eau. On ajoute ensuite goutte à goutte 49.9g (312 mmol ; 16 ml) de brome sur une durée de trois heures. Une fois l'addition de brome terminée, on laisse l'agitation à cette température pendant une heure. Après refroidissement, on filtre le précipité et on le lave à l'eau . Un lavage à l'acétone ou à l'acétate d'éthyle est indispensable pour enlever la couleur. On obtient alors 51.4g (212 mmol) d'anhydride isatoïque bromé R0(s).

Rendement	:	69%
F (DMF)	:	270°C [litt.(Dorsch, 1887) : 270-275°C]
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.70
IR (cm ⁻¹)	:	3175 (N-H) ; 1800, 1750, 1700 (C=O) ; 1620, 1600, 1500, 1430 (C=C)
R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆)	:	7.11 (d, J=8.6 Hz, 1H, H ₃) ; 7.89 (dd, J ₁ =8.6 Hz, J ₂ =2.4 Hz, 1H, H ₄) ; 7.99 (d, J ₂ =2.4 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (DMSO-d ₆)	:	112.4 (C ₁) ; 114.7 (C ₅) ; 117.8 (C ₃) ; 130.7 (C ₆) ; 139.4 (C ₄) ; 140.7 (C ₂) ; 146.9 (C ₈) ; 158.9 (C ₇)
Anal. (C ₈ H ₄ BrNO ₃)	calculé	: C, 39.70 ; H, 1.67 ; Br, 33.02 ; N, 5.79 ; O, 19.83
M=242.03	trouvé	: C, 39.81 ; H, 1.74 ; Br, 33.08 ; N, 5.75 ; O, 19.77

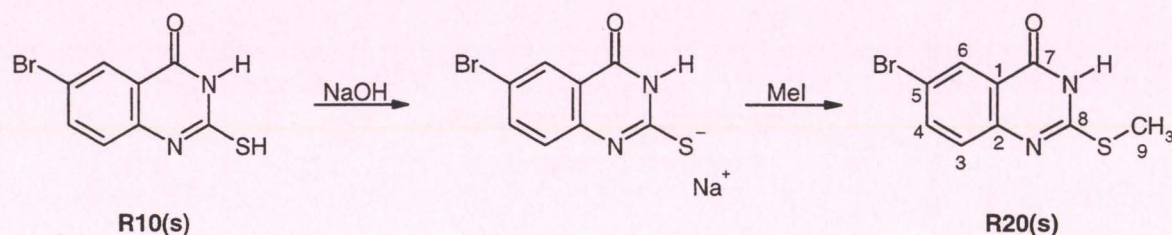
2-SULFANYL-6-BROMO-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R10(s)]



Dans un monocol de 500 ml, on agite à 180°C pendant une nuit 15g (62 mmol) d'anhydride isatoïque et 15g de thiourée dissous dans 80 ml de 1-méthyl-2-pyrrolidinone. Après refroidissement, on ajoute 250 ml d'eau pour éliminer le solvant et l'excès de thiourée et faire précipiter le produit voulu ; on place l'ensemble à reflux une heure. On filtre, on lave le précipité à l'eau, on le sèche et on obtient ainsi 13.7g (53 mmol) de produit R10(s). Ce produit n'est pas purifié, mais utilisé directement pour la réaction de méthylation suivante.

Rendement	: 86%
F	: > 340°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	: 0.46
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 7.38 (d, J=8.7 Hz, 1H, H ₃) ; 7.98 (dd, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.3 Hz, 1H, H ₄) ; 8.36 (d, J=2.3 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 115.8 (C ₁) ; 119.4 (C ₃) ; 120.7 (C ₅) ; 131.0 (C ₆) ; 137.1 (C ₂) ; 141.4 (C ₄) ; 150.6 (C ₇) ; 175.9 (C ₇)

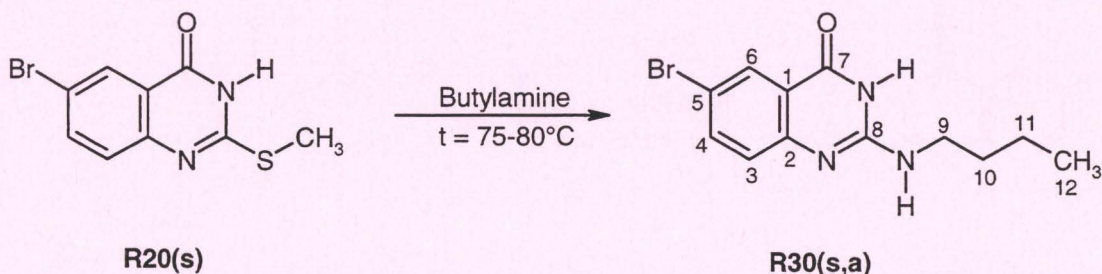
2-(METHYLSULFANYL)-6-BROMO-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R20(s)]



On dissout 12g (47 mmol) de composé R10(s) dans 100 ml de solution aqueuse de soude 0.5N. On agite la solution à 40°C et on ajoute au goutte à goutte 3.5 ml (8g ; 56 mmol) d'iodure de méthyle. On laisse le mélange à cette température et sous bonne agitation pendant deux heures. Après refroidissement, on filtre le précipité formé, on le lave à l'eau et on le sèche. On récupère ainsi 8.4g (31 mmol) de composé R20(s).

Rendement	:	66%
F (AcOEt)	:	212°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (98/2)]	:	0.42
IR (cm ⁻¹)	:	3325, 3225 (N-H) ; 1680 (C=O) ; 1625 (C=N) ; 1610, 1590, 1515, 1475 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	2.99 (s, 3H, H ₉) ; 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1H, H ₃) ; 8.12(dd, J ₁ =8.8 Hz, J ₂ =2.2 Hz, 1H, H ₄) ; 8.46 (d, J=2.2 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	13.9 (C ₉) ; 118.9 (C ₁) ; 122.6 (C ₃) ; 123.2 (C ₅) ; 130.2 (C ₆) ; 140.9 (C ₄) ; 141.0 (C ₂) ; 160.7 (C ₈) ; 162.7 (C ₇)
Anal. (C ₉ H ₇ BrN ₂ OS) calculé	:	C, 39.87 ; H, 2.60 ; Br, 29.47 ; N, 10.33 ; O, 5.90 ; S, 11.83
	trouvé	: analyse en cours

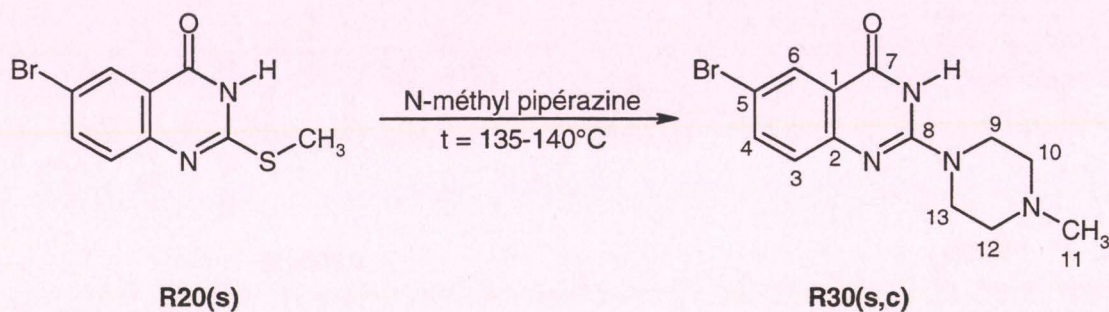
2-(BUTYLAMINO)-6-BROMO-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(s,a)]



On agite à 75-80°C pendant 62 heures, un mélange formé de 16.3g (60 mmol) de thioéther R20(s) et de 22.2g de butylamine (30 ml ; 304 mmol). On ajoute ensuite 100 ml d'eau au mélange réactionnel, on le laisse sous agitation et à cette température pendant deux heures, on filtre le précipité et on le sèche ; on récupère ainsi 4.2g (19.3 mmol) de composé R30(s,a).

Rendement	:	62%
F (DMF)	:	306°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.80
IR (cm ⁻¹)	:	3250 (N-H) ; 1715, 1680 (C=O) ; 1630 (C=N) ; 1540, 1480, 1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ + CF ₃ COOH)	:	0.99 (t, J=7.5 Hz, 3H, H ₁₂) ; 1.36-1.59 (m, 2H, H ₁₁) ; 1.59-1.83 (m, 2H, H ₁₀) ; 3.46-3.63 (m, 2H, H ₉) ; 7.42 (d, J=8.7 Hz, 1H, H ₃) ; 7.98 (dd, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.4 Hz, 1H, H ₄) ; 8.33 (d, J=2.4 Hz, 1H, H ₆) ; 8.73 (bs, 1H, NH) ; 9.29 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	13.2 (C ₁₂) ; 19.8 (C ₁₁) ; 30.5 (C ₁₀) ; 43.0 (C ₉) ; 115.1 (C ₁) ; 119.3 (C ₃) ; 120.4 (C ₅) ; 131.0 (C ₆) ; 137.6 (C ₂) ; 142.0 (C ₄) ; 149.3 (C ₈) ; 162.6 (C ₇)
Anal. (C ₁₂ H ₁₄ BrN ₃ O) calculé	:	C, 48.67 ; H, 4.76 ; Br, 26.98 ; N, 14.19 ; O, 5.40
M=296.17	trouvé	: analyse en cours

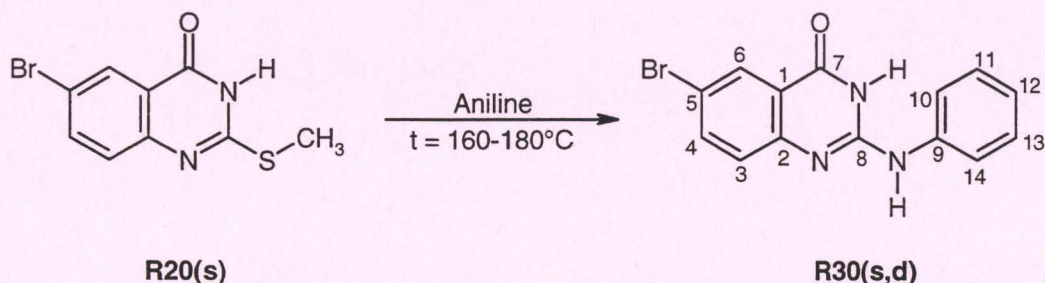
2-(4-METHYLPIPERAZINO)-6-BROMO-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(s,c)]



On agite à 135-140°C pendant quatre heures, un mélange formé de 3.3g (12 mmol) de thioéther R20(s) et de 3.3g de N-méthyl pipérazine (9 ml ; 81 mmol). On laisse refroidir puis l'excès d'amine est éliminé par barbotage dans l'éther. On filtre le précipité, on le sèche et on récupère ainsi 2.3g (7 mmol) de composé R30(s,c).

Rendement	:	58%
F (DMF)	:	299°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.31
IR (cm ⁻¹)	:	3100 (N-H) ; 1685 (C=O) ; 1600 (N=C,C=C) ; 1500, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	3.11 (d, J=3.7 Hz, 3H, H ₁₁) ; 3.36-3.63 (m, 2H) ; 3.95 (d, J=14.7 Hz, 2H) ; 4.10 (d, J=12.6 Hz, 2H) ; 4.56 (d, J=14.7 Hz, 2H) ; 7.46 (d, J=8.7 Hz, 1H, H ₃) ; 8.05 (dd, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.2 Hz, 1H, H ₄) ; 8.40 (d, J=2.2 Hz, 1H, H ₆) ; 9.27 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	44.1 (C ₁₁) ; 44.3 (C ₉ et C ₁₃) ; 52.6 (C ₁₀ et C ₁₂) ; 115.4 (C ₁) ; 119.8 (C ₃) ; 122.1 (C ₅) ; 130.9 (C ₆) ; 137.1 (C ₂) ; 142.2 (C ₄) ; 149.3 (C ₈) ; 162.0 (C ₇)
Anal. (C ₁₃ H ₆ BrN ₄ O) calculé	:	C, 48.31 ; H, 4.68 ; Br, 24.72 ; N, 17.34 ; O, 4.95
M=323.20 trouvé	:	analyse en cours

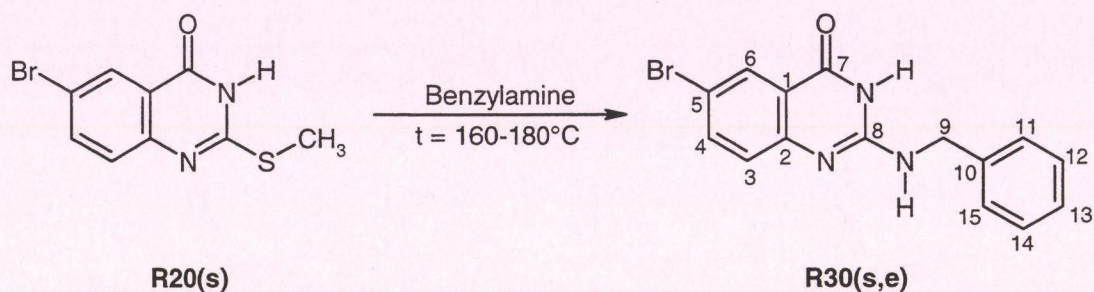
2-(PHENYLAMINO)-6-BROMO-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(s,d)]



On agite à 170-180°C pendant cinq heures, un mélange formé de 3.3g (12 mmol) de thioéther R20(s) et de 9.3g d'aniline (9 ml ; 99 mmol). On laisse refroidir puis l'excès d'amine est éliminé par barbotage dans l'éther. On filtre le précipité, on le sèche et on récupère ainsi 2.2g (7 mmol) de composé R30(s,d).

Rendement	:	58%
F (AcOEt)	:	315°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (98/2)]	:	0.57
IR (cm ⁻¹)	:	3395 (N-H) ; 1690 (C=O) ; 1620 (C=N) ; 1590, 1570, 1495, 1465, 1445 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	2.33 (NH) ; 7.30-7.39 (m, 2H, H ₁₀ et H ₁₄) ; 7.43 (d, J=8.9 Hz, 1H, H ₃) ; 7.53-7.63 (m, 3H, H ₁₁ , H ₁₂ et H ₁₃) ; 7.99 (dd, J ₁ =8.9 Hz, J ₂ =2.0 Hz, 1H, H ₄) ; 8.32 (d, J=2.0 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	116.1 (C ₁) ; 119.6 (C ₃) ; 120.9 (C ₅) ; 126.8 (C ₁₀ et C ₁₄) ; 130.4 (C ₆) ; 131.1 (C ₁₂) ; 131.4 (C ₉) ; 131.6 (C ₁₁ et C ₁₃) ; 137.3 (C ₂) ; 141.7 (C ₄) ; 149.7 (C ₈) ; 162.7 (C ₇)
Anal. (C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O) calculé	:	C, 53.19 ; H, 3.19 ; Br, 25.27 ; N, 13.29 ; O, 5.06
M=316.16 trouvé	:	analyse en cours

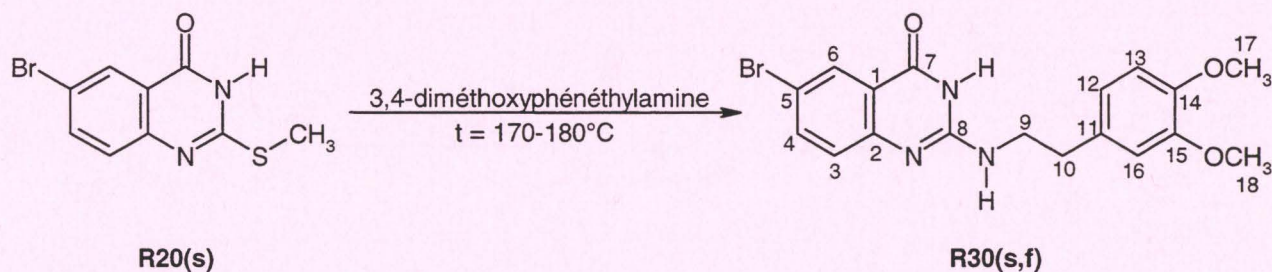
2-(BENZYLAMINO)-6-BROMO-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(s,e)]



On agite à 170-180°C pendant deux heures, un mélange formé de 3.3g (12 mmol) de thioéther R20(s) et de 4.9g de benzylamine (5 ml ; 46 mmol). On laisse refroidir puis l'excès d'amine est éliminé par barbotage dans l'éther. On filtre le précipité, on le sèche et on récupère ainsi 2.7g (8 mmol) de composé R30(s,e).

Rendement	: 67%
F (AcOEt)	: 264°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (98/2)]	: 0.38
IR (cm ⁻¹)	: 3425 (N-H) ; 1690 (C=O) ; 1630 (C=N) ; 1605, 1565, 1530, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 4.76 (d, J=5.3 Hz, 2H, H ₉) ; 7.27-7.46 (m, 6H, H ₁₁ à H ₁₅ et H ₃) ; 7.98 (dd, J ₁ =8.8 Hz, J ₂ =2.1 Hz, 1H, H ₄) ; 8.33 (d, J=2.1 Hz, 1H, H ₆) ; 9.37 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 46.1 (C ₉) ; 115.3 (C ₁) ; 119.4 (C ₃) ; 120.6 (C ₅) ; 127.5 (C ₁₃) ; 129.8 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 129.9 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 131.0 (C ₆) ; 137.7 (C ₂) ; 142.0 (C ₄) ; 149.4 (C ₈) ; 162.1 (C ₇)
Anal. (C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ O) calculé	: C, 54.56 ; H, 3.66 ; Br, 24.20 ; N, 12.73 ; O, 4.85
M=330.19 trouvé	: analyse en cours

2-(3,4-DIMETHOXYPHENETHYLAMINO)-6-BROMO-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(s,f)]

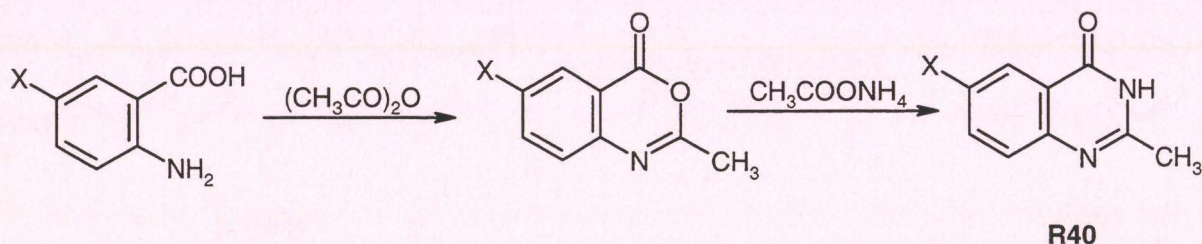


On agite à 170-180°C pendant cinq heures, un mélange formé de 3.3g (12 mmol) de thioéther R20(s) et de 8.6g de 3,4-diméthoxyphénéthylamine (8 ml ; 47 mmol). On laisse refroidir le mélange réactionnel, puis on le place à reflux dans 30 ml d'éther pendant 30 minutes. On décante, on ajoute à nouveau 30 ml d'éther et on place l'ensemble à reflux ; on réitère l'opération deux fois. On ajoute ensuite 50 ml d'acétone, on filtre le précipité obtenu, on le sèche et on récupère ainsi 1.2g (3 mmol) de composé R30(s,f).

Rendement	: 25%
F (AcOEt)	: 228°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	: 0.79
IR (cm ⁻¹)	: 3330 (N-H) ; 1670 (C=O) ; 1625 (C=N) ; 1590, 1575, 1520, 1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 3.00 (t, J=6.9 Hz, 2H, H ₁₀) ; 3.79 (t, J=6.9 Hz, 2H, H ₉) ; 3.85 (s, 3H, H ₁₇) ; 3.86 (s, 3H, H ₁₈) ; 6.84 (d, J=5.5 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₃) ; 6.86 (s, 1H, H ₁₆) ; 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H, H ₃) ; 7.97 (dd, J ₁ =8.8 Hz, J ₂ =2.1 Hz, 1H, H ₄) ; 8.31 (d, J=2.1 Hz, 1H, H ₆) ; 8.90 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 34.5 (C ₁₀) ; 44.3 (C ₉) ; 56.3 (C ₁₇ et C ₁₈) ; 112.8 (C ₁₆) ; 113.1 (C ₁₃) ; 115.1 (C ₁) ; 119.3 (C ₃) ; 120.6 (C ₅) ; 122.3 (C ₁₂) ; 129.9 (C ₆) ; 131.1 (C ₁₁) ; 137.6 (C ₂) ; 142.1 (C ₄) ; 148.1 (C ₁₄) ; 149.0 (C ₁₅) ; 149.5 (C ₈) ; 162.4 (C ₇)
Anal. (C ₁₈ H ₁₈ BrN ₃ O ₃) calculé	: C, 53.48 ; H, 4.49 ; Br, 19.77 ; N, 10.39 ; O, 11.87
M=404.27 trouvé	: C, 53.42 ; H, 4.41 ; Br, 18.46 ; N, 10.49 ; O, 12.19

Produit renvoyé en analyse

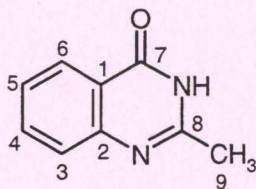
PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DES 2-METHYL-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONES



On place à reflux sous azote pendant 18 heures un mélange formé d'acide anthranilique substitué (290 mmol) et d'anhydride acétique (170 ml, 178g, 2.96 mol). Après refroidissement, on filtre le précipité obtenu, on le lave à l'éther (2 × 100ml) et on le sèche. On récupère ainsi la benzoxazinone intermédiaire.

On la fait réagir sous azote à 150°C pendant 30 minutes avec de l'acétate d'ammonium (18.5g, 240 mmol). Après refroidissement à 50°C, on ajoute 100 ml de méthanol et on porte à reflux pendant une heure. On laisse refroidir le mélange, on filtre le précipité obtenu, on le sèche et on obtient ainsi le composé voulu R40.

2-METHYL-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R40]

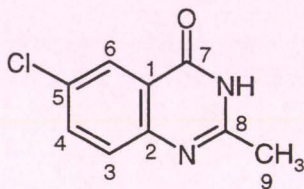


R40

Mode opératoire général utilisé avec 39.8g (290 mmol) d'acide anthranilique, 170ml (178g, 2.96 mol) d'anhydride acétique et 18.5g (240 mmol) d'acétate d'ammonium.

Rendement	:	80%
F (éthanol)	:	238°C [litt.(Chakraborty, 1981) : 238-239°C]
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (98/2)]	:	0.69
IR (cm ⁻¹)	:	3180 (N-H) ; 1690-1660 (C=O) ; 1630-1610 (C=N) ; 1500,1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆)	:	2.39 (s, 3H, H ₉) ; 7.45(dt, J ₁ =7.4 Hz, J ₂ =1.2 Hz, 1H, H ₅) ; 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1H, H ₃) ; 7.76 (dt, J ₁ =7.7 Hz, J ₂ =1.2 Hz, 1H, H ₄) ; 8.10 (dd, J ₁ =7.7 Hz, J ₂ =1.5 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +DMSO)	:	22.0 (C ₉) ; 120.8 (C ₁) ; 126.3 (C ₃ et C ₅) ; 127.0 (C ₆) ; 134.7 (C ₄) ; 149.5 (C ₂) ; 154.0 (C ₈) ; 163.8 (C ₇)
Anal. (C ₉ H ₈ N ₂ O)	calculé	: C, 67.49 ; H, 5.03 ; N, 17.49 ; O, 9.99
M=160.18	trouvé	: C, 67.57 ; H, 5.02 ; N, 17.49 ; O, 10.37

2-METHYL-6-CHLORO-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R40(t)]

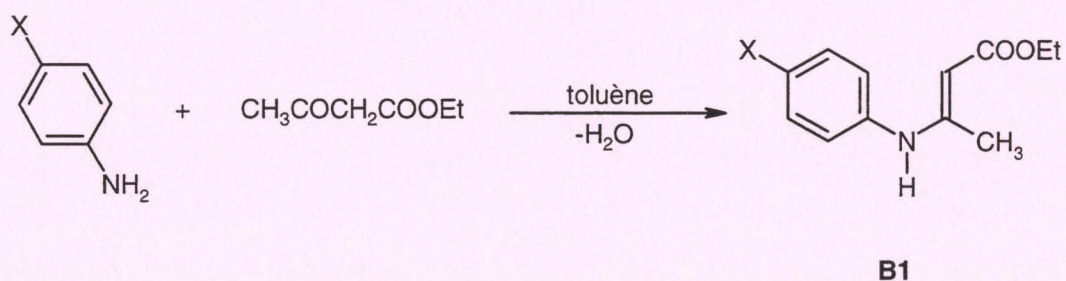


R40(t)

Mode opératoire général utilisé avec 49.8g (290 mmol) d'acide anthranilique chloré, 170ml (178g, 2.96 mol) d'anhydride acétique et 18.5g (240 mmol) d'acétate d'ammonium.

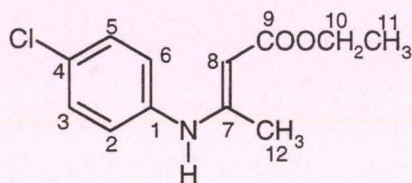
Rendement	:	80%
F (éthanol)	:	280°C [litt.(Cohen, 1978) : 285°C]
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.71
IR (cm ⁻¹)	:	3160 (N-H) ; 1680 (C=O) ; 1630 (C=N) ; 1605,1480, 1465 (C=C)
R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆)	:	2.36 (s, 3H, H ₉) ; 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1H, H ₃) ; 7.79 (dd, J ₁ =8.6 Hz, J ₂ =2.4 Hz, 1H, H ₄) ; 8.01 (d, J=2.4 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (DMSO-d ₆)	:	21.4 (C ₉) ; 122.0 (C ₁) ; 124.7 (C ₃) ; 128.9 (C ₆) ; 130.2 (C ₅) ; 134.4 (C ₄) ; 147.6 (C ₂) ; 147.8 (C ₈) ; 160.8 (C ₇)
Anal. (C ₉ H ₇ ClN ₂ O)	calculé	: C, 55.54 ; H, 3.63 ; Cl, 18.22 ; N, 14.39 ; O, 8.22
M=194.62	trouvé	: C, 55.67 ; H, 3.63 ; Cl, 17.89 ; N, 14.44 ; O, 8.34

**PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DES β -ANILINO
CROTONATE D'ETHYLE**



On ajoute 12,8 ml (13g ; 100 mmol) d'acétoacétate d'éthyle à 100 mmol d'aniline dissous dans 80 ml de toluène. L'ensemble est placé à reflux du toluène avec un appareil de Dean-Stark, ce qui permet de séparer l'azéotrope eau-toluène (bp=84°C, %eau = 13.5). La réaction est terminée au bout de trois heures quand toute l'eau formée a été récupérée. On évapore alors le toluène et on obtient un produit brut, que l'on traite différemment suivant l'halogène.

β -(4-CHLOROANILINO)-CROTONATE D'ETHYLE [B1(t)]

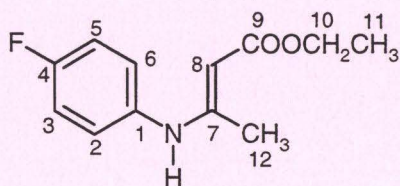


B1(t)

Mode opératoire général utilisé pour 25.5g (200 mmol) de 4-chloroaniline et 25.5 ml (26g; 200 mmol) d'acétoacétate d'éthyle. Après évaporation du toluène, on distille le reste d'acétoacétate d'éthyle, puis le crotonate. On récupère ainsi 25.2g (105 mmol) de crotonate, qui cristallise à température ambiante et à pression atmosphérique.

Rendement	:	52%
E	:	117°C (sous 0.06 mm Hg)
R.M.N. ^1H (CDCl_3)	:	1.25 (t, J=7 Hz, 3H, H_{11}) ; 1.94 (s, 3H, H_{12}) ; 2.23 (bs, 1H, NH) ; 4.13 (q, J=7 Hz, 2H, H_{10}) ; 4.71 (s, 1H, H_8) ; 6.95 (d, J=8.2 Hz, 2H, H_6 et H_2) ; 7.25 (d, J=8.2 Hz, 2H, H_5 et H_3)
Anal. ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$)	calculé	: C, 60.13 ; H, 5.89 ; Cl, 14.79 ; N, 5.84 ; O, 13.35
M=239.71	trouvé	: C, 59.80 ; H, 5.80 ; Cl, 15.05 ; N, 5.96 ; O, 12.82

β -(4-FLUOROANILINO)-CROTONATE D'ETHYLE [B1(u)]

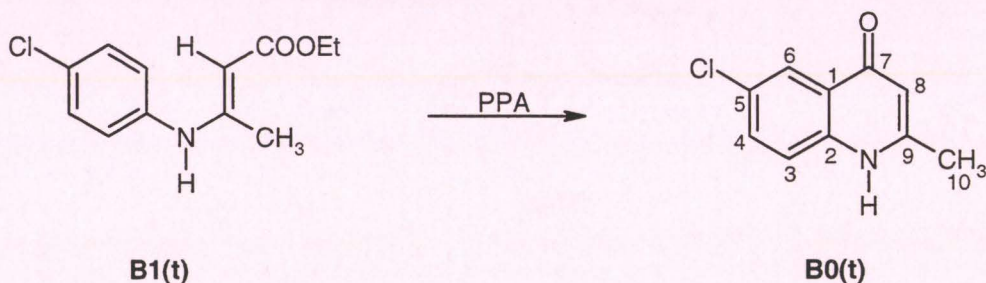


B1(u)

Mode opératoire général utilisé pour 11.1g (100 mmol) de 4-fluoroaniline et 12.8 ml (13g ; 100 mmol) d'acétoacétate d'éthyle. Après évaporation du toluène, on introduit 40 ml d'un mélange CH_2Cl_2 -heptane (50/50) et ballon est placé au congélateur pendant 48 heures. On filtre le précipité, on élimine ainsi les produits secondaires et on évapore le filtrat. On obtient ainsi le crotonate B1(u) sous forme d'huile. Ce produit n'est pas purifié, mais utilisé directement pour la réaction suivante.

Rendement	: 75%
Rf [heptane-éther (50/50)]	: 0.43
R.M.N. ^1H (CDCl_3)	: 1.28 (t, J= 7,1 Hz, 3H, H_{11}) ; 1.92 (s, 3H, H_{12}) ; 2.24 (bs, 1H, NH) ; 4.15 (q, J=7,1 Hz, 2H, H_{10}) ; 4.69 (s, 1H, H_8) ; 6.95-7.12 (m, 4H, H_2 , H_3 , H_5 et H_6).

SYNTHESE DE 2-METHYL-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE A PARTIR DE
 β -ANILINO CROTONATE D'ETHYLE [B0(t)]

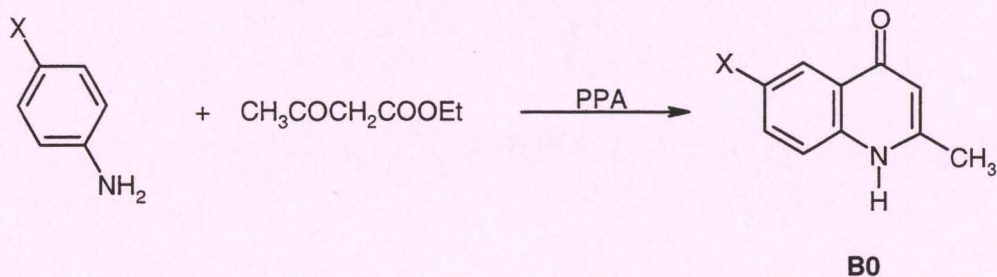


On ajoute à la spatule 2.65g (11 mmol) de crotonate B1(t) à 4.4g d'acide polyphosphorique (PPA) placés entre 120-140°C pour avoir une bonne agitation. L'ensemble est laissé à cette température pendant une heure. Après refroidissement jusqu'à environ 100°C, on ajoute avec beaucoup de précaution une solution aqueuse de soude 2N jusqu'à ce que la solution soit neutralisée. Le précipité ainsi obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché.

