

Pharmacomodulation d'arylcétones thiophéniques anti-agrégantes plaquettaires*

Martine VARACHE-BÉRANGER, Alain NUHRICH et Guy DEVAUX**

Laboratoire de Pharmacie chimique et Chimie thérapeutique, UER des Sciences pharmaceutiques, Université de Bordeaux II, 3, place de la Victoire, 33076 Bordeaux Cedex, France

(Reçu le 10 septembre 1987, accepté le 20 avril 1988)

Résumé — Afin de préciser les relations structure—activité d'arylcétones thiophéniques antérieurement décrites, une série de composés apparentés a été synthétisée et l'activité anti-agrégante plaquettaire *in vitro* sur des plaquettes humaines a été évaluée. L'activité biologique de ces molécules paraît liée à des facteurs électroniques (présence de substituants benzéniques à effet + M, caractère donneur d'électrons π de l'hétérocycle) ainsi qu'à des facteurs conformationnels (distance séparant les deux cycles et hybridation du carbone médian). Le rôle important d'une fonction phénol adjacente au carbonyle cétonique est également mis en évidence.

Summary — **Pharmacomodulation of platelet anti-aggregating thienyl-aryl-ketones.** In order to clarify the structure—activity relationships of previously described thienyl-aryl-ketones, a series of related compounds was synthesized and tested *in vitro* for inhibitory effect against human platelet aggregation. The biological activity of these molecules is dependent upon electronic features (presence of benzene ring substituents with + M effect, π -electron donating effect of the heterocycle) and also upon conformational requirements (distance between the two rings and median carbon hybridation). The importance of a free hydroxyl function ortho to the carbonyl group on the benzene ring is also shown.

thienyl-aryl-ketones / platelet aggregation inhibitors / structure—activity relationships

Introduction

Plusieurs travaux récents soulignent l'intérêt de la synthèse de nouveaux composés anti-agrégants plaquettaires [1—3]. Nos propres recherches dans ce domaine [4] ont permis de mettre en évidence une puissante activité anti-thrombocytaire pour diverses arylcétones thiophéniques substituées par des groupements oxygénés sur le noyau aromatique (Fig. 1). Ces dérivés sont des inhibiteurs compétitifs de la cyclooxygénase, ce qui explique leur effet sur les plaquettes [5].

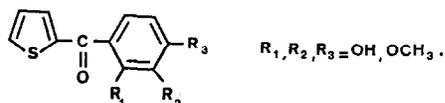


Fig. 1.

Dans le but de dégager les impératifs structuraux induisant l'activité biologique de ces molécules, nous nous proposons d'étudier plus en détail l'influence des substituants portés par le noyau aromatique, le rôle de l'hétérocycle soufré ainsi que celui du chaînon carbonyle.

Chimie

Orthohydroxycétones

Ces composés ont été obtenus pour la plupart selon une réaction de Fries appliquée à des esters phénoliques dérivés de l'acide thiophénecarboxylique-2, selon la Fig. 2.

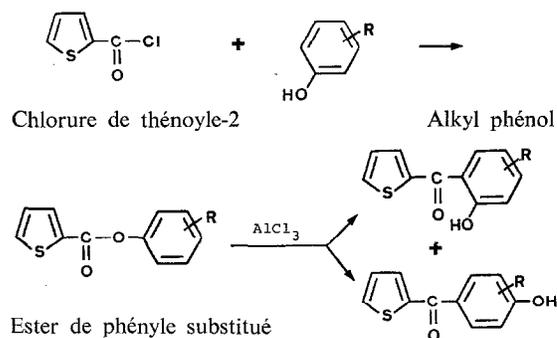


Fig. 2.

*Avec la collaboration technique de M^{me} Annie Lagardère et de M. Stéphane Larrouture.

**Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

De façon analogue à certains résultats antérieurs [6, 7], le réarrangement thermique des thiénylcarboxylates-2 de phényle en présence de chlorure d'aluminium nous a conduits à un mélange d'isomères *ortho* et *para* phénoliques qu'il est nécessaire de séparer par chromatographie préparative.

La réaction s'effectue à 130°C, sans solvant, en présence d'un mélange de chlorure d'aluminium et de chlorure de sodium selon le protocole décrit par Thuillier [8].

Les autres dérivés ont été préparés par une réaction de Friedel et Crafts: soit entre le chlorure de diméthoxy-2,3 benzoyle et le thiophène (composé 1) (Fig. 3), soit entre un chlorure d'acide (benzoïque: composé 33; cyclohexane carboxylique: composé 32; ou hétérocyclique: composés 34—39) et le triméthoxy-1,2,3 benzène.

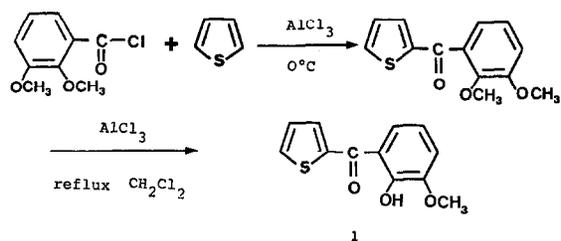


Fig. 3.

L'utilisation d'un léger excès de chlorure d'aluminium dans le dichlorométhane au reflux permet dans certains cas une déméthylation sélective du substituant situé en *ortho* du groupement carbonylé [4].

Aminoarylcétones

Les matières premières sont des amines aromatiques diversément substituées sur lesquelles on effectue une réaction de Friedel et Crafts avec le chlorure de thényle-2, après avoir protégé le groupement aminé par acétylation. Un exemple est donné dans la Fig. 4.

La catalyse par un léger excès de chlorure d'aluminium

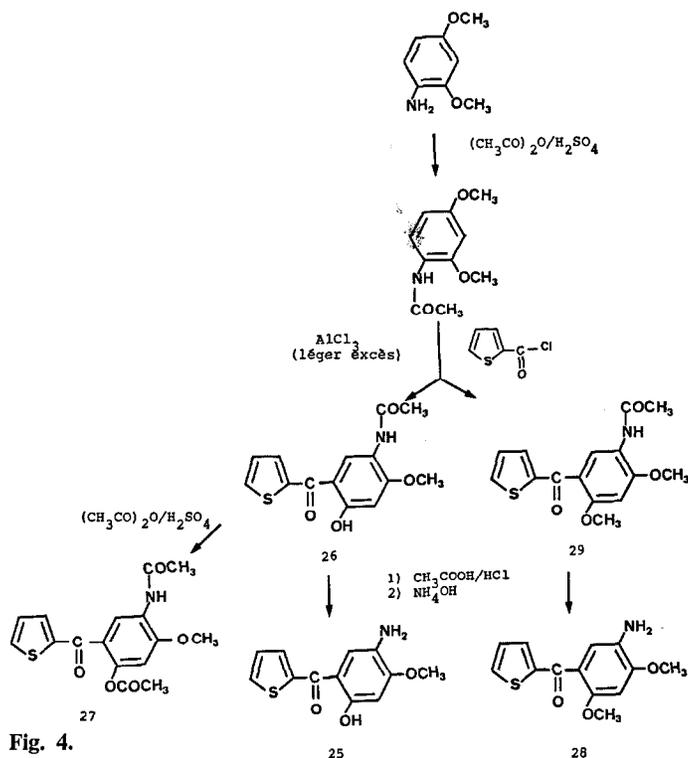


Fig. 4.

