

Conception de modulateurs allostériques positifs des récepteurs AMPA - Contribution à la synthèse des 1,4-benzothiazines 1,1-dioxydes

Auteur : Jenniges, Jacques

Promoteur(s) : Pirotte, Bernard

Faculté : Faculté des Sciences

Diplôme : Master en sciences chimiques, à finalité spécialisée

Année académique : 2018-2019

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/6898>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

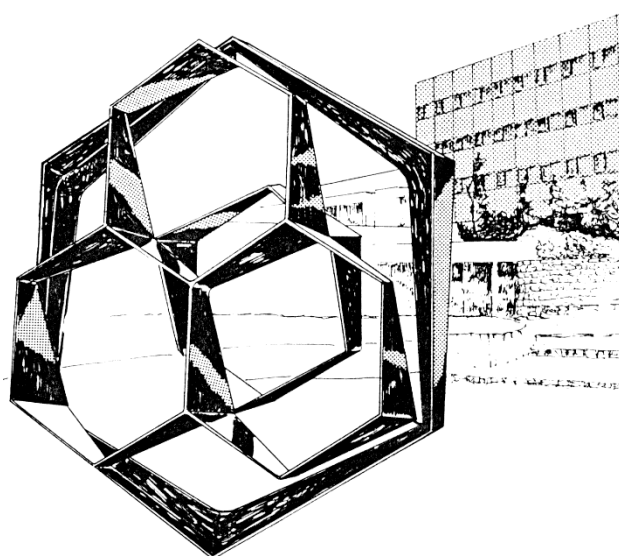
Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.



FACULTE DES SCIENCES
Département de Chimie

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique – Pr. Bernard Pirotte

**Conception de modulateurs allostériques positifs
des récepteurs AMPA – Contribution à la
synthèse des 1,4-benzothiazines 1,1-dioxydes**



Année académique 2018-2019

Dissertation présentée par
Jacques JENNIGES
en vue de l'obtention du diplôme de
Master en Sciences Chimiques

Remerciements

Je voudrais chaleureusement remercier toutes les personnes ayant contribué à l'aboutissement de ce travail de fin d'étude, qu'elles soient internes ou externes.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude au Professeur Bernard Pirotte pour son accueil au sein du service de Chimie Pharmaceutique. Depuis ma première année de Master en Sciences chimiques, je souhaitais aborder cette branche de la chimie et pouvoir y parfaire mes connaissances, et ce souhait fut réalisé.

Je voudrais également exprimer toute ma reconnaissance au Docteur Pierre Francotte pour sa patience, sa gentillesse, sa disponibilité, son humour ainsi que ses conseils avisés tout au long de la réalisation de ce mémoire. Manipuler au contact de son expertise m'a grandement instruit.

Un grand merci au Docteur Eric Goffin pour son aide ainsi que ses connaissances scientifiques. Un grand merci également à Gilles Degotte pour son soutien, ses précieuses explications ainsi que le partage de son expérience en laboratoire. Un apprentissage à ses côtés me fut très bénéfique.

Je tiens à remercier tous les autres membres du service de Chimie Pharmaceutique et en particulier, le Dr. Pascal De Tullio, M. Deniz Arslan, M. Stéphane Counerotte, M. Matthieu Schoumacher, le Dr. Nicolas Este et Mlle Laura Comeron pour leur complaisance, le partage de leurs savoirs ainsi que leur jovialité.

Merci à Charles Reyserhove qui a toujours été à mes côtés depuis le début de mon cursus et tout au long de ce mémoire. Son écoute, sa persévérance et sa détermination m'ont énormément apporté.

Je souhaiterais exprimer ma plus sincère gratitude à l'égard de toute ma famille pour ses encouragements incessants. Merci à mes parents qui m'ont toujours placé dans une ambiance propice à l'étude et m'ont appris le dépassement de soi, merci à mon frère et ma sœur pour l'attention et le soutien qu'ils m'ont apportés. Je leur dédie ce travail.

Pour terminer, je voudrais remercier Valentine pour l'apaisement qu'elle m'a procuré et l'attention dont elle a fait preuve à mon égard. Sa bonne humeur à toute épreuve restera pour moi un modèle.

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique du SNC et du SNP chez l'être humain [3].....	1
Figure 2 : Organigramme du système nerveux et de ses sous-systèmes.....	2
Figure 3 : Structure schématique d'un neurone [8].....	3
Figure 4 : Passage de l'influx nerveux (en jaune) au travers d'une fente synaptique [9]	4
Figure 5 : Synapses chimiques et électriques [12]	4
Figure 6 : Répartition des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire [15]	5
Figure 7 : Effet de la propagation d'une impulsion nerveuse le long de l'axone [16]	6
Figure 8 : Passage de l'influx nerveux dans une synapse [18].....	6
Figure 9 : Libération de l'acétylcholine (Ach) dans la fente synaptique [2].....	9
Figure 10 : Libération du glutamate dans la fente synaptique (EAAT = Excitatory Amino Acid Transporter, VGLUT = Vesicular Glutamate Transporter) [2]	9
Figure 11 : Libération du GABA dans la fente synaptique [2].....	10
Figure 12 : Libération de la glycine dans la fente synaptique [2]	11
Figure 13 : Molécules de catéchol et de tyrosine	11
Figure 14 : Molécules d'indole et de tryptophane.....	12
Figure 15 : Molécules d'imidazole et d'histidine.....	12
Figure 16 : Molécule d'ATP	12
Figure 17 : Structure de la membrane cellulaire [40]	13
Figure 18 : Action des récepteurs métabotropiques sur l'ouverture des canaux ioniques [2] .	14
Figure 19 : Interaction entre la protéine G et la protéine effectrice (GPCR = récepteurs couplés aux protéines G) [42].....	15
Figure 20 : Action d'un récepteur ionotrope sur l'ouverture des canaux ioniques [2]	15
Figure 21 : Constitution d'un canal sodique voltage-dépendant [47].....	16
Figure 22 : Constitution d'un canal potassique voltage-dépendant [51].....	17
Figure 23 : Constitution d'un canal calcique voltage-dépendant [52]	17
Figure 24 : Constitution d'un canal chlorure voltage-dépendant [54].....	18
Figure 25 : Illustration des trois récepteurs ionotropiques au glutamate : AMPA, NMDA et KA [55].....	18
Figure 26 : Molécule d'AMPA	19
Figure 27 : Molécule de NMDA	19
Figure 28 : Mécanisme d'activation des récepteurs NMDA [62].....	20
Figure 29 : Molécule de KA.....	20
Figure 30 : Accumulation de plaques séniles dans un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer [73].....	21
Figure 31 : Evolution du cerveau au fil du temps en cas de maladie d'Alzheimer [72].....	22
Figure 32 : Molécule de mémantine	22
Figure 33 : Molécules de donépézil, rivastigmine et galantamine	23
Figure 34 : Les benzamides et dérivés	24
Figure 35 : Les <i>N</i> -biaryl(cyclo)alkyl-2-propanesulfonamides et dérivés.....	25
Figure 36 : Les premières 1,2,4-benzothiadiazines 1,1-dioxydes.....	26
Figure 37 : Exemples de molécules de la classe des 1,2,4-pyridothiadiazines 1,1-dioxydes (A, B), des 1,2,4-benzothiadiazines 1,1-dioxydes (C, D, E) et des 1,2,4-thiénythiadiazines 1,1-dioxydes (F).....	27
Figure 38 : Dérivé benzothiadiazinique substitué en position 7 par un halogène	27
Figure 39 : Exemple de dérivé benzothiadiazinique substitué en position 5 par un groupement furyle	28
Figure 40 : Dérivé benzothiadiazinique substitué en position 4 par un cyclopropyle	28

Figure 41 : Exemples de molécules substituées en position 7.....	29
Figure 42 : Exemple de substitution du groupement phénoxy d'un dérivé benzothiadiazinique par un groupement méthoxy ou méthyle.....	29
Figure 43 : Exemples des différentes séries de benzothiazines	29
Figure 44 : Exemple de dérivé de benzothiazines-pipérazines	30
Figure 45 : Composé BPAM121 et son analogue marqué au fluor 18 : [¹⁸ F]BPAM121	30
Figure 46 : Représentation d'une 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde substituée en positions 4 et 7	31
Figure 47 : Représentation d'une 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde substituée en positions 4 et 7 et porteur d'un atome de fluor en bout de chaîne alkyle.....	31
Figure 48 : Représentation de la 4-(2-fluoroéthyle)-7-phénoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde	31
Figure 49 : Etape d'oxydation du composé I pour donner II	32
Figure 50 : Synthèse envisagée du composé IV selon deux démarches en fonction de la nature de R ₇	32
Figure 51 : Réduction du composé IV , suivie de l'alkylation du composé V pour donner le produit final VI	33
Figure 52 : Schéma récapitulatif de la rétrosynthèse du composé VI	33
Figure 53 : Précurseurs sélectionnés pour chaque voie de synthèse envisagée.....	34
Figure 54 : Les cinq alternatives sur base des cinq précurseurs pour la synthèse du composé I	34
Figure 55 : Schéma rétrosynthétique implémenté des différents intermédiaires des cinq voies	35
Figure 56 : Schéma de synthèse du composé VI à partir du 2-aminothiophénol.....	36
Figure 57 : Schéma de synthèse du composé VI à partir de la <i>p</i> -anisidine.....	37
Figure 58 : Schéma de synthèse du composé VI à partir de la 4-bromo-2-fluoroaniline	38
Figure 59 : Schéma de synthèse du composé VI à partir du 2-amino-6-méthoxybenzothiazole	39
Figure 60 : Schéma de synthèse du composé VI à partir du chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol	40
Figure 61 : Schéma représentatif des différentes voies de synthèse du composé VI à partir des cinq précurseurs	41
Figure 62 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé I-1	43
Figure 63 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé II-1a	44
Figure 64 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé II-1b	44
Figure 65 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé 4.1	45
Figure 66 : Dimérisation du 5-méthoxy-2-aminothiophénol en 2-((2-amino-4-méthoxyphényle)disulfanyl)-4-méthoxyaniline	45
Figure 67 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé 3.1	46
Figure 68 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé I-3	46
Figure 69 : Dimérisation du <i>N</i> -(4-bromo-2-fluorophényle)-2-chloroacétamide en 2,2'-thiobis(<i>N</i> -(4-bromo-2-fluorophényle)acétamide)	47
Figure 70 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé 5.1 en conditions équimolaires...48	48
Figure 71 : Réaction du test au chlorure de Fer (III)	49
Figure 72 : Résultats du test au chlorure de Fer (III) sur l'intermédiaire 5.1	49
Figure 73 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé 5.1 en conditions non-équimolaires.....	49
Figure 74 : Résultat du test au KMnO ₄ sur l'intermédiaire 5.1	50
Figure 75 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé I-5	50

Figure 76 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé 2.1	51
Figure 77 : Les cinq précurseurs utilisés pour chaque voie de synthèse	52
Figure 78 : Etat d'avancement de la voie n°1.....	53
Figure 79 : Etat d'avancement de la voie n°2.....	53
Figure 80 : Etat d'avancement de la voie n°3.....	53
Figure 81 : Etat d'avancement de la voie n°4	54
Figure 82 : Etat d'avancement de la voie n°5	54
Figure 83 : Spectre ¹ H RMN de la 3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one (I-1), où le pic situé à δ = 3,33 ppm correspond au HOD, le pic situé à δ = 2,50 ppm correspond au DMSO-d ₆ , et le pic situé à δ = 1,06 ppm correspond à l'EtOH [137,138]	72
Figure 84 : Spectre ¹ H RMN de la 3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one 1,1-dioxyde (II-1a), où le pic situé à δ = 3,33 ppm correspond au HOD, le pic situé à δ = 2,50 ppm correspond au DMSO-d ₆ , et le pic situé à δ = 1,06 ppm correspond à l'EtOH [137,138].....	73
Figure 85 : Spectre ¹ H RMN de la N-(4-bromo-2-fluorophényle)-2-chloroacétamide (3.1), où le pic situé à δ = 3,33 ppm correspond au HOD, le pic situé à δ = 2,50 ppm correspond au DMSO-d ₆ , et le pic situé à δ = 1,06 ppm correspond à l'EtOH [137,138].....	74

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des neuromédiateurs (a = excitateur, b = inhibiteur)	7
Tableau 2 : Tableau reprenant les différents agents oxydants utilisés pour l'oxydation du soufre en sulfone	43
Tableau 3 : Energie de liaison C-X aliphatique (X = F, Cl, Br ou I) (en kJ/Mol)	47
Tableau 4 : Energie de liaison C-X aromatique (X = F, Cl, Br ou I) (en kJ/Mol)	47
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des différents réactifs et solvants ainsi que de leur fournisseur respectif.....	71

Liste des abréviations

Ach	Acétylcholine
AMPA	Acide 2-Amino-3-(5-Méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl) Propanoïque
ATP	Adénosine Triphosphate
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DCVC	Dry Column Vacuum Chromatography
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTT	Dithiothréitol
EAAT	Excitatory amino acid transporter
GABA	Acide γ -aminobutyrique
Gly	Glycine
GDP	Guanosine Diphosphate
GPCR	Récepteur couplé à une protéine G
GTP	Guanosine Triphosphate
KA	Acide Kainique
MAN	Modulateur Allostérique Négatif
MAP	Modulateur Allostérique Positif
Met	Méthionine
NMDA	Acide N-Méthyle-D-Aspartique
PET	Positron Emission Tomography
Phe	Phénylalanine
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
TBDMS	Tert-butyl diméthylesilyle
TMS	Triméthylsilyle
Tyr	Tyrosine
VGLUT	Vesicular glutamate transporter

Résumé

La synthèse d'un dérivé benzothiazine 1,1-dioxyde, à savoir le 4-(2-fluoroéthyle)-7-phénoxy-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde (**VI**), a été étudiée sur base de cinq stratégies différentes (voie n°1-5) à partir de cinq précurseurs distincts : le 2-aminothiophénol (**1**), la *p*-anisidine (**2**), la 4-bromo-2-fluoroaniline (**3**), le 2-amino-6-méthoxybenzothiazole (**4**) et le chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol (**5**). La démarche préférentielle consistait dans un premier temps à obtenir une benzothiazin-3-one, pour ensuite l'oxyder en dérivé 1,1-dioxyde, réaliser un couplage de Buchwald-Hartwig ou de Chan-Lam en position 7, et alkyler l'amine par une chaîne fluorée. En fonction de la voie adoptée, un ou plusieurs intermédiaires ont été synthétisés. La voie n°1 semble être la plus prometteuse avec un nombre d'étapes réduit et la synthèse du composé 1,1-dioxyde, contrairement à la voie n°2 où le premier intermédiaire n'a pu être formé. De plus, étant donné la présence d'un atome de fluor, le précurseur (**3**) n'a pas permis d'obtenir de composé cyclique, tout comme le voie n°5. Les résultats relatifs à la voie n°4 supposent la présence d'un produit dimérisé dû à la formation d'un pont disulfure entre deux molécules de 5-méthoxy-2-aminothiophénol.

Abstract

The synthesis of a benzothiazine 1,1-dioxide derivative, which is 4-(2-fluoroethyl)-7-phenoxy-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazine 1,1-dioxide (**VI**), has been studied, based on five different strategies (route n°1-5) beginning with five distinct precursors: 2-aminothiophenol (**1**), *p*-anisidine (**2**), 4-bromo-2-fluoroaniline (**3**), 2-amino-6-methoxybenzothiazole (**4**) and 4-amino-3-chlorophenol hydrochloride (**5**). The reasoning of synthesis firstly consisted in obtaining a benzothiazin-3-one, which is then transformed in a 1,1-dioxide derivative. In a third time, a Buchwald-Hartwig or Chan-Lam coupling is realized at the 7-position of this compound, and the nitrogen atom is alkylated by a fluorinated chain. According to the chosen route, one or more intermediates were synthesized. Route n°1 seems to be the most promising due to its small number of steps and the synthesis of the 1,1-dioxide compound, compared to route n°2 by which the first intermediate was not formed. Moreover, due to the presence of a fluorine atom in precursor (**3**), no cyclic product was obtained. The same fact was observed for route n°5. Regarding route n°4, results assumed the formation of a dimeric compound because of the disulphide bridge between two molecules of 5-methoxy-2-aminothiophenol.

Table des matières

Remerciements	
Liste des figures	
Liste des tableaux.....	
Liste des abréviations.....	
Résumé.....	
1. Introduction	1
1.1. Le système nerveux	1
1.1.1. Le système nerveux central	1
1.1.2. Le système nerveux périphérique.....	1
1.1.3. Le neurone et l'influx nerveux	2
1.1.4. Mécanisme de propagation de l'influx nerveux au sein d'un neurone.....	5
1.2. Les neuromédiateurs	7
1.2.1. L'acétylcholine	8
1.2.2. Le glutamate.....	9
1.2.3. L'aspartate	10
1.2.4. Le GABA.....	10
1.2.5. La glycine.....	10
1.2.6. Les catécholamines	11
1.2.7. Les indoléamines	12
1.2.8. Les imidazoléamines	12
1.2.9. L'ATP	12
1.2.10. Le monoxyde d'azote	13
1.2.11. Les neuropeptides.....	13
1.3. Les récepteurs membranaires	13
1.3.1. Les récepteurs métabotropiques	14
1.3.1.1. Mécanisme d'action de la protéine G	14
1.3.2. Les récepteurs ionotropiques	15
1.3.2.1. Les canaux ioniques	16
1.3.2.2. Les récepteurs au glutamate.....	18
1.4. Intérêt pharmacologique	21
1.4.1. Alzheimer	21
1.4.2. Les modulateurs allostériques	23
1.4.3. Les MAP des récepteurs AMPA	24
1.4.3.1. Les benzamides et structures apparentées	24

1.4.3.2.	Les N-biaryl(cyclo)alkyl-2-propanesulfonamides et structures apparentées	25
1.4.3.3.	Les benzothiadiazines et structures apparentées	26
1.4.3.4.	Les benzothiazines	30
2.	But du travail	31
3.	Stratégies de synthèse	32
3.1.	Synthèse à partir du 2-aminothiophénol	36
3.2.	Synthèse à partir de la <i>p</i> -anisidine	37
3.3.	Synthèse à partir de la 4-bromo-2-fluoroaniline	38
3.4.	Synthèse à partir du 2-amino-6-méthoxybenzothiazole	39
3.5.	Synthèse à partir du chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol	40
4.	Résultats et discussion	41
4.1.	Analyse des différentes voies de synthèse	41
4.2.	Résultats de la synthèse à partir du 2-aminothiophénol	43
4.3.	Résultats de la synthèse à partir du 2-amino-6-méthoxybenzothiazole	45
4.4.	Résultats de la synthèse à partir de la 4-bromo-2-fluoroaniline	46
4.5.	Résultats de la synthèse à partir du chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol	48
4.6.	Résultats de la synthèse à partir de la <i>p</i> -anisidine	51
5.	Conclusion	52
6.	Perspectives	55
7.	Bibliographie	56
8.	Matériels et méthodes	67
8.1.	Réactifs et solvants	67
8.2.	Analyses et purifications	67
8.3.	Analyse des réactions par chromatographie sur couche mince (CCM)	67
8.4.	Analyse des points de fusion	68
8.5.	Partie expérimentale	68
8.5.1.	Composés de la voie de synthèse n°1	68
8.5.2.	Composés de la voie de synthèse n°2	69
8.5.3.	Composés de la voie de synthèse n°3	69
8.5.4.	Composés de la voie de synthèse n°4	70
8.5.5.	Composés de la voie de synthèse n°5	70
9.	Annexes	71
9.1.	Réactifs, solvants et fournisseurs	71
9.2.	Spectres RMN ¹ H	72
i.	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -[1,4]-benzothiazin-3-one (I-1)	72

ii.	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -[1,4]-benzothiazin-3-one 1,1-dioxyde (II-1a).....	73
iii.	<i>N</i> -(4-bromo-2-fluorophényle)-2-chloroacétamide (3.1).....	74

1. Introduction

1.1. Le système nerveux

Chez les êtres vivants, le système nerveux a pour fonction la transmission de l'information. Ce transfert s'effectue grâce à des cellules sensorielles, qui une fois excitées par des stimuli, acheminent cette excitation vers plusieurs types de cellules comme des cellules musculaires. Il existe une cellule intermédiaire entre la cellule sensorielle et la cellule musculaire : la cellule nerveuse. Cette dernière est capable de transmettre l'excitation à un grand nombre de cellules musculaires ou à d'autres cellules nerveuses, constituant ainsi un réseau nerveux [1].

Le système nerveux est subdivisé en deux composantes : le système nerveux central (SNC), et le système nerveux périphérique (SNP), tous deux schématisés à la Figure 1 [2].

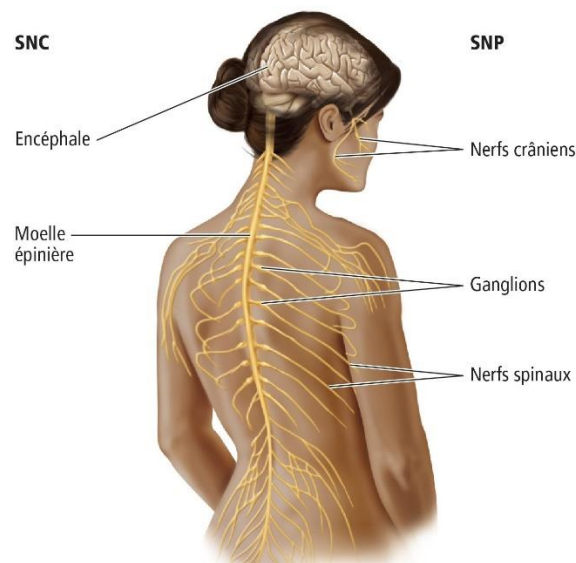


Figure 1 : Représentation schématique du SNC et du SNP chez l'être humain [3]

1.1.1. Le système nerveux central

Le SNC peut être subdivisé en deux parties ou segments : le segment supérieur à savoir l'encéphale (cerveau, cervelet et tronc cérébral) située dans la cavité crânienne, et le segment inférieur, la moelle épinière, localisée dans le canal rachidien (Fig. 1). Le rôle du système nerveux central consiste en l'organisation, le contrôle, et la régulation des fonctions essentielles de l'organisme. A titre d'exemples, citons les fonctions motrices, l'équilibre, la sensibilité, l'audition, l'odorat, ou encore les traits comportementaux [4].

1.1.2. Le système nerveux périphérique

Le SNP lui, constitue l'ensemble des nerfs de la tête, du tronc et des membres. Il s'agit respectivement des nerfs crâniens, des ganglions, et des nerfs spinaux (Fig. 1).

Son rôle premier est la circulation de l'information entre les organes et le système nerveux central. Le système nerveux périphérique peut également être divisé en deux sous-systèmes.

On distingue le système somatique caractérisé de système nerveux sensitif et moteur, car il permet de diriger les mouvements du corps et de percevoir diverses sensations par la peau, et le système nerveux dit végétatif ou autonome, lui-même composé de deux sous-systèmes [5]:

- Le système sympathique, responsable de l'accélération de divers mécanismes automatiques de notre corps tels que le rythme cardiaque ou la contraction des muscles.
- Le système parasympathique, responsable du ralentissement de certaines fonctions telles que la respiration ou la tension artérielle.

Un organigramme récapitulatif des différentes composantes du système nerveux est repris à la Figure 2 ci-dessous.

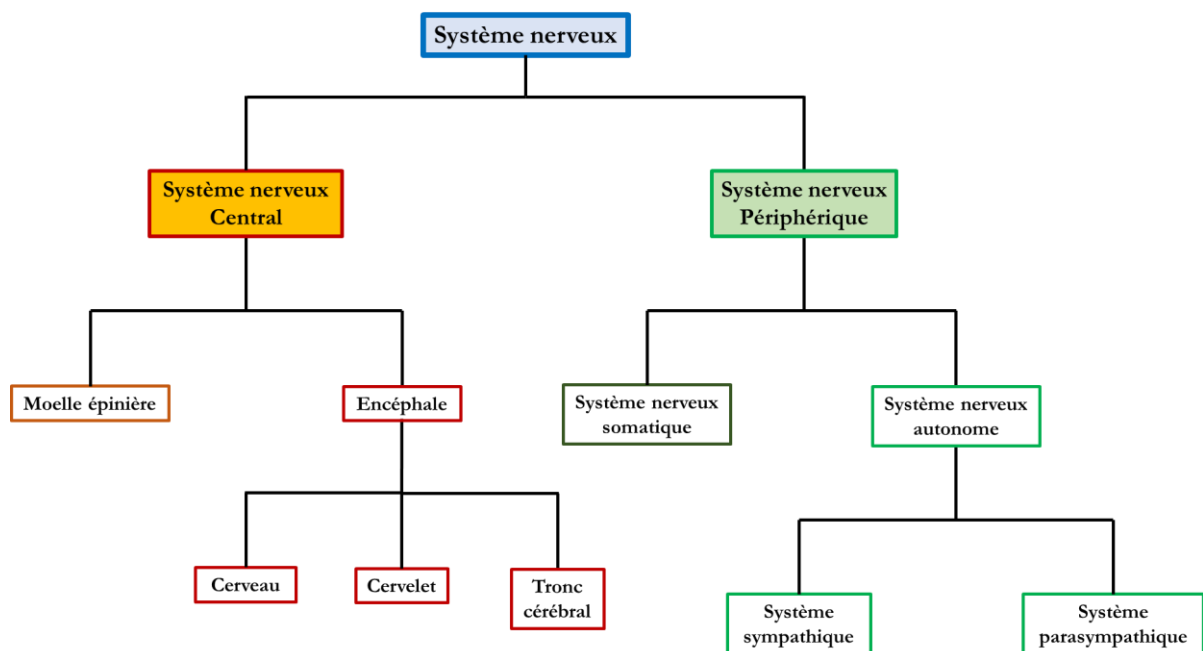


Figure 2 : *Organigramme du système nerveux et de ses sous-systèmes*

1.1.3. Le neurone et l'influx nerveux

Le neurone est l'élément fondamental de toute architecture nerveuse [6,7]. C'est donc la cellule de base du système nerveux et il en existe des milliards dans tout le corps humain. Sa structure est schématisée à la Figure 3.

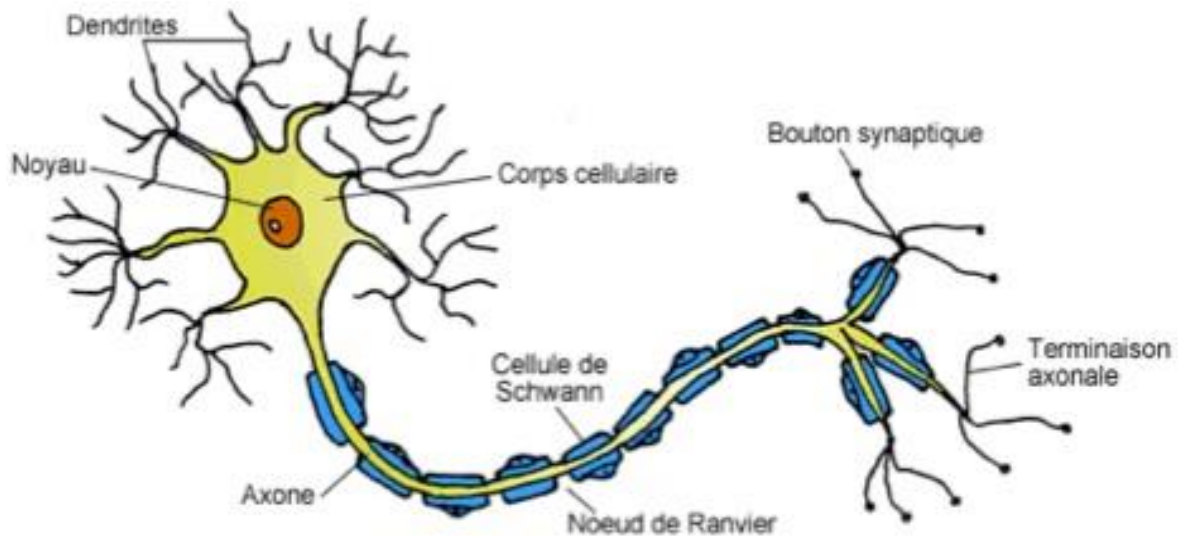


Figure 3 : Structure schématique d'un neurone [8]

Le neurone est constitué de trois parties : le corps du neurone ou corps cellulaire, l'axone, et les terminaisons axonales.

Comme pour toute cellule, le corps cellulaire du neurone est la partie englobant un noyau et son nucléole. A son extrémité, nous retrouvons plusieurs ramifications appelées dendrites, qui assurent la liaison entre les différents neurones. Le corps du neurone est également pourvu d'un prolongement nommé axone ayant pour fonction la conduction de l'influx nerveux.

L'axone est entouré de cellules gliales, dont les plus connues sont les cellules de Schwann pour le SNP, et les oligodendrocytes pour le SNC. Les cellules de Schwann synthétisent de la myéline (substance lipidique formant une gaine permettant d'isoler l'axone), nourrissent le neurone et régulent la composition du liquide extracellulaire.

Des espaces très fins (Nœuds de Ranvier) sont également visibles entre les différentes cellules de Schwann. Ce sont des rétrécissements de la gaine de myéline qui permettent d'accroître la vitesse de transmission de l'influx nerveux.

Au bout de l'axone se situent les terminaisons axonales, elles-mêmes composées de boutons synaptiques. Les terminaisons axonales ont pour objectif de transmettre l'information nerveuse d'un neurone à un autre en passant par une fente synaptique (Fig. 4) (espace entre un bouton synaptique ou terminaison pré-synaptique d'un premier neurone, et une dendrite ou terminaison post-synaptique d'un second neurone).

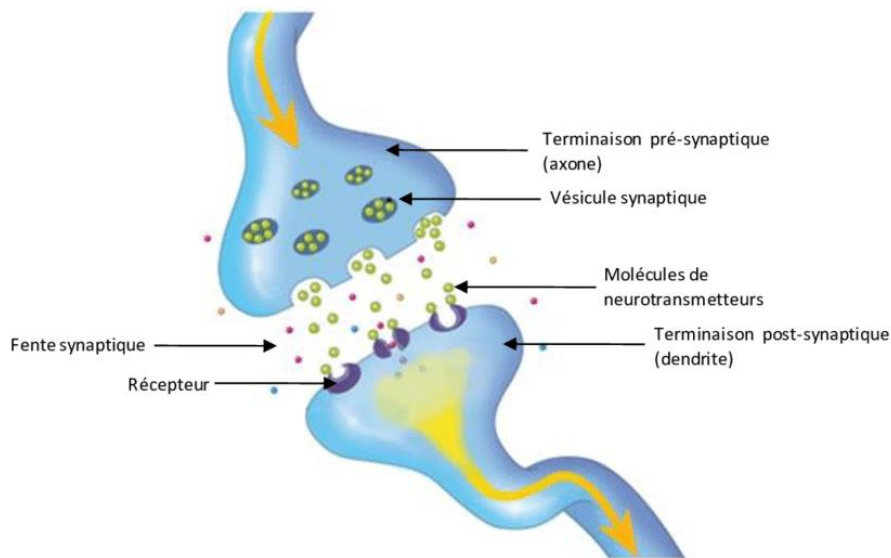


Figure 4 : *Passage de l'influx nerveux (en jaune) au travers d'une fente synaptique [9]*

L'association des trois entités mentionnées précédemment forme la synapse. C'est donc le point de contact entre deux neurones.

Il existe deux types de synapse : les synapses électriques et les synapses chimiques [10,11]. La différence majeure entre ces deux types de synapse réside dans le moyen de transport de l'influx nerveux utilisé. En effet, contrairement aux synapses électriques qui se basent sur un signal électrique, les synapses chimiques utilisent un neurotransmetteur ou neuromédiateur (c'est-à-dire un messenger chimique) pour véhiculer l'information.

Les synapses électriques présentent également des membranes plus proches les-unes des autres, membranes possédant des canaux autorisant le passage du courant d'un neurone à un autre sans l'intermédiaire d'un neuromédiateur (Fig. 5).

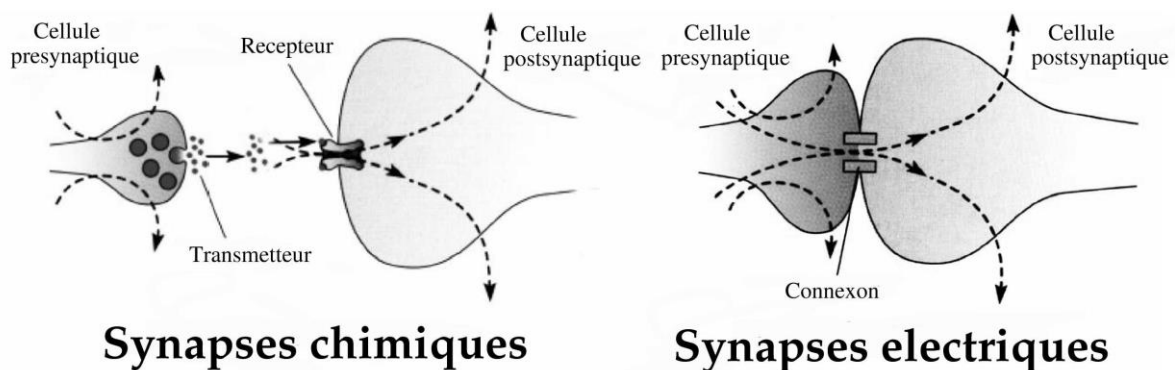


Figure 5 : *Synapses chimiques et électriques [12]*

1.1.4. Mécanisme de propagation de l'influx nerveux au sein d'un neurone

Pour rappel, au sein du corps humain, il existe une différence de potentiel de part et d'autre d'une membrane cellulaire [13]. Il en va donc de même pour le neurone, et plus spécifiquement pour l'axone.

