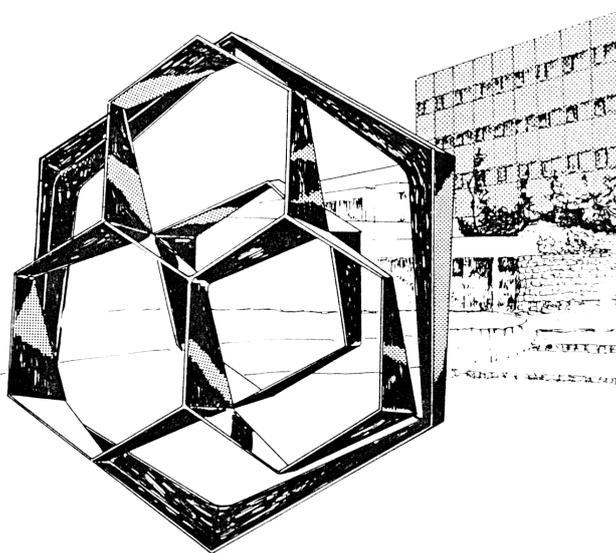


FACULTE DES SCIENCES
Département de Chimie

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique
Promoteur : Prof. Bernard Pirotte

Synthèses de modulateurs allostériques positifs
des récepteurs AMPA et kaïnate
Série des « 1,4-benzothiazines 1,1-dioxyde »



Année académique 2017-2018

Dissertation présentée par
Arnaud VIVEGNIS
en vue de l'obtention du diplôme de
Master en Sciences Chimiques

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce mémoire, de près ou de loin.

Je souhaite tout d'abord remercier le professeur Bernard Pirotte de m'avoir initié à la Chimie Pharmaceutique et de m'avoir accueilli au sein de son service afin de réaliser ce travail.

Un tout grand merci également à Pierre Francotte pour m'avoir guidé, conseillé et accompagné tout au long de ce projet et d'avoir pris le temps de répondre à mes questions.

Je tiens aussi à remercier l'ensemble des membres du service de Chimie Pharmaceutique pour leur accueil.

Pour terminer, je tiens à remercier mes amis, ma sœur Betsy et Martin Gerday pour m'avoir aidé à la réalisation de cette épreuve en relisant mon mémoire malgré leur emploi du temps chargé.

Table des matières

Objectif du travail	1
1 Introduction.....	2
1.1 Le système nerveux	2
1.1.1 Les neurones	2
1.1.1.1 La communication au sein d'un neurone.....	4
1.1.1.2 Le potentiel de repos.....	5
1.1.1.3 Le potentiel d'action.....	6
1.1.2 Les neurotransmetteurs.....	8
1.1.2.1 L'acétylcholine.....	9
1.1.2.2 Les amines biogènes.....	10
1.1.2.2.1 Noradrénaline.....	10
1.1.2.2.2 Dopamine et sérotonine	10
1.1.2.3 Les neuropeptides.....	10
1.1.2.4 Les gaz.....	10
1.1.2.5 Les acides aminés.....	10
1.1.2.5.1 L'acide γ -aminobutyrique.....	11
1.1.2.5.2 Glycine.....	12
1.1.2.5.3 L'acide glutamique.....	12
1.1.3 Les récepteurs membranaires.....	13
1.1.3.1 Les récepteurs membranaires métabotropiques	13
1.1.3.2 Les récepteurs membranaires ionotropiques	15
1.1.3.2.1 Les canaux ioniques	15
1.1.3.2.2 GABA.....	17
1.1.3.2.3 Au glutamate	17
1.2 Intérêt pharmacologique	20
1.2.1 Maladie d'Alzheimer.....	20
1.2.2 Implication des récepteurs ionotropiques.....	21
1.2.3 Modulateurs allostériques.....	21
1.2.4 Modulateurs allostériques positifs du récepteur membranaire AMPA.....	24
1.2.4.1 MAP de type I.....	26
1.2.4.2 MAP de type II.....	27
1.2.4.3 Benzamides et analogues	28
1.2.4.4 Racétam.....	29
1.2.4.5 Biarylpropylsulfonamides	29
1.2.4.6 Benzothiadiazines dioxydes	30
1.2.4.7 Benzothiazines	31
2 Stratégie et discussion.....	33
2.1 Stratégie de synthèse.....	33
2.2 Synthèse des 2,4-dihydrobenzothiazines.....	34
2.2.1 Synthèse des 2-aminobenzenethiols.....	34
2.2.2 Synthèse de la 2 <i>H</i> -1,4-benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-one.....	35
2.2.3 Synthèse de la 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazine.....	35
2.2.4 Réduction de la 2 <i>H</i> -1,4-benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-one.....	36
2.2.5 Oxydation de la 2 <i>H</i> -1,4-benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-one.....	36
2.2.6 Oxydation de la 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazine.....	37
2.2.7 Réduction de la 1,1-dioxyde-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-one.....	37
2.2.8 Acylation de la 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazine	38
2.2.9 Acylation de la 1,1-dioxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazine.....	38
2.2.10 Réduction de la 4-acétyl-1,1-dioxy-3,4-dihydro-1,4-benzothiazine.....	39
2.2.11 Réactions au micro-onde.....	39

2.3	Méthodes de purification	41
2.4	Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire	41
3	<i>Conclusions et perspectives</i>	42
3.1	Conclusions.....	42
3.2	Perspectives.....	43
	<i>Bibliographie</i>	44
	ANNEXES	49
	Spectres RMN ¹ H des composés synthétisés	49

Liste des figures

Figure 1 : représentation de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde	1
Figure 2 : système nerveux chez l'Homme ¹	2
Figure 3 : structure générale d'un neurone ²	2
Figure 4 : les différents types de neurones, en rouge l'axone et en noir, le corps ainsi que les dendrites ⁵	3
Figure 5 : représentation d'une synapse ⁶	4
Figure 6 : représentation des flux d'ions au travers de la membrane plasmique ⁸	5
Figure 7 : principe du potentiel de membrane ⁵	6
Figure 8 : propagation du potentiel d'action dans le cas d'un neurone ⁸	7
Figure 9 : une synapse chimique ⁹	7
Figure 10 : sécrétion et émission de l'ACh ¹¹	9
Figure 11 : métabolisation du GABA ¹⁸	11
Figure 12 : schéma reprenant la métabolisation et la sécrétion du GABA ¹⁹	12
Figure 13 : métabolisme du neurotransmetteur glutamate ²²	13
Figure 14 : action des récepteurs couplés aux protéines G ²⁴	14
Figure 15 : structure des sous-unités α et β . La sous-unité α étant composée de quatre domaines	15
Figure 16 : structure d'un canal potassique	16
Figure 17 : structure d'un canal calcique ⁴¹	16
Figure 18 : structure d'un canal chlorure	17
Figure 19 : représentation du récepteur GABA. (A) la sous-unité et (B) l'arrangement des sous-unités autour du port	17
Figure 20 : représentation des différentes structures des récepteurs au glutamate	18
Figure 21 : représentation de l'AMPA	18
Figure 22 : représentation du NMDA	19
Figure 23 : représentation du kaïnate	19
Figure 24 : représentations d'une portion de la famille des MA de la classe des benzodiazépines ⁵⁹	22
Figure 25 : représentation de la mémantine	23
Figure 26 : représentation de la phencyclidine	23
Figure 27 : structure du récepteur AMPA ⁶⁶	24
Figure 28 : exemples de modulateurs allostériques positifs de type I du récepteur AMPA	26
Figure 29 : exemples de modulateurs allostériques positifs de type II du récepteur AMPA	27
Figure 30 : représentation de la classe des benzamides et substances apparentées	28
Figure 31 : représentation de la famille des racétams	29
Figure 32 : classe des biarylpropylsulfonamides	29
Figure 33 : représentation de la cyclothiazide (A) et de composé IDRA21 (B)	30
Figure 34 : représentation de différents essais réalisés sur la classe des thiadiazines 1,1-dioxydes	30
Figure 35 : représentation de la 7-chloro-4-(2-fluoroéthyl)-3,4-dihydro-2H-benzothiazine 1,1-dioxyde	31
Figure 36 : représentation schématique des différentes démarches envisagées	33
Figure 37 : représentation schématique du montage de la colonne utilisée	41
Figure 38 : délocalisation du doublet électronique de l'azote	42

Figure 39 : spectre RMN ^1H de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau	49
Figure 40 : spectre RMN ^1H de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau	50
Figure 41 : spectre RMN ^1H de la 2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one 1,1-dioxyde, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau	51
Figure 42 : spectre RMN ^1H de la 2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau	52
Figure 43 : spectre RMN ^1H de la 2-chloro-N-(2-mercaptophenyl)acetamide, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau	53
Figure 44 : spectre RMN ^1H de la 2-aminobenzenethiol, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau.....	54
Figure 45 : spectre RMN ^1H de la N-acétyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-1,4-benzothiazine, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau	55
Figure 46 : spectre RMN ^1H de la 4-éthyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-1,4-benzothiazine, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau	56

Liste des tableaux

Tableau 1 : potentiel membranaire en les différentes espèces ioniques présentes dans la membrane à 20 °C	4
Tableau 2 : les cinq groupes de neurotransmetteurs	8

Objectif du travail

De manière générale, l'objectif de ce mémoire est de synthétiser des analogues par substitution isostérique de produits connus que sont les benzothiadiazines dioxydes afin d'observer l'effet. Ces analogues sont les benzothiazines dioxydes, des modulateurs allostériques positifs des récepteurs AMPA et kainate. Pour réaliser cette recherche, nous allons nous inspirer de travaux déjà effectués sur les benzothiadiazines. Ces travaux ont rendu des résultats encourageants en matière de traitement et de prévention pour la maladie d'Alzheimer ce qui a poussé le Laboratoire de Chimie Pharmaceutique à investiguer les benzothiazines dioxydes en tant que MAP, que vous pouvez retrouver dans la figure suivante.

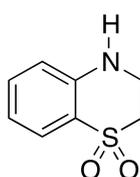


Figure 1 : représentation de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde

L'approche particulière de ce mémoire est de partir d'une exemplification plus nette de la série des benzothiazines dioxyde pour arriver à la synthèse de toute une série de composés. Pour ce faire, nous avons démarré nos analyses à l'aide de composés relativement simples en les fonctionnalisant de différentes façons et à différentes étapes du chemin réactionnel afin d'en déterminer la meilleure voie de synthèse. Les composés ainsi synthétisés seront ensuite élués sur une colonne en silice afin d'isoler les produits des réactions en vue de leurs identifications par RMN ^1H .

Afin d'analyser les perspectives de ce mémoire, nous avons décidé de diviser ce travail en différentes parties. La première partie de ce mémoire sera consacrée à l'introduction des concepts théoriques sur le système nerveux, la mémoire et *in fine* l'intérêt pharmacologique de cette série de composés. Ensuite viendra la partie dédiée à la synthèse de ces composés. Cette partie sera suivie de celle analysant les résultats de notre recherche. Enfin, nous tâcherons de conclure ce travail et de réaliser des perspectives pour les recherches futures.

1 Introduction

1.1 Le système nerveux

Le système nerveux (SN), comme il vous est présenté dans la Figure 2, est responsable de la coordination entre les stimuli extérieurs et de la coordination entre les parties du corps. Il est constitué du système nerveux central (SNC) composé du cerveau et de la moelle épinière et du système nerveux périphérique (SNP) composé des nerfs et des ganglions nerveux¹.

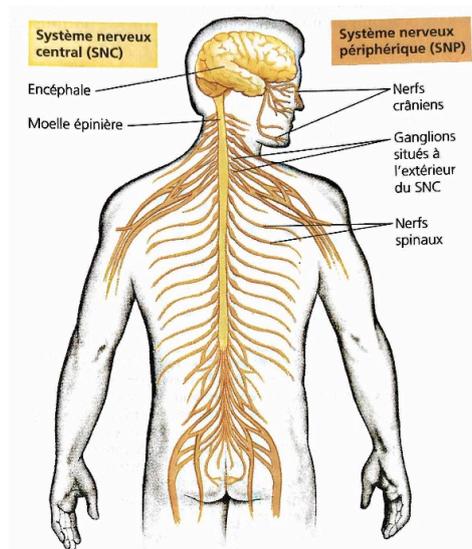


Figure 2 : système nerveux chez l'Homme¹

1.1.1 Les neurones

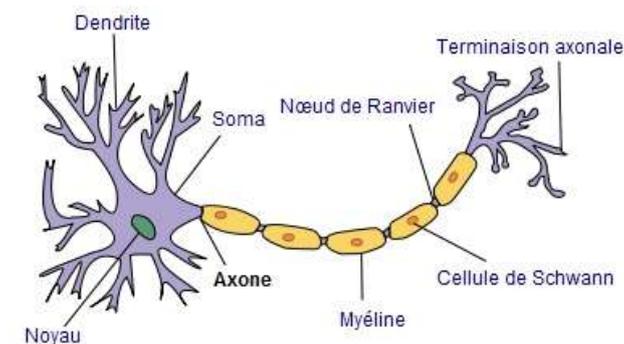


Figure 3 : structure générale d'un neurone²

Le neurone est la cellule à la base du système nerveux (Figure 3), il en constitue l'unité fonctionnelle².

Il est composé de la cellule qui contient le noyau ; les dendrites, des ramifications d'où provient l'information et d'un axone qui permet la transmission de l'information jusqu'au prochain neurone.

Le long de l'axone, on retrouve aussi des cellules gliales (dont les cellules de Schwann) qui servent de soutien aux neurones, elles synthétisent de la myéline qui isolent l'axone, elles nourrissent le neurone et régulent la composition du liquide extracellulaire ainsi que les Nœuds (ou étranglement) de Ranvier qui sont des amincissements de la couche de myéline qui permet d'augmenter la vitesse de transmission de l'influx nerveux³.

Il existe trois types de neurones qui assurent la conduction de l'influx nerveux, un signal bioélectrique qui caractérise l'information (Figure 4). Ils sont séparés en fonction du nombre de synapses qu'ils possèdent. En fonction du nombre de ramifications de l'axone qu'ils possèdent, ils peuvent communiquer avec plusieurs autres neurones ; on distingue les neurones sensitifs (situés dans un ganglion sensitif, servant à la perception du stimulus), les interneurons (transmettent l'information entre deux neurones) et les neurones moteurs (directement joints à un muscle)⁴.

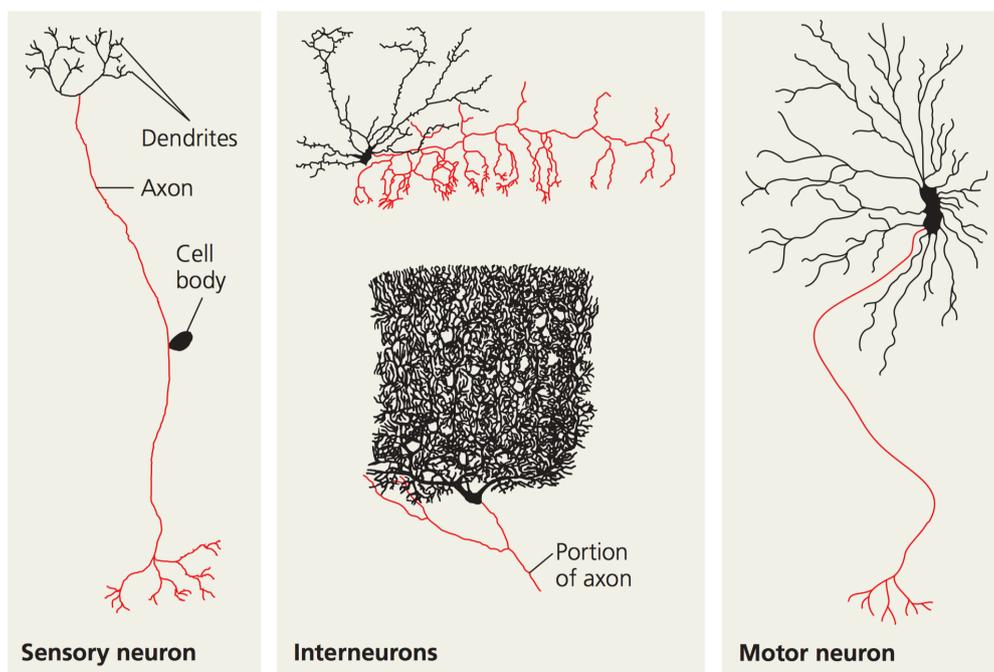


Figure 4 : les différents types de neurones, en rouge l'axone et en noir, le corps ainsi que les dendrites⁵

Ils communiquent l'information entre eux via une jonction appelée synapse⁴ (Figure 5) qui peut être de deux sortes, selon le moyen de communication :

- Les synapses chimiques (ici représentées) qui communiquent l'information au travers d'un neurotransmetteur, un messager chimique.
- Les synapses électriques qui, quant à elles, communiquent au travers d'un influx électrique. Elles sont alors collées ensemble et présentent des jonctions de type GAP.

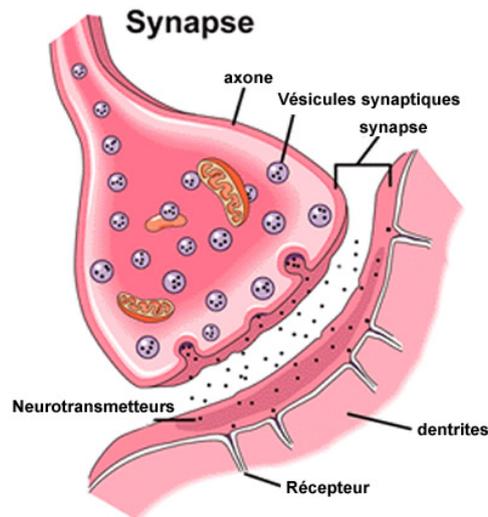


Figure 5 : représentation d'une synapse⁶

1.1.1.1 La communication au sein d'un neurone

À l'inverse du système endocrinien, dont le signal se propage au travers d'hormones dans tout le corps, le signal dans le système nerveux est un influx électrique qui longe l'axone jusqu'aux cellules auxquelles il est relié grâce aux les synapses.

Au sein du corps humain, une différence de concentration en ions existe de part et d'autre de la membrane cellulaire. Avec la loi de Nernst (cf. l'équation ci-dessous), on peut calculer le potentiel membranaire (E, en mV) d'un couple d'ions qui existe entre les deux compartiments de la cellule du neurone, et donc, de l'axone⁷.

$$E = -\frac{RT}{znF} \log \frac{C_{externe}}{C_{interne}} = 62 \log \frac{C_{externe}}{C_{interne}}$$

Où T est la température absolue, R la constante des gaz parfaits, F la constante de Faraday, z le signe de l'ion, n sa valence et C la concentration de l'espèce considérée (mol.L⁻¹).

Pour R=8,314 J.mol⁻¹.K⁻¹, T=310 K, F=96485 C.mol⁻¹ on a :

Tableau 1 : potentiel membranaire en les différentes espèces ioniques présentes dans la membrane à 20 °C

Ion	[Milieu Extracellulaire] (mM)	[Cytoplasme] (mM)	Ratio ([Milieu Extracellulaire]:[Cytoplasme])	E (mV)
Na ⁺	150	15	10:1	+60
K ⁺	5	150	1:30	-90
Cl ⁻	110	7	15:1	-70

On observera alors un flux net entrant pour le Na^+ , sortant pour le K^+ , sortant pour le Cl^- (Figure 6).

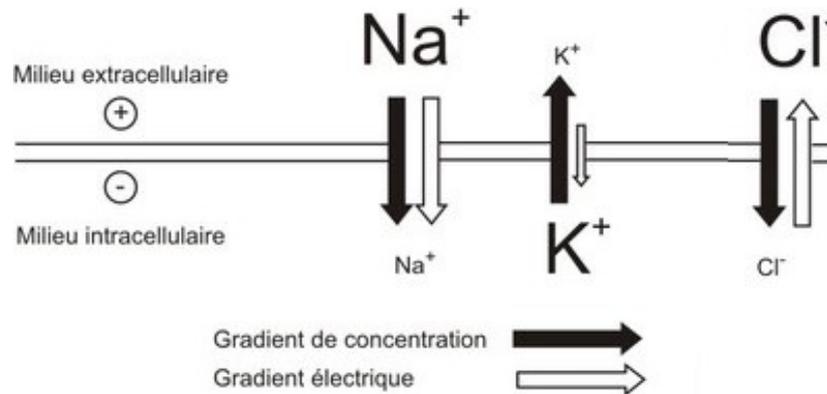


Figure 6 : représentation des flux d'ions au travers de la membrane plasmique⁸

Le potentiel membranaire résulte de tous ces différents flux d'ions qui sont générés au moyen de gradients de concentration de part et d'autre de la membrane au travers de pores ou de canaux.

On peut aussi faire la distinction entre deux potentiels, celui de repos et celui d'action :

1.1.1.2 Le potentiel de repos

Le potentiel de repos est la valeur du potentiel lorsque le neurone n'est pas soumis à une excitation, c'est-à-dire lorsqu'il ne transmet pas d'influx nerveux ; il provient des gradients de concentration de part et d'autre de la membrane générés au travers de canaux ioniques ou de pompes à ions. Au repos, la majorité des canaux sodiques et calciques étant fermés, le potentiel de repos est majoritairement dû aux canaux potassiques (Figure 7). Il apparaît une charge négative nette à l'intérieur de la membrane⁶.

