

Pharmacomodulation d'adréno-lytiques α en série benzopyrannique

Geneviève MOUYSET¹, Marc PAYARD^{1*}, Gérard GRASSY¹, Pierre TRONCHE², Hubert DABIRE³, Paule MOUILLE³ et Henri SCHMITT³

¹Département de Chimie Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, 31, allées Jules-Guesde, 31400 Toulouse,

²Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 28, pl. Henri-Dunant, 63001 Clermont-Ferrand Cedex, et

³Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine Broussais et INSERM U228, 15, rue de l'École de Médecine, 75270 Paris Cedex 06, France

(Reçu le 3 juillet 1986, accepté le 2 juin 1987)

Résumé — Un même substituant aminométhylé a été fixé sur quatre hétérocycles oxygénés de la famille du benzopyrane. Deux voies de synthèse ont été utilisées pour chacun de ces composés. Vingt dérivés intermédiaires et quatre dérivés aminométhylés sont décrits et leur structure établie par les procédés spectroscopiques. L'étude pharmacologique a mis en évidence l'intérêt de ces composés sur les récepteurs α -adrénergiques tant en ce qui concerne l'activité que la sélectivité.

Summary — **Pharmacomodulation of α -adrenergic blocking agents by a series of benzopyrans.** *The N-methylpiperidine fragment was associated with four oxygenated heterocycles of the benzopyran ring system. Two different synthesis pathways were used in each case. Twenty intermediate derivatives and four aminomethylated derivatives whose structures were established by spectroscopic data are described. The pharmacological investigation demonstrates the interest of these compounds on the α -adrenergic receptors in light of their activities and selectivities.*

α_1 -adrenergic blocking agents / α_2 -adrenergic blocking agents / piperidinomethyl chromone, chromene and chromane

Introduction

La structure du pipéroxane dont les effets adrénolytiques sont utilisés en clinique humaine a motivé un certain nombre de recherches sur les composés aminométhylés en 2 du benzodioxanne, de ses dérivés ou analogues structuraux. Les résultats les plus récents et aussi les plus intéressants concernent des dérivés imidazoliques [1, 2] dont certains bloquent plus spécifiquement les α_2 -adrénocepteurs: c'est le cas de l'idazoxan [3, 4]; le (diméthoxy-2,6 phénoxy)-2 éthylaminométhyl-2 benzodioxanne, référencé WB 4101, se présente de son côté comme un adrénolytique α_1 [5].

Les analogues structuraux du benzodioxanne ont souvent donné naissance à des dérivés aminométhylés en 2 présentant des propriétés adrénolytiques α ; ainsi en est-il de ceux qui dérivent du cycle chromone [6], du dihydro-2,3 benzofuranne [7], du benzoxathiane [8] et même de la tétralone [9]. Dans le cas du cycle chromanone [10] et du cycle chromone [11], certains dérivés aminométhylés en 3 ont manifesté eux aussi des activités de même nature.

Le présent mémoire vise à compléter les observations précédentes en tentant de préciser le rôle de certains para-

mètres géométriques structuraux. Nous avons choisi quatre composés dont le squelette est un hétérocycle oxygéné: chromone, chromanne, chromène; le substituant retenu est un groupement pipéridinométhylé introduit en différentes positions afin de varier les distances azote—oxygène—cycles aromatiques. Les effets adrénolytiques recherchés par plusieurs méthodes d'études sont comparés.

L'accès à ces composés peut emprunter plusieurs voies selon le Schéma 1 et nécessite le passage par un certain nombre d'intermédiaires dont l'obtention est parfois délicate.

Chimie

La préparation des composés N-pipéridinométhylés **6a—d** est réalisée au départ des acides carboxyliques correspondants qui appartiennent à la série benzopyronique ou benzopyrannique. Deux voies sont utilisées: la première comporte le passage par un chlorure acide, l'amidification, puis la réduction de la fonction carbonylée amidique par l'hydrure de lithium et aluminium; la seconde voie fait appel soit à la

*Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

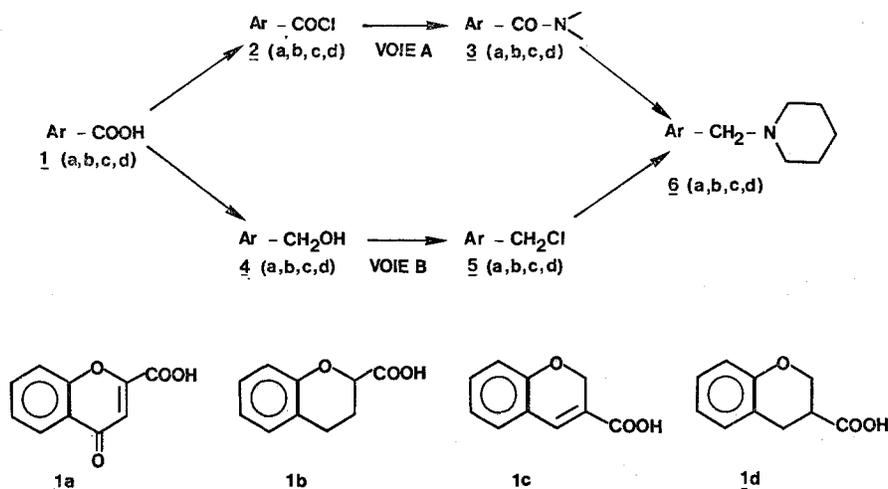


Schéma 1. Accès aux *N*-pipéridinométhyl-dérivés de la famille du benzopyrane.

réduction directe de l'acide carboxylique en alcool primaire par l'hydrure de lithium et aluminium pour les composés **4b—d**, soit à la réduction de l'ester méthylique correspondant par le borohydrure de sodium pour le composé **4a** [12]. L'halogénéation de la fonction alcool primaire est réalisée par le chlorure de thionyle pour les composés **5a—d**. Lors de la réaction de substitution nucléophile des dérivés chlorométhylés **5**, la formation de produits secondaires par duplication ou par bisubstitution est évitée ou diminuée en opérant à température ambiante au sein d'un solvant étheré.