anhydre permet de former dans le même milieu réactionnel deux arylthiénylcétones différentes, 26 et 29, dont l'une a subi une déméthylation sélective en *ortho*; elles sont séparables par chromatographie préparative.

La libération du groupement aminé (composés 25 et 28) se fait en milieu acide (mélange acide acétique—acide chlorhydrique), avec neutralisation ultérieure.

Dérivés de l'(hydroxy-2 diméthoxy-3,4 phényl)(thiényl-2) méthانونe 22 (Fig. 5)

Les variations au niveau des substituants du noyau benzénique portent sur l'acétylation de la fonction phénolique

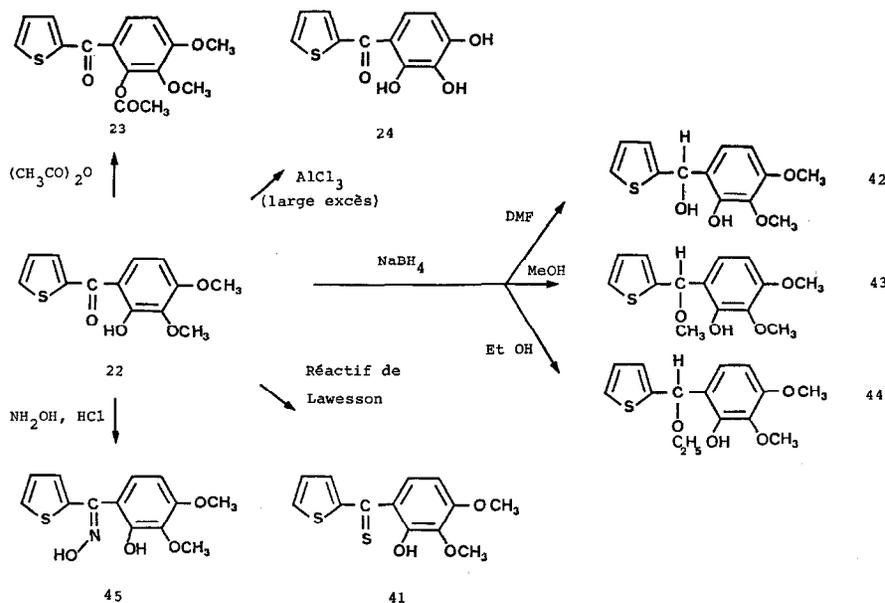


Fig. 5.

(composé **23**) ou sur la déméthylation totale par un large excès de chlorure d'aluminium (composé **24**).

Les autres réactions envisagées modifient le chaînon carbonyle: 1) l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine en solution éthanolique en présence d'hydroxyde de sodium [9] permet d'obtenir l'oxime correspondante **45**; 2) la thionation par le réactif de Lawesson [10] ou bis(méthoxy-4 phényl)-2,4 dithio-2,4 dithiadiphosphétane-1,3,2,4 conduit, par chauffage dans le toluène anhydre, à la thiocétone **41**; 3) la réduction par le borohydrure de sodium dans le diméthylformamide [11] donne l'alcool secondaire **42**. En milieu méthanolique ou éthanolique, ce réactif permet la préparation des dérivés *O*-alkylés **43** ou **44**, conformément à une observation similaire signalée en série benzofurannique [12].

Arylthiénylpropénones

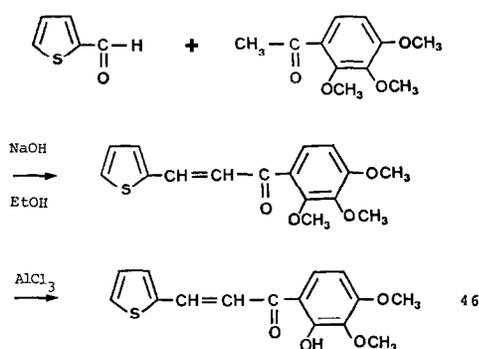


Fig. 6.

La synthèse de la phénylthiénylpropénone **46** est schématisée dans la Fig. 6. L'étape initiale est une réaction d'aldolisation crotonisation en milieu alcalin [13] entre le thiénylaldéhyde-2 et la triméthoxy-2,3,4 acétophénone. La seconde étape consiste en une déméthylation partielle par le chlorure d'aluminium dans le dichlorométhane.

(Triméthoxy-2,3,4 phényl) (morpholino-4) méthanone **40**

Elle est obtenue par l'amidification du chlorure de triméthoxy-2,3,4 benzoyle par la morpholine dans le dichlorométhane anhydre [14].

Les dérivés préparés sont rassemblés dans les Tableaux I—VI.

Etude pharmacologique *in vitro*: discussion et relations structure—activité

Pour chacun des composés synthétisés l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite à l'acide arachidonique a été étudiée. Les essais ont été réalisés *in vitro* sur des plaquettes humaines, la substance de référence choisie étant l'aspirine également inhibitrice de la cyclooxygénase. Les activités vis-à-vis de l'agrégation sont données selon le mode d'expression utilisé par Sugimoto *et al.* [21].

Les résultats pharmacologiques, mentionnés dans le

Tableau I. Substitution du noyau aromatique en 2—3.

N° - Composés	Méthode	Procédé de purification	Rdt %	F°C
1 *	A	R : cyclohexane	40	112
2 *	F	R : isopropanol C : toluène	3	80
3 *	F	C : dichlorométhane/hexane (80/20)	9	huile

R: Recristallisation.

C: Chromatographie préparative sur colonne de gel de silice 60 préalablement activé par chauffage à 120°C.

*: Composés originaux.

Tableau VII, permettent de mettre en évidence l'influence de la substitution du noyau aromatique, le rôle de l'hétérocycle soufre ainsi que celui du chaînon carbonyle sur l'activité anti-agrégante plaquettaire.