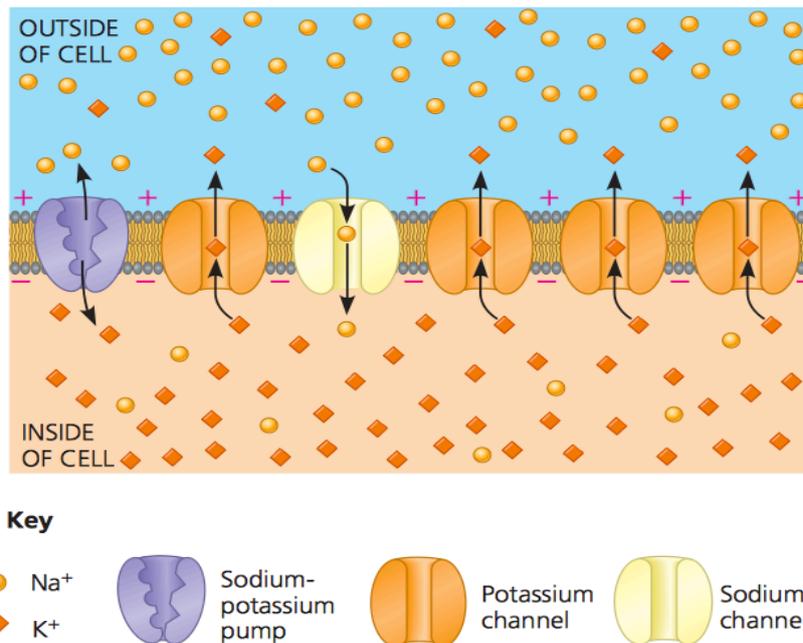


Figure 7 : principe du potentiel de membrane⁵

1.1.1.3 Le potentiel d'action

Le potentiel d'action correspond à l'influx nerveux. Lorsque le neurone reçoit un influx, il se produit une ouverture des canaux potassiques, se traduisant en une hyperpolarisation de cette zone rendant l'intérieur de la membrane plus négatif qu'auparavant.

À l'inverse, il se produit aussi une dépolarisation de la membrane locale due à l'ouverture d'autres canaux (par exemple sodiques) en rendant l'intérieur de la cellule moins négatif qu'auparavant dû à un phénomène de diffusion⁸.

Ce potentiel d'action se transmet au moyen d'un type de canaux appelés tensiodépendants dont l'ouverture est contrôlée par les variations du potentiel de la membrane, par exemple, les canaux sodiques étant de ce type, lors d'une phase de dépolarisation due à une entrée de Na⁺, la phase de dépolarisation se voit accrue, permettant l'ouverture de plus de canaux et donc d'augmenter le courant qui circule.

Lorsque cette dépolarisation est assez intense pour atteindre une valeur seuil qui va enclencher un nouveau potentiel d'action voisin et ainsi de suite. La phase de dépolarisation due à l'entrée d'ions Na⁺ est quasi immédiatement suivie d'une phase de repolarisation via la sortie d'ions K⁺ et dans cette zone les canaux ioniques sodiques sont inactifs, ainsi, le sens de la propagation de l'influx nerveux est unique (Figure 8).

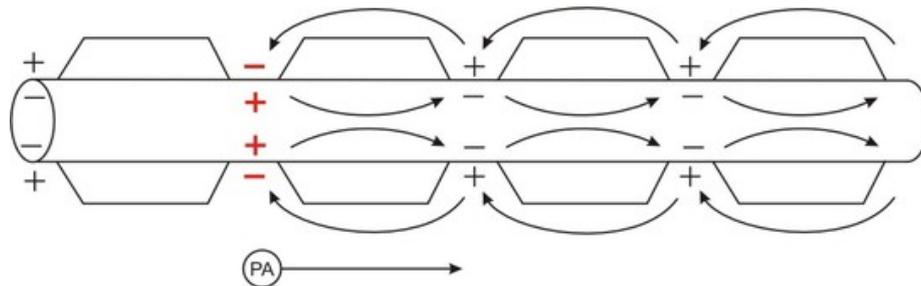


Figure 8 : propagation du potentiel d'action dans le cas d'un neurone⁸

Le long de l'axone, la propagation du potentiel d'action se fait par conduction saltatoire, car il semble sauter d'un nœud de Ranvier à un autre.

Lorsque l'influx nerveux arrive au niveau du bouton présynaptique au bout d'une des ramifications de l'axone, le neurotransmetteur va être synthétisé, puis stocké dans des vésicules synaptiques. Cet influx va aussi provoquer l'ouverture de canaux calciques, le Ca^{2+} qui va entrer dans le neurone va permettre la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane du bouton présynaptique, ce qui aura pour effet de libérer le neurotransmetteur dans la fente synaptique.

Ce messager va alors diffuser dans la fente synaptique ; jusqu'aux récepteurs présents sur la membrane postsynaptique et se fixer sur ses récepteurs spécifiques (Figure 9)⁹.

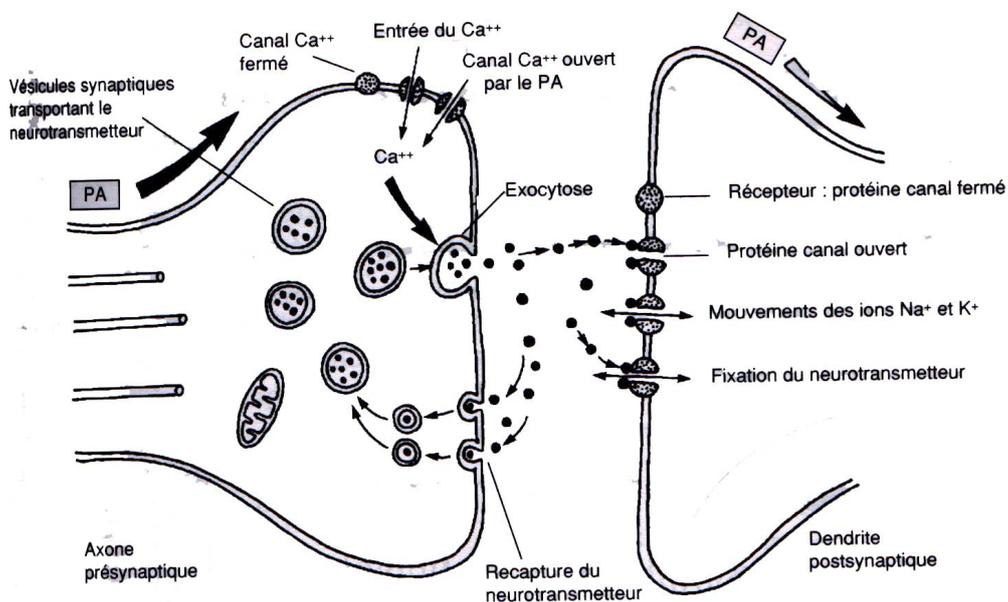


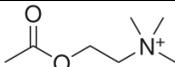
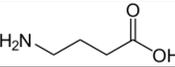
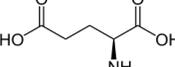
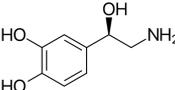
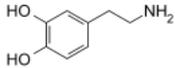
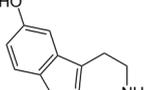
Figure 9 : une synapse chimique⁹

Une fois le messager fixé, il va y avoir une ouverture du canal, ce qui va permettre de laisser les ions diffuser selon leur gradient de concentration entre le milieu extracellulaire et la dendrite postsynaptique.

1.1.2 Les neurotransmetteurs

Les différentes molécules chimiques responsables de la communication entre les neurones sont appelées neurotransmetteurs et ils sont classés en cinq groupes (Tableau 2)¹⁰.

Tableau 2 : les cinq groupes de neurotransmetteurs¹⁰

Groupe	Exemple	Structure
Acétylcholine		
Acides aminés	Acide γ -aminobutyrique	
	Glycine	
	Acide glutamique	
Amines biogènes	Noradrénaline	
	Dopamine	
	Sérotinine	
Neuropeptides	Substance P	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met
	Endorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Gaz	Oxyde nitrique	N=O

Un neurotransmetteur n'est pas exclusif à un récepteur, il peut se lier à plusieurs récepteurs différents qu'ils soient ionotropiques ou métabotropiques.

1.1.2.1 L'acétylcholine

L'acétylcholine est présente dans tout le système nerveux central et se trouve à la jonction entre le neurone et le muscle⁷.

Elle est synthétisée au niveau du bouton présynaptique au cours d'une réaction d'estérification entre la choline, nutriment présent dans l'alimentation humaine — classée dans les vitamines B, et l'acétylcoenzyme A, un intermédiaire de la respiration aérobie produite par la décarboxylation oxydative du pyruvate au cours de la glycolyse.

Elle est stockée dans des vésicules jusqu'au moment où le neurone reçoit une excitation. Elle est alors libérée dans la fente synaptique où elle va diffuser jusqu'aux récepteurs et s'y fixer, provoquant une ouverture du récepteur, un changement de potentiel d'action de type excitateur et l'ouverture des canaux sodiques et potassiques.

Elle est ensuite dégradée en choline et en acétate par l'acétylcholinestérase, ce qui referme le récepteur cholinergique (Figure 10)¹¹.

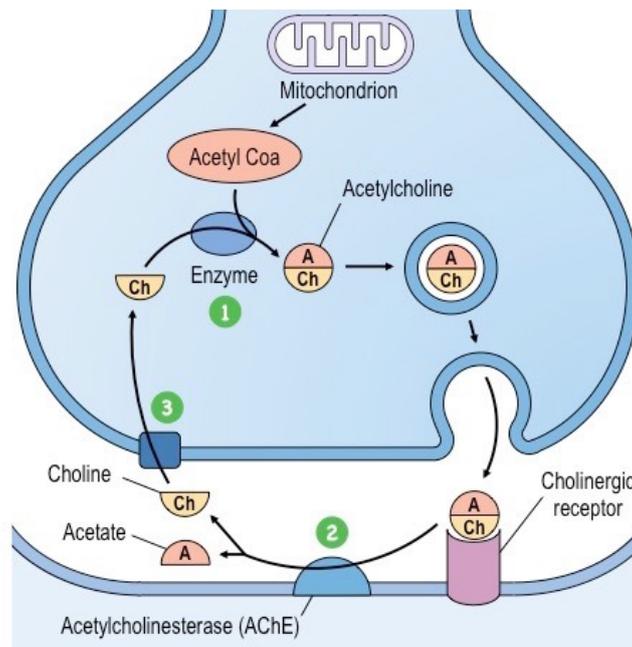


Figure 10 : sécrétion et émission de l'ACh¹¹

Les récepteurs cholinergiques sont composés de 5 sous-unités (2 α , β , γ et δ) et ils sont présents sur la membrane postsynaptique¹².

1.1.2.2 Les amines biogènes

Les amines biogènes sont synthétisées dans l'organisme à partir d'acides aminés.

1.1.2.2.1 Noradrénaline

C'est une hormone excitatrice qui joue un rôle dans le SNP. Elle est synthétisée à partir de la L-Tyrosine provenant de l'hydroxylation de la L-Phénylalanine, avec, comme intermédiaire, la dopamine¹³.

1.1.2.2.2 Dopamine et sérotonine

Ils jouent tous deux différents rôles, au niveau de l'encéphale, et plus précisément au niveau du sommeil, de l'attention, de l'humeur et de l'apprentissage.

La dopamine est synthétisée à partir de la L-Tyrosine¹⁴⁻¹⁶, tandis que la sérotonine provient du tryptophane¹⁷.

1.1.2.3 Les neuropeptides

Ils fonctionnent avec des récepteurs métabotropiques et sont constitués d'une courte chaîne d'acides aminés produits à partir d'une chaîne plus grosse.

La substance P et l'endorphine produisent des effets opposés.

La première est un neurotransmetteur excitateur intervenant dans la perception de la douleur, tandis que le second est inhibiteur et diminue cette perception.

1.1.2.4 Les gaz

À l'inverse des autres neurotransmetteurs, le monoxyde d'azote n'est pas stocké dans des vésicules et doit être produit au moment voulu, c'est un agent de régulation qui permet la relaxation des muscles.

1.1.2.5 Les acides aminés

Ils sont actifs dans tout le système nerveux, que ce soit au niveau du SNP¹ ou du SNC².

¹ Système Nerveux Périphérique

² Système Nerveux Central

1.1.2.5.1 L'acide γ -aminobutyrique

Majoritairement présent au niveau de l'encéphale, il s'agit d'un neurorécepteur inhibiteur en augmentant la perméabilité des ions Cl^- au niveau de la membrane postsynaptique. C'est le neurotransmetteur inhibiteur principal du système nerveux en provoquant une excitation prolongée du neurone. Il est métabolisé à partir du glutamate obtenu via le cycle de Krebs au départ de la glutamine ou de l' α -cétooglutarate par décarboxylation enzymatique¹⁸ (Figure 11).

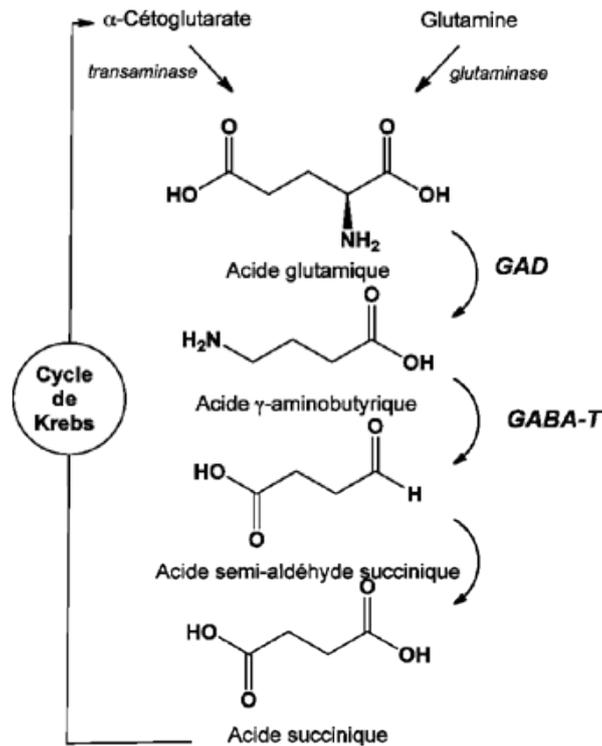


Figure 11 : métabolisation du GABA¹⁸

Après métabolisation, il est stocké dans les vésicules synaptiques pour être libéré dans la fente synaptique (Figure 12)¹⁹.

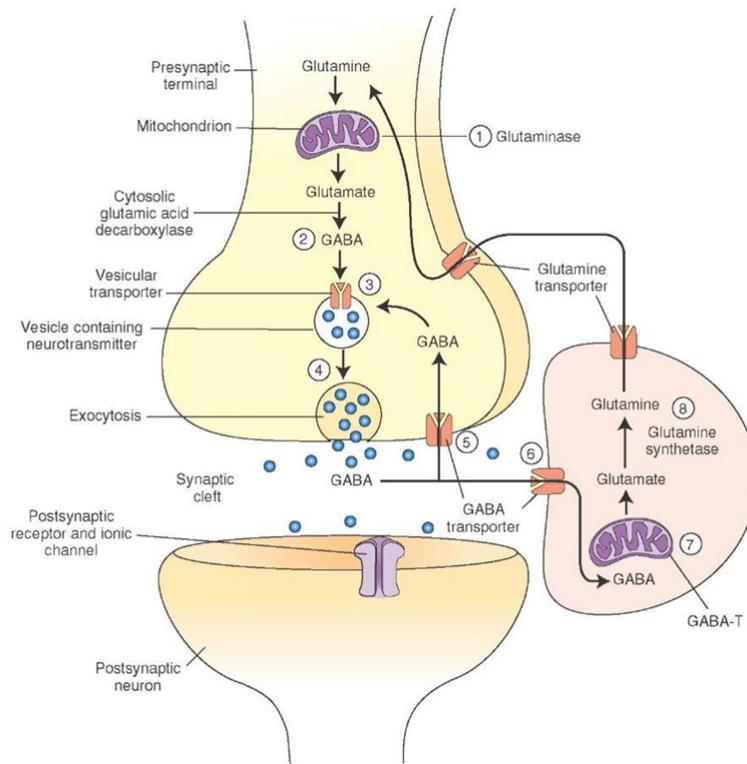


Figure 12 : schéma reprenant la métabolisation et la sécrétion du GABA¹⁹

1.1.2.5.2 Glycine

Elle agit à l'extérieur de l'encéphale de façon inhibitrice en se liant à un récepteur de type ionotropique.

Elle est synthétisée à partir de l'acide aminé sérine par voie enzymatique^{20,21}.

1.1.2.5.3 L'acide glutamique

C'est l'un des neurotransmetteurs les plus abondants dans l'organisme, il provoque un signal exciteur en se liant à des canaux chimio dépendants qui laissent entrer des ions Cl⁻.

Il est directement synthétisé dans le cerveau puisqu'il ne peut passer la barrière encéphalique, qui sert de protection au cerveau par rapport aux différentes molécules présentes dans l'organisme.

Il est métabolisé dans le neurone à partir d'un précurseur, la glutamine, libérée par les cellules gliales et transformée par voie enzymatique dans les mitochondries (Figure 13) en glutamate²².

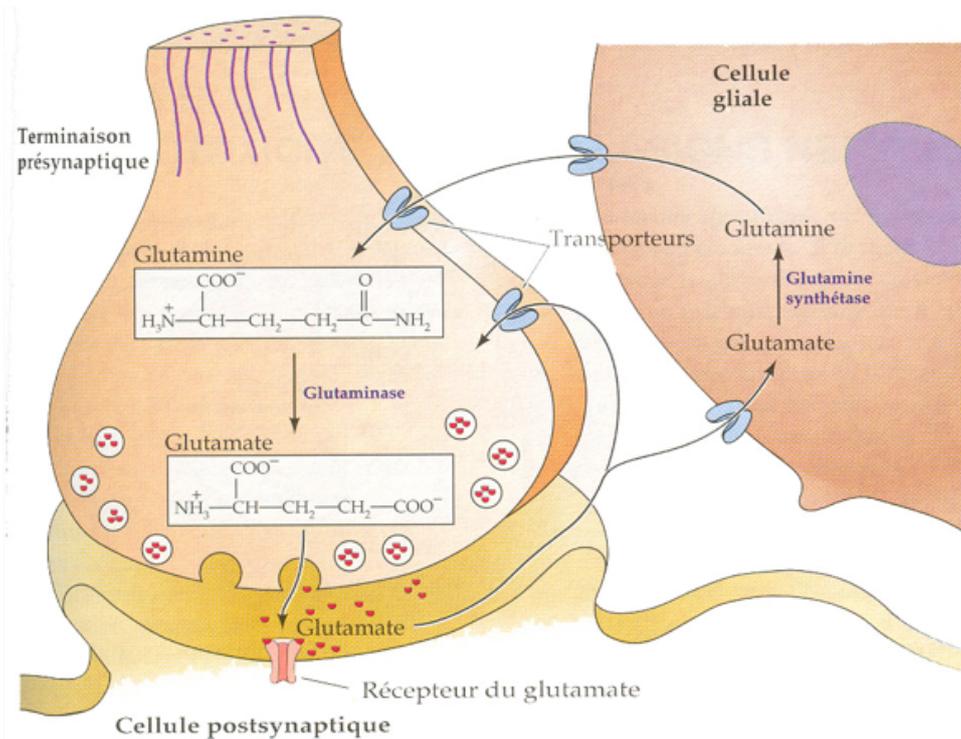


Figure 13 : métabolisme du neurotransmetteur glutamate²²

1.1.3 Les récepteurs membranaires

Les récepteurs membranaires sont distribués de façon quasi ubiquitaire. Ils sont composés de protéines et permettent la fixation d'un messager, une molécule chimique qui peut être une hormone, un neurotransmetteur ou bien un médiateur chimique. Ce message est ensuite converti en un signal dans la cellule qui le reçoit.

Il existe deux sortes de récepteurs membranaires : les récepteurs membranaires ionotropiques et les récepteurs membranaires métabotropiques. Les deux étant activés par la liaison sur leur site d'un ligand, les récepteurs membranaires métabotropiques sont plus lents à produire l'action due à une série de réactions qu'ils induisent.

1.1.3.1 Les récepteurs membranaires métabotropiques

Les récepteurs métabotropiques sont couplés aux protéines G (Figure 14). Ce type de récepteur consiste entre l'association d'un récepteur membranaire et d'une protéine effectrice, couplés ensemble par l'action d'une protéine G¹⁷ (nommées de la sorte puisqu'elles se lient à la guanosine triphosphate (GTP)).

Lorsque le ligand se lie au récepteur, il provoque son activation et celle de la protéine G qui va ensuite activer une enzyme (dite effectrice) par phosphorylation, puis de seconds messagers d'où leur réponse plus lente par rapport aux récepteurs ionotropiques. Cependant, ils possèdent l'avantage d'avoir une gamme de réponses plus larges.

Ces récepteurs possèdent sept hélices α transmembranaires d'environ 20 résidus d'acides aminés et sont couplés une protéine G qui est composée de trois sous-unités²³ :

- α (40-50 kDa) : de deux natures α_s pour l'activation et α_i pour l'inhibition
- β (35 kDa)
- γ (8 kDa) : se lie de façon covalente aux éléments de la membrane par une réaction de phénylation qui la rend hydrophobe

Lors de la liaison du ligand au récepteur, il y a une modification de la conformation de la protéine G (sous forme inactive) se traduisant en une réduction de la constante d'association de α pour le GDP²³.

À l'inverse, la constante d'association de α pour le GTP augmente, il y a échange du GDP pour le GTP sur la région switch de α , la protéine G devient active²⁴.

