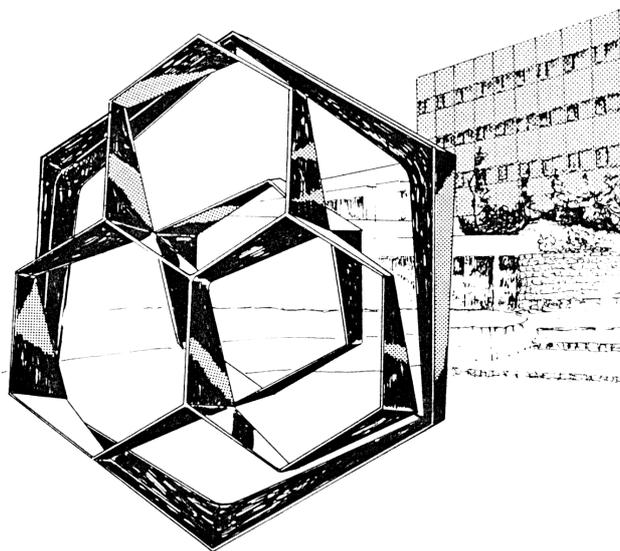


FACULTE DES SCIENCES  
Département de Chimie

Laboratoire de chimie pharmaceutique – Département de pharmacie  
Professeur B. Pirotte - Co-promoteurs: A. Luxen et B. Pirotte

Synthèse de précurseurs de ligands dimères de  
type benzothiadiazine dioxyde à haute affinité  
pour le récepteur AMPA



Année académique 2012-2013

Dissertation présentée par  
Drapier Thomas  
en vue de l'obtention du diplôme de  
Master en Sciences Chimiques

La rédaction des remerciements est un moment tout particulier. Terminer d'écrire cette page est un peu comme terminer le chapitre d'une histoire. Écrire ces mots, c'est mettre la touche finale à la rédaction du mémoire et de fait la fin au chapitre de Master dans l'aventure universitaire. C'est donc avec un brin de nostalgie que j'ai écrit ces mots, mais aussi rempli d'excitation face aux nouveaux défis qui vont se présenter à moi. Et au final, l'histoire pourrait bien continuer encore un peu avec un chapitre Doctorat...

Je voudrais tout d'abord remercier vivement le Professeur Bernard Pirotte. Je lui suis particulièrement reconnaissant de m'avoir accordé sa confiance en me proposant ce sujet de recherche au sein du laboratoire de chimie pharmaceutique.

Ensuite, j'aimerais remercier mes deux encadrants : le Docteur Pierre Francotte et Monsieur Éric Goffin. Leurs sens de l'humour peu commun, leurs conseils judicieux ainsi que leurs soutiens m'ont beaucoup apporté. Je voudrais donc par ces quelques mots leur dire que ce fut un honneur et un vrai plaisir de les avoir rencontrés et d'avoir travaillé avec eux.

Je désirerais aussi remercier tous les membres du laboratoire de Chimie Pharmaceutique qui de par leurs conseils ou simplement leur bonne humeur, ont contribué de près ou de loin la bonne réalisation de ce travail. Je pense donc à François, Julie, Ewa, Deniz, Jean-François, Jérémie,...

Enfin je tiens à remercier mes parents et mon petit frère qui durant ces cinq ans d'études ont su être présents tant dans les moments de doutes que de joies, et qui m'ont aussi supporté durant les neuf longs blocus et toute la rédaction du mémoire où je n'étais pas toujours facile à vivre.

J'ai aussi une pensée toute particulière pour ma demoiselle, Elodie, pour sa présence, son écoute, son réconfort et bien plus encore.

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Chapitre 1: Introduction et état de l'art</b>	<b>1</b>
1.1	Les neurotransmetteurs	1
1.2	Les récepteurs au glutamate	2
1.3	Les récepteurs ionotropiques au glutamate	2
1.4	La structure du récepteur AMPA	4
1.4.1	Diversités structurales de l'AMPA	5
1.5	Quelques cas à visées thérapeutiques du récepteur AMPA	6
1.6	Les modulateurs allostériques positifs (MAPs) des récepteurs AMPA	10
<b>2</b>	<b>Chapitre 2 : But du travail</b>	<b>16</b>
<b>3</b>	<b>Chapitre 3 : Stratégie de synthèse</b>	<b>18</b>
3.1	Synthèse de dimères liés par une chaîne alcane	19
3.2	Synthèse des précurseurs	21
3.2.1	Synthèse des aldéhydes	21
3.2.2	Synthèse de l'acide 3-fluoro-4-nitrobenzoïque (67)	23
3.2.3	Synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzoate de méthyle (68)	23
3.2.4	Synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzaldéhyde (61) par méthode réductrice	24
3.2.5	Synthèse du (3-fluoro-4-nitrophényl)méthanol (69)	24
	Tableau 1 : Récapitulatif des méthodes réductrices	26
3.2.6	Synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzaldéhyde (61) par méthode oxydative	26
3.2.7	Synthèse du 4-(bromométhyl)-2-fluoro-1-nitrobenzène (62)	27
3.2.8	Synthèses de Grignard	27
3.3	Simplification du problème	29
3.3.1	Synthèse du <i>bis</i> (3-fluorophényl)méthanol (71)	29
3.3.2	Synthèse du <i>bis</i> (3-fluorophényl)méthane (72)	29
3.3.3	Synthèse du <i>bis</i> (3-fluoro-4-nitrophényl)méthane	29
3.3.4	Synthèse du <i>bis</i> (2,5-difluorophényl)méthanol (80)	32
3.3.5	Synthèse du 1,2- <i>bis</i> (2,5-difluorophényl)éthène (85)	33
3.3.6	Synthèse du 1,2- <i>bis</i> (2,5-difluorophényl)éthane (86)	35
3.3.7	Synthèse du 1,2- <i>bis</i> (2,5-difluoro-4-nitrophényl)éthane (87)	36
3.3.8	Synthèse de la 4,4'-(éthane-1,2-diyl) <i>bis</i> (2,5-difluoroaniline) (90)	36
3.3.9	Synthèse de la 4,4'-(éthane-1,2-diyl) <i>bis</i> (2,5-difluorobenzènesulfonamide) (95)	37
3.4	Fin de synthèse	38
3.4.1	Substitution sur aromatique	38
3.4.2	Cyclisation à l' <i>ortho</i> -formiate d'éthyle	39
3.4.3	Réduction de la fonction pseudo-imine	39
3.5	Synthèse des liens éthers	39
<b>4</b>	<b>Chapitre 4 : Conclusions et perspectives</b>	<b>41</b>
4.1	Conclusions	41
4.2	Perspectives	43
<b>5</b>	<b>Chapitre 5 : matériels et méthodes</b>	<b>46</b>
5.1	Synthèses organiques	46
5.2	Modes opératoires	47
5.2.1	Synthèses des précurseurs	47
5.2.1.1	Synthèse de l'acide 3-fluoro-4-nitrobenzoïque (67)	47
5.2.1.2	Synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzoate de méthyle (68)	47
5.2.1.3	Synthèse du (3-fluoro-4-nitrophényl)méthanol (69)	48
5.2.1.4	Synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzaldéhyde (61)	48

5.2.1.5	Synthèse du 4-(bromométhyl)-2-fluoro-1-nitrobenzène (62)	49
5.2.1.6	Synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzyl 4-méthylbenzènesulfonate	49
5.2.1.7	Synthèse du bromure de (2,5-difluorobenzyl)triphénylphosphonium (84)	49
5.2.2	Synthèse de molécules dimères	50
5.2.2.1	Synthèse du <i>bis</i> (3-fluorophényl)méthanol (71)	50
5.2.2.2	Synthèse du <i>bis</i> (3-fluorophényl)méthane (72)	50
5.2.2.3	Synthèse du 1,2- <i>bis</i> (2,5-difluorophényl)éthène (85)	51
5.2.2.4	Synthèse du 1,2- <i>bis</i> (2,5-difluorophényl)éthane (86)	51
5.2.2.5	Synthèse du 1,2- <i>bis</i> (2,5-difluoro-4-nitrophényl)éthane (87)	52
5.2.2.6	Synthèse du 4,4'-(éthane-1,2-diyl) <i>bis</i> (2,5-difluoroaniline) (90)	52
<b>6</b>	<b>Chapitre 6 : Références</b>	<b>53</b>

## Table des schémas

Schéma 1	: Voie de synthèse d'une benzothiadiazine dioxyde	18
Schéma 2	: Voies de synthèses possibles pour les liens éthers	19
Schéma 3	: Rétrosynthèse de l'aniline vers une fonction nitro	19
Schéma 4	: Synthèse du composé (60) selon deux manières différentes	20
Schéma 5	: Synthèse du composé (63) par réaction de Grignard	20
Schéma 6	: Synthèse générale du lien alcane par méthode de Grignard	20
Schéma 7	: Accès aux réactifs pour les réactions de Grignard	21
Schéma 8	: Oxydation de la position benzylique	21
Schéma 9	: Mécanisme de la synthèse d'aldéhyde par Corey-Kim et Swern	22
Schéma 10	: Oxydation de la position benzylique	23
Schéma 11	: Synthèse de l'ester (68)	23
Schéma 12	: Réduction successive de l'ester (68)	24
Schéma 13	: Oxydation de l'alcool en aldéhyde	26
Schéma 14	: Synthèse du <i>bis</i> (3-fluorophényl)méthanol	29
Schéma 15	: Synthèse du <i>bis</i> (3-fluorophényl)méthane	29
Schéma 16	: Isomères possibles de la nitration	31
Schéma 17	: Produits obtenus lors de la nitration du composée (72)	31
Schéma 18	: Synthèse du composé (80)	32
Schéma 19	: Synthèse du composé (82)	33
Schéma 20	: Mécanisme de la réaction de Wittig	34
Schéma 21	: Synthèse du sel de phosphonium (84)	34
Schéma 22	: Synthèse du 1,2- <i>bis</i> (2,5-difluorophényl)éthène (85)	35
Schéma 23	: Synthèse du 1,2- <i>bis</i> (2,5-difluorophényl)éthane (86)	35
Schéma 24	: Nitrations du produit (86) dans différentes conditions	36
Schéma 25	: Réduction des fonctions nitros en anilines	37
Schéma 26	: Synthèse générale d'un sulfonamide par Sandmeyer-Meerwein	38
Schéma 27	: Formation de la sulfonamide par Sandmeyer-Meerwein	38
Schéma 28	: Synthèse de la 4,4'-(éthane-1,2-diyl) <i>bis</i> (2-(cyclopropylamino)-5-fluorobenzènesulfonamide) (97)	38
Schéma 29	: 6,6'-(éthane-1,2-diyl) <i>bis</i> (4-cyclopropyl-7-fluoro-4 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) (99)	39
Schéma 30	: Réduction de la pseudo-imine	39
Schéma 31	: Synthèse du dimère par réaction de Williamson	40
Schéma 32	: Synthèse d'un dimère analogue à la molécule (105)	40
Schéma 33	: Accès aux réactifs	41
Schéma 35	: Résumé des différentes tentatives visant à former un lien méthylène	42
Schéma 36	: Perspectives de synthèses avec un intermédiaire déjà synthétisé	43

Schéma 37 : Synthèse du précurseur du dimère avec un -CH <sub>2</sub> -	43
Schéma 38 : Synthèse des précurseurs et du dimère avec un lien n-propylénique	44
Schéma 39 : Synthèse d'un dimère au départ des premiers précurseurs synthétisés	44

## Table des figures

Figure 1 : Neurotransmetteurs de type AA	1
Figure 2 : Neurotransmetteur de type monoamine	1
Figure 3 : NMDA-AMPA-KA	3
Figure 4 : Sous-unité iGlu	5
Figure 5 : Représentation simplifiée de la géométrie du récepteur	5
Figure 6 : Exemples d'antagonistes de l'AMPA	7
Figure 7 : Exemples d'agonistes de l'AMPA	9
Figure 8 : Effets observés sur l'AMPA selon les agents pharmaceutiques	10
Figure 9 : MAPs développés par la firme Cortex	11
Figure 10 : Exemples de <i>N</i> -biaryl(cyclo)alkyl-2-propanesulfonides	12
Figure 11 : Les trois premières benzothiadiazine dioxydes	12
Figure 12 : Analogue ouvert de l'IDRA 21	13
Figure 13 : Numérotation des benzothiadiazine dioxydes	13
Figure 14 : Exemple de thiènothiadiazine dioxyde	13
Figure 15 : Structure du BPAM97	14
Figure 16 : Isostère de type thiochromane	15
Figure 17 : Homologues supérieurs aux benzothiadiazine dioxydes	15
Figure 18 : Structure d'un dimère GluA <sub>2</sub> avec BPAM97 fixé (jaune) sur son site et le glutamate (gris) fixé sur le site de fixation des agonistes. La tyrosine et la sérine représentées sont des mutations volontairement produites.	16
Figure 19 : Modélisation des dimères potentiels (gauche: 2 -CH <sub>2</sub> -; centre: référence; droite: 3 -CH <sub>2</sub> -)	17
Figure 20 : Structure générale des produits d'intérêt	17
Figure 21 : Influence d'un groupement électro-attracteur sur un aromatique	30
Figure 22 : Influence d'un groupement électro-donneur sur un aromatique	30
Figure 23 : Positions possibles de nitration	30
Figure 24 : Influence des substituants sur la substitution électrophile	32
Figure 25 : Réactifs pour la synthèse avec un fluor en position 7 sur le produit final	32
Figure 26 : Réactifs pour la série possédant un fluor en position 7	33
Figure 27 : Demi-équations red/ox	37
Figure 28 : Résumé non exhaustif des modifications envisageables	45

# 1 Chapitre 1: Introduction et état de l'art

## 1.1 Les neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont des molécules synthétisées et stockées dans les neurones. Leur libération par la partie terminale de l'axone d'un neurone présynaptique dans la synapse après une excitation permet une action directe sur une cellule postsynaptique.

Les principales molécules neurotransmettrices sont simples et surtout très abondantes dans la plupart des cellules d'un organisme. Ce sont soit des acides aminés, des amines dérivées de ces acides aminés ou des peptides. Nous citerons pour l'exemple trois exceptions que sont le gaz NO, l'ATP et l'adénosine.

- La classe des acides aminés (AA) comprend l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) (1), la glycine (2) et l'acide L-glutamique (3) (plus souvent désigné sous le nom L-glutamate).



Figure 1: Neurotransmetteurs de type AA

- La classe des monoamines, qui comprend les catécholamines (dopamine (4), noradrénaline (5) et adrénaline (6)), la sérotonine (7), l'acétylcholine (8) et l'histamine (9).

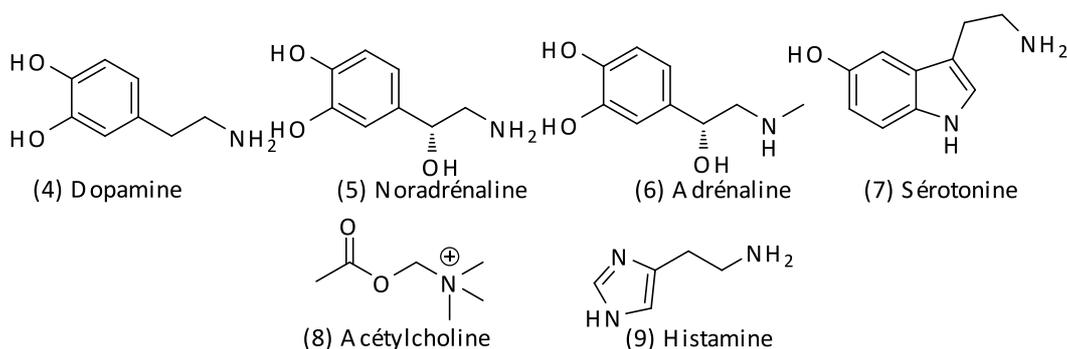


Figure 2 : Neurotransmetteur de type monoamine

- La classe des neuropeptides, qui est la moins importante, mais qui comprend entre autres la vasopressine, l'ocytocine, substance P, la somatostatine la cholécystokinine, la dynorphine, les enképhalines, le neuropeptide Y, et l'hormone thyroïdienne.

Pour revenir sur les acides aminés, le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau par son action d'hyperpolarisation des neurones qui augmente la conductance des ions chlorures et stabilise le potentiel membranaire de repos à celui d'équilibre des chlorures.

Le glutamate, quant à lui, est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. De l'ordre de 75% des synapses excitatrices rapides utilisent le glutamate comme neurotransmetteur<sup>1</sup>.

Les actions combinées et coordonnées du GABA et du glutamate permettent d'obtenir un équilibre homéostatique entre l'excitation et l'inhibition au sein du système nerveux central (SNC).

## **1.2 Les récepteurs au glutamate**

Les récepteurs au glutamate sont principalement exprimés dans le système nerveux central. Mais leur présence est avérée également en périphérie, notamment au niveau de la peau dans les cellules sensorielles non myélinisées, la rétine, certains ganglions cardiaques, des ostéoclastes ou dans le pancréas<sup>2,3,4,5,6,7</sup>.

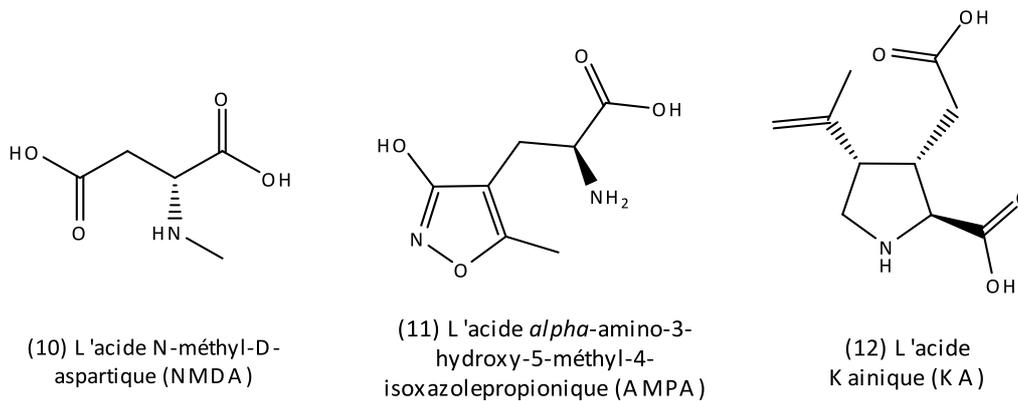
Il existe deux types distincts de récepteurs au glutamate:

- Les récepteurs métabotropiques ou couplés aux protéines G (mGluR). Les enzymes couplés via les protéines G peuvent être soit la phospholipase C ou l'adénylate cyclase, et leur activation influencera par exemple la concentration en  $Ca^{2+}$  intracellulaire. L'activation de ces récepteurs est surtout impliquée dans le processus de plasticité synaptique et leur activation ne se produit qu'après un temps élevé et des concentrations élevées (pour le glutamate) de 10 ms à 1 mM<sup>8</sup>. Des études ont démontré qu'il existe huit sous-types différents de mGluRs allant de mGluR1 à mGluR8<sup>9</sup>.
- Les récepteurs ionotropiques (iGluRs) sont des canaux ioniques activés par le glutamate et caractérisés par une réponse comprise entre la centaine de  $\mu$ s et la ms. Ceci correspond à une réponse très rapide étant donné que le temps de diffusion du glutamate dans la synapse est de  $\sim$ 1 ms. La nature des ions pouvant passer dans le canal (dépendant du sous-type de canal, voire même de ses sous-unités constitutives) dicte sa fonction dans la cellule.

## **1.3 Les récepteurs ionotropiques au glutamate**

Ces récepteurs ionotropiques peuvent être subdivisés en trois sous-classes selon leur affinité pour un ligand de synthèse. Les trois agonistes qui donnent ainsi leur nom aux

trois sous-classes sont : l'acide *N*-méthyl-D-aspartique (NMDA) (10) ; l'acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA) (11) et l'acide kainique (KA) (12).



**Figure 3 : NMDA-AMPA-KA**

- Les récepteurs NMDA sont des canaux ioniques perméables aux ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$ . Ce récepteur est « ligand dépendant » mais aussi « voltage dépendant ». En effet il a besoin de la présence du glutamate pour s'activer mais la présence seule du ligand ne suffit pas, il faut aussi une inversion de potentiel pour que le pore qui est bloqué par un ion  $\text{Mg}^{2+}$  soit libéré de ce dernier et ainsi permettre le passage d'autres ions. Cette dépolarisation de membrane survient après l'activation de récepteur AMPA se trouvant à proximité sur le même neurone postsynaptique<sup>10</sup>.
- Le récepteur KA est encore mal connu car difficile à distinguer de l'AMPA, il est d'ailleurs repris avec ce dernier sous la formule globale de non-NMDA. Cette méconnaissance est principalement due à la présence simultanée du récepteur KA ainsi que des autres récepteurs ionotropiques au glutamate mais aussi au manque de spécificité des agents pharmacologiques à disposition (l'acide kainique activant aussi le récepteur AMPA<sup>11</sup>). Le récepteur KA est, tout comme l'AMPA, perméable aux ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ , et selon les sous-unités constitutives aux ions  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Le récepteur AMPA est un assemblage homo ou hétéromérique constitué des sous-unités GluA1, GluA2, GluA3 et GluA4. Ces sous-unités s'assemblent sous forme de tétramères, voire dans un certain nombre de cas sous forme de dimères de dimères<sup>12</sup>. La manière dont les sous-unités GluA<sub>x</sub> s'assemblent varie fortement selon l'endroit du cerveau, ce qui influe sur son rôle et la nature des ions susceptibles de traverser le récepteur canal. Chacune de ces sous-unités comporte environ mille acides aminés et présente entre elles 70% d'homologie de séquence. Les variations d'une sous-unité à une autre sont principalement dues à deux régions de la protéine : le domaine C terminal et la zone flip/flop.