Substituants du noyau aromatique

Substitution sur le sommet 2

D'une façon générale, l'activité la plus intense est observée avec les dérivés hydroxylés; les composés **1**, **2**, **6**, **22**, **33—36** et **39** fournissent une réponse biologique au moins dix fois supérieure à celle de l'aspirine. Les dérivés aminés présentent une activité inférieure (**4**) ou nulle (**30**). La *N*-acétylation (composés **5** et **31**), la *O*-acétylation (composés **7**, **9**, **13**, **14**, **18**, **19**, **23**, **27**) ou la *O*-méthylation (composés **21**, **28**, **29**) s'accompagnent toujours d'une réduction de l'activité. La présence d'un halogène (composé **20**) ne permet pas d'améliorer l'activité anti-agrégante plaquettaire.

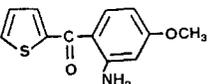
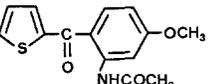
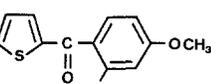
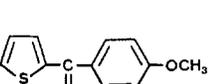
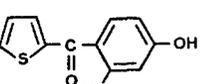
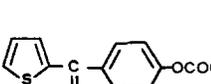
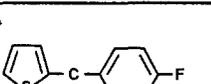
Substitution sur le sommet 3

L'examen des composés **1**, **2** et **3** montre que le pouvoir anti-thrombocytaire optimum est lié à la présence d'un groupement méthoxylé.

Substitution sur le sommet 4

La présence d'un groupement alkylé (composé **15**, **16** et **17**) induit une activité légèrement supérieure ou sensiblement égale à celle de l'aspirine; l'augmentation de l'encombrement stérique s'accompagne d'un affaiblissement de la réponse biologique. En ce qui concerne les dérivés halogénés (composés **10**, **11**, **12**), on observe des niveaux d'activité sensiblement équivalents quelle que soit la nature de l'halogène. L'introduction d'un groupement méthoxylé (composé **6**) exalte considérablement l'activité biologique.

Tableau II. Substitution du noyau aromatique en 2-4.

N° - Composés	Méthode	Procédé de purification	Rdt %	F°C
4 	H	R : éthanol	57	95 (b)
5 	B	C : dichlorométhane/acétate d'éthyle (75/25) R : hexane	50	95 (c)
6 	(a)	R : hexane	56	86 (d)
7* 	I	R : éthanol	72	92
8 	(a)	R : toluène/cyclohexane (90/10)	25	126,5 (e)
9* 	I	R : éther de pétrole (50/50) C : dichlorométhane/éther (95/5)	22	69
10* 	F	C : dichlorométhane R : éther de pétrole	8	63

R : Recristallisation.

C : Chromatographie préparative sur colonne de gel de silice 60 préalablement activé par chauffage à 120°C.

* : Composés originaux.

(a) : Voir [4].

(b) : 75-76°C [15]. L'analyse élémentaire et les spectroscopies RMN et IR ont confirmé la structure.

(c) : 93-93,5°C [15].

(d) : 85-86°C [16].

(e) : 126,5-127,5°C [17].

(f) : 84°C [18].

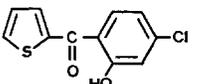
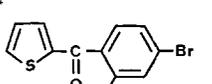
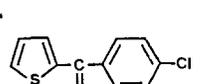
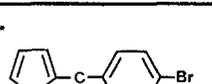
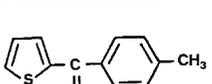
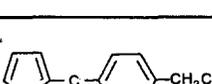
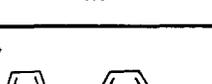
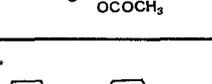
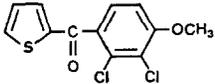
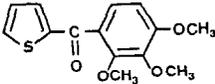
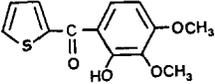
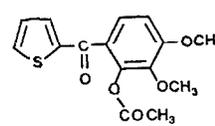
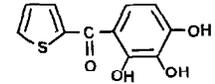
N° - Composés	Méthode	Procédé de purification	Rdt %	F°C
11* 	F	C : dichlorométhane R : isopropanol	25	87,5
12* 	F	C : dichlorométhane R : cyclohexane	32	86
13* 	I	R : éthanol	50	81
14* 	I	R : éthanol	75	92
15 	F	C : dichlorométhane/hexane (75/25) R : cyclohexane	21	85 (f)
16* 	F	C : dichlorométhane	10	huile
17* 	F	C : dichlorométhane/hexane (80/20) R : éther de pétrole	30	93
18* 	I	R : éthanol	68	86
19* 	I	R : éthanol	33	103

Tableau III. Substitution du noyau aromatique en 2—3—4.

N° - Composés	Méthode	Procédé de purification	Rdt %	F°C
20 	(a)	R : cyclohexane/ acétate d'éthyle (90/10)	47	114 (g)
21 	(a)	R : éthanol (à -10°C)	35	96 (h)
22 	(a)	R : éthanol (à 20°C)	12	140 (i)
23 * 	I	R : éthanol	28	96
24 * 	C	R : benzène	83	142

R : Recristallisation.
* : Composés originaux.
(a) : Voir [4].
(g) : 112—113°C [8].
(h) : 96°C [4].
(i) : 140°C [4].

Substitution sur le sommet 5

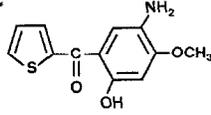
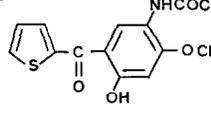
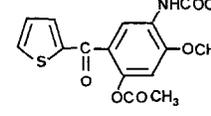
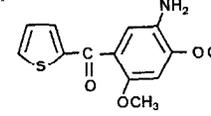
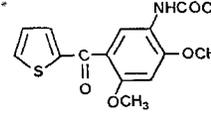
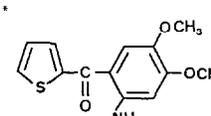
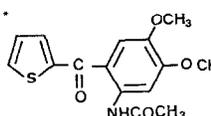
La comparaison des dérivés **6** et **25** d'une part, **4** et **30** d'autre part, montre que l'introduction d'un substituant aminé ou méthoxylé dans cette région de la molécule n'est pas une modification favorable pour l'activité anti-agrégante plaquettaire. De plus l'acétylation des dérivés aminés en 5 annule pratiquement l'activité (composés **26**, **27** et **29**).

En conclusion, si l'on considère le dérivé le plus actif de la série (composé **22**), l'activité anti-agrégante plaquettaire optimum est induite par une trisubstitution sur le noyau benzénique.

