REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA



Faculté de **T**echnologie

Mémoire de fin d'études de Master

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie des Procédés Pharmaceutique

Préparation de nouveaux hétérocycles azotés par cyclisation réductive et évaluation de leurs activité pharmacologique

Proposé et Dirigé par :

Mr. LETTREUCH Hichem

Réalisé par :

Aissa Abdi Siham

Bennassar Fatima- Zohra

Promotion 2020

Remerciement

Tout d'abord nous tiendrons à remercier Dieu le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience, la Santé et la volonté pour réaliser ce travail.

Nous adressons vivement nous remerciements à notre encadreur Mr. LETTREUCH Hichem. D'avoir accepté de nous encadrer, pour ses conseils, ses recommandations, qui nous ont extrêmement aidés, guidé et encouragé tout au long de la réalisation de ce travail, nous lui adressons nos remerciements les plus sincères.

Nous remercions les membres de jury pour l'honneur qu'ils nos ont fait et d'avoir accepté de juger notre travaille. Mr…..

Nous remercions tous les enseignants de l'université Yahia Farés de Médéa qui nous ont guidés tout au long de notre vie universitaire.

Nous tenons à remercier tous les membres de laboratoire du hall technologique de la faculté des technologies de l'université Dr. YAHIA Fares à Médéa, pour leur bonne humeur, leur gentillesse et l'ambiance joyeuse mise au laboratoire.

Nous remercions les éléments de l'université de Saad Dahlab de Blida et spécialement les membres de laboratoire 232.

Nous somme tout particulièrement sensible à l'honneur d'exprimer nos profondes gratitudes à nos familles AISSA ABDI et BENNASSAR aussi tous nos collègues et amies qui nous ont toujours soutenus et encourager pour terminer ce travail.

Nous remercions enfin toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin, pour la réalisation de ce travail.

DEDICACE

Je dédie ce travail à Ma famille ***Aissa Abdi*** *surtout ;*

A Mon cher papa ***« Aissa »,*** *et la lumière de ma vie et l'espoir de mon existence ma mère* ***« Zohra »*** *; vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection, je vous offre ce travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont vous m'avez toujours su me combler.*

J'espère qu'un jour, je pourrai leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi.

Puisse dieu tout puisant vous garde et vous procure santé et bonheur, et le gain du paradis inchaa ALLAH.

A laquelle qui m'a quitté prématurément et causé une douleur de séparation, à l'a mémoire de ma grand -mère ***« Zinabe »*** *paix à son âme.*

A Ma chère sœur ***« Saadia »*** *et son mari* ***« Abdullah »*** *et sa petit fille* ***« Sondous ».***

A mon adorable frère ***« Balkacem»****, qu'il a été toujours là pour moi, c'est le meilleur soutien dans la vie, à mes belles sœurs,* ***« Saliha »****,* ***« Fouzia »****,* ***« Wiame ».***

Je vous souhaite une vie pleine de joie, de bonheur, et de réussite a toute ma famille.

A ma meilleure binôme ***« Fatima-Zohra »*** *que j'ai passé avec elle Les meilleurs moments, qui a occupé une place spéciale dans mon cœur et ma vie.*

A tout mes amis ; surtout ma belle fille ***« Dahbia »*** *qui a partagé avec moi les bons et les mauvais moments. Sans oublier « Mona », « Najet », « Asma », « Somia », « Asma », « Nasrine », et l'amie de mon enfance « Hadjira »……A tous mes amies qui étudier en spécialité De Génie du Procédé Pharmaceutique.*

Aissa Abdi Siham

DEDICACE

Je dédie ce travail aux êtres qui me sont les plus chères, je cite :

Les parents les plus chères au monde

*A mon papa « **Monsieur Mourad** »;*

Qui à fait beaucoup de sacrifices et à fait preuve de beaucoup d'abnégations pour que je puisse réaliser mon rêve de pouvoir terminer mes études. Pour son encouragement, sa tendresse, son amour et son soutien durant mes études

*A ma maman « **Madame Nora** » ;*

Qui m'a aidé pour réussir et m'a soutenue tout le temps et qui a toujours été présente pour moi surtout aux moments difficiles et qui m'a toujours motivé.

*A ma chère sœur **« Khawla »** ; Pour leur soutien moral.*

*A mes chères frères « **Fouzi** », « **Zine eddine** » ; pour leurs appui et leurs encouragement.*

*A mon mari « **Monsieur Ahcen Benradouane** » ; pour son soutien tout au long de mon parcours universitaire ainsi Que sa famille.*

*A mon grand père «**Monsieur Tahar Benradouane**» et ma grande mère «**Madame Aicha** » ; Pour leurs amour et leurs soutien que dieu me les garde et me les protégé.*

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour eternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être, je vous remercie pour tous le soutien et l'amour que vous me le portez depuis mon enfance et j'espère que vous bénédiction m'accompagne toujours.

*A la meilleure amie dans le monde **« Siham »** qui a partagé avec moi les mauvais et les bons moments, merci d'être dans ma vie. Sans oublié toutes mes amies particulièrement ; Nesrine Chikhawi, Aicha, Amael, Nesrine Ameri …*

A tous mes collègues de la promotion 2020 de spécialité de génie des procédés pharmaceutique

Bennassar Fatima-Zohra

Résumé :

Les hétérocycles représentent le motif principal de nombreux produits intéressants en chimie organique. Plusieurs voies de synthèse de ce type de composé ont été décrites en littérature.

Et dans ce contexte on a divisés notre travail en deux parties : nous avons commencés par une introduction générale sur les hétérocycles azotés.

La deuxième partie on s'intéresse à la cyclisation réductive qui est utilisées pour la synthèse d'hétérocycles azotés de 5, 6 et7 membre.

Pour les hétérocycles à 5 membres on a étudiés deux exemples importants :

-Les pyrazoles qui sont obtenus à partir de dicétones et l'hydrazine on peut l'obtenus aussi à partir de l'hydrazones monosubstituées et nitrooléfines.

-Les benzimidazoles on a étudiés dans cette exemple quatre aidés essentiels : d'abord on a vus une généralité sur les benzimidazoles. Ensuite les procédés utilisés pour les synthèses des dérivés du benzimidazole. La section suivante sera consacrée aux activités pharmaceutiques des dérivés du benzimidazole. Finalement les nouveaux dérivés de benzimidazole utile notamment pour le traitement des maladies cardiovasculaire et des ulcères.

La série du benzimidazole est l'une des plus polyvalentes en chimie thérapeutique. Elle renferme, des anthelminthiques, antihistaminiques H1, antidiabétiques, inhibiteurs de la pompe à proton, antihypertenseurs artériels, anticoagulants déjà utilisés en thérapeutique.

La polyvalence de la série benzimidazole explique bien son utilisation dans l'arsenal thérapeutique. Grâce aux travaux actuels sur ces molécules, il s'avère que l'on évolue vers des agents thérapeutiques redoutables dans des pathologies bien ciblées dont le cancer mais ceci n'est qu'un pas de plus afin de comprendre cette polyvalence.

Pour les hétérocycles à 6 membres on a prendre comme exemple le cinnoline qu'on peut les synthétisé par plusieurs méthodes.

Finalement on a étudiés quelques exemples pour la synthèse d'hétérocycle à 7 membres.

Mots clés : hétérocycle, benzimidazole, cyclisation réductive, activité biologiques.

الملخص :

تعتبر حلقات الغير المتجانسة المركب الأصلي للعديد من المنتجات المثير للاهتمام في الكيمياء العضوية وقد تم وصف العديد من طرق التركيبية لهذا النوع من مركبات.

و في هذا السياق يندرج عملنا إلى قسمين : تطرقنا في الجزء الأول إلى مقدمة عامة عن الحلقات الغير المتجانسة النتروجينية.

أما الجزء الثاني يهتم بالتدوير المنخفض الذي يستخدم في تركيب الحلقات الغير المتجانسة النتروجينية مكونة من خمسة أو ستة أو سبعة أعضاء.

تم درس في الحلقات غير المتجانسة المكونة من خمسة أعضاء مثالين مهمين هما:

-البيرازول يتم الحصول عليه من الديسيتون و الهيدرازين كما يمكن الحصول عليه أيضا من الهيدرازون أحادي الاستبدال و نترو ليفين .

-البنزيميدازول بالنسبة إلى هذا المثال رأينا أربعة أفكار أساسية الأولى تشمل التعريف العام للبنزيميدازول. ثم العمليات المستخدمة في صناعة مشتقات البنزيميدازول. أما القسم التالي خصص في دراسة الأنشطة الدوائية لمشتقات البنزيميدازول. وفي الأخير رأينا جديد مشتقات البنزيميدازول المفيدة على وجه الخصوص في معالجة أمراض القلب و الأوعية الدموية و القرحة.

تعتبر سلسلة للبنزيميدازول الأكثر تنوعا في مجال الكيمياء الطبية فقد تفرعت عنها مضادات الهيستامين وطاردات الديدان و خافضات سكر الدم ومثبطات مضخة البروتون وخافضات ضغط الدم ومضادات التخثر التي سبق استعمالها جميعا في علاج مختلف الأمراض.

بتنوع كبير وفعال تمثل سلسلة للبنزيميدازول عنصرا هاما في الترسانة العلاجية, فمن خلال الأبحاث الحالية حول هذه الجزيئات يتضح جليا أننا نتوصل إلى حلول دوائية واعدة في علاج أمراض دقيقة كالسرطان غير أن هذا لا يعتبر سوى خطوة أولية في فهم التنوع الفريد.

الحلقات غير المتجانسة المكونة من ستة أعضاء أخذنا فيها كمثال السينولين الذي يمكن الحصول عليه بعدة طرق مختلفة.

وفي الأخير درسنا بعض الأمثلة عن تركيب الحلقات غير المتجانسة المكونة من سبعة أعضاء.

الكلمات المفتاحية : غير متجانسة , بنزيميدازول , التدوير المخفض , نشاط بيولوجي

Abstract:

Heterocyclic represent the principal scaffolds of many interesting products in organic chemistry. Several synthetic pathways of this type of compound have been described in the literature.

And in this context is divided our work into two parts: we treaty in the first part favorite introduction general on nitrogen heterocyclic.

The second part interested in the cyclization reductive which is used to the synthesis of heterocyclic nitrogen of 5, 6 and 7 member.

For heterocyclic 5 members were studied two important examples:

-the pyrazoles which are obtained from diketones and hydrazine can be obtained also from the hydrazones mono substitutes and nitrooléfines.

-the benzimidazole we see in this example four helped essential: first includes general on the benzimidazole. Then processes used for synthesis of derivatives benzimidazole. The next section will be devoted to activities pharmaceutical derivatives benzimidazole. And finally we see the new benzimidazoles derivatives useful in particular for the treatment of diseases cardiovascular and ulcers.

The versatility of benzimidazole derivatives is well known in medicinal chemistry. From that versatility, came out anthelminthics, H1antihistaminics, antidiabetics, proton pump inhibitors, antihypertensives and anticoagulants, already used in therapeutics.

The versatility of the benzimidazole chemical family explains well its uses in therapeutics. Thanks to the current studies on those molecules, we are heading to potent anti-cancer drugs but this is just another step forwardin order to understand that versatility of benzimidazole derivatives.

For heterocyclic 6 members is to take as an example the cinnoline that they can be synthesized by several methods.

Finally we studied some example for the synthesis heterocyclic 7 members.

Key words: heterocyclic, benzimidazole, reductive cyclization, biological activity.

Sommaire

Remerciement.

Dédicace

Résumés

Sommaire

Abréviations.

Liste des tableaux.

Liste des figures

Liste des Schéma.

Introduction général 1

Chapitre I : Synthése bibliographique

I. Synthèse d'hétérocycle azoté par cyclisation réductive : 3

I.1. Synthèse d'hétérocycle à 5 membres..... 3

I.1.1. Synthèse des pyrazoles et importance biologique 5

I.1.2. les benzimidazoles..... 8

Synthèse de benzimidazole

1.1.Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines..... 10

1.2.Synthèse sous catalyse acide..... 11

1.3.Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles..... 12

Synthése des dérives du benzimidazole

2.1.Synthèse de 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles 13

2.2.Synthèse du 2-benzimidazolyle quinoxaline 14

2.3.Synthèse du 1, 2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones 15

2.4.Synthèse de 2-aryl-3- (1H-benzimidazol-2-yl) -5,7-dimethoxyquinolines 17

2.5.Synthèse des anilino benzimidazoles.....17

2.6.Synthèse de 6-hydroxy-(1, 3,4) thiadiazolo (2,3-b) benzimidazoles.....18

2.7.Synthèse de 3-alkyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole.....18

2.8.Synthèse du 2- (2-benzimidazolyle) chromones.....19

2.9.Synthèse d'alkylbenzimidazoles.....20

Activité pharmaceutique des dérives du benzimidazole

3.1.Les benzimidazoles anthelminthiques 22

3.1.1.Le thiabendazole 22

3.1.2.L'albendazole.....22

3.1.3.Le mébendazole 23

3.2. Les benzimidazoles antihistaminiques H1……23

3.2.1.La mizolastine.....23

3.2.2.L'émédastine.....24

3.2.3.La bilastine.....25

3.3.Le dabigatran 26

3.4.Le rivoglitazone 27

3.5.Le maribavir.....28

3.6.Agents antimicrobiens 28

3.7.Agents anti-inflammatoire, analgésique 28

3.8.Agents cytotoxique Anti-tumorales 30

3.9.Agents anti-tuberculeux.....31

3.10.Les agent anti-rétroviraux (anti-VIH).....33

3.11.Enzyme et récepteur agonistes / antagonistes.....34

Les nouveaux dérivées de benzimidazole utile notamment pour le traitement des maladies cardiovasculaire et des ulcère

4.1.Des benzimidazoles comme médicaments de l'ulcère gastroduodénal 38

4.1.1.L'oméprazole et l'ésoméprazole.....38

4.1.2.Le lansoprazole 40

4.1.3.Le pantoprazole.....41

4.2.Des benzimidazoles comme médicaments de l'hypertension artérielle 43

4.2.1.Le candésartan cilexétil.....43

4.2.2.Le telmisartan 44

I.2.Synthèse d'hétérocycle à 6 chainons 46

I.2.1.Synthèse de cinnoline et importance biologique 47

I.3.Synthèse d'hétérocycle à 7 chainons 50

Conclusion général

Référence bibliographie

Liste des abréviations:

ADN: Acide désoxyribonucléique

Anti-SARM: Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

Anti-VIH: Le virus de l'immunodéficience humaine

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ATPase Adénosinetriphosphatase

CMV: cytomégalovirus

°C : Degré Celsius

Δ: Chauffage.

D.C.I : dénomination commune international

Éq: Equivalent

H1 Anti- histaminique

IPP Inhibiteurs de la pompe à proton

MTB: Mycobacteriumtuberculosis

(M-CPBA): Acide méta- chloroperbenzoïque

($Mg(OCH3)_2$) : méthanolate de magnésium

N.A.C.O: Nouvel anticoagulant oral

R: Radical.

TB: Tuberculose

TBAB : bromure de tétra-ammonium de butyle

Ti: Titane

CMI : concentration minimale inhibitrice.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Dérivés de benzimidazole qui agissent sur les enzymes/récepteurs.....35

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Benzimidazole azétidin-2-ones 29

Figure 2: Benzimidazole d'éther benzylique 29

Figure 3 : 5-fluoro-benzimidazolecarboxamide et benzimidazole isoxazolines.....30

Figure 4: Composé de bis-benzimidazole diamidine.....30

Figure 5 : Pyrimido benzimidazole / dioxino benzimidazothiazol-9 ones / compose de benzimidazole N-benzoyle et de N-tosyl / benzimidazole de N-morpholino méthyle. 31

Figure 6: Composé 5,6-dichloro-2-pentafluoroéthyle 32

Figure 7: Composé N-(4-cyano-3-(trifluorométhyl) phényl)-4-fluoro-3-nitrobenzamide.....32

Figure 8: Carbéthoxy benzimidazole.....33

Figure 9: 3-tétrahydropyridin-4-ol à base de benzimidazole.....34

Figure 10: 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ones N1-substitués 35

LISTE DES SCHEMAS :

Schéma 1: Synthèse du 2,5-diméthylbenzimidazole 8

Schéma 2: Divers méthodes pour la formation de benzimidazoles. 9

Schéma 3 : Diverses méthodes pour la formation de benzimidazoles.....10

Schéma 4: Chauffage par micro-ondes pour la synthèse de benzimidazoles 10

Schéma 5 : synthèse de benzimidazole en une seule étape à partir de 2-nitroanilines et d'acide carboxylique. 11

Schéma 6 : Synthése benzimidazole sous catalyse acide.....11

Schéma 7: Synthèse de benzimidazoles par l'équipe de Ma. 12

Schéma 8 : Synthèse de benzimidazoles par l'équipe de Buchwald. 12

Schéma 9: Synthèse de 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles 13

Schéma 10: Synthèse de N-chloro d'amidine 13

Schéma 11: Synthèse de 2-alkyle benzimidazoles 14

Schéma 12 : Synthèse du 2-benzimidazolyle quinoxaline 14

Schéma 13 : Synthèse du 1, 2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones 16

Schéma 14: Synthèse de 2-aryl-3- (1H-benzimidazol-2-yl) -5,7-dimethoxyquinolines 17

Schéma 15 : Synthèse des anilino benzimidazoles 17

Schéma 16 : Synthèse de 6-hydroxy-(1, 3,4) thiadiazolo (2,3-b) benzimidazoles 18

Schéma 17 : Synthèse de 3-alkyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole 19

Schéma 18: Synthèse du 2- (2-benzimidazolyle) chromones 20

Schéma 19 : Synthèse d'alkylbenzimidazoles 21

Schéma 20: De synthèse du thiabendazole 22

Schéma 21 : synthèse de l'albendazole 22

Schéma 22 : synthèse du mébendazole 23

Schéma 23: synthèse de la mizolastine 24

Schéma 24: synthèse de l'émédastine. 24

Schéma 25 : synthèse de la bilastine. 25

Schéma 26: synthèse du dabigatran 27

Schéma 27 : Structure chimique du rivoglitazone. 27

Schéma 28: Structure chimique du maribavir. 28

Schéma 29: Schéma de synthèse de l'oméprazole. 39

Schéma 30 : de synthèse du (S)-ésoméprazole. 40

Schéma 31: Exemple de synthèse du lansoprazole.....41

Schéma 32 : Schéma de synthèse du pantoprazole.....42

Schéma 33: Schéma de synthèse du candésartan cilexétil.....44

Schéma 34: de synthèse du telmisartan. 45

Introduction général

Introduction général

La chimie des hétérocycles est l'une des branches les plus complexes en chimie organique. Elle est à la fois intéressante pour ses implications théoriques, la diversité dans ses méthodes de synthèse ainsi que pour l'intérêt industriel des composés hétérocycliques. Les hétérocycles constituent plus que la moitié des composés organiques connus ce qui les rend d'une très grande importance vis-à-vis leurs activités biologiques et leur application dans divers domaines. Les fractions hétérocycliques sont omniprésentes dans une classe importante de composés naturels tels que les vitamines, les aminoacides, les hormones, les alcaloïdes et les antibiotiques. Elles sont aussi largement répandus dans les produits pharmaceutiques, les herbicides, les colorants.

Les hétérocycles sont classés en aliphatique et aromatique. Les hétérocycles aliphatiques sont les composés cycliques analogues aux amines, éthers, thioéthers, amides, etc.… Leurs propriétés sont particulièrement influencées par la présence de tension de cycle. Généralement, ces composés consistent en les petits cycles à 3- et 4-membres ainsi qu'aux 5- à 7- membres. Par contre, les hétérocycles aromatiques sont ceux ayant un hétéroatome présent dans le cycle et présentant des propriétés similaires à celle du benzène.

Les hétérocycles sont des composés cycliques dans les quels un ou plusieurs atomes de carbone constituant le cycle sont remplacés par un hétéroatome, les plus connus sont l'azote, l'oxygène et le soufre.

L'objectif de notre travail et de synthétiser de nouveaux hétérocycles azotés à 5 chainons qui comporte des motifs benzimidazolyques et pyrazolique.

Le travail réalisé, outre l'introduction générale et la conclusion générale, une partie bibliographique on a vues dans cette partie deux exemples importants les pyrazoles et les benzimidazoles. Ce dernier est divisé en quatre aidés essentiels : une généralité sur les benzimidazole ; les procédés utilisés pour les synthèses des dérivés du benzimidazole. Une section consacrée aux Implications des dérives du benzimidazole

en thérapeutique et finalement une recherche sur les Nouveaux dérivées de benzimidazole utile notamment pour le traitement des maladies cardiovasculaire et des ulcères.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I. Synthèse d'hétérocycle azoté par cyclisation réductive :

Les hétérocycles azotés constituent un intérêt particulier, de part leurs divers modes de synthèse ainsi que leurs propriétés biologiques remarquables. En effet, de nombreux hétérocycles azotés tels les triazoles sont connus pour leurs vertus diverses, permettant ainsi le développement de l'industrie chimique. Ils sont souvent utilisés comme additifs aux polymères. **[1]**

Les composés hétérocycliques contenant des atomes d'azote sont généralement considérés comme des médicaments plus efficaces utilisés soit comme agents uniques ou en association, **[2]** pour cela leur préparation est augmentée dans ces dernières années. L'azoles et leurs dérivés présentent une activité biologique différence contre les microorganismes. **[3]**

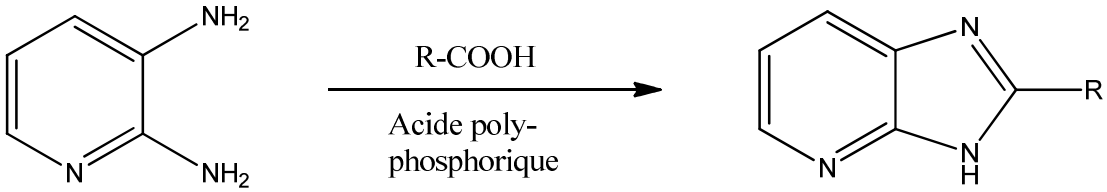
La réduction des composés ortho nitré peut mener directement à la formation d'hétérocycles azotés si les produits de réduction réagissent par addition, condensation ou substitution intramoléculaire avec les autres groupements fonctionnels par formation d'une liaison C-N. Les réactions de ce type sont désignées comme des cyclisations réductives.