## 1.4 La structure du récepteur AMPA

De manière générale, chacune des 4 sous-unités comporte une partie extracellulaire N-terminale qui permettrait la dimérisation et ensuite la quaternisation, mais aussi le « trafficking » cellulaire. De plus, ce domaine permet une plus large variabilité de structure du récepteur. C'est en effet grâce à lui que le récepteur AMPA (et KA au vu de leur homologie de séquence) peut exister tant sous la forme d'homo qu'hétérotétramère, alors que le récepteur NMDA est un hétérotétramère strict<sup>13</sup>.

Ensuite viennent les domaines globulaires S1 et S2 dont l'agencement spatial ressemble à une pince dans laquelle le glutamate peut venir se fixer (la forme peut aussi être comparée à celle du coquillage bivalve (« *clamshell shape* » en anglais). Lorsque le glutamate vient se lier sur le récepteur, les parties S1 et S2 se rapprochent comme pour fermer la pince ce qui conduit à une modification structurale du récepteur qui a pour conséquence l'ouverture du canal<sup>14</sup>.

En continuant sur la séquence vers l'extrémité C-terminale, on trouve la partie la plus variable, appelée flip/flop qui suit la zone S2 et la relie à l'hélice transmembranaire M4. Cette zone est une des causes permettant d'expliquer la grande variabilité du récepteur AMPA. En effet les formes flip et flop sont le résultat d'un épissage alternatif. De plus la proportion de flip/flop va varier en fonction du stade du développement de l'individu ainsi que de la zone du cerveau observée. La principale différence entre les formes flip et flop est leur vitesse de désensibilisation<sup>15</sup>.

Ensuite, nous trouvons les parties constitutives du canal soit trois hélices alpha transmembranaires nommées M1, M3 et M4 ainsi qu'une boucle intra-membranaire M2.

Enfin il y a la partie intracellulaire C-terminale est, au même titre que la flip/flop, variable d'un point de vue de la longueur entre les 4 types de sous-unités. Pour exemple GluA<sub>1-4</sub> dispose d'une zone « longue » alors que GluA<sub>3</sub> possède une zone courte. Ceci étant dit, que le domaine C terminal soit court ou long, c'est sur ce dernier que les sites de phosphorylation du récepteur se trouvent. La phosphorylation est une étape importante dans le mécanisme d'internalisation du récepteur suite à sa désensibilisation.

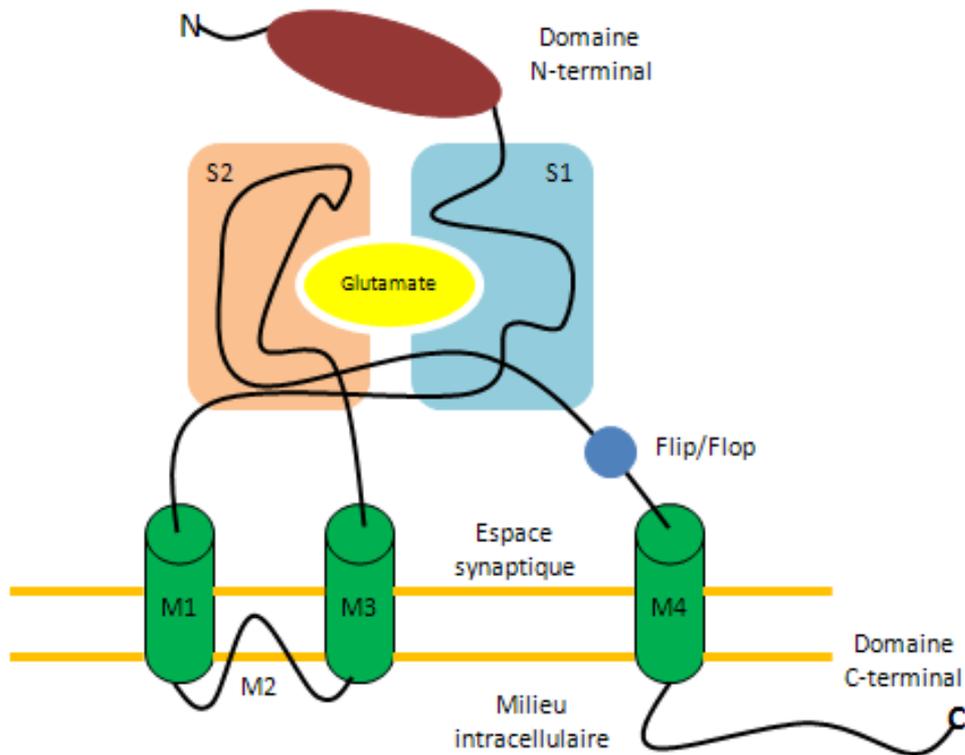


Figure 4 : Sous-unité iGlu

Le récepteur iGluR sous la forme d'un dimère de dimère de sous-unités iGlu peut être décrit comme ayant l'aspect général de la lettre majuscule « Y » (figure 5)<sup>13</sup>. Le pied du Y représentant le canal, la fourche du Y étant le lieu de fixation du glutamate et les extrémités comptant pour les domaines N-terminal des différentes sous-unités.

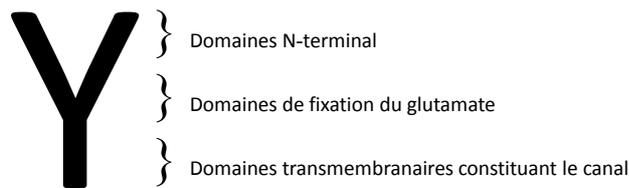


Figure 5 : Représentation simplifiée de la géométrie du récepteur

### 1.4.1 Diversités structurales de l'AMPA

La réponse post-synaptique d'une stimulation de l'AMPA peut varier grandement selon la nature de ce dernier, et ce pour 3 raisons.

La nature des sous-unités (les canaux imperméables au  $\text{Ca}^{2+}$  sont composés de GluA<sub>2</sub> tandis que les canaux perméables au  $\text{Ca}^{2+}$  ne possèdent pas de GluA<sub>2</sub>)<sup>16</sup>.

Les modifications post-transcriptionnelles (*editing* de l'ARN<sup>17,18</sup>, *splicing* alternatif<sup>19</sup>: la forme flip est moins vite désensibilisée dans les GluR3 et 4 ; la forme flop est davantage potentialisée par le cyclothiazide que la forme flop<sup>20</sup>) ;

Ainsi que des modifications post-translationnelles telles que la glycosylation<sup>21</sup> ou la phosphorylation de résidus sérine des récepteurs.

Le récepteur AMPA présentant une grande hétérogénéité, il n'est donc plus vraiment permis de parler "du" récepteur, mais bien "des" récepteurs du type AMPA. En conclusion, il n'existe pas réellement de récepteur AMPA typique, constitué de sous-unités GluAs bien définies, mais plutôt une large gamme de récepteurs repris par l'appellation AMPA.

## **1.5 Quelques cas à visées thérapeutiques du récepteur AMPA**

Depuis la découverte du glutamate en tant que neurotransmetteur, de nombreuses études ont été menées afin de mieux comprendre son implication dans diverses maladies et surtout de réussir à développer des médicaments pour lutter contre celles-ci.

Il est bien établi que les récepteurs glutamatargiques jouent un rôle dans la plasticité synaptique et donc dans le développement de la mémoire et de l'apprentissage<sup>22</sup>. De plus il est impliqué dans certaines pathologies du système nerveux central comme l'accident vasculaire cérébral (AVC)<sup>23</sup>.

Par son action excitatrice, le glutamate s'est montré, dès les premières études, très toxique pour le neurone en cas de forte concentration. En effet, une trop grande concentration de glutamate dans la synapse conduit à une dépolarisation continue des membranes et à un afflux massif d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  dans le milieu intracellulaire (or les concentrations de  $\text{Ca}^{2+}$  sont habituellement de l'ordre de  $10^{-7}\text{M}$ ). Cette trop grande concentration en calcium conduit à la mort du neurone après avoir causé un épisode épileptique<sup>24</sup>. Cette surexcitation menant à une mort cellulaire est appelée « excitotoxicité »<sup>25,26,27</sup>. L'excitotoxicité serait, en tous cas en partie, responsable de certains troubles et maladie dégénérative du SNC telles que l'ischémie cérébrale, la chorée de Huntington, l'épilepsie et la maladie d'Alzheimer.

Étant donné qu'une trop forte stimulation serait à l'origine de ces maladies dégénératives, toute une série d'antagonistes de l'AMPA ont été développés.

Un antagoniste est une molécule qui vient se fixer en lieu et place du ligand endogène mais qui n'active pas le récepteur, il ne fait qu'obturer ce dernier pour empêcher une activation, ce qui lui vaut aussi le nom de ligand neutre.

Parmi ceux-ci, notons des dérivés de l'AMPA tels que l'ATPO (13), les **décahydroisoquinolines** (tel le LY293558 (14)), les **quinoxalinediones** (représentées par le CNQX (15), le NBQX (16), l'YM782 (17), le ZK200775 (18), l'AMP397(19)), les **isatines oximes** (NS1209 (20)), et les **2,3-benzodiazépines** (GYKI52466 (21)), le perampanel (E-2002) (22) produit par Eisai ou encore des **[1,2,4]oxadiazole** (comme l'Irampanel(23))<sup>28,29</sup>.

Les **quinoxalinediones** ont été découvertes en 1988 et l'industrie pharmaceutique s'est ensuite lancée dans leur développement<sup>30</sup>. Ce type de molécule présente une très nette préférence pour l'AMPA par rapport au KA. Malheureusement, les essais cliniques de phase I ont révélé qu'elles étaient néphrotoxiques. Cette découverte arrêta leur développement en tant que médicament. Mais à défaut d'aboutir à un médicament, elles sont toujours utilisées comme outils pharmacologiques.

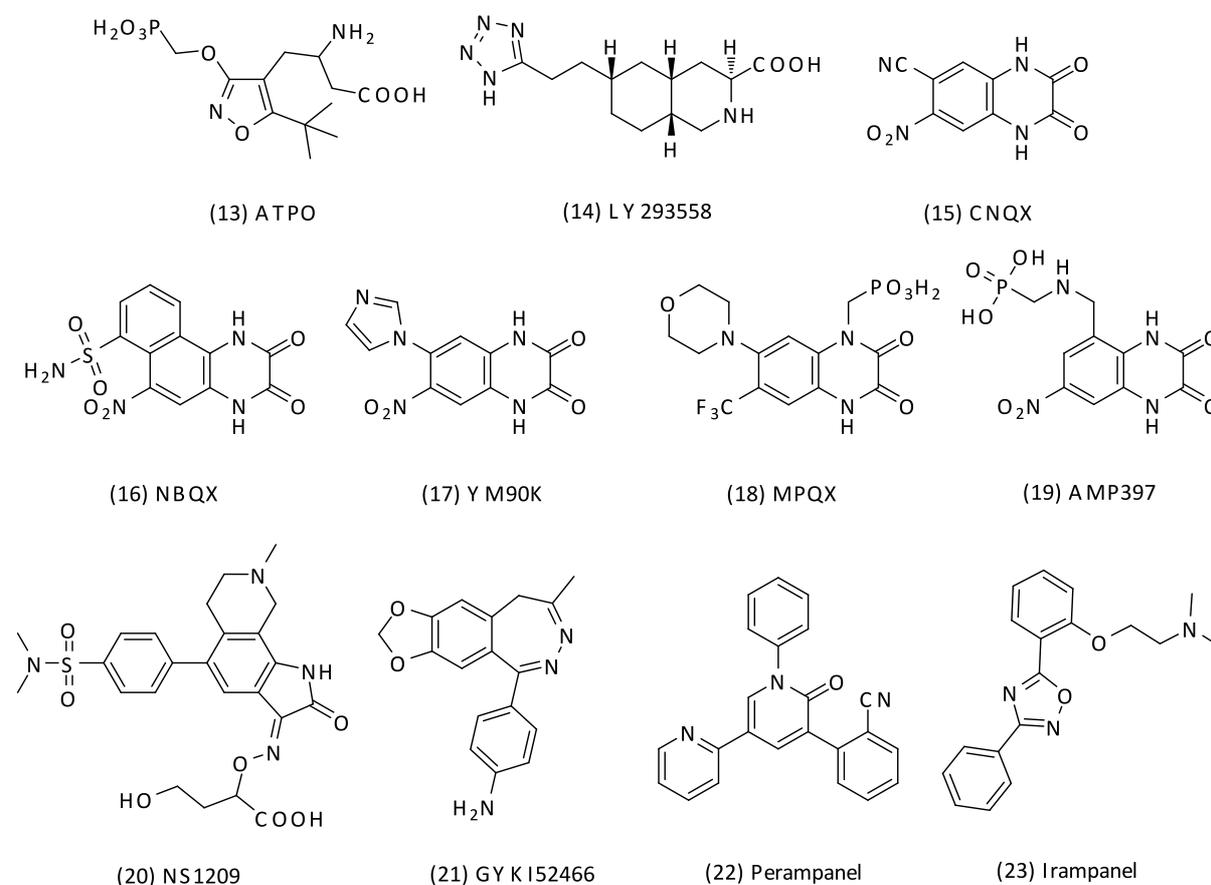


Figure 6 : Exemples d'antagonistes de l'AMPA

Les **décahydroisoquinolines** ont fait l'objet de longues recherches tant sur les configurations de leur centre asymétrique que sur la nature des groupements ionisables. Il en est ressorti que c'est l'énantiomère (**14**) qui a la meilleure affinité. Les autres isomères montrent des affinités moindres voire nulles<sup>31</sup>. Pour ce qui concerne la nature du groupement ionisable, les tests entre le sulfonate, le tétrazole, le phosphate et l'acide carboxylique ont montré que c'est le tétrazole qui offre la meilleure affinité. De plus, ce dernier permet une bonne disponibilité orale de la molécule. Malheureusement il ne s'est pas révélé sélectif entre les récepteurs AMPA et KA. Mais malgré ce manque de sélectivité il a montré une bonne activité de neuroprotection chez le rat. De plus, le récepteur AMPA est impliqué dans le mécanisme de sevrage des opiacés<sup>32</sup> et ce composé s'est révélé intéressant pour traiter cette dépendance.

Les **isatines oximes** NS 1209 (**20**) ont été développées pour être utilisées dans le cadre d'une prise orale, ce que les quinoxalinediones ne pouvaient pas faire vu leur faible solubilité<sup>33</sup>.

Les **2,3benzodiazépines** (BZD) tels que GYK152466 (**21**) sont, contrairement aux autres énoncés ci-dessus, des antagonistes non-compétitifs du récepteur AMPA<sup>34</sup>. Un antagoniste non-compétitif est une molécule qui vient bloquer le récepteur et qui, une fois en place, ne va plus pouvoir être délogée même si un excès d'agoniste est mis en contact avec le récepteur. Ce dernier peut être lié de manière covalente au récepteur comme dans le cas de l'aspirine, boucher le canal comme dans le cas de la tétréodotoxine (TTX) ou agir comme un modulateur allostérique négatif (MAN). Dans les trois cas, l'ajout d'un ligand ne pourra chasser l'antagoniste de la place qu'il occupe. Pour s'en débarrasser, la cellule n'a comme autre choix que d'internaliser son récepteur et de le détruire pour en synthétiser un nouveau.

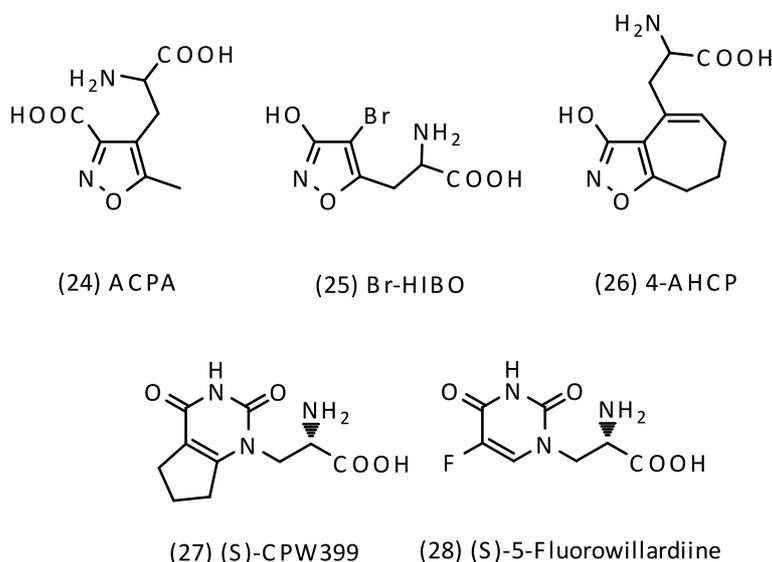
Les BZD ont trois actions distinctes : la neuroprotection, la myorelaxation et un rôle anticonvulsivant. Le talampanel, un dérivé acétylé du (**21**), était en phase clinique jusqu'en 2010 et semblait prometteur comme anti-épileptique<sup>35</sup>. Les tests cliniques de phase III s'étant révélés peu concluants, ce produit n'est actuellement plus en développement.

Le perampanel (**22**) est utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson<sup>36</sup>. Malgré cette découverte importante, peu d'informations ont été divulguées par la firme Eisai sur le développement de ce médicament.

Enfin les **1,2,4-oxadiazoles** dont l'Irampanel (**23**), semblent montrer une activité contre les accidents vasculaires cérébraux et la maladie d'Alzheimer<sup>37</sup>. L'irampanel avait commencé les tests cliniques phase I en 1999, mais plus aucune information à son sujet ne sort de la société Boehringer-Ingelheim depuis cette date et cette molécule n'apparaît plus dans leur catalogue.

A l'inverse des maladies dégénératives qui sont liées à l'excitotoxicité du glutamate et où le développement d'antagonistes était tout indiqué, des maladies comme la dépression ou une diminution de la libido seraient liées à une trop faible activation des récepteurs glutamatargiques<sup>38</sup>. Dans ce cas-ci, le développement d'agonistes AMPA semblait tout indiqué. Un agoniste est une molécule qui va se lier sur le même site de fixation que le ligand endogène. Par sa présence, il active le récepteur comme le ligand endogène. Selon l'activité observée on parlera d'agoniste plein (activité proche ou supérieure à celle du ligand endogène), partiel (activité comprise entre 15 et 85% de l'activité du ligand endogène) ou inverse (activité négative, mise au repos du récepteur).

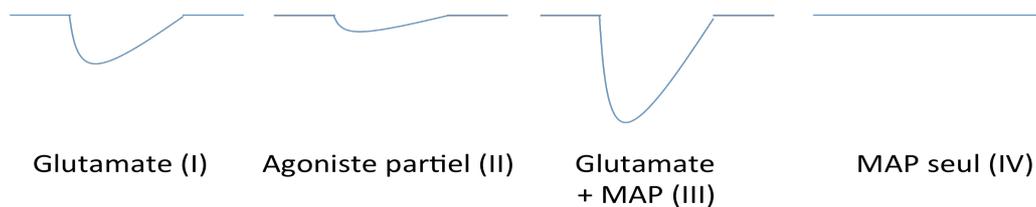
Quelques molécules sont référencées tel que l'AMPA lui-même, l'ACPA(**24**), l'acide bromo-homoiboténique (Br-HIBO) (**25**), le 4-AHCP (**26**), le (S)-CPW399 (**27**) et la (S)-5-fluorowillardiine (**28**)<sup>39</sup>.



**Figure 7 : Exemples d'agonistes de l'AMPA**

Malheureusement tous ces composés se sont montrés toxiques pour le système nerveux central selon les mêmes mécanismes d'action que le glutamate entraînant l'excitotoxicité. Ils ne sont donc pas utilisables comme médicaments mais continuent à être utilisés comme outils pharmacologiques.

Arrivé à ce point, le développement de modulateurs allostériques positifs (MAPs) montre tout son intérêt car ils ne feront que potentialiser l'action du glutamate endogène en limitant un effet toxique par surdosage pour le cerveau. De plus, l'activité du récepteur sera contrôlée de manière beaucoup plus fine par des modulateurs qu'avec un traitement à base d'agoniste.



**Figure 8 : Effets observés sur l'AMPA selon les agents pharmaceutiques**

La figure 8 représente les différents courants transmembranaires observés lors d'une stimulation de l'AMPA par (I) le glutamate qui sert de contrôle, (II) un agoniste partiel où l'intensité diminue, (III) le glutamate et un MAP (potentialisation du signal) et (IV) un MAP seul où aucun courant ne passe traduisant la caractéristique principale des MAPs.

## **1.6 Les modulateurs allostériques positifs (MAPs) des récepteurs AMPA**

Les MAPs viennent se fixer sur le récepteur via le site allostérique et de par leur présence ils vont stabiliser l'interaction entre le récepteur et le glutamate ce qui lui permet de rester en position ouverte et donc de potentialiser le signal post-synaptique<sup>40</sup>.

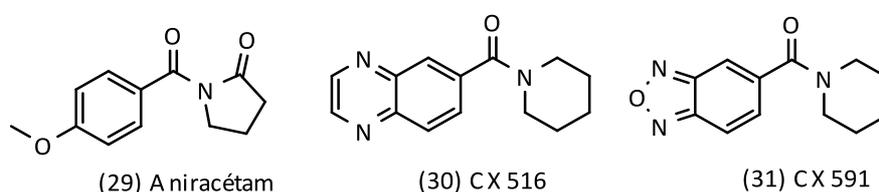
Les MAPs exercent leur action de deux manières différentes : en ralentissant soit la désactivation soit la désensibilisation.

