

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Magister

THEME

**5 ET 6. NITRO BENZOXAZOLINONE
BENZOTHIAZOLINONE ET SES DERIVES
SYNTHESE ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

Chimie du chirale

Présenté par : M^{elle} AMIRAT SAMIA

Rapporteur : Mr H.AICHAOUI Professeur UBMA

Président : M^{me} L.ZOUIOUECHE Professeur UBMA

Examineurs : Mr Z. REGANIA Professeur UBMA
M^{elle} M.BERREDJEM M.C UBMA

Année 2006

RESUME

L'étude que nous avons réalisée était consacrée à la préparation d'une série de dérivés de la benzoxazolinone et son bioisostère la benzothiazolinone substituée en position 5 et 6 par un pharmacophore nitro.

En effet l'association au sein d'une même molécule de deux pharmacophores nitro- benzoxa(thia)zolinone, constitue un exemple caractéristique de la pharmacomodulation, et il se trouve largement utilisé dans des séries médicamenteuses variées notamment dans celles des antibactériens.

La synthèse de ces composés et de leurs dérivées a été réalisée par une réaction d'hétérocyclisation d'une série d'ortho-aminophénol et ortho-amino-thiophénol convenablement substitués.

Sur le plan pharmacologique les tests antibactériens ont montré une activité intéressante.

Ces composés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN, UV).

Mots-clés:

benzoxazolinone, benzothiazolinone, 5 et 6-nitro benzoxazolinone, 5 et 6-nitro benzothiazolinone.

ABSTRACT

The study we have carried out is devoted to consecrate to the preparation of serial of Benzoxazolinone and its disgusted the Benzothiazolinone substituted to 5 and 6 position by nitro pharmacological.

In consideration of the interest offered by these components, we have thought that may be interesting to associate the Benzoxazolinone and the Benzothiazolinone structure with nitro pharmacological in order to search antibacterial activity.

The synthesis of these components and its derived was realised by hetero cyclical relation of ortho-aminophenol serial and ortho-amino-thiophenol.

These components were characterized by spectroscopic usual methods (IR, RMN, UV).

Key words:

Benzoxazolinone, Benzothiazolinone, Benzoxazolinone substituted to 5 and 6 position by nitro, Benzothiazolinone substituted to 5 and 6 position by nitro.

خلاصة

تهدف هذه الرسالة لدراسة المركبات 5 و 6 نيتروبنزوكسازولينون و نيتروبنزوثيرازولينون و مشتقاتهما في مجالات الاصطناع و الخواص الفارماكولوجية.

في مرحلة أولى اصطناع البنزوكسازولينون والبنزوثيرازولينون وقد تمكنا من تحضير سلسلا من مركبات عن طريق تركيب حلقات على سلسلة اورثو امينوفينول و اورثوامينو ثيوفينول ثم تمت عملية الاستبدال على كل جزئ وعلى درة N لكل منهما.

ثم قمنا بعملية النترجة على كل من الجزئيتين المذكورتين و مشتقاتهما على الموقعين 5 و 6.

قمنا بدراسة تحاليل RMN و تحت الأحمر و ما فوق البنفسجي V U أكدت حصولنا على المركبات المطلوبة.

وقد تأكدنا من الفعالية المضادة للبكتيريا لمركباتنا و بالخصوص تلك الغير المستبدلة على درة الازوت N

DEDICACE

À mes chers parents

À tous mes frères et sœurs

À Meriem, Mimi, Amel, Bochra, Randa, Akram, Amani, Malek

À toute ma famille

À tous mes amis

Je dédie ce modeste travail.

REMERCIEMENTS

Le travail présenté dans ce mémoire à été réalisé à l'université de Annaba sous la direction de Monsieur H.AICHAOUI, Professeur à l'université de Annaba. Je le remercie vivement pour l'aide scientifique et le soutien moral qu'il m'a apporté au cours de la réalisation de cette étude. Il m'est agréable de lui témoigner ici ma profonde reconnaissance et mon respectueux attachement.

J'adresse mes remerciements et ma profonde gratitude à Madame le Professeur L.ZOUIOUECHE, pour l'honneur qu'elle me fait en s'intéressant à mon travail et en acceptant de présider le Jury.

Mes remerciements vont aussi à M^r le Professeur REGAINIA, pour ses encouragements tout le long de la préparation de cette étude. Je suis très sensible à l'honneur qu'il me fait en acceptant de Juger mon travail.

J'exprime ma profonde reconnaissance à M^{elle} M.C BENREDJEM, pour le soutien moral qu'elle m'a témoigné pendant l'accomplissement de ce travail et de sa présence dans ce Jury.

Mes remerciements à M^r le Professeur N.AOUF pour l'aide précieuse apportée dans la réalisation de ce mémoire.

Je n'oublier pas F.GUENADIL, F.THAMMCHI, et M^r le pharmacien MANSOURI, qui n'ont cessé de me prodiguer aide et encouragement, il m'est agréable de leurs témoigner ici ma profonde reconnaissance.

Enfin, j'exprime ma sympathie à tout les personne du département de chimie de l'université de Badji-Mokhtar Annaba.

Liste des Figures

Fig	Titre	Page
Fig 1	La benzoxazolinone	2
Fig 2	6-méthoxy benzoxazolinone	3
Fig. 3	La mélatonine	3
Fig 4	3-méthyl benzoxazolinone	3
Fig 5	6-benzoyl benzoxazolinone	3
fig. 6	3-méthyl 6-nitro benzoxazolinone	5
fig. 7	3-hydroxyméthyl 6-nitro benzoxazolinone	5
fig. 8	6-nitro benzoxazolinone	5
fig. 9	5-nitro 6-méthoxy benzoxazolinone	5
fig. 10	3-hydroxyméthyl 5-nitro 6-méthoxy benzoxazolinone	5
fig. 11	La benzothiazolinone	7
fig. 12	6-méthyl benzothiazolinone	7
fig. 13	6-méthoxy benzothiazolinone	7
fig. 14	6-éthoxy benzothiazolinone	7
fig. 15	6-benzoyl benzothiazolinone	8
fig. 16	3-méthyl 6-nitro benzothiazolinone	8
fig. 17	3-hydroxyméthyl 6-nitro benzothiazolinone	8
fig. 18	6-nitro benzothiazolinone	8
fig. 19	5-nitro 6-méthoxy benzothiazolinone	8
fig. 20	3-hydroxyméthyl 5-nitro 6-méthoxy benzothiazolinone	8

Liste des schémas

Schema	Titre	Page
1	Réaction de transformation de glucoside de Seigle a benzoxazolinone	2
2	La synthèse de la benzoxazolinone et la benzothiazolinone par l'action du phosgène sur l'ortho-amino-phenol et l'ortho-amino-thiophénol	13
3	La synthèse de la benzoxazolinone et la benzothiazolinone par l'action d'urée sur l'ortho-amino-phenol et l'ortho-amino-thiophénol	13
4	La synthèse de 6-methoxy benzoxazolinone et le 6-methoxy benzothiazolinone par l'action d'urée	13
5	La synthèse des dérivés benzoxazolinones par l'action d'urée	14
6	L'hydrolyse de la benzoxazolinone et la benzothiazolinone	14
7	Les méthodes d'alkylation de benzoxazolinone et benzothiazolinone	15
8	L'alcoolation de la benzoxazolinone et la benzothiazolinone	15
9	La nitration de dérivés méthodes benzoxazolinones et benzothiazolinones	16
10	Le mécanisme réactionnel de la nitration	16

Liste des Symboles

$\text{NH}_2\text{-NH}_2$

Urée

HCl

Acide chlorhydrique

D.M.S

Diméthyl sulfate

NaOH

L'hydroxyde de sodium

HCHO

Formaldéhyde

CH_3OH

Méthanol

HNO_3

Acide nitrique

H_2SO_4

Acide sulfurique

$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{O}$

Anhydride acétique

R_f

Rapport au front

Le travail que nous présentons a été réalisé dans le laboratoire de chimie pharmaceutique de département de chimie.

**Il appartient au domaine de la pharmacochimie, et concerne deux thèmes chimiques : - la Benzoxazolinone
- la Benzothiazolinone**

Et un thème pharmacologique : - anti-bactérien.

Introduction

Le phénomène de la résistance microbienne aux antibiotiques actuels est qualifié par la plus part, de problème majeur pour la médecine du XXI siècle. Ajouter a cela, les infections acquises à l'hôpital (dites nosocomiales) qui posent de plus en plus de problèmes dans les secteurs sanitaires a travers le monde entier. Sans oublier, le retour particulièrement inquiétant des épidémies de tuberculose qui sont dues vraisemblablement à des souches de mycobacterium tuberculose multirésistantes aux antibiotiques. Si ce type de résistance est essentiellement répondu chez les malades atteints de sida, cependant chez les sujets sains, la résistance est la conséquence d'une utilisation massive et croissante d'antibiotiques.

Le phénomène de la résistance est un processus d'adaptation bactérienne aux médicaments antibiotiques par voie de sélection génétique. Ainsi, un organisme résistant à un type d'antibiotique peut être sensible à un autre d'où l'intérêt de pouvoir disposer d'une grande variété d'antibactérien.

Ceci en effet a retenu notre attention et nous nous sommes proposés de réaliser la synthèse d'une série de 5 et 6-nitrobenzoxazolinone benzothiazolinone antibactériens potentiels.

La benzoxazolinone et son bioisostère soufré la benzothiazolinone constituent des matières premières intéressantes ouvrant l'accès à de nombreuses structures à potentialité médicamenteuse. Parmi les possibilités de développement offertes par ces deux structures, un accent particulier a été consacré dans ce mémoire à leurs dérivés nitrés lesquels sont susceptibles de présenter un intérêt dans le domaine des antibactériens.

Cependant si l'activité antibactérienne est souvent conditionnée par la présence du pharmacophore nitro elle peut être plus ou moins modulée par des modificateurs d'activité biologique placés sur l'hétérocycle ou sur l'homocycle de ces deux structures isostères.

Il été donc intéressant de préciser si une tel pharmacomodulation n'exalterait pas les propriétés antibactériennes des produits visés. D'autre part, en introduisant ces modificateurs, nous éperons agir sur la solubilité de ces composés, éventuellement les rendre plus solubles particulièrement dans le milieux lipidiques ; ce qui accroîtrait considérablement leurs champs d'actions.

Considération Générale

Découverte en 1876 par GROENWIK [1], la benzoxazolinone (fig. 1) répond à la formule suivante :

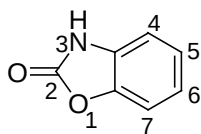


Fig. (1) : La benzoxazolinone

Elle a fait l'objet de nombreux travaux chimiques et pharmacodynamiques qui ont démontré son intérêt en chimie hétérocyclique et médicamenteuse. Diverses revues bibliographiques lui ont été consacrées [1-4].

L'intérêt et l'intensité des recherches consacrées à cette molécule se justifient par le fait qu'il s'agit d'une structure naturelle, donc susceptible d'interférer sur le système biologique ou pathologique, sans oublier, d'indiquer que ses dérivés ont souvent constitué des chefs de files conduisant à de nombreux travaux tant sur le plan chimique que sur le plan pharmacologique [5-6].

La benzoxazolinone existe dans le règne végétal, plus particulièrement chez les graminées tel que le blé, le seigle, et le maïs. Par ailleurs VIRTANEN [7-8] a montré qu'il existe dans certaines plantes de seigle un composé qui, par dégradation, donne naissance à cette molécule.