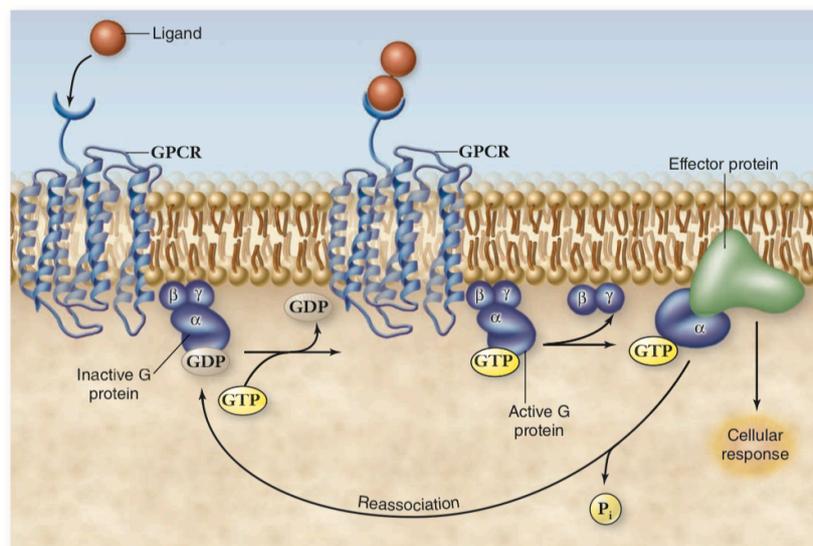


Figure 14 : action des récepteurs couplés aux protéines G²⁴

Après avoir fixé le GTP, α va se dissocier du complexe β - γ pour se fixer sur l'effecteur (enzyme) qui devient actif. Pendant cette période de transition, le GTP est graduellement dégradé en GDP ce qui diminue l'affinité de α pour l'adénylate cyclase et une augmentation de la constante pour l'ensemble β - γ .

La protéine G se reconstitue puisque α retourne sur son site membranaire.

1.1.3.2 Les récepteurs membranaires ionotropiques

1.1.3.2.1 Les canaux ioniques

Ils permettent le mouvement d'ions par diffusion et donc en fonction du gradient de concentration. Ils sont présents dans tout l'organisme que ce soit dans le cœur ou dans le système nerveux central au niveau du segment initial de l'axone.

Ils peuvent interagir avec différents complexes cellulaires et avoir différents rôles : dans le transport cellulaire de vésicules, d'adressage ainsi qu'avec différentes protéines de régulation telles que les protéines G et les kinases.

L'ouverture du canal provoque un changement local du potentiel membranaire qui est fonction de la concentration en ions et de la quantité de canaux présents dans la membrane, les canaux potassiques sont plus nombreux que les autres canaux.

Il existe au moins 4 types de canaux qualifiés de voltage-dépendants puisque leurs ouvertures dépendent du potentiel membranaire :

- Les canaux sodiques^{25,26} : permettent le transport d'ions sodiques, il en existe plusieurs isoformes pour une distribution ubiquitaire. Ils sont majoritairement impliqués dans la transmission du potentiel d'action et dépendent du potentiel de membrane, ils sont principalement engagés dans la phase de dépolarisation du potentiel membranaire. Les canaux sodiques sont constitués de trois sous-unités (α , β et γ ; Figure 15). La première α peut assurer à elle seule la fonction du canal à l'inverse des autres ; la sous-unité β peut être simple ou double. Les sous-unités β et γ interagissent avec la première au travers de ponts disulfures ou par liaisons non covalentes en formant des canaux pouvant être d'une grande diversité. Cette grande diversité soulève aussi un problème : dû à celle-ci, ils sont présents dans tout l'organisme, nous rendant sensibles à différentes maladies (de la simple douleur à l'épilepsie) d'où l'intérêt de leur trouver des modulateurs allostériques positifs.

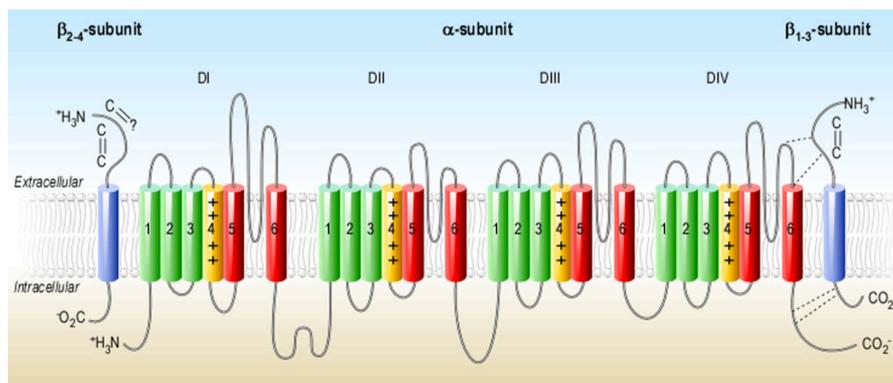


Figure 15 : structure des sous-unités α et β , la sous-unité α étant composée de quatre domaines

- Les canaux potassiques^{27,28} : ils rendent possible le transport des ions potassium et sont responsables de la phase de repolarisation du potentiel d'action. Ils sont composés de quatre sous-unités α identiques (Figure 16).

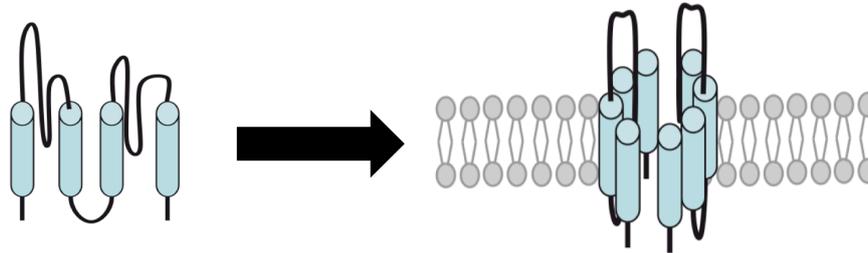


Figure 16 : structure d'un canal potassique

- Les canaux calciques²⁹ : ils agissent sur le transport des ions calcium. Dans l'organisme, le calcium peut être trouvé sous ses deux formes : dans les os sous forme minérale (hydroxyapatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) afin de les renforcer^{30,31} et sous forme ionique en tant que cofacteur pour l'activité enzymatique et dans l'expression des gènes³²⁻³⁷, mais aussi dans la contraction musculaire³⁸⁻⁴⁰. Le pore ionique (α_1) constitue la sous-unité principale des canaux calciques, il possède une structure semblable à la sous-unité α des canaux sodiques⁴¹ (Figure 17) et sont distribués de façon ubiquitaire.

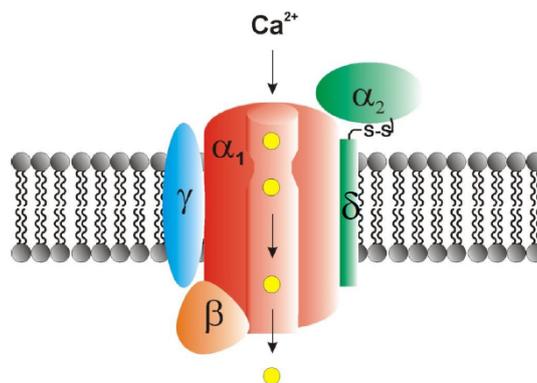


Figure 17 : structure d'un canal calcique⁴¹

On distingue deux types de canaux calciques : les canaux ligand-dépendants et les canaux potentiel-dépendants

- Les canaux chlorures⁴²⁻⁴⁵ : ils laissent passer les ions Cl^- au travers des membranes et sont distribués de façon ubiquitaire (Figure 18). Ils sont impliqués dans le potentiel membranaire de diverses cellules (musculaires, cardiaques, rénales...) ainsi que dans le maintien du volume de la cellule et que dans le transport d'autres anions tels que les iodures, cyanates, nitrates et carbonates.

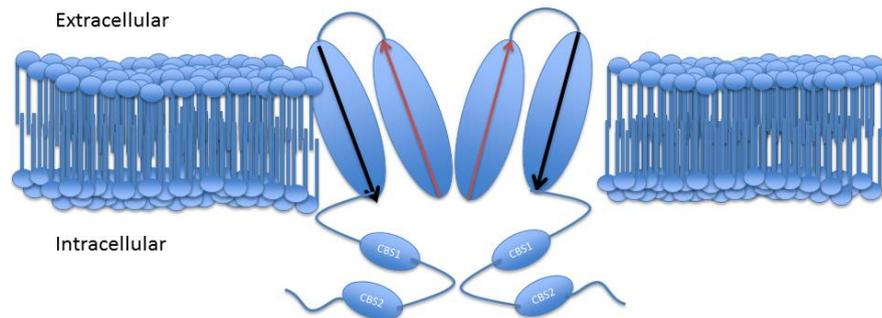


Figure 18 : structure d'un canal chlorure

1.1.3.2.2 GABA

Il existe deux types de récepteurs GABA (Figure 19), le GABA A et le GABA B. La différence a pour origine le type de fixation du neurotransmetteur sur le récepteur. Le premier est activé par la fixation d'un ligand à sa surface tandis que le second est un récepteur couplé aux protéines G⁴⁶⁻⁴⁸.

Il est composé de cinq sous-unités arrangées symétriquement autour du canal chlorure.

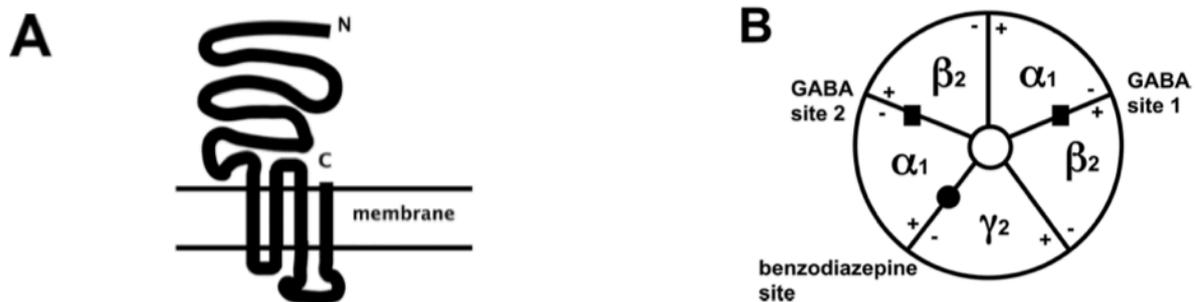


Figure 19 : représentation du récepteur GABA. (A) la sous-unité et (B) l'arrangement des sous-unités autour du port

1.1.3.2.3 Au glutamate

On distingue parmi ceux-ci les récepteurs ionotropiques, aussi appelés récepteurs canaux — présenté ici et les récepteurs métabotropiques qui sont liés à aux protéines G présentés ci-après.

L'ouverture des récepteurs canaux permet la mise en mouvement des ions en fonction de leur gradient de concentration. Ils sont composés de trois à cinq sous-unités partageant une même structure.

Les récepteurs ionotropiques sont classés en trois familles : les récepteurs AMPA, NMDA et kaïnate, en fonction du ligand auquel ils se lient (Figure 20).

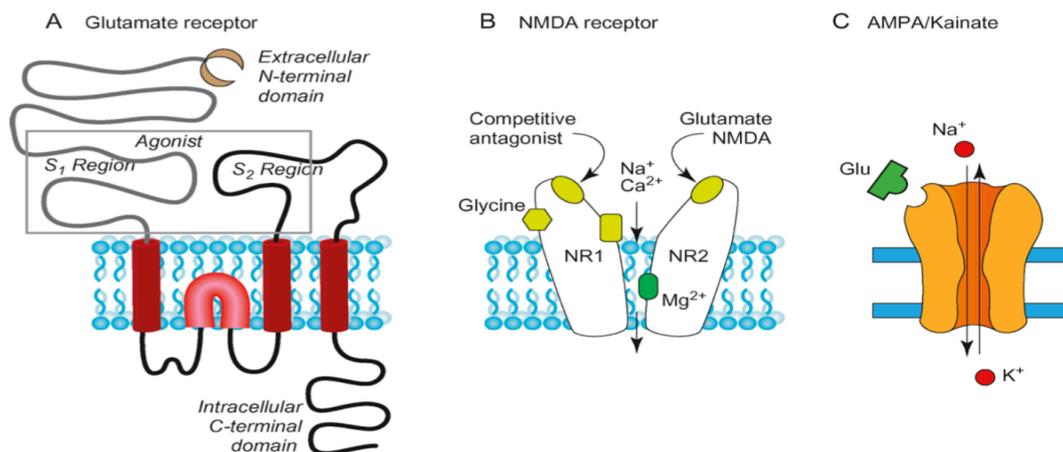


Figure 20 : représentation des différentes structures des récepteurs au glutamate

Tous sont perméables aux ions Na^+ et K^+ , cependant leur durée d'ouverture, ainsi que leur perméabilité au Ca^{2+} et leur affinité pour le glutamate les différencient.

Ce sont des récepteurs excitateurs dus à la dépolarisation de la membrane du neurone qu'ils provoquent⁴⁹.

1.1.3.2.3.1 AMPA

Ils sont activés par le glutamate (un agoniste naturel) et l'AMPA (l' α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate, un agoniste synthétique, Figure 21).

Ces neurotransmetteurs permettent une transmission rapide de l'information dans le système nerveux central⁵⁰. Ils sont essentiels pour la consolidation et la restitution, la formation de circuits neuronaux et pour la formation de synapses excitatrices.

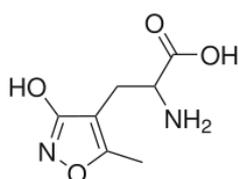


Figure 21 : représentation de l'AMPA

Ils jouent un rôle important dans la neuroplasticité et surtout dans la mémoire à long terme, avec leur concentration sur la surface du neurone variant grandement à l'inverse des récepteurs NMDA.

Ce récepteur est particulièrement impliqué dans la maladie d'Alzheimer ainsi que dans la schizophrénie, d'où l'importance de la recherche dans les modulateurs allostériques⁵¹.

1.1.3.2.3.2 NMDA

Ils sont activés par la glycine, le glutamate et le NMDA (N-méthyl-D-aspartate, Figure 22 ; un agoniste pharmacologique).

Ils sont activés par la liaison d'une molécule de glutamate ainsi que de glycine afin d'expulser l'atome de Mg^{2+} se trouvant au centre du canal et qui bloque le passage des autres ions (Figure 22). Ayant un effet négatif sur leur vitesse d'activation, ils permettent une transmission plus lente de l'information⁵².

En plus d'être perméables aux ions Na^+ et K^+ , ils le sont aussi aux ions Ca^{2+} . Ils ont une activation lente qui est potentialisée par la glycine et bloquée par le magnésium.

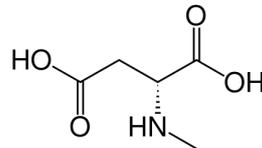


Figure 22 : représentation du NMDA

1.1.3.2.3.3 Kaïnate

Ils sont activés par le glutamate ou le kaïnate (Figure 23) et perméables aux ions Na^+ et K^+ , ils agissent comme les récepteurs AMPA. Ils permettent une désensibilisation rapide du récepteur.

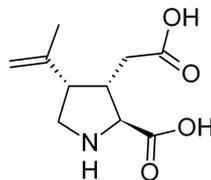


Figure 23 : représentation du kaïnate

1.1.3.2.3.4 Implications physiologiques

Ces différents agonistes (AMPA, NMDA et kaïnate) des récepteurs ionotropiques au glutamate possèdent plusieurs implications physiologiques.

L'une d'entre-elle est la plasticité neuronale qui est la capacité du cerveau à s'adapter au monde extérieur. Elle est beaucoup utilisée au moment de l'apprentissage et pendant le fonctionnement social et cognitif.

Elle est d'une grande importance pour le traitement de la maladie d'Alzheimer notamment via le système NMDA (via la mémantine), mais aussi les deux autres systèmes AMPA et

kainate, où l'AMPA étant le mieux connu malgré le fait d'avoir été moins investigué que le système NMDA^{53,54}.

En vue du traitement de cette maladie, on peut penser à différentes molécules ayant un effet sur les récepteurs au glutamate tels que les agonistes (les antagonistes créant des déficits cognitifs) et les modulateurs allostériques (positifs).

Cependant, en trop grande concentration, peuvent provoquer une hyperactivation des neurones produisant une toxicité neuronale ou une destruction des neurones ; lorsqu'ils se lient au récepteur, ils provoquent une forte augmentation de la concentration en calcium intracellulaire, ce qui va engendrer des réactions en cascades par activation de différents enzymes (endonucléases, phospholipases C et protéases) qui dégradent les différentes structures cellulaires telles que le cytosquelette, l'ADN et la membrane cellulaire^{55,56}.

Ce mécanisme étant à la base de différentes maladies, telles que l'Alzheimer, les accidents vasculaires cérébraux et la chorée de Huntington, l'industrie pharmaceutique s'est lancée dans la recherche de composés pouvant les soigner et notamment, sur les modulateurs allostériques.

1.2 [Intérêt pharmacologique](#)

1.2.1 [Maladie d'Alzheimer](#)

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative, c'est-à-dire qu'elle détruit les neurones par la formation des plaques séniles, de façon lente et progressive ; cette maladie s'accroît avec l'âge et est incurable à ce jour.

Elle est divisée en trois stades selon la sévérité des symptômes, du stade primaire (avec des troubles de la mémoire à court terme) au stade avancé (atteinte de la mémoire à court et à long terme, ainsi qu'une rigidification des muscles) en passant par un stade intermédiaire (trouble de la mémoire à court terme, perte de coordination et des sautes d'humeur fréquentes).

Les récepteurs ionotropiques au glutamate jouant un rôle dans cette maladie, les pharmacochimistes se sont premièrement attardés sur les récepteurs NMDA, les mieux connus de l'époque pour ensuite se focaliser sur les récepteurs AMPA et kainate.

Dus à l'excitotoxicité³ de ces composés, ils se sont intéressés à une autre classe de composés, les modulateurs allostériques.

³ L'acide glutamique et ses analogues (AMPA, kainate et NMDA) en trop grande concentration provoquent une hyperactivation du neurone, ce qui peut induire la destruction ou l'altération du neurone

1.2.2 Implication des récepteurs ionotropiques

Il existe différentes familles de molécules qui peuvent se lier aux récepteurs membranaires. Parmi celles-ci, on retrouve les agonistes qui viennent se lier sur le site de liaison du ligand afin de provoquer l'activation du récepteur ; ils imitent le messager qui se lie habituellement avec ce récepteur. Ensuite viennent les antagonistes, qui provoquent l'inactivation du récepteur en bloquant le site de liaison⁵⁷. Une autre classe existe aussi, celle des modulateurs allostériques décrite ci-dessous.

1.2.3 Modulateurs allostériques

Ce sont des molécules qui se lient sur un site différent (appelé site allostérique) de celui du ligand (appelé site orthostérique) sur le récepteur, ils ne provoquent donc pas de réponses de la part du récepteur, mais par contre, ils influent sur sa conformation⁵⁸.

Un des exemples les plus connus de modulateurs allostériques sont les benzodiazépines (Figure 24) qui sont utilisées dans le traitement de l'anxiété, des convulsions et de l'insomnie.

Les benzodiazépines⁵⁹ sont des modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA_A qui, en se liant sur le site allostérique, augmentent l'affinité du récepteur pour le GABA, ce qui provoque une hyperpolarisation de la membrane neuronale due à une entrée d'ions Cl^{-60,61}.

