

# Analogues morphiniques dérivés des tétra- et hexahydrodibenzofurannes

Serge LABIDALLE<sup>1</sup>, Yong Min ZHANG<sup>1</sup>, Henri MOSKOWITZ<sup>1</sup>, Claude THAL<sup>2</sup>, Marcel MIOCQUE<sup>1\*</sup>,  
Mauricette DEGRYSE<sup>3</sup>, Michel FORTIN<sup>3</sup> et Françoise DELEVALLÉE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie Organique, URA CNRS 496, Faculté de Pharmacie, rue J. B. Clément, 92296 Chatenay-Malabry Cedex

<sup>2</sup>CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190 Gif-sur-Yvette, et

<sup>3</sup>Département de Pharmacologie, Centre de Recherches Roussel Uclaf, 111 route de Noisy, 93230 Romainville, France

(Reçu le 23 novembre 1988, accepté le 16 janvier 1989)

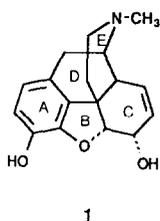
**Résumé** — Une série de tétra- et hexahydrodibenzofurannes a été synthétisée dans le cadre d'une recherche d'analogues morphiniques. La stéréochimie de jonction des cycles reproduit celle de la morphine et la fonctionnalisation porte sur la présence d'un groupement phénolique, d'une fonction oxygénée sur le cycle non aromatique et d'une chaîne aminoéthyle. Certains des composés obtenus ont, *in vitro*, une affinité élevée vis-à-vis des récepteurs opiacés  $\mu$  et sont doués d'activité analgésique après administration.

**Summary** — **Tetra- and hexahydrodibenzofuran morphine-like derivatives.** Tetra- and hexahydrodibenzofuran structures have been synthesized to obtain morphine-like compounds. These derivatives possess the stereochemical relationship of carbons 5,6 and 13 of morphine, a phenolic group, an oxygenated function on non aromatic cycle and an aminoethyl side-chain. Some of these compounds have a high affinity on opiate receptors  $\mu$  and also present activity on the hot plate test.

tetra- and hexahydrodibenzofurans / morphine-like /  $\mu$  receptors

## Introduction

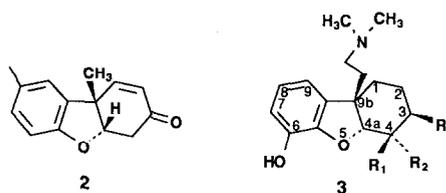
Les nombreuses modulations pharmacochimiques réalisées à partir du modèle morphinique **1** ont porté sur des suppressions de cycles, conduisant aux morphinanes (disparition du cycle B), aux benzomorphanes (disparition des cycles B et C), aux phénylpipéridines (conservation des cycles A et E) et aux diphenylpropylamines dans lesquelles subsistent seulement un rappel du noyau aromatique et un pseudocycle azoté mimant le cycle E de la morphine [1].



La conservation des cycles A, B et C qui correspond à des structures dibenzofuranniques partiellement hydrogénées paraît avoir beaucoup moins retenu l'attention des

pharmacochimistes [2]. Il faut pourtant signaler une série d'hexahydrodibenzofurannes dépourvus de substituants en 9b, préparés comme analgésiques [3] et les structures dérivées de la cétone de Pummerer **2** qui manifestent des activités antitussives [4, 5, 6].

Le présent travail s'est fixé pour objectif la synthèse d'une famille de molécules centrées sur le modèle **3**:



Elles comportent, *mutatis mutandis*, tout ou partie des motifs suivants empruntés à la structure de la morphine:

- Cycles A, B et C avec, comme impératif une jonction *cis* des cycles B et C;
- Fonction phénol en position 6, pouvant être remplacée par d'autres substituants;
- Fonction alcool secondaire en position 4 ou 3, de

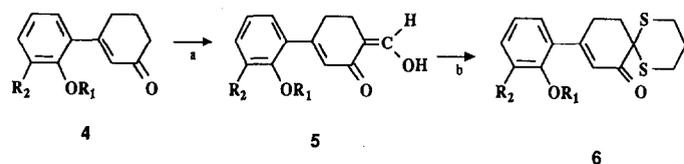
configuration  $\alpha$ ; la fonction alcool peut être remplacée par une fonction cétone;

- Présence d'une double liaison dans le cycle C;
- Chaîne diméthylaminoéthyle fixée en 9b, de configuration  $\beta$ .

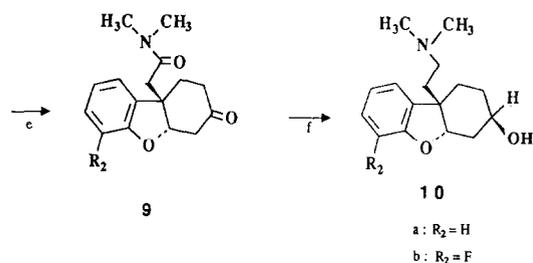
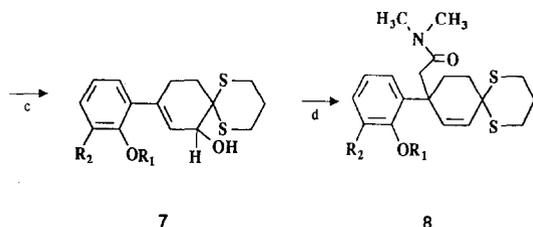
Ces molécules, analogues structuraux de la morphine étant obtenues, il fallait ensuite soumettre les plus représentatives à une évaluation pharmacologique préliminaire pour savoir si l'analogie existait également au plan biologique. Les résultats de cette double étude vont être développés successivement.