Il s'agit en effet d'un glucoside de seigle (4-Hydroxy-2-pentahydroxyphényloxy-4H benzo[1,4] oxazin-3-one) qui par action enzymatique se transforme en aglycone (2,4-Dihydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one) lequel par décomposition thermique conduit à la benzoxazolinone [3] (Schéma1)

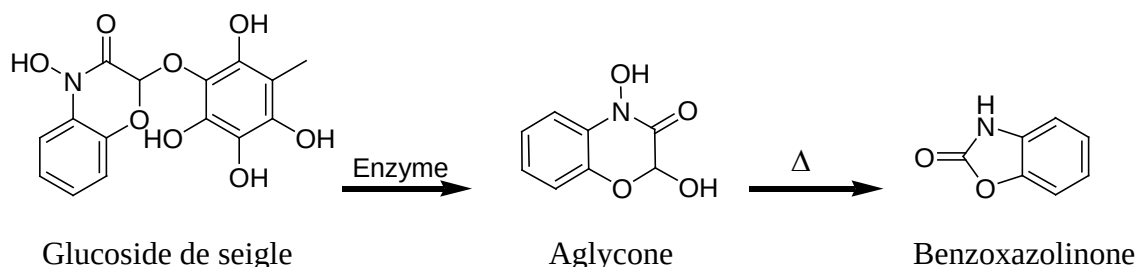


Schéma (1) : Réaction de transformation de glucoside de Seigle a benzoxazolinone

Mais c'est surtout la 6-methoxy benzoxazolinone (fig. 2) qui semble être la plus répandue dans la nature. Elle a été en effet identifiée par VIRTANEN [7-8] puis par SMISSMAN [9] dans certains jeunes plants.

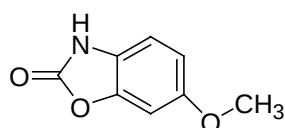


Fig. (2) : 6-methoxy benzoxazolinone

Selon la littérature cette dernière molécule et celle de la benzoxazolinone seraient

responsables de la résistance des graminées à certaines maladies bactériennes et fongiques [10-15].

Par ailleurs l'intérêt de la structure benzoxazolinonique s'est trouvée considérablement confortée par de nombreuses publications [16-17] décrivant particulièrement son dérivé méthoxylé en position 6 (fig. 2) comme un analogue structural et biologique de la mélatonine (fig. 3).

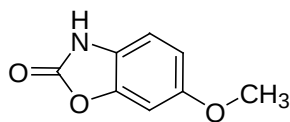


fig.(2) : 6-methoxy benzoxazolinone

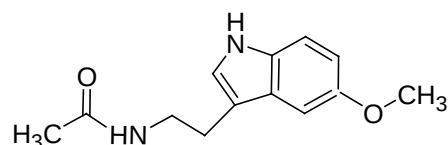


fig.(3) : la melatonine

Bien que son mode d'action reste obscur et controversé, il semble acquis que cette substance d'origine naturelle soit capable de stimuler l'activité reproductrice et d'augmenter la fertilité de diverses espèces animales [16-17].

Sur le plan pharmacologique, la benzoxazolinone possède une gamme de propriétés dont les plus remarquables se situent dans les domaines neurosédatif et analgésique [3-18-19-20]. Ces propriétés se retrouvent dans ses homologues notamment dans le 3-méthyl benzoxazolinone (fig. 4) et sont largement exaltées dans les 6-acyl benzoxazolinones (fig. 5) [21-22] en particulier la 6-benzoyl-benzoxazolinone qui a été développée jusqu'au stade des essais cliniques pour ses propriétés analgésiques remarquables [23]. Le profil pharmacologique de ce composé est en effet comparable à celui de la glafinine retiré du marché thérapeutique pour ses effets allergiques importants et qui sont parfois mortels.

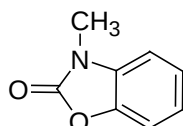


Fig. (4): 3-méthyl benzoxazolinone

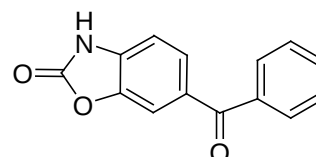


fig. (5): 6-acyl benzoxazolinone

Par ailleurs, ce produit se montre dépourvu d'activité anti-inflammatoire ce qui signifie un avantage supplémentaire qui est celui d'une toxicité de type gastro-intestinal nettement plus faible [23].

Compte tenu de cet ensemble de résultats nous nous sommes tout naturellement tournés dans un premier temps vers la recherche d'une pharmacomodulation raisonnée de la structure benzoxazolinonique susceptible d'en potentialiser certaines de ses propriétés pharmacologiques en particulier l'activité antibactérienne.

Les composés hétérocycliques nitrés sont souvent réputés actifs contre les bactéries et les parasites et la littérature foisonne d'exemples à ce sujet.

Les premiers et les plus importants représentants des dérivés nitro hétérocycliques antibactériens, sont les 5-nitrofurylidène aminés et qui ont fait l'objet d'une multitude de

publications articulées particulièrement autour de leur activité biologique et de leur méthode de préparation [24,25,26].

Par ailleurs en dehors du chloramphénicol et de ses analogues nitrés connus comme antibiotiques, les travaux consacrés aux dérivés nitrés des hétérocycles pentagonaux tels que le nitro pyrrole, nitro imidazole, nitro furanne sans oublier les nitro benzofurane [27], benzopyrrole [24], ont fait l'objet d'une illustration quasiment parfaite de la chimiothérapie [24,27]. Cependant les dérivés nitro benzéniques sont surtout représentés par le nitro phénol [24] et enfin le nitroxoline qui est utilisé jusqu'ici et avec succès en thérapeutique, en particulier dans le traitement des infections des voies urinaires.

Quoi qu'il en soit, il semble que l'avenir thérapeutique de ce type de composés soit encore très ouvert et prometteur.

En effet le phénomène de la résistance microbienne aux divers antibiotiques actuels est qualifié par les spécialistes de problème majeur pour la médecine humaine et vétérinaire du XXI^e siècle. Ajouter à cela, et malheureusement, qu'aucune classe d'antibiotique nouvelle n'a été découverte depuis pratiquement plus de 25 ans.

A titre d'exemple, en matière de résistance, les infections dites nosocomiales acquises dans les hôpitaux pose de plus en plus de réels problèmes thérapeutiques et ce dans l'ensemble des secteurs sanitaires et à travers le monde entier. Selon l'organisation mondiale de la santé (O.M.S.), chaque jour, un million d'infections surviennent dans les hôpitaux du monde dont un nombre d'entre elles sont résistant aux traitements antibiotiques actuellement disponibles. Ajouter à cela le retour inquiétant des épidémies de tuberculose dues à *des souches de mycobacterium tuberculosis* [28]. Ces dernières souches se sont montrées en effet multirésistantes à de nombreux antibiotiques [28]. Cependant si ce dernier type de résistance est essentiellement répandu chez les malades atteints de sida, chez les sujets sains, la résistance semble être a priori la conséquence d'une utilisation massive et croissante des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire.

Malheureusement, cet usage systématique et non raisonné des antibiotiques a eu pour conséquence la sélection de souches bactériennes résistantes. Ces dernières deviennent en effet capables de fabriquer des substances empêchant l'action des antibiotiques d'une part ou de modifier leur cible d'action ou leur mécanisme de pénétration cellulaire d'autre part.

Basés sur ces données, et par le nombre et la diversité des propriétés pharmacologiques offertes par la benzoxazolinone et par ses dérivés synthétiques, il nous a donc paru intéressant de greffer sur le noyau aromatique de cette molécule naturelle un groupement de type nitro dont les propriétés pharmacologiques sont largement abordées [24,29,30,31]

Nous avons donc associé à ce dernier groupement une autre structure biologiquement active [2,3] dont l'étude constitue un autre thème de recherche du laboratoire : la benzoxazolinone dont on connaît depuis longtemps les propriétés chimiques et pharmacologiques [2,3].

Ce travail réalisé est aussi très caractéristique du concept de la pharmacomodulation et qui se trouve largement utilisé dans de nombreuses séries médicamenteuses variées, notamment dans celle des antibactériens connus sur le marché thérapeutique [24].

C'est ainsi qu'ont été préparées et étudiées la série des composés suivants (fig. 6.7.8.9.10):



Fig. (6) : 3-methyl 6-nitrobenzoxazolinone
nitrobenzoxazolinone

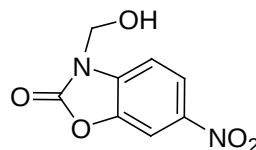


fig. (7) : 3-hydroxymethyl 6-

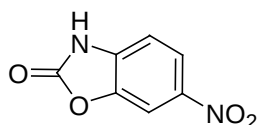


Fig. (8): 6-nitro benzoxazolinone
benzoxazolinone

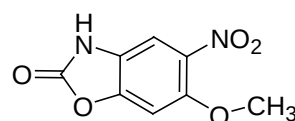


fig. (9): 5-nitro 6-methoxy

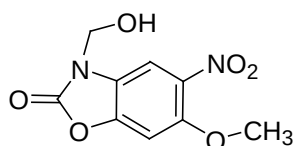


Fig. (10) : 3-hydroxymethyl 5-nitro 6-methoxy benzoxazolinone

En effet cette série de composés se caractérise essentiellement par la présence d'un groupement nitro. Ce groupement comme nous l'avons indiqué précédemment est souvent réputé favorable quant à l'obtention d'une activité antibactérienne [24].

A titre d'exemple l'addition d'un substituant de type nitro en position 5 des dérivés imidazolés qui possèdent uniquement une activité antifongique ou antiparasitaire, confère à ces molécules une activité antibactérienne ciblée spécifiquement sur les bactéries anaérobies [32].

Outre les propriétés pharmacologiques visées, cette étude entreprise peut être considérée aussi comme un élément d'appréciation et de corrélation plus générale à établir entre une structure chimique et ses propriétés biologiques, notamment génotoxique de ces composés.

Par ailleurs, en procédant selon ce programme nous aurions aussi à notre disposition un ensemble de composés possédant en commun l'ensemble pharmacophore nitro-benzoxazolinone mais différent par l'absence ou la présence d'un groupement méthoxyle en position ortho du groupement nitro sur le noyau aromatique de la benzoxazolinone.

En effet, et en dehors de ces propriétés physico-chimiques et métaboliques, la polarisation de l'ensemble méthoxyle par le groupement nitro fortement électro-attracteur

peut avoir une incidence sur l'action biologique pour certains des représentants de cette nouvelle série chimique et ce par comparaison aux données de la littérature[33].

Des exemples significatifs des conséquences biologiques d'une telle polarisation ont été constatés dans de nombreuses séries médicamenteuses, notamment dans celle des anesthésiques locaux dérivés de l'acide benzoïque substitué en position *para* par des groupements fortement électrodonneurs, de type méthoxyle [33].

Si l'activité anesthésique locale de ces molécules dépend a l'évidences, de leur polarisation induite par les substituant en question, il semble qu'une polarisation supplémentaire de ces derniers par des groupements fortement électroattracteurs contribue de manière significative à leurs propriétés pharmacologiques en exaltant particulièrement leur activité anesthésique [33].

Outre la présence du groupement méthoxylé cité précédemment sur le noyau aromatique de l'ensemble du pharmacophore nitro-benzoxazolinone, le caractère de nature lipophile, hydrophile et stérique du substituant en position 3 du cycle oxazolinonique est en effet susceptible d'avoir aussi une influence sur certaines des propriétés de type pharmacocinétique à savoir la bio-transformation, la résorption, la distribution de la substance médicamenteuse dans le liquide de l'organisme et notamment celui du céphalorachidien [34].

A titre d'exemple, dans le traitement des méningites infectieuses, il est nécessaire d'utiliser des antibiotiques capables de traverser la barrière hémato encéphalique tels que les sulfamides, chloramphénicol, etc. car effectuer des injections intra rachidiennes de la streptomycine par exemple dans le cas de la méningite tuberculeuse présente des dangers réellement importants [34].

Cependant, en dehors de l'aspect prospectif présenté par ce travail, la comparaison des propriétés pharmacologiques de chacun des composés préparés et étudiés pouvait s'avérer riche d'enseignement et pouvait offrir de larges perspectives de recherches dans le domaine de la pharmacochimie et particulièrement celui de la conception médicamenteuse dans la série des benzoxazolinones, tableau (1).

