

Jean-Louis Kraus (1,14)

Laboratoire de Chimie Organique Biologique,  
Centre Universitaire d'Avignon, Faculté des Sciences,  
33, rue Louis Pasteur, 84000 Avignon, France

Philippe Dugenet et Jean-Jacques Yaouanc

Laboratoire de Chimie Hétéroorganique, Université de Bretagne Occidentale,  
U. E. R. Sciences, 29283 Brest cédex, France

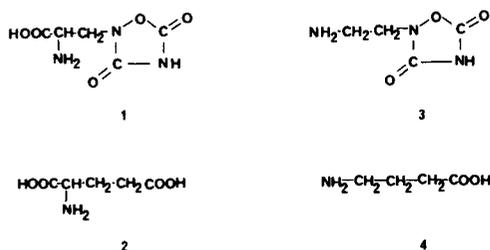
Reçu le 30 Juin 1981

La synthèse de nouveaux dérivés *N*-2 alkyl (aryl) dioxo-3,5 oxadiazolidine-1,2,4 bioisostères de composés biologiquement actifs a été étudiée. La méthode de synthèse décrite, qui utilise des dérivés nitrés comme produit de départ et une base non-aqueuse lors de l'étape de cyclisation, permet d'obtenir avec de bons rendements les composés alkylés ou arylés en position *N*-2.

*J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 971 (1982).

La structure de l'acide quisqualique **1**, issu de graines de *Quisqualis indica* L, dont les propriétés biologiques (2,3) se sont avérées analogues à celles de l'acide glutamique **2**, a été élucidée par différents groupes de chercheurs (4,5,6,7). Plus récemment, Evans et coll. (8) ont mis en évidence l'activité mimétique de la quisqualamine **3** par rapport à l'acide  $\gamma$ -amino butyrique **4**.

schéma 1

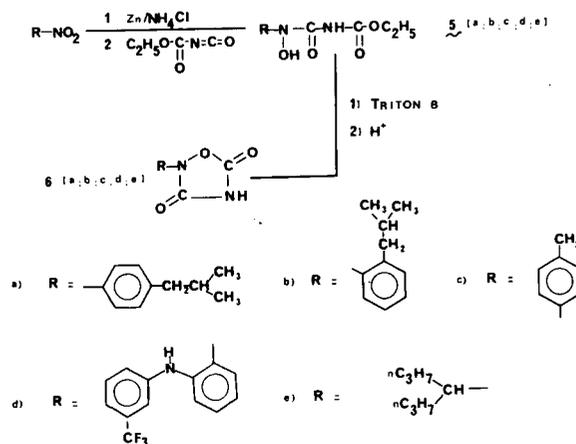


Ces observations suggèrent une bioisostérie entre le groupement carboxylique et l'hétérocycle dioxo-3,5 oxadiazolidine-1,2,4. Dans le but de généraliser ce concept de bioisostérisme (pour la définition du terme "bioisostérisme" se référer à l'article de C. Hansch (9)) entre ces deux structures, nous avons mis au point une méthode de synthèse simple de l'hétérocycle substitué en position *N*-2 de telle façon que les produits résultants **6** présentent une analogie bioisostérique avec leurs homologues carboxylés, doués de propriétés pharmacologiques connues et utilisées en clinique (Ibuprofen (10), acide flufenamique (11), acide valproïque (12)). Par les modifications des paramètres physico-chimiques (Liposolubilité, capacité de liaisons hydrogènes, pKa, réactivité chimique, hydrophilicité) que peut induire un tel changement de structure, on peut s'attendre à ce que ces nouveaux analogues présentent des activités biologiques différentes de leurs homologues carboxylés, sur le plan de la potentialité et de la spécificité en particulier. En outre, en ce qui concerne la validité du concept de bioisostérie, l'étude des propriétés biologiques

de ces nouveaux dérivés permettra de répondre à la question de savoir si l'on doit envisager une bioisostérie spécifique entre le groupe -CH<sub>2</sub>-COOH et l'hétérocycle ou entre le groupement -COOH et l'hétérocycle.

Nous avons modifié et généralisé la méthode de Zinner (13) de façon à obtenir les dérivés du type **6** à la fois en série aliphatique et en série aromatique, en 2 étapes à partir des dérivés nitrés correspondants aisément accessibles. Les dérivés nitrés sont transformés directement en leurs homologues éthoxy carbonyl-3 hydroxy-1 urées **5**, puis cyclisés en dioxo-3,5 oxadiazolidine-1,2,4 substitués en position *N*-2. Le schéma réactionnel est le suivant:

schéma 2



La réduction du dérivé nitré est opérée à l'aide de poudre de zinc en présence de chlorure d'ammonium, l'intermédiaire hydroxylamine formé n'est pas isolé, mais simplement caractérisé par chromatographie analytique sur couche mince, par addition d'un équivalent d'éthoxycarbonylisocyanate, on obtient directement les éthoxycarbonyl-3 hydroxy-1 urées **5**. La cyclisation des urées **5** en oxadiazolidines **6** est accomplie à l'aide d'hydroxyde de benzyl triméthylammonium (triton B) à 40% dans le méthanol,

suivi d'un traitement par un acide dilué.