Les bases **6a—d** sont transformées en leurs chlorures correspondants pour les études pharmacologiques.

La préparation des acides carboxyliques **1b—d** figure sur le Schéma 2. Nous ne reprendrons pas la synthèse de l'acide chromone carboxylique-2 **1a** décrit dans la littérature et dont nous avons fait antérieurement une étude approfondie [13]. De même nous avons récemment décrit l'acide

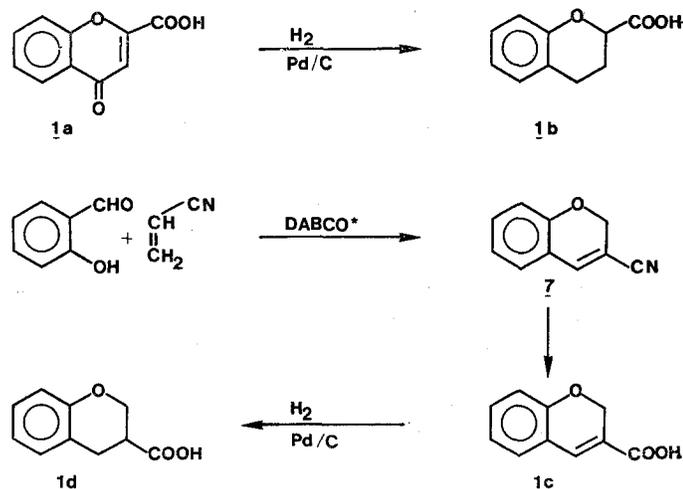


Schéma 2. Préparation des acides carboxyliques de la série benzopyranique. *DABCO: diaza-1,4 bicyclooctane[2,2,2].

1b facilement obtenu par réduction catalytique de l'acide chromone-carboxylique-2 [12].

L'acide carboxylique **1c** est obtenu par hydrolyse alcaline du nitrile correspondant **7** et l'acide **1d** résulte de l'hydrogénation catalytique de **1c**. L'hydrolyse du cyano-3 chromanne obtenu par réduction du cyano-3 chromène **7** conduit d'abord par réaction de rétro-Michaël à des produits d'ouverture de cycle avant l'hydrolyse du nitrile.

Quant au nitrile **7**, il résulte de la condensation de l'hydroxy-2 benzaldéhyde avec l'acrylonitrile par une réaction de Michaël après une réaction de Claisen—Schmitt intramoléculaire.

La structure des composés **6a—d** ainsi que celle de tous les intermédiaires a été prouvée par la spectroscopie infrarouge et de RMN protonique ainsi que par les microanalyses élémentaires. En ce qui concerne les composés **6**, on retrouve d'une façon constante en infra-rouge au voisinage de 2920 cm^{-1} une ou plusieurs bandes correspondant à la vibration des groupements CH et CH_2 et au voisinage de $1580\text{—}1620\text{ cm}^{-1}$ une ou plusieurs bandes correspondant à la vibration du groupement $\text{C}=\text{C}$.

En RMN protonique, certains protons présents dans tous les composés **6** résonnent dans les mêmes conditions et subissent des déplacements très voisins sinon identiques. Il en est ainsi des protons du cycle pipéridinique: on observe un multiplet au voisinage de 1,5 ppm pour les $\text{—CH}_2\text{—}$ non liés à l'atome d'azote, un autre multiplet au voisinage de 2,5 ppm pour les $\text{—CH}_2\text{—}$ du cycle directement liés à l'atome d'azote. Le groupement méthylénique reliant les deux hétérocycles résonne d'une façon variable (Tableau I). Les composés **6b** et **6d** sont des racémiques.

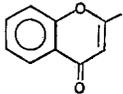
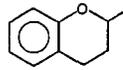
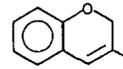
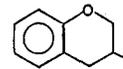
Pharmacologie

Action sur les récepteurs β -adrénergiques chez le rat anesthésié

Les composés **6a**, **6b**, **6c** et **6d**, jusqu'à la dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse, ne modifient pas les actions hypotensive et tachycardisante de l'isoprenaline.