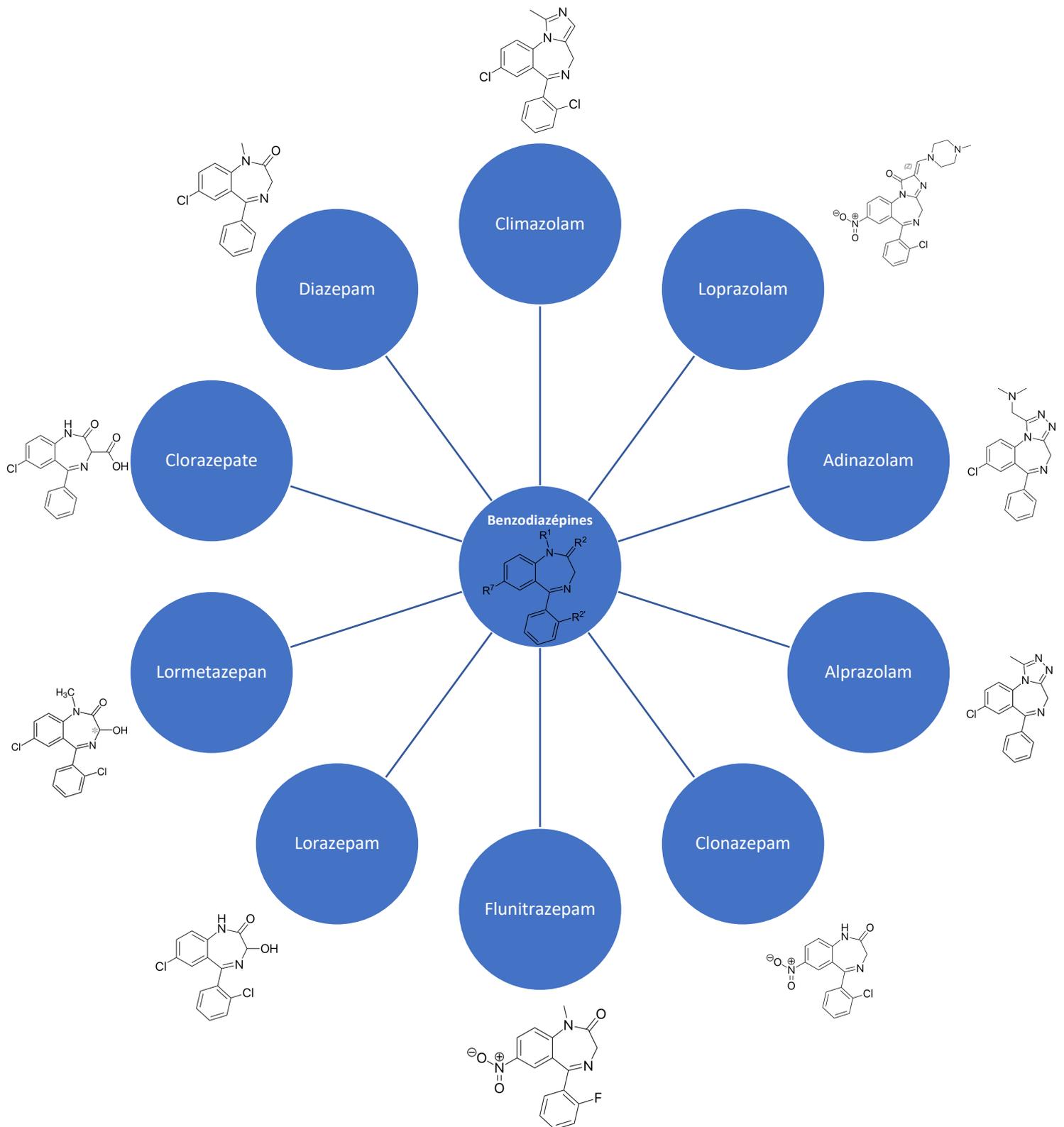


Figure 24 : représentations d'une portion de la famille des MA de la classe des benzodiazépines⁵⁹

Trois familles de MA existent : les modulateurs allostériques négatifs (MAN) qui diminuent ou empêchent la réponse du ligand, les modulateurs allostériques silencieux (MAS) qui ne changent pas les propriétés du récepteur et les modulateurs allostériques positifs (MAP) qui augmentent la réponse du ligand soit en améliorant l'affinité du ligand, soit en améliorant son efficacité.

Les MAP peuvent agir sur deux vitesses soit séparément, soit en même temps.

La première est la vitesse de désensibilisation (fermeture du canal ionique alors que le ligand est lié au site orthostérique) et la seconde est la vitesse de désactivation (fermeture du canal ionique lorsque le ligand se détache du site orthostérique). L'utilité des MAP est qu'ils permettent de retarder la fermeture du canal et donc de prolonger l'effet de l'action.

Des travaux ont déjà eu lieu dans le cas de la maladie d'Alzheimer avec, pour exemple, la mémantine (Figure 25), un antagoniste du récepteur NMDA qui agit par blocage des sites orthostériques.

Elle a un effet sur l'excitotoxicité du neurone qui est provoquée par le flux de Ca^{2+} entrant dû à une ouverture prolongée du canal calcique^{62,63}.

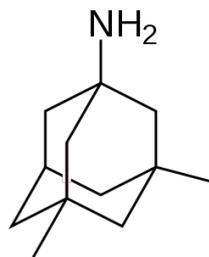


Figure 25 : représentation de la mémantine

D'autres antagonistes du récepteur NMDA ont aussi été investigués, mais ils présentent pour certains des effets secondaires tels que des troubles du comportement, de la schizophrénie et des hallucinations comme provoqués par le phencyclidine (Figure 26)^{64,65}.

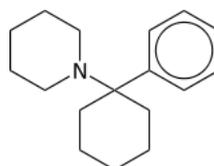


Figure 26 : représentation de la phencyclidine

1.2.4 Modulateurs allostériques positifs du récepteur membranaire AMPA

Les récepteurs AMPA sont des hétérooligomères composés de quatre sous unités : GluA1, GluA2, GluA3 et GluA4 (Figure 27) qui s'organisent en dimères de dimères (par exemple deux GluA2 avec deux GluA4). Ils présentent quatre domaines transmembranaires semi-autonomes⁶⁶.

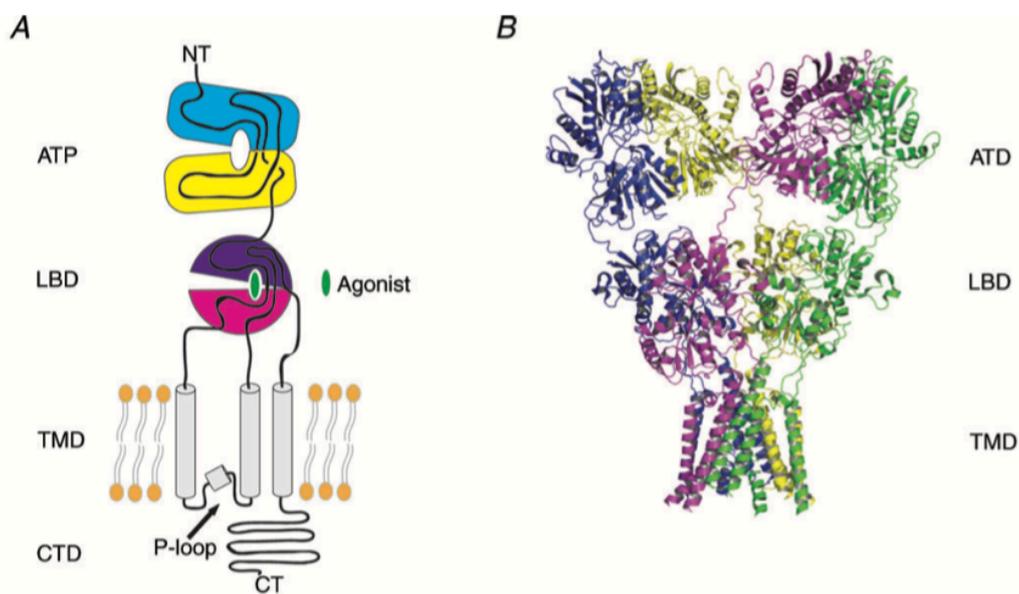


Figure 27 : structure du récepteur AMPA⁶⁶

On distingue :

- le domaine aminoterminal (ATD) se situant dans le domaine extracellulaire ; il facilite l'assemblage des sous-unités et contrôle l'ouverture du canal ;
- le domaine de liaison du ligand (LBD) où se greffe l'agoniste et les MA ; il se situe lui aussi dans la région extracellulaire, induisant un changement de conformation provoquant l'ouverture du canal ;
- le domaine transmembranaire (TMD) qui traverse la bicouche lipidique ;
- le domaine carboxyle-terminal (CTD) dans le domaine intracellulaire.

Les MAP des récepteurs AMPA peuvent être classés selon différentes, soit en fonction de la puissance d'activation provoquée, soit en fonction de leur structure chimique.

Pour les premiers (en fonction de la puissance d'action), on distingue ceux de faible impact (type I ; Figure 28) et ceux de fort impact (type II ; Figure 29). Les molécules de type I n'ont pas ou peu d'effet sur le potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) ; de plus, ils ne se lient pas sur le site « cyclothiazide » (un MAP de référence) du récepteur et ils n'induisent pas l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) qui est un facteur de croissance agissant sur la survie du neurone dans le SNC et dans le SNP.

Les molécules de type I provoquent une diminution de la vitesse de fermeture du canal et donc une augmentation du courant synaptique.

Ceux de type II, augmentent voire altèrent le PPSE, peuvent se lier sur le site « cyclothiazide » et induisent la synthèse de BDNF ; ils diminuent la désactivation du récepteur ainsi que la désensibilisation afin d'améliorer et de prolonger le courant synaptique^{67,68}.

1.2.4.1 MAP de type I

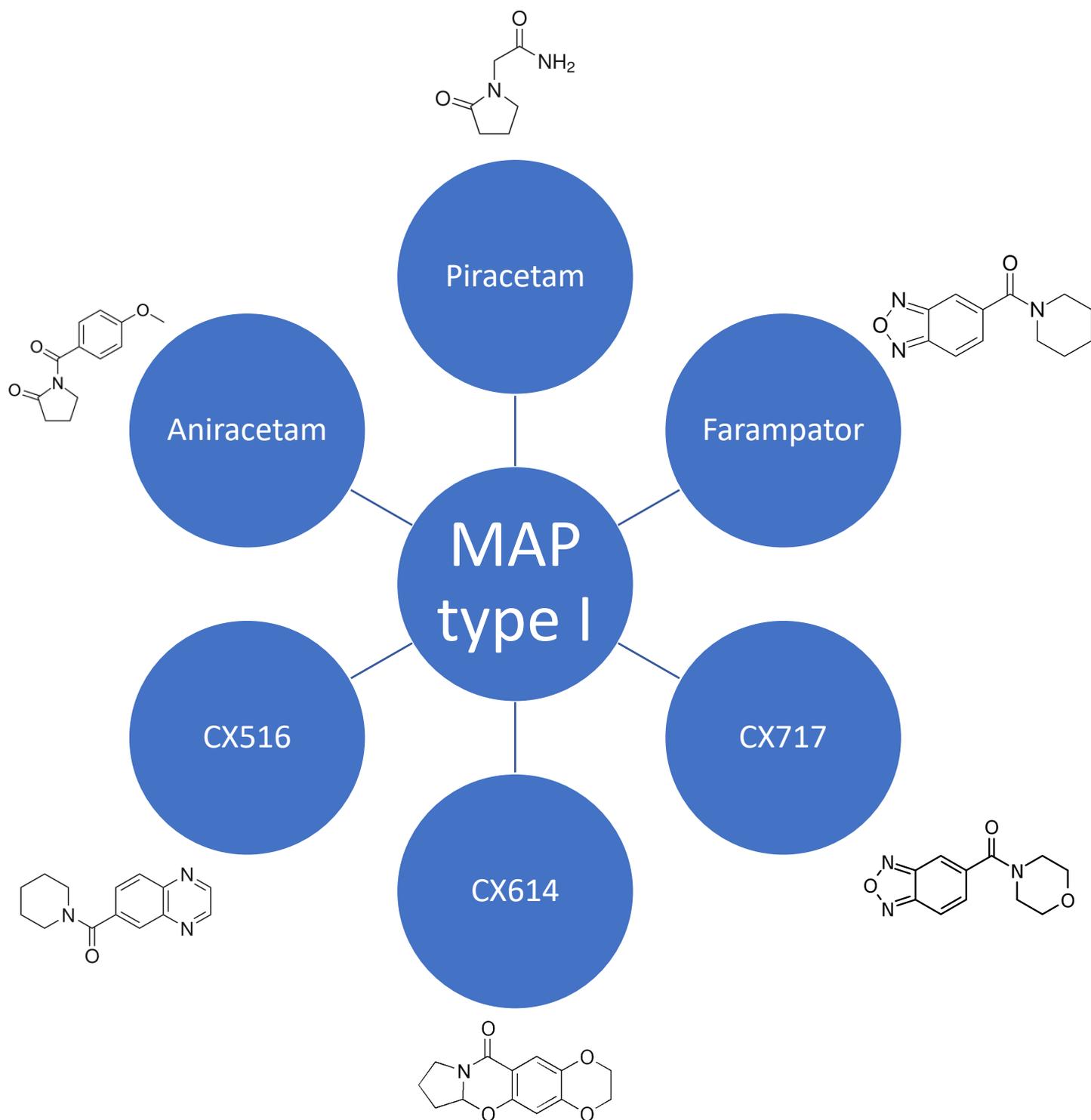


Figure 28 : exemples de modulateurs allostériques positifs de type I du récepteur AMPA

1.2.4.2 MAP de type II

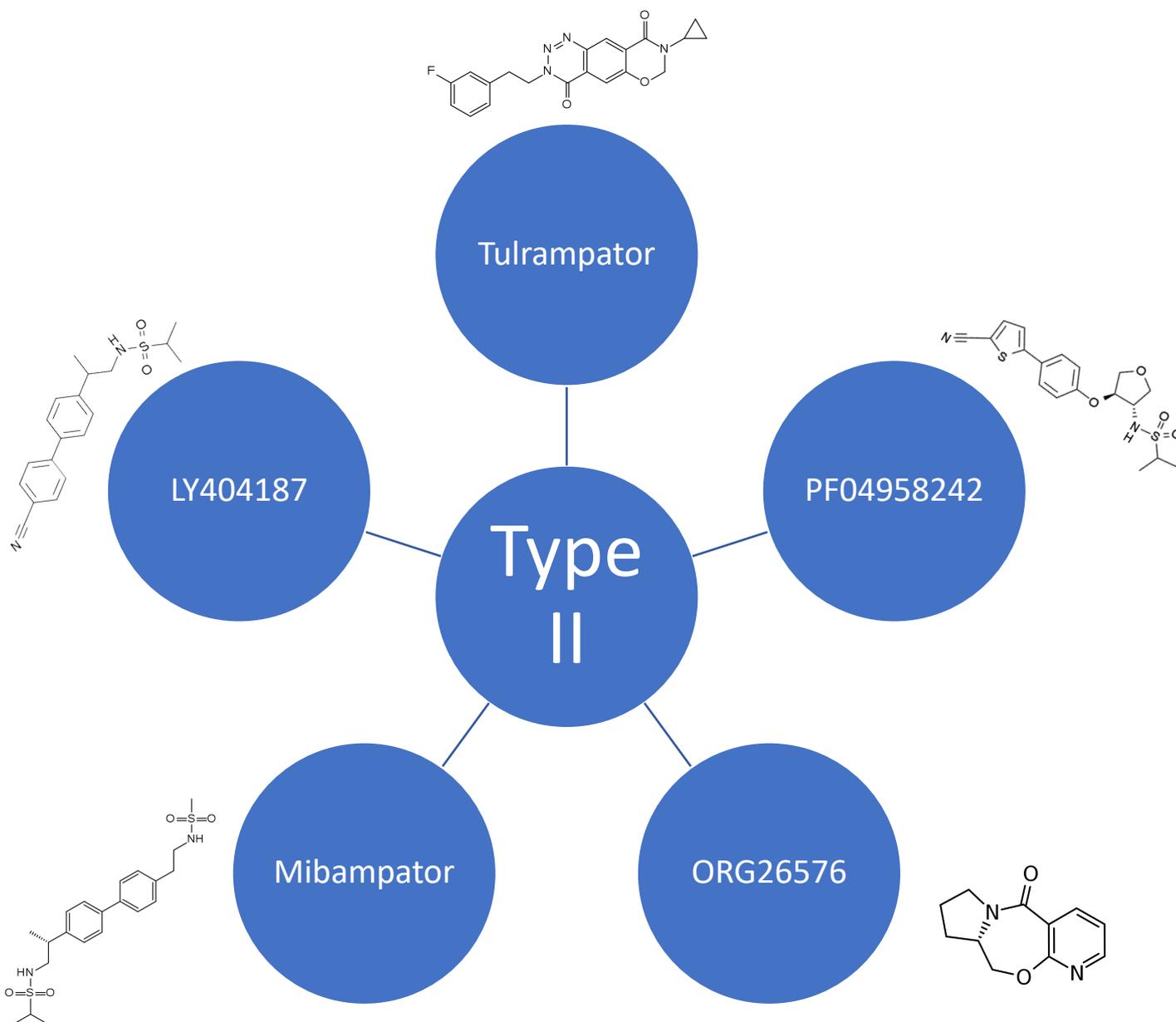


Figure 29 : exemples de modulateurs allostériques positifs de type II du récepteur AMPA

On peut aussi classer ces différents modulateurs en fonctions de leur structure chimique afin d'avoir une approche plus globale, avec des variations sur la même classe de composés grâce à l'isostérie.

1.2.4.3 Benzamides et analogues

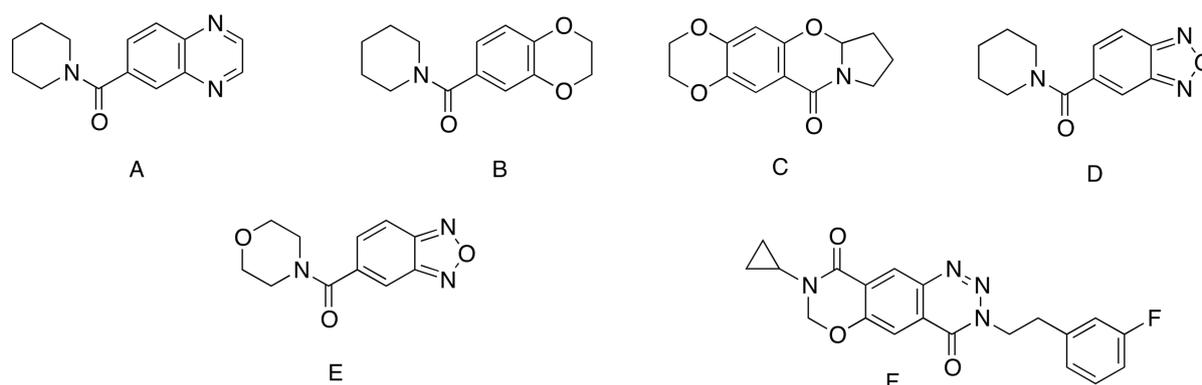


Figure 30 : représentation de la classe des benzamides et substances apparentées

Le composé **A** représente l'Ampalex, ou CX-516, qui est un composé en cours de développement en vue de traiter la maladie d'Alzheimer ainsi que d'améliorer les fonctions cognitives et pour traiter le trouble du déficit de l'attention⁶⁹.

La molécule **B** est le CX-546, proposé pour le traitement de la schizophrénie⁷⁰ ; elle se montre aussi intéressante pour soigner l'hypoventilation provoquée par des drogues sédatives⁷¹.

Ensuite vient le composé **C**, ou CX-614 ; cette molécule, si elle est prise de façon chronique, permet une production plus importante du BDNF en activant la traduction de l'ARN messenger à l'intérieur de la dendrite, ce qui se répercute positivement sur la plasticité neuronale et donc sur les maladies dégénératives telles que Alzheimer⁷².

Le Farampator, représenté par la molécule **D** (ou CX-691), a montré des améliorations contre la maladie d'Alzheimer. Cependant, elle altérerait la mémoire épisodique⁷³.

Le composé **E**, ou CX-717 est entré en essai clinique (phase II) en 2005 aux États-Unis pour ses effets sur l'amélioration de la mémoire et du fonctionnement cognitif. Il a aussi été testé par l'armée américaine sur des singes pour ses effets sur la somnolence ; il a été montré que les singes réagissaient mieux et n'exposait pas les signes dus à une privation de sommeil⁷⁴.

Le Tulrampator (composé **F**), ou CX-1632, est lui aussi utilisé dans le traitement contre les troubles cognitifs, la démence, la dépression et la maladie d'Alzheimer^{75,76}. Il s'est montré être plus puissant que le CX-516 et le Farampator puisqu'il produit une activation plus robuste des récepteurs AMPA⁶⁷.

1.2.4.4 Racétam

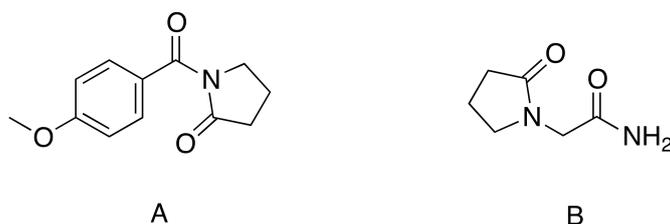


Figure 31 : représentation de la famille des racétams

L'Aniracetam (composé **A**) provoque plusieurs effets stimulants de l'attention, la concentration ainsi que de l'apprentissage et de la mémoire^{77,78}.

Le Piracetam (composé **B**) quant à lui est utilisé pour soigner l'anxiété, la dépression et la démence⁷⁹. Il est aussi utilisé pour la dyslexie et la myoclonie⁸⁰.

1.2.4.5 Biarylpropylsulfonamides

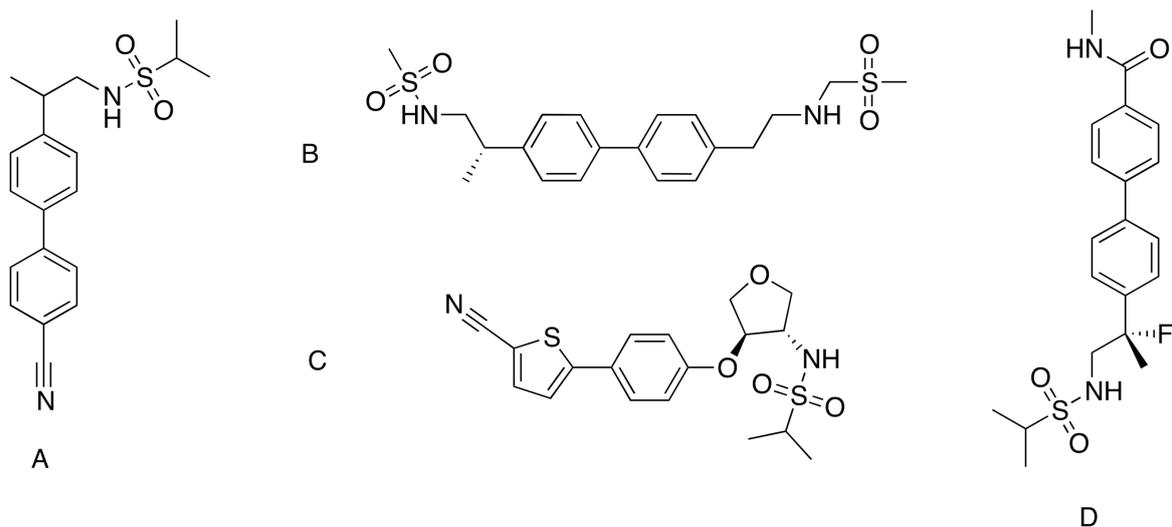


Figure 32 : classe des biarylpropylsulfonamides

Le composé **A**, ou LY-404187, permet une production accrue de BDNF montrant une amélioration dans le traitement de la maladie de Parkinson, du trouble de l'attention ainsi que dans la schizophrénie^{81,82}.