Rendement	:	100%
F	:	299°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.48
IR (cm ⁻¹)	:	3250 (N-H) ; 1640 (C=O) ; 1600, 1555, 1510, 1465 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	2.77 (s, 3H, H ₁₀) ; 7.07 (bs, 1H, H ₈) ; 7.81 (d, J=9.1 Hz, 1H, H ₃) ; 7.92 (dd, J ₁ =9.1 Hz, J ₂ =2.3 Hz, 1H, H ₄) ; 8.31 (d, J=2.3 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	20.5 (C ₁₀) ; 107.1 (C ₈) ; 120.1 (C ₁) ; 120.8 (C ₃) ; 123.5 (C ₆) ; 135.4 (C ₅) ; 136.6 (C ₄) ; 137.7 (C ₂) ; 158.1 (C ₉) ; 168.7 (C ₇)
Anal. (C ₁₀ H ₈ ClNO)	calculé	: C, 62.03 ; H, 4.16 ; Cl, 18.31 ; N, 7.23 ; O, 8.26
M=193.64	trouvé	: C, 62.52 ; H, 4.05 ; Cl, 18.26 ; N, 7.19 ; O, 8.57

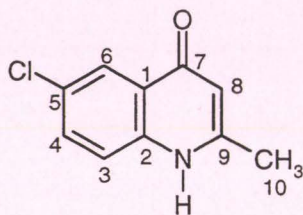
Produit renvoyé en analyse

PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DES 2-METHYL-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE



On place à 120-140°C pendant une heure un mélange formé de 0,1 mole (13g ; 12.7 ml) d'acétoacétate d'éthyle, de 40 g d'acide polyphosphorique (PPA) et de 0,1 mole d'aniline substituée en position 4. On laisse refroidir le ballon jusqu'à 100°C environ et on ajoute avec précaution de la soude 2N jusqu'à ce que la solution soit neutralisée. Le précipité ainsi obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché.

2-METHYL-6-CHLORO-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B0(t)]



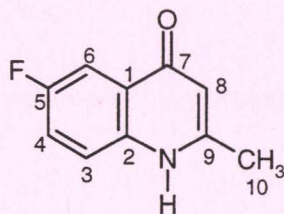
B0(t)

Mode opératoire général utilisé pour 12.7 ml (13g ; 100 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, 40g de PPA et 12.8 g (100 mmol) de 4-chloroaniline.

Rendement : 63%

Les propriétés du produit sont identiques à celles du composé obtenu à partir de crotonate d'éthyle.

2-METHYL-6-FLUORO-4-QUINOLINONE [B0(u)]



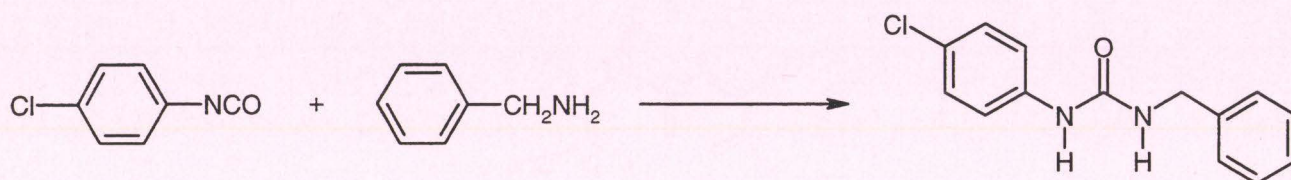
B0(u)

Mode opératoire général utilisé pour 1.7 ml (1.7g ; 13 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, 5g de PPA et 1.5 g (13 mmol) de 4-fluoroaniline.

Le rendement obtenu avec cette méthode est équivalent à celui obtenu en synthétisant le composé B1(u), puis en le cyclisant.

Rendement	:	68%
F	:	268°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.52
IR (cm ⁻¹)	:	3280 (N-H) ; 1650 (C=O) ; 1610, 1560, 1520, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	2.78 (s, 3H, H ₁₀) ; 7.07 (bs, 1H, H ₈) ; 7.74 (dt, J ₁ =8.4 Hz, J ₂ =2.7 Hz, 1H, H ₃) ; 7.85-8.01 (m, 2H, H ₄ et H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	20.5 (C ₁₀) ; 106.7 (C ₈) ; 108.8 (d, J=25.7 Hz, C ₆) ; 120.6 (d, J=9.8 Hz, C ₁) ; 121.9 (d, J=9.2 Hz, C ₃) ; 125.7 (d, J=26.2 Hz, C ₄) ; 136.1 (C ₂) ; 157.5 (C ₉) ; 161.5 (d, J=255.3 Hz, C ₅) ; 168.9 (d, J=4.6 Hz, C ₇)
Anal. (C ₁₀ H ₈ FNO)	calculé	: C, 67.79 ; H, 4.55 ; F, 10.72 ; N, 7.91
M=177.18	trouvé	: C, 67.58 ; H, 4.73 ; F, 10.36 ; N, 7.73

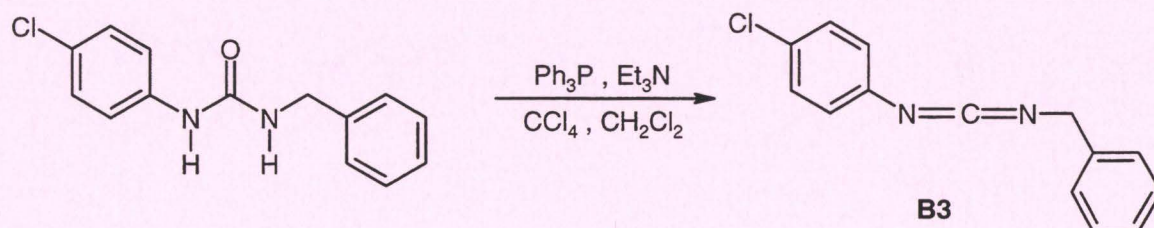
N-BENZYL-N'-(4-CHLOROPHENYL) UREE [B2]



On ajoute au goutte à goutte 10g (65 mmol) de 4-chlorophénylisocyanate dissous dans 60 ml de CH_2Cl_2 à 7.1 ml (65 mmol, 7g) de benzylamine en solution dans 20 ml de CH_2Cl_2 . Dès l'ajout de l'isocyanate, on observe la formation d'un précipité blanc. On laisse le mélange sous agitation pendant une heure, puis on filtre l'urée formée, on la lave à CH_2Cl_2 et on obtient 16.5g (63 mmol) de produit B2 .

Rendement	:	97%
F	:	201°C
Rf [CH_2Cl_2 -MeOH (90/10)]	:	0.85
R.M.N. ^1H (CDCl_3)	:	4.47 (s, 2H, CH_2) ; 7.10-7.60 (m, 9H, H aromatiques)
Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$)	calculé	: C, 64.50 ; H, 5.03 ; Cl, 13.60 ; N, 10.74 ; O, 6.14
M=260.72	trouvé	: C, 64.60 ; H, 4.94 ; Cl, 13.92 ; N, 10.69 ; O, 6.35

N-BENZYL-N'-(4-CHLOROPHENYL) CARBODIIMIDE [B3]

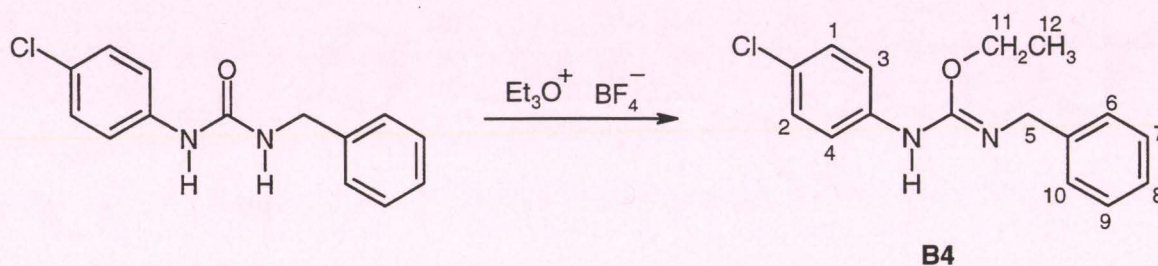


Dans un ballon de 250 ml, on introduit 16.3 g (63 mmol) d'urée, 24.3 g (93 mmol) de triphénylphosphine, 11.3 ml (8.2 g ; 81 mmol) de triéthylamine, 11.1 ml (17.7 g ; 115 mmol) de tétrachlorure de carbone et 100 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange est mis à reflux pendant quatre heures sous azote, puis concentré à moitié. On ajoute alors 50 ml d'éther, ce qui entraîne une précipitation (sel de triéthylamine et Ph_3PO). On filtre et on évapore la phase organique. Le produit obtenu contient encore des traces de Ph_3PO : on le dissout dans 40 ml d'un mélange éther-heptane (50/50) et on le place au congélateur pendant trois jours. On filtre puis on évapore la phase organique. On réitère l'opération jusqu'à élimination totale de Ph_3PO . Le carbodiimide B3 obtenu (11.5g ; 47.4mmol) est une huile, dont l'analyse élémentaire n'a pas été effectuée et qui a été utilisé brut pour les tentatives de synthèse des composés B30 (t,e).

Rendement : 76%

R.M.N. ^1H (CDCl_3) : 4.44 (s, 2H, CH_2) ; 6.70-7.50 (m, 9H, H aromatiques)

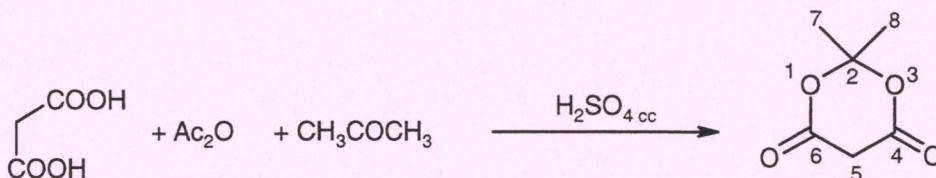
N-BENZYL-N'-(4-CHLOROPHENYL)-O-ETHYL ISOUREE [B4]



On introduit goutte à goutte, en conservant le reflux, 5.1 ml (66 mmol ; 6.1 g) d'épichlorhydrine à 10,4 ml (85 mmol ; 12 g) d'éthérate de trifluorure de bore en solution dans 25 ml d'éther. Le reflux est conservé deux heures après la fin de l'addition. On aspire à la trompe à eau la couche surnageante et on lave le précipité à l'éther. On lui ajoute 14.8 g d'urée (56.8 mmol) que l'on mélange à la spatule, puis on chauffe l'ensemble à 80 °C pendant six heures ; l'agitation est redevenue correcte au bout de deux heures. Après refroidissement, on ajoute 100 ml d'éther ; on place le ballon dans de la glace et on ajoute 10 ml (72 mmol ; 7.3 g) de triéthylamine. Le précipité obtenu est un mélange d'urée et de fluoroborate de triéthylamine, il est séparé et la solution est lavée trois fois à l'eau, séchée et concentrée. On tire sous bon vide l'huile obtenue pendant deux heures, et on obtient 9.6g (33 mmol) d'iminoéther B4. Le produit n'a pas été soumis à l'analyse élémentaire, mais utilisé directement.

Rendement	: 58%
R.M.N. ^1H (CDCl_3)	: 1.30 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, H_{12}) ; 4.18-4.34 (m, 4H, H_{11} et H_5) ; 6.75-6.86 (m, 2H, H_3 et H_4) ; 7.13-7.37 (m, 7H, H_1 , H_2 , H_6 à H_{10}).

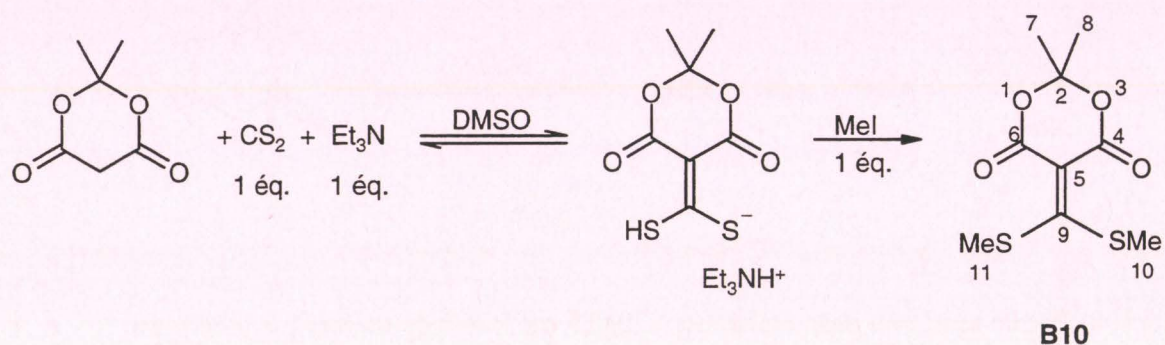
2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXAN-4,6-DIONE OU ACIDE DE MELDRUM



On met sous bonne agitation dans un bécher 520g (5 mol) d'acide malonique et 600 ml d'anhydride acétique. On introduit ensuite 15 ml d'acide sulfurique concentré et 400 ml (316.4g, 5.45 mol) d'acétone, tout en maintenant la température entre 20 et 25 C à l'aide d'un bain de glace. On laisse sous agitation tant que tout ne s'est pas solubilisé dans la solution, et on place l'ensemble au réfrigérateur pendant une nuit. On filtre alors la solution, on lave les cristaux obtenus avec 3 x 250 ml d'eau glacée, on les sèche à l'air puis sous vide (0.01 mm de Hg) pendant 6 heures et on récupère ainsi 447g (3.1 mol) d'acide de Meldrum. Ce produit est suffisamment pur pour être utilisé directement dans la réaction suivante ; il est conservé au congélateur à cause des risques d'hydrolyse.

Rendement	: 62 %
F	: 93-94°C [litt.(Merck-Schuchardt, 1994) : 91-94°C]
Rf [CH_2Cl_2 -éther (70/30)]	: 0,73
R.M.N. 1H ($CDCl_3$)	: 1.78 (s, 6H, H_7 et H_8) ; 3.67 (s, 2H, H_5)
R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$)	: 27.6 (C_7 et C_8) ; 36.2 (C_5) ; 106.5(C_2) 163.3 (C_4 et C_6)

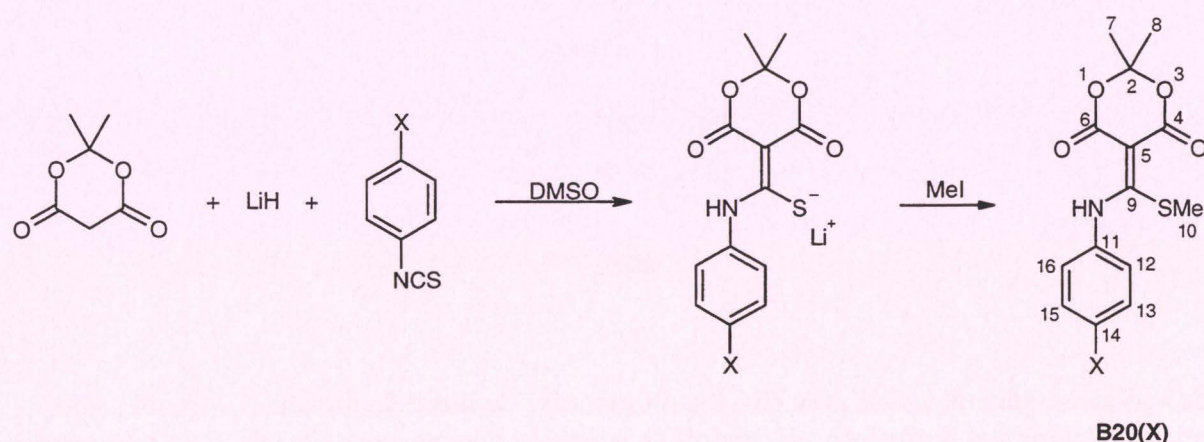
5-[DI(METHYLSULFANYL)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B10]



On ajoute à l'aide d'une ampoule à brome 49 ml (35.4g ; 0.35 mol) de triéthylamine, puis 21 ml (26.6g, 0.35 mol) de disulfure de carbone à une solution formée de 50.4g (0.35 mol) d'acide de Meldrum et 80 ml de DMSO. Le mélange est agité pendant deux heures à température ambiante, puis refroidi dans un bain de glace. On ajoute alors 22 ml (49.7g, 0.35 mol) d'iodure de méthyle au goutte à goutte et on laisse 4 heures le mélange à température ambiante et sous agitation. On transvase le contenu du ballon dans 600 ml d'eau, on filtre la poudre jaune obtenue, on la sèche et on obtient ainsi 28.8g (0.12 mol) de produit B10.

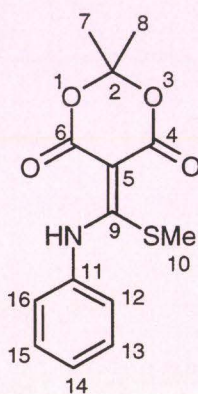
Rendement	:	33 %
F (éther)	:	118°C [litt.(Huang, 1986) : 119-121°C]
Rf [CH ₂ Cl ₂ -éther (70/30)]	:	0.80
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.75 (s, H ₇ et H ₈) ; 2.66 (s, H ₁₀ et H ₁₁)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	21.5 (C ₁₀ et C ₁₁) ; 26.9 (C ₇ et C ₈) 103.2 (C ₅) ; 103.4 (C ₂) ; 160.2 (C ₄ et C ₆) ; 192.9 (C ₉)
Anal. (C ₉ H ₁₂ O ₄ S ₂)	calculé	: C, 43.53 ; H, 4.87 ; O, 25.77 ; S, 25.82
M=248.32	trouvé	: C, 43.30 ; H, 4.86 ; O, 25.79 ; S, 25.96

PREMIERE PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DE
5-[ANILINO(METHYLSULFANYL)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-
1,3-DIOXANE-4,6-DIONE



Dans un ballon tricol de 250 ml, on introduit sous atmosphère inerte 636 mg (80 mmol) d'hydrure de lithium. Puis on ajoute à la seringue 100 ml de DMSO. On place le ballon dans un bain d'eau froide et on introduit 5.76g (40 mmol) d'acide de Meldrum. On laisse sous agitation pendant une heure, puis on ajoute 40 mmol de composé phénylisothiocyanate. Après une nuit à température ambiante, on ajoute 2.5 ml (5.7 g, 40 mmol) d'iodure de méthyle et on laisse sous agitation pendant 4 heures. On transvase alors le contenu du ballon dans 800 ml d'eau refroidie à 0°C. Après neutralisation de la solution aqueuse à l'aide d'une solution d'HCl 2N, on filtre le précipité obtenu et on le lave à l'eau. On obtient le produit B20(X).

5-[ANILINO(METHYLSULFANYL)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B20]

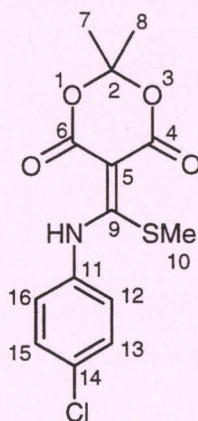


B20

Mode opératoire général utilisé avec 636 mg (80 mmol) d'hydruure de lithium, 5.76g (40 mmol) d'acide de Meldrum, 4.8 ml (5.4g ; 40 mmol) de phénylthiocyanate et 2.5 ml (5.7g ; 40 mmol) d'iodure de méthyle.

Rendement	:	55 %
F (méthanol)	:	148°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -ether (70/30)]	:	0.90
IR (cm ⁻¹)	:	3200, 3010 (CH ₃) ; 1710, 1670 (C=O) 1280, 1210 (C-O)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.77 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 1.80 (s, 1H, NH) ; 2.28 (s, 3H, H ₁₀) ; 7.28-7.52 (m, 5H, H ₁₂ à H ₁₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	19.0 (C ₁₀) ; 26.5 (C ₇ et C ₈) ; 86.5 (C ₅) ; 103.3 (C ₂) ; 125.5 (C ₁₂ et C ₁₆) ; 128.2 (C ₁₄) ; 129.7 (C ₁₃ et C ₁₅) ; 137.5 (C ₁₁) ; 164.2 (C ₈) ; 178.4 (C ₄ et C ₆)
Anal. (C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ S) calculé	:	C, 57.32 ; H, 5.15 ; N, 4.77 ; O, 21.82 ; S, 10.93
M=293.34 trouvé	:	C, 57.59 ; H, 5.20 ; N, 4.75 ; O, 21.84 ; S, 11.03

5-[(4-CHLOROANILINO)(METHYLSULFANYL)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B20(t)]



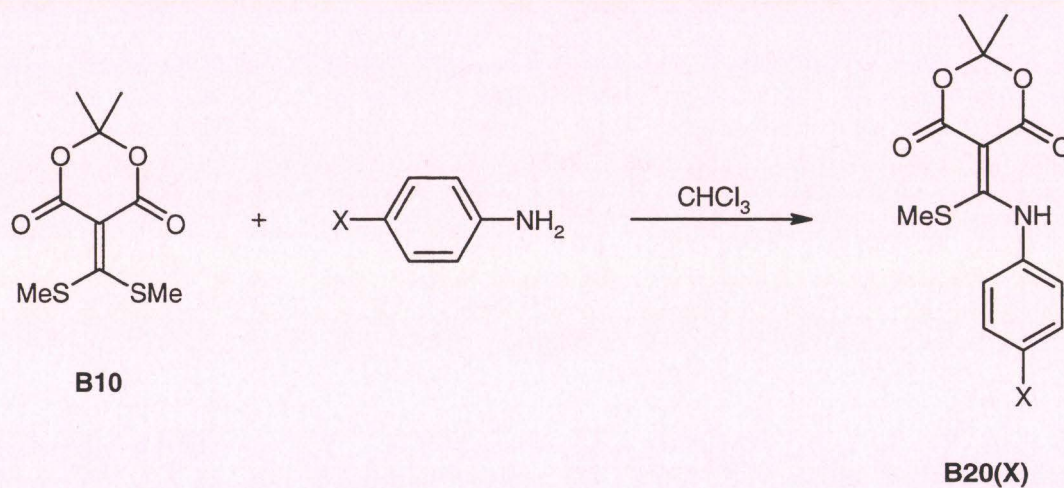
B20(t)

Mode opératoire général utilisé avec 795mg (100 mmol) d'hydruure de lithium, 7.2g (50 mmol) d'acide de Meldrum, 8.5g (50 mmol) de phénylisothiocyanate et 3.2 ml (7.1g ; 50 mmol) d'iodure de méthyle.

Rendement	:	54 %
F (méthanol)	:	137°C
Rf [heptane-éther (50/50)]	:	0.44
IR (cm ⁻¹)	:	3500 (N-H) ; 3100 (CH ₃) ; 1715, 1660 (C=O)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.67 (s, 1H, NH) ; 1.77 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.32 (s, 3H, H ₁₀) ; 7.27 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.4 Hz, H ₁₂ et H ₁₆) ; 7.43 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.4 Hz, 2H, H ₁₃ et H ₁₅)
Anal.(C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₄ S) calculé	:	C, 51.30 ; H, 4.31 ; Cl, 10.82 ; N, 4.27 ; S, 9.78
M=327.79	trouvé	: C, 51.21 ; H, 4.36 ; Cl, 10.93 ; N, 4.13 ; S, 8.98

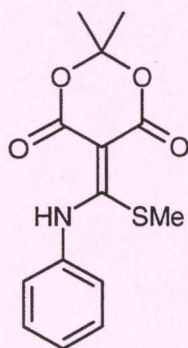
Produit renvoyé en analyse

DEUXIEME PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DE
5-[ANILINO(METHYLSULFANYL)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-
1,3-DIOXANE-4,6-DIONE



On agite à reflux un mélange formé de 24.8g (100 mmol) de produit B10, de 100 mmol d'aniline et de 100 ml de chloroforme, jusqu'à disparition du produit B10 visible en R.M.N.. On évapore ensuite le solvant, on ajoute 50 ml d'éther et on place le mélange sous agitation pendant une heure. On filtre le précipité obtenu, on le lave à l'éther et on le sèche. On récupère ainsi le produit B20(X) voulu.

5-[ANILINO(METHYLSULFANYL)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B20]



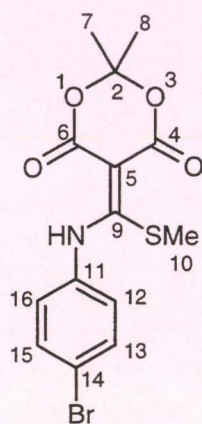
B20

Mode opératoire général utilisé avec 24.8g (100 mmol) de produit B10 et 9.1 ml (9.3g ; 100 mmol) d'aniline.
Temps de réaction : 1^h

rendement : 85%

Les propriétés de ce produit sont identiques à celles du composé obtenu à partir d'acide de Meldrum et de phénylisothiocyanate.

5-[(4-BROMOANILINO)(METHYLSULFANYL)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B20(s)]



B20(s)

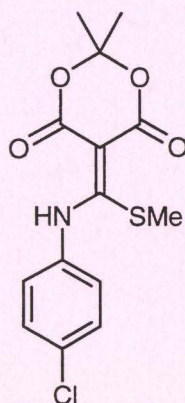
Mode opératoire général utilisé avec 49.7g (200 mmol) de produit B10 et 36.1g (210 mmol) de 4-bromoaniline.

Temps de réaction : 1^h

Le produit n'a pas été soumis à l'analyse élémentaire, mais utilisé directement.

Rendement	: 88 %
F	: 128-130°C
Rf [heptane / acétone (75/25)]	: 0.28
IR (cm ⁻¹)	: 3300 (N-H) ; 1720, 1650 (C=O) ; 1590, 1550, 1495 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 1.77 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 1.78 et 3.25 (bs, 1H, NH) ; 2.33 (s, 3H, H ₁₀) ; 7.21 (d, J=8.4 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₆) ; 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2H, H ₁₃ et H ₁₅)

5-[(4-CHLOROANILINO)(METHYLSULFANYL)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B20(t)]



B20(t)

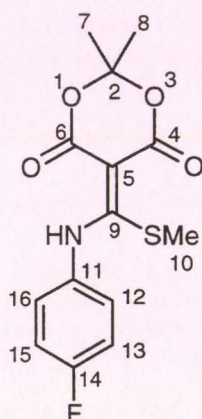
Mode opératoire général utilisé avec 24.8g (100 mmol) de produit B10 et 13.4g (105 mmol) de 4-chloroaniline.

Temps de réaction : 1^H30

rendement : 85%

Les propriétés de ce produit sont identiques à celles du composé obtenu à partir d'acide de Meldrum et de 4-chlorophénylisothiocyanate.

5-[(4-FLUOROANILINO)(METHYLSULFANYL)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B20(u)]



B20(u)

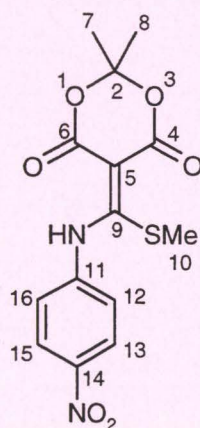
Mode opératoire général utilisé avec 59.6g (240 mmol) de produit B10 et 23 ml (27g ; 242 mmol) de 4-fluoroaniline.

Temps de réaction : une demi-heure

Le produit n'a pas été soumis à l'analyse élémentaire, mais utilisé directement.

Rendement :	: 93 %
F	: 148-152°C
Rf [heptane / acétone (75/25)]	: 0.26
IR (cm ⁻¹)	: 3200, 3160 (N-H) ; 1715, 1660 (C=O) ; 1600, 1550, 1505, 1435 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 1.77 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 1.78 et 3.25 (bs, 1H, NH) ; 2.33 (s, 3H, H ₁₀) ; 7.17-7.27 (m, 2H, H ₁₂ et H ₁₆) ; 7.49-7.63 (m, 2H, H ₁₃ et H ₁₅)

5-[(4-NITROANILINO)(METHYLSULFANYL)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B20(v)]



B20(v)

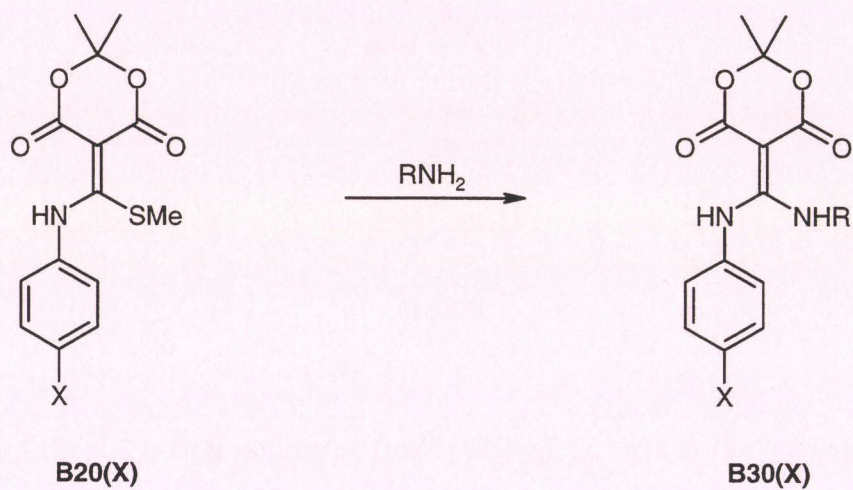
Mode opératoire général utilisé avec 52.2g (210 mmol) de produit B10 et 30g (217 mmol) de 4-nitroaniline.

Temps de réaction : une nuit

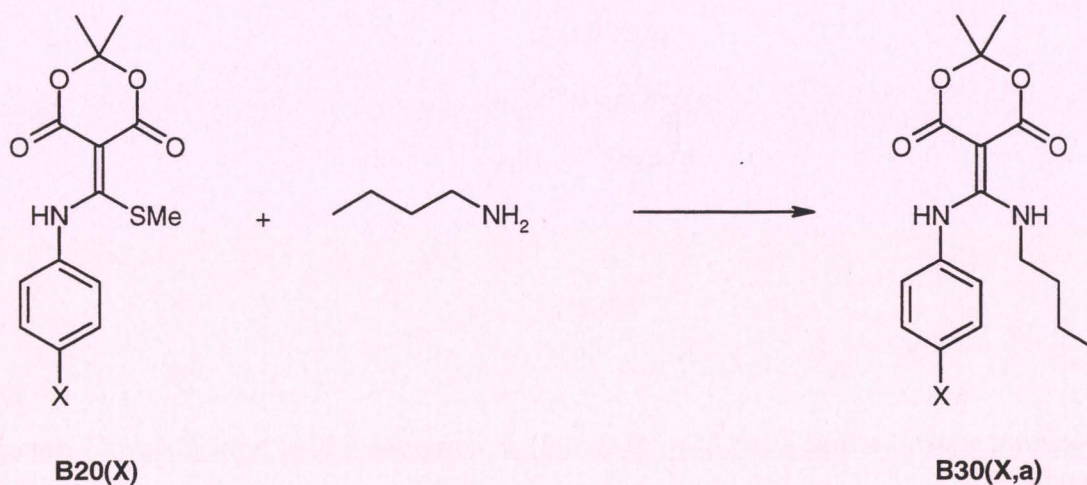
Le produit n'a pas été soumis à l'analyse élémentaire, mais utilisé directement.

Rendement :	: 70 %
F	: 128-129°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	: 0.91
IR (cm ⁻¹)	: 1710, 1660 (C=O) ; 1610, 1580, 1545, 1510 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 1.78 et 3.48 (bs, 1H, NH) ; 1.79 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.34 (s, 3H, H ₁₀) ; 7.54 (d, J=8.9 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₆) ; 8.34 (d, J=8.9 Hz, 2H, H ₁₃ et H ₁₅)

SCHEMA GENERAL DE SYNTHESE DES
5-[AMINO ANILINO METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-
1,3-DIOXANE-4,6-DIONE

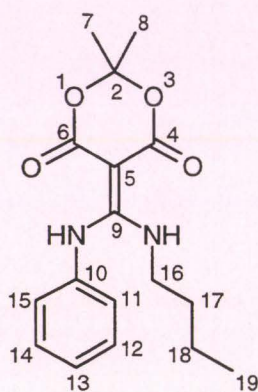


PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DES
5-[(BUTYLAMINO) ANILINO METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-
1,3-DIOXANE-4,6-DIONE



On porte à reflux jusqu'à disparition en R.M.N. du produit initial B20(X) un mélange formé de 20 mmol de ce produit B20(X), de 4 ml (3g ; 41 mmol) de butylamine et de 30 ml de chloroforme. Le solvant et l'excès d'amine sont ensuite éliminés par évaporation sous pression réduite et le produit brut ainsi obtenu est recristallisé.

5-[(BUTYLAMINO) ANILINO METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(a)]



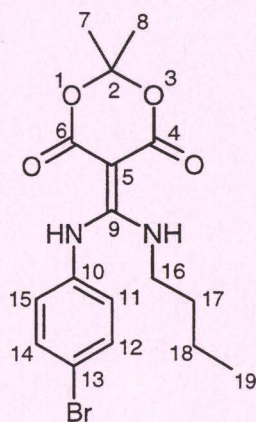
B30(a)

Mode opératoire général utilisé avec 7.5g (25 mmol) de composé B20 et 5 ml (3.7g ; 51 mmol) de butylamine.