La cyclisation réductive est la plus utilisée pour la synthèse d'hétérocycles azotés de 5, 6 et 7 sommets.

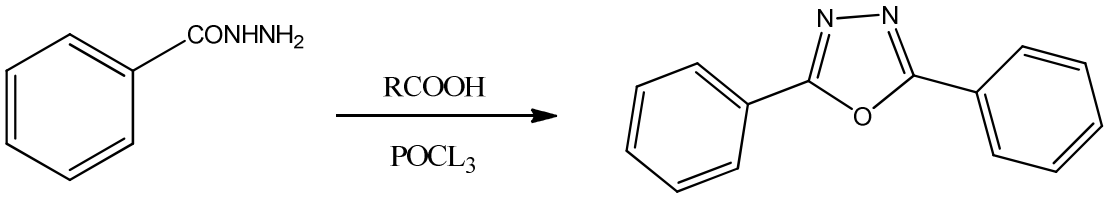
Nous rapportons dans ce qui suit quelques exemples choisis de l'utilisation large de cette méthode de synthèse d'hétérocycles azotés qui est obtenus par cyclisation réductive.

I.1. Synthèse d'hétérocycle à 5 membres :

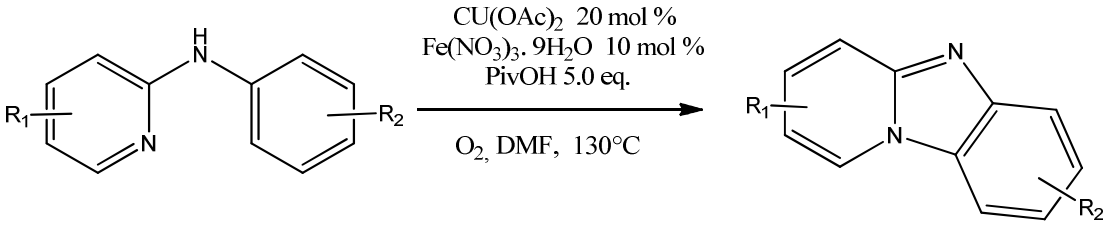
La méthode la plus couramment utilisée consiste à construire le cycle imidazole par cyclisation de la 2,3-diaminopyridine, commerciale, en présence d'un acide carboxylique À partir de la 2,3-diaminopyridine **[4]** La réaction peut être activée par les microondes **[5]** ou menée dans l'acide polyphosphorique utilisé comme solvant. **[6]**



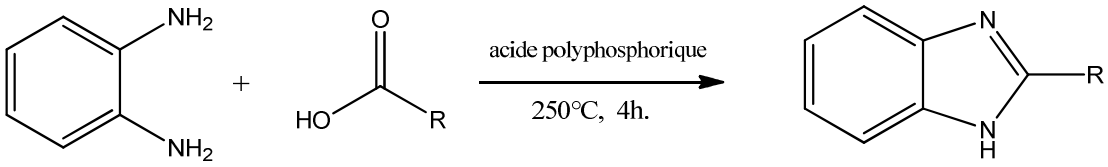
Le benzohydrazide peut réagit avec les acides aromatiques dans le $POCl_3$ Pour former 2,5-diphenyl-1, 3,4-oxadiazole. **[7]**



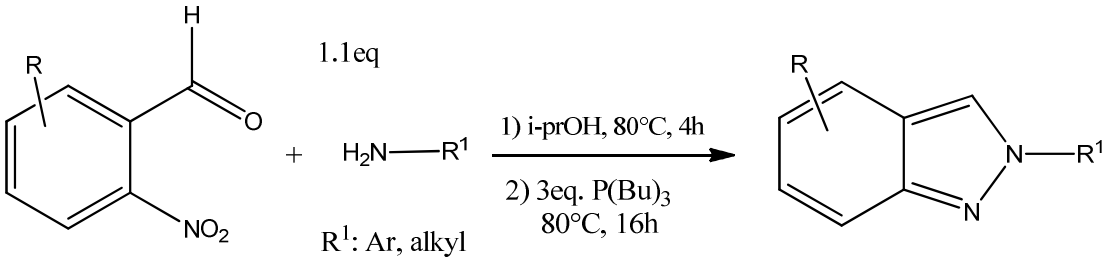
Zhang et ses collaborateurs ont élaboré une méthode de synthèse de pyrido [1,2- a]-benzimidazoles à partir de N-aryl- 2-aminopyridine. Le système catalytique à base de cuivre et de fer permet la cyclisation en produites compté avec généralement des bons rendements. **[8]**



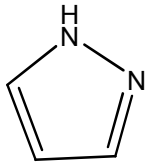
Les benzimidazoles peuvent être Synthèses à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines. Dans le cas où la précurseur diamine est mise en présence d'acide carboxylique, un acide fort permet de promouvoir cette réaction. L'acide polyphosphorique se révèle particulièrement efficace pour cette transformation. **[9]**



La synthèse du 2H-indazole est obtenue à partir d'ortho-imino-nitrobenzène favorisée par la tri-n-butyl phosphine par cyclisation réductive. **[10]**

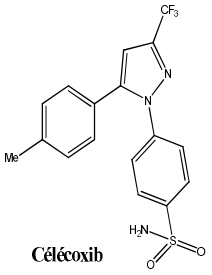


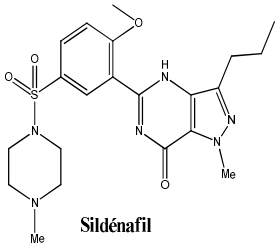
I.1.1. Synthèse des pyrazoles et importance biologique :

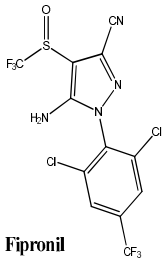


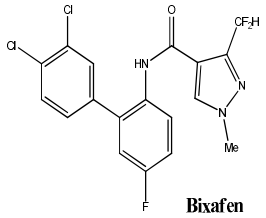
1*H*-pyrazole

Les pyrazoles sont des hétérocycles aromatiques à 5 chaînons possédant deux atomes d'azotes en position relative 1,2. Ils appartiennent à la famille des azoles (c'est à dire cycles à 5 chaînons azotés contenant au moins un autre atome d'azote, d'oxygène ou de souffre).Les pyrazoles sont présents dans un grand nombre de produits non naturels biologiquement actifs, avec des applications en chimie médicinale ou dans le domaine phytosanitaire. Le célécoxib® (anti-inflammatoire, antalgique), le sildénafil® (vasodilatateur), le fipronil (insecticide) ou encore le bixafen (fongicide) sont quelques exemples représentatifs.


Célécoxib

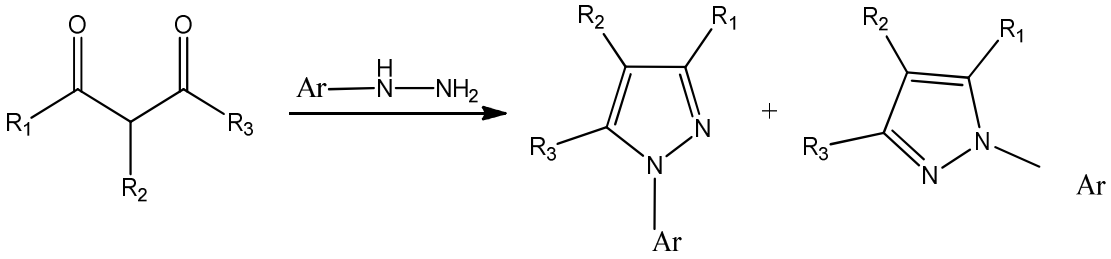

Sildénafil


Fipronil

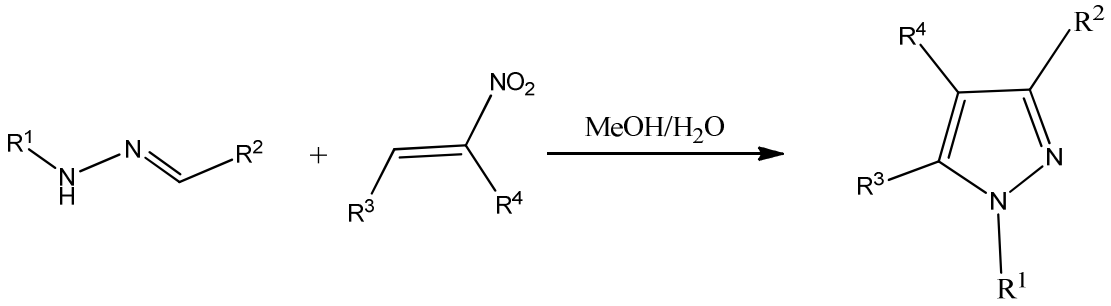

Bixafen

En revanche, le motif pyrazole est rarement trouvé dans les produits d'origine naturelle, et seules 18 molécules ont été rapportées à ce jour. Celles-ci peuvent présenter des activités biologiques extrêmement variées, comme la withasomnine qui est un dépresseur du système nerveux central, la nostocine A qui est un antitumoral, ou encore les fluviols A à E qui sont des antibiotiques. **[11]**

La synthèse à partir de dicétones est la première méthode utilisée pour obtenir un cycle pyrazolique. Elle a été publiée par Knorr en 1883 **[12]** en partant des 1,3-dicétones et les hydrazines aromatiques. Cette réaction donne deux isomères.

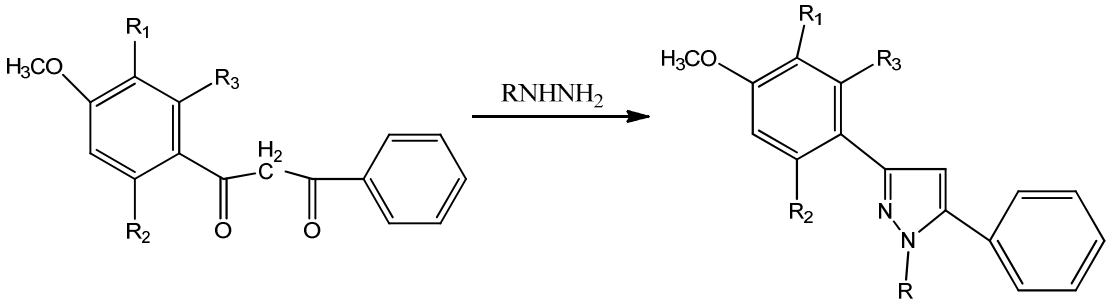


La synthèse des pyrazoles avec les hydrazones monosubstituées et les nitrooléfines, décrite par Deng et al. En 2006 conduit généralement à des bons rendements > 90%. **[13]** La réaction de cycloaddition est réalisée à température ambiante, dans un solvant polaire tel qu'un mélange de méthanol et d'eau.



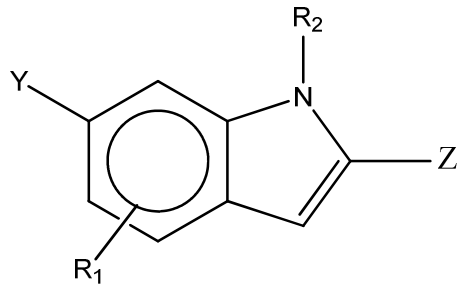
On peut reporter la synthèse et les activités antimicrobiennes de quelques nouveaux 3-aryl-5-phenylpyrazoles substitués par la condensation des β-cétones avec l'hydrazine hydratée et des hydrazines substituées. **[14]**

.



I.1.2. les benzimidazoles

Les benzimidazoles sont des composés hétérocycliques aromatiques résultant de la fusion d'un cycle de benzène et d'un cycle imidazole. Les composés partageant cette structure sont appelés benzimidazoles, l'un des plus importants d'entre eux étant sans doute le N-ribosyldiméthylbenzimidazole, qui sert de ligand pour le cobalt dans la vitamine B_{12}. **[15]**



Historiquement, les premiers benzimidazoles furent synthétisés par Hoebrecker en 1872 en réduisant le 2-nitro-4-méthylacétanilide en 2,5(ou 2,6)-diméthylbenzimidazole **[16]**.

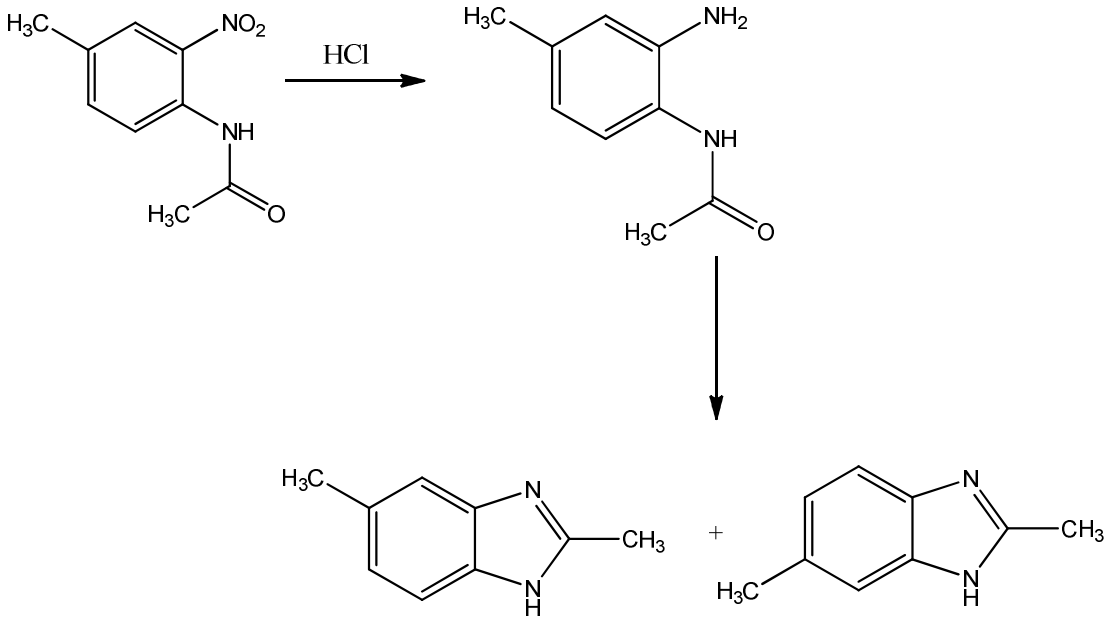


Schéma 1: Synthèse du 2,5-diméthylbenzimidazole

Brown et son équipe ont découvert en 1961 que le thiabendazole est potentiellement actif contre les nématodes gastro-intestinaux. Ceci donna le signal au développement des benzimidazoles anthelminthiques.

Une grande partie des dérivés du benzimidazole est obtenue à partir du benzène orthodiazoté.

Synthèse de benzimidazole :

Afin de permettre l'étude biologique de ce composé, différentes méthodes de synthèse ont été développées par les chimistes organiciens. Le Schéma ci-dessous représente les grandes voies d'accès permettant l'obtention de cette structure.

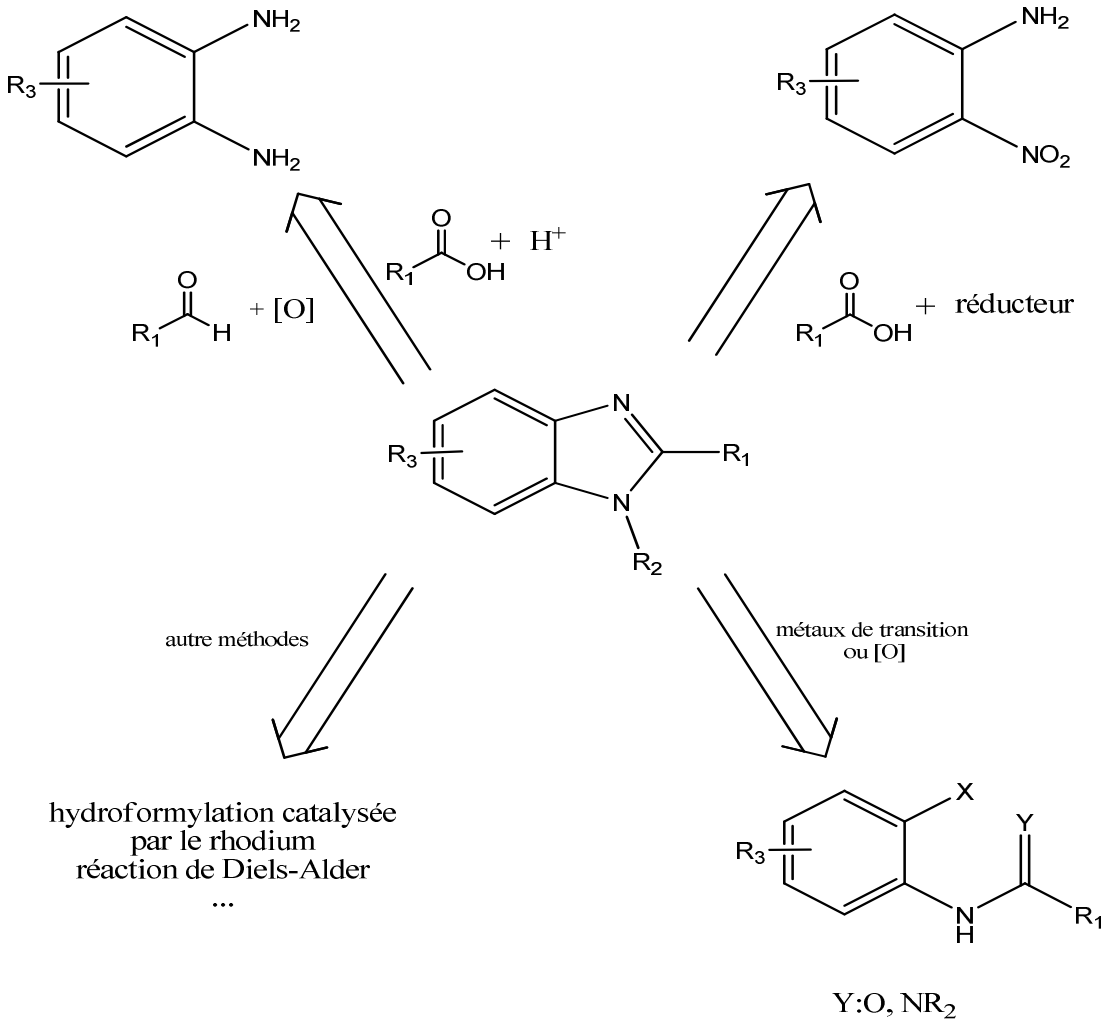


Schéma 2: Divers méthodes pour la formation de benzimidazoles.

Nous rapportons dans ce qui suit quelques exemples choisis pour la synthése de benzimidazoles :

1.1. Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines :

Dans le cas où la précurseur diamine est mise en présence d'acide carboxylique, un acide fort permet de promouvoir cette réaction. L'acide polyphosphorique se révèle particulièrement efficace pour cette transformation (Schéma 3). **[17]**

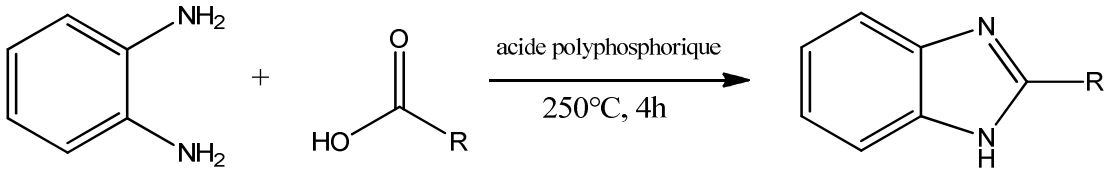


Schéma 3 : Diverses méthodes pour la formation de benzimidazoles.

Néanmoins, la réaction doit être conduite à 250°C pendant plusieurs heures afin de former le produit désiré avec un bon rendement.

Récemment, il a été montré que l'utilisation d'une source de chauffage de type micro-onde s'avère très efficace pour cette réaction, les benzimidazoles sont obtenus avec de meilleurs rendements et le temps de la réaction est considérablement diminué (Schéma I. 4). **[18]**

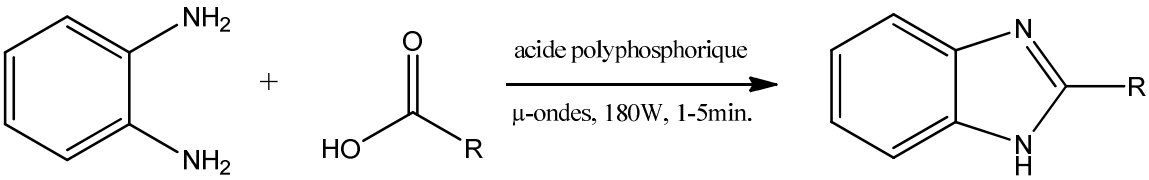


Schéma 4: Chauffage par micro-ondes pour la synthèse de benzimidazoles

Le réactif diaminé de départ peut être remplacé par une 2 -nitroanilines. Dans cette approche, le groupement nitro sera alors réduit avant de réagir avec l'acide

carboxylique. Par cette stratégie, le groupe de Clemens prépare différents analogues de la sphingosine-1-phosphate. **[19]** Deux étapes sont alors nécessaires. Dans un premier temps, le groupement nitro est réduit en amine par le zinc, le composé diaminé ainsi formé va ensuite réagir avec un acide carboxylique pour conduire au benzimidazole.