Cette méthode de synthèse réalisée en 2 étapes, qui utilise des composés nitrés comme produits de départ et une base non-aqueuse comme agent de cyclisation, est rapide et facile à mettre en oeuvre. Elle permet d'obtenir les dérivés **6 N-2** alkylés ou **N-2** arylés avec des rendements compris entre 50 et 80%. Par la méthode de Zinner (Cyclisation opérée par la soude) il ne nous a pas été possible de préparer le composé **6d**. Les résultats concernant l'activité biologique de ces nouveaux dérivés feront l'objet d'une publication ultérieure.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de  $^1\text{H}$  ont été enregistrés à 60 MHz (JEOL C60 HL) en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (s = singulet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet). Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un blanc de Kofler et ne sont pas corrigés.

Ethoxy-3 hydroxy-1 urées **5**. Méthode générale.

A une solution constituée par 0,047 mole de chlorure d'ammonium, 80  $\text{cm}^3$  d'eau, et 0,04 mole de composé nitré, on ajoute en 5 minutes et sous une vigoureuse agitation, 6,2 g (0,081 atome/g) de poudre de zinc (pureté 85%). La température du mélange réactionnel est maintenue à 60-65°, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 15 minutes, après l'addition complète du zinc. La solution résultante est ensuite filtrée à chaud, l'oxyde de zinc filtré, est lavé par 10  $\text{cm}^3$  d'eau chaude, et l'ensemble de la solution est extrait par 3 fois 30  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane et séché sur sulfate de sodium. Puis directement à cette solution anhydre de dichlorométhane, on additionne goutte à goutte une solution d'éthoxycarbonyl isocyanate 4,75 g (0,041 mole) dans 10  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane à température ambiante. Le solvant est évaporé sous vide, on obtient le composé désiré, qui peut être recristallisé dans un solvant approprié (hexane/chlorure de méthylène).

Ethoxycarbonyl-3, hydroxy-1 ((isobutyl-4) phényl)-1 urée (**5a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 57%,  $F = 178-179^\circ$ ,  $\text{rmn}$  (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 0,95 (d, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,8 (m, 1H), 2,4 (d, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,9 (d, 2H du cycle aromatique), 7,3 (d, 2H du cycle aromatique), 8,9 (s, 1H, N-OH), 9,75 (s, 1H, N-H).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 59,98; H, 7,19; N, 9,99. Trouvé: C, 60,24; H, 7,27; N, 9,78.

Ethoxycarbonyl-3 hydroxy-2 ((isobutyl-2) phényl)-1 urée (**5b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 53%,  $F = 170-171^\circ$ ;  $\text{rmn}$  (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 0,85 (d, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,8 (m, 1H), 2,35 (d, 2H), 4,1 (q, 2H), 7,1 (m, 4H du cycle aromatique), 8,9 (s, 1H, NOH), 9,7 (s, 1H, N-H).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 59,98; H, 7,19; N, 9,99. Trouvé: C, 60,18; H, 7,31; N, 9,81.

Ethoxycarbonyl-3 hydroxy-1 ((méthyl-4) phényl)-1 urée (**5c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 62%,  $F = 162-163^\circ$ ;  $\text{rmn}$  (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 1,25 (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 5,9 (s, 1H, N-OH), 6,9 (m, 4H du cycle aromatique), 8,7 (s, 1H, N-H).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 55,46; H, 14,11; N, 11,76. Trouvé: C, 55,52; H, 14,23; N, 11,52.

Ethoxycarbonyl-3 hydroxy-1 ((trifluorométhyl-3 phénylamino)-2 phényl)-1 urée (**5d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 65%,  $F = 134-135^\circ$ ;  $\text{rmn}$  (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 1,3 (t, 3H), 4,2 (m, 2H), 5,9 (s, 1H, N-OH), 6,6 à 7,9 (m, 8H des 2 cycles aromatiques), 8,5 (s, 1H, N-H), 9,9 (s, 1H, N-H).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 53,64; H, 9,00; N, 11,37. Trouvé: C, 53,87; H, 9,12; N, 11,07.

Dioxo-3,5 oxadiazolidine-1,2,4 **6**. Méthode générale.