Temps de réaction : 4^H

Rendement	:	93 %
F (éther)	:	161°C
Rf [heptane-éther (75/25)]	:	0.15
IR (cm ⁻¹)	:	3100 (CH ₃) ; 2980 (CH ₂) ; 1650 (C=O) ; 1590, 1500, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	0.81 (t, J=6.5 Hz, 3H, H ₁₉) ; 1.11-1.36 (m, 2H, H ₁₈) ; 1.36-1.57 (m, 2H, H ₁₇) ; 1.73 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.77 (q, J=6.5 Hz, 2H, H ₁₆) ; 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.23-7.31 (m, 1H, H ₁₃) ; 7.33-7.46 (m, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 10.09 (bs, 1H, NH) ; 11.44 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	13.5 (C ₁₉) ; 19.7 (C ₁₈) ; 26.3 (C ₇ et C ₈) ; 31.4 (C ₁₇) ; 45.5 (C ₁₆) ; 74.7 (C ₅) ; 102.6 (C ₂) ; 124.8 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 126.6 (C ₁₃) ; 129.5 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 138.2 (C ₁₀) ; 161.8 (C ₉) ; 167.0 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄)	calculé	: C, 64.13 ; H, 6.97 ; N, 8.80 ; O, 20.10
M=318.38	trouvé	: C, 64.01 ; H, 7.02 ; N, 8.78 ; O, 19.92

5-[(BUTYLAMINO)(4-BROMOANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(s,a)]



B30(s,a)

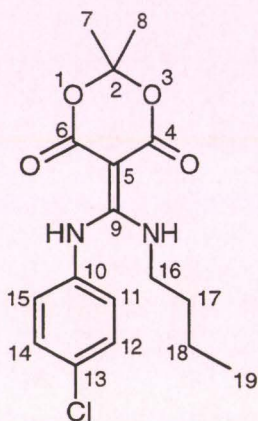
Mode opératoire général utilisé avec 11.2g (30 mmol) de composé B20(s) et 6 ml (4.4g ; 61 mmol) de butylamine.

Temps de réaction : une nuit

Rendement	: 91 %
F (éthanol)	: 88-90°C
R _f [CH ₂ Cl ₂ -méthanol(99.5/0.5)]	: 0.68
IR (cm ⁻¹)	: 3270 (N-H) ; 1675, 1635 (C=O) ; 1580, 1545, 1490 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 0.84 (t, J=7.3 Hz, 3H, H ₁₉) ; 1.17-1.39 (m, 2H, H ₁₈) ; 1.39-1.60 (m, 2H, H ₁₇) ; 1.72 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.73-2.85 (m, 2H, H ₁₆) ; 7.06 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.51 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 10.11 (bs, 1H, NH) ; 11.40 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 13.5 (C ₁₉) ; 19.7 (C ₁₈) ; 26.2 (C ₇ et C ₈) ; 31.4 (C ₁₇) ; 45.8 (C ₁₆) ; 74.8 (C ₅) ; 102.7 (C ₂) ; 119.7 (C ₁₃) ; 126.1 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 132.6 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 137.4 (C ₁₀) ; 162.0 (C ₉) ; 166.9 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₇ H ₂₁ BrN ₂ O ₄) calculé	: C, 51.40 ; H, 5.33 ; Br, 20.11 ; N, 7.05 ; O, 16.11
M=397.28 trouvé	: C, 50.72 ; H, 5.31 ; Br, 19.81 ; N, 7.04 ; O, 15.87

Produit renvoyé en analyse

5-[(BUTYLAMINO)(4-CHLOROANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(t,a)]



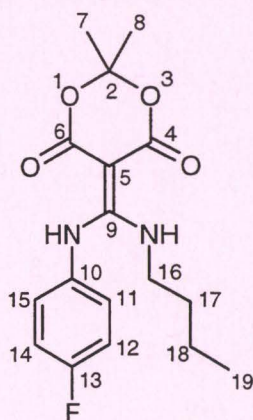
B30(t,a)

Mode opératoire général utilisé avec 6.6g (20 mmol) de composé B20(t) et 4 ml (3g ; 41 mmol) de butylamine.

Temps de réaction : 5^H

Rendement	: 72%
F (éther)	: 99°C
Rf [heptane-éther (75/25)]	: 0.65
IR (cm ⁻¹)	: 3095 (N-H) ; 1675, 1645 (C=O) ; 1600, 1590 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 0.83 (t, J=7.1 Hz, 3H, H ₁₉) ; 1.17-1.39 (m, 2H, H ₁₈) ; 1.39-1.58 (m, 2H, H ₁₇) ; 1.72 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.72-2.85 (m, 2H, H ₁₆) ; 7.12 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.37 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 10.40 (bs, 1H, NH) ; 11.43 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 13.5 (C ₁₉) ; 19.7 (C ₁₈) ; 26.2 (C ₇ et C ₈) ; 31.4 (C ₁₇) ; 45.7 (C ₁₆) ; 74.7 (C ₅) ; 102.8 (C ₂) ; 125.8 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 129.6 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 132.0 (C ₁₃) ; 136.8 (C ₁₀) ; 162.0 (C ₉) ; 166.9 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O ₄) calculé	: C, 57.87 ; H, 6.00 ; Cl, 10.05 ; N, 7.94 ; O, 18.14
M=352.82 trouvé	: C, 58.05 ; H, 6.09 ; Cl, 10.06 ; N, 8.05 ; O, 18.01

5-[(BUTYLAMINO)(4-FLUOROANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(u,a)]



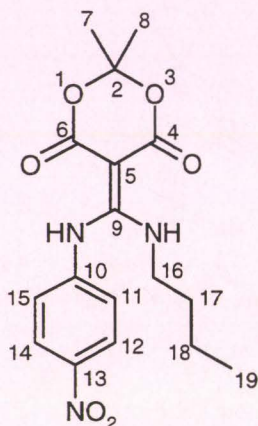
B30(u,a)

Mode opératoire général utilisé avec 10.9g (35 mmol) de composé B20(u) et 5 ml (3.7g ; 51 mmol) de butylamine.

Temps de réaction : une nuit

Rendement	:	81 %
F (éther)	:	83-85°C
Rf [heptane-acétone (60/40)]	:	0.51
IR (cm ⁻¹)	:	3275 (N-H) ; 1660, 1630 (C=O) ; 1600, 1540, 1510, 1465 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	0.83 (t, J=7.2 Hz, 3H, H ₁₉) ; 1.14-1.37 (m, 2H, H ₁₈) ; 1.37-1.58 (m, 2H, H ₁₇) ; 1.73 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.69-2.82 (m, 2H, H ₁₆) ; 7.03-7.23 (m, 4H, H ₁₁ , H ₁₂ , H ₁₄ et H ₁₅) ; 10.12 (bs, 1H, NH) ; 11.43 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	13.5 (C ₁₉) ; 19.7 (C ₁₈) ; 26.2 (C ₇ et C ₈) ; 31.4 (C ₁₇) ; 45.5 (C ₁₆) ; 74.6 (C ₅) ; 102.7 (C ₂) ; 116.4 (d, J=22.8 Hz, C ₁₂ et C ₁₄) ; 126.7 (d, J=8 Hz, C ₁₁ et C ₁₅) ; 134.2 (d, J=3.5 Hz, C ₁₀) ; 161.0 (d, J=246.7 Hz, C ₁₃) ; 162.0 (C ₉) ; 167.0 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₇ H ₂₁ FN ₂ O ₄)	calculé	: C, 60.70 ; H, 6.29 ; F, 5.65 ; N, 8.33
M=336.37	trouvé	: C, 60.64 ; H, 6.63 ; F, 5.59 ; N, 8.39

5-[(BUTYLAMINO)(4-NITROANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(v,a)]



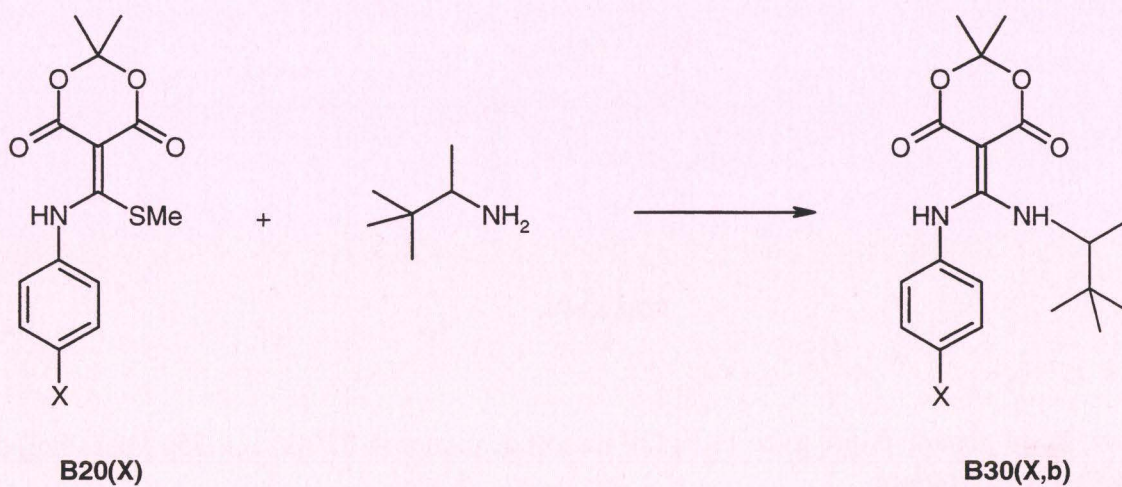
B30(v,a)

Mode opératoire général utilisé avec 8.1g (24 mmol) de composé B20(v) et 4.7 ml (3.5g ; 48 mmol) de butylamine.

Temps de réaction : 8^H

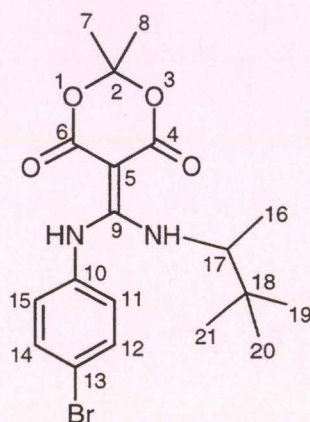
Rendement	: 87 %
F (éthanol)	: 116°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (99.5/0.5)]	: 0.42
IR (cm ⁻¹)	: 3280 (N-H) ; 1675, 1640 (C=O) ; 1605, 1595, 1540, 1515, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H, H ₁₉) ; 1.21-1.43 (m, 2H, H ₁₈) ; 1.47-1.66 (m, 2H, H ₁₇) ; 1.74 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.82-2.94 (m, 2H, H ₁₆) ; 7.26 (d, J=8.9 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 8.29 (dt, J ₁ =8.9 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 10.34 (bs, 1H, NH) ; 11.66 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 13.5 (C ₁₉) ; 19.7 (C ₁₈) ; 26.3 (C ₇ et C ₈) ; 31.5 (C ₁₇) ; 46.6 (C ₁₆) ; 75.6 (C ₅) ; 103.2 (C ₂) ; 123.0 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 125.3 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 144.3 (C ₁₀) ; 144.9 (C ₁₃) ; 162.2 (C ₉) ; 166.8 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₆)	calculé : C, 56.19 ; H, 5.83 ; N, 11.56 ; O, 26.42
M=363.37	trouvé : C, 56.30 ; H, 5.92 ; N, 11.50 ; O, 26.17

PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DES
5-[(3,3-DIMETHYL-2-BUTYLAMINO)ANILINO METHYLENE]-2,2-
DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE



On porte à reflux jusqu'à disparition en R.M.N. du produit initial B20(X), un mélange formé de 35 mmol de ce produit B20(X), de 4.3g (42 mmol) de 3,3-diméthyl-2-butylamine et de 20 ml de chloroforme. Le solvant et l'excès d'amine sont ensuite éliminés par évaporation sous pression réduite et le produit brut ainsi obtenu est recristallisé.

5-[(3,3-DIMETHYL-2-BUTYLAMINO)(4-BROMOANILINO)METHYLENE]-
2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(s,b)]



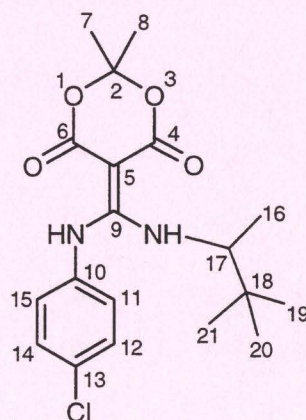
B30(s,b)

Mode opératoire général utilisé avec 11.2g (30 mmol) de composé B20(s) et 4.25g (42 mmol) de 3,3-diméthyl-2-butylamine.

Temps de réaction : 12^H

Rendement	: 84 %
F (éthanol)	: 120-121°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (99,5/0,5)]	: 0.68
IR (cm ⁻¹)	: 3300 (N-H) ; 1650, 1620 (C=O) ; 1575, 1530, 1490, 1455 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 0.83 (s, 9H, H ₁₉ , H ₂₀ et H ₂₁) ; 0.92 (d, J=6.6 Hz, 3H, H ₁₆) ; 1.73 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.92-3.11 (m, 1H, H ₁₇) ; 7.10 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.54 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 10.13 (d, J=9.7 Hz, 1H, NHCH) ; 2.75 / 11.41 (bs, 1H, NHφ)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 14.6 (C ₁₆) ; 25.9 (C ₁₉ , C ₂₀ , C ₂₁) ; 26.2 (C ₇ et C ₈) ; 35.8 (C ₁₈) ; 58.6 (C ₁₇) ; 74.8 (C ₅) ; 102.7 (C ₂) ; 120.3 (C ₁₃) ; 126.3 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 132.8 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 137.9 (C ₁₀) ; 162.2 (C ₉) ; 167.0 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₉ H ₂₅ BrN ₂ O ₄) calculé	: C, 53.66 ; H, 5.92 ; Br, 18.79 ; N, 6.59 ; O, 15.05
M=425.33 trouvé	: C, 53.85 ; H, 5.78 ; Br, 18.61 ; N, 6.55 ; O, 14.75

**5-[(3,3-DIMETHYL-2-BUTYLAMINO)(4-CHLOROANILINO)METHYLENE]-
2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(t,b)]**



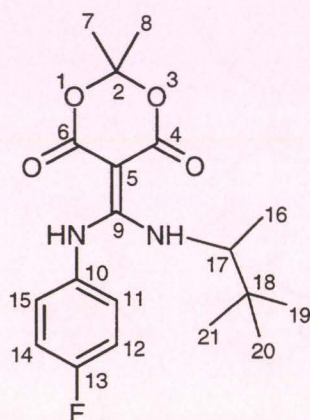
B30(t,b)

Mode opératoire général utilisé avec 9.8g (30 mmol) de composé B20(t) et 3.3g (33 mmol) de 3,3-diméthyl-2-butylamine.

Temps de réaction : 12^H

Rendement	: 53%
F (éther)	: 116°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (99.5/0.5)]	: 0.45
IR (cm ⁻¹)	: 3280 (N-H) ; 1665, 1650 (C=O) ; 1595, 1575, 1535, 1495, 1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 0.83 (s, 9H, H ₁₉ , H ₂₀ et H ₂₁) ; 0.91 (d, J=6.6 Hz, 3H, H ₁₆) ; 1.73 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.92-3.10 (m, 1H, H ₁₇) ; 7.15 (dt, J ₁ =8.6 Hz, J ₂ =2.4 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.38 (dt, J ₁ =8.6 Hz, J ₂ =2.4 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 10.14 (d, J=10.1 Hz, 1H, NHCH) ; 3.15 / 11.42 (bs, 1H, NHφ)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 14.6 (C ₁₆) ; 25.9 (C ₁₉ , C ₂₀ et C ₂₁) ; 26.2 (C ₇ et C ₈) ; 35.8 (C ₁₈) ; 58.6 (C ₁₇) ; 74.8 (C ₅) ; 102.7 (C ₂) ; 126.1 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 129.9 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 132.6 (C ₁₃) ; 137.4 (C ₁₀) ; 162.3 (C ₉) ; 167.0 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₉ H ₂₅ ClN ₂ O ₄)	calculé : C, 59.92 ; H, 6.62 ; Cl, 9.31 ; N, 7.36 ; O, 16.80
M=380.88	trouvé : C, 59.80 ; H, 6.51 ; Cl, 9.38 ; N, 7.25 ; O, 16.63

5-[(3,3-DIMETHYL-2-BUTYLAMINO)(4-FLUOROANILINO)METHYLENE]-
2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(u,b)]



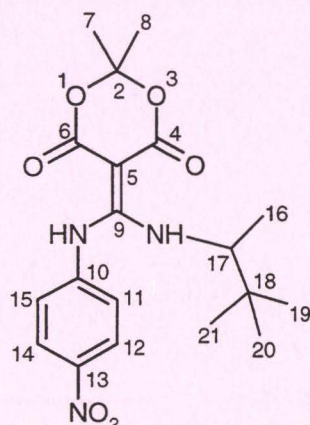
B30(u,b)

Mode opératoire général utilisé avec 10.9g (35 mmol) de composé B20(u) et 4.25g (42 mmol) de 3,3-diméthyl-2-butylamine.

Temps de réaction : 8^H

Rendement	:	72 %
F (éthanol)	:	127-128°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (99.5/0.5)]	:	0.70
IR (cm ⁻¹)	:	3300 (N-H) ; 1670, 1640 (C=O) ; 1600, 1550, 1510, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	0.82 (s, 9H, H ₁₉ , H ₂₀ et H ₂₁) ; 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3H, H ₁₀) ; 1.72 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.88-3.05 (m, 1H, H ₁₇) ; 7.05-7.26 (m, 4H, H ₁₁ , H ₁₂ , H ₁₄ et H ₁₅) ; 10.14 (d, J=10.1 Hz, 1H, NHCH) ; 2.90 / 11.42 (bs, 1H, NHφ) ;
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	14.7 (C ₁₆) ; 25.9 (C ₁₉ , C ₂₀ et C ₂₁) ; 26.2 (C ₇ et C ₈) ; 35.6 (C ₁₈) ; 58.3 (C ₁₇) ; 74.6 (C ₅) ; 102.6 (C ₂) ; 116.6 (d, J=23.8 Hz, C ₁₂ et C ₁₄) ; 126.9 (d, J=9.3 Hz, C ₁₁ et C ₁₅) ; 134.7 (d, J=3.5 Hz, C ₁₀) ; 161.3 (d, J=247.5 Hz, C ₁₃) ; 162.3 (C ₉) ; 167.0 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₉ H ₂₅ FN ₂ O ₄)	calculé	: C, 62.62 ; H, 6.91 ; F, 5.21 ; N, 7.69
M=364.42	trouvé	: C, 62.61 ; H, 6.94 ; F, 5.13 ; N, 7.93

**5-[(3,3-DIMETHYL-2-BUTYLAMINO)(4-NITROANILINO)METHYLENE]-
2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(v,b)]**



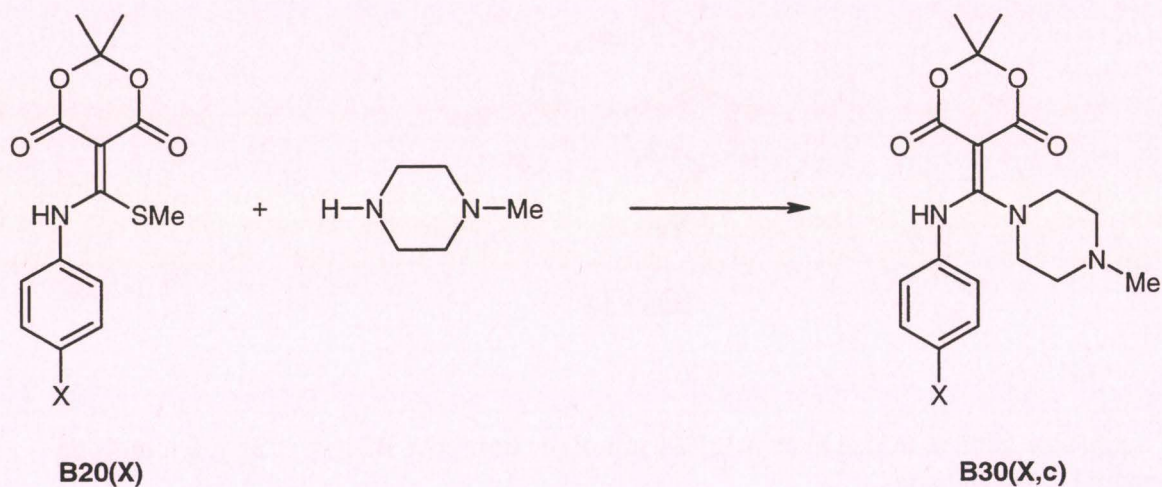
B30(v,b)

Mode opératoire général utilisé avec 8.1g (24 mmol) de composé B20(v) et 3g (30 mmol) de 3,3-diméthyl-2-butylamine.

Temps de réaction : 8^H

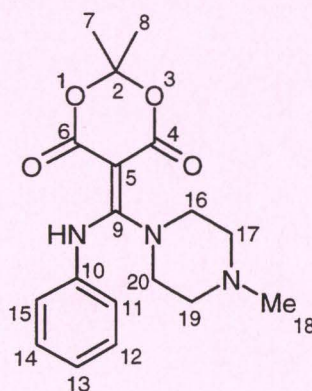
Rendement	: 80%
F (éthanol)	: 146-147°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (99.5/0.50)]	: 0.58
IR (cm ⁻¹)	: 3280 (N-H) ; 1655, 1645 (C=O) ; 1605, 1595, 1540, 1515, 1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 0.87 (s, 9H, H ₁₉ , H ₂₀ et H ₂₁) ; 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H, H ₁₆) ; 1.74 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.93-3.13 (m, 1H, H ₁₇) ; 7.33 (dt, J ₁ =9.0 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 8.30 (dt, J ₁ =9.0 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 10.30 (d, J=10.2 Hz, 1H, NHCH) ; 2.88 / 11.63 (bs, 1H, NHφ)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 14.3 (C ₁₆) ; 26.0 (C ₁₉ , C ₂₀ , C ₂₁) ; 26.3 (C ₇ et C ₈) ; 36.3 (C ₁₈) ; 59.8 (C ₁₇) ; 75.7 (C ₅) ; 103.1 (C ₂) ; 123.3 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 125.1 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 145.0 (C ₁₀) ; 145.3 (C ₁₃) ; 162.6 (C ₉) ; 166.9 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₆)	calculé : C, 58.30 ; H, 6.44 ; N, 10.74 ; O, 24.52
M=391.43	trouvé : C, 58.17 ; H, 6.50 ; N, 10.68 ; O, 24.48

PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DES
5-[(4-METHYLPYPERAZINO)ANILINO METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-
1,3-DIOXANE-4,6-DIONE



On porte à reflux jusqu'à disparition en R.M.N. du produit initial B20(X) un mélange formé de 20 mmol de ce produit B20(X), de 4.4 ml (4g ; 40 mmol) de N-méthylpipérazine et de 20 ml de chloroforme. Le solvant est ensuite enlevé par évaporation sous pression réduite et l'excès d'amine est éliminée par barbotage à froid dans 50 ml d'éther. On filtre le précipité, on le lave à l'éther et on le sèche. On récupère ainsi le produit brut B30(X,c) que l'on peut recristalliser.

5-[(4-METHYLPIPERAZINO)ANILINO METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(c)]



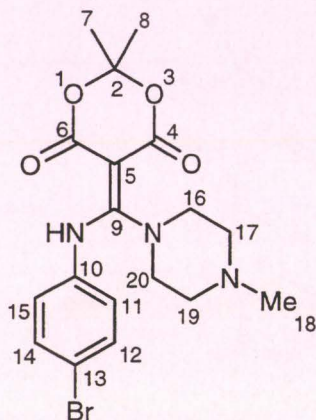
B30(c)

Mode opératoire général utilisé avec 5g (17 mmol) de composé B20 et 3.8 ml (3.4g ; 34 mmol) de N-méthyl pipérazine.

Temps de réaction : 5^H

Rendement	:	94%
F (acétone)	:	195°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.33
IR (cm ⁻¹)	:	3100 (N-H) ; 2950 (CH ₃) ; 1705, 1650 (C=O) ; 1605, 1510, 1495 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.72 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.27 (s, 3H, H ₁₈) ; 2.42 (t, J=4.9 Hz, 4H, H ₁₆ et H ₂₀) ; 3.32 (t, J=4.9 Hz, 4H, H ₁₇ et H ₁₉) ; 7.10 (d, J=7.3 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.20-7.30 (m, 1H, H ₁₃) ; 7.33-7.44 (m, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 9.52 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.5 (C ₇ et C ₈) ; 45.9 (C ₁₈) ; 50.4 (C ₁₆ et C ₂₀) ; 53.2 (C ₁₇ et C ₁₉) ; 76.2 (C ₅) ; 102.4 (C ₂) ; 124.2 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 126.8 (C ₁₃) ; 129.8 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 139.2 (C ₁₀) ; 163.8 (C ₉) ; 165.0 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₄)	calculé	: C, 62.59 ; H, 6.71 ; N, 12.17 ; O, 18.53
M=345.40	trouvé	: C, 62.51 ; H, 6.95 ; N, 12.36 ; O, 18.46

5-[(4-METHYLPIPERAZINO)(4-BROMOANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(c,b)]



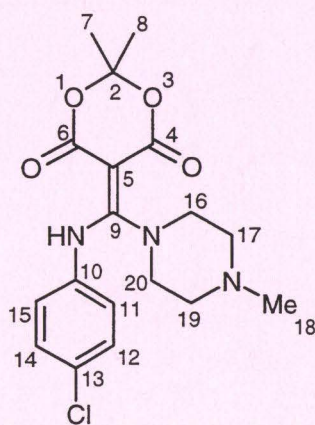
B30(c,b)

Mode opératoire général utilisé avec 11.2g (30 mmol) de composé B20(s) et 7 ml (6.3g ; 63 mmol) de N-méthyl pipérazine.

Temps de réaction : 8^H

Rendement	: 98%
F (acétone)	: 195-197°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	: 0.52
IR (cm ⁻¹)	: 1700, 1645, 1630 (C=O) ; 1600, 1565, 1485, 1440 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 1.63 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.39 (bs, 3H, H ₁₈) ; 2.56 (bs, 4H, H ₁₆ et H ₂₀) ; 3.45 (bs, 4H, H ₁₇ et H ₁₉) ; 6.96 (d, J=8.4 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.42 (d, J=8.4 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 9.71 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 26.6 (C ₇ et C ₈) ; 45.4 (C ₁₈) ; 49.8 (C ₁₆ et C ₂₀) ; 53.3 (C ₁₇ et C ₁₉) ; 74.9 (C ₅) ; 102.6 (C ₂) ; 119.6 (C ₁₃) ; 125.2 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 132.6 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 138.3 (C ₁₀) ; 163.0 (C ₉) ; 164.5 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₈ H ₂₂ BrN ₃ O ₄) calculé	: C, 50.95 ; H, 5.23 ; Br, 18.83 ; N, 9.90 ; O, 15.08
M=424.30 trouvé	: C, 51.04 ; H, 5.30 ; Br, 18.73 ; N, 9.71 ; O, 15.02

5-[(4-METHYLPIPERAZINO)(4-CHLOROANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(t,c)]

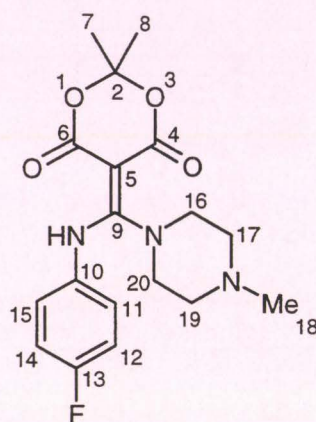


B30(t,c)

Mode opératoire général utilisé avec 6.6g (20 mmol) de composé B20(t) et 4.4 ml (4g ; 40 mmol) de N-méthyl pipérazine.
Temps de réaction : 5^H

Rendement	:	82 %
F (éther)	:	193°C
Rf [heptane-éther (25/75)]	:	0.44
IR (cm ⁻¹)	:	3550 (N-H) ; 2950 (CH ₃) ; 1690, 1645 (C=O) ; 1610, 1570, 1495 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.72 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.71 (s, 3H, H ₁₈) ; 3.15 (bs, 4H, H ₁₆ et H ₂₀) ; 3.49 (bs, 4H, H ₁₇ et H ₁₉) ; 6.98 (d, J=8.5 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.36 (d, J=8.5 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 10.19 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.5 (C ₉ et C ₈) ; 43.6 (C ₁₈) ; 47.4 (C ₁₆ et C ₂₀) ; 52.0 (C ₁₇ et C ₁₉) ; 75.7 (C ₅) ; 103.0 (C ₂) ; 124.3 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 130.3 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 132.8 (C ₁₃) ; 136.5 (C ₁₀) ; 163.4 (C ₉) ; 166.7 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₈ H ₂₂ ClN ₃ O ₄)	calculé	: C, 56.92 ; H, 5.84 ; Cl, 9.33 ; N, 11.06 ; O, 16.85
M=379.85	trouvé	: analyse en cours

5-[(4-METHYLPIPERAZINO)(4-FLUOROANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(u,c)]



B30(u,c)

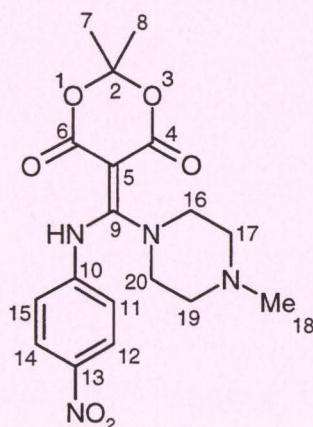
Mode opératoire général utilisé avec 10.9g (35 mmol) de composé B20(u) et 8 ml (7.2g ; 72 mmol) de N-méthyl pipérazine.

Temps de réaction : 2 jours

Rendement	: 87 %
F (acétone)	: 190-192°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	: 0.57
IR (cm ⁻¹)	: 3480 (N-H) ; 1700, 1630 (C=O) ; 1610, 1575, 1510, 1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 1.58 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.39 (bs, 3H, H ₁₈) ; 2.57 (bs, 4H, H ₁₆ et H ₂₀) ; 3.48 (bs, 4H, H ₁₇ et H ₁₉) ; 6.93-7.13 (m, 4H, H ₁₁ , H ₁₂ , H ₁₄ et H ₁₅) ; 9.72 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 26.5 (C ₇ et C ₈) ; 45.4 (C ₁₈) ; 49.3 (C ₁₆ et C ₂₀) ; 53.3 (C ₁₇ et C ₁₉) ; 74.5 (C ₅) ; 102.5 (C ₂) ; 116.3 (d, J=24.1 Hz, C ₁₂ et C ₁₄) ; 125.8 (d, J=9.9 Hz, C ₁₁ et C ₁₅) ; 135.1 (C ₁₀) ; 160.9 (d, J=248.5 Hz, C ₁₃) ; 163.5 (C ₉) ; 164.4 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₈ H ₂₂ FN ₃ O ₄)	calculé : C, 59.50 ; H, 6.10 ; F, 5.23 ; N, 11.56
M=363.39	trouvé : C, 59.01 ; H, 6.13 ; F, 5.00 ; N, 11.33

Produit renvoyé en analyse

5-[(4-METHYLPIPERAZINO)(4-NITROANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(v,c)]

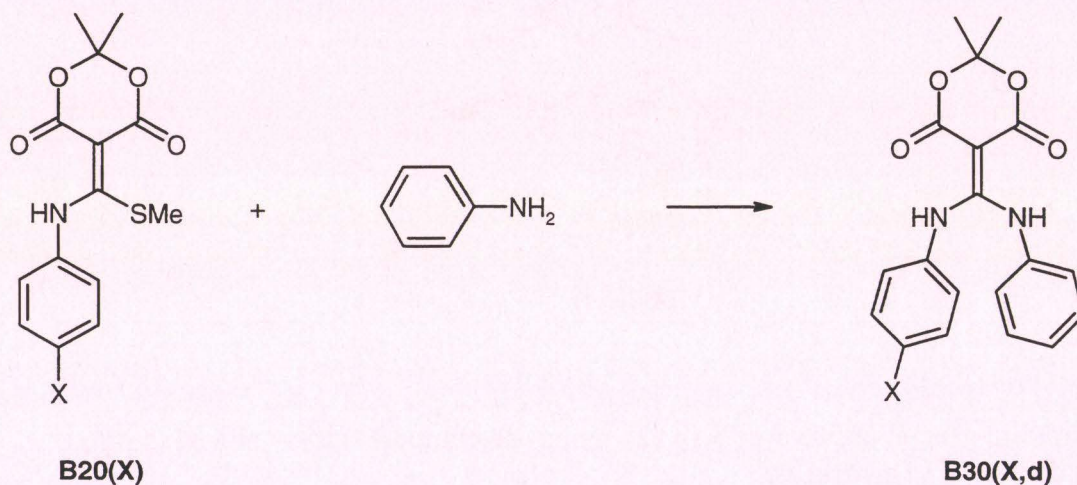


B30(v,c)

Mode opératoire général utilisé avec 8.1g (24 mmol) de composé B20(v) et 6 ml (5.4g ; 54 mmol) de N-méthyl pipérazine.
Temps de réaction : 8^H

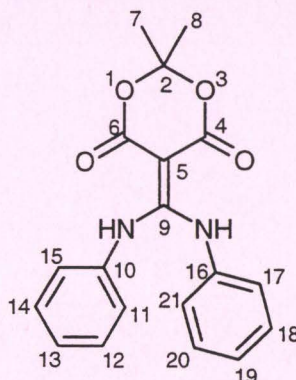
Rendement	:	61%
F (éthanol)	:	en cours
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.36
IR (cm ⁻¹)	:	1700, 1640 (C=O) ; 1615, 1595, 1575, 1520, 1490, 1440 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.70 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.62 (s, 3H, H ₁₈) ; 3.02 (bs, 4H, H ₁₆ et H ₂₀) ; 3.59 (bs, 4H, H ₁₇ et H ₁₉) ; 7.18 (d, J=8.7 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 8.23 (d, J=8.7 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.8 (C ₇ et C ₈) ; 43.8 (C ₁₆ et C ₂₀) ; 47.2 (C ₁₈) ; 52.4 (C ₁₇ et C ₁₉) ; 75.5 (C ₅) ; 103.2 (C ₂) ; 122.4 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 125.4 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 144.5 (C ₁₀) ; 145.3 (C ₁₃) ; 163.3 (C ₉) ; 164.2 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₆)	calculé	: C, 55.38 ; H, 5.68 ; N, 14.35 ; O, 24.59
M=390.40	trouvé	: analyse en cours

PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DES
5-[(DIANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-
4,6-DIONE



On porte à reflux jusqu'à disparition en R.M.N. du produit initial B20(X) un mélange formé de 30 mmol de produit B20(X), de 4.8 ml (4.9g, 50 mmol) d'aniline et de 20 ml de chloroforme. Le solvant est ensuite enlevé par évaporation sous pression réduite et l'excès d'amine est éliminée par barbotage à froid dans 50 ml d'éther. Le précipité obtenu dans la phase éther est recueilli par filtration, lavé à l'éther, séché et recristallisé.