## Chimie

Deux voies d'accès ont été mises en œuvre: la première voie [7] réalise la cyclisation du cycle furannique par addition de type Michaël d'un oxygène phénolique sur une cétone conjuguée. Pour atteindre cet objectif, la séquence réactionnelle décrite dans le Schéma 1 a été mise en œuvre:

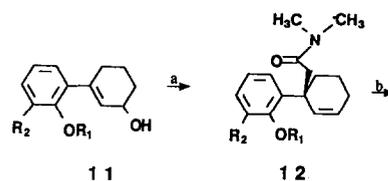


- a:  $R_1 = \text{CH}_2\text{-O-CH}_3$   
 $R_2 = \text{H}$   
 b:  $R_1 = \text{CH}_2\text{-O-CH}_3$   
 $R_2 = \text{F}$



**Schéma 1.** a:  $\text{HNa}$ ,  $\text{HCOOC}_2\text{H}_5$ , THF [8]; b: propanedithiosylate-1,3,  $\text{AcONa}$  [9]; c:  $\text{AlLiH}_4$ , THF; d: *N,N*-diméthylacétamide diméthylacétal, toluène,  $115^\circ\text{C}$  [10]; e:  $\text{ICH}_3$ , acétone-eau; f:  $\text{AlLiH}_4$ , THF.

La deuxième approche étudiée est décrite dans le Schéma 2 [11, 12]:



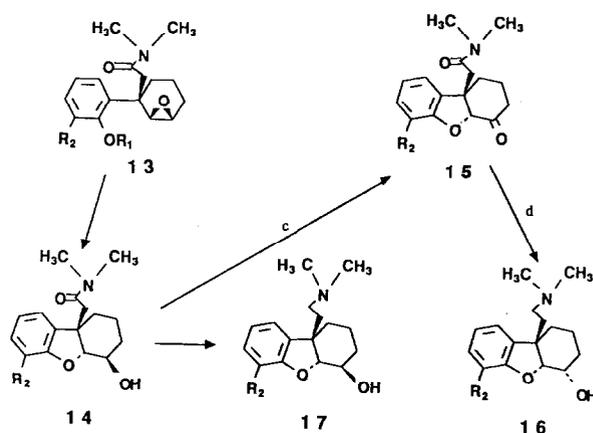
$R_1 = \text{CH}_2\text{-O-CH}_3$

12a:  $R_2 = \text{OH}$

12b:  $R_2 = \text{F}$

12c:  $R_2 = \text{Cl}$

12d:  $R_2 = \text{O-CH}_2\text{-O-CH}_3$

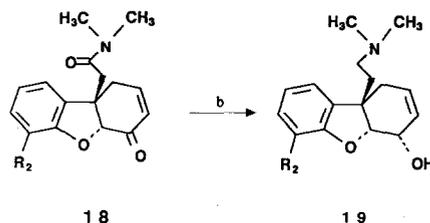


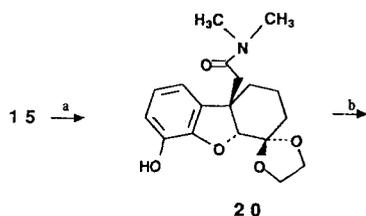
**Schéma 2.** a: *N,N*-diméthylacétamide diméthylacétal, xylène,  $130^\circ\text{C}$  [10]; b:  $\text{CCl}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  à 30%,  $30^\circ\text{C}$  [13]; c: chlorochromate de pyridinium,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TA [14]; d:  $\text{AlLiH}_4$ , THF.

L'inversion directe de l'OH en 4 du dérivé 14 ayant échoué, nous avons oxydé l'alcool 14 en cétone 15. Celle-ci est ensuite réduite facilement ( $\text{AlLiH}_4$ ) avec formation stéréospécifique d'une fonction alcool de configuration  $\alpha$  en position 4 (composé 16).

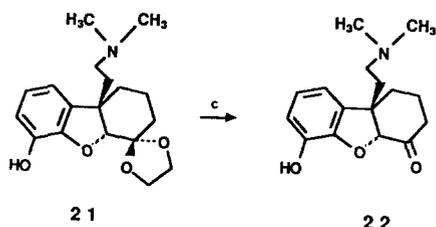
La création d'un groupement allylique dans le cycle C a été réalisée à partir de la cétone 15 par action du chlorure de phénylsélénium- $\text{H}_2\text{O}_2$  [15]. La cétone amide 18 est ensuite réduite par l'hydrure double d'aluminium et de lithium pour former le dérivé 19.

