



Année : 2015 – 2016

N°1783 /16

THÈSE

présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

ADOUKO APLEHENI EUNICE MELISSA

(Ancien Interne des Hôpitaux)

ASPECTS PHARMACOCHEMISTIQUES DES NITROHÉTÉROARYLES PENTAGONAUX EN THÉRAPEUTIQUE

Soutenue publiquement le : 11 Novembre 2016

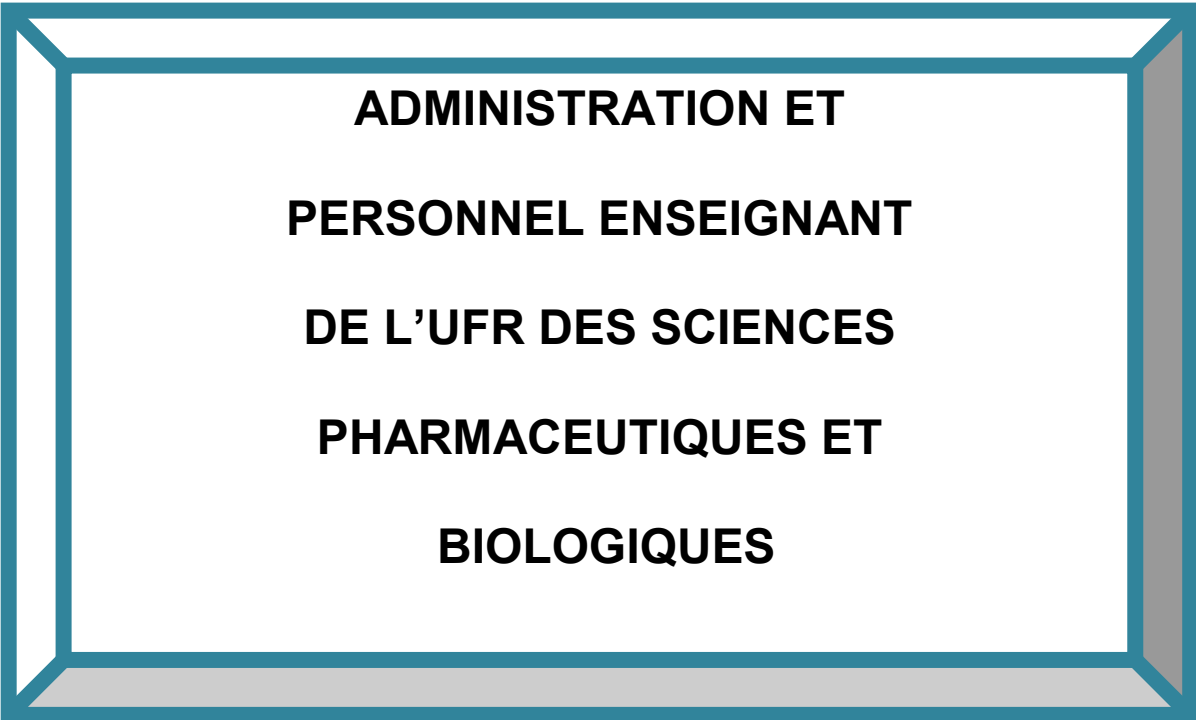
COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT : Monsieur MENAN Eby Hervé, Professeur Titulaire

DIRECTEUR : Monsieur OUATTARA Mahama, Maître de Conférences Agrégé

ASSESEURS : Monsieur SISSOUMA Drissa, Professeur Titulaire

Monsieur YAYO Sagou Eric, Maître Assistant



**ADMINISTRATION ET
PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

III.1. PROFESSEURS TITULAIRES

AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique

MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique., contrôle de qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
SAWADOGO Duni	Hématologie
YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

III.2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
AMARI Antoine Serge G.	Législation
AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
DEMBELE Bamory	Immunologie
GBASSI K. Gildas	Chimie, Physique Générale
INWOLEY Kokou André	Immunologie
KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
KOUASSI Dinard	Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
YAVO William	Parasitologie - Mycologie
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

III.3. MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

III.4.MAITRES ASSISTANTS

AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
BONY François Nicaise	Chimie Analytique
CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
DALLY Laba	Pharmacie Galénique
DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MANDA Pierre	Toxicologie
POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
SANGARE Mahawa	Biologie Générale
SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire

III.5. ASSISTANTS

ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
AYE YAYO Mireille	Hématologie
BROU Amani Germain	Chimie Analytique
BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique
CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
DIAKITE Aïssata	Toxicologie
DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante Publique
KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
KOFFI Kouamé	Santé publique
KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie

N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
TRE Eric Serge	Chimie Analytique
TUO Awa	Pharmacie Galénique
YAO ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

III.6. ATTACHES DE RECHERCHE

ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

III.7. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître-Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

IV.1. PROFESSEURS

ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
ZOUZOU Michel	Cryptogamie

IV.2. MAITRES DE CONFERENCES

KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

IV.3. MAITRE-ASSISTANT

KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
---------------------	------------------------

IV.3. NON UNIVERSITAIRES

AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
GOUEPO Evariste	Techniques officinales
KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
KOFFI ALEXIS	Anglais
KOUA Amian	Hygiène
KOUASSI Ambroise	Management
N'GOZAN Marc	Secourisme
KONAN Kouacou	Diététique
PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DÉPARTEMENTS DE
L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	ZINZENDORF Nanga Yessé OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse CABLAN Mian N'Dédey Asher DOTIA Tiepordan Agathe LATHRO Joseph Serge APETE Yah Sandrine épouse TAHOU	Maître- Assistante Assistant Assistante Assistant Assistante

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L. AHIBOH Hugues AKE EDJEME N'Guessan Angèle DIAFOUKA François	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric KONAN Konan Jean Louis KONE Fatoumata KOFFI Akissi Joelle épouse SIBLI	Maître-Assistant Assistant Assistante Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
------------	---------------	----------------------

		Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	SANGARE Mahawa	Maitre-Assistante
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Assistant
	AYE YAYO Mireille	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO R. S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
	AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
	YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BONY Nicaise François	Maître-Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa André Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant
	N'GUESSAN Deto Jean-Paul	Assistant
	COULIBALY Songuigama	Assistant

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistante
	DJOHAN Vincent	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-Assistante
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante
	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DALLY Laba Ismaël	Maître-Assistant
	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante

N'GUESSAN Alain	Assistant
BOKA Paule Mireille épouse A.	Assistante
N'GUESSAN Kakwopko C.	Assistante
TUO Awa Nakognon	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistante
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeur	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître-Assistante
	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	BROU N'GUESSAN Aimé	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître-Assistante

XI. SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien OGA Agbaya Stéphane	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane MANDA Pierre SANGARE TIGORI B. SACKOU KOUAKOU J. DIAKITE Aïssata HOUNSA-ALLA Annita Emeline YAO ATTIA Akissi Régine N'GBE Jean Verdier KOFFI Kouamé	Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistante Maître-Assistante Assistante Assistante Assistante Assistant Assistant



À nos maîtres et juges



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MENAN EBY HERVE

- Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan,
- Chef du Département de Parasitologie- Mycologie- Zoologie-Biologie Animale,
- Docteur ès Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Montpellier I,
- Directeur du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les maladies opportunistes (CeDReS),
- Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire,
- Officier supérieur (Colonel) du service de santé des Armées de Côte d'Ivoire,
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993),
- Lauréat du prix PASRES-CSRS des trois meilleurs chercheurs ivoiriens 2011,
- Ex-Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM),
- Secrétaire Général adjoint de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP),
- Vice-président du Groupe scientifique d'Appui au PNLN,
- Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire,
- Membre du Conseil Scientifique de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan.

Cher Maître,

Nous sommes fiers de vous voir rehausser par votre présence notre jury de thèse. Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos nombreuses occupations. Vos solides connaissances, votre ardeur ainsi que votre rigueur au travail sont pour nous objets de respect et d'admiration.

Recevez cher maître l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA

- Maître de Conférences Agrégé de Chimie Médicinale
- Pharmacien, Docteur *es* Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I.
- Directeur Adjoint de la Direction de la Pharmacie, Médicament et des Laboratoires de Côte d'Ivoire (DPML)
- Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments,
- Membre du Comité technique consultatif «inspection pharmaceutique» de la Cellule pour l'Harmonisation de la Règlementation et la Coopération Pharmaceutique (CHRCP) de l'UEMOA
- Expert UEMOA pour l'homologation des Médicaments Vétérinaires
- Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire
- Thématique de recherche lauréate du Prix Scientifique KOUAME Egnankou 2013 des UFR Sciences de la Santé
- Thématique de recherche lauréate du Programme d'Appui Stratégique à la Recherche Scientifique en Côte-d'Ivoire de 2015 (PASRES)
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Membre du Réseau de Substances Bioactives Ouest Africain (ReSBOA)
- Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCt France)
- Président de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)