L'hydroxyle libre en position 2 joue un rôle prépondérant. Son acétylation ou sa méthylation affaiblissent considérablement la réponse biologique.

La méthylation des sommets 3 et 4 est également primordiale. Deux facteurs paraissent en relation avec l'activité biologique: 1) un facteur électronique, lié à l'effet +M de ces groupements; leur remplacement par des substituants à effet -I (halogènes) ou +I (groupements alkylés) est toujours défavorable; 2) ces substituants pourraient également jouer un rôle par leur caractère hydro-

Tableau IV. Substitution du noyau aromatique en 2—4—5.

N° - Composés	Méthode	Procédé de purification	Rdt %	F°C
25 * 	H	R : éthanol	58	115
26 * 	B	C : dichlorométhane/ acétate d'éthyle (80/20) R : éthanol	40	187
27 * 	I	R : éthanol	44	162
28 * 	H	R : éthanol	63	132
29 * 	B	C : dichlorométhane/ acétate d'éthyle (80/20) R : toluène	9	180
30 * 	H	C : dichlorométhane/ acétate d'éthyle (80/20) R : éther	38	131,5
31 * 	B	C : éther/ dichlorométhane (80/20) R : éther de pétrole/éther (70/30)	9	117

R : Recristallisation.
C : Chromatographie préparative sur colonne de gel de lilec 60 préalablement activé par chauffage à 120°C.
* : Composés originaux.

phobe. En effet l'augmentation de l'hydrophilie par la déméthylation totale de la molécule (composés **8** et **24**) s'accompagne d'un effondrement de l'activité.

Rôle de l'hétérocycle

Afin de préciser l'influence de l'hétérocycle soufré sur l'activité biologique, nous avons étudié un certain nombre d'homologues du composé **22** dans lesquels le reste thiényl-2 a été remplacé par un autre cycle.

L'activité de l'isomère de position **34**, environ 17 fois supérieure à celle de l'aspirine, confirme le rôle favorable du noyau thiophénique pour l'induction de l'activité anti-

Tableau V. Rôle de l'hétérocycle.

N° - Composés	Méthode	Procédé de purification	Rdt %	F°C
32 * 	D	R : hexane	7	85
33 	D	R : cyclohexane	22	131 (j)
34 * 	D	C : éther/ éther de pétrole (80/20) R : éther	12	110
35 * 	D	R : dichlorométhane	10	135
36 * 	D	R : éther	12	137
37 * 	D	R : éther/ éther de pétrole (50/50)	30	70
38 * 	D	C : dichlorométhane/éther (90/10) R : toluène (20°C)	22	175
39 * 	D	R : éther de pétrole/éther (50/50)	8	123
40 	E	R : éther de pétrole/éther (70/30)	37	86 (k)

R: Recristallisation.

C: Chromatographie préparative sur colonne de gel de silice 60 préalablement activé par chauffage à 120°C.

*: Composés originaux.

(j): Point de fusion non-communicé dans *Chem. Abstr.* [19].

(k): 84—86°C [14].

Tableau VI. Influence du chaînon carbonylé.

N° - Composés	Méthode	Procédé de purification	Rdt %	F°C
41 * 	J	C : toluène- acétate d'éthyle (90/10) R : cyclo- hexane	12	114-115
42 * 	K	C : éther/ éther de pétrole (50/50)	70	huile
43 * 	K	C : éther/ éther de pétrole (75/25)	40	huile
44 * 	K	C : dichloro- méthane	80	huile
45 * 	G	R : cyclo- hexane/ acétate d'éthyle (95/5)	62	176
46 	L	R : éthanol	48	111 (l)

R : Recristallisation.

C : Chromatographie préparative sur colonne de gel de silice 60 préalablement activé par chauffage à 120°C.

*: Composés originaux.

(l) : 109—110°C [20].

thrombocytaire. Cependant, la diminution d'activité observée par rapport au dérivé **22** permet de suspecter l'importance de l'arrangement spatial de l'atome de soufre et du groupement carbonyle.

Le remplacement du reste thiophénique par un autre hétérocycle insaturé (composés **35**, **36** et **39**) se traduit par un maintien notable de l'activité biologique, sans toutefois que l'on puisse observer de différences significatives en fonction de la nature de l'hétéroatome.

L'introduction d'un reste phényle (composé **33**) conduit à une activité du même ordre que celle des dérivés furaniques (**35** et **36**) et pyrrolique (**39**). L'hydrogénation totale du noyau benzénique en reste cyclohexanique (composé **32**), de même que l'introduction d'un hétérocycle saturé (composé **40**) abolissent totalement la réponse biologique.

Toutes ces observations montrent donc que l'activité

Tableau VII. Inhibition de l'agrégation plaquettaire induite à l'acide arachidonique, sur des plaquettes humaines.*

N° des Composés	CI ₀ -CI ₁₀₀	CA	N° des Composés	CI ₀ -CI ₁₀₀	CA
1	18-27	20-22,2	25	60-66	6-9
2	36-54	10-11,1	26	1090-1430	0,33-0,42
3	270-400	1,33-1,5	27	**	**
4	45-50	8-12	28	360-600	1
5	240-300	1,5-2	29	1090-1430	0,33-0,42
6	30-36	12-16,6	30	**	**
7	60-66	6-9	31	**	**
8	72-90	5-6,6	32	**	**
9	120-150	3-4	33	33-46	11-13
10	240-300	1,5-2	34	30-36	12-16,6
11	240-300	1,5-2	35	33-46	11-13
12	90-120	4-5	36	33-46	11-13
13	720-750	0,5-0,8	37	360-400	1-1,5
14	360-400	1-1,5	38	240-300	1,5-2
15	72-90	5-6,6	39	33-46	11-13
16	240-300	1,5-2	40	**	**
17	360-400	1-1,5	41	52-80	7-7,5
18	90-120	4-5	42	480-600	0,75-1
19	360-600	1	43	**	**
20	60-120	5-6	44	450-600	0,8-1
21	240-300	1,5-2	45	3600-5450	0,1-0,11
22	12-24	25-30	46	720-750	0,5-0,81
23	180-240	2-2,5			
24	144-182	2,5-3,3	Asp.	360-600	1

*Les résultats correspondent à la valeur moyenne calculée pour trois expérimentations différentes.

CA : Coefficient d'activité par rapport à l'aspirine : (aspirine/composé étudié).

**Totalemment inactif dès la dose de 360 μ M.

anti-agrégante plaquettaire est largement conditionnée par les propriétés électroniques des deux cycles situés de part et d'autre du chaînon carbonyle: outre le rôle primordial du noyau benzénique trisubstitué par des groupements électrodonneurs, la présence d'un deuxième système également donneur d'électrons π est indispensable.

