SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS POLYCYCLIQUES HÉTÉROATOMIQUES À ACTIVITÉ ANTICHOLINESTÉRASIQUE POTENTIELLE

PIERRE SECK[1], DAVID THOMAE[2], GILBERT KIRSCH[2]

[1]Laboratoire de Chimie, Faculté des Sciences, de la Technologie et de Communication, Université du Luxembourg, 162a avenue de la Faïencerie, L-1511 Luxembourg (Grand-Duché de Luxembourg), e-mail : pierre.seck@uni.lu

[2]Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, UFR Sci FA, Université Paul Verlaine-Metz, 1, bld Arago, F-57070 Metz (France)

Abstract: Pharmacomodulation of *Tacrine* (1,2,3,4-tetrahydro-9-acridineamine or 9-amino 1,2,3,4-tetrahydroacridine) and its hydroxyl derivative *Velnacrine* (9-amino 4-hydroxy 1,2,3,4 – tetrahydroacridine) which are the first drugs authorized since 1993 for Alzheimer's disease therapy has been realized by synthesizing new cycloalkyl [b] thieno [e] pyridineamines following two procedures. The results show that preparing analogues of *Tacrine* and *Velnacrine* is possible by condensing aminothiophenecarbonitriles with alicyclic saturated mono- and 1,3-diketones. The synthesis of 3-amino 2-thiophenecarbonitriles was done in 4 steps by starting from the Vilsmeier-Haack-Arnold reaction on methylene-ketones and the synthesis of 2-amino 3-thiophenecarbonitriles was realized by a one or two steps path including always the Gewald reaction. Yields are largely determined by the type of ketones used in this reactions.

Finally, condensation of the aminothiophenecarbonitriles obtained, with alicyclic saturated mono- or 1,3-diketones following two procedures opened a new way to realize a library of analogues of *Tacrine* and *Velnacrine*. Assays on the acetylcholinesterase-inhibition properties are under way.

Keywords: Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitors, aminothiophenecarbonitriles, VILSMEIER-HAACK-ARNOLD reaction, Gewald reaction, cycloalkyl [b] thieno [e] pyridines

Résumé: La pharmacomodulation de la *Tacrine* (1,2,3,4-tétrahydro-9-acridineamine ou 9-amino 1,2,3,4-tétrahydroacridine) et de la *Velnacrine* (9-amino 4-hydroxy 1,2,3,4-tétrahydroacridine), son dérivé hydroxylé, deux composés autorisés depuis 1993 comme médicaments symptomatiques contre la maladie d'Alzheimer, a été réalisée par la synthèse de nouveaux cycloalkyl [b] thiéno [e] pyridine amines suivant deux méthodes. Les résultats obtenus montrent qu'il est possible de préparer des molécules analogues à la *Tacrine* et à la *Velnacrine*, en condensant des aminothiophènecarbonitriles substitués avec des mono- et des dicétones-1,3 alicycliques saturées. La synthèse des 3-amino 2-thiophènecarbonitriles substitués est réalisée en 4 étapes, avec au départ, une réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD. La préparation des 2-amino 3-thiophènecarbonitriles substitués nécessite soit une seule, soit deux étapes, comprenant toujours la réaction de Gewald. Les rendements des réactions dépendent du type de cétone utilisée.

La condensation des aminothiophènecarbonitriles ainsi obtenus, avec des mono- ou des 1,3- di-cétones alicycliques saturées, constitue une nouvelle méthode pour obtenir plus ou moins rapidement toute une série d'analogues de la *Tacrine* et de la *Velnacrine*. L'examen des propriétés anticholinestérasiques des composés ainsi obtenus est en cours.

Mots-clés: maladie d'Alzheimer, inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, aminothiophènecarbonitriles, réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold, réaction de Gewald, cycloalkyl [b] thiéno [e] pyridines

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer est une pathologie chronique lente progressive, atteignant les circuits de la mémoire et se manifestant par deux phénomènes biomoléculaires concomitants :

- une dégénérescence neurofibrillaires résultant d'une quantité excessive intracellulaire de protéine *Tau* hyperphosphorylée,
- une agrégation extracellulaire de peptide β (Aβ) avec une formation de plaques amyloïdes bloquant la communication entre les neurones.

Cette communication interneuronale se fait notamment grâce au neurotransmetteur acétylcholine, qui, une fois passé par la fente synaptique, est détruit par l'acétylcholinestérase. Actuellement encore, le seul traitement médical de la maladie d'Alzheimer se fait par une approche symptomatique qui consiste à maintenir aussi longtemps que possible un taux plus ou moins normal d'acétylcholine par inhibition de l'acétylcholinestérase (FRANCOTTE *et al*. 2004, MARLATT *et al.* 2005, FRANCIS *et al.* 2005).

Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase autorisés comme médicaments sont la *Tacrine* (Cognex®) (1993) et son dérivé hydroxylé, la *Velnacrine* ; le *Donépézyl* (Aricept®) (1997) ; la *Rivastigmine* (Exelon®) (2000) et la *Galanthamine* (Reminyl®) (2001) (fig. 1).

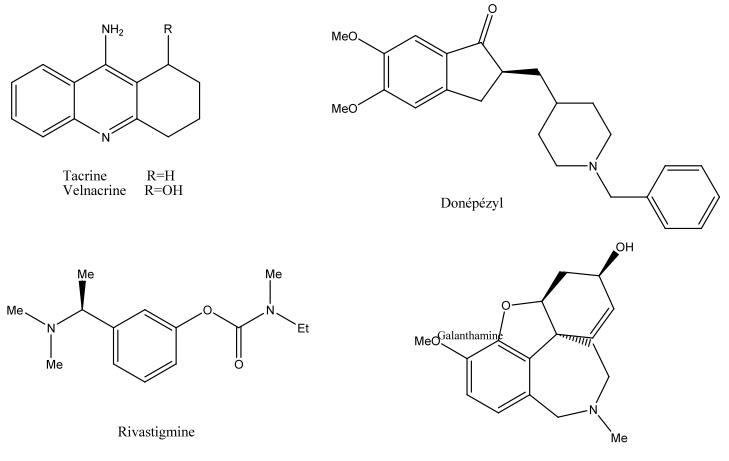
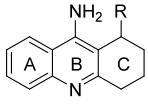


Fig. 1. Structure des inhibiteurs d'acétylcholinestérase autorisés comme médicaments.

Tous ces produits et notamment la Tacrine, montrent un certain nombre d'effets secondaires plus ou moins pénibles, dont notamment une toxicité hépatique et des dérangements gastro-intestinaux. Une modulation structurale dans le squelette de la molécule, pourrait d'une part diminuer les effets secondaires et d'autre part, augmenter l'efficacité thérapeutique.

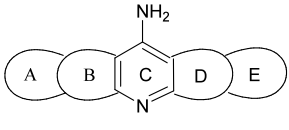
La Tacrine (1,2,3,4-tétrahydro-9-acridineamine ou 9-amino1,2,3,4-tétrahydroacridine) étant une molécule tricyclique avec un noyau benzénique (noyau A), un noyau pyridinique (noyau B) portant la fonction amino et un noyau cyclohexane (noyau C), nous nous sommes proposés de changer les noyaux A et C, le noyau B étant essentiel pour l'activité pharmacologique de la molécule (fig. 2).



Tacrine R = H

Velnacrine R = OH

Analogues:



Cycle A = hétérocyclique ou non
Cycle B = hétérocyclique
Cycle C = inchangé

Cycle D = non-hétérocyclique

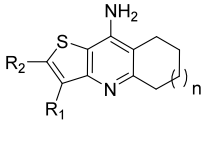
Cycle E = hétérocyclique ou non

Fig. 2. Structure de la tacrine et de ses analogues.

Dans une première étape de nos travaux, nous avons réalisé les analogues suivants :

Analogues de la Tacrine :

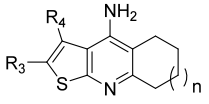
- *dérivés cycloalkyl [b] thiéno [2,3-e] pyridine amines :*



R_1 = H
R_2 = p-CH_3O-Ph
n = 0, 1, 2

R_1 = H
R_2 = p-Cl-Ph
n = 0, 1, 2

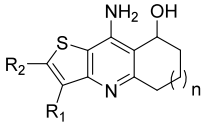
- *dérivés cycloalkyl [b] thiéno [3,2-e] pyridine amines :*



R_3 = H	R_3 = H
R_4 = p-CH_3O-Ph	R_4 = p-Cl-Ph
n = 0, 1, 2	n = 0, 1, 2

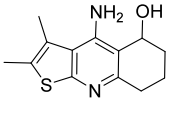
Analogues de la Velnacrine :

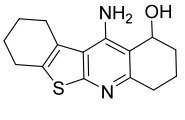
- *dérivés cycloalkyl [b] thiéno [2,3-e] amino-pyridine ols :*



R_1 = H	R_1 = H	R_1 = H	R_1 = CH_3
R_2 = p-CH_3O-Ph	R_2 = p-Cl-Ph	R_2 = Ph	R_2 = CH_3
n = 1	n = 1	n = 1	n = 1