Le processus de désactivation consiste en la fermeture du canal après élimination du ligand. Par leur action, les MAPs vont permettre d'augmenter l'affinité du ligand pour sa poche de coordination en modifiant légèrement sa géométrie. De ce fait, cela permet au ligand de se délier moins vite et donc de laisser le canal en position ouverte plus longtemps, donc d'avoir une action plus longue.

La désensibilisation consiste en une fermeture du canal malgré la présence de glutamate dans sa zone de fixation. Les MAPs peuvent agir sur la désensibilisation en stabilisant, non plus la zone de fixation du glutamate, mais les zones à l'interface des dimères les empêchant de se relaxer et donc de fermer le canal<sup>41</sup>.

Dans la famille des MAPs, on distingue les **benzamides**, les ***N*-biaryl(cyclo)alkyl-2-propanesulfonamides** et les **benzothiadiazines** (et autres isostères)<sup>42,43</sup>.

Les **benzamides** sont les plus anciens exemples de MAPs avec comme chef de file l'aniracétam (**29**), le plus vieux prototype de médicament MAPs de l'AMPA<sup>44</sup>. La plupart des molécules de ce types ont été synthétisées par la firme Cortex dont certaines ont été jusqu'aux essais cliniques tel le CX516 (**30**) et le CX591 (**31**). Malheureusement, aucune de ces molécules n'a pu atteindre le stade du développement commercial. Cortex, en collaboration avec Servier, continue le développement des **benzamides** et le CX1632 (structure non dévoilée) est en essai clinique en ce moment pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.



**Figure 9 : MAPs développés par la firme Cortex**

Les ***N*-biaryl(cyclo)alkyl-2-propanesulfonamides** ont été développés au départ par la firme Eli Lilly. D'un point de vue structural, toutes ces molécules présentent le même squelette constitué d'une moitié biarylpropylique et d'une fonction 2-propanesulfonamide. Les plus anciennes molécules de cette famille sont LY 392098 (**32**), LY 404187 (**33**) et LY 451395 (**34**)<sup>45,46</sup>. Le dernier a réussi à atteindre la phase II des essais cliniques mais ne s'est pas révélé suffisamment efficace pour traiter la maladie d'Alzheimer. Les firmes GSK et Pfizer se sont aussi lancées dans la synthèse de représentant de cette famille de composés. Une très forte ressemblance est à remarquer entre les composés (35) et (36), respectivement développées par GSK<sup>47</sup> et Pfizer<sup>48</sup>. L'apport de Pfizer est la présence d'une fonction alcool sur le noyau tétrahydrofurane. Ces modifications structurales ont amélioré la biodisponibilité orale des composés de cette famille<sup>49</sup>.

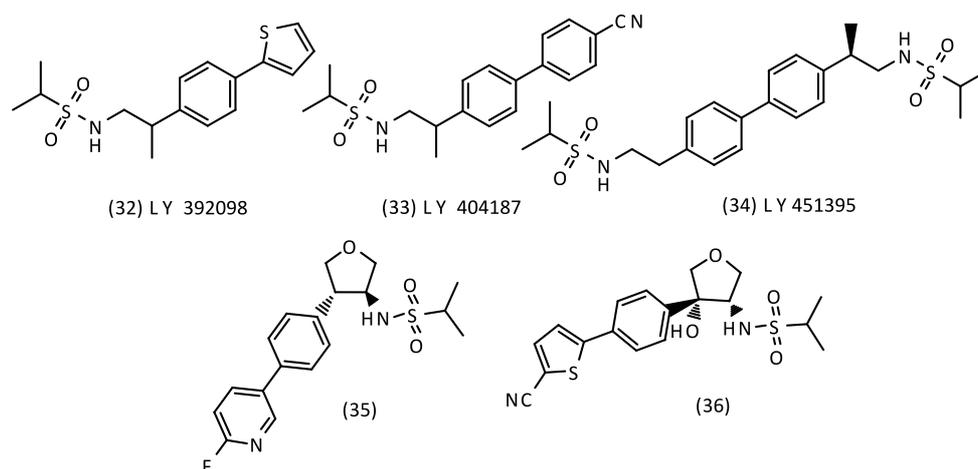


Figure 10 : Exemples de *N*-biaryl(cyclo)alkyl-2-propanesulfonides

Les **benzothiadiazines** (et autres dérivés thiazines) sont des molécules principalement développées par Servier et le laboratoire de Chimie Pharmaceutique de l'ULg (Pf. B. Pirotte). Historiquement le premier composé découvert est le cyclothiazide (**37**), une benzothiadiazine dioxyde utilisée comme diurétique qui s'est par la suite révélée être un MAP des récepteurs AMPA en inhibant la désensibilisation<sup>50</sup>. Par la suite le diazoxide (**38**), un ancien antihypertenseur activateur des canaux  $K_{ATP}$ , s'est montré lui aussi capable de diminuer la désensibilisation de l'AMPA<sup>51</sup>. Enfin l'IDRA 21 (**39**), l'analogue réduit du diazoxide a montré une meilleure activité sur l'AMPA que son précurseur<sup>52</sup>. Malgré la plus faible activité de l'IDRA 21 *in vitro* par rapport au cyclothiazide, c'est le premier qui fut utilisé *in vivo* dans le but d'améliorer les fonctions cognitives chez l'animal. Le principale problème de la cyclothiazide est sa difficulté à passer la barrière hémato-encéphalique. Par conséquent les études qui ont suivi se sont surtout concentrées sur des analogues de l'IDRA 21.

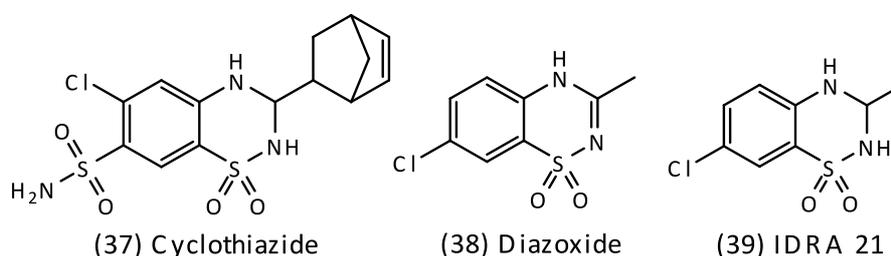


Figure 11 : Les trois premières benzothiadiazine dioxides

Une équipe italienne a travaillé sur des analogues ouverts de l'IDRA 21. Le gain d'activité obtenu par rapport à leur homologue cyclique IDRA 21 fut assez faible ( $IC_{50} = 150 \mu M$  contre  $200 \mu M$ )<sup>53</sup>.



Des conclusions ont pu être tirées suite aux tests pharmacologiques générés *in vitro*. Ainsi notamment les relations structure-activité suivantes ont été déduites pour les 1,2,4-pyrido et 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxydes:

➤ La position de l'azote dans le cycle pyridinique est importante. En effet, la position 8 est préférable à la 7, elle-même préférable à la 5 pour l'activité. Les mêmes conclusions pourraient être attendues en faisant varier la position du chlore, mais ici la molécule la plus active porte le chlore en 7; elle est plus active que le dérivé 8-chloro, elle-même plus active que la position 6, tous largement plus actifs que les dérivés 5-chloro. Il est tout de même permis de conclure que les positions 7 et 8 sont les plus intéressantes pour introduire des substituants et obtenir des composés très actifs. Nous noterons ainsi que le BPAM97 (**42**), avec un fluor en position 7, s'était montré particulièrement puissant dans les premières séries benzéniques synthétisées.

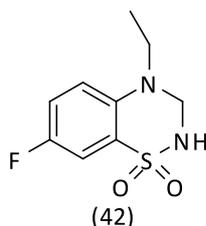


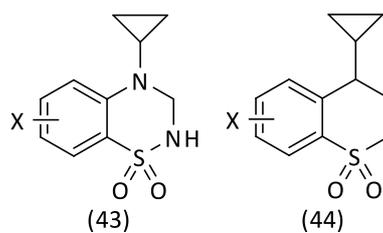
Figure 15 : Structure du BPAM97

➤ En position 2, seuls de petits substituants (H, CH<sub>3</sub>) permettent de générer des composés potentialisant le récepteur l'AMPA, la présence d'un atome d'hydrogène est généralement préférable car un pont H pourrait s'établir entre la sulfonamide et le récepteur ;

➤ En position 3, seuls de petits substituants tels que H ou CH<sub>3</sub> sont permis sans perte d'activité.

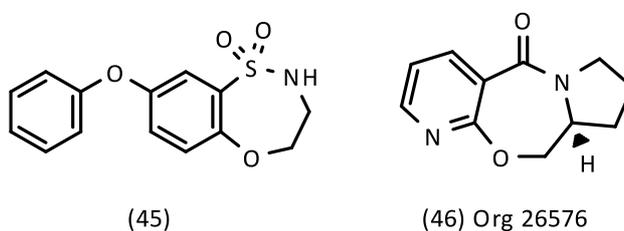
➤ En position 4, la présence d'une chaîne alkyle est nécessaire pour avoir une activité intéressante ; de plus il existe une limite d'encombrement stérique, la chaîne optimale étant la cyclopropyle : cyclopropyle > éthyle > méthyle > hydrogène. Pour la chaîne éthyle, la présence d'un fluor en bout de chaîne semble permettre d'augmenter la stabilité métabolique de ce composé.

D'autres travaux ont été menés sur des dérivés de l'IDRA 21. Un thiochromane dioxyde (**44**), apparemment isostère du cycle benzothiadiazine dioxyde en remplaçant les azotes par des carbones semble être très actif<sup>55</sup>.



**Figure 16 : Isostère de type thiochromane**

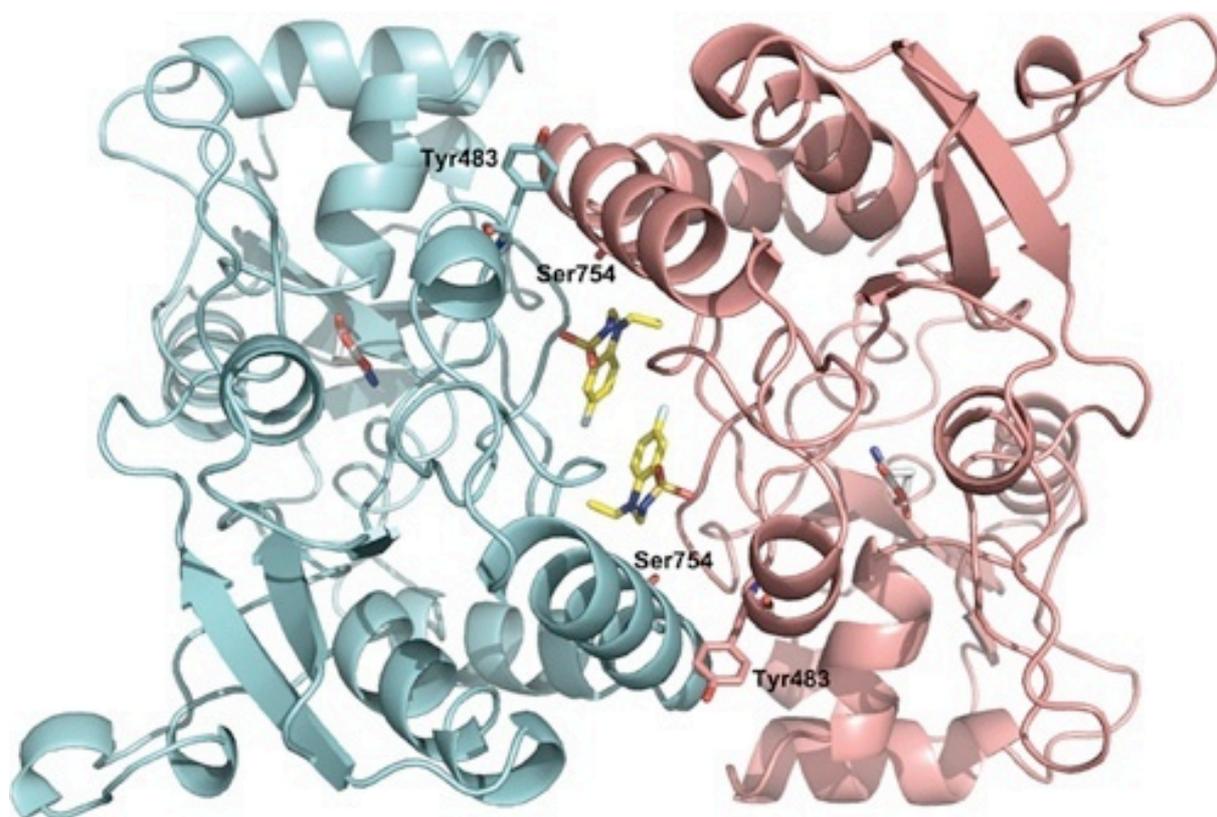
La dernière évolution en date est celle de l'expansion du cycle thiadiazine dioxyde pour passer d'un cycle à six pièces à un cycle à sept pièces. Ces composés en plus d'être MAPs du récepteur AMPA se sont révélés être des antagonistes du récepteur NMDA. A noter qu'ils sont apparentés au composé (46) qui a été développé par cortex dans la série des **benzamides** et composés dérivés.



**Figure 17 : Homologues supérieurs aux benzothiadiazine dioxydes**

## 2 Chapitre 2 : But du travail

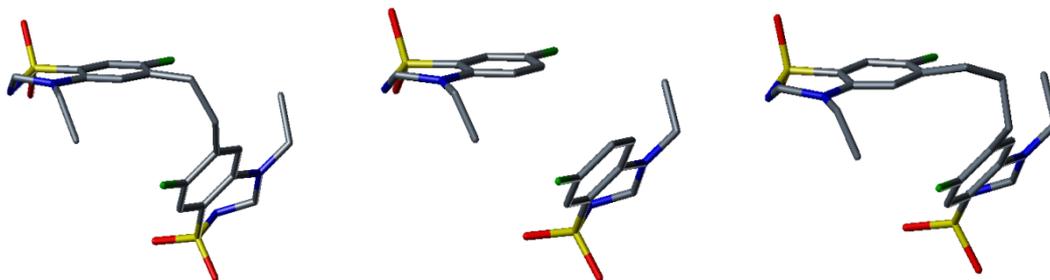
Une récente étude cristallographique d'un dimère de la sous-unité GluA<sub>2</sub> co-cristallisé avec différents benzothiadiazines (cyclothiazide (**37**), IDRA 21 (**39**), BPAM97 (**42**)) montre que le site de fixation de ces MAPs est unique pour les trois molécules et qu'il se trouve à l'interface des sous-unités monomères du récepteur<sup>56</sup>. Cette étude montre aussi qu'il y a deux benzothiadiazines qui se fixent à l'interface des deux unités monomères.



**Figure 18 : Structure d'un dimère GluA<sub>2</sub> avec BPAM97 fixé (jaune) sur son site et le glutamate (gris) fixé sur le site de fixation des agonistes. La tyrosine et la sérine représentées sont des mutations volontairement produites.**

Étant donné que les deux molécules sont relativement proches l'une de l'autre au niveau du récepteur, la synthèse de molécules dimères à haute affinité semble tout indiquée.

Pour connaître la distance ainsi que le lieu de fixation optimal de la chaîne qui reliera les deux monomères une modélisation a été réalisée. En utilisant les données de la structure cristallographique, il s'est avéré que c'est en position 6 que le lien devra être établi entre les deux monomères. La longueur optimale serait soit un groupement éthylène ou n-propylène comme en attestent les représentations suivantes réalisées par le Dr Dilly.

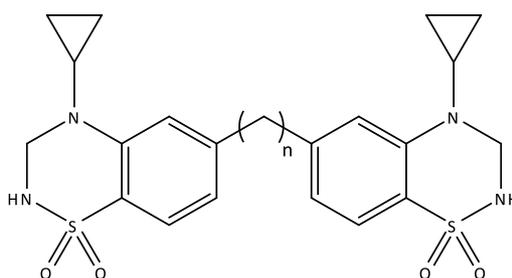


**Figure 19 : Modélisation des dimères potentiels (gauche: 2 -CH<sub>2</sub>-; centre: référence; droite: 3 -CH<sub>2</sub>-)**

Nous avons décidé de ne pas nous limiter à la synthèse de ces deux molécules en développant la synthèse de l'homologue inférieur et supérieur aux deux molécules modélisées. Ainsi nous disposerons d'une plus large gamme de longueur de liens. Celle-ci allant du méthylène au n-butylène. Dans certains cas il nous semblait aussi intéressant d'envisager la synthèse d'isostères étherés de ces composés.

L'isostérie est basée sur les travaux de Grimm et plus particulièrement sur sa loi de « déplacement des hydrures ». Cette loi dit ceci : « En ajoutant un atome d'hydrogène à un atome X on obtient un « pseudoatome » qui, lui, présenterait des propriétés physiques analogues à celle d'un atome Y possédant un électron supplémentaire par rapport à l'atome X. »<sup>57</sup>. Les pseudoatomes permettent donc de remplacer des atomes par d'autres tout en conservant des propriétés physiques analogues.

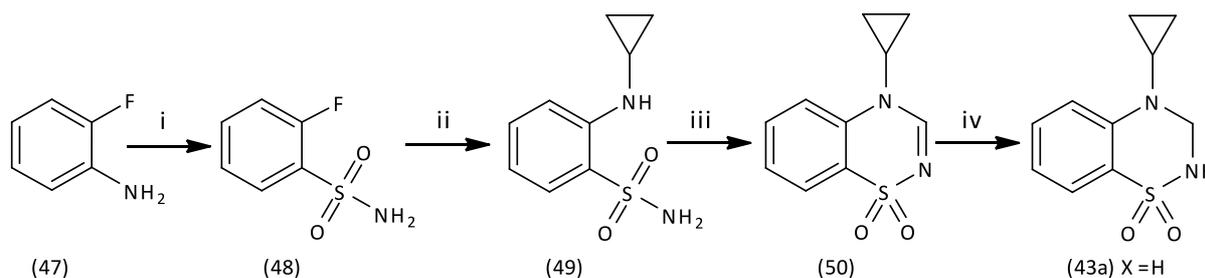
Les molécules désirées auront la structure générale suivante avec "n" allant de un à quatre (et avec possibilité de présence d'atome(s) d'oxygène(s) dans cette chaîne).



**Figure 20 : Structure générale des produits d'intérêt**

### 3 Chapitre 3 : Stratégie de synthèse

La méthode générale de synthèse d'une benzothiadiazine dioxyde a été développée au laboratoire de chimie pharmaceutique par l'équipe du professeur Pirotte. Elle permet, au départ d'une aniline *ortho* fluorée et substituée sur les différentes positions, d'obtenir les benzothiadiazines dioxydes correspondantes (voir schéma 1). Cette méthode rend possible une synthèse rapide de produits possédant différents groupements sur le cycle aromatique et en des positions variées, ce qui est essentiel pour la pharmacomodulation.



Réactifs: (i) Acide acétique saturé en SO<sub>2</sub>; CuCl<sub>2</sub>; NaNO<sub>2</sub> - (ii) Cyclopropylamine - (iii) *Ortho*-formiate d'éthyle - (iv) NaBH<sub>4</sub>

Schéma 1 : Voie de synthèse d'une benzothiadiazine dioxyde

Les molécules dimères d'intérêt peuvent être obtenues par deux voies de synthèses variant selon le moment où la jonction est faite entre les unités monomères. Le couplage peut se faire soit en début de synthèse soit en fin de synthèse. Ce fut la première solution qui fut privilégiée et ce pour deux raisons en ce qui concerne les liens alcanes:

- Comme premières approches nous pensions faire des réactions de types Grignard. L'organomagnésien formé au cours de ces synthèses est très basique et réagira donc avec tout proton acide qu'il trouverait. Étant donné que les benzothiadiazines dioxydes possèdent une fonction sulfonamide, il est impossible de faire la réaction de Grignard en présence de cette fonction. Faire le couplage à l'étape précédente n'est pas possible non plus vu qu'il y aurait addition en position 3 sur la pseudo-imine.
- De plus la présence d'un lien alcane (ou éther) entre les deux cycles aromatiques ne devrait poser aucun problème vu l'absence de réactivité de ces derniers face aux conditions de synthèse.

Pour les isostères étherés, le lien peut être fait tant en début qu'en fin de synthèse.

En début de synthèse, une "simple" réaction d'éthérisation de Williamson d'un phénolate sur un composé halogéné donnerait l'éther désiré. On procéderait de même en fin de synthèse. Il faudrait juste que la fonction phénol soit protégée sous forme d'un éther méthylique pour éviter des réactions secondaires. La déprotection se faisant par du BBr<sub>3</sub>.