Influence du chaînon carbonyle

Nous avons modifié l'arrangement spatial de la molécule soit en changeant l'état d'hybridation de l'atome de carbone séparant les deux cycles, soit en intercalant un chaînon vinylique conjugué avec le carbonyle.

En ce qui concerne les dérivés porteurs d'un carbone à hybridation sp^2 , à l'exception de l'oxime **45** inactive, la thiocétone **41** manifeste une activité biologique encore notable, bien que légèrement inférieure à celle de la cétone **22**. Cette diminution de la réponse biologique, déjà observée pour d'autres arylthiocétone thiophéniques [4] pourrait

s'expliquer par l'augmentation de l'encombrement stérique engendré par l'atome de soufre.

Le passage à une hybridation sp^3 consécutif à la réduction du groupement carbonyle en alcool secondaire (composé **42**) affaiblit considérablement l'activité par rapport à la cétone de départ. L'alkylation de cette fonction alcool reste sans effet sur la réponse biologique (composé **44**), ou l'annule complètement (composé **43**).

L'interposition d'une chaîne propénone entre les deux cycles (composés **46**) induit une perte totale de l'activité et montre que l'éloignement des deux cycles constitue une modification structurale très défavorable.

L'arrangement spatial des cycles thiophénique et benzénique joue donc un rôle important pour l'activité biologique tant par la distance qui les sépare, que par l'angle qu'ils forment l'un par rapport à l'autre. La puissante activité observée avec la cétone **22** correspond à une hybridation sp^2 pour l'atome de carbone reliant les deux cycles. Cette hybridation impose nécessairement une certaine planéité de la molécule. Par contre la planéité est exclue dans le cas des composés inactifs ou faiblement actifs **42-44** dont l'atome de carbone intercyclique forme des liaisons de type sp^3 .

Conclusion

Ce travail a permis de mettre en évidence, sur 46 molécules étudiées, 33 composés dont l'activité anti-agrégante plaquettaire *in vitro* est au moins équivalente à celle de l'aspirine. Parmi ces composés, 9 se sont révélés 10-25 fois plus actifs que la substance de référence. Cette étude a permis de dégager quelques impératifs structuraux en relation avec l'activité biologique. Outre le rôle primordial du groupement carbonyle qui semble intervenir notamment en assurant une certaine planéité à l'ensemble de la molécule, la distance séparant les deux cycles constitue également un autre paramètre essentiel. Parallèlement à ces impératifs purement conformationnels, il faut considérer des facteurs électroniques liés au caractère donneur d'électrons π des deux noyaux et à la nature des substituants benzéniques.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les points de fusion ont été déterminés au banc de Köfler et ne sont pas corrigés. Les analyses élémentaires (C, H, Cl, N, S) effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS à Vernaison (69390) ont donné des résultats conformes aux normes habituelles.

Les structures de tous les nouveaux composés décrits dans ce mémoire ont été confirmées par leur spectre infrarouge (Appareil Beckman Aculab 1) réalisé à l'état solide (pastille de KBr) et par leur spectre de résonance magnétique protonique (appareil Varian EM. 360 L. émettant à 60 MHz), solvant DMSO- d_6 , CDCl₃ ou CCl₄, étalon interne tétraméthylsilane.

(Hydroxy-2 méthoxy-3 phényl) (thiényl-2)méthanone **1**: Méthode A Chlorure de diméthoxy-2,3 benzoyl. Dans un réacteur de 100 ml, muni d'une arrivée d'azote, on introduit 9,10 g d'acide diméthoxy-2,3 benzoïque (0,05 mol). On additionne goutte à goutte et sous agitation,

29,74 g de chlorure de thionyle (0,25 mol). On porte le milieu réactionnel au reflux pendant 1 h. L'excès de chlorure de thionyle est éliminé par distillation; le chlorure d'acide est utilisé brut pour l'étape suivante.

Réaction de Friedel et Crafts. On ajoute au chlorure d'acide précédemment préparé 80 ml de dichlorométhane et 4,21 g de thiophène (0,05 mol). Au mélange maintenu sous agitation à 0°C, on additionne par petites fractions 10 g de chlorure d'aluminium (0,075 mol). On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante en 1 h environ, puis on le porte au reflux pendant 2 h. Après refroidissement, on le verse dans un mélange contenant 200 g de glace pilée et 60 ml d'acide chlorhydrique concentré, sous agitation énergique. On laisse l'hydrolyse se poursuivre pendant 1 h, puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage à l'eau de la phase organique jusqu'à neutralité, puis séchage sur sulfate de sodium, on élimine le solvant sous pression réduite. Deux recristallisations du résidu dans le cyclohexane permettent d'obtenir de petits cristaux oranges (Rdt = 40%).

F = 112°C; C₁₂H₁₀O₃S; PM = 234,27; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1625 (C=O). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3,85 (s, 3H, OCH₃); 6,85—8,30 (m, 6H, Ar et —CH thiophéniques); 9,80 (s, 1H, OH).

(Acétamido-5 hydroxy-2 méthoxy-4 phényl) (thiényl-2)méthanone 26: Méthode B

A une suspension refroidie à 0°C de 7,33 g de chlorure de thényle-2 (0,05 mol) et 9,76 g de N-(diméthoxy-2,4 phényl)-acétamide (0,05 mol) dans 50 ml de sulfure de carbone, on ajoute, par petites fractions, 10 g de chlorure d'aluminium anhydre (0,075 mol). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 30 min, puis porté au reflux pendant 20 h. Après refroidissement et décantation du sulfure de carbone, on verse le résidu dans un mélange de 200 g de glace pilée et de 60 ml d'acide chlorhydrique concentré, sous agitation énergique. On laisse l'hydrolyse se poursuivre pendant 1 h puis on extrait avec du toluène. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium à 5% et à l'eau jusqu'à neutralité; elle est ensuite séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par 20 ml de dichlorométhane, puis chromatographié sur colonne de silice, l'élution s'effectuant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (80—20). La première fraction jaune est recueillie, concentrée sous pression réduite et recristallisée dans l'éthanol. On obtient des cristaux jaunes (Rdt = 40%).

F = 187°C; C₁₄H₁₃NO₄S; PM = 291,33; IR (KBr) ν cm⁻¹: 3300 (NH); 1660 (C=O amide); 1635 (C=O cétone). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 2,20 (s, 3H, CO—CH₃); 4,00 (s, 3H, OCH₃); 6,75—8,60 (m, 6H, OH, Ar et —CH thiophéniques); 9,30 (s, 1H, NH).