La répartition des ions dans les milieux intra/extracellulaires n'est pas identique même si la membrane n'est soumise à aucune excitation. Une membrane au repos étant néanmoins polarisée, elle présente un potentiel de repos équivalent à -70 mV [14]. Cette polarisation provient des différents gradients de concentration créés au travers de pompes à ions ou canaux ioniques présents sur la membrane. En effet, au repos, le milieu intracellulaire est chargé négativement (peu d'ions Na^+ , mais quelques ions K^+), tandis que le milieu extracellulaire est chargé positivement (peu d'ions K^+ , mais beaucoup d'ions Na^+) (Fig. 6).

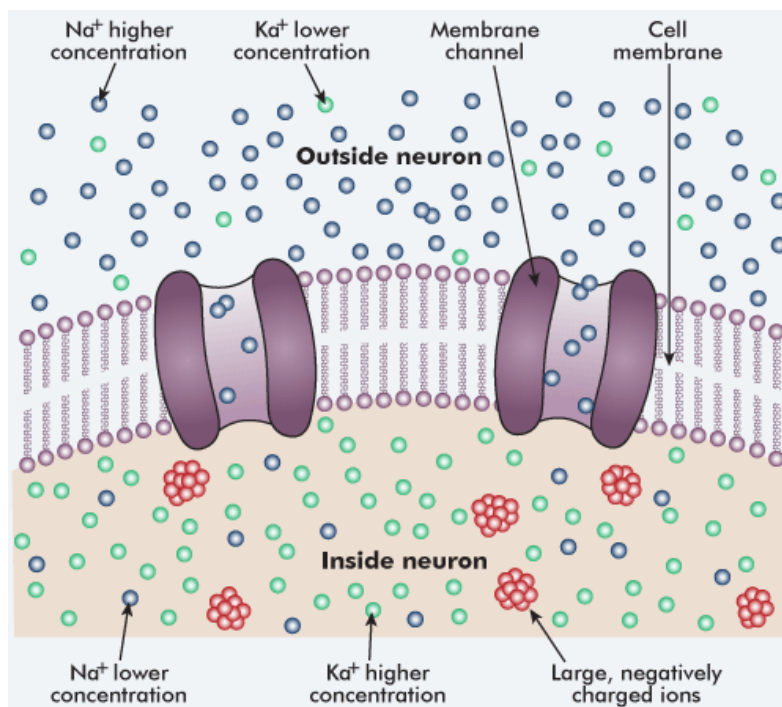


Figure 6 : Répartition des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire [15]

Lorsqu'une impulsion apparaît dans une dendrite ou dans le corps neuronal, elle se propage le long de l'axone par un processus électrochimique. L'influx nerveux (également caractérisé de potentiel d'action) diminue la différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de l'axone, et il en résulte une entrée locale d'ions Na^+ , entrée responsable de la propagation de l'influx, suivie d'une sortie d'ions K^+ qui ramène le potentiel à sa valeur de repos (Fig. 7).

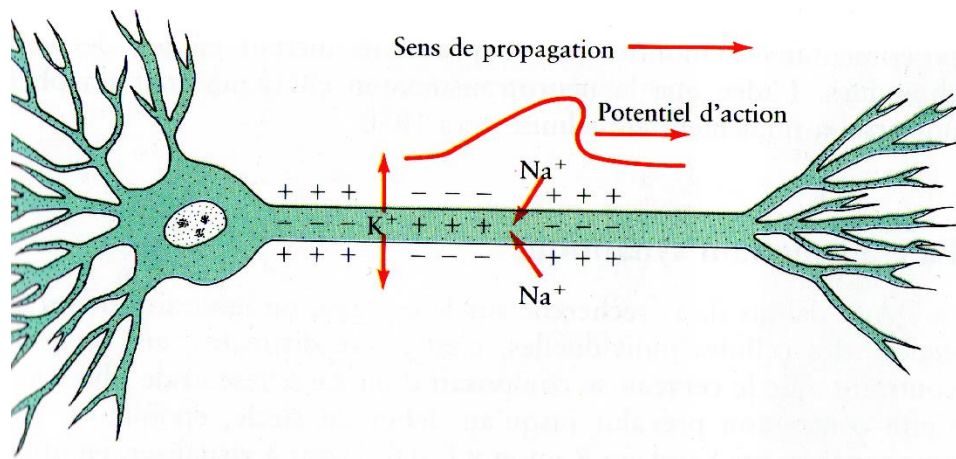


Figure 7 : Effet de la propagation d'une impulsion nerveuse le long de l'axone [16]

Une fois que le potentiel d'action arrive au niveau des terminaisons axonales et plus spécifiquement au niveau des boutons synaptiques, un neurotransmetteur est synthétisé et stocké dans un espace confiné à savoir une vésicule synaptique. Etant donné la présence de canaux calciques sur la membrane, l'arrivée de l'influx nerveux provoque leur ouverture, engendrant une entrée d'ions Ca^{2+} dans le bouton synaptique. Cette dernière permet tout d'abord l'association des vésicules avec la membrane, et par la suite la libération du messager chimique (neuromédiateur) dans la fente synaptique. Enfin, par un mécanisme « clé-serrure », le neuromédiateur va se fixer sur un récepteur membranaire présent sur la terminaison post-synaptique, ce qui va permettre la transmission de l'information au neurone suivant (Fig. 8) [17].

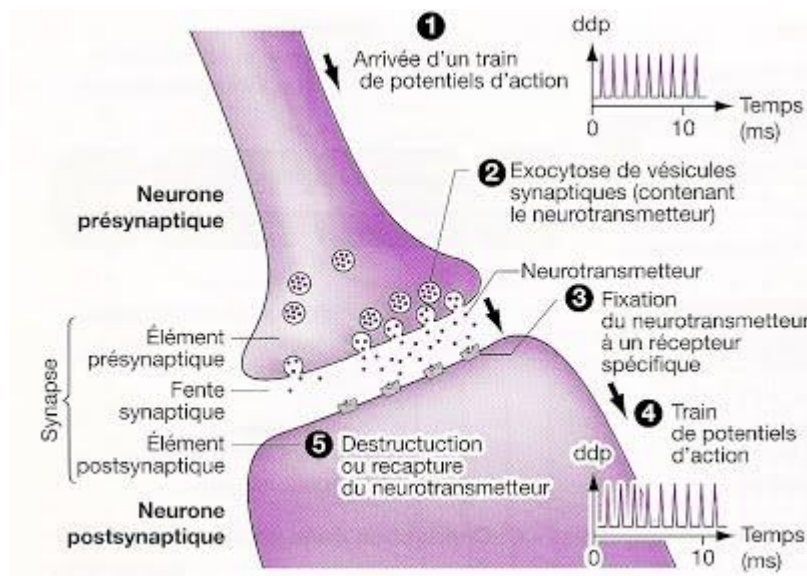


Figure 8 : Passage de l'influx nerveux dans une synapse [18]

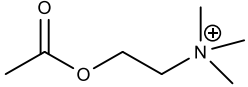
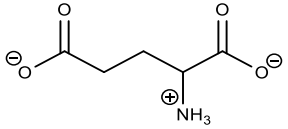
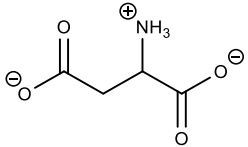
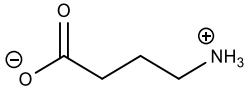
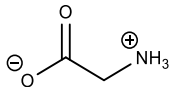
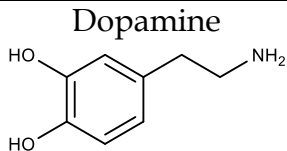
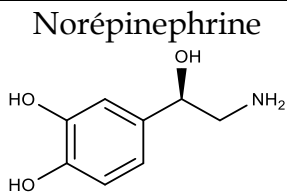
1.2. Les neuromédiateurs

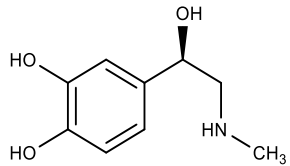
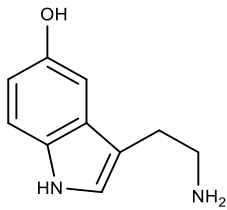
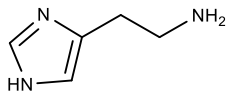
Il existe une multitude de neuromédiateurs ou neurotransmetteurs facilitant le passage de l'influx nerveux au travers de la fente synaptique. Ces-derniers peuvent être caractérisés d'excitateurs ou d'inhibiteurs en fonction de leur influence sur la fréquence d'envois de potentiels d'actions [16,19].

Un neuromédiateur exciteur est un messenger chimique qui accélère la fréquence de deux décharges successives lorsqu'il arrive sur un récepteur spécifique, tandis qu'un neuromédiateur inhibiteur ralentit l'intervalle de temps entre ces deux décharges.

Etant donné leur nombre important, les neurotransmetteurs sont tout d'abord répartis en deux catégories sur base de leur taille, puis placés dans des sous-groupes suivant leur nature chimique. L'ensemble de cette répartition concernant les neuromédiateurs les plus communs est représenté dans le Tableau n°1 ci-dessous [2]. Dans le cadre de ce mémoire, le glutamate présente le plus grand intérêt, mais tous les neuromédiateurs mentionnés seront décrit dans les sections suivantes à titre informatif.

Tableau 1 : Classification des neuromédiateurs (*a* = exciteur, *b* = inhibiteur)

Catégorie	Groupe	Exemples	Structure	
Petite taille	Divers	Acétylcholine ^a		
	Acides aminés	Glutamate ^a		
		Aspartate ^a		
		GABA ^b		
		Glycine ^b		
	Purines	ATP ^a	Section 3.2.9.	
	Amines biogènes	Catécholamines ^a	Dopamine	
			Norépinephrine	

Petite taille	Amines biogènes	Catécholamines ^a	<p>Epinephrine</p> 
		Indoléamines ^a	<p>Serotonine (5-HT)</p> 
		Imidazoléamines ^a	<p>Histamine</p> 
	Gaz	Monoxyde d'azote ^{a,b}	N=O
Grande taille	Neuropeptides ^{a,b}	Méthionine Enképhaline	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

1.2.1. L'acétylcholine

L'acétylcholine, découverte dans les années 1920, est le premier neuromédiateur connu intervenant à la jonction entre le muscle et le neurone, et présent dans tout le SNC. D'un point de vue chimique, l'acétylcholine est synthétisée par la réaction entre l'acétylcoenzyme A (produit de la décarboxylation oxydative du pyruvate au cours de la respiration cellulaire aérobie [19]) et la choline (nutriment du groupe des vitamines B [20]).

L'acétylcholine est enfermée dans une vésicule jusqu'à excitation du neurone, pour être ensuite libérée dans la fente synaptique, et enfin venir se fixer sur un récepteur (Fig. 9). Pour rappel, cette fixation provoque l'ouverture du récepteur, ainsi que l'ouverture des canaux sodiques et potassiques. Les systèmes libérant de l'acétylcholine sont appelés « cholinergiques » [21].

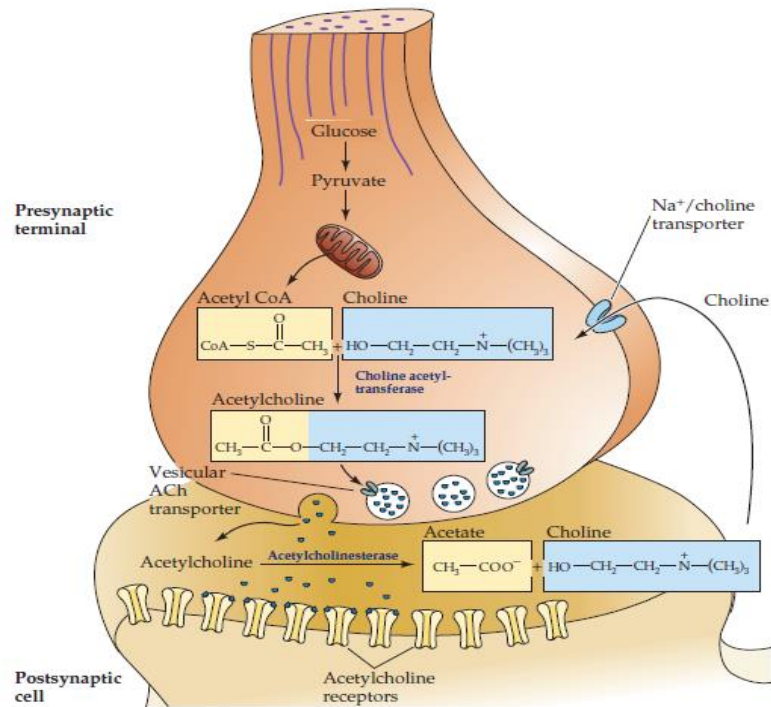


Figure 9 : Libération de l'acétylcholine (ACh) dans la fente synaptique [2]

1.2.2. Le glutamate

Le glutamate, ou acide glutamique, est le principal neuromédiateur exciteur dans le cerveau. En plus de stimuler la décharge des neurones, il joue un rôle important dans le processus d'apprentissage et de mémorisation [22,23]. Le glutamate est synthétisé à partir de glutamine provenant des cellules gliales, qui subit une réaction de désamination. Le mécanisme de transmission du glutamate au travers de la fente synaptique est représenté à la Figure 10.

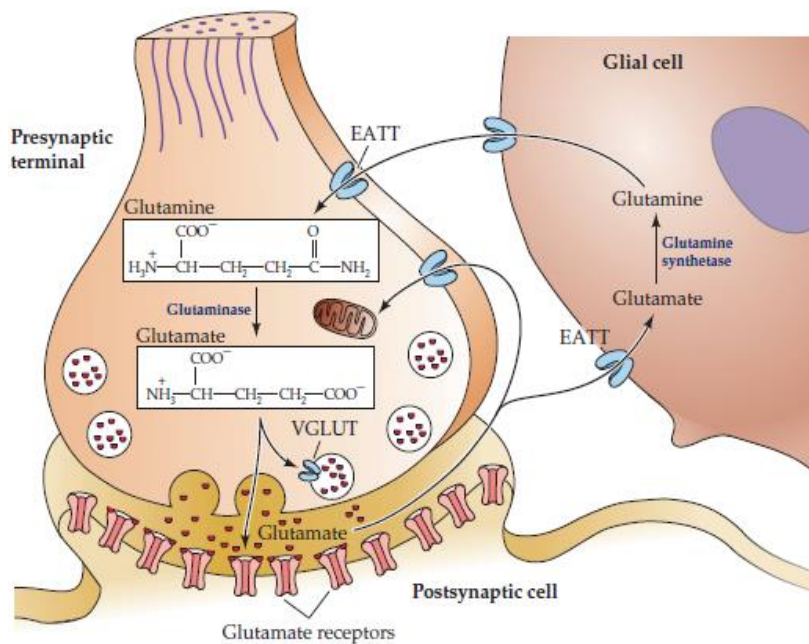


Figure 10 : Libération du glutamate dans la fente synaptique (EAAT = Excitatory Amino Acid Transporter, VGLUT = Vesicular Glutamate Transporter) [2]

1.2.3. L'aspartate

Selon une étude réalisée par Herring *et al.*, l'aspartate présenterait les mêmes fonctionnalités que le glutamate, mais son effet serait amoindri sur le SNC [24].

1.2.4. Le GABA

L'acide γ -aminobutyrique (GABA) a été identifié dans le cerveau durant les années 1950. Il s'agit du principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC, provoquant donc une diminution de l'activité électrique des neurones. Il entraîne ainsi une réduction de l'anxiété, mais également une baisse du niveau de réflexes. Le GABA est synthétisé par décarboxylation du glutamate dans la région pré-synaptique [2,25,26]. Sa transmission au travers de la fente synaptique est schématisée à la Figure 11.

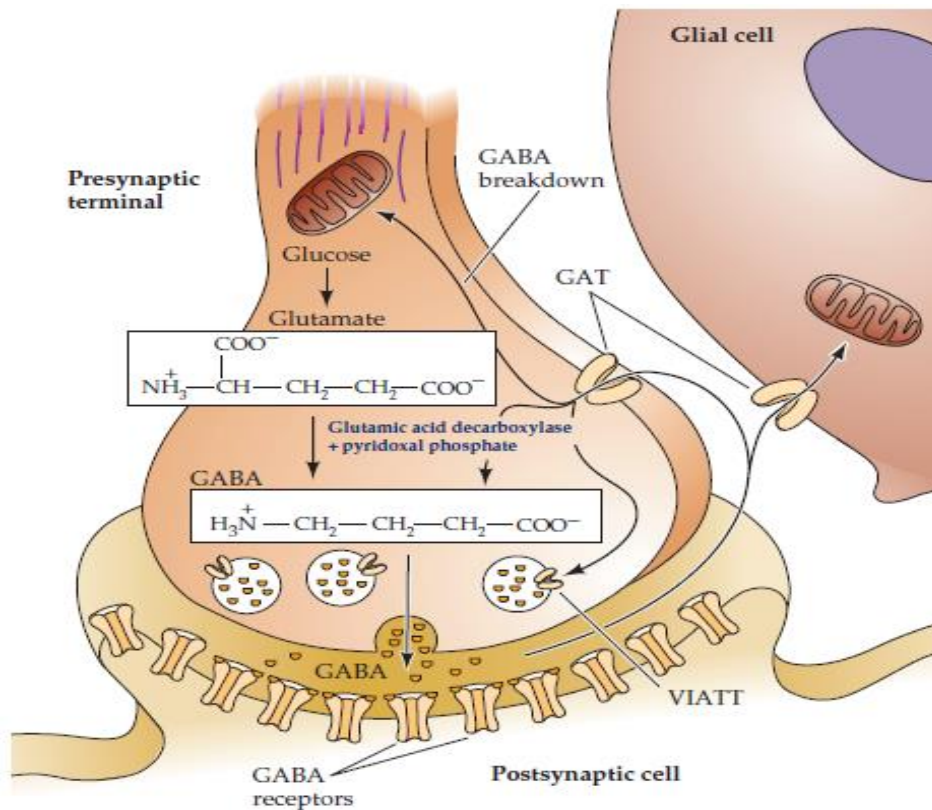


Figure 11 : Libération du GABA dans la fente synaptique [2]

1.2.5. La glycine

En sus de son rôle d'acide aminé pouvant intervenir dans la synthèse protéique, la glycine est un autre neuromédiateur inhibiteur, exclusivement de la moelle épinière et du tronc cérébral. Elle participe au traitement des informations motrices et sensorielles impliquant le mouvement, la vision et l'audition [27,28,29]. La glycine est synthétisée dans le bouton synaptique à partir de la sérine, provenant elle-même du glucose. Le mécanisme de transmission de la glycine au sein de la fente synaptique est repris à la Figure 12 ci-dessous.

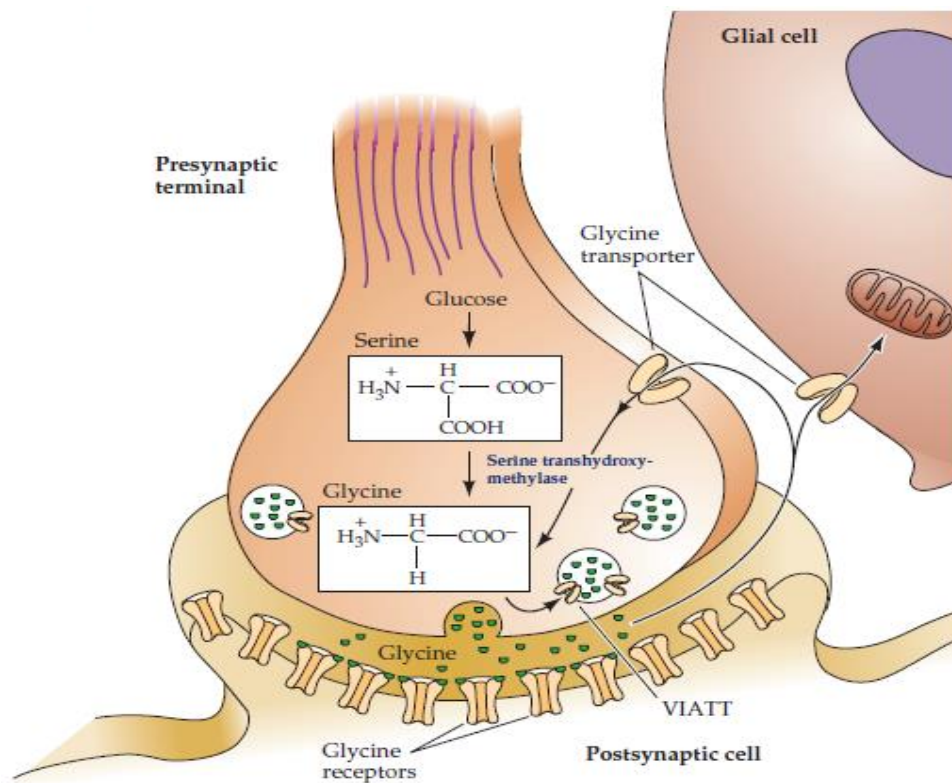


Figure 12 : Libération de la glycine dans la fente synaptique [2]

1.2.6. Les catécholamines

Les catécholamines regroupent, comme leur nom l'indique, des molécules aminées possédant le groupement catéchol (Fig. 13). A titre d'exemples, nous retrouvons la dopamine, la norépinephrine et l'épinephrine. L'entièreté des catécholamines sont synthétisées à partir d'un même acide aminé, la tyrosine (Fig. 13).

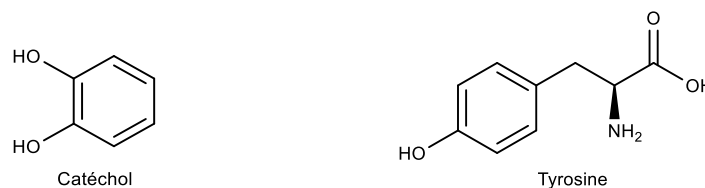


Figure 13 : Molécules de catéchol et de tyrosine

- La dopamine :

La dopamine est une catécholamine des corps striés intervenant dans le contrôle de la motricité, les fonctions cognitives ainsi que l'émotion. La préservation des neurones à dopamine permet d'éviter le tremblement du corps et empêche donc par exemple le développement de la maladie de Parkinson [30,31,32].

- L'épinéphrine et la norépinéphrine :

La norépinéphrine (également appelée noradrénaline), est un neuromédiateur des nerfs sympathiques qui dirigent les réactions du corps humain en situation précaire. Par exemple, l'augmentation de la pression artérielle ou l'accélération cardiaque [33].

L'épinephrine ou adrénaline agit de la même manière que la norépinephrine au sein du système nerveux [34].

1.2.7. Les indoléamines

Les indoléamines regroupent des molécules aminées possédant le groupement indole (Fig. 14). On distingue par exemple la sérotonine, synthétisée à partir du tryptophane (Fig. 14). Elle joue un rôle dans la régulation du sommeil et de l'éveil, dans les fonctions gastro-intestinales et endocrines, mais également dans plusieurs fonctions physiologiques [35].

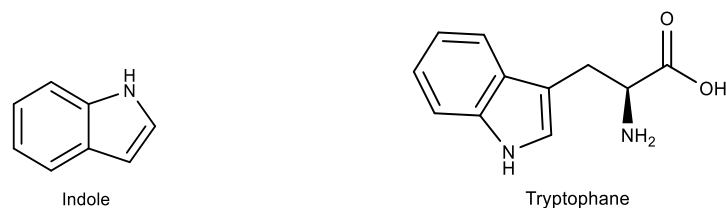


Figure 14 : Molécules d'indole et de tryptophane

1.2.8. Les imidazoléamines

Les imidazoléamines, dont l'histamine, sont des neurotransmetteurs présentant le groupement imidazole (Fig. 15). L'histamine intervient dans la régulation de la sécrétion acide de l'estomac, et dans les allergies. Elle est synthétisée par décarboxylation de l'acide aminé histidine (Fig. 15) [2,36].

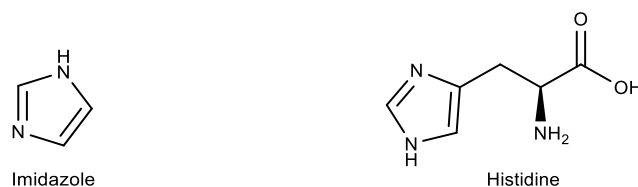


Figure 15 : Molécules d'imidazole et d'histidine

1.2.9. L'ATP

L'adénosine triphosphate (ATP) (Fig. 16) fait partie de la famille des purines. Il s'avère que toutes les vésicules synaptiques en possèdent, ce qui fait de l'ATP un co-transmetteur corrélé à d'autres neurotransmetteurs. Il s'agit plus spécifiquement d'un neurotransmetteur excitateur de la moelle épinière et des ganglions sensoriels [2].

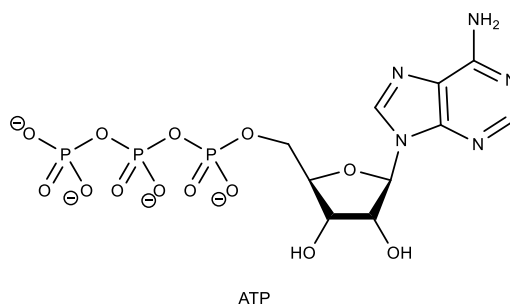


Figure 16 : Molécule d'ATP

1.2.10. Le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote est considéré comme un messager dans le cerveau. Il permet de réguler la relaxation des muscles. Néanmoins, à l'inverse des autres neuromédiateurs, le monoxyde d'azote n'est pas stocké dans des vésicules et doit être produit au moment opportun [37].

1.2.11. Les neuropeptides

Les neuropeptides ou peptides neurotransmetteurs sont des peptides constitués de quelques acides aminés jusqu'à plusieurs centaines. Ils font généralement office de neuromodulateurs. A titre d'exemples, on distingue les enképhalines agissant sur les récepteurs des opiacés (substances dérivées de l'opium) et permettant d'atténuer une douleur, ou la substance P qui elle, véhicule les sensations douloureuses de la peau vers la moelle épinière. Les enképhalines et la substance P présentent donc des effets opposés [38].

1.3. Les récepteurs membranaires

La communication cellulaire repose sur différents types de récepteur dont la nature dépend de leur localisation (intracellulaire ou membranaire), ainsi que du ligand qu'ils fixent [19]. Dans cette section seront abordés plus spécifiquement les récepteurs membranaires.

Les récepteurs membranaires sont généralement des protéines transmembranaires incorporées dans la membrane cellulaire pour véhiculer un signal d'un côté à l'autre de cette dernière (Fig. 17). Le signal est transmis suite à la fixation d'un ligand sur le récepteur. Les ligands peuvent être des hormones, des neurotransmetteurs ou encore des lipoprotéines [39].

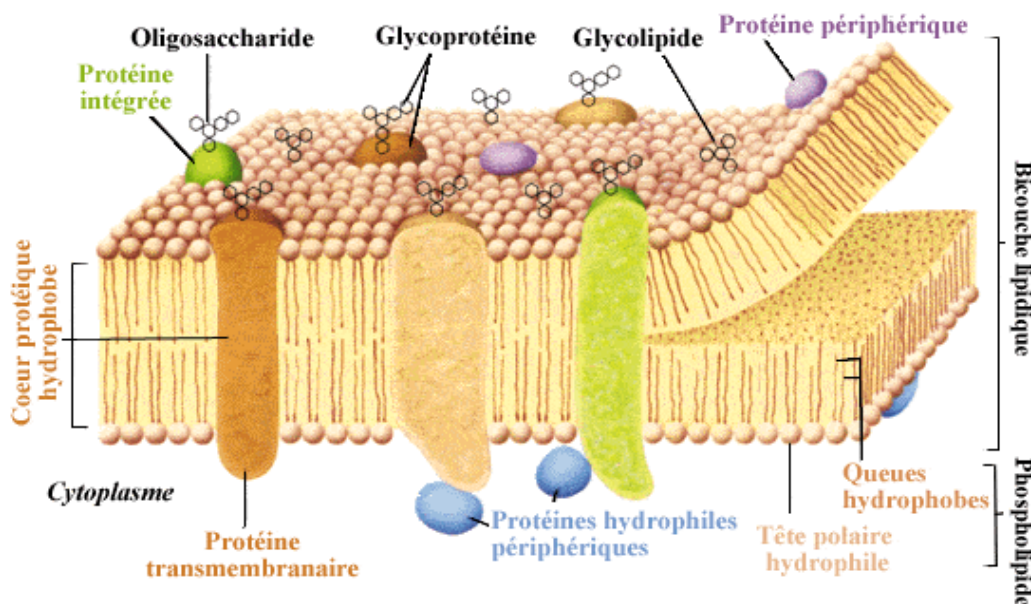


Figure 17 : Structure de la membrane cellulaire [40]

En ce qui concerne les récepteurs aux neuromédiateurs, il en existe deux types : les récepteurs ionotropiques et métabotropiques. Tous deux provoquent l'ouverture de canaux ioniques sous l'action d'un neurotransmetteur, mais d'une manière distincte.

1.3.1. Les récepteurs métabotropiques

Les récepteurs métabotropiques, également appelés récepteurs couplés aux protéines G, induisent l'ouverture des canaux ioniques suite à la succession d'une série de réactions entre une protéine dite effectrice et une protéine G (Fig. 18).

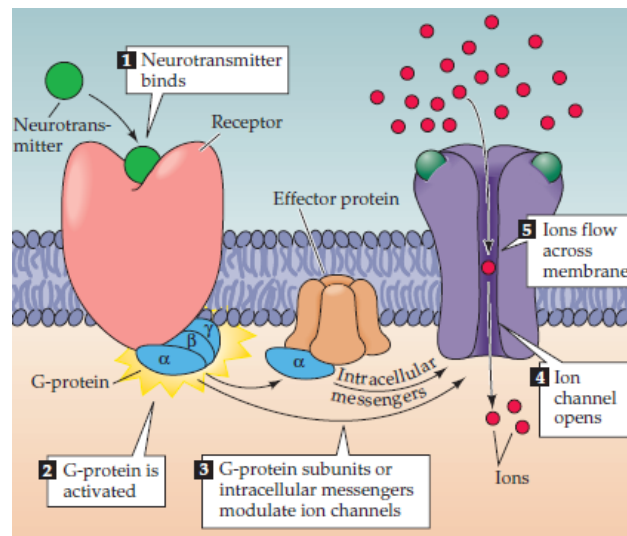


Figure 18 : Action des récepteurs métabotropiques sur l'ouverture des canaux ioniques [2]

Les récepteurs métabotropiques sont composés de sept hélices α transmembranaires contenant chacune environ 20 acides aminés. Ils sont couplés à une protéine G constituée de trois sous-unités α , β et γ se trouvant dans une conformation bien spécifique. Il est important de noter que cette protéine est nommée G car elle possède la capacité de se lier à la guanosine triphosphate (GTP) [41].

1.3.1.1. Mécanisme d'action de la protéine G

Suite à la fixation d'un neurotransmetteur au récepteur, la protéine G change de conformation, impliquant d'une part une réduction de la constante d'association de la sous-unité α pour la guanosine diphosphate (GDP), et d'autre part une augmentation de cette même constante pour la GTP. Un échange s'effectue donc entre ces deux nucléotides sur le site α , ce qui provoque l'activation de la protéine G.

Par la suite, la sous-unité α se dissocie de l'ensemble β - γ pour aller se lier à la protéine effectrice (par exemple l'adénylate cyclase) et l'activer. Sous l'action d'une GTP-ase, la GTP se transforme en GDP, impliquant une atténuation de l'affinité de α pour la protéine effectrice. Le complexe α - β - γ se reconstitue et la protéine G se repositionne sur son site initial. La protéine effectrice envoie enfin un message intracellulaire au canal ionique dans le but de provoquer son ouverture (Fig. 19) [41,42].