5-[(DIANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(d)]



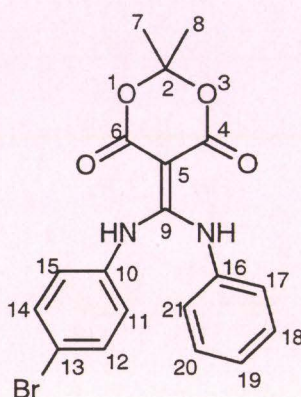
B30(d)

Mode opératoire général utilisé avec 5g (17 mmol) de composé B20 et 3.1 ml (3.2g ; 34 mmol) d'aniline.

Temps de réaction : 7^H

Rendement	:	82%
F (méthanol)	:	155°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (98/2)]	:	0.75
IR (cm ⁻¹)	:	3120 (N-H) ; 1635 (C=O) ; 1580, 1505, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.78 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 6.80-7.06 (m, 10H, H ₁₁ à H ₁₅ et H ₁₇ à H ₂₁) ; 11.87 (bs, 2H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.4 (C ₇ et C ₈) ; 75.2 (C ₅) ; 103.1 (C ₂) ; 124.0 (C ₁₇ , C ₂₁ , C ₁₁ et C ₁₅) ; 125.9 (C ₁₃ et C ₁₉) ; 128.7 (C ₁₂ , C ₁₄ , C ₁₈ et C ₂₀) ; 136.4 (C ₁₀ et C ₁₆) ; 159.0 (C ₉) ; 167.1 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄)	calculé	: C, 67.45 ; H, 5.36 ; N, 8.28 ; O, 18.91
M=338.36	trouvé	: C, 67.72 ; H, 5.35 ; N, 8.07 ; O, 18.79

5-[(4-BROMOANILINO)ANILINO METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(s,d)]



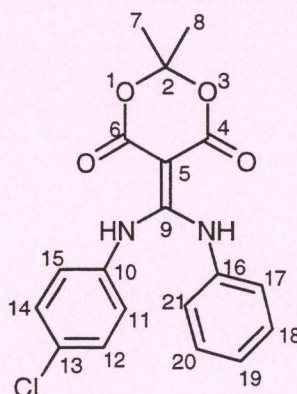
B30(s,d)

Mode opératoire général utilisé avec 11.2g (30 mmol) de composé B20(s) et 5.7 ml (5.6g ; 60 mmol) d'aniline.

Temps de réaction : 16^H

Rendement	:	80 %
F (éthanol)	:	143-145°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (99.5/0.5)]	:	0.73
IR (cm ⁻¹)	:	1650 (C=O) ; 1600, 1575, 1520, 1490, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.78 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.70 (bs, 1H, NH) ; 6.78 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 6.82-6.91 (m, 2H, H ₁₈ et H ₂₀) ; 6.92-7.08 (m, 3H, H ₁₇ , H ₁₉ et H ₂₁) ; 7.12 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.4 (C ₇ et C ₈) ; 75.3 (C ₅) ; 103.2 (C ₂) ; 119.1 (C ₁₃) ; 124.0 (C ₁₇ et C ₂₁) ; 125.4 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 126.9 (C ₁₉) ; 128.9 (C ₁₈ et C ₂₀) ; 131.7 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 135.5 (C ₁₆) ; 136.1 (C ₁₀) ; 159.1 (C ₉) ; 166.9 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₄)	calculé	: C, 54.69 ; H, 4.11 ; Br, 19.15 ; N, 6.71 ; O, 15.34
M=417.27	trouvé	: C, 54.91 ; H, 4.23 ; Br, 18.87 ; N, 6.54 ; O, 15.54

5-[(4-CHLOROANILINO)ANILINO METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(t,d)]



B30(t,d)

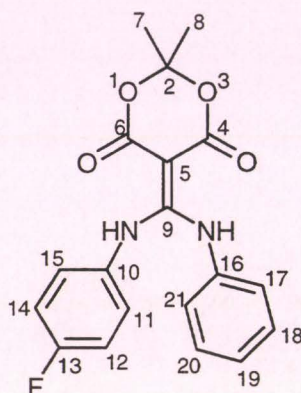
Mode opératoire général utilisé avec 9.8g (30 mmol) de composé B20(t) et 5 ml (5.1g ; 55 mmol) d'aniline.

Temps de réaction : 7^h

Rendement	: 65%
F (méthanol)	: 151°C
Rf [heptane-acétone (50/50)]	: 0.57
IR (cm ⁻¹)	: 3500, 3100 (N-H) ; 1670-1620 (C=O) ; 1590, 1490, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 1.78 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 3.05 (bs, 1H, NH) ; 6.74-6.91 (m, 2H, H ₁₈ et H ₂₀) ; 6.80 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.4 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 6.91-7.11 (m, 3H, H ₁₇ , H ₁₉ et H ₂₁) ; 6.97 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.4 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 11.84 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 26.4 (C ₇ et C ₈) ; 75.3 (C ₅) ; 103.2 (C ₂) ; 124.0 (C ₁₇ et C ₂₁) ; 125.1 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 126.3 (C ₁₉) ; 128.7 (C ₁₈ et C ₂₀) ; 128.9 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 131.4 (C ₁₃) ; 135.0 (C ₁₆) ; 136.1 (C ₁₀) ; 159.1 (C ₉) ; 167.0 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₄) calculé	: C, 61.21 ; H, 4.60 ; Cl, 9.51 ; N, 7.51 ; O, 17.17
M=372.81 trouvé	: C, 61.79 ; H, 4.65 ; Cl, 9.51 ; N, 7.49 ; O, 16.78

Produit renvoyé en analyse

5-[(4-FLUOROANILINO)ANILINO METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(u,d)]



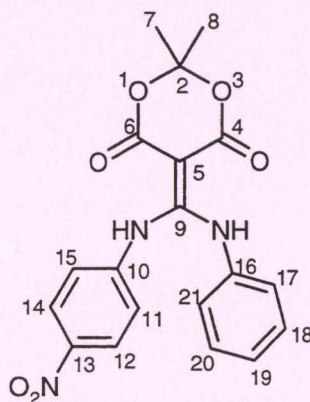
B30(u,d)

Mode opératoire général utilisé avec 10.9g (35 mmol) de composé B20(u) et 4.6 ml (4.7g ; 50 mmol) d'aniline.

Temps de réaction : deux jours

Rendement	:	68 %
F (éthanol)	:	135-136°C
Rf [Heptane - Acetone (50/50)]	:	0.69
IR (cm ⁻¹)	:	3280 (N-H) ; 1670, 1640 (C=O) ; 1600, 1590, 1525, 1505, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.79 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.76 (bs, 1H, NH) ; 6.70 (tt, J ₁ =8.6 Hz, J ₂ =2.7 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 6.78-6.91 (m, 4H, H ₁₁ , H ₁₅ , H ₁₈ et H ₂₀) ; 6.91-7.10 (m, 3H, H ₁₇ , H ₂₁ et H ₁₉)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.4 (C ₇ et C ₈) ; 75.2 (C ₅) ; 103.1 (C ₂) ; 115.5 (d, J=23.7 Hz, C ₁₂ et C ₁₄) ; 124.3 (C ₁₇ et C ₂₁) ; 125.9 (d, J=8.6 Hz, C ₁₁ et C ₁₅) ; 126.3 (C ₁₉) ; 128.8 (C ₁₈ et C ₂₀) ; 132.5 (d, J=3.3 Hz, C ₁₀) ; 136.2 (C ₁₆) ; 159.4 (C ₉) ; 160.4 (d, J=247.4 Hz, C ₁₃) ; 167.0 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₄)	calculé	: C, 64.04 ; H, 4.81 ; F, 5.33 ; N, 7.86
M=356.36	trouvé	: C, 64.31 ; H, 4.91 ; F, 4.91 ; N, 7.89

5-[(4-NITROANILINO)ANILINO METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(v,d)]



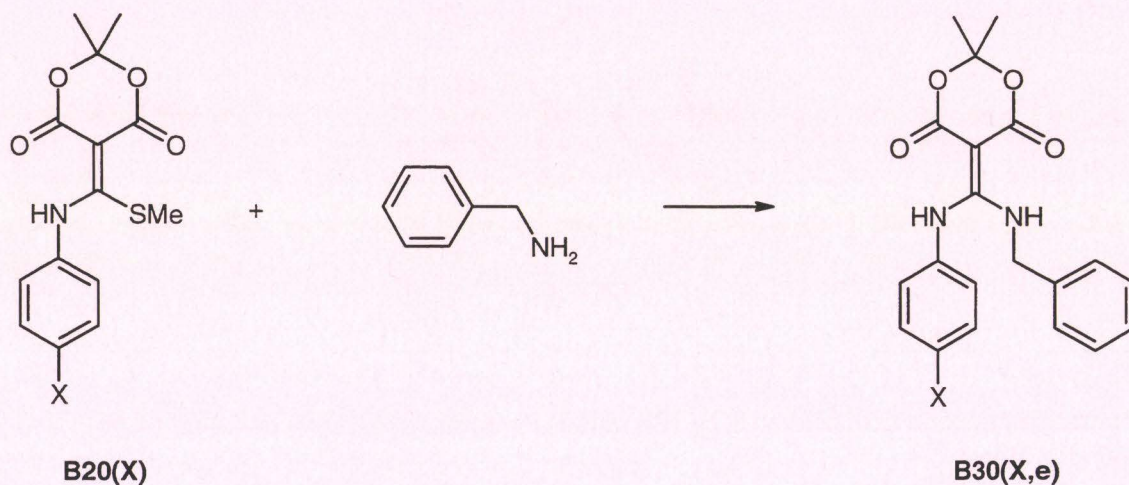
B30(v,d)

Mode opératoire général utilisé avec 8.1g (24 mmol) de composé B20(v) et 4.4 ml (4.5g ; 48 mmol) d'aniline.

Temps de réaction : 8^H

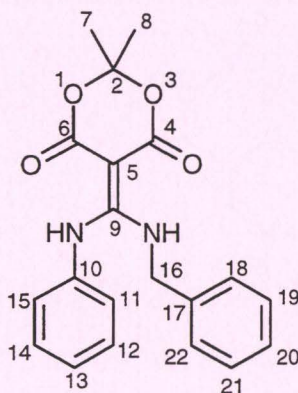
Rendement	:	88%
F (éthanol)	:	152°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (99.5/0.5)]	:	0.50
IR (cm ⁻¹)	:	1670, 1635 (C=O) ; 1605, 1590, 1520, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.79 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 6.89-7.14 (m, 7H, H ₁₇ à H ₂₁ , H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.90 (dt, J ₁ =9.1 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 2.75 / 12.05 / 12.14 (bs, 2H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.5 (C ₇ et C ₈) ; 76.1 (C ₅) ; 103.6 (C ₂) ; 123.3 (C ₁₇ et C ₂₁) ; 123.6 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 124.3 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 126.8 (C ₁₉) ; 129.4 (C ₁₈ et C ₂₀) ; 136.2 (C ₁₆) ; 142.3 (C ₁₀) ; 144.6 (C ₁₃) ; 159.2 (C ₉) ; 167.0 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₆)	calculé	: C, 59.53 ; H,4.47 ; N, 10.96 ; O, 25.04
M=383.36	trouvé	: C, 59.79 ; H, 4.41 ; N, 10.84 ; O, 24.69

PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DES
5-[(BENZYLAMINO)ANILINO METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-
1,3-DIOXANE-4,6-DIONE



On porte à reflux jusqu'à disparition en R.M.N. du produit initial B20(X) un mélange formé de 30 mmol de ce produit B20(X), de 5.5 ml (5.4 g, 50 mmol) de benzylamine et de 20 ml de chloroforme. Le solvant est ensuite enlevé par évaporation sous pression réduite et l'excès d'amine est éliminée par barbôtage à froid dans 50 ml d'éther. Le précipité obtenu dans la phase éther est recueilli par filtration, lavé à l'éther, séché et recristallisé.

5-[(BENZYLAMINO)ANILINO METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(e)]



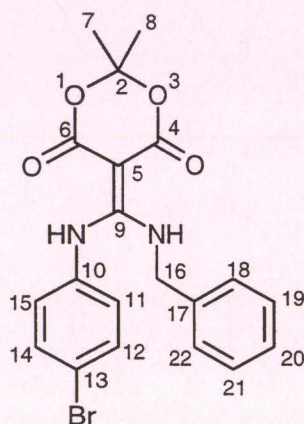
B30(e)

Mode opératoire général utilisé avec 5g (17 mmol) de composé B20 et 3.7 ml (3.6g ; 34 mmol) de benzylamine. On obtient un mélange de deux conformères (proportion 50/50).

Temps de réaction : 5^H

Rendement	:	67%
F (méthanol)	:	121-123°C
Rf [heptane-acétone (75/25)]	:	0.22 et 0.27
IR (cm ⁻¹)	:	3650, 3080 (N-H) ; 1670, 1635 (C=O) ; 1590, 1500, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.71, 1.73 (2s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 4.01 (d, J=5.5 Hz, 1H, H ₁₆) ; 4.56 (d, J=6.2 Hz, 1H, H ₁₆) ; 6.98-7.08 (m, 1H, H ₂₀) ; 7.11-7.45 (m, 9H, H ₁₈ , H ₁₉ , H ₂₁ , H ₂₂ , H ₁₁ , H ₁₂ , H ₁₃ , H ₁₄ et H ₁₅) ; 10.52 (bs, 1H, NHCH ₂) ; 11.56 (bs, 1H, NHφ)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.19/26.28 (C ₇ et C ₈) ; 48.43/49.34 (C ₁₆) ; 74.45/74.97 (C ₅) ; 102.41/102.75 (C ₂) ; 125.05 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 126.54/127.21 (C ₁₈ et C ₂₂) ; 126.88 (C ₁₃) ; 128.10/128.16 (C ₂₀) ; 128.94/129.23 (C ₁₉ et C ₂₁) ; 129.54 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 136.26 (C ₁₀) ; 137.20/137.84 (C ₁₇) ; 161.93/164.28 (C ₉) ; 166.95 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄)	calculé	: C, 68.17 ; H, 5.72 ; N, 7.95 ; O, 18.16
M=352.39	trouvé	: C, 68.46 ; H, 5.82 ; N, 7.85 ; O, 17.85

5-[(BENZYLAMINO)(4-BROMOANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(s,e)]



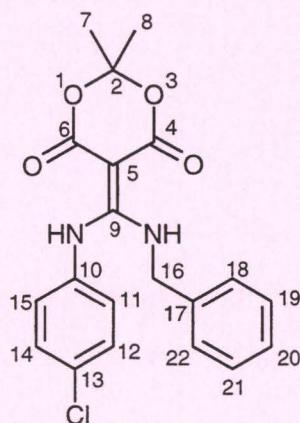
B30(s,e)

Mode opératoire général utilisé avec 11.2g (30 mmol) de composé B20(s) et 6.5 ml (6.4g ; 60 mmol) de benzylamine.

Temps de réaction : 8^H

Rendement	: 100%
F (éthanol)	: 175-177°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (99.5/0.5)]	: 0.68
IR (cm ⁻¹)	: 3280 (N-H) ; 1660, 1630 (C=O) ; 1590, 1570, 1520, 1485, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 1.73 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.86 (bs, 1H, NH) ; 4.04 (d, J=5.7 Hz, 2H, H ₁₆) ; 6.98-7.10 (m, 4H, H ₁₈ et H ₂₂ , H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.23-7.35 (m, 3H, H ₁₉ à H ₂₁) ; 7.49 (d, J=8.6 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 10.56 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 26.3 (C ₇ et C ₈) ; 49.5 (C ₁₆) ; 75.1 (C ₅) ; 102.9 (C ₂) ; 120.1 (C ₁₃) ; 126.4 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 127.1 (C ₁₈ et C ₂₂) ; 128.2 (C ₂₀) ; 129.0 (C ₁₉ et C ₂₁) ; 132.6 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 135.9 (C ₁₇) ; 136.9 (C ₁₀) ; 162.1 (C ₉) ; 166.9 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₂₀ H ₁₉ BrN ₂ O ₄) calculé	: C, 55.70 ; H, 4.44 ; Br, 18.53 ; N, 6.50 ; O, 14.84
M=431.29 trouvé	: analyse en cours

5-[(BENZYLAMINO)(4-CHLOROANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(t,e)]



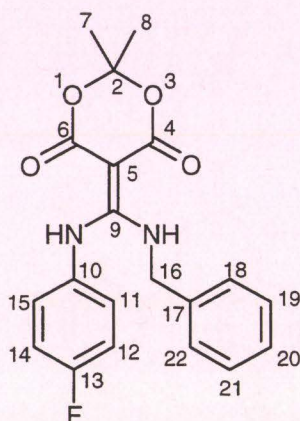
B30(t,e)

Mode opératoire général utilisé avec 9.8g (30 mmol) de composé B20(t) et 5.5 ml (5.4g ; 50 mmol) de benzylamine.

Temps de réaction : 6^H

Rendement	: 87%
F (méthanol)	: 152-156°C
Rf [heptane-acétone (50/50)]	: 0.60
IR (cm ⁻¹)	: 1670, 1630 (C=O) ; 1590, 1575, 1490, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 1.73 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.98 (bs, 1H, NH ϕ) ; 4.03 (d, J=5.7 Hz, 2H, H ₁₆) ; 6.99-7.07 (m, 2H, H ₁₈ et H ₂₁) ; 7.09 (dt, J ₁ =8.9 Hz, J ₂ =2.6 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.22-7.31 (m, 3H, H ₁₉ , H ₂₀ et H ₂₁) ; 7.33 (dt, J ₁ =8.9 Hz, J ₂ =2.6 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 10.57 (bt, J=5.7 Hz, 1H, NHCH ₂)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 26.3 (C ₇ et C ₈) ; 49.4 (C ₁₆) ; 75.1 (C ₅) ; 102.9 (C ₂) ; 126.1 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 127.1 (C ₁₈ et C ₂₁) ; 128.2 (C ₂₀) ; 129.0 (C ₁₉ et C ₂₁) ; 129.6 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 132.4 (C ₁₃) ; 135.9 (C ₁₇) ; 136.4 (C ₁₀) ; 162.1 (C ₉) ; 166.9 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O ₄) calculé	: C, 62.10 ; H, 4.95 ; Cl, 9.16 ; N, 7.24 ; O, 16.54
M=386.84 trouvé	: C, 62.00 ; H, 4.91 ; Cl, 9.15 ; N, 7.38 ; O, 16.54

5-[(BENZYLAMINO)(4-FLUOROANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(u,e)]



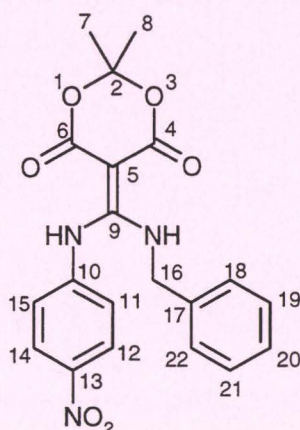
B30(u,e)

Mode opératoire général utilisé avec 10.9g (35 mmol) de composé B20(u) et 7.6 ml (7.5g ; 70 mmol) de benzylamine.

Temps de réaction : 8^H

Rendement	: 100%
F (éthanol)	: 148-149°C
Rf [heptane-acétone (60/40)]	: 0.40
IR (cm ⁻¹)	: 3280 (N-H) ; 1655, 1635 (C=O) ; 1605, 1585, 1535, 1510, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 1.73 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 4.01 (d, J=5.6 Hz, 2H, H ₁₆) ; 6.97-7.18 (m, 6H, H ₁₁ , H ₁₂ , H ₁₄ , H ₁₅ , H ₁₈ et H ₂₂) ; 7.22-7.34 (m, 3H, H ₁₉ à H ₂₁) ; 10.56 (bt, J=5.6 Hz, 1H, NHCH ₂) ; 11.53 (bs, 1H, NHφ)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 26.2 (C ₇ et C ₈) ; 49.2 (C ₁₆) ; 74.9 (C ₅) ; 102.8 (C ₂) ; 116.4 (d, J=22.8 Hz, C ₁₂ et C ₁₄) ; 127.0 (d, J=8.4 Hz, C ₁₁ et C ₁₅) ; 127.1 (C ₁₈ et C ₂₂) ; 128.1 (C ₂₀) ; 129.0 (C ₁₉ et C ₂₁) ; 133.7 (d, J=3.3 Hz, C ₁₀) ; 136.1 (C ₁₇) ; 161.2 (d, J=248.4 Hz, C ₁₃) ; 162.2 (C ₉) ; 166.9 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₂₀ H ₁₉ FN ₂ O ₄)	calculé : C, 64.86 ; H, 5.17 ; F, 5.13 ; N, 7.56
M=370.38	trouvé : C, 65.04 ; H, 5.20 ; F, 5.08 ; N, 7.56

5-[(BENZYLAMINO)(4-NITROANILINO)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(v,e)]



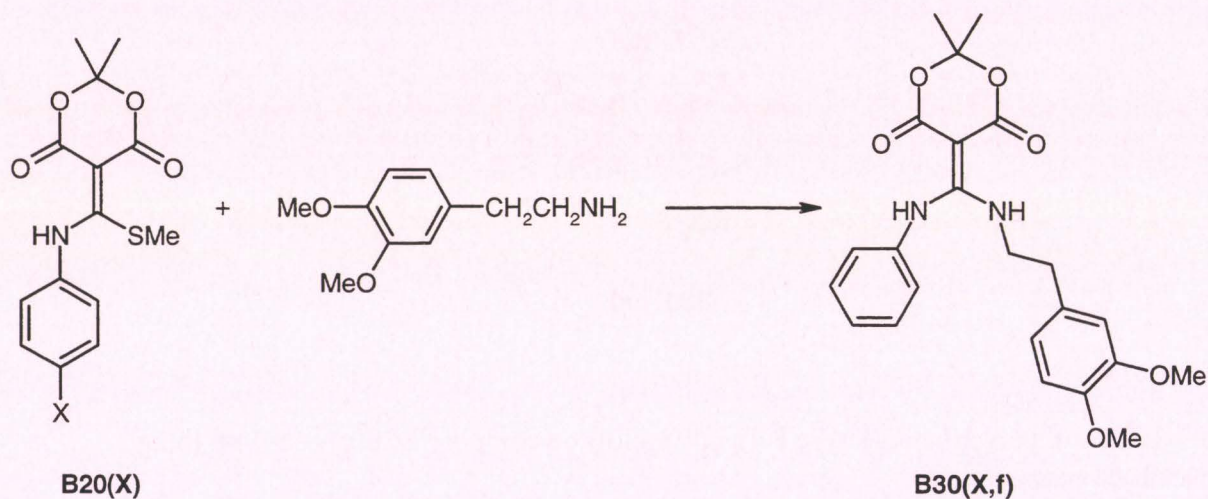
B30(v,e)

Mode opératoire général utilisé avec 8.1g (24 mmol) de composé B20(v) et 5.3 ml (5.2g ; 48 mmol) de benzylamine.

Temps de réaction : 8^H

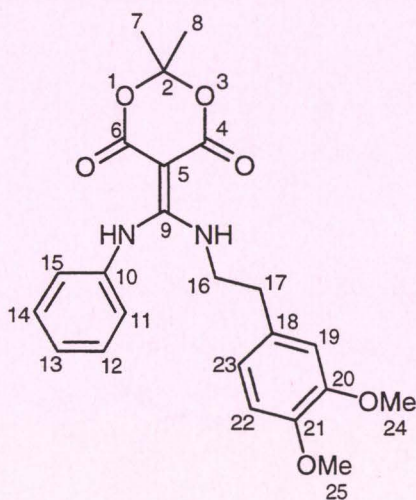
Rendement	:	100%
F (éthanol)	:	150°C
R _f [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (99.5/0.5)]	:	0.45
IR (cm ⁻¹)	:	3300 (N-H) ; 1655, 1635 (C=O) ; 1605, 1595, 1520, 1495, 1455, 1445 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.74 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 4.11 (d, J=5.6 Hz, 2H, H ₁₆) ; 7.02-7.11 (m, 2H, H ₁₈ et H ₂₂) ; 7.27 (dt, J ₁ =9.1 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.26-7.34 (m, 3H, H ₁₉ à H ₂₁) ; 8.27 (dt, J ₁ =9.1 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 2.69 / 10.74 / 11.74 (bs, 2H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.3 (C ₇ et C ₈) ; 50.2 (C ₁₆) ; 75.9 (C ₅) ; 103.3 (C ₂) ; 123.4 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 125.3 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 127.2 (C ₁₈ et C ₂₂) ; 128.5 (C ₂₀) ; 129.1 (C ₁₉ et C ₂₁) ; 135.4 (C ₁₇) ; 144.0 (C ₁₀) ; 145.1 (C ₁₃) ; 162.3 (C ₉) ; 166.7 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₆)	calculé	: C, 60.45 ; H, 4.82 ; N, 10.57 ; O, 24.16
M=397.39	trouvé	: C, 60.20 ; H, 4.80 ; N, 10.42 ; O, 23.83

PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DES
5-[(3,4-DIMETHOXYPHENETHYLAMINO)ANILINO METHYLENE]-
2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE



On porte à reflux jusqu'à disparition en R.M.N. du produit initial B20(X) un mélange formé de 30 mmol de ce produit B20(X), de 8.4 ml (9g, 50 mmol) de diméthoxyphénéthylamine et de 20 ml de chloroforme. On élimine le solvant par évaporation sous pression réduite, on ajoute 50 ml d'éther et on place le ballon au congélateur une nuit. Le précipité obtenu dans la phase éther est recueilli par filtration, lavé à l'éther, séché et recristallisé.

5-[(3,4-DIMETHOXYPHENETHYLAMINO)ANILINO METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(f)]



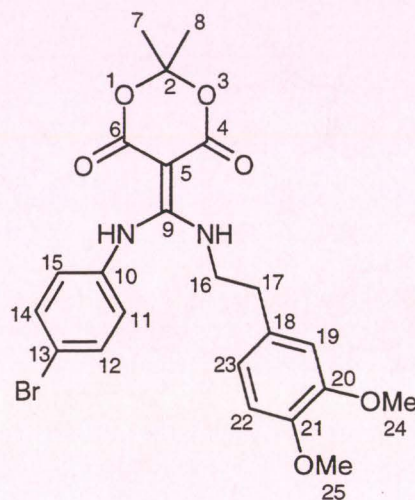
B30(f)

Mode opératoire général utilisé avec 4.4g (15 mmol) de composé B20 et 7.6 ml (8.2g ; 45 mmol) de 3,4-diméthoxyphénéthylamine.

Temps de réaction : 5^h

Rendement	: 92%
F (méthanol)	: 105°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -ether (70/30)]	: 0.90
IR (cm ⁻¹)	: 3400 (N-H) ; 1655, 1635 (C=O) ; 1595, 1590, 1540, 1515, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 1.61 (s, 1H, NHφ) ; 1.71 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.69 (t, J=6.6 Hz, 2H, H ₁₇) ; 3.05 (q, J=6.1 Hz, 2H, H ₁₆) ; 3.84 (s, 6H, H ₂₄ et H ₂₅) ; 6.55 (bs, 1H, H ₁₉) ; 6.60 (d, J=8.0 Hz, 1H, H ₂₃) ; 6.77 (d, J=8.0 Hz, 1H, H ₂₂) ; 7.17 (d, J=7.9 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.21-7.32 (m, 1H, H ₁₃) ; 7.34-7.46 (m, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 10.18 (bs, 1H, NHCH ₂)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 26.3 (C ₇ et C ₈) ; 35.5 (C ₁₇) ; 47.4 (C ₁₆) ; 56.0 (C ₂₄ et C ₂₅) ; 74.8 (C ₅) ; 102.7 (C ₂) ; 111.4 (C ₂₂) ; 111.96 (C ₁₉) ; 120.9 (C ₂₃) ; 124.8 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 126.7 (C ₁₃) ; 129.6 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 130.1 (C ₁₈) ; 138.3 (C ₁₀) ; 148.1 (C ₂₁) ; 149.1 (C ₂₀) ; 162.0 (C ₉) ; 166.9 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₆)	calculé : C, 64.78 ; H, 6.15 ; N, 6.57 ; O, 22.51
M=426.47	trouvé : C, 65.22 ; H, 6.17 ; N, 6.55 ; O, 22.19

**5-[(3,4-DIMETHOXYPHENETHYLAMINO)(4-BROMOANILINO)METHYLENE]-
2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(s,f)]**



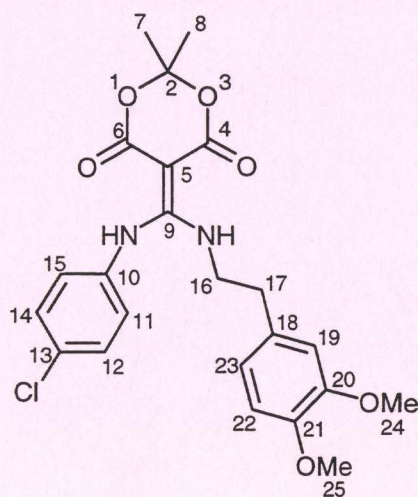
B30(s,f)

Mode opératoire général utilisé avec 11.2g (30 mmol) de composé B20(s) et 10 ml (10.7g ; 60 mmol) de 3,4-diméthoxyphénéthylamine.

Temps de réaction : 12^h

Rendement	:	92%
F (éthanol)	:	114-117°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (70/30)]	:	0.30
IR (cm ⁻¹)	:	3250 (N-H) ; 1650, 1630 (C=O) ; 1575, 1540, 1520, 1490, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.70 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.72 (t, J=6.8 Hz, 2H, H ₁₇) ; 3.06 (q, J=6.3 Hz, 2H, H ₁₆) ; 3.85 (s, 6H, H ₂₄ et H ₂₅) ; 6.58 (d ; J=2.0 Hz, 1H, H ₁₉) ; 6.63 (dd, J ₁ =8.0 Hz, J ₂ =2.0 Hz, 1H, H ₂₃) ; 6.79 (d, J=8.0 Hz, 1H, H ₂₂) ; 7.03 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.52 (dt, J ₁ =8.7 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 2.70 / 10.18 / 11.38 (bs, 2H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.2 (C ₇ et C ₈) ; 35.4 (C ₁₇) ; 47.7 (C ₁₆) ; 55.9 (C ₂₄ et C ₂₅) ; 74.9 (C ₅) ; 102.7 (C ₂) ; 111.4 (C ₂₂) ; 111.9 (C ₁₉) ; 119.7 (C ₂₃) ; 120.8 (C ₁₃) ; 126.0 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 129.9 (C ₁₈) ; 132.6 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 137.3 (C ₁₀) ; 148.1 (C ₂₁) ; 149.1 (C ₂₀) ; 162.0 (C ₉) ; 166.7 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₂₃ H ₂₅ BrN ₂ O ₆)	calculé	: C, 54.66 ; H, 4.99 ; Br, 15.81 ; N, 5.54 ; O, 19.00
M=505.37	trouvé	: C, 54.41 ; H, 4.99 ; Br, 15.51 ; N, 5.51 ; O, 18.90

5-[(3,4-DIMETHOXYPHENETHYLAMINO)(4-CHLOROANILINO) METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(t,f)]



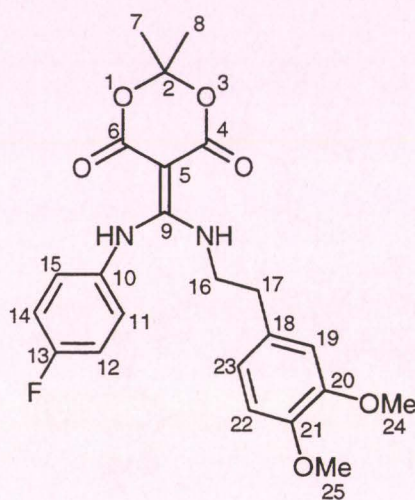
B30(t,f)

Mode opératoire général utilisé avec 9.8g (30 mmol) de composé B20(t) et 8.5 ml (9.1g ; 50 mmol) de 3,4-diméthoxyphénéthylamine.