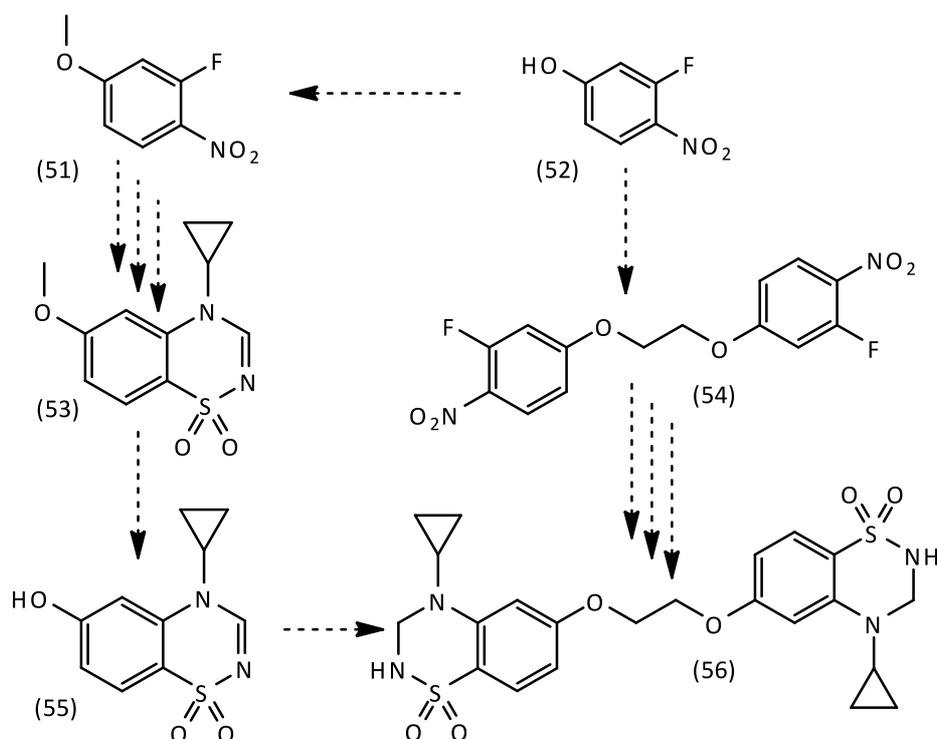


Schéma 2 : Voies de synthèses possibles pour les liens éthers

### 3.1 Synthèse de dimères liés par une chaîne alcane

La synthèse au départ de la 4-bromo-2-fluoroaniline (**58**) n'est pas possible car le magnésien réagirait avec les hydrogènes acides portés par l'azote. Par contre une aniline peut être facilement obtenue au départ de son homologue nitro (**57**).

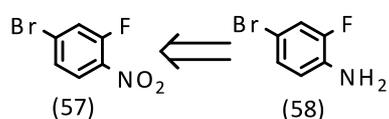


Schéma 3 : Rétrosynthèse de l'aniline vers une fonction nitro

Nous avons donc choisi le 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzène (**57**) comme précurseur de magnésien. Ce dernier en réagissant sur le 3-fluoro-4-nitrobenzaldéhyde (**61**) permet d'obtenir le *bis*(3-fluoro-4-nitrophényl)méthanol (**60**) qui une fois réduite donne l'aniline correspondante qui peut rentrer dans le schéma de synthèse classique des benzothiadiazine dioxides (Schéma 1).

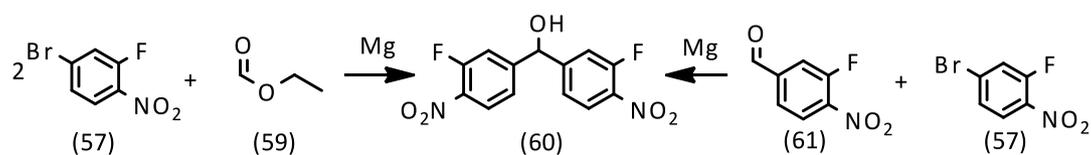


Schéma 4 : Synthèse du composé (60) selon deux manières différentes

L'homologue lié par un groupement éthylène peut quant à lui être obtenu, toujours par une synthèse de Grignard mais avec comme précurseur de magnésien le 4-(bromométhyl)-2-fluoro-1-nitrobenzène (62). L'addition de magnésien se faisant sur le même aldéhyde (61). L'aniline pouvant entrer dans le schéma classique toujours obtenu par réduction des fonctions nitros et de l'alcool.

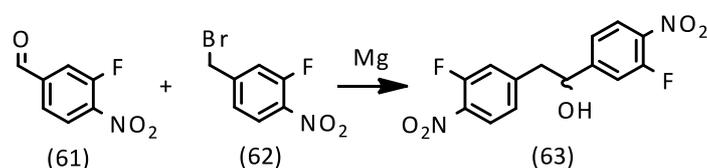


Schéma 5 : Synthèse du composé (63) par réaction de Grignard

Enfin le dernier homologue de cette série peut être obtenu en utilisant le 4-(bromométhyl)-2-fluoro-1-nitrobenzène (62) mais en le faisant agir sur du formiate d'éthyle. D'un point de vue mécanistique, l'addition d'un premier magnésien vient chasser l'éthanolate et génère le 2-(3-fluoro-4-nitrophényl)acétaldéhyde (64) *in-situ* qui lui réagit avec un deuxième magnésien pour mener à la formation du dimère 1,3-bis(3-fluoro-4-nitrophényl)propan-2-ol (65). À noter que cette méthode peut aussi s'utiliser pour obtenir le bis(3-fluoro-4-nitrophényl)méthanol (60) au départ de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzène (57) (schéma 4). L'aniline désirée pouvant entrer dans le schéma classique de réaction s'obtenant en deux étapes. Tout d'abord élimination de l'alcool pour donner un alcène et puis réduction de cet alcène et des fonctions nitros sous hydrogène.

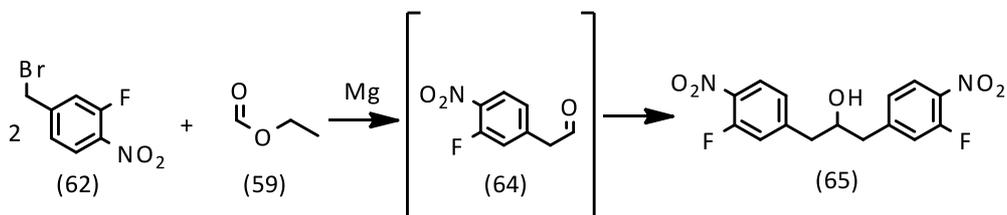


Schéma 6 : Synthèse générale du lien alcane par méthode de Grignard

## 3.2 Synthèse des précurseurs

Pour réaliser les synthèses décrites ci-dessus, il nous fallait tout d'abord nous procurer les réactifs. Le 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzène (**57**) est commercial et peu onéreux. Le 4-(bromométhyl)-2-fluoro-1-nitrobenzène (**62**) est aussi commercial mais est vendu à un prix élevé. Et l'aldéhyde (**61**) n'est pas un produit commercial. Néanmoins ces deux produits peuvent être obtenus à partir du 2-fluoro-4-méthyl-1-nitrobenzène (**66**).

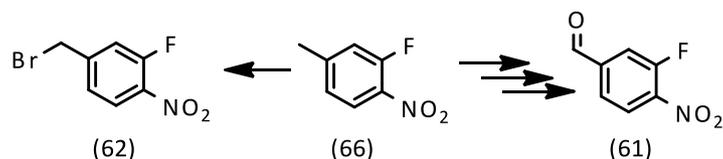


Schéma 7 : Accès aux réactifs pour les réactions de Grignard

Le 4-(bromométhyl)-2-fluoro-1-nitrobenzène (**62**) pourra être obtenu grâce à la réactivité particulière de la position benzylique face à la réaction de bromation radicalaire<sup>58</sup>.

Le 3-fluoro-4-nitrobenzaldéhyde (**61**) peut être obtenu soit par méthode réductrice d'un ester ou d'un amide ou encore par une méthode oxydative de l'alcool benzylique correspondant. Eux-mêmes pouvant être obtenus au départ de l'acide-3-fluoro-4-nitrobenzoïque (**67**) lui-même obtenu par oxydation du 2-fluoro-4-méthyl-1-nitrobenzène (**66**).

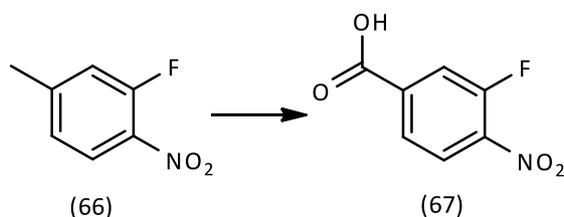


Schéma 8 : Oxydation de la position benzylique

### 3.2.1 Synthèse des aldéhydes

Les aldéhydes se situent à un étage d'oxydation intermédiaire entre l'acide carboxylique et l'alcool. Ils peuvent donc être obtenus par des méthodes réductrices qu'oxydatives. Dans les deux cas cependant la principale difficulté consiste à s'arrêter à cet étage intermédiaire.

Pour les méthodes réductrices, la fonction à réduire est soit un ester, un cyanure ou un amide. Il est particulièrement difficile de s'arrêter à l'aldéhyde dans ces conditions car ce dernier est généralement plus réactionnel face aux agents réducteurs que les fonctions dont il

est issu. Pour pallier ce problème il faut travailler avec des réactifs plus doux comme le DIBAH (Hydruure de diisobutyle aluminium) et non les réactifs utilisés habituellement comme  $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{LiAlH}_4$ . En effet le DIBAH à  $-78^\circ\text{C}$  réduit les esters et les cyanures en aldéhydes (à condition de ne mettre qu'un équivalent). Le  $\text{LiAlH}_4$  est trop réactionnel et même à  $-78^\circ\text{C}$  réduit les esters en alcool. Par contre les amides en présence d'un équivalent de  $\text{LiAlH}_4$  à  $-78^\circ\text{C}$  ne donne pas l'amine correspondante comme il le fait à température ambiante, mais s'arrête à l'aldéhyde<sup>59</sup>. Les méthodes réductrices sont souvent évitées car elles mènent à la formation de plusieurs produits secondaires et sont mal contrôlées. On leur préfère les méthodes oxydatives. Dans la plupart des cas, la fonction dérivée de l'acide carboxylique est réduite jusqu'à l'alcool et puis celui-ci est sélectivement transformé en aldéhyde par une des méthodes oxydatives.

Parmi les méthodes oxydatives nous citerons le chlorochromate de pyridinium (PCC), le perruthénate de tétrapropylammonium utilisé de manière catalytique régénéré *in situ* par le *N*-méthylmorpholine *N*-oxyde (NMO). Outre ces méthodes basées sur des métaux lourds, donc toxiques pour l'environnement, on trouve les méthodes de Swern et de Corey-Kim basées sur l'utilisation du chlorodiméthylsulfonium. La formation de l'espèce active est légèrement différente selon la méthode (schéma 9). La méthode de Swern utilise le DMSO et le chlorure d'oxalyle (avec dégagement de  $\text{CO}$  et de  $\text{CO}_2$ , ce qui est un inconvénient de la méthode) tandis que Corey-Kim utilise la *N*-chlorosuccinimide (NCS) sur le diméthylsulfure (DMS) (dont l'odeur très désagréable de ce produit est le principal inconvénient de la méthode). Et enfin, on peut signaler la méthode de Dess-Martin au periodinane (qui est explosif à l'état sec).

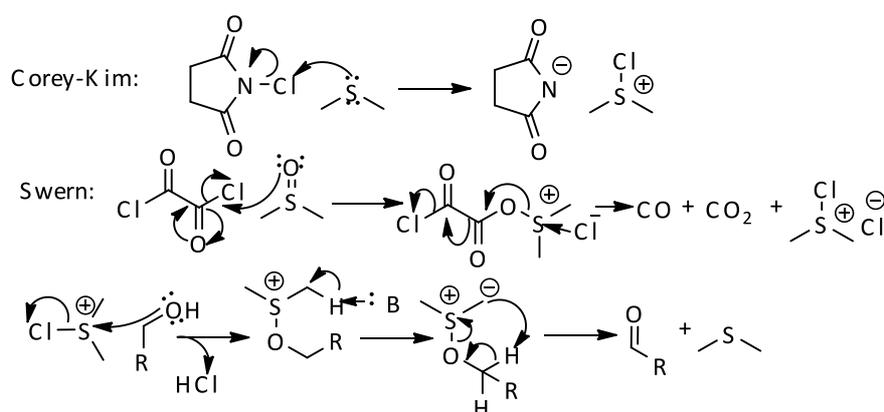
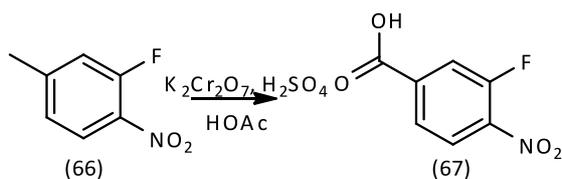


Schéma 9 : Mécanisme de la synthèse d'aldéhyde par Corey-Kim et Swern

Pour réaliser la synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzaldéhyde (**61**) nous avons besoin soit de son homologue acide sous forme d'ester pour le réduire avec le DIBAH, soit de l'alcool benzylique pour l'oxyder par Swern.

### 3.2.2 Synthèse de l'acide 3-fluoro-4-nitrobenzoïque (**67**)

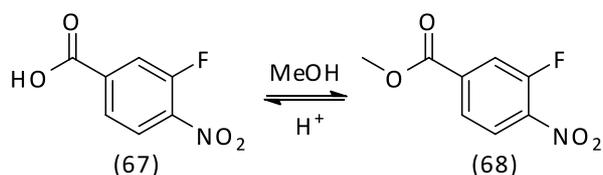
Il fut synthétisé en oxydant le 2-fluoro-4-méthyl-1-nitrobenzène (**66**) au  $K_2Cr_2O_7$  en présence d'acide sulfurique. Après un reflux de trois heures dans l'acide acétique la réaction est complète.



Le chrome est connu pour être cancérigène, nous avons donc voulu essayer une autre méthode de synthèse. La littérature renseigne que le  $KMnO_4$  peut être utilisé pour oxyder la position benzylique<sup>60</sup>. Lors de nos tests il ne s'est pas révélé aussi efficace que le perchromate. Il y a bien production du produit mais avec une cinétique bien plus lente que celle du dichromate. Nous n'avons pas investigué plus en avant dans cette voie.

### 3.2.3 Synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzoate de méthyle (**68**)

L'acide (**67**) nouvellement formé est ensuite estérifié selon la méthode de Fisher. Il est placé en solution dans le méthanol avec quelques gouttes de  $H_2SO_4$  comme catalyseur. Après deux heures de reflux, l'acide est totalement converti en ester.



Pour accélérer la réaction nous avons aussi essayé de la réaliser au micro-onde. Malheureusement il n'y avait pas moyen d'obtenir 100% de conversion comme en méthode classique. Ceci est dû au fait que les estérifications de Fisher sont limitées à un état d'équilibre. Comme dans une cellule micro-onde, il n'est pas possible de mettre un aussi large

excès de méthanol que dans le ballon, il n'y a donc pas moyen de chasser l'équilibre vers la droite jusqu'à disparition du réactif. Cette méthode fut donc abandonnée.

### 3.2.4 Synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzaldéhyde (61) par méthode réductrice

Nous avons essayé la méthode réductrice utilisant le DIBAH à  $-78^{\circ}\text{C}$ <sup>61</sup>. Celle-ci n'a pas fonctionné. Elle produit directement l'alcool benzylique correspondant en plus de différents produits secondaires (non caractérisés).

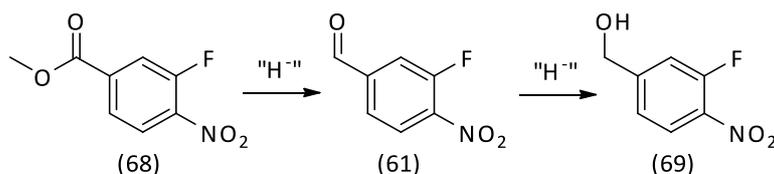


Schéma 12 : Réduction successive de l'ester (68)

Par curiosité, nous avons tout de même essayé la réduction de l'ester par  $\text{LiAlH}_4$  à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Dans ce cas, pas de surprise, c'est l'alcool et non l'aldéhyde qui est obtenu. Les vérifications par CCM durant la synthèse ne montrent pas la présence de l'aldéhyde *in situ* (présence de deux spots : l'ester et l'alcool).

Étant donné que cette voie réductrice ne fonctionnait pas, nous nous sommes dirigés vers la voie oxydative pour valoriser l'alcool récupéré lors de la réduction au DIBAH et au  $\text{LiAlH}_4$  à froid.

Mais avant de développer l'oxydation, nous avons dû mettre au point la réduction pour obtenir l'alcool aisément et en quantité substantielle.

### 3.2.5 Synthèse du (3-fluoro-4-nitrophényl)méthanol (69)

Nous avons tout d'abord essayé la méthode classique en utilisant le  $\text{LiAlH}_4$  sur l'ester dans de l'éther sec et à  $0^{\circ}\text{C}$ <sup>60</sup>. En suivant la réaction par CCM nous n'observons qu'un seul produit se former. Et après 45min à  $0^{\circ}\text{C}$  la réaction est complète. Lors du traitement de la synthèse qui consiste à ajouter de l'acétate d'éthyle dans un premier temps puis de l'eau pour neutraliser l'excédant de  $\text{LiAlH}_4$  des produits secondaires se forment. De plus, pendant le traitement, un précipité de sel d'aluminium très peu aisé à manipuler se forme (il facilite les émulsions lors des extractions et bouche les filtres si on essaye de s'en débarrasser). Les variations de pH tant vers l'acide que le basique n'aide pas à le dissoudre. Malgré ces

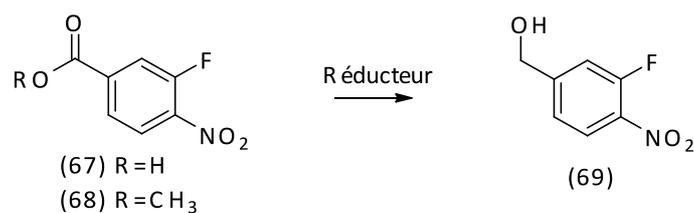
problèmes lors du traitement, et après une purification sur colonne de type DCVC (Dry Column Vacuum Chromatography)<sup>62</sup>, l'alcool a pu être isolé pur.

Pour améliorer les rendements et si possible éviter des purifications sur colonne dès le début de la synthèse nous avons essayé d'autres agents réducteurs.

Le NaBH<sub>4</sub> réduit les esters beaucoup plus lentement que le LiAlH<sub>4</sub> mais il ne produit pas ce précipité d'aluminium si difficile à manipuler. Même si la réduction se produit bien plus lentement (5h dans l'isopropanol) nous pensions qu'en l'utilisant nous gagnerions du temps en purification. Malheureusement nous avons observé les mêmes produits secondaires qu'avec LiAlH<sub>4</sub> et il fallait donc aussi réaliser une purification par DCVC pour obtenir le produit pur. Bien que le traitement était plus aisé dans ces conditions, nous avons préféré conserver la méthode du LiAlH<sub>4</sub> vu la cinétique plus favorable.

Nous avons ensuite essayé le BH<sub>3</sub> en solution dans le THF sur l'ester malgré que la littérature ne le conseille pas pour la réduction de fonctions esters. Les essais se sont révélés infructueux. Cependant nous avons utilisé pour notre synthèse un lot d'ester légèrement contaminé avec l'acide dont il est issu. A notre grande surprise nous pouvions noter la présence d'un produit caractérisé par un R<sub>f</sub> proche de celui de l'alcool. Afin de vérifier si c'était bien l'acide qui se réduisait au BH<sub>3</sub> et non l'ester selon une cinétique lente, c'est tout naturellement que nous avons tenté la réduction de l'acide avec le borane.

L'acide correspondant (parfaitement pur) a été mis en contact avec le BH<sub>3</sub> sous N<sub>2</sub> pendant une nuit. La réaction était complète le lendemain matin. Lors du traitement de la réaction aucun produit secondaire n'a été détecté en CCM; l'alcool pur s'obtient ainsi aisément. La seule étape de purification consiste à mettre le solide en solution dans le méthanol et à l'évaporer plusieurs fois jusqu'à ce que la masse ne varie plus. De cette manière on élimine l'acide boronique qui a précipité avec le produit sous forme de B(OMe)<sub>3</sub> (un liquide volatil)<sup>63</sup>.



Substrat	Réducteur	Temps	Température	Purification	Rendement
(68) R=CH <sub>3</sub>	DIBAH	2h	-78°C	Traitement	/
	LiAlH <sub>4</sub>	45 min	0°C	difficile +	20%
		3h	-78°C	DCVC	
	NaBH <sub>4</sub>	5h	50°C	DCVC	/
BH <sub>3</sub>	7 jours	25°C	/	Pas de réaction	
(67) R=H	BH <sub>3</sub>	12h	25°C	Évaporation dans le méthanol	95%

Tableau 1 : Récapitulatif des méthodes réductrices

### 3.2.6 Synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzaldéhyde (61) par méthode oxydative

Ayant mis au point la synthèse de l'alcool il nous était désormais possible de mettre au point la synthèse de l'aldéhyde.

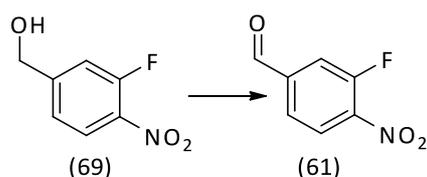


Schéma 13 : Oxydation de l'alcool en aldéhyde

Nous avons utilisé la méthode de Swern décrite dans la littérature<sup>64</sup>. La synthèse fonctionne très bien et ne fournit pas de produit secondaire. L'aldéhyde une fois isolé doit être conservé sous azote et dans la chambre froide pour qu'il ne se dégrade pas au contact de l'oxygène de l'air. Dans ces conditions le produit peut être conservé pendant plus de trois mois sans dégradation (une semaine au contact de l'air suffit pour le dégrader!).

Une fois cet aldéhyde isolé, il nous fallait encore synthétiser le deuxième réactif permettant la synthèse des dimères de cette série: le 4-(bromométhyl)-2-fluoro-1-nitrobenzène (62).

