

Nouveaux produits

Synthèse de benzo et dibenzothiazépines nitrées à visée anti-parasitaire

Dalal BESANTY¹, Joëlle MAYRARGUE², Gamal Eldin MOUSSA¹,
Mohamed Elbadry SHAABAN¹, Philippe GAYRAL³ et Marcel MIOCQUE^{2*}

¹Département de Chimie, Université Ain Shams, Cairo, Egypt,

²Laboratoire de Chimie Organique (UA496) et

³Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Pharmacie, rue J. B.-Clément,
F-92296 Châtenay-Malabry Cedex, France

(Reçu le 4 septembre 1987, accepté le 23 novembre 1987)

Introduction

Des travaux récents ont mis en évidence l'intérêt de certaines benzodiazépines comme anti-bilharziens [1—3] sans que des applications pratiques aient prolongé ces recherches. L'objectif du présent travail a été d'étendre l'étude à des analogues soufrés, les benzothiazépines et les dibenzothiazépines, en leur adjoignant un pharmacophore anti-parasitaire NO₂.

Chimie

Benzothiazépines

La synthèse a été entreprise à partir de l'aldéhyde nitré **1** et des esters nitrés **2** et **3** opposés à l'amino-2 éthane thiol **4**.

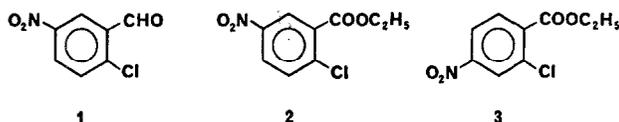


Schéma 1.

L'aldéhyde **1** réagit avec **4** pour former l'imine **5** qui, en milieu basique, conduit au dérivé cyclique **6** avec un excellent rendement.

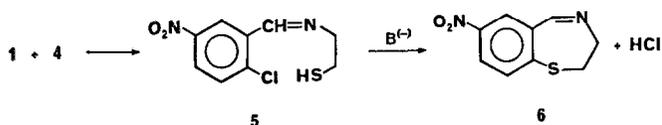


Schéma 2.

Ce composé, d'une très grande insolubilité, a été caractérisé par l'analyse élémentaire et spectrographie de masse. Cette dernière méthode a montré l'existence en faible quantité du dimère **7** mélangé avec le composé **6**, lorsque la réaction est conduite à chaud.

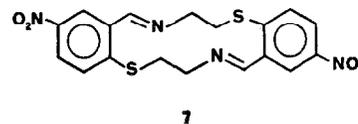


Schéma 3.

Le dérivé **6** n'était pas décrit à notre connaissance, la bibliographie ne faisant état que de deux structures voisines, [4, 5]. Pour les auteurs, il existerait d'ailleurs dans les molécules de ce type un équilibre entre la forme monomère équivalant à **6** et la forme dimère [4].

Des réactions du même type ont été étudiées dans le cas des esters **2** et **3**. L'ester **2** réagit avec **4** pour former un produit de substitution **8**, dont la cyclisation en **9** est ensuite réalisée en milieu alcalin.

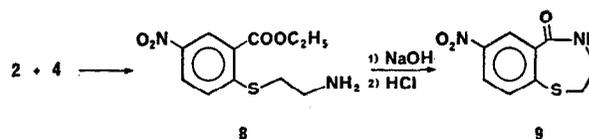


Schéma 4.

Le dérivé **9** est d'une purification difficile en raison de sa très grande insolubilité. Seuls avaient jusqu'à présent été décrits des homologues de la benzothiazépinone **9** ne possédant pas de substituant nitré sur le noyau [6—8].

Une réaction identique appliquée à l'ester **3** évolue d'une

*Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

manière toute différente. En effet, après contact prolongé avec l'ainoéthane thiol en présence d'éthylate de sodium, on isole du milieu l'azoxique **10**.

Cette réaction s'explique par un manque de réactivité de la fonction ester et de l'atome de chlore situé en *méta* du groupement NO₂. Ce dernier est alors réduit en azoxique: le nitrobenzène et certains homologues conduisent ainsi à des azoxybenzènes par chauffage avec la potasse alcoolique ou l'éthylate de sodium [9].