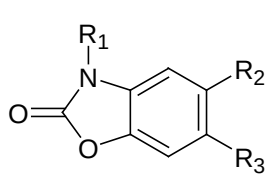
			
S1	R1=CH3	R2=H	R3=NO2
S2	R1=CH2OH	R2=H	R3=NO2
S3	R1=CH2OH	R2=NO2	R3=OCH3
S4	R1=H	R2=H	R3=NO2
S5	R1=H	R2=NO2	R3=OCH3

Tableau (1) : dérivés nitro benzoxazolinones

Les propriétés antibactériennes de certains de nos composés ont été déterminées selon les techniques usuelles des dilutions en milieu liquide.

Il ressort de ce test que les nitro-benzoxazolinones non substitués en position 3 sont plus actifs que leurs homologues substitués correspondants.

Cependant et comparativement à l'activité du 6-nitrobenzoxazolinone [19] pris ici comme référence, les composés S4 (CMI : 0.56 -0.32 µg/ml) et S5 (CMI : 1.6 -0.64µg/ml) ont montré des propriétés antibactériennes intéressantes contre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

Si ce résultat préliminaire confirme en partie la singulière spécificité d'action biologique pour chaque représentant de cette série chimique, les effets d'ordre stérique, physico-chimique, métabolique ou autre du groupement méthoxyle en position ortho du groupement nitro ainsi que les groupements en position 3 à savoir le groupement méthyle et hydroxyméthyl sont cependant à approfondir ultérieurement.

Parallèlement et de par sa parenté structurale avec la benzoxazolinone et la bioisostérie classiquement admises entre l'atome d'oxygène et l'atome de soufre, le choix de la benzothiazolinone dans la suite de notre étude a été inspiré par des motivations pharmacologiques que nous exposons brièvement.

En effet isostere de la benzoxazolinone la benzothiazolinone (fig. 11) a été obtenue en 1980 [35,36].

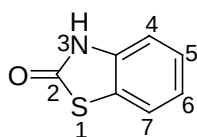


Fig. (11) : La benzothiazolinone

L'activité analgésique de certains des dérivés synthétiques de cette molécule tel que le 6-méthyl et 6-methoxy et 6-ethoxy benzothiazolinone a été rapportée [37] (fig. 12.13.14)

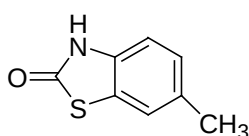


Fig. (12): 6-methyl benzothiazolinone

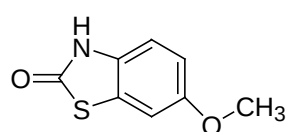


fig. (13): 6-methoxy benzothiazolinone

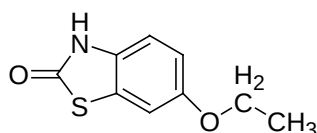


Fig. (14) : 6-ethoxy benzothiazolinone

Bien que le degré d'activité analgésique de ces composés reste appréciable et comparable à celui de la benzoxazolinone et de l'aspirine [20], c'est l'activité de la benzoyl-6 benzothiazolinone qui s'est montrée la plus intense.

En effet obtenu selon diverses conditions d'acylation décrites dans la littérature [21,22] la 6-benzoyl benzothiazolinone (fig. 15) présente des activités analgésiques nettement supérieures à celle de son bioisostère oxygéné la 6-benzoyl-benzoxazolinone [38,39].

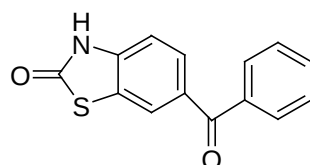


Fig. (15) : 6-acyl benzothiazolinone

Ce composé a fait l'objet d'une évaluation au stade des essais cliniques.

Par ailleurs les études consacrées à ce produit ont en outre révélé qu'il possédait des propriétés hypocholestérolémiantes discrètes mais associées à une élévation sensible du HDL. Cholestérol [39].

Compte tenu de cet ensemble de résultats et des résultats obtenus antérieurement dans notre laboratoire [40], il nous a semblé intéressant de vérifier si la benzothiazolinone était susceptible de constituer un support de choix d'un ensemble fonctionnel vecteur de propriétés pharmacologiques à savoir antibactériens.

Ainsi nous avons préparé les composés suivants (fig.16, 17,18, 19, 20) :

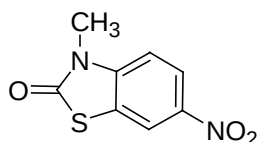


Fig. (16) : 3-methyl 6-nitro benzothiazolinone

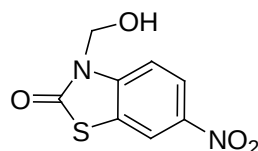


fig. (17) : 3-hydroxymethyl 6-nitro benzothiazolinone

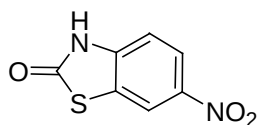


Fig. (18): 6-nitro benzothiazolinone

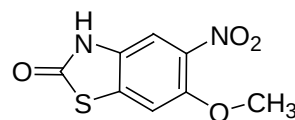


fig. (19): 5-nitro 6-methoxy benzothiazolinone

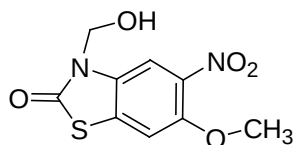


Fig. (20) : 3-hydroxymethyl 5-nitro 6-methoxybenzothiazolinone

Par ailleurs et comparativement a son isostère oxygéné la structure de la benzothiazolinone semble présenter un intérêt supplémentaire. En effet ce composé soufré lipophile, à caractère acide permettait de moduler les propriétés pharmacocinétiques des produits visés et par suite les propriétés pharmacologiques qui en découlent, tableau (2).

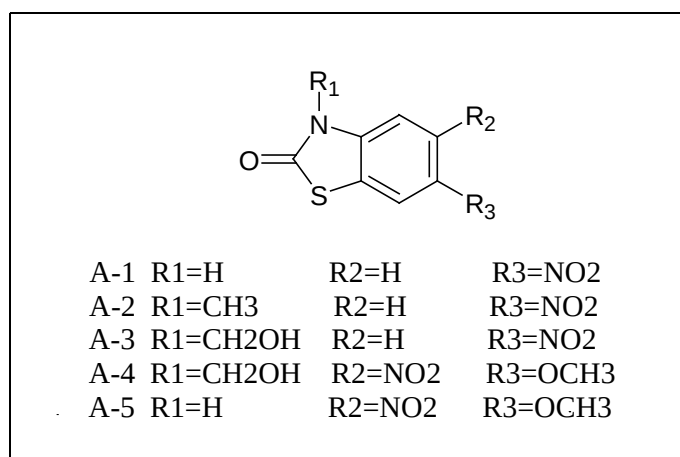


Tableau (2) : dérivés nitro benzothiazolinones

Selon la littérature, l'aspect stérique et les effets électroniques présentés par le groupement méthoxyle présent dans certains produits médicamenteux leur confèrent en général un bon index thérapeutique associé d'une activité relativement prolongée dans le temps [24].

L'action pharmacologique persistante est la conséquence d'une rétention médicamenteuse prolongée dans l'organisme. Mais elle peut être liée en partie, mais pas souvent à une solubilité limitée de la substance médicamenteuse, en milieu physiologique.

Cependant, si cet effet retard de certaines substances médicamenteuses est largement recherché par de nombreuses firmes pharmaceutiques en particulier dans le traitement de certaines maladies chroniques telles que les différentes formes du diabète, cette propriété bien que recherchée peut être associée à de nombreux effets secondaires indésirables de type toxique important, mortel dans certains cas. A titre d'exemple, en dehors de leurs effets toxico-allergiques, la solubilité limitée des métabolites N-acétylé des sulfamides a été à l'origine des accidents rénaux liés à une cristallurie en particulier dans le cas des doses élevées associées généralement à des traitements prolongés. En effet ce type d'accident peut devenir évident si les patients ne perçoivent pas suffisamment de liquide au quotidien.

Il est donc nécessaire, dans ce cas de compenser l'effet insolubilisant du groupement de type méthoxyle et groupement nitro en introduisant dans certains des nos molécules préparées et étudiées d'autres groupements hydrosolubilisants, à savoir de nature hydroxyle.

C'est dans cet objectif que le 3-hydroxyméthylbenzothiazolinone a été synthétisé. En effet ce facteur peut être important quant au mode d'action et de pénétration cellulaire de ces molécules qui contiennent le pharmacophore nitro dans leurs formulations.

Malgré la pharmacomodulation apportée à certains de nos produits et qui est d'ordre électronique et stérique, les différents substituants portés par l'homo cycle ou l'hétérocycle de la benzoxazolinone ou de son isostère soufré peuvent être à l'origine d'une plus grande spécificité d'action ou de d'une diminution des effets secondaires indésirables souvent liés au groupement nitro.

Outre, l'aspect fondamental représenté par ce travail la modulation moléculaire est en effet l'un des moyens important dans le domaine de la recherche en chimie thérapeutique.

Nous avons participé personnellement à l'étude pharmacologique de ces produits et l'évaluation préliminaire dans ce sens a montré également que seuls les 6-nitrobenzothiazolinones non substitués en position 3 [40] (A-1 et A-5) possèdent une activité contre *Escherichia coli* (CMI: 8 µg/ml) et également contre *Staphylococcus aureus* (CMI : 4 µg/ml).

Bien que décevants, ces résultats sont cependant intéressants quant à la corrélation entre structure chimique et réponse biologique. .

Partie théorique

The image shows the text 'Partie théorique' in a bold, italicized serif font. The letters have a vertical gradient, starting with a dark brown at the top and transitioning to a bright yellow at the bottom. Below the main text is a dark brown shadow that is slightly offset to the right and bottom, giving the text a three-dimensional appearance.

Comme nous l'avons indiqué dans l'introduction, le travail que nous avons réalisé se rapporte à la préparation de composés répondant à la structure générale suivante :

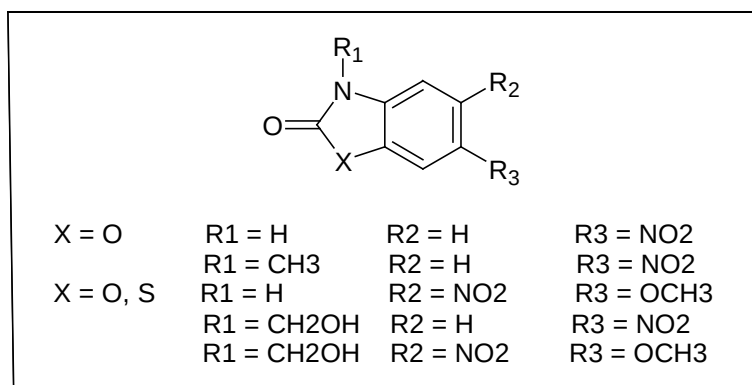


Tableau (3) : Les dérivés nitrés de la benzoxazolinone et la benzothiazolinone

Il s'agit donc d'une série de 6-et 5-nitro-benzoxazolinone et benzothiazolinone différente l'une de l'autre par la nature du groupement R1.

Pour accéder à ces composés, nos travaux ont donc débuté par l'indispensable préparation de la benzoxazolinone et la benzothiazolinone qui est la matière première de tous les composés que nous avons préparé et étudié.

La benzoxazolinone et la benzothiazolinone répondent à la formule suivante :

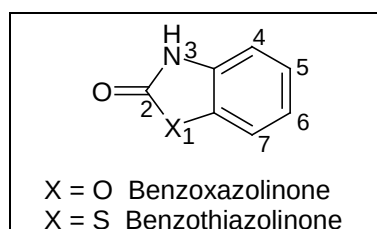


Tableau (4) : la numérotation de la benzoxazolinone et la benzothiazolinone

C'est un composé formé de l'accolement d'un noyau benzénique et d'un ensemble oxazolinonique et thiazolinonique. La numérotation de la molécule s'effectue selon le Tableau ci-dessus.

I) PREPARATION DE LA BENZOXAZOLINONE ET BENZOTHIAZOLINONE

Sur le plan chimique, bien que la benzoxazolinone et son isostère soufré benzothiazolinone soient commercialisés leur préparation a été réalisée dans le laboratoire.

En effet en dehors de l'accessibilité de la benzoxazolinone par voie biologique [3], plusieurs méthodes chimiques ont été décrites en particulier celle qui utilise l'ortho-amino-phenol ou ses dérivés correspondants comme matière première.