A noter enfin que la cétone aminée 22 est obtenue par réduction de la chaîne amidée dans la cétone 15 protégée temporairement sous forme de dioxolanne:





a: 1)  $C_6H_5SeCl$ ,  $AcOEt$ ; 2)  $H_2O_2$  30%, THF; b:  $AlLiH_4$ , THF.



a: acide oxalique, éthylène glycol, acétonitrile; b:  $AlLiH_4$ , THF; c:  $H_2SO_4$  10%.

### Pharmacologie

L'évaluation pharmacologique a été menée sur un échantillonnage de produits représentatifs de ce travail. Elle comprend deux tests dont la mise en œuvre devait nous permettre de savoir si ces composés nouveaux, analogues structuraux de la morphine, pouvaient être tenus pour agonistes ou antagonistes morphiniques.

1) L'étude de la liaison aux récepteurs opiacés  $\mu$  et  $\kappa$  selon les techniques décrites dans la partie expérimentale;  
2) Le test de la plaque chaude.

Aucun des composés testés n'a montré d'affinité pour les sites kappa (Tableau I). En revanche, trois molécules étudiées ont conduit à des résultats intéressants en ce qui

concerne la liaison au récepteur  $\mu$ : la concentration inhibitrice 50 ( $CI_{50}$ ) étant de 3 nM pour la morphine, elle est de 9 nM pour le composé **22** et respectivement de 20 et 35 nM pour **17a** et **16a**.

Les 3 molécules actives sur le récepteur opiacé  $\mu$ , ainsi que le composé **10b** ont été étudiés après administration intracérébroventriculaire (icv) et sous-cutanée sur le test de la plaque chaude, test mettant en évidence de manière spécifique une activité analgésique centrale (Tableau II).

Après administration intracérébroventriculaire, les molécules **16a**, **17c** et **22** montrent une activité analgésique remarquable qui se maintient pendant 45 min. Le composé **22** avec une  $DA_{100}$  de 0,1 mg/kg 15 min après son injection est le plus actif. Son action est totalement inhibée par la naloxone, antagoniste opiacé à préférentialité  $\mu$ .

Après administration sous-cutanée, les effets analgésiques obtenus avec les molécules **22** et **17c** sont faibles; le premier composé a une  $DA_{100}$  supérieure à 50 mg/kg.

En ce qui concerne le composé **10b**, celui-ci augmente le temps de réponse au stimulus douloureux des animaux traités à la forte dose de 1 mg/kg icv. Cet effet disparaît 45 min après son administration et n'est pas antagonisé par la naloxone. En outre, il est constaté à cette même dose un ralentissement important de l'activité locomotrice, effet qui perturbe alors le comportement des animaux sur la plaque chaude. La réponse observée sur ce test doit donc être considérée comme non spécifique d'un effet analgésique.

Cette molécule est dénuée d'action à la dose de 20 mg/kg administrée par voie sous-cutanée.

### Discussion

Ces résultats confirment la validité des hypothèses chimiques concernant la recherche d'un motif structural minimal gardant le caractère morphinique (avec une meilleure spécificité si possible). Néanmoins, ils ne permettent pas d'établir de relation fine structure-activité.

Tableau I. Liaison aux récepteurs opiacés  $\mu$  et  $\kappa$ .

Composé	$\mu$	$\kappa$
<b>10a</b>	<sup>a</sup> IN 5000	IN 5000
<b>10b</b>	13000	IN 5000
<b>16a</b>	35	IN 5000
<b>17a</b>	20	IN 5000
<b>17b</b>	6500	IN 5000
<b>17c</b>	950	IN 5000
<b>22</b>	9	IN 5000
Morphine	3	144

<sup>a</sup>: Inactif. ( $CI_{50}$  en nM).

Tableau II. Test de la plaque chaude à 56°C.

Composé	Voie icv ( $DA_{100}$ mg/kg)	Voie sc <sup>a</sup> ( <sup>a</sup> $DA_{100}$ mg/kg)
<b>10b</b>	<sup>1b</sup> IN <sup>1d</sup>	<sup>c</sup> IN 20
<b>16a</b>	0,15 <sup>b</sup> 0,15 <sup>d</sup>	NT
<b>17c</b>	0,25 <sup>b</sup> 0,25 <sup>d</sup>	> 20
<b>22</b>	0,1 <sup>b</sup> $\geq$ 0,25 <sup>d</sup>	> 50
Morphine	0,025	3

<sup>a</sup>: Détermination 30 min après administration; <sup>b</sup>: détermination 15 min après administration; <sup>c</sup>: inactif; <sup>d</sup>: détermination 45 min après administration; NT: non testé.