En 2005, cette méthode est améliorée et elle se déroule en une seule étape. Le chlorure d'étain (II) va jouer le rôle de réducteur et d'acide de Lewis permettant la synthèse de benzimidazole à partir de 2-nitroanilines et d'acide carboxylique (Schéma 5). **[20]** Cette réaction permet donc la formation de l'hétérocycle désiré à partir d'un substrat différent des 1 ,2-diaminobenzènes classiquement employés.

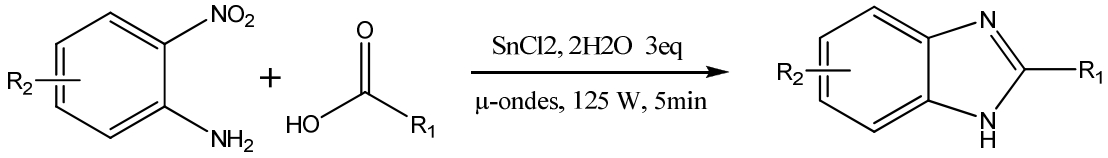


Schéma 5 : synthèse de benzimidazole en une seule étape à partir de 2-nitroanilines et d'acide carboxylique.

1.2. Synthèse sous catalyse acide :

Les benzimidazoles sont préparés en une seule étape par condensation de l'o-phénylénydiamine avec acide carboxylique en milieu acide.

Différentes condition opératoires peuvent être utilisées :

-au reflux de l'acide chlorhydrique aqueux 4M selon philipps. **[21]**

-par chauffage dans l'acide polyphosphorique à 170-180°C ou dans un ester poly phosphaté (PPE) à 100-120°C. **[22]**

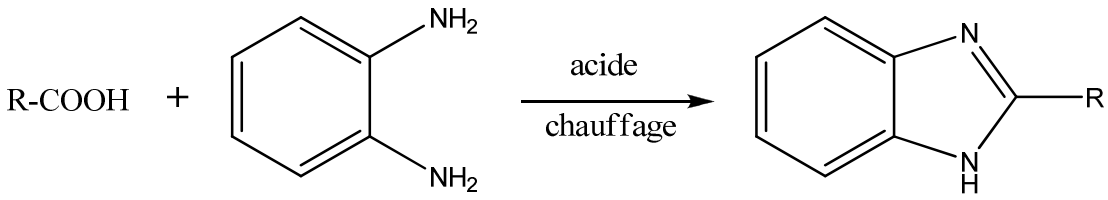


Schéma 6 : Synthése benzimidazole sous catalyse acide

Ce type de réaction présente divers inconvénients : les rendements sont très variables (20 à 70% pour la synthèse avec l'acide chlorhydrique par exemple) et les temps de réaction longs (24 heures).

1.3. Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles :

Afin d'éviter le problème de régiosélectivité, plusieurs stratégies ont été développées par les chimistes organiciens. Les groupes de Ma et de Buchwald ont réalisé la synthèse régiosélective de benzimidazoles N-substitués à partir de N-arylamides fonctionnalisés. Le premier, met en place une réaction de couplage entre une amine et un dérivé halogéné dans les conditions d'Ullmann (Schéma 7). **[23]**

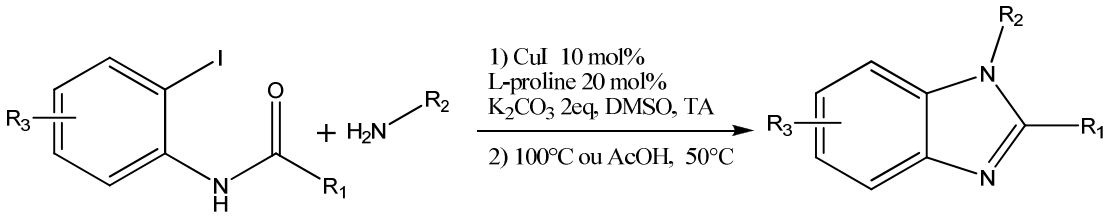


Schéma 7: Synthèse de benzimidazoles par l'équipe de Ma.

Le groupe de Buchwald propose quant à lui une méthode similaire, mais faisant intervenir cette fois-ci une réaction de couplage catalysée par du palladium (Schéma 8). **[24]**

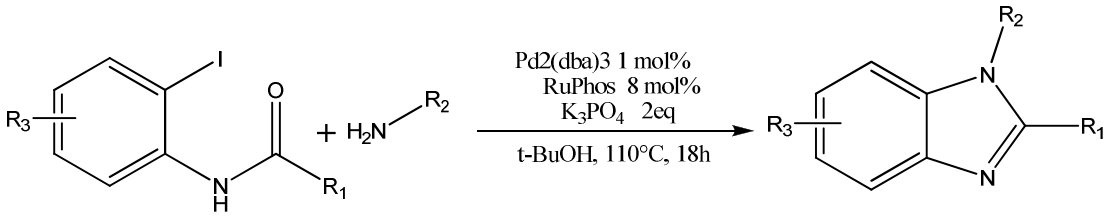


Schéma 8 : Synthèse de benzimidazoles par l'équipe de Buchwald.

Les deux méthodes permettent l'obtention des benzimidazoles avec de très bons rendements. Elles s'avèrent très efficaces pour la formation d'un seul régio-isomère.

Synthése des dérives du benzimidazole

2.1. Synthèse de 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles :

Des dérivés de benzimidazoles ont été synthétisés à partir d'o-phénylènediamine dans l'acide chlorhydrique. **[25]**

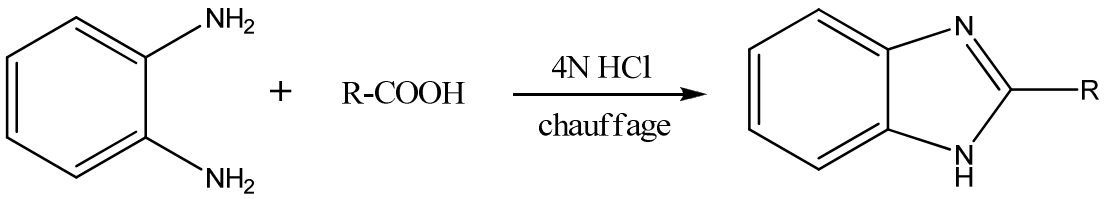


Schéma 9: Synthèse de 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles

Où R = formique, acétique, propionique, glycolique, lactique, mandélique, benzoïque, etc.

Les N-arylamidine chlorhydrates ont été transformées aux benzimidazoles par le traitement avec l'hypochlorite de sodium comme une base avec d'excellents rendements. **[26]** N-chloro d'amidine a été isolé sous forme d'un intermédiaire discret.

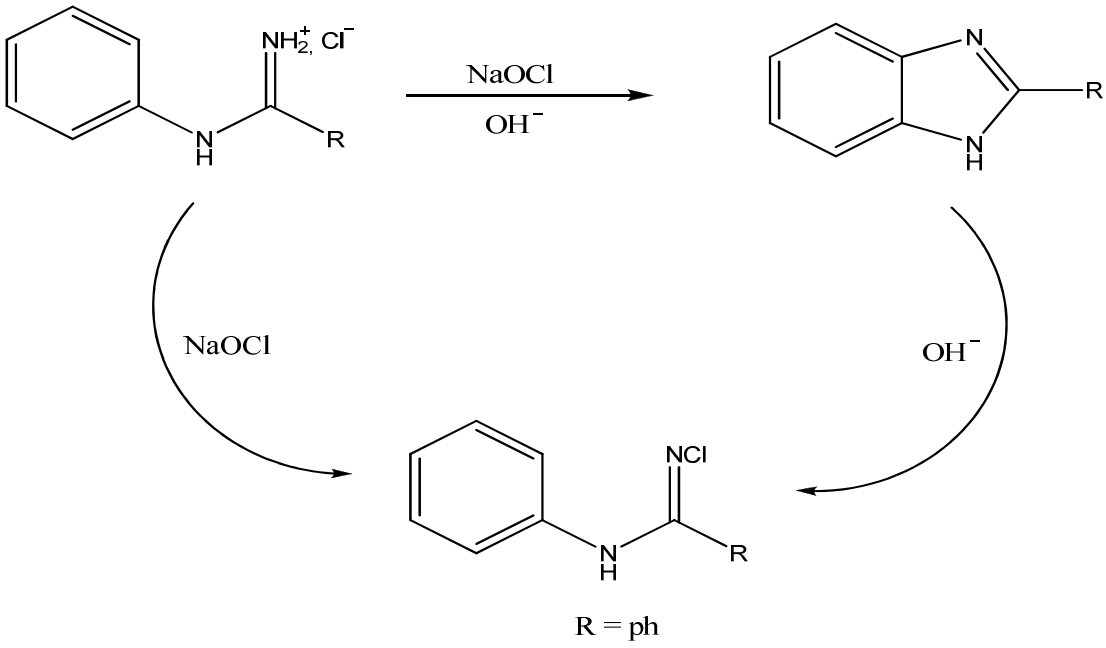
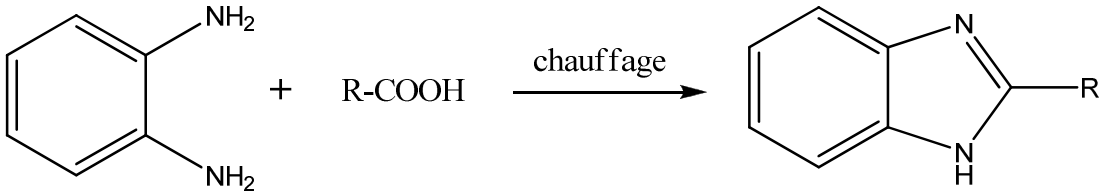


Schéma 10: Synthèse de N-chloro d'amidine

Seka et Muller ont synthétisé des alkylebenzimidazoles en utilisant divers dérivés d'acides gras décrits dans la littérature. **[27, 28]**

Les 2-alkyle benzimidazoles ont été préparés par chauffage d'un mélange d'acide gras et d'o-phénylènediamine. Les composés résultants ont relativement une gamme de point de fusion relativement élevé.



où R = chaine acide gras

Schéma 11: Synthèse de 2-alkyle benzimidazoles

La décomposition thermique de l'amidrazoneylid donne un rendement de 85% de 2-phényl benzimidazole. **[29]**

2.2. Synthèse du 2-benzimidazolyle quinoxaline :

Mamedov et coll., Ont développé une méthode efficace pour la synthèse de 2-benzimidazolyle quinoxaline sur la base de la contraction de l'anneau de romane de 3-aroyl-3-alcanoyle quinoxaline-2-ones avec o-pheneyldiamines. **[30]**

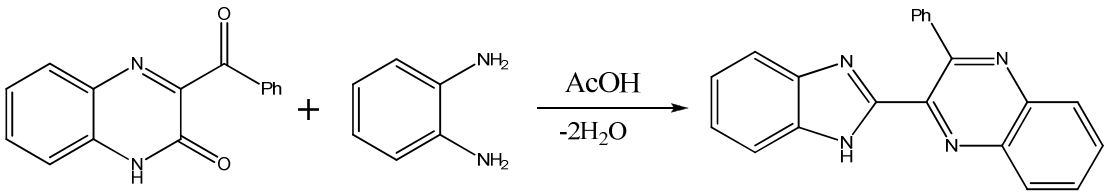


Schéma 12 : Synthèse du 2-benzimidazolyle quinoxaline

2.3. Synthèse du 1, 2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones :

Jakub Styskala et ses collaborateurs ont préparé certains dérivés de 1, 2,4-triazino[4,5-a]benzimidazol-1-one en utilisant des réactions de couplage de sels de diazonium avec le 1,1-bis (1- éthoxycarbonyl-benzimidazol-2-yl) méthane pour obtenir des hydrazones instables qui subissent facilement cyclization.**[31]**

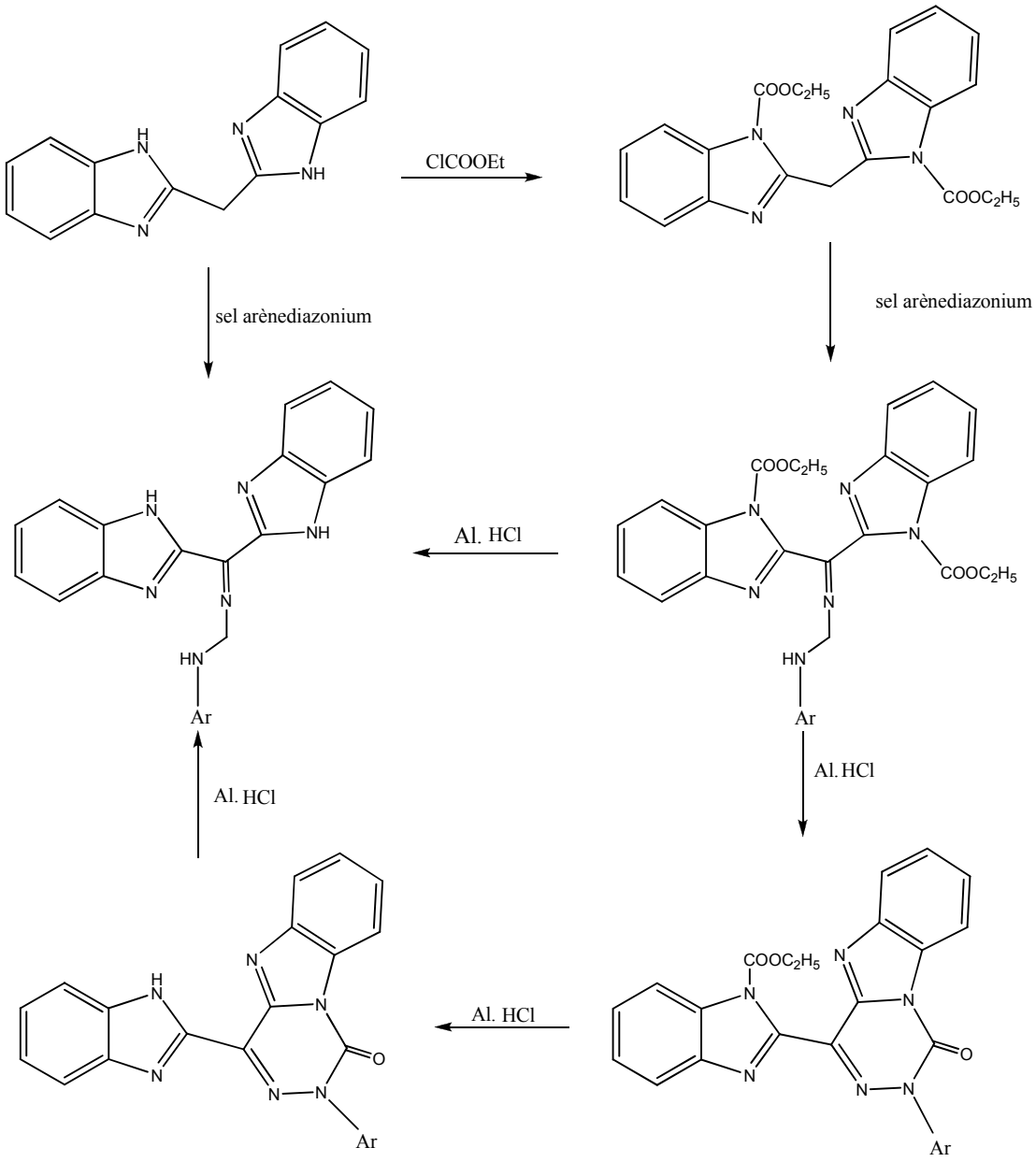


Schéma 13 : Synthèse du 1, 2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones

2.4. Synthèse de 2-aryl-3- (1H-benzimidazol-2-yl) -5,7-dimethoxyquinolines :

La réaction de cyclo-condensation de p-(diméthylamino) benzaldéhyde avec du 3,5-diméthoxyaniline et de 2-phénacyle-1H-benzimidazoles a donné le 2-aryl-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5,7-dimethoxyquinolines.

La réaction est de type Hanztsch se produit à reflux dans l'acide acétique et elle est accompagné par une aromatisation de 1,4-dihydroquinolines formé par la perte de N, N-dimethylaniline. **[32]**

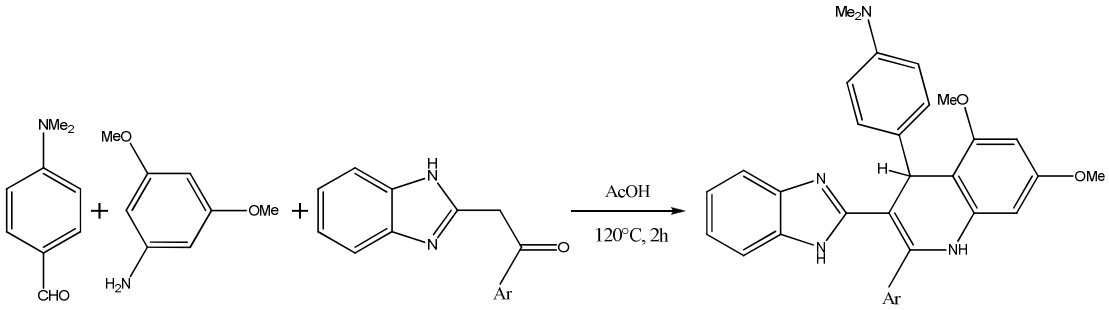


Schéma 14: Synthèse de 2-aryl-3- (1H-benzimidazol-2-yl) -5,7-dimethoxyquinolines

2.5. Synthèse des anilino benzimidazoles :

Takahashi et Kano ont étudié la réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaires de l'isocyanate de phényle ou bien le phényle isothiocyanate avec le 1-méthylbenzimidazole-3-oxyde pour donner des anilino-benzimidazoles correspondants, avec la perte de dioxyde de carbone ou carbonoxy sulfure de l'intermediaire.**[33]**

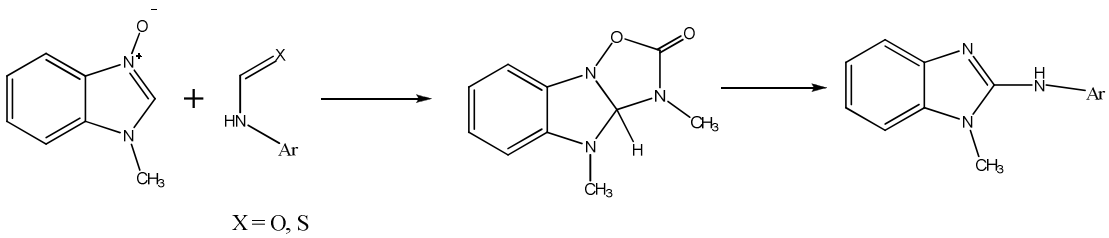
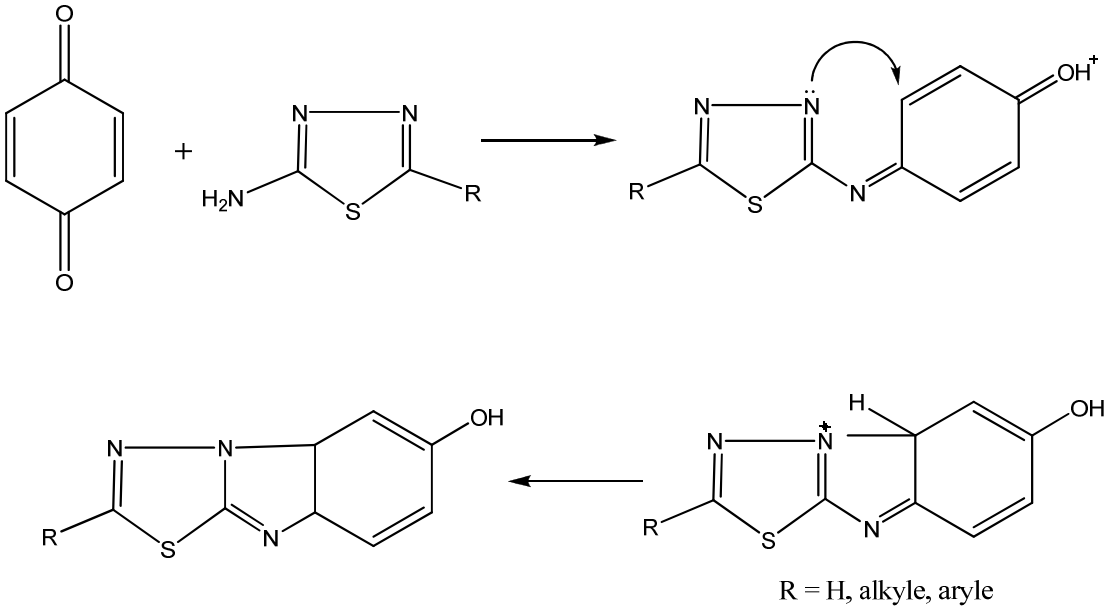


Schéma 15 : Synthèse des anilino benzimidazoles

2.6. Synthèse de 6-hydroxy-(1, 3,4) thiadiazolo (2,3-b) benzimidazoles :

Saxena et Soni ont étudié les réactions des 2-aminothiadiazoles avec des composés carbonylés. Ces auteurs ont rapporté la synthèse de 6-hydroxy- (1, 3,4)-thiadiazolo [2,3-b] benzimidazoles par la condensation de p-benzoquinone avec du 2-aminothiadiazoles comme suit. **[34]**