### 3.2.7 Synthèse du 4-(bromométhyl)-2-fluoro-1-nitrobenzène (62)

Selon la littérature, ce produit peut être synthétisé par bromation radicalaire avec la NBS. Cependant le meilleur rendement référencé est de 57%. Nous avons réalisé la synthèse dans le tétrachlorocarbène, avec un équivalent de NBS et avec le peroxyde de benzoyle comme précurseur de radicaux.

Au cours de la synthèse, alors que le produit de départ est toujours présent, nous avons noté l'apparition de trois produits résultant probablement d'halogénations successives. Le produit d'intérêt est récupéré par purification DCVC. L'éluant permettant la séparation est un mélange hexane/éther ce qui est relativement mal adapté à la DCVC, et augmente les pertes de produit lors de la purification. Le produit est récupéré pur, mais malheureusement le rendement s'en fait ressentir avec 31%.

Pour contourner le problème de la bromation multiple, nous avons pensé utiliser l'alcool benzylique précédemment synthétisé pour le convertir en un bon groupe partant du type tosylate puis réaliser la substitution nucléophile d'ordre deux ( $S_N2$ ) sur ce dernier avec du KBr.

L'obtention du tosylate fut bien plus laborieuse que prévu. Et ce n'est qu'en fin de stage que nous avons réussi à l'isoler grâce à la méthode développée par François Deverdenne<sup>65</sup>. Nous n'avons pas eu le temps de tester la substitution par du KBr, mais cette recherche sera investiguée au cours de nos prochains travaux.

Ayant désormais tous les réactifs pour cette série, nous avons débuté les réactions de Grignard.

### 3.2.8 Synthèses de Grignard

Pour réaliser la réaction de Grignard, il faut réussir à mettre un atome de magnésium entre le carbone et l'halogène. Ceci peut être réalisé par deux méthodes.

La première de ces méthodes et la plus simple consiste à mettre des tournures de magnésium en suspension dans le diéther ou le tétrahydrofurane (THF) (préalablement séché). Lorsque le dérivé halogéné vient en contact avec ce dernier le magnésium s'incère

entre l'atome de brome et l'atome de carbone selon un mécanisme d'insertion oxydative. Le complexe de magnésium ainsi formé est stabilisé par les paires libres de l'oxygène du solvant.

La deuxième consiste à mettre un organomagnésien déjà formé, tel que le chlorure d'isopropyle magnésium ou le chlorure de mésityle magnésium, avec le dérivé halogéné d'intérêt. L'échange s'opère et le magnésien se retrouve sur le composé d'intérêt.

Les deux manières de former le magnésien ont été testées sur le 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzène (**57**).

Dans un premier temps la méthode classique des tournures de magnésium a été essayée sans succès, dans l'éther et le THF (séché simplement sur tamis moléculaire 4Å ou sur sodium suivie d'une distillation). Dans tous les cas le magnésium ne se dissolvait pas. On sait que la dissolution du métal indique le bon avancement de la réaction. Or durant nos essais le magnésium devenait noir, traduisant une passivation du métal et donc l'impossibilité pour lui de réagir.

Nous avons alors essayé avec le chlorure d'isopropyle magnésium. En suivant la réaction par CCM, on voit l'apparition d'un produit minoritaire, mais aussi la présence du réactif de départ. Après 24h de réaction, le profil CCM se dégrade avec l'apparition de plusieurs produits. Cette voie a été abandonnée.

Pour expliquer pourquoi la formation du magnésien n'était pas possible, nous avons supposé que la présence de la fonction nitro sur le cycle aromatique devait tellement appauvrir celui-ci qu'il ne lui était dès lors plus possible d'accumuler suffisamment de densité électronique sur un atome pour générer le pseudo-carbanion. Cependant, l'impossibilité de former un carbanion n'est pas tant liée à la richesse en électron d'un cycle aromatique, mais plutôt à la nature même de la fonction nitro qui semble peu compatible avec les organomagnésiens<sup>66</sup>.

Étant donné que la fonction nitro semble être à l'origine du problème, nous avons décidé de débiter la synthèse sur une molécule non nitrée. Cette stratégie implique une nitration ultérieure dans le schéma de synthèse pour pouvoir fournir ensuite l'aniline.

Enfin, nous aurions pu tester la réaction de Grignard sur le 4-(bromométhyl)-2-fluoro-1-nitrobenzène (**62**), nous ne l'avons pas fait pour économiser le produit assez difficile à isoler. De plus la littérature renseigne que les magnésiens sont plus difficiles à réaliser en position benzylique qu'aromatique<sup>67</sup>.

### 3.3 Simplification du problème

#### 3.3.1 Synthèse du *bis*(3-fluorophényl)méthanol (71)

Nous nous sommes concentrés sur l'intermédiaire au lien de type méthylène pour mettre au point notre synthèse. Nous sommes donc partis du 1-bromo-3-fluorobenzène (70) comme précurseur de magnésien qui par addition sur le formiate d'éthyle donne le *bis*(3-fluorophényl)méthanol (71). Cette synthèse est déjà décrite dans la littérature<sup>68</sup>. Nous obtenons toutefois des rendements inférieurs à ceux décrits.

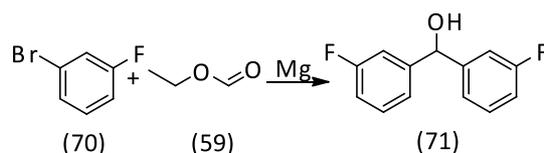


Schéma 14: Synthèse du *bis*(3-fluorophényl)méthanol

#### 3.3.2 Synthèse du *bis*(3-fluorophényl)méthane (72)

La nitration consistant à mettre la molécule dans un milieu H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré qui sert de solvant. Pour éviter les réactions secondaires nous avons éliminé la fonction alcool benzylique à l'hydrogénéateur et ainsi synthétisé le *bis*(3-fluorophényl)méthane.

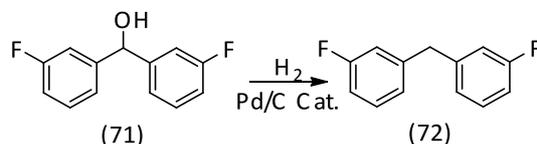
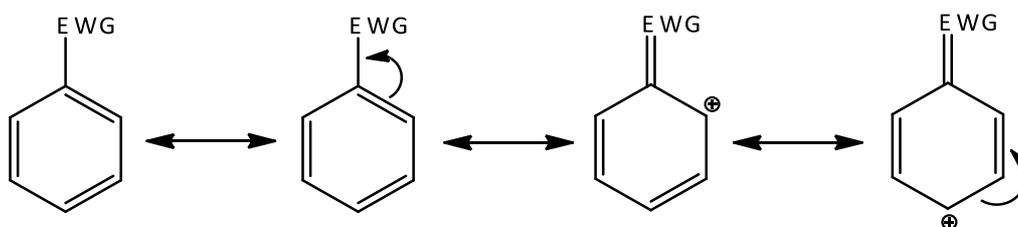


Schéma 15 : Synthèse du *bis*(3-fluorophényl)méthane

La synthèse de ce composé est aussi décrite dans la littérature<sup>68</sup>. Ce produit est obtenu pur après 18h sous 5bar d'hydrogène avec un rendement de 100%.

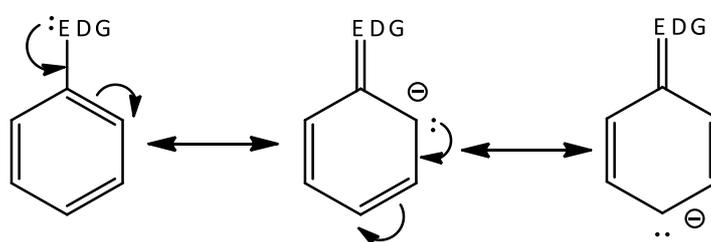
#### 3.3.3 Synthèse du *bis*(3-fluoro-4-nitrophényl)méthane

La nitration d'un noyau aromatique fait partie de la grande classe des réactions du type des substitutions électrophiles (SEs). Les SEs sont très sensibles à la nature des substituants que portent l'aromatique. La présence de groupements appauvrissant ("EWG") tels que les cyano, amide, carboxy ou nitro orientent ces réactions sur la position *mé*ta. Les positions *ortho* et *para* sont appauvries en électron. Or l'électrophile cherchera les places enrichies en électron pour venir se fixer, il ne pourra donc venir qu'en *mé*ta (Figure 21).



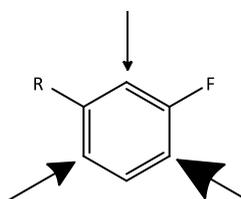
**Figure 21 : Influence d'un groupement électro-attracteur sur un aromatique**

A l'inverse un groupement enrichissant ("EDG") tel que les amines, phénol ou alkyle orientent en *ortho* et en *para*. Ces groupements vont donner des électrons au cycle et augmenter la densité électronique sur les positions *ortho* et *para* les rendant de ce fait attractives pour un électrophile (Figure 22).



**Figure 22 : Influence d'un groupement électro-donneur sur un aromatique**

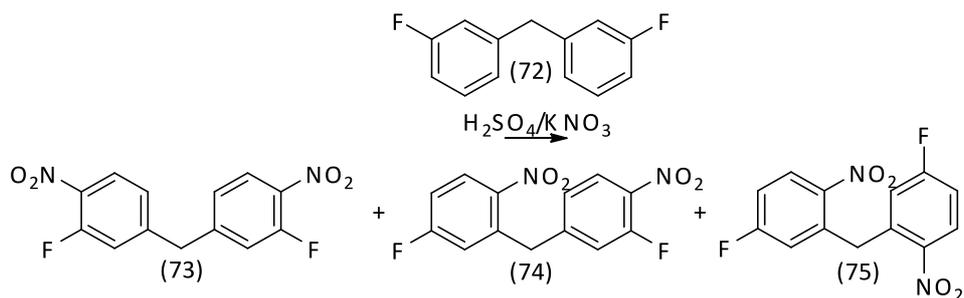
Dans notre cas l'aromatique possède deux substituants: une chaîne alkyle et un fluor. La chaîne alkyle est un groupement donneur par effet inductif. Le fluor, comme tous les halogènes, est un groupement appauvrissant par effet inductif mais donneur par effet mésomère. Cependant on sait par l'expérience qu'ils orientent en *ortho/para*. Sur cette base trois positions sont dès lors possibles pour la nitration (figure 22); plus les flèches du schéma sont épaisses plus la nitration nous semble aisée sur cette position. Ce raisonnement qualitatif est basé sur l'encombrement stérique relatif des différentes positions.



**Figure 23 : Positions possibles de nitration**

Le cas idéal serait que la nitration se fasse sur une seule position identique sur les deux cycles aromatiques. Dans le cas contraire nous obtiendrions un mélange d'isomères de structures qu'il faudrait séparer sur colonne chromatographique. Ces isomères sont repris dans

le schéma 16. A noter que ces trois cas ne prennent en compte qu'une mono-nitration des aromatiques.



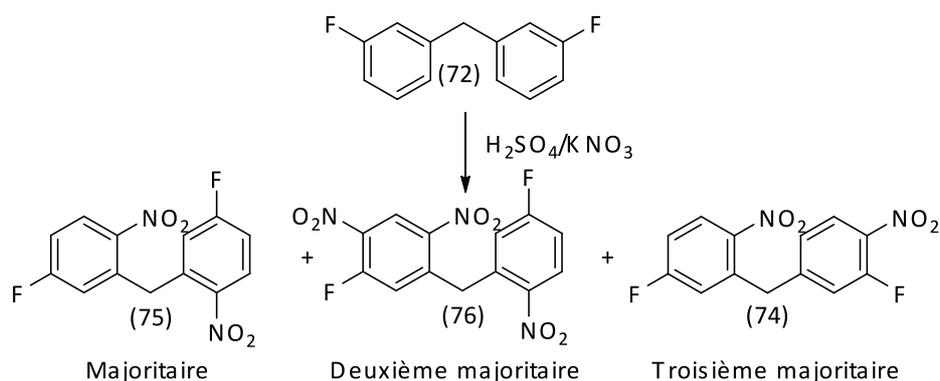
**Schéma 16 : Isomères possibles de la nitration**

Pour réaliser la nitration le *bis*(3-fluorophényl)méthane a été mis en émulsion dans le H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré. À température ambiante on ajoute deux équivalents de KNO<sub>3</sub>. On laisse agiter jusqu'à ce que l'émulsion disparaisse. La réaction est suivie par CCM, on assiste à la formation de quatre produits secondaires ainsi que la disparition complète du réactif.

Nous nous attendions à avoir des isomères, mais le fait qu'il y en ait quatre indique qu'une polynitration se produit et ce malgré l'équivalence stœchiométrique.

Le mélange de produit a été purifié par chromatographie couche mince préparatrice.

Trois des quatre produits ont pu être isolés avec suffisamment de pureté pour être analysés en RMN. Parmi ceux-ci, nous n'avions pas le produit d'intérêt. Le majoritaire était le produit (75). Étant donné que le produit d'intérêt ne se trouve (s'il est synthétisé) qu'à l'état de traces nous avons abandonné cette méthode.



**Schéma 17 : Produits obtenus lors de la nitration du composé (72)**

Comme la nitration a tendance à se faire sur la position 7 du noyau benzothiadiazine dioxides (Figure 13), nous avons bloqué cette position par un atome de fluor. Avantage de la

présence du fluor à cette place en plus de nous faciliter la synthèse l'affinité de la molécule finale sera accrue (comme pour BPAM97(42)).

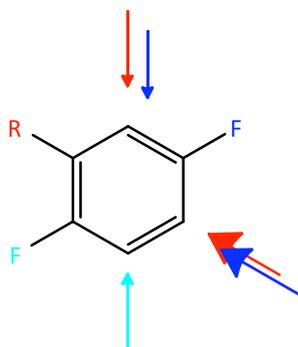


Figure 24 : Influence des substituants sur la substitution électrophile

Toujours avec la même méthodologie nous avons entamé les synthèses de cette nouvelle série 7-fluoro (en référence à la position 7 qu'occupera le fluor dans la benzothiadiazine dioxyde). Nos molécules de départ, toutes commerciales, sont le 2,5-difluorobromobenzène (77), le 2,5-difluorobenzaldéhyde (78) et le bromure de 2,5-difluorobenzyle (79).

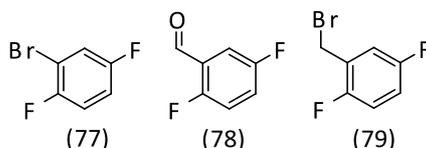


Figure 25 : Réactifs pour la synthèse avec un fluor en position 7 sur le produit final

### 3.3.4 Synthèse du bis(2,5-difluorophényl)méthanol (80)

De la même manière que son homologue monofluoré (72) la synthèse de ce composé a été envisagée par la méthode de Grignard sur des tournures de magnésium. On observe la dissolution du magnésium dans l'éther avec de l'iode. Lors de l'ajout du formiate d'éthyle à température ambiante rien ne se produit contrairement à ce qui avait été observé lors la synthèse du bis(3-fluorophényl)méthanol (71). Un précipité d'éthanoate de magnésium est sensé apparaitre pour confirmer l'addition du magnésien sur l'ester. Le produit (80) n'a pas pu être isolé ni caractérisé.

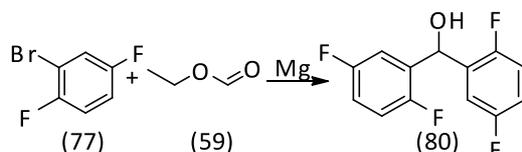


Schéma 18 : Synthèse du composé (80)

Étant donné que la réaction de Grignard avait lieu avec le 1-bromo-3-fluorobenzène (70), nous avons essayé de réaliser cette réaction en partant du 1-bromo-2-fluorobenzène (81). En effet le 2,5-difluorobromobenzène (77) inclut dans sa structure les mêmes éléments que les molécules (70) et (81).

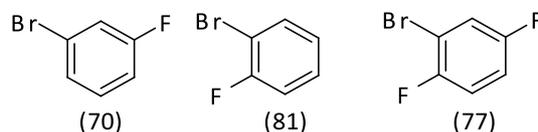


Figure 26 : Réactifs pour la série possédant un fluor en position 7

Or avec le 1-bromo-2-fluorobenzène (81) la réaction est impossible. Il semblerait donc que la présence du fluor en *ortho* bloque la réaction. Par la suite nous avons trouvé dans la littérature qu'avec du chlorure d'isopropylmagnésium la réaction de formation du magnésien est possible<sup>69</sup>. Par manque de temps nous n'avons pas pu la tester.

En parallèle, nous avons testé la formation d'un magnésien en position benzylique sur le bromure de 2,5-difluorobenzyle (79). Dans ce cas-ci nous observions une dissolution du magnésium après 45min d'agitation à température ambiante. Lors de l'ajout du formiate d'éthyle (59) pour obtenir le 1,3-*bis*(2,5-difluorophényl)propan-2-ol (82). Un précipité apparaît comme déjà observé lorsque la réaction fonctionne. Mais ce n'est pas le produit espéré qui est récupéré après purification.

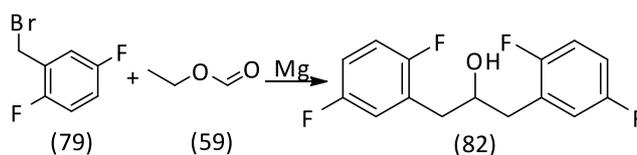


Schéma 19 : Synthèse du composé (82)

Face à l'impasse des réactions de type Grignard notre stratégie de synthèse a évolué et fait appel à la réaction de Wittig pour pouvoir valoriser les produits dont nous disposions déjà tels que les bromobenzyles et des aldéhydes. Grâce à cette synthèse nous pourrions obtenir assez aisément une molécule dimère dont le lien serait de type éthylénique.

### 3.3.5 Synthèse du 1,2-*bis*(2,5-difluorophényl)éthène (85)

La synthèse de Wittig permet d'obtenir un alcène au départ d'un sel de phosphonium converti en ylure *in situ* et d'un aldéhyde. L'ylure permet d'avoir un carbone suffisamment nucléophile pour venir s'additionner sur la liaison carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone.

La bétaine qui en résulte se cyclise sous forme d'un oxaphosphétane qui se scinde pour donner l'alcène et l'oxyde de triphénylphosphine. La "force motrice" de la réaction est la réalisation de la double liaison entre le phosphore et l'oxygène qui est très forte avec une énergie de 535kJ/mol<sup>70</sup>.

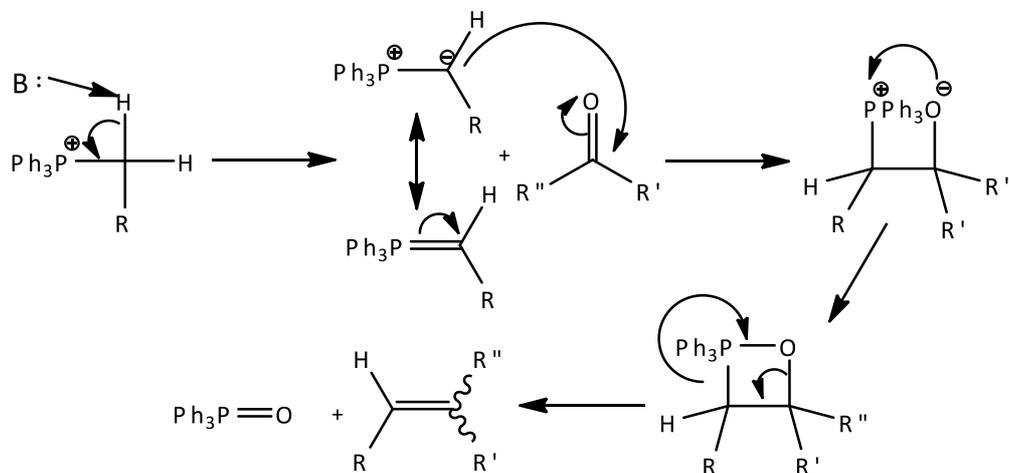


Schéma 20 : Mécanisme de la réaction de Wittig

Le sel de phosphonium est habituellement réalisé par l'ajout de la triphénylphosphine (**83**) sur un dérivé halogéné. Dans notre cas, c'est le bromure de 2,5-difluorobenzyle (**79**)<sup>71</sup>.

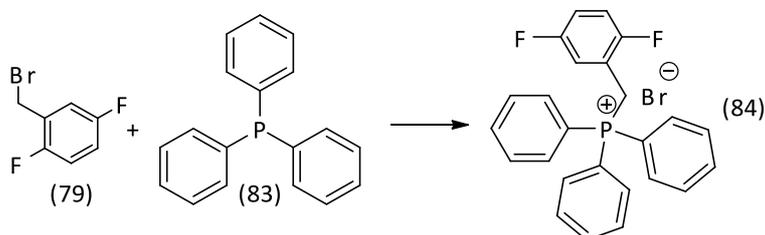


Schéma 21 : Synthèse du sel de phosphonium (**84**)

La triphénylphosphine est mise en solution dans le toluène. On ajoute ensuite le bromure de benzyle. Le tout est porté à reflux. Au fur et à mesure de l'élévation de la température un solide blanc apparaît. Après 1h30 de reflux il y a disparition totale du bromure de benzyle et on filtre le précipité (**84**). Les rendements de la littérature sont de 69% alors que les nôtres vont de 95 à 100%.

La synthèse de l'alcène menant au dimère d'intérêt n'est pas décrite mais nous nous sommes inspirés des conditions expérimentales décrites dans le même article qui renseigne la formation du sel de phosphonium.