Cher Maître,

Votre enseignement, mais également votre rigueur et votre ardeur au travail creusent un chemin qu'il est agréable à tout étudiant de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de suivre.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude, vous qui avez été, êtes et serez toujours notre maître.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur SISSOUMA Drissa

- Professeur titulaire de Chimie organique UFR des Sciences des Structures de la matière et Technologie(SSMT)
- Docteur d'État es-Sciences Physiques de l'Université de Cocody-Abidjan : option Chimie Organique
- Doctorat de 3^{ème} cycle es-Sciences de l'Université de Cocody-Abidjan : option Chimie Organique
- Ancien Directeur du laboratoire de chimie organique structurale
- Membre du conseil scientifique de l'UFR SSMT
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Membre du Réseau des substances bioactives Ouest Africain (ResBOA)
- Membre du Réseau de recherche sur la sécurité alimentaire du CAMES
- Lauréat du Prix de la Recherche 2000

Cher Maître,

En acceptant spontanément de siéger au sein de ce jury, vous confirmez votre caractère d'humilité, de disponibilité et de simplicité.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon infini respect.

Je prie DIEU qu'il bénisse votre famille et vous au-delà de vos espérances.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur YAYO Sagou Eric

- Pharmacien biologiste
- Ancien interne des hôpitaux de Côte-d'Ivoire
- Maître-assistant de biochimie, de biologie moléculaire, et de biologie de la reproduction à l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques
- Chef du laboratoire de biologie du SAMU
- Membre de la société française de biologie clinique
- Membre de la société française de néphrologie, dialyse et transplantation.

Cher Maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse malgré vos nombreuses occupations nous a émue.

Veillez trouver ici nos sincères remerciements pour votre contribution à la réussite de ce travail.

Que DIEU vous bénisse !

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ALDH : Aldéhyde Déshydrogénase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide Ribonucléique

ATP : Adénosine Triphosphate

CCM : Chromatographie Couche Mince

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

FAD: Flavine Adénine Dinucléotide

FDA: Food and Drug Administration

FMN : Flavine Mono Nucléotide

g.mol⁻¹ : Gramme par mole

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance

IR : Infrarouge

log P : logarithme décimal de la constante de Partition

mV : Millivolt

NAD⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide (à l'état oxydé)

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide (à l'état réduit)

NADP : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate oxydé

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit

NTR: Nitroréductase

PEG : Polyéthylène Glycol

PFOR : Pyruvate Ferrédoxine Oxydoréductase

pH : Potentiel Hydrogène

pKa : logarithme décimal de constante d'acidité Ka d'un équilibre acido-basique

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RSA : Relations Structure - Activités

SOD: Superoxyde Dismutase

UICPA: Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

UV : Ultra Violet

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure générale des hétérocycles.....	21
Figure 2 : Structure générale des hétéroaryles pentagonaux.....	22
Figure 3 : Structure et nom trivial de quelques hétérocycles pentagonaux.....	22
Figure 4 : Structure et nom systématique de quelques hétérocycles pentagonaux.....	24
Figure 5 : Photographie de Faraday, découvreur du benzène.....	24
Figure 6 : Photographie de Kékulé.....	25
Figure 7 : Représentation de Kékulé de la structure électronique du benzène.....	25
Figure 8 : Structure géométrique du benzène.....	26
Figure 9 : Photographie de Hückel, inventeur de la théorie des orbitales moléculaires.....	26
Figure 10 : Représentation des orbitales moléculaires du benzène.....	27
Figure 11 : Structure réelle du benzène – représentation du sextet aromatique.....	27
Figure 12 : Structures du furane et de ses dérivés oxygénés monocycliques aromatiques.....	30
Figure 13 : Structures du thiophène et de ses dérivés sulfurés monocycliques aromatiques.....	30
Figure 14 : Structures du pyrrole et de ses dérivés azotés monocycliques aromatiques.....	30
Figure 15 : Structures des azafuranes.....	32
Figure 16 : Structures des azathiophènes.....	32
Figure 17 : Structures des hétéroaryles pentagonaux comportant l'oxygène et le soufre.....	33
Figure 18 : Exemples d'hétéroaryles pentagonaux carbonylés et thiones.....	34
Figure 19 : Structure générale des composés mésoioniques.....	36
Figure 20 : Structures générales des nitrohétéroaryles pentagonaux.....	38
Figure 21 : Ordre d'aromaticité dans les hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome.....	40
Figure 22 : Corrélation entre les ordres d'aromaticité et d'électronégativité dans les hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome.....	42
Figure 23 : Corrélation entre les ordres d'aromaticité, de stabilité et de réactivité chimique dans les hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome.....	50
Figure 24 : Ordre de réactivité des 1,2-azolés.....	57
Figure 25 : Ordre de réactivité des 1,3-azolés.....	57
Figure 26 : Structures générales des nitrohétéroaryles pentagonaux utilisés en	