Tableau I. Composés préparés, constantes physiques et données spectroscopiques.

$$\text{Ar} - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array}$$

Composé	Ar	Rdt %	F°C 20 D	Rf [±]	Formule	IR cm ⁻¹	RMN ¹ H	F°C du chlle
6a		96	76	0,39	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	2920 $\bar{\nu}$ (CH et CH ₂) 1650 $\bar{\nu}$ (CO) 1630 $\bar{\nu}$ (C=C)	1,5(m, 6H, (CH ₂) ₃) 2,5(m, 4H, N(CH ₂) ₂) 3,4(s, 1H, -CH=) 7,2-7,6(m, 3H, H ₆ , H ₇ , H ₈ Ar) 8,2(dd, 1H, H ₅ Ar)	218
6b		84	1,5375	0,45	C ₁₅ H ₂₁ NO	2920 $\bar{\nu}$ (CH ₂) 1580,1450 $\bar{\nu}$ (C=C)	1,5(m, 6H, (CH ₂) ₃ et CH ₂) 1,9(m, 2H, Ar-CH ₂) 2,7(m, 6H, N(CH ₂) ₃) 4,2(m, 1H, CH-O) 6,9(m, 4H, Ar)	205
6c		69	1,5594	0,52	C ₁₅ H ₁₉ NO	2931-2720 $\bar{\nu}$ (CH ₂ , CH) 1604,1570 $\bar{\nu}$ (C=C)	1,46(s, 6H, (CH ₂) ₃) 2,35(s, 4H, N(CH ₂) ₂) 2,96(s, 2H, CH ₂) 4,76(s, 2H, OCH ₂) 6,31(s, 1H, -CH=) 6,93(m, 4H, Ar)	240
6d		64	1,5245	0,47	C ₁₅ H ₂₁ NO	2953,2934,2881 $\bar{\nu}$ (CH ₂ , CH) 1581,1488 $\bar{\nu}$ (C=C)	1,33(s, 7H, (CH ₂) ₃ et CH) 2,3(s, 6H, N(CH ₂) ₃ , Ar-CH ₂) 3,4-4,4(m, 2H, OCH ₂) 6,43-7,2(m, 4H, Ar)	210

* Acétate d'éthyle. RMN ¹H (CDCl₃).

Action sur les récepteurs α_1 -adrénergiques chez le rat amyéle

Le composé **6a**, jusqu'à la dose de 10 mg/kg i.v., ne modifie pas la courbe dose—réponse hypertensive de la cirazoline.

A la dose de 1 mg/kg i.v., le composé **6b** [14] déplace significativement et parallèlement vers la droite les courbes dose—réponse hypertensives de la phényléphrine et de la cirazoline. En présence de l'antagoniste, l'effet maximal des deux agonistes peut toujours être retrouvé. Ces résultats suggèrent un antagonisme de type compétitif. Le pA_2 apparent vis-à-vis de la cirazoline est de 4,3.

Le composé **6c**, à 10 mg/kg i.v., déplace significativement vers la gauche la courbe dose—réponse de la cirazoline (Fig. 1A).

A la dose de 3 mg/kg i.v., le composé **6d** déplace significativement et parallèlement vers la droite la courbe dose—réponse de la cirazoline sans modifier l'effet maximal, ce qui suggère un antagonisme de type compétitif (Fig. 1A).

Action sur les récepteurs α_2 -adrénergiques chez le rat amyéle

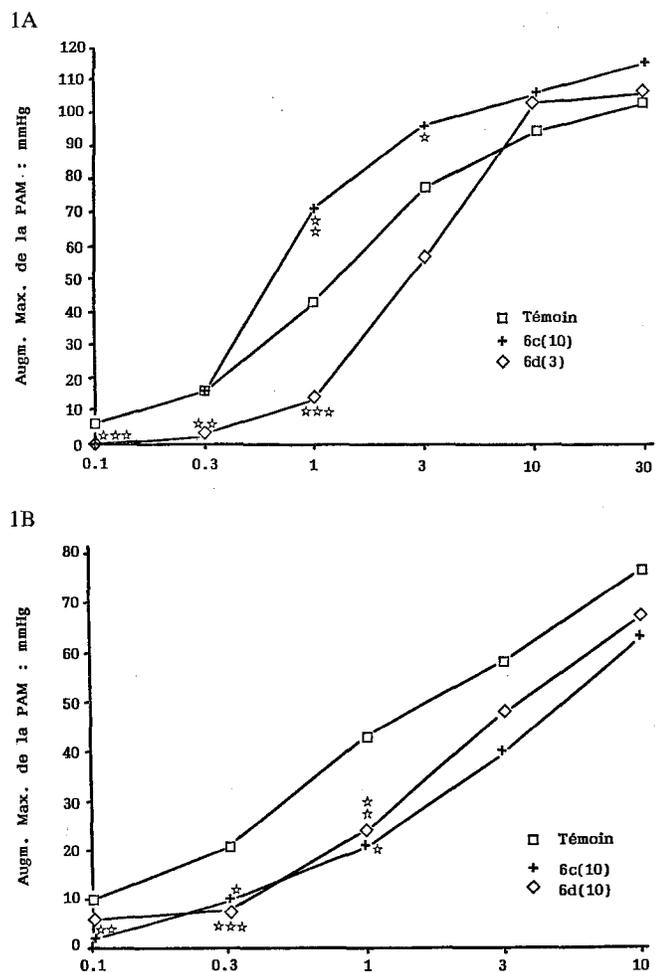
Jusqu'à la dose de 10 mg/kg i.v., le composé **6a** ne modifie pas la courbe dose—réponse hypertensive de l'azépexole. Le composé **6b** (1 mg/kg, i.v.) déplace significativement et parallèlement vers la droite les courbes dose—réponse hypertensives de la clonidine et du M7; l'effet maximal pouvant toujours être retrouvé ce qui suggère un anta-

gonisme de type compétitif [14]. Le pA_2 apparent vis-à-vis du M7 est de 5,07 [14]. Par contre les composés **6c** (10 mg/kg, i.v.) et **6d** (10 mg/kg, i.v.) déplacent significativement et parallèlement vers la droite la courbe dose—réponse de l'azépexole sans modification de l'effet maximal suggérant ainsi un antagonisme de type compétitif (Fig. 1B).