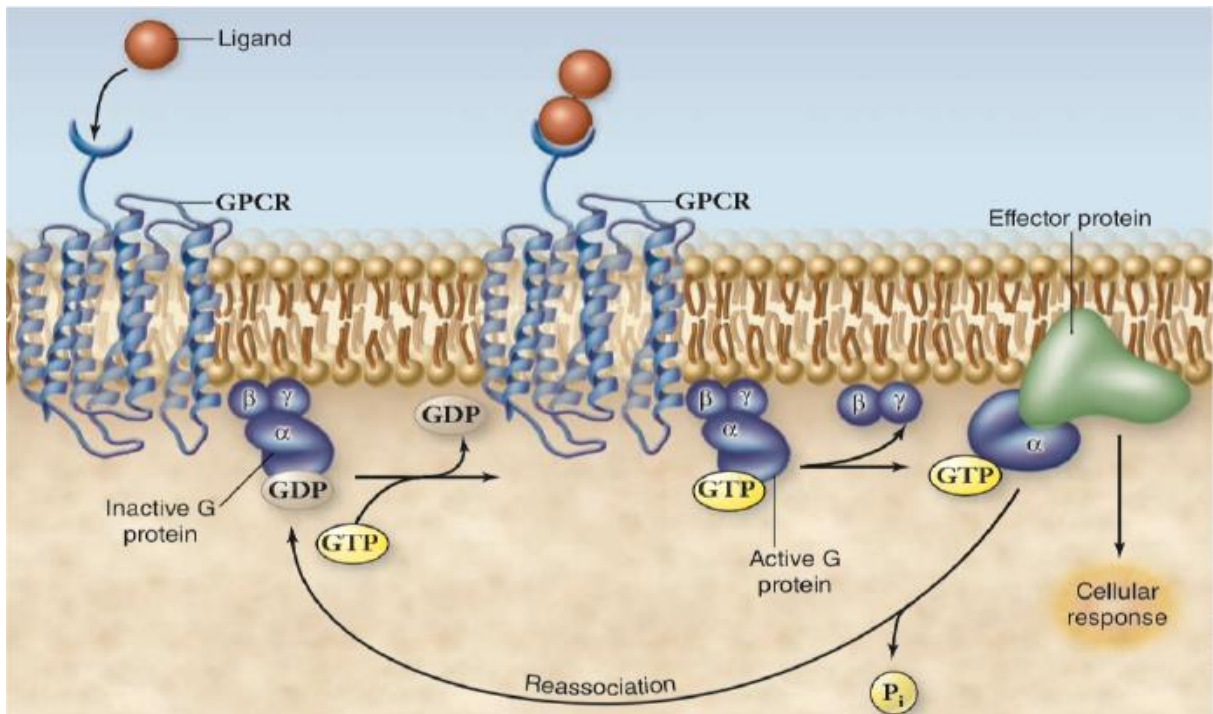


Figure 19 : Interaction entre la protéine G et la protéine effectrice (GPCR = récepteurs couplés aux protéines G) [42]

1.3.2. Les récepteurs ionotropiques

Contrairement aux récepteurs métabotropiques nécessitant un couplage avec une protéine G pour ouvrir des canaux ioniques, les récepteurs ionotropiques eux, sont directement présents sur ces canaux. En effet, ils présentent une partie extracellulaire permettant d'accrocher le neurotransmetteur, et une partie traversant la membrane jouant le rôle de conduit pour ions. Il est important de mentionner que ce conduit ne s'ouvre que lorsque le ligand est fixé au récepteur. Les récepteurs ionotropiques peuvent donc être qualifiés de récepteurs canaux ligand-dépendants (Fig. 20) [43].

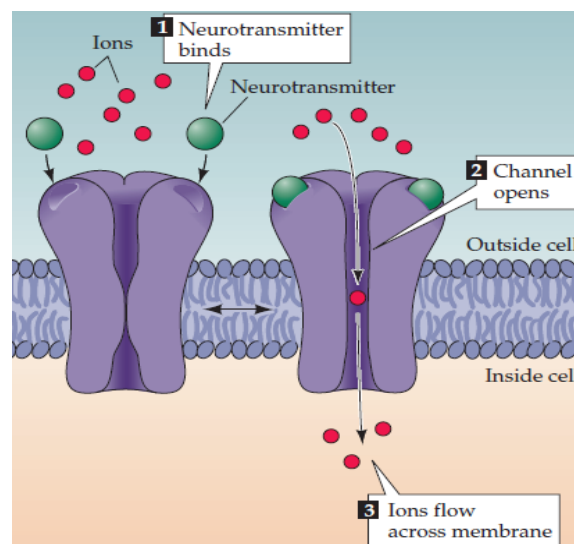


Figure 20 : Action d'un récepteur ionotropique sur l'ouverture des canaux ioniques [2]

Il existe différents types de récepteurs ionotropiques tels que les canaux ioniques proprement dits, ou encore des récepteurs au glutamate comme les récepteurs AMPA, NMDA et KA. Ils seront abordés dans les sections suivantes.

1.3.2.1. Les canaux ioniques

Ces canaux octroient le transfert d'ions au travers de la membrane plasmique en fonction du gradient de concentrations. Il s'agit donc d'un transfert passif d'ions s'effectuant sans utilisation d'énergie. On retrouve les canaux ioniques dans notre organisme au niveau du cœur, mais également dans le SNC où ils sont concentrés dans le segment initial de l'axone. Pour rappel, au repos, la membrane présente une certaine polarité (la membrane interne est négative, et la membrane externe est positive).

Etant donné le passage d'ions de part et d'autre de la membrane, l'ouverture de canaux ioniques provoque un changement du potentiel membranaire, qui induit lui-même l'ouverture de nouveaux canaux. Ces derniers sont qualifiés de potentiel-dépendants ou voltage-dépendants [41,44].

Il existe 4 types de canaux ioniques voltage-dépendants :

- **Les canaux sodiques** [45,46]

Comme leur nom l'indique, les canaux sodiques voltage-dépendants ont pour fonction de véhiculer les ions Na^+ au travers de la membrane plasmique. Ils sont constitués de 3 sous-unités (une grande sous-unité principale α et deux petites sous-unités β) pour former un pore. La sous-unité α est elle-même composée de 4 domaines (DI, DII, DIII et DIV) (Fig. 21).

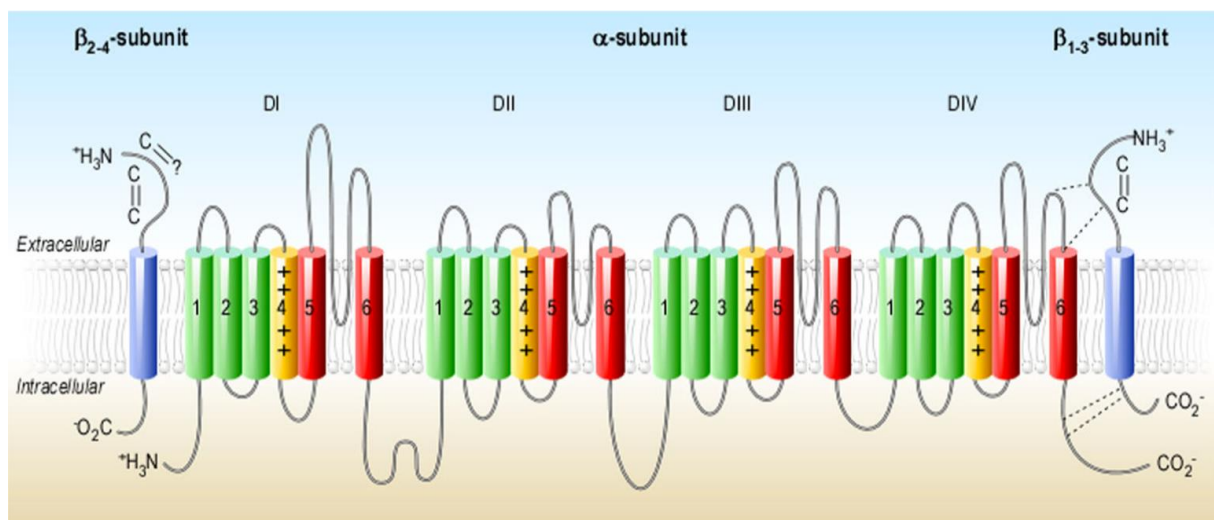


Figure 21 : Constitution d'un canal sodique voltage-dépendant [47]

Les canaux sodiques jouent un rôle essentiel dans l'initiation et la propagation du potentiel d'action membranaire. Ils sont également responsables de la phase de dépolarisation de la membrane due à une entrée d'ions Na^+ dans le cytoplasme.

- **Les canaux potassiques**

Les canaux potassiques sont perméables aux ions K^+ et interviennent dans la phase de repolarisation du potentiel d'action suite à une sortie d'ions K^+ . Ce sont les canaux les plus abondants dans notre corps. Ils sont constitués de 4 sous-unités identiques α formant le pore ionique (Fig. 22) [48,49,50].

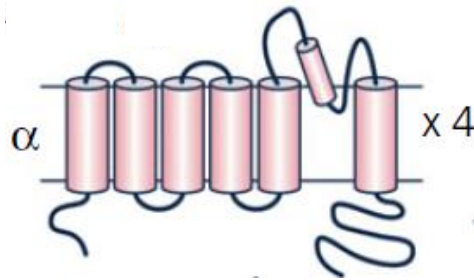


Figure 22 : Constitution d'un canal potassique voltage-dépendant [51]

- **Les canaux calciques**

Les canaux calciques voltage-dépendants agissent sur le transport des ions Ca^{2+} à l'intérieur de la cellule lorsque la membrane subit une dépolarisation. Une sous-unité principale α_1 assurant le rôle de pore ionique, et associée à plusieurs sous-unités annexes (α_2 , β , γ et δ) composent ces canaux (Fig. 23).

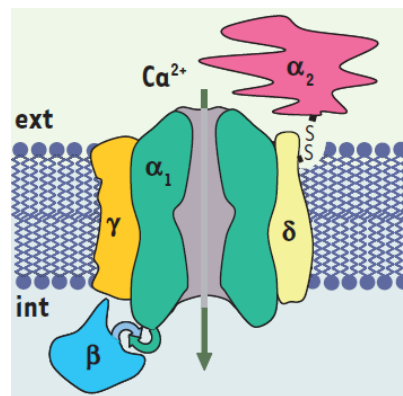


Figure 23 : Constitution d'un canal calcique voltage-dépendant [52]

La sous-unité principale α_1 présente une structure semblable à la sous-unité α des canaux sodiques.

- **Les canaux chlorures**

Les canaux chlorures voltage-dépendants contribuent au maintien du potentiel de repos, à la régulation du volume cellulaire ainsi qu'à la repolarisation membranaire succédant au potentiel d'action. Ils permettent le passage d'ions Cl^- au travers de la membrane (Fig. 24) [53].

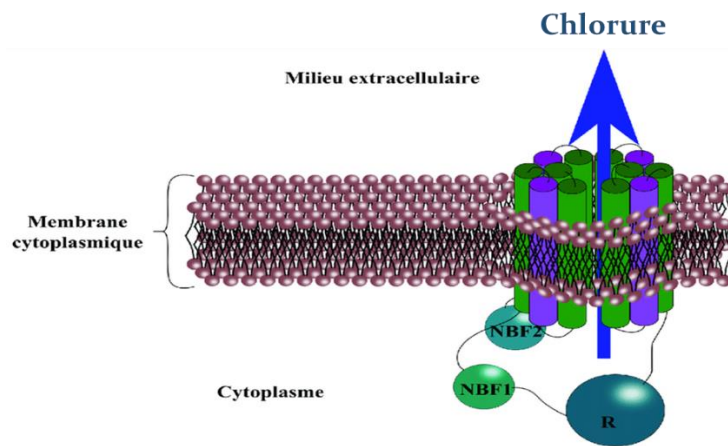


Figure 24 : Constitution d'un canal chlorure voltage-dépendant [54]

1.3.2.2. Les récepteurs au glutamate

Les récepteurs au glutamate sont des récepteurs soit métabotropiques soit ionotropiques capables de réceptionner le glutamate afin de transmettre l'information nerveuse. Dans cette section seront discutés plus spécifiquement les récepteurs ionotropiques AMPA, NMDA et KA (Fig. 25).

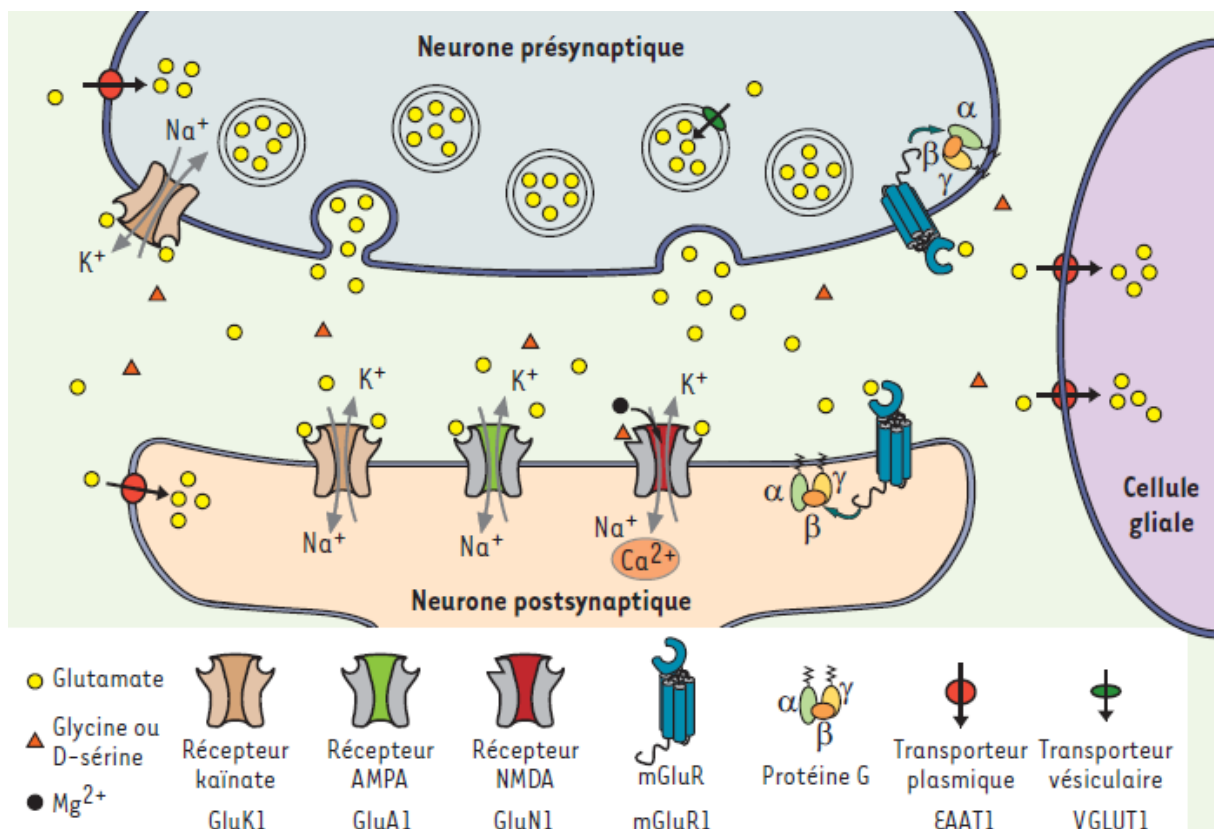


Figure 25 : Illustration des trois récepteurs ionotropiques au glutamate : AMPA, NMDA et KA [55]

Ces trois types de récepteurs sont perméables aux ions Na⁺ et K⁺ mais seuls les récepteurs NMDA peuvent laisser passer les ions Ca²⁺.

- **Les récepteurs AMPA**

Comme mentionné précédemment, les récepteurs AMPA (AMPA = Acide 2-Amino-3-(5-Méthyl-3-hydroxy-1,2-oxazol-4-yl) Propanoïque) sont des récepteurs ionotropiques au glutamate. Ils sont activés par un agoniste qui leur est propre à savoir la molécule d'AMPA (Fig. 26). Ils ne sont donc pas voltages-dépendants mais bien ligands-dépendants. Ces récepteurs localisés sur la membrane post-synaptique sont essentiels pour la stabilisation et la plasticité synaptique, la formation de circuits neuronaux et de synapses excitatrices, la transmission rapide d'un potentiel d'action dans le SNC, ou encore le bon fonctionnement de la mémoire et l'apprentissage [56,57,58].

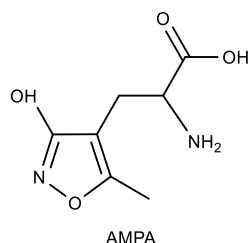


Figure 26 : Molécule d'AMPA

Ayant un réel impact sur la mémoire, les récepteurs AMPA sont considérés comme l'un des points de départ d'éventuels traitements de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou encore la schizophrénie. Depuis quelques années, les recherches se penchent donc sur la synthèse de molécules agissant sur ces récepteurs à la manière de modulateurs allostériques positifs (voir section 1.4.3.) [59].

- **Les récepteurs NMDA**

La deuxième catégorie de récepteurs ionotropiques au glutamate concerne les récepteurs NMDA (NMDA = Acide N-Méthyle-D-Aspartique). Ils sont activés par la glycine, le glutamate, ainsi que l'agoniste spécifique NMDA dont la structure moléculaire est représentée à la Figure 27 [60].

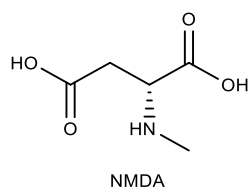


Figure 27 : Molécule de NMDA

La fixation d'une molécule de glutamate (étape n°1) ainsi que d'une molécule de glycine provoque l'expulsion de l'atome de Mg^{2+} (étape n°2) se trouvant au centre du canal et obstruant le passage des autres ions (ex: Ca^{2+} , Na^+ et K^+) (Fig. 28). Les récepteurs NMDA sont donc à la fois voltages-dépendants et ligands-dépendants. Tout comme les récepteurs AMPA, ils jouent un rôle important dans la plasticité synaptique ainsi qu'au niveau de l'apprentissage [61].

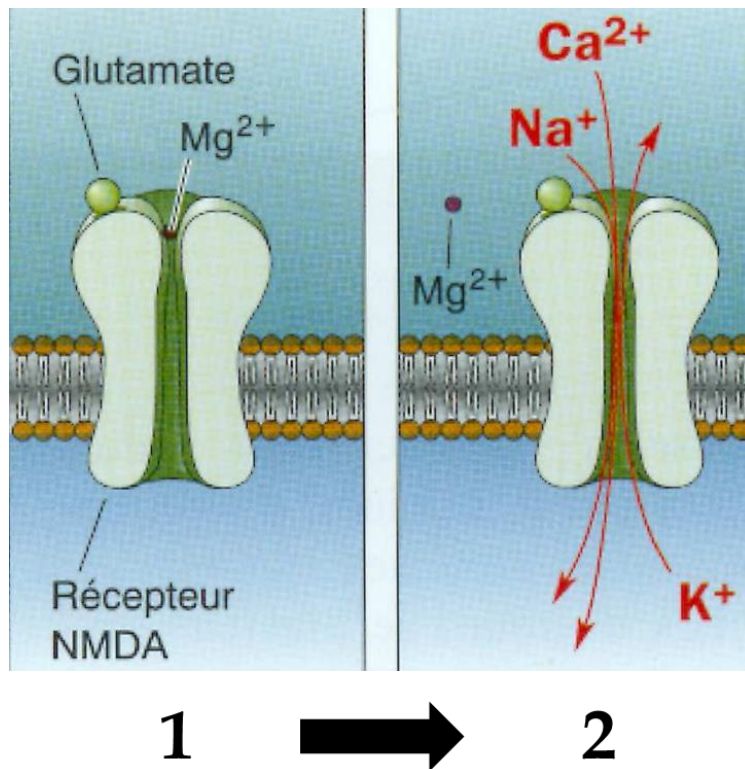


Figure 28 : Mécanisme d'activation des récepteurs NMDA [62]

- **Les récepteurs KA**

La dernière classe de récepteurs ionotropiques au glutamate se dédie aux récepteurs KA ou kaïnate (KA = Kainic Acid (Fig. 29)). Ils sont activés par fixation du glutamate et de l'agoniste KA. Leur fonction première consiste à réguler l'excitabilité neuronale en plus d'agir de la même manière que les récepteurs AMPA [63]. Néanmoins, contrairement à ces derniers localisés exclusivement dans la région post-synaptique, les récepteurs KA eux, sont présents dans les parties pré- et post-synaptiques. Un dysfonctionnement de ces récepteurs pourrait donc engendrer des problèmes de comportements bipolaires ou encore des problèmes épileptiques [64].

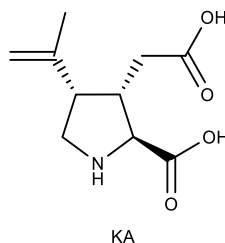


Figure 29 : Molécule de KA

1.4. Intérêt pharmacologique

Comme expliqué précédemment, la transmission d'une information d'un neurone à un autre repose sur un mécanisme « clé-serrure » entre un neuromédiateur et son récepteur. Un blocage du récepteur ou son mauvais fonctionnement pourrait provoquer des problèmes dommageables pour une tierce personne au niveau de son cerveau, et induire par exemple la maladie d'Alzheimer [65], de Parkinson [66], une déficience intellectuelle [67], de la schizophrénie [68], ou encore de l'autisme [69].

Depuis de nombreuses années, en plus de la progression de la médecine sur les cellules souches [70], les récepteurs au glutamate sont devenus un des centres d'intérêts des recherches menées pour tenter de combattre et traiter bon nombre de ces maladies neurodégénératives.

Dans la section suivante (1.4.1), nous nous attarderons sur une pathologie en particulier à savoir la maladie d'Alzheimer.

1.4.1. Alzheimer

La maladie d'Alzheimer doit son appellation au neuropathologiste Aloïs Alzheimer, qui diagnostiqua en 1906 cette neurodégénérescence chez l'une de ses patientes. Cette maladie détruit progressivement les cellules cérébrales due à un déficit du neurotransmetteur acétylcholine, et par la formation de plaques séniles, c'est-à-dire l'accumulation d'amyloïde (une glycoprotéine transmembranaire) entre ces cellules, perturbant ainsi leur fonctionnement (Fig. 30) [71,72]. Plus le patient atteint vieillit, plus son cerveau s'en voit affecté (Fig. 31).

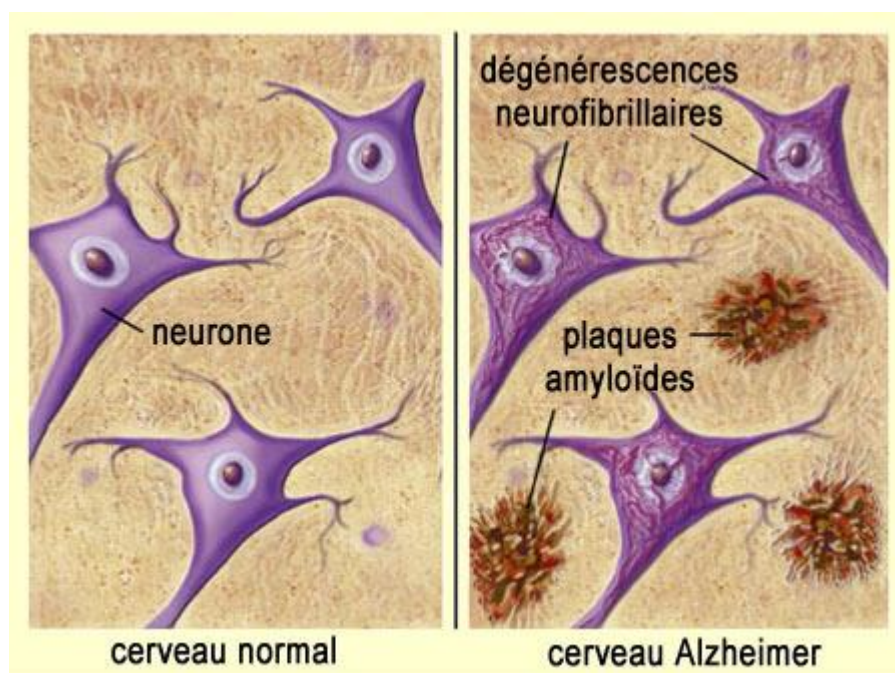


Figure 30 : Accumulation de plaques séniles dans un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer [73]

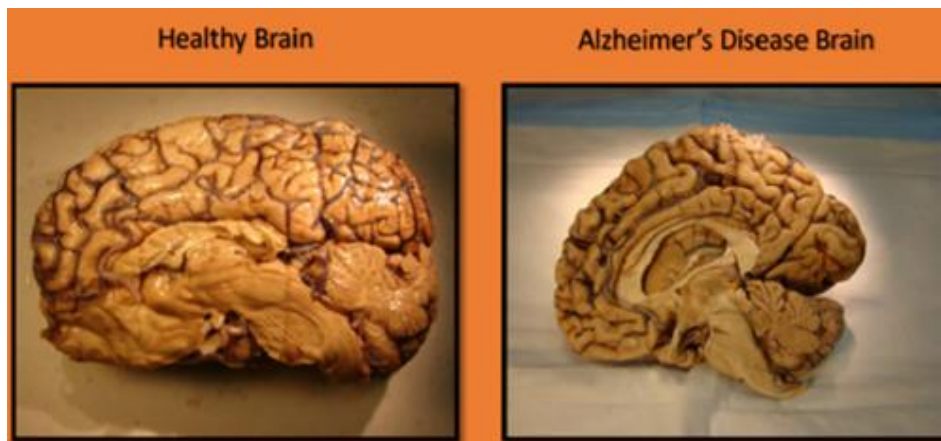


Figure 31 : Evolution du cerveau au fil du temps en cas de maladie d'Alzheimer [72]

La pathologie se déroule généralement en trois stades :

1. Le stade primaire/débutant, provoquant des troubles de la mémoire et une diminution des réflexes.
2. Le stade intermédiaire, provoquant, en plus de troubles de la mémoire à court terme, une perte de coordination ainsi que des sautes d'humeur fréquentes.
3. Le stade avancé/tardif, impactant la mémoire à court et à long terme, la cognition, et impliquant une rigidification des muscles.

Bien qu'incurable à ce jour, la maladie d'Alzheimer fait l'objet d'un très grand nombre d'études pour tenter de la traiter. En effet, les chercheurs se sont tout d'abord penchés sur les récepteurs AMPA, NMDA, et KA au glutamate, cibles intéressantes pour le développement de traitements de cette maladie puisqu'ils affectent la mémoire.

Plusieurs travaux mentionnent l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs NMDA, la mémantine (Fig. 32) [72,74,75,76,77]. En effet, les récepteurs NMDA autorisent le passage d'ions Ca^{2+} , ions nécessaires au bon fonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage. Lorsque le glutamate se fixe sur ces récepteurs, il permet le transfert de ces ions. En situation pathologique, il est communément admis que le rapport signal/bruit au niveau neuronal est perturbé. De ce fait, le signal glutamatergique ne peut plus se propager de manière efficace (le signal se perd dans le bruit). Par antagonisation des récepteurs, on obtient à nouveau un flux basal en calcium. Lorsque le glutamate est libre et doit propager un message via les récepteurs NMDA, il déloge la mémantine, ce qui provoque un nouveau potentiel d'action comme en condition physiologique.

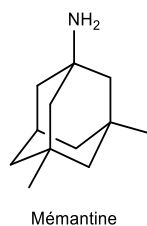


Figure 32 : Molécule de mémantine

Une autre stratégie thérapeutique vise à réduire le déficit en acétylcholine (déficit entraînant une perte de mémoire chez les patients atteints de l'Alzheimer) par l'utilisation de plusieurs composés. A titre d'exemples, nous pouvons citer le donépézil [78], la rivastigmine [79] ou encore la galantamine [80] (Fig. 33).

Ces différentes molécules sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Ils empêchent la dégradation de l'acétylcholine et permettent donc d'augmenter sa quantité au niveau de la synapse.

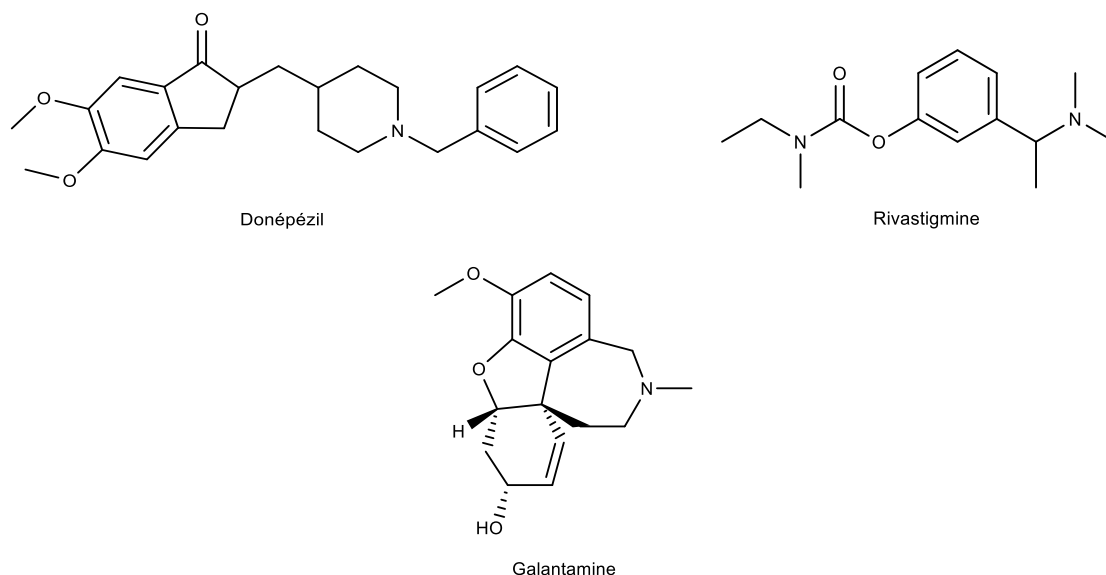


Figure 33 : Molécules de donépézil, rivastigmine et galantamine

Cependant, à côté des classes pharmacologiques actuellement utilisées, de nombreuses recherches sont réalisées en vue d'agir de manière moins directe, notamment via des sites allostériques des récepteurs grâce à ce que l'on nomme des modulateurs allostériques [81].

1.4.2. Les modulateurs allostériques

Les modulateurs allostériques désignent des molécules se fixant à un récepteur sur un endroit distinct (site désigné comme étant allostérique) de celui du ligand (site désigné comme étant orthostérique). Ces molécules ne provoquent donc pas d'actions ou de réponses de la part du récepteur, mais influent cependant sur sa conformation.

En fonction de leur effet ultérieur, les modulateurs allostériques peuvent être classés dans deux catégories : les modulateurs allostériques positifs (MAP), et les modulateurs allostériques négatifs (MAN). La distinction entre les deux types de modulateurs réside dans le fait que les MAP intensifient la réponse du ligand, soit en amplifiant son affinité pour le récepteur, soit en améliorant son efficacité (effet agoniste), alors que les MAN amoindrissent ou empêchent la réponse du ligand (effet antagoniste) [81,82].

Depuis quelques années, de nouvelles recherches se sont penchées plus en profondeur sur l'utilisation de modulateurs allostériques positifs d'un autre type de récepteur au glutamate à savoir les récepteurs AMPA.

1.4.3. Les MAP des récepteurs AMPA

Les modulateurs allostériques positifs des récepteurs AMPA sont capables de potentialiser l'effet du neurotransmetteur glutamate (de prolonger son action) soit en altérant la vitesse de désactivation du récepteur (c'est-à-dire l'inactivation du canal après la dissociation du glutamate), soit en diminuant la désensibilisation du récepteur (c'est-à-dire la perte d'activité malgré la fixation du glutamate) [83]. De plus, ces modulateurs présenteraient l'avantage de pouvoir libérer *in vivo* un facteur neurotrophique comme le BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau, ou « Brain-Derived Neurotrophic Factor »), connu pour posséder des propriétés neuroprotectrices dans le SNC et SNP [84]. Ils sont donc considérés comme des nouveaux moyens thérapeutiques pour le traitement de maladies neurodégénératives [85].

Depuis les années 1990, un grand nombre de MAPs des récepteurs AMPA ont été synthétisés. Ces différents composés peuvent être regroupés en « familles » suivant leur structure chimique semblable au premier abord, mais modifiée par isostérie. On distingue par exemple les benzamides, les *N*-biaryl(cyclo)alkyl-2-propanesulfonamides, les benzothiadiazines, ainsi que les structures apparentées respectives (Fig. 34 - 38).

1.4.3.1. Les benzamides et structures apparentées

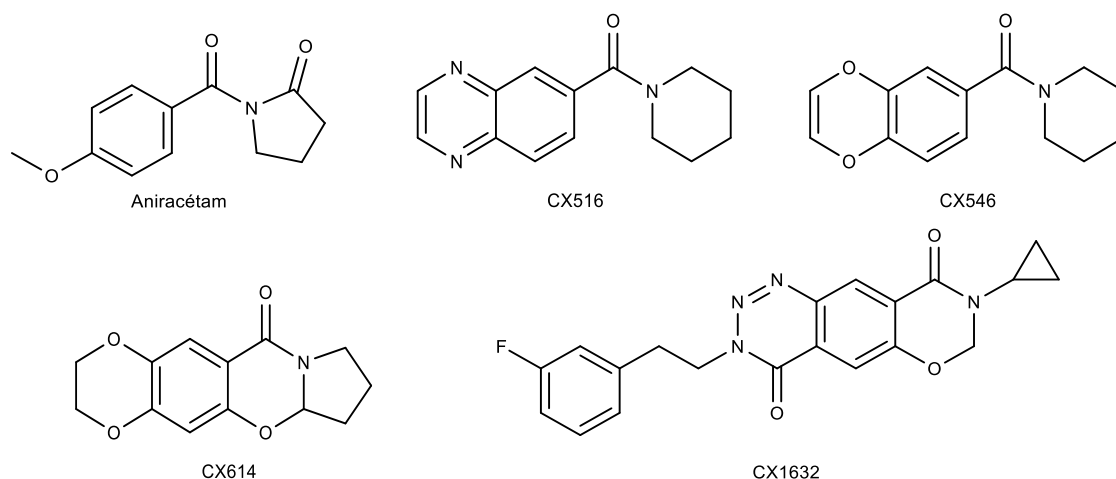


Figure 34 : Les benzamides et dérivés

Les benzamides et leurs dérivés sont considérés comme la plus vieille catégorie de MAP des récepteurs AMPA, car l'aniracétam a été la première molécule référencée comme modulateur allostérique. Cependant, étant donné que le profil pharmacologique de cette molécule n'était pas acceptable (faible activité et métabolisation très rapide), des modifications lui furent appliquées pour développer de nouvelles molécules plus attrayantes en vue du traitement de la maladie d'Alzheimer.