Ainsi le sel de phosphonium (**84**) est dissous dans du méthanol pour HPLC. On ajoute ensuite, dans un minimum de méthanol, du *ter*-butanolate de potassium. Le milieu devient jaune trahissant l'apparition de l'ylure<sup>72</sup>. On ajoute ensuite l'aldéhyde mis en solution dans le méthanol. Le milieu change de couleur en 10 min à température ambiante. Alors que l'article de référence recommande d'utiliser de la verrerie sèche et une atmosphère inerte (N<sub>2</sub>), ces conditions ne se sont pas révélées nécessaires lors de nos synthèses.

L'alcène est purifié de l'oxyde de triphénylphosphine en le déposant sur de la silice et en éluant à l'hexane<sup>63</sup>.

Le principal problème de la réaction de Wittig est son manque de sélectivité *cis/trans*. Nous avons obtenu le mélange des isomères qui rend l'interprétation du spectre RMN mal aisée. Mais la présence de la fonction alcène est bien confirmée par la méthode de révélation sur CCM: la décoloration du KMnO<sub>4</sub>. Les deux isomères ne sont pas distinguables sur CCM, mais comme nous ne sommes intéressés que par l'alcane, ce souci n'en est finalement pas un.

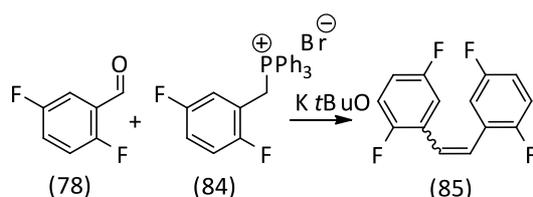


Schéma 22 : Synthèse du 1,2-*bis*(2,5-difluorophényl)éthène (**85**)

### 3.3.6 Synthèse du 1,2-*bis*(2,5-difluorophényl)éthane (**86**)

L'alcane correspondant est obtenu par hydrogénation catalytique. Après 10 min sous hydrogène en présence de charbon palladié, la réaction est complète et avec un rendement de 100%. Le produit est récupéré en filtrant le catalyseur et en évaporant le solvant sous dépression.

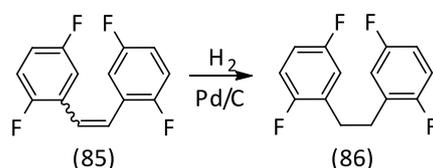


Schéma 23 : Synthèse du 1,2-*bis*(2,5-difluorophényl)éthane (**86**)

### 3.3.7 Synthèse du 1,2-bis(2,5-difluoro-4-nitrophényl)ethane (87)

Comme montré sur la figure 24, il ne reste que deux places de nitration. Il est intéressant de remarquer que lorsqu'à température ambiante, deux équivalents de  $\text{KNO}_3$  sont mis sur le substrat, on obtient un seul produit, mais après 1h de réaction<sup>73</sup>.

De même si on met à RT un très large excès de  $\text{KNO}_3$  on obtient un seul produit, le produit d'intérêt.

Par contre lorsqu'un large excès est mis à  $40^\circ\text{C}$ , on obtient deux produits secondaires (non caractérisés) mais nous pouvons supposer que ces produits sont ceux qui résultent de la nitration de la dernière place possible. Qu'il faille chauffer, même légèrement, suppose que la seconde nitration est défavorisée à cause de la présence du premier nitro qui appauvrit le cycle. Mais la présence du groupement nitro oriente la nitration ou le deuxième fluor l'orientait déjà avant, ce qui d'un autre côté active cette position. Le fait d'obtenir deux produits traduirait la tri- ou la quadri-nitration du dimère (88) et (89).

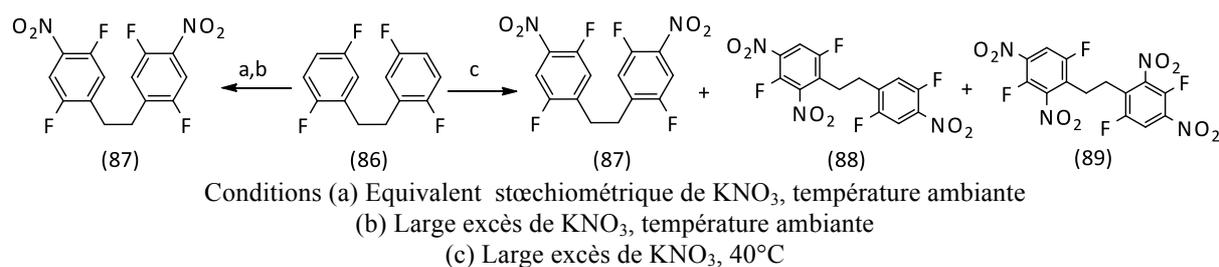


Schéma 24 : Nitrations du produit (86) dans différentes conditions

### 3.3.8 Synthèse de la 4,4'-(éthane-1,2-diyl)bis(2,5-difluoroaniline) (90)

Les fonctions nitros sur un noyau aromatique peuvent être réduites de plusieurs manières en leurs anilines correspondantes. La réaction recommandée dans la littérature et les ouvrages de références est l'hydrogénation catalytique. L'avantage de cette méthode est qu'il suffit en fin de réaction de filtrer le catalyseur insoluble. Nous avons donc essayé cette méthode sous 10 bars d' $\text{H}_2$  en présence de charbon palladié dans l'éthanol. Le profil CCM de la réaction qui présente plusieurs produits secondaires, peut s'expliquer par une réduction limitée du groupement nitro en fonction oxime par exemple, ou par le fait que l'aniline synthétisée ne soit pas stable et se dégrade. Une possibilité pour stabiliser les anilines ainsi synthétisées est d'ajouter de l'acide chlorhydrique pour former le chlorhydrate correspondant. De cette manière la paire libre de l'azote ne peut plus entrer en résonance avec le cycle et donc reste stable.

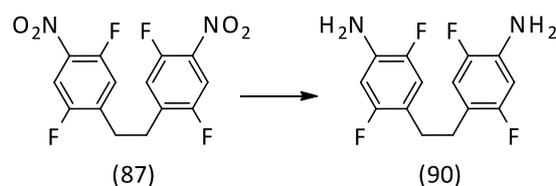


Schéma 25 : Réduction des fonctions nitros en anilines

L'autre méthode classiquement renseignée est la réduction au fer dans l'acide acétique.

Dans ces conditions il faut mettre 3 équivalents de fer par groupement nitro pour avoir l'aniline réduite.

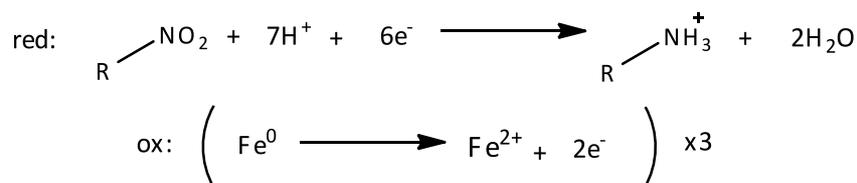


Figure 27 : Demi-équations red/ox

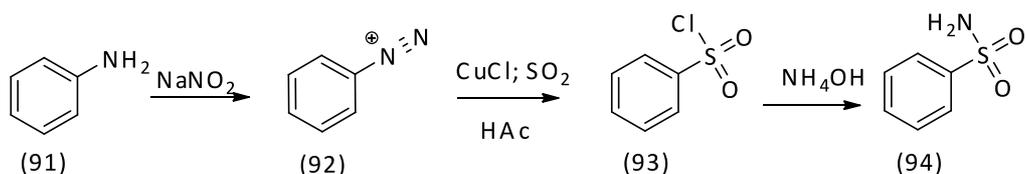
Le fer est ajouté dans un milieu eau/acide acétique 1/5 une fois qu'il a atteint 80°C. Une fois tout le produit (87) réduit, le traitement de cette synthèse consiste à filtrer le précipité de dioxyde de fer puis d'extraire l'aniline en milieu basique. Avant traitement la CCM ne montre qu'un seul produit dans le milieu. Par contre après le traitement quatre produits sont observés. Ceci confirme que l'aniline (90) en milieu basique n'est pas stable.

Pour remédier à ce problème nous avons continué la réduction au fer mais en utilisant une solution du chlorure d'ammonium comme source de protons. Dans ces conditions la réaction prend trente minutes à 60°C. Mais il faut traiter le milieu immédiatement sous peine de voir le produit se dégrader et ce même en milieu acide.

### 3.3.9 Synthèse de la 4,4'-(éthane-1,2-diyl)bis(2,5-difluorobenzènesulfonamide) (95)

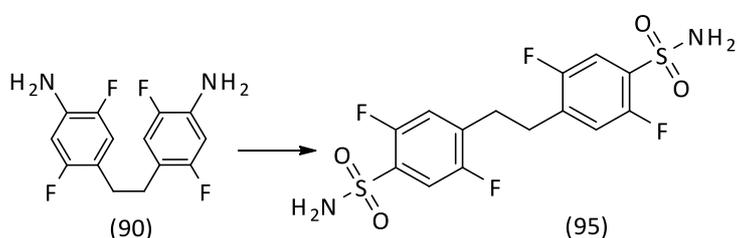
La réaction suivante dans la voie de synthèse est la conversion de l'aniline en sulfonamide. Elle consiste en une réaction de Sandmeyer-Meerwein<sup>74</sup>. Cette réaction met en jeu une aniline et un sel de nitrite en milieu acide acétique/acide chlorhydrique. L'aniline réagit alors avec le nitrite pour former le sel de diazonium correspondant. La décomposition de ce sel de diazonium s'effectue en présence d'ions cuivreux obtenus *in situ* par l'action réductrice du SO<sub>2</sub> présent à saturation sur des ions cuivriques. La présence du cuivre(I) est essentielle pour la réaction, mais son rôle exact dans le mécanisme n'est toujours pas bien

défini. Le sulfochlorure ainsi obtenu est versé dans une solution concentrée d'ammoniaque pour obtenir la sulfonamide désirée.



**Schéma 26 : Synthèse générale d'un sulfonamide par Sandmeyer-Meerwein**

Nous avons testé la réaction sur notre produit mais par manque de temps nous n'avons pas pu traiter et purifier notre produit. Nos recherches sont arrêtées à ce point. Néanmoins les premières observations semblent indiquer que les réactions se sont déroulées correctement.



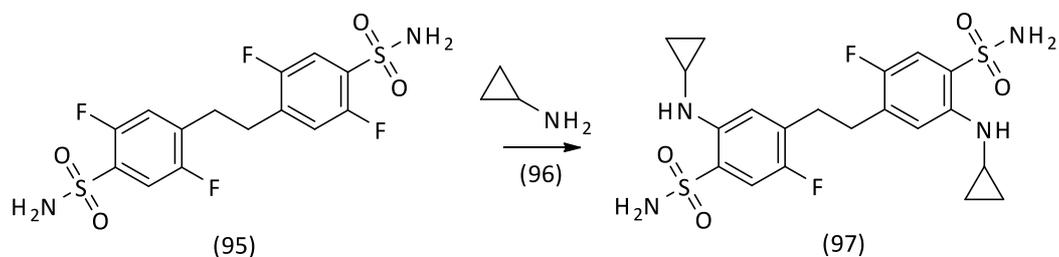
**Schéma 27 : Formation de la sulfonamide par Sandmeyer-Meerwein**

### 3.4 Fin de synthèse

Il nous reste donc trois étapes avant d'obtenir le produit final. Ces étapes sont bien connues et bien décrites.

#### 3.4.1 Substitution sur aromatique

La première consistera à venir substituer le fluor par la cyclopropylamine (96). Cette réaction de substitution nucléophile sur un noyau aromatique est possible par la présence de la fonction sulfonamide qui appauvrit le cycle et active les positions *ortho* et *para*. Le fluor en position *ortho* est donc un excellent groupe partant.



**Schéma 28 : Synthèse de la 4,4'-(ethane-1,2-diyl)bis(2-(cyclopropylamino)-5-fluorobenzènesulfonamide) (97)**

### 3.4.2 Cyclisation à l'*ortho*-formiate d'éthyle

Ensuite il faudra cycliser avec de l'*ortho*-formiate d'éthyle (**98**). Cette réaction se fait à 130°C en vase ouvert pour permettre à l'éthanol de distiller au fur et à mesure que la réaction avance et ainsi déplacer l'équilibre vers la formation des produits.

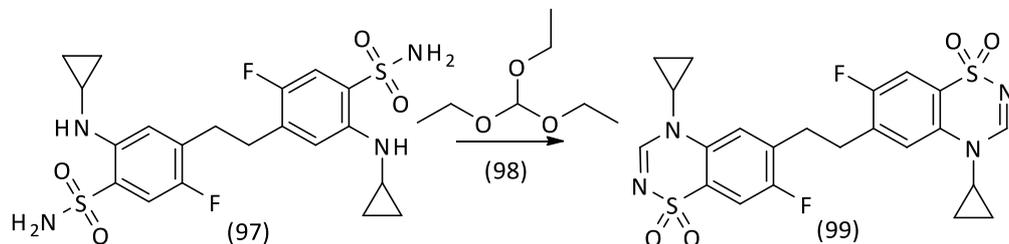


Schéma 29 : 6,6'-(éthane-1,2-diyl)bis(4-cyclopropyl-7-fluoro-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) (**99**)

Malgré que cette réaction soit bien maîtrisée et décrite, de par la nature dimérique de nos molécules des problèmes risquent de survenir et il faudra alors optimiser les conditions voire investiguer une autre manière de procéder.

### 3.4.3 Réduction de la fonction pseudo-imine

Enfin la dernière étape consiste en une réduction de la fonction pseudo-imine. Celle-ci se fait en une dizaine de minutes avec du NaBH<sub>4</sub> dans l'isopropanol à 50°C.

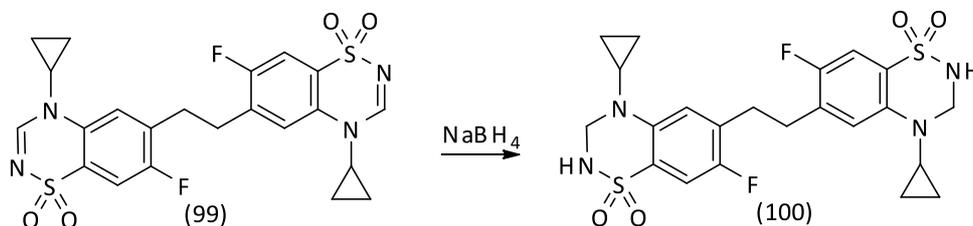


Schéma 30 : Réduction de la pseudo-imine

## 3.5 Synthèse des liens éthers

Dans cette série nous avons essayé uniquement d'obtenir les dimères avec une chaîne apparentée au lien n-butylène.

Ainsi nous sommes partis du 3-fluoro-4-nitrophénol (**101**) que nous avons fait réagir avec le 1,2-diiodoéthane (**102**). La synthèse de type Williamson se fait avec du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pour déprotoner le phénol et ainsi augmenter sa nucléophilie sous forme de phénolate. Comme il s'agit d'une réaction de type S<sub>N</sub>2 le solvant choisi est polaire aprotique.

Nous avons essayé tout d'abord dans l'acétonitrile, mais le produit obtenu n'est pas celui escompté. Le spectre RMN laisse penser à un polymère. Notre hypothèse est donc que le phénolate attaque le fluor en *ortho* du nitro vu que ce dernier est activé.

Pour confirmer cette hypothèse nous avons mis à reflux le phénol avec du  $K_2CO_3$  dans l'acétonitrile sans le 1,2-diiodoéthane (**102**). Après 3h de réaction, nous n'observons pas de changement en CCM. Étant donné qu'il ne semble pas que le phénolate réagit avec le fluor, une autre possibilité pour expliquer la formation de produit secondaire pourrait être que l'iodure produit pendant la réaction vienne attaquer le fluor sur l'aromatique.

Pour éviter la formation d'iodure nous avons essayé avec l'éthylène di(*p*-toluènesulfonate) (**103**). Le groupement tosylate étant un groupe partant aussi bon que l'iodure, la réactivité de ce composé doit être sensiblement la même que celle du 1,2-diiodoéthane (**102**). Dans ce cas-ci, aussi la réaction ne donne pas le dimère voulu.

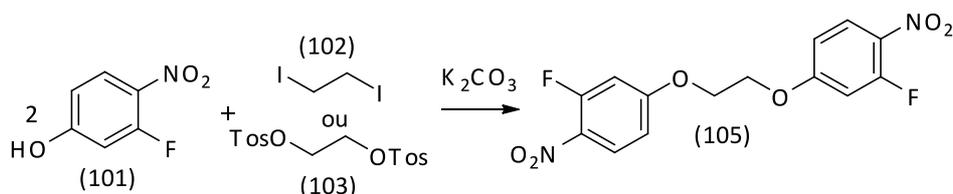


Schéma 31 : Synthèse du dimère par réaction de Williamson

Face à ce problème nous avons essayé avec le 4-nitrophénol (**106**) pour éviter tout problème avec le fluor mais conserver des propriétés acido-basiques semblables. Bien que cette synthèse soit décrite dans la littérature<sup>75</sup>, nous n'avons pas pu isoler ni caractériser les produits obtenus. Bizarrement nous avons noté trois produits visibles en CCM dont un possède le même  $R_f$  que le phénol (**106**) de départ, mais il reste soluble en phase organique même lorsque celle-ci est lavée avec une solution aqueuse de NaOH 10%.

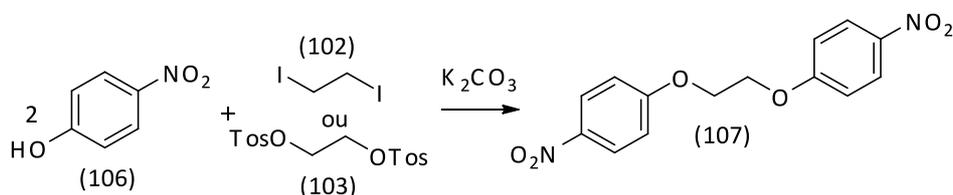


Schéma 32 : Synthèse d'un dimère analogue à la molécule (105)

## 4 Chapitre 4 : Conclusions et perspectives

### 4.1 Conclusions

Sur base des données obtenues après co-cristallisation de la fraction extracellulaire d'une sous-unité GluA<sub>x</sub> du récepteur AMPA avec le BPAM97 dans la poche des benzothiadiazine dioxydes, nous avons pu concevoir de nouvelles molécules dimères agissant potentiellement sur cette cible.

Diverses séries de composés dimères caractérisés par des liaisons hydrocarboné ont été envisagées. A cette fin la réaction a été investiguée comme première piste de synthèse.

Afin de réaliser les différentes synthèses de Grignard, il nous a fallu synthétiser les synthons suivants : un aldéhyde et un dérivé benzylique.

L'aldéhyde a été obtenu à partir de l'acide benzoïque, par réduction au borane (obtention de l'alcool benzylique) suivi par l'oxydation de Swern.

Le dérivé du bromure de benzyle, quant à lui, a été synthétisé par bromation radicalaire de la position benzylique.

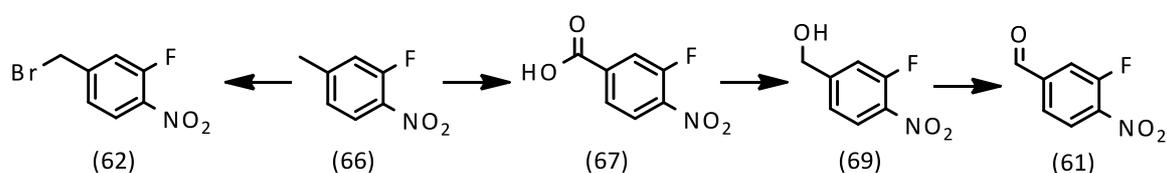
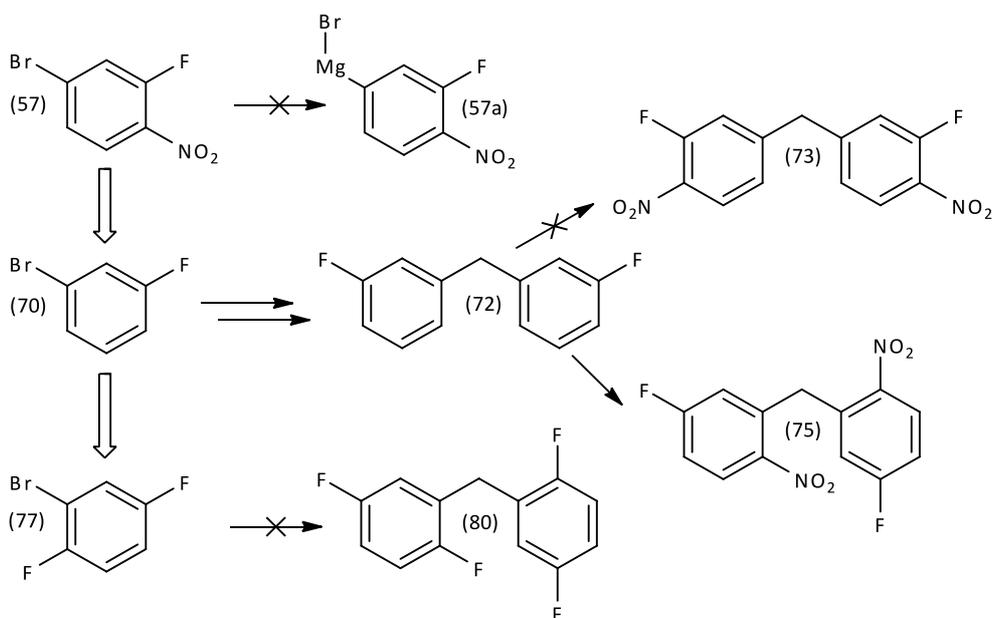


Schéma 33 : Accès aux réactifs

Nos différentes tentatives de synthèse de dimère lié par un groupement méthylène sont illustrées par le schéma 34.