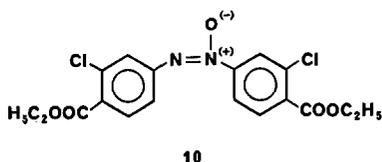


Schéma 5.

Dibenzothiazépines

La réaction de l'aldéhyde **1** avec l'*o*-aminobenzénethiol **11** étant déjà connue [10], et compte tenu de la réactivité particulière de l'ester **3**, nous nous sommes limités à l'étude de l'ester **2**. Celui-ci forme avec l'*o*-aminobenzénethiol, en proportions différentes selon les conditions, l'ester **12** et le dérivé cyclique cherché **13**.

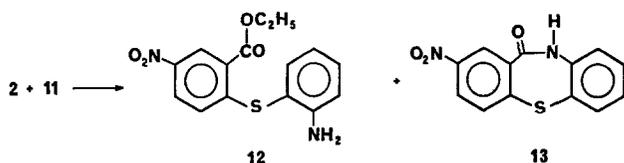


Schéma 6.

Un chauffage de 3 jours en présence d'éthylate de sodium conduit à un rendement de 50 % en **13** et constitue la meilleure voie d'accès à ce composé non encore décrit à notre connaissance, malgré diverses tentatives [11]. De nombreux termes voisins avaient été synthétisés, comportant notamment, en position 2, divers substituants à l'exclusion du groupement NO₂ [12—15].

Nous avons enfin cherché à améliorer la solubilité du composé **13** par un groupement solubilisant qui soit en même temps un pharmacophore anti-parasitaire. Nous avons traité cet amide **13** selon une technique décrite dans la série des benzonaphthoxazépines [16] et avons obtenu le composé **14**.

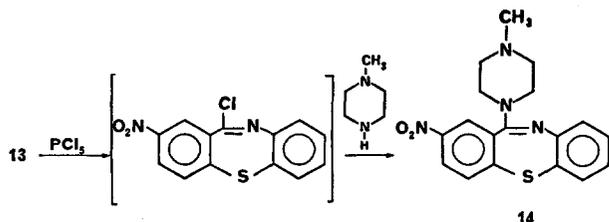


Schéma 7.

Parasitologie

La recherche d'activités anti-parasitaire et molluscicide a porté sur le benzothiazépine **6** et sur les dibenzothiazépines **13** et **14** (solutions mères réalisées dans le diméthylformamide (DMF)).

Les modèles suivants ont été utilisés [17, 18]: 1) protozoaires: a) *Entamoeba histolytica*; b) *Trichomonas vaginalis*; détermination de la CMI; 2) Cestode: essais *in vivo* sur la souris parasitée par *Hymenolepis nana*; 3) Nématode: *Nippostrongylus brasiliensis*; a) détermination de la CMI sur les larves infectantes *in vitro*; b) activité sur les vers adultes *in vivo* chez le Rat; 4) mollusque: *Biomphalaria glabrata*.

Alors que le composé **6** est inactif sur les protozoaires, les molécules **13** et **14** manifestent une légère activité avec une CMI située entre 10 et 100 mg/l.

Sur les cestodes, aucun des produits essayés n'a manifesté d'activité. En ce qui concerne les nématodes, l'essai 3a sur les larves infectantes de *Nippostrongylus* révèle pour **6** et **13** des activités à la concentration de 50 mg/l visibles au bout de 4 jours. Le composé **14** manifeste une activité à la même concentration mais visible après 24 h. Les essais 3b *in vivo* n'ont permis sur aucun produit de confirmer une éventuelle activité nématocide.

Le composé **14** a enfin montré une activité légère sur des mollusques jeunes (test 4) à la concentration de 10 mg/l.