Temps de réaction : 6^H

Rendement	:	75%
F (méthanol)	:	100-103°C
Rf [heptane-acétone (50/50)]	:	0.51
IR (cm ⁻¹)	:	3500, 3150 (N-H) ; 1665, 1635 (C=O) ; 1595, 1585, 1495 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.70 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.72 (t, J=6.7 Hz, 2H, H ₁₇) ; 3.05 (q, J=6.2 Hz, 2H, H ₁₆) ; 3.85 (s, 6H, H ₂₄ et H ₂₅) ; 6.58 (d, J=1.9 Hz, 1H, H ₁₉) ; 6.63 (dd, J ₁ =8.1 Hz, J ₂ =1.9 Hz, 1H, H ₂₃) ; 6.79 (dd, J ₁ =8.1 Hz, J ₂ =1.9 Hz, 1H, H ₂₂) ; 7.09 (dt, J ₁ =8.8 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.37 (dt, J ₁ =8.8 Hz, J ₂ =2.5 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 10.20 (bs, 1H, NHCH ₂) ; 11.42 (bs, 1H, NHφ)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.2 (C ₇ et C ₈) ; 35.4 (C ₁₇) ; 47.7 (C ₁₆) ; 55.9 (C ₂₄ et C ₂₅) ; 74.9 (C ₅) ; 102.8 (C ₂) ; 111.4 (C ₂₂) ; 111.9 (C ₁₉) ; 120.8 (C ₂₃) ; 125.8 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 129.7 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 129.9 (C ₁₈) ; 132.1 (C ₁₃) ; 136.8 (C ₁₀) ; 148.1 (C ₂₁) ; 149.1 (C ₂₀) ; 162.1 (C ₉) ; 166.8 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₂₃ H ₂₅ ClN ₂ O ₆)	calculé	: C, 59.94 ; H, 5.47 ; Cl, 7.69 ; N, 6.08 ; O, 20.83
M=460.92	trouvé	: C, 60.06 ; H, 5.51 ; Cl, 7.46 ; N, 5.88 ; O, 20.66

5-[(3,4-DIMETHOXYPHENETHYLAMINO)(4-FLUOROANILINO) METHYLENE]-
2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(u,f)]



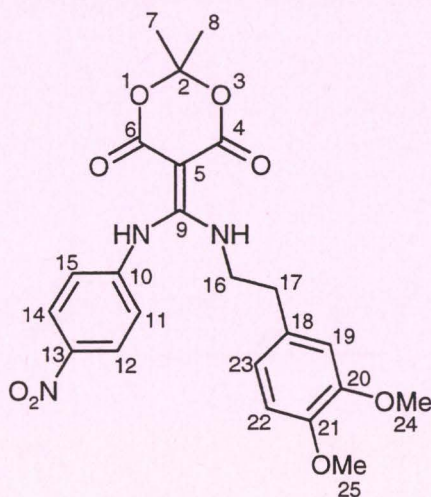
B30(u,f)

Mode opératoire général utilisé avec 10.9g (35 mmol) de composé B20(u) et 11.8 ml (12.7g ; 70 mmol) de 3,4-diméthoxyphénéthylamine.

Temps de réaction : 8^H

Rendement	:	96 %
F (éthanol)	:	103-104°C
Rf [heptane-acétone (50/50)]	:	0.60
IR (cm ⁻¹)	:	3300 (N-H) ; 1675, 1645 (C=O) ; 1605, 1590, 1555, 1510, 1465 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.70 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.70 (t, J=6.7 Hz, 2H, H ₁₇) ; 3.02 (q, J=6.3 Hz, 2H, H ₁₆) ; 3.85 (s, 6H, H ₂₄ et H ₂₅) ; 6.56 (d ; J=2.0 Hz, 1H, H ₁₉) ; 6.61 (dd, J ₁ =8.1 Hz, J ₂ =2.0 Hz, 1H, H ₂₃) ; 6.78 (d, J=8.1 Hz, 1H, H ₂₂) ; 7.04-7.22 (m, 4H, H ₁₁ , H ₁₂ , H ₁₄ et H ₁₅) ; 2.68 / 10.16 / 11.40 (bs, 2H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.2 (C ₇ et C ₈) ; 35.5 (C ₁₇) ; 47.4 (C ₁₆) ; 55.9 (C ₂₄ et C ₂₅) ; 74.7 (C ₅) ; 102.7 (C ₂) ; 111.4 (C ₂₂) ; 112.0 (C ₁₉) ; 116.5 (d, J=23.10 Hz, C ₁₂ et C ₁₄) ; 120.8 (C ₂₃) ; 126.7 (d, J=8.7 Hz, C ₁₁ et C ₁₅) ; 130.0 (C ₁₈) ; 134.2 (d, J=3.4 Hz C ₁₀) ; 148.1 (C ₂₁) ; 149.1 (C ₂₀) ; 161.0 (d, J=247.0 Hz C ₁₃) ; 162.2 (C ₉) ; 166.9 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₂₃ H ₂₅ FN ₂ O ₆)	calculé	: C, 62.15 ; H, 5.67 ; F, 4.27 ; N, 6.30
M=444.46	trouvé	: C, 62.01 ; H, 5.76 ; F, 4.11 ; N, 6.40

5-[(3,4-DIMETHOXYPHENETHYLAMINO)(4-NITROANILINO) METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B30(v,f)]



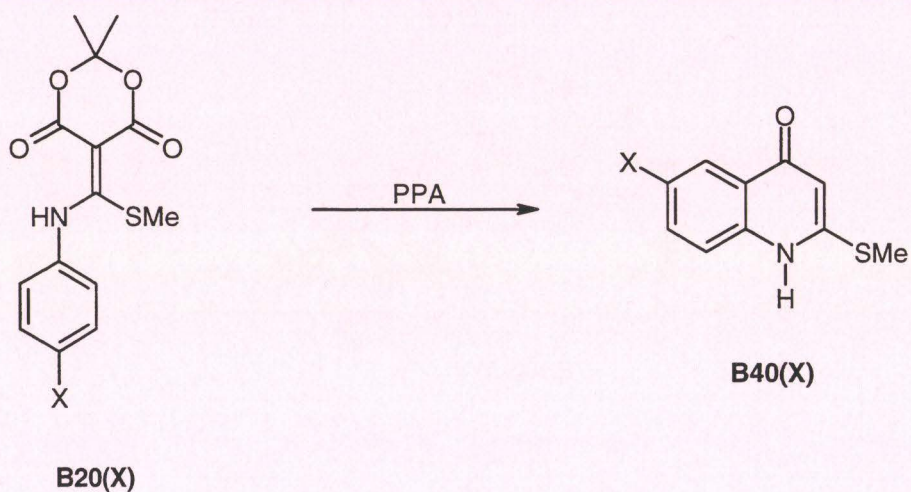
B30(v,f)

Mode opératoire général utilisé avec 8.1g (24 mmol) de composé B20(v) et 8.1 ml (8.7g ; 48 mmol) de 3,4-diméthoxyphénéthylamine.

Temps de réaction : 8^H

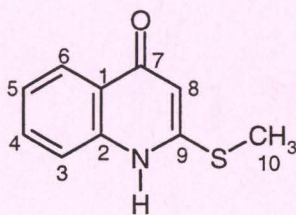
Rendement	:	100%
F (éthanol)	:	131-132°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (99.5/0.5)]	:	0.29
IR (cm ⁻¹)	:	3250 (N-H) ; 1655, 1635 (C=O) ; 1605, 1595, 1515, 1455 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.71 (s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 2.79 (t, J=6.5 Hz, 2H, H ₁₇) ; 3.12 (q, J=5.8 Hz, 2H, H ₁₆) ; 3.86 (s, 6H, H ₂₄ et H ₂₅) ; 6.63-6.71 (m, 2H, H ₁₉ et H ₂₃) ; 6.81 (d, J=8.8 Hz, 1H, H ₂₂) ; 7.22 (d, J=9.0 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 8.28 (d, J=9.0 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 2.81 / 10.37 / 11.60 (bs, 2H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.3 (C ₇ et C ₈) ; 35.6 (C ₁₇) ; 48.7 (C ₁₆) ; 55.9 (C ₂₄ et C ₂₅) ; 75.7 (C ₅) ; 103.3 (C ₂) ; 111.6 (C ₂₂) ; 112.1 (C ₁₉) ; 120.9 (C ₂₃) ; 122.9 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 125.4 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 129.5 (C ₁₈) ; 144.2 (C ₁₀) ; 144.9 (C ₁₃) ; 148.3 (C ₂₁) ; 149.2 (C ₂₀) ; 162.3 (C ₉) ; 166.8 (C ₄ et C ₆)
Anal.(C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₈)	calculé	: C, 58.59 ; H, 5.34 ; N, 8.91 ; O, 27.15
M=471.47	trouvé	: C, 58.35 ; H, 5.30 ; N, 8.73 ; O, 26.76

PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DES
2-(METHYLSULFANYL)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONES



On ajoute à la spatule 50 mmol de composé B20(X) à 20g d'acide polyphosphorique (PPA) placés entre 120 et 140°C pour avoir une bonne agitation. L'ensemble est laissé à cette température jusqu'à disparition du dégagement gazeux. Après refroidissement jusqu'à environ 100°C, on ajoute avec beaucoup de précaution une solution de soude 2N jusqu'à ce que la solution soit neutralisée. Le précipité ainsi obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché.

2-(METHYLSULFANYL)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B40]



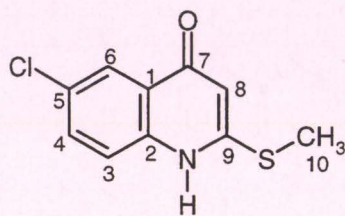
B40

Mode opératoire général utilisé avec 44g (150 mmol) de composé B20 et 60g de PPA. Le produit brut est ensuite placé dans de l'acétone à reflux, filtré et séché.

Rendement	:	78%
F	:	225°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (98/2)]	:	0.15
IR (cm ⁻¹)	:	1640 (C=O) ; 1580, 1500, 1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	2.70 (s, 3H, H ₁₀) ; 6.97 (s, 1H, H ₈) ; 7.62 (t, J=7.7 Hz, 1H, H ₅) ; 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1H, H ₃) ; 7.88 (t, J=7.7 Hz, 1H, H ₄) ; 8.21 (d, J=8.3 Hz, 1H, H ₆) ; 11.98 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDEl ₃ +CF ₃ COOH)	:	14.1 (C ₁₀) ; 101.9 (C ₈) ; 118.3 (C ₁) ; 118.4 (C ₃) ; 124.4 (C ₆) ; 127.9 (C ₅) ; 135.6 (C ₄) ; 140.0 (C ₂) ; 162.7 (C ₉) ; 168.1 (C ₇)
Anal. (C ₁₀ H ₉ NOS)	calculé	: C, 62.80 ; H, 4.74 ; N, 7.32 ; O, 8.37 ; S, 16.77
M=191.25	trouvé	: C, 62.26 ; H, 4.78 ; N, 7.16 ; O, 8.58 ; S, 16.70

Produit renvoyé en analyse

6-CHLORO-2-(METHYLSULFANYL)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B40(t)]



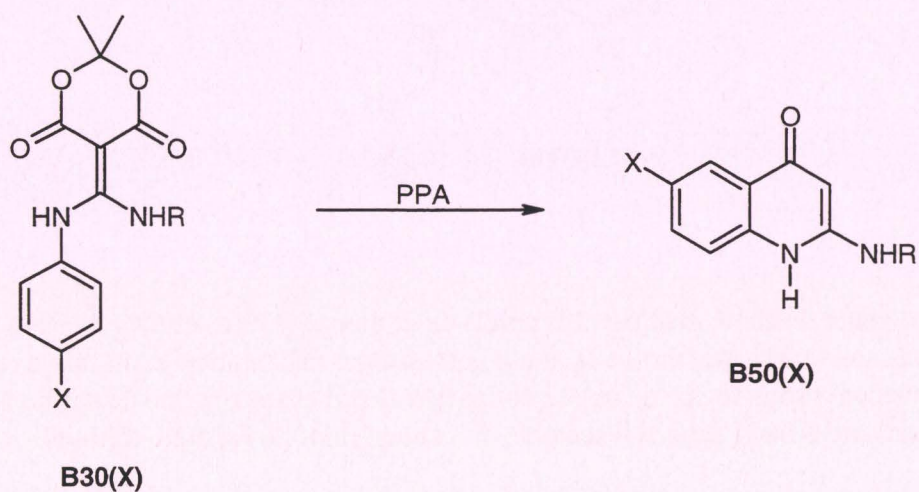
B40(t)

Mode opératoire général utilisé avec 5g (15 mmol) de composé B20(t) et 6g de PPA. Le produit brut est ensuite placé dans l'acétone à reflux, filtré et séché.

Le produit n'a pas été soumis à l'analyse élémentaire, mais utilisé directement.

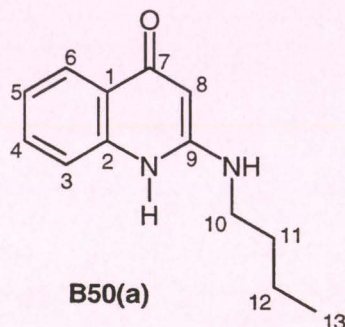
Rendement	: 100%
F	: 259-260°C
IR (cm ⁻¹)	: 1640 (C=O) ; 1575, 1530, 1490, 1465 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 2.71 (s, 3H, H ₁₀) ; 6.95 (s, 1H, H ₈) ; 7.69 (d, J=9.0 Hz, 1H, H ₃) ; 7.80 (dd, J ₁ =9.0 Hz, J ₂ =2.3 Hz, 1H, H ₄) ; 8.08 (d, J=2.3 Hz, 1H, H ₆)

PREMIERE PROCEDURE DE SYNTHESE DES 2-AMINO-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONES



On utilise la même procédure de synthèse que pour les 2-(méthylsulfanyl)-1,4-dihydro-4-quinolinones : on ajoute à la spatule 50 mmol de composé B30(X) à 20g d'acide polyphosphorique (PPA) placés entre 120 et 140°C pour avoir une bonne agitation. L'ensemble est laissé à cette température jusqu'à disparition du dégagement gazeux. Après refroidissement jusqu'à environ 100°C, on ajoute avec beaucoup de précaution une solution de soude 2N jusqu'à ce que la solution soit neutralisée. Le précipité ainsi obtenu est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché.

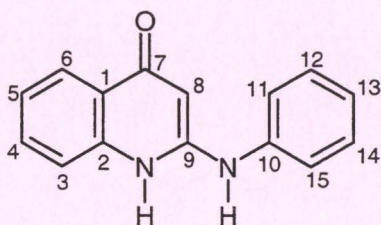
2-(BUTYLAMINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(a)]



Mode opératoire général utilisé avec 5g (16 mmol) de composé B30(a) et 6.4g de PPA. Après neutralisation à la soude 2N, on élimine la phase aqueuse par décantation et on laisse refroidir le produit, qui se présente sous forme de masse collante à chaud et sous forme de solide à froid. On le fait barboter ensuite à froid dans de l'acétone, et à chaud dans de l'acétate d'éthyle.

Rendement	:	100%
F	:	221°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.78
IR (cm ⁻¹)	:	3270, 3100 (N-H) ; 1670, 1660 (C=O) ; 1615, 1515, 1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H, H ₁₃) ; 1.32-1.55 (m, 2H, H ₁₂) ; 1.55-1.78 (m, 2H, H ₁₁) ; 3.30 (t, J=7.2 Hz, 2H, H ₁₀) ; 6.28 (s, 1H, H ₈) ; 7.42 (d, J=8.1 Hz, 1H, H ₃) ; 7.44 (t, J=7.8 Hz, 1H, H ₅) ; 7.71 (t, J=7.8 Hz, 1H, H ₄) ; 8.05 (d, J=8.1 Hz, 1H, H ₆) ; 9.89 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ CF ₃ COOH)	:	13.3 (C ₁₃) ; 19.9 (C ₁₂) ; 30.4 (C ₁₁) ; 42.5 (C ₁₀) ; 91.1 (C ₈) ; 116.3 (C ₁) ; 117.0 (C ₃) ; 124.2 (C ₆) ; 125.8 (C ₅) ; 134.2 (C ₄) ; 137.1 (C ₂) ; 154.5 (C ₉) ; 165.9 (C ₇)
Anal. (C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O)	calculé	: C, 72.19 ; H, 7.46 ; N, 12.95 ; O, 7.40
M=216.29	trouvé	: C, 50.51 ; H, 5.94 ; N, 8.81 ; O, 23.03

2-(PHENYLAMINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(d)]

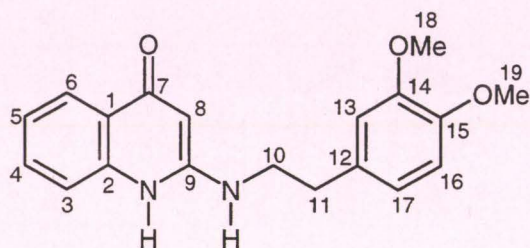


B50(d)

Mode opératoire général utilisé avec 4.2g (12 mmol) de composé B30(d) et 4.8g de PPA. On fait ensuite barboter le précipité obtenu dans l'heptane à chaud puis dans de l'acétone à froid.

Rendement	:	51%
F	:	> 320°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.65
IR (cm ⁻¹)	:	3080 (N-H) ; 1655 (C=O) ; 1600, 1500, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	6.60 (s, 1H, H ₈) ; 7.31-7.45 (m, 3H, H ₃ , H ₁₂ et H ₁₄) ; 7.45-7.64 (m, 4H, H ₅ , H ₁₁ , H ₁₅ et H ₁₃) ; 7.76 (t, J=7.9 Hz, 1H, H ₄) ; 8.17 (d, J=8.2 Hz, 1H, H ₆) ; 8.80 (bs, 1H, NH) ; 9.87 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	92.4 (C ₈) ; 117.0 (C ₁) ; 117.3 (C ₃) ; 124.5 (C ₆) ; 125.8 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 126.4 (C ₅) ; 129.6 (C ₁₃) ; 131.3 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 133.6 (C ₁₀) ; 134.4 (C ₄) ; 136.6 (C ₂) ; 153.7 (C ₉) ; 167.0 (C ₇)
Anal. (C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O)	calculé	: C, 76.25 ; H, 5.12 ; N, 11.86 ; O, 6.77
M=236.28	trouvé	: C, 55.89 ; H, 4.44 ; N, 8.45 ; O, 21.43

2-(3,4-DIMETHOXYPHENETHYLAMINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(f)]

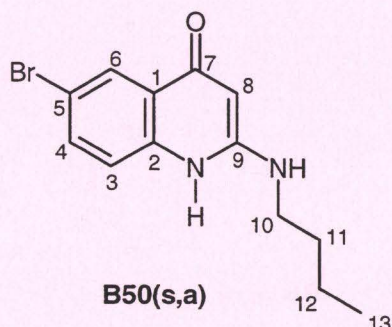


B50(f)

Mode opératoire général utilisé avec 4.3g (10 mmol) de composé B30(f) et 4g de PPA. Après neutralisation à la soude 2N, on élimine la phase aqueuse par décantation et on laisse refroidir le produit. On le fait barboter ensuite à chaud dans l'heptane, puis à froid dans l'acétone.

Rendement	:	100%
F	:	236°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.73
IR (cm ⁻¹)	:	3275, 3100 (N-H) ; 1670, 1640 (C=O) ; 1610, 1510, 1455 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	2.94 (t, J=6.3 Hz, 2H, H ₁₁) ; 3.63 (t, J=6.3 Hz, 2H, H ₁₀) ; 3.82 (s, 3H, H ₁₉) ; 3.87 (s, 3H, H ₁₈) ; 6.17 (bs, 1H, H ₈) ; 6.84 (s, 3H, H ₁₃ , H ₁₆ et H ₁₇) ; 7.25 (d, J=8.2 Hz, 1H, H ₃) ; 7.43 (t, J=7.8 Hz, 1H, H ₅) ; 7.69 (t, J=7.8 Hz, 1H, H ₄) ; 8.06 (d, J=8.2 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	34.9 (C ₁₁) ; 44.6 (C ₁₀) ; 56.3 (C ₁₈) ; 56.9 (C ₁₉) ; 90.3 (C ₈) ; 113.0 (C ₁₆) ; 113.8 (C ₁₃) ; 116.2 (C ₁) ; 116.9 (C ₃) ; 122.7 (C ₁₇) ; 124.2 (C ₆) ; 125.9 (C ₅) ; 131.4 (C ₁₂) ; 134.3 (C ₄) ; 137.0 (C ₂) ; 148.0 (C ₁₅) ; 148.6 (C ₁₄) ; 154.7 (C ₉) ; 166.2 (C ₇)
Anal. (C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃)	calculé	: C, 70.35 ; H, 6.21 ; N, 8.64 ; O, 14.80
M=324.08	trouvé	: C, 53.95 ; H, 5.55 ; N, 6.57 ; O, 25.41

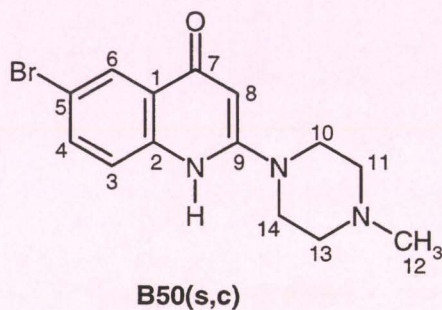
6-BROMO-2-(BUTYLAMINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(s,a)]



Mode opératoire général utilisé avec 7.7g (19 mmol) de composé B30(s,a) et 7.8g de PPA.
On fait barboter la poudre finale dans l'acétone et l'éthanol.

Rendement	:	60%
F	:	280-284°C
IR (cm ⁻¹)	:	en cours
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	0.95 (t, J=7.1 Hz, 3H, H ₁₃) ; 1.30-1.53 (m, 2H, H ₁₂) ; 1.58-1.78 (m, 2H, H ₁₁) ; 3.34 (t, J=7.2 Hz, 2H, H ₁₀) ; 6.33 (s, 1H, H ₈) ; 7.34 (d, J=8.8 Hz, 1H, H ₃) ; 7.77 (dd, J ₁ =8.8 Hz, J ₂ =1.8 Hz, 1H, H ₄) ; 8.17 (d, J=1.8 Hz, 1H, H ₆)
Anal. (C ₁₃ H ₁₅ BrN ₂ O)	calculé	: C, 52.90 ; H, 5.12 ; Br, 27.07 ; N, 9.49 ; O, 5.42
M=295.19	trouvé	: analyse en cours

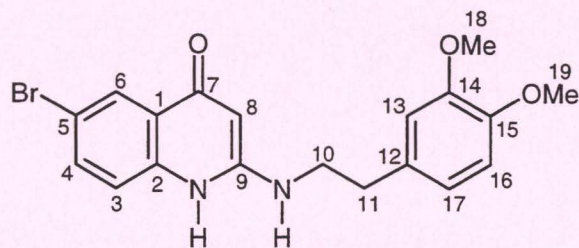
6-BROMO-2-(4-METHYLPIPERAZINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(s,c)]



Mode opératoire général utilisé avec 9.5g (22 mmol) de composé B30(s,c) et 9g de PPA.
On fait barboter la poudre finale dans l'acétate d'éthyle et l'éthanol.

Rendement	:	40%
F	:	308-310°C
IR (cm ⁻¹)	:	en cours
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	3.09 (bs, 3H, H ₁₂) ; 3.22-3.54 (m, 2H) ; 3.71-4.04 (m, 4H) ; 4.19-4.54 (m, 2H) ; 6.66 (s, 1H, H ₈) ; 7.57 (d, J=8.9 Hz, 1H, H ₃) ; 7.93 (dd, J ₁ =8.9 Hz, J ₂ =2.0 Hz, 1H, H ₄) ; 8.36 (d, J= 2.0 Hz, 1H, H ₆)
Anal. (C ₁₄ H ₁₆ BrN ₃ O)	calculé	: C, 52.19 ; H, 5.01 ; Br, 24.80 ; N, 13.04 ; O, 4.97
M=322.21	trouvé	: analyse en cours

6-BROMO-2-(3,4-DIMETHOXYPHENETHYLAMINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(s,f)]

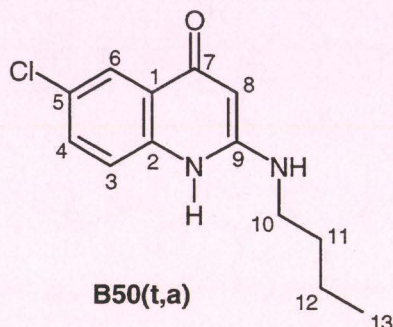


B50(s,f)

Mode opératoire général utilisé avec 6g (12 mmol) de composé B30(s,f) et 4.8g de PPA.
On fait barboter la poudre finale dans l'acétone et l'éthanol.

Rendement	: 50%
F	: 230-235°C
IR (cm ⁻¹)	: en cours
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 2.95 (t, J=6.6 Hz, 2H, H ₁₁) ; 3.63 (t, J=6.6 Hz, 2H, H ₁₀) ; 3.85 (s, 3H, H ₁₉) ; 3.89 (s, 3H, H ₁₈) ; 6.16 (s, 1H, H ₈) ; 6.86 (m, 3H, H ₁₃ , H ₁₆ et H ₁₇) ; 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1H, H ₃) ; 7.79 (dd, J ₁ =8.8 Hz, J ₂ =2.1 Hz, 1H, H ₄) ; 8.21 (d, J=2.1 Hz, 1H, H ₆)
Anal. (C ₁₉ H ₁₉ BrN ₂ O ₃) calculé	: C, 56.59 ; H, 4.75 ; Br, 19.81 ; N, 6.95 ; O, 11.90
M=403.28 trouvé	: analyse en cours

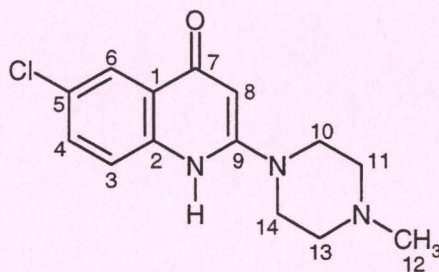
6-CHLORO-2-(BUTYLAMINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(t,a)]



Mode opératoire général utilisé avec 7.1g (20 mmol) de composé B30(t,a) et 8g de PPA.
On fait barboter la poudre finale dans l'acétone.

Rendement	:	63%
F	:	250-255°C
IR (cm ⁻¹)	:	3300, 3180 (N-H) ; 1660 (C=O) ; 1590, 1520, 1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆)	:	0.89 (t, J=7.3 Hz, 3H, H ₁₃) ; 1.25-1.43 (m, 2H, H ₁₂) ; 1.43-1.64 (m, 2H, H ₁₁) ; 3.10-3.26 (m, 2H, H ₁₀) ; 5.55 (bs, 1H, H ₈) ; 6.99 (bs, 1H, NH) ; 7.47 (bs, 2H, H ₃ et H ₄) ; 7.84 (bs, 1H, H ₆)
Anal. (C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O)	calculé	: C, 62.28 ; H, 6.03 ; Cl, 14.14 ; N, 11.17 ; O, 6.38
M=250.73	trouvé	: analyse en cours

6-CHLORO-2-(4-METHYLPIPERAZINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(t,c)]

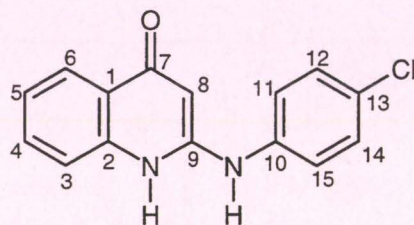


B50(t,c)

Mode opératoire général utilisé avec 6.8g (18 mmol) de composé B30(t,c) et 7.2g de PPA.
On fait barboter la poudre finale dans l'acétate d'éthyle et le chlorure de méthylène.

Rendement	:	20%
F	:	280-285°C
IR (cm ⁻¹)	:	3250, 3200 (N-H) ; 1640 (C=O) ; 1590, 1550, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆)	:	2.35 (s, 3H, H ₁₂) ; 2.59 (bt, 4H, H ₁₁ et H ₁₃) ; 3.55 (bt, 4H, H ₁₀ et H ₁₄) ; 6.05 (bs, 1H, H ₈) ; 7.45 (dd, J ₁ =8.8 Hz, J ₂ =2.3 Hz, 1H, H ₄) ; 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H, H ₃) ; 7.87 (d, J=2.3 Hz, 1H, H ₆)
Anal. (C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ O) calculé	:	C, 60.54 ; H, 5.81 ; Cl, 12.76 ; N, 15.13 ; O, 5.76
M=277.76	trouvé	: analyse en cours

2-(4-CHLOROANILINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B53]

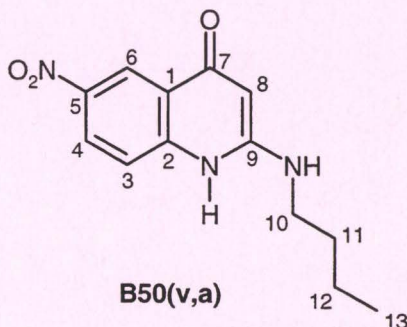


B53

Mode opératoire général utilisé avec 4.5g (12 mmol) de composé B30(t,d) et 4.8g de PPA.
On fait barboter la poudre finale dans l'acétone et l'éthanol.

Rendement	:	25%
F	:	> 320°C
IR (cm ⁻¹)	:	3250, 3200 (N-H) ; 1640 (C=O) ; 1605, 1500, 1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆)	:	6.23 (s, 1H, H ₈) ; 7.21 (td, J ₁ =7.1 Hz, J ₂ =1.8 Hz, 1H) ; 7.32 (d, J=8.3 Hz, 2H, H ₁₂ et H ₁₄) ; 7.45-7.61 (m, 2H) ; 7.75 (d, J=8.3 Hz, 2H, H ₁₁ et H ₁₅) ; 7.96 (d, J=7.9 Hz, 1H, H ₆)
Anal. (C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O) \bar{c} calculé	:	C, 66.55 ; H, 4.10 ; Cl, 13.10 ; N, 10.35 ; O, 5.91
M=270.72	trouvé	: analyse en cours

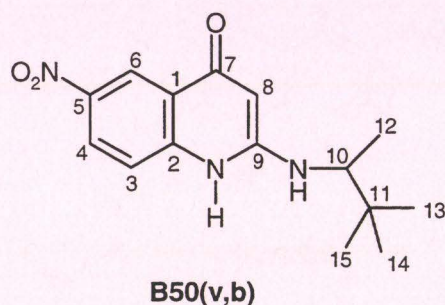
6-NITRO-2-(BUTYLAMINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(v,a)]



Mode opératoire général utilisé avec 5.1g (14 mmol) de composé B30(v,a) et 5.6g de PPA.
On fait barboter la poudre finale dans l'acétone et l'éthanol.