Les molécules CX516, CX546, CX614 et CX1632 ont été développées par Cortex en collaboration avec Shire et Servier. Une petite description du rôle de chaque molécule est expliquée ci-après.

CX516, connu également sous le nom Ampalex, est un composé en cours de développement dans le but de pallier la maladie d'Alzheimer ou encore la schizophrénie [86]. La molécule CX546 servirait quant à elle à traiter les déficits de la mémoire ainsi que les pertes cognitives. On la nomme Ampakine [87].

De par une augmentation de la production de BDNF, CX614 permet un meilleur traitement de la maladie d'Alzheimer [88] mais semble moins efficace que la molécule CX1632. Cette dernière a pour fonction le soin des troubles cognitifs, la dépression ou encore la démence. Elle est également appelée Turampator [89].

1.4.3.2. Les N-biaryl(cyclo)alkyl-2-propanesulfonamides et structures apparentées

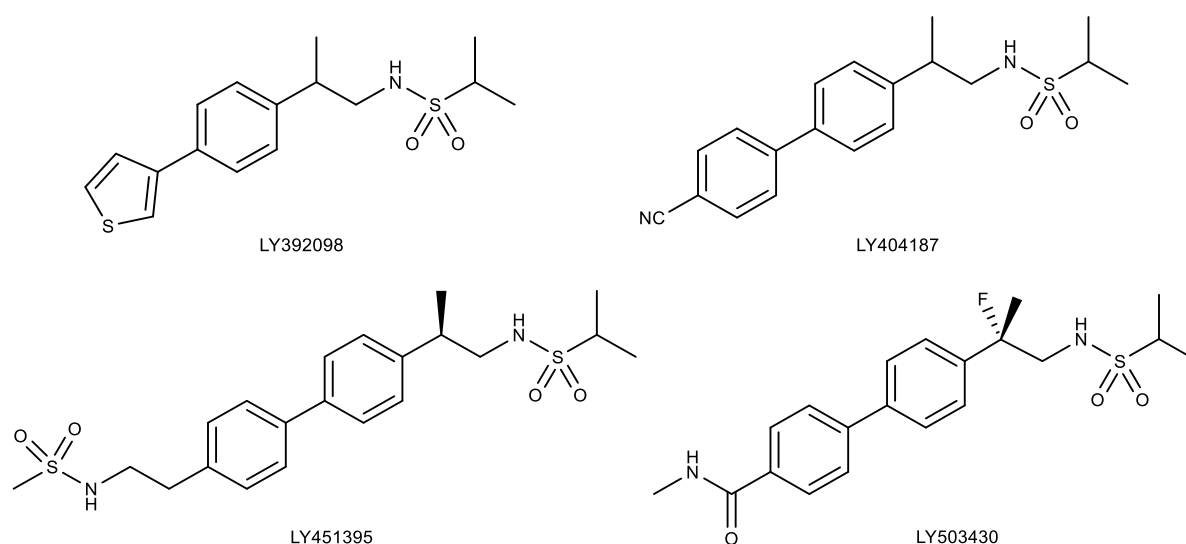


Figure 35 : Les N-biaryl(cyclo)alkyl-2-propanesulfonamides et dérivés

Les premiers composés de la famille des N-biaryl(cyclo)alkyl-2-propanesulfonamides reconnus comme MAP des récepteurs AMPA ont été développés par Eli Lilly [90,91].

La première molécule sur la Figure 35, LY392098, a montré une excellente activité *in vitro* d'antidépresseur chez les animaux [92]. Par ailleurs, provoquant une production accrue de BDNF, la molécule LY404187, tout comme LY503430, est capable d'impacter le traitement de la maladie de Parkinson, du trouble de l'attention ou encore de la schizophrénie [93].

En ce qui concerne la molécule LY451395 connue également sous le nom de Mibampator, il s'est avéré qu'elle n'a pas pu être acceptée au-delà de la phase II des tests cliniques pour le traitement la maladie d'Alzheimer puisqu'inefficace [94].

1.4.3.3. Les benzothiadiazines et structures apparentées

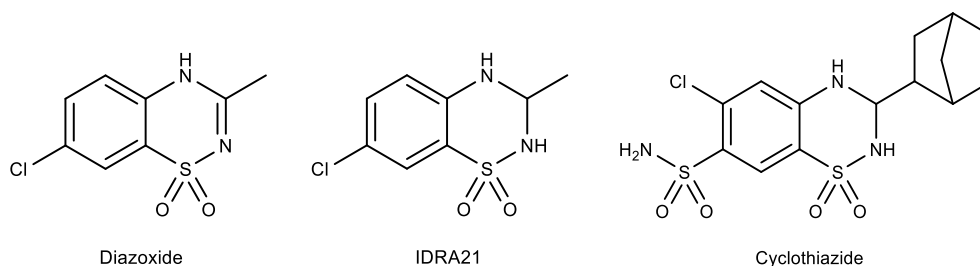


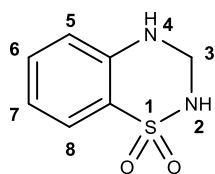
Figure 36 : Les premières 1,2,4-benzothiadiazines 1,1-dioxydes

Une troisième classe importante de MAP des récepteurs AMPA concernent les benzothiadiazines et leurs dérivés, les 1,2,4-benzothiadiazines 1,1-dioxydes. Les premières molécules de cette famille ont été synthétisées dans les années 1990 et se basent sur trois synthons particuliers que sont le diazoxide, l'IDRA21 et le cyclothiazide (Fig. 36).

Le diazoxide est un agent hypertenseur connu pour agir sur l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants. Il est également capable de réduire la désensibilisation du récepteur au glutamate chez le rat [95]. La molécule de cyclothiazide, elle, est connue pour être utilisée cliniquement comme diurétique, mais joue également le rôle d'inhibiteur à la désensibilisation des récepteurs AMPA [96].

A la différence des deux autres composés, l'IDRA21 se révèle être un potentialisateur des récepteurs AMPA plus efficace. En effet, malgré sa modeste activité *in vitro* contrairement au cyclothiazide, l'IDRA21 présente une activité *in vivo* remarquable et est capable d'améliorer les performances cognitives chez l'animal [97]. Cette distinction qui rend l'IDRA21 plus actif provient du fait que le cyclothiazide est incapable de franchir la barrière hémato-encéphalique.

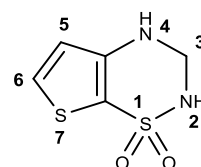
Les recherches ultérieures se sont donc principalement focalisées sur des molécules dérivées de la structure de l'IDRA21. En plus des 1,2,4-benzothiadiazines 1,1-dioxydes, deux nouvelles familles de composés ont vu le jour : celle des 1,2,4-pyridothiadiazines 1,1-dioxydes ou série 8-aza [98], et celle des 1,2,4-thiénythiadiazines 1,1-dioxydes [99,100]. Certaines molécules (A-F) de ces trois classes sont représentées à la Figure 37.



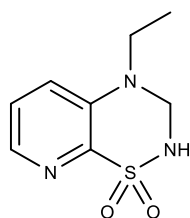
Série 1,2,4-benzothiadiazines 1,1-dioxydes



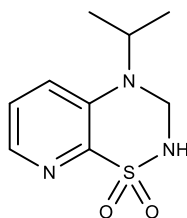
Série 8-aza



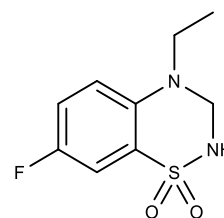
Série 1,2,4-thiéthiothiadiazines 1,1-dioxydes



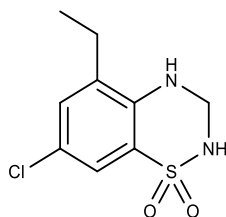
A



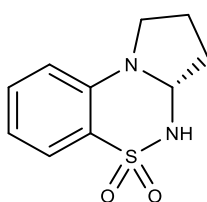
B



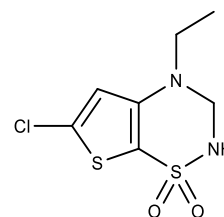
C



D



E



F

Figure 37 : Exemples de molécules de la classe des 1,2,4-pyridothiadiazines 1,1-dioxydes (A, B), des 1,2,4-benzothiadiazines 1,1-dioxydes (C, D, E) et des 1,2,4-thiéthiothiadiazines 1,1-dioxydes (F)

De par les différents travaux effectués sur ces séries de composés, plusieurs conclusions incontournables relatives à la structure ont pu être établies [101,102] :

- ⇒ Aucune substitution (alkyle ou aryle) ne peut être appliquée en position 2 du synthon.
- ⇒ Le carbone en position 3 peut être secondaire ou tertiaire s'il est lié à une courte chaîne alkyle.
- ⇒ L'amine en position 4 peut être substituée par une courte chaîne alkyle.
- ⇒ L'azote présent en position 8 rend le composé plus actif, de même que l'introduction d'un halogène en position 7.

En 2007, l'étude réalisée par Francotte *et al.* a pu démontrer une amélioration de l'activité d'un composé par substitution d'un groupement ou d'un hydrogène en position 4 ou 7 du synthon par un halogène (F > Cl > Br > I) (Fig. 38) puisque ce dernier octroie une meilleure stabilisation de la molécule au niveau de sa métabolisation [103].

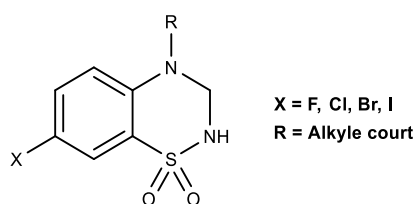


Figure 38 : Dérivé benzothiadiazinique substitué en position 7 par un halogène

En 2012, Battisti *et al.* ont étudié l'efficacité *in vitro* de dérivés benzothiadiaziniques substitués en position 5 par un groupement aryle et plus spécifiquement un groupement furyle (Fig. 39). Il s'est avéré que la présence de ce dernier augmentait cette efficacité sur les récepteurs AMPA [104].

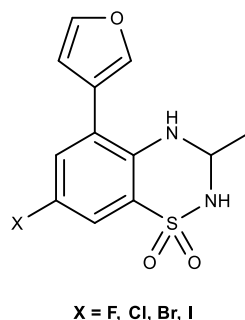


Figure 39 : Exemple de dérivé benzothiadiazinique substitué en position 5 par un groupement furyle

Selon les résultats de l'étude de Nørholm *et al.* datant de 2013, en ce qui concerne la substitution de l'amine en position 4, il semblerait qu'une entité cyclopropyle améliorerait l'effet du composé sur les récepteurs AMPA contrairement à une chaîne éthyle (Fig. 40) [105].

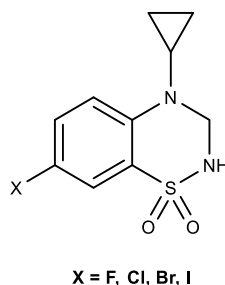


Figure 40 : Dérivé benzothiadiazinique substitué en position 4 par un cyclopropyle

Basée sur l'observation relevée par Cordi *et al.* [106], une étude plus récente, comme celle de Goffin *et al.* de 2017, focalisée sur la position 7 du synthon, a permis de montrer l'importance d'une substitution de cette dernière par un groupement phénoxy, thiocarbonate ou dithiocarbonate. De ce fait, l'activité *in vitro* de ce type de composés sur les récepteurs AMPA s'est avérée grandement accrue [107]. Quelques composés (G-I) sont repris à la Figure 41 ci-dessous.

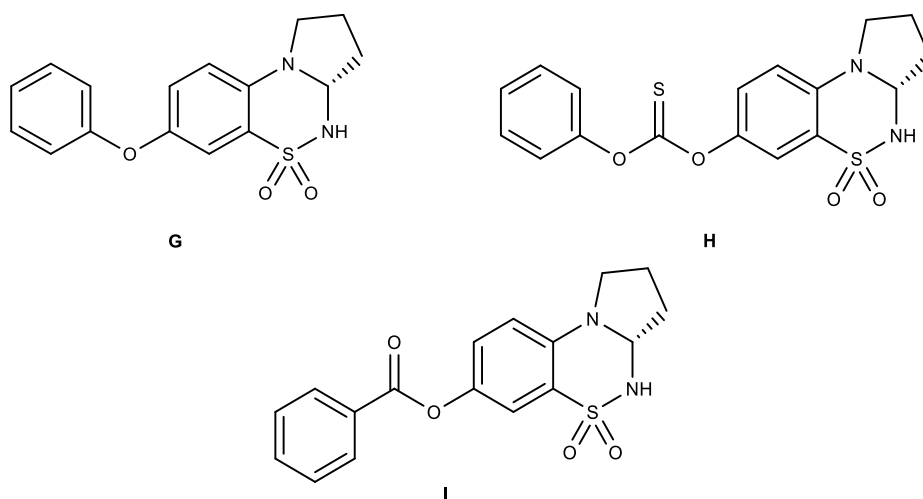


Figure 41 : Exemples de molécules substituées en position 7

Cette même étude a également démontré qu'une substitution supplémentaire du groupement phénoxy par un groupement méthoxy ou méthyle impactait grandement l'efficacité du dérivé benzothiadiazinique vis-à-vis de la potentialisation des récepteurs AMPA (Fig. 42).

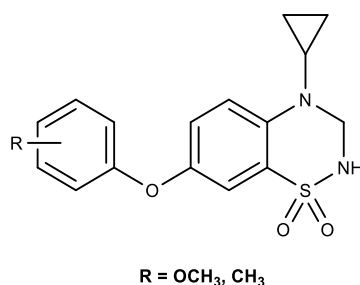


Figure 42 : Exemple de substitution du groupement phénoxy d'un dérivé benzothiadiazinique par un groupement méthoxy ou méthyle

Néanmoins, suite aux travaux réalisés en collaboration avec le Centre de Recherches du Cyclotron de l'Université de Liège, le passage aux benzothiazines a été suggéré. Il s'agit d'une nouvelle classe de composés ressemblant aux benzothiadiazines, mais ne possédant qu'un atome d'azote en position 2, 3 ou 4 sur la partie droite du synthon (Fig. 43).

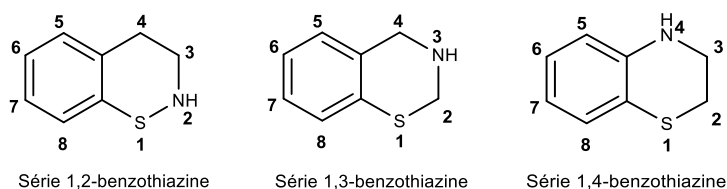


Figure 43 : Exemples des différentes séries de benzothiazines

1.4.3.4. Les benzothiazines

En plus de pouvoir jouer un rôle sur les récepteurs AMPA, les benzothiazines présenteraient d'autres activités biologiques intéressantes. En effet, des exemples de benzothiazines ont été décrits comme possédant un pouvoir anti-inflammatoire, antipyrétique, antimicrobien ou encore anti-cancéreux [108,109].

A l'heure actuelle, plusieurs études ont déjà été réalisées sur cette famille de composés. A titre d'exemples, Venatesh *et al.* ont réussi en 2017 à synthétiser des dérivés de benzothiazines-pipérazines (Fig. 44) [110].

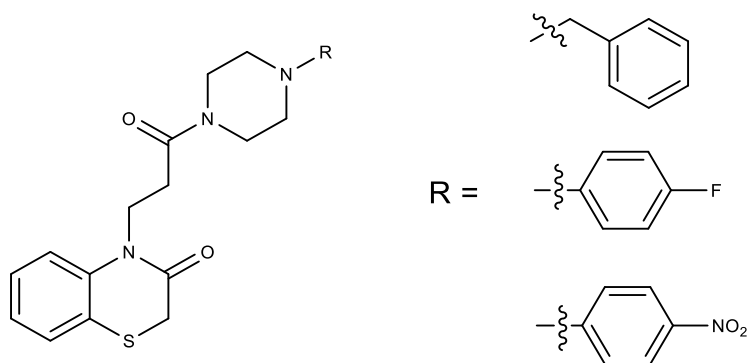


Figure 44 : Exemple de dérivé de benzothiazines-pipérazines

La même année, Kondratyev *et al.* ont développé une synthèse de dérivés polyfluorés de benzothiazines [111]. L'intérêt de ces dérivés fluorés semble lié à un éventuel marquage de la molécule au ^{18}F afin de pouvoir utiliser l'imagerie médicale comme méthode de détection de maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson...).

En 2018, l'étude réalisée par Manos-Turvey *et al.* a permis de mettre en évidence ce marquage sur un composé de la série « BPAM », à savoir le BPAM121 (Fig. 45). Il s'agit d'un dérivé non pas benzothiazinique mais benzothiadiazinique, présentant une grande activité, une faible toxicité ainsi qu'une métabolisation réduite, et le rendant donc attractif pour diverses expériences de radiomarquage [112].

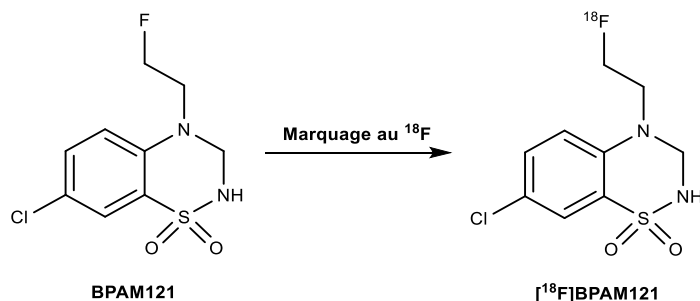


Figure 45 : Composé BPAM121 et son analogue marqué au fluor 18 : [^{18}F]BPAM121

Plus récemment, l'étude de Miao *et al.* a également démontré l'intérêt d'un autre marquage (au ^{11}C) sur des dérivés benzothiadiaziniques afin de les transformer en détecteurs par imagerie PET (Positron Emission Tomography) de la maladie d'Alzheimer [113].

2. But du travail

Les benzothiazines étant devenues un centre d'intérêt et étant considérées comme un moyen thérapeutique d'avenir, le dessein de ce travail de fin d'étude consiste à développer l'accès à cette série de modulateurs allostériques positifs des récepteurs AMPA, en s'inspirant des travaux réalisés sur les benzothiadiazines.

En référence à ces derniers, le composé recherché devrait ressembler à une 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde porteur d'un substituant en positions 4 et 7, par exemple respectivement une chaîne alkyle comme une chaîne éthyle, et un groupement aryloxy comme le groupement phénoxy (Fig. 46).

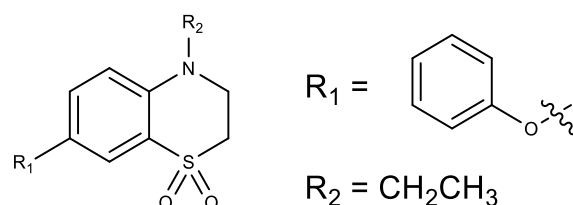


Figure 46 : Représentation d'une 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde substituée en positions 4 et 7

Au vu de l'attrait du fluor comme radiotracer en imagerie médicale, un objectif parallèle au précédent consiste à placer cet atome en bout de la chaîne éthyle en position 4 (Fig. 47). Cela permettrait un marquage ultérieur au ^{18}F et l'utilisation potentielle de ce dérivé dans les années à venir comme agent de détection majeur de maladies neurodégénératives.

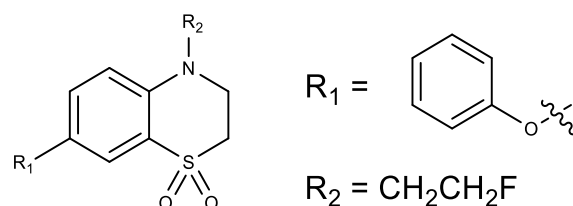


Figure 47 : Représentation d'une 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde substituée en positions 4 et 7 et porteur d'un atome de fluor en bout de chaîne alkyle

Le composé d'intérêt présente donc la structure représentée à la Figure 48 et porte le nom de 4-(2-fluoroéthyle)-7-phénoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde.

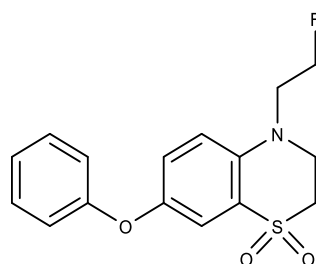


Figure 48 : Représentation de la 4-(2-fluoroéthyle)-7-phénoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde

3. Stratégies de synthèse

Dans le but de synthétiser le produit d'intérêt (Fig. 48) porteur à la fois d'un substituant phénoxy en position 7, ainsi que d'un atome de fluor sur une chaîne aliphatique en position 4, une voie rétrosynthétique décrite ci-après a été envisagée.

Au vu de la structure du produit final (VI) (Fig. 51), la première étape consiste à synthétiser une benzothiazine 1,1-dioxyde à savoir la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 1,1-dioxyde (II) par oxydation du produit cyclique (I) : la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one (Fig. 49).

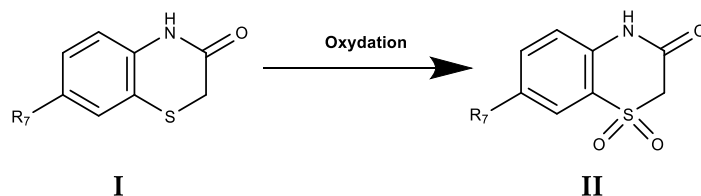


Figure 49 : Etape d'oxydation du composé **I** pour donner **II**

La deuxième étape vise à réaliser un couplage de Buchwald-Hartwig ou de Chan-Lam sur le composé (II) de manière à substituer la position 7 par le groupement phénoxy désiré. Suivant le substituant initialement présent sur cette dernière (par exemple, un halogène ou un alcool protégé), une étape intermédiaire doit être considérée (ex : déprotection de l'alcool pour donner (III)) afin de synthétiser la 7-phénoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 1,1-dioxyde (IV) (Fig. 50).

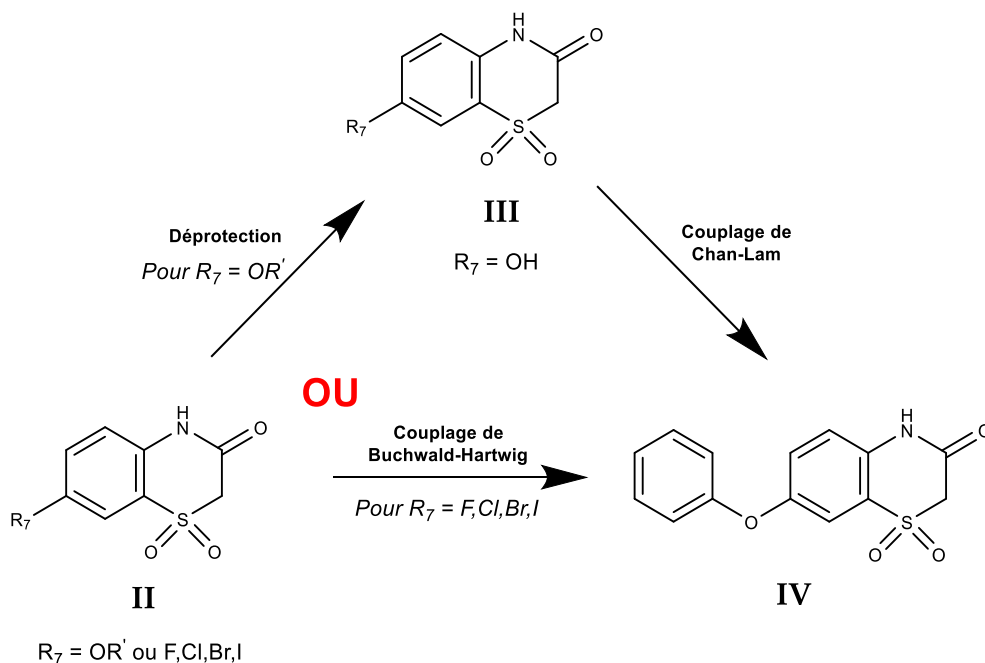


Figure 50 : Synthèse envisagée du composé **IV** selon deux démarches en fonction de la nature de R_7

Le produit (**IV**) est ensuite soumis à un agent réducteur, de manière à réduire dans un premier temps l'amide en amine (composé **V**), et enfin permettre son alkylation par le radical 2-fluoroéthyle (composé **VI**) (Fig. 51).

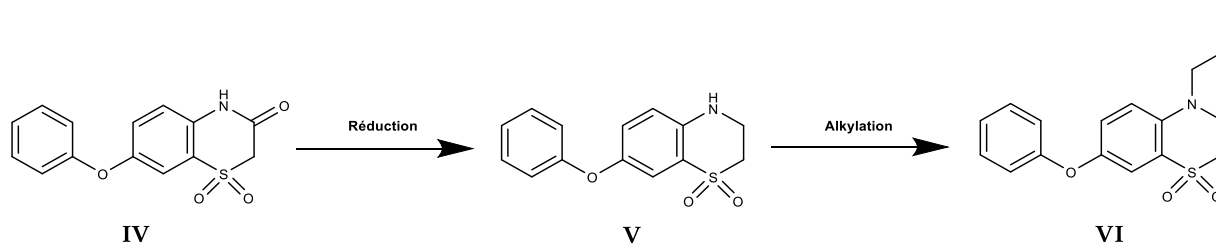


Figure 51 : Réduction du composé **IV**, suivie de l'alkylation du composé **V** pour donner le produit final **VI**

Un schéma récapitulatif de cette rétrosynthèse est présenté à la Figure 52 ci-dessous.

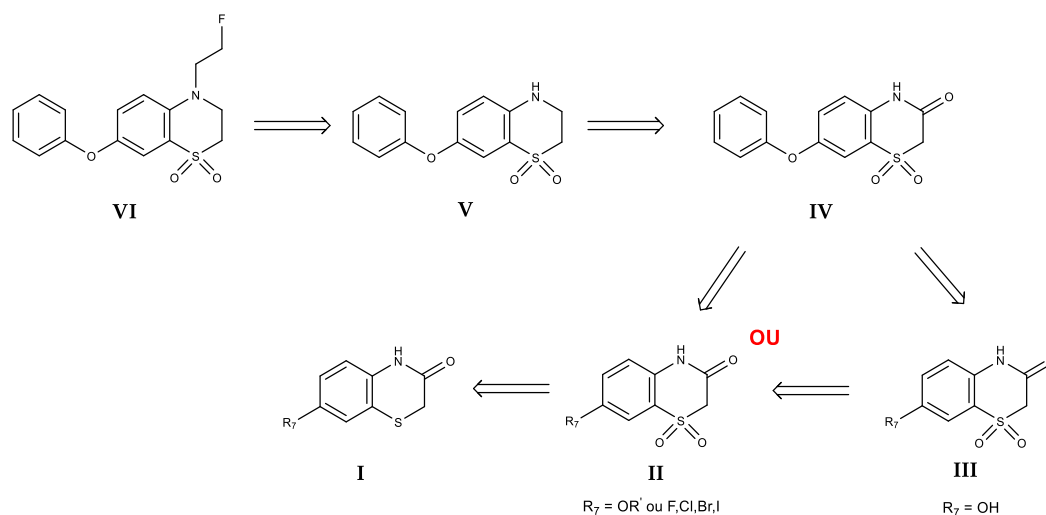
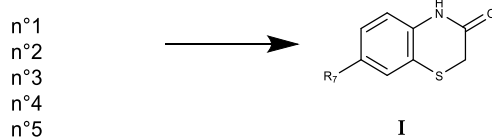


Figure 52 : Schéma récapitulatif de la rétrosynthèse du composé **VI**

Au fur et à mesure de l'avancée du projet, différents précurseurs (au nombre de cinq), disponibles au Laboratoire de Chimie Pharmaceutique (LCP) de l'Université de Liège (ULiège), ont été sélectionnés et utilisés dans le but de synthétiser la benzothiazin-3-one (**I**). Sur base de ces composés initiaux, la rétrosynthèse exposée ci-dessus a pu être approfondie par cinq voies relatives aux cinq précurseurs.

CINQ VOIES ENVISAGEES



Les différentes structures des composés initiaux sont représentées à la Figure 53, et les cinq voies sont illustrées à la Figure 54.

Afin de les différencier des produits **I** – **VI** ci-dessus, les intermédiaires synthétisés à partir des cinq précurseurs seront numérotés par des chiffres arabes en référence au numéro de chaque voie envisagée.

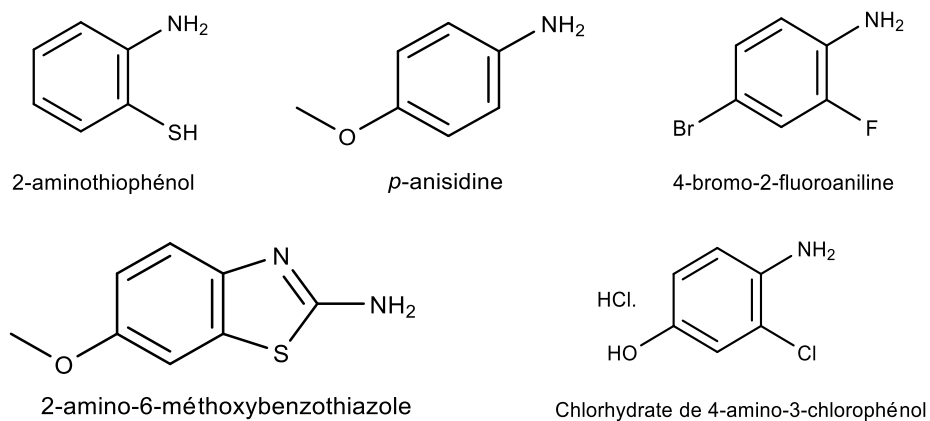


Figure 53 : Précurseurs sélectionnés pour chaque voie de synthèse envisagée

LES CINQ ALTERNATIVES

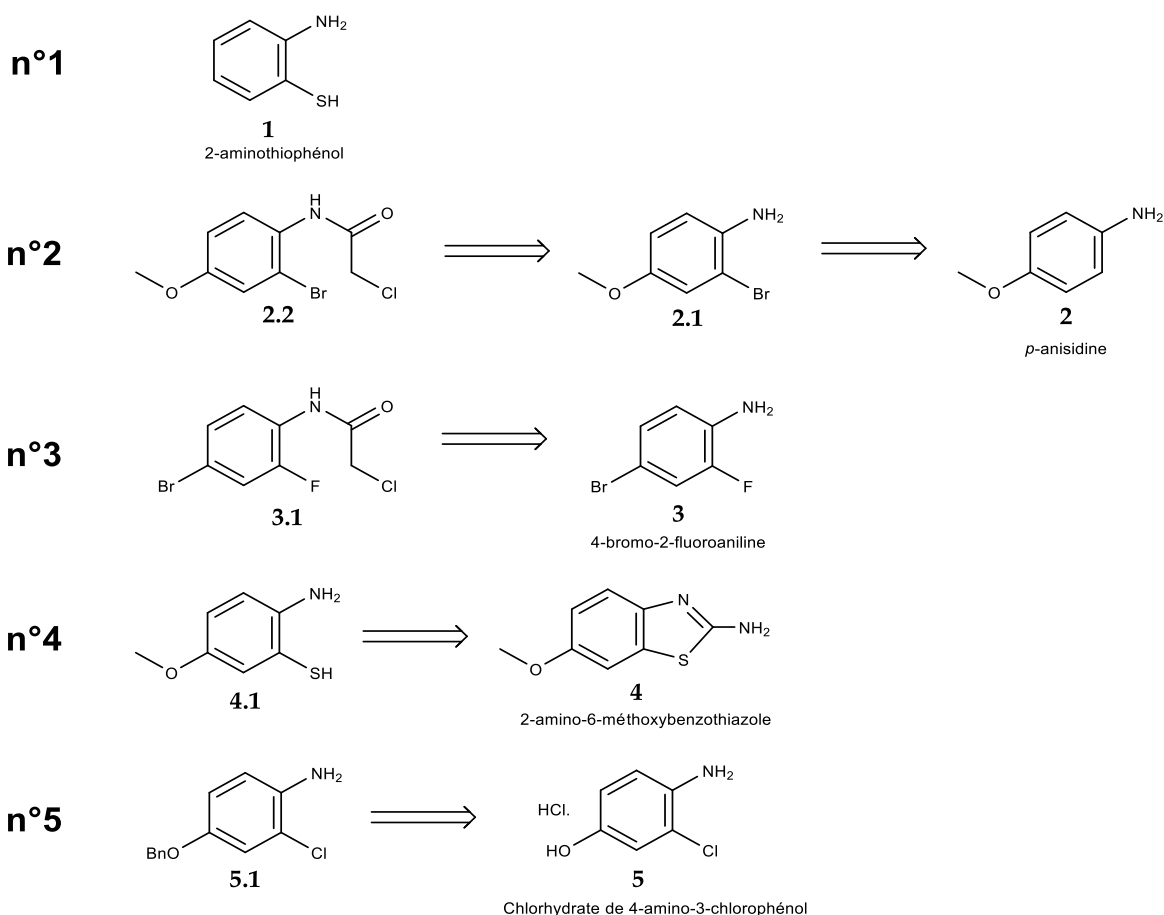


Figure 54 : Les cinq alternatives sur base des cinq précurseurs pour la synthèse du composé **I**

La synthèse du produit final (**VI**) a donc été envisagée sur base d'une première partie rétrosynthétique commune, implémentée de cinq voies à partir de cinq précurseurs (Fig. 55).