Discussion et Conclusion

Les composés étudiés n'agissant pas sur l'isoprénaline, on peut conclure qu'ils sont dépourvus de propriétés β -bloquantes.

Le Tableau II indique les doses d'agonistes provoquant une augmentation de la pression artérielle de 50 mm Hg (PD_{50}) ainsi que les rapports (f) des PD_{50} en présence et en l'absence de chaque antagoniste. Ce rapport f peut être considéré comme un indice de l'activité des antagonistes sur les récepteurs α postsynaptiques vasculaires. Il est bien entendu qu'un indice plus fiable d'activité des antagonistes est le pA_2 , calculé sur organes isolés, ou le pA_2 apparent. Toutefois, il ne nous a pas semblé intéressant de réaliser ces expériences, sauf pour le produit **6b** [14], vu le peu d'activité de ces produits. En se basant donc sur les valeurs de f , il apparaît que le produit **6a** est inactif sur les récepteurs α_1 - et α_2 -adrénergiques. Le produit **6b** est aussi actif pour



Figs. 1A et 1B. Courbes dose—réponse de la cirazoline (Fig. 1A) et de l'azépevole (Fig. 1B) sur la pression artérielle moyenne (PAM) chez le rat amygélé en l'absence et en présence des composés **6c** (10 mg/kg, i.v.) et **6d** (3 mg/kg, i.v.: Fig. 1A; 10 mg/kg, i.v.: Fig. 1B). Chaque point est la moyenne de 6—8 expériences affectée de l'écart-type à la moyenne. Significativité des résultats: test *t* de Student pour séries non-appariées: **p* < 0,05; ***p* < 0,01 et ****p* < 0,001 lorsqu'on compare à la courbe témoin.

Tableau II. Valeurs des doses d'agonistes augmentant la pression artérielle moyenne de 50 mm Hg (*PD*₅₀) chez le rat amygélé en l'absence et en présence des différents antagonistes étudiés.

Antagonistes (mg/kg, i.v.)	Cirazoline		Azepevole	
	<i>PD</i> ₅₀ (μg/kg)	<i>f</i>	<i>PD</i> ₅₀ (mg/kg)	<i>f</i>
0	1.30	—	1.65	—
Pipéroxane (1)	2.91	2.2	6.44	3.9
6a (10)	—	—	1.40	≈ 1
6b (1)	3.30	2.5	3.80	2.3
6c (1)	1.00	≈ 1	0.85	0.5
6c (3)	1.10	≈ 1	3.60	2.2
6c (10)	0.64	0.5	5.00	3.0
6d (1)	2.00	1.5	—	—
6d (3)	2.60	2.0	1.40	≈ 1
6d (10)	—	—	3.40	2.0

f est le rapport des *PD*₅₀ en présence et en l'absence d'antagoniste.

bloquer les récepteurs α_1 - et α_2 -adrénergiques. Chez le rat amygélé ainsi que sur la portion prostatique du canal déférent du rat, il apparaît aussi actif que le pipéroxane et l'idazoxan [3, 4] sur les récepteurs α_2 -adrénergiques mais plus actif que l'idazoxan sur les récepteurs α_1 -adrénergiques. Le produit **6d** semble plus actif pour bloquer les récepteurs α_1 que les récepteurs α_2 .

L'action du composé **6c** sur la courbe dose—réponse de la cirazoline est inhabituelle. En effet, ce produit déplace parallèlement et significativement vers la gauche la courbe dose—réponse. Il y a donc potentialisation des effets de la cirazoline par **6c**, potentialisation qu'il nous est impossible d'expliquer pour le moment. Par contre, ce produit est un antagoniste compétitif sur les récepteurs α_2 postsynaptiques vasculaires du rat.

En tenant compte des résultats publiés sur le composé **6b** [14], on peut proposer une classification par ordre décroissant d'activité antagoniste pour les deux types de récepteurs α : **6b** > **6d** > **6a** > **6c** pour les récepteurs α_1 et **6b** > **6c** > **6d** > **6a** pour les récepteurs α_2 .

Comparés au pipéroxane, substance de référence [15], seul le composé **6c** apparaît aussi actif sur les récepteurs α_2 postsynaptiques vasculaires du rat, les autres composés étant au moins 10 fois moins actifs que le pipéroxane sur ces récepteurs.

En résumé, les composés étudiés ici sont peu actifs comme antagonistes, exception faite du **6b**, des récepteurs α_1 - et α_2 -adrénergiques postsynaptiques vasculaires du rat. Il convient de noter que le composé **6c**, contrairement aux autres, potentialise les effets constricteurs de la cirazoline mais par contre antagonise ceux de l'azépevole. Ces effets contradictoires demeurent inexplicés et méritent un approfondissement.