Rendement	:	20%
F	:	> 310°C
IR (cm ⁻¹)	:	en cours
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	0.97 (t, J=7.1 Hz, 3H, H ₁₃) ; 1.32-1.52 (m, 2H, H ₁₂) ; 1.58-1.82 (m, 2H, H ₁₁) ; 3.30-3.51 (m, 2H, H ₁₀) ; 6.47 (bs, 1H, H ₈) ; 7.68 (d, J=9.1 Hz, 1H, H ₃) ; 8.51 (dd, J ₁ =9.1 Hz, J ₂ =2.4 Hz, 1H, H ₄) ; 8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H, H ₆)
Anal. (C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃)	calculé	: C, 59.76 ; H, 5.79 ; N, 16.08 ; O, 18.37
M=261.28	trouvé	: analyse en cours

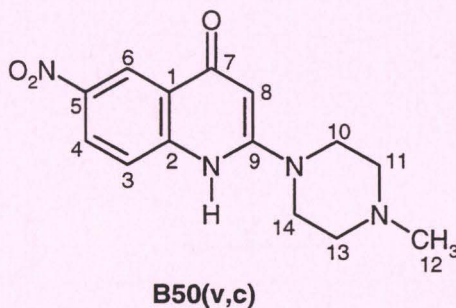
6-NITRO-2-(3,3-DIMETHYL-2-BUTYLAMINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(s,b)]



Mode opératoire général utilisé avec 5g (13 mmol) de composé B30(v,b) et 5.1g de PPA.
On fait barboter la poudre finale dans l'acétone et l'éthanol.

Rendement	:	9%
F	:	> 310°C
IR (cm ⁻¹)	:	en cours
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	1.00 (s, 9H, H ₁₃ , H ₁₄ et H ₁₅) ; 1.30 (d, J=6.5 Hz, 3H, H ₁₂) ; 3.44-3.67 (m, 1H, H ₁₀) ; 6.55 (bs, 1H, H ₈) ; 6.98 (bd, J=10 Hz, 1H, NH) ; 7.65 (d, J=9.3 Hz, 1H, H ₃) ; 8.52 (dd, J ₁ =9.3 Hz, J ₂ =2.4 Hz, 1H, H ₄) ; 8.98 (d, J=2.4 Hz, 1H, H ₆)
Anal. (C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃)	calculé	: C, 62.27 ; H, 6.62 ; N, 14.52 ; O, 16.59
M=289.34	trouvé	: analyse en cours

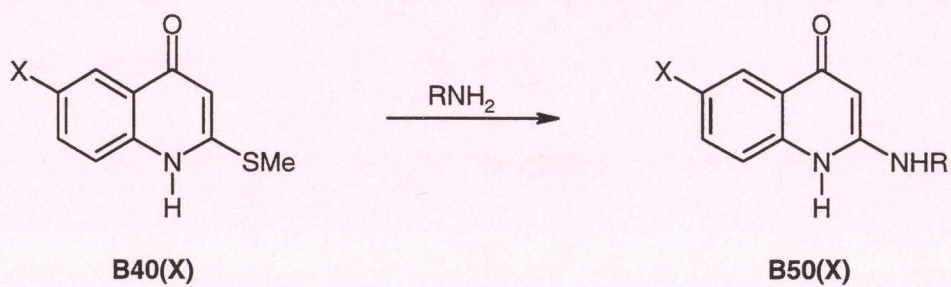
6-NITRO-2-(4-METHYLPIPERAZINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(v,c)]



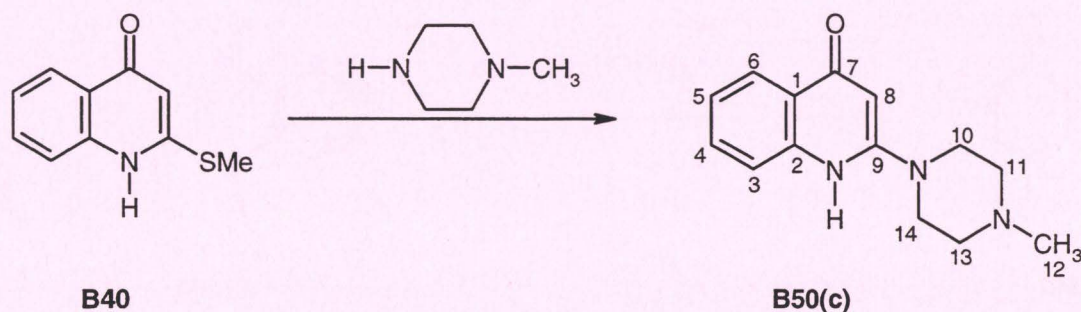
Mode opératoire général utilisé avec 5g (13 mmol) de composé B30(v,c) et 5.1g de PPA.
On fait barboter la poudre finale dans l'acétone et l'éthanol.

Rendement	:	16%
F	:	> 310°C
IR (cm ⁻¹)	:	en cours
R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆)	:	2.41 (s, 3H, H ₁₂) ; 2.52-2.82 (m, 4H, H ₁₀ et H ₁₄) ; 3.53-3.93 (m, 4H, H ₁₁ et H ₁₃) ; 6.16 (s, 1H, H ₈) ; 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H, H ₃) ; 7.97 (bs, 1H, NH) ; 8.24 (d, J=8.8 Hz, 1H, H ₄) ; 8.76 (bs, 1H, H ₆)
Anal. (C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃)	calculé	: C, 58.33 ; H, 5.59 ; N, 19.43 ; O, 16.65
M=288.31	trouvé	: analyse en cours

DEUXIEME PROCEDURE DE SYNTHESE DES 2-AMINO-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONES



2-(4-METHYLPYPERAZINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(c)]

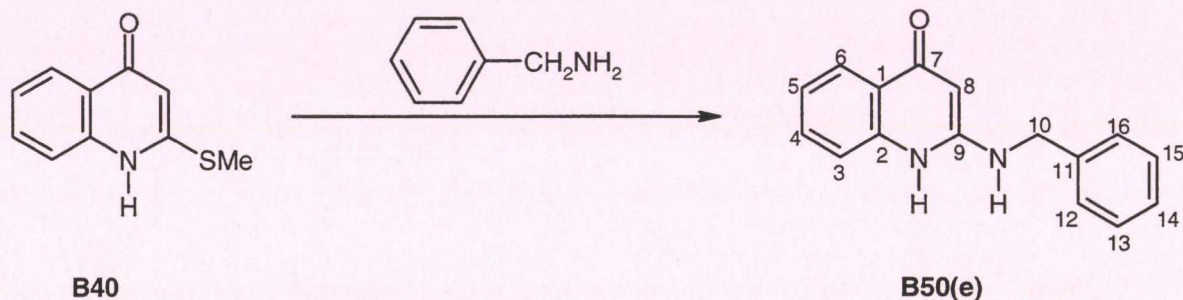


On porte à reflux pendant 24 heures un mélange formé de 5.8g (30 mmol) de composé B40 et 33 ml (29.8g ; 298 mmol) de N-méthylpipérazine. Après refroidissement du milieu réactionnel, on ajoute 60 ml d'acétone pour éliminer l'excès d'amine ; on filtre le précipité obtenu, on le lave à l'acétone, on le sèche et on obtient 4g (16 mmol) de produit B50(c).

Rendement	:	55%
F	:	273°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (50/50)]	:	0.37
IR (cm ⁻¹)	:	3450 (N-H) ; 1635 (C=O) ; 1595, 1540, 1500 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CD ₃ OD)	:	2.36 (s, 3H, H ₁₂) ; 2.61 (bt, J=5.1 Hz, 4H, H ₁₀ et H ₁₄) ; 2.71 (bs, 1H, NH) ; 3.53 (bt, J=5.1 Hz, 4H, H ₁₁ et H ₁₃) ; 5.82 (s, 1H, H ₈) ; 7.28 (dt, J ₁ =6.9 Hz, J ₂ =2.0 Hz, 1H, H ₅) ; 7.49-7.64 (m, 2H, H ₃ et H ₄) ; 8.09 (d, J=8.2 Hz, 1H, H ₆)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	43.6 (C ₁₀ , C ₁₄ et C ₁₂) ; 53.2 (C ₁₁ et C ₁₃) ; 91.28 (C ₈) ; 116.3 (C ₁) ; 117.6 (C ₃) ; 123.8 (C ₆) ; 126.6 (C ₅) ; 134.8 (C ₄) ; 137.6 (C ₂) ; 153.8 (C ₉) ; 168.6 (C ₇)
Anal. (C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O)	calculé	: C, 69.11 ; H, 7.04 ; N, 17.27 ; O, 6.58
M=243.31	trouvé	: C, 65.34 ; H, 6.83 ; N, 16.31 ; O, 9.50



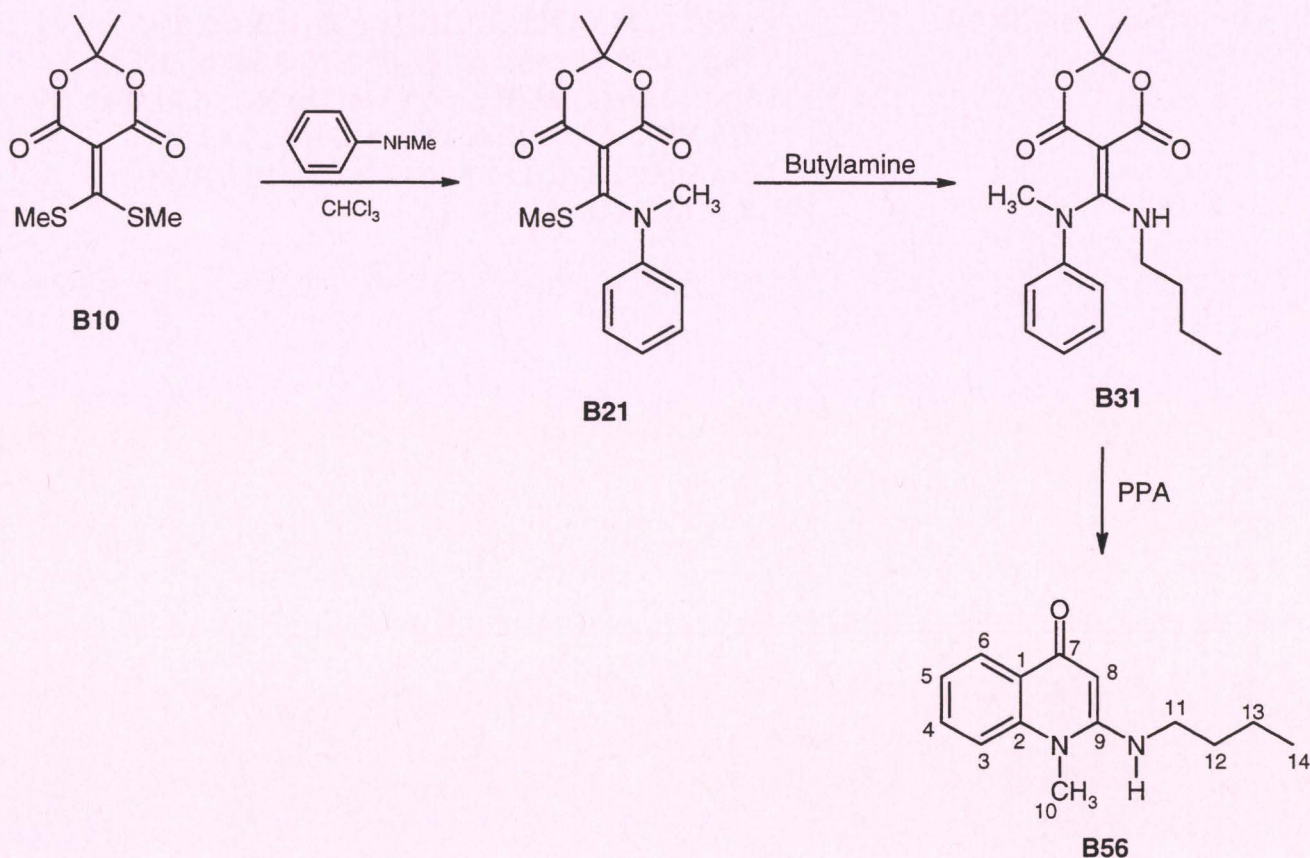
2-(BENZYLAMINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B50(e)]



On porte à reflux pendant trois heures un mélange formé de 10g (52 mmol) de composé B40 et 11.5 ml (11.3g ; 105 mmol) de benzylamine. Après refroidissement du milieu réactionnel, on ajoute 25 ml d'éthanol, on filtre le précipité obtenu, on le lave à l'éther, on le sèche et on récupère 8.1g (32 mmol) de produit B50(e).

Rendement	:	62%
F (éthanol)	:	248°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.60
IR (cm ⁻¹)	:	3250 (N-H) ; 3200-3000 (C-H) ; 1650 (C=O) ; 1600, 1500, 1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	4.55 (s, 2H, H ₁₀) ; 6.33 (s, 1H, H ₈) ; 7.25-7.48 (m, 6H, H ₁₂ à H ₁₆ et H ₃) ; 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H, H ₅) ; 7.70 (dt, J ₁ =7.9 Hz, J ₂ =1.2 Hz, 1H, H ₄) ; 8.06 (d, J=8.2 Hz, 1H, H ₆) ; 10.22 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	46.6 (C ₁₀) ; 91.2 (C ₈) ; 116.3 (C ₁) ; 117.1 (C ₃) ; 124.2 (C ₆) ; 125.9 (C ₅) ; 127.3 (C ₁₂ et C ₁₆) ; 129.2 (C ₁₄) ; 129.8 (C ₁₃ et C ₁₅) ; 134.3 (C ₄) ; 134.4 (C ₁₁) ; 137.1 (C ₂) ; 154.7 (C ₉) ; 166.4 (C ₇)
Anal. (C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O)	calculé	: C, 76.78 ; H, 5.64 ; N, 11.19 ; O, 6.39
M=250.30	trouvé	: C, 76.82 ; H, 5.79 ; N, 11.10 ; O, 6.25

1-METHYL-2-(BUTYLAMINO)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B56]



On agite à reflux un mélange formé de 3.7g (15 mmol) de produit B10, de 1.6g (15 mmol) de *N*-méthylaniline, de 1.5g (15 mmol) de triéthylamine et de 10 ml de chloroforme pendant 48 heures. On évapore ensuite le solvant, on ajoute 50 ml d'eau et on place le mélange sous agitation pendant une heure. On filtre le précipité obtenu, on le lave à l'eau et on le sèche. On récupère ainsi le produit B21 (0.9g ; 3 mmol).

On le porte ensuite à reflux jusqu'à sa disparition en R.M.N. avec 2 ml (1.5g ; 20 mmol) de butylamine. On élimine l'excès d'amine par évaporation sous pression réduite, on lave le résidu obtenu à l'eau, on le sèche et on obtient ainsi 0.6g de produit B31.

On ajoute à la spatule ces 0.6g (1.8 mmol) à 0.7g d'acide polyphosphorique (PPA) placés entre 120 et 140°C pour avoir une bonne agitation. L'ensemble est laissé à cette température jusqu'à disparition du dégagement gazeux. Après refroidissement jusqu'à environ 100°C, on ajoute avec beaucoup de précaution une solution de soude 2N jusqu'à ce que la solution soit neutralisée. Le précipité ainsi obtenu (0.2g ; 0.9 mmol) est recueilli par filtration, lavé à l'eau et séché. Le produit est homogène en chromatographie couche mince et sera prochainement soumis à l'analyse élémentaire.

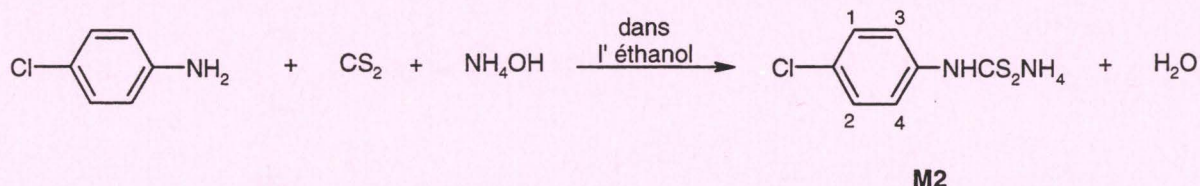
Rendement (étape 1) : 20%

Rendement (étape 2) : 60%

Rendement (étape 3) : 50%

R.M.N. ^1H (CDCl_3) : 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, H_{14}) ; 1.23-1.50 (m, 2H, H_{13}) ; 1.58-1.81 (m, 2H, H_{12}) ; 3.20-3.36 (m, 2H, H_{11}) ; 3.76 (s, 3H, H_{10}) ; 6.27 (s, 1H, H_8) ; 6.91 (bs, 1H, NH) ; 7.24 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H_3) ; 7.33 (t, $J=8.7$ Hz, 1H, H_5) ; 7.56 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, H_4) ; 8.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H_6)

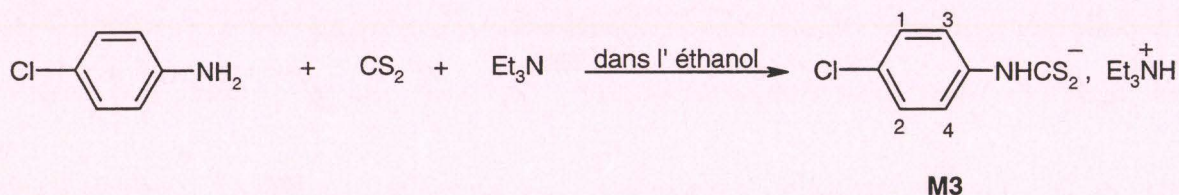
SEL D'AMMONIUM DE L'ACIDE N-(4-CHLOROPHENYL)
CARBAMODITHIOÏQUE [M2]



On place à 10°C 12.8g (100 mmol) de 4-chlorophénylamine dissous dans 20 ml d'éthanol absolu et on ajoute 9 ml (11.4g ; 150 mmol) de disulfure de carbone. Puis on ajoute 11.1 ml (120 mmol) d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 20% en conservant le ballon réactionnel dans un bain à 10-15°C. Après une nuit à température ambiante, on filtre le précipité jaune obtenu et on le lave à l'éther. On obtient ainsi 16.5g de sel d'ammonium M2.

Rendement	: 75%
F	: 88°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -éther (70/30)]	: 0.84
IR (cm ⁻¹)	: 3180 (N-H) ; 1590, 1575 (C=O) ; 1530, 1490 (NH ₄) ; 1475, 1455, 1440 (C=C)
R.M.N. ¹ H (D ₂ O)	: 7.35 (d, J=8.7 Hz, 2H, H ₃ et H ₄) ; 7.43 (d, J=8.7 Hz, 2H, H ₁ et H ₂)

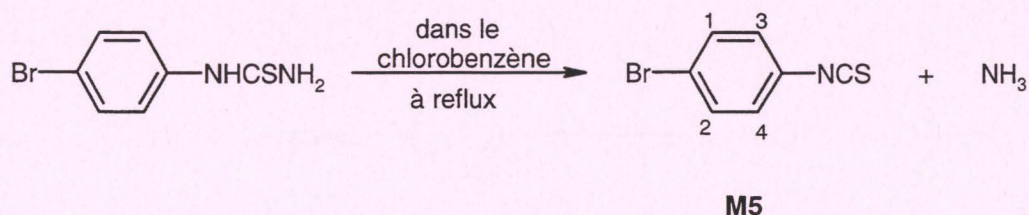
SEL DE TRIETHYLAMINE DE L'ACIDE N-(4-CHLOROPHENYL)
CARBAMODITHIOÏQUE [M3]



On place à 10°C 12.8g (100 mmol) de 4-chlorophénylamine dissous dans 50 ml d'éthanol absolu et on ajoute au goutte à goutte 9 ml (11.4g ; 150 mmol) de disulfure de carbone. Puis on ajoute 14 ml (10.2g ; 100 mmol) de triéthylamine en conservant le ballon réactionnel dans un bain à 10-15°C. Après une nuit à température ambiante, on évapore le solvant, on ajoute 50 ml d'éther et on porte à reflux pendant une demi-heure. On filtre le précipité obtenu dans la phase éther et on récupère ainsi 18.8g (62 mmol) de sel de triéthylamine M3.

Rendement	:	62%
F	:	66°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -éther (70/30)]	:	0.88
IR (cm ⁻¹)	-	: 3450, 3200, 3160 (N-H) ; 2680, 2495 ; 1540, 1490 (Et ₃ NH) ; 1435 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	: 1.38 (t, J=7.3 Hz, 9H, 3 × CH ₃ du groupe Et) ; 2.03 (bs, 1H, NH ₃) ; 3.02-3.18 (m, 6H, 3 × CH ₂ du groupe Et) ; 7.35 (d, J=8.8 Hz, 2H, H ₃ et H ₄) ; 7.46 (d, J=8.8 Hz, 2H, H ₁ et H ₂) ; 8.51 (bs, 1H, NHφ)

4-BROMOPHENYL ISOTHIOCYANATE [M5]

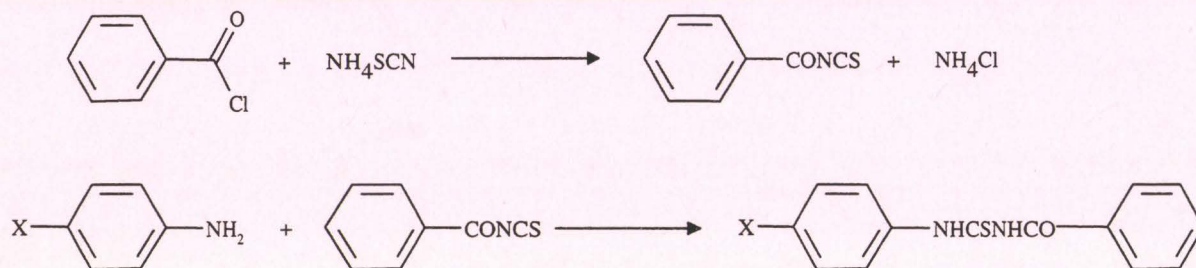


On place à reflux 5.8g (25 mmol) de 4-bromophénylthiourée dans 60 ml de chlorobenzène. Le dégagement d'ammoniaque est visible dès le début de la réaction et la thiourée ne se solubilise totalement qu'au bout d'une heure de reflux. Au bout de seize heures, on évapore le chlorobenzène ; le résidu est placé à reflux dans 60 ml d'heptane pendant une heure puis on filtre à chaud. L'évaporation de la phase heptane donne 2.5g de 4-bromophénylthiocyanate.

Rendement	:	47%
F	:	57-58°C
Rf [heptane-éther (75/25)]	:	0.90
IR (cm ⁻¹)	:	2180 (N=C=S) ; 1580, 1480, 1400 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	7.10 (d, J=8.9 Hz, 2H, H ₁ et H ₂) ; 7.48 (d, J=8.9 Hz, 2H, H ₃ et H ₄)
Anal. (C ₇ H ₄ BrNS)	calculé	: C, 39.28 ; H, 1.88 ; Br, 37.32 ; N, 6.54 ; S, 14.98
M=214.09	trouvé	: C, 39.32 ; H, 1.87 ; Br, 37.01 ; N, 6.50 ; S, 14.33

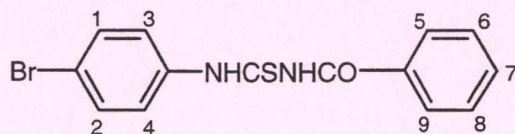
PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DES N-BENZOYL-N'-PHENYL-THIOUREE

(Frank, 1955)



On ajoute au goutte à goutte 26 ml (31.6g ; 225 mmol) de chlorure de benzoyle à 19g (250 mmol) de thiocyanate d'ammonium dissous dans 100 ml d'acétone. Une fois que l'ajout est terminé, la solution est portée à reflux un quart d'heure. Après refroidissement, on ajoute à l'aide d'une ampoule à brome 225 mmol de phénylamine substitué en para dissous dans 50 ml d'acétone et on porte l'ensemble à reflux un quart d'heure. Après refroidissement, on transvase le mélange réactionnel dans un litre et demi d'eau sous bonne agitation et on filtre le précipité obtenu, qui est le composé α -benzoyl- β -phényl thiourée désiré.

N-BENZOYL-N'-(4-BROMOPHENYL)-THIOUREE [M6]

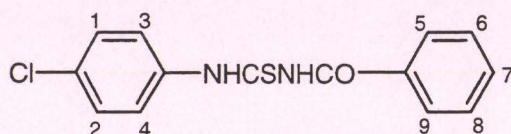


M6

Mode opératoire général utilisé avec 26 ml (31.6g ; 225 mmol) de chlorure de benzoyle, 19g (250 mmol) de NH_4SCN et 38.7g (225 mmol) de 4-bromoaniline.

Rendement	: 81%
F (méthanol)	: 146°C
Rf [heptane-éther (50/50)]	: 0.44
IR (cm^{-1})	: 3410, 3280 (N-H) ; 1680 (C=O) ; 1605, 1580, 1490, 1450 (C=C) ; 1175 (C=S)
R.M.N. ^1H (CDCl_3)	: 3.20 (bs, 1H, $\text{NH}\phi$) ; 7.52 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, H_1 et H_2) ; 7.54 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, H_6 et H_8) ; 7.63 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, H_3 et H_4) ; 7.66 (t, $J=6.9$ Hz, 1H, H_7) ; 7.88 (dd, $J_1=6.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 2H, H_5 et H_9) ; 9.18 (bs, 1H, CSNHCO)
Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{OS}$) calculé	: C, 50.16 ; H, 3.31 ; Br, 23.84 ; N, 8.36 ; O, 4.77 ; S, 9.56
M=335.23	
trouvé	: C, 50.52 ; H, 3.31 ; Br, 23.52 ; N, 8.44 ; O, 5.05 ; S, 8.96

N-BENZOYL-N'-(4-CHLOROPHENYL)-THIOUREE [M7]

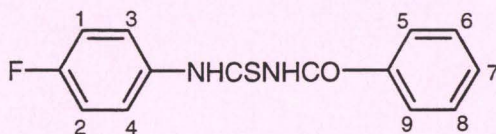


M7

Mode opératoire général utilisé avec 26 ml (31.6g ; 225 mmol) de chlorure de benzoyle, 19g (250 mmol) de NH_4SCN et 28.7g (225 mmol) de 4-chloroaniline.

Rendement	:	80%
F (méthanol)	:	139°C
Rf [heptane-éther (50/50)]	:	0.47
IR (cm^{-1})	:	3310, 3130 (N-H) ; 1670 (C=O) ; 1605, 1595, 1585, 1495, 1455 (C=C) ; 1175 (C=S)
R.M.N. ^1H (CDCl_3)	:	3.22 (bs, 1H, $\text{NH}\phi$) ; 7.37 (dt, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 2H, H_1 et H_2) ; 7.54 (tt, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 2H, H_6 et H_8) ; 7.66 (tt, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H, H_7) ; 7.68 (dt, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.3$ Hz, 2H, H_3 et H_4) ; 7.89 (dt, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 2H, H_5 et H_9) ; 9.18 (bs, 1H, CSNHCO)
Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{OS}$) M=290.77	calculé	: C, 57.83 ; H, 3.81 ; Cl, 12.19 ; N, 9.63 ; O, 5.50 ; S, 11.03
	trouvé	: C, 57.81 ; H, 3.63 ; Cl, 12.20 ; N, 9.74 ; O, 5.61 ; S, 10.90

N-BENZOYL-N'-(4-FLUOROPHENYL)-THIOUREE [M8]

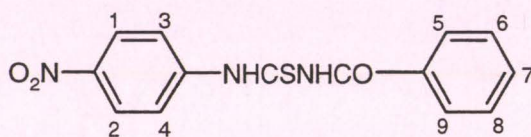


Mode opératoire général utilisé avec 26 ml (31.6g ; 225 mmol) de chlorure de benzoyle, 19g (250 mmol) de NH_4SCN et 25g (225 mmol) de 4-fluoroaniline.

Rendement	:	78%
F (méthanol)	:	126°C
Rf [heptane-éther (50/50)]	:	0.43
IR (cm^{-1})	:	3230, 3130 (N-H) ; 1670 (C=O) ; 1610, 1460 (C=C) ; 1175 (C=S)
R.M.N. ^1H (CDCl_3)	:	3.08 (bs, 1H, $\text{NH}\phi$) ; 7.11 (tdd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=4.4$ Hz, $J_3=2.8$ Hz, 2H, H_1 et H_2) ; 7.55 (tt, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 2H, H_6 et H_8) ; 7.66 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=4.4$ Hz, 2H, H_3 et H_4) ; 7.67 (tt, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H, H_7) ; 7.90 (dt, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 2H, H_5 et H_9) ; 9.18 (bs, 1H, CSNHCO)
Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{OS}$)	calculé	: C, 61.30 ; H, 4.04 ; F, 6.93 ; N, 10.21 ; S, 11.69
M=274.32	trouvé	: C, 60.76 ; H, 3.99 ; F, 6.82 ; N, 10.18 ; S, 11.79

Produit renvoyé en analyse

N-BENZOYL-N'-(4-NITROPHENYL)-THIOUREE [M9]

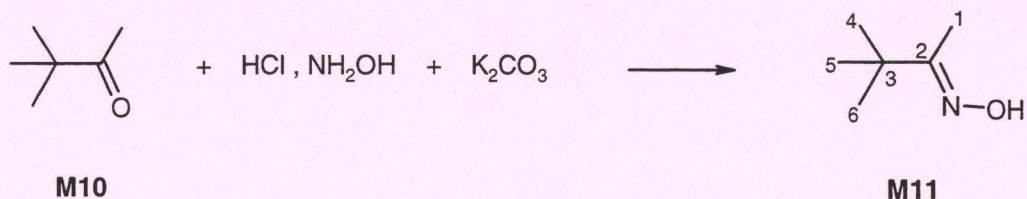


M9

Mode opératoire général utilisé avec 26 ml (31.6g ; 225 mmol) de chlorure de benzoyle, 19g (250 mmol) de NH_4SCN et 31.1g (225 mmol) de 4-nitroaniline.

Rendement	:	82%
F (méthanol)	:	185°C
Rf [heptane-éther (50/50)]	:	0.31
IR (cm^{-1})	:	3275 (N-H) ; 1685 (C=O) ; 1615, 1600, 1450 (C=C) ; 1175 (C=S)
R.M.N. ^1H (CDCl_3)	:	2.98 (bs, 1H, $\text{NH}\phi$) ; 7.58 (tt, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 2H, H_6 et H_8) ; 7.70 (tt, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H, H_7) ; 7.92 (dt, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 2H, H_5 et H_9) ; 8.06 (dt, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 2H, H_3 et H_4) ; 8.30 (dt, $J_1=9.1$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 2H, H_1 et H_2) ; 9.18 (bs, 1H, CSNHCO)
Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$)	calculé	: C, 55.81 ; H, 3.68 ; N, 13.95 ; O, 15.93 ; S, 10.64
M=301.33	trouvé	: C, 55.56 ; H, 3.68 ; N, 13.88 ; O, 15.76 ; S, 10.69

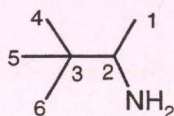
3,3-DIMETHYL-2-BUTANONE OXIME [M11]



On ajoute à l'aide d'une ampoule à brome 125 ml (100.2g ; 1 mol) de pinacolone M10 à une solution formée de 69.5g (1 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 150 ml d'eau. Puis on ajoute au goutte à goutte et sous bonne agitation une solution aqueuse de carbonate sodique (69.1g dans 200 ml d'eau). Après 4 heures de réaction, on filtre le mélange, on lave le précipité à l'eau, on le sèche et on récupère 101.7g (884 mmol) d'oxime M11.

Rendement	: 88%
F	: 74°C [litt.(De Tullio, 1996) : 73-75°C]
IR (cm ⁻¹)	: 3284 (O-H), 1663 (C=N)
R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆)	: 1.06 (s, 9H, H ₄ , H ₅ et H ₆) ; 1,72 (s, 3H, H ₁) ; 10,29 (OH)

3,3-DIMETHYL-2-BUTYLAMINE [M12]



M12

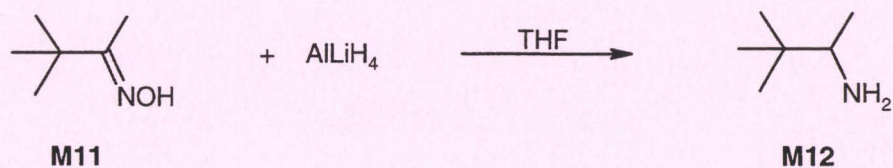
Première méthode : avec Na



On additionne lentement 30g de sodium métallique (1.3 mol) à une solution formée de 20g (174 mmol) d'oxime M1 et 100 ml d'éthanol absolu. Après la fin de l'addition, le milieu est porté à reflux jusqu'à dissolution totale du sodium. On refroidit alors la solution sur bain de glace, on y ajoute 500 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl et l'on extrait 3 x 300 ml d'éther. La phase organique est lavée avec 300 ml d'eau et extraite avec 300 ml d'une solution d'HCl 6N. La solution aqueuse est concentrée jusqu'à siccité sous pression réduite. On y ajoute une solution aqueuse de soude (11g de NaOH dans 25 ml d'H₂O), et on isole l'amine par décantation de la phase aqueuse. Elle est ensuite rectifiée par distillation.