- *dérivés cycloalkyl [b] thiéno [3,2-e] amino-pyridine ols :*



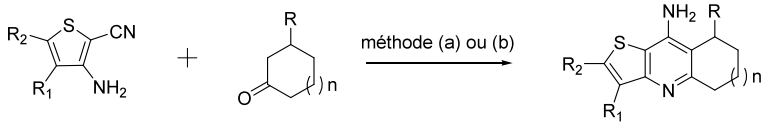


STRATEGIE DE SYNTHESE

L'obtention du squelette tricyclique de la Tacrine et de la Velnacrine est réalisée par la condensation d'aminothiophènecarbonitriles avec des mono- ou des dicétones - 1,3 alicycliques saturées d'après les schémas suivants :

Schéma 1

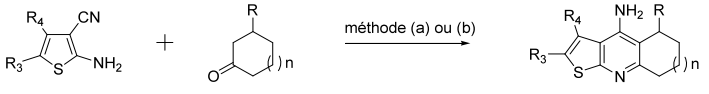
Préparation des cycloalkyl [b] thiéno [2,3-e] pyridine amines :



(R = O en vue de la préparation des analogues de la *Velnacrine*)

Schéma 2

Préparation des cycloalkyl [b] thiéno [3,2-e] pyridine amines :



(R = O en vue de la préparation des analogues de la *Velnacrine*)

Méthode (a) (TABARRINI *et al.* 2001) :

La première étape est la condensation d'une dicétone-1,3 cyclique saturée sur un amino-thiophènecarbonitrile substitué. Elle se fait en présence catalytique d'acide p-toluènesulfonique (APTS) au reflux dans le toluène. Un montage Dean-Stark permet d'éliminer l'eau formée. Les rendements dépendent notamment du type de l'amino-thiophènecarbonitrile.

La deuxième étape est une cyclisation intramoléculaire avec du chlorure de cuivre I comme catalyseur. L'azote des fonctions azotées complexe le cuivre, ce qui rend l'hydrogène plus labile et conduit à la cyclisation. On traite par une solution de tartrate de sodium pour enlever le cuivre et le produit cyclisé attendu est obtenu par lavage du précipité avec un mélange de dichlorométhane/acétate d'éthyle 50:50. La réaction doit se faire en milieu rendu faiblement basique par du carbonate de potassium et mieux encore par le méthanolate de sodium. Les rendements sont souvent faibles.

Schémas pour la synthèse des cycloalkyl[b] thiéno [2,3-e] amino-pyridinones

(les schémas pour la synthèse des cycloalkyl [b] thiéno [3,2-e] amino-pyridinones sont identiques)

Schéma 3

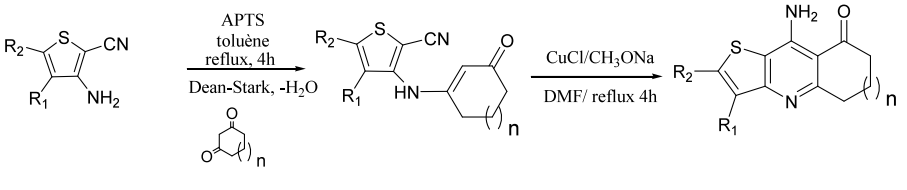
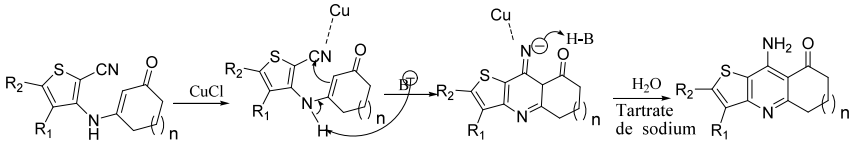


Schéma 4



Méthode (b) (MARCO *et al.* 2004)

La méthode précédente ne peut pas être utilisée pour des cétones moins réactives que la cyclohexane 1,3-dione. De ce fait, nous avons trouvé en la réaction de Friedländer une méthode qui permet de réaliser en une seule étape la condensation d'amino-thiophènecarbonitriles substitués avec des mono- et des dicétones cycliques saturées en vue de l'obtention des cycloalkyl [b] thiéno [2,3-e] ou thiéno [3,2-e] amino-pyridines.

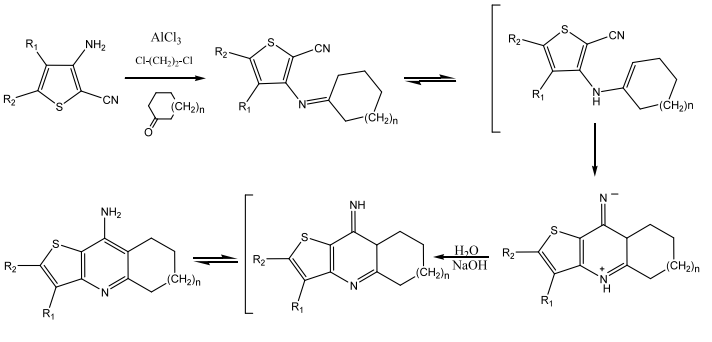
La réaction, catalysée par le chlorure d'aluminium, se fait au reflux dans du 1,2-dichloroéthane pendant un temps plus ou moins long (en principe quelque 24 heures). La cyclisation passe par plusieurs intermédiaires. Le premier intermédiaire est l'imine qui est en équilibre avec l'énamine correspondante, résultat de la condensation de l'amine thiophénique sur la cétone cyclique. Le chlorure d'aluminium permet la cyclisation avec formation d'un « zwitterion » qui après hydrolyse donne le produit final.

Le nombre d'équivalents de chlorure d'aluminium varie en fonction des groupements présents. Plus il y a de doublets libres, plus il faut ajouter de chlorure d'aluminium. Après une optimisation des conditions réactionnelles, la condensation selon Friedländer permet l'obtention d'analogues de la *Tacrine* et de la *Velnacrine* avec de bons rendements.

Schéma pour la synthèse des cycloalkyl [b] thiéno [2,3-e]pyridine amines

(schéma identique pour la synthèse des cycloalkyl [b] thiéno [3,2-e] pyridine amines)

Schéma 5



Cette cyclisation selon FRIEDLÄNDER peut donc aussi se faire avec la cyclohexane 1,3-dione. Elle a été réussie avec le 3-amino 5-(4-méthoxyphényl) 2-thiophènecarbonitrile et avec le 2-amino 4,5,6,7-tétrahydrobenzo[b] 3-thiophènecarbonitrile et constitue ainsi une autre méthode pour la préparation d'analogues de la *Velnacrine*.

Les mono- et dicétone-1,3 cycliques saturées utilisées sont des produits commerciaux. Par contre il faut préparer les amino-thiophènecarbonitriles. Cette préparation varie en fonction du type d'amino-thiophènecarbonitrile souhaité.

Préparation des 3-amino 2-thiophènecarbonitriles :

La synthèse de ce type de thiophène se fait en 4 étapes suivant le schéma suivant :

Schéma 6

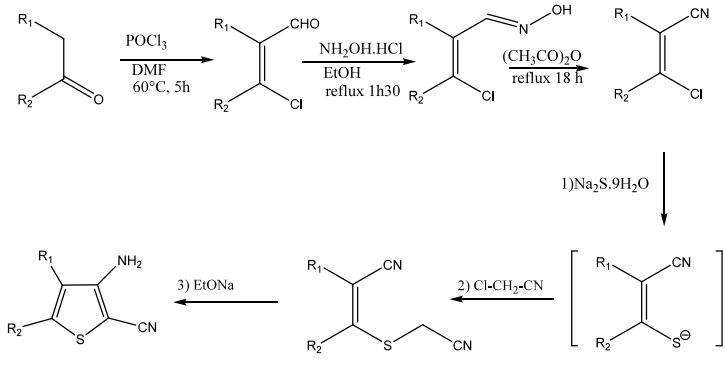


Schéma 6

La première étape consiste à transformer une cétone cyclique ou non, mais ayant toujours un méthylène libre en position α par rapport à la fonction céto, en β-chloroacroléine par la réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD (WIERZBICKI 1977, KIRSCH 1985, MIGIANU 2002).

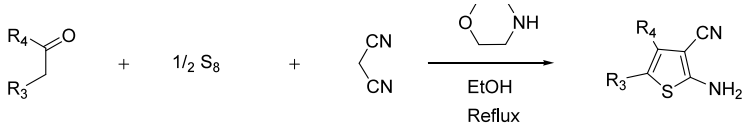
La réaction suivante est le passage de la β-chloroacroléine à l'oxime. Cette réaction est quantitative pour chaque β-chloroacroléine.

L'oxime de la β-chloroacroléine est ensuite déshydratée en chauffant au reflux pendant quelque 18 heures l'oxime avec un large excès d'anhydride acétique. Les β-chloroacrylonitriles correspondants sont obtenus avec de bons rendements.

La dernière et quatrième étape est la formation des dérivés thiophéniques. Le sulfure de sodium agit sur les β-chloroacrylonitriles et conduit à des cyano-ènethiolates. Ces derniers subissent une alkylation suivant GOMPPER (1961). Les cyano-ènethiolates substituent le chlore du cloroacétonitrile et donnent les intermédiaires S-alkylés indiqués dans le schéma 6. En présence d'une base comme l'éthanolate de sodium, les intermédiaires S-alkylés cyclisent selon THORPE-ZIEGLER (HARTKE & MEISSNER 1972). Les 3-amino 2-cyano-thiophènes sont obtenus avec de bons rendements.