Il est difficile d'autre part d'avancer une hypothèse sur l'influence des paramètres structuraux: tout au plus peut-on penser qu'une trop grande planéité de l'hétérocycle oxygéné n'est pas un élément favorable; de même la position en 2 du substituant pipéridinométhyl semble favoriser l'effet antagoniste sur les deux types de récepteurs α . Enfin nos résultats confirment les conclusions récentes de la littérature [16] selon lesquelles la structure du benzodioxane joue un rôle prépondérant dans l'interaction avec les récepteurs α -adrénergiques.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les points de fusion ont été déterminés au banc de Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin—Elmer 983 G en pastilles de bromure de potassium pour les solides et en film pour les liquides. Les spectres de RMN protonique ont été enregistrés sur un appareil Varian A 60, le tétraméthylsilane constituant la référence interne. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central d'Analyse du CNRS: conformes aux normes habituellement admises, elles ne sont pas publiées.

Les *R_f* chromatographiques ont été déterminés sur couche mince de gel de silice F₂₅₄, la détection étant faite par un examen de la plaque en lumière ultraviolette ou par révélation à l'iode. Lorsque nécessaire, la séparation des produits réactionnels a été effectuée par chromatographie moyenne pression sur une colonne de gel de silice 60 (70—230 mesh) à l'aide d'une pompe Duramat Merck.

Les rendements et les points de fusion ou d'ébullition sont précisés en annexe pour chaque composé ou figurent dans le Tableau I.

Cyano-3 Δ 3 chromène 7

Nous avons utilisé la technique décrite dans la littérature [17]. Rdt = 60%. F = 47–48°C. R_f (dichloro-1,2 éthane): 0,72. $C_{10}H_7N$. PM = 157. IR (KBr) cm^{-1} : 2210 ν (CN); 1620 ν (C=C); 1600 et 1450 ν (C=C aromatiques). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 4,75 (s, 2H, CH_2); 6,8–7,6 (m, 5H, $-CH=$ et aromatiques).

Acides carboxyliques 1a–d

La préparation et les données spectroscopiques de l'acide chromone carboxylique-2 **1a** et de l'acide chromanne carboxylique-2 **1b** ont été rapportées, respectivement [13] et [18].

L'acide chromène-carboxylique-3 **1c** est préparé par hydrolyse du nitrile **7** selon le procédé suivant: on introduit 5,75 g de cyano-3 chromène (0,037 mol) dans 75 ml de solution à 10% d'hydroxyde de sodium et on porte à reflux pendant 5 h. Le mélange est refroidi puis acidifié. Le précipité est séparé par filtration, lavé à l'eau et séché.

Rdt = 94%; F = 185°C. R_f (acétate d'éthyle): 0,40. $C_{10}H_8O_3$. PM = 176. IR (KBr) cm^{-1} : 3059–2815: ν (OH); 2570: ν (CH_2 , CH); 1677: ν (CO). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 5,06 (s, 2H, CH_2); 6,9–7,66 (m, 5H, aromatiques et CH); 11,13 (s, 1H, OH).

L'acide chromanne carboxylique-3 **1d** est préparé par hydrogénation catalytique de l'acide insaturé **1c**; on dissout 7 g (0,046 mol) d'acide chromène carboxylique-3 dans 250 ml d'éthanol, introduit 2 g de charbon palladié à 10% et soumet pendant 2 h à l'action de l'hydrogène à la température et à la pression ordinaire. Après filtration, le solvant est évaporé. Le résidu est recristallisé dans le cyclohexane. On recueille 6,3 g d'un produit cristallisé blanc nacré.

1d. Rdt = 90%. F = 128°C. R_f (acétate d'éthyle): 0,85. $C_{10}H_{10}O_3$. PM = 178. IR (KBr) cm^{-1} : 3300–2400: ν (OH); 3027–2911: ν (CH et CH_2); 1685: ν (CO); 1582–1535: ν (C=C). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 3,06 (s, 3H, $CH_2-CH-COO$); 3,96–4,56 (m, 2H, OCH_2);

6,7–7,24 (m, 4H, aromatiques); 11,06 (s, 1H, OH).

Chlorures d'acides carboxyliques 2a–d

La préparation et les données spectroscopiques du chlorure d'acide chromone carboxylique-2 **2a** ont été décrites par l'un de nous [19].

Les chlorures **2b**, **2c** et **2d** sont préparés selon le procédé général suivant: on dissout 0,10 mol d'acide dans 200 ml de cyclohexane auxquels on ajoute 0,2 mol de chlorure de thionyle fraîchement distillé. On porte à reflux pendant 6 h; chasse l'excès de réactif et le solvant sous pression réduite: le résidu huileux est purifié par distillation sous vide poussé.

2b. Rdt = 86%. $E_{0,5\text{ mm}}$: 99–101°C. $[n]_D^{25} = 1,5548$. R_f (dichloro-1,2 éthane): 0,70. $C_{10}H_9O_2Cl$. PM = 196,5. IR (film) cm^{-1} : 3040: ν (CH); 2940, 2820: ν (CH_2 et CH); 1780: ν (COCl); 1580 et 1440: ν (C=C). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,4 (m, 2H, CH_2); 2,7 (m, 2H, $Ar-CH_2$); 4,9 (t, 1H, $O-CH<$); 7,0 (m, 4H, aromatiques).