L'activité nettement supérieure du composé **14** par rapport aux autres molécules essayées peut être rapportée à divers facteurs. En premier lieu une certaine parenté du système tricyclique avec une phénothiazine nitrée; pourtant cet élément existe également dans le composé **13** qui est nettement moins actif. L'adjonction d'un cycle pipérazine à la molécule **13** ajoute à la fois un pharmacophore nématocide et un site polaire solubilisant. Cette dernière influence peut rendre compte du fait que le composé **14** manifeste son action sur les larves de *Nippostrongylus* dès le premier jour alors que les composés **6** et **13** ne sont actifs qu'après plusieurs jours. Elle peut expliquer également une activité molluscicide notable. En tout état de cause, les résultats observés sont suffisamment modestes, par comparaison aux performances des molécules actuellement disponibles, pour qu'aucun développement direct ne soit envisagé.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les analyses élémentaires (appareil Perkin—Elmer 240) ont donné des résultats conformes aux normes habituelles, sauf mention contraire. Les points de fusion, non-correctés, ont été déterminés au banc de Köfler ou sur Mettler FP 51. Les spectres de RMN ¹H ont été enregistrés sur des spectromètres Varian T 60 ou Varian EM 90 et les spectres de RMN ¹³C sur Varian CFT 20 (solutions dans CDCl₃ ou DMSO-d₆, référence tétraméthylsilane (TMS), δ ppm). Les spectres de masse ont été réalisés au SAMM du Centre de Châtenay-Malabry.

N-(Mercapto-2 éthyl)chloro-2 nitro-5 benzaldimine 5

On ajoute 0,02 mol (3,7 g) de l'aldéhyde **1** et 0,02 mol (2,27 g) de chlorhydrate d'ainoéthane thiol à une solution de 0,02 mol d'éthylate de sodium dans 20 ml d'éthanol anhydre. Le mélange est ensuite porté au reflux pendant 2 h. Après élimination du solvant, le solide

obtenu est recristallisé (éthanol) pour donner 3 g de **5** (61 %, F = 130°C). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2.8—3.8 (m, 2CH₂); 4.8 (m, SH); 5.97 (s, —C=N); 7.83 (d, H-3); 8.23 (dd, H-4); 8.53 (d, H-6). Anal. (C₉H₉-CIN₂S) C, H, N.

Dihydro-2,3 nitro-7 benzothiazépine-1,4 **6**

On ajoute 0,005 mol (1,2 g) de **5** à une solution de 0,005 mol d'éthylate de sodium dans 10 ml d'éthanol absolu, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h. Le solide formé est isolé puis recristallisé (pyridine) pour donner 0,9 g de **6** (86%; F = 260°C). Masse: M⁺ = 208, m/e = 194, 180, 163, 150, 134, 122, 107, 89, 77, 69, 63. Lorsque la réaction est menée à chaud le spectre de masse du produit obtenu présente, en plus des pics correspondant à **6**, des pics caractéristiques du dimère **7**: M⁺ = 416, m/e = 399, 388, 383, 371, 355, 341. Anal. (C₉H₈N₂O₂S) C, H, N.

(Amino-2 éthylthio)-2 nitro-5 benzoate d'éthyle **8**

On ajoute 0,02 mol (2,3 g) de chlorhydrate d'aminéthioéthanol à une solution de 0,02 mol d'éthylate de sodium dans 20 ml d'éthanol. Après quelques minutes, 0,02 mol (4,6 g) de l'ester **2** est ajoutée et le mélange est porté au reflux 2 h. Après distillation du solvant, le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (benzène—acétate d'éthyle, 9/1). On obtient 3,5 g de **8** (65%; F = 162°C). RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,42 (t, CH₃); 3,0 (t, CH₂); 3,67 (t, CH₂); 4,40 (q, CH₂); 6,75 (d, H-3); 8,33 (dd, H-4); 8,87 (d, H-6). Anal. (C₁₁H₁₄N₂O₄S) C, H, N.

Dihydro-2,3 nitro-7 benzothiazépin-1,4 one-5 **9**

On ajoute 0,005 mol (1,35 g) de l'ester **8** à une solution de 0,01 mol (0,5 g) de soude dans 5 ml d'éthanol absolu et 5 ml de benzène. Le mélange est porté au reflux pendant 5 min. Après refroidissement, la solution est neutralisée (acide chlorhydrique à 20%). Le précipité formé est recueilli puis chromatographié sur colonne de silice (méthanol—acétate d'éthyle, 7/3). On obtient 0,05 g de **9** encore impur (45%). Une recristallisation (diméthylformamide (DMF)/H₂O) ne permet pas d'améliorer l'analyse élémentaire. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,10 (t, CH₂); 3,7 (m, CH₂); 7,03 (d, H-9); 8,25 (dd, H-8); 8,72 (d, H-6); 9 (t, NH). RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 36,41 (t, CH₂—S); 41,13 (t, CH₂—N); 109,64 (s, C-9a); 111,59 (d, C-8); 128,56 et 129,39 (2d, C-6 et C-9); 135,07 (s, C-5a); 154,30 (s, C-7); 168,53 (s, >C=O). IR (KBr), bandes caractéristiques: 3320, 3200, 1700, 1680, 1615, 1585 cm⁻¹.