Le Mibampator (LY-451395), représenté par la molécule **B**, s'est arrêté à la phase 2 des essais cliniques pour le traitement de l'agitation dans la maladie d'Alzheimer puisqu'il s'est avéré être inefficace^{83,84}.

Le composé **C** représente le PF-04958242, un médicament en cours de développement destiné à soigner la schizophrénie ainsi que les symptômes cognitifs^{85,86}.

Finalement, le composé **D** (LY-503430) permet une production accrue du BDNF, ainsi qu'un intérêt dans le traitement de Parkinson, d'Alzheimer et de la dépression^{87,88}.

1.2.4.6 Benzothiadiazines dioxides

Les benzothiadiazines 1,1-dioxyde ont montré un attrait thérapeutique en tant que MAP des récepteurs AMPA.

Dans cet esprit différentes molécules ont été synthétisées dont deux se sont distinguées : la cyclothiazide (**A**, Figure 33) et l'IDRA 21 (**B**, Figure 33), ces deux molécules sont chirales et présentes une forme énantiomérique plus active qu'une autre. Bien que dans le cas de la cyclothiazide le cycle est fermé, le cycle thiadiazine du composé IDRA 21 peut s'ouvrir et se fermer ce qui mène à une épimérisation de la molécule qui passe de l'énantiomère R à l'énantiomère S et donc à une racémisation du composé pur.

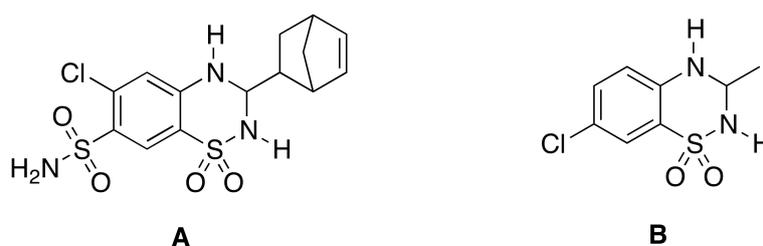


Figure 33 : représentation de la cyclothiazide (**A**) et de composé IDRA21 (**B**)

Malgré ce désavantage, le composé IDRA 21 a été retenu par les pharmacochimistes dû à sa capacité à pouvoir passer la barrière hématoencéphalique. En se basant sur le squelette du composé IDRA 21, la classe des 1,2,4-pyridothiadiazine 1,1-dioxyde a été investiguée en plus de benzothiadiazine 1,1-dioxyde polycyclique⁸⁹.

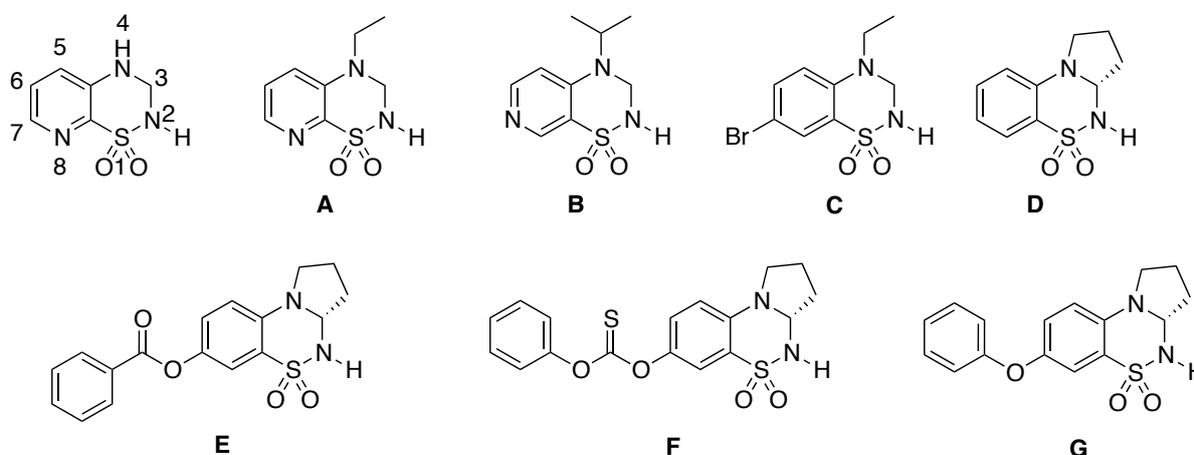


Figure 34 : représentation de différents essais réalisés sur la classe des thiadiazines 1,1-dioxydes

Cette étude a permis de dégager plusieurs paramètres structuraux importants : la position 2 ne doit pas être substituée, la position 3 peut porter soit un hydrogène, soit une courte chaîne alkyle et la position 4 peut être substituée avec une courte chaîne alkyle. L'azote présent en position 8 rend le composé plus actif, de même que l'introduction d'un atome de chlore en position 7^{90,91}.

Ensuite, des essais ont été réalisés sur la substitution en position 7 (Figure 34 ; composés **E**, **F** et **G**) afin d'évaluer l'effet des substituants. Ils se sont aperçus que l'introduction d'un groupement thiocarbonate, dithiocarbonate ou phénoxy augmentait le courant produit par la dépolarisation de la membrane⁹²⁻⁹⁴.

Outre la substitution, des tests ont aussi été effectués sur la nature du noyau, en remplaçant le noyau à six pièces par un noyau à cinq pièces tel qu'un thiophène à montrer une évolution positive sur l'activation des récepteurs⁹⁵.

On s'aperçoit aussi que la nature du substituant a une influence sur l'activité du composé. Ainsi, on observe une amélioration de l'activité par substitution d'un groupement ou d'un hydrogène de la molécule par un halogène (F > Cl > Br > I) puisque ce dernier rend la molécule plus stable au niveau de sa métabolisation. Cette substitution peut s'effectuer à deux niveaux : soit sur le noyau aromatique, soit sur l'azote en position 4⁹⁶.

Ces différentes avancées mènent à la série de composés dont fait partie mon mémoire, à savoir les benzothiazines 1,1-dioxydes.

1.2.4.7 Benzothiazines 1,1-dioxydes

La classe des benzothiadiazines est moins stable chimiquement que les benzothiazines en raison de la présence d'un azote en position 2. En plus de pouvoir s'ouvrir et de changer de configuration absolue, elles peuvent aussi perdre leur atome de carbone en position 3 formant une aminosulfonamide.

L'intérêt des recherches s'est donc orienté vers les benzothiazines qui, en plus d'être stables chimiquement, conservent l'activité *in vivo* présente chez les benzothiadiazines.

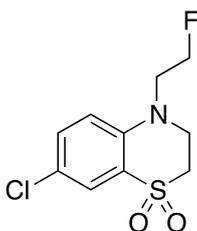


Figure 35 : représentation de la 7-chloro-4-(2-fluoroéthyl)-3,4-dihydro-2H-benzothiazine 1,1-dioxyde

Avec principalement des études sur la 7-chloro-4-(2-fluoroéthyl)-3,4-dihydro-2H-benzothiazine 1,1-dioxyde (Figure 35) qui permet d'avoir une meilleure activité *in vitro* puisqu'il est mieux absorbé oralement et qu'il peut passer la barrière hématoencéphalique sans être rapidement dégradé⁹⁷.

2 Stratégie et discussion

2.1 Stratégie de synthèse

Dans le but d'obtenir les 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazines 1,1-dioxydes substituées, nous nous sommes inspirés de modes opératoires repris dans la littérature ainsi que ceux déjà établis par le Laboratoire de Chimie Pharmaceutique.

Ces différents modes opératoires seront optimisés afin d'atteindre notre objectif.

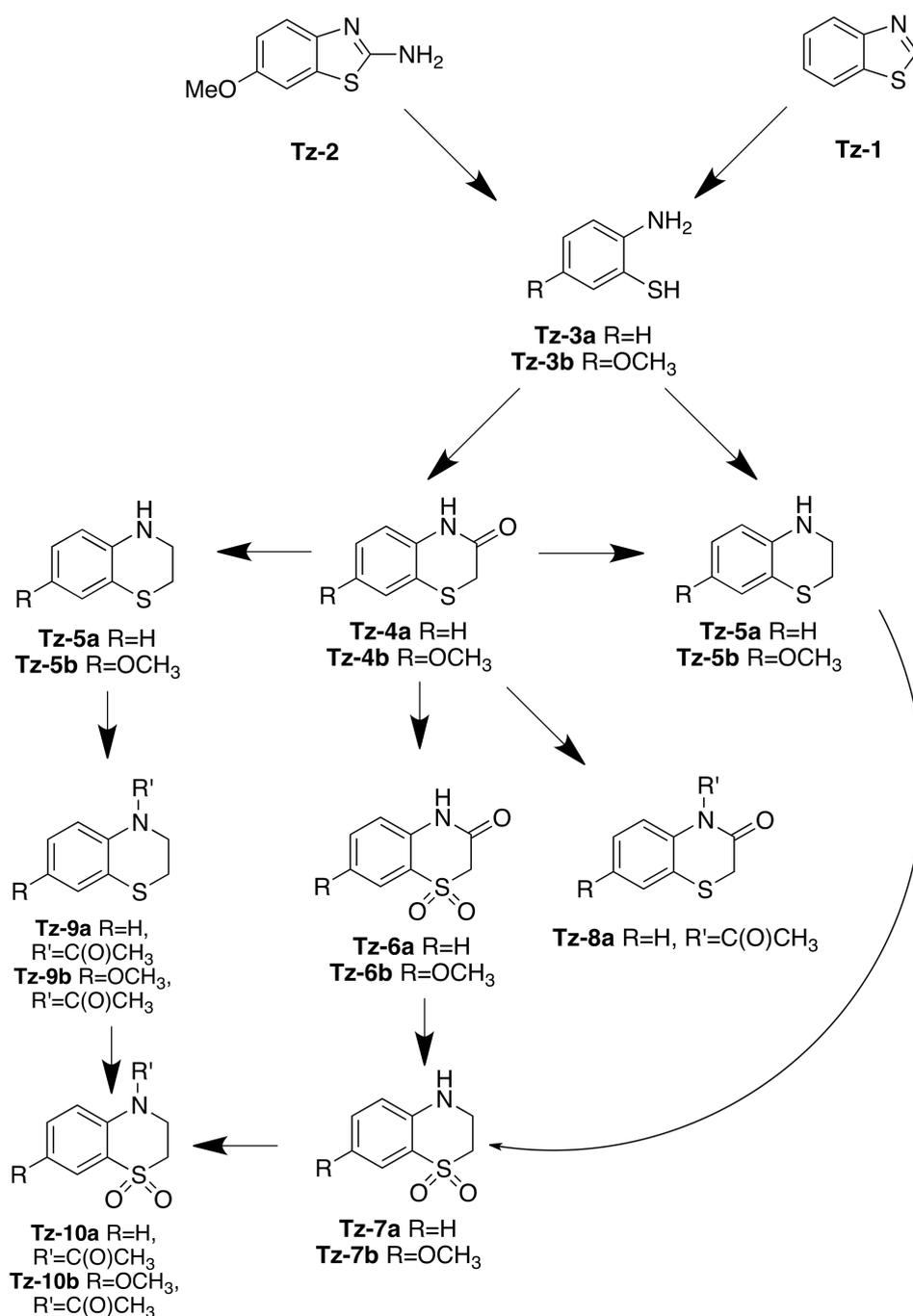


Figure 36 : représentation schématique des différentes démarches envisagées

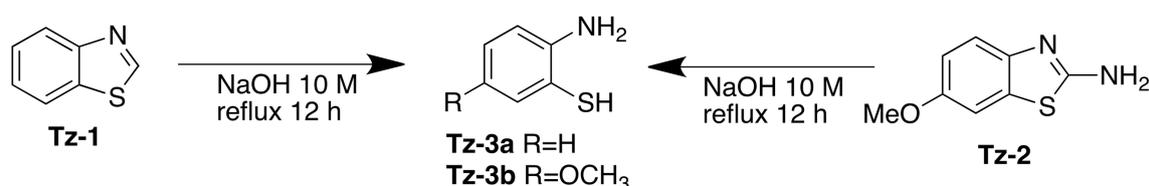
2.2 Synthèse des 2,4-dihydrobenzothiazines

Les réactifs et solvants utilisés lors des synthèses ont été achetés auprès des firmes Aldrich®, Sigma® et FluoroChem® ; ils sont utilisés sans purification supplémentaire.

Les différentes réactions ont été suivies par technique chromatographique sur couche mince en changeant la nature de l'éluant en fonction des polarités des composés, trois éluants ont été utilisés : hexane et acétate d'éthyle (3:1 v/v), hexane et acétate d'éthyle (1:3 v/v), dichlorométhane et méthanol (19:1 v/v).

Ces éluations ont été réalisées sur des plaques en aluminium recouvertes d'un gel en silice d'une porosité de 60 (Merck® : Silicagel 60F₂₅₄) et elles ont été observées via une lampe ultraviolette à la longueur d'onde de 254 nm.

2.2.1 Synthèse des 2-aminobenzenethiols



Le composé **Tz-3** a été obtenu par hydrolyse en milieu basique du benzo[d]thiazole (**Tz-2**) ou de la 2-amino-6-méthoxybenzothiazole (**Tz-1**) comme proposé par Tzanopoulou & Al (2010)⁹⁸.

Le composé **Tz-1** (2 g, 14.79 mmole) est placé dans une solution de NaOH 10 M (8 g, 20 mL), le milieu est placé sous agitation et porté à reflux (150 °C) durant la nuit.

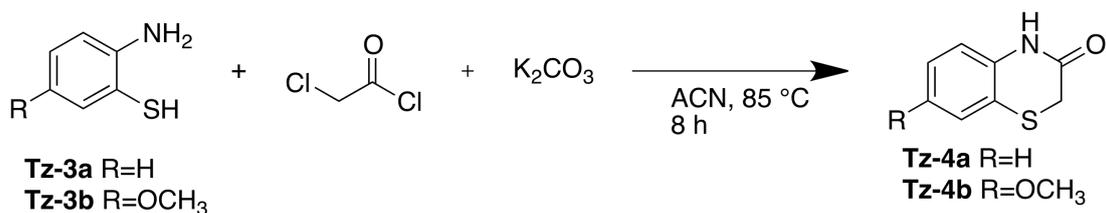
La solution est ensuite acidifiée à un pH 2-3 par ajout de HCl 37 %, puis neutralisée par ajout de NaHCO₃ jusqu'à un pH 8-9.

Le milieu est filtré sur Büchner, puis le composé est extrait par le toluène (3x50 mL).

Les phases organiques sont regroupées et séchées sur MgSO₄, après filtration par gravité, la phase organique est séchée au rotavapor pour obtenir le produit **Tz-3a** voulu (1.18 g, 9.43 mmole, 63 % de rendement).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.08 (pd, J = 5.7, 2.8 Hz, 1H), 7.05 – 6.96 (m, 1H), 6.77 – 6.69 (m, 1H), 6.43 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 10.3 Hz, 2H).

2.2.2 Synthèse de la 2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one



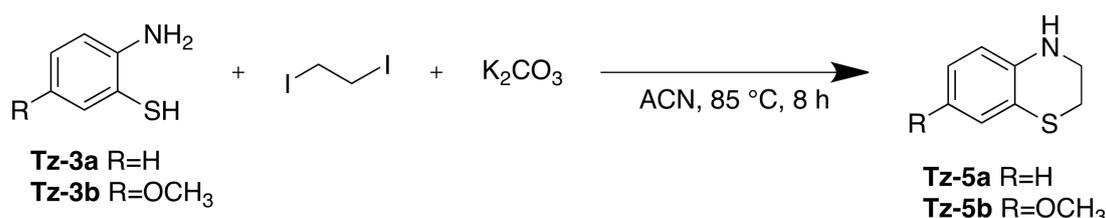
Le composé **Tz-3a** (4.27 g, 34.11 mmole, 1 éq.) est mis en solution dans 100 mL d'acétonitrile. À cela est ajouté ensuite le chlorure de chloroacétyle (4.24 g, 37.54 mmole, 1.1 éq.) avec le carbonate de potassium (8.48 g, 0.0614 mmole, 1.8 éq.). Le milieu est placé sous agitation et est porté à 85 °C pendant 8 h.

La solution est filtrée sur Bücher et le solvant est éliminé au rotavapor. Le solide est dilué dans 15 mL de dichlorométhane mélangé avec 30 mL d'eau, puis extrait par du diéthyléther (3x50 mL).

Les phases organiques sont regroupées et séchées sur MgSO₄. Après filtration, le filtrat est concentré au rotavapor et on obtient le produit **Tz-4a** pur (1.53 g, 9.26 mmole, 27 % de rendement).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 7.0, 3.8, 2.5 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H).

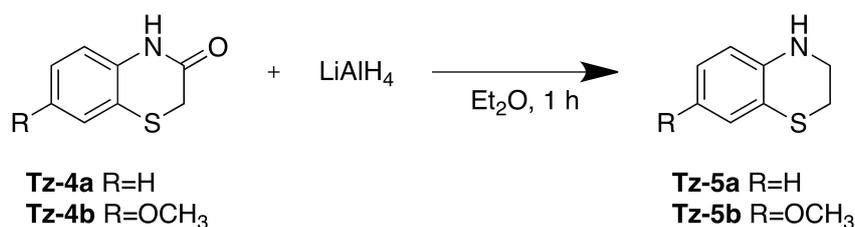
2.2.3 Synthèse de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine



Le composé **Tz-3a** (0.5 g, 4.0 mmole, 1 éq.) est mis en solution dans 50 mL d'acétonitrile avec le 1,2-diiodoéthane (5.64 g, 20.01 mmole, 5 éq.) et le K₂CO₃ (1 g, 7.235 mmole, 1.8 éq.) et le milieu est placé sous agitation à 85 °C pendant 5 h.

Après cinq heures d'agitation, la réaction a été abandonnée puisque le composé d'intérêt ne se formait pas.

2.2.4 Réduction de la 2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one

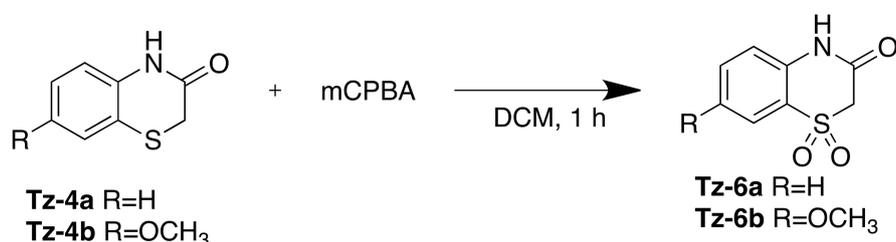


Le composé **Tz-4a** (5 g, 30.26 mmole, 1 éq.) est placé sous agitation dans 150 mL de diéther. Ensuite le LiAlH₄ (1.73 g, 45.59 mmole, 1.5 éq.) y est ajouté petit à petit et le milieu est laissé à réagir pendant 1 h.

La solution est alors arrêtée par ajout d'eau et est filtrée sur Büchner ; le solide est lavé par de l'acétone et le solvant présent dans le filtrat est éliminé au rotavapor pour récupérer le produit **Tz-5a** pur (4.55 g, 30.09 mmole, 99 % de rendement).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6.87 – 6.74 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.43 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.99 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.02 – 2.91 (m, 2H).

2.2.5 Oxydation de la 2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one



Le composé **Tz-4a** (1 g, 6.05 mmole, 1 éq.) est mis en solution dans 50 mL de dichlorométhane. Ensuite, le mCPBA (5.23 g, 30.31 mmole, 5 éq.) y est ajouté petit à petit. Le milieu est placé sous agitation et est laissé à réagir pendant 2 h 30.

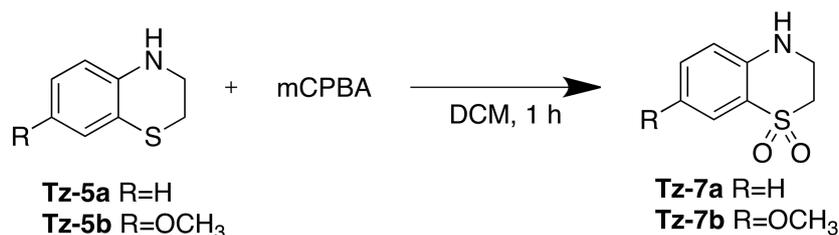
La solution est filtrée sur Bücher et le filtrat est concentré au rotavapor.

Le solide est repris dans 25 mL de diéther, puis la phase organique est lavée avec du NaOH 2 M (3x25 mL).

La phase organique lavée est séchée sur MgSO₄. Après filtration, elle est concentrée au rotavapor et on obtient le produit pur (0.31 g, 1.57 mmole, 26 % de rendement).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 4.72 (s, 2H).

2.2.6 Oxydation de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine



Le composé **Tz-5a** (0.25 g, 1.65 mmole, 1 éq.) est mis en solution dans 50 mL de dichlorométhane. Ensuite, le mCPBA (1.47 g, 8.52 mmole, 5 éq.) y est ajouté petit à petit. Le milieu est placé sous agitation et est laissé à réagir pendant 5 h.