2c. Rdt = quantitatif. F = 73°C. R_f (dichloro-1,2 éthane): 0,76. $C_{10}H_7O_2Cl$. PM = 194,5. IR (KBr) cm^{-1} : 2926–2850: ν (CH_2 , CH); 1735: ν (CO); 785: ν (C-Cl). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 4,93 (d, 2H, $-O-CH_2$); 6,7–7,4 (m, 4H, aromatique); 8,33 (d, 1H, $Ar-CH=$, $J = 1,2$ Hz).

2d. Rdt = quantitatif. $[n]_D^{25} = 1,5575$. R_f = (dichloro-1,2 éthane): 0,66. $C_{10}H_9O_2Cl$. PM = 196,5. IR (film) cm^{-1} : 2937–2888: ν (CH_2 , CH); 1785: ν (CO); 1582–1488: ν (C=C). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 3,0–3,1 (m, 3H, $CH_2-CH-CO$); 4,33 (t, 2H, $O-CH_2$); 6,67–7,07 (m, 4H, aromatiques).

Amides 3a–d

Le chlorure d'acide (0,025 mol) est dissout dans 150 ml de tétrahydrofurane ou de dichloro-1,2 éthane. On ajoute 4,25 g (0,05 mol) de piperidine et on maintient sous agitation à froid pendant 3–12 h. La solution est filtrée, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux coloré est repris par 100 ml d'eau chlorhydrique et 100 ml de chloroforme. La phase organique est séparée, séchée. Les huiles sont soit distillées, soit purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice et éluées avec du chloroforme.

3a. Rdt = quantitatif. $[n]_D^{25} = 1,5843$. R_f (acétate d'éthyle): 0,65. $C_{15}H_{15}NO_3$. PM = 257. IR (KBr) cm^{-1} : 3067, 3041, 2997, 2959, 2938: ν (CH_2 , CH) 1656, 1647: ν (CO); 1571, 1465: ν (C=C). RMN 1H

($CDCl_3$) δ ppm: 1,7 (m, 6H, $-CH_2-CH_2-CH_2-$); 3,6 (m, 4H, $N(CH_2)_2$); 6,5 (s, 1H, $-CO-CH=$); 7,3–7,9 (m, 3H, H_6 , H_7 , H_8); 8,2 (d, 1H, H_5).

3b. Rdt = 84%. F = 72°C (recristallisé dans l'éther de pétrole). R_f (acétate d'éthyle): 0,64. $C_{15}H_{19}NO_2$. PM = 245. IR (KBr) cm^{-1} : 3040, 2980, 2920, 2840: ν (CH_2 , CH); 1645: ν (CO); 1580, 1490, 1450: ν (C=C). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 1,7 (m, 6H, $(CH_2)_3$); 2,3 (m, 2H, $Ar-CH_2-CH_2$); 2,9 (t, 2H, $Ar-CH_2$); 3,6 (m, 4H, $CO-N<CH_2$; CH_2); 5,8 (t, 1H, $O-CH-CO$); 6,8–7,4 (m, 4H, aromatiques).

3c. Rdt = 87%. F = 22°C. $n_D^{25} = 1,5953$. R_f (acétate d'éthyle): 0,64. $C_{15}H_{17}NO_2$. PM = 243. IR (film) cm^{-1} : 2938, 2858: ν (CH_2 , CH); 1611: ν (CO); 1571–1482: ν (C=C). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65 (s, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2$); 3,58 (s, 4H, $N<CH_2$); 4,88 (d, 2H, $-CH_2$); 6,52 (s, 1H, $-CH=$); 6,76–7,23 (m, 4H, aromatiques).

3d. Rdt = 81%. $[n]_D^{25} = 1,5481$. R_f (acétate d'éthyle): 0,64. $C_{15}H_{19}NO_2$. PM = 245. IR (film) cm^{-1} : 2934–2853: ν (CH_2 , CH); 1641: ν (CO); 1582–1487: ν (C=C). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63 (s, 6H, $CH_2-CH_2-CH_2$); 3,1 (m, 3H, $Ar-CH_2$ et $-CH-CO$); 3,53 (s large, 4H, $N<CH_2$); 4,17 (m, 2H, OCH_2); 6,67–7,23 (m, 4H, aromatiques).

Dérivés hydroxyméthylés 4a–d

La préparation des hydroxyméthyl-2 chromones **4a** et **4b** et leurs constantes physiques ont été décrites [12].

Dans les autres cas, on dissout 0,012 mol d'acide dans 200 ml d'éther anhydre auquel on ajoute 0,013 mol d'hydrure de lithium et aluminium. On laisse réagir 4 h. L'excès d'hydrure est neutralisé par du méthanol. Après évaporation de l'éther, le résidu est repris par de l'eau et du chloroforme. La phase chloroformique évaporée abandonne le dérivé hydroxyméthylé. Ce dernier est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, le dichloro-1,2 éthane servant d'éluant.

4c. Rdt = 71%. $[n]_D^{25} = 1,5829$. R_f (acétate d'éthyle): 0,65. $C_{10}H_{10}O_2$. PM = 162. IR (film) cm^{-1} : 3302: ν (OH); 2878–2811: ν (CH_2 , CH); 1568–1541–1453: ν (C=C). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 2,72 (s, 1H, OH); 4,13 (s, 2H, CH_2OH); 4,77 (s, 2H, CH_2O); 6,33 (s, 1H, $CH=$); 7,17–7,23 (m, 4H, aromatiques).