1-Action du phosgène sur l'ortho-:

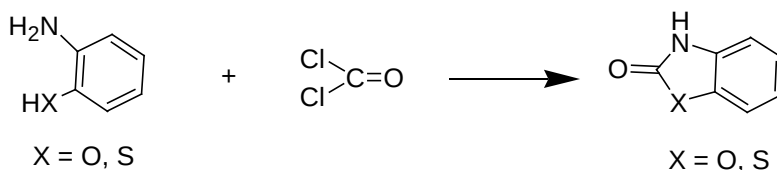


Schéma (2) : La synthèse de la benzoxazolinone et la benzothiazolinone par l'action du phosgène sur l'ortho-amino-phénol et l'ortho-amino-thiophénol

L'absence d'équipement adéquat et le danger potentiel présenté par la manipulation du phosgène, n'ont pas permis de réaliser cette réaction dans le laboratoire [41].

Industriellement, la préparation de ces molécules se réalise par l'action de l'urée en excès sur l'ortho-amino-phenol ou son isostère soufré ortho-amino-thiophénol correspondant.

2-Action de l'urée

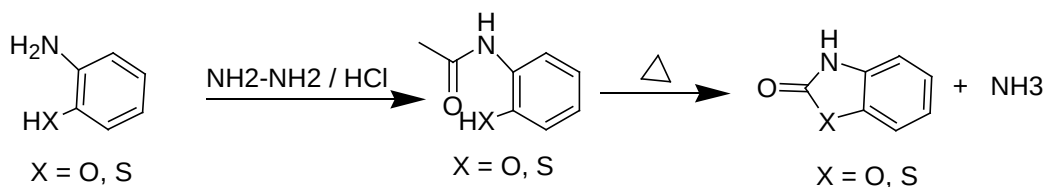


Schéma (3) : La synthèse de la benzoxazolinone et la benzothiazolinone par l'action d'urée sur l'ortho-amino-phénol et l'ortho-amino-thiophénol

Cette dernière réaction semble tout d'abord conduire à l'ortho-hydroxyphenyl urée ou à l'ortho-thiophényl urée lequel se cyclise en benzoxazolinone ou benzothiazolinone avec dégagement de l'ammoniac [42].

C'est cette méthode qui sera appliquée dans notre laboratoire.

En effet l'hétérocyclisation de l'ortho-amino-thiophénol ou l'ortho-aminophénol par fusion dans l'urée un excès en milieu acide chlorhydrique concentré nous a conduit avec de bon rendement au produit attendu la benzoxazolinone et benzothiazolinone

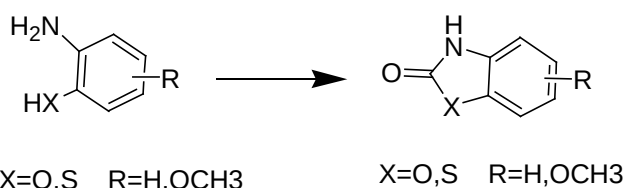


Schéma (4) : La synthèse de 6-méthoxy benzoxazolinone et le 6-méthoxybenzothiazolinone par l'action d'urée

Cette méthode a été étendue à d'autres préparations telles que la 6-methoxy benzoxazolinone et la 6-méthoxybenzothiazolinone.

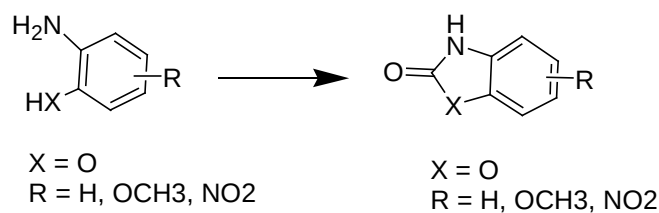


Schéma (5) : La synthèse des dérivés benzoxazolinones par l'action d'urée

En effet ces derniers ont été obtenus par action de l'urée en excès sur l'ortho-aminophénol ou sur l'ortho-amino-thiophénol substitué en position convenable [23].

II) LES PROPRIETES CHIMIQUES DE LA BENZOXAZOLINONE ET LA BENZOTHIAZOLINONE

Les propriétés chimiques des benzoxazolinones et des benzothiazolinones peuvent être classées en trois grands groupes :

1-L'ouverture du cycle oxazolinonique ou thiazolinonique

L'ouverture du cycle oxazolinonique ou thiazolinonique en milieu acide mais surtout en milieu alcalin conduit respectivement à l'ortho-aminophénol ou à son isostère l'ortho-amino-thiophénol correspondant.

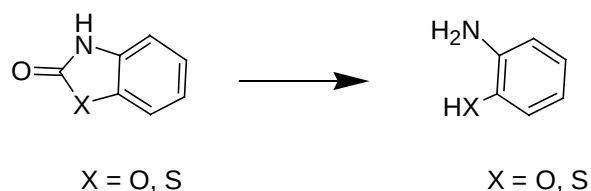


Schéma (6) : L'hydrolyse de la benzoxazolinone et la benzothiazolinone

2-Substitution au niveau de l'atome d'azote

La mobilité de l'atome d'hydrogène en position 3 de ces deux molécules isostères permet de nombreuses réactions de substitution telles que l'alkylation, l'acylation etc.

C'est ainsi par exemple, que sous l'action du diméthyle sulfate en présence de soude à 20% on obtient le 3-méthyle benzoxazolinone et benzothiazolinone.

Cependant ces deux mêmes composés ont pu être obtenus avec de bons rendements par d'autres voies de synthèses classiquement utilisées.

En effet opposé à l'iodure de méthyle les dérivés sodés de la benzoxazolinone, benzothiazolinone préalablement préparés par l'action de l'éthyle de sodium en milieu

alcoolique nous avons conduits avec de bons rendements au dérivé méthylé correspondant.

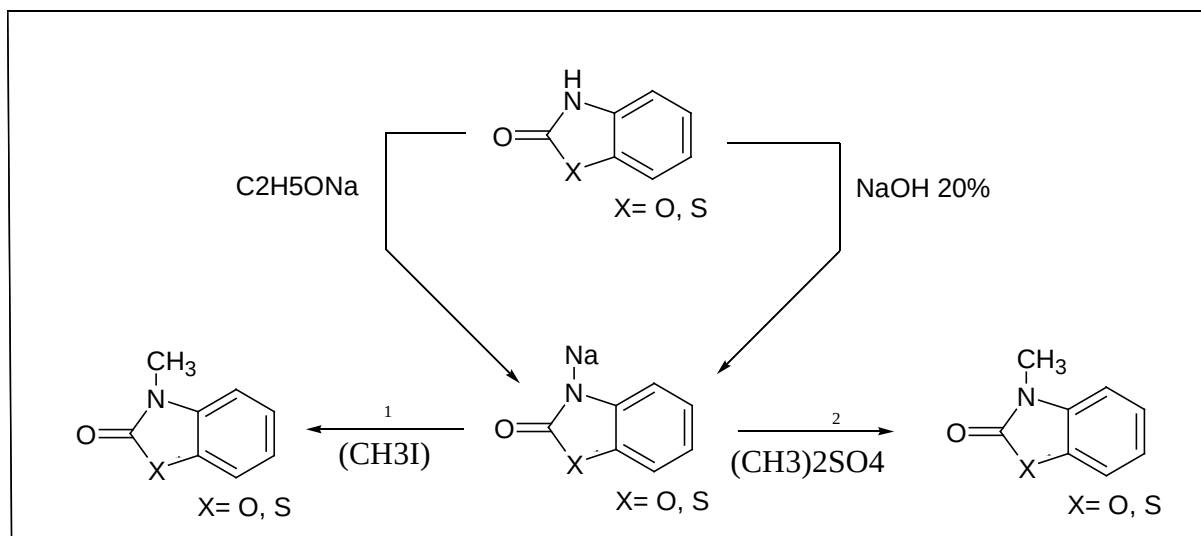


Schéma (7) : Les méthodes d'alkylation de benzoxazolinone et benzothiazolinone

La substitution à l'azote par un groupement alkyle qui est ici le groupement méthyle augmente la lipophilie de la benzoxazolinone, benzothiazolinone et la solubilité de ces substances en milieu aqueux se trouve largement diminuée en particulier dans le cas de molécules à visée thérapeutique.

Afin d'augmenter le caractère hydrosoluble de ces molécules nous avons préparé le 3-hydroxy méthyle benzoxazolinone et benzothiazolinone. Ces réactions ont été effectuées en présence d'une solution de formaldéhyde à 37% à reflux dans le méthanol.

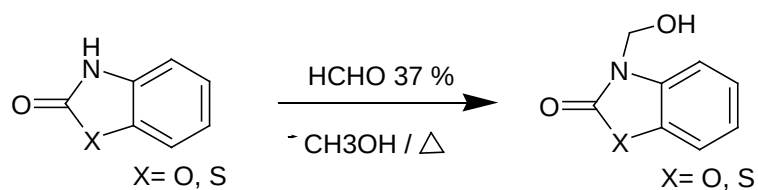


Schéma (8) : L'alcoolation de la benzoxazolinone et la benzothiazolinone

3-La substitution sur le noyau benzénique ;

La substitution liée au noyau aromatique est essentiellement de type substitution électrophile telle que l'halogénéation, nitration et enfin l'acylation. Cependant cette dernière n'a été décrite que tardivement [20] en particulier selon les conditions de Friedel et Crafts [22].

En effet l'étude et l'application de cette dernière méthode à la benzoxazolinone benzothiazolinone a été réalisée et développée par l'équipe de notre laboratoire. Par ailleurs

ce travail a fait l'objet de plusieurs communications et publications internationales [22,43,44,45].

Comme nous avons indiqué plus haut l'objectif de ce travail est celui de préparer une série de nitro benzoxazolinone benzothiazolinone.

Pour accéder à ces composés, deux procédés de synthèse ont été mis en oeuvre.

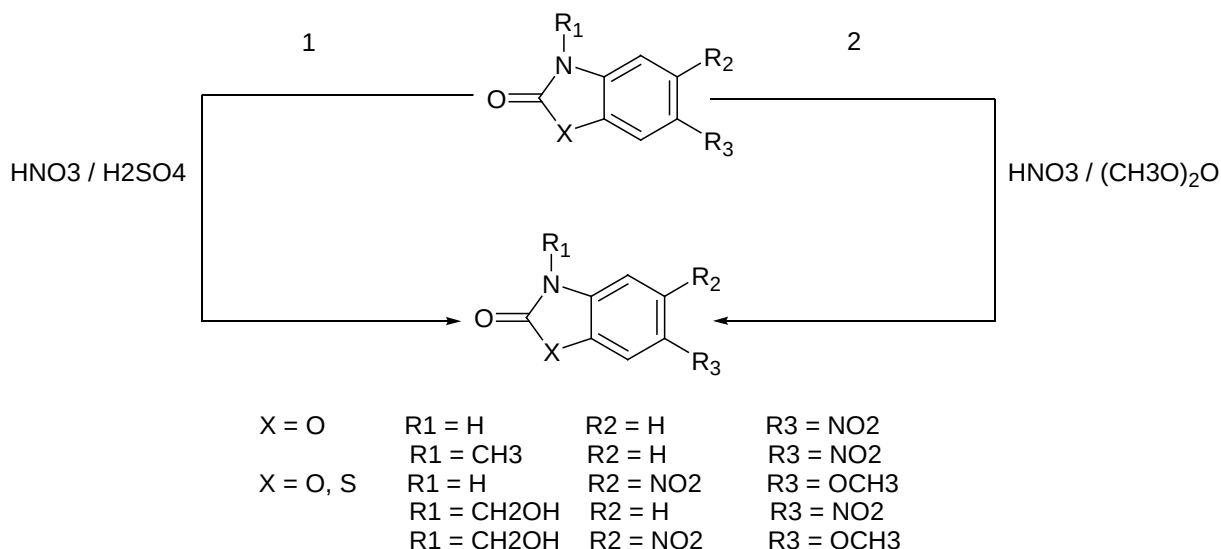


Schéma (9) : La nitration de dérivés méthodes benzoxazolinones et benzothiazolinones

Cependant l'intérêt pratique du procédé 1 s'est révélé fortement diminué car outre le produit attendu on obtient des produits secondaires non identifiables en particulier des produits de dégradation et ce quelles que soient les conditions opératoires utilisées.