Azoxy-4,4' dichloro-2,2' dibenzoate d'éthyle **10**

A une solution de 0,02 mol d'éthylate de sodium dans 20 ml d'éthanol on ajoute 0,02 mol (2,3 g) de chlorhydrate d'aminéthioéthanol. Après quelques minutes d'agitation, on introduit 0,02 mol (4,6 g) de l'ester **3**. L'agitation est maintenue 2 h à température ambiante. Le précipité formé est recueilli puis recristallisé (éthanol) pour donner 0,6 g de **10**. La solution restante est évaporée sous vide, le résidu repris par du méthanol est chromatographié sur colonne de silice (acétate d'éthyle—méthanol, 5/5). On obtient à nouveau 0,2 g de **10** (19,5%; F = 94°C). RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,43 (t, CH₃); 4,46 (q, CH₂); 7,9—8,5 (3H aromatiques). RMN ¹³C (CDCl₃): δ 14,06 (2q, 2CH₃); 61,67 (t, CH₂); 62,04 (t, CH₂); 120,41 (d, CH); 123,48 (d, CH); 124,94 (d, CH); 127,59 (d, CH); 130,96 (s); 131,55 (2d, 2CH); 133,79 (s); 133,97 (s); 134,29 (s); 145,82 (s); 149,52 (s); 164,45 (s, >C=O); 164,79 (s, >C=O). Masse: M⁺ = 410—412, m/e = 377—375, 367—365, 339—337, 185—183, 171, 155, 139—137, 140—138, 126, 124, 112—110, 101—99, 91, 75, 63. Anal. (C₁₈H₁₆Cl₂N₂O₅) C, H, N.

(Orthoaminophénylthio)-2 nitro-5 benzoate d'éthyle **12** et nitro-2 dibenzo[b,f]thiazépin-1,4 one-11 **13**

A une solution de 0,1 mol d'éthylate de sodium dans 100 ml d'éthanol on ajoute 0,1 mol (12,5 g) d'o-aminothiophénol, puis, après 10 min, 0,1 mol (24 g) de l'ester **2**. Le mélange est porté au reflux sous agitation pendant 3 jours. Après élimination du solvant sous vide le résidu solide est lavé à chaud par de l'éthanol puis de l'acétate d'éthyle avant d'être recristallisé (DMF) pour donner 13,6 g de **13** (50%; F > 260°C). Les solutions de lavage réunies sont évaporées et livrent un solide qui donne par recristallisation (éthanol) de petites quantités de **12** (F = 104°C). Ce dernier dérivé est obtenu seul avec un rendement de 40% lorsque le chauffage n'est maintenu que pendant 2 h.

12. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,48 (t, CH₃); 4,3 (m, NH₂); 4,5 (q, CH₂); 6,9 (m, 3H aromatiques); 7,3 (m, 1H aromatique); 7,43 (d, H-3); 8,05 (dd, H-4); 8,87 (d, H-6). Anal. (C₁₅H₁₄N₂O₄S) C, H, N.
13. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,4 (m, 4H); 7,85 (d, H-4); 8,36 (dd, H-3); 8,43 (d, H-1); 11 (m, NH). RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 123,6; 125,9; 126,1 (2CH) (C-1, C-7, C-8 et C-9); 130,4; 132,8 (2CH) (C-3, C-4 et C-7); 135 (C-5a); 138,8; 139,5 (C-9a et C-11a); 144,3; 147,5 (C-2 et C-4a); 166,5 (—C=O). Anal. (C₁₃H₈N₂O₃S) C, H, N.