4d. Rdt = 66%. $[n]_D^{25} = 1,5519$. R_f (dichloro-1,2 éthane): 0,23. $C_{10}H_{12}O_2$. PM = 164. IR (film) cm^{-1} : 3355–3311: ν (OH); 2882–2835: ν (CH_2 , CH); 1547–1457: ν (C=C). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45–2,27 (m, 1H, $-CH=$); 2,53–2,77 (s, 2H, $ArCH_2$); 3,03 (s, 1H, OH); 3,61 (d, 2H, CH_2OH); 3,73–4,37 (m, 2H, CH_2-O); 6,6–7,12 (m, 4H, aromatiques).

Dérivés chlorométhylés 5a–d

A 0,06 mol de dérivé hydroxyméthylé dissout dans 250 ml de chloroforme, on ajoute 6 ml (0,08 mol) de chlorure de thionyle; le mélange est agité pendant 10 h à la température du laboratoire; l'excès de réactif et le solvant sont évaporés; le résidu est recristallisé dans le cyclohexane ou distillé dans le cas des huiles.

5a. Rdt = 59%. F = 112–113°C. R_f (dichloro-1,2 éthane): 0,22. $C_{10}H_7O_2Cl$. PM = 194,5. IR (KBr) cm^{-1} : 3017, 2979, 2926: ν (CH); 1623: ν (CO); 1596, 1430 ν (C=C). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 4,47 (s, 2H, CH_2Cl); 6,43 (s, 1H, $-CH-$); 7,3–7,67 (m, 3H, aromatiques); 8,21 (d, 1H, aromatique).

Le point de fusion ci-dessus ne correspond pas à celui de 127°C mentionné par Offe [20]; il faut remarquer que ce dernier prépare la chlorométhyl-2 chromone par halogénéation de la méthyl-2 chromone en présence d'oxyde de manganèse. Cette dernière méthode conduirait plutôt aux dérivés halogénés en position 3. Winter [21] en utilisant le brome dans les mêmes conditions obtient ainsi la bromo-3 méthyl-2 chromone au lieu de la bromométhyl-2 chromone décrite par erreur par Offe.

5b. Rdt = 34%. $E_{0,1\text{ mm}}$ = 96°C. $[n]_D^{25} = 1,5562$. R_f (chlorure de méthylène): 0,79. $C_{10}H_{11}OCl$. PM = 182,5. IR (film) cm^{-1} : 3050: ν (CH); 2950–2850: ν (CH, CH_2); 1610, 1580, 1490: ν (C=C). RMN 1H ($CDCl_3$) δ ppm: 1,8 (m, 2H, $-CH_2$); 2,6 (m, 2H, $Ar-CH_2<$); 3,5 (d, 2H, CH_2Cl); 4,0 (m, 1H, $-OCH=$); 6,6–7,2 (m, 4H, aromatiques).

5c. Rdt = 92%. $E_{0,1\text{ mm}}$ = 92–103°C. $[n]_D^{25} = 1,6001$. R_f (dichloro-1,2 éthane): 0,88. $C_{10}H_9OCl$. PM = 180,5. IR (film) cm^{-1} : 3043: ν (CH); 2949, 2847, 2835: ν (CH et CH_2); 1657, 1605, 1576, 1484:

ν (C=C). RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 4,1 (s, 2H, O—CH₂); 4,8 (s, 2H, —CH₂Cl); 6,4 (s, 1H, —CH=); 6,6—7,2 (m, 4H, aromatiques).

5d. Rdt = 88%. $[\eta]_{25}^{20} = 1,5682$. R_f (dichloro-1,2 éthane): 0,46., $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{OCl}$. PM = 182,5. IR (film) cm^{-1} : 3023: ν (CH); 2995, 2989, 2882, 2846: ν (CH₂ et CH); 1573, 1549, 1458: ν (C=C). RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2,5 (m, 1H, —CH=); 2,8 (m, 2H, Ar—CH₂); 3,9—4,3 (m, 4H, OCH₂ et CH₂Cl); 6,8—7,2 (m, 4H, aromatiques).

N-Pipéridinométhyl chromone, chromanne, chromène 6a—d

Les composés 6a et 6b sont originaux. Le composé 6d décrit comme dépressur a été obtenu dans la littérature [17] par hydrogénation directe du composé 6c, ce dernier n'a été décrit que par la voie A qui ne fournit pas toujours un produit pur.

Voie A. On dissout 0,02 mol d'amide 3 dans 150 ml d'éther anhydre et introduit par petites portions dans la solution 2 g (0,54 mol) d'hydrure de lithium et aluminium. L'agitation est maintenue pendant 3 h, l'excès de réactif est neutralisé par addition de 50 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange est lavé à l'eau. Après séparation, la phase organique est séchée puis évaporée à sec. Les dérivés 6 sont obtenus à l'état de bases sous forme huileuse. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne, car l'alcool 4 accompagne le dérivé 6 obtenu. Cependant la voie A ne peut être utilisée pour 6a, l'hydrure détruisant le cycle benzopyronique.