**Schéma 34 : Résumé des différentes tentatives visant à former un lien méthylène**

Vu les échecs répétés lors de la synthèse des magnésiens sur le dérivé nitré nous avons opté pour une autre approche où la nitration est effectuée après la formation de l'intermédiaire dimère. Malheureusement la nitration n'a pas été sélective et nous n'avons pas obtenu l'isomère désiré. Nous avons finalement choisi de bloquer la position préférentielle de nitration par un atome de fluor. Il est intéressant de noter que ce fluor sera un avantage en fin de synthèse car il est déjà bien établi que sa présence en position 7 sur une benzothiadiazine dioxyde augmente grandement son affinité<sup>76</sup>. Les derniers essais ont permis de mettre en évidence que la présence du fluor en *ortho* de l'atome de brome semble bloquer la formation du magnésien en présence de tournure de magnésium.

Par ailleurs, dans le cadre de la synthèse du dimère caractérisé par un lien ethylénique nous avons suivi une stratégie utilisant la réaction de Wittig. Après formation de l'alcène et sa réduction, nous avons été en mesure de nitrer l'intermédiaire et de le réduire en l'aniline correspondante. A partir de ce dimère, la synthèse classique décrite au schéma 1 peut être suivie. Dans le cadre de ce travail nous nous sommes arrêtés à l'étape de la sulfonamide, mais nous avons bon espoir d'obtenir le produit final d'ici peu de temps.

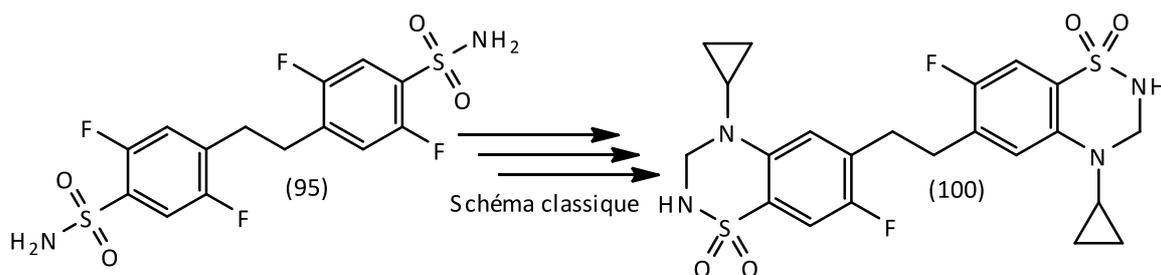


Schéma 35 : Perspectives de synthèses avec un intermédiaire déjà synthétisé

## 4.2 Perspectives

L'obtention des *building blocs* nécessaires à la synthèse de dimères liés par des groupements allant du méthylène au n-propylène semble à portée par des méthodes déjà décrites dans ce travail.

En effet, le dimère le plus simple de la série, lié donc par un méthylène, devrait être obtenu par réaction de Grignard, non pas sur des tournures de magnésium, mais avec le chlorure d'isopropyle magnésium.

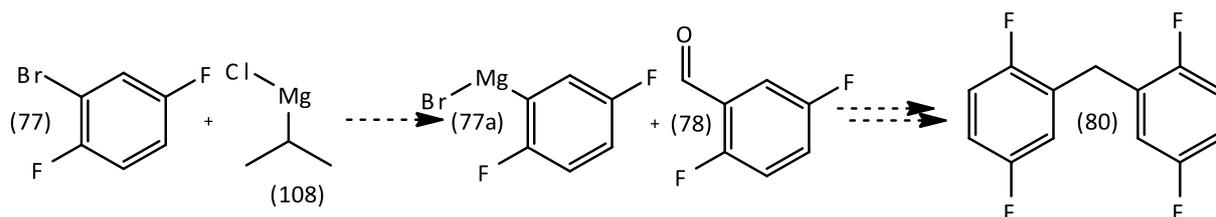
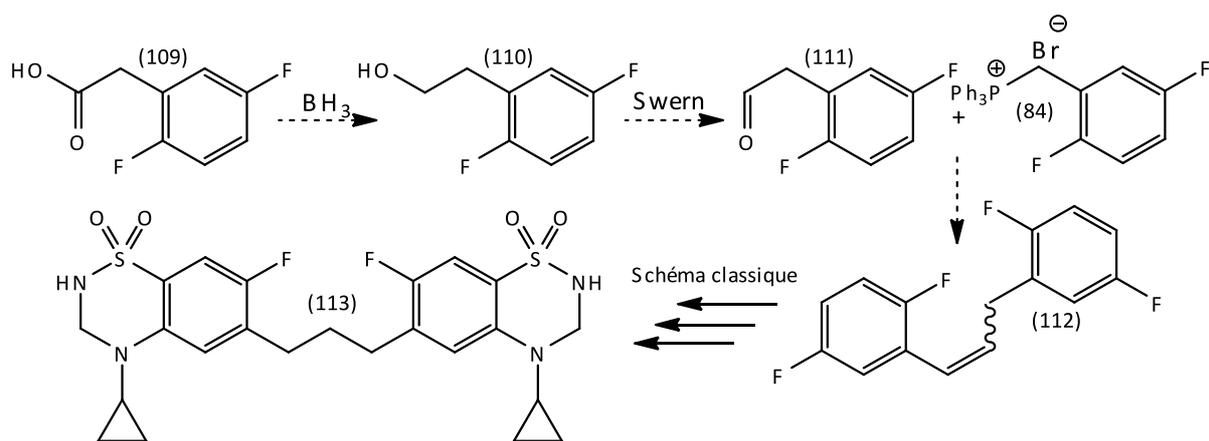


Schéma 36 : Synthèse du précurseur du dimère avec un -CH<sub>2</sub>-

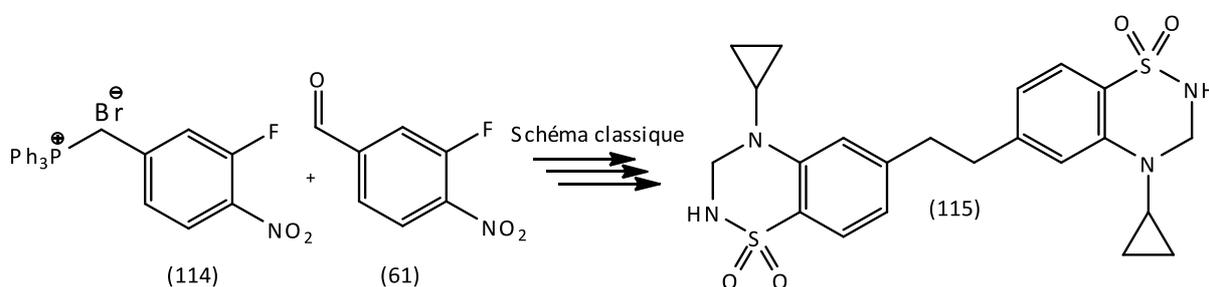
La stratégie suivie dans pour l'obtention du dimère lié par un groupement éthylène nous guidera pour l'obtention de son homologue supérieur : soit la réduction de l'acide en alcool, oxydation de Swern pour former l'aldéhyde précurseur et réaction de Wittig pour former le lien hydrogencarboné comme décrit par les réactions suivantes.



**Schéma 37 : Synthèse des précurseurs et du dimère avec un lien n-propylénique**

Enfin pour l'intermédiaire avec un lien propylène, l'acide qui pourrait servir de précurseur d'alcool et donc d'aldéhyde n'est pas commercial (l'alcool et l'aldéhyde non plus); il nous sera donc nécessaire de développer une méthode pour pouvoir obtenir ce dernier.

Pour valoriser l'aldéhyde et le bromure de benzyle synthétisés, mais inutilisés, il pourrait être intéressant de faire la réaction de Wittig et d'aboutir à un dimère sans fluor en position 7 et de pouvoir comparer l'activité et l'affinité de ces deux dimères.

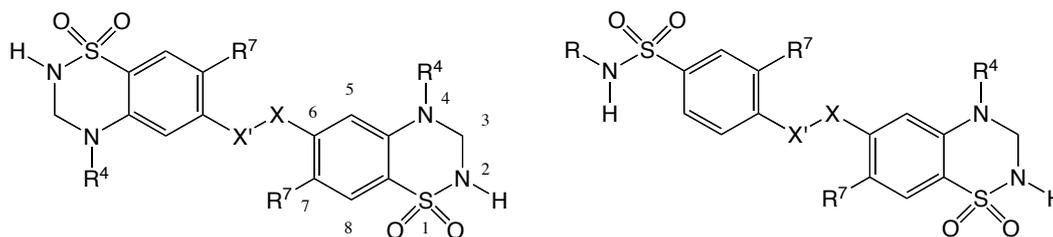


**Schéma 38 : Synthèse d'un dimère au départ des premiers précurseurs synthétisés**

Dans le cas de la série avec un lien hydrogénéocarbonée l'introduction d'une fonction alcène pourra être investiguée. Il sera toutefois utile de mettre au point soit une méthode de séparation des isomères soit des méthodes sélectives permettant leurs synthèses. Ensuite nous pourrions envisager des chaînes contenant un ou plusieurs hétéroatomes comme déjà envisagé avec les liens éthers entre les cycles aromatiques, voire aussi des fonctions esters, amides ou amides inverses.

Beaucoup d'autres variations pourront donc encore être envisagées. Outre la formation de dimère en faisant varier la longueur nous pourrions imaginer la synthèse de molécule constituée d'une part un noyau benzothiadiazine d'oxyde et de l'autre, un intermédiaire ouvert,

ou un noyau aromatique fonctionnalisé. Des benzothiadiazines dioxydes substituées en position 6 par un cycle aromatique n'ont pas encore été étudiées. C'est donc une nouvelle gamme de molécules qui pourra être synthétisée.



-X-X'- = -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (n=1,2,3,4) or -Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (n = 0,1,2,3 ; Y = O, S, NH) or -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (n = 0,1,2)  
 or -NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (n=0,1,2) or -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (n = 0,1,2) ; ...  
 R<sup>4</sup> = petite chaîne hydrocarbonée (méthyl, ethyl, 2-fluoroethyl, cyclopropyl)  
 R<sup>7</sup> = hydrogen, fluor, ...  
 R = hydrogène ou petite chaîne alkyle.

**Figure 28 : Résumé non exhaustif des modifications envisageables**

## 5 Chapitre 5 : matériels et méthodes

### 5.1 Synthèses organiques

Les réactifs commerciaux ainsi que les solvants utilisés pour les synthèses ont été fournis par les firmes Aldrich<sup>®</sup>, Acros<sup>®</sup> et Apollo<sup>®</sup> et on été utilisé sans purification supplémentaire.

Les **spectres RMN** ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker<sup>®</sup> Avance 500 (500 MHz). Les composé sont mis en solution dans le DMSO ou le chloroforme deutéré et les déplacements chimiques sont exprimés en  $\delta$  (ppm) par rapport au TMS (tétraméthylsilane). Les abréviations "s, d, m" signifient respectivement "singulet", "doublet", "multiplet".

L'**évolution** des différentes réactions a été suivie par technique chromatographique sur couche mince (CCM). Pour ce faire, des plaques en aluminium recouvertes d'un gel de silice de porosité 60 (Silicagel 60F<sub>254</sub>, Merck<sup>®</sup>) ont été utilisées. Après élution, ces plaques sont examinées sous une lampe ultra-violette aux longueurs de 254 et 366 nm.

Les **purifications** ont été faites sur colonne DCVC. Pour ce faire les colonnes sont remplies de gel de silice (Silicagel 60 (0.015-0.040 mm), Merck<sup>®</sup>).

La plus part des produit sont séchés à l'étuve ventilées à 40°C, sans autre précautions particulières.

## 5.2 Modes opératoires

Tous les produits synthétisés sont caractérisés exclusivement par la RMN.

### 5.2.1 Synthèses des précurseurs

#### 5.2.1.1 Synthèse de l'acide 3-fluoro-4-nitrobenzoïque (67)

Dans un ballon de 250 ml, on place 12.7 g de  $K_2Cr_2O_7$  (1.3 éq) que l'on recouvre de 50 ml d'acide acétique glaciale. Sous agitation vigoureuse, y sont ajoutés 5 g de 2-fluoro-4-méthyl-1-nitrobenzene (**66**) (1 éq) portion par portion. Après 15 min d'agitation à température ambiante, la suspension est additionnée d'acide sulfurique concentré (15 ml). Le milieu est porté à reflux pendant 4 h. Après refroidissement, le milieu est ensuite dilué avec 25 ml d'eau sur bain de glace, puis extrait à l'acétate d'éthyle. Le précipité est filtré et lavé à plusieurs reprises par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite rassemblées et séchées sur  $MgSO_4$ . Après filtration, la solution est évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux est additionné d'eau; le produit résultant est collecté par filtration et séché à l'étuve ventilée pour 48 h.

Rendement: 84%

RMN (ppm):  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10.1 (s, 1H, COOH), 8.45-8.05 (m, 3H,  $H_{aro}$ ).

#### 5.2.1.2 Synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzoate de méthyle (68)

Dans un ballon de 50 ml, 2 g d'acide 3-fluoro-4-nitrobenzoïque (**67**) sont placés dans 20 ml de méthanol et 2 ml de  $H_2SO_4$  concentré. Après 4 h à reflux, le milieu est refroidi à température ambiante, le solvant est évaporé sous dépression. Le solide blanc obtenu est repris par un minimum d'eau et collecté par filtration sur verre fritté. Le produit est séché au dessiccateur sous vide.

Rendement: 98%

RMN (ppm):  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.3-7.95 (m, 3H,  $H_{aro}$ ), 3.92 (s, 3H,  $OCH_3$ ).

### 5.2.1.3 Synthèse du (3-fluoro-4-nitrophényl)méthanol (69)

Dans un ballon de 100 ml conditionné sous N<sub>2</sub>, sur bain de glace, 1.5 g (1 éq) d'acide 3-fluoro-4-nitrobenzoïque (67) sont mis en solution dans 16 ml d'éther préalablement séché sur tamis moléculaire 4 Å. Sous agitation 20 ml de BH<sub>3</sub> (2.5 éq; 1 M dans le THF) sont ajoutés goutte-à-goutte sur bain de glace. Après 12 h d'agitation à température ambiante, le milieu est transféré à la pipette pasteur dans 100 ml d'eau puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Le solvant est éliminé sous pression réduite. Le solide est récupéré et mis à l'étuve ventilée.

Rendement: 97%

RMN (ppm): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.14-7.37 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 5.62 (t, 1H, OH), 4.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

### 5.2.1.4 Synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzaldéhyde (61)

Dans un ballon de 50 ml, 7.5 ml de DCM sont additionnés de 0.42 ml (2 éq) de DMSO. A ce milieu refroidi à -78°C, est ajouté 0.49 ml (2 éq) de chlorure d'oxalyle. Après 30 min sous agitation 0.5 g de (3-fluoro-4-nitrophényl)méthanol (69) en solution dans 15 ml de DCM (1 éq) est ajouté goutte à goutte dans le milieu. Après 10 min 2.5 ml de triéthyleamine (6 éq) sont ajoutés au milieu toujours à -78°C. Le milieu est ensuite maintenu une heure à cette température sous agitation; la réaction se poursuit ensuite une heure à température ambiante. Le milieu est ensuite additionné d'eau d'eau et extrait par du DCM. Les phases organiques sont rassemblées et lavées par 25 ml de Brine et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Le solvant est enlevé sous pression réduite; le résidu huileux obtenu est séché une nuit sous vite avant d'être conditionné sous azote et placé dans la chambre froide.

Rendement 81%

RMN (ppm): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.1 (s, 1H, COH), 8.38-7.95 (m, 3H, H<sub>aro</sub>).

### 5.2.1.5 Synthèse du 4-(bromométhyl)-2-fluoro-1-nitrobenzène (62)

Dans un ballon de 100ml sont placés en solution dans 20ml de CCl<sub>4</sub> 2 g de 2-fluoro-4-méthyl-1-nitrobenzène (66) (1 éq). Cette solution est additionnée de 2.3 g de NBS (1 éq) et 1 g de peroxyde de benzoyle (0.34 éq). Après 8 h à reflux pendant le milieu est dilué avec 20 ml de DCM 10 ml d'eau. Le produit est extrait avec 2x10 ml de DCM. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Le solvant est éliminé sous pression réduite. Le produit est purifié via DCVC (hexane/éther variation de 2.5% tout les 200 ml).

Rendement 31%.

RMN (ppm): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21-7.52 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 4.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Br).

### 5.2.1.6 Synthèse du 3-fluoro-4-nitrobenzyl 4-méthylbenzènesulfonate

Dans un ballon de 12 ml, 0.2 g (1éq) de 3-fluoro-4-nitrophényl)méthanol (62), 12 mg de DMAP (0.1 éq) et 0.3 ml de triéthylamine (2 éq) sont mis en solution dans 3 ml de DCM. Le tout est conditionné sous N<sub>2</sub> et mis sur glace. Une solution de TosCl dans le DCM (1.2 éq) (0.22, 10ml) est additionnée goutte à goutte sur une période de 1h30. Purification par DCVC (hexane/éther tous les 50 ml de solvant variation de 10%).

Rendement: 16%

RMN (ppm): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.16-7.36 (m, 7H, H<sub>aro</sub>), 5.26 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

### 5.2.1.7 Synthèse du bromure de (2,5-difluorobenzyl)triphénylphosphonium (84)

Dans un ballon de 100 ml 2.62 g de triphénylphosphine (83) (1.05 éq) sont recouverts de 30 ml de toluène. Une fois la triphénylphosphine dissoute, 2 g de bromure de benzyle (79) (1 éq) y sont ajoutés. Le milieu est porté à reflux et agité pendant 1h30. Lorsqu'il n'y a plus de bromure de benzyle dans le milieu, le solide est récupéré sur verre fritté, rincé à l'hexane et séché 1h sur le Büchner. Il est ensuite séché dans l'étuve ventilée.

Rendement 90%

RMN (ppm): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.94-7.71 (m, 15H, PC<sub>18</sub>H<sub>15</sub>), 7.25-6.81 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 5.15 (d, 2H, PPh<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

## 5.2.2 Synthèse de molécules dimères

### 5.2.2.1 Synthèse du *bis*(3-fluorophényl)méthanol (71)

Dans un ballon sec de 25 ml à 3 tubulures, 0.028 g de Mg (1 éq) sont recouverts par 3 ml d'éther préalablement séché sur tamis moléculaire 4 Å. Un cristal d'iode est ensuite ajouté au milieu. 1.3 ml d'une solution 1-bromo-3-fluorobenzène (70) à 10% dans l'éther sec (1 éq) sont ensuite ajoutés par portion. Une fois que tout le magnésium est dissout, 0.37 ml d'une solution de formiate d'éthyle (59) à 10% dans l'éther est ajouté au goutte à goutte. Le milieu est laissé sous agitation 30 min après la fin de l'ajout. Une solution aqueuse saturée en de NH<sub>4</sub>Cl est ajoutée au milieu après extraction par l'acétate d'éthyle les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur cartouche de silice (solvant: hexane, méthanol). Le solvant est éliminé sous pression réduite. Il est ensuite séché dans l'étuve ventilée.

Rendement 47%

RMN (ppm): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.36-6.9 (m, 5H, H<sub>aro</sub>), 6.43 (s, 1H, OH), 5.9 (s, 1H, CH).

### 5.2.2.2 Synthèse du *bis*(3-fluorophényl)méthane (72)

Dans la cuve en téflon de l'hydrogénateur muni de l'agitateur magnétique, 111 mg de Pd/C 10% et 1 g de l'alcool (71) sont recouverts par 14 ml d'éthanol. Le tout est placé sous agitation à 42°C sous 10 bar de H<sub>2</sub> pendant 18 h. Le catalyseur est filtré sur célite et le solvant est éliminé sous pression réduite.

Rendement : 90%

RMN (ppm): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.32-70.5 (m, 8H, H<sub>aro</sub>), 4 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

### 5.2.2.3 Synthèse du 1,2-bis(2,5-difluorophényl)éthène (85)

Dans un ballon sec de 250 ml à 2 tubulures, 3.5 g de sel de phosphonium (**84**) (1.5 éq) sont mis en solution dans 75 ml de méthanol pour HPLC. 1.75 g de terbutanoate de potassium (3 éq) solubilisé dans 8.5 ml de méthanol pour HPLC sur glace sont ajoutés au milieu durant 5 min. La solution est agitée pendant 1 h à température ambiante. Ensuite 0.53 ml d'aldéhyde (**78**) (1 éq) sont ajoutés au goutte-à-goutte et laissé sous agitation durant 10 min. Le milieu est dilué avec 50 ml d'eau. Le méthanol est éliminé sous dépression. Le précipité est repris et extrait par un mélange DCM/acétate d'éthyle 1/1. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Une fois filtré le solvant est éliminé sous dépression. Le résidu est purifié sur cartouche de silice (hexane). Le solvant est ensuite évaporé sous dépression et le solide est mis à séché dans l'étuve ventilée.

Rendement: 90%

Rem. : étant donné que le produit est un mélange d'isomère cis/trans, le spectre RMN est difficile à interpréter et n'est pas référencé. Comme moyen d'identification de l'alcène nous avons utilisé une solution diluée de KMnO<sub>4</sub>. La CCM une fois la migration effectuée est trempée dans cette solution. Là où un produit apparaissait sous UV le KMnO<sub>4</sub> se décolore révélant la présence de la fonction alcène.