(Acétamido-5diméthoxy-2,4phényl) (thiényl-2)méthanone 29: Méthode B La deuxième fraction chromatographique recueillie lors de la préparation du composé 26 est concentrée sous pression réduite. Le résidu, recristallisé dans le toluène, conduit à des cristaux blancs (Rdt = 9%).

F = 180°C; C₁₅H₁₅NO₄S; PM = 305,36; IR (KBr) ν cm⁻¹: 3250 (NH); 1660 (C=O amide); 1630 (C=O cétone). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 2,10 (s, 3H, COCH₃); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,00 (s, 3H, OCH₃); 6,85—8,12 (m, 5H, Ar et —CH thiophéniques); 9,11 (s, 1H, NH).

(Trihydroxy-2,3,4 phényl) (thiényl-2)méthanone 24: Méthode C A une solution de 2,64 g d'(hydroxy-2 diméthoxy-3,4 phényl) (thiényl-2)-méthanone 22 (0,01 mol) dans 80 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute, par petites fractions, 4 g de chlorure d'aluminium (0,03 mol). Le milieu réactionnel maintenu sous agitation énergique est porté au reflux pendant 24 h, refroidi, puis hydrolysé par un mélange de 100 g de glace et de 30 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après extraction au dichlorométhane, on lave la phase organique avec une solution de bicarbonate de sodium à 5%, puis à l'eau jusqu'à neutralité. Le séchage se fait sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu, recristallisé deux fois dans le benzène, conduit à des paillettes jaunes (Rdt = 83%).

F = 142°C; C₁₁H₉O₄S; PM = 236,25; IR (KBr) ν cm⁻¹: 3430—3380 (OH); 1630 (C=O). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 6,60—8,20 (m, 7H, 2 OH, Ar et —CH thiophéniques); 9,70 (signal élargi, 1H, OH).

(Hydroxy-2 diméthoxy-3,4 phényl) (furyl-3)méthanone 36: Méthode D Chlorure de furoyle-3. Dans un réacteur de 250 ml maintenu sous

atmosphère d'azote, on introduit une solution de 3,36 g d'acide furanne carboxylique-3 (0,03 mol) dans 100 ml de dichlorométhane anhydre. On additionne, sous agitation, 10,71 g de chlorure de thionyle (0,09 mol) et 0,76 g de diméthylformamide (0,01 mol). On porte le mélange au reflux pendant 2 h, puis après refroidissement dans la glace, on détruit l'excès de chlorure de thionyle en ajoutant avec précaution 2,76 g d'acide formique pur (0,06 mol). On laisse remonter la température graduellement, puis on porte à ébullition jusqu'à cessation complète de tout dégagement gazeux. Le chlorure d'acide obtenu est utilisé brut pour l'étape suivante.

Réaction de Friedel et Crafts. Au milieu réactionnel précédent, maintenu à température ambiante, on ajoute 5,04 g de triméthoxy-1,2,3 benzène (0,03 mol) puis, par petites fractions, 6 g de chlorure d'aluminium (0,045 mol). On porte au reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans un mélange contenant 100 g de glace pilée et 30 ml d'acide chlorhydrique concentré sous agitation énergique. On laisse l'hydrolyse se poursuivre pendant 1 h, puis on extrait avec du dichlorométhane. Après lavage à l'eau de la phase organique jusqu'à neutralité, puis séchage sur sulfate de sodium, on élimine le solvant sous pression réduite. Une recristallisation dans l'éther fournit des cristaux jaunes (Rdt = 12%).

F = 137°C; C₁₃H₁₂O₅; PM = 248,23; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1620 (C=O). RMN ¹H (CCl₄) δ ppm: 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,95 (s, 3H, OCH₃); 6,75—7,95 (m, 5H, Ar et —CH furanniques); 8,50 (s, 1H, OH).

(Triméthoxy-2,3,4 phényl) (furyl-3)méthanone 37: Méthode D

La solution étherée surnageante obtenue lors de la recristallisation du composé 36 est lavée avec une solution d'hydroxyde de sodium à 10% puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, on évapore le solvant et recristallise le résidu dans un mélange éther de pétrole—éther (50—50). On obtient des cristaux blancs (Rdt = 30%).

F = 70°C; C₁₄H₁₄O₅; PM = 262, 26; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1650 (C=O). RMN ¹H (CCl₄) δ ppm: 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 6,60—7,85 (m, 5H, Ar et —CH furanniques).

(Triméthoxy-2,3,4 phényl) (morpholino-4)méthanone 40: Méthode E

Dans un réacteur de 100 ml, muni d'une arrivée d'azote, on introduit 11,53 g de chlorure de triméthoxy-2,3,4 benzoylé (0,05 mol) préparé selon le protocole de la méthode D. On ajoute sous agitation énergique 6,91 g de carbonate de potassium (0,05 mol), puis goutte à goutte, 8,71 g de morpholine (0,1 mol), fraîchement distillée, en solution dans 50 ml de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 5 h. Après refroidissement et élimination du précipité par filtration, on lave la phase organique avec une solution de bicarbonate de sodium à 5%, puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage sur sulfate de sodium et élimination du dichlorométhane sous pression réduite, le résidu obtenu est recristallisé deux fois dans un mélange éther de pétrole—éther (70—30). On obtient des cristaux blancs (Rdt = 37%).

F = 86°C; C₁₄H₁₉NO₅; PM = 281,31; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1630 (C=O). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3,10—3,70 (m, 8H, CH₂); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 6,75—7,00 (m, 2H, Ar).

(Bromo-4 hydroxy-2 phényl) (thiényl-2)méthanone 12: Méthode F Thiophénecarboxylate-2 de bromo-3 phényl.

A une solution de 8,65 g de bromo-3 phénol (0,05 mol) dans 100 ml de toluène, on ajoute 3,95 g de pyridine (0,05 mol), puis lentement 6,4 g de chlorure d'acide thiophène-2 carboxylique (0,05 mol). On porte au reflux pendant 1 h. Après refroidissement et filtration du précipité apparu, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N, puis à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite et recristallise le résidu dans l'éther de pétrole. On obtient 8,77 g d'ester (Rdt = 62%).

F = 64°C; C₁₁H₇BrO₂; PM = 251,08; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1730 (C=O ester).