Préparation des 2-amino 3-thiophènecarbonitriles :
La méthode découverte à la fin des années 1950 par KARL GEWALD (GEWALD 1961, 1962, GEWALD *et al.* 1966, GEWALD & SCHINKE 1966), permet de préparer en une seule étape à partir de réactifs simples et peu chers, des 2-amino 3-thiophènecarbonitriles substitués d'après le schéma suivant :

Schéma 7

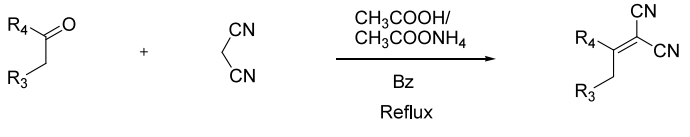


Les résultats expérimentaux démontrent que la réaction de GEWALD se fait au mieux avec un groupement électron-attracteur du côté du méthylène impliqué dans la cyclisation (groupe R3 dans le schéma 7) et d'un groupement électron-donneur de l'autre côté de la fonction cétone (groupe R4 dans le schéma 7).

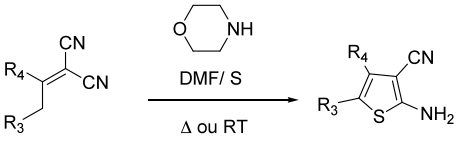
S'il faut utiliser des cétones qui ne permettent pas la synthèse des 2-amino 3-thiophènecarbonitriles substitués en une seule étape, on réalise leur préparation en deux étapes, à savoir :

Schéma 8

<u>*1ère étape :*</u>



<u>*2ième étape :*</u>



TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

1. PRÉPARATION DES AMINO-THIOPHÈNECARBONITRILES SUBSTITUÉS

1.1. Préparation des 3-amino 2-thiophènecarbonitriles substitués (voir schéma 6)

1.1.1. Préparation des 3-chloropropénals substitués en position 3

Méthode générale

Dans un tricol de 500 ml muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, 1.5 équivalent (0.3 mol) d'oxychlorure de phosphore sont refroidis à l'aide d'un bain de glace. 1.5 équivalent (0.3 mol) de diméthylformamide (DMF) sont ajoutés sous agitation. Après 30 minutes d'agitation, 1 équivalent (0.2 mol) de cétone dissoute dans 100 ml de DMF est ajouté dans le milieu réactionnel. Le mélange est ensuite chauffé pendant 5 heures à 60 ºC environ. La solution est décomposée après refroidissement sur 300 ml d'eau glacée. Le pH est ajusté à 4 avec de l'acétate de sodium. Si un précipité se forme, il est séparé par filtration sous vide.

Si aucun précipité n'apparaît, le mélange est extrait trois fois à l'éther diéthylique. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique à 1% et séchée sur du sulfate de sodium anhydre. Le solvant organique est chassé et le produit est récupéré.

Deux stéréoisomères peuvent se former. La caractérisation donnée est celle de l'isomère souhaité qui est généralement majoritaire en RMN ^{1}H.

Produits synthétisés :

3-Chloro-3-phénylpropénal
Préparation à partir de l'acétophénone. Le rendement est de 74%. Composé sous forme d'un liquide brun-clair. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ 6,35 (d, CH, J= 10 Hz) ; 6,99-7,21 (m, 3H sur le phényl) ; 7,40-7,45 (m, 2H sur le phényl) ; 9,86 (d, 1H, CHO, J = 10 Hz).

3-Chloro-3-(4-méthylphényl) propénal
Préparation à partir de la 4-méthylacétophénone. Le rendement est de 73%. Il est sous forme de cristaux bruns. Pf: 46 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,40 (s, 3H, CH_3) ; 6,65 (d, 1H, CH, J=10Hz) ; 7,24-7,63 (A2B2, 4H, C_6H_4) ; 10,18 (d, 1H, CHO, J=10 Hz).

3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl) propénal
Préparation à partir de la 4-méthoxyacétophénone. Le rendement est de 72%. Il est sous forme de cristaux bruns. Pf: 57 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 3,88 (s, 3H, O-CH_3) ; 6,61 (d, 1H, CH, J=10Hz) ; 6,96-7,73 (A2B2, 4H, C_6H_4) ; 10,18 (d, 1H, CHO, J=10 Hz).

3-Chloro-2,3-diméthylpropénal
Préparation à partir de la butanone. Le rendement est de 37%. Il est sous forme de cristaux noirs. Pf: 40 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,19 (s, 3H, CH_3) ; 2,59 (s, 3H, CH_3); 10,02 (s, 1H, CHO).

3-Chloro-3-(4-chlorophényl) propénal
Préparation à partir de la 4-chloroacétophénone. Le rendement est de 46%. Composé sous forme de cristaux blanc-cassé. Pf: 86 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 6,65 (d, 1H, CH, J = 10 Hz) ; 7,46-7,69 (A2B2, 4H sur le phényl) ; 10,21 (d, 1H, CHO, J = 10 Hz).

3-Chloro-2-méthyl-3-(4-méthoxyphényl) propénal
Préparation à partir de la 4-méthoxypropiophénone. Le rendement est de 60%. Composé sous forme de cristaux blancs. Pf: 103 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,07 (s, 3H, CH_3) ; 3,86 (s, 3H, OCH_3) ; 6,93-7,36 (A2B2) ; 4H sur le phényl) ; 9,49 (s, 1 H, CHO).

1.1.2. Préparation des oximes des 3-chloropropénals substitués en position 3

Méthode générale

Dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant, 1 équivalent (0.20 mol) d'α-chloroacroléine est dissous dans 300 ml d'éthanol. On ajoute 1.05 équivalent (0.22 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1.05 équivalent (0.22 mol) d'acétate de sodium. Après une à deux heures de reflux, l'éthanol est chassé jusqu'à avoir un résidu pratiquement sec. On ajoute de l'eau et de la glace en quantité suffisante pour dissoudre les sels. L'oxime précipite et on récupère le solide par filtration sous vide. Le produit est purifié par recristallisation dans le cyclohexane.

L'oximation a lieu sur le mélange d'isomères, mais la caractérisation donnée est celle de l'isomère qui est généralement majoritaire en RMN ^{1}H.

Produits synthétisés :

Oxime du 3-chloro-3-phénylpropénal
Préparation à partir du 3-chloro-3-phénylpropénal. Le rendement est de 84%. Composé sous forme de cristaux brun-rouge. Pf: 110º C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 6,90 (d, 1H, CH, J = 12 Hz) ; 7,39-7,52 (m, 3H sur le phényl) ; 7,68-7,81 (m, 2H sur le phényl); 7,65 (d, 1H, CHN, J = 12 Hz) ; 8,42 (d, 1H, OH).

Oxime du 3-chloro-3-(4-méthylphényl) propénal
Préparation à partir du 3-chloro-3-(4-méthylphényl) propénal. Le rendement est quantitatif. Il est sous forme de cristaux orange bruns. Pf: 106 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,38 (s, 3H, CH_3) ; 4,85 (s, 1H, OH) ; 6,80 (d, 1 H, CH, J=12Hz) ; 7,19-7,23 (A2B2, 4H, C_6H_4) ; 8,33 (d, 1H, CHN, J=12Hz).

Oxime du 3-chloro-3-(4-méthoxyphényl) propénal
Préparation à partir du 3-chloro-3-(4-méthylphényl) propénal. Le rendement est quantitatif. Il est sous forme de cristaux jaunes. Pf: 115°C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 3,83 (s, 3H, CH_3) ; 6,76 (d, 1H, CH, J=12Hz) ; 7,61-7,78 (A_2B_2, 4H, C_6H_4) ; 8,34 (d, 1H, CHN, J=12Hz) ; 8,48 (s, 1H, OH).

Oxime du 3-chloro-2,3-diméthylpropénal
Préparation à partir du 3-chloro-2,3-diméthylpropénal. Le rendement est quantitatif. Il est sous forme de cristaux jaunes. Pf: 90 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,00 (s, 3H, CH_3); 2,27 (s, 3H, CH_3) ; 8,13 (s, 1H, CHN).

Oxime du 3-chloro-3-(4-chlorophényl) propénal
Préparation à partir du 3-chloro-3-(4-chlorophényl) propénal. Le rendement est quantitatif. Il est sous forme de cristaux blanc cassé. Pf: 118 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 6,81 (d, 1H, CH, J=10Hz) ; 7,58-7,68 (A_2B_2, 4H, C_6H_4) ; 8,32 (d, 1H, CHN, J=10 Hz).

Oxime du 3-chloro-2-méthyl-3-(4-métoxyphényl) propénal
Préparation à partir du 3-chloro-2-méthyl-3-(4-métoxyphényl) propénal. Le rendement est quantitatif. Il est sous forme de cristaux blanc. Pf: 116 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,17 (s, 3H, CH_3) ; 3,82 (s, 3H, CH_3O) ; 6,90 (d, 2H, CH, J=9 Hz) ; 7,27 (d, 2H, CH, J=9 Hz) ; 7,82 (s, 1H, CHN) ; 8,59 (s, 1H, OH).

1.1.3. Préparation des 3-chloropropénonitriles substitués en position 3

Méthode générale

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant, 0.1 mol de l'oxime est dissous dans 100 ml d'anhydride acétique. Le mélange est chauffé au reflux pendant au moins 18h. Après refroidissement, le mélange est versé sur 200 ml d'eau et de glace. Le produit précipite sous forme d'un solide brun. Il est séparé par filtration sous vide et utilisé tel quel pour la réaction suivante.