Pour conserver une bonne activité sur le récepteur  $\mu$ , on note la nécessité d'avoir la fonction phénolique sur le carbone 6 et une fonction oxygénée sur le carbone 4 (hydroxyle ou cétone), l'enchaînement *N,N*-diméthylamino-éthane étant toujours présent. Les variations d'affinité observées entre les alcools stéréoisomères **16a** et **17c** sont faibles, ce qui révèle à ce niveau la différence évidente de conformation entre le cycle C des analogues synthétisés et le cycle C de la morphine. La disposition spatiale de l'hydroxyle des stéréoisomères **16a** et **17a**, du fait de la flexibilité du cycle C, doit rester favorable, contrairement à ce qui se passe avec les fonctions hydroxyles du cycle C (en bateau) rigide de la morphine. On remarque de plus que la fonction cétone introduite sur le carbone 4 renforce l'affinité pour le récepteur opiacé  $\mu$ . Un tel résultat favorable a déjà été constaté sur des dérivés de la morphine [1].

Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus avec le test de la plaque chaude et confirment l'analogie recherchée.

## Conclusion

L'objectif de ce travail était, dans un premier temps, d'explorer les possibilités de synthèse des modèles tétrahydrodibenzofuranniques. Cette partie du travail a été menée à bien, en prenant en compte tout particulièrement les aspects stéréochimiques des synthèses. Il était ensuite intéressant de savoir si, à l'analogie structurale avec la morphine, correspondait effectivement une relation biologique. Une réponse affirmative est clairement donnée à cette question, notamment par les affinités élevées qui ont été constatées vis-à-vis des récepteurs  $\mu$ , avec des affinités nulles vis-à-vis des récepteurs  $\kappa$ .

L'étude de ce nouveau groupe d'analogues morphiniques doit maintenant être développée dans les directions suivantes:

- amélioration et extension des méthodes de synthèse, notamment par la mise en œuvre de synthèse chirale;
- exploration des dérivés de la cétone **22** en vue de sélectionner des réactifs pharmacologiques d'activité  $\mu$  élevée et spécifique.

Ces études doivent nous permettre de mieux connaître le récepteur  $\mu$ , ses agonistes et ses antagonistes et de mettre en évidence des molécules conservant l'activité analgésique avec des effets indésirables supprimés ou au moins diminués.

## Protocoles expérimentaux

### Chimie

Les spectres IR effectués sur un spectromètre Perkin-Elmer 177 en pastille de KBr sont exprimés en nombre d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ ). Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) sont réalisés sur des spectromètres Varian T-60 (60 MHz) et Bruker WM 400 (400 MHz). Le TMS est pris comme référence interne, les déplacements chimiques étant exprimés en  $\delta$  (ppm) et les constantes de couplage en hertz. Les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) sont établis sur des spectromètres Varian CFT 20 (20 MHz) ou Bruker WP 200 SY (50 MHz) et les déplacements chimiques sont exprimés en

$\delta$  (ppm). Les spectres de masse sont enregistrés sur spectrographe GC/MS Nermag R10-10. Les analyses élémentaires sont réalisées sur analyseur Perkin-Elmer 240. Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Mettler FP51. Les chromatographies sont effectuées sur colonne (Kieselgel 60, Merck Art. 9385) ou sur couche mince (ccm) sur plaques prêtes à l'emploi DC-Alufolien Kieselgel 60F25 Merck.

(Méthoxyméthylénoxy-2' phényl)-3 cyclohexèn-2 one **4a**; (méthoxyméthylénoxy-2' fluoro-3 phényl)-3 cyclohexèn-2 one **4b**

A une suspension de magnésium (2,40 g, 100 mmol) dans 20 ml de THF anhydre, contenant un cristal d'iode et 100 ml de dibromo-1,2 éthane, on ajoute goutte à goutte 50 mmol (10,85 g) de méthoxyméthylénoxy-2 bromobenzène en solution dans 20 ml de THF anhydre. Après 2 h de reflux, on additionne goutte à goutte une solution d'éthoxy-3 cyclohexèn-2 one (7,70 g, 55 mmol) dans 20 ml de THF anhydre. Le milieu réactionnel est à nouveau porté à reflux pendant 2 h puis, après refroidissement, on hydrolyse par addition d'un mélange de glace (200 g) et d'acide sulfurique (10 ml). Après extraction par l'acétate d'éthyle (3  $\times$  100 ml), la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (hexane-acétate d'éthyle 80:20). On obtient 6,50 g de **4a** (56%). Huile;  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3 = 232,38$ ;  $\text{C}\% = 72,38$ ,  $\text{Tr} = 72,25$ ;  $\text{H}\% = 6,93$ ;  $\text{Tr} = 7,03$ ;  $\text{IR} = 1660$ ;  $\text{RMN } ^1\text{H}$  60 MHz: 7,35-7,05 (m, 4H, arom.); 6,25 (t,  $J = 1,5$ , 1H, HC =); 5,25 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 3,50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,80-2,20 (m, 6H).

Le même protocole appliqué à 50 mmol (11,75 g) de méthoxyméthylénoxy-2 fluoro-3 bromobenzène permet d'obtenir, après chromatographie sur silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 5,50 g de **4b** (44%). Huile;  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FO}_3 = 250,37$ ;  $\text{C}\% = 67,19$ ;  $\text{Tr} = 67,25$ ;  $\text{H}\% = 6,04$ ;  $\text{Tr} = 6,16$ ;  $\text{IR} = 1660$ ;  $\text{RMN } ^1\text{H}$  60 MHz: 7,35-6,90 (m, 3H, arom.); 6,22 (t,  $J = 1,5$ , 1H, HC =); 5,12 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 3,50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,90-2,10 (m, 6H).