Les numéros entre parenthèses dans la Figure 55 ci-dessous font référence aux composés des différentes voies de synthèse. Les intermédiaires relatifs à ceux mentionnés dans cette figure seront donc numérotés dans la suite du travail par un chiffre romain et un chiffre arabe. Par exemple, le composé noté II-3 concerne l'intermédiaire II synthétisé à partir de la voie de synthèse n°3, et portant donc un atome de brome en position 7.

Il est également important de noter que les mentions « voies 1 et 3 » et « voies 2,4 et 5 » sur la Figure 55 symbolisent la transformation de l'intermédiaire II en IV à partir des composés provenant de leur voie respective, certains nécessitant une étape supplémentaire (composé 2, 4 et 5).

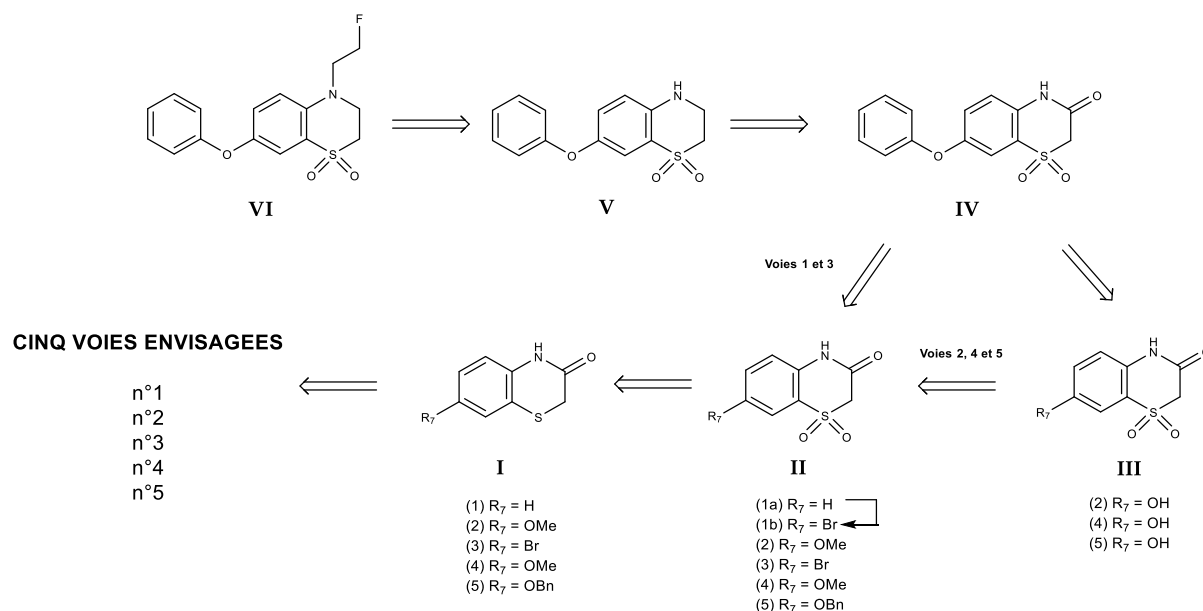


Figure 55 : Schéma rétrosynthétique implémenté des différents intermédiaires des cinq voies

La stratégie commune de ces différentes voies vise à obtenir un produit cyclique (substitué ou non en position 7) : la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one (**I**). Ce dernier va ensuite subir une étape d'oxydation dans le but de transformer le soufre en sulfone, et ainsi synthétiser le composé 1,1-dioxyde à savoir la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 1,1-dioxyde (**II**). Le produit (**II-1a**) doit subir en plus une bromation de manière à posséder un brome en position 7. Le composé (**III**) est obtenu par déprotection de la fonction alcool présente en position 7 sur les produits (**II-2**), (**II-4**) et (**II-5**). Les réactions de déprotection envisagées varient selon la nature du groupement protecteur. L'antépénultième étape de rétrosynthèse consiste à réaliser un coulage de Buchwald-Hartwig ou de Chan-Lam, permettant la fixation d'un groupement phénoxy et l'obtention du composé (**IV**). Cette étape peut être envisagée plus rapidement dans le schéma réactionnel pour les composés (**II-1**) et (**II-3**) puisqu'ils ne nécessitent pas de déprotection d'alcool. Le produit (**IV**) est ensuite soumis à un agent réducteur, de manière à réduire dans un premier temps l'amide en amine (composé **V**), et enfin permettre son alkylation par le radical 2-fluoroéthyle (composé **VI**).

Une explication détaillée et illustrée d'un schéma de synthèse de chaque voie est reprise dans les sections suivantes.

3.1. Synthèse à partir du 2-aminothiophénol

La voie de synthèse proposée à partir du 2-aminothiophénol est schématisée à la Figure 56 ci-dessous.

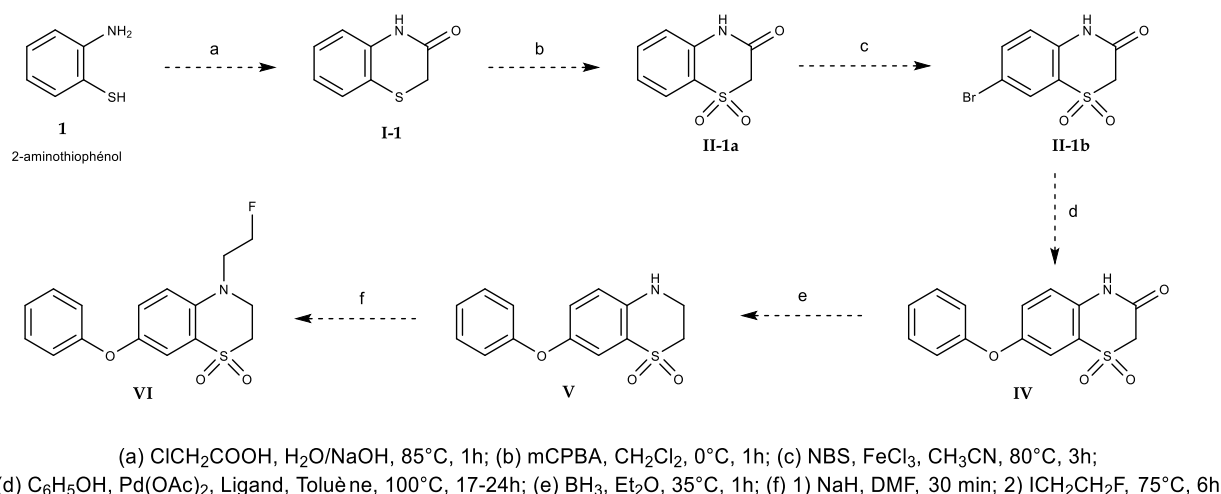
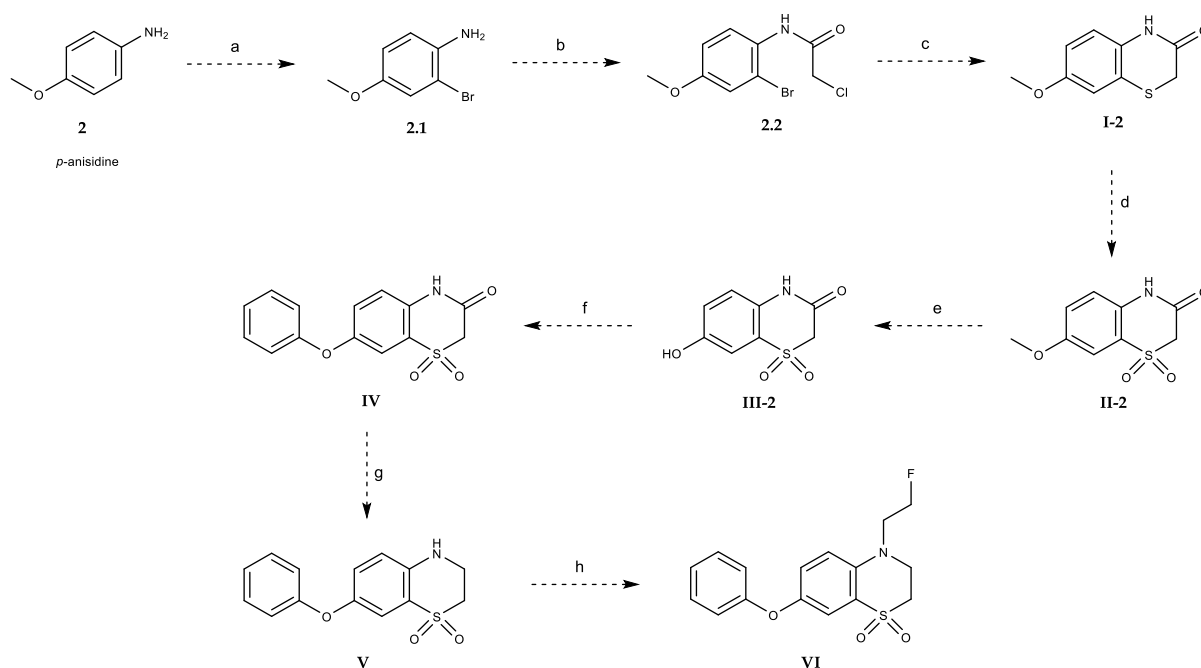


Figure 56 : Schéma de synthèse du composé **VI** à partir du 2-aminothiophénol

Basée sur la procédure de Sebbar *et al.* [114], la première étape consiste à faire réagir (**1**) avec l'acide 2-chloroacétique dans un milieu aqueux basique afin d'obtenir la benzothiazin-3-one (**I-1**). Cette dernière est ensuite oxydée par l'utilisation d'un peracide à savoir l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque dans le but de transformer le soufre en sulfone et de synthétiser (**II-1a**) [115]. Selon une réaction de bromation utilisant la *N*-bromosuccinimide ainsi que le FeCl₃, le composé (**II-1b**) peut être synthétisé [116]. La quatrième étape vise à réaliser un couplage de Buchwald-Hartwig selon la méthode de Burgos *et al.* [117]. Elle a pour objectif de faire réagir (**II-1b**) avec le phénol, un catalyseur palladié et un ligand (le 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle) dans le but de greffer un groupement phénoxy et de synthétiser (**IV**). Cet intermédiaire subit ensuite une réduction de son amide en amine par BH₃ pour donner (**V**) [115]. Finalement, l'alkylation de (**V**) par le 1-fluoro-2-iodoéthane [115] donne le composé d'intérêt (**VI**).

3.2. Synthèse à partir de la *p*-anisidine

La voie de synthèse proposée à partir de la *p*-anisidine est schématisée à la Figure 57 ci-dessous.



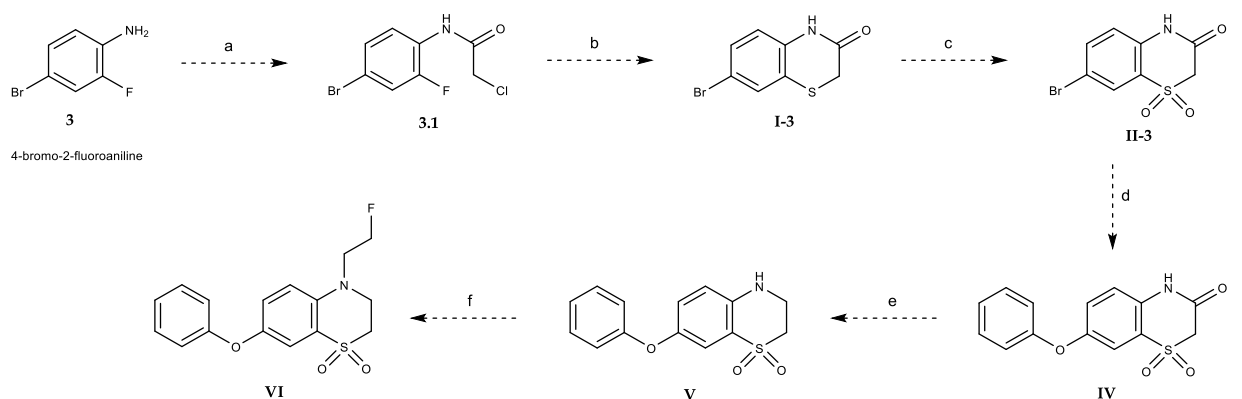
(a) 1) Br₂, CCl₄, 1h, rt; (b) ClCH₂COCl, CH₃CN, 20 min, rt; (c) Na₂S.9H₂O, CH₃CN, 50°C, 12h; (d) mCPBA, CH₂Cl₂, 0°C, 1h; (e) HBr, AcOH, 130°C, 24h; (f) PhB(OH)₂, Cu(OAc)₂, tamis moléculaire, CH₂Cl₂, 40°C, 5h; (g) BH₃, Et₂O, 35°C, 1h; (h) 1) NaH, DMF, 30 min; 2) ICH₂CH₂F, 75°C, 6h

Figure 57 : Schéma de synthèse du composé VI à partir de la *p*-anisidine

La première étape de cette synthèse consiste à greffer un atome de brome sur la *p*-anisidine, en suivant la procédure décrite par Bagmanov *et al.* [118]. Le composé (2.1) ainsi synthétisé est ensuite acylé par l'utilisation du chlorure de chloroacétyle afin de créer l'amide correspondante (2.2) [119]. Dans un troisième temps, dans le but d'effectuer la cyclisation et d'obtenir le produit (I-2), le composé (2.2) doit réagir avec du Na₂S.9H₂O [120]. (I-2) est ensuite oxydé par l'utilisation d'un peracide à savoir l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque dans le but de transformer le soufre en sulfone et de synthétiser (II-2) [115]. L'alcool de l'intermédiaire (II-2) est déprotégé par chauffage dans un milieu acide pour donner (III-2) [121]. La sixième étape vise à réaliser un couplage de Chan-Lam selon la méthode de Goffin *et al.* [85]. Elle a pour objectif de faire réagir (III-2) avec l'acide phénylboronique et un catalyseur cuivré dans le but de synthétiser (IV). Cet intermédiaire subit ensuite une réduction de son amide en amine par BH₃ pour donner (V) [115]. Finalement, l'alkylation de (V) par le 1-fluoro-2-iodoéthane [115] donne le composé d'intérêt (VI).

3.3. Synthèse à partir de la 4-bromo-2-fluoroaniline

La voie de synthèse proposée à partir du 4-bromo-2-fluoroaniline est schématisée à la Figure 58 ci-dessous.



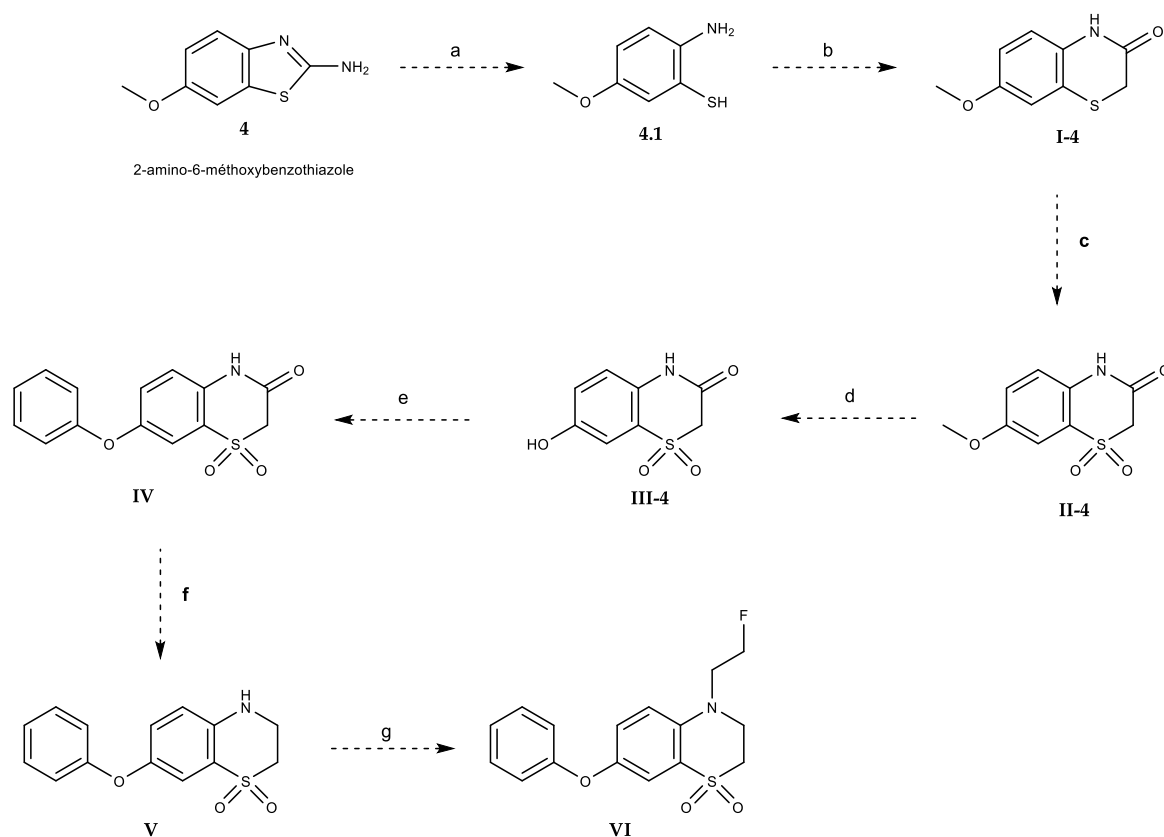
(a) ClCH_2COCl , CH_3CN , 20 min, rt; (b) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, CH_3CN , 50°C , 12h; (c) mCPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 1h; (d) $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ligand, Toluène, 100°C , 17-24h; (e) BH_3 , Et_2O , 35°C , 1h; (f) 1) NaH , DMF, 30 min; 2) $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{F}$, 75°C , 6h

Figure 58 : Schéma de synthèse du composé VI à partir de la 4-bromo-2-fluoroaniline

En guise de première étape, la 4-bromo-2-fluoroaniline est acylée par l'utilisation du chlorure de chloroacétyle afin de créer l'amide correspondante (3.1) [119]. La benzothiazin-3-one (I.3) est ensuite synthétisée par cyclisation de (3.1) à l'aide du réactif $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ [120]. Elle est ensuite oxydée par l'utilisation d'un peracide (l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque) dans le but de transformer le soufre en sulfone et de synthétiser (II-3) [115]. L'étape suivante vise à réaliser un couplage de Buchwald-Hartwig selon la méthode de Burgos *et al.* [117]. L'objectif consiste à faire réagir (II-3) avec le phénol, un catalyseur palladié et un ligand (le 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle) dans le but de greffer un groupement phénoxy et de synthétiser (IV). Cet intermédiaire subit ensuite une réduction de son amide en amine par BH_3 pour donner (V) [115]. Finalement, l'alkylation de (V) par le 1-fluoro-2-iodoéthane [115] donne le composé d'intérêt (VI).

3.4. Synthèse à partir du 2-amino-6-méthoxybenzothiazole

La voie de synthèse proposée à partir du 2-amino-6-méthoxybenzothiazole est schématisée à la Figure 59 ci-dessous.



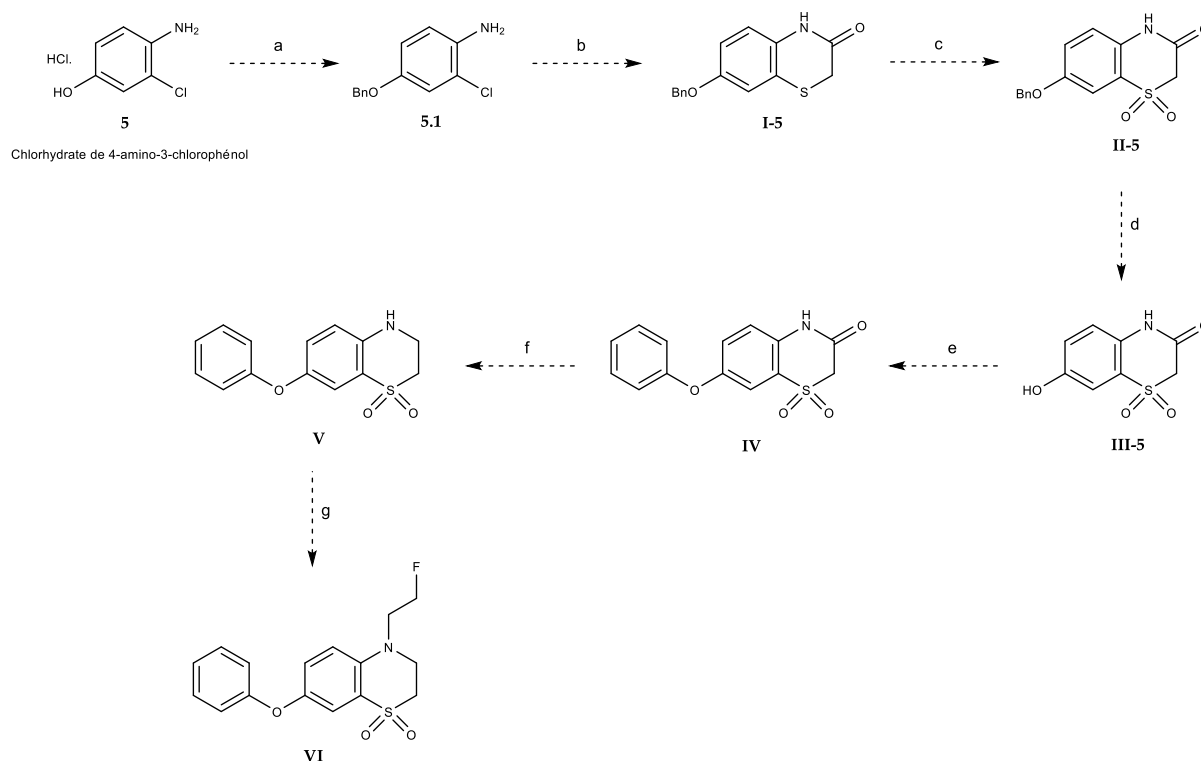
- (a) NaOH (10M), 150°C, 12h; (b) ClCH₂COOH, H₂O/NaOH, 85°C, 1h; (c) mCPBA, CH₂Cl₂, 0°C, 1h;
(d) HBr, AcOH, 130°C, 24h; (e) PhB(OH)₂, Cu(OAc)₂, tamis moléculaire, CH₂Cl₂, 40°C, 5h;
(f) BH₃, Et₂O, 35°C, 1h; (g) 1) NaH, DMF, 30 min; 2) ICH₂CH₂F, 75°C, 6h

Figure 59 : Schéma de synthèse du composé VI à partir du 2-amino-6-méthoxybenzothiazole

Basée sur la méthode de Tzanopoulou *et al.*, cette synthèse débute par une hydrolyse en milieu basique du précurseur 2-amino-6-méthoxybenzothiazole afin de synthétiser le 5-méthoxy-2-aminothiophénol (4.1) [122]. Ce dernier subit ensuite une cyclisation par réaction avec l'acide 2-chloroacétique dans le but de synthétiser la benzothiazin-3-one correspondante (I-4) [114]. Elle est ensuite oxydée par l'utilisation d'un peroxyacide à savoir l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque dans le but de transformer le soufre en sulfone et de synthétiser (II-4) [115]. L'alcool de l'intermédiaire (II-4) est déprotégé par chauffage dans un milieu acide pour donner (III-4) [121]. La cinquième étape vise à réaliser un couplage de Chan-Lam selon la méthode de Goffin *et al.* [85]. Elle a pour objectif de faire réagir (III-4) avec l'acide phénylboronique et un catalyseur cuivré dans le but de synthétiser (IV). Cet intermédiaire subit ensuite une réduction de son amide en amine par BH₃ pour donner (V) [115]. Finalement, l'alkylation de (V) par le 1-fluoro-2-iodoéthane [115] donne le composé d'intérêt (VI).

3.5. Synthèse à partir du chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol

La voie de synthèse proposée à partir du chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol est schématisée à la Figure 60 ci-dessous.



(a) BnBr, K₂CO₃, acétone, 24h, 50°C; (b) 1) HSCH₂COOH, EtOH; 2) SOCl₂, Pyr, 2h, 100°C; (c) mCPBA, CH₂Cl₂, 0°C, 1h; (d) H₂, Pd/C, Pyr, 24h; (e) PhB(OH)₂, Cu(OAc)₂, tamis moléculaire, CH₂Cl₂, 40°C, 5h; (f) BH₃, Et₂O, 35°C, 1h; (g) 1) NaH, DMF, 30 min; 2) ICH₂CH₂F, 75°C, 6h

Figure 60 : Schéma de synthèse du composé **VI** à partir du chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol

A partir du chlorhydrate (**5**), l'intermédiaire (**5.1**) est synthétisé par protection sélective de la fonction phénol à l'aide de bromure de benzyle [123]. Par la suite, par adaptation de la méthode de Cecchetti *et al.* [124], (**5.1**) est cyclisé à l'aide de l'acide mercaptoacétique et de chlorure de thionyle pour donner la benzothiazin-3-one correspondante (**I-5**). Elle est ensuite oxydée par l'utilisation d'un peracide à savoir l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque dans le but de transformer le soufre en sulfone et de synthétiser (**II-5**) [115]. L'alcool de l'intermédiaire (**II-5**) est déprotégé par hydrogénation au bout de 24h pour donner (**III-5**) [125]. Un couplage de Chan-Lam selon la méthode de Goffin *et al.* est ensuite réalisé [85]. Il consiste à faire réagir (**III-5**) avec l'acide phénylboronique et un catalyseur cuivré dans le but de synthétiser (**IV**). Cet intermédiaire subit ensuite une réduction de son amide en amine par BH₃ pour donner (**V**) [115]. Finalement, l'alkylation de (**V**) par le 1-fluoro-2-iodoéthane [115] donne le composé d'intérêt (**VI**).

4. Résultats et discussion

Pour rappel, les benzothiazines, et en l'occurrence dans le cadre de ce mémoire les 1,4-benzothiazines (Fig. 43), possèdent un atome d'azote ainsi qu'un atome de soufre dans leur structure. Par conséquent, le choix porté sur les différents précurseurs ne s'est pas réalisé de manière anodine. Ces derniers devaient appartenir à la catégorie des anilines (substituées ou non), des thiophénols (substitués ou non) ou encore des benzothiazoles (substitués ou non).

4.1. Analyse des différentes voies de synthèse

Un schéma illustrant l'analyse des différentes voies est représenté à la Figure 61.

Etant donné le nombre important d'étapes dans le but de synthétiser le composé (VI), la voie de synthèse la plus intéressante semble être celle démarrant du 2-aminothiophénol (voie n°1). En effet, cette dernière ne comporte que 6 étapes contre 8 pour la voie n°2 et 7 pour les voies n°4 et n°5. Seule la voie n°3 présente le même nombre d'étapes, mais à l'inverse de la 4-bromo-2-fluoroaniline, le précurseur 2-aminothiophénol possède les deux atomes recherchés (azote et soufre) sur sa structure.

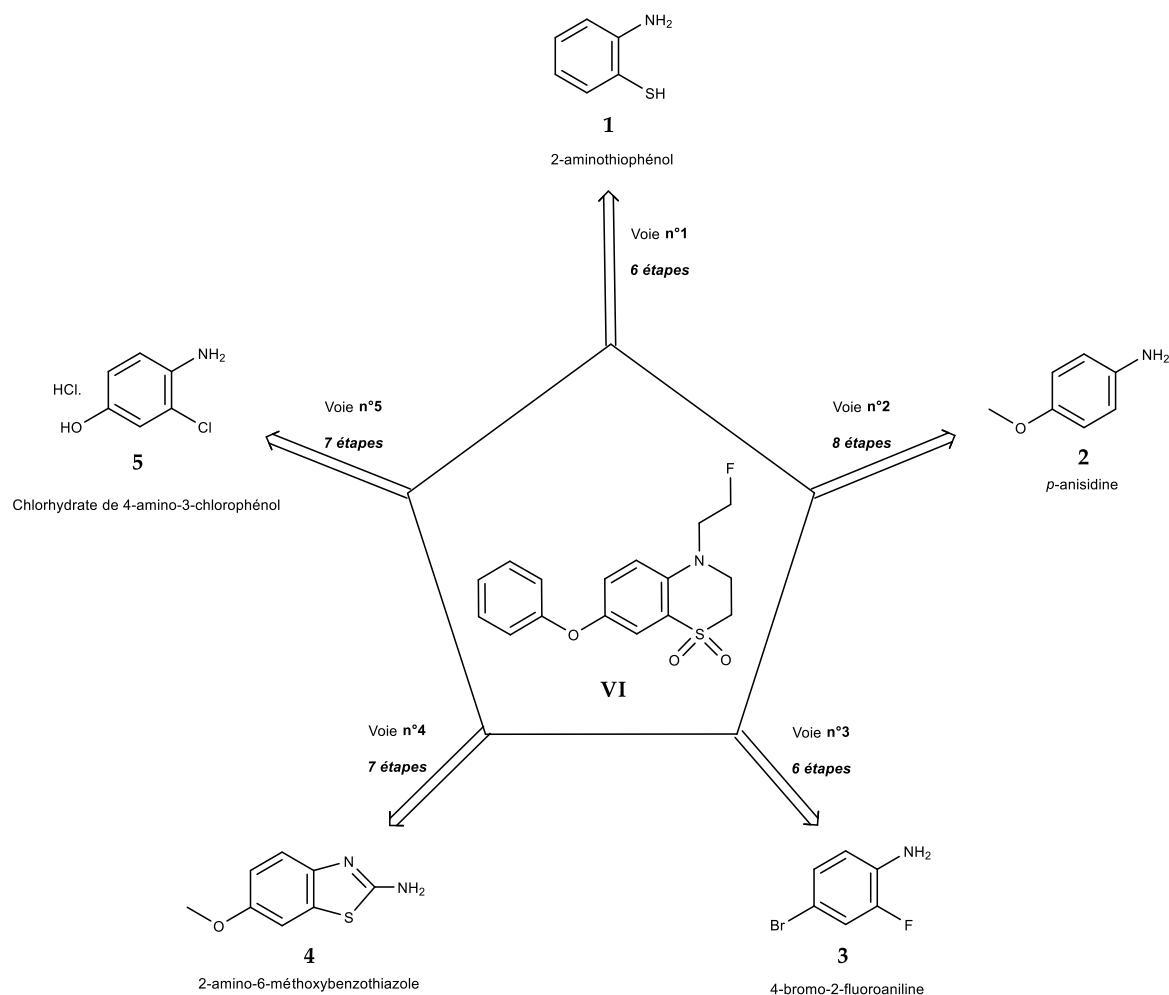


Figure 61 : Schéma représentatif des différentes voies de synthèse du composé VI à partir des cinq précurseurs

Ne comportant que 7 étapes de synthèse et possédant également les atomes d'azote et de soufre, le composé 2-amino-6-méthoxybenzothiazole de la voie de synthèse n°4 pourrait tout aussi bien convenir comme point de départ à la synthèse de **(VI)**.

Les voies n°3 et n°5 semblent moins appropriées au premier abord, mais présentent néanmoins l'avantage de débiter par des anilines substituées en ortho et para (respectivement la 4-bromo-2-fluoroaniline et le chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol). Ces substituants sont nécessaires pour la fixation d'un groupement phénoxy (composé **IV**) ainsi qu'une cyclisation de la partie droite de leur structure (composé **I**).

La voie présentant le moins d'intérêt semble être la voie de synthèse n°2. Cette dernière comporte le plus grand nombre d'étapes intermédiaires et démarre par l'utilisation d'une aniline seulement substituée en para par un groupement méthoxy. Néanmoins, un point positif réside dans le fait que ce groupement méthoxy protège un alcool qui ne réagira donc pas avant l'étape de déprotection du composé **(III)**.

Les résultats relatifs aux différentes voies de synthèses seront mentionnés et discutés dans les sections suivantes. Les modes opératoires traitant des différentes manipulations réalisées se trouvent dans la section 8.5 « Partie expérimentale ». Les spectres ¹H RMN des composés synthétisés avec succès sont repris dans l'annexe 9.2.ii.

4.2. Résultats de la synthèse à partir du 2-aminothiophénol

Comme mentionné précédemment, la synthèse du composé (VI) à partir du 2-aminothiophénol (1) (Fig. 56) disponible dans le commerce comporte six étapes.

La première étape consistait à synthétiser la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one (I-1) dont le schéma réactionnel est représenté à la Figure 62.

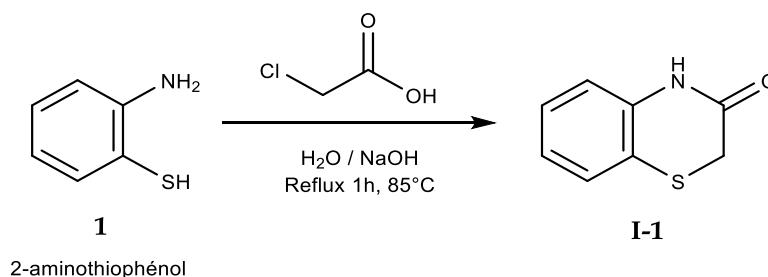


Figure 62 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé I-1

Cette synthèse ne présenta aucun inconvénient et le composé (I-1) put être synthétisé avec un rendement de 49%. Cette valeur en-dessous de 50% peut-être due à une perte de matière lors de l'étape de purification qui consista en une recristallisation de (I-1) dans EtOH. L'utilisation d'un autre acide carboxylique comme l'acide 2-bromoacétique (non-repris dans ce travail) permet également de synthétiser la benzothiazin-3-one.