A une solution méthanolique d'hydroxyde de benzyltriméthylammonium (5,5 mmoles) sont additionnées 5,1 mmoles d'éthoxycarbonyl-3 hydroxy-1 urée **5** dans 30  $\text{cm}^3$  de méthanol anhydre. Le mélange réactionnel est maintenu pendant 30 minutes à 65°, puis refroidi lentement à température ambiante. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est ensuite acidifié par 5  $\text{cm}^3$  d'HCl 1N, puis la solution résultante est extraite par 3 fois 10  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane. La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, après évaporation du solvant, fournit le composé désiré.

((Isobutyl-4) phényl)-2 dioxo-3,5 oxadiazolidine-1,2,4 (**6a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 95%,  $F = 165-166^\circ$ ;  $\text{rmn}$  (eau lourde):  $\delta$  ppm 0,78 (d, 6H), 1,7 (m, 1H), 2,3 (d, 2H), 7,05 (d, 2H du cycle aromatique), 7,35 (d, 2H du cycle aromatique).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 61,53; H, 6,02; N, 11,96. Trouvé: C, 61,70; H, 6,12; N, 11,72.

((Isobutyl-2) phényl)-2 dioxo-3,5 oxadiazolidine-1,2,4 (**6b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%,  $F = 112-113^\circ$ ;  $\text{rmn}$  (eau lourde):  $\delta$  ppm 0,85 (d, 6H), 1,85 (m, 1H), 2,55 (d, 2H), 7,35 (m, 4H du cycle aromatique).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 61,53; H, 6,02; N, 11,96. Trouvé: C, 61,65; H, 6,14; N, 11,81.

((Méthyl-4) phényl)-2 dioxo-3,5 oxadiazolidine-1,2,4 (**6c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 95%,  $F = 141-142^\circ$ ;  $\text{rmn}$  (eau lourde):  $\delta$  ppm 2,3 (s, 3H), 7,4 (m, 4H du cycle aromatique).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 56,25; H, 4,20; N, 14,58. Trouvé: C, 56,40; H, 4,32; N, 14,30.

((Trifluorométhyl-3 phénylamino)-2 phényl)-2 dioxo-3,5 oxadiazolidine-1,2,4 (**6d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 85%,  $F = 162^\circ$  décomposition;  $\text{rmn}$  (eau lourde):  $\delta$  ppm 6,6 à 7,7 (m, 8H des 2 cycles aromatiques).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 53,42; H, 2,99; N, 12,46. Trouvé: C, 53,57; H, 3,09; N, 12,31.

((n-Propyl-1) butyl)-2 dioxo-3,5 oxadiazolidine-1,2,4 (**6e**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%,  $E_{\text{b},0,01} = 132^\circ$ ;  $\text{rmn}$  (eau lourde):  $\delta$  ppm 0,95 (t, 6H), 1,55 (m, 8H), 4,20 (m, 1H).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 53,99; H, 8,05; N, 13,99. Trouvé: C, 54,09; H, 8,15; N, 13,82.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Correspondance à cet auteur.
- (2) H. Shinozaki et S. Konishi, *Neuropharmac.*, **13**, 665 (1974).
- (3) T. J. Biscoe, R. H. Evans, P. M. Headley, M. R. Martin et J. C. Watkins, *Brit. J. Pharmacol.*, **58**, 373 (1976).
- (4) TR. Takemoto, N. Tagaki, T. Nakajima et K. Koike, *Yakugaku Zasshi*, **95**, 176 (1975).
- (5) T. Takemoto, T. Nakajima, S. Arihara et K. Koike, *ibid.*, **95**, 326 (1975).
- (6) T. Takemoto, K. Koike, T. Nakajima, et S. Arihara, *ibid.*, **95**, 448 (1975).
- (7) P. Pei-Chuan, F. Sheng-Din et T. Chun-Chao, *Sci. Sin.*, **5**, 691 (1976).
- (8) R. H. Evans, A. A. Francis, K. Kunt, M. R. Martin et J. C. Watkins, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 364 (1978).
- (9) C. Hansch, *Intra-Science Chem. Rep.*, **8**, 17 (1974).
- (10) Nicholson et Adams, British Patent 971,700 (1964); *Chem. Abstr.*, **61**, 14591d (1964).
- (11) Wilkinson et Finar, *J. Chem. Soc.*, 32 (1948).

(12) F. Baldino, J. R. et H. M. Geller, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **217**, 445 (1981).

(13) G. Zinner et R. Stoffel, *Arch. Pharm.*, **302**, 691 (1969).

(14) Nous remercions le Professeur B. Belleau (Université McGill, Montréal) pour les pertinentes suggestions prodiguées au cours de ce travail.

#### English Summary.

The synthesis of new 3,5 dioxo-1,2,4 oxadiazolidines which are *N*-2 substituted bioisosters of biologically active carboxylic compounds was studied. Nitro compounds were used as starting materials, and triton B as the cyclizing base. The expected *N*-2 allyl and aryl substituted derivatives were obtained in satisfactory yields.