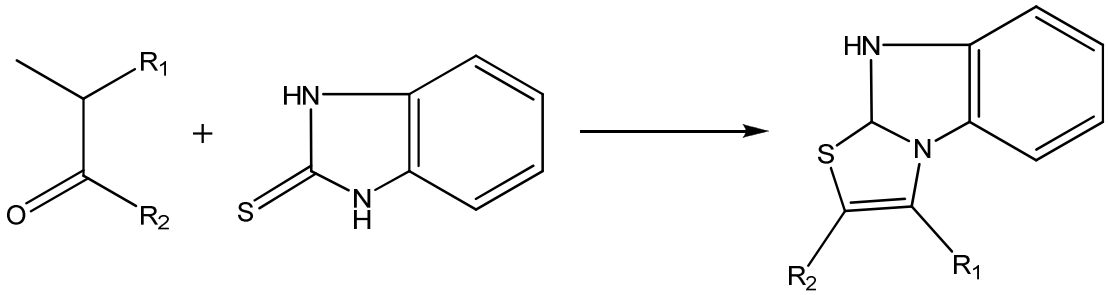


R = H, alkyle, aryle

Schéma 16 : Synthèse de 6-hydroxy-(1, 3,4) thiadiazolo (2,3-b) benzimidazoles

2.7. Synthèse de 3-alkyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole :

Les travaux de C. Roussel Ont montré que les dérivés 3-alkyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole sont obtenus avec des rendements élevés par l'intermédiaire du 4-alkyl-N-3- (2-aminophényl)-thiazoline-2-thiones correspondant qui sont facilement préparés à partir de 1,2-diaminobenzène, CS2 et halogenoketones. **[35]**



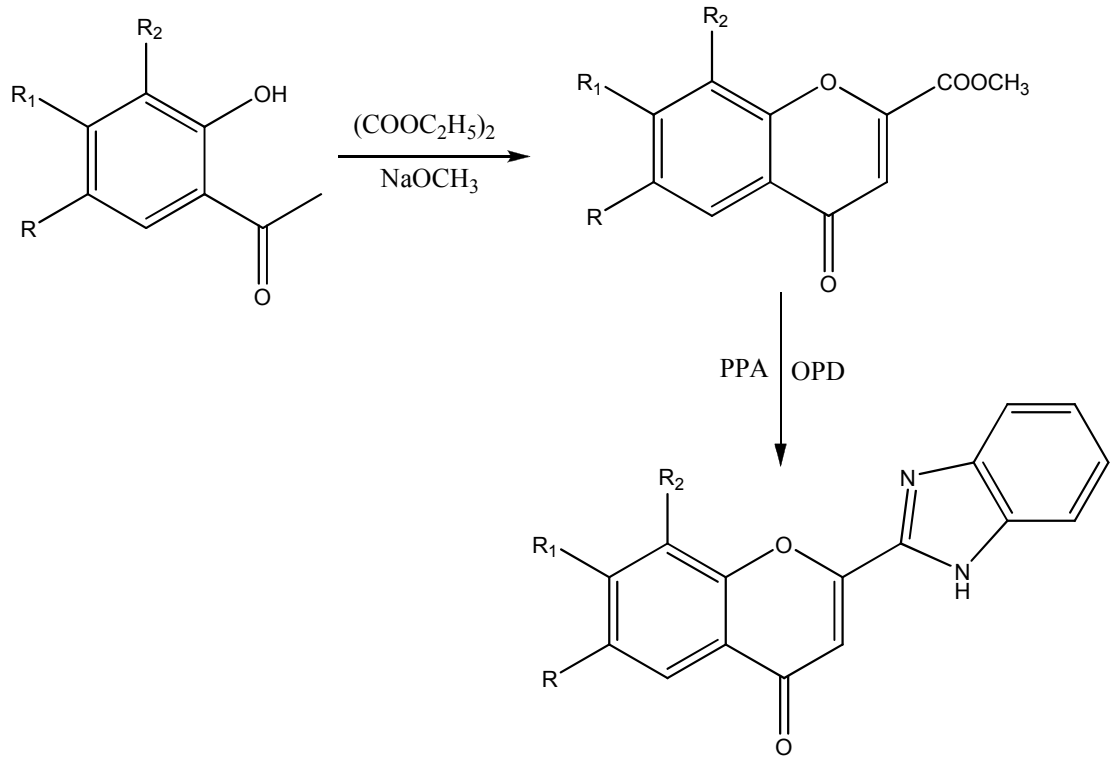
$R_1 = CH_3$, $R_2 = H$

Schéma 17 : Synthèse de 3-alkyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole

2.8. Synthèse du 2- (2-benzimidazolyle) chromones :

La Synthése de 2- (2-benzimidazolyle) chromones à été réalisé par chauffage sous reflux d'o-hydroxy acétophénones avec l'oxalate de diéthyle contenant du méthylate de sodium donne le méthyle chromone-2-carboxylate d'éthyle en tant qu'intermédiaire.

Ensuite, le traitement avec de o-phénylènediamine dans l'acide polyphosphorique donne le produit souhaité. **[36]**



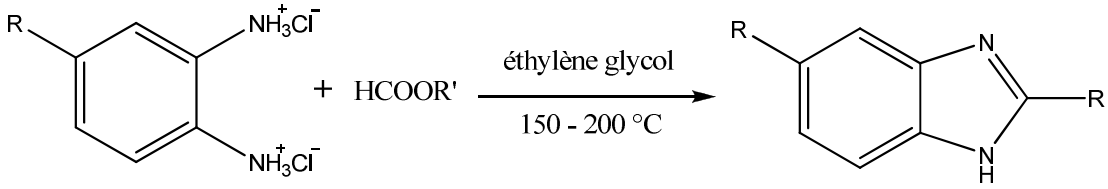
R = H, CH_3, R_1 = H, OCH_3, $NHCOCH_3$, R_2 =H, CH_3

Schéma 18: Synthèse du 2- (2-benzimidazolyle) chromones

2.9. Synthèse d'alkylbenzimidazoles :

Récemment, Hosamani et ses collaborateurs Ont synthétisé une série de 2-alkyl benzimidazoles substitués en utilisant de l'éthylène glycol en tant que solvant.

Les paramètres de réaction tels que la température, la densité et le rendement ont été étudiés afin de comprendre si l'éthylène glycol est un solvant efficace et peuvent avoir un effet positif sur la synthèse de benzimidazoles avec de bons rendements. **[36]**



Où, R = a) -H, b) -Br, c) -NO_2

R' = a') -$(CH_2)_7$-CHOH-CHOH -$(CH_2)_5$-CH_2OH
b') -$(CH_2)_7$-CH=CH-$(CH_2)_5$-CH_2OH
c') -$(CH_2)_7$-CH=CH-$(CH_2)_7$-CH_3
d') -$(CH_2)_8$-CH=$CH_2HCOOR'Cl$

Schéma 19 : Synthèse d'alkylbenzimidazoles

Activité pharmaceutique des dérives du benzimidazole

3.1. LES BENZIMIDAZOLES ANTHELMINTHIQUES :

3.1.1. Le thiabendazole :

La synthèse du thiabendazole est conduite en présence d'acide L-ascorbique dans une voie de synthèse qui ne diffère en rien des voies présentées dans les chapitres précédents. **[37]**

Elle se fait à partir du 1,3-thiazole-4-carbonitrile et de l'ortho-phénylènediamine.

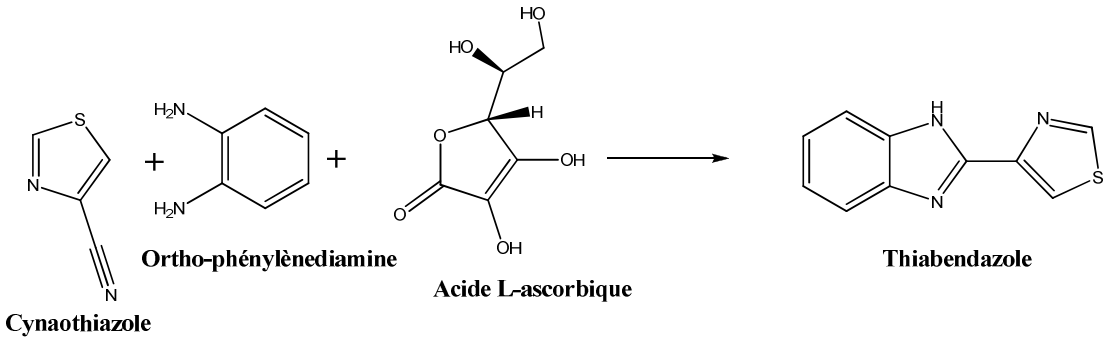
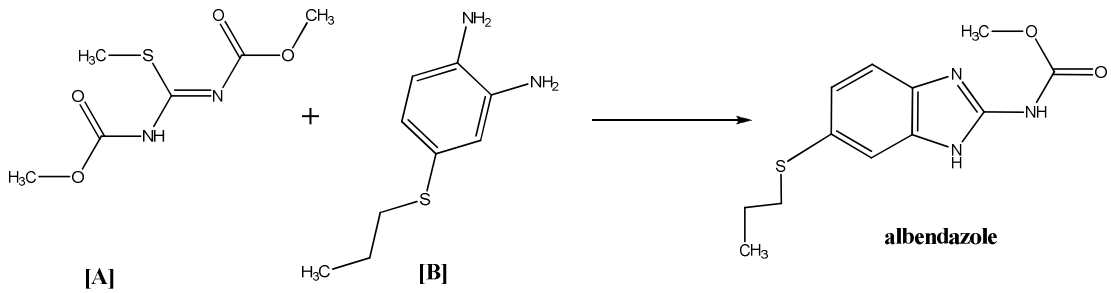


Schéma 20: De synthèse du thiabendazole **[37]**

3.1.2. L'albendazole :



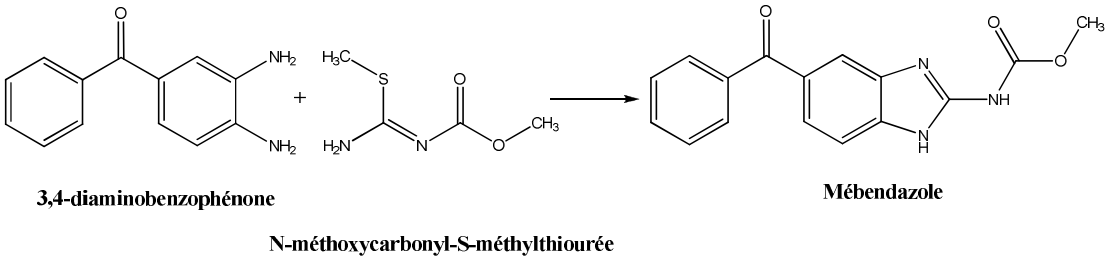
[A] = N, N'-Bis-(methoxycarbonyl)-S-methyl-isothiourée

[B] = 4-propylthio-ortho-phénylènediamine

Schéma 21 : synthèse de l'albendazole **[38]**

3.1.3. Le mébendazole :

La synthèse du mébendazole, passe par un dérivé diaminé de la benzophénone **[39]**



3,4-diaminobenzophénone

N-méthoxycarbonyl-S-méthylthiourée

Mébendazole

Schéma 22 : synthèse du mébendazole **[39]**

3.2. LES BENZIMIDAZOLES ANTIHISTAMINIQUES H1 :

3.2.1. La mizolastine :

La synthèse de la mizolastine passe par la réaction du 2-chloro-1-(4-fluorobenzyl) benzimidazole sur la 4-méthylaminopipéridine. Le produit de cette première réaction est ensuite utilisé pour effectuer une substitution nucléophile aromatique sur le 2-méthylthiopyrimidine-4-one (A).Une autre méthode consiste à utiliser d'abord la 4-méthylaminopipéridine pour effectuer une substitution nucléophile aromatique sur la 2-méthylthiopyrimidine-4-one puis à effectuer la fixation du produit obtenu sur le 2-chloro-1-(4-fluorobenzyl) benzimidazole (B). **[40-42]**

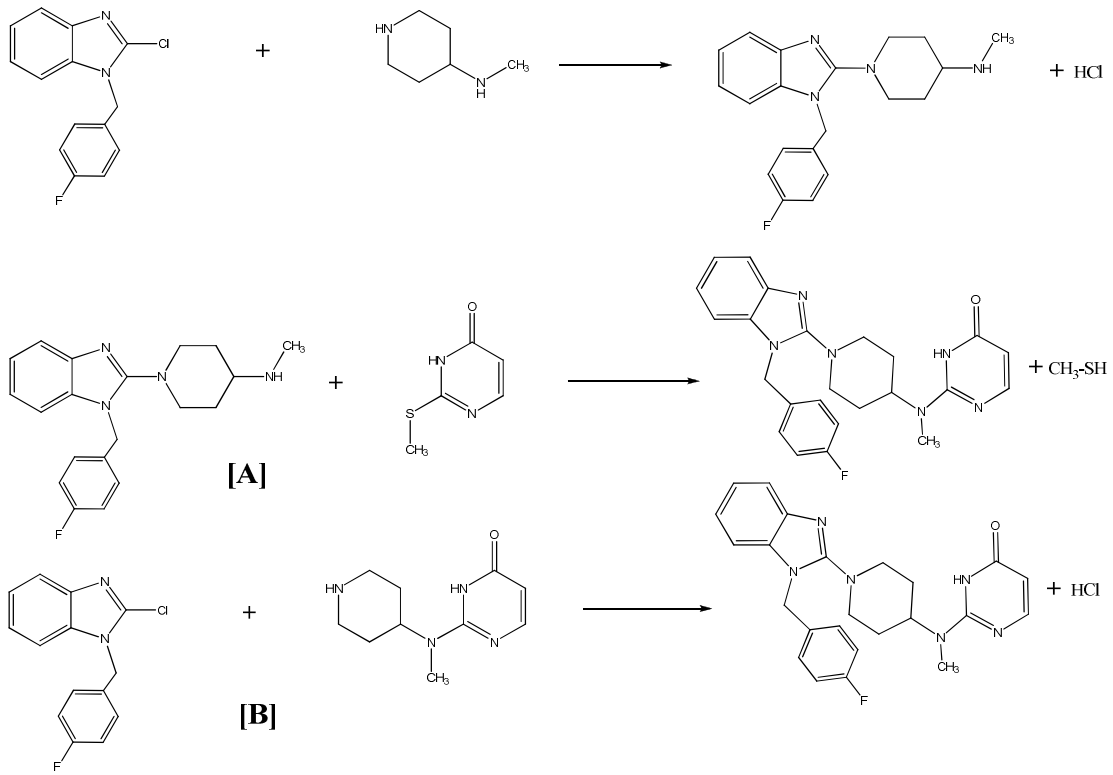


Schéma 23: synthèse de la mizolastine **[40-42]**

3.2.2. L'émédastine :

L'émédastine est obtenu après réaction de la N-méthylhomopipérazine sur le 2-chloro-1-(2-éthoxyéthyl)-benzimidazole. **[43]**

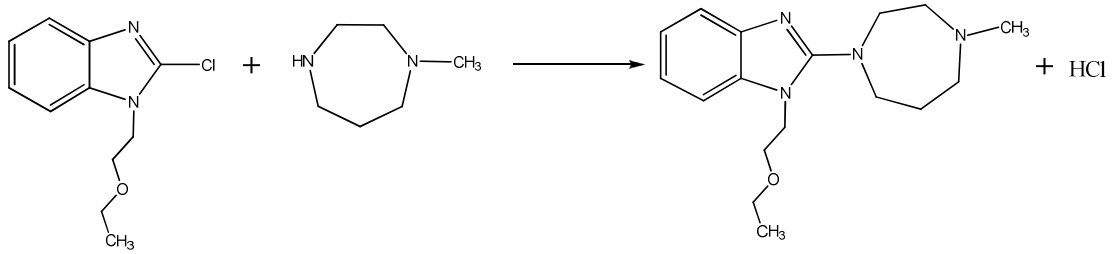


Schéma 24: synthèse de l'émédastine. [43]

3.2.3. La bilastine :

La synthèse classique de la bilastine posait beaucoup de problèmes de chimiosélectivité.

Ainsi, Collier S.J. et al. Ont développé une nouvelle voie de synthèse de la bilastine à partir de l'acide 2-(4-bromophényl)-2-méthylpropanoïque. **[44]**

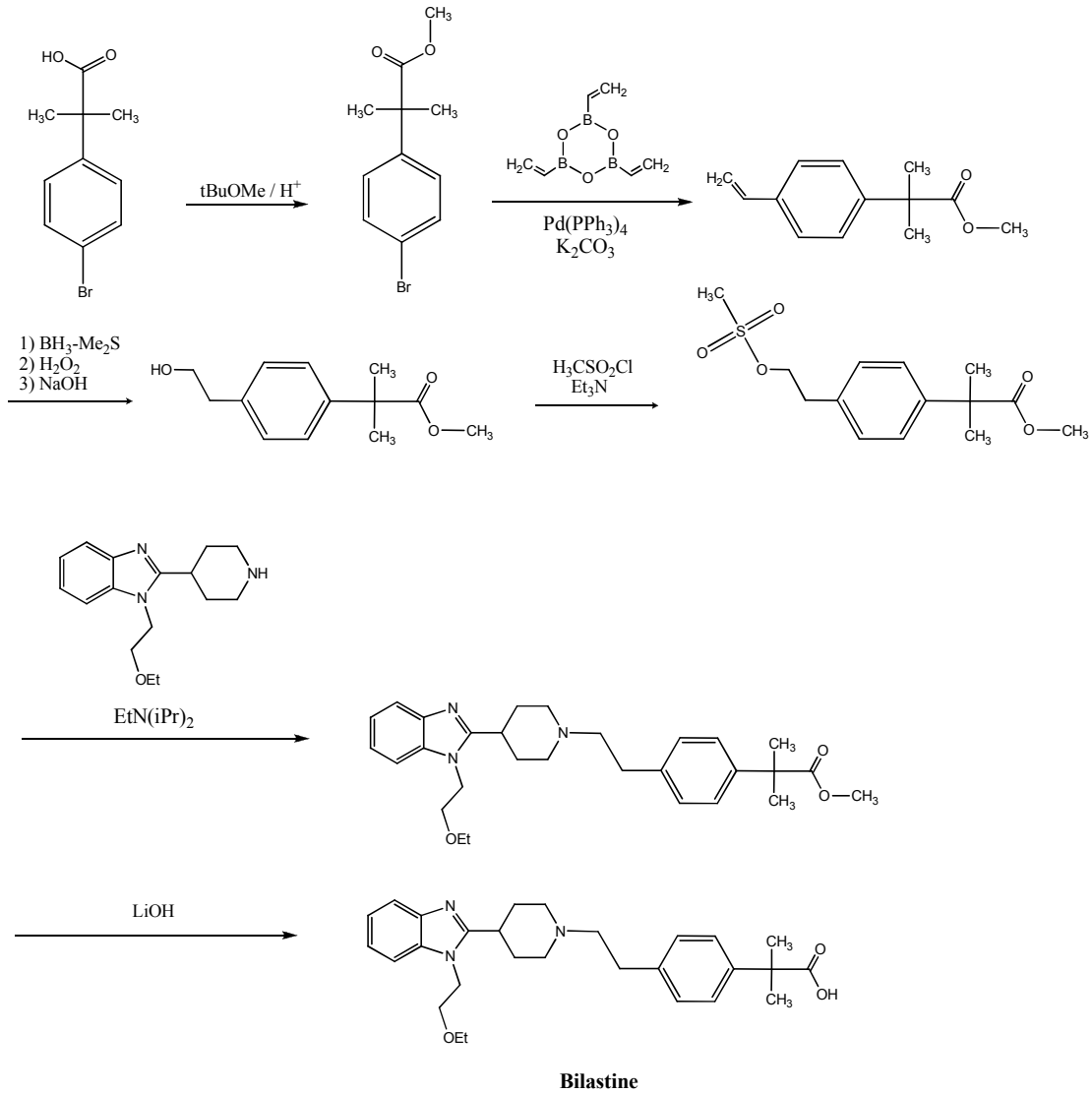


Schéma 25 : synthèse de la bilastine. [44]

La synthèse de la bilastine suivant cette voie commence par la protection, sous forme d'ester méthylique, de la fonction acide carboxylique de l'acide 2-(4 bromophényl)-2-méthyl propanoïque. Le couplage organopalladé de Suzuki Miyaura permet de remplacer le brome par un vinyl. Une hydroboration permet d'obtenir le2-[4-(2-hydroxyéthyl) phényl]-2-méthylpropanoate de méthyle. La mésylation de l'alcool primaire permet de faire réagir sur le produit le 1-éthoxyéthyl-2-pipéridylbenzimidazole. A la fin, une hydrolyse de l'ester permet d'accéder à la bilastine.

3.3. LE DABIGATRAN :

Le dabigatran est un nouvel anticoagulant oral (N.A.C.O.) dérivé du benzimidazole.