La déshydratation a lieu sur le mélange des stéréoisomères, mais la caractérisation donnée est celle de l'isomère souhaité qui est généralement majoritaire en RMN ^{1}H.

Produits synthétisés :

3-Chloro-3-phénylpropénonitrile
Préparation à partir de l'oxime du 3-chloro-3-phénylpropénal. Composé sous forme de masses brunâtres utilisées telles quelles pour la suite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 6,01 (s, 1H, CH) ; 7,42-7,49 (m, 3H sur le phényl) ; 7,61-7,65 (m, 2 H sur le phényl).

3-Chloro-3-(4-méthylphényl) propénonitrile
Préparation à partir de l'oxime du 3-chloro-3-(4-méthylphényl) propénal. Le rendement est de 67%. Il est sous forme de cristaux noirs. Pf: 80 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,41 (s, 3H, CH_3) ; 5,99 (s, 1H, CH) ; 7,25 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,56 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl) propénonitrile
Préparation à partir de l'oxime du 3-chloro-3-(4-méthoxyphényl) propénal. Le rendement est de 89%. Il est sous forme de cristaux bruns. Pf: 92 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 3,87 (s, 3H, CH_3) ; 5,91 (s, 1H, CH) ; 7,00 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,62 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

3-Chloro-2,3-diméthylpropénonitrile
Préparation à partir de l'oxime du 3-chloro-2,3-diméthylpropénal. Le rendement est de 50%. Il est sous forme de cristaux noirs. Pf: 45°C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,02 (s, 3H, CH_3); 2,45 (s, 3H, CH_3).

3-Chloro-3-(4-chlorophényl) propénonitrile
Préparation à partir de l'oxime du 3-chloro-3-(4-chlorophényl) propénal. Le rendement est quantitatif. Il est sous forme de cristaux bruns. Pf: 75 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 6,01 (s, 1H, CH) ; 7,43 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,61 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

3-Chloro-2-méthyl-3-(4-métoxyphényl) propénonitrile
Préparation à partir de l'oxime du 3-chloro-2-méthyl-3-(4-métoxyphényl) propénal. Le rendement est de 70%. Il est sous forme de cristaux noirs. Pf: 60°C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,20 (s, 3H, CH_3) ; 3,84 (s, 3H, CH_3O) ; 6,93 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,60 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

1.1.4. Préparation des 3-amino 2-thiophènecarbonitriles substitués

Méthode générale

1 équivalent (0.06 mol) de sulfure de sodium nonahydraté est mis dans 80 ml de diméthylformamide (DMF). Le mélange est chauffé à 40 ºC environ sous agitation pour dissoudre un maximum du sulfure de sodium. 1 équivalent (0.06 mol) de 3-chloropropénonitrile substitué en 3, dissous dans 20 ml de DMF est ajouté en une seule fois. Le mélange réactionnel est ensuite agité 1 h à 50 ºC. 1 équivalent (0.06 mol) de chloroacétonitrile dissous dans un minimum de DMF est additionné en une seule portion. Après une autre heure d'agitation à 50 ºC, 1 équivalent (0.06 mol) d'éthanolate de sodium fraîchement préparé est mis en une seule fois dans le mélange réactionnel, qui après 30 minutes d'agitation complémentaire à 50 ºC est décomposé après refroidissement sur 150 ml d'eau glacée. Le précipité qui se forme est isolé par filtration sous vide et séché au maximum. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec le dichlorométhane comme éluant, ou par recristallisation dans l'isopropanol.

Produits synthétisés :

3-Amino-5-phényl-2-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir du 3-chloro-3-phénylpropénonitrile. Le rendement est de 55%. Composé sous forme de cristaux jaunes. Pf: 182 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$ + DMSO-d6): δ 5,17 (s, 2H, NH_2) ; 6,75 (s, 1H, CH) ; 7,09-7,17 (m, 3H sur le phényl) ; 7,25-7,29 (m, 2H sur le phényl).

3-Amino-5-(4-méthylphényl)-2-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir 3-chloro-3-(4-méthylphényl) propénonitrile. Le rendement est de 93%. Il est sous forme de cristaux noirs. Pf: 195 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,40 (s, 3H, CH_3) ; 4,91 (s, 2H, NH_2) ; 6,75 (s, 1H, CH) ; 7,18-7,42 (A_2B_2, 4H, C_6H_4).

3-Amino-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir du 3-chloro-3-(4-méthoxyphényl) propénonitrile. Le rendement est quantitatif. Il est sous forme de cristaux bruns. Pf: 204 °C. RMN ^{1}H (DMSO): δ 3,78 (s, 3H, CH_3); 6,49 (s, 2H, NH_2) ; 6,80 (s, 1 H, CH) ; 6,98 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,52 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

3-Amino-4,5-diméthyl-2-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir du 3-chloro-2,3-diméthylpropénonitrile. Le rendement est de 50%. Il est sous forme de cristaux noirs. Pf: 98 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,95 (s, 3H, CH_3); 2,31 (s, 3H, CH_3) ; 4,32 (s, 2H, NH_2).

3-Amino-5-(4-chlorophényl) 2-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir du 3-chloro-3-(4-chlorophényl) propénonitrile. Le rendement est quantitatif. Il est sous forme de cristaux ocres. Pf: 184 °C. RMN ^{1}H (DMSO): δ 6,58 (s, 2H, NH_2) ; 6,94 (s, 1 H, CH) ; 7,48 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,61 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

3-Amino-4-méthyl-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir du 3-chloro-2-méthyl-3-(4-méthoxyphényl) propénonitrile. Le rendement est de 70%. Il est sous forme de cristaux noirs. Pf: 186 °C. RMN ^{1}H (DMSO): δ 1,73 (s, 3H, CH_3) ; 3,01 (s, 3H, CH_3O) ; 5,16 (s, 2H, NH_2) ; 6,18 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 6,56 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

1.2. Préparation des 2-amino 3-thiophènecarbonitriles substitués

1.2.1. Préparation des 2-amino 3-thiophènecarbonitriles substitués en une seule étape (voir schéma 7)

Méthode générale

Dans un ballon de 250 ml muni d'un agitateur et d'un réfrigérant, 0.1 mol de la cétone cyclique saturée ou non-cylique saturée et 0.1 mol de dinitrile de l'acide malonique sont dissous dans 150 ml d'éthanol. On ajoute 0.11 mol de fleur de soufre et 10 ml de morpholine. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures environ. Après refroidissement, on décompose sur environ 300 ml d'eau glacée. S'il y a un précipité, celui-ci est séparé par filtration sous vide et séché. S'il n'y a pas de précipité, on extrait le mélange au dichlorométhane. Ces extraits sont séchés sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant organique est chassé. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec le dichlorométhane comme éluant.

Produits synthétisés :

2-Amino-4,5-diméthyl-3-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir de la butanone. Le rendement est de 72%. Composé sous forme de cristaux rouge-brun. Pf: 138 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,06 (s, 3H, CH_3) ; 2,15 (s, 3H, CH_3) ; 4,56 (s, 2H, NH_2).

2-Amino-4,5,6,7-tétrahydrobenzo [b]- 3-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir de la cyclohexanone. Le rendement est de 95%. Composé sous forme de cristaux ocres. Pf: 144 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,78 (t, 4H, 2 CH_2) ; 2,52 (qt, 4H, 2CH_2) ; 4,64 (s, 2H, NH_2).

N.B.: toute une série d'autres 2-amino 3-thiophènecarbonitriles substitués ont été préparés en une seule étape via la réaction de Gewald. Ces composés seront utilisés le moment venu pour la synthèse d'autres cycloalkyl [b] thiéno [3,2-e] pyridine amines que ceux décrits par la suite.

1.2.2. Préparation des 2-amino 3-thiophènecarbonitriles substitués en deux étapes (voir schéma 8)

1ère étape : préparation des dérivés 1,1-dicyano prop 1-ène substitués en position 2

Méthode générale :

Dans un ballon de 250 ml muni d'un séparateur Dean-Stark, 0.10 mol de la cétone cyclique saturée ou non-cylique saturée et 0.10 mol du dinitrile de l'acide malonique, sont dissous dans quelque 100 ml de benzène. 0.10 mol d'acétate d'ammonium et 0.30 mol d'acide acétique 100% sont ajoutés à ce mélange. On chauffe à reflux jusqu'à 20 h. Après refroidissement du mélange réactionnel, on ajoute 100 ml d'eau et on neutralise l'acide acétique par quelque 100 ml de solution de bicarbonate de sodium à 10%. La phase organique est décantée, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant organique est chassé.

Produits synthétisés :

1,1-Dicyano-2-(4-méthoxyphényl) prop-1-ène
Préparation à partir de la 4-méthoxyacétophénone. Le rendement est de 86%. Composé sous forme de cristaux blanc-cassé. Pf : 80 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,6 (s, 3H, CH_3); 3,9 (s, 3H, OCH_3) ; 7,00-7,60 (A_2B_2, 4H sur le phényl).

1,1-Dicyano-2-(4-chlorophényl) prop-1-ène
Préparation à partir de la 4-chloroacétophénone. Le rendement est de 90%. Composé sous forme de cristaux ocres. Pf: 85 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,6 (s, 3H, CH_3) ; 7,4-7,56 (A_2B_2, 4H sur le phényl).