Devant ce fait, nous lui avons donc préféré le second procédé lequel s'est révélé plus commode sur le plan pratique.

Ce dernier procédé consiste à traiter la benzoxazolinone ou son isostère soufré en solution dans l'anhydride acétique par l'acide nitrique concentré à (-5, 0) degré Celsius.

Pour cette dernière synthèse le mécanisme réactionnel peut être schématisé comme suit :

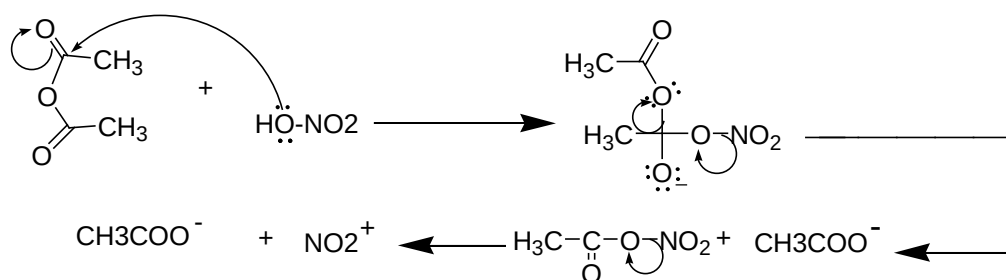


Schéma (10) : Le mécanisme réactionnel de la nitration

Partie Expérimentale



REMARQUE GENERALE

Les rendements expérimentaux sont exprimés en pourcentage de produit pur isolé par rapport à la quantité de matière première benzoxazolinonique mise en œuvre.

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc kofler.

La pureté des produits a été vérifiée systématiquement par chromatographie sur couche mince. support : Gel de silice, MERCK 64271.

-solvant de migration : acétate d'éthyle, cyclohexane.

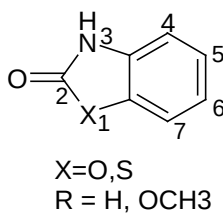
-révélation : lampe UV (=254-366nm).

Les spectres infra-rouges ont été enregistrés sur un spectromètre SHIMADZUIR-408, en pastilles de bromure de potassium. Les bandes caractéristiques sont données en cm^{-1} .

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été réalisés à l'université de Constantine, sur un spectromètre BRUKER à 250 MHZ.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

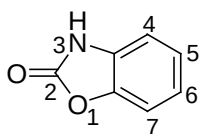
BENZOTHIA(XA)ZOLINONE ET SES DERIVEES



Mode opératoire général :

Dans un ballon rodé de 250 ml, on introduit **a** mole de l'ortho-amino-(thio)phénol ou de ses dérivées méthoxylé en position -5 et **b** mole d'urée, Ensuite on ajoute sous agitation **c** mole de l'acide chlorhydrique concentré. Sous agitation le mélange est porté à température **t** et pendant une durée **h**. Après hydrolyse dans l'eau acidifiée, le précipité obtenu est filtré, séché et recristallisé dans un solvant convenable.

BENZOXAZOLINONE



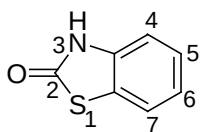
REACTIFS :

Ortho-aminophénol	6 g	0.04 mole
Urée	24 g	0.40 mole
Acide chlorhydrique	68.5 ml	1.87 mole
Température de réaction	155 °C	
Temps de réaction	8h	
Solvant de recristallisation	Ethanol a 95°	
Rendement	80 %	
Point de fusion	147 ° C	
Poids moléculaire	135 pour C ₇ H ₅ NO ₂	
Rf	0.47 (Acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)	

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

3498 - 3200 cm ⁻¹	Vibration	N-H	
1760 cm ⁻¹	Vibration	C=O	> —NH— $\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}$ —O—
1600 cm ⁻¹	Vibration	C=C	aromatique

BENZOTHIAZOLINONE



REACTIFS :

Ortho-amino-thiophénol	1.5 g	0.009 mole
Urée	7 g	0.11 mole
Acide chlorhydrique	20 ml	0.54 mole

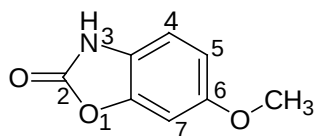
Température de réaction	135 °C
Temps de réaction	16h
Solvant de recristallisation	Cyclohexane
Rendement	64 %
Point de fusion	135 °C
Poids moléculaire	151 pour C ₇ H ₅ SNO
Rf	0.40 (Acétate d'éthyle : cyclohexane 1:2)

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

3500-3450 cm ⁻¹	Vibration	N-H	
1660 cm ⁻¹	Vibration	C=O	$\text{>NH}-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{S}-$
1608 cm ⁻¹	Vibration	C=C	

aromatique

6-METHOXY BENZOXAZOLINONE



REACTIFS:

5-methoxy 2-aminophénol	6g	0.036 mole
Urée	17.5 g	0.28 mole
Acide chlorhydrique	50 ml	1.34 mole
Température de réaction	165 °C	
Temps de réaction	10h	
Solvant de recristallisation	Dichlorométhane	
Rendement	70 %	
Point de fusion	153 ° C	
Poids moléculaire	165 pour C ₈ H ₇ NO ₃	
Rf	0.68 (Acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)	

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

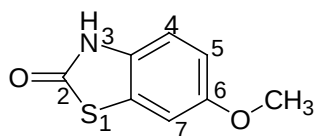
3498 -3200 cm ⁻¹	Vibration	N-H	
1760 cm ⁻¹	Vibration	C=O	—NH— $\overset{\text{O}}{\parallel}$ —C—O—
1610 cm ⁻¹	Vibration	C=C	aromatique

SPECTROMETRIE DE RMN¹H (80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.81 ppm	Singulet	3H	(-O-CH ₃)
δ= 6.77 ppm	Doublet de doublet	1H	(H ₅ J=8.6 Hz J=2.4 Hz)
δ= 6.91 ppm	Doublet	1H	(H ₇ J=2.4 Hz)
δ= 7.00 ppm	Doublet	1H	(H ₄ J=8.6 Hz)
δ= 9.20 ppm	Singulet	1H	(N-H*)

* proton échangeable avec D₂O.

6-METHOXY BENZOTHAZOLINONE



REACTIFS:

5-methoxy 2-amino-thiophénol	1.5 g	0.008 mole
Urée	4.77 g	0.075 mole
Acide chlorhydrique	13.5 ml	0.36 mole

Température de réaction	50 °C
Temps de réaction	20 h
Solvant de recristallisation	Dichlorométhane
Rendement	71 %
Point de fusion	145.5 ° C
Poids moléculaire	181 pour C ₈ H ₇ SNO ₂
Rf	0.40 (acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

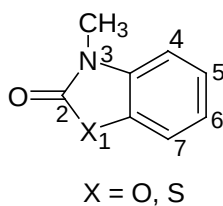
3500-3450 cm ⁻¹	Vibration	N-H	
1655 cm ⁻¹	Vibration	C=O	> —NH— $\overset{\text{O}}{\parallel}$ —S—
1608 cm ⁻¹	Vibration	C=C	aromatique

SPECTROMETRIE DE RMN¹H (80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.89 ppm	Singulet	3H	(-O-CH ₃)
δ= 6.78 ppm	Doublet de doublet	1H	(H ₅ J=8.7 Hz J=1.9 Hz)
δ= 6.97 ppm	Doublet	1H	(H ₇ J=1.9 Hz)
δ= 7.06 ppm	Doublet	1H	(H ₄ J=8.7 Hz)
δ= 11.88 ppm	Singulet	1H	(N-H*)

* proton échangeable avec D₂O.

N-METHYL BENZOTHIA(XA)ZOLINONE



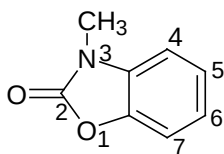
Mode opératoire général :

Dans un ballon rodé de 100 ml, dissoudre **a** mole de benzothia(xa)zolinone dans un **b** mole de NaOH à 10 % puis ajouter **c** mole d'eau.

Refroidir dans un bain d'eau glacée et introduire goutte à goutte et sous agitation **d** mole de sulfate de diméthyle. poursuivre l'agitation pendant **2** heures en maintenant le refroidissement entre -5 et **0** °C.

Essorer le précipité obtenu, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant approprié.

N-METHYL BENZOXAZOLINONE



REACTIFS:

Benzoxazolinone	2 g	0.014 mole
NaOH	6 ml	0.014 mole
(CH ₂ O) ₂ SO ₂	1.40 ml	0.014 mole
H ₂ O	14 ml	

Température de réaction	-5 °C
Temps de réaction	2 h
Solvant de recristallisation	Eau distillée / Ethanol a 95°
Rendement	90 %
Point de fusion	88.5 ° C
Poids moléculaire	149.15 pour C ₈ H ₇ NO ₂
Rf	0.82 (acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)

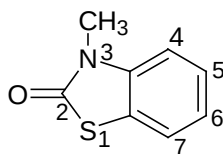
SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

2950-2800 cm ⁻¹	Vibration	C-H	CH ₃
1745 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Oxazolinonique
1615 cm ⁻¹	Vibration	C=C	Aromatique

SPECTROMETRIE DE RMN¹H (80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.45 ppm	Singulet	3H	(N-CH ₃)
δ= 7.60 ppm	Allure de doublet	1H	(H ₇)
δ= 6.97-7.05 ppm	Multiplet	3H	(H ₄ - H ₅ - H ₆)

N-METHYL BENZOTHAZOLINONE



REACTIFS:

Benzothiazolinone	3 g	0.018 mole
NaOH	7.8 ml	0.018 mole
(CH ₂ O) ₂ SO ₂	1.80 ml	0.018 mole
H ₂ O	18 ml	
Température de réaction	-5 °C	
Temps de réaction	2 h	
Solvant de recristallisation	Eau distillée : Ethanol a 95°	
Rendement	92 %	
Point de fusion	72-73 ° C	
Poids moléculaire	165 pour C ₈ H ₇ NOS	
R _f	0.5 (acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)	

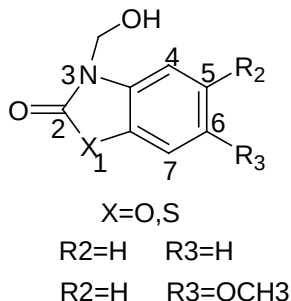
SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

2980 - 2950cm ⁻¹	Vibration	C-H	
1670 cm ⁻¹	Vibration	C=O	$> \text{—NH—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{—S—}$
1615 cm ⁻¹	Vibration	C=C	

SPECTROMETRIE DE RMN¹H (80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.45 ppm	Singulet	3H	(N- <u>CH</u> ₃)
δ= 6.97-7.5 ppm	Multiplet	3H	(H ₄ - H ₅ - H ₆ , H ₇)

3-HYDROXYMETHYL BENZOTHIA(XA)ZOLINONE ET SES DERIVEES



Mode opératoire général :

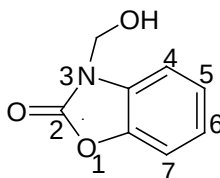
Dans un ballon rodé de 100 ml, introduire **a** mole de benzothia(xa)zolinone ou ses dérivées méthoxylé en position-6 et **c** mole de méthanol, ajouter sous agitation **b** mole de formaldéhyde 37 %.

Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant **2h**.

Après refroidissement évaporer le solvant sous vide à l'aide de l'évaporateur rotatif.

Reprendre le résidu par une quantité d'eau distillée, laisser sous agitation pendant **30 mn**, essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher, et recristalliser dans un solvant convenable.