La deuxième étape avait pour objectif de transformer le soufre en sulfone et de synthétiser la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 1,1-dioxyde (II-1a). En référence à la littérature, plusieurs oxydants ont été testés : le permanganate de potassium (KMnO₄) [126], l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque (mCPBA) [115], le monoperoxyphthalate de magnésium (MMPP) [127] ou encore le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) [128].

Les résultats obtenus pour chaque agent oxydant utilisé sont repris dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Tableau reprenant les différents agents oxydants utilisés pour l'oxydation du soufre en sulfone

Essai	Agent oxydant	Rendement (%)
1	KMnO ₄	/
2	mCPBA	78
3	MMPP	/
4	H ₂ O ₂	5

L'oxydation du soufre en sulfone par KMnO₄ et MMPP ne permit pas de déterminer une valeur de rendement car le composé (II-1a) ne s'est jamais formé. Par ailleurs, grâce à l'utilisation de deux autres peracides à savoir le mCPBA et H₂O₂, le produit désiré a pu être synthétisé mais en proportion distincte.

En effet, le mCPBA, permettant un rendement de 78% contre seulement 5%, s'est révélé être un agent d'oxydation plus efficace que l'eau oxygénée, et fut donc privilégié (Fig. 63).

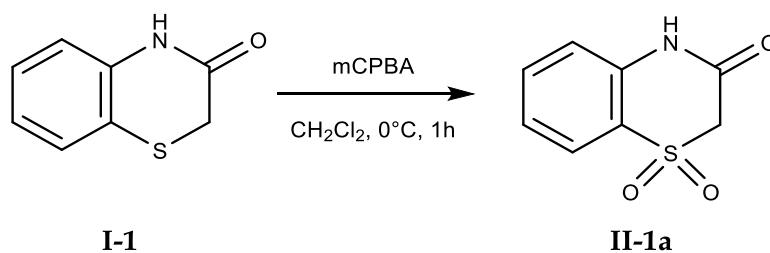


Figure 63 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé **II-1a**

Dans un troisième temps, le composé (**II-1a**) devait subir une réaction de bromation sur son cycle aromatique afin de synthétiser le composé (**II-1b**) à savoir la 7-bromo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 1,1-dioxyde. L'idée de base consistait à faire réagir (**II-1a**) avec de la NBS en dehors de la présence de tout autre réactif.

Etant donné la présence du groupement électro-attracteur SO₂ et la présence d'une amide (groupement électro-donneur), l'orientation préférentielle du brome sur le cycle aromatique peut s'établir en position 5 (en ortho de l'amide et en méta du SO₂) ou en position 7 (en para de l'amide et en méta du SO₂). Néanmoins, le brome ayant un nuage électronique assez gros, un éventuel effet stérique avec le proton de l'amide est envisageable, rendant la position 7 plus accessible.

Malheureusement, la seule présence de NBS n'aboutit pas à la formation du produit (**II-1b**) désiré. Nous avons donc pensé qu'il était nécessaire d'utiliser un catalyseur afin d'augmenter les chances de synthèse. Pour ce faire, en nous appuyant sur la littérature [116, 129], nous avons opté pour l'emploi de l'acide de Lewis FeCl₃ (Fig. 64).

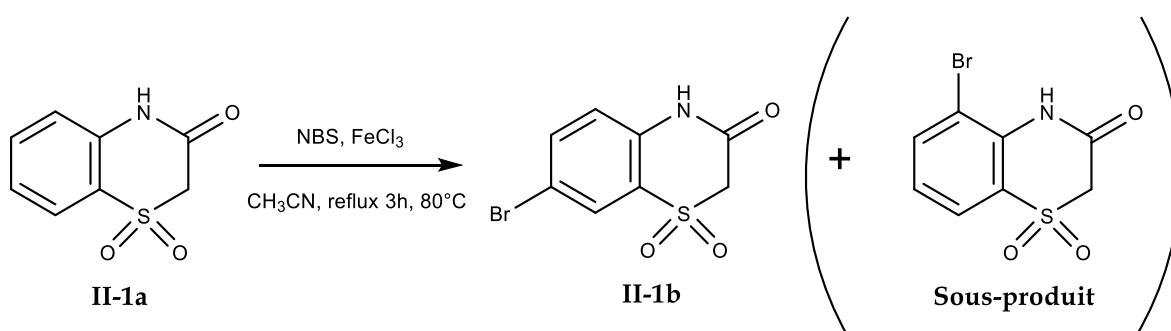


Figure 64 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé **II-1b**

Un produit a pu être isolé après purification sur colonne (rendement = 51%), mais au vu des résultats de l'analyse élémentaire et de l'analyse ¹H RMN, il s'est avéré que ce dernier ne correspondait ni au composé (**II-1b**), ni au sous-produit éventuel substitué en position 5 (Fig. 64). La suite de la synthèse totale a donc été interrompue et le couplage de Buchwald-Hartwig n'a pas pu être réalisé.

4.3. Résultats de la synthèse à partir du 2-amino-6-méthoxybenzothiazole

N'ayant pas réussi à synthétiser le produit d'intérêt (VI) par la voie n°1, notre attention se porta sur l'utilisation du précurseur (4) à savoir le 2-amino-6-méthoxybenzothiazole (disponible dans le commerce). Comme expliqué précédemment, ce composé possède au sein de sa structure un atome d'azote ainsi qu'un atome de soufre, atomes extrêmement importants dans le cheminement de la synthèse totale étudiée.

La première étape visait donc à ouvrir le cycle thiazole à cinq pièces afin de synthétiser le 5-méthoxy-2-aminothiophénol (4.1) (Fig. 65).

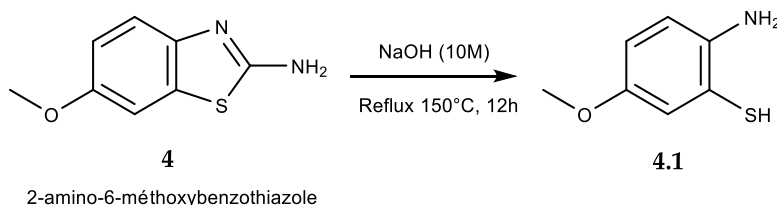


Figure 65 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé 4.1

Cette réaction fut réalisée par hydrolyse en milieu basique du précurseur (4). Malheureusement, en plus de ne récupérer qu'une infime quantité de produit (rendement = 1,5%), et au vu des résultats de l'analyse élémentaire, nous avons pensé que le composé (4.1) s'était dimérisé par formation d'un pont disulfure pour former la 2-((2-amino-4-méthoxyphényle)disulfanyl)-4-méthoxyaniline (Fig. 66).

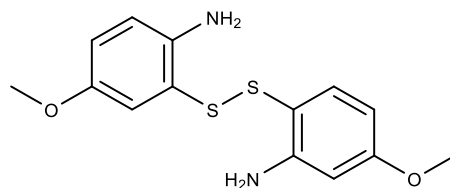


Figure 66 : Dimérisation du 5-méthoxy-2-aminothiophénol en 2-((2-amino-4-méthoxyphényle)disulfanyl)-4-méthoxyaniline

Ce phénomène peut être expliqué par le fait que le 5-méthoxy-2-aminothiophénol s'oxyde naturellement lorsqu'il est exposé à l'air [130], passant d'une coloration jaune à verte. Il doit par conséquent être utilisé directement après sa synthèse dans l'étape suivante afin de minimiser au maximum les risques de cette potentielle dimérisation.

Une alternative consista à réduire le pont disulfure formé et ainsi récupérer uniquement le composé (4.1). Pour ce faire, nous avons décidé d'utiliser le réactif de Cleland : l'agent de réduction DTT (Dithiothréitol) [131]. Néanmoins, pour une raison inconnue, l'utilisation de ce dernier s'est révélée être inefficace et la voie de synthèse n'a pas été poursuivie.

4.4. Résultats de la synthèse à partir de la 4-bromo-2-fluoroaniline

Comme mentionné dans la section 4.1, la synthèse du composé final (**VI**) pouvait se réaliser à partir d'une aniline de préférence substituée en ortho et para du groupement NH₂. Notre choix se porta donc sur la 4-bromo-2-fluoroaniline disponible au laboratoire.

De manière à obtenir le premier intermédiaire de la synthèse totale (**3.1**) (*N*-(4-bromo-2-fluorophényle)-2-chloroacétamide), le précurseur (**3**) devait subir une acylation de son amine pour la transformer en amide à l'aide du chlorure de chloroacétyle (Fig. 67).

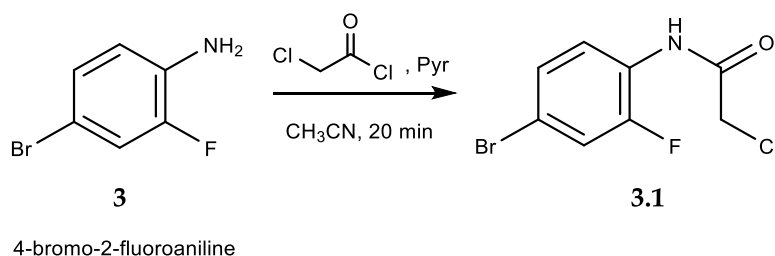


Figure 67 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé **3.1**

Le composé (**3.1**) fut synthétisé avec un rendement équivalent à 86%. En effet, l'analyse du spectre ¹H RMN du composé (**3.1**) indiqua la présence d'un pic correspondant au CH₂ voisin du carbonyle, sortant sous la forme d'un singulet, ainsi qu'un pic correspondant au proton de l'amide.

La deuxième étape visait à synthétiser l'intermédiaire cyclique (**I-3**) par réaction entre (**3.1**) et le réactif soufré Na₂S·9H₂O (Fig. 68).

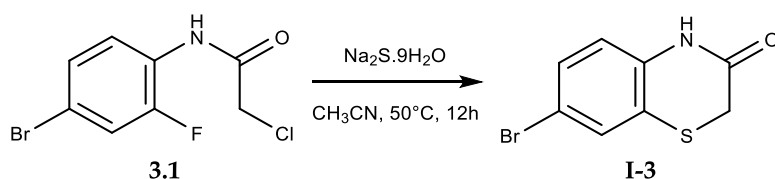


Figure 68 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé **I-3**

Il s'agit dans ce cas-ci d'une substitution nucléophile à la fois sur aromatique et sur une chaîne aliphatique. Malgré les conditions propices à cette réaction de cyclisation (présence d'un solvant polaire aprotique favorisant une très faible solvatation du nucléophile soufré et lui facilitant donc son attaque sur les sites électrophiles), le composé (**I-3**) n'a pas réussi à se former.

L'hypothèse qui expliquerait la non-formation du composé (**I-3**) pourrait être corrélée à l'énergie de dissociation des liaisons. En effet, en ce qui concerne la liaison C-X aliphatique (X = halogène), plus nous descendons dans le tableau périodique, plus l'énergie de dissociation de cette liaison est faible (Tableau 3) [132].

Tableau 3 : Energie de liaison C-X aliphatique (X = F, Cl, Br ou I) (en kJ/Mol)

Aliphatique	F	Cl	Br	I
C	441	338	276	238

De plus, le chlore est un bon groupe partant stabilisant bien la charge négative. La liaison C-Cl aliphatique n'a donc aucun mal à se cliver dans le cas étudié. A l'inverse, la liaison C-F aliphatique est connue pour être extrêmement difficile à rompre au vu de son énergie de liaison assez importante. Sur la molécule **(3.1)**, étant donné que cette liaison C-F est même aromatique, son énergie de dissociation s'en retrouve encore plus élevée comme le montre le Tableau 4 ci-dessous [132].

Tableau 4 : Energie de liaison C-X aromatique (X = F, Cl, Br ou I) (en kJ/Mol)

Aromatique	F	Cl	Br	I
C	523	397	335	277

Le processus de clivage devient donc assez complexe, empêchant sûrement le bon déroulement de la cyclisation de **(I-3)**. Au vu des résultats de l'analyse élémentaire, nous émettons même une nouvelle hypothèse selon laquelle notre composé **(3.1)** se serait peut-être dimérisé comme indiqué sur la Figure 69 ci-dessous pour donner le 2,2'-thiobis(N-(4-bromo-2-fluorophényle)acétamide).

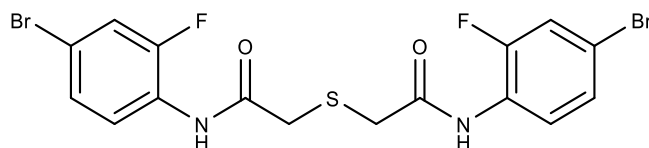


Figure 69 : Dimérisation du N-(4-bromo-2-fluorophényle)-2-chloroacétamide en 2,2'-thiobis(N-(4-bromo-2-fluorophényle)acétamide)

Etant donné que l'intermédiaire **(I-3)** n'a pu être synthétisé, la voie de synthèse n°3 n'a pas été poursuivie.

4.5. Résultats de la synthèse à partir du chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol

La voie de synthèse n°5 envisagée consistait à partir d'une autre aniline également substituée. Il s'agit du chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol (**5**). Ce composé attirera notre attention pour ces différents substituants. D'une part, au vu de l'explication sur la théorie des énergies de liaisons exposée à la section 4.4, la présence d'un chlore positionné en ortho pour l'étape de cyclisation était particulièrement intéressante. D'autre part, ce composé possède une fonction alcool en para de l'amine, ce qui le rend favorable à un couplage de Chan-Lam pour la fixation du groupement phénoxy recherché.

Souhaitant tout d'abord réaliser la cyclisation avant le couplage dans la synthèse totale (Fig. 60), nous avons décidé de commencer par protéger l'alcool phénolique afin d'éviter toutes réactions secondaires éventuelles avec ce dernier. Etant donné la présence d'une amine dans la molécule étudiée, nous ne voulions pas que cette dernière se retrouve également protégée pour lui permettre de réagir dans la deuxième étape de la synthèse totale. Nous avons donc choisi dans un premier temps de protéger l'alcool phénolique par un groupement silylé à savoir le TMS (Triméthylsilyle) ou le TBDMS (Tert-butyl diméthylsilyle). Malheureusement, pour une raison inconnue, aucune de ces deux protections ne s'opéra.

Dès lors, afin de synthétiser l'intermédiaire (**5.1**), nous avons opté pour le benzyle comme groupement protecteur selon la réaction de benzylation illustrée à la Figure 70. En travaillant en conditions équimolaires, nous espérons une protection sélective de la fonction phénolique.

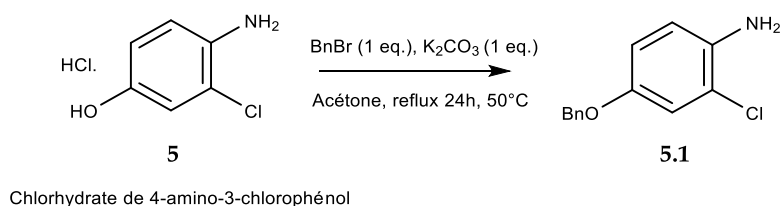


Figure 70 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé **5.1** en conditions équimolaires

A première vue, la réaction étudiée sembla se réaliser sans inconvénients et permis de récupérer une quantité importante du produit (**5.1**) (rendement = 84%). Afin de vérifier le succès de cette synthèse, nous avons réalisé un test colorimétrique au chlorure de Fer (III), test d'identification d'une fonction phénolique. Pour rappel, si un phénol se trouve dans la molécule étudiée, ce dernier réagit avec le FeCl₃ pour former un complexe coloré rouge-violet selon la réaction suivante (Fig. 71) :

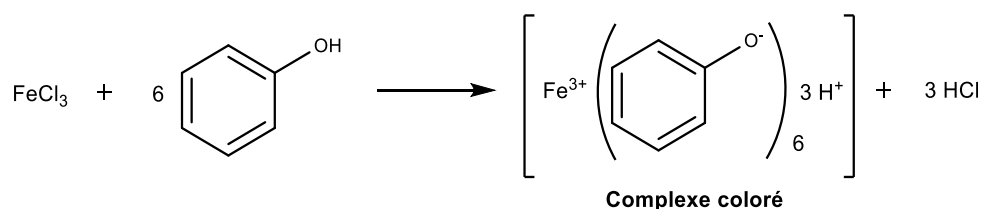


Figure 71 : Réaction du test au chlorure de Fer (III)

Dans le cadre de cette étape de la synthèse totale, ce test effectué sur l'intermédiaire (5.1) s'est révélé être négatif, attestant de la disparition d'un phénol libre et donc de sa protection par un benzyle (Fig. 73).

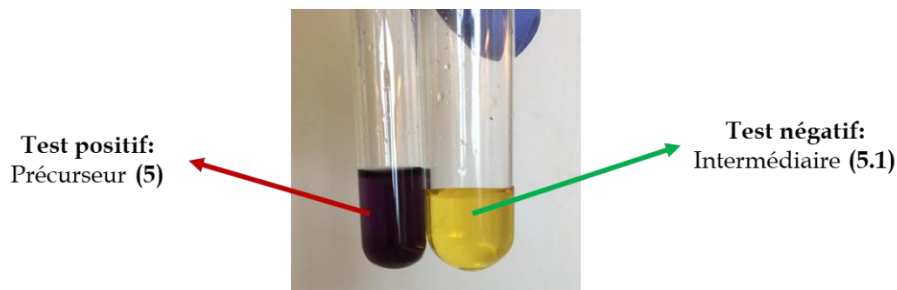


Figure 72 : Résultats du test au chlorure de Fer (III) sur l'intermédiaire 5.1

Cependant, les risques d'une benzylation de l'amine étaient importants car nous réalisons notre synthèse en milieu basique. Après analyse du spectre ^1H RMN de (5.1), nous nous sommes aperçus de la présence de 18 protons aromatiques, témoignant donc d'une double protection supplémentaire de l'amine par le groupement benzyle. Les résultats de l'analyse élémentaire, attestant d'un pourcentage plus important de carbone dans la molécule, confirmèrent également cette observation.

Nous avons dès lors choisi de relancer la réaction en diminuant le nombre d'équivalents de bromure de benzyle de moitié (Fig. 73). Etant donné le pKa de la fonction phénolique équivalent à 9 - 10 contre 4 - 5 pour l'amine, la protection de l'alcool devrait être privilégiée en milieu basique.

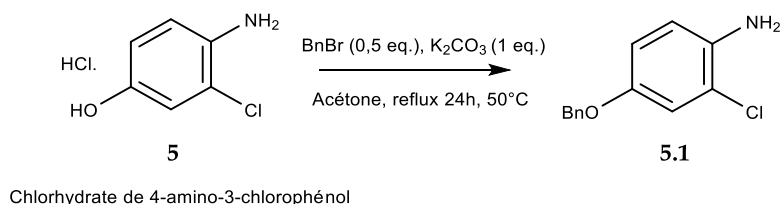


Figure 73 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé 5.1 en conditions non-équimolaires

Le rendement de cette réaction fut identique au précédent, soit 84%. Après un nouveau test au FeCl_3 négatif, et une première analyse ^1H RMN sur le produit obtenu encourageante, nous avons pu une nouvelle fois confirmer la protection du phénol. Par la suite, dans le but de vérifier si notre composé présentait bien une amine aromatique libre, nous avons décidé de réaliser un test colorimétrique au KMnO_4 . L'action de ce composé inorganique sur une amine primaire l'oxyde et la transforme en un composé nitré caractérisé par une coloration jaune.

Ce test fut donc effectué sur le composé **(5.1)** à partir d'une plaque de silice trempée dans une solution de KMnO_4 (Fig. 74).



Figure 74 : Résultat du test au KMnO_4 sur l'intermédiaire **5.1**

Le résultat obtenu suppose la présence d'une amine primaire aromatique libre au vu de la coloration jaune sur la plaque, caractérisant l'oxydation de cette amine en dérivé nitré. Cependant, l'analyse ^1H RMN de **(5.1)** purifié n'a pas pu être réalisée pour cause d'un problème technique. Le spectre n'est donc pas répertorié en annexe 9.2.ii.

Dans le but de former la benzothiazin-3-one (**I-5**), l'intermédiaire **(5.1)** devait subir une étape de cyclisation illustrée à la Figure 75.

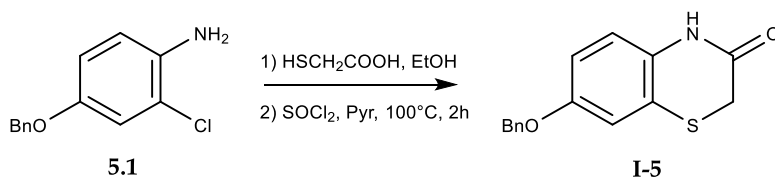


Figure 75 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé **I-5**

Malheureusement, le produit **(I-5)** souhaité n'a pas pu être synthétisé. Le problème pourrait être dû à un effet électronique du groupement NH_2 sur le cycle aromatique. En effet, ce dernier étant un groupement électro-donneur par effet mésomère, il enrichit le cycle en électrons, le rendant moins sujet à une substitution nucléophile par l'acide mercaptoacétique. Par manque de temps, la voie n°5 n'a pas été poursuivie.

4.6. Résultats de la synthèse à partir de la *p*-anisidine

N'ayant pas réussi à poursuivre la synthèse du composé d'intérêt (**VI**) à partir des deux anilines substituées (**3**) et (**5**), nous nous sommes penchés sur un nouveau précurseur : la *p*-anisidine (**2**). A l'inverse des deux autres anilines, la *p*-anisidine ne présente qu'un substituant en para de l'amine. Il s'agit d'un groupement méthoxy, c'est-à-dire d'un alcool protégé par un méthyle. Nous trouvons ce composé intéressant dans la mesure où le groupement méthoxy n'influencerait pas les premières étapes de la synthèse totale, jusqu'à sa transformation en alcool pour le couplage de Chan-Lam.

Au vu de la synthèse totale nécessitant comme troisième étape une cyclisation (Fig. 52), nous avons entrepris de débiter par une halogénéation sur le cycle aromatique, en l'occurrence une bromation, afin de synthétiser l'intermédiaire (**2.1**) (2-bromo-4-méthoxyaniline) à partir de la *p*-anisidine (**2**) (Fig. 76).

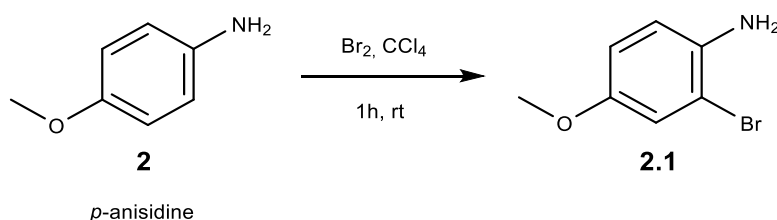


Figure 76 : Schéma réactionnel de la synthèse du composé **2.1**

La structure moléculaire de la *p*-anisidine comprend deux groupements électro-donneurs en para l'un de l'autre (CH₃O et NH₂). Etant électro-donneurs par effet mésomère, ces deux groupes orientent le substrat électrophile en ortho de leur position respective. Néanmoins, l'orientation choisie par le brome en ortho du NH₂ serait potentiellement privilégiée pour deux raisons.

Premièrement, cette orientation préférentielle pourrait être due à un effet électronique. En effet, l'azote étant moins électronégatif que l'oxygène, il délocalise plus rapidement sa paire libre qui interagit avec le système d'électrons π du cycle aromatique [133]. Cela rendrait le groupement NH₂ meilleur activant que le groupement CH₃O, et améliorerait plus efficacement la densité électronique du cycle.

La deuxième raison concernerait un effet stérique. Le groupement CH₃O étant plus volumineux à cause d'un nuage électronique plus large, il serait susceptible d'empêcher la fixation de l'atome de brome (atome assez volumineux également) sur ces positions voisines.

Malheureusement, la bromation du précurseur (**2**) n'aboutit pas à la formation de l'intermédiaire (**2.1**), et faute de temps, la voie de synthèse **n°2** n'a pas été poursuivie.

5. Conclusion

En connaissance des résultats de différentes publications sur les benzothiadiazines, ce travail de fin d'étude, traitant de la série des 1,4-benzothiazines 1,1-dioxydes, avait pour objectif la synthèse d'un dérivé benzothiazinique porteur d'un groupement phénoxy en position 7, ainsi que d'une chaîne éthyle fluorée en position 4 : la 4-(2-fluoroéthyle)-7-phénoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine 1,1-dioxyde (**VI**).

Dans cette optique, cinq voies de synthèse furent envisagées sur base de cinq précurseurs distincts : la voie n°1 à partir du 2-aminothiophénol (**1**), la voie n°2 à partir de la *p*-anisidine (**2**), la voie n°3 à partir de la 4-bromo-2-fluoroaniline (**3**), la voie n°4 à partir du 2-amino-6-méthoxybenzothiazole (**4**), et la voie n°5 à partir du chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol (**5**) (Fig. 77).

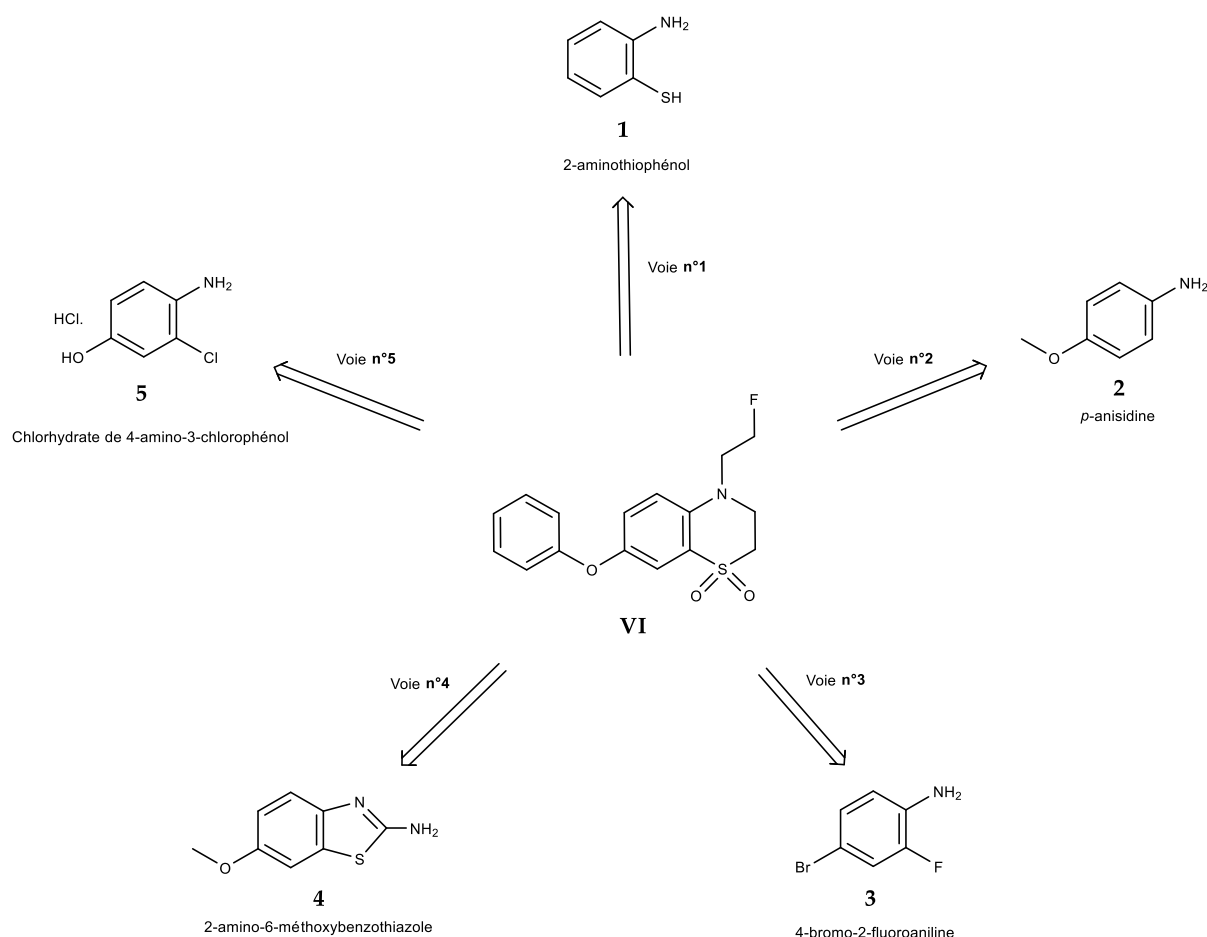


Figure 77 : Les cinq précurseurs utilisés pour chaque voie de synthèse

En débutant par le 2-aminothiophénol (**1**), il fut possible de synthétiser deux intermédiaires de synthèse à savoir le composé **I-1** et le composé **II-1a** avec des rendements acceptables. Par ailleurs, l'oxydation du composé **I-1** nous permet de déterminer l'oxydant le plus adéquat à utiliser (mCPBA) dans les autres voies de synthèse parmi une série de quatre agents testés.

Malheureusement, l'halogénéation en position 7 du composé **II-1a** visant à former le composé **II-1b** ne fonctionna pas et la synthèse totale dû être interrompue (Fig. 78).

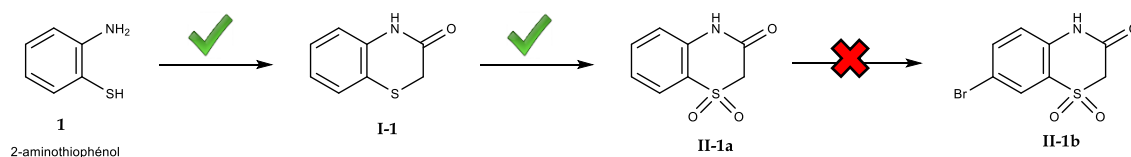


Figure 78 : Etat d'avancement de la voie n°1

La voie de synthèse n°2 constitue celle ayant été la moins investiguée. Pour cause, la bromation de la *p*-anisidine (**2**) comme première étape pour former l'intermédiaire **2.1** ne donna pas de résultats probants, et ce malgré l'application d'un mode opératoire spécifique au précurseur (**2**) (Fig. 79).

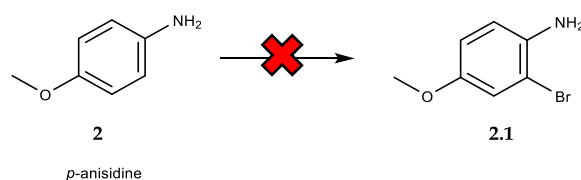


Figure 79 : Etat d'avancement de la voie n°2

En ce qui concerne la voie de synthèse n°3, l'utilisation de la 4-bromo-2-fluoroaniline (**3**) se révéla être un excellent précurseur pour l'étape d'acylation de l'amine, offrant un rendement de 86%. Cependant, l'intermédiaire cyclique (**II-3**) n'a pas pu être synthétisé (Fig. 80), probablement à cause de la présence d'une liaison C-F aromatique extrêmement difficile à cliver au vu de son énergie de liaison.

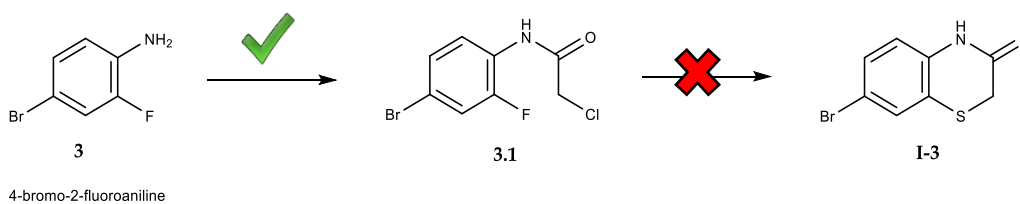


Figure 80 : Etat d'avancement de la voie n°3

Le précurseur utilisé comme point de départ de la voie n°4 à savoir le 2-amino-6-méthoxybenzothiazole (**4**) ne permet pas de former l'intermédiaire (**4.1**). En effet, après une analyse élémentaire de ce dernier, nous avons émis l'hypothèse qu'il s'agissait d'un composé dimérisé dû à la formation d'un pont disulfure (Fig. 81). Malgré une tentative de réduction par l'agent DTT, le pont disulfure ne se cliva pas et la synthèse totale fut interrompue.

