

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR - ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

Faculté des Sciences

Année 2013

Département de Chimie

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **DOCTORAT**

*Synthèse de Nouveaux Cyclosulfamides Fusionnés
à visées Thérapeutiques: Les Dioxydes des
Thiadiazépino[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines
et Thiadiazolo[3,4-b]quinoxalines.*

Option

CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE

Par

Mohamed DEHAMCHIA

Soutenue publiquement le 14/04/2013

Devant le jury:

Zineddine DJEGHABA	U. Badji Mokhtar- Annaba	Professeur	Président
Zine REGAINIA	U. Badji Mokhtar- Annaba	Professeur	Directeur de thèse
Touhami LANEZ	U. El Oued	Professeur	Examineur
Foued FERKOUS	U. Badji Mokhtar- Annaba	Professeur	Examineur
Rachid MERDES	U. 08 Mai 45- Guelma	Professeur	Examineur
M ^{ed} Chérif ABERKANE	U. Hadj Lakhdar- Batna	M.C.A	Examineur

Table des Matières

Liste des abréviations.....	8
Liste des Figures.....	11
Liste des Schémas.....	12
Liste des Tableaux.....	13
Résumé.....	14
Abstract.....	15
ملخص.....	16
INTRODUCTION GENERALE.....	17
Références bibliographiques.....	24

CHAPITRE I: INTERETS PHARMACOLOGIQUES DES CYCLOSULFAMIDES, BENZOTHIADIAZEPINES ET BENZOTHIADIAZINES

Introduction.....	29
I. Intérêts biologiques thérapeutiques des cyclosulfamides.....	29
I.1. Inhibiteurs potentiels de la protéase du VIH-1.....	29
I.2. Inhibiteurs de γ -sécrétase.....	30
I.3. Inhibiteurs de sérine protéase.....	30
I.4. Inhibiteurs de glycogène phosphorylase.....	31
II. Intérêts biologique et thérapeutique des Benzothiadiazépines et Benzothiadiazines.....	31
II.1. Le système cyclique Benzothiadiazine comme diurétique.....	31
II.2. Propriétés anti-hypertensives.....	32
II.3. Comme antidépresseurs.....	32
II.4. Comme inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse de VIH-1.....	32
II.5. Propriétés anticancéreuses.....	34
II.6. Inhibiteurs de cytomégalo virus humain (CMVH).....	34
II.7. Inhibiteur du récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNF α).....	35
II.8. Benzothiadiazines inhibiteurs de polymérase NS5B de VHC.....	35
Conclusion.....	36
Références bibliographiques.....	37

CHAPITRE II: SYNTHÈSE DE NOUVEAUX CYCLOSULFAMIDES FUSIONNÉS 1,2,7-THIADIAZEPINO[5,4-f]BENZO[d][1,2,7]THIADIAZEPINE 3,3,9,9-TETRAOXYDES

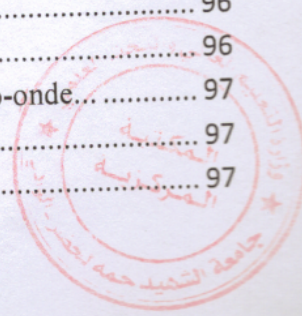
Introduction.....	42
I. Synthèse des cyclosulfamides fusionnés : benzothiadiazépines et benzothiadiazines.....	42
I.1. Benzothiadiazépines et benzothiadiazines issus de l'aménagement fonctionnel de l'ICS.....	43
I.1.1. Synthèse des 2,1,3,5-benzotriazépin-4(5H)-one 2,2-dioxydes.....	43
I.1.2. Synthèse des 1,2,4,6-Thiatriazines.....	43
I.1.3. Synthèse de 4-alkyl/aryl-2H-1,2,4-benzothiadiazine-3(4H)-one 1,1-dioxydes.....	44