Dans cette synthèse, l'activation de l'acide 4-méthylamino-3-nitrobenzoïque en son chlorure d'acyle est effectuée afin de le faire réagir avec le 2-(pyridin-2-yl) aminopropanoate d'éthyle. On apporte ensuite le N-(4-cyanophényl) glycine pour la construction de l'hétérocycle benzimidazole en milieu acide. (Classique condensation entre un dérivé de l'o-phénylènediamine et un acide carboxylique). La fonction nitrile est convertie en amidine après réaction avec le carbonate d'ammonium. La dernière étape consiste en la synthèse de la Prodrogue par réaction avec le n-hexylchloroformiate en milieu basique puis traitement avec l'acide méthane sulfonique. **[45]**

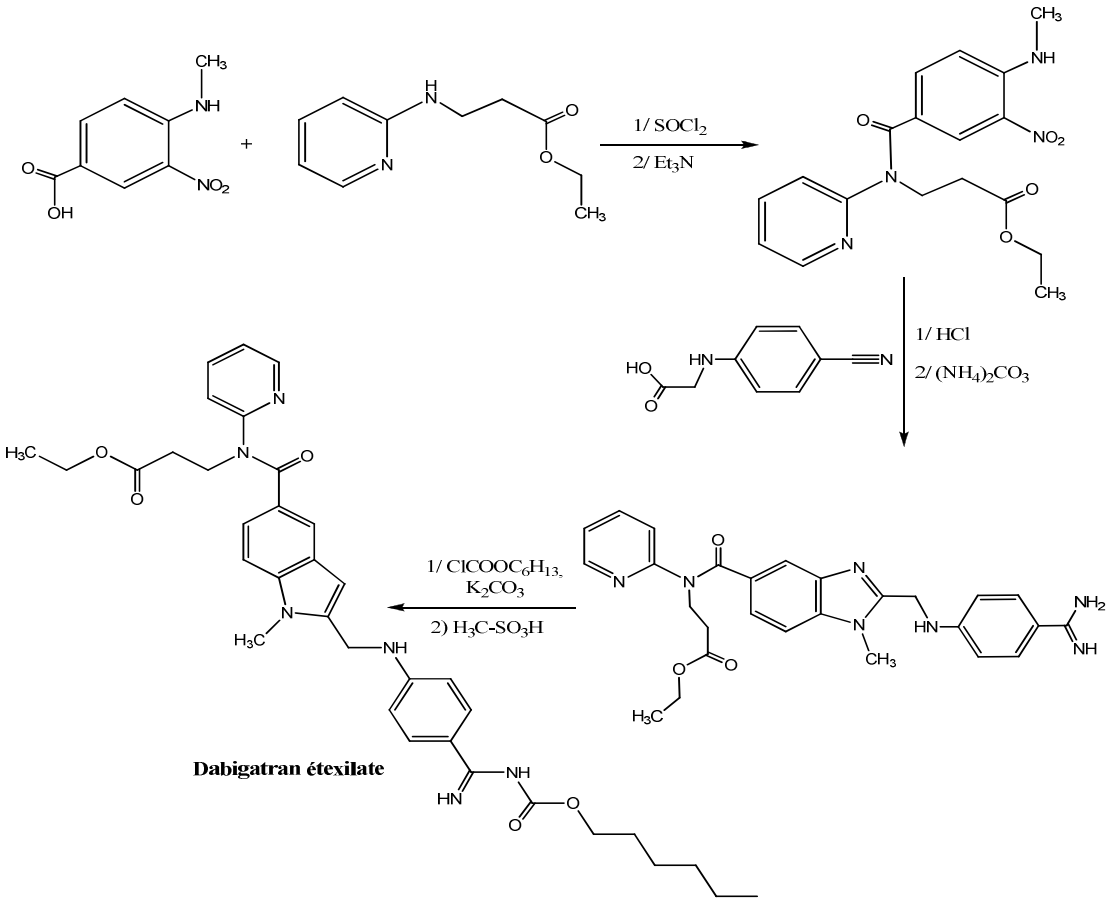


Schéma 26: synthèse du dabigatran [45]

3.4. LE RIVOGLITAZONE :

Dérivé du benzimidazole, le rivoglitazone est une nouvelle thiazolidinedione agoniste du récepteur gamma activé par les prolifératurs de péroxysomes (PPAR γ). C'est un produit prometteur dans le traitement du diabète de type II. **[46]**

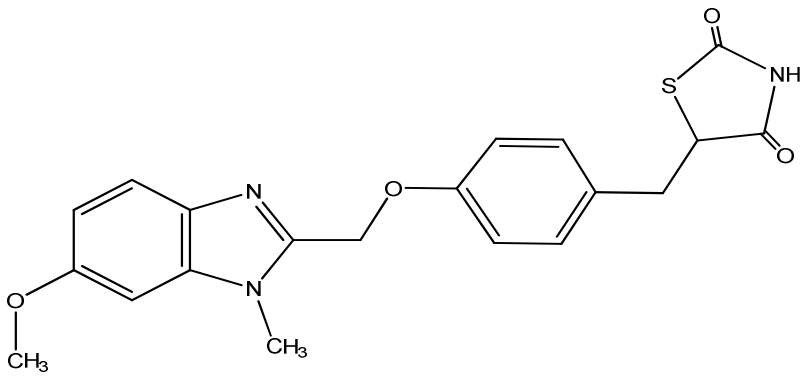


Schéma 27 : Structure chimique du rivoglitazone.

3.5. LE MARIBAVIR :

Le maribavir est un benzimidazole ribonucléoside actif contre le cytomégalovirus (CMV). C'est un inhibiteur direct de la kinase UL97. Cette kinase a pour rôle, la phosphorylation de différentes protéines virales et cellulaires nécessaires à la réplication du CMV. Lorsque cette kinase est inhibée, la synthèse de l'ADN du CMV échoue et ses protéines structurales sont séquestrées dans des structures nucléaires entravant ainsi la morphogenèse des virions. **[47-50]**

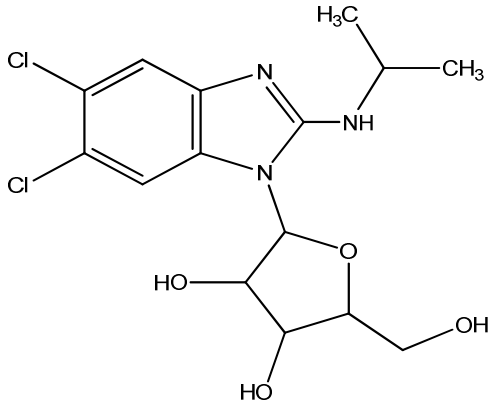
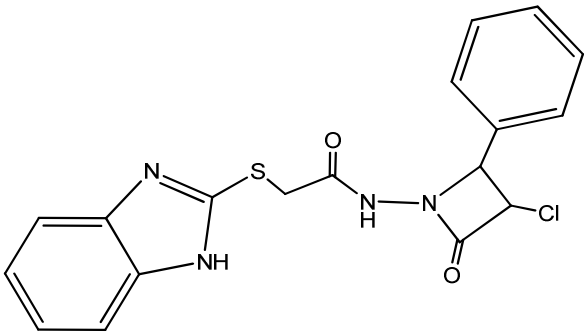


Schéma 28: Structure chimique du maribavir. [47 50]

3.6. Agents antimicrobiens :

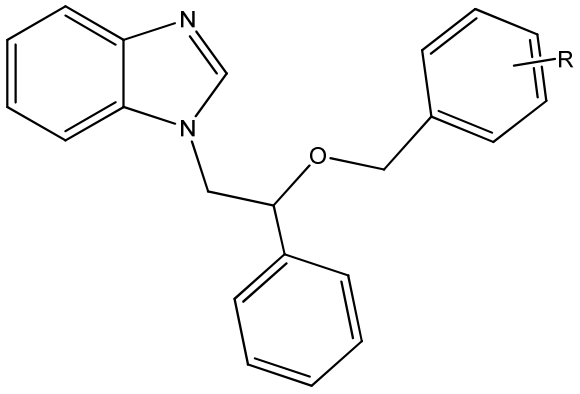
Récemment, une synthèse efficace et rapide de roman **[51]** benzimidazole azétidin-2-ones a été mis en place et le dépistage antibactérienne a révélé que tous les azétidin-2-ones nouvellement synthétisées présentent une activité antibactérienne efficace contre Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus et Escherichia coli.



a) 4-NO_2, b) 3,4,5$(OMe)_3$, c) 2-OH, d) 3-OH, e) 4-OH
f) 2-OMe, g) 4-OMe, h) 2-Cl, i) 3-Cl, j) 4-Cl

Figure 1: Benzimidazole azétidin-2-ones

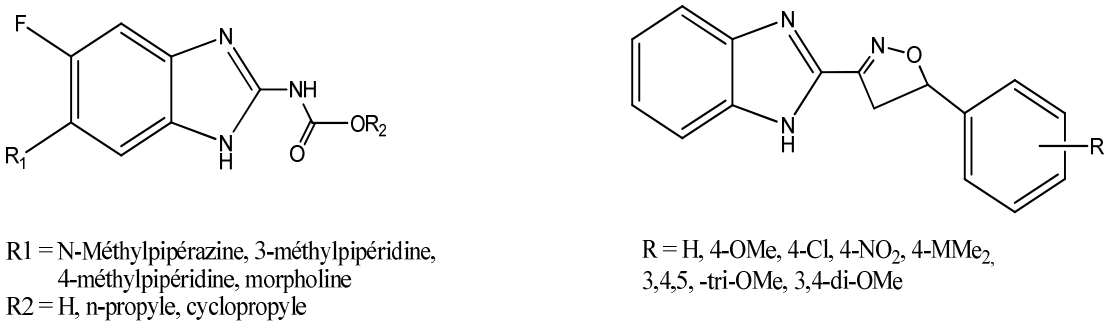
Des éthers benzyliques benzimidazole ont présenté une bonne activité antibactérienne contre S. aureus et une activité antifongique contre Candida albicans et Candida krusei. En général, les benzimidazoles substitués dichlorophényle (e), (f) et (h) a montré la meilleure activité antibactérienne (3,12 pg / ml MIC) et la meilleure activité antifongique (MIC 12,5 ug / mL). **[52]**



R = a) 4-H, b) 4-F, c) 4-Cl, d) 4-Br, e) 2,4-d-iCl
f) 2,6-di-Cl, g) 2,-di-Cl, h) 3,4-di-Cl

Figure 2: Benzimidazole d'éther benzylique

En outre, les dérivés 5-fluoro-benzimidazolecarboxamide **[53]** et le benzimidazole isoxazolines **[54]** ont été rapportés pour montrer les activités antibactériennes et antifongiques.

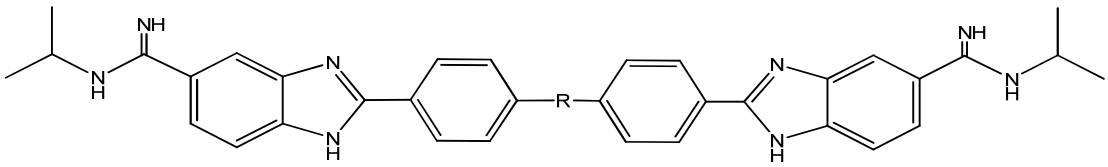


R1 = N-Méthylpipérazine, 3-méthylpipéridine, 4-méthylpipéridine, morpholine
R2 = H, n-propyle, cyclopropyle

R = H, 4-OMe, 4-Cl, 4-NO_2, 4-MMe_2, 3,4,5, -tri-OMe, 3,4-di-OMe

Figure 3 : 5-fluoro-benzimidazolecarboxamide et benzimidazole isoxazolines.

Laixing Hu et al. Ont synthétisé une série de composés de bis-benzimidazolediamidine contenant différents liants centrales et évalués pour activités anti-bactériennes in vitro, y compris les souches bactériennes résistantes aux médicaments. Sept composés ont montré de l'activité antibactérienne puissante. **[55]**



R = a) CH2CH2, b) CH=CH (trans), c) C=C e) CH20, f) SO2NH, g) CH2
h) O, i) S, j) NH, k) NMe, l) NPh, m) 

Figure 4: Composé de bis-benzimidazole diamidine

3.7. Agents Anti-inflammatoire, analgésique :

La N-morpholinométhylebenzimidazole et ses dérivés ont été récemment rapporté à présenter une activité anti-inflammatoire significative. **[56]**

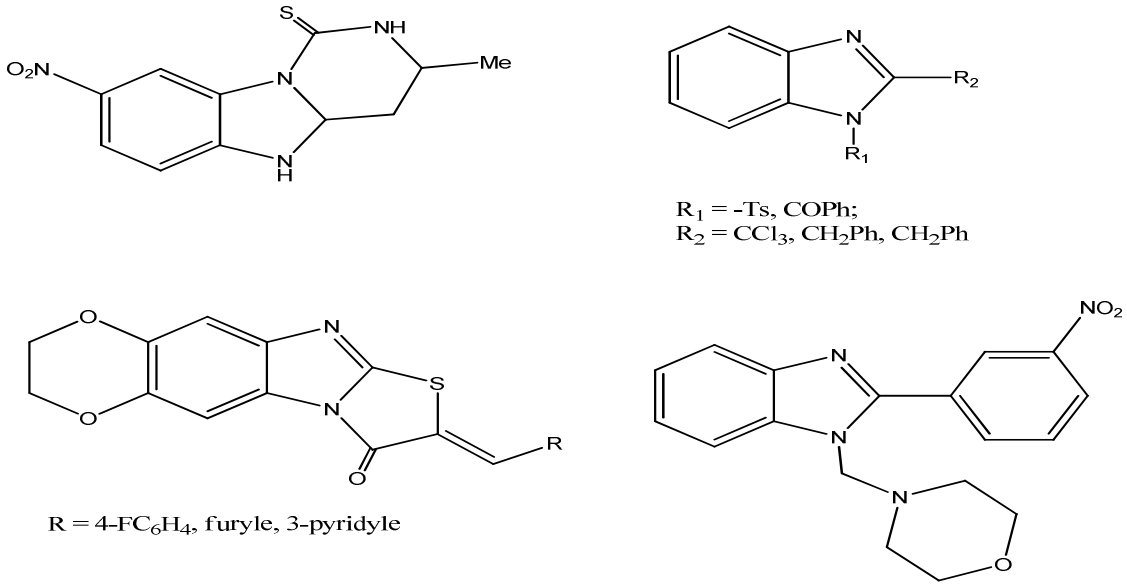


Figure 5 : Pyrimido benzimidazole / dioxino benzimidazothiazol-9 ones / compose de benzimidazole N-benzoyle et de N-tosyl / benzimidazole de N-morpholino méthyle.

3.8. Agents cytotoxiques et anti-tumorales :

Avance possible pour cette nouvelle classe de composés est Hoechst 33258 28, qui reconnaît la séquences A/T de l'ADN humain et est aussi un inhibiteur efficace de la topoisomérase de l'ADN de mammifère.

Andr zejewska et al, ont synthétisé une série de plusieurs benzimidazoles halogènes substitués en position 2 par un groupe trifluorométhyle, pentafluoréthyle et le groupe 2-thioéthylaminodiméthyle.

Anti-protozoaire et une activité anti-cancer d'une série de composés nouvellement synthétisés et obtenus précédemment a été étudiée.

Tous benzimidazoles testées ont montré une activité anti-protozoaire remarquable contre Giardia, intestinalis, Entamoebahistolyticaet Trichomonas vaginalis.

De la collection de benzimidazoles halogènes étudié anti-cancer le plus fiable est composé 5,6-dichloro-2-pentafluoroéthyle, en particulier contre des lignées cellulaires de cancer du sein et de la prostate. **[57]**

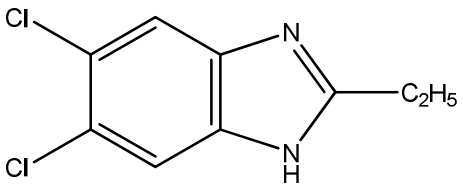


Figure 6: Composé 5,6-dichloro-2-pentafluoroéthyle

Thimmegowda et al. Ont synthétisé une nouvelle série de benzimidazole tri-substitué et ses précurseurs et les composés ont été évalués pour l'inhibition contre MDA-MB-231 prolifération des cellules de cancer du sein. Les résultats ont révélé que le composé N-(4-cyano-3-(trifluorométhyl) phényl)-4-fluoro-3-nitrobenzamide a été trouvé d'être un inhibiteur puissant. **[58]**

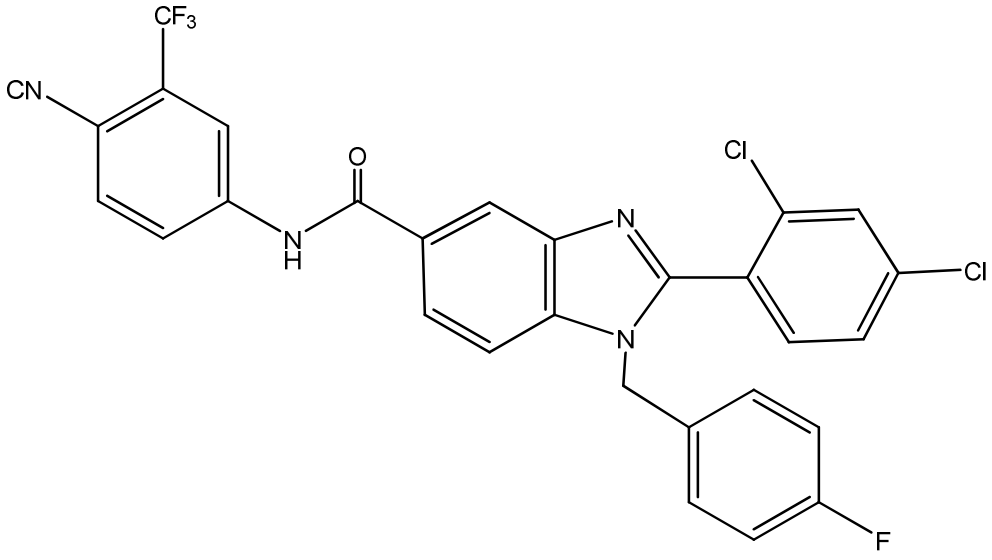


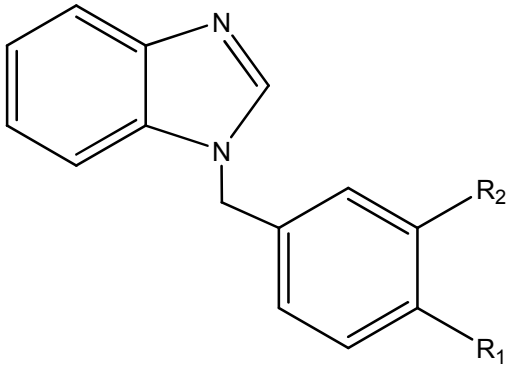
Figure 7: Composé N-(4-cyano-3-(trifluorométhyl) phényl)-4-fluoro-3-nitrobenzamide

3.9. Les agents anti-tuberculeux :

La tuberculose (TB), une infection contagieuse provoquée par Mycobacteriumtuberculosis (MTB), reste la principale cause de la mort dans le monde entier parmi les maladies infectieuses. **[59]**

Jyoti Pandey et al. Ont synthétisé une série de composés à base d'imidazole par la réaction d'imidazoles simples avec des halogénures d'alkyle ou halogénoalkyle carboxylate en présence de bromure de tétra-ammonium de butyle (TBAB).

Les composés portant un groupe carbéthoxy subissent une amidation avec différentes amines en présence de DBU pour donner carboxamides respectifs. Les composés synthétisés ont été projetés contre Mycobacteriumtuberculosis, où le composé expose très bon activité anti-tuberculeuse in-vitro et peut servir comme avance d'optimisation plus poussée. **[60]**



R1 = R2 = H
R1 = R2 = Cl

Figure 8: Carbéthoxy benzimidazole

Aridoss et al. Ont synthétisé 3-tétrahydropyridin-4-ol à base de benzimidazole et criblés pour l'activité anti-tuberculeuse contre la tuberculose Mycobactérie H37Rv.

Le composé a montré une bonne activité par rapport à le médicament standard rifampicine. **[61]**

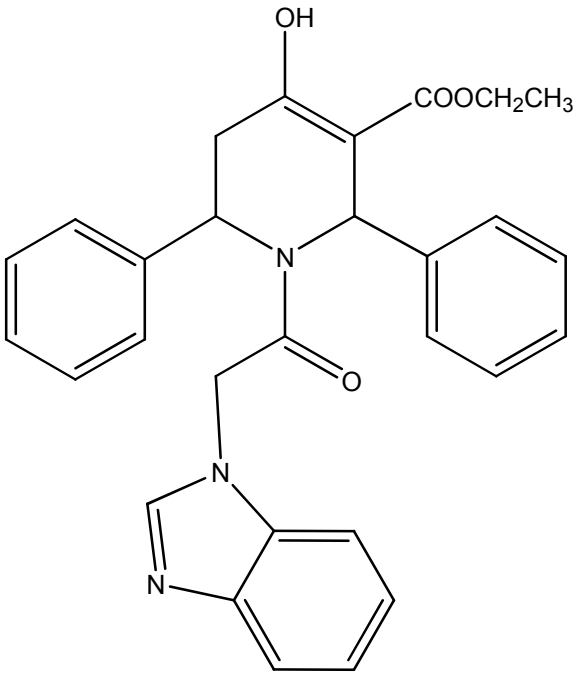


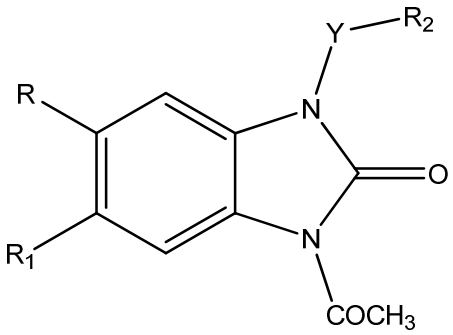
Figure 9: 3-tétrahydropyridin-4-ol à base de benzimidazole

3.10. Les agents anti-rétroviraux (anti-VIH) :

Monforte et al. , ont synthétisé Plusieurs 2H-benzimidazol-2-ones1, 3-dihydro N1-substitués et évalué en tant qu'agents anti-VIH.

Certains d'entre eux se sont avérés être très efficaces dans l'inhibition de la réplication du VIH-1 à une concentration nanomolaire comme inhibiteurs puissante non nucléosidiques du VIH-1 RT (NNRTI) avec une faible cytotoxicité.