2ième étape : préparation des cycles thiophéniques

Méthode générale

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on mélange dans quelque 60 ml de diméthylformamide (DMF), 25 mmol d'un 1,1-dicyano prop 1-ène substitué en position 2, avec 75 mmol de fleur de soufre. On ajoute quelques gouttes seulement de morpholine et on chauffe le tout brièvement (quelque 10 minutes au maximum) à 120 ºC environ.

Après refroidissement, le mélange est versé sur 200 ml de solution saturée en chlorure de sodium et de la glace. Le précipité qui se forme, est récupéré par filtration sous vide, lavé à l'eau pour enlever l'excès de DMF et séché. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (95:5) comme éluant.

Produits synthétisés :

2-Amino-4-(4-méthoxyphényl)-3-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir du 1,1-dicyano-2- (4-méthoxyphényl) prop-1-ène. Le rendement est de 89%. Composé sous forme de cristaux ocres. Pf : 161 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 3,86 (s, 3H, OCH_3) ; 4,9 (s, 2H, NH_2) ; 6,3 (s, 1H sur le thiophène) ; 7,00 – 7,60 (A_2B_2, 4H sur le phényl).

2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir du 1,1-dicyano-2-(4-chlorophényl) prop-1-ène. Le rendement est de 90%. Composé sous forme de cristaux oranges. Pf: 164 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 5,4 (s, 2H, NH_2) ; 6,9 (s, 1H sur le thiophène) ; 7,00-7,30 (A_2B_2, 4H sur le phényl).

2. PREPARATION DES CYCLOALKYL [B] THIENO [E] PYRIDINE AMINES SUBSTITUEES

2.1. Préparation de cycloalkyl [b] thiéno [2,3-e] pyridine amines substituées

2.1.1. Préparation de cycloalkyl [b] thiéno [2,3-e] pyridine amines du type cyclohexa [b] thiéno [2,3-e]pyridine-9-amine (5,6,7,8-tétrahydrothieno[3,2-*b*]quinoléine-9-amine) d'après la méthode (a) (TABARRINI *et al.* 2001) (voir schémas 3 et 4)

2.1.1.1. Préparation de 3-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-2-thiophènecarbonitriles substitués

Méthode générale

0.02 mol du 3-amino-2-thiophènecarbonitrile substitué sont dissous dans 20 ml de toluène anhydre, mélangés à 0.02 mol de mono- ou dicétone-1,3 cycliques et saturées et 0.67 mmol d'acide p-toluènesulfonique (APTS). Le tout est chauffé à reflux pendant 4 heures. L'eau qui se forme est séparée du mélange réactionnel à l'aide d'un séparateur Dean-Stark. Le mélange réactionnel est finalement refroidi sur de la glace et la masse cristalline rouge qui précipite dans le solvant organique devenu rouge aussi, est séparée par filtration sous vide. Le précipité est d'abord lavé avec du toluène froid et ensuite avec de l'hexane froid. Le produit brut ainsi obtenu est recristallisé dans un mélange diéthyléther/éthanol (1:1).

Produits synthétisés :

3-[(3-Oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-5-phényl-2-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir du 3-amino-5-phényl-2-thiophènecarbonitrile. Le rendement est de 73%. Composé sous forme de cristaux beiges. Pf : 228 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$ + DMSO-d6) : δ 1,92 (qt, 2H, $-CH_2-\underline{CH_2}-CH_2-$) ; 2,25 (t, 2H, $=C-CH_2-$) ; 2,48 (t, 2H, $-CO-CH_2-$) ; 5,47 (s, 1H, =CH-CO-) ; 7,21 (s, 1H sur le thiophène) ; 7,26-7,31 (m, 3H sur le phényl) ; 7,42-7,46 (m, 2H sur le phényl) ; 8,5 (s, 1H, -NH-).

5-(4-Méthylphényl)-3-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-2-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir du 3-amino-5-(4-méthylphényl)-2-thiophènecarbonitrile. Le rendement est de 11%. Il est sous forme de cristaux oranges. Pf: 242 °C. RMN ^{1}H (DMSO): δ 1,91 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,19 (m, 2H, =C-CH_2) ; 2,33 (s, 3H, CH_3) ; 2,54 (m, 2H, CH_2-CO) ; 5,25 (s, 1H, =CH-CO-) ; 7,33 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,56 (s, 1H, CH) ; 7,61 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 9,42 (s, 1H, -NH-).

5-(4-Méthoxyphényl)-3-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-2-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir du 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarbonitrile. Le rendement est de 71%. Il est sous forme de cristaux jaunes. Pf: 224 °C. RMN ^{1}H (DMSO): δ 1,90 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,19 (m, 2H, =C-CH_2) ; 2,53 (m, 2H, CH_2-CO) ; 3,79 (s, 3H, CH_3) ;. 5,25 (s, 1H, =CH-CO-) ; 7,01 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,49 (s, 1H, CH) ; 7,61 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 9,41 (s, 1H, -NH-).

4,5-Diméthyl-3-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-2-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir du 3-amino-4,5-diméthyl-2-thiophènecarbonitrile. Le rendement est de 54%. Il est sous forme de cristaux jaunes. Pf: 204 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,77 (s, 3H, CH_3) ; 1,80 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2); 2,09 (t, 2H, =C-CH_2) ; 2,16 (s, 3H, CH_3) ; 2,34 (t, 2H, CH_2-CO) ; 4,60 (s, 1H, =CH-CO-) ; 8,33 (s, 1H, -NH-).

2.1.1.2. Préparation des 9-amino-6,7-dihydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8(5H)-one substitués

Méthode générale

Dans un bicol de 100 ml muni d'un réfrigérant, 0.20 équivalent (2.2 mmol) de méthanolate de potassium et 1 équivalent (10.4 mmol) de chlorure de cuivre I sont mélangés à 1 équivalent (10.4 mmol) de 3-[(3-oxo-1-cylohexèn-1yl)amino]-2- thiophènecarbonitrile substitué dissous dans 20 ml de diméthylformamide (DMF). On chauffe à 80-90 ºC pendant 3 à 4 h. Après refroidissement, le mélange est versé sur 150 ml d'une solution aqueuse glacée de tartrate de sodium à 10%. Le précipité noir obtenu est isolé par filtration sous vide. Il est extrait par un mélange de méthanol/acétate d'éthyle 50 : 50. Les extraits organiques sont séchés sur du sulfate de sodium anhydre et les solvants sont évaporés. Le produit souhaité est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange de dichlorométhane/méthanol 9 : 1.

Produits synthétisés :

9-Amino-2-phényl-6,7-dihydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8(5*H*)-one
Préparation à partir du 3-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-5-phényl-2-thiophènecarbonitrile. Le rendement est de 53%. Composé sous forme de cristaux brun-claire. Pf : 218 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$ + DMSO-d6): δ 1,9 (qt, 2H, -CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-) ; 2,44 (t, 2H, =C-CH_2-) ; 2,69 (s, 2H, NH_2) ; 2,86 (t, 2H, -CH_2-CO-) ; 7,32 (s, 1H sur le thiophène) ; 7,13-7,26 (m, 3H sur le phényl) ; 7,45-7,48 (m, 2H sur le phényl).

9-Amino-2-(4-méthylphényl)-6,7-dihydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8(5*H*)-one
Préparation à partir du 5-(4-méthylphényl)-3-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-2-thiophènecarbonitrile. Le rendement est de 81%. Il est sous forme de cristaux bruns. Pf: 220 °C. RMN ^{1}H (DMSO): δ 2,00 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,34 (s, 3H, CH_3) ; 2,50 (m, 2H, =C-CH_2) ; 2,60 (m, 2H, CH_2-CO) ; 2,94 (s, 2H, NH_2) ; 7,31 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,69 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

9-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-6,7-dihydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8(5*H*)-one
Préparation à partir du 5-(4-méthoxyphényl)-3-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-2-thiophènecarbonitrile. La base utilisée est le carbonate de potassium. Le rendement est de 38%. Il est sous forme de cristaux bruns. Pf: 228 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,80 (s, 2H, NH_2) ; 2,18 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2); 2,70 (m, 2H, =C-CH_2) ; 3,14 (m, 2H, CH_2-CO) ; 3,87 (s, 3H, CH_3) ; 6,98 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,58 (s, 1H, CH) ; 7,64 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

9-Amino-2,3-diméthyl-6,7-dihydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8(5*H*)-one
Préparation à partir 4,5-diméthyl-3-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-2-thiophène-carbonitrile. Le rendement est de 23%. Il est sous forme de cristaux jaunes. Pf: 200 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,96 (s, 2H, NH_2) ; 2,05 (s, 3H, CH_3) ; 2,08 (m, 2H, CH_2-CH_2-CH_2) ; 2,52 (t, 2H, =C-CH_2) ; 2,69 (s, 3H, CH_3) ; 3,09 (t, 2H, CH_2-CO).