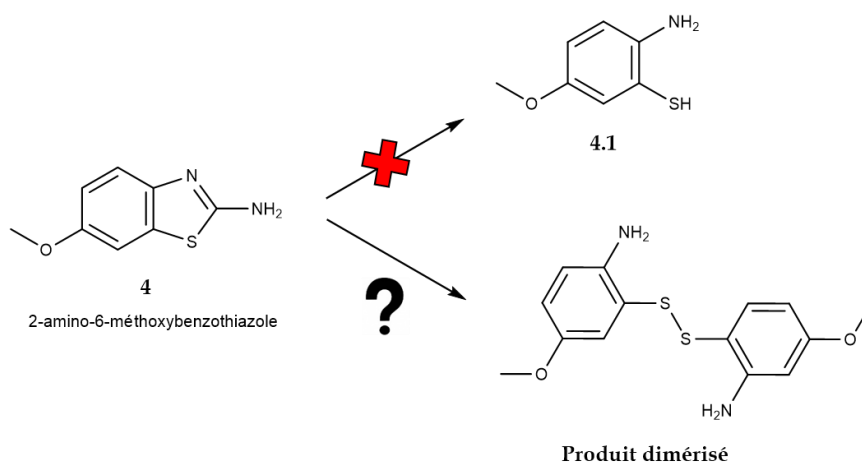


Figure 81 : Etat d'avancement de la voie n°4

Enfin, la voie n°5 permet de synthétiser l'intermédiaire **5.1** avec un rendement acceptable par une réaction consistant à protéger l'alcool phénolique de manière sélective. Malheureusement, la cyclisation de ce composé par l'acide mercaptoacétique et le SOCl_2 n'aboutit pas à la formation de l'intermédiaire **I-5** (Fig. 82). Par manque de temps, la synthèse totale ne fut pas poursuivie.

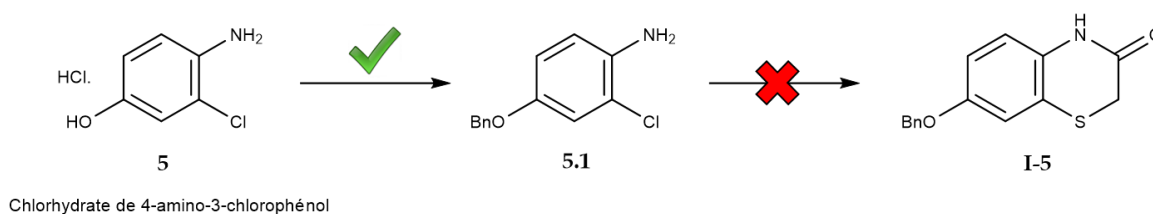


Figure 82 : Etat d'avancement de la voie n°5

6. Perspectives

Dans une perspective future, au vu des cinq voies de synthèses proposées, il serait intéressant de s'attarder sur chacune d'entre-elle et de les approfondir.

Premièrement, la voie **n°1** étant la plus attrayante par son nombre limité d'étapes intermédiaires, il serait intéressant d'investiguer les conditions de réactions idéales pour l'halogénéation du composé (**II-1a**), et ce, afin de pouvoir par la suite réaliser le couplage de Buchwald-Hartwig.

Deuxièmement, en ce qui concerne la voie de synthèse **n°2** et son précurseur, la *p*-anisidine (**2**), il serait intéressant de s'attarder sur la première étape de substitution électrophile sur aromatique et de déterminer, d'une part, les conditions propices à la bromation, ou d'autre part, de se concentrer sur une autre halogénéation comme une iodation. Cette dernière pourrait en l'occurrence faciliter ultérieurement la cyclisation du composé (**2.2**) en (**I-2**) par clivage de la liaison C-I aromatique.

Troisièmement, il serait judicieux de conserver la stratégie de synthèse de la voie **n°3**, mais de débiter par une aniline substituée en ortho par un atome d'iode et non plus par un atome de fluor pour la raison mentionnée précédemment.

Quatrièmement, au vu de l'attrait de la voie **n°4** synthétisant en premier lieu le 5-méthoxy-2-aminothiophénol (**4.1**), la découverte d'un milieu permettant à la fois de réduire le dimère formé puis d'effectuer la cyclisation assurerait la synthèse de l'intermédiaire **I-4**. Il serait donc avisé de s'y attarder.

Enfin, la cyclisation du composé **5.1** n'ayant pas abouti à la formation du l'intermédiaire **I-5**, il serait intéressant de modifier le précurseur employé et de démarrer la voie de synthèse **n°5** par un dérivé nitré pour une substitution nucléophile aromatique plus efficace due à un appauvrissement du cycle par NO₂.

7. Bibliographie

- (1) Carbol C., Kahle W., Leonhardt H., P. W. *Anatomie: Système Nerveux*, Flammarion.; Paris, **1979**.
- (2) Halterman, M. W. *Neuroscience*, 3rd Edition; D. Purves, G.J. Augustine, D. Fitzpatrick, W.C. Hall, A.-S. LaMantia, J.O. McNamara, and S. M. W., Ed.; Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology: Sunderland, **2005**; Vol. 64.
- (3) Le système nerveux ! - Pacôme LEON
http://pacomeleon.re/wordpress/?page_id=969 (accessed Mar 10, 2019).
- (4) Delmas A., R. H. *Anatomie Humaine: Membres, Systèmes Nerveux Central*, Masson.; Paris, **1984**.
- (5) Qu'est-ce que les systèmes nerveux sympathique et parasymphatique ? | Psychomédia <http://www.psychomedia.qc.ca/neurologie/2009-07-26/qu-est-ce-que-les-systemes-nerveux-symphatique-et-parasymphatique> (accessed Mar 10, 2019).
- (6) Reece, J. B.; Campbell, N. A. *Campbell Biologie*, 9e éd.; ERPI: Paris, **2012**.
- (7) La transmission de l'influx nerveux - phénomène de nature électrique | Le Corps Humain <https://lecorpshumain.fr/fonctionnement-du-corps/la-transmission-de-linflux-nerveux/la-transmission-de-linflux-nerveux-phenomene-de-nature-electrique.html> (accessed Mar 17, 2019).
- (8) Les neurones pour apprendre <https://sciences-cognitives.fr/les-neurones-pour-apprendre/> (accessed Mar 17, 2019).
- (9) Meunier, A. *Méthodes Analytiques Pour La Détection de Phénomènes Biologiques de Sécrétion à l'échelle de La Cellule Unique.*, Pierre et Marie Curie, **2011**.
- (10) Caire, M. J.; Varacallo, M. *Physiology, Synapse*; StatPearls Publishing, **2019**.
- (11) Südhof, T. C. The Presynaptic Active Zone. *Neuron* **2012**, 75 (1), 11-25.
- (12) Pfeuty, B. *Rôles Des Synapses Électriques Dans La Synchronisation Neuronale : Une Étude Théorique*, Pierre et Marie Curie - Paris VI, **2005**.
- (13) Mason, K., Losos, J. & Singer, S. *Biology 9th Edition*, 9th Editio.; New York, **2011**.
- (14) Tekle, E.; Astumian, R. D.; Chock, P. B. Electro-Permeabilization of Cell Membranes: Effect of the Resting Membrane Potential. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, 172 (1), 282-287.
- (15) Pinterest <https://www.pinterest.com/pin/309833649350511238/> (accessed Mar 17, 2019).
- (16) Snyder, S. H.; Brener, P. *Les Drogues et Le Cerveau : Utilité et Méfaits Des Médicaments Du Cerveau; Pour la Science*: Paris, **1987**.

- (17) Südhof, T. C. Towards an Understanding of Synapse Formation. *Neuron* **2018**, 100 (2), 276–293.
- (18) Potentiel d'action et synapses - Amnésie et mémoire <https://sites.google.com/site/amnesieetmemoire/home/fonctionnement-de-la-memoire/potentiel-d-action-et-synapses> (accessed Mar 17, 2019).
- (19) Thiry Marc, Rigo Pierre, R. S. *Biologie Cellulaire - Exercices et Méthodes - 2nd Edition*; DUNOD, Ed.; Paris, **2016**.
- (20) Zeisel, S. H.; Blusztajn, J. K. Choline and Human Nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* **1994**, 14 (1), 269–296.
- (21) Monnier, M.; Romanowski, W. Les Systèmes Cholinoceptifs Cérébraux – Actions de l'acétylcholine, de La Physostigmine, Pilocarpine et de Gaba. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1962**, 14 (4), 486–500.
- (22) Sedlak, T. W.; Paul, B. D.; Parker, G. M.; Hester, L. D.; Snowman, A. M.; Taniguchi, Y.; Kamiya, A.; Snyder, S. H.; Sawa, A. The Glutathione Cycle Shapes Synaptic Glutamate Activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2019**, 116 (7), 2701–2706.
- (23) Tonel, M. Z.; González-Durruthy, M.; Zanella, I.; Fagan, S. B. Interactions of Graphene Derivatives with Glutamate-Neurotransmitter: A Parallel First Principles - Docking Investigation. *J. Mol. Graph. Model.* **2019**, 88, 121–127.
- (24) Herring, B. E.; Silm, K.; Edwards, R. H.; Nicoll, R. A. Is Aspartate an Excitatory Neurotransmitter? *J. Neurosci.* **2015**, 35 (28), 10168–10171.
- (25) Ochoa-de la Paz, L.; Zenteno, E.; Guliás-Cañizo, R.; Quiroz-Mercado, H. Taurine and GABA Neurotransmitter Receptors, a Relationship with Therapeutic Potential? *Expert Rev. Neurother.* **2019**, 1–3.
- (26) Gamlin, C. R.; Yu, W.-Q.; Wong, R. O. L.; Hoon, M. Assembly and Maintenance of GABAergic and Glycinergic Circuits in the Mammalian Nervous System. *Neural Dev.* **2018**, 13 (1), 12.
- (27) Imtiaz, S.; Ikram, H.; Ayaz, M.; Qadir, M. I.; Muhammad, S. A. Effect of Glycine: Studying Memory and Behavioral Changes in Mice. *Pak. J. Pharm. Sci.* **2018**, 31 (5), 1943–1949.
- (28) Lackovic, Z. Neurotransmitters and Their Receptors - 2003. *EJIFCC* **2004**, 15 (3), 61–67.
- (29) López-Corcuera, B.; Geerlings, A.; Aragón, C. Glycine Neurotransmitter Transporters: An Update. *Mol. Membr. Biol.* **2001**, 18 (1), 13–20.
- (30) Yeh, C.-H.; Hsiao, Y.-J.; Jiang, J.-C. Dopamine Sensing by Boron and Nitrogen Co-Doped Single-Walled Carbon Nanotubes: A First-Principles Study. *Appl. Surf. Sci.* **2019**, 473, 59–64.
- (31) Wei, X.; Zhang, Z.; Wang, Z. A Simple Dopamine Detection Method Based on Fluorescence Analysis and Dopamine Polymerization. *Microchem. J.* **2019**, 145, 55–58.

- (32) Missale, C.; Nash, S. R.; Robinson, S. W.; Jaber, M.; Caron, M. G. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol. Rev.* **1998**, 78 (1), 189–225.
- (33) Zhou, X.; Qin, M.; Zhu, J.; Wang, C.; Zhu, G.; Wang, H.; Yang, L. Rapid and Sensitive Surface-enhanced Resonance Raman Spectroscopy Detection for Norepinephrine in Biofluids. *J. Raman Spectrosc.* **2019**, 50 (3), 314–321.
- (34) Eftaiha, A. F.; Mustafa, F. M.; Alsoubani, F.; Assaf, K. I.; Qaroush, A. K. A Catecholamine Neurotransmitter: Epinephrine as a CO₂ Wet Scrubbing Agent. *Chem. Commun.* **2019**, 55 (24), 3449–3452.
- (35) Kim, K. S.; Kim, M. A.; Sohn, Y. C. Molecular Characterization, Expression Analysis, and Functional Properties of Multiple 5-Hydroxytryptamine Receptors in Pacific Abalone (*Haliotis Discus Hannai*). *Gen. Comp. Endocrinol.* **2019**, 276, 52–59.
- (36) Yaffe, D.; Forrest, L. R.; Schuldiner, S. The Ins and Outs of Vesicular Monoamine Transporters. *J. Gen. Physiol.* **2018**, 150 (5), 671–682.
- (37) Snyder, S. H. Nitric Oxide: First in a New Class of Neurotransmitters? *Science* (80-.). **1992**, 257, 494–496.
- (38) Purves, D.; Augustine, G. J.; Fitzpatrick, D.; Katz, L. C.; LaMantia, A.-S.; McNamara, J. O.; Williams, S. M. *Neuroscience, 2nd Edition*; Sinauer Associates, **2001**.
- (39) Yeagle, P. *The Membranes of Cells - 3rd Edition*; **2016**.
- (40) Système nerveux/Système complexe – Épilepsie
<https://lepilepsie.wordpress.com/systeme-nerveuxsysteme-complexe/>
 (accessed Apr 7, 2019).
- (41) Charlier, C. *Chimie Toxicologique, Partim I TOXI0341-3*; Liège, **2018**.
- (42) Raven, P.; Johnson, G.; Mason, K.; Losos, J.; Singer, S. *Biology - 11th Edition*; McGraw-Hill College, **2016**.
- (43) Purves, D.; Augustine, G. J.; Fitzpatrick, D.; Coquery, J.-M.; Tajeddine, N.; Gailly, P.; Volterra, A.; Jeannerod, M. *Neurosciences - 5e Édition*; De Boeck Supérieur, **2015**.
- (44) Bourdain, F.; Fontaine, B. Canaux Ioniques Dépendants Du Voltage et Maladies Neuromusculaires. *EMC - Neurol.* **2005**, 2 (4), 403–429.
- (45) Montini, G.; Booker, J.; Sula, A.; Wallace, B. A. Comparisons of Voltage-Gated Sodium Channel Structures with Open and Closed Gates and Implications for State-Dependent Drug Design. *Biochem. Soc. Trans.* **2018**, 46 (6), 1567–1575.
- (46) de la Rosa, D. A.; Canessa, C. M.; Fyfe, G. K.; Zhang, P. Structure and Regulation of Amiloride-Sensitive Sodium Channels. *Annu. Rev. Physiol.* **2000**, 62 (1), 573–594.
- (47) Cestèle, S.; Mantegazza, M. Canaux Sodiques et Canalopathies : Douleurs Neuropathiques, Épilepsies, Migraine. *Douleur et Analgésie* **2016**, 29 (4), 212–220.

- (48) Alloui, A.; Busserolles, J.; Lazdunski, M.; Eschalier, A. Canaux Potassiques TREK-1 : Cibles Moléculaires Pour La Découverte de Nouveaux Antalgiques ? *Douleur et Analgésie* **2008**, 21 (4), 215–220.
- (49) Mazzuca, M.; Lesage, F. Canaux Potassiques, Maladies Héréditaires et Acquisées. *La Rev. Médecine Interne* **2007**, 28 (8), 576–579.
- (50) Nichols, C. G.; Lee, S.-J. Polyamines and Potassium Channels: A 25-Year Romance. *J. Biol. Chem.* **2018**, 293 (48), 18779–18788.
- (51) Grandi, E.; Sanguinetti, M. C.; Bartos, D. C.; Bers, D. M.; Chen-Izu, Y.; Chiamvimonvat, N.; Colecraft, H. M.; Delisle, B. P.; Heijman, J.; Navedo, M. F.; et al. Potassium Channels in the Heart: Structure, Function and Regulation. *J. Physiol.* **2017**, 595 (7), 2209–2228.
- (52) Djata Cabral, M.; Gomes, B.; Savignac, M.; Moreau, M.; Leclerc, C.; Pelletier, L. [A Role for Voltage-Dependent Related Ca²⁺ Channels in Calcium Signaling of T Lymphocytes]. *Med. Sci. (Paris)*. **2007**, 23 (2), 136–138.
- (53) Bulley, S.; Jaggar, J. H. Cl⁻ Channels in Smooth Muscle Cells. *Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol.* **2014**, 466 (5), 861–872.
- (54) Bras, Y. Le. Étude Génétique et Génomique de La Réponse à Un Changement de Salinité Chez La Truite Arc-En-Ciel *Oncorhynchus Mykiss*, Université Rennes 1, **2010**.
- (55) Gielen, M. Fonctionnement Des Récepteurs-Canaux Du Glutamate. *médecine/sciences* **2010**, 26 (1), 65–72.
- (56) Henley, J. M.; Wilkinson, K. A. Synaptic AMPA Receptor Composition in Development, Plasticity and Disease. *Nat. Rev. Neurosci.* **2016**, 17 (6), 337–350.
- (57) Cheng, G.-R.; Li, X.-Y.; Xiang, Y.-D.; Liu, D.; McClintock, S. M.; Zeng, Y. The Implication of AMPA Receptor in Synaptic Plasticity Impairment and Intellectual Disability in Fragile X Syndrome. *Physiol. Res.* **2017**, 66 (5), 715–727.
- (58) Gouaux, E. Structure and Function of AMPA Receptors. *J. Physiol.* **2004**, 554 (Pt 2), 249–253.
- (59) Larsen, A. P.; Francotte, P.; Frydenvang, K.; Tapken, D.; Goffin, E.; Fraikin, P.; Caignard, D.-H.; Lestage, P.; Danober, L.; Pirotte, B.; et al. Synthesis and Pharmacology of Mono-, Di-, and Trialkyl-Substituted 7-Chloro-3,4-Dihydro-2 H -1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides Combined with X-Ray Structure Analysis to Understand the Unexpected Structure–Activity Relationship at AMPA Receptors. *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, 7 (3), 378–390.
- (60) Wu, Q. J.; Tymianski, M. Targeting NMDA Receptors in Stroke: New Hope in Neuroprotection. *Mol. Brain* **2018**, 11 (1), 15.
- (61) Kumar, A.; Foster, T. C. Alteration in NMDA Receptor Mediated Glutamatergic Neurotransmission in the Hippocampus During Senescence. *Neurochem. Res.* **2019**, 44 (1), 38–48.

- (62) La moelle épinière | Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne <https://palli-science.com/3-la-moelle-epiniere> (accessed Apr 12, 2019).
- (63) Evans, A. J.; Gurung, S.; Henley, J. M.; Nakamura, Y.; Wilkinson, K. A. Exciting Times: New Advances Towards Understanding the Regulation and Roles of Kainate Receptors. *Neurochem. Res.* **2019**, *44* (3), 572–584.
- (64) Møllerud, S.; Frydenvang, K.; Pickering, D. S.; Kastrup, J. S. Lessons from Crystal Structures of Kainate Receptors. *Neuropharmacology* **2017**, *112*, 16–28.
- (65) Bin, N.-R.; Huang, M.; Sugita, S. Investigating the Role of SNARE Proteins in Trafficking of Postsynaptic Receptors Using Conditional Knockouts. *Neuroscience* **2018**.
- (66) O'Neill, M. J.; Bleakman, D.; Zimmerman, D. M.; Nisenbaum, E. S. AMPA Receptor Potentiators for the Treatment of CNS Disorders. *Curr. Drug Targets. CNS Neurol. Disord.* **2004**, *3* (3), 181–194.
- (67) Wang, X.; McCoy, P. A.; Rodriguiz, R. M.; Pan, Y.; Je, H. S.; Roberts, A. C.; Kim, C. J.; Berrios, J.; Colvin, J. S.; Bousquet-Moore, D.; et al. Synaptic Dysfunction and Abnormal Behaviors in Mice Lacking Major Isoforms of Shank3. *Hum. Mol. Genet.* **2011**, *20* (15), 3093–3108.
- (68) Goff, D. C.; Leahy, L.; Berman, I.; Posever, T.; Herz, L.; Leon, A. C.; Johnson, S. A.; Lynch, G. A Placebo-Controlled Pilot Study of the Ampakine CX516 Added to Clozapine in Schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2001**, *21* (5), 484–487.
- (69) Jamain, S.; Quach, H.; Betancur, C.; Råstam, M.; Colineaux, C.; Gillberg, I. C.; Soderstrom, H.; Giros, B.; Leboyer, M.; Gillberg, C.; et al. Mutations of the X-Linked Genes Encoding Neuroligins NLGN3 and NLGN4 Are Associated with Autism. *Nat. Genet.* **2003**, *34* (1), 27–29.
- (70) Drapeau Christian. *Le Pouvoir Insoupçonné Des Cellules Souches, De l'Homme.*; Montreal, **2010**.
- (71) La maladie d'Alzheimer - Ligue Alzheimer ASBL <https://alzheimer.be/la-maladie-dalzheimer/> (accessed Apr 13, 2019).
- (72) Oliver, D. M. A.; Reddy, P. H. Small Molecules as Therapeutic Drugs for Alzheimer's Disease. *Mol. Cell. Neurosci.* **2019**, *96*, 47–62.
- (73) LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX!
http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_cl/d_08_cl_alz/d_08_cl_alz.html (accessed Apr 13, 2019).
- (74) Calhoun, A.; King, C.; Khoury, R.; Grossberg, G. T. An Evaluation of Memantine ER + Donepezil for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Expert Opin. Pharmacother.* **2018**, *19* (15), 1711–1717.
- (75) Robinson, D. M.; Keating, G. M. Memantine: A Review of Its Use in Alzheimer's Disease. *Drugs* **2006**, *66* (11), 1515–1534.

- (76) Esposito, Z.; Belli, L.; Toniolo, S.; Sancesario, G.; Bianconi, C.; Martorana, A. Amyloid β , Glutamate, Excitotoxicity in Alzheimer's Disease: Are We on the Right Track? *CNS Neurosci. Ther.* **2013**, *19* (8), 549–555.
- (77) Yao, L.; Zhou, Q. Enhancing NMDA Receptor Function: Recent Progress on Allosteric Modulators. *Neural Plast.* **2017**, *2017*, 2875904.
- (78) Cui, X.; Guo, Y.; Fang, J.; Shi, C.; Suo, N.; Zhang, R.; Xie, X. Donepezil, a Drug for Alzheimer's Disease, Promotes Oligodendrocyte Generation and Remyelination. *Acta Pharmacol. Sin.* **2019**, *1*.
- (79) Terada, K.; Migita, K.; Matsushima, Y.; Sugimoto, Y.; Kamei, C.; Matsumoto, T.; Mori, M.; Matsunaga, K.; Takata, J.; Karube, Y. Cholinesterase Inhibitor Rivastigmine Enhances Nerve Growth Factor-Induced Neurite Outgrowth in PC12 Cells via Sigma-1 and Sigma-2 Receptors. *PLoS One* **2018**, *13* (12), e0209250.
- (80) Liu, Y.; Zhang, Y.; Zheng, X.; Fang, T.; Yang, X.; Luo, X.; Guo, A.; Newell, K. A.; Huang, X.-F.; Yu, Y. Galantamine Improves Cognition, Hippocampal Inflammation, and Synaptic Plasticity Impairments Induced by Lipopolysaccharide in Mice. *J. Neuroinflammation* **2018**, *15* (1), 112.
- (81) Brogi, S.; Campiani, G.; Brindisi, M.; Butini, S. Allosteric Modulation of Ionotropic Glutamate Receptors: An Outlook on New Therapeutic Approaches To Treat Central Nervous System Disorders. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10* (3), 228–236.
- (82) Watkins, J. C.; Jane, D. E. The Glutamate Story. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *147 Suppl* (Suppl 1), S100-8.
- (83) Gielen, M. Fonctionnement Des Récepteurs-Canaux Du Glutamate. *médecine/sciences* **2010**, *26* (1), 65–72.
- (84) Zarate, C. A.; Manji, H. K.; Manji, H. K. The Role of AMPA Receptor Modulation in the Treatment of Neuropsychiatric Diseases. *Exp. Neurol.* **2008**, *211* (1), 7–10.
- (85) Goffin, E.; Drapier, T.; Larsen, A. P.; Geubelle, P.; Ptak, C. P.; Laulumaa, S.; Rovinskaja, K.; Gilissen, J.; Tullio, P. de; Olsen, L.; et al. 7-Phenoxy-Substituted 3,4-Dihydro-2 H -1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides as Positive Allosteric Modulators of α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid (AMPA) Receptors with Nanomolar Potency. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (1), 251–264.
- (86) Danysz, W. CX-516 Cortex Pharmaceuticals. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2002**, *3* (7), 1081–1088.
- (87) van Beugen, B. J.; Qiao, X.; Simmons, D. H.; De Zeeuw, C. I.; Hansel, C. Enhanced AMPA Receptor Function Promotes Cerebellar Long-Term Depression Rather than Potentiation. *Learn. Mem.* **2014**, *21* (12), 662–667.
- (88) Lauterborn, J. C.; Truong, G. S.; Baudry, M.; Bi, X.; Lynch, G.; Gall, C. M. Chronic Elevation of Brain-Derived Neurotrophic Factor by Ampakines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *307* (1), 297–305.

- (89) Wilkinson, S. T.; Sanacora, G. A New Generation of Antidepressants: An Update on the Pharmaceutical Pipeline for Novel and Rapid-Acting Therapeutics in Mood Disorders Based on Glutamate/GABA Neurotransmitter Systems. *Drug Discov. Today* **2019**, *24* (2), 606–615.
- (90) Morrow, J. A.; Maclean, J. K. F.; Jamieson, C. Recent Advances in Positive Allosteric Modulators of the AMPA Receptor. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2006**, *9* (5), 571–579.
- (91) E. Ward, S.; Harries, M. Recent Advances in the Discovery of Selective AMPA Receptor Positive Allosteric Modulators. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17* (30), 3503–3513.
- (92) Zarate, C. A.; Manji, H. K. The Role of AMPA Receptor Modulation in the Treatment of Neuropsychiatric Diseases. *Exp. Neurol.* **2008**, *211* (1), 7–10.
- (93) Quirk, J. C.; Nisenbaum, E. S. LY404187: A Novel Positive Allosteric Modulator of AMPA Receptors. *CNS Drug Rev.* **2002**, *8* (3), 255–282.
- (94) Trzepacz, P. T.; Cummings, J.; Konechnik, T.; Forrester, T. D.; Chang, C.; Dennehy, E. B.; Willis, B. A.; Shuler, C.; Tabas, L. B.; Lyketsos, C. Mibampator (LY451395) Randomized Clinical Trial for Agitation/Aggression in Alzheimer's Disease. *Int. Psychogeriatrics* **2013**, *25* (05), 707–719.
- (95) Pirotte B, Fontaine J, L. P. Recent Advances in the Chemistry of Potassium Channel Openers. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 573–582.
- (96) Yamada, K. A.; Tang, C. M. Benzothiadiazides Inhibit Rapid Glutamate Receptor Desensitization and Enhance Glutamatergic Synaptic Currents. *J. Neurosci.* **1993**, *13* (9), 3904–3915.
- (97) Thompson, D. M.; Guidotti, A.; DiBella, M.; Costa, E. 7-Chloro-3-Methyl-3,4-Dihydro-2H-1,2,4-Benzothiadiazine S,S-Dioxide (IDRA 21), a Congener of Aniracetam, Potently Abates Pharmacologically Induced Cognitive Impairments in Patas Monkeys. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1995**, *92* (17), 7667–7671.
- (98) Pirotte, B.; Podona, T.; Diouf, O.; de Tullio, P.; Lebrun, P.; Dupont, L.; Somers, F.; Delarge, J.; Morain, P.; Lestage, P.; et al. 4 H -1,2,4-Pyridothiadiazine 1,1-Dioxides and 2,3-Dihydro-4 H -1,2,4-Pyridothiadiazine 1,1-Dioxides Chemically Related to Diazoxide and Cyclothiazide as Powerful Positive Allosteric Modulators of (R / S)-2-Amino-3-(3-Hydroxy-. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (16), 2946–2959.
- (99) Pirotte, B.; Francotte, P.; Goffin, E.; de Tullio, P. AMPA Receptor Positive Allosteric Modulators: A Patent Review. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2013**, *23* (5), 615–628.
- (100) Pirotte, B.; Francotte, P.; Goffin, E.; Fraikin, P.; Danober, L.; Lesur, B.; Botez, I.; Caignard, D.-H.; Lestage, P.; de Tullio, P. Ring-Fused Thiadiazines as Core Structures for the Development of Potent AMPA Receptor Potentiators. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17* (30), 3575–3582.

- (101) Francotte, P.; de Tullio, P.; Podona, T.; Diouf, O.; Fraikin, P.; Lestage, P.; Danober, L.; Thomas, J.-Y.; Caignard, D.-H.; Pirotte, B. Synthesis and Pharmacological Evaluation of a Second Generation of Pyridothiadiazine 1,1-Dioxides Acting as AMPA Potentiators. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16* (23), 9948–9956.
- (102) Francotte, P.; Nørholm, A.-B.; Deva, T.; Olsen, L.; Frydenvang, K.; Goffin, E.; Fraikin, P.; de Tullio, P.; Challal, S.; Thomas, J.-Y.; et al. Positive Allosteric Modulators of 2-Amino-3-(3-Hydroxy-5-Methylisoxazol-4-Yl)Propionic Acid Receptors Belonging to 4-Cyclopropyl-3,4-Dihydro-2 H -1,2,4-Pyridothiadiazine Dioxides and Diversely Chloro-Substituted 4-Cyclopropyl-3,4-Dihydro-2 H. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (22), 9539–9553.
- (103) Francotte, P.; Tullio, P. de; Goffin, E.; Dintilhac, G.; Graindorge, E.; Fraikin, P.; Lestage, P.; Danober, L.; Thomas, J.-Y.; Daniel-Henri Caignard, A.; et al. Design, Synthesis, and Pharmacology of Novel 7-Substituted 3,4-Dihydro-2H-1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides as Positive Allosteric Modulators of AMPA Receptors†. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (13), 3153–3157.
- (104) Battisti, U. M.; Jozwiak, K.; Cannazza, G.; Puia, G.; Stocca, G.; Braghiroli, D.; Parenti, C.; Brasili, L.; Carrozzo, M. M.; Citti, C.; et al. 5-Arylbenzothiadiazine Type Compounds as Positive Allosteric Modulators of AMPA/Kainate Receptors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3* (1), 25–29.
- (105) Nørholm, A.-B.; Francotte, P.; Olsen, L.; Krintel, C.; Frydenvang, K.; Goffin, E.; Challal, S.; Danober, L.; Botez-Pop, I.; Lestage, P.; et al. Synthesis, Pharmacological and Structural Characterization, and Thermodynamic Aspects of GluA2-Positive Allosteric Modulators with a 3,4-Dihydro-2 H -1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxide Scaffold. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (21), 8736–8745.
- (106) Cordi, A.; Desos, P.; Lestage, P. Benzothia(Dia)Zine Derivatives and Their Use as AMPA Modulators. *U.S. Patent WO03053947 (A1)*, **2003**.
- (107) Cordi Alex, Desos Patrice, L. P. Benzothiazine and Benzothiadiazine Derivatives, Method for Preparing Same and Pharmaceutical Compositions Containing Same. *US7262189B2*, December 20, **2002**.
- (108) Sebbar, N. K.; Mekhzoum, M. E. M.; Essassi, E. M.; Zerzouf, A.; Talbaoui, A.; Bakri, Y.; Saadi, M.; Ammari, L. El. Novel 1,4-Benzothiazine Derivatives: Synthesis, Crystal Structure, and Anti-Bacterial Properties. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42* (9), 6845–6862.
- (109) Satbir, Mor; Savita, Nagoria; Suchita, Sindhu; Virender, S. Synthesis and Biological Activities of 1,4-Benzothiazine Derivatives: An Overview. *Chem. Biol. Interface* **2017**, *7* (1), 1–18.
- (110) Venkatesh, R.; Kasaboina, S.; Bidayat, D.; Nikhil Kumar, U.; Jain, N.; Tangeda, S. J.; Bantu, R.; Janardhan, S.; Nagarapu, L. Novel Benzothiazine-Piperazine Derivatives by Peptide-Coupling as Potential Anti-Proliferative Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (2), 354–359.

- (111) Kondratyev, A. S.; Shteingarts, V. D.; Litvak, V. V.; Tretyakov, E. V.; Tkachev, A. V. Domino Reaction of (2-Haloethyl)Polyfluorophenyl Sulfides, Sulfoxides, and Sulfones with Ammonia or Amines: One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydro-2H-1,4-Benzothiazines Polyfluorinated at the Benzene Ring and the Corresponding 1-Oxides and 1,1-Dioxides. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53* (12), 1350–1361.
- (112) Manos-Turvey, A.; Becker, G.; Francotte, P.; Serrano, M. E.; Luxen, A.; Pirotte, B.; Plenevaux, A.; Lemaire, C. Fully Automated Synthesis and Evaluation of [18F]BPAM121: Potential of an AMPA Receptor Positive Allosteric Modulator as PET Radiotracer. *ChemMedChem* **2019**, *14* (7), 788–795.
- (113) Miao, C.; Dong, F.; Jia, L.; Li, W.; Wang, M.; Zheng, Q.-H.; Xu, Z. Radiosynthesis of a Carbon-11-Labeled AMPAR Allosteric Modulator as a New PET Radioligand Candidate for Imaging of Alzheimer's Disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29* (10), 1177–1181.
- (114) Sebbar, Nada Kheira; Ellouz, Mohamed; Zerzouf, Abdelfettah; Essassi, E. M. Synthesis of New [1,4]-Benzothiazine Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *14* (1), 56–62.
- (115) Francotte, P. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Cognitive Enhancers Acting through the Potentiation of the AMPA Receptors, Liege, **2008**.
- (116) Tanemura, K.; Suzuki, T.; Nishida, Y.; Satsumabayashi, K.; Horaguchi, T. Halogenation of Aromatic Compounds by *N*-Chloro-, *N*-Bromo-, and *N*-Iodosuccinimide. *Chem. Lett.* **2003**, *32* (10), 932–933.
- (117) Burgos, C. H.; Barder, T. E.; Huang, X.; Buchwald, S. L. Significantly Improved Method for the Pd-Catalyzed Coupling of Phenols with Aryl Halides: Understanding Ligand Effects. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (26), 4321–4326.
- (118) Bagmanov, B. T. Effect of Structural Factors and Solvent Nature in Bromination of Anilines. *Russ. J. Appl. Chem.* **2009**, *82* (9), 1570–1576.
- (119) Francotte, P.; Goffin, E.; Fraikin, P.; Lestage, P.; Van Heugen, J.-C.; Gillotin, F.; Danober, L.; Thomas, J.-Y.; Chiap, P.; Caignard, D.-H.; et al. New Fluorinated 1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides: Discovery of an Orally Active Cognitive Enhancer Acting through Potentiation of the 2-Amino-3-(3-Hydroxy-5-Methylisoxazol-4-yl)Propionic Acid Receptors. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (4), 1700–1711.
- (120) Feskov, I. O.; Chernykh, A. V.; Kuchkovska, Y. O.; Daniliuc, C. G.; Kondratov, I. S.; Grygorenko, O. O. 3-((Hetero)Cyclobutyl)Azetidines, "Stretched" Analogues of Piperidine, Piperazine, and Morpholine: Advanced Building Blocks for Drug Discovery. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (3), 1363–1371.
- (121) Wanich, S.; Yenjai, C. Amino and Nitro Derivatives of 5,7-Dimethoxyflavone from *Kaempferia Parviflora* and Cytotoxicity against KB Cell Line. *Arch. Pharm. Res.* **2009**, *32* (9), 1185–1189.