Des études SAR ont mis en évidence que la nature des substituants en N1 et sur l'anneau benzénique du groupement benzimidazolone influencé de manière significative l'activité anti-VIH de cette classe d'agents anti-rétroviraux puissants. **[62]**



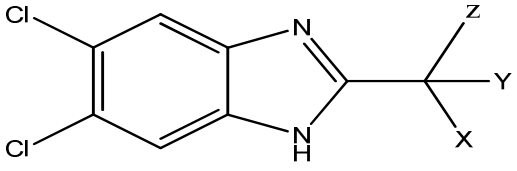
R = CH3, Cl, CF_3
R1= H, F; Y= CH2, SO2
R2= 2,6-difluorophényle, 3,5-dimiéthylphényle, 3,5-difluorophényle

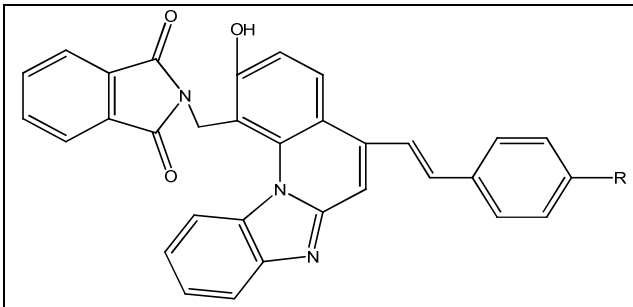
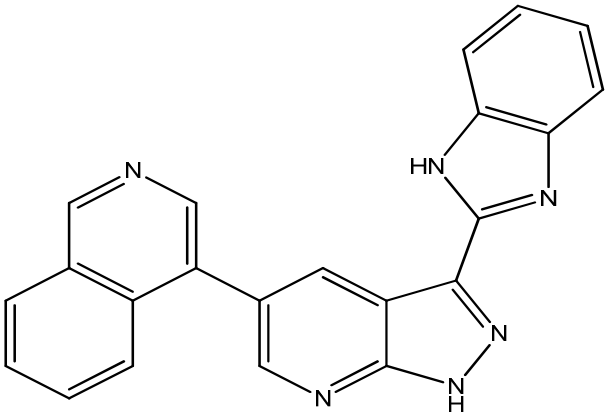
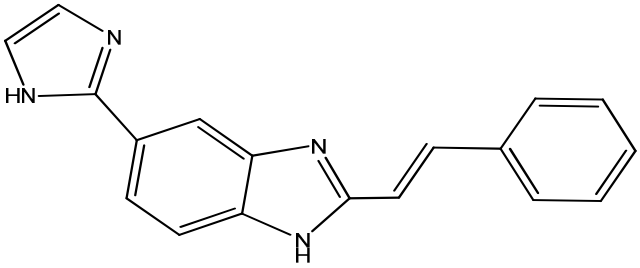
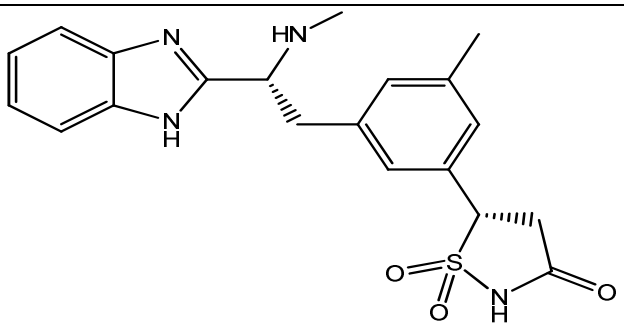
Figure 10: 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ones N1-substitués

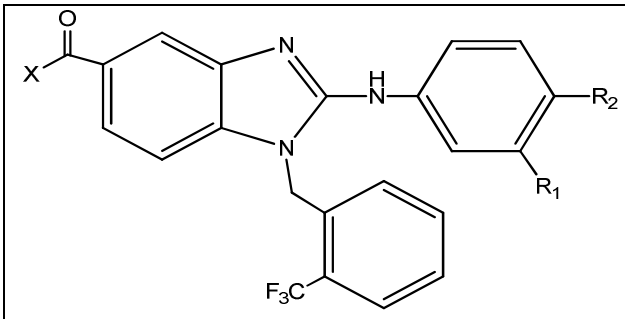
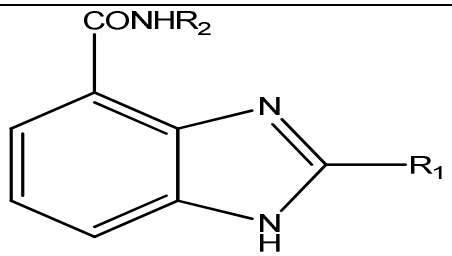
3.11. Enzyme et récepteurs agonistes / antagonistes :

Plusieurs dérivés benzimidazole ont été rapportés à agir sur divers enzymes et des récepteurs. Quelques exemples des benzimidazoles agissant comme agonistes ou antagonistes de divers récepteurs et enzymes sont énumérés au tableau-1.

Tableau I.1 : Dérivés de benzimidazole qui agissent sur les enzymes/récepteurs

Composé	Enzymes / récepteurs	Activité
 R = H, Me, Et X = H, OH ; Y= Me, Et, n-Pr Z = Me, Et	Récepteur des androgène	antagoniste

	Récepteur Cholecystokinin B	antagoniste
	Kinase 1 (CDK 1) Dépend de la cycline	inhibitrice
	Enképhalinase B (DPPIII)	antagoniste
	Tyrosine Phosphatase 18	inhibiteur

 X = NH_2, OH, OMe, NHMe, NMe_2 R_1= ph, 4CF_3ph R_2 = SO_2NH_2, SO_2Me, OMe, SMe	Protéine de la Broche de Kinésine (KSP)	inhibiteur
 R1 = 2-furyl 1,2,(5-)nitro)-furyle R2 = 2-Flourophéyl, 2-chlorophényle	Virus Coxsackie B3 (CV B3)	inhibiteur

Les nouvelles dérivées de benzimidazole utile notamment pour le traitement des maladies cardiovasculaire et des ulcères

4.1. Des benzimidazoles comme médicaments de l'ulcère gastroduodénal :

Ils réagissent comme des inhibiteurs de la pompe à protons IPP.

4.1.1. L'oméprazole et l'ésoméprazole :

La synthèse de l'oméprazole commence par la chloration, en présence de chlorure de thionyle, du (4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine-2-yl) méthanol. On fait réagir le 5 méthoxy-1H-benzimidazole-2-thiol ou metmercazole déprotonné par de la soude sur le produit de chloration pour obtenir le pyrmétazole. Ce dernier subit une oxydation non chirale par l'acide méta-chloroperbenzoïque (m-CPBA) pour donner l'oméprazole. Si au contraire on effectue une oxydation asymétrique médiée par des dérivés du Titane (Ti). On aboutit après traitement par le méthanolate de magnésium ($Mg(OCH3)_2$) à l'ésoméprazole. **[63]**

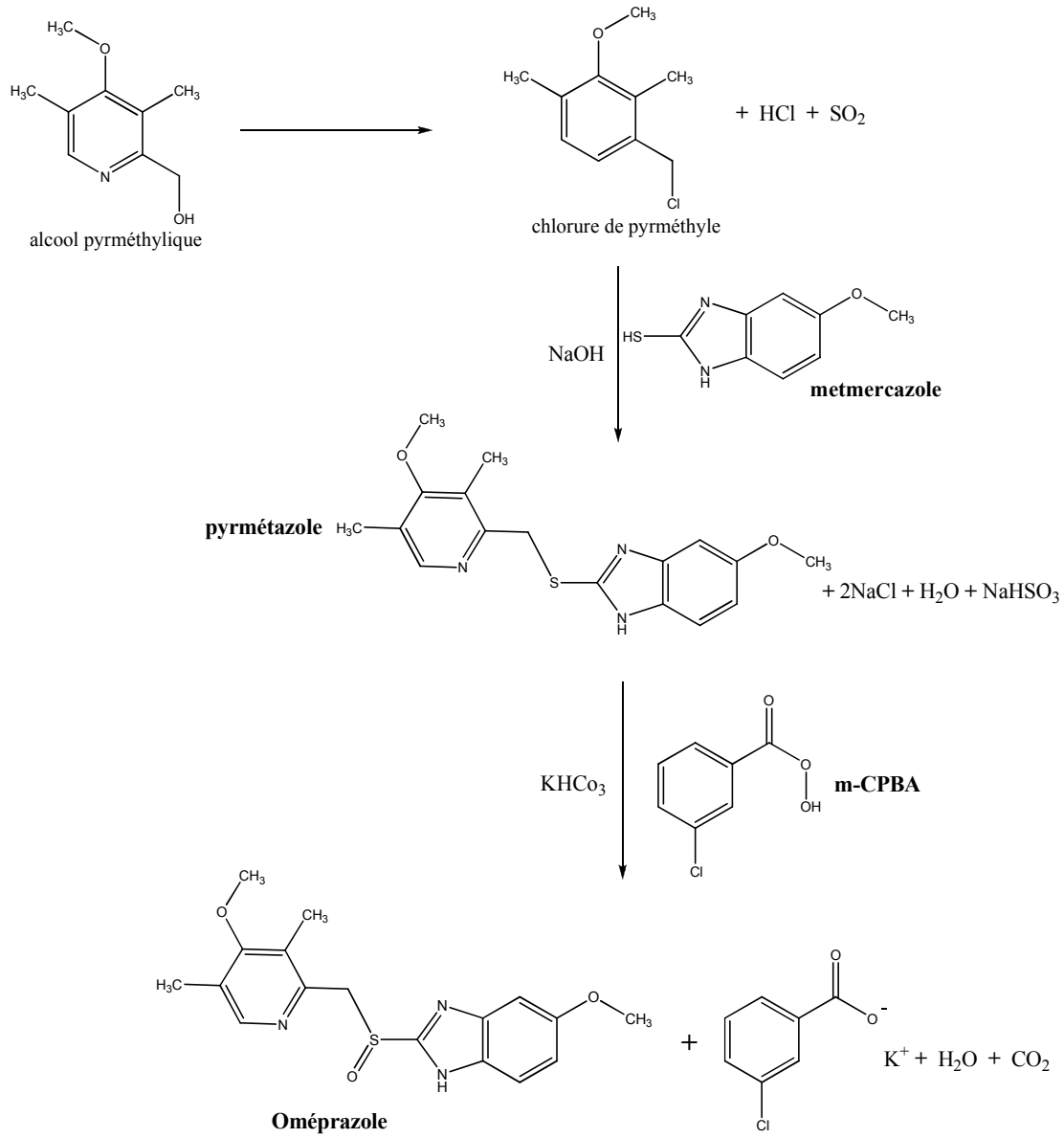


Schéma 29: Schéma de synthèse de l'oméprazole. [64-66]

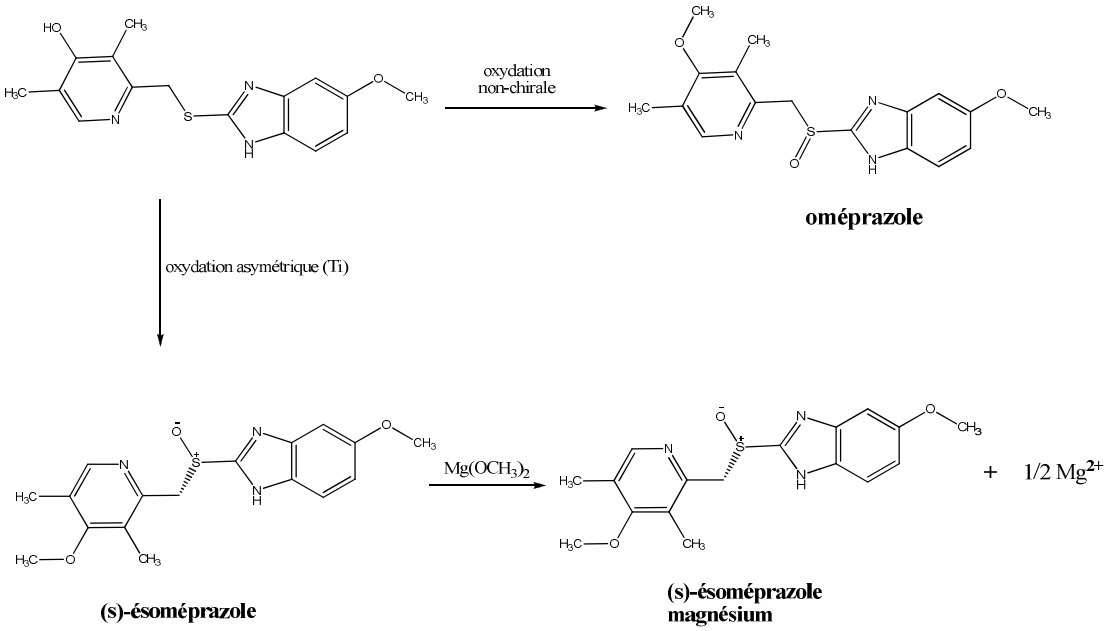


Schéma 30 : de synthèse du (S)-ésoméprazole. **[63]**

4.1.2. Le lansoprazole :

Dans cet exemple, le 2-mercaptobenzimidazole réagit par substitution nucléophile sur le 2-chlorométhyl-3-méthyl-4-(2, 2,2-trifluoroéthoxy) pyridine. Le produit de la réaction subit une oxydation ménagée par l'hypochlorite de sodium en lansoprazole.

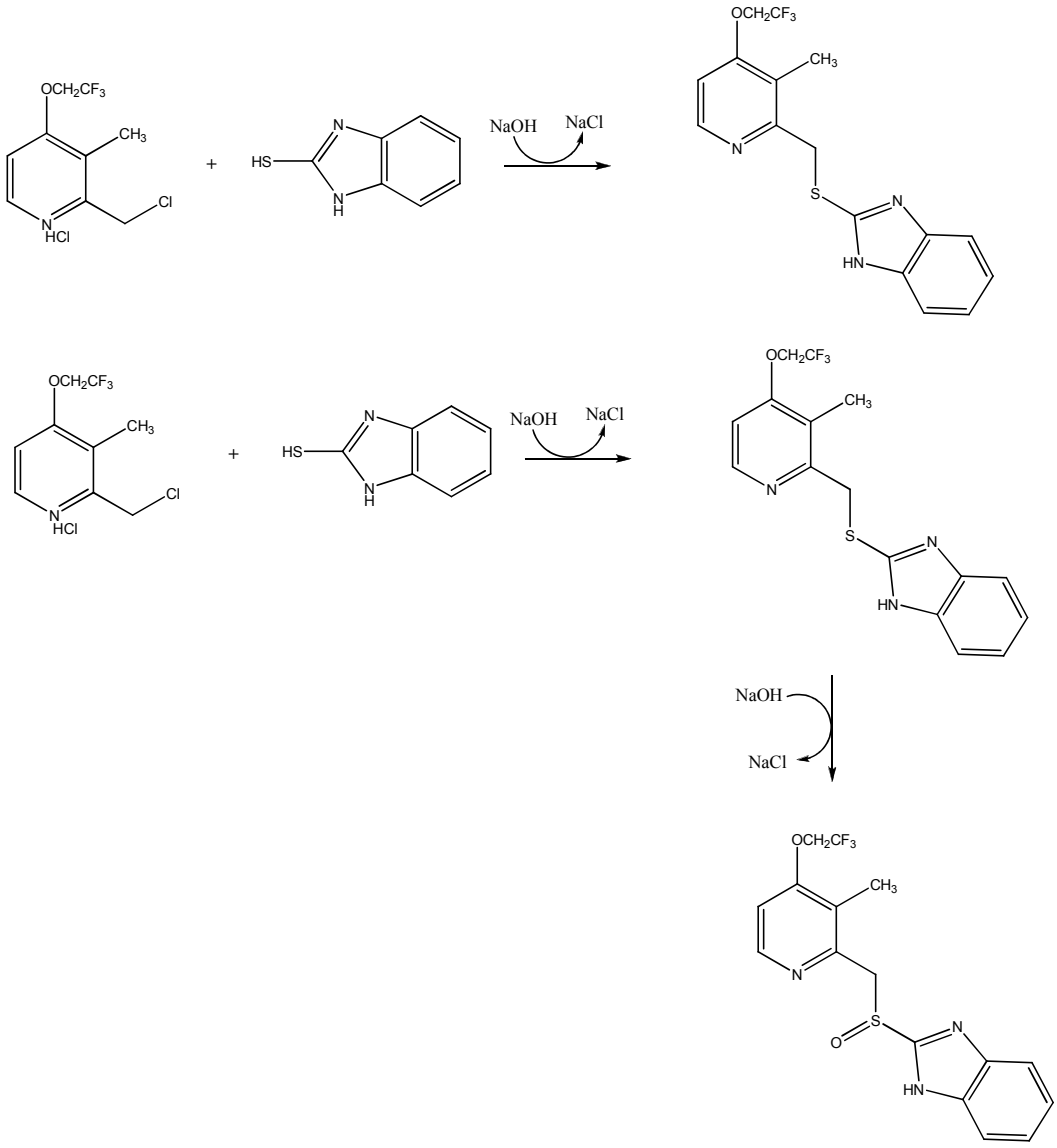


Schéma 31: Exemple de synthèse du lansoprazole. [67]

4.1.3. Le pantoprazole :

La synthèse du pantoprazole est similaire à celle du lansoprazole. Cette fois-ci c'est avec le 2-mercapto-5-difluorométhoxybenzimidazole qu'on effectue une substitution nucléophile sur le 2-chlorométhyl-3,4-diméthoxypyridine. Le pantoprazole sulfure ainsi obtenu est ensuite oxydé par l'hypochlorite de sodium en pantoprazole.

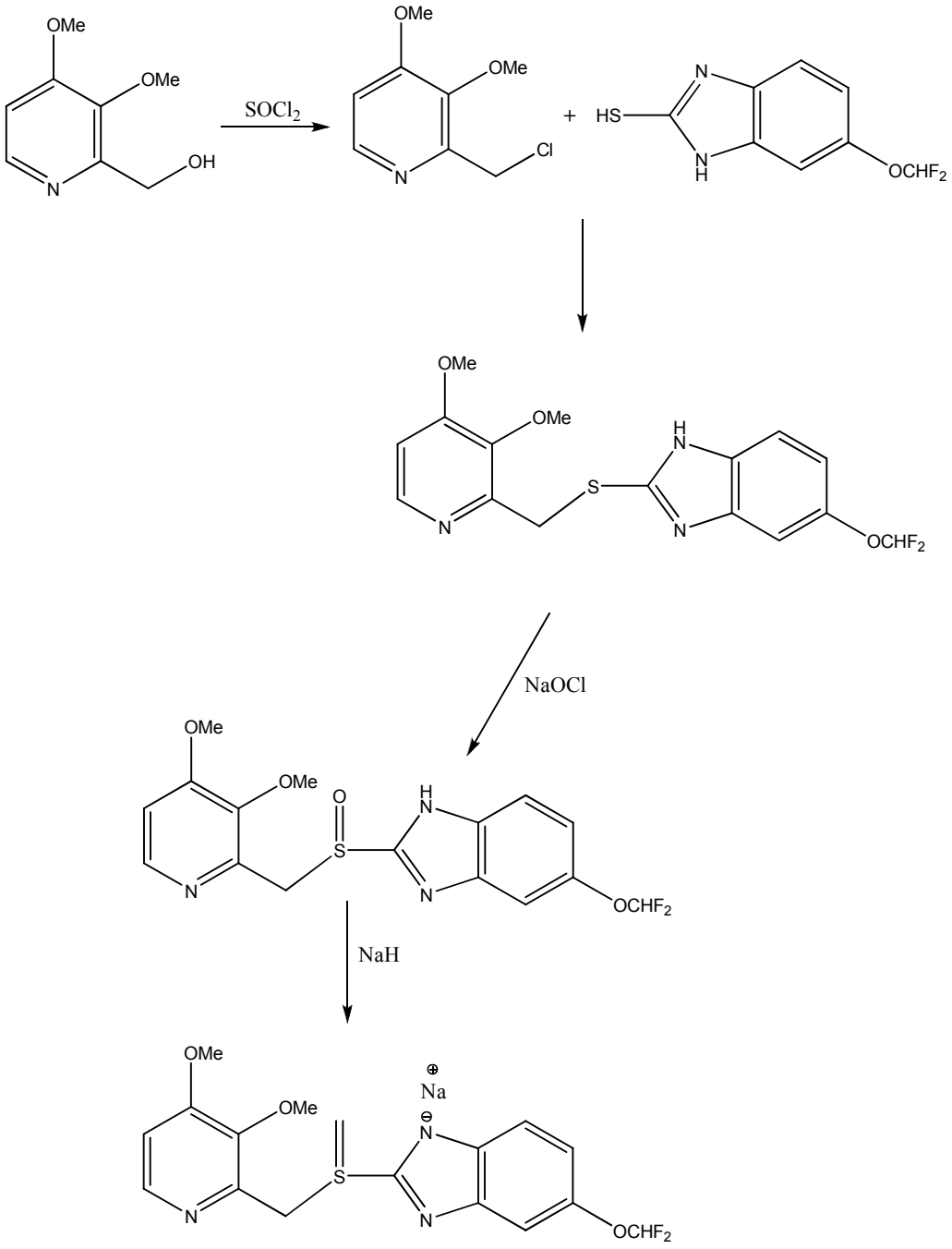


Schéma 32 : Schéma de synthèse du pantoprazole. **[68]**

4.2. Des benzimidazoles comme médicaments de l'hypertension artérielle :

Le candésartan et le telmisartan sont deux analogues, antogonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

4.2.1. Le candésartan cilexétil :

Une synthèse récente du candésartan cilexétil commence par un couplage, catalysé par un complexe du ruthénium, entre le 1-benzyl-2-phényltétrazole (A) et l'acétate de 4-bromobenzyle (B). Sur le produit C obtenu, on substitue l'acétate par un brome pour obtenir le produit D. Sur D on fait réagir le 2-amino-3-nitrobenzoate de méthyle. Avec de l'étain, on réduit le groupement nitro de F en amino. Le produit G obtenu est un dérivé de l'ortho-phénylènediamine sur lequel on fera réagir le (triéthoxyméthoxy) éthane suivi d'un chauffage en présence de soude méthanolique pour construire l'hétérocycle benzimidazole et donner H. Sur H on fait réagir, sous catalyse de palladium sur charbon, le carbonate de 1-chloroéthyle et de cyclohexyle pour donner le candésartan cilexétil. **[69]**