3-Hydroxymethyl benzoxazolinone



REACTIFS :

Benzoxazolinone	2 g	0.014 mole
Formaldéhyde 37 %	30 ml	0.034 mole
Méthanol	30 ml	0.740 mole
Température de réaction	à reflux	
Temps de réaction	2,5 h	
Solvant de recristallisation	Eau distillée	
Rendement	91 %	
Point de fusion	128 ° C	
Poids moléculaire	165 pour C ₈ H ₇ NO ₃	
Rf	0.48 (acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)	

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

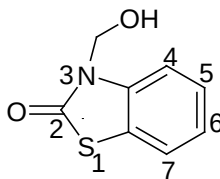
3500-3200 cm ⁻¹	Vibration	O-H	
1745 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Oxazolinonique
1612 cm ⁻¹	Vibration	C=C	Aromatique

SPECTROMETRIE DE RMN¹H (80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.65 ppm	Signal large	1H	(-OH*)
δ= 5.40 ppm	Singulet	2H	(-CH ₂ -O-)
δ= 6.97-7.10 ppm	Multiplet	3H	(H ₅ - H ₆ - H ₇)
δ= 7.61 ppm	S. allure de doublet	1H	(H ₄)

* proton échangeable avec D₂O.

3-Hydroxymethyl benzothiazolinone



REACTIFS:

Benzothiazolinone	2 g	0.013 mole
Formaldéhyde 37 %	60 ml	0.068 mole
Méthanol	60 ml	1.48 mole

Température de réaction	à reflux
Temps de réaction	2h
Solvant de recristallisation	cyclohexane
Rendement	93 %
Point de fusion	108 ° C
Poids moléculaire	181 pour C ₈ H ₇ NO ₂ S
R _f	0.41 (acétate d'éthyle : cyclohexane 1 :2)

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

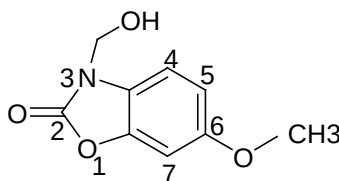
3200 – 2920 cm ⁻¹	Vibration	O-H	CH2- <u>OH</u>
1660 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Thiazolinonique
1608 cm ⁻¹	Vibration	C=C	Aromatique

SPECTROMETRIE DE RMN¹H (80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.70 ppm	Signal large	1H	(-O <u>H</u> *)
δ= 5.50 ppm	Singulet	2H	(-C <u>H</u> ₂ -O-)
δ= 7.30-7.48 ppm	Multiplet	3H	(H ₄ - H ₅ - H ₆)
δ= 7.75 ppm	S. allure de doublet	1H	(H ₇)

* proton échangeable avec D₂O.

3-Hydroxymethyl 6-methoxy benzoxazolinone



REACTIFS :

6-methoxy Benzoxazolinone	2 g	0.010 mole
Formaldéhyde 37 %	40 ml	0.045 mole
Méthanol	40 ml	0.986 mole

Température de réaction	à reflux
Temps de réaction	3h
Solvant de recristallisation	Méthanol
Rendement	93 %
Point de fusion	105 ° C
Poids moléculaire	195 pour C ₉ H ₉ NO ₄
Rf	0.57 (acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

3500-3200 cm ⁻¹	Vibration	O-H	
1740 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Oxazolinonique
1610 cm ⁻¹	Vibration	C=C	Aromatique

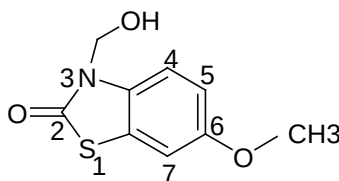
SPECTROMETRIE DE RMN¹H(80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.65 ppm	Signal large	1H	(-OH*)
δ= 3.74 ppm	Singulet	3H	(-O-CH ₃)
δ= 5.40 ppm	Singulet	2H	(-CH ₂ -O-)
δ= 6.75 ppm	D. de doublet	1H	(H ₅ , J=8,6 J=2,2 Hz)
δ= 6.92 ppm	Doublet	1H	(H J=2,2 Hz)
δ= 7.10 ppm	Doublet	1H	(H ₄ J=8.6 Hz)

* proton échangeable avec D₂O.

.

3-Hydroxymethyl 6-methoxy benzothiazolinone



REACTIFS:

6-methoxy Benzothiazolinone	2 g	0.009 mole
Formaldehyde 37 %	90 ml	0.1012 mole
Methanole	90 ml	2.2185 mole

Température de réaction	à reflux
Temps de réaction	2,5h
Solvant de recristallisation	Propanol
Rendement	96 %
Point de fusion	180 ° C
Poids moléculaire	211 pour C ₉ H ₉ NO ₃ S
Rf	0.53 (acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

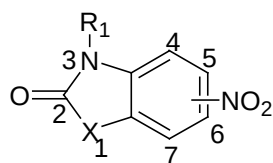
3500-3200 cm ⁻¹	Vibration	O-H	
1670 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Thiazolinonique
1615 cm ⁻¹	Vibration	C=C	Aromatique

SPECTROMETRIE DE RMN¹H(80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.70 ppm	Signal large	1H	(-OH*)
δ= 3.75 ppm	Singulet	3H	(-O-CH ₃)
δ= 5.25 ppm	Singulet	2H	(-CH ₂ -O-)
δ= 6.32 ppm	Doublet	1H	(H ₄ , J=8.7 Hz)
δ= 6.80 ppm	Doublet de doublet	1H	(H ₅ , J=8,7 Hz, J= 2,2Hz)
δ= 7.77 ppm	Doublet	1H	(H ₇ , J=2,2 Hz)

* proton échangeable avec D₂O.

NITRO BENZOTHIA(XA)ZOLINONE ET SES DERIVEES



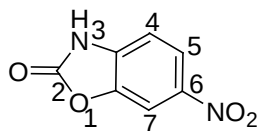
X= O, S
R₁= H, CH₃, CH₂OH

Mode opératoire général

A une solution de **a** mole de la benzothia(xa)zolinone ou d'aux dérivés méthoxylé dans **b** mole d'anhydride acétique glacial, on ajoute lentement et sous agitation entre **-5** et **0 °C**, **c** mole d'acide nitrique fumant.

Après **T** heures d'abondant à **-5 °C** et sous agitation le mélange est versé dans une quantité suffisante d'eau distillé, agiter ensuite pendant une heure, essorer le précipité formé, sécher et recristalliser dans le solvant approprié.

6-NITRO BENZOXAZOLINONE



REACTIFS :

Benzoxazolinone	0.5 g	0.0037 mole
Acide nitrique fumant	0.3 ml	0.006 mole
Anhydride acétique	2 ml	0.007 mole

Température de réaction	-5 °C
Temps de réaction	3h
Solvant de recristallisation	Ethanol : Eau distillée (1 : 1)
Rendement	80 %
Point de fusion	146 ° C
Poids moléculaire	180 pour C ₇ H ₄ N ₂ O ₄
R _f	0.67 (acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

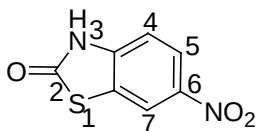
3498 cm ⁻¹	Vibration	N-H	
1760 cm ⁻¹	Vibration	C=O	> —NH— $\overset{\text{O}}{\parallel}$ —C—O—
1624 cm ⁻¹	Vibration	C=C	aromatique
1520-1360 cm ⁻¹	Vibration	NO	

SPECTROMETRIE DE RMN¹H(80MHz,DMSO D₆)

δ= 7.36 ppm	Ddoublet	1H	(H ₄ J=8.5Hz)
δ= 8.10 ppm	Doublet	1H	(H ₇ , J=2,1 Hz)
δ= 8.19 ppm	D. doublet	1H	(H ₅ , J=8,5 Hz; J=2,1 Hz)
δ= 11.05 ppm	S. allure de singulet	1H	(N-H*)

* proton échangeable avec D₂O.

6-NITRO BENZOTHAZOLINONE



REACTIFS:

Benzothiazolinone	7.55g	0.05 mole
Acide nitrique fumant	4 ml	0.087 mole
Anhydride acétique	24.15 ml	0.10 mole

Température de réaction	-5 °C
Temps de réaction	3h
Solvant de recristallisation	Ethanol
Rendement	72 %
Point de fusion	242 ° C
Poids moléculaire	196 pour C ₇ H ₄ N ₂ O ₃
R _f	0.67 (acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

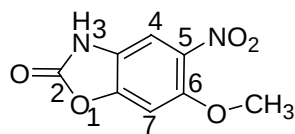
3500-3300 cm ⁻¹	Vibration	N-H	
1700 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Thiazolinonique
1600 cm ⁻¹	Vibration	C=C	aromatique
1520-1360 cm ⁻¹	Vibration	NO	

SPECTROMETRIE DE RMN¹H (80MHz,DMSO D₆)

δ= 7.2 ppm	Doublet	1H	(H ₄ , J=8.5 Hz)
δ= 8.25 ppm	Doublet	1H	(H ₇ , J=2.1 Hz)
δ= 8.6 ppm	D.doublet	1H	(H ₅ , J=8.5 Hz; J=2.1 Hz)
δ= 11.6 ppm	S. allure de singulet	1H	(N-H*)

* proton échangeable avec D₂O.

5-NITRO 6-METHOXY BENZOXAZOLINONE



REACTIFS :

6-methoxy benzoxazolinone	2 g	0.009 mole
Acide nitrique fumant	4.5 ml	0.09 mole
Anhydride acétique	40 ml	0.8 mole
Température de réaction	-5 °C	
Temps de réaction	2h	
Solvant de recristallisation	Propanol	
Rendement	95 %	
Point de fusion	Décomposition > 280	
Poids moléculaire	210 pour C ₈ H ₆ N ₂ O ₅	
R _f	0.8 (acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)	

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

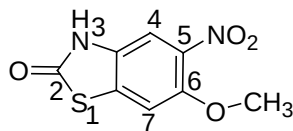
3498 cm ⁻¹	Vibration	N-H	libre
1760 cm ⁻¹	Vibration	C=O	> —NH—C(=O)—O—
1620 cm ⁻¹	Vibration	C=C	aromatique
1520-1360 cm ⁻¹	Vibration	NO	

SPECTROMETRIE DE RMN¹H(80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.70 ppm	Singulet	3H	(O-CH ₃)
δ= 7,25 ppm	Allure de Singulet	1H	(H ₇)
δ= 8,10 ppm	Allure de Singulet	1H	(H ₄)
δ= 10 ppm	Singulet	1H	(N-H*)

* proton échangeable avec D₂O.

5-NITRO 6-METHOXY BENZOTHAZOLINONE



REACTIFS:

6-methoxy Benzothiazolinone	2 g	0.0088 mole
Acide nitrique fument	4.18 ml	0.088 mole
Anhydride acétique	24.8 ml	0.2122 mole

Température de réaction	-5 °C
Temps de réaction	2h
Solvant de recristallisation	Ethanol a 95°
Rendement	89 %
Point de fusion	230 ° C
Poids moléculaire	226 pour C ₈ H ₆ N ₂ O ₄ S
R _f	0.88 (acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

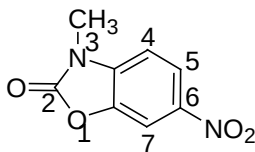
3500-3450 cm ⁻¹	Vibration	N-H	
3020-3010 cm ⁻¹	Vibration	C-H	Aromatique
1680 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Thiazolinonique
1625 cm ⁻¹	Vibration	C=C	Aromatique
1520-1360 cm ⁻¹	Vibration	NO	

SPECTROMETRIE DE RMN¹H(80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.75 ppm	Singulet	3H	(O-CH ₃)
δ= 7,35ppm	Singulet	1H	(H ₇)
δ= 7,98 ppm	Singulet	1H	(H ₄)
δ= 11,10 ppm	Singulet	1H	(N-H*)

* proton échangeable avec D₂O.