2.1.1.3. Préparation des 9-amino 5,6,7,8-tétrahydrothiéno [3,2-b] quinoléin-8-ols substitués

Méthode générale

Dans un bicol de 100 ml muni d'une ampoule d'addition et d'un réfrigérant, 1.6 mmol de $LiAlH_4$ sont mis en suspension dans environ 20 ml de tétrahyrofuranne (THF) anhydre. Le mélange est refroidi à 0 ºC sur de la glace sous agitation. On introduit goutte à goutte 1mmol de cétone dissoute dans 20 ml de THF anhydre. Après addition, on laisse le mélange sous agitation au reflux pendant une heure. L'excès de AlLiH4 est ensuite décomposé par HCl à 10% et le mélange est rendu basique par une solution de NaOH à 30%. L'alcool obtenu est extrait par de l'acétate d'éthyle. Après séchage sur du sulfate de sodium anhydre, le solvant est évaporé et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange de dichlorométhane/éthanol 9 :1.

Produits synthétisés :

9-Amino-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8-ol
Préparation à partir de la 9-amino-2-phényl-6,7-dihydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8(5*H*)-one. Le rendement est de 82%. Composé sous forme de cristaux beiges. Pf : 188 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$ + DMSO-d6): δ 1,33-1,50 (m, 4H, -CH_2-CH_2-) ; 2,05-2,44 (m, 2H, -$\underline{CH_2}$-CHOH-) ; 2,81 (s large, 1H, OH) ; 4,38 (t, 1H, =$\underline{CH}$-OH) ; 5,52 (s, 2H, NH_2) ; 6,86-6,96 (m, 3H sur le phényl) ; 7,02 (s, 1H sur le thiophène) ; 7,17-7,21 (m, 2H sur le phényl).

9-Amino-2-(4-méthylphényl)-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8-ol
Préparation à partir de la 9-amino-2-(4-méthylphényl)-6,7-dihydrothiéno[3,2-*b*] quinoléin-8(5*H*)-one. Le rendement est de 61%. Cristaux bruns. Pf : 225 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$+DMSO) : δ 1,47 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 1,88 (m, 2H, =C-CH_2) ; 2,05 (m, 2H, CH_2-CHOH) ; 2,71 (s, 3H, CH_3) ; 4,38 (m, 1H, =C-CH-OH) ; 5,48 (s,1H, OH) ; 6,95 (s, 1H, CH) ; 6,72 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ;7,06 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

9-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8-ol
Préparation à partir de la 9-amino-2-(4-méthoxyphényl)-6,7-dihydrothiéno[3,2-*b*] quinoléin-8(5*H*)-one. Le rendement est de 49%. Cristaux bruns. Pf : 230 °C. RMN ^{1}H (DMSO) : δ 1,55 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,11 (m, 2H, =C-CH_2) ; 2,37 (m, 2H, CH_2-CHOH) ; 3,39 (s, 3H, CH_3O) ; 4,23 (m, 1H, =C-CH-OH); 5,46 (s, 1H, OH) ; 6,94 (s, 1H, CH) ; 6,52 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,18 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

9-Amino-2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-*b*]quinoléin-8-ol
Préparation à partir de la 9-amino-2,3-diméthyl-6,7-dihydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8(5*H*)-one. Le rendement est de 88%. Cristaux bruns. Pf : 210 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ 1,68 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 1,97 (m, 2H, =C-CH_2) ; 2,05 (s, 3H, CH_3) ; 2,35 (m, 2H, CH_2-CHOH); 2,50 (s, 3H, CH_3) ; 4,23 (m, 1H, =C-CH-OH).

2.1.2. Préparation de cycloalkyl [b] thiéno [2,3-e] pyridine amines substitués d'après la méthode (b) (réaction de Friedländer (MARCO *et al.* 2004) (voir schéma 5)

Méthode générale

A une suspension d'$AlCl_3$ anhydre (1.7 équivalent) dans du dichlorométhane sec (10 ml par mmol d'$AlCl_3$) à température ambiante sous argon, sont ajoutés le 3-amino 2- thiophènecarbonitrile substitué (1équivalent) et la mono- ou 1,3-dicétone cyclique saturée (1.7 équivalent). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 16 à 24 h et le suivi de la réaction est fait par chromatographie sur couche mince. Si la réaction n'est pas complète, un supplément d'$AlCl_3$ est ajouté. Le réaction une fois terminée, un mélange de tétrahydrofuranne (THF)/eau (2 :1) est additionné à température ambiante. Une solution d'hydroxyde de sodium à 10% est ensuite ajoutée goutte à goutte jusqu'à ce que la solution soit devenue basique. Après avoir agité encore pendant 30 minutes, la solution est extraite trois fois par du dichlorométhane.

La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl et séchée sur du sulfate de sodium anhydre. Après filtration, les solvants organiques sont chassés sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange de dichlorométhane/méthanol (9 :1) ou bien il est recristallisé dans de l'isopropanol.

Produits synthétisés :

2-(4-Méthoxyphényl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[*b*]thiéno[2,3-e]pyridine-8- amine
Préparation à partir du thiophène 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarbonitrile et de la cyclopentanone. Le rendement est quantitatif. Cristaux bruns. Pf: 180 °C. RMN ^{1}H (DMSO) : δ 2,21 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,85 (m, 2H, CH_2-CH_2-$\underline{CH_2}$) ; 3,07 (m, 2H, N=C-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 3,85 (s, 3H, CH_3) ; 6,28 (s, 2H, NH_2) ; 6,96 (d, 2H, CH, J=8,8 Hz) ; 7,50 (s, 1H, CH) ; 7,64 (d, 2H, CH, J=8,8 Hz).

2-(4-Méthoxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléine-9-amine
Préparation à partir du 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarbonitrile et de la cyclohexanone. Le rendement est quantitatif. Cristaux bruns. Pf: 186 °C. RMN ^{1}H (DMSO) : δ 1,79 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 1,80 (m, 2H, CH_2-CH_2-$\underline{CH_2}$) ; 2,25 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,78 (m, 2H, N=C-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 3,82 (s, 3H, CH_3) ; 6,16 (s, 2H, NH_2) ; 7,06-7,71 (A_2B_2, 4H, C_6H_4 J=8,8 Hz) ; 7,50 (s, 1H, CH).

2-(4-Méthoxyphényl)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine-10-amine
Préparation à partir du 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarbonitrile et de la cycloheptanone. Le rendement est quantitatif. Cristaux bruns. Pf: 188 °C. RMN ^{1}H (DMSO) : δ 1,73 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 1,75 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,48 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2);. 2,74 (t, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2) ; 3,08 (m, 2H, N=C-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 3,85 (s, 3H, CH_3) ; 4,14 (s, 2H, NH_2) ; 7,49 (s, 1H, CH) ; 6,96-7,64 (A_2B_2, 4H, C_6H_4, J=9,0 Hz).

9-Amino-2-(4-méthoxyphényl)-6,7-dihydrothiéno[3,2-*b*]quinoléin-8(5*H*)-one
Préparation à partir du 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarbonitrile et de la cyclohexane-1,3-dione. Le rendement est de 81%. Cristaux bruns. Pf: 200 °C. RMN ^{1}H δ 1.80 (s, 2H, NH_2) ; 2.18 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2.70 (t, 2H, =C-CH_2) ; 3.14 (t, 2H, CH_2-CO) ; 3.87 (s, 3H, CH_3) ; 6.98 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7.58 (s, 1H, CH) ; 7.64 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

2-(4-Chlorophényl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine-8-amine
Préparation à partir du 3-amino-5-(4-chlorophényl)-2-thiophènecarbonitrile et de la cyclopentanone. Le rendement est de 88%. Cristaux bruns. Pf: 189 °C. RMN ^{1}H (DMSO) : δ 2,06 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,79 (t, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$) ; 2,86 (m, 2H, N=C-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 6,27 (s, 2H, NH_2) ; 7,52 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,79 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,71 (s, 1H, CH).

2-(4-Chlorophényl)-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléine-9-amine
Préparation à partir du 3-amino-5-(4-chlorophényl)-2-thiophènecarbonitrile et de la cyclohexanone. Le rendement est de 89%. Cristaux bruns. Pf : 190 °C. RMN ^{1}H (DMSO): δ 1,83 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,52 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,78 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,78 (t, 2H, N=C-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 6,15 (s, 2H, NH_2) ; 7,54(d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,69 (s, 1H, CH) ; 7,79 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

2-(4-Chlorophényl)-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléine-9-amine
Préparation à partir du 3-amino-5-(4-chlorophényl)-2-thiophènecarbonitrile et de la cyclohexanone. Le rendement est de 89%. Cristaux bruns. Pf : 190 °C. RMN ^{1}H (DMSO): δ 1,83 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,52 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,78 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,78 (t, 2H, N=C-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 6,15 (s, 2H, NH_2) ; 7,54(d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,69 (s, 1H, CH) ; 7,79 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

2-(4-Chlorophényl)-6,7,8,9-tétrahydro-5H-cyclohepta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine-10-amine
Préparation à partir du 3-amino-5-(4-chlorophényl)-2-thiophènecarbonitrile et de la cycloheptanone. Le rendement est de 85%. Cristaux brun clair. Pf : 191 °C. RMN ^{1}H (DMSO): δ 1,58 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 1,60 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 1,81 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,78 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,94 (m, 2H, N=C-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 6,14 (s, 2H, NH_2) ; 7,71 (s, 2H, NH_2) ; 7,54 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,79 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

