

Synthèse de cyanacétylurées en vue d'essais vis-à-vis d'*Hymenolepis nana*

Mohammed Ghayas KARMOUTA^{1,2}, Marcel MIOCQUE², Aïcha DERDOUR¹, Philippe GAYRAL³ et Olivier LAFONT^{2,4}

¹Laboratoire de Chimie Organique, Institut des Sciences Exactes d'Oran, Ès-Sénia, Algérie;

²Laboratoire de Chimie Organique, UA 496 CNRS, Faculté de Pharmacie, rue J.-B.-Clément, 92290 Châtenay-Malabry;

³Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Pharmacie, 5, rue J.-B.-Clément, 92290 Châtenay-Malabry; et

⁴Laboratoire de Chimie Organique, Groupe de Pharmacochimie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen, av. de l'Université, 76800 Saint-Etienne-du-Rouvray, France

(Reçu le 2 décembre 1988, accepté le 6 février 1989)

cyanacetylureas / potential anthelmintics

Introduction

Au cours de travaux antérieurs portant sur l'utilisation du pharmacophore iminobarbiturique dans le domaine anti-parasitaire [1], nous avons été amenés à étudier l'activité vis-à-vis de *Nippostrongylus brasiliensis* de fragments résultant de l'ouverture éventuelle de ce squelette *in vivo*. Dans ce but, nous avons synthétisé une cyanacétylurée *N*-alkylée, **4**. Un essai préliminaire de ce composé, vis-à-vis d'*Hymenolepis nana*, ayant donné des résultats prometteurs, une pharmacomodulation portant sur la substitution du carbone et des azotes a été entreprise autour de cette structure et 14 cyanacétylurées ont été essayées sur cet helminthe (Tableau I).

Chimie

La cyanacétylurée, elle-même, **1**, est un produit commercial qui est actuellement préparé à partir d'acide cyanacétique et d'urée, en utilisant du phosgène comme promoteur [2].

Lorsque le carbone voisin de la fonction nitrile ne porte pas de substituant (**2** à **9**), les cyanacétylurées *N*-alkylées sont obtenues (méthode A) par action de l'acide cyanacétique sur une urée plus ou moins substituée, en solution dans l'anhydride acétique, à 80°C, selon un procédé décrit par Papesch et Schroeder [3] pour la préparation de **6** (Schéma 1).

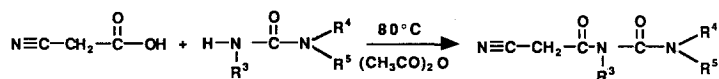


Schéma 1.

Une autre méthode de synthèse, qui avait été également proposée par ces auteurs s'est avérée beaucoup moins efficace. Il s'agit de la condensation du cyanacétate d'éthyle avec une amine primaire et un isocyanate [3] (Schéma 2).

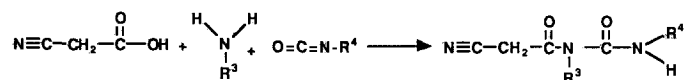


Schéma 2.

L'introduction d'un substituant à la place d'un des hydrogènes mobiles du méthylène central de **1**, ne peut être obtenue par alkylation directe en milieu alcalin, puisque, dans ces conditions, c'est l'acide imino-4 barbiturique alkylé en **5** qui se forme, avec une structure tautomère conjuguée [4] (Schéma 3).

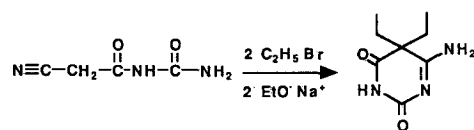


Schéma 3.

C'est pourquoi, la substitution du carbone central est réalisée au stade de l'ester cyanacétique [5-8]. L'hydrolyse de la fonction ester présentant des difficultés, il est préférable de condenser directement l'ester cyanacétique alkylé avec une urée substituée ou non. Cette réaction s'effectue en présence de quantités stoechiométriques d'éthylate de sodium mais il convient d'opérer à basse

température pour éviter la cyclisation en acide iminobarbiturique (méthode B) (Schéma 4). Cette méthode avait été utilisée par Conrad et Zart pour la synthèse de **10** et **11** [9].

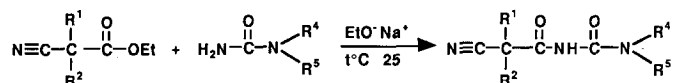


Schéma 4.

Les composés **10**, **11** et **12** sont préparés de cette manière.

Lorsque les deux substituants R¹ et R² sont remplacés par une double liaison (**13** et **14**), la substitution peut s'effectuer directement sur l'acide cyanacétique [10] et la condensation finale est donc réalisée selon la méthode A (Schéma 5).

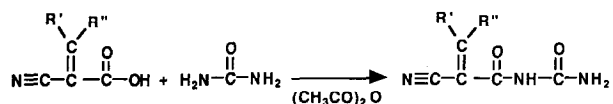
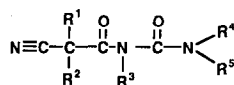


Schéma 5.

Tableau I. Cyanacétylurées.