- (122) Tzanopoulou, S.; Sagnou, M.; Paravatou-Petsotas, M.; Gourni, E.; Loudos, G.; Xanthopoulos, S.; Lafkas, D.; Kiaris, H.; Varvarigou, A.; Pirmettis, I. C.; et al. Evaluation of Re and ^{99m}Tc Complexes of 2-(4'-Aminophenyl)Benzothiazole as Potential Breast Cancer Radiopharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (12), 4633–4641.
- (123) J. Brad Shotwell; Evan S. Krygowski; John Hines; Brian Koh; Elliott W. D. Huntsman; Hui Won Choi; John S. Schneekloth, J.; John L. Wood, A.; Craig M. Crews. Total Synthesis of Luminacin D. *Org. Lett.* **2002**, *4* (18), 3087–3089.
- (124) Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Fringuelli, R.; Mascellani, G.; Pagella, P.; Palmioli, M.; Segre, G.; Terni, P. Quinolonecarboxylic Acids. 2. Synthesis and Antibacterial Evaluation of 7-Oxo-2,3 Dihydro-7H-Pyrido[1,2,3-de][1,4]Benzothiazine-6-Carboxylic Acids. *J. Med. Chem.* **1987**, *30* (3), 465–473.
- (125) Sajiki, H.; Kuno, H.; Hirota, K. Chemoselective Inhibition of the Hydrogenolysis of the MPM Protective Group for Phenolic Hydroxy Functions Using a PdC-Pyridine Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (3), 399–402.
- (126) Shaabani, A.; Tavasoli-Rad, F.; Lee, D. G. Potassium Permanganate Oxidation of Organic Compounds. *Synth. Commun.* **2005**, *35* (4), 571–580.
- (127) Ali, M. H.; Bohnert, G. J. Chemoselective Oxidation of Sulfides to Sulfones with Magnesium Monoperoxyphthalate (MMPP) On Silica Gel Support in Methylene Chloride Solvent. *Synth. Commun.* **1998**, *28* (16), 2983–2998.
- (128) Gautam, N.; Dixit, Y.; Dixit, R.; Gupta, S. K.; Gautam, D. C. An Efficient Synthesis and Antimicrobial Studies of Bioactive 4H-1,4-Benzothiazine and Their Sulfone Derivatives. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **2013**, *188* (8), 1127–1136.
- (129) Bauer, I.; Knölker, H.-J. Iron Catalysis in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (9), 3170–3387.
- (130) Hirose, W.; Sato, K.; Matsuda, A. Selective Detection of 5-Formyl-2'-Deoxyuridine, an Oxidative Lesion of Thymidine, in DNA by a Fluorogenic Reagent. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49* (45), 8392–8394.
- (131) Cleland, W. W. Dithiothreitol, a New Protective Reagent for SH Groups. *Biochemistry* **1964**, *3* (4), 480–482.
- (132) Atkins, P. W.; Morrow, J. C. *Physical Chemistry*; Oxford University Press, **1986**.
- (133) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. G. *Organic Chemistry -2nd Edition*; Oxford University Press, **2012**.
- (134) Pedersen, D.; Rosenbohm, C. Dry Column Vacuum Chromatography. *Synthesis (Stuttg.)*. **2001**, No. 16, 2431–2434.
- (135) Rajeswari, M.; Lumb, A.; Khurana, J. M. The Highly Selective Metal-Free Oxidation of Sulfides, Tellurides and Phosphines Using Sodium Bromate in the Presence of Recyclable Ionic Liquid [Bmim]HSO₄, at 80 °C. *J. Chem. Res.* **2016**, *40* (7), 442–444.

- (136) Zhang, L.-Q.; Guan, L.-P.; Wei, C.-X.; Deng, X.-Q.; Quan, Z.-S. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some 7-Alkoxy-2H-1,4-Benzothiazin-3(4H)-Ones and 7-Alkoxy-4H-[1,2,4]Triazolo[4,3-d]Benzo[b][1,4]Thiazines. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2010**, *58* (3), 326–331.
- (137) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics* **2010**, *29* (9), 2176–2179.
- (138) Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J.; Bryce, D. L. (1975-. . .); Lafond, V. *Identification Spectrométrique de Composés Organiques*; De Boeck, **2016**.

8. Matériels et méthodes

8.1. Réactifs et solvants

Pour la réalisation des différentes manipulations, un certain nombre de réactifs et solvants ont été utilisés. Ceux-ci ont été achetés auprès de firmes diverses comme Sigma-Aldrich, Acros Organics, Merck et Fluorochem. L'entièreté des réactifs et solvants ainsi que les firmes spécifiques sont repris dans le Tableau 5 en annexe 9.1.i.

8.2. Analyses et purifications

Tout au long du projet, afin de suivre l'avancée des différentes réactions, la technique de la chromatographie sur couche mince (CCM) a été privilégiée. En fonction de la polarité des composés, plusieurs phases éluantes ont retenu notre attention : Hexane/EtOAc (1:1 v/v), Hexane/EtOAc (1:3 v/v), Hexane/EtOAc (3:1 v/v) et CH₂Cl₂/MeOH (19:1 v/v). Le matériel dédié à la réalisation d'une CCM est décrit à la section 8.3.

Les points de fusion des composés solides synthétisés ont été déterminés par l'utilisation du matériel décrit à la section 8.4. Ces derniers sont incorrects et leurs valeurs ne sont présentes qu'à titre informatif. La méthode d'analyse et de vérification majeure fut la **résonance magnétique nucléaire** (RMN) à l'aide d'un spectromètre Avance 500 (500 MHz) de la marque Bruker. 3 mg de produit à analyser sont dilués par une petite ampoule de diméthylsulfoxyde (DMSO-d₆), et l'analyse RMN est effectuée en choisissant le **tétraméthylsilane** (TMS) comme référence. Les déplacements chimiques sont reportés en ppm par rapport à la valeur de la référence, et le profil de chaque pic est caractérisé par une abréviation : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, m = multiplet et b = broad (large).

Lorsque le mélange réactionnel ne présentait pas uniquement le produit d'intérêt, il était purifié suivant deux méthodes de purification privilégiées : la chromatographie Flash ou la chromatographie sur colonne DCVC (Dry Column Vacuum Chromatography [134]). Cette dernière nécessite l'utilisation d'une colonne remplie de silice (Merck®, Silicagel 60 (20-40 µm)) placée sous vide.

8.3. Analyse des réactions par chromatographie sur couche mince (CCM)

Comme mentionné à la section 8.2., différents éluants ont été sélectionnés afin d'analyser l'avancée des réactions. Les éluations ont été réalisées sur des plaques en aluminium recouvertes d'un gel en silice d'une porosité de 60 Å (Merck® : Silicagel 60F254), plaques par la suite placées sous une lampe ultraviolette à la longueur d'onde de 254 nm dans le but de les analyser.

8.4. Analyse des points de fusion

Pour chaque produit solide synthétisé, le point de fusion a été déterminé par l'utilisation d'un appareil à point de fusion apparatus SMP3 de la marque Stuart™ (AC/DC input 110 V AC, température mesurable : $\leq 360^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ à 20°C et $\pm 1,5^{\circ}\text{C}$ à 360°C) muni de trois entrées pour trois capillaires.

8.5. Partie expérimentale

8.5.1. Composés de la voie de synthèse n°1

3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one (I-1). Dans un ballon de 100 ml muni d'un agitateur magnétique sont ajoutés une solution d'acide 2-chloroacétique (1,51 g, 16 mmol) dans 50 ml d'eau, ainsi que le 2-aminothiophénol (**1**) (5,02 ml, 47 mmol) en présence d'un large excès de NaOH (0,8 g, 20 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 1-2h à 85°C . Après ce laps de temps, le mélange est filtré et le précipité jaune obtenu est lavé plusieurs fois à l'eau désionisée. Il est recristallisé dans de l'éthanol pour donner un produit solide blanc. (1,36 g, 7,82 mmol, 49%) : m.p.: $177 - 179^{\circ}\text{C}$ (Lit [114] : $176 - 178^{\circ}\text{C}$). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 3.45 (s, 2H). Anal. ($\text{C}_8\text{H}_7\text{NOS}$) : calculées : N 8,48%, C 58,16%, H 4,27%, S 19,40% ; mesurées : N 8,67%, C 58,31%, H 4,30%, S 19,24%.

3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one 1,1-dioxyde (II-1a). Dans un ballon de 25 ml muni d'un agitateur magnétique, la 3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one (**I-1**) (0,1 g, 0,575 mmol) est dissoute dans 10 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange est agité jusqu'à dissolution complète (chauffer un peu si nécessaire et rajouter du CH_2Cl_2). Par la suite, le mCPBA (0,42 g, 2,44 mmol) est additionné délicatement, et le mélange est agité pendant 1h à température ambiante. Il est refroidi sur un bain de glace puis filtré, et le filtrat est passé au rotavapor afin de récupérer un résidu solide blanc. Ce dernier est recristallisé dans de l'éthanol pour donner des cristaux blancs. (0,28 g, 1,42 mmol, 39%) : m.p.: $205 - 206^{\circ}\text{C}$ (Lit [135] : $208-210^{\circ}\text{C}$). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.24 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz 1H), 7.30 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H). Anal. ($\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$) : calculées : N 7,10%, C 48,72%, H 3,58%, S 16,26% ; mesurées : N 6,74%, C 48,87%, H 3,59%, S 15,14%.

7-bromo-3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one 1,1-dioxyde (II-1b). Dans un ballon de 50 ml muni d'un agitateur magnétique sont ajoutés la 3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one 1,1-dioxyde (**II-1a**) (1 g, 5,07 mmol), la N-bromosuccinimide (0,9 g, 5,07 mmol), le $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,1 g, 0,709 mmol) ainsi que 10-15 ml de CH_3CN . Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 3h à 80°C . Par la suite, le contenu du ballon est versé dans un erlenmeyer contenant 50 ml d' H_2O . Le composé est extrait par 3 x 25 ml d' Et_2O . Les phases organiques sont regroupées, lavées à l'eau puis séchées par MgSO_4 . Elles sont ensuite filtrées et le filtrat est passé au rotavapor afin de récupérer un résidu solide blanc. Ce dernier est purifié par chromatographie flash (Eluant : Hexane/ EtOAc (50:50) (v/v)).

(0,71g, 2,57 mmol, 51%) : Anal. (C₈H₇BrNO₃S) : calculées : N 5,07%, C 34,80%, H 2,19%, S 11,61% ; mesurées : N 2,80%, C 35,77%, H 1,94%, S 4,39%.

8.5.2. Composés de la voie de synthèse n°2

2-bromo-4-méthoxyaniline (2.1). Dans un bicol de 100 ml muni d'un agitateur magnétique sont ajoutés la *p*-anisidine (**2**) (1 g, 8,12 mmol) ainsi que 30 ml de CCl₄. Le milieu réactionnel est agité jusqu'à dissolution complète de la *p*-anisidine (chauffer un peu si nécessaire). Par la suite, le ballon est placé dans un bain de glace. Sous forte agitation et sur une période de 3h, une solution de Br₂ (0,4 ml, 8,12 mmol) dans 15 ml de CCl₄ est additionnée. La température du mélange ne doit pas dépasser 10°C pendant l'ajout. Au bout des 3h, le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 1h. Le précipité noir formé est ensuite filtré, lavé à l'eau et séché. Il est placé dans une solution aqueuse de K₂CO₃, puis refiltré, lavé à l'eau désionisée et séché.

8.5.3. Composés de la voie de synthèse n°3

N-(4-bromo-2-fluorophényle)-2-chloroacétamide (3.1). Dans un ballon de 150 ml muni d'un agitateur magnétique sont versés 30 ml de CH₃CN, ainsi que la pyridine (1,07 ml, 13 mmol). Le ballon est ensuite déposé dans un bain de glace. La 4-bromo-2-fluoroaniline (**3**) (5 g, 26,3 mmol) et le chlorure de chloroacétyle (2,52 ml, 31,6 mmol) sont ajoutés délicatement. Le mélange est agité jusqu'à dissolution complète, puis le ballon est retiré du bain de glace et laissé au repos jusqu'à température ambiante pendant 10 min. 100 ml d'eau désionisée sont ajoutés sous forte agitation, provoquant l'apparition d'un précipité. Le milieu est filtré sur Büchner puis le précipité est séché à l'étude (30°C). Le résidu solide est recristallisé dans de l'éthanol pour donner des cristaux blancs. (6,01 g, 22 mmol, 86%) : m.p.: 131 – 133°C ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 7.88 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.7, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H). Anal. (C₈H₇BrClFNO) : calculées : N 5,26%, C 36,06%, H 2,27% ; mesurées: N 5,44%, C 35,90%, H 2,30%.

7-bromo-3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one (I-3). Dans un ballon de 100 ml muni d'un agitateur magnétique, placer la N-(4-bromo-2-fluorophényle)-2-chloroacétamide (**3.1**) (2 g, 7,5 mmol), 50 ml de CH₃CN ainsi que 5 ml d'H₂O. Le mélange est agité jusqu'à dissolution complète. Par la suite, Na₂S.9H₂O (2,93 g, 11,2 mmol) est additionné au mélange réactionnel qui est porté à reflux pendant 12h à 50°C. Au bout de ce laps de temps, la réaction est refroidie jusqu'à température ambiante, puis passée au rotavapor. Le résidu blanc récupéré est dissout dans 200 ml d'EtOAc, puis lavé par 2 x 25 ml d'H₂O. La phase aqueuse est ensuite extraite par 2 x 25 ml d'EtOAc. Les phases organiques sont regroupées et lavées avec 25 ml de Brine. Elles sont ensuite séchées par MgSO₄, puis filtrée. Enfin le filtrat est passé au rotavapor afin de récupérer un résidu solide blanc. Ce dernier est purifié par chromatographie Flash (éluant : Hexane/EtOAc (1:1) (v/v)). (1,23 g, 5,03 mmol, 67%) Anal. (C₈H₆BrNOS) : calculées : N 5,74%, C 39,69%, H 2,48%, S 13,13% ; mesurées : N 4,73%, C 29,21%, H 1,80%, S 5,41%.

8.5.4. Composés de la voie de synthèse n°4

5-méthoxy-2-aminothiophénol (4.1). Dans un ballon de 100 ml muni d'un agitateur magnétique, placer le 2-amino-6-méthoxybenzothiazole (**4**) (5 g, 28 mmol) ainsi que 50 ml d'une solution aqueuse de NaOH 10M. Porter le mélange réactionnel à reflux toute une nuit à 150°C. La solution se colore en noir. Par la suite, elle est versée dans 150 ml d'eau froide et acidifiée par ajout d'HCl 37% jusqu'à pH 2-3, puis neutralisée par ajout de K₂CO₃ jusqu'à pH 7-8. Le milieu est ensuite filtré sur Büchner. Procéder à l'extraction du composé par 3 x 50 ml de toluène. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec de l'eau puis séchées par MgSO₄. Après une nouvelle filtration sur Büchner, le solvant est évaporé pour récupérer un résidu solide jaune. Il est recristallisé dans du méthanol pour donner un nouveau solide jaune-brun. (0,06g, 0,431 mmol, 1.5%) : m.p. : 101 - 103°C (Lit [136] : 74 - 76°C). Anal. (C₇H₉NOS) : calculées : N 9,02%, C 54,16%, H 5,84%, S 20,65% ; mesurées : N 9,22%, C 54,57%, H 5,24%, S 21,02%.

8.5.5. Composés de la voie de synthèse n°5

4-(benzyloxy)-2-chloroaniline (5.1). Dans un ballon de 250 ml muni d'un agitateur magnétique sont ajoutés 150 ml d'acétone ainsi que le chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol (**5**) (1 g, 5,55 mmol). Le mélange est agité jusqu'à dissolution complète. Par la suite, du bromure de benzyle (0,33 ml, 2,78 mmol), ainsi que du K₂CO₃ (0,77 g, 5,55 mmol) sont additionnés et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 24h à 60°C. Le mélange est refroidi jusqu'à température ambiante, filtré, et le filtrat est passé au rotavapor de manière à évaporer le solvant. Le résidu obtenu est dissout dans 300 ml d'EtOAc et 200 ml d'HCl 1N. La phase aqueuse est lavée par 2 x 200 ml d'EtOAc. Les phases organiques sont regroupées, lavées à l'eau puis séchées par MgSO₄. Après filtration sur Büchner, le filtrat est passé au rotavapor de manière à récupérer un résidu solide brun. Ce dernier est recristallisé dans un mélange Hexane/EtOAc (50:50) (v/v). (1,09 g, 4,66 mmol, 84%). m.p.: 122,5 - 124,5°C. Anal. (C₁₃H₁₂ClNO) : calculées : N 5,99%, C 66,81%, H 5,18% ; mesurées : N 6,01%, C 66,67%, H 5,16%.

7-phénylméthoxy-3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one (I-5). Dans un ballon de 100 ml placé dans un bain de glace et muni d'un agitateur magnétique est versée une solution de NaOH 3M (1,76 g, 15 ml H₂O). Par la suite, l'acide mercaptoacétique (0,15 ml, 2,14 mmol) ainsi qu'une solution de 4-(benzyloxy)2-chloroaniline (**5.1**) (0,5 g, 2,14 mmol) dans 40 ml d'EtOH sont ajoutés goutte à goutte, tout en maintenant la température en-dessous de 20°C. Le milieu est ensuite porté à reflux pendant 40 min à 100°C, puis versé dans un bain de glace et acidifié par HCl 6M. Le produit d'intérêt est extrait par 3 x 50 ml d'EtOAc. Les phases organiques sont regroupées, lavées à l'eau et séchées par MgSO₄. Elles sont ensuite filtrées et le filtrat est passé au rotavapor de manière à évaporer le solvant. Le résidu récupéré est placé dans 30 ml de SOCl₂ distillé préalablement. Une goutte de pyridine est additionnée au mélange qui est ensuite porté à reflux pendant 2h à 100°C. Au bout de ce laps de temps, le SOCl₂ est retiré par distillation pour récupérer un produit solide.

9. Annexes

9.1. Réactifs, solvants et fournisseurs

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des différents réactifs et solvants ainsi que de leur fournisseur respectif

Fournisseurs	Réactifs et solvants
Sigma-Aldrich	Acide 2-chloroacétique
	Acide 3-chloroperoxybenzoïque
	Acide 2-bromoacétique
	<i>p</i> -anisidine
	Chlorure de chloroacétyle
	Eau oxygénée 30% (H ₂ O ₂)
	Monoperoxyphthalate de magnésium hexahydraté (MMPP.6H ₂ O)
	<i>N,N</i> -Diméthylformamide (DMF)
Acros-Organics	Acide chlorhydrique 37% (HCl)
	Pellets de NaOH
	Sulfate de magnésium (MgSO ₄)
	Tétrachlorure de carbone (CCl ₄)
	Tétrahydrofurane (THF)
Fisher BioReagents™	Bicarbonate de sodium (NaHCO ₃)
Ficher Chemical	Acétate d'éthyle (EtOAc)
	Acétonitrile (CH ₃ CN)
	Dichlorométhane (CH ₂ Cl ₂)
	Ethanol (EtOH)
	Ether diéthylique (Et ₂ O)
	Hexane
	Méthanol (MeOH)
	Toluene
Fluorochem	Sulfure de sodium nonhydraté (Na ₂ S.9H ₂ O)
	2-amino-6-méthoxybenzothiazole
	2-aminothiophénol
	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -[1,4]-benzothiazin-3-one
	Chlorhydrate de 4-amino-3-chlorophénol
	4-bromo-2-fluoroaniline
Merck	Carbonate de potassium (K ₂ CO ₃)
	Chlorure de fer (FeCl ₃)
	Dibrome (Br ₂)
	Pyridine
R.P. NORMAPUR	Permanganate de potassium (KMnO ₄)
abcr GmbH	Acide mercaptoacétique
	SOCl ₂

9.2. Spectres RMN ^1H

i. 3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one (I-1).

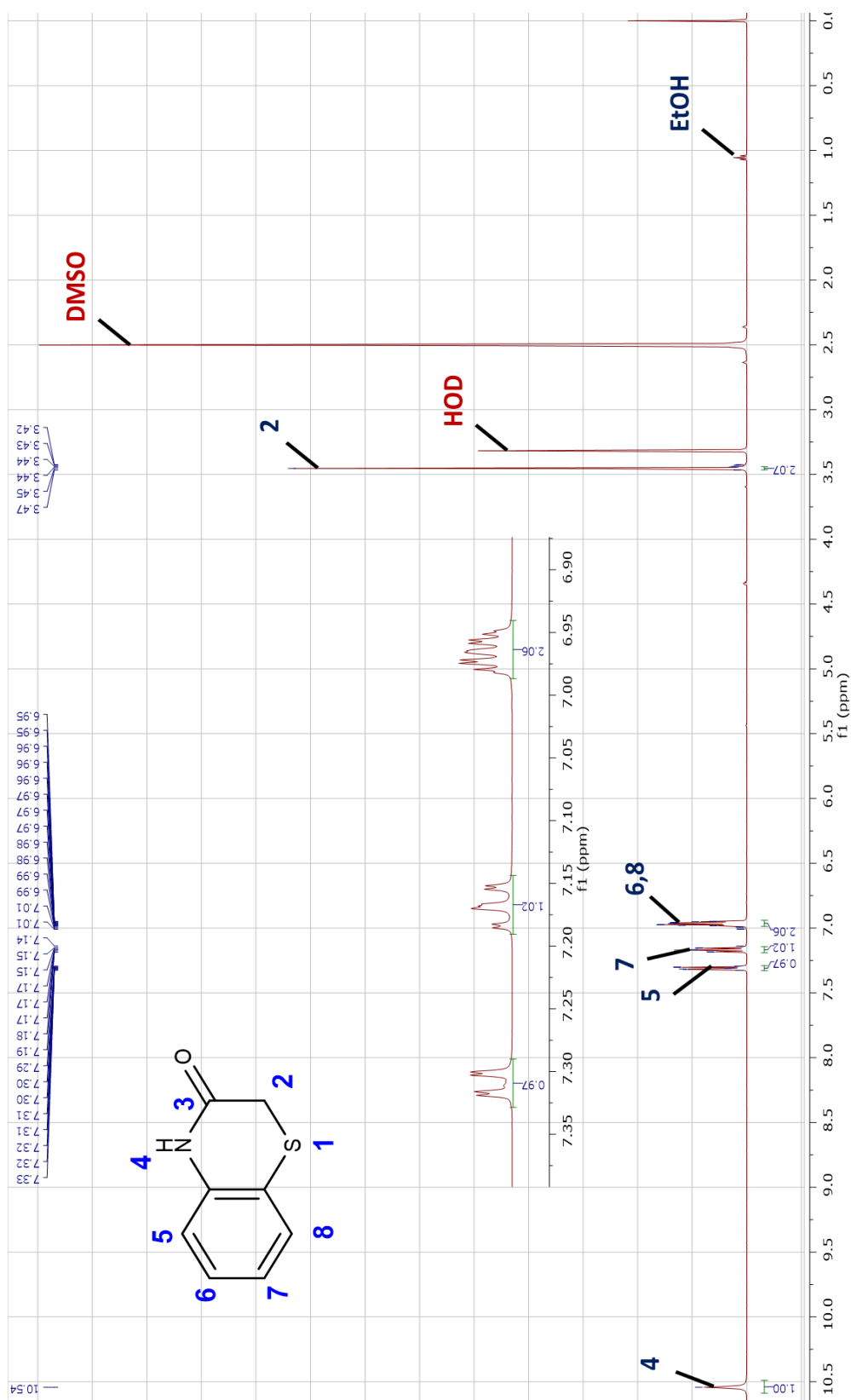


Figure 83 : Spectre ^1H RMN de la 3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one (I-1), où le pic situé à $\delta = 3,33$ ppm correspond au HOD, le pic situé à $\delta = 2,50$ ppm correspond au $\text{DMSO-}d_6$, et le pic situé à $\delta = 1,06$ ppm correspond à l'EtOH [137,138]

ii. 3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one 1,1-dioxyde (II-1a).

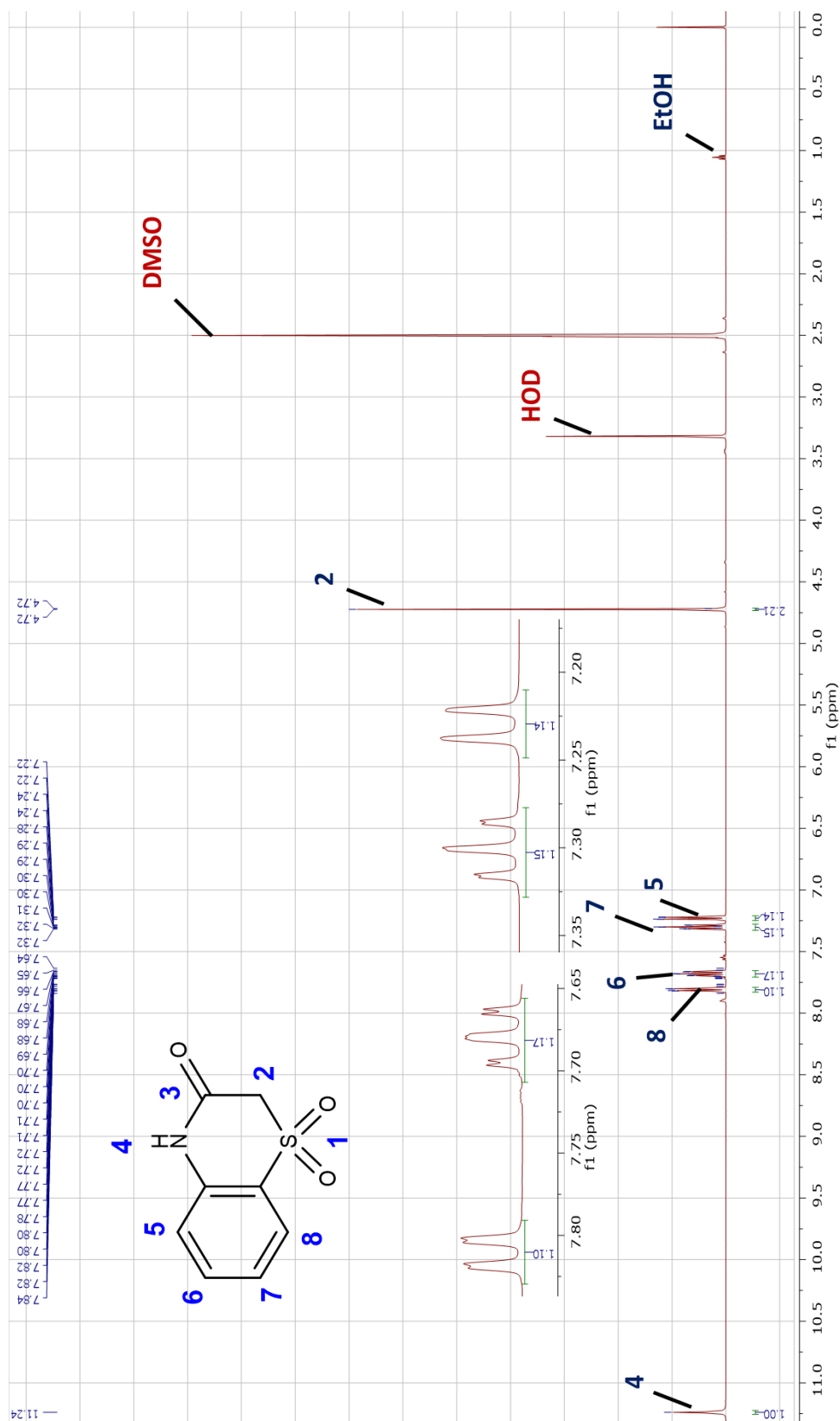


Figure 84 : Spectre ^1H RMN de la 3,4-dihydro-2H-[1,4]-benzothiazin-3-one 1,1-dioxyde (II-1a), où le pic situé à $\delta = 3,33$ ppm correspond au HOD, le pic situé à $\delta = 2,50$ ppm correspond au DMSO- d_6 , et le pic situé à $\delta = 1,06$ ppm correspond à l'EtOH [137,138]

iii. *N*-(4-bromo-2-fluorophényle)-2-chloroacétamide (**3.1**).

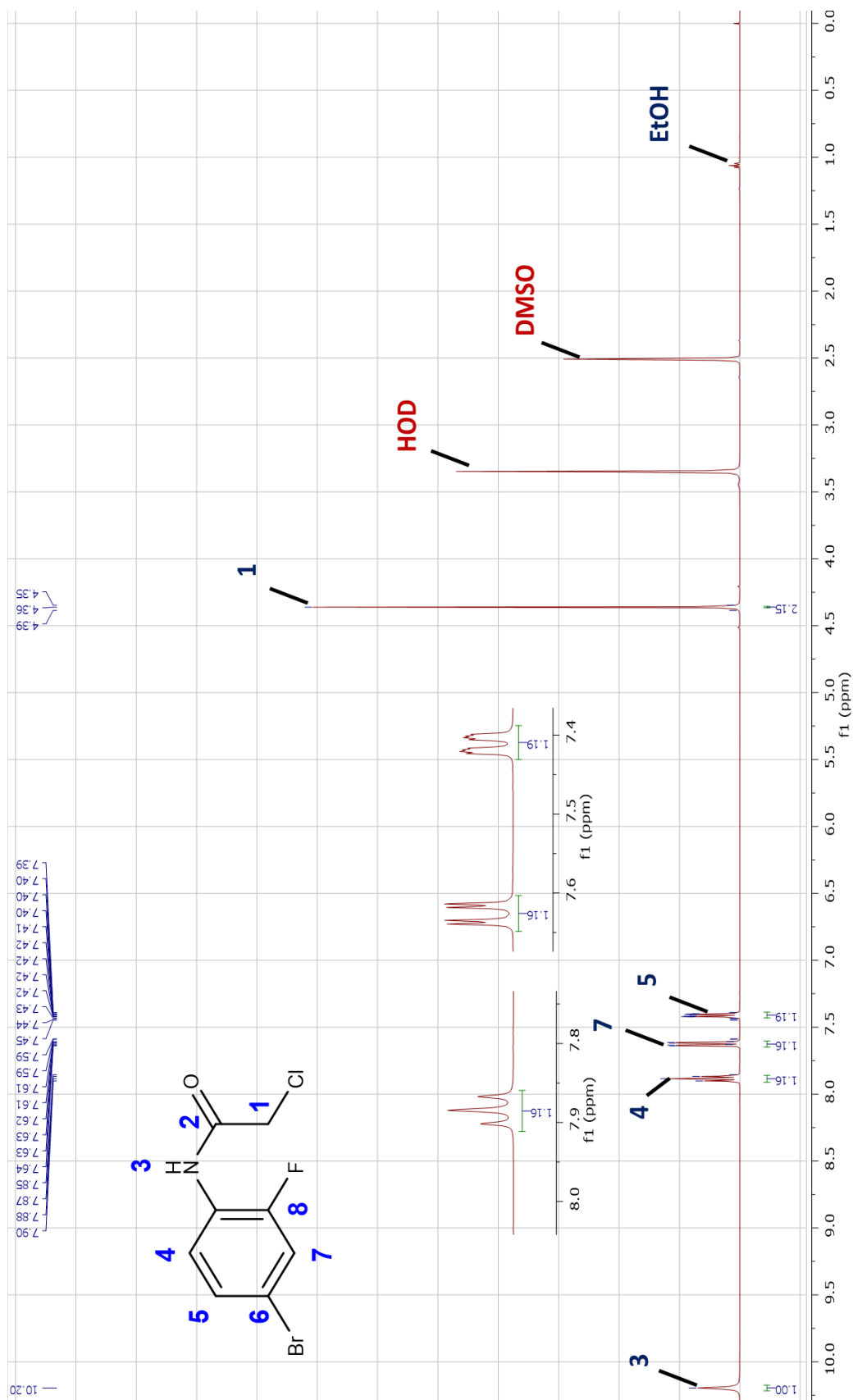


Figure 85 : Spectre ¹H RMN de la *N*-(4-bromo-2-fluorophényle)-2-chloroacétamide (**3.1**), où le pic situé à $\delta = 3,33$ ppm correspond au HOD, le pic situé à $\delta = 2,50$ ppm correspond au DMSO-*d*₆, et le pic situé à $\delta = 1,06$ ppm correspond à l'EtOH [137,138]