2-(4-Méthoxyphényl)-3-méthyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine-8-amine
Préparation à partir du 3-amino-4-méthyl-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarbonitrile et de la cyclopentanone. Le rendement est de 76%. Cristaux bruns. Pf : 207 °C. RMN ^{1}H (DMSO) : δ 2,38 (s, 3H, CH_3) ; 2,71 (qt, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,80 (t, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$) ; 2,88 (t, 2H, N=C-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 3,80 (s, 3H, CH_3O) ; 6,21 (s, 1H, NH_2) ; 7,09 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,52 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

2-(4-Méthoxyphényl)-3-méthyl-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[3,2-*b*]quinoléine-9-amine
Préparation à partir du 3-amino-4-méthyl-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarbonitrile et de la cyclohexanone. Le rendement est quantitatif. Cristaux bruns. Pf : 211 °C. RMN ^{1}H (DMSO) : δ 1,68 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 1,81 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,37 (s, 3H, CH_3) ; 2,65 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,83 (m, 2H, N=C-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 3,83 (s, 3H, CH_3O) ; 6,06 (s, 1H, NH_2) ; 7,06 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,71 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

2-(4-Méthoxyphényl)-3-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thieno[2,3-*e*] pyridine-10-amine
Préparation à partir du 3-amino-4-méthyl-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarbonitrile et de la cycloheptanone. Le rendement est de 22%. Cristaux bruns. Pf : 213 °C. RMN ^{1}H (DMSO) : δ 1,70 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 1,75 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 1,86 (m, 2H, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 2,37 (s, 3H, CH_3) ; 2,85 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_2) ; 3,08 (m, 2H, N=C-$\underline{CH_2}$-CH_2) ; 3,85 (s, 3H, CH_3O) ; 6,06 (s, 1H, NH_2) ; 7,06 (d, 2H, CH, J=8 Hz) ; 7,71 (d, 2H, CH, J=8 Hz).

2.2. Préparation de cycloalkyl [b] thiéno [3,2-e]pyridine amines substituées

2.2.1. Préparation de cycloalkyl [b] thiéno [3,2-e] pyridine amines substituées du type cyclohexa [b] thiéno [3,2-e] pyridine amines (5,6,7,8-tétrahydrothiéno [2,3-b] quinoléine-4-amines) d'après la méthode (a) (TABARRINI *et al.* 2001) (voir schémas 3 et 4).

2.2.1.1. Préparation des 2-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-3-thiophènecarbonitrile

Méthode générale

(voir la préparation des 3-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-2-thiophènecarbonitriles substitués)

Produits synthétisés :

4,5-Diméthyl-2-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-3-thiophènecarbonitrile
Préparation à partir du 2-amino-4,5-diméthyl-3-thiophènecarbonitrile et de la cyclohexane-1,3-dione. Le rendement est de 68%. Composé sous forme de cristaux jaune-verdâtre. Pf : 211 ºC.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,05 (qt, 2H, $-CH_2-\underline{CH_2}-CH_2-$) ; 2,16 (s, 3H, CH_3) ; 2,28 (s, 3H, CH_3) ; 2,38 (t, 2H, $=C-CH_2-$) ; 2,54 (t, 2H, $-CH_2-CO-$) ; 5,70 (s, 1H, NH) ; 6,96 (s, 1H, =CH-CO-).

2-[(3-Oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-4,5,6,7-tétrahydro-1-benzothiophène-3-carbonitrile
Préparation à partir du 2-amino-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[b]–3-thiophènecarbonitrile et de la cyclohexane-1,3-dione. Le rendement est de 62%. Composé sous forme de cristaux jaunes. Pf : 200 ºC.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,83 (t, 4H, $-CH_2-CH_2-$) ; 2,07 (qt, 2H, $-CH_2-\underline{CH_2}-CH_2-$) ; 2,38 (t, 2H, $=C-CH_2-$) ; 2,52-2,63 (m, 6H, CH_2, CH_2, $-CH_2-CO-$) ; 5,70 (s, 1H, NH) ; 6,92 (s, 1H, =CH-CO-).

2.2.1.2. Préparation des cycloalkyl [b] thiéno [3,2-e] pyridines amines du type tétrahydro oxocyclohexa [b] thiéno [3,2-e] pyridine amine (amino-5,6,7,8-tétrahydrothiéno [2,3-b] quinoléinones)

Méthode générale

(voir la préparation des 9-amino-6,7-dihydrothiéno *[3,2-b]* quinoléin-8(5H)-ones)

Produits synthétisés :

4-Amino-2,3-diméthyl-7,8-dihydrothiéno[2,3-b]quinolin-5(6*H*)-one
Préparation à partir du 4,5-diméthyl-2-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-3-thiophènecarbonitrile. Le rendement est de 63%. Composé sous forme de cristaux brun-clair. Pf : 204 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,65 (s, 1H de NH_2 engagé dans un pont hydrogène avec CO) ; 2,09 (qt, 2H, $-CH_2-\underline{CH_2}-CH_2-$) ; 2,39 (s, 3H, CH_3) ; 2,51 (s, 3H, CH_3) ; 2,67 (t, 2H, $=C-CH_2-$) ; 3,03 (t, 2H, $-CH_2-CO-$) ; 7,55 (s, 1H de NH_2 engagé dans un pont hydrogène avec CO).

6-Amino-2,3,4,5,9,10-hexahydrobenzo[b]thiéno[2,3-*b*]quinoléin-7(8*H*)-one
Préparation à partir du 2-[(3-oxo-1-cyclohexèn-1-yl)amino]-4,5,6,7-tétrahydro-1-benzothiophène-3-carbonitrile. Le rendement est de 58%. Composé sous forme de cristaux bruns. Pf : 223 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ 1,88-1,90 (m, 4H, $-CH_2-CH_2-$) ; 2,07 (qt, 2H, $-CH_2-\underline{CH_2}-CH_2-$) ; 2,66 (t, 2H, $=C-CH_2-$) ; 2,77 (t, 2H, $-CH_2-CO-$) ; 2,98-3,05

(m, 6H, CH_2, CH_2, CH_2) ; 5,01 (s, 1H du NH_2 engagé dans un pont hydrogène avec le CO) ; 7,55 (s, 1H du NH_2 engagé dans un pont hydrogène avec le CO).

2.2.1.3. Préparation des amino tétrahydro thiéno [2,3-b] quinoléinols

Méthode générale
(voir la préparation des 9-amino 5,6,7,8-tétrahydrothiéno [3,2-b] quinoléin-8-ols)

Produits synthétisés :

4-Amino-2,3-diméthyl-5,6,7,8-tetrahydrothiéno[2,3-*b*]quinoléin-5-ol
Préparation à partir de la 4-amino-2,3-diméthyl-7,8-dihydrothiéno[2,3-*b*]quinoléin-5(6H)-one. Le rendement est de 83%. Composé sous forme de cristaux blanc-cassé. Pf : 182 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$ + DMSO-d6) : δ 1,14.1,20 (m, 4H, -CH_2-CH_2-) ; 1,60 (s, 3H, CH_3) ; 1,73 (s, 3H, CH_3) ; 1,79-2,02 (m, 3H, CH_2 et OH) ; 4,14 (d, 1H, C<u>H</u>OH); 4,96 (s, 2H, NH_2).

6-Amino-2,3,4,5,7,8,9,10-octahydrobenzo[b]thieno[2,3-*b*]quinoléin-7-ol
Préparation à partir de la 6-amino-2,3,4,5,9,10-hexahydrobenzo[b]thiéno[2,3-*b*] quinoléin-7(8*H*)-one. Le rendement est de 43%. Composé sous forme de cristaux jaune-brun. Pf : 128 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$ + DMSO-d6) : δ 1,58-1,85 (m, 4H, -CH_2-CH_2-) ; 2,27 (s, 1H de NH_2 engagé dans un pont hydrogène avec OH) ; 2,34-2,55 (m, 6H, 3 CH_2) ; 2,65-2,70 (m, 4H, 2 CH_2) ; 4,43 (d, 1H, C<u>H</u>OH) ; 5,16 (d, 1H du pont hydrogène).

2.2.2. Préparation des cycloalkyl [b] thiéno [3,2-e] pyridine amines substituées d'après la méthode (b) (réaction de Friedländer (MARCO *et al.* 2004)) (voir schéma 5)

Méthode générale

(voir la préparation des cycloalkyl [b] thiéno *[2,3-e]* pyridine amines substituées d'après la méthode (b))

Produits synthétisés :

3-(4-Méthoxyphényl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[b]thiéno[3,2-*e*]pyridine-4-amine
Préparation à partir du 2-amino-4-(4-méthoxyphényl)-3-thiophènecarbonitrile et de la cyclopentanone. Le rendement est de 83%. Composé sous forme de cristaux blanc-cassé. Pf : 216 °C. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 2,2 (qt, 2H, -CH_2-<u>CH_2</u>-CH_2-) ; 2,75 (t, 2H, =C-CH_2-) ; 3,1 (t, 2H, -N=C-CH_2-) ; 3,9 (s, 3H, -OCH_3) ; 4,2 (s, 2H, NH_2) ; 6,9 (s, 1H sur le thiophène) ; 7-7,4 (A_2B_2, 4H sur le phényl).