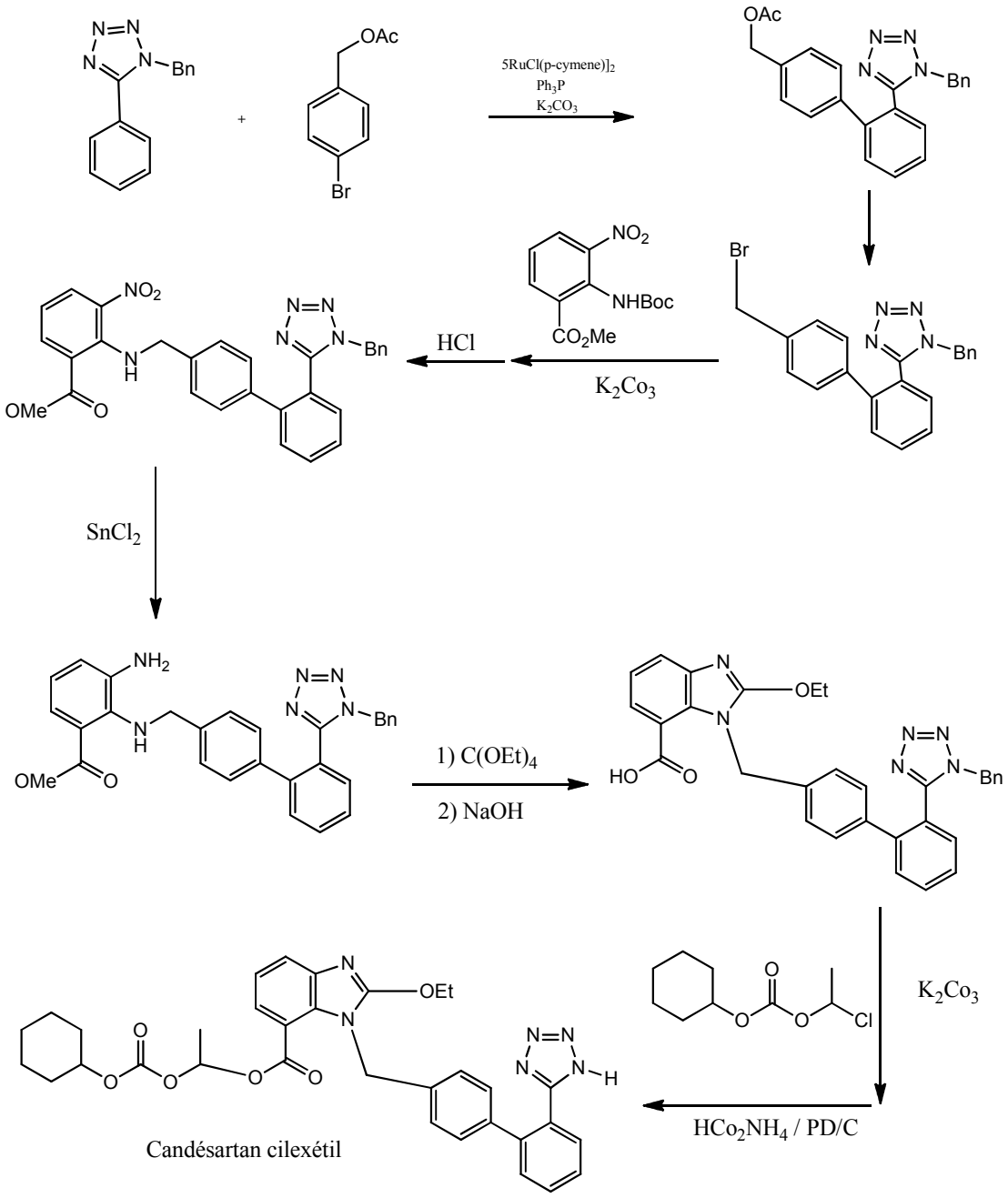


Schéma 33: Schéma de synthèse du candésartan cilexétil. **[69]**

4.2.2. Le telmisartan :

L'étape clé de la synthèse présentée ci-après est le couplage de Suzuki-Miyaura entre le 4-formylphénylboronate (1) et le 2-(2-bromophényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydro-1,3-oxazole (2) pour conduire au dérivé biphényle (3). Après réduction de

l'aldéhyde en alcool (4) puis substitution de l'hydroxyle par un chlore, on obtient le produit 5. La réaction de ce dernier avec le dérivé bis-benzimidazole (6) donne le telmisartan dont la fonction acide est protégée sous forme oxazole (7). Le traitement de l'oxazole par l'acide chlorhydriqueentraine son ouverture en acide carboxylique. **[70]**

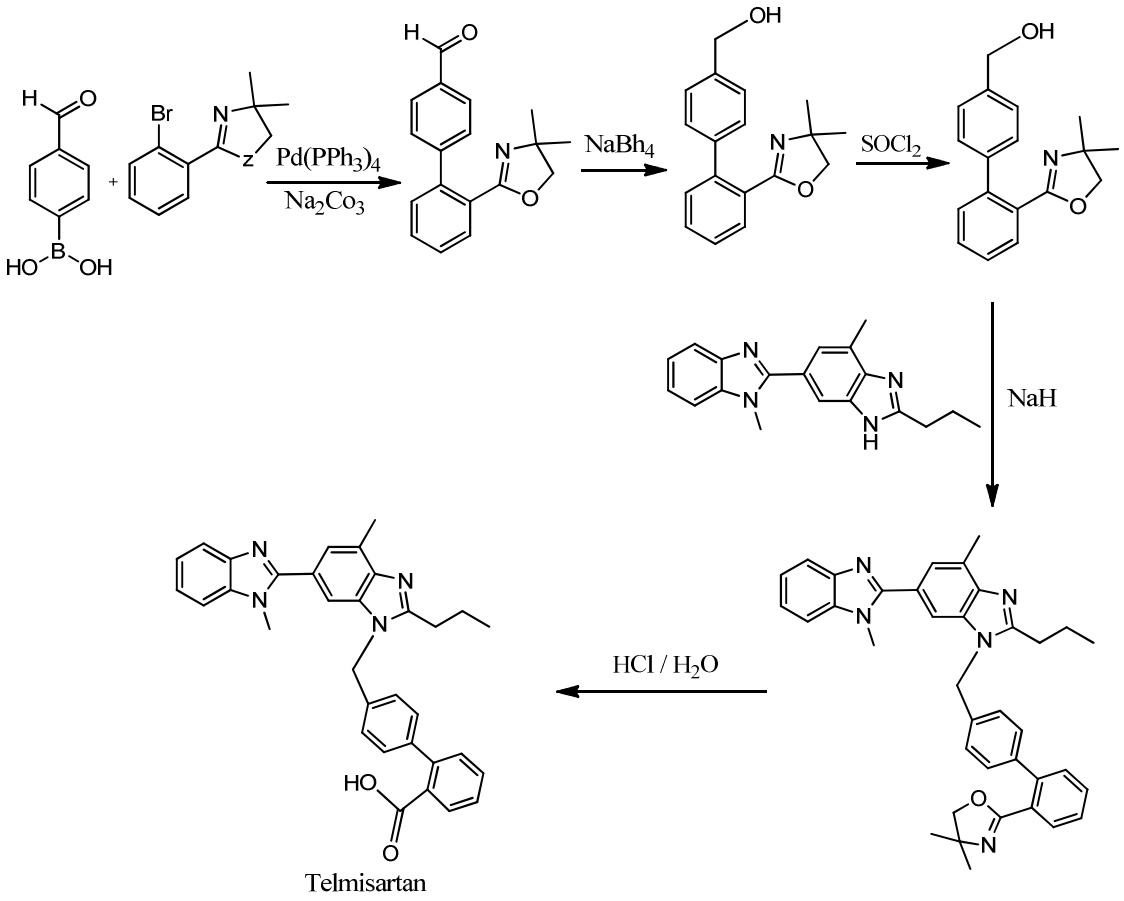
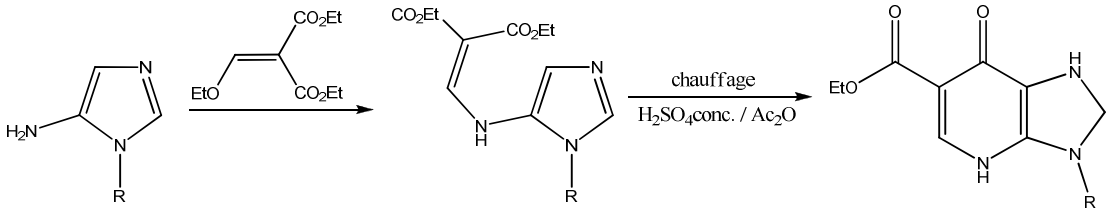


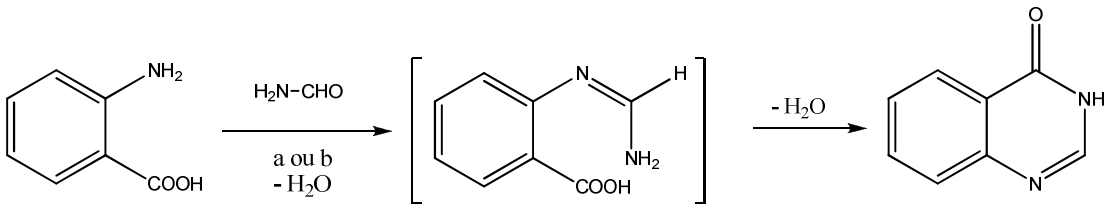
Schéma 34: de synthèse du telmisartan. **[70]**

I.2. Synthèse des hétérocycles à 6 chainons :

Des imidazo [4,5-b] pyridin-7-ones possédant une fonction ester ou acide en position 6 ont également obtenues par cyclisation acido-catalysée des imidazoles (3). **[71 - 72]**

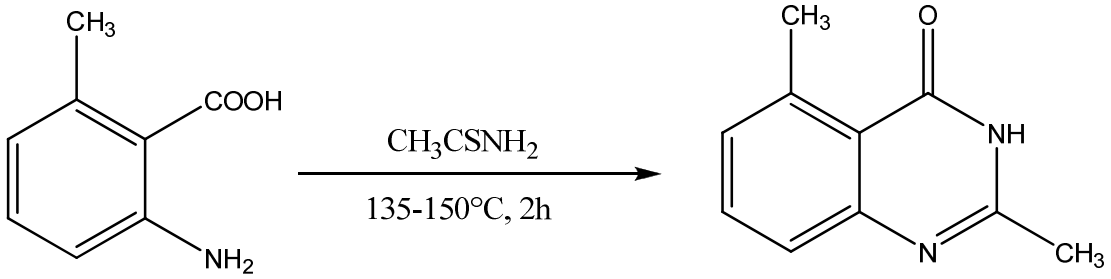


Le noyau quinazolin-4(3H)-one est synthétisé à partir de l'acide 2-aminobenzoïque en présence de formamide. **[73]**



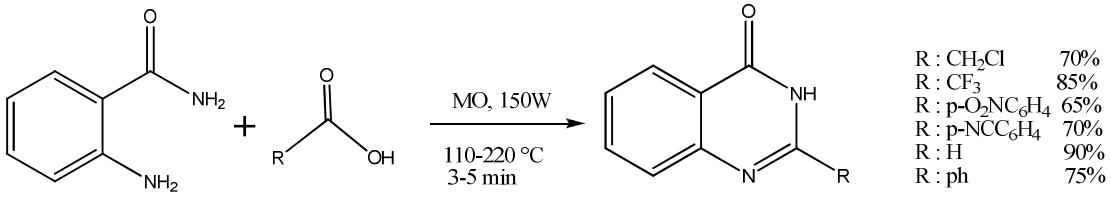
a : Conditions classique : 150 °C, 6h, 59%
b : Conditions MO : 60W, 150°C, 20min, 90%

Une synthèse de la 2,5-diméthylquinazolin-4(3H)-one à partir de l'acide 2-amino-6-méthylbenzoïque a été rapportée. **[74]**

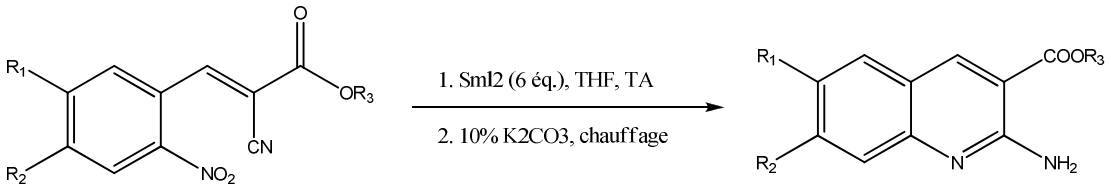


73%

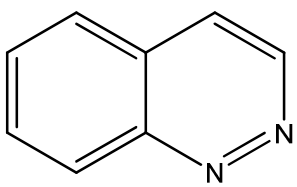
Les quinazolin-4(3H)-ones substitués en position 2 peuvent être préparées à partir du 2-aminobenzamide et d'acides carboxyliques. La réaction est faite sous irradiation micro-ondes, en chauffant le mélange réactionnel à une température qui varie entre 110 et 220 °C selon l'acide carboxylique utilisé. **[75]**



Des dérivés de quinoléines ont été synthétisés par réduction d'ortho-nitrocinnamates portant un groupement nitrile au niveau de la double-liaison au moyen de SmI_2 comme réducteur. **[76]** Cette méthode est efficace mais présente l'inconvénient de nécessiter l'utilisation d'un large excès de sel de samarium.



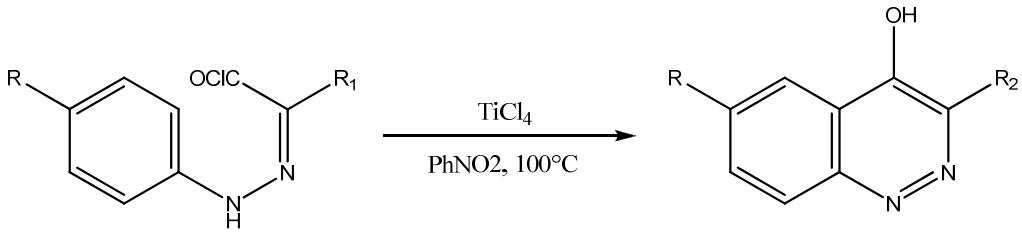
I.2.1. Synthèse de cinnoline et importance biologique :



cinnoline

L'hétérocycle azoté benzo[c]pyridazine, mieux connu sous le nom de cinnoline, et ses dérivés ont reçu un intérêt considérable en raison de leur large éventail de profils pharmacologique. En effet ils possèdent des activités antibactériennes, anti-tumorales, antifongiques, et anti-inflammatoires. **[77-81]**

Le dériver de l'acide 4-hydroxycinnoline-3-carboxilique est obtenu à partir du dérivé de phénylhydrazone du dichlorure de mésoxalyle sous l'action du tétrachlorure de titane dans le nitrobenzène. **[82]**

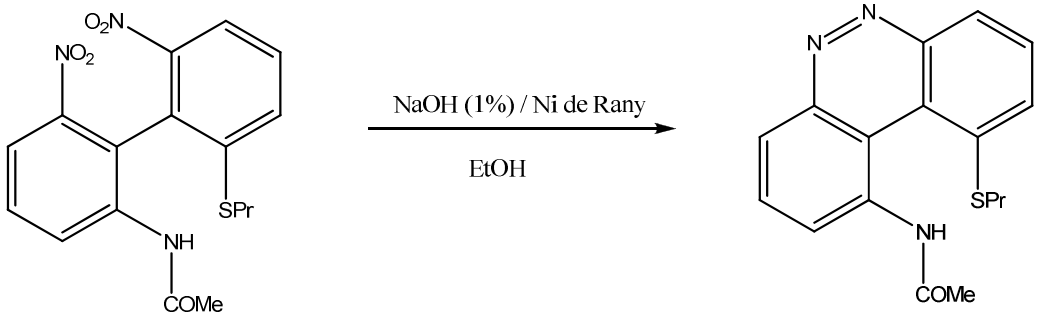


R1 = COCl

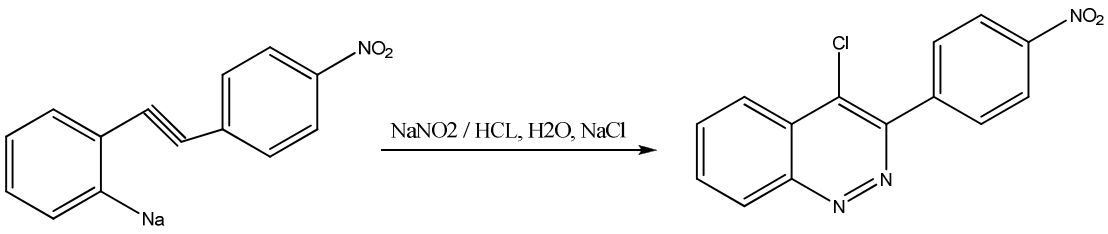
R = Me, OMe, NO2, Cl, Br, F

R2 = COOH

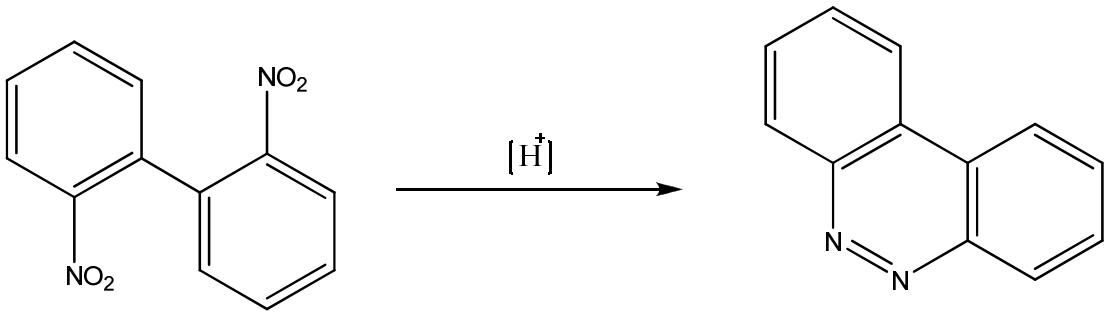
Le 1, 10-substituée benzo[c]cinnoline est obtenue par cyclisation réductive sous l'emploi du nickel dans l'éthanol à l'ébullition à partir des diphényles tetrasubstitués avec un rendement de 80%. **[83]**



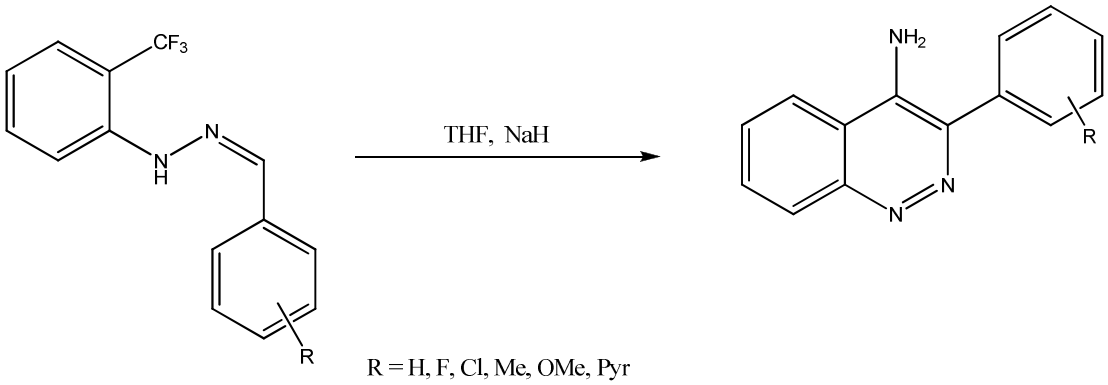
La synthèse de 4-chloro-3(4-nitrophényl) cinnoline est obtenu en un temps court par diazotation de 2-[(4-nitrophényl) éthynyl] aniline dans une solution aqueuse de chlorure de sodium. **[84]**



L'outil le plus puissant pour la synthése de benzo[c]cinnoline est la cyclisation réductive de 2,2-dinitrodiphenyles dans un milieu acide. **[85]**

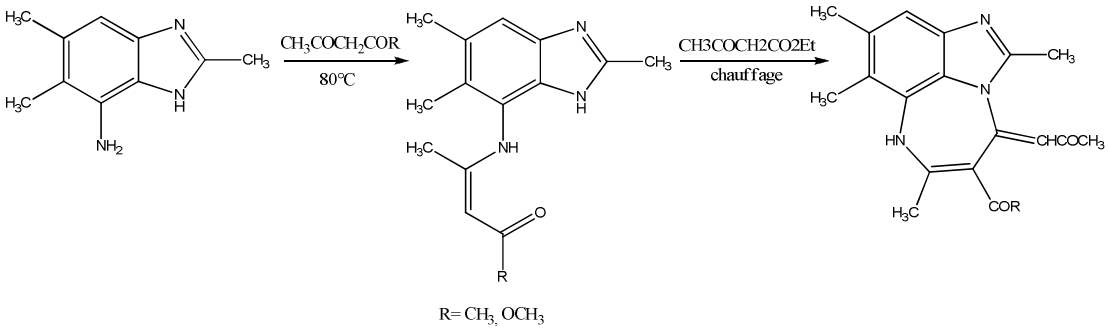


La synthèse de 4-aminno-3-arylcinnoline a été réalisée à partir de la cyclisation de trifluorométhylarylhydrazine avec le NaH dans le tetrahydrofuranne qui donne des rendements de 60 – 90 %. **[86]**

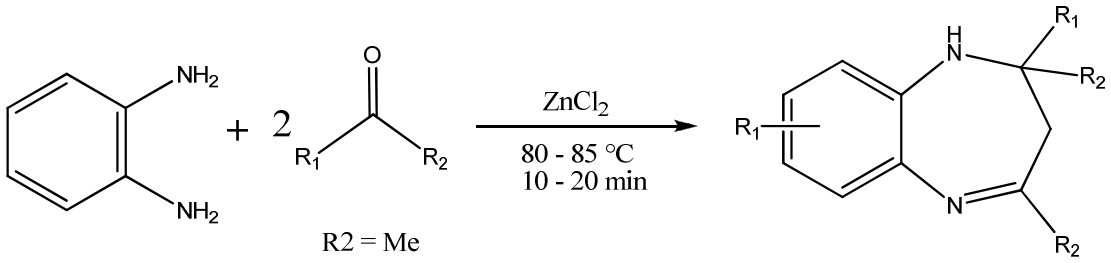


I.3. Synthèse d'hétérocycle à 7 chainons :

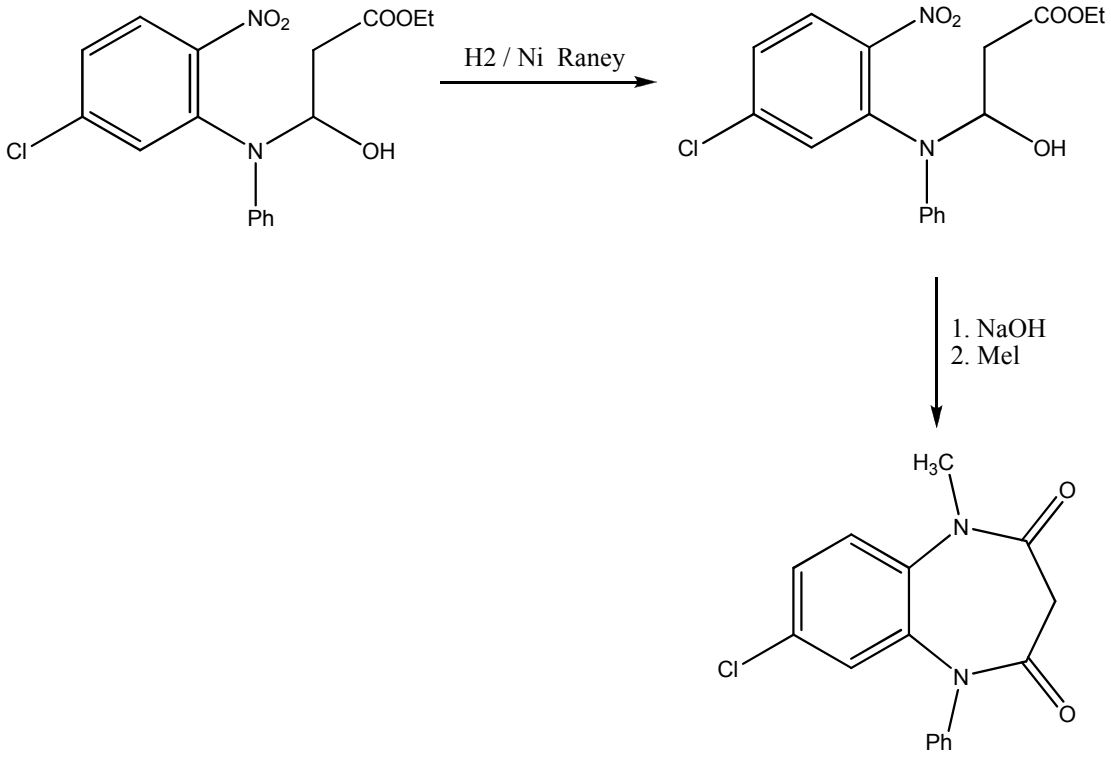
Kehil et ses collaborateurs **[87]** ont réalisé la synthèse de la 1,5-benzodiazépine par condensation de 7-amino-2, 5,6-trimethylbenzimidazole avec acétylacétone et éthyl acétoacétate suivi par cyclisation du composé intermédiaire isolé.