(Méthoxyméthylénoxy-2' phényl)-3 formyl-6 cyclohexèn-2 one **5a**; (Méthoxyméthylénoxy-2' fluoro-3' phényl)-3 formyl-6 cyclohexèn-2 one **5b**

A une solution de **4a** (6,50 g, 28 mmol) dans 100 ml THF anhydre, on ajoute à 0°C, 9,60 g (400 mmol) de NaH puis 29,60 g (400 mmol) de formiate d'éthyle. Après 2 h d'agitation, on additionne 20 ml de méthanol et le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Après addition d'un mélange eau-acide acétique (180-20 ml), on extrait par l'acétate d'éthyle (3  $\times$  100 ml). La phase organique est lavée successivement par une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , par 100 ml d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice (gradient: hexane / acétate d'éthyle). On obtient 5,85 g de **5a** (80%). Huile;  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4 = 260,38$ ;  $\text{C}\% = 69,18$ ;  $\text{Tr} = 69,28$ ;  $\text{H}\% = 6,19$ ;  $\text{Tr} = 6,25$ ;  $\text{IR} = 1640, 3400$ ;  $\text{RMN } ^1\text{H}$  60 MHz: 13,04 (s, 1H, éch.  $\text{D}_2\text{O}$ , OH); 7,70 (s, 1H,  $\text{HC}(\text{OH}) =$ ); 7,50-6,90 (m, 4H, arom.); 6,30 (t,  $J = 1,5$ , 1H, HC =); 5,20 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 3,50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,90-2,10 (m, 4H).

Le même protocole appliqué à 22 mmol (5,50 g) de **4b** permet d'obtenir, après chromatographie sur silice (gradient: hexane / acétate d'éthyle), 4,90 g de **5b** (80%). Huile;  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FO}_4 = 278,35$ ;  $\text{C}\% = 64,72$ ;  $\text{Tr} = 64,62$ ;  $\text{H}\% = 5,43$ ;  $\text{Tr} = 5,50$ ;  $\text{IR} = 1645, 3400$ ;  $\text{RMN } ^1\text{H}$  60 MHz: 13,02 (s, 1H, éch.  $\text{D}_2\text{O}$ , OH); 7,70 (s, 1H,  $\text{HC}(\text{OH}) =$ ); 7,35-6,90 (m, 3H, arom.); 6,25 (t,  $J = 1,5$ , 1H, HC =); 5,10 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 3,50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,20-2,20 (m, 4H).

(Méthoxyméthylénoxy-2' phényl)-3 (dithio-1,3 propyl)-6 cyclohexèn-2 one **6a**; (Méthoxyméthylénoxy-2' fluoro-3' phényl)-3 (dithio-1,3 propyl)-6 cyclohexèn-2 one **6b**

Une solution de 5,75 g de **5a** (22 mmol) dans 75 ml d'éthanol absolu est ajoutée goutte à goutte à une solution de propane dithiosylate-1,3 (12 g, 29 mmol) et d'acétate de potassium (9,80 g, 100 mmol) dans 200 ml d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est porté à reflux 24 h puis concentré sous pression réduite. Après addition d'eau (250 ml), on extrait par l'acétate d'éthyle (3  $\times$  100 ml); la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (hexane-acétate d'éthyle 85:15). On obtient 5,90 g de **6a** (80%).  $\text{F}\text{c} = 96$ ;  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{S}_2\text{O}_3 = 336,46$ ;  $\text{C}\% = 60,68$ ;  $\text{Tr} = 60,56$ ;  $\text{H}\% = 5,98$ ;  $\text{Tr} = 5,83$ ;  $\text{IR} = 1670$ ;  $\text{RMN } ^1\text{H}$  60 MHz: 7,40-6,90 (m, 4H, arom.); 6,18 (t,  $J = 1,5$ , 1H, HC =); 5,20 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 3,50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,00-2,00 (m, 10H).

Le même protocole appliqué à 17 mmol (4,75 g) de **5b** permet d'obtenir, après chromatographie sur silice (benzène- $\text{CHCl}_3$  50:50), 4,85 g de

**6b** (80%).  $F^{\circ}C = 101$ ;  $C_{17}H_{19}FS_2O_3 = 354,43$ ;  $C\% = 57,60$ ;  $Tr = 57,54$ ;  $H\% = 5,40$ ;  $Tr = 5,38$ ;  $IR = 1672$ ;  $RMN^1H$  60 MHz: 7,35–6,90 (m, 3H, arom.); 6,25 (t,  $J = 1,5$ , 1H, HC =); 5,10 (s, 2H,  $OCH_2O$ ); 3,50 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,05–2,00 (m, 10H).