6-NITRO N-METHYL BENZOXAZOLINONE



REACTIFS :

3-Méthyl Benzoxazolinone	2 g	0.0103 mole
Acide nitrique fument	4.87 ml	0.103 mole
Anhydride acétique	29 ml	0.2472 mole

Température de réaction	-5 °C
Temps de réaction	2h
Solvant de recristallisation	Ethanol a 95° : Eau distillée
Rendement	89%
Point de fusion	175 ° C
Poids moléculaire	194 pour C ₈ H ₆ N ₂ O ₄
R _f	0.64 (acétate d'éthyle : cyclohexane 1 : 2)

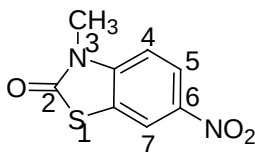
SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

2950-2800 cm ⁻¹	Vibration	C-H	CH ₃
1740 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Oxazolinonique
1615 cm ⁻¹	Vibration	C=C	Aromatique
1520-1360 cm ⁻¹	Vibration	NO	

SPECTROMETRIE DE RMN¹H(80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.50 ppm	Singulet	3H	(N-CH ₃)
δ= 7.35 ppm	Doublet	1H	(H ₄) J=8.1Hz
δ= 8,02-8,12 ppm	Multiplet	2H	(H ₅ -H ₇)

6-NITRO N-METHYL BENZOTHAZOLINONE



REACTIFS :

3-Méthyl Benzothiazolinone	2 g	0.0103 mole
Acide nitrique fument	4.87 ml	0.103 mole
Anhydride acétique	29 ml	0.2472 mole

Température de réaction	-5 °C
Temps de réaction	2h
Solvant de recristallisation	Eau distillée
Rendement	89%
Point de fusion	175 ° C
Poids moléculaire	194 pour C ₈ H ₆ SN ₂ O ₃
R _f	0.64 (Acétate d'éthyle / cyclohexane (1 / 2))

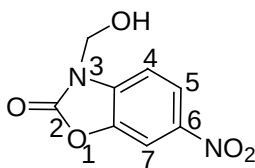
SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

2950-2800 cm ⁻¹	Vibration	C-H	CH ₃
1700 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Thiazolinonique
1605 cm ⁻¹	Vibration	C=C	Aromatique
1520-1360 cm ⁻¹	Vibration	NO	

SPECTROMETRIE DE RMN¹H(80MHz,DMSO D₆)

δ= 2.78 ppm	Singulet	3H	(N-CH ₃)
δ= 7.35 ppm	Doublet	1H	(H ₄) J=8.1Hz
δ= 8,01-8,16 ppm	Multiplet	2H	(H ₅ -H ₇)

3-HYDROXYMETHYL 6-NITRO BENZOXAZOLINONE



REACTIFS :

3-hydroxymethyl Benzoxazolinone	2 g	0.0095 mole
Acide nitrique fument	4.50 ml	0.095 mole
Anhydride acétique	26.79 ml	0.228 mole

Température de réaction	-5 °C
Temps de réaction	2h
Solvant de recristallisation	Méthanol
Rendement	89%
Point de fusion	269 ° C
Poids moléculaire	210 pour C ₈ H ₆ N ₂ O ₅
R _f	0.68 (Acétate d'éthyle / cyclohexane (1 / 2))

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

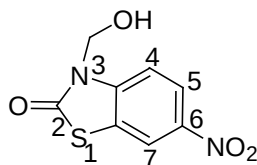
3500-3200 cm ⁻¹	Vibration	O-H	
1740 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Oxazolinonique
1616 cm ⁻¹	Vibration	C=C	Aromatique
1520-1360 cm ⁻¹	Vibration	NO	

SPECTROMETRIE DE RMN¹H(80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.63 ppm	Signal large	1H	(-OH*)
δ= 5.40 ppm	Singulet	2H	(-CH ₂ -O-)
δ= 7.40 ppm	Allure de doublet	1H	(H ₄ , J=8, 4 Hz)
δ= 8,03-8,08 ppm	Mutiplet	1H	(H ₅ , H ₇)

* proton échangeable avec D₂O.

3-HYDROXYMETHYL 6-NITRO BENZOTHAZOLINONE



REACTIFS :

3-hydroxymethyl Benzothiazolinone	2 g	0.0088 mole
Acide nitrique fument	4.18 ml	0.088 mole
Anhydride acétique	24.81 ml	0.2112 mole

Température de réaction	-5 °C
Temps de réaction	2h
Solvant de recristallisation	Eau distillée
Rendement	86%
Point de fusion	276° C
Poids moléculaire	226 pour C ₈ H ₆ SN ₂ O ₄
R _f	0.43 (Acétate d'éthyle / cyclohexane (1 / 2))

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

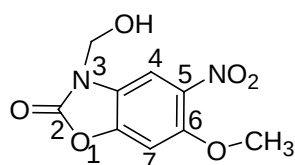
3500-3200 cm ⁻¹	Vibration	O-H	
3020-3010 cm ⁻¹	Vibration	C-H	Aromatique
1670 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Thiazolinonique
1602 cm ⁻¹	Vibration	C=C	Aromatique
1520-1360 cm ⁻¹	Vibration	NO	

SPECTROMETRIE DE RMN¹H(80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.65 ppm	Signal large	1H	(-OH*)
δ= 5.56 ppm	Singulet	2H	(-CH ₂ -O-)
δ= 7.38 ppm	Allure de doublet	1H	(H ₄ , J= 8.7 Hz)
δ= 8,08 – 8,12 ppm	multiplet	2H	(H ₅ , H ₇)

* proton échangeable avec D₂O.

3-HYDROXYMETHYL 5-NITRO 6-METHOXY BENZOXAZOLINONE



REACTIFS :

3-hydroxymethyl 6-methoxy Benzoxazolinone	2 g	0.0083 mole
Acide nitrique fument	3.94 ml	0.083 mole
Anhydride acétique	23.40 ml	0.1992 mole

Température de réaction	-5 °C
Temps de réaction	2h
Solvant de recristallisation	Propanol
Rendement	92 %
Point de fusion	210 ° C
Poids moléculaire	240 pour C ₉ H ₈ N ₂ O ₆
R _f	0.34 (Acétate d'éthyle / cyclohexane (1 / 2))

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

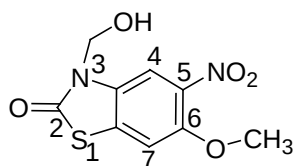
3500-3200 cm ⁻¹	Vibration	O-H	
1740 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Oxazolinonique
1664 cm ⁻¹	Vibration	C=C	Aromatique
1520-1360 cm ⁻¹	Vibration	NO	

SPECTROMETRIE DE RMN¹H(80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.64 ppm	Singulet	2H	(-CH ₂ -O-)
δ= 3.75 ppm	Signal large	1H	(-OH*)
δ= 3.78 ppm	Singulet	3H	(-O-CH ₃)
δ= 6.75 ppm	Singulet	1H	(H ₇)
δ= 7.80 ppm	Singulet	1H	(H ₄)

* proton échangeable avec D₂O.

3-HYDROXYMETHYL 5-NITRO 6-METHOXY BENZOTHAZOLINONE



REACTIFS :

3-hydroxymethyl 6-methoxy Benzothiazolinone	2 g	0.0078 mole
Acide nitrique fument	3.7 ml	0.078 mole
Anhydride acétique	22 ml	0.1872 mole

Température de réaction	-5 °C
Temps de réaction	2h
Solvant de recristallisation	Ethanol
Rendement	88 %
Point de fusion	278 ° C
Poids moléculaire	256 pour C ₉ H ₈ SN ₂ O ₅
R _f	0.40 (Acétate d'éthyle / cyclohexane (1 / 2))

SPECTROMETRIE DANS L'INFRA ROUGE (KBr)

3500-3200 cm ⁻¹	Vibration	O-H	
3020-3010 cm ⁻¹	Vibration	C-H	Aromatique
1680 cm ⁻¹	Vibration	C=O	Thiazolinonique
1625 cm ⁻¹	Vibration	C=C	Aromatique
1520-1360 cm ⁻¹	Vibration	NO	

SPECTROMETRIE DE RMN¹H(80MHz,DMSO D₆)

δ= 3.68 ppm	Signal large	1H	(-OH*)
δ= 3.73 ppm	Singulet	3H	(-O-CH ₃)
δ= 5.30 ppm	Singulet	2H	(-CH ₂ -O-)
δ= 7.15 ppm	Singulet	1H	(H ₇)
δ= 7.25 ppm	Singulet	1H	(H ₄)

* proton échangeable avec D₂O.

Conditions Operatoires Des Tests

Bactériologiques

Bactériologiques

Les résultats obtenus semblent être encourageant puisque nous avons pu montrer que certains de nos produits possèdent en effet une activité antibactérienne notable, en particulier les nitro-benzoxazolinones non substitués en position 3 et bioisostère soufré (Fig. 8.9.18.19):

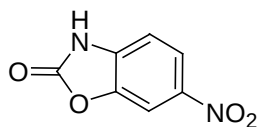


Fig. (8) : 6-nitro benzoxazolinone

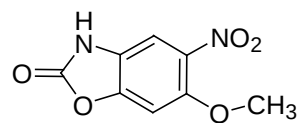


Fig.(9) : 5-nitro 6-methoxy benzoxazolinone

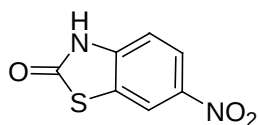


Fig.(18) : 6-nitro benzothiazolinone

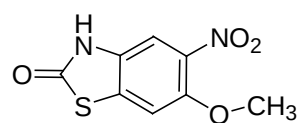


Fig.(19) : 5-nitro 6-methoxy benzothiazolinone

L'ensemble des résultats obtenus est rassemblé dans le tableau suivant :

Composes testes	(CMI µg/ml)	
	Escherichia coli	Staphylococcus aureus
S4	0.56	0.32
S5	1.6	0.64
A1	8	4
A5	4	4

CONDITIONS OPERATOIRES DES TESTS BACTERIOLOGIQUES

Préparation de différents concentrations de substance 1, 2, 3, 4, 5 :

Dans de l'eau physiologique stérile de tel manière à obtenir des concentrations décroissantes suivant une progression géométrique de raison 2. et ce dans le milieu de culture (milieu pour antibiogramme de Mueller Hinton).

Souches bactériennes :

Isolées du milieu cliniques et rendues responsables d'infections urinaires, digestives, et de septicémies. Les souches utilisées appartiennent aux genres Staphylococcus, Lebsiella, E.coli, Pseudomonas, Acinetabacter, Serratia et Proteus.

D'autre part, nous avons utilisé des souches de référence sensibles à tout les antibiotiques. Toutes ces dernières sont connues comme responsables d'infections diverses chez l'homme.

Les suspensions bactériennes de toutes ces souches sont préparées dans de l'eau physiologique stérile à des concentrations comparables au standard 0,5 Mc Farland ($10^5 - 10^6$ CFU/ml).

Ensemencement :

L'ensemencement se fait sur milieu de culture Mueller Hinton préalablement additionné de concentration de produits attestés déterminés et couchés en boîtes de Petri. Selon la méthode NCCL (National Committer for Clinical Laboratory Standard) recommandés par l'OMS. Incubation à 37°C pendant 24 heures.

Une boîte témoin sans produits a testé est sans ensemencée et incubée dans les mêmes conditions.

Ainsi on détermine la concentration minimale inhibitrice par présence ou absence de culture comparable à celle de la boîte témoin.

Cette concentration est comparu aux concentrations critiques spécifiques aux ATP habituellement substituée activés sur ce type de bactériens.

Conclusion

Le travail que nous avons réalisé appartient au domaine de la pharmacomodulation. Il se rapporte essentiellement à l'utilisation de la benzoxazolinone et benzothiazolinone ou de leurs dérivés en synthèse de molécules d'intérêt pharmacologique.

Sur la base de ce qui est déjà connu, le premier volet de nos recherches avait pour objet l'étude chimique et pharmacologique de la benzoxazolinone et de son bioisostère benzothiazolinone substituée en position 5 et 6 par un pharmacophore nitré réputé favorable à l'obtention d'une activité antibactérienne.

Des homologues nitrés sont également préparés et leur synthèse a été réalisée par le greffage sur l'atome d'azote hétérocyclique d'un groupement alkyle fonctionnalisé ou non, cette démarche constitue la suite logique avec comme objectif la pharmacomodulation et l'optimisation de structures douées de propriétés pharmacologiques à savoir anti-bactériennes.