(Méthyl-4 pipérazinyl)-11 nitro-2 dibenzo[b,f]thiazépin-1,4 **14**

On ajoute 0,0048 mol (1 g) de pentachlorure de phosphore dans une solution de 0,002 mol (0,53 g) de la dibenzothiazépinone **13** dans 30 ml de toluène. Le mélange est agité au reflux pendant 40 h puis le toluène éliminé sous vide. Le résidu est alors extrait par l'acétate d'éthyle; cette phase organique est séchée puis évaporée. Au résidu solide dissous dans 30 ml de dioxane on ajoute 1,2 ml (0,0026 mol) de N-méthylpipérazine et le mélange est porté au reflux sous agitation pendant 10 h. Le dioxane est éliminé sous vide et le résidu repris par 10 ml d'acide chlorhydrique 2 N. Cette solution est filtrée et alcalinisée puis extraite par le chloroforme. Après élimination du solvant, on obtient un solide noirâtre qui est chromatographié sur colonne de silice (acétate d'éthyle—méthanol, 9,5/0,5). On obtient 0,2 g de **14** (20%; F = 100°C). RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,3 (s, CH₃); 2,2—2,7

(m, 4H, —CH₂—N—CH₂—); 3,3—3,7 (m, 4H, —CH₂—N—CH₂—);

6,7—7,8 (m, H-3, H-6, H-7, H-8 et H-9); 8,1 (m, H-1 et H-3). Anal. (C₁₈H₁₈N₄O₂S) C, H, N.

Remerciements

Nous remercions Sophie Mairesse-Lebrun qui a effectué les micro-analyses et Jacqueline Mahuteau qui a établi les spectres de RMN ¹³C, ainsi que Madame Kerhir qui a participé à l'évaluation parasitologique.

Références

- Benett J. L. (1980) *J. Parasitol.* 66, 742—747
- Stöhler H. R. *Congress of Chemotherapy, 18—23 September 1977, Zürich*
- Mansfield J. M. (1984) in: *Parasitic Diseases* vol. 2 Marcel Dekker, New York, pp. 106—107
- Martin J. W. L., Wainwright K. P., Weerasuria K. D. V. & Wild S. B. (1985) *Inorg. Chim. Acta* 99, L5—L7
- Hirohashi T., Izumi T. & Yamamoto H. Brevet japonais (1972) 72, 27, 107; (1972) *Chem. Abstr.* 77, P. 140187 f
- Wünsch K. H., Ehlers A. & Beyer H. (1969) *Chem. Ber.* 102, 1618—1625
- Bose A. K., Hoffman W. A. & Manhas M. S. (1976) *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 21, 2343—2348
- Jakob F. & Schlack P. (1963) *Chem. Ber.* 96, 88—92
- Antener I. (1938) *Helv. Chim. Acta* 21, 812—816
- Jarrett A. D. & London J. D. (1957) *J. Chem. Soc.* 3818—3823
- Nagarajan K., Venkateswarlu A., Kulkarni C. L. & Shah R. K. (1974) *Indian J. Chem.* 12, 227—235
- Bennett O. F., Johnson J. & Galletto S. (1975) *J. Heterocyclic Chem.* 12, 1211—1213
- Nakanishi M. & Oe T. Brevet japonais (1970) 70, 16, 951; (1970) *Chem. Abstr.* 73, P. 131055 b
- Polivka Z., Holubek J., Svatek E., Dlabac A., Pucek D., Sedivy Z. & Protiva M. (1983) *Collect. Czech. Chem. Commun.* 48, 1465—1476
- Kamigata N., Hashimoto S., Fujie S. & Kobayashi M. (1983) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 14, 765—766
- Nagarajan K., David J., Kulkarni Y. S., Hendi S. B., Shenoy S. J. & Upadhyaya P. (1986) *Eur. J. Med. Chem.* 21, 21—26
- Gayral P., Bourdais J., Lorre A. & Abenham D. (1978) *Eur. J. Med. Chem.* 13, 171—175
- Karmouta M. G., Lafont O., Combet Farnoux C., Miocque M., Rigotherier M. C., Louchon B. & Gayral P. (1980) *Eur. J. Med. Chem.* 15, 341—349