(Méthoxyméthylénoxy-2' phényl)-3 (dithio-1,3 propyl)-6 cyclohexène-2 ol **7a**; (Méthoxyméthylénoxy-2' fluoro-3' phényl)-3 (dithio-1,3 propyl)-6 cyclohexène-2 ol **7b**

A une solution de **6a** (5,72 g, 17 mmol) dans 50 ml de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte à une suspension de  $LiAlH_4$  (0,80 g, 20 mmol) dans du THF anhydre (20 ml). Après 2 h d'agitation à 20°C, l'excès d'hydrure est détruit par addition d'acétate d'éthyle (5 ml) puis d'eau (1,5 ml). Après filtration sur célite, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice ( $CH_2Cl_2$ ). On obtient 5,75 g de **7a** (100%). Huile;  $C_{17}H_{22}S_2O_3 = 338,47$ ;  $C\% = 60,32$ ;  $Tr = 60,23$ ;  $H\% = 6,55$ ;  $Tr = 6,50$ ;  $IR = 3450$ ;  $RMN^1H$  60 MHz: 7,20–6,80 (m, 4H, arom.); 5,85 (d,  $J = 4$ , 1H, HC =); 5,20 (s, 2H,  $OCH_2O$ ); 4,40 (t,  $J = 4$ , 1H,  $HCOH$ ); 3,40 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 2,90 (d, 1H, éch.  $D_2O$ , OH); 3,00–1,80 (m, 10H).

Le même protocole appliqué à 13,5 mmol (4,80 g) de **6b** permet d'obtenir, après chromatographie sur silice ( $CHCl_3$ ), 4,82 g de **7b** (100%). Huile;  $C_{17}H_{22}FS_2O_3 = 356,44$ ;  $C\% = 57,28$ ;  $Tr = 57,36$ ;  $H\% = 5,93$ ;  $Tr = 6,02$ ;  $IR = 3450$ ;  $RMN^1H$  60 MHz: 7,20–6,80 (m, 3H, arom.); 5,90 (d,  $J = 4$ , 1H, HC =); 5,10 (s, 2H,  $OCH_2O$ ); 4,40 (t,  $J = 4$ , 1H,  $HCOH$ ); 3,55 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 2,90 (d, 1H, éch.  $D_2O$ , OH); 3,10–1,90 (m, 10H).

(Méthoxyméthylénoxy-2' phényl)-3 ((dithio-1,3 propyl)-6 cyclohexène-1 yl)-2 N,N diméthylacétamide **8a**; (Méthoxyméthylénoxy-2' fluoro-3' phényl)-3 (dithio-1,3 propyl)-6 cyclohexène-1 yl)-2 N,N diméthyl acétamide **8b**

A une solution de **7a** (5,75 g, 17 mmol) dans 50 ml de toluène anhydre, on ajoute 5,2 g (40 mmol) de diméthylacétal du N,N diméthylacétamide. Le milieu réactionnel est chauffé graduellement jusqu'au reflux. Après 12 h de reflux, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu chromatographié sur silice (hexane-acétate d'éthyle 50:50). On obtient 5,85 g de **8a** (70%).  $F^{\circ}C = 125$ ;  $C_{21}H_{29}NS_2O_3 = 407,58$ ;  $C\% = 61,88$ ;  $Tr = 61,81$ ;  $H\% = 7,17$ ;  $Tr = 7,10$ ;  $N = 3,44$ ;  $Tr = 3,50$ ;  $IR = 1635$ ;  $RMN^1H$  60 MHz: 7,40–6,90 (m, 4H, arom.); 6,40 (d,  $J = 10$ , 1H, HC =); 6,00 (d,  $J = 10$ , 1H, HC =); 5,22 (s, 2H,  $OCH_2O$ ); 3,50 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,40 (d,  $J = 15$ , 1H,  $CHCO$ ); 3,00 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 2,90 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 2,80 (d,  $J = 15$ , 1H,  $CHCO$ ); 2,70–1,90 (m, 10H).

Le même protocole appliqué à 13,5 mmol (4,80 g) de **7b** permet d'obtenir, après chromatographie sur silice ( $CH_2Cl_2$ ), 4,00 g de **8b** (70%).  $F^{\circ}C = 131$ ;  $C_{21}H_{28}FNS_2O_3 = 425,58$ ;  $C\% = 59,26$ ;  $Tr = 59,35$ ;  $H\% = 5,93$ ;  $Tr = 6,63$ ;  $N\% = 3,29$ ;  $Tr = 3,25$ ;  $IR = 1640$ ;  $RMN^1H$  60 MHz: 7,40–6,90 (m, 3H, arom.); 6,40 (d,  $J = 10$ , 1H, HC =); 6,05 (d,  $J = 10$ , 1H, HC =); 5,22 (s, 2H,  $OCH_2O$ ); 3,50 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,40 (d,  $J = 15$ , 1H,  $CHCO$ ); 2,95 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 2,90 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 2,82 (d,  $J = 15$ , 1H,  $CHCO$ ); 2,65–1,90 (m, 10H).