Rendement : 50%

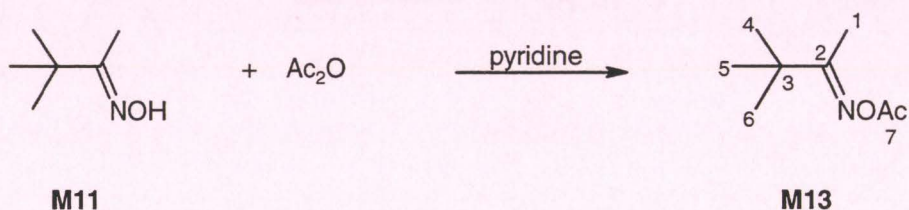
Deuxième méthode : avec LiAlH₄



On ajoute au goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome 76g (661 mmol) d'oxime M11 dilué dans 200 ml d'éther à une solution contenant 25g d'hydru de lithium et d'aluminium et 300 ml d'éther. La solution est placée à reflux pendant 30 heures et refroidie. On place alors le ballon dans un bain d'eau froide et on ajoute 150 ml de méthanol pour détruire l'excès de LiAlH₄, puis successivement 23 ml d'eau, 23 ml d'une solution de soude 2N et 55 ml d'eau. On filtre sous très faible vide les sels de lithium et d'aluminium formés et on les lave à l'éther. La phase organique est séparée et extraite avec 3 × 150 ml d'acide chlorhydrique 1N. La solution aqueuse est concentrée jusqu'à siccité sous pression réduite, puis le résidu est dissous dans un minimum d'eau. On ajoute des pastilles de NaOH jusqu'à apparition de cristaux de NaCl et d'une phase organique, que l'on sépare par décantation.

Rendement	: 64%
E	: 85°C (sous 760 mm Hg) [litt.(De Tullio, 1994) : 85°C]
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 0.88 (s, 9H, H ₄ , H ₅ et H ₆) ; 1.00 (d, J=6.6Hz, 3H, H ₁) ; 1.60 (NH) ; 2.61 (q, J=6.6Hz, 1H, H ₂)

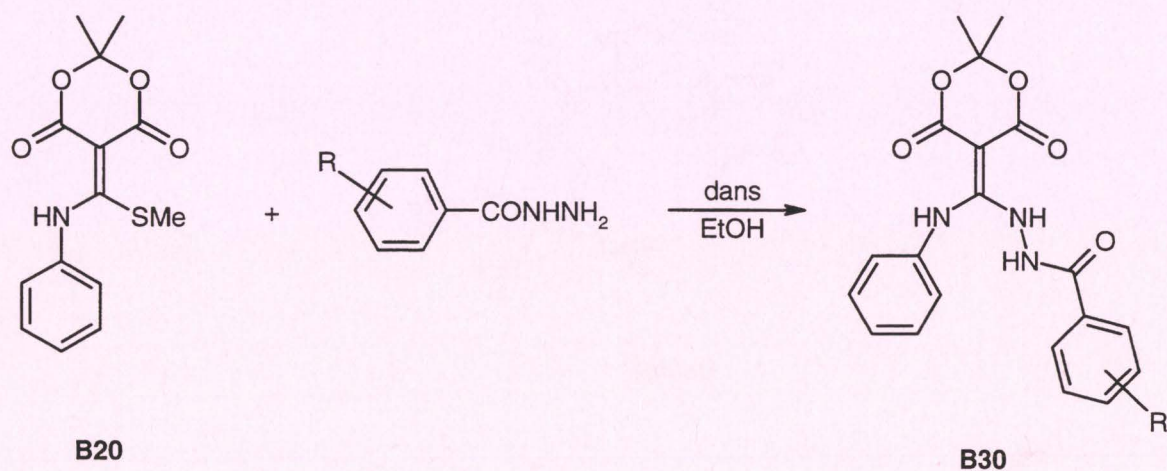
O-ACETYL-3,3-DIMETHYL-2-BUTANONE OXIME [M13]



On place à 0°C et sous agitation pendant 24 heures un mélange formé de 5.8g (50 mmol) d'oxime M11, 60 ml (640 mmol) d'anhydride acétique et 60 ml de pyridine. On ajoute ensuite 60 ml CH₂Cl₂ et 100 ml d'eau et on lave la phase organique à l'aide d'une solution d'hydrogéné-carbonate de sodium jusqu'à neutralité. On sèche cette phase sur sulfate de sodium, on évapore le CH₂Cl₂ et on distille le résidu. On récupère ainsi 4.8 g (31 mmol) de produit M13. Ce produit n'est pas purifié mais utilisé directement pour la réaction suivante.

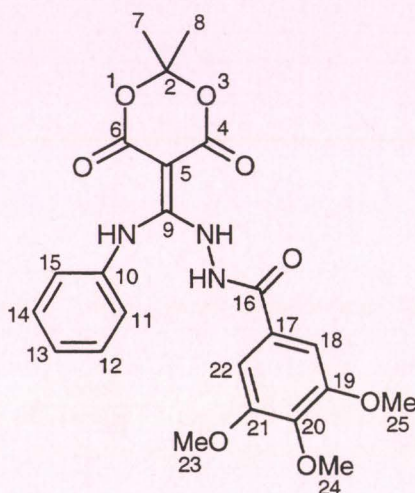
Rendement	61%
E	: 85°C sous trompe à eau (≈12mm de Hg)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 1.19 (s, 9H, H ₄ , H ₅ et H ₆) ; 1.94 (s, 3H, H ₁) ; 2.19 (s, 3H, H ₇)

**PROCEDURE GENERALE DE SYNTHESE DES N'1-ANILINO
(2,2-DIMETHYL-4,6-DIOXO-1,3-DIOXAN-5-YLIDEN)METHYL-
1-BENZENECARBOHYDRAZINE**



On chauffe à reflux pendant 10 heures un mélange formé de 50 mmol de produit B20, de 75 mmol d'hydrazide et de 40 ml d'éthanol. Puis on filtre à chaud l'insoluble, on le lave à l'éthanol à froid et on le sèche. On récupère ainsi le produit B30 voulu.

N'1-ANILINO(2,2-DIMETHYL-4,6-DIOXO-1,3-DIOXAN-5-YLIDEN)METHYL-3,4,5-TRIMETHOXY-1-BENZENECARBOHYDRAZINE [B30(g)]

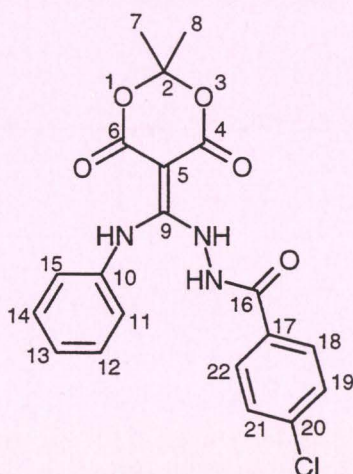


B30(g)

Mode opératoire général utilisé avec 14.7g (50 mmol) de produit B20, 17g (75 mmol) d'hydrazine et 40 ml d'éthanol.

Rendement	:	72%
F (méthanol)	:	208°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (70/30)]	:	0.45
IR (cm ⁻¹)	:	3500, 3250 (N-H) ; 1695, 1680, 1645, 1620 (C=O) ; 1590, 1530, 1495, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	1.74(s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 3.74 (s, 6H, H ₂₃ et H ₂₅) ; 3.84(s, 3H, H ₂₄) ; 6.35(s, 2H, H ₁₈ et H ₂₂) ; 7.18-7.42 (m, 5H, H ₁₁ à H ₁₅) ; 3.27 / 7.73 / 11.37 / 11.77 (bs, 3H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	:	26.3 (C ₇ et C ₈) ; 56.3 (C ₂₃ et C ₂₅) ; 60.9 (C ₂₄) ; 74.2 (C ₅) ; 103.5 (C ₂) ; 104.2 (C ₁₈ et C ₂₂) ; 124.7 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 125.9 (C ₁₃) ; 127.3 (C ₁₇) ; 129.7 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 137.6 (C ₁₀) ; 141.6 (C ₂₀) ; 153.1 (C ₁₉ et C ₂₁) ; 163.0 (C ₉) ; 165.2 (C ₁₆) ; 166.7 (C ₄ et C ₆)
Anal. (C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₈)	calculé	: C, 58.59 ; H, 5.34 ; N, 8.91 ; O, 27.15
M=471.47	trouvé	: C, 58.72 ; H, 5.43 ; N, 8.88 ; O, 27.07

N'1-ANILINO (2,2-DIMETHYL-4,6-DIOXO-1,3-DIOXAN-5-YLIDEN)METHYL-4-CHLORO-1-BENZENECARBOHYDRAZINE [B30(h)]

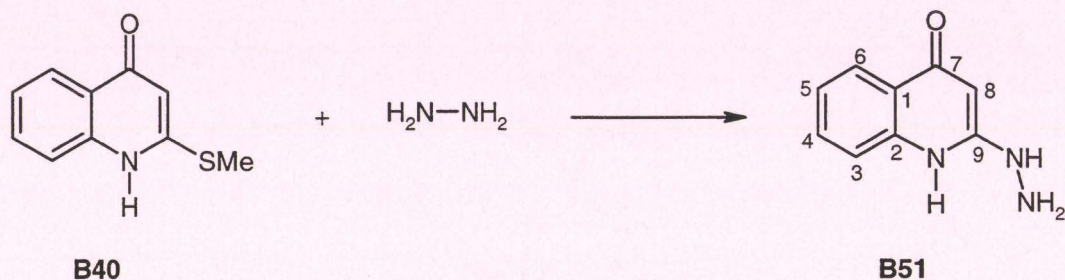


B30(h)

Mode opératoire général utilisé avec 8.8g (30 mmol) de produit B20, 7.7g (45 mmol) d'hydrazine et 25 ml d'éthanol.

Rendement	: 77%
F (éthanol)	: 210°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	: 0.85
IR (cm ⁻¹)	: 3450, 3250 (N-H) ; 1690, 1640 (C=O) ; 1595, 1550, 1520, 1485 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	: 1.73(s, 6H, H ₇ et H ₈) ; 7.03 (d, J=8.3 Hz, 2H, H ₁₉ et H ₂₁) ; 7.17-7.31 (m, 5H, H ₁₁ à H ₁₅) ; 7.35 (d, J=8.3 Hz, 2H, H ₁₈ et H ₂₂) ; 3.26 / 7.71 / 11.42 / 11.79 (bs, 3H NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃)	: 26.3 (C ₇ et C ₈) ; 74.1 (C ₅) ; 103.5 (C ₂) ; 124.8 (C ₁₁ et C ₁₅) ; 127.5 (C ₁₃) ; 128.5 (C ₁₂ et C ₁₄) ; 128.9 (C ₁₉ et C ₂₁) ; 129.0 (C ₁₇) ; 129.9 (C ₁₈ et C ₂₂) ; 137.4 (C ₁₀) ; 139.1 (C ₂₀) ; 163.0 (C ₉) ; 164.4 (C ₁₆) ; 166.7 (C ₄ et C ₆)
Anal. (C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₅) calculé	: C, 57.77 ; H, 4.36 ; Cl, 8.53 ; N, 10.10 ; O, 19.24
M=415.84 trouvé	: C, 57.86 ; H, 4.44 ; Cl, 8.35 ; N, 10.13 ; O, 19.49

2-HYDRAZINO-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B51]

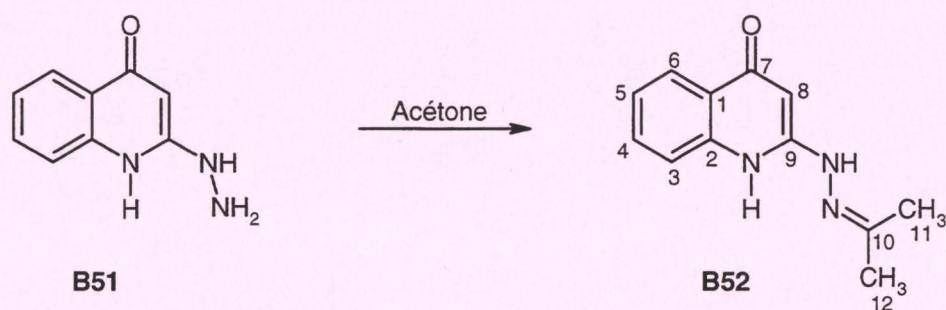


On place à reflux pendant 24 heures un mélange formé de 50g (262 mmol) de produit B40 et de 200 ml (206.4g, 4.1 mol) d'hydrate d'hydrazine. Puis on transvase le contenu du ballon dans 800 ml d'eau glacée. Au bout d'une demi-heure, on filtre le précipité obtenu et on le sèche. On obtient alors 30g (171 mmol) de produit B51.

Rendement	:	65%
F	:	224°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.30
IR (cm ⁻¹)	:	3240 (N-H) ; 1660 (C=O) ; 1625, 1610, 1500, 1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆)	:	5.69 (s, 1H, H ₈) ; 7.23 (t, J=7.6 Hz, 1H, H ₃) ; 7.53 (dt, J ₁ =7.6 Hz, J ₂ =1.5 Hz, 1H, H ₄) ; 7.79 (d, J=7.1 Hz, 1H, H ₄) ; 7.98 (dd, J ₁ =8.1 Hz, J ₂ =1.5 Hz, 1H, H ₆) ; 8.86 (bs, 1H, NH)
Anal. (C ₉ H ₉ N ₃ O)	calculé	: C, 61.70 ; H, 5.18 ; N, 23.99 ; O, 9.13
M=175.19	trouvé	: C, 52.95 ; H, 5.48 ; N, 20.55 ; O, 17.35

D'après le service d'Analyses, le produit « évolue » au cours du dosage

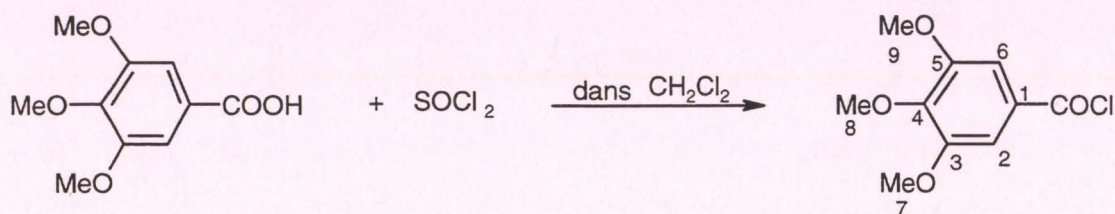
2-[2-(1-METHYLETHYLIDENE)HYDRAZINO]-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B52]



On place sous agitation 1.75g (10 mmol) d'hydrazine B51 dans 30 ml d'acétone pendant une heure. Puis on filtre le précipité, on le lave à l'éther et on le sèche. On récupère quantitativement 2.15g (10 mmol) de produit B52.

Rendement	:	100%
F	:	254°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.55
IR (cm ⁻¹)	:	3100 (N-H) ; 1625 (C=O) ; 1595 (C=N) ; 1580, 1565, 1495, 1475, 1460 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃)	:	2,00 (s, 3H, H ₁₁ ou H ₁₂) ; 2,09 (s, 3H, H ₁₁ ou H ₁₂) ; 6,06 (s, 1H, H ₈) ; 7,27 (t, J=7.4 Hz, 1H, H ₅) ; 7,57 (t, J=7.4 Hz, 1H, H ₄) ; 7,81 (d, J=8.1 Hz, 1H, H ₃) ; 8,02 (d, J=7.9 Hz, 1H, H ₆) ; 10,28 (bs, 1H, NH)
Anal. (C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O)	calculé	: C, 66.96 ; H, 6.09 ; N, 19.52 ; O, 7.43
M=215.26	trouvé	: analyse en cours

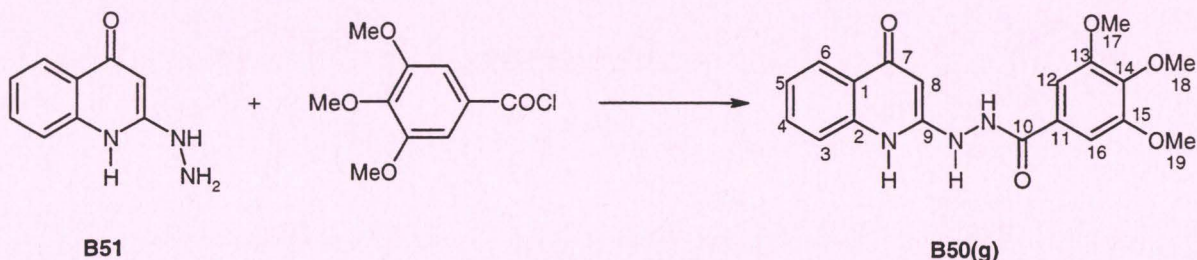
CHLORURE D'ACIDE 3,4,5-TRIMETHOXYBENZOÏQUE



On ajoute en 30 minutes à l'aide d'une ampoule à brome 21 ml (34.3g ; 288 mmol) de chlorure de thionyle à une solution placée à reflux et formée de 50g (236 mmol) d'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque et 125 ml de chlorure de méthylène. Au bout d'une heure, on évapore le solvant et le chlorure de thionyle en excès et on récupère quantitativement le chlorure d'acide correspondant. Ce produit n'est pas purifié, mais utilisé directement dans la réaction suivante.

Rendement	: 100%
R.M.N. ^1H (CDCl_3)	: 3.94 (s, 6H, H_7 et H_9) ; 3.97 (s, 3H, H_8) ; 7.38 (s, 2H, H_6 et H_2)

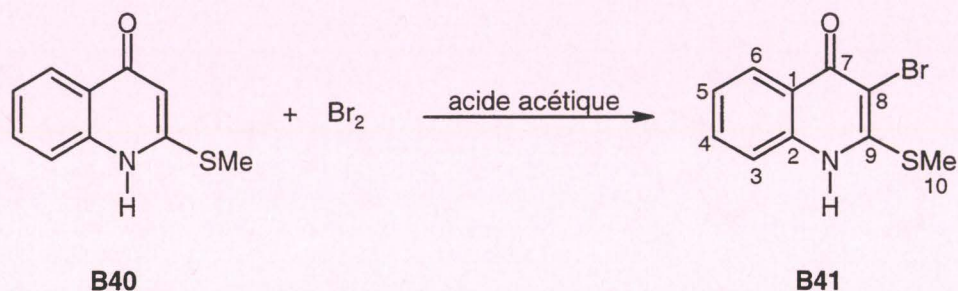
N'1-(4-OXO-1,4-DIHYDRO-2-QUINAZOLINYL)-3,4,5-TRIMETHOXY-1-BENZENE
CARBOHYDRAZIDE [B50(g)]



On ajoute au goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome 11.5g (50 mmol) de chlorure d'acide triméthoxybenzoïque dissous dans 20 ml de CH₂Cl₂ à un mélange formé de 8.75g (50 mmol) d'hydrazine B51 et 20 ml de CH₂Cl₂. Le mélange est laissé au repos et à température ambiante pendant une nuit, puis on filtre le précipité obtenu, on le lave à l'acétone et on le sèche. On obtient 14g (38 mmol) de produit B50(g).

Rendement	:	76%
F (AcOEt)	:	274°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.44
IR (cm ⁻¹)	:	3150 (N-H) ; 1675, 1640 (C=O) ; 1620, 1590, 1520, 1495, 1470 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	3.92 (s, 6H, H ₁₇ et H ₁₉) ; 3.99 (s, 3H, H ₁₈) ; 6.73 (s, 1H, H ₈) ; 7.26 (s, 2H, H ₁₂ et H ₁₆) ; 7.46 (t, J=7.6 Hz, 1H, H ₅) ; 7.54 (d, J=8.7 Hz, 1H, H ₃) ; 7.74 (t, J=7.6 Hz, 1H, H ₄) ; 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H, H ₆) ; 9.19 (bs, 1H, NH)
R.M.N. ¹³ C (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	:	56.54 (C ₁₇ et C ₁₉) ; 61.62 (C ₁₈) ; 90.09 (C ₈) ; 105.94 (C ₁₂ et C ₁₆) ; 116.96 (C ₃) ; 117.87 (C ₁) ; 124.11 (C ₆) ; 124.95 (C ₁₁) ; 126.81 (C ₅) ; 134.79 (C ₄) ; 136.67 (C ₂) ; 142.03 (C ₁₄) ; 153.35 (C ₁₃ et C ₁₅) ; 155.29 (C ₉) ; 167.62 (C ₁₀) ; 170.58 (C ₇)
Anal. (C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅)	calculé	: C, 61.78 ; H, 5.18 ; N, 11.38 ; O, 21.66
M=369.38	trouvé	: C, 55.09 ; H, 5.33 ; N, 10.25 ; O, 22.51

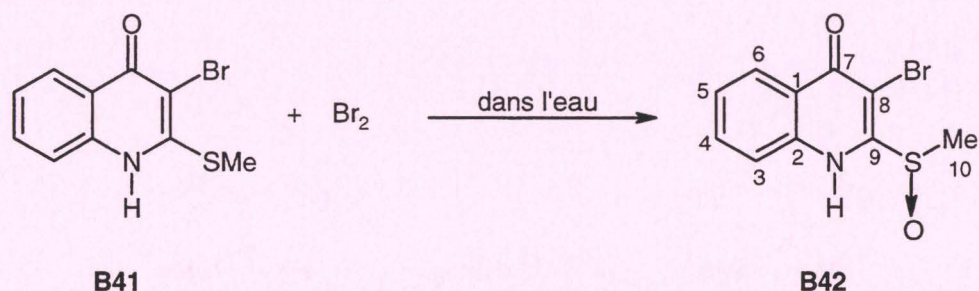
3-BROMO-2-(METHYLSULFANYL)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B41]



On ajoute en quinze minutes à l'aide d'une ampoule à brome 2.6 ml (8 g ; 50 mmol) de brome à 9.6g (50 mmol) de produit B40 dissous dans 200 ml d'acide acétique. On laisse à température ambiante et sous bonne agitation une heure après la fin de l'ajout du brome. Puis on filtre le précipité observé et on le lave à l'eau ; on récupère ainsi 11.6g (43 mmol) de poudre jaune.

Rendement	:	86%
F	:	249°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	:	0.72
IR (cm ⁻¹)	:	3250 (N-H) ; 1620 (C=O) ; 1600, 1575, 1540, 1490 (C=C)
R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆)	:	2.76 (s, 3H, H ₁₀) ; 7.41 (t, J=7.6 Hz, 1H, H ₅) ; 7.70 (td, J ₁ =7.6 Hz, J ₂ =1.5 Hz, 1H, H ₄) ; 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H, H ₃) ; 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1H, H ₆)
Anal. (C ₁₀ H ₈ BrNOS) M=270.15	calculé	: C, 44.46 ; H, 2.98 ; Br, 29.58 ; N, 5.18 ; O, 5.92 ; S, 11.87
	trouvé	: analyse en cours

3-BROMO-2-(METHYLSULFINYL)-1,4-DIHYDRO-4-QUINOLINONE [B42]

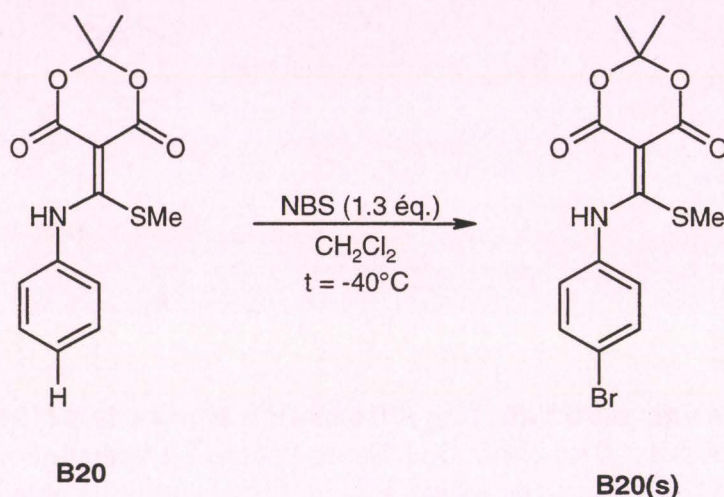


On ajoute à l'aide d'une seringue 0.5 ml (1.6g ; 10 mmol) de brome à 2.7g (10 mmol) de produit B41 placé sous agitation dans 20 ml d'eau. On laisse une heure à température ambiante et sous bonne agitation après la fin de l'ajout du brome. Puis on filtre le précipité observé et on le lave à l'eau ; on récupère ainsi 3.3g (10 mmol) de poudre jaune.

Rendement	: 100%
F	: 247°C
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	: 0.75
IR (cm ⁻¹)	: en cours
R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆)	: 3.05 (s, 3H, H ₁₀) ; 7.48 (t, J=7.6 Hz, 1H, H ₅) ; 7.77 (td, J ₁ =7.6 Hz, J ₂ =1.6 Hz, 1H, H ₄) ; 8.16 (dd, J ₁ =8.2 Hz, J ₂ =1.6 Hz, 1H, H ₃) ; 8.20 (d, J=7.8 Hz, 1H, H ₆)
Anal. (C ₁₀ H ₈ BrNO ₂ S) calculé	: C, 41.97 ; H, 2.82 ; Br, 27.93 ; N, 4.89 ; O, 11.18 ; S, 11.21
trouvé	: C, 41.28 ; Br, 28.12 ; N, 4.76 ; O, 11.18

Produit renvoyé en analyse

5[(4-BROMOANILINO)(METHYLSULFANYL)METHYLENE]-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4,6-DIONE [B20(s)]

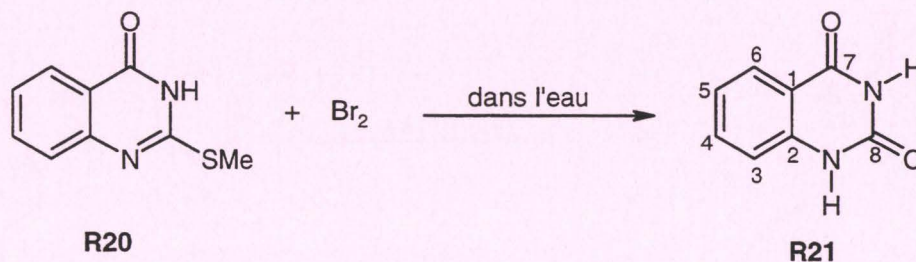


On refroidit à -40°C sous agitation 4.5g (15.3 mmol) de produit B20 dissous dans 30 ml de chlorure de méthylène. On ajoute alors à la spatule 3.3g (19 mmol) de N-bromosuccinimide et on laisse agiter pendant quatre heures. On filtre le milieu réactionnel, on élimine ainsi une partie de la succinimide formée. Pour éliminer le reste de la succinimide, on évapore le solvant, on ajoute à l'huile résiduelle 30 ml d'eau et on place l'ensemble à $30-40^{\circ}\text{C}$ pendant une heure. On décante la phase aqueuse, puis on dissout le résidu huileux dans le chlorure de méthylène, on sèche cette phase avec du sulfate de sodium et on évapore ; on récupère ainsi 2.4g (6.4 mmol) de produit B20(s).

Rendement : 42%

Les propriétés de ce composé sont identiques à celles décrites dans la deuxième procédure générale de synthèse des composés 5[anilino(méthylsulfanyl)méthylène]-2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione.

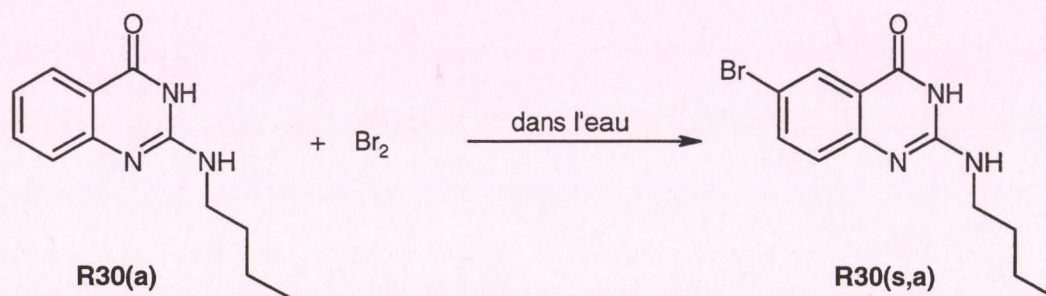
1,2,3,4-TETRAHYDRO-2,4-QUINAZOLINEDIONE [R21]



On ajoute en 10 minutes à l'aide d'une seringue 0.5 ml (1.6g ; 10 mmol) de brome à 1.9g (10 mmol) de produit R20 placé dans 25 ml d'eau et sous bonne agitation ; on chauffe l'ensemble 2 heures à 80°C. Puis on filtre le précipité observé et on le lave à l'eau ; on récupère ainsi 1.6g (7 mmol) de poudre jaune.

Rendement	: 100%
F	: > 320°C [litt. (Handbook) : 359 °C]
Rf [CH ₂ Cl ₂ -MeOH (90/10)]	: 0.59
IR (cm ⁻¹)	: 3250, 3150 (N-H) ; 1730, 1700, 1670 (C=O) ; 1680, 1500, 1490, 1450 (C=C)
R.M.N. ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)	: 7.31 (d, J=8.5 Hz, 1H, H ₃) ; 7.47 (t, J=7.6 Hz, 1H, H ₅) ; 7.85 (td, J ₁ =8.1 Hz, J ₂ =1.4 Hz, 1H, H ₄) ; 8.21 (d, J=7.6 Hz, 1H, H ₆) ; 10.42 (bs, 1H, NH)

6-BROMO-2-(BUTYLAMINO)-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(s,a)]

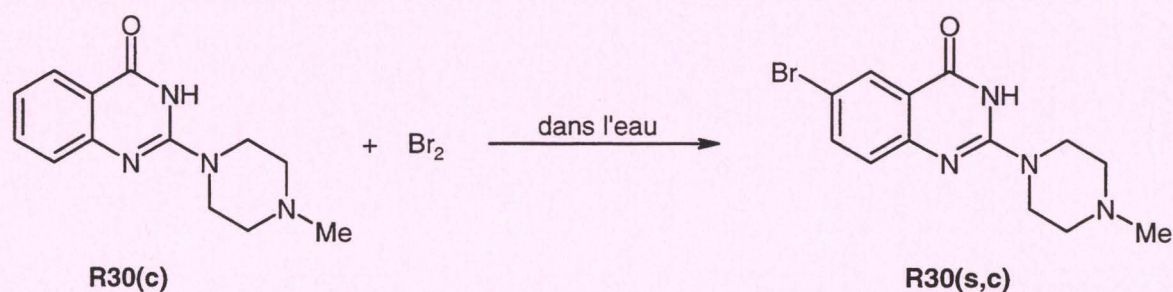


On ajoute en 10 minutes et à l'aide d'une seringue 0.5 ml (1.5g ; 9 mmol) de brome à 2g (9 mmol) de produit R30(a) placé sous bonne agitation dans 20 ml d'eau. Après la fin de l'ajout du brome, on laisse une demi-heure à température ambiante et une heure à 80°C en conservant une agitation correcte. Puis on filtre le précipité obtenu, on le lave à l'eau et on le sèche. On récupère ainsi 2.7g (9 mmol) de produit bromé R30(s,a).

rendement : 99%

Les propriétés de ce composé sont identiques à celles décrites dans la procédure générale de synthèse des produits R30.