I.1.4. Synthèse des thiatriazinoquinazolines	44
I.1.5. Synthèse de <i>N</i> -benzothiadiazépine et benzothiadiazines carboxylate	45
I.2. Autres méthodes	46
I.2.1. Synthèse des tétraoxyde de perhydro-1,5,2,4,6,8-dithiatétrazocines.....	46
I.2.2. Synthèse des dibenzothiadiazépine 1,1-dioxydes.....	47
I.2.3. Synthèse des pyrido et dipyridothiadiazépine 1,1-dioxydes	48
I.2.4. Synthèse des <i>N,N'</i> -bis-(isoquinoline)benzothiadiazines.....	48
I.2.5. Synthèse des 6,13-Sulfonodibenzo-[c,h][1,6]-diazécines	49
I.2.6. Synthèse des dérivés 1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxydes.	49
I.2.7. Synthèse des <i>N</i> ⁵ -tosyl-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxydes	50
I.2.8. Synthèse des triazolobenzothiadiazépine 1,1-dioxydes	50
RESULTATS ET DISCUSSIONS	51
I. Synthèse des précurseurs <i>N,N'</i> -bissulfamides.....	52
I.1. <i>N,N'</i> -bissulfamides dérivés d'amines primaires.....	52
I.1.1. Synthèse	52
I.1.2. Caractérisation	53
I.2. <i>N,N'</i> -bissulfamides dérivés d'aminoesters et bromoalkylamines chlorhydrate	53
I.2.1. Synthèse	53
I.2.2. Caractérisation	55
II. Synthèse des carboxylsulfamides.....	55
II.1. Carboxylsulfamides dérivés d'amines primaires et diamines.....	55
II.1.1. Synthèse : « Carbamoylation- Sulfamoylation ».....	55
II.1.2. Caractérisation.....	57
II.2. Carboxylsulfamides dérivés d'aminoesters chlorhydrates.....	58
II.2.1. Synthèse	58
II.2.2. Caractérisation.....	59
III. Double acyclation régiospécifique.....	60
III.1. Synthèse des 1,2,5-thiadiazolidine-3,4-dione 1,1-dioxydes et -1,2,6-thiadiazine- 3,5-dione 1,1-dioxydes.....	60
III.1.1. Synthèse	60
III.1.2. Caractérisation	61
III.2. Synthèse des 2,4-dialkylbenzo[d][1,2,7]thiadiazépine-1,5-dione 3,3-dioxydes.....	62
III.2.1. Synthèse	62
III.2.2. Caractérisation	63
IV. <i>N</i> ² (<i>Boc</i>)-benzo[d][1,2,7]thiadiazépine 3,3-dioxydes dérivés des carboxylsulfamides	64
IV.1. Synthèse.....	64
IV.2. Caractérisation	65
V. Synthèse et Caractérisation de nouveaux 1,2,7-thiadiazépino[5,4- <i>f</i>]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines.....	66
V.1. 1,2,7-thiadiazépino[5,4- <i>f</i>]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines dérivés de <i>N,N'</i> -bissulfamides	66
V.1.1. Synthèse	66

V.1.2. Caractérisation.....	67
V.2. 1,2,7-thiadiazépino[5,4-f]benzo[d][1,2,7]thiadiazépines dérivés des carboxylsulfamides	69
V.2.1. Synthèse	69
V.2.2. Caractérisation.....	70
Conclusion.....	73
Références bibliographiques	74

CHAPITRE III: SYNTHÈSE CLASSIQUE ET ASSISTÉE PAR MICRO-ONDES DES 1,2,5-THIADIAZOLO[3,4-b]QUINOXALINE 2,2-DIOXIDES.

Introduction	79
I. Mise au point sur la synthèse et l'activité biologique des quinoxalines	80
I.1. Méthodes générales de synthèse des dérivés quinoxaliniques	80
I.1.1. Synthèse du motif quinoxaline simple	80
I.1.2. Synthèse des quinoxalines polyhétérocycliques.....	82
I.1.2.1. Synthèse des bis-1,2,4-triazolo[4,3-a:3',4'-c]quinoxalines.....	83
I.1.2.2. Synthèse assistée par micro-ondes des dérivés indenoquinoxaline.....	83
I.1.2.3. Synthèse des bis-1,2,4-triazolo[4,3-a:3',4'-c]quinoxalines.....	84
I.1.2.4. Synthèse des pyrazolo-thiazolo-quinoxalines.....	84
I.1.2.5. Synthèse des dérivés quinoxaline-benzodiazépines.....	85
I.1.2.6. Synthèse des dérivés thiazolo et thiadiazolo-quinoxalines.	85
I.1.2.7. 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalines et diazino-quinoxalines.....	86
I.2. Intérêts biologiques et thérapeutiques des dérivés de la quinoxaline	87
I.2.1. Activités antibactériennes.....	87
I.2.2. Activités antifongiques.....	88
I.2.3. Activités antivirales	88
I.2.4. Activités insecticides.....	89
I.2.5. Activités anti-inflammatoires	90
I.2.6. Activités antiparasitaires	90
I.2.7. Activités anticancéreuses	91
I.2.8. Activités anti-tumorales	92
II. RESULTATS ET DISCUSSIONS.....	92
II.1. Préparation des 1,2,5-thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes.....	93
II.1.1. Synthèse classique... ..	93
II.1.2. Synthèse assistée par micro-ondes (μO).....	95
II.1.2.1. Principe de l'irradiation micro-ondes (μO).....	95
II.1.2.2. Avantages des micro-ondes (μO)... ..	96
II.1.2.3. Méthodes et appareillage.....	96
II.1.2.4. Préparation des thiadiazolo[3,4-b]quinoxaline 2,2-dioxydes par micro-onde.....	97
II.1.2.4.1. Synthèse en présence de solvant.....	97
II.1.2.4.2. Synthèse en milieu sec (sans solvant).....	97



II.1.2.5. Caractérisation.....	99
Conclusion.....	100
Références bibliographiques	101
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	107

CHAPITRE IV: PARTIE EXPERIMENTALE

Conditions Générales.....	112
Partie Expérimentale du Chapitre II.	114
Partie Expérimentale du Chapitre III.....	140

ANNEXE I

ANNEXE I: Les publications.....	143
---------------------------------	-----

ANNEXE II

ANNEXE II: Les spectres.....	155
------------------------------	-----



Groupelements Chimiques

Ac	Acetyl
Ar	Aryl
t-Bu	tert-Butyl
Boc	Tertibutoxycarbonyl
Ph	Phenyl
Bu	Butyl
Me	Methyl
Et	Ethyl
Bz	Benzyl
Cyh	Cyclohexyl
Boc	Tertibutoxycarbonyl
iPr	isoPropyl
Ts	Tosyl