Si la faible hydrosolubilité de certains de nos composés n'a pas permis de les tester dans les conditions expérimentales utilisées nous avons néanmoins pu mettre en évidence une activité appréciable contre les bactéries *Staphylococcus*, *E.coli*, pour certains de nos produits, en particulier les non substitués au niveau de l'atome d'azote tel que S₄, S₅, A-1, A-5.

Par ailleurs nous avons préparé à l'état de pureté une série de 5 et 6 Nitro-benzoxazolinone et benzothiazolinone. La synthèse de ces derniers composés et de leurs dérivés a été réalisée par une réaction d'hétérocyclisation d'une série d'ortho-aminophénol et ortho-amino-thiophénol correspondants.

Outre l'aspect fondamental et l'aspect pharmacologique propre offerts par cette étude, ce thème semble particulièrement riche de promesses, tant sur le plan chimique et chimico-pharmaceutique que sur le plan des possibilités d'applications thérapeutiques.

Bibliographie



- [1] GROENWIK
Bull. Soc. Chim (1876), 25, (2), 178.
- [2] Le pouvoir hypnotique de dérivés de la benzoxazolinone
A. LESPAGNOL, DURBET et MONGY
C.R. Soc. Biol. Lille (1941), 1255.
- [3] La benzoxazolinone et ses dérivés considérés sous l'angle de la chimie thérapeutique.
CH. LESPAGNOL, A. MARCINCAL-LEFEBVRE
Chim.Ther. (1967), (5), 395.
- [4] Préparation and properties of 2-benzoxazolinones
J.SAM, J.L.VALLENTINE
J.PHARM.,Sci. (1969), 58, (9), 1043.
- [5] A.Marcinal – Le Febvre, Recherche dans la série des benzoxazolinones,
Thème de doctorat d'état en pharmacie – Lille – 1976.
- [6] J.Sam, J.L.Valentine, préparation and proprieties of 2-benzoxazolinones.
J.Pharm, Sci.(1969), 58, (9), 1043.
- [7] VIRTANEN, HIETALA et WAHRLOOS, Suomen Kemistil, 1956, 29B, 143, n° 7-8,
171, n° 9; C.A; 1957, 51, 5212; C.N.R.S., 18, 21210.
- [8] WAHRLOOS et VIRTANEN, Acta. Chem. scand., 1958, 12, 124; C.A., 1959, 53, 4639;
C.N.R.S., 21, 266-680.
- [9] SMISSMAN, LAPIDUS et BECK, J. am. chem. Soc. , 1957, 79, 4697; C.A., 1958, 52,
137.
- [10] KOYAMA, YAMATO ET KUBOTA, J.Pharm.Soc.Japan,1956,76,1002.
- [11] P.H.List,Archiv.der.Pharm.,292/64 B and Heft 8/9,Seite 452.
- [12] WAHRLOOS ET VIRTANEN, Acta. Chem. Scand., 1959, 13, (8), 1725.
- [13] WAHRLOOS ET VIRTANEN, Acta. Chem. Scand., 1959, 13, (9), 1906.
- [14] VIRTANEN, WAHRLOOS, J.Pharm.Sci., 1963, 52, (7), 713.
- [15] Benzoxazolines substituées en 6 par une chaîne aminoalcool ou aminocétone, leur
Préparation et leur application en thérapeutique.
D.LESIEUR, CH.LESPAGNOL, M.P.VACCHER, J.P.BONTE, M.DEBART,
N.BUSCH ET M.COMBOURIEU
Brevet français 80-20861.
- [16]] Uterotropic-6-méthoxybenzoxazolinone is an adrenergic agonist and a melatonin

- analog.
F.W.SWEAT, P.J.BERGER.
Molecular and Cellular Endocrinology, (1988), 57, 131.
- [17] 6-Méthoxybenzoxazolinone; a plant derivative that stimulates reproduction in *microtus montanus*.
E.H.SANDER, P.D.GARDNER, P.J.BERGER, N.C.NEGUS.
Science, (1981), 214, 67.
- [18] CH.LESPAGNOL, Bull.Soc.Pharm.Lille, 1955, n°1, 71 ; C.A., 1956, 50, 3405.
- [19] A.LESPAGNOL, M.VINCENT ET CH.LESPAGNOL, Bull.Soc.Pharm.Lille, 1953, N°1, 35.
- [20] Recherches sur l 'activité analgésique de dérivés de la benzoxazolinone,
Ch.Lespagnol, M. et J.-C.Cazin, D.Lesieur et Dupont.
Extrait du Bulletin de Chimie Thérapeutique, 1967, N° 5 p. 347.
- [21] J.P.BONTE, Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, Université de Lille 2, 1973.
- [22] A convenient and efficient method for the preparation of 6-Acyl-2-(3H) benzoxazolinones
H.AICHAOUI, D.LESIEUR AND J.P HENICHART
J.Heterocyclic Chem., 29, 171 (1992).
- [23] J.P.BONTE, D.LESIEUR, C.LESPAGNOL, M.PLAT, J.C.GAZIN, Eur.J.Med.Chem., 1974, 9, 491.
- [24] ROYER
Considérations sur la pharmacochimie des dérivés nitrés.
Extrait du bulletin du chimie thérapeutique. 1969, N° 5. p 389.
- [25] Les propriétés antibactériennes et psotozocides du 2-nitro-benzofuranne
J.P.BACHELET ET R.ROYER. EUR. J. MED. CHEM. THER. 1985. 20. N° 5. p 425-427.
- [26] BERCHE, P.GAILLARD.J.L, SIMONET M Bactériologie ?
Les bactériologies des infections humaines de la biologie à la clinique médecine, Sciences. FLAMARION 1998.
- [27] R.ROYER
Synthèse et propriétés biologiques des nitro-2 benzofurannes.
Ann. Pharmaceutiques francaises 1983, 41, N° 4, pp.299-311.
- [28] PH LESPRIT ET JM MOLINA : La co-infection V.I.H
Tuberculose, médecine, maladie infectieuses : 1996, 26 : 918-21.
- [29] HANNEDOUCHE T., GODIN M., FILLASTRE J.P.,
“ Les effets secondaires des médicaments utilisés pour le traitement des infections urinaires », Thérapie 1983 38 6 281-293.
- [30] LAMBERT ZECHOVSKY N., LEVEQUE B., BINGEN E., PILLION G., CHAPELLE J., MATHIEU H.,
« Activité clinique et effet de la nitroxoline sur la flore fécale chez l'enfant », Path. Biol. 1987 35 5 669-672.
- [31] Synthèse et étude parasitologique, de triazinobenzimidazol nitré.
IBRAHIM N'DIAYE, D.I.A, J.MAYARARG, COMBET FARNOUX, M.MIOQUE ET P.GAYRAL.
Eur.J.Med.Chem. 22 (1987). 403-409.
- [32] Bionet. Les différents classes d 'antibiotiques.

- [33] E.J.Ariens, Molecular Pharmacology, Academic Press, New yourk, 1964, vol. 1, p. 356.
- [34] Abrégé de pharmacologie YVES. COHEN, p. 96 (1981).
- [35] (Amino-2-éthyl)-6-benzoxazolinones substituées, leur préparation et leurs applications en thérapeutique
D.LESIEUR, CH.LESPAGNOL, D.CAIGNART ET N.BUSCH
Brevet français 82-19812
Brevet européen 83-402267-5.
- [36] Synthèse et étude pharmacologique d'(amino-2-éthyl)-6-benzoxazolinones.
D.H.CAIGNARD, J.COUCHELET, D.LESIEUR, C.LESPAGNOL, J.C.LAMAR, M.BEAUGHARD, M.LEINOT.
Il farmaco. Ed.Sci. (1985), 40, (11), 854-868.
- [37] G.TRUMMLIZ, W.OBERLEIN, G.SHMIDT.U.S.P.U, 353, 919 (1982).
- [38] 6-Acyl-benzothiazolinone
YOUS S. Thèse de doctorat en pharmacochimie université de Lille 2, 1991.
- [39] AlCl_3 -DMF Reagent in the friedl-crafts Reaction. Application to the acylation Reaction of 2 (3H)-Benzothiazolinone
S.YOUS, J.H.POURT, I.LESIEUR, P.DEPREUX, and d.lesieur.
J.Org.Chem, Vol. 59, n 6, 1994.
- [40] Mémoire de Magistère Haouam 2002.
- [41] Ch.Lespagnol, Thème de doctorat Es-sciences-Lille-1954.
- [42] M.LIACHA, S.YOUS, J.H.POUPAERT, P.DEPREUX, AND H.AICHAOUI
Mont. Eur. Chem., 130, 1393 (1999).
- [43] Study of the acylation reaction of 2(3H)-benzothiazolones in the mixture of ZnCl_2 -DMF
FAOUZI GUENADIL AND HOCINE AICHAOUI
Phosphorus, Sulfur and Silicom volume 177 number 11, p 2633 November 2002.
- [44] Application of the « FRIES LIKE » Rearrangement using ZnCl_2 for the synthesis of 6-Acyl-2(3H)-benzothiazolones
FAOUZI GUENADIL AND HOCINE AICHAOUI
Phosphorus, Sulfur and Silicom volume 178 number 8, p 1703 August 2003.

TABLE DE MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PARTIE THEORIQUE.....	11
I) PREPARATION DE LA BENZOXAZOLINONE ET BENZOTHIAZOLINONE	13
1-ACTION DU PHOSGENE.....	13
2-ACTION DE L'UREE.....	13
II) LES PROPRIETES CHIMIQUES DE LA BENZOXAZOLINONE ET LA BENZOTHIAZOLINONE.....	14
1-L'OUVERTURE DU CYCLE OXAZOLINONIQUE OU THIAZOLINONIQUE.....	14
2-SUBSTITUTION AU NIVEAU DE L'ATOME D'AZOTE.....	14
3-LA SUBSTITUTION SUR LE NOYAU BENZENIQUE.....	15
PARTIE EXPERIMENTALE.....	17
REMARQUE GENERALE.....	18
BENZOTHIA(XA)ZOLINONE ET SES DERIVEES.....	19
BENZOXAZOLINONE.....	20
BENZOTHIAZOLINONE.....	21
6-METHOXY BENZOXAZOLINONE	22
6-METHOXY BENZOTHIAZOLINONE	23
N-METHYL BENZOTHI(XA)ZOLINONE	24
N-METHYL BENZOXAZOLINONE.....	25
N-METHYL BENZOTHIAZOLINONE.....	26
3-HYDROXYMETHYL BENZOTHIA(XA)ZOLINONE ET SES DERIVEES.....	27
3-HYDROXYMETHYL BENZOXAZOLINONE.....	28
3-HYDROXYMETHYL BENZOTHIAZOLINONE.....	29
3-HYDROXYMETHYL 6-METHOXY BENZOXAZOLINONE.....	30
3-HYDROXYMETHYL 6-METHOXY BENZOTHIAZOLINONE.....	31

NITRO BENZOTHIA(XA)ZOLINONE ET SES DERIVEES.....	32
6-NITRO BENZOXAZOLINONE.....	33
6-NITRO BENZOTHIAZOLINONE.....	34
5-NITRO 6-METHOXY BENZOXAZOLINONE.....	35
5-NITRO 6-METHOXY BENZOTHIAZOLINONE.....	36
6-NITRO N-METHYL BENZOXAZOLINONE.....	37
6-NITRO N-METHYL BENZOTHIAZOLINONE.....	38
3-HYDROXYMETHYL 6-NITRO BENZOXAZOLINONE.....	39
3-HYDROXYMETHYL 6-NITRO BENZOTHIAZOLINONE.....	40
3-HYDROXYMETHYL 5-NITRO 6-METHOXY BENZOXAZOLINONE.....	41
3-HYDROXYMETHYL 5-NITRO 6-METHOXY BENZOTHIAZOLINONE.....	42
CONDITIONS OPERATOIRES DES TESTS	
BACTERIOLOGIQUES	43
CONCLUSION	45
BIBLIOGRAPHIE.....	47