Réaction de Fries. Dans un ballon tricol, muni d'un réfrigérant et d'un agitateur, un mélange de 6,66 g de chlorure d'aluminium anhydre (0,05 mol) et de 2,92 g de chlorure de sodium (0,05 mol) est fondu à l'aide d'un bain d'huile à 130°C. On additionne alors par petites fractions, 7,07 g d'ester obtenu précédemment (0,025 mol) et continue l'agitation jusqu'à la fin du dégagement d'acide chlorhy-

drique. Après refroidissement, on ajoute 100 ml de dichlorométhane dans le milieu, puis on hydrolyse avec un mélange de 100 g de glace et 5 ml d'acide chlorhydrique concentré en maintenant l'agitation pendant 2 h. On décante la phase organique et on extrait la phase aqueuse avec 2 fois 30 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par passage sur colonne de silice, l'éluant étant le dichlorométhane. La première fraction jaune recueillie est évaporée et recristallisée deux fois dans le cyclohexane. On obtient des cristaux jaune citron (Rdt = 32%).

F = 86°C; C₁₁H₇BrO₂S; PM = 283,15; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1610 (C=O). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 7,10—8,35 (m, 6H, Ar et —CH thiophéniques); 10,70 (s, 1H, OH).

(Hydroxy-2 diméthoxy-3,4 phényl) (thiényl-2)méthanone oxime 45: Méthode G

A une solution de 2,64 g d'(hydroxy-2 diméthoxy-3,4 phényl) (thiényl-2)-méthanone 22 (0,01 mol) dans un mélange éthanol—eau (40—10), on ajoute 1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,014 mol), puis, par petites fractions, 2 g d'hydroxyde de sodium (0,05 mol) sous agitation énergique. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 30 min. Le précipité obtenu lors du refroidissement est dissous dans l'eau et la solution acidifiée avec de l'acide chlorhydrique au 1/3. Après extraction avec de l'acétate d'éthyle et séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, on élimine le solvant sous pression réduite. Le produit recueilli est recristallisé deux fois dans un mélange cyclohexane—acétate d'éthyle (95—5): (cristaux violets; Rdt = 62%).

F = 176°C; C₁₃H₁₃NO₄S; PM = 279,32; IR (KBr) ν cm⁻¹: 3220 (OH); 1610 (C=N). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 6,50—7,80 (m, 5H, Ar et —CH thiophéniques); 9,10 (s, 1H, OH phénolique); 12,10 (s, 1H, OH oxime).

(Amino-5 hydroxy-2 méthoxy-4 phényl) (thiényl-2)méthanone 25: Méthode H

Une solution de 1,46 g d'(acétamido-5 hydroxy-2 méthoxy-4 phényl) (thiényl-2)méthanone 26 (0,005 mol) dans un mélange de 15 ml d'acide acétique et de 15 ml d'acide chlorhydrique est portée au reflux pendant 3 h. Après concentration des solvants sous pression réduite, le résidu est neutralisé par une solution d'hydroxyde d'ammonium à 10%, puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, le solvant évaporé sous pression réduite. Une recristallisation dans l'éthanol conduit à des cristaux jaunes (Rdt = 58%).

F = 115°C; C₁₂H₁₁NO₃S; PM = 249,29; IR (KBr) ν cm⁻¹: 3430 et 3340 (NH₂); 1645 (C=O). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3,40 (signal élargi, 1H, NH₂); 3,95 (s, 3H, OCH₃); 4,50 (signal élargi, 1H, —NH₂); 6,55—8,30 (m, 5H, Ar et —CH thiophéniques); 11,70 (s, 1H, OH).

(Acétoxy-2 bromo-4 phényl) (thiényl-2)méthanone 14: Méthode I
A une solution de 2,72 g de (bromo-4 hydroxy-2 phényl) (thiényl-2)-méthanone 12 (0,01 mol) dans 30 ml d'anhydride acétique, on additionne 1 ml d'acide sulfurique concentré. On maintient le milieu réactionnel sous agitation pendant 30 min, à 20°C, puis on hydrolyse avec 50 g de glace. Après 1 h d'agitation à température ambiante, le mélange libère un précipité que l'on redissout dans 50 ml de dichlorométhane. Après lavage de la phase organique par une solution d'hydroxyde de sodium à 10% puis à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous pression réduite. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient des lamelles blanches (Rdt = 75%).

F = 92°C; C₁₃H₉BrO₃S; PM = 325,18; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1760 (C=O ester); 1630 (C=O cétone). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 2,10 (s, 3H, CH₃); 7,20—8,25 (m, 6H, Ar et —CH thiophéniques).

(Hydroxy-2 diméthoxy-3,4 phényl) (thiényl-2)méthanone 41: Méthode J

Dans un réacteur de 100 ml muni d'une arrivée d'azote, on introduit 2,64 g d'(hydroxy-2 diméthoxy-3,4 phényl) (thiényl-2)méthanone 22 (0,01 mol) et 2,42 g de réactif de Lawesson (0,006 mol) en solution dans 20 ml de toluène anhydre. Le mélange, placé sous atmosphère d'azote et sous agitation vigoureuse, est chauffé au reflux pendant 20 h. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est repris par 20 ml de dichlorométhane puis chromatographié sur colonne de silice, l'éluant s'effectuant par un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole (70—30). La première fraction rouge est recueillie, concentrée sous pression réduite, et purifiée par un nouveau passage

sur colonne de silice avec un mélange de toluène et d'acétate d'éthyle (90—10). Après concentration de l'éluat, le résidu obtenu est recristallisé dans le cyclohexane et donne des cristaux rouges (Rdt = 12%).

F = 114—115°C; C₁₃H₁₂O₃S₂; PM = 280,37; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1190 (C=S). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 4,20 (s, 3H, OCH₃); 4,35 (s, 3H, OCH₃); 7,00—8,60 (m, 5H, Ar et —CH thiophéniques); 9,85 (s, 1H, OH).

(Hydroxy-2 diméthoxy-3,4 phényl) (thiényl-2)éthoxyméthane 44: Méthode K

A une solution de 2,64 g d'(hydroxy-2 diméthoxy-3,4 phényl) (thiényl-2)-méthanone 22 (0,01 mol) dans 50 ml d'éthanol, on additionne goutte à goutte 0,38 g de borohydrure de sodium (0,01 mol) dissous dans 25 ml d'éthanol. Le mélange maintenu sous agitation, est porté au reflux pendant 2 h. On refroidit le milieu avant de le diluer avec 150 ml d'eau; on le neutralise par une solution d'acide chlorhydrique au 1/3, puis on extrait avec du dichlorométhane. Après lavage à l'eau de la phase organique jusqu'à neutralité et séchage sur sulfate de sodium, on élimine le solvant sous pression réduite. Le résidu est purifié par passage sur colonne de silice, l'éluant étant le dichlorométhane. La première fraction recueillie est évaporée et conduit à une huile incolore (Rdt = 80%).