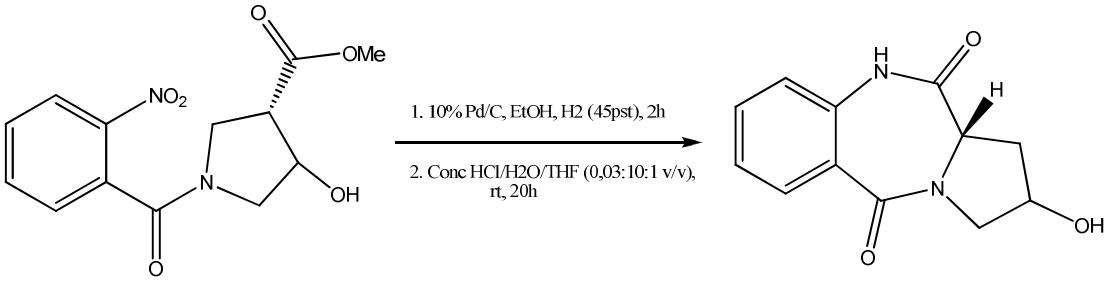
Le 2,3-Dihydro-1H-1,5-benzodiazépine est synthétisé à partir d'phénylenediamine (OPDA) avec cétone en présence de chlorure de Zinc par cyclisation réductive avec un bon rendement. **[88]**



La réduction catalytique de 3-[(5-chloro-2-nitrophényl)(pheenyl)amino]-3 oxopropanoate d'éthyle mène en deux étapes au 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodiazepine-2,4(3H,5H)-dione . **[89]**

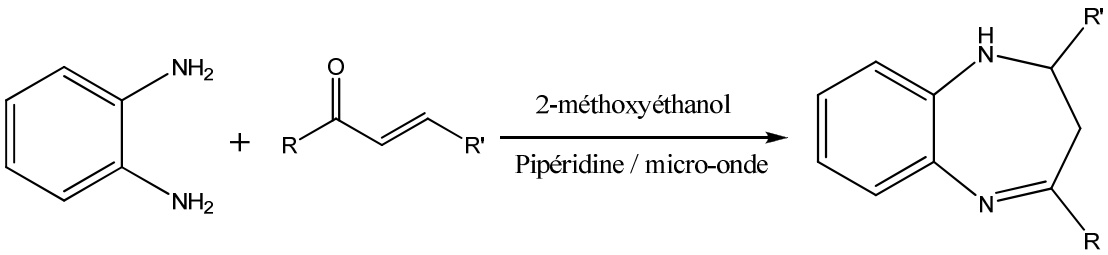


La réduction de 4-hydroxy-1-(2-nitrobenzoyl) pyrrolidine-2-carboxylique acide méthyle ester en deux étapes donne le dérivé 2R-hydroxy-1, 2, 3, 10, 11, 11aS-hexahydro-5H-pyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazépin-5,11-dione avec un rendement de 82%. **[90]**



.

Zangade et ses collaborateurs **[91]** ont synthétisé des dérivés de la 1,5-benzodiazépine dans un milieu de méthoxyéthanol sous micro-ondes.



Conclusion général

Dans cette synthèse bibliographique on s'est intéressé à la cyclisation réductive qui est la méthode la plus courante et la plus utilisés pour avoir des hétérocycles azotés on distingue les hétérocycles à 5, 6 et 7 membre

Commencent par les hétérocycles azotés a 5 membre ; les pyrazoles sont des hétérocycles aromatiques caractérisés par une structure de cycle avec trois atomes de carbone et deux atomes d'azotes en position adjacentes. La synthèse des pyrazoles peut être réalisée :

- à partir de dicétones et l'hydrazine aromatique.

-à partir de l'hydrazones monosubstituées et les nitrooléfines.

Ces derniers sont caractérisés par un effet biologique considérable

Les benzimidazoles peuvent être synthétisé à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines soit par catalyse acide, soit par l'utilisation d'amides et d'amidines.

Les nombreux sites des vois de synthèse des dérives du benzimidazole et la variété des conditions opératoire résulte une grande richesse concernant l'implication des dérives en thérapeutique on distingue :

Pour les hétérocycles à 6 membres ; les cinnoline sont des composés bi cyclique dans lesquels deux atomes de carbone (1 et2) on été substitués par deux atomes d'azote. On peut les synthétisé par plusieurs méthodes, cette variété implique une rechasse en thème d'effet biologique exemple anti tumorales.

Référence bibliographie

[01] F. Smith, M.Traisnel et M. Lagrenée, **2001,** *J. Appl. Electrochem,* 31, 41.

[02] J. Wan, et al, **2010,** Med. *Chem. Res*., 19, 970–983.

[03] S. V. Kurbatova, O. V. Kharitonova, E. E. Finkelshtein, **2008,** *Russ. J. Phys. Chem.,* 82(11), 1932–1937.

[04] D.L. Garmaise, **1964**, J. *Komlossy J. Org. Chem.* 29, 3403-3405.

[05] S.-YS Lin, Y. Isome, E. Stewart, J.-F. Liu, D. Yohannes, ***2006***, L. *Yu Tetrahedron Lett.* 47, 2883-2886.

[06] A.G. Arvanitis, J.T. Rescinito, C.R. Arnold, R.G. Wilde, G.A. Cain, J.H. Sun, J.-S.Yan, C.A. **2003**, *Teleha Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, 289-291.

[07] K.K. Jha, et al, Eur. *J. Med. Chem*., 45, 4963-4967 **2010**.

[08] Wang, H.; Wang, Y.; Peng, C.; Zhang, J.; Zhu, **2010**, Q. *J. Am. Chem. Soc.* 132, 13217-13219.

[09] Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. J. Am. **1957**, *Chem. Soc.* 79, 427-429.

[10] N. E. Genung, L. Wei, G. E. Aspnes, ***2014***, *Org. Lett*., 16, 3114-3117.

[11] Kumer, V.; Kaur, K.; Gupta, G. K.; Sharma, A. K. **2013**, Eur. *J. Med. Chem.* 69, 735.

[12] (A) L. Knorr, BerDtsch. *Chem. Ges*. **1883**, 16, 2597. (b)L. Knorr, BerDtsch.

[13] V. K. Aggarwal, J. De Vicente, R. V. Bonnert, **2003**, *J. Org. Chem.* 68, 5381.

[14] Ahluwalia V K, Mittal B, Singh R P, Singh R P, Mann R R, Singh S B, **2011**, Indian *J Chem*, 28B, 1989, 150.*Campo Grande,* (3), 3, 144-149.

[15] http://Fr.m.wikipédia.org wife.

[16] Wright JB, **1951**, *the chemistry of the benzimidazoles*, *Chem. Rev*., (38), 397-541.

[17] Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, **1957**, *J. J. J. Am. Chem. Soc.* 79, 427-429.

[18] Raghvendra, D.; Narayana, S. H. N. M. **2007**, *Chem. Pharm. Bull*. (Tokyo) 55, 115-117.

[19] Clemens, J. J.; Davis, M. D.; Lynch, K. R.; Macdonald, **2004**, T. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 14, 4903-4906.

[20] VanVliet, D. S.; Gillespie, P.; Scicinski, **2005**, J. *J. Tetrahedron Lett.* 46, 6741-6743.

[21] (A) C .G. Wahlgren et al. **1989** *J Het Chem.,* 26, 541-543 ;(B) M. A, Phillips, 1928, J. *Chem. Soc,* 4, 2393-2399

[22] Y. Kanaoka et al. **1964**, *Chem. Pharm.Bull*., 12(7), 77 3-778

[23] Zou, B.; Yuan, Q.; Ma, D. Angew. **2007**, Chem. *Int. Ed.* 46, 2598-2601.

[24] Zheng, N.; Anderson, K. W.; Huang, X.; Nguyen, H. N.; Buchwald, S. L. Angew. **2007**, Chem. *Int. Ed.* 46, 7509-7512.

[25] M.A. Phillips, **1928**, J. *Chem. Soc.*, 2393.

[26] V.J. Grenda, R.E. Jones, G. Gal and M. Sletzinger, **1965**, *J. Org. Chem.*, 30, 259.

[27] W.O. Pool, H.J. Harwood and A.W. Ralston, **1937**, J. *Amer.Chem. Soc.*, 59, 178.

[28] Seka and Muller, **1931**, Monatsh*,* 57, 95.

[29] R.F. Smith and T.A. Craig, **1973**, Tetrahedron *Lett,* 40, 3941.

[30] V.A. Mamedov, D.F. Saifina, Il'dar Kh. Rizvanov and A.T. Gubaidullin, **2008**, Tetrahedron *Lett*. 49, 4644.

[31] J. Styskala, L. Styskalova, J. Slouka and M. Hajduch, **2008**, Eur. *J. Med. Chem*., 43, 449.

[32] I.B. Dzvinchuk, A.N. Chernega and M.O. Lozinskii, **2007**, Chemistry *of Heterocyclic Compounds*. 43(12), 1519.

[33] S. Takahashi and H. Kano, **1963**, Tetrahedron *Lett,* 4, 1687.

[34] R.P. Soni and J.P. Saxena, **1979**, *Bull.Chem. Soc. Jap.*, 52(3), 2033.

[35] Christian Roussel, Federico Andreoli, Mihaela Roman, Maria Hristova and Nicolas Vanthuyne, **2005**, Molecules. 10, 327.

[36] K.M. Hosamani, V.B. Hiremath, R.S. Keri, R.S. Harisha and S.B. Hallagudi, **2008**, *Can. J. Chemistry.,* 86(11), 1030.

[37] E. I. Du Pont de Nemours and Company Patent: US5310924 A1, **1994**.

[38] Hazelton JC, Iddon B, Suschitzky H, Woolley LH, **1995**, *Tetrahedron*, (51),10771-10794.

[39] Vardanyan R, Hruby V, **2006**, Synthesis *of essential drugs*, Elsevier, (1), 584.

[40] Gaudilliere B, **1999**, Annual *reports in medicinal chemistry*, Doherty AM. Academic Press, (34), 325.

[41] Manoury P, Binet J, Defosse G,**1989**, *Benzimidazole derivatives and pharmaceutical compositions containing them,* US Patent No4,820,710.

[42] Yan W, Qi X, Li X, Li X, Liu N, , **2011,** *Preparation of mizolastine intermediate,* CN 102140076 A.

[43] Iemura R, Kawashima T, Fukuda T, Ito K, Tsukamoto G, **1986**, *Synthesis of 2-(4-substituted-1-piperazinyl)benzimidazoles as H1-antihistaminic agents, J. Med. Chem.*, (29), 1178-1183.

[44] Collier SJ, Wu X, Poh Z, Rajkumar GA, Yet L, **2011**, *Alternative synthesis of bilastine,Synth.Commun.,* (41), 1394–1402.

[45] Olbe L, Carlsson E,Lindberg P, **2003**, *A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole*, Nat. Rev. Drug Discov., (2),132-139.

[46] Nata,Mila H, Jereb D, **2001**, *Process of synthesis of 5-methoxy- 2-[(4-methoxy-3,5-dimethy-2-pyridyl)methyl]sulfiny-1h-benzimidazole*, US Patent 6268502 B1.

[47] Brandstrom AE, **1995,** *Method of synthesis of 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3, 5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl] sulfinyl-1H-benzimidazole (omeprazole),* US Patent 5386032 A.

[48] Khwaja Y, Rajendra N, Dharmaraj R, **2001,** *Omeprazole synthesis*, EP 1085019 A1,.

[49] Gangula S, Elati CR, Neredla A, Baddam SR, Neelam UK, Bandichhor R, Dongamanti A, **2010**, *An improved process for the production of lansoprazole: investigation of key parameters that influence the water content in final API*, Org. Process Res. Dev., (14), 229–233.

[50] Kankan RN, Srinivas PL, **2006,** *Process for the preparationof pantoprazole sodium*, WO Patent 2006064249 A2.

[51] Seki M, **2012**, an *Efficient C–H Arylation of a 5-Phenyl-1H-tetrazole Derivative: A Practical Synthesis of an Angiotensin II Receptor Blocker*, Synthesis, (44), 3231-3237.

[52] Kumar AS, Ghosh S, Mehta GN, **2010**, *Efficient and improved synthesis of Telmisartan, Beilstein J*. Org. Chem., (6),25.

[53] Pullagurla MR, Rangisetty JB, Nandakumar MV, **2014**, *An improved process for the synthesis of dabigatran and its intermediates*, WO Patent 2014068587 A2.

[54] Thomas N, Jeyaraman K, Asha HS, Velavan J, **2012**, *A practical guide to diabetes mellitus*, JP Medical Ltd, (6), 351.

[55] Reddehase JM, **2006**, *Cytomegaloviruses: molecular biology and immunology*, Caister Academic Press, (1), 584.

[56] Alain S,Revest M, Veyer D, Essig M, Rerolles JP, Rawlinson W, Mengelle C, Huynh A, Kamar N, Garrigue I, Kaminski H, Segard C, Presne C, Mazeron MC, Avettant-Fenoël V, Lecuit M, Lortholary O, Coaquette A, Hantz S, Leruez-Ville M, Ploy MC, **2013**, *Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers*, Transplant. Proc., (45), 1603-1607.

[57] Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, **2014**, *Principles and practice of infectious diseases*, Elsevier Health Sciences, (8), 1746.

[58] Prichard MN, **2009**, Function *of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir*, Rev. Med. Virol., (19), 215–229.

[59] K.G. Desai and K.R. Desai, **2006**, Bioorg. *Med. Chem.*, 14, 8271.

[60] O.O. Guven, T. Erdogan, H. Goeker and S. Yildiz, **2007**, Bioorg. *Med. Chem. Lett.*, 17, 2233.

[61] C. Kus, H. Goker and N. Atlanta, **2001**, Arch. *Pharmazie.*, 334, 361.

[62] M. Nyati, N.S. Rao, Y.K. Shrivastav and B.L. Verma, **2006**, Indian. *J. Heterocycl. Chem.*, 15, 295.

[63] L. Hua, M. L. Kully, D.W. Boykin and N. Abood, 2009, *Bio. Med. Chem. Lett.*, 19, 3374.

[64] J.T. Leonard, O.S. Rajesh, L. Jeyaseeli, K. Murugesh, R. Sivakumar and V. Gunasekaran, **2007**, *Asian J. Chem.* , 19, 116.

[65] M. Andrzejewska, L. Yepez-Mulia, R. Cedillo-Rivera, A. Tapia, L. Vilpo, J.

Vilpo and Z. Kazimierczuk, **2002**, Eur. *J. Med. Chem.*, 37, 973.

[66] N.R. Thimmegowda, S. Nanjunda Swamy, C.S. Ananda Kumar, Y.C. Sunil Kumar, S. Chandrappa, G. W. Yipb and K.S. Rangappa, **2008**, *Bio. Med. Chem. Lett.*, 18, 432.

[67] N. Kishore, B.B. Mishra, V. Tripathi and V.K. Tiwari, Fitoterapia. **2009**,

80,149.

[68] J.Pandey, V.K. Tiwari, S.S. Verma, V. Chaturvedi, S. Bhatnagar, S. Sinha, A.N. Gaikwad and R.P. Tripathi, **2009**, Eur. *J. Chem*., 44, 3350.

[69] G. Aridoss, S. Amirthaganesan, N. Ashok Kumar, J.T. Kim, K.T. Lim, S. Kabilan and Y. T. Jeong, **2008**, *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 18, 6542.

[70] A. Monforte, A. Rao, P. Logoteta, S. Ferro, L. Luca, M.L. Barreca, N. Iraci, G. Maga, E.D. Clercq, C. Pannecouque and A. Chimirri, **2008**, *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 7429.

[71] A.H.M. Al-Shaar, R.K. Chambers, D.W. Gilmour, D.J. Lythgoe, I. McClenaghan, C.A. **1992**, *Rams den J. Chem. Soc. Perkin Trans*. 2789-2811.

[72] G. Sant-Ruf, B. Loukakou, **1981**, C. *N'Zouzi J. Hétrocycl. Chem*. 18, 1565-1570.

[73] Alexandre, F.-R.; Berecibar, A.; Besson, **2002**, T. *Tetrahedron Lett*. 43, 3911.

[74] Cao, S.-L.; Ma, X.-Q. **2004**, Huaxue *Shiji* 26, 27.

[75] Rahimizadeh, M.; Tavallai, Z.; Bakavoli, **2004**, M. *Indian J. Chem*. 43B, 679.

[76] Zhou, L.; Zhang, **1998**, Y. *J. J. Chem. Soc., Perkin Trans*. 1, 2899.

[77] P. Barraga; P. Diana; A. Lauria. *Bioorg. Med. Chem*. (**1999**), 7, 1591-1591

[78] L. F. Hennequin; A.P.Thomas; C. Johstone. **1999,** *J.Med.Chem*. 42, 5369 -5389

[79] Y. Yu; S. K. Singh; A. Liu. **2003**, Bioorg. *Med. Chem*. 11, 1475-1491

[80] L. Nargund; V.Badiger; S. Yarnal. **1992,** *J. Pharm. Sci*. 81, 365-366.

[81] J. Bantick; S. Hirst; M. Perry; E. Pillips. **1998,** *Chem. Abstr*. 128, 217375.

[82] F. E. M. El-Baih, M. M. S. Koraa, and G. Al-Hazimi, **2006,** *Int. J. Appl. Chem*, 2, No. 2-3, 103.

[83] V. Benin and P. Kaszynski, **2000,** J. *Org. Chem*, 65, 6388.

[84] N. A. Zol'nikova, L. G. Fedenok, E.V. Peresypkina, and A. V. Virovets, **2007,** *Rus. J. Org. Chem*, 43, 790.

[85] H-R. Bjorsvik, Gonzales; and Liguori, **2004,** *J. Org. Chem*, 69, 7720.

[86] A. S. Kiselyov and C. Domingues, **1999,** Tetrahedron *Lett*. 40, 5111.

[87] A. El Kihel, M. Ahbala, A. Mouzdahir, N. Snader, E. M. Essassi, **2008,** P. *Bauchat,* et *Renée Danion-Bougot / Synthetic Communications*, (38), 200–204.

[88] Mohamed Afzal Pasha and Vaderapura Puttaramegowda Jayashankara, **2006**, pp.1017-1023.

[89] K.H. Weber, A. Bauer, K.H. Hauptmann, **1972,** Liebigs *Ann. Chem.,* 476.

[90] Antonow, D., Jenkins, T.C., Howarda, P.W. and Thurstona, D.E., **2007**, Bioorganic *& Medicinal Chemistry, Vol*. 15, P. 3041–3053.

[91] S. Zangade, S. Mokle, S. Chavan et Yeshwant Vibhute / Orbital Elec, **2011**, *J. Chem*., *Campo Grande*, (3), 3, 144-149.