3-(4-Méthoxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[2,3-*b*]quinoléine-4-amine
Préparation à partir du 2-amino-4-(4-méthoxyphényl)-3-thiophènecarbonitrile et de la cyclohexanone. Le rendement est de 85%. Composé sous forme de cristaux oranges. Pf : 162 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,9 (m, 4H, -CH_2-CH_2-) ; 2,45 (t, 2H, =C-CH_2-) ; 3 (t, 2H, -N=C-CH_2-) ; 3,86 (s, 3H, -OCH_3) ; 4,3 (s, 2H, NH_2) ; 6,9 (s, 1H sur le thiophène); 7-7,4 (A_2B_2, 4H sur le phényl).

3-(4-Méthoxyphényl)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thiéno[3,2-*e*]pyridine-4-amine
Préparation à partir du 2-amino-4-(p-méthoxyphényl)-3-thiophènecarbonitrile et de la cycloheptanone. Le rendement est quantitatif. Composé sous forme de cristaux oranges. Pf : 195 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ 1,7-2 (m, 6H, 3 CH_2) ; 2,6 (t, 2H, =C-CH_2-); 3,1 (t, 2H, -N=C-CH_2-) ; 3,9 (s, 3H, -OCH_3) ; 4,4 (s, 2H, NH_2) ; 6,9 (s, 1H sur le thiophène) ; 7-7,4 (A_2B_2, 4H sur le phényl).

3-(4-Chlorophényl)-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine-4-amine
Préparation à partir du 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-thiophènecarbonitrile et de la cyclopentanone. Le rendement est de 95%. Composé sous forme de cristaux oranges. Pf :176 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,28 (qt, 2H, -CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-) ; 2,75 (t, 2H, =C-CH_2-) ; 3,1 (t, 2H, -N=C-CH_2-) ; 4,15 (s, 2H, NH_2) ; 6,9 (s, 1H sur le thiophène) ; 7,4 (m étroit, 4H sur le phényl).

3-(4-Chlorophényl)-5,6,7,8-tétrahydrothiéno[2,3-*b*]quinoléine-4-amine
Préparation à partir du 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-thiophènecarbonitrile et de la cyclohexanone. Le rendement est de 83%. Composé sous forme de cristaux oranges. Pf : 179 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,9 (m, 4H, 2 CH_2) ; 2,45 (t, 2H, =C-CH_2-) ; 3 (t, 2H, -N=C-CH_2-) ; 4,2 (s, 2H, NH_2) ; 6,9 (s, 1H sur le thiophène) ; 7,4 (m étroit, 4H sur le phényl).

3-(4-Chlorophényl)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]thiéno[3,2-*e*]pyridine-4-amine
Préparation à partir du 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-thiophènecarbonitrile et de la cycloheptanone. Le rendement est de 86%. Composé sous forme de cristaux oranges. Pf : 175 ºC. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,6-1,95 (m, 6H, 3 CH_2) ; 2,65 (t, 2H, =C-CH_2-) ; 3,1 (t, 2H, -N=C-CH_2-) ; 4,3 (s, 2H, NH_2) ; 6,95 (s, 1H sur le thiophène) ; 7,4 (m étroit sur le phényl).

CONCLUSIONS

Les synthèses réalisées démontrent que l'obtention de molécules analogues à la *Tacrine* respectivement à la *Velnacrine*, est bien possible par la réaction entre des aminothiophènecarbonitriles et des mono- ou des dicétones–1,3 cycliques saturées. L'obtention des 3-amino 2-thiophènecarbonitriles est beaucoup moins rapide (4 étapes) que l'obtention des 2-amino 3-thiophènecarbonitriles, préparation qui se fait soit en une seule, soit au maximum en deux étapes, comprenant toujours une réaction d'après GEWALD. Il y a lieu de rappeler que le réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD marche beaucoup mieux avec des substituants attracteurs qu'avec des substituants non-attracteurs d'électrons sur les monocétones cycliques ou non-cycliques utilisées pour cette réaction. A l'inverse, la réaction de Gewald marche beaucoup mieux avec des groupements donneurs d'électrons qu'avec des

groupements attracteurs d'électrons sur les cétones utilisées. D'autre part, la condensation des aminothiophènecarbonitriles avec les 1,3-dicétones cycliques et saturées suivant la méthode (a) (TABARRINI *et al.* 2001), a besoin d'un milieu plus fortement basique du moment que les substituants sur l'aminothiophènecarbonitrile sont électrons-donneurs. Finalement, l'application de la réaction de FRIEDLÄNDER (méthode (b) (MARCO *et al.* 2004) réduit à une seule étape la condensation des aminocyanothiophènes substitués avec les mono- ou dicétones-1,3 cycliques et saturées.

PERSPECTIVES

La réalisation en fin de compte assez aisée de la condensation de cycles aromatiques ou hétérocycliques aromatiques, portant des fonctions amino et cyano en position adjacente, ouvre toute une série de possibilités de synthèse de nouvelles molécules analogues à la *Tacrine* respectivement à la *Velnacrine*. Nous nous proposons de réaliser un maximum de ces molécules, dont l'effet inhibiteur sur l'acétylcholinestérase sera examiné en vue de l'obtention de nouveaux médicaments symptomatiques contre la maladie d'Alzheimer.

REMERCIEMENTS

Le travail effectué a été cofinancé par l'Université Paul Verlaine-Metz, l'Université du Luxembourg et sur fonds privés du Professeur PIERRE SECK. Les auteurs remercient le Dr BRICE APPENZELLER, le Dr SERGE SCHNEIDER et le Dr MARC SCHUMAN du Laboratoire de Toxicologie (Laboratoire National de Santé du Grand-Duché de Luxembourg) pour les spectres IR et SM réalisés sur des produits synthétisés, spectres qui ne font pas partie de cette publication. VERONIQUE PODDIG est remerciée pour la réalisation des spectres RMN.

Remarques

Les spectres RMN ^{1}H ont été réalisés à 250 MHz sur un spectromètre Brucker AC 250 dans du $CDCl_3$ et/ou du DMSO-d6. Les déplacements chimiques δ ont été exprimés en parties par million (ppm). Les abréviations suivantes ont été utilisées : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, qd pour quadruplet, qt pour quintuplet et m pour multiplet.

Les points de fusion (Pf) ont été déterminés sur un appareil binoculaire Stuart SMP3 et ne sont pas corrigés.

RÉFÉRENCES

FRANCIS P.T., NORDBERG A. & ARNOLD S.E. (2005). A preclinical view of cholinesterase inhibitors in neuroprotection : do they provide more than symptomatic benefits in Alzheimer's disease ? Trends Pharmacol. Sci. **26**: 104-111.

FRANCOTTE P., GRAINDORGE E, BOVERIE S., DE TULLIO P. & PIROTTE B. (2004). New trends in the design of drugs against Alzheimer's disease. Curr. Med. Chem. **11**: 1757-1778.

GEWALD K. (1961). Reaktion von Malonsäuredinitril mit α- Aminoketeonen. Zeitschrift für Chemie **1**: 349.

GEWALD K. (1962). Kurze Originalmitteilungen. Zeitschrift für Chemie **2**: 305-306.

GEWALD K. & SCHINKE E. (1966). Heterocyklen aus CH-aciden Nitrilen, X. Notiz zur Reaktion von Aceton mit Cyanesigester und Schwefel. Chem. Ber. **99**: 2712-2715.

GEWALD K., SCHINKE E. & BÖTTCHER H. (1966). Heterocyklen aus CH-aciden Nitrilen, VIII. 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven Nitrilen, Carbonylverbindungen und Schwefel. Chem. Ber. **99**: 94-100.

GOMPPER R. (1961). Über substituierte Keten-mercaptale und-aminale. Angewandte Chemie **73**: 537-538.

HARTKE K. & MEISSNER F. (1972). Stereochemische Aspekte der Thioacylcyanessigester Thion- und Dithioester - VII. Tetrahedron **28**: 875-891.

KIRSCH G. (1985). Synthèses, structure et réactivité de systèmes hétérocycliques à noyau thiophénique, sélénophénique et tellurophénique. Thèse d'Etat, Université de Metz.

MARCO J.L., DE LOS RIOS C., GARCIA A.G., VILLAROYA M., CARREIRAS M.C., MARTINS C., ELEUTERIO A., MORREALE A., OROZCO M. & LUQUE F.J. (2004). Synthesis, biological evaluation and molecular modelling of diversely functionalized heterocyclic derivatives as inhibitors of acetylcholinesterase/butyrilcholinesterase and modulators of Ca2+ channels and nicotine receptors. Bioorg. Med. Chem. **12**: 2199-2218.

MARLATT M.W., WEBBER K.M., MOREIRA, P.I., LEE H.G., CASADESUS G., HONDA K., ZHU X.W., PERRY G. & SMITH M.A. (2005). Therapeutic opportunities in Alzheimer disease. One for all or all for one? Chem. Med. Chem. **12**: 1137-1147.

MIGIANU E. (2002). Synthèse d'analogues thiophéniques de paullones, agents antitumoraux potentiels. Thèse de doctorat, Université de Metz.

TABARRINI O., CECCHETTI V., TEMPERINI A., FILIPPONI E., LAMPERTI M.G. & FRAVOLINI A. (2001). Velnacrine thiaanalogues as potential agents for treating Alzheimer's disease. Bioorg. Med Chem. **9**: 2921-2928.

WIERZBICKI M. (1977). Vers les analogues sulfurés d'alcaloïdes indoliques: synthèses et réactivité dans la série des thiéno[2,3-b]pyrroles. Thèse de 3ième Cycle universitaire, Université de Metz.