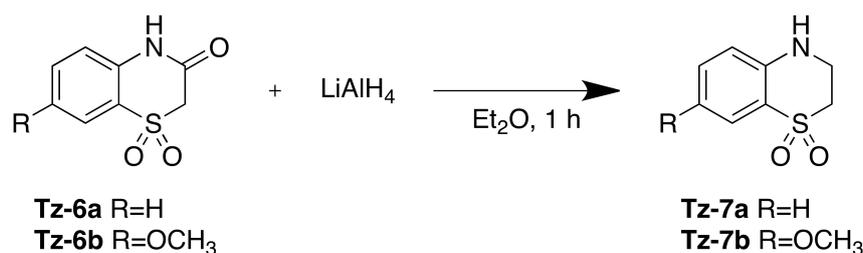
La solution est filtrée sur Bücher et le filtrat est concentré au rotavapor.

Le solide est repris dans 25 mL de diéthyléther, puis la phase organique est lavée avec du NaOH 2 M (3x25 mL).

La phase organique lavée est séchée sur MgSO₄; après filtration elle est éliminée au rotavapor et on obtient le produit pur (0.13 g, 0.71 mmole, 43 % de rendement).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 8.6, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 8.8, 3.0 Hz, 2H), 3.39 – 3.33 (m, 4H).

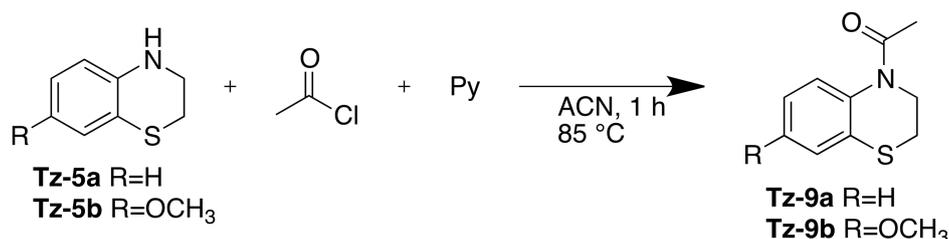
2.2.7 Réduction de la 1,1-dioxyde-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one



Le composé **Tz-6a** (0.05 g, 0.25 mmole, 1 éq.) est placé sous agitation dans 20 mL de diéthyle éther. Ensuite le LiAlH₄ (0.02 g, 0.53 mmole, 2 éq.) y est ajouté petit à petit et le milieu est laissé à réagir pendant 1 h.

La solution est ensuite arrêtée par ajout d'eau et est filtrée sur Büchner. Après élimination du solvant au rotavapor, on récupère le produit **Tz-7a** pur (0.04 g, 0.22 mmole, 88 % de rendement).

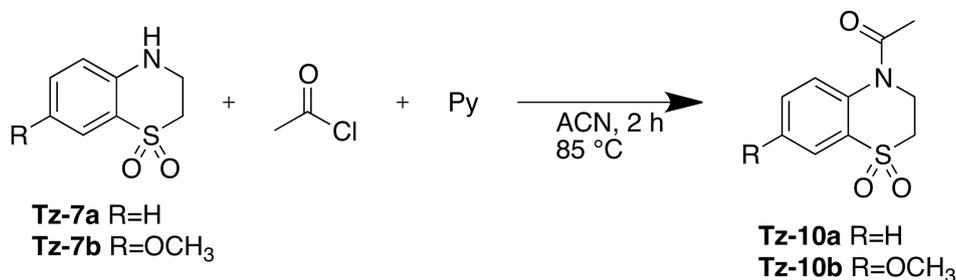
2.2.8 Acylation de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine



Le composé **Tz-5a** (0.11 g, 7.27 mmole, 1 éq.) est mis en solution sous agitation dans 20 mL d'acétonitrile avec le chlorure d'acyle (0.94 mL, 13.09 mmole, 1.8 éq.) ajouté goutte-à-goutte et la pyridine (0.59 mL, 7.27 mmole, 1 éq.).

Après 1 h de réaction, la solution est placée au rotavapor jusqu'à l'élimination du solvant. Ensuite, l'huile est reprise dans 20 mL d'eau acide (5 mL de HCl 6 N) et le mélange est extrait par le dichlorométhane (3x25 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄, puis le solvant est éliminé au rotavapor ; on obtient le produit **Tz-9a** pur (0.11 g, 5.6915 mmole, 78 % de rendement).

2.2.9 Acylation de la 1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine

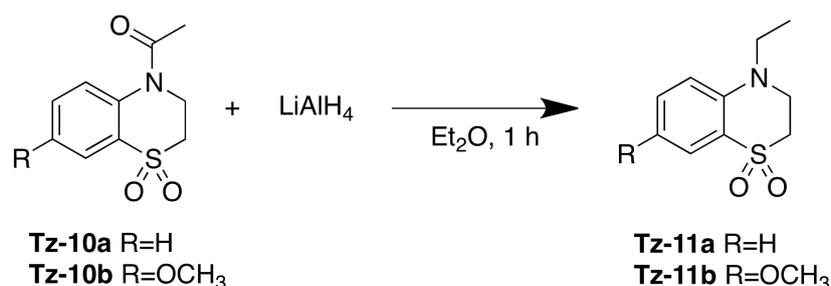


Le composé **Tz-7a** (0.12 g, 6.55 mmole, 1 éq.) est mis en solution sous agitation dans 20 mL d'acétonitrile avec le chlorure d'acyle (0.70 mL, 9.81 mmole, 1.5 éq.) ajouté goutte-à-goutte et la pyridine (0.22 mL, 2.73 mmole, 0.4 éq.).

Après 2 h de réaction, la solution est placée au rotavapor jusqu'à élimination du solvant. Ensuite, l'huile est reprise dans 20 mL d'eau acide (5 mL de HCl 6 N) et le mélange est extrait par le dichlorométhane (3x25 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄, puis le solvant est éliminé au rotavapor ; on obtient le produit **Tz-10a** pur (0.11 g, 4.60 mmole, 70 % de rendement).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 8.4, 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.37 – 4.11 (m, 2H), 3.94 – 3.62 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).

2.2.10 Réduction de la 4-acétyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-1,4-benzothiazine



Le composé **Tz-10a** (0.05 g, 0.22 mmole, 1 éq.) est placé sous agitation dans 20 mL de diéthyle éther. Ensuite le LiAlH_4 (0.02 g, 0.53 mmole, 2.4 éq.) y est ajouté petit à petit et le milieu est laissé à réagir pendant 1 h.

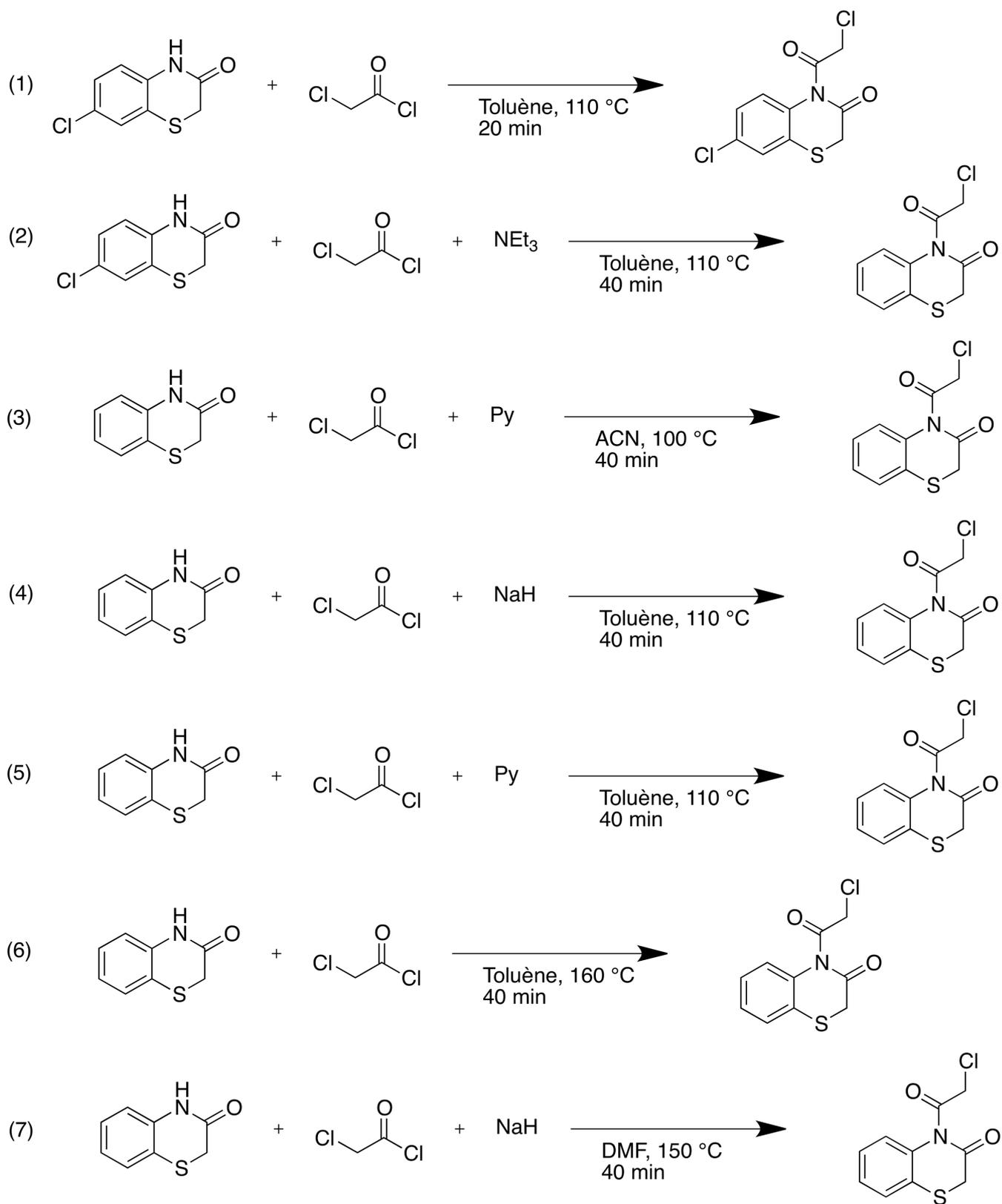
La solution est ensuite arrêtée par ajout d'eau et est filtrée sur Büchner. Après élimination du solvant au rotavapor, on récupère le produit **Tz-11a** pur (0.04 g, 0.19 mmole, 86 % de rendement).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.26 (ddd, $J = 8.6, 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.82 – 6.56 (m, 2H), 3.71 (dt, $J = 8.9, 3.1$ Hz, 2H).

2.2.11 Réactions au micro-onde

Différents essais (page 38) ont été réalisés afin d'optimiser les réactions reprises ci-dessus, comme discuté par Al-Bogami & Al (2015)⁹⁹.

Dans un tube pour micro-onde muni d'un agitateur, est placé dans 2 mL de solvant, les réactifs [le 7-chloro-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one (0.05 g, 2.5 mmole, 1 éq.) ou la 2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one (0.05 g, 3 mmole, 1 éq.)] et le chlorure de chloroacétyle (0.35 g, 3.1 mmole, 1.24 éq.), ainsi que la base [la pyridine (0.1g, 1.26 mmole, 0.5 éq.), la triéthylamine (0.08 g, 0.8 mmole, 0.32 éq.) ou l'hydruure de sodium (0.01 g, 0.4 mmole, 0.16 éq.)].



2.3 Méthodes de purification

Lorsque le mélange réactionnel n'était pas exclusivement constitué du produit d'intérêt, il était purifié par chromatographie sur une colonne DCVC (Dry Column Vacuum Chromatography; Figure 37) qui est une colonne remplie de silice (Merck®, Silicagel 60 (0.015-0.040 mm)) placée sous vide.



Figure 37 : représentation schématique du montage de la colonne utilisée

Cette méthode est basée sur le même principe que la chromatographie sur couche mince, cependant avec un but différent. Ici, elle sert à séparer les produits en vue de la purification d'un produit de la réaction.

Chaque analyse s'est déroulée en mode gradient, par volume de 100 mL d'éluant constitué au départ à 100 % de n-hexane, puis par ajout de 2.5 % d'acétate d'éthyle.

En suivant les extractions par CCM, les fractions présentant le même composé sont réunies et le solvant est éliminé au rotavapor afin de récupérer la molécule pure.

2.4 Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire

Le spectromètre utilisé est le modèle Avance 500 (500 MHz) de Bruker®, où les composés à analyser (3 mg) sont placés en solution dans du DMSO deutéré (3 mL).

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ) avec pour référence le pic correspondant au tétraméthylsilane (TMS ; $\delta = 0$ ppm).

3 Conclusions et perspectives

3.1 Conclusions

Le but de ce mémoire était d'explorer les différentes voies de synthèses de composés appartenant à la famille des 1,4-dihydrobenzothiazines 1,1-dioxydes. Ceci fut réalisé à partir de molécules de base et d'y greffer, à différents moments de la synthèse totale, d'autres composés en vue d'améliorer la synthèse dans son ensemble en modifiant les conditions de températures et de solvants. En améliorant, tant au niveau mode opératoire, qu'au niveau réactionnel et de rendement.

En partant du 2-aminobenzenethiol méthoxylé ou non, la voie optimale pour la cyclisation de second cycle de la benzothiazine est la réaction de substitution nucléophile avec le chlorure de chloroacétyle et non le 1,2-diiodoéthane. Bien que le groupement iodure est un meilleur groupe partant par rapport au chlorure ($I^- > Br^- > Cl^- \gg F^-$), la présence du carbonyle sur le chlorure de chloroacétyle le rend plus réactionnel.

Ensuite, la 2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one obtenue est réduite par $LiAlH_4$, puis oxydée par le mCPBA afin d'obtenir la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde. Ce schéma présente un meilleur rendement par rapport au schéma inverse (une oxydation suivie d'une réduction).

En voulant fonctionnaliser l'azote, nous avons testé à différentes étapes du schéma de synthèse total sa réactivité vis-à-vis différents composés. Tout d'abord, sa fonctionnalisation en présence d'un carbonyle en position alpha s'est montrée peu fructueuse dû au phénomène de conjugaison présent dans la fonction amide (Figure 38). Ce carbonyle rendait sa paire électronique libre inutilisable pour la réaction avec le chlorure d'acétyle.

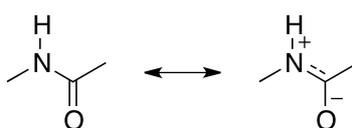


Figure 38 : délocalisation du doublet électronique de l'azote

De plus, la fonctionnalisation de l'azote présente un meilleur rendement sur le composé non oxydé (78 % pour le composé non oxydé contre 70 % pour le composé oxydé).

En voulant tester l'oxydation après la réaction d'acylation de l'azote, nous nous sommes aperçus que la réaction nécessitait plus de 5 équivalents de mCPBA en vue d'être complétée ; la voie envisagée est alors de d'abord procéder à l'oxydation du soufre et ensuite de greffer une fonction acyle sur l'azote malgré le rendement légèrement inférieur.

3.2 Perspectives

Malgré les nombreuses pistes déjà explorées, il reste encore plusieurs voies à explorer afin d'optimiser la synthèse globale. Que ce soit pour minimiser les sous-produits ou encore pour la rendre plus écologique. Soit en renouvelant les réactions à des températures plus basses, soit en essayant de trouver différents solvants afin d'améliorer les rendements des réactions.

A l'heure actuelle, l'étape de la cyclisation est celle présentant le moins bon rendement. Il serait donc intéressant de s'y attarder davantage dans un premier temps. Pour ce faire, on peut s'inspirer de la littérature consacrée à cet effet et réaliser la réaction à l'aide d'acide chloroacétique comme nous le propose Venkatesh et al (2017)¹⁰⁰.

Ensuite et une fois le squelette du composé est obtenu, il reste encore à explorer la fonctionnalisation de celui-ci. Dans un premier temps au niveau de l'azote en vue d'obtenir une chaîne fluorée et ensuite au niveau du cycle benzène. Cette réaction peut se faire soit avec le 2-bromoéthanol, soit avec le 3-bromopropionate d'éthyle avec un intermédiaire hydroxyle.

Nous pourrions encore analyser la fonctionnalisation sur le noyau benzène via la réaction de Friedel-Crafts ou bien en utilisant de la *N*-chlorosuccinimide.

Bibliographie

1. Reece, J., Urry, L. & Cain, M. Les systèmes nerveux. in *Biologie* 1458 (2012).
2. Définition | Neurone | Futura Santé. Available at: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-neurone-209/>. (Accessed: 12th April 2018)
3. Campbell, N. & Reece, J. *Biology*. (2012).
4. Synapses, leur plasticité utilisée par la thérapie par neurofeedback. Available at: <https://www.rvd-psychologue.com/cerveau-synapses-et-principe-plasticite-synaptique.html>. (Accessed: 13th April 2018)
5. Reece, J., Urry, L. & Cain, M. Neurons, Synapses, and Signaling. in *Biology* 1472 (2011).
6. PHYSIOLOGIE DU NEURONE - Le potentiel de repos. Available at: http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/Neurone/Neurone_web.publi/web/co/03_2_Potentiel_de_repos.html. (Accessed: 13th April 2018)
7. Mason, K., Losos, J. & Singer, S. The Mechanism of Nerve Impulse Transmission. in *Biology* 888 (2017).
8. PHYSIOLOGIE DU NEURONE - Excitabilité et conductibilité.
9. Synapses. Available at: https://bio.m2osw.com/gcartable/systeme_nerveux/synapses.htm. (Accessed: 15th April 2018)
10. Mason, K., Losos, J. & Singer, S. Synapses: Where Neurons Communicate with Other Cells. in *Biology* (2014).
11. Neurotransmitters - BioNinja.
12. Kistler, J., Stroud, R. M., Klymkowsky, M. W., Lalancette, R. A. & Fairclough, R. H. Structure and function of an acetylcholine receptor. *Biophys. J.* **37**, 371–383 (1982).
13. Goodall, M. & Kirshner, N. Biosynthesis of Epinephrine and Norepinephrine by Sympathetic Nerves and Ganglia. *Circulation* **17**, 366–71 (1958).
14. Wang, X., Li, J., Dong, G. & Yue, J. The endogenous substrates of brain CYP2D. *Eur. J. Pharmacol.* **724**, 211–218 (2014).
15. Lindemann, L. & Hoener, M. C. A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends Pharmacol. Sci.* **26**, 274–281 (2005).
16. Broadley, K. J. The vascular effects of trace amines and amphetamines. *Pharmacol. Ther.* **125**, 363–375 (2010).
17. Cote, F. *et al.* Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100**, 13525–13530 (2003).
18. GABA, la molécule à bien faire - Société Chimique de France.
19. Neurotransmitters (The Neuron) Part 3.
20. Nelson, D. & Cox, M. *Principles of Biochemistry*. (2005).
21. Meléndez-Hevia, E., de Paz-Lugo, P. & Cornish-Bowden, A. A weak link in metabolism: the metabolic capacity for glycine biosynthesis does not satisfy the need for collagen synthesis. *J. Biosci.* **34**, 853–872 (2009).
22. Tiaho, F. Neurotransmission. (2013).
23. Charlier, C. Principes de toxicologie. 482 (2017).
24. Mason, K., Losos, J. & Singer, S. Cell Communication. in *Biology* 168 (2017).
25. Alvarez de la Rosa, D., Canesa, C. M., Fyfe, G. K. & Zhang, P. Structure and Regulation of Amiloride-Sensitive Sodium Channels. *Annu. Rev. Physiol.* **62**, 573–94 (2000).

26. Cestèle, S. & Mantegazza, M. Canaux sodiques et canalopathies : douleurs neuropathiques, épilepsies, migraine. *Douleur Analg.* **29**, 212–220 (2016).
27. Alloui, A., Busserolles, J., Lazdunski, M. & Eschalier, A. Canaux potassiques TREK-1: Cibles moléculaires pour la découverte de nouveaux antalgiques? *Douleur Analg.* **21**, 215–220 (2008).
28. Mazzuca, M. & Lesage, F. Canaux potassiques, maladies héréditaires et acquises. *Rev. Med. Interne* **28**, 576–579 (2007).
29. Zhang, M. I. N. & O’Neil, R. G. *The Diversity of Calcium Channels and Their Regulation in Epithelial Cells. Advances in Pharmacology* **46**, (Elsevier Masson SAS, 1999).
30. Breuksch, I., Weinert, M. & Brenner, W. The role of extracellular calcium in bone metastasis. *J. Bone Oncol.* **5**, 143–145 (2016).
31. Zhu, K. & Prince, R. L. Calcium and bone. *Clin. Biochem.* **45**, 936–942 (2012).
32. Kochetov, G. A. & Philippov, P. P. CALCIUM: COFACTOR OF TRANSKETOLASE FROM BAKER’S YEAST. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **38**, 477–481 (1970).
33. Posner, I. & Morales, A. Mechanisms of Enzyme and Substrate Activation by lipoprotein lipase cofactors. *J. Biol. Chem.* **247**, 2255–2265 (1972).
34. Ubarretxena-Belandia, I., Boots, J. W. P., Verheij, H. M. & Dekker, N. Role of the cofactor calcium in the activation of outer membrane phospholipase A. *Biochemistry* **37**, 16011–16018 (1998).
35. van Gorkom, H. J. & Yocum, C. F. The Calcium and Chloride Cofactors. in *Photosystem II* 307–328 (2005).
36. van de Ven, T. G. M., Qasaimeh, M. A., Pigeon, C. & Paris, J. The effect of calcium ions on the efficiency of polyethylene oxide-cofactor retention aid systems. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **297**, 79–83 (2007).
37. Carreras-Sureda, A., Pihán, P. & Hetz, C. Calcium signaling at the endoplasmic reticulum: Fine-tuning stress responses. *Cell Calcium* **70**, 24–31 (2017).
38. Greig, C. A. & Jones, D. A. Muscle physiology and contraction. *Surg. (United Kingdom)* **34**, 107–114 (2016).
39. Irving, M. Regulation of Contraction by the Thick Filaments in Skeletal Muscle. *Biophys. J.* **113**, 2579–2594 (2017).
40. Szent-Györgyi, A. G. Calcium regulation of muscle contraction. *Biophys. J.* **15**, 707–723 (1975).
41. Weiergräber, M., Hescheler, J. & Schneider, T. Kalziumkanalopathien des menschen. Spannungsgesteuerte Ca²⁺-kanäle in ätiologie, pathogenese und pharmakotherapie neurologischer krankheitsbilder. *Nervenarzt* **79**, 426–436 (2008).
42. Thakali, K. M., Pathan, A. R., Kharade, S. V. & Rusch, N. J. *Potassium, sodium, and chloride channels in smooth muscle cells. Muscle* **2**, (Elsevier Inc., 2012).
43. Cai, Z., Chen, J. H., Hughes, L. K., Li, H. & Sheppard, D. N. *The Physiology and Pharmacology of the CFTR Cl-Channel. Advances in Molecular and Cell Biology* **38**, (Elsevier Masson SAS, 2006).
44. Monopoli, A. *et al.* Selective N-alkylation of arylamines with alkyl chloride in ionic liquids: Scope and applications. *European J. Org. Chem.* 3105–3111 (2012).
45. Hartzell, H. C. *Chloride channels. an historical perspective. Physiology and Pathology of chloride transporters and channels in the nervous system* (Elsevier Inc., 2010).
46. Richard W., O. & Guo-Dong, L. GABA. in *Basic Neurochemistry* 367–376 (2012).