Oxo-3 N,N diméthylcarboxamidométhyl-9b  $\beta$  hexahydro-1,2,3,4,4a,9b dibenzofuranne **9a**; oxo-3 fluoro-6 N,N diméthylcarboxamidométhyl-9b  $\beta$  hexahydro-1,2,3,4,4a,9b dibenzofuranne **9b**

A une solution de **8a** (4,5 g, 11 mmol) dans un mélange acétone-eau (100/6,5 ml), on ajoute 50 ml d'iode de méthyle. Après 2 h de chauffage à reflux, le milieu est concentré sous pression réduite. On ajoute 150 ml d'eau et on extrait par du dichlorométhane ( $3 \times 100$  ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (acétate d'éthyle). On obtient 1,5 g de **9a** (50%).  $F^{\circ}C = 79$ ;  $C_{16}H_{19}NO_3 = 237,32$ ;  $C\% = 80,97$ ;  $Tr = 81,08$ ;  $H\% = 8,07$ ;  $Tr = 8,13$ ;  $N = 5,90$ ;  $Tr = 5,87$ ;  $IR = 1725$ , 1640;  $RMN^1H$  60 MHz: 7,30–6,80 (m, 4H, arom.); 5,20 (t,  $J = 3,5$ , 1H,  $H_{4a}$ ); 3,50 (d,  $J = 16$ , 1H,  $CHCONMe_2$ ); 3,00 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 2,95 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 2,65 (s,  $J = 16$ , 1H,  $CHCONMe_2$ ); 2,60–1,80 (m, 6H).

Le même protocole appliqué à 9 mmol (3,85 g) de **8b** permet d'obtenir, après chromatographie sur silice (acétate d'éthyle), 1,27 de **9b** (55%).  $F^{\circ}C = 87$ ;  $C_{16}H_{18}FNO_3 = 255,35$ ;  $C\% = 75,25$ ;  $Tr = 75,32$ ;  $H\% = 7,10$ ;  $Tr = 7,03$ ;  $N\% = 5,48$ ;  $Tr = 5,42$ ;  $IR = 1725$ , 1640;  $RMN^1H$  60 MHz: 7,10–6,80 (m, 3H, arom.); 5,30 (t,  $J = 3,5$ , 1H,  $H_{4a}$ ); 3,50 (d,  $J = 16$ , 1H,  $CHCONMe_2$ ); 3,00 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 2,90 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 2,65 (d,  $J = 16$ , 1H,  $CHCONMe_2$ ); 2,60–1,80 (m, 6H).

Hydroxy-3b N,N diméthylaminoéthyl-9b  $\beta$  hexahydro-1,2,3,4,4a,9b dibenzofuranne **10a**; hydroxy-3b fluoro-6 N,N diméthylaminoéthyl-9b  $\beta$  hexahydro-1,2,3,4,4a,9b dibenzofuranne **10b**

Une solution de **9a** (1,45 g, 6 mmol) dans 50 ml de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte à une suspension de  $LiAlH_4$  (0,80 g, 20 mmol) dans du THF anhydre (20 ml). Après 2 h d'agitation à 20°C, l'excès d'hydrure est détruit par addition d'acétate d'éthyle (5 ml) puis d'eau (1,5 ml). Après filtration sur célite, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice ( $CH_2Cl_2$ /MeOH/ $NH_4OH$ :95/4/1). On obtient 1,45 g de **10a** (100%).  $F^{\circ}C = 95$ ;  $C_{16}H_{23}NO_2 = 261,35$ ;  $C\% = 73,52$ ;  $Tr = 73,48$ ;  $H\% = 8,87$ ;  $Tr = 8,85$ ;  $N\% = 5,36$ ;  $Tr = 5,35$ ;  $IR = 3135$ ;  $RMN^1H$  400 MHz: 7,98 (t,  $J_{8-7} = J_{8-9} = 8$ ;  $J_{8-6} = 1$ , 1H,  $H_7$ ); 7,89 (d,  $J_{6-7} = 8$ ,  $J_{6-8} = 1$ , 1H,  $H_9$ ); 7,71 (t,  $J_{7-8} = J_{7-6} = 8$ , 1H,  $H_8$ ); 7,61 (d,  $J = 8$ , 1H,  $H_6$ ); 5,34 (q,  $J = 5$ , 1H,  $H_{4a}$ ); 4,62 (m,  $H_{3eq}$ ); 2,96 (s, 6H, 2NCH<sub>3</sub>); 2,91 (m, 1H,  $H_{4ax}$ ); 2,79 (m, 1H,  $H_{1eq}$ ); 2,65 (m, 1H, éch.  $D_2O$ , OH); 2,63 (m, 4H,  $CH_2CH_2N$ ); 2,60 (m, 2H,  $H_{2eq}$ ,  $H_{4eq}$ ); 2,32 (m, 1H,  $H_{1ax}$ ); 2,12 (m, 1H,  $H_{2ax}$ ).