Voie B. A une solution de 0,02 mol de dérivé chlorométhylé dans 200 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 0,04 mol de pipéridine. On maintient 72 h sous agitation à température ambiante, sépare le précipité par filtration, chasse le solvant sous pression réduite. Le résidu est repris par 250 ml d'éther de pétrole à chaud; la solution est filtrée puis le solvant est chassé. On obtient ainsi la base sous forme d'huile sauf pour 6a. La base, dissoute dans l'éther éthylique, est transformée en chlorhydrate par addition d'éther chlorhydrique puis chauffage à reflux. Le précipité lavé à l'acétone est recristallisé dans l'isopropanol.

Les caractères physiques des bases et le point de fusion des chlorhydrates 6a—6d sont regroupés dans le Tableau I.

Pharmacologie

Des rats Wistar mâles (300—400 g) sont anesthésiés par le pentobarbital (60 mg/kg, i.p.) et placés sous respiration artificielle (pompe Ideal Palmer; 40 cycles/min; 1 ml/100 g).

Une canule est introduite dans la veine fémorale pour l'injection i.v. des substances. Une seconde canule est introduite dans l'artère carotide et reliée à un capteur de pression Statham P23 ID pour l'enregistrement de la pression artérielle. Cette dernière est inscrite sur un enregistreur Gould 2400. La pression artérielle moyenne est électriquement intégrée à partir du signal de la pression artérielle instantanée.

Dans certaines expériences, les animaux sont amyélés selon la technique de Shipley et Tilden [22].

La cirazoline (Synthelabo) ou la phényléphrine (C. H. Boehringer Ingelheim), agonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques, sont injectées en doses croissantes (0,1—30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v., pour la cirazoline; 1—1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v., pour la phényléphrine) chez les animaux ayant reçu, 15 min avant, du NaCl 0,9% (courbe dose—réponse témoin) ou 1, 3 ou 10 mg/kg, i.v., de l'antagoniste à étudier. Les injections sont réalisées à des intervalles suffisants pour que la pression artérielle revienne à son niveau initial.

On réalise la même expérience avec l'azépexole (C. H. Boehringer Ingelheim), la clonidine (C. H. Boehringer Ingelheim) ou le M7 [(N,N-diméthylamino-2 dihydroxy-5-6 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène), Synthelabo], agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques (0,1—10 mg/kg, i.v., respectivement).

L'isoprénaline (Winthrop), agoniste des récepteurs β -adrénergiques est injectée à dose unique (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.) avant et 10 min après chaque dose d'antagoniste (1, 3 ou 10 mg/kg, i.v.).

Les résultats représentent les moyennes de 6—8 expériences affectées de l'écart-type à la moyenne. Un test *t* de Student pour séries non appariées est utilisé pour calculer la significativité des résultats.

Références

- Chapleo C. B. & Myers P. L. (1981) *Tetrahedron Lett.* 22, 4839—4842
- Chapleo C. B., Myers P. L., Butler R. C. M., Doxey J. C., Roach A. G. & Smith C. F. C. (1983) *J. Med. Chem.* 26, 823—832
- Mouille P., Dabire H., Fournier B. & Schmitt H. (1982) *J. Pharmacol. (Paris)* 13, 389—397
- Dabire H., Dausse J. P., Mouille P., Schmitt H. & Meyer P. (1983) *Eur. J. Pharmacol.* 86, 87—90
- Dewar G. H., Kapur H. & Mottram D. R. (1983) *Eur. J. Med. Chem.* 18, 286—290
- Nicholl G. P. & Shapero M. (15 Nov. 1972) Br. Pat. 1.296.431
- Nicholl G. P. & Shapero M. (15 Dec. 1966) S. African Pat. 6.707.290
- Melchiorre C., Brasili L., Giardina D., Pignini M. & Strappaghetti G. (1984) *J. Med. Chem.* 27, 1535—1538
- Hofferber E. (1982) *Drugs Future* 7, 231—234
- Khanna J. M., Tandon Z. K., Kar K. & Sur N. (1985) *Indian J. Chem.* 24B, 71—77
- Rastogi M. K., Chaudhary K., Kapoor R. P. & Garg C. P. (1978) *Indian J. Chem.* 16B, 895—897
- Payard M., Mouysset G., Tronche P., Bastide P. & Bastide J. (1985) *Eur. J. Med. Chem.* 20, 117—120
- Payard M. (1974) Thèse Doctorat ès-Sciences Pharmaceutiques, Clermont-Ferrand, Bloc Santé Ed.
- Mouille P., Payard M., Henry P., Tronche P. & Schmitt H. (1985) *J. Pharmacol. (Paris)* 16, 181—189
- Mouille P., Dabire H., Fournier B. & Schmitt H. (1981) *Eur. J. Pharmacol.* 73, 367—370
- Strappaghetti G. & Brasili L. (1986) *Farmaco Ed. Sci.* 41, 794—800
- Gupta M. C., Pratap R., Prasad C. R. & Anand N. (1982) *Indian J. Chem.* 21B, 344—347
- Witiak D. T., Stratford E., Nazareth R., Wagner G. & Feller R. D. (1971) *J. Med. Chem.* 14, 758—766
- Payard M. (1973) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2392—2393
- Offe H. A. (1938) *Chem. Ber.* 71B, 1837
- Winter C. W. & Hamilton C. S. (1952) *J. Am. Chem. Soc.* 74, 3999
- Shipley R. E. & Tilden J. M. (1947) *Proc. Exp. Biol. Med.* 64, 453—455