N°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	FoC	Anal. C, H, N
1	H	H	H	H	H	127	C ₄ H ₅ N ₃ O ₂
2	H	H	H	CH ₃	H	225 ^a	C ₅ H ₇ N ₃ O ₂
3	H	H	H	CH ₃	CH ₃	163 ^a	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂
4	H	H	CH ₃	CH ₃	H	77 ^a	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂
5	H	H	H	C ₂ H ₅	H	170 ^a	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂
6	H	H	H	C ₄ H ₉	H	151 ^a	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₂
7	H	H	H	C ₆ H ₅	H	220 ^a	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂
8	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	172 ^a	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂
9	H	H	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	H	114 ^a	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₂
10	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	>265 ^a	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂
11	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	>265 ^a	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂
12	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	H	H	H	>265 ^a	C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₂
13	=C	CH ₃ CH ₃	H	H	H	>265 ^a	C ₇ H ₉ N ₃ O ₂
14	=C	H C ₆ H ₄ pCl	H	H	H	>265 ^b	C ₁₁ H ₈ N ₃ O ₂ Cl



^aCristallisé dans l'éthanol.

^bCristallisé dans l'eau.

Résultats biologiques

Aucun des composés essayés, y compris **4** qui avait donné antérieurement des résultats positifs, n'a manifesté d'activité dans les conditions de l'essai. De plus, il a été vérifié que **4** était inactif vis-à-vis de *N. brasiliensis*, *Entamoeba histolytica* et *Trichomonas vaginalis*.

Conclusion

Ces résultats indiquent que l'ouverture en cyanacétylurées ne saurait expliquer l'activité anthelminthique des dérivés iminobarbituriques.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les points de fusion non-correctés ont été évalués sur banc de Kofler.

Les spectres de RMN ¹H ont été effectués à 60 MHz sur appareil Varian T60 (solvant DMSO-d₆); référence interne TMS). Les composés synthétisés par la méthode A (sauf **13** et **14**) sont caractérisés, en particulier par la présence d'un singulet (2H), centré vers 4 ppm et correspon-

dant au méthylène situé entre C=O et C≡N. Les produits préparés par la méthode B présentent un signal (1H) échangeable par D₂O qui correspond à l'hydrogène porté par l'azote situé entre deux C=O.

Les spectres IR (KBr), réalisés sur Perkin-Elmer 137E, présentent une bande de nombre d'onde voisin de 2260 cm⁻¹.

Les microanalyses C, H et N, ont été réalisées sur appareil Perkin-Elmer 240 et les résultats sont en accord avec la théorie ±0.3%.

Méthode A: composés 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 13 et 14 (6 [5] et 4 [1] avaient déjà été synthétisés)

Dans une fiole à col rodé, sont introduits successivement, 1 mol d'acide cyanacétique (dans le cas de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9) ou de l'acide alkyldè-necyanacétique correspondant (pour 13 et 14), 1 mol d'anhydride acétique ainsi que 1 mol de l'urée alkylée. La fiole est équipée d'un réfrigérant et son contenu est porté au reflux, sous agitation magnétique. Le chauffage est maintenu durant 2 h. L'acide acétique formé est alors chassé à l'évaporateur rotatif. De la glace est alors ajoutée au résidu huileux et la cristallisation est amorcée. Le précipité blanc obtenu est recristallisé dans le solvant approprié (eau ou alcool éthylique).

Méthode B: composés 10, 11 et 12 (10 et 11 avaient déjà été préparés [9])

Dans une fiole à col rodé, équipée d'un dispositif d'agitation magnétique et d'un réfrigérant muni d'une garde à chlorure de calcium, sont introduits successivement 700 ml d'alcool absolu puis 1 mol de sodium, par petites fractions. Lorsque le sodium a totalement disparu et après refroidissement, l'ester cyanacétique (1 mol) et l'urée correspondante (1 mol) sont ajoutés. Le milieu est agité durant 48 h à la température ambiante, puis l'alcool éthylique est chassé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est alors dilué par de l'eau puis neutralisé à l'aide d'acide chlorhydrique dilué. Le produit précipite et est essoré puis recristallisé dans l'eau ou l'alcool éthylique.

Pharmacologie

Essais anti-parasitaires

Les essais des 14 produits vis-à-vis d'*Hymenolepis nana* ont été effectués selon la méthode décrite dans [1] (référence Niclosamide, Noé, Paris).

Quant aux essais complémentaires, effectués pour le composé 4, sur *Nippostrongylus brasiliensis*, chez le Rat, *Entamoeba histolytica* et *Trichomonas vaginalis*, *in vitro*, ils ont été réalisés selon le protocole décrit dans [1].

Références

- 1 Karmouta M.G., Lafont O., Combet Farnoux C., Miocque M., Rigother M.C., Louchon B. & Gayral P. (1980) *Eur. J. Med. Chem.* 15, 341-349
- 2 Uchiyama Y., Sato T., Hatano M. & Maeda K. (1977) *Japan* 7720, 972 (Cl CO7C127/22); (1977) *Chem. Abstr.* 87, 184027q
- 3 Papesch V. & Schroeder E.F. (1951) *J. Org. Chem.* 16, 1879-1890
- 4 Giraud C., Gueutin C., Lafont O., Guernet M. & Miocque M. (1988) *Chem. Pharm. Bull.* 36, 563-570
- 5 Conrad M. (1905) *Annalen* 340, 312-334
- 6 Conrad M. (1907) *Annalen* 356, 24
- 7 Hessler J.C. & Lamb R.M. (1921) *J. Am. Chem. Soc.* 43, 205-208
- 8 Hessler J.C. & Henderson W.F. (1921) *J. Am. Chem. Soc.* 43, 672-676
- 9 Conrad M. & Zart A. (1905) *Annalen* 340, 335-350
- 10 Lapworth A. & McRae J.A. (1922) *J. Chem. Soc.* 121, 1699-1712