6-BROMO-2-(4-METHYLPIPERAZINO)-3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONE [R30(s,c)]



On ajoute au goutte à goutte à l'aide d'une seringue 0.4 ml (1.3g ; 8 mmol) de brome à 2g (8 mmol) de produit R30(c) placé sous bonne agitation dans 20 ml d'eau. On laisse une heure à température ambiante après la fin de l'ajout du brome, puis on filtre le précipité obtenu. On le lave à l'eau, on le sèche et on obtient 2.3g (7 mmol) de produit bromé R30(s,c).

rendement : 87%

Les propriétés de ce composé sont identiques à celles décrites dans la procédure générale de synthèse des produits R30.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- Abd El-Fattah, M.E. (1995) *Indian J. Heterocycl. Chem.* **4(3)**, 199-202
- Abdalla, G.M.; Sowell, J.W. (1990) *J. Heterocyclic Chem.* **27**, 1201-1207
- Allard, B.; Lazdunski, M. (1992) *Pflügers Arch.* **422**, 185-192
- Allen, C.F.H.; Van Allan, J.; Bachmann, W.E.; Mac Naughton, N.W. (1955) *Org. Synth. Coll. Vol. III, John Wiley and Sons, N.Y.P.*, 76-78
- Almansa, C.; Gomez, L.A.; Cavalcanti, F.L.; Rodriguez, R.; Carceller, E.; Bartroli, J.; Garcia-Rafanell, J.; Forn, J. (1993) *J. Med. Chem.* **36**, 2121-2133
- Alvarez-Ibarra, C.; Fernandez-Granda, R.; Quiroga, M.L.; Carbonell, A.; Cardenas, F.; Giralt, E. (1997) *J. Med. Chem.* **40**, 668-676
- Amoroso, S.; Schmid-Antomarchi, H.; Fosset, M.; Lazdunski, M. (1990) *Science* **247**, 852-854
- Appel, R. (1975) *Angew. Chem.* **24**, 863-874
- Armarego, W.L.F. (1961) *J. Chem. Soc.* 2697-2701
- Armarego, W.L.F. (1979) *Adv. Heterocyc. Chem.* **24**, 13-20
- Arya, V.P.; Dave, K.G.; Khadse, V.G.; Shenoy, S.J. (1976) *Indian J. Chem.* **14B**, 879-882
- Ashcroft, F.M.; Kakei, M. (1989) *J. Physiol. (London)* **416**, 349-367
- Ashcroft, S.J.H.; Ashcroft, F.M. (1990) *Cell. Signal.* **2**, 197-214
- Ashcroft, S.J.H.; Weerasinghe, L.C.C.; Randle, P.J. (1973) *Biochem. J.* **134**, 223-231
- Ashwood, V.A.; Buckingham, R.E.; Cassidy, F.; Evans, J.M.; Faruk, E.A.; Hamilton, T.C.; Nash, D.J.; Stemp, G.; Willcocks, K. (1986) *J. Med. Chem.* **29**, 2194-2201
- Ashwood, V.A.; Cassidy, F.; Coldwell, M.C.; Evans, J.M.; Hamilton, T.C.; Howlett, D.R.; Smith, D.M.; Stemp, G. (1990) *J. Med. Chem.* **33**, 2667-2672
- Ashwood, V.A.; Cassidy, F.; Evans, J.M.; Gagliardi, S.; Stemp, G. (1991) *J. Med. Chem.* **34**, 3261-3267
- Atwal, K.S. (1994a) *J. Cardiovascular Pharm.* **24(4)**, S12-S17
- Atwal, K.S. (1994b) *Drug Dev. Res.* **33**, 250-262
- Atwal, K.S., Grover, G.J.; Ferrara, F.N.; Ahmed, S.Z.; Sleph, P.G.; Dzwonczyk, S.; Normandin, D.E. (1995) *J. Med. Chem.* **38**, 1966-1973

Bibliographie

- Atwal, K.S.; Grover, G.J.; Ahmed, S.Z.; Ferrara, F.N.; Harper, T.W.; Kim, K.S.; Sleph, P.G.; Dzwonczyk, S.; Russell, A.D.; Moreland, S.; McCullough, J.R.; Normandin, D.E. (1993) *J. Med. Chem.* **36**, 3971-3974
- Atwal, K.S.; McCullough, J.R.; Hedberg, A.; Conder, M.L.; Ahmed, S.Z.; Cucinotta, G.; Normandin, D.E. (1992) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2**, 1475-1478
- Atwal, K.S.; Moreland, S.; McCullough, J.R.; Ahmed, S.Z.; Normandin, D.E. (1992b) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2**, 87-90
- Atwal, K.S.; Moreland, S.; McCullough, J.R.; O'Reilly, B.; Ahmed, S.Z.; Normandin, D.E. (1992a) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2**, 83-86
- Augustin, M.; Günther, E. (1987) *Z. Chem.* **27**, 68-69
- Augustin, M.; Günther, E. (1988) *Z. Chem.* **28**, 436-437
- Bacos, D.; Célérier, J.P.; Marx, E.; Rosset, S.; Lhomme, G. (1990) *J. Heterocyclic Chem.* **27**, 1387-1392
- Bangdiwala, B.P.; Desai, C.M. (1953) *J. Indian Chem. Soc.* **30**, 655-656
- Barbry, D.; Champagne, P. (1995) *Synthetic Communications*, **25(22)**, 3503-3507
- Baxter, G.J.; Brown, R.F.C. (1975) *Austral. J. Chem.* **28**, 1551-1557
- Beckwith, A.L.J. (1976) *US Patent*, US 3.947.442
- Beckwith, A.L.J.; Hickman, R.J. (1968) *J. Chem. Soc. [c]*, 2756-2759
- Beech, D.J.; Zhang, H.; Nakao, K.; Bolton, T.B. (1993) *Br. J. Pharmacol.* **110**, 583-590
- Bernardi, H.; DeWelle, J.R.; Epelbaum, J.; Mourre, C.; Amoroso, S.; Slama, A.; Fosset, M.; Lazdunski, M. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 1340-1344
- Bertelson, R.C.; Becker, W.C. (1966) *J. Heterocyclic Chem.* **3**, 422-424
- Blackburn, T.P.; Chan, W.N.; Evans, J.M.; Thompson, M.; Upton, N.; Vong, A.K.K. (1993) *Poster at 7th Medicinal Chemistry Symposium*, Cambridge, U.K.
- Bose, A.K.; Ram, B.; Hoffman, W.A.; Hutchison, A.J.; Manhas, M.S. (1979) *J. Heterocyclic Chem.* **16**, 1313-1316
- Bozzini, S.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Pizzioli, A.; Russo, C. (1996) *J. Heterocyclic Chem.* **33**, 1217-1221
- Brown, T.J.; Chapman, R.F.; Mason, J.S.; Palfreyman, M.N.; Vicker, N.; Walsh, R.J.A. (1993) *J. Med. Chem.* **36**, 1604-1612

Bibliographie

- Buckle, D.R.; Arch, J.R.S.; Edge, C.; Foster, K.A.; Houge-Frydrych, C.S.V.; Pinto, I.L.; Smith, D.G.; Taylor, J.F.; Taylor, S.G.; Tedder, J.M.; Webster, R.A.B. (1991) *J. Med. Chem.* **34**, 919-926
- Buckle, D.R.; Arch, J.R.S.; Fenwick, A.E.; Houge-Frydrych, C.S.V.; Pinto, I.L.; Smith, D.G.; Taylor, S.G.; Tedder, J.M. (1990) *J. Med. Chem.* **33**, 3028-3034
- Buckle, D.R.; Eggleston, D.S.; Houge-Frydrych, C.S.V.; Pinto, I.L.; Readshaw, S.A.; Smith, D.G.; Webster, R.A.B. (1991b) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2763-2771
- Buckle, D.R.; Houge-Frydrych, C.S.V.; Pinto, I.L.; Smith, D.G.; Tedder, J.M. (1991) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 63-70
- Burrell, G.; Cassidy, F.; Evans, J.M.; Lightowler, D.; Stemp, G. (1990) *J. Med. Chem.* **33**, 3023-3027
- Burrell, G.; Evans, J.M.; Hicks, F.; Stemp, G. (1993) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3(6)**, 999-1002
- Carreno, M.C.; Garcia Ruano, J.L.; Sanz, G.; Toledo, M.A.; Urbano, A. (1995) *J. Org. Chem.* **60**, 5328-5331
- Cassidy, F.; Evans, J.M.; Smith, D.M.; Stemp, G.; Edge, C.; Williams, D.J. (1989) *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 377-378
- Célérier, J.P.; Deloisy-Marchalant, E.; Lhomme, G.; Maitte, P. (1989) *Org. Synth.* **67**, 170-175
- Chakraborty, D.P.; Mandal, A.K.; Roy, S.K. (1981) *Synthesis*, 977-979
- Chen, B.-C. (1991) *Heterocycles* **32(3)**, 529-597
- Clark, R.H.; Wagner, E.C. (1944) *J. Org. Chem.* **9**, 55-67
- Cohen, V.I. (1978) *J. Heterocyclic Chem.* 1415-1417
- Conrad, M.; Limpach, L. (1887) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **20**, 944-948
- Conrad, M.; Limpach, L. (1891) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **24**, 2990-2992
- Cook, D.L.; Hales, C.N. (1984) *Nature* **311**, 271-273
- Cook, N.S. (1990) "*Potassium Channels : Structure, classification, function and therapeutic potential*", Ellis Chichester U.K., chapitres **2, 3 et 4**, 40-116
- Coppola, G.M. (1980) *Synthesis*, 505-536
- Cymerman-Craig, J.; Moyle, M.; White, R.A.; Leonard, N.J.; Owens, F.H. (1963) *Org. Synth. Coll. Vol. IV, John Wiley and Sons, N.Y.P.*, 700-701
- Dains, F.B.; Brewster, R.Q.; Olander, C.P.; Marvel, C.S.; Sandborn, L.T. (1932) *Org. Synth. Coll. Vol. I, John Wiley and Sons, N.Y.P.*, 447-449

Bibliographie

- Davies, N.W. (1990) *Nature* **343**, 375-377
- Davies, N.W.; Standen, N.B.; Stanfield, P.R. (1991) *J. Bioenerg. Biomembr.* **23(4)**, 509-535
- Davies, R.V.; Idden, B.; Pickering, M.W.; Suschitzky, H.; Gallagher, P.T.; Gittos, M.W.; Robinson, M.D. (1977) *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, 2357-2364
- De Ruiter, J.; Brubacker, A.N.; Millen, J.; Riley, T.N. (1986) *J. Med. Chem.* **29(5)**, 627-629
- De Tullio, P. (1996) Thèse de doctorat en Sciences Chimiques (université de Liège)
- De Weille, J.; Muller, M.; Lazdunski M. (1992) *J. Biol. Chem.* **267**, 4557-4563
- Dean, W.D.; Papadopoulos, E.P. (1982) *J. Heterocyclic Chem.* **19(5)**, 1117-1124
- Desai, K.; Desai, C.M. (1967) *Indian J. Chem.* **5**, 170-171
- Deutsch, N.; Weiss, J.N. (1993) *J. Physiol. (London)* **465**, 163-179
- DeWeille, J.R.; Müller, M.; Lazdunski (1992) *J. Biol. Chem.* **267**, 4557-4563
- Dorsch, R. (1887) *J. Prakt. Chem.* **33**, 32-57
- Dunne, M.J.; Peterson, O.H. (1986) *Pflügers Arch.* **407**, 564-565
- Dupont, L.; Pirotte, B.; DeTullio, P.; Masereel, B.; Delarge, J. (1995) *Ann. Pharmaceutiques françaises*, **53(5)**, 201-208
- Eda, M.; Takemoto, T.; Ono, S-I.; Okada, T.; Kosaka, K.; Gohda, M.; Matzno, S.; Nakamura, N.; Fukaya, C. (1994) *J. Med. Chem.* **37**, 1983-1990
- Edwards, G.; Weston, A.H. (1990) *Trends Pharmacol. Sci.* **11**, 417-422
- Edwards, G.; Weston, A.H. (1994) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **33**, 597-637
- Edwards, G.; Weston, A.H. (1995) *Diabetes Research and Clinical Practice*, **28** (Suppl.), S57-S66
- El-Reedy, A.; Ibrahim, M.K.A.; Hussain, S.M.; Gad-Alla, S.A. (1990) *Egypt. J. Pharm. Sci.* **31(1-4)**, 257-265
- Empfield, J.R.; Russel, K. (1995) *Annual Reports in Medicinal Chemistry* **30**, 81-90
- Empfield, J.R.; Russel, K. (1995) *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **30**, 81-90

Bibliographie

- Evans, J.M.; Fake, C.S.; Hamilton, T.C.; Poyser, R.H.; Showell, G.A. (1984) *J. Med. Chem.* **27**, 1127-1131
- Evans, J.M.; Hamilton, T.C.; Longman, S.D.; Stemp, G. (1996) "Potassium Channels and their Modulateurs", Taylor and Francis U.K., chapitres 2 et 3, 27-77
- Evans, J.M.; Taylor, S.G. (1994) *Progress in Medicinal Chemistry* **31**, 411-446
- Fan, Z.; Makielski, J.C. (1993) *Circ. Res.* **72**, 715-722
- Fan, Z.; Nakayama, K.; Hiraoka, M. (1990) *J. Physiol. (London)* **430**, 273-295
- Fasseur, D. (1989) Thèse de doctotat de chimie organique et macromoléculaire, 20
- Feltz, A. (1993) Méthodes électrophysiologiques de caractérisation des canaux ioniques. Dans : *Pharmacologie Moléculaire*, Landry, Y. et Gies, J-P ; eds, Arnette, Paris, Chapitre 4, 53-78
- Fenwick, A.E. (1993) *Tetrahedron Lett.* **34**, 1815-1818
- Findlay, I. (1987) *Pflügers Arch.* **410**, 313-320
- Findlay, I. (1988) *Biochim. Biophys. Acta.* **943**, 297-304
- Findlay, I. (1988) *J. Membr. Biol.* **101**, 83-92
- Findlay, I. (1988) *Pflügers Arch.* **412**, 37-41
- Findlay, I.; Dunne, M.J. (1986) *Pflügers Arch.* **407**, 238-240
- Findlay, I.; Faivre, J-F. (1991) *FEBS Lett.* **279(1)**, 95-97
- Fobare, W.F.; Strike, D.P. (1994) *US Patent*, US 5.281.714.
- Forestier, C.; Pierrard, J.; Vivaudou, M. (1996) *J. Gen. Physiol.* **107**, 489-502
- Franck, C.A.; Frost, J.H.; Grant, T.; Harris, R.J.; Kau, S.T.; Li, J.H.; Ohnmacht, C.J.; Smiyh, R.W.; Trainor, D.A.; Trivedi, S. (1993) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3**, 2725-2726
- Frank, R.L.; Smith, P.V.; Arnold, R.T.; Sundet, S. (1955) *Org. Synth. Coll. Vol. III*, John Wiley and Sons, N.Y.P., 735-736
- Freedman, J.E.; Lin, Y-J. (1996) *Neuroscientist*, **2(3)**, 145-152
- Furukawa, T.; Fan, Z.; Sawanobori, T.; Hiraoka, M. (1993) *J. Physiol. (London)* **466**, 707-726

Bibliographie

- Gadwood, R.C.; Kamdar, B.V.; Cipkus Dubray, L.A.; Wolfe, M.L.; Smith, M.P.; Watt, W.; Mizesak, S.A.; Groppi, V.E. (1993) *J. Med. Chem.* **36**, 1480-1487
- Gibson, F.S.; Park, M.S.; Rapoport, H. (1994) *J. Org. Chem.* **59**, 7503-7507
- Gittos, M.W.; Robinson, M.R.; Verge, J.P.; Davies, R.V.; Iddon, B.; Suschitzky, H. (1976) *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, 33-38
- Glamkowski, E.J.; Chiang, Y. (1987) *J. Heterocyclic Chem.* **24**, 733-737
- Glennon, R.A.; Ismaiel, A.E-K.; McCarthy, B.G.; Peroutka, S.J. (1989) *Eur. J. Pharmacol.* **168(3)**, 387-392
- Gopalakrishnan, M.; Johnson, D.E.; Janis, R.A.; Triggle, D.J. (1991) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **257**, 1162-1171
- Grover, G.J.; Atwal, K.S. (1995) *Cardiovascular Drug Rev.* **13(2)**, 123-136
- Gupta, C.M.; Bhaduri, A.P.; Khanna, N.M. (1968) *J. Med. Chem.* **11(2)**, 392-395
- Gupta, C.M.; Bhaduri, A.P.; Khanna, N.M.; Mukherjee, S.K. (1971) *Indian J. Chem.* **9(3)**, 201-206
- Gylfe, E.; Hellman, B.; Sehlin, J.; Täljedal, I.B. (1984) *Experientia*, **40**, 1126-1135
- Hagiwara, S.; Kusano, K.; Saito, N. (1961) *J. Physiol. (London)*, **155**, 470-489
- Hallows, W.R.; Partridge, M.W. (1960) *J. Chem. Soc.* 3675-3676
- Hauser, C.R.; Reynolds, G.A. (1948) *JACS.* **70**, 2402-2404
- Hess, H-J.; Cronin, T.H.; Scriabine, A. (1968) *J. Med. Chem.* **11(1)**, 130-136
- Hiraoka, M. (1995) *Recent Prog. Electropharmacol. Heart, Proc. Int. Satell. Symp. 59th Annu. Sci. Meet. Jpn. Circ. Soc.* Edited by Toyama, J.; Hiraoka, M.; Kodana, I. 97-105 (Pub. 1996)
- Hiraoka, M.; Fan, Z. (1989) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **250**, 278-285
- Hodgkin, A.L.; Huxley, A.F. (1952) *J. Physiol. (London)*, **116**, 449-472
- Honoré, E.; Lazdunski, M. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**, 5438-5442
- Hopkins, W.F.; Fatherazi, S.; Peter-Riesch, B.; Corkey, B.E.; Cook, D.L. (1992) *J. Membr. Biol.* **129**, 287-295
- Hori, H.; Iemura, R.; Hara, H.; Ozaki, A.; Sukamoto, T.; Ohtaka, H. (1990) *Chem. Pharm. Bull.* **38(3)**, 681-687

Bibliographie

- Huang, X.; Chen, B-C. (1986) *Synthesis*, 967-968
- Imai, Y.; Sato, S.; Takasawa, R.; Ueda, M. (1981) *Synthesis*, 35-36
- Ismail, M.M. (1994) *J. Serb. Chem. Soc.* **59(6)**, 353-358
- Jiang, J.B.; Hesson, D.P.; Dusak, B.A.; Dexter, D.L.; Kang, G.J.; Hamel, E. (1990) *J. Med. Chem.* **33**, 1721-1728
- Kajioka, S.; Kitamura, K.; Kuriyama, H. (1991) *J. Physiol (London)* **444**, 397-418
- Kajioka, S.; Kitamura, K.; Kuriyama, H. (1991) *J. Physiol. (London)* **424**, 41-56
- Takei, M.; Kelly, R.P.; Ashcroft, S.J.H.; Ashcroft, F.M. (1986) *FEBS Lett.* **208**, 63-66
- Takei, M.; Noma, A.; Shibasaki, T. (1985) *J. Physiol. (London)* **363**, 441-462
- Takei, M.; Noma, A.; Shibasaki, T. (1985) *J. Physiol. (London)* **363**, 441-462
- Kappe, Th.; Steiger, W.; Ziegler, E. (1967) *Monatsh. Chem.* **98**, 214-218
- Keung, E.C.; Li, Q. (1991) *J.Clin.Invest.* **88**, 1772-1777
- Kimes, A.S.; Wilson, A.A.; Scheffel, U.; Campbell, B.G.; London, E.D. (1992) *J. Med. Chem.* **35**, 4683-4689
- Kirsch, G.E.; Codina, J.; BirnBaumer, L.; Brown, A.M. (1990) *Am. J. Physiol.* **259**, 820-826
- Kitamura, K.; Kuriyama, H. (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology*, **111**, 595-630
- Koga, H.; Sato, H.; Imagawa, J-I.; Ishizawa, T.; Yoshida, S.; Sugo, I.; Taka, N.; Takahashi, T.; Nabata, H. (1993) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3(10)**, 2005-2010
- Koga, H.; Sato, H.; Ishizawa, T.; Kuromaru, K.; Nabata, H. Imagawa, J-I.; Yoshida, S.; Sugo, I. (1993a) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3(6)**, 1111-1114
- Kolbe, H. (1884) *J. Prakt. Chem.* **30**, 467-483
- Koyano, T.; Takei, M.; Nakashima, H.; Yoshinaga, M.; Matsuoka, T.; Tanaka, H. (1993) *J. Physiol. (London)* **463**, 747-766
- Kozlowski, R.Z.; Ashford, M.L.J. (1990) *Proc. R. Soc. Lond. B.* **240**, 397-410
- Kubokawa, M.; McNicholas, C.M.; Higgins, M.A.; Wang, W.; Giebisch, G. (1995) *Am. J. Physiol.* **269**, F355-F362

Bibliographie

- Kurzer, F.; Hamilton, C.S.; Capps, D.B. (1963) *Org. Synth. Coll. Vol. IV, John Wiley and Sons, N.Y.P.*, 180-181
- Larsson, O.; Ammälä, C.; Bokvist, K.; Fredholm, B.; Rorsman, P. (1993) *J. Physiol. (London)* **463**, 349-365
- Lebrun, P. (1993) *Rev. Franç. Endocrinol. Clin.* **34**, 241-254
- Lebrun, P.; Antoine, M.H.; Herchuelz, A. (1992) *Life Sciences*, **51**, 795-806
- Lederer, W.J.; Nichols, C.G. (1989) *J. Physiol. (London)* **419**, 193-211
- Lederer, W.J.; Nichols, C.G. (1989) *J. Physiol. (London)* **419**, 193-211
- Light, P.E. (1996) *Biochim. Biophys. Acta* **1286(1)**, 65-73
- Light, P.E.; Sabir, A.A.; Allen, B.G.; Walsh, M.P.; French, R.J. (1996) *Circ. Res.* **79(3)**, 399-406
- Ligtenberg, J.J.M.; Van Haeften, T.W.; Links, T.P.; Smit, A.J.; Reitsma, W.D. (1995) *Netherlands Journal of Medicine*, **47**, 241-251
- Longman, S.D.; Hamilton, T.C. (1992) *Medicinal Research Reviews*. **12**, 73-148
- Malaisse, W.J.; Sener, A. (1987) *Biochim. Biophys. Acta.* **927**, 190-195
- Mallams, A.K.; Israelstam, S.S. (1964) *J. Org. Chem.* **29(12)**, 3548-3554
- Maneuf, Y.P.; Duty, S.; Hille, C.J.; Crossman, A.R.; Brotchie, J.M. (1996) *Exp. Neurol.* **139(1)**, 12-16
- Manley, P.W.; Quast, U.; Andres, H.; Bray, K. (1993) *J. Med. Chem.* **36**, 2004-2010
- Martin, C.A.E.; Naline, E.; Advenier, C. (1993) *Drug Develop. Res.* **29**, 63-72
- Mayer, C.; Kappe, T. (1977) *Z. Naturforsch.[b]* **32**, 1214-1215
- Mazur, I.A.; Vlasenko, A.F.; Samura, B.A.; Linenko, V.I.; Kochergin, P.M. (1976) *Pharmaceutical Chemistry Journal.* **10(11)**, 1486-1489
- McKillen, H.C.; Davies, N.W.; Beirao, P.S.L.; Standen, N.B.; Standfield, P.R. (1993) *J. Physiol. (London)* **467**, 269P
- McNab, H. (1978) *Chemical Society Reviews* **7**, 345-358
- MERCK-Schuchardt (1994) ; MS-INFO 94-2 : 2,2 diméthyl-1,3-dioxan-4,6-dione (Meldrum's Acid)

Bibliographie

- Mitchell, R.H.; Lai, Y.H.; Williams, R.V. (1979) *J. Org. Chem.* **44**(25), 4733-4735
- Morley, J. (1994) *Trends Pharmacol. Sci.* **15**(12), 463-468
- Müller, M.; Szewczyk, A.; De Weille, J.R.; Lazdunski, M. (1992) *Biochemistry*, **31**, 4656-4661
- Nakajima, T.; Shinohara, T.; Yaoka, O.; Fukunari, A.; Shinagawa, K.; Aoki, K.; Katoh, A.; Yamanaka, T.; Setoguchi, M.; Takara, T. (1992) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **261**, 730-736
- Nichols, C.G.; Lederer, W.J.; Cannell, M.B. (1991) *Biophys.J.* **60**, 1164-1177
- Nichols, C.G.; Lopatin, A.N. (1993) *Pflügers Arch.* **422**, 617-619
- Niki, I.; Nicks, J.L.; Ashcroft, S.J. (1990) *Biochem. J.* **268**, 713-718
- Noma, A. (1983) *Nature* **305**, 147-148
- Noma, A. (1993) *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **7**, 515-520
- Nyce, P.L.; Gala, D.; Steinman, M. (1991) *Synthesis*, 571-574
- O'Donnell, M.E.; Owen, N.E. (1994) *Physiol. Rev.* **74**, 683-721
- Ohno-Shosaku, T.; Zünkler, B.J.; Trube, G. (1987) *Pflügers Arch.* **408**, 133-38
- Pandey, P.N.; Purkayastha, M.L. (1982) *Synthesis*, 876-878
- Patil, S.A.; Otter, B.A.; Klein, R.S. (1994) *J. Heterocyclic Chem.* **31**, 781-XXX
- Pfaffinger, P.J.; Siegelbaum, S.A. (1990) Dans "*Potassium Channels : Structure, classification, function and therapeutic potential*", Ellis Chichester U.K., chapitre **5**, 117-153
- Pirotte, B.; Antoine, M-H.; DeTullio, P.; Hermann, M.; Herchuelz, A.; Delarge, J.; Lebrun, P. (1994) *Biochemical Pharmacology*, **47**(8), 1381-1386
- Pirotte, B.; DeTullio, P.; Lebrun, P.; Antoine, M-H.; Fontaine, J.; Masereel, B.; Schynts, M.; Dupont, L.; Herchuelz, A.; Delarge, J. (1993a) *J. Med. Chem.* **36**, 3211-3213
- Pirotte, B.; Dupont, L.; DeTullio, P.; Masereel, B.; Schynts, M.; Delarge, J. (1993b) *Helvetica Chimica Acta* **76**, 1311-1318
- Pirotte, B.; Fontaine, J.; Lebrun, P. (1995) *Current Medicinal Chemistry* **2**, 573-582
- Pirotte, B.; Fontaine, J.; Lebrun, P. (1995) *J.Pharm.Belg.* **50**, 167-178

Bibliographie

- Pirotte, B.; Fontaine, J.; Lebrun, P. (1995) *J.Pharm.Belg.* **50**, 167-178
- Piskov, V.B.; Kasperovich, V.P.; Pedenchuck, A.K.; Khitenkova, L.P.; Koblova, I.A. (1973) *Khim.-Farm. Zh.* **7(6)**, 8-11
- Pogatsa, G. (1995) *Diabetes Research and Clinical Practise*, **28** (Suppl.), S91-S98
- Poggioli, R.; Benelli, A.; Arletti, R.; Cavazzuti, E.; Bertolini, A. (1995) *Eur. J. Pharmacol.* **287(2)**, 207-209
- Press, J.B.; McNally, J.J.; Sanfilippo, P.J.; Addo, M.F.; Loughney, D.; Giardino, E.; Katz, L.B.; Falotico, R.; Haertlein, B.J. (1993) *Bioorg. Med. Chem.* **1(6)**, 423-435
- Price, C.C.; Roberts, R.M. (1946) *JACS.* **68**, 1204-1208
- Primeau, J.; Butera, J. (1995) *Current Pharmaceutical Design* **1**, 391-406
- Proks, P.; Ashcroft, F.M. (1993) *Pflügers Arch.* **424**, 63-72
- Quagliato, D.A.; Humber, L.G.; Joslyn, B.L.; Soll, R.M.; Browne, E.N.C.; Shaw, C.; VanEngen, D. (1991) *BioMed. Chem. Lett.* **1**, 39-42
- Quast U.; Bray K.M.; Baumlin Y.; Dosogne J. (1992) *Trends in Receptor Research*, 309-332
- Quast, U. (1993) *Trends Pharmacol. Sci.* **14**, 332-337
- Quast, U. (1996) *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **354**, 213-225
- Quast, U.; Bray, K.M.; Andres, H.; Manley, P.W.; Baumlin, Y.; Dosogne, J. (1993) *Molecular Pharmacology* **43**, 474-481
- Quast, U.; Guillon, J.M.; Caverio, I. (1995) Godfraind, T. et al.(eds.), *Pharmalogical Control of Calcium and Potassium Homeostasis*, 23-42
- Quasthoff, S.; Spuler, A.; Lehmann-Horn, F.; Grafe, P. (1989) *Pflügers Arch.* **414(1)**, 179-180
- Ribalet, B.; Ciani, S. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**, 1721-1725
- Ribalet, B.; Ciani, S.; Eddlestone, G.T. (1989) *J. Gen. Physiol.* **94**, 693-717
- Rigo, B. (1984) Thèse de doctotat de chimie organique et macromoléculaire, 124
- Rigo, B. (1984) Thèse de doctotat en sciences physiques, XXX
- Robertson, D.W.; Steinberg, M.I. (1990) *J.Med.Chem.* **33**, 1529-1541

Bibliographie

- Rorsman, P.; Trube, G. (1990) Dans "*Potassium Channels : Structure, classification, function and therapeutic potential*", Ellis Chichester U.K., chapitre 4, 96-104
- Russell, K. (1996) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **6(7)**, 913-918
- Sanfilippo, P.J.; McNally, J.J.; Press, J.B.; Fitzpatrick, L.J.; Urbanski, M.J.; Katz, L.B.; Giardino, E.; Falotico, R.; Salata, J.; Moore, J.B.; Miller, W. (1992) *J. Med. Chem.* **35**, 4425-4433
- Santilli, A.A.; Osdene, T.S. (1964) *J.Org.Chem.* **29**, 2717-2720
- Sato, H.; Koga, H.; Ishizawa, T.; Makino, T.; Kuromaru, K.; Taka, N.; Takahashi, T.; Sato, T.; Nabata, H. (1993) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3**, 2627
- Schmidt, E.; Kammerl, E.; Ross, D.; Zaller, F. (1955) *Ann.* **594**, 233-237
- Schwanstecher, M.; Loser, S.; Brandt, C.; Scheffer, K.; Rosenberger, F.; Panten, U. (1992) *Br.J.Pharmacol.* **105**, 531-534
- Sen, A.B.; Gupta, S.K. (1962) *J. Indian Chem. Soc.* **39(5)**, 368-372
- Shen, W.K.; Tung, R.T.; Machulda, M.M.; Kurachi, Y. (1991) *Circ. Res.* **69**, 1152-1158
- Smith, D.G. (1990) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 3187-3191
- Smits, P. (1996) *Diabetologia*, **39(7)**, 865-867
- Soll, R.M.; Quagliato, D.A.; Deininger, D.D.; Dollings, P.J.; Joslyn, P.L.; Dolak, T.M.; Lee, S.J.; Bohan, C.; Wojdan, A.; Morin, M.E.; Oshiro, G. (1991) *Biomed. Chem. Lett.* **1**, 591-594
- Spruce, A.E.; Standen, N.B.; Standfield, P.R. (1985) *Nature* **316**, 736-738
- Spruce, A.E.; Standen, N.B.; Standfield, P.R. (1987) *J.Physiol (London)* **382**, 213-236
- Spruce, A.E.; Standen, N.B.; Standfield, P.R. (1987) *J. Physiol.* **382**, 213-236
- Stephen, A. (1966) *Monatsh* **97**, 695-702
- Suzuki, H.; Chen, G.; Yamamoto, Y. (1992) *Jpn. Circ. J.* **56**, 170-174
- Svetlik, I. (1981) *Heterocycles.* **16(8)**, 1281-1285
- Szewczyk, A.; Czyz, A.; Wojcik, G.; Wojtczak, L.; Nalecz, M.J. (1996) *J. Bioenerg. Biomembr.* **28(2)**, 147-152
- Szewczyk, A.; Wojtczak, L. (1994) *Twelfth School on Biophysics of Membrane Transport, School Proceedings, Poland, May 4-13*, 121-142

Bibliographie

- Takemoto, T.; Eda, M.; Okada, T.; Sakashita, H.; Matzno, S.; Gohda, M.; Ebisu, H.; Nakamura, N.; Fukaya, C.; Hihara, M.; Eiraku, M.; Yamanouchi, K.; Yokoyama, K. (1994) *J. Med. Chem.* **37**, 18-25
- Taylor, E.C.; Patel, M. (1991) *J. Heterocycl. Chem.* **28(8)**, 1857-1861
- Terzic, A.; Jahangir, A.; Kurachi, Y. (1994) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **268**, 818-825
- Terzic, A.; Jahangir, A.; Kurachi, Y. (1994) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **268**, 818-825
- Terzic, A.; Jahangir, A.; Kurachi, Y. (1995) *Am. J. Physiol.* **269**, C525-C545
- Terzic, A.; Tung, R.T.; Kurachi, Y. (1994) *Cardiovascular Research.* **28**, 746-753
- Terzic, A.; Tung, R.T.; Shen, W.K.; Yamada, M.; Kurachi, Y. (1993) *Cardiovasc. Drugs Rev.* **11**, 223-233
- Tung, R.T.; Kurachi, Y. (1991) *J. Physiol (London)* **437**, 239-256
- Uchida, W.; Hirano, Y.; Taguchi, T.; Masuda, N.; Shirai, Y.; Satoh, N.; Takenaka, T. (1994) *Eur. J. Pharmacol.* **264**, 285
- Uchida, W.; Masuda, N.; Taguchi, T.; Shibasaki, Y.; Shirai, Y.; Asano, M.; Matsumoto, Y.; Tsuzuki, R.; Fujikura, T.; Takenaka, T. (1994) *J. Cardiovascular Pharm.* **23**, 180-187
- Vivaudou, M.B.; Arnoult, C.; Villaz, M. (1991) *J. Membr. Biol.* **122**, 165-175
- Weik, R. ; Neumcke, B. (1989) *J. Membr. Biol.* **110**, 217-226
- Yamada, M.; Terzic, A.; Findlay, I.; Jahangir, A.; Shen, W.; Kurachi, Y. (1993) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **267**, 1544-1549
- Yamashita, T.; Masuda, Y.; Tanaka, S. (1995) *Jpn. J. Pharmacol.* **67**, 35-44