Le même protocole appliqué à 4,7 mmol (1,20 g) de **8b** permet d'obtenir, après chromatographie sur silice ( $CH_2Cl_2$ /MeOH/ $NH_4OH$ :95/4/1), 1,2 g de **10b** (100%).  $F^{\circ}C = 130$ ;  $C_{16}H_{22}FNO_2 = 279,36$ ;  $C\% = 68,78$ ;  $Tr = 68,75$ ;  $H\% = 7,93$ ;  $Tr = 7,89$ ;  $N\% = 5,5,01$ ;  $Tr = 4,97$ ;  $IR = 3140$ ;  $RMN^1H$  60 MHz: 6,90 (m, 3H, arom.); 4,70 (q,  $J = 5,5$ , 1H,  $H_{4a}$ ); 3,65 (m,  $H_{3eq}$ ); 3,30 (m, 1H, éch.  $D_2O$ , OH); 2,16 (s, 6H, 2NCH<sub>3</sub>); 1,10–2,10 (m, 10H). Les préparations des composés **11–22** ont été décrites dans deux mémoires précédents [12].

## Pharmacologie

### Liaison aux récepteurs opiacés

L'étude de la liaison aux récepteurs opiacés  $\mu$  a été effectuée selon la technique décrite par Childers *et al.* [16]: des fractions aliquotes d'homogénat de cerveau de rat (moins le cervelet) ont été incubées en présence de dihydromorphine tritiée (0,7 nM) pendant 40 min à 25°C. L'incubation est suivie d'une filtration sur filtres Whatman GF/C.

La liaison aux récepteurs opiacés  $\kappa$  a été étudiée selon la technique décrite par Kosterlitz *et al.* [17]; l'homogénat est préparé à partir des cervelets de cobaye, les fractions aliquotes sont incubées en présence d'éthylkétocyclazocine tritiée (1 nM) pendant 40 min à 25°C, avant d'être filtrées sur filtres GF/C.

### Test de la plaque chaude

Des souris Swiss femelles, pesant 20–22 g, sont placées une par une sur une plaque de cuivre maintenue à 56°C: la réaction à la douleur se manifeste par le léchage d'une patte ou des pattes antérieures; les souris réagissant en moins de 8 sec sont réparties par groupe et reçoivent les molécules à étudier tandis que le véhicule correspondant est administré à un groupe d'animaux témoins. Le temps de réaction au stimulus douloureux est mesuré 15 et 45 min après l'administration intracérébroventriculaire [18] ou 30 min après l'injection sous-cutanée des composés. Les variations du temps de réaction sont exprimées en pourcentage du temps initial compte tenu de celles du groupe témoin. La  $DA_{100}$  ou dose qui augmente de 100% le temps de réaction est déterminée graphiquement.

## Références

- 1 Casy A.F. & Parfitt R.T. (1986) in: *Opioid Analgesics, Chemistry and Receptors*. Plenum Press
- 2 Laronze J.Y., Laronze J., Patigny D. & Lévy J. (1986) *Tetrahedron Lett.* 27, 489
- 3 Busch N., Combourieu M. & Laigle J.C. (1982) *Br. Fr.* 2 472 569 3 July 1981; *Chem Abstr.* 96, 199519
- 4 Matharu S.S., Rowlands D.A., Taylor J.B. & Wetswood R. (1977) *J. Med. Chem.* 20, 197
- 5 Bird C.W., Chauhan Y.P.S. & Turton D.R. (1981) *Tetrahedron* 37, 1277
- 6 Fleishhacker W., Geita E. & Koehl M. (1981) *Sci. Pharm.* 49, 119
- 7 Labidalle S., Moskowitz H., Reynet A., Vierfond J.M., Miacque M. & Thal C. (1983) *C.R. Acad. Sci.* 297, 657
- 8 Psotta K. & Wiechers A. (1979) *Tetrahedron* 35, 255

- 9 Woodward R.B., Pachter I.J. & Scheinbaum M.L. (1974) *Org. Synth.* 54, 37
- 10 Wick A.E., Felix D., Steen K. & Eschenmoser A. (1964) *Helv. Chim. Acta* 47, 2425
- 11 Labidalle S., Zhang Y.M., Reynet A., Thal C. & Moskowitz H. (1986) *Tetrahedron Lett.* 25, 2861
- 12 Labidalle S., Zhang Y.M., Reynet A., Moskowitz H., Vierfond J.M., Miocque M., Bucourt R. & Thal C. I: (1988) *Tetrahedron* 44, 1159; II: (1988) *Tetrahedron* 44, 1171
- 13 Arias L.A., Adkins S., Nagel C.J. & Bach R.D. (1983) *J. Org. Chem.* 48, 888
- 14 Corey E.J. & Suggs J.W. (1975) *Tetrahedron Lett.* 2647
- 15 Sharpless K.B. & Lauer R.F. (1973) *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2697
- 16 Childers S.R., Creese I., Snowman A.M. & Snyder S.H. (1979) *Eur. J. Pharmacol.* 55, 11
- 17 Kosterlitz H.W., Paterson S.J. & Robson L.E. (1981) *Br. J. Pharmacol.* 73, 939
- 18 Haley T.J. & McCormick W.G. (1957) *Br. J. Pharmacol.* 12, 12