47. Akabas, M. H. GABAAR Receptor Structure-Function Studies: A Reexamination in Light of New Acetylcholine Receptor Structures. *Int. Rev. Neurobiol.* **62**, 1–43 (2003).
48. Sigel, E. & Steinmann, M. E. Structure, function, and modulation of GABA_A receptors. *J. Biol. Chem.* **287**, 40224–40231 (2012).
49. Francotte, P. *et al.* In Search of Novel AMPA Potentiators. *Recent Pat. CNS Drug Discov.* **1**, 239–246 (2006).
50. Henley, J. M. & Wilkinson, K. A. Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* **17**, 337–350 (2016).
51. Gouaux, E. Structure and function of AMPA receptors. *J. Physiol.* **554**, 249–253 (2004).
52. Waxman, E. A. & Lynch, D. R. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: Multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist* **11**, 37–49 (2005).
53. Hynd, M. R. & Scott, H. L. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.* **45**, 583–595 (2004).
54. Wang, R. & Reddy, P. H. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* **57**, 1041–1048 (2017).
55. Jaiswal, M. *et al.* Impairment of mitochondrial calcium handling in a mtSOD1 cell culture model of motoneuron disease. *BMC Neurosci.* **10**, 1–16 (2009).
56. Manev, H., Favaron, M., Guidotti, A. & Costa, E. Delayed increase of Ca²⁺ influx elicited by glutamate: role in neuronal death. *Mol. Pharmacol.* **36**, 106 LP-112 (1989).
57. Pirotte, B. *Éléments de chimie pharmaceutique.* (2016).
58. Watkins, J. C. & Jane, D. E. The glutamate story. *Br. J. Pharmacol.* **147**, 100–108 (2006).
59. Carlo, P., Finollo, R. & Ledda, A. Absence of liver DNA fragmentation in rats treated with high oral doses of 32 benzodiazepine drugs. *Fundam. Appl. Toxicol.* **12**, 24–41 (1989).
60. Sternbach, L. H. The benzodiazepine story. *J. Med. Chem.* **22**, (1979).
61. Miller, N. S. & Gold, M. S. Benzodiazepines: Reconsidered. *Adv. Alcohol Subst. Abus.* **8**, 67–84 (1990).
62. Robinson, D. & Keating, G. Memantine: A Review of its Use in Alzheimer's Disease. *Drugs* **66**, 1515–1534 (2006).
63. Rogawski, M. A. Low affinity channel blocking (uncompetitive) NMDA receptor antagonists as therapeutic agents - Toward an understanding of their favorable tolerability. *Amino Acids* **19**, 133–149 (2000).
64. Tsai, G. E. & Lin, P. Strategies to Enhance N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Mediated Neuro- transmission in Schizophrenia , a Critical Review and Meta-Analysis. *Curr. Pharm. Des.* **16**, 522–537 (2010).
65. Gerber, D. J. & Tonegawa, S. Psychotomimetic Effects of Drugs — A Common Pathway to Schizophrenia? *N. Engl. J. Med.* **350**, 1047–1048 (2004).
66. Furukawa, H. Structure and function of glutamate receptor amino terminal domains. *J. Physiol.* **590**, 63–72 (2012).
67. Roberts, B. M. *et al.* Prevention of ketamine-induced working memory impairments by AMPA potentiators in a nonhuman primate model of cognitive dysfunction. *Behav. Brain Res.* **212**, 41–48 (2010).
68. Carmichael, S. & Clarkson, A. Locally released growth factors to mediate motor recovery after stroke. (2014).
69. Danysz, W. CX-516 Cortex pharmaceuticals. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **3**, 1081–1088 (2002).

70. Lipina, T., Weiss, K. & Roder, J. The ampakine CX546 restores the prepulse inhibition and latent inhibition deficits in mGluR5-deficient mice. *Neuropsychopharmacology* **32**, 745–756 (2007).
71. Ren, J., Poon, B. Y., Tang, Y., Funk, G. D. & Greer, J. J. Ampakines alleviate respiratory depression in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 1384–1391 (2006).
72. Lauterborn, J. C. *et al.* Chronic elevation of brain-derived neurotrophic factor by ampakines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **307**, 297–305 (2003).
73. Wezenberg, E., Jan Verkes, R., Ruigt, G. S. F., Hulstijn, W. & Sabbe, B. G. C. Acute effects of the ampakine farampator on memory and information processing in healthy elderly volunteers. *Neuropsychopharmacology* **32**, 1272–1283 (2007).
74. Purcell, R. *et al.* Brain Vacuolation Resulting From Administration of the Type II Ampakine CX717 Is An Artifact Related to Molecular Structure and Chemical Reaction With Tissue Fixative Agents. 1–13 (2018). doi:10.1093/toxsci/kfx277
75. Giralt, A. *et al.* The AMPA receptor positive allosteric modulator S 47445 rescues in vivo CA3-CA1 long-term potentiation and structural synaptic changes in old mice. *Neuropharmacology* **123**, 395–409 (2017).
76. Tulramptomum. *WHO Drug Inf.* **30**, 684 (2016).
77. Ito, I., Tanabe, S., Kohda, A. & Sugiyama, H. Allosteric potentiation of quisqualate receptors by a nootropic drug aniracetam. *J. Physiol.* **424**, 533–543 (1990).
78. Malykh, A. G. & Sadaie, M. R. Piracetam and Piracetam-Like Drugs. *Drugs* **70**, 287–312 (2010).
79. Winblad, B. Piracetam: A Review of Pharmacological Properties and Clinical Uses. *CNS Drug Rev.* **11**, 169–182 (2006).
80. Nootropil (piracetam). Available at: <http://www.netdoctor.co.uk/medicines/brain-and-nervous-system/a7226/nootropil-piracetam/>. (Accessed: 2nd May 2018)
81. Jones, N., O'Neill, M. J., Tricklebank, M., Libri, V. & Williams, S. C. R. Examining the neural targets of the AMPA receptor potentiator LY404187 in the rat brain using pharmacological magnetic resonance imaging. *Psychopharmacology (Berl)*. **180**, 743–751 (2005).
82. Quirk, J. C. & Nisenbaum, E. S. LY404187: A Novel Positive Allosteric Modulator of AMPA Receptors. *CNS Drug Rev.* **8**, 255–282 (2006).
83. Zarate, C. A. & Manji, H. K. The Role of AMPA receptor modulation in the treatment of neuropsychiatric diseases. *Exp. Neurol.* **211**, 7–10 (2008).
84. Mibampator - AdisInsight. Available at: <https://adisinsight.springer.com/drugs/800024387>. (Accessed: 2nd May 2018)
85. Bednar, M. M. *et al.* The Safety and Efficacy of PF-04958242 in Age-Related Sensorineural Hearing Loss. *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.* **141**, 607 (2015).
86. Shaffer, C. L. *et al.* The discovery and characterization of the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor potentiator N-((3S,4S)-4-[4-(5-cyano-2-thienyl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide (PF-04958242). *J. Med. Chem.* **58**, 4291–4308 (2015).
87. O'Neill, M. J., Murray, T. K., Clay, M. P., Yang, C. R. & Nisenbaum, E. S. LY503430 : Pharmacology , Pharmacokinetics , and Effects in Rodent Models of Parkinson ' s Disease. *CNS Drug Rev.* **11**, 77–96 (2005).
88. O'Neill, M. J. & Witkin, J. M. AMPA receptor potentiators: application for depression and Parkinson's disease. *Curr. Drug Targets* **8**, 603–620 (2007).

89. Cordi, A., Spedding, M. & Serkiz, B. Preparation of (3aS)-5,5-dioxo-2,3,3a,4-tetrahydro-1Hpyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine AMPA receptor agonist. (1996).
90. Pirotte, B. *et al.* 4 H -1,2,4-Pyridothiadiazine 1,1-Dioxides and 2,3-Dihydro-4 H -1,2,4-pyridothiadiazine 1,1-Dioxides Chemically Related to Diazoxide and Cyclothiazide as Powerful Positive Allosteric Modulators of (R / S)-2-Amino-3-(3-hydroxy-. *J. Med. Chem.* **41**, 2946–2959 (1998).
91. Francotte, P. *et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of a second generation of pyridothiadiazine 1,1-dioxides acting as AMPA potentiators. *Bioorganic Med. Chem.* **16**, 9948–9956 (2008).
92. Desos, P., Cordy, A. & Lestage, P. Derivatives of benzothiazine and benzothiadiazine, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them as AMPA receptor modulators. (2004).
93. Desos, P., Cordy, A. & Lestage, P. Derivatives of benzothiazine and benzothiadiazine, process for their preparation, and pharmaceutical compositions containing them as AMPA receptor modulators. (2004).
94. Desos, P., Cordy, A. & Danober, L. Derivatives of benzothiazine and benzothiadiazine, process for their preparation, and pharmaceutical compositions containing them as AMPA receptor modulators. (2006).
95. Graindorge, E., Francotte, P. & Boverie, S. Novel thiadiazine derivatives useful as AMPA receptor modulators, preparation method, and pharmaceutical compositions containing them. (2004).
96. Francotte, P. *et al.* Design, synthesis, and pharmacology of novel 7-substituted 3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides as positive allosteric modulators of AMPA receptors. *J. Med. Chem.* **50**, 3153–3157 (2007).
97. Francotte, P. *et al.* New Fluorinated 1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides: Discovery of an Orally Active Cognitive Enhancer Acting through Potentiation of the 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propionic Acid Receptors. *J. Med. Chem.* **53**, 1700–1711 (2010).
98. Tzanopoulou, S. *et al.* Evaluation of Re and 99mTc Complexes of 2-(4'-Aminophenyl)benzothiazole as Potential Breast Cancer Radiopharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **53**, 4633–4641 (2010).
99. Al-Bogami, A. S. & El-Ahl, A. S. MICROWAVE-ASSISTED, MULTICOMPONENT, ECOFRIENDLY SYNTHESIS OF 3-BIHETARYL-2- OXINDOLE DERIVATIVES GRAFTED WITH PHENOTHIAZINE MOIETY. *Synth. Commun.* **45**, 2462–2472 (2015).
100. Venkatesh, R. *et al.* Novel benzothiazine-piperazine derivatives by peptide-coupling as potential anti-proliferative agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **27**, 354–359 (2017).

ANNEXES

Spectres RMN ^1H des composés synthétisés

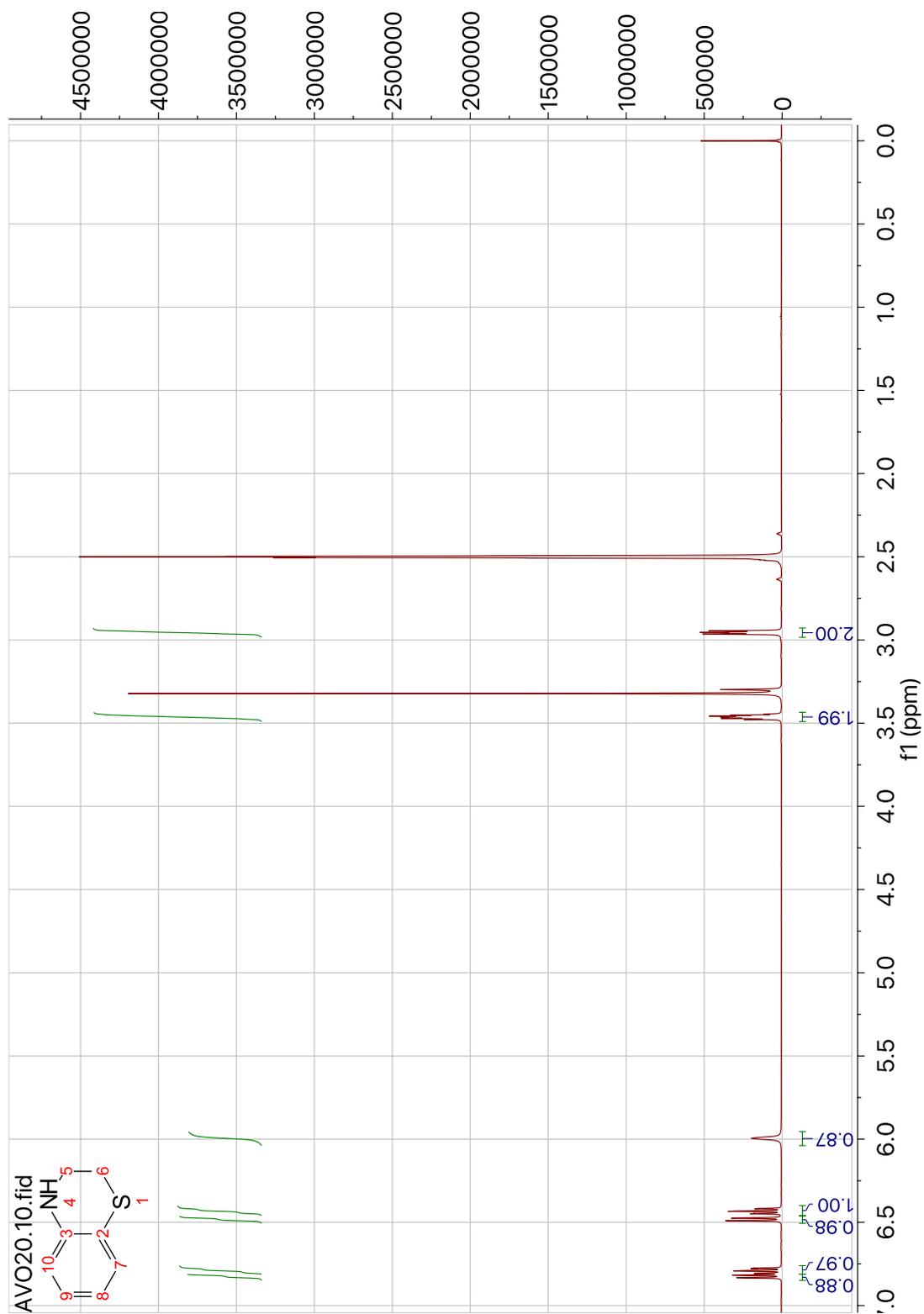


Figure 39 : spectre RMN ^1H de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau

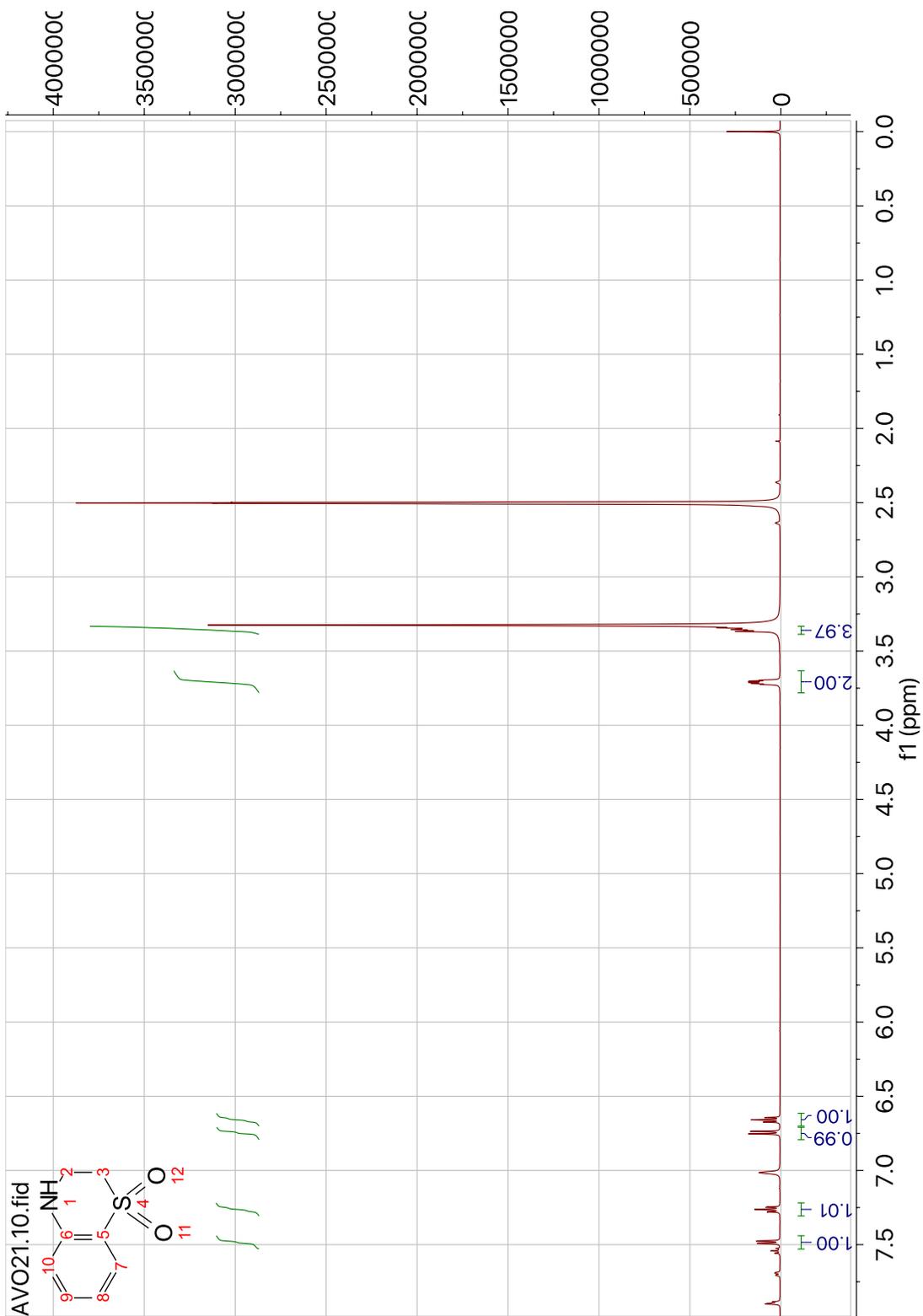


Figure 40 : spectre RMN ^1H de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau

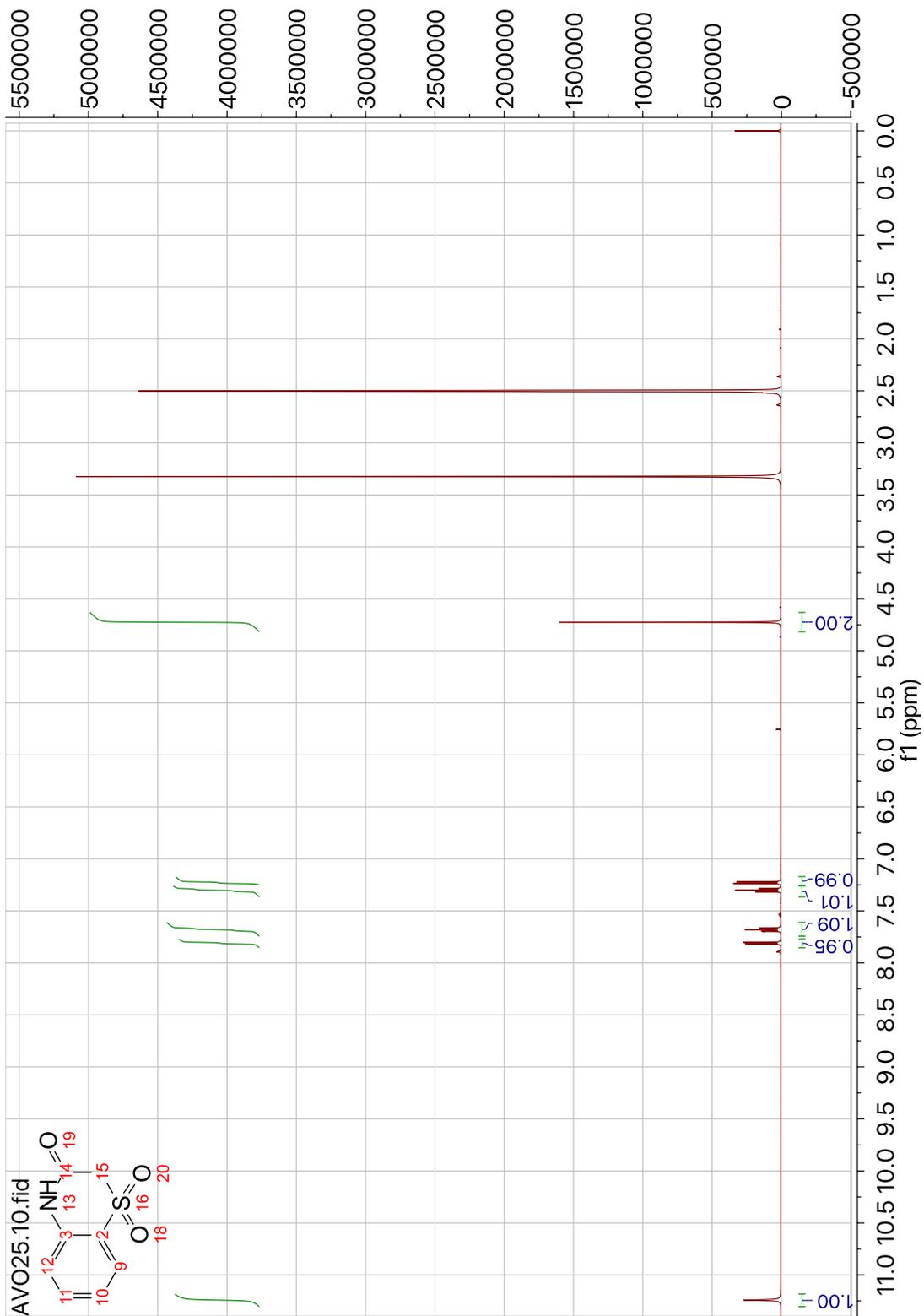


Figure 41 : spectre RMN ^1H de la 2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one 1,1-dioxyde, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau

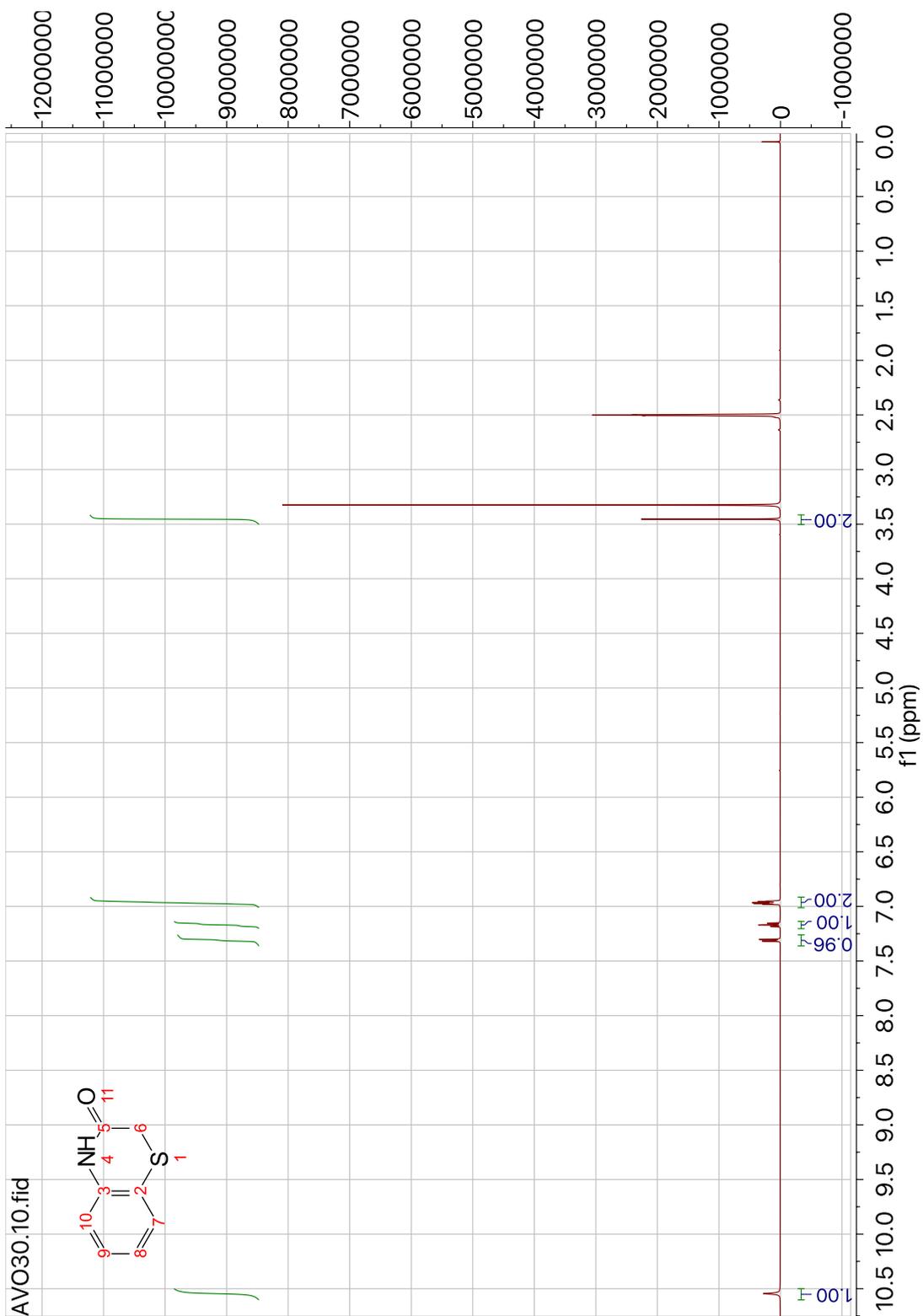


Figure 42 : spectre RMN ^1H de la 2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau

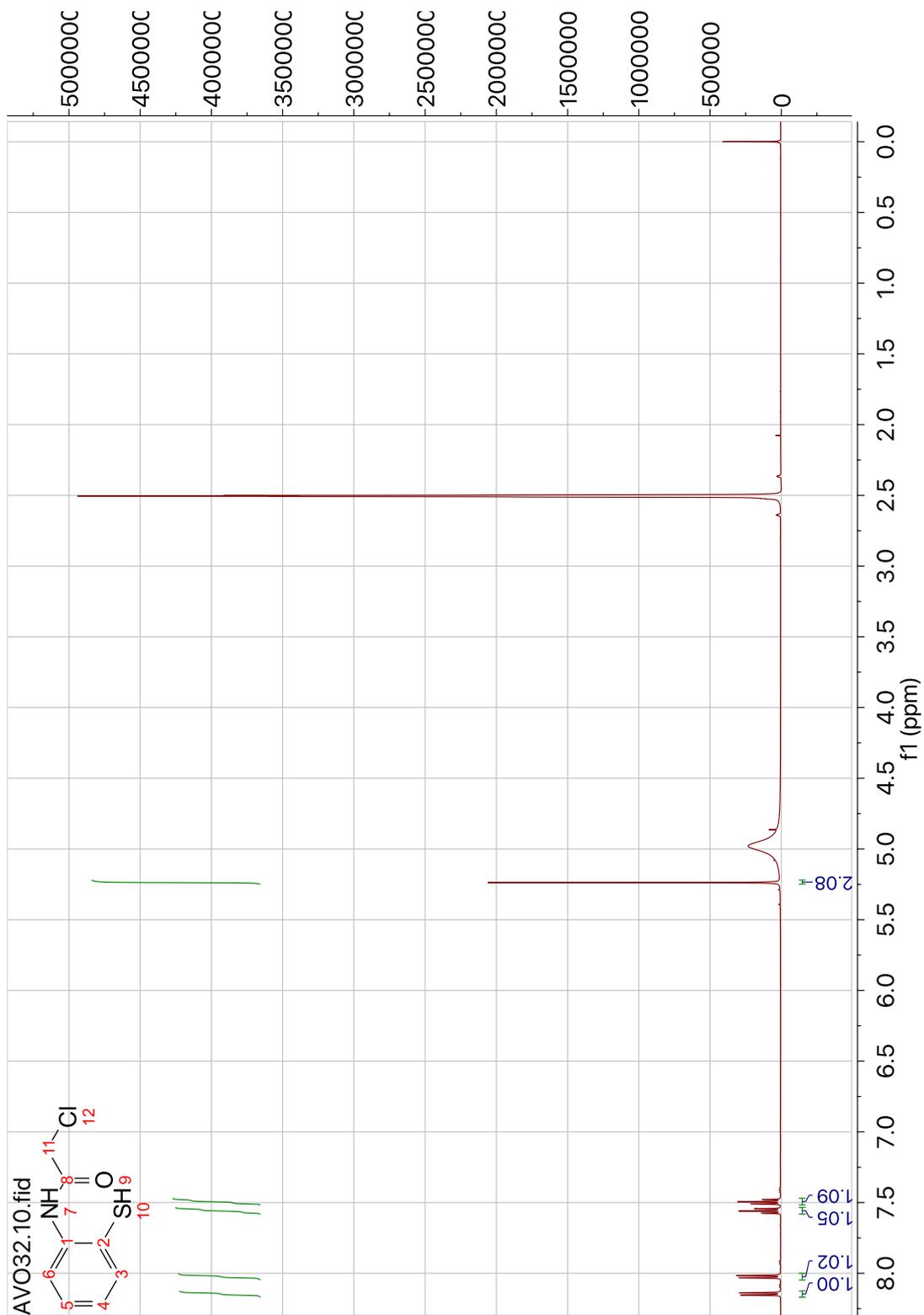


Figure 43 : spectre RMN ^1H de la 2-chloro-N-(2-mercaptophenyl)acetamide, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl- d_6 sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau

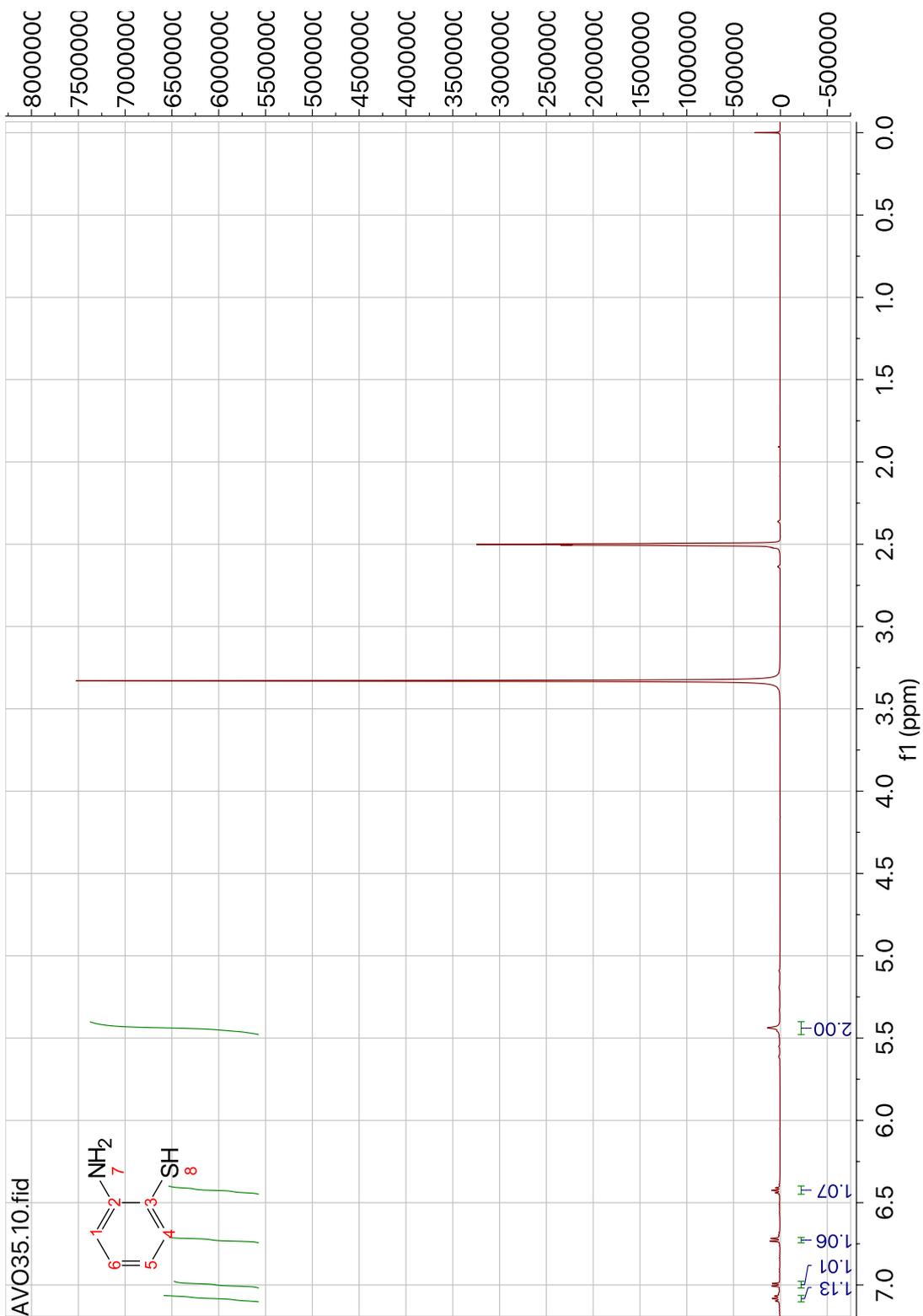


Figure 44 : spectre RMN ¹H de la 2-aminobenzenethiol, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl-*d*₆ sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau

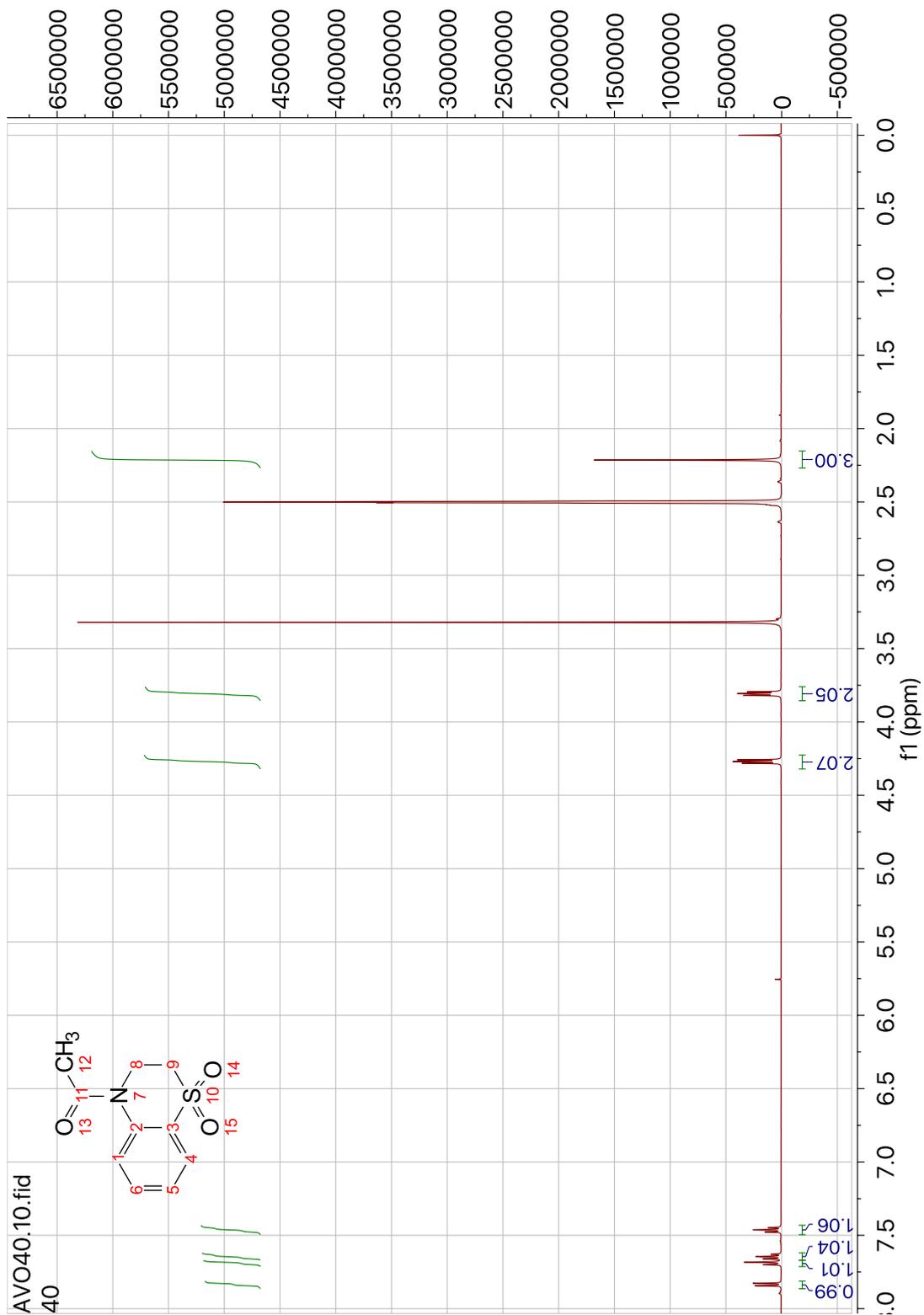


Figure 45 : spectre RMN ¹H de la N-acétyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-1,4-benzothiazine, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl-d₆ sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau

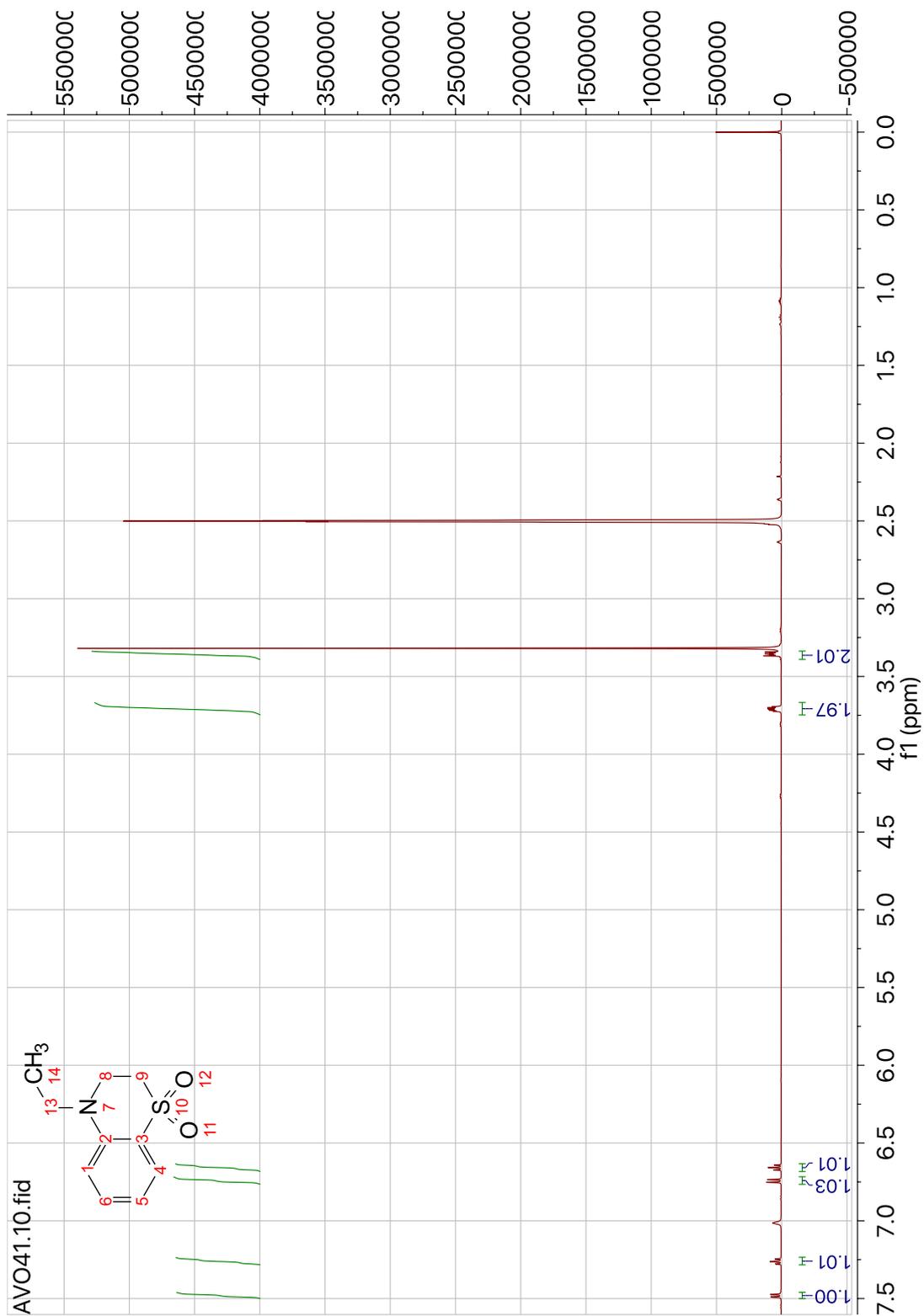


Figure 46 : spectre RMN ¹H de la 4-éthyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-1,4-benzothiazine, où le pic à $\delta = 2.5$ ppm représente le solvant (diméthyl-d₆ sulfoxyde) et le pic à $\delta = 3.3$ ppm représente l'eau