C₁₅H₁₈O₄S; PM = 294,37; IR (film) ν cm⁻¹: 3440 (OH). RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,10 (t, 3H, CH₃); 3,45 (m, 2H, CH₂); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 5,70 (s, 1H, CH); 6,20—7,30 (m, 5H, Ar et —CH thiophéniques); 8,90 (s, 1H, OH).

(Hydroxy-2 diméthoxy-3,4 phényl) (thiényl-2)méthanol 42: Méthode K
La réduction du dérivé 21 par le borohydrure de sodium dans le diméthylformamide selon la méthode K conduit à un résidu que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice, l'éluant étant constitué par un mélange d'éther de pétrole et d'éther (50—50). On obtient une huile jaune (Rdt = 70%).

C₁₃H₁₄O₄S; PM = 266,32; IR (film) ν cm⁻¹: 3360—3500 (OH). RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 6,10—7,25 (m, 7H, CH—OH, Ar et —CH thiophéniques); 9,10 (s, 1H, OH phénolique).

(Hydroxy-2 diméthoxy-3,4 phényl)-1 (thiényl-2)-3 propène-2 one-1 46: Méthode L

A une solution de 2,24 g de thiéaldéhyde-2 fraîchement distillé (0,02 mol) dans 25 ml d'éthanol, on ajoute 2,5 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%, puis goutte à goutte 4,20 g de triméthoxy-2,3,4 acétophénone (0,02 mol) en solution dans 10 ml d'éthanol. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h, puis versé dans 100 ml d'eau. Le précipité apparu est isolé par filtration, lavé à l'eau jusqu'à neutralité, puis recristallisé dans l'éthanol. On obtient 5,72 g de (triméthoxy-2,3,4 phényl)-1 (thiényl-2)-3 propène-2 one-1 (Rdt = 94%).

F = 76°C; C₁₆H₁₆O₄S; PM = 304,37; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1640 (C=O). RMN ¹H (CCl₄) δ ppm: 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 3,95 (s, 3H, OCH₃); 6,60—8,00 (m, 7H, CH=CH, Ar et —CH thiophéniques).

La déméthylation partielle de ce dérivé se fait selon le protocole suivant: à une solution, dans 50 ml de dichlorométhane anhydre, de 3,04 g de (triméthoxy-2,3,4 phényl)-1 (thiényl-2)-3 propène-2 one-1 (0,01 mol), on ajoute, par petites fractions, 2,66 g de chlorure d'aluminium anhydre (0,02 mol), sous agitation énergique. On porte le mélange au reflux pendant 4 h. Après refroidissement, on verse le milieu réactionnel dans un mélange contenant 400 g de glace pilée et 40 ml d'acide chlorhydrique concentré, sous agitation énergique. On laisse l'hydrolyse se poursuivre pendant 1 h, puis on extrait avec du dichlorométhane. Après lavage à l'eau de la phase organique jusqu'à neutralité, puis séchage sur sulfate de sodium, on élimine le solvant sous pression réduite. Le produit recueilli est recristallisé deux fois dans le cyclohexane (cristaux jaune doré; Rdt = 48%).

F = 111°C; C₁₅H₁₄O₄S; PM = 290,34; IR (KBr) ν cm⁻¹: 1635 (C=O). RMN ¹H (CCl₄) δ ppm: 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 6,30—8,10 (m, 7H, CH=CH, Ar et —CH thiophéniques); 12,60 (s, 1H, OH).

Pharmacologie

Le protocole expérimental est décrit dans une de nos publications précédentes [4].

Références

- 1 Thomas E. W., Nishizawa E. E., Zimmermann D. C. & Williams D. J. (1985) *J. Med. Chem.* 28, 442—446
- 2 Darias V., Bravo L., Tabares de Nava B. & Fraile C. (1986) *Farmaco Ed. Sci.* 41, 684—688
- 3 Relse K. & Werner U. (1986) *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 505—515
- 4 Varache-Béranger M., Nuhrich A., Carpy A., Dupin J. P. & Devaux G. (1986) *Eur. J. Med. Chem.* 21, 255—259
- 5 Varache-Béranger M. (1985) *Thèse Doct. Sci. Pharm.* Université de Bordeaux II, pp. 191—206
- 6 Prakash A., Saharia G. S. & Sharma H. R. (1971) *Def. Sci. J.* 21, 143—148
- 7 Maguer P. (1987) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 199—204
- 8 Thuillier G., Laforest J., Cariou B., Bessin P., Bonnet J. & Thuillier J. (1974) *Eur. J. Med. Chem.* 9, 625—633
- 9 Schlegel D. C., Zenitz B. L., Fellows C. A., Laskowski S. C., Craig Behn D., Phillips D. K., Botton I. & Speight P. T. (1984) *J. Med. Chem.* 27, 1682—1690
- 10 Pedersen B. S., Scheibye S., Nilsson N. H. & Lawesson S. O. (1978) *Bull. Soc. Chim. Belg.* 87, 223—228
- 11 Cho H. & Harvey R. G. (1976) *J. Chem. Soc. Perkin I* 836—839
- 12 Bergot B. J. & Jurd L. (1964) *J. Heterocyclic Chem.* 1, 158
- 13 Nuhrich A., Lablanche C., Devaux G., Carpy A., Dufour P., Nguyen-Ba C. & Roquebert J. (1981) *Eur. J. Med. Chem.* 16, 551—555
- 14 Kasztreiner E., Borsy J. & Vargha L. (1962) *Biochem. Pharmacol.* 11, 651—667
- 15 Hoffman-La Roche F. & Co., A-G (1962) Brevet Belg. n° 619,101; (1964) *Chem. Abstr.* 59, P 10093
- 16 Cerwonka E. (1962) Brevet Am. n° 3,060,029; (1963) *Chem. Abstr.* 58, P 4523
- 17 CIBA, Ltd. (1983) Brevet Belg. n° 622,243; (1964) *Chem. Abstr.* 60, P 2897
- 18 Thakar K. A. & Padhye A. M. (1984) *J. Indian Chem. Soc.* 61, 715—716
- 19 Alves de Lima R. & Delle Monache G. (1978) *Rend. Accad. Naz. 40 (Quaranta)* 3, 181—191; (1980) *Chem. Abstr.* 92, 6368
- 20 Donnely D. J., Donnely J. A. & Philbin E. M. (1972) *Tetrahedron* 28, 53—60
- 21 Sugimoto A., Tanaka H., Eguchi Y., Ito S., Takashima Y. & Ishikawa M. (1984) *J. Med. Chem.* 27, 1300—1305