### 5.2.2.4 Synthèse du 1,2-bis(2,5-difluorophényl)éthane (86)

Dans la cuve en téflon de l'hydrogénateur munie d'un agitateur magnétique, 1.1 g de l'alcène (**85**) est placé en suspension dans 15ml de méthanol avec 100 mg de Pd/C 10%. La suspension est mise sous bonne agitation sous 10 bar de H<sub>2</sub> à 43°C durant 30 min. Le catalyseur est filtré sur célite. L'élimination du solvant sous pression réduite donne le produit attendu.

Rendement: 99%

RMN (ppm): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.20-7.07 (m, 3H, H<sub>aro</sub>), 2.78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

#### 5.2.2.5 Synthèse du 1,2-*bis*(2,5-difluoro-4-nitrophényl)éthane (87)

Dans un ballon de 250 ml, 1 g de 1,2-*bis*(2,5-difluorophényl)éthane (86) (1 éq) est mis en suspension dans 85 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré. 0.8 g de KNO<sub>3</sub> (2 éq) sont ajoutés au milieu par portion. Après 2 h d'agitation, à température ambiante la solution est versée sur 150 g de glace. Le précipité est collecté par filtration sur verre fritté et séché dans l'étuve ventilée.

Rendement 65%

RMN (ppm): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.20-7.71 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 3.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

#### 5.2.2.6 Synthèse du 4,4'-(éthane-1,2-diyl)*bis*(2,5-difluoroaniline) (90)

Dans un ballon de 12 ml, muni d'un agitateur 200 mg de 1,2-*bis*(2,5-difluoro-4-nitrophényl)éthane (87) sont mis en suspension dans 5 ml d'un mélange éthanol/HCl 6N 1/1. Au milieu chauffé à 80°C, sont ajoutés 750 mg de Fe en poudre. Après 5 min la solution est filtrée sur célite, le résidu est rincé à l'eau et à l'éthanol. Le filtrat est acidifié (pH=1) avec du HCl 6 N, puis le solvant organique est évaporé sous dépression. Le précipité obtenu est collecté par filtration sur verre fritté séché dans l'étuve ventilée.

Rendement: 47%

RMN (ppm): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.76-6.42 (m, 2H, H<sub>aro</sub>), 3.67 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

## 6 Chapitre 6 : Références

- <sup>1</sup> Headley P M, Grillner S, "Excitatory amino acids and synaptic transmission: the evidence for physiological function". Trends in pharmacological sciences, 1990; vol. 11, issue 5: 205-211
- <sup>2</sup> Nobuya Inagaki, Hiroshi Kuromi, Tohru Gonoï, Yoshimasa Olamoto, Hitoshi Ishida, Yutaka Seino, Susumu Sbino "Expression and role of ionotropic glutamate receptors-in pancreatic islet cells". The FASEB journal, 1995; vol. 9, issue 8: 686
- <sup>3</sup> Y.-W.Peng, C. D. Blackstone, R. L. Haganir, K.-W. Yau "distribution of glutamate receptor subtypes in the vertebrate retina". Neuroscience 1995; vol. 66, No. 2, 483-497
- <sup>4</sup> Chenu C, Serre CM, Raynal C, Burt-Pichat B and Delmas "Glutamate receptors are expressed by bone cells and are involved in bone resorption". Bone, 1998; vol. 22: 295-299
- <sup>5</sup> Patton AJ, Genever PG, Birch MA, Suva LJ and Skerry TM,"Expression of an N-methyl-D-aspartate-type receptor by human and rat osteoblasts and osteoclasts suggests a novel glutamate signaling pathway in bone". Bone, 1998; vol. 22: 645-649.
- <sup>6</sup> Ault B and Hildebrand LM, "Activation of nociceptive reflexes by peripheral kainate receptors". J Pharmacol Exp. Ther, 1993; 927-932.
- <sup>7</sup> Carlton SM, Hargett GL and Coggeshall RE Localization and activation of glutamate receptors in unmyelinated axons of rat glabrous skin". Neurosci Lett 197, 1995; 25-28.
- <sup>8</sup> M. Gielen, "Fonctionnement des récepteurs-canaux du glutamate". MEDECINE/SCIENCES 2010 ; vol. 26: 65
- <sup>9</sup> Pin J P; Duvoisin R, " The metabotropic glutamate receptors: structure and functions". Neuropharmacology, 1995; vol. 34, issue 1: 1
- <sup>10</sup> Chapman Astrid G, "Glutamate and epilepsy". The Journal of nutrition, 2000; vol. 130, issue 4: 1043
- <sup>11</sup> B. Bettler and C. Mullet, "Review: Neurotransmitter Receptors II AMPA and Kainate Receptors ". Neuropharmacology, 1995; vol. 34, issue 2: 123-139
- <sup>12</sup> Antoine Robert, Stacey N. Irizarry, Thomas E. Hughes, and James R. Howe, "Subunit Interactions and AMPA Receptor Desensitization". The Journal of Neuroscience, 2001; vol.21 issue 15: 5574-5586
- <sup>13</sup> A. I. Sobolevsky, M. P. Rosconi1, E. Gouaux, "X-ray structure of AMPA-subtype glutamate receptor: symmetry and mechanism". Nature, 2009 December 10; 462 (7274): 745-756.
- <sup>14</sup> G. Lynch, "AMPA receptor modulators as cognitive enhancers". Current Opinion in Pharmacology 2004; vol.4: 4-11
- <sup>15</sup> R. Dingledine, K. Borges, D. Bowie, And S. F. Traynelis, "The Glutamate Receptor Ion Channels". PHARMACOLOGICAL REVIEWS 1999; vol. 51, No. 1
- <sup>16</sup> Hollmann, M., Hartley, M., Heinemann, S. "Ca<sup>2+</sup> permeability of KA-AMPA gated glutamate receptor channels depends on subunit composition". Science, 1991; vol. 252: 851
- <sup>17</sup> Brusa, Rossella; Zimmermann, Frank; Koh, Duk-Su; Feldmeyer, Dirk; Gass, Peter; Seeburg, Peter H.; Sprengel, Rolf, "Early-onset epilepsy and postnatal lethality associated with an editing-deficient GluR-B allele in mice". Science, 1995; vol. 270, issue 5242: 1677
- <sup>18</sup> D. Feldmeyer, K. Kask, R. Brusa, H.-C. Kornau, R. Kolhekar, A. Rozov, N. Burnashev, V. Jensen, Ø. Hvalby R. Sprengel1 and P. H. Seeburg. "Neurological dysfunctions in mice expressing different levels of the Q/R site-unedited AMPAR subunit GluR-B". Nature neuroscience, 1999; vol. 2, issue 1: 57

- <sup>19</sup> Sommer, B., Keinaenen, K., Verdoorn, T.A., Wisden, W., Burnashev, N., Herb, A., Koehler, M., Takagi, T., Sakmann, B., Seeburg, P.H., "Flip and flop: a cell-specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS". *Science*, 1990; vol 249: 1580
- <sup>20</sup> Partin, K.M., Patneau, D.K., Mayer, M.L, "Cyclothiazide differentially modulates desensitization of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4- isoxazolepropionic acid receptor splice variants". *Molecular pharmacology*, 1994; vol 46: 129
- <sup>21</sup> M. L. Mayer And L. Vyklicky, JR., "Concanavalin A selectively reduces desensitization of mammalian neuronal quisqualate receptors". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1989; vol. 86: 1411-1415
- <sup>22</sup> B. D. Philpot and M. F. Bear, "Synaptic Plasticity in an Altered state" *Neuron*, 2002; vol. 33, 665–671
- <sup>23</sup> D. Zhai, S. Li, M. Wang, K. Chin, F. Liu "Disruption of the GluR2/GAPDH complex protects against ischemia-induced neuronal damage". *Neurobiology of Disease*, 2013; vol.54 392–403
- <sup>24</sup> Choi, D.W. "Excitotoxic cell death". *Journal of Neurobiology*, 1992; vol. 23: 1261
- <sup>25</sup> M. FLINT BEAL, "Mechanisms of excitotoxicity in neurologic diseases". *The FASEB journal*, 1992; vol. 6 issue 15: 3338
- <sup>26</sup> Lucus, D. R., and Newhouse, J. P. "The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina". *Arch. Ophihalmol*, 1957; vol. 58, 193-201
- <sup>27</sup> Olney, J. W. "Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate". *Science*, 1969; vol. 164, 719-721
- <sup>28</sup> Kabirullah Lutfya, Sui Xiong Caib, Richard M. Woodwardb, Eckard Weber "Antinociceptive effects of NMDA and non-NMDA receptor antagonists in the tail flick test in mice " *Pain*, 1997; vol. 70, 31–40
- <sup>29</sup> H. Mattes, D. Carcache, H. O. Kalkman, and M. Koller "r-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid (AMPA) Antagonists: From Bench to Bedside" *J. Med. Chem.* 2010; vol. 53, 5367–5382
- <sup>30</sup> Honore, T., Davies, S. N., Drejer, J.; Fletcher, E. J. Jacobson, P.; Lodge, D., Nielsen, F. E.. "Quinoxalinediones: potent competitive non-NMDA glutamate receptor antagonists". *Science* 1988; vol. 241, 701–703
- <sup>31</sup> Ornstein, P. L.; Arnold, M. B.; Augenstein, N. K.; Lodge, D.; Leander, J. D.; Schoepp, D. D. "(3SR,4aRS,6RS,8aRS)-6-[2- (1H-tetrazol-5-yl)ethyl]decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid: a structurally novel, systemically active, competitive AMPA receptor antagonist". *J. Med. Chem.* 1993; vol. 36, 2046–2048
- <sup>32</sup> K. Rasmussen "The Role of the Locus Coeruleus and N-Methyl-D-Aspartic Acid (NMDA) and AMPA Receptors in Opiate Withdrawal". *Neuropsychopharmacology*, 1995; vol. 13: 295-300
- <sup>33</sup> Wéatjen, F.; Nielsen, E. O.; Drejer, J.; Jensen, L. H. "Isatin oximes: a novel series of bioavailable non-NMDA antagonists". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993; vol. 3: 105–106
- <sup>34</sup> Anderson, B. A.; Harn, N. K.; Hansen, M. M.; Harkness, A. R.; Lodge, D.; Leander, J.D. "Synthesis and anticonvulsant activity of 3-aryl-5H-2,3-benzodiazepine AMPA antagonists". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999; vol. 9: 1953–1956
- <sup>35</sup> Andrasi, F. "Talampanel". *Drugs Future* 2001, vol. 26, 754–756
- <sup>36</sup> Ohgoh, M.; Hashizume, Y.; Tokuhara, N.; Ueno, M.; Hanada, Y.; Nishizawa, Y., "Pharmacological profile of a novel noncompetitive AMPA antagonist". *Mov. Disord.*, 2006; vol. 21, 638
- <sup>37</sup> Weiser, T.; Brenner, M.; Palluk, R.; Bechtel, W. D.; Ceci, A.; Brambilla, A.; Ensinger, H. A.; Sagrada, A.; Wienrich, M. BIIR, "A novel combined antagonist of R-amino-3- hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

receptors and voltage-dependent sodium channels with anticonvulsive and neuroprotective properties". *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1999; vol. 289, 1343–1349

<sup>38</sup> Lynch, G., Chamberlin, R., Kessler, M., Granger, R., Sonnenberg, J., Arai, A., "Preparation of benzothiadiazole dioxide derivatives as allosteric up- modulators of the AMPA receptor". PCT International Application, 1998; WO 9812185 A1

<sup>39</sup> P. Francotte, "Synthèse Et Évaluation Biologique Des Nouveaux Modulateurs Allosteriques Positifs Des Récepteurs AMPA- Application Du Concept De Prodrogues". Janvier 2006, ULg

<sup>40</sup> P. Francotte "Design, Synthesis And Biological Evaluation Of Cognitive Enhancers Acting Through The Potentiation Of The Ampa Receptors", année académique 2008-2009; ULg

<sup>41</sup> Y. Sun, R. Olson, M. Horning, N. Armstrong, M. Mayer, E. Gouaux "Mechanism of glutamate receptor desensitization" *Nature*, 2002; vol. 417: 245-253

<sup>42</sup> B. Pirotte, P. Francotte, E. Goffin, P. de Tullio "AMPA Receptor Positive Allosteric Modulators: A Patent Review". *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2013; vol. 23, 615-628

<sup>43</sup> S. J. A. Grove, C. Jamieson, J. K. F. Maclean, J. A. Morrow, and Z. Rankovic "Positive Allosteric Modulators of the  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid (AMPA) Receptor" *J. Med. Chem.* 2010; vol 53, 7271–7279

<sup>44</sup> Johansen, T. H.; Chaudhary, A.; Verdoorn, T. A. "Interactions among GYKI-52466, cyclothiazide and aniracetam at recombi- nant AMPA and kainate receptors". *Mol. Pharmacol.*, 1995; vol. 48, 946–955

<sup>45</sup> Ward Simon E.; Harries, Mark "Recent advances in the discovery of selective AMPA receptor positive allosteric modulators" *Current Medicinal Chemistry*, 2010; vol. 17, issue 30, 3503

<sup>46</sup> Morrow, John A.; Maclean, John K. F.; Jamieson, Craig "Recent advances in positive allosteric modulators of the AMPA receptor " *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 2006; vol. 9, 571-579

<sup>47</sup> Cortes Pharamceuticals, Inc. M. Rudolf; S. Leslie J.; R. Stanislaw; A. Kashinatham "Preparation of substituted triazinone derivatives and analogs as glutamatergic synaptic response enhancers" 2009; WO 2009038752 A2 20090326

<sup>48</sup> Pfizer Inc. Estep K. G. [US]; Xie L. "Preparation of tetrahydrofuranyl sulfonamides for use as AMPA modulators in the treatment of CNS disorders" 2010; WO 2010041162 A1 20100415

<sup>49</sup> Thewlis K. M.; Aldegheri L.; Harries M. H.; Mookherjee C.; Oliosi B.; Ward S. E. "N-Substituted pyrrolidines and tetrahydrofurans as novel AMPAR positive modulators" *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2010; vol. 20: 7116-7119

<sup>50</sup> Yamada K. A.; Tang C. M. "Benzothiadiazides inhibit rapid glutamate receptor desensitization and enhance glutamatergic synaptic currents" *Journal of Neuroscience*, 1993; vol.13: 3904-15

<sup>51</sup> Pirotte, B.; Fontaine, J.; Lebrun, P. "Recent Advances In The Chemistry Of Potassium Channel Openers" *Current Medicinal Chemistry*, 1995; vol 2: 573-82

<sup>52</sup> Bertolino M.; Baraldi M.; Parenti C.; Braghiroli D.; DiBella M.; Vicini S.; Costa E. "Modulation Of AMPA/Kainate Receptors By Analogs Of Diazoxide And Cyclothiazide In Thin Slices Of Rat Hippocampus" *Receptors and Channels* 1993; 1: 267-78

<sup>53</sup> G. Cannazza, K. Jozwiakb, C. Parentia, D. Braghiroli, M. M. Carrozza, G. Puiac, G. Losic, M. Baraldic, W. Lindnerd, and I. W. Wainer "A novel class of allosteric modulators of AMPA/Kainate receptors" *Bioorg Med Chem Lett.*, 2009; vol 19: 1254–1257

- <sup>54</sup> P. Francotte, P. de Tullio, T. Podona, O. Diouf, P. Fraikin, P. Lestage, L. Danober, J.-Y. Thomas, D.-H. Caignard, B. Pirotte "Synthesis And Pharmacological Evaluation Of Second Generation Of Pyridothiadiazine 1,1-Dioxides Acting As Ampapotentiators" *Bioorganic et medicinal chemistry*, 2008; vol. 16, 9948-9956
- <sup>55</sup> Les laboratoires Servier Francotte P.; De Tullio P.I; Pirotte B.; Botez I.; Danober L.; Lestage P. "Thiochroman Derivatives, Method For Preparing Same And Pharmaceutical Compositions Containing Same". 2011, WO 2011083264
- <sup>56</sup> C. Krintel, K. Frydenvang, L. Olsen, M. T. Kristensen, O. De Barrios, P.Naur, P. Francotte, B. Pirotte, M. Gajhede, J. S. Kastrup "Thermodynamics And Structural Analysis Of Positive Allosteric Modulation Of The Ionotropic Glutamate Receptor Glua2" *Biochem. J.*, 2012; vol 441: 173–178
- <sup>57</sup> B. Pirotte, "Elément De Chimie Pharmaceutique", CHIM0218-1, Cours de 1er Master Sciences Chimique ULg.
- <sup>58</sup> S. P. Tanis, J. W. Strobbach, T. T. Parker, M. W. Moonc, S. Thaisrivongs, W. R. Perrault, T. A. Hopkins, M. L. Knechtel, N. L. Oien, J. L. Wieber, K. J. Stephanski, M. W. Wathen "The Design And Development Of 2-Aryl-2-Hydroxy Ethylamine Substituted 1H,7H-Pyrido[1,2,3 De]Quinoxaline-6-Carboxamides As Inhibitors Of Human Cytomegalovirus Polymerase" *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2010; vol. 20: 1994–2000
- <sup>59</sup> Clayden J., Greeves N., Warren, S. Wothers P. *Chimie organique*, 2001
- <sup>60</sup> X. Deng, S. Stefanick, M. C. W. Pippel, and N. S. Mani. "Oxidation of 4-Halo-2-nitrotoluene with Tetrabutylammonium Permanganate in Pyridine: Development and Safety Evaluation" *Organic Process Research & Development* 2006; vol. 10, 1287–1291
- <sup>61</sup> L.I. Zakharkin and I.M. Khorlina "Reduction Of Esters Of Carboxylic Acids Into Aldehydes With Diisobutylaluminium Hydride" *Tetrahedron Letters* No. 14, pp. 619-620, 1962
- <sup>62</sup> D. S. Pedersen, C. Rosenbohm "Dry Column Vacuum Chromatography" *Synthesis* 2001, No. 16, 2431–2434
- <sup>63</sup> M. C. Pirrung, "The Synthetic Organic Chemist's Companion" John Wiley & Sons, Inc. 2007
- <sup>64</sup> D. Tsuchiya, M. Tabata, K. Moriyama, H. Togo "Efficient Swern Oxidation And Corey–Kim Oxidation With Ion-Supported Methyl Sulfoxides And Methyl Sulfides" *Tetrahedron*, 2012; Volume 68, Issue 34: 6849–6855.
- <sup>65</sup> F. Deverdenne, "Synthèse D'un Modulateur Allostérique Positif Du Récepteur AMPA Marqué Au Fluor-18" juin 2013, ULg.
- <sup>66</sup> I. Sapountzis and P. Knochel "General Preparation of Functionalized o-Nitroaryl Magnesium Halides through an Iodine-Magnesium Exchange" *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002; 41, No. 9, 1610-11
- <sup>67</sup> R. Milcent, "Chimie Organique", 2007
- <sup>68</sup> A. Streitwieser, Jr., E. R. Vorpapel, and C.-C. Chen "Equilibrium Ion Pair Acidities of Substituted Diphenylmethanes in Cyclohexylamine" *J. Am. Chem. Soc.* 1985; vol. 107, 6970-6975
- <sup>69</sup> M. Abarbri, F. Dehmel and P. Knochel, "Bromine-Magnesium-Exchange As A General Tool For The Preparation Of Polyfunctional Aryl And Heteroaryl Magnesium-Reagents". *Tetrahedron Letters*, 1999, vol. 40: 7449-7453
- <sup>70</sup> J. Tonneau "Tables de chimie" 2e édition 2004
- <sup>71</sup> S. Bae, H. Mah, S. Chaturvedi, T. Musafia Jeknic, W. M. Baird, A. K. Katz, H. L. Carrell, J. P. Glusker, T. Okazaki, K. K. Laali, B. Zajc, and M. K. Lakshman "Synthetic, Crystallographic, Computational, and Biological Studies of 1,4-Difluorobenzo[c]phenanthrene and Its Metabolites" *J. Org. Chem.* 2007; vol. 72, 7625-7633
- <sup>72</sup> A. E. Pasqua, J. J. Crawford, D.-L. Long, and R. Marquez "Protecting Group Free, Stereocontrolled Synthesis of  $\beta$ -Halo- enamides" *J. Org. Chem.* 2012; vol. 77: 2149–2158

<sup>73</sup> Glaxo Group Limited, Cooper D. G.; Forbes I. T.; Garzya, V.; Walker G.; Wyman P. A. "1-(Piperidin-4-Yl)Benzimidazol-2-Ones As Muscarinic M1 Receptor Agonists, Their Preparation, Pharmaceutical Compositions, And Use In Therapy" 2008; WO 2008-EP53600

<sup>74</sup> Meerwein H.; Dittmar G.; Gollner R.; Hafner K.; Mensch F.; Steinfort O. "Aromatic Diazo Compounds. II. Preparation Of Aromatic Sulfonyl Chlorides, A New Modification Of The Sandmeyer Reaction" *Chemische Berichte* (1957), 90, 853-62

<sup>75</sup> K. Faghihi and M. Shabani, "Novel Poly(ether-amide)s Derived from 1,4-(4-Carboxy phenoxy)butane and Etheral Diamines: Synthesis and Properties" *Macromolecular Research*, 2010; Vol. 18, No. 12: pp 1148-1153

<sup>76</sup> P. Francotte, P. de Tullio, E. Goffin, G. Dintilhac, E. Graindorge, P. Fraikin, P. Lestage, L. Danober, J.-Y. Thomas, D.-H. Caignard, B. Pirotte, "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.*, 2007; vol. 50, 3153-3157