thérapeutique.....	61
Figure 27 : Structure du Furfural.....	61
Figure 28 : Structure du Nitrofural.....	62
Figure 29 : Structure de la Nitrofurantoïne.....	63
Figure 30 : Structure et spectre anti infectieux du Nifuratel.....	63
Figure 31 : Structure des autres dérivés 5-nitrofuranes.....	64
Figure 32 : Structures des pyrrolomycines.....	65
Figure 33 : Profil chimique de quelques 5-nitrothiophènes à bioactivités.....	66
Figure 34 : Structure de l'Azomycine.....	66
Figure 35 : Structures de quelques 2-nitroimidazoles de synthèse totale.....	67
Figure 36 : Structure du Métronidazole.....	68
Figure 37 : Structures du Pimnidazole et du EF-5.....	69
Figure 38 : Structure du PA 824.....	70
Figure 39 : Structure de l'Entramine.....	71
Figure 40 : Structure de l'Acinitrazole.....	71
Figure 41 : Structure du Niridazole.....	72
Figure 42 : Structure du Nitazoxanide.....	72
Figure 43 : Structure du Sanazole.....	73
Figure 44 : Structure générale des 5-nitro-2-furaldéhyde hydrazones.....	74
Figure 45 : Structure de la Nitrofuoxazide.....	75
Figure 46 : Structure du Nifurtoïinol.....	75
Figure 47 : Structure de la Furazolidone.....	76
Figure 48 : Structure du Nifurtimox.....	76
Figure 49 : Structures de quelques vinylogues.....	77
Figure 50 : Structure de l'Etanidazole.....	79
Figure 51 : Structures de quelques 5-nitroimidazolés utilisés en thérapeutique.....	80
Figure 52 : Structure du Tenonitrozole.....	81
Figure 53 : Structures des 4(5)-nitroimidazolés.....	85
Figure 54 : Illustration du substituant R dans les 5-nitro-2-furaldéhydes hydrazones.....	89
Figure 55 : Potentiels redox des nitrohétéroaryles pentagonaux médicaments.....	90
Figure 56 : Sites d'interaction des 2 et 5-nitroimidazolés avec la cible enzymatique.....	93
Figure 57 : Pharmacophores des 5-nitrofuranes, nitroimidazolés et 5-nitrothiazolés médicaments.....	109
Figure 58 : Conformation bioactive des 5-nitrofuranes: l'exemple du Nitrofurazone.....	110

Figure 59 : Éléments structuraux d'activités des 5-nitrofuranes.....	115
Figure 60 : Éléments structuraux d'activités des 2-nitroimidazolés.....	117
Figure 61 : Éléments structuraux d'activités des 4-nitroimidazolés.....	118
Figure 62 : Éléments structuraux d'activités des 5-nitroimidazolés.....	120
Figure 63 : Éléments structuraux d'activités des 5-nitrothiazolés.....	122
Figure 64 : <i>N</i> ₁ -alkyl-2-alkylsulfonyl-4-nitroimidazolés.....	135
Figure 65 : Cible d'action du 5-(para-tertio-butylphenoxy)-3-nitro-1,2,4-triazole.	136
Figure 66 : Hybride quinazoline 2-nitroimidazolé à activité antichagastique.....	137
Figure 67 : Dérivés nitrofuranes à activités antiVIH ₁	141
Figure 68 : Nouveaux 5-nitroimidazolés à profil antiparasitaire.....	142
Figure 69 : Nouveaux 5-nitroimidazolés à profil antiVIH ₁	142
Figure 70 : Structure du TX-2036.....	143
Figure 71 : Structure du Fexnidazole.....	143
Figure 72 : Structure de l'OPC 67683.....	144

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1 : Effets de la tautomérie de valence sur certains azafuranes.....	32
Schéma 2 : Structure du 1,3,4-oxathiazol-2-one.....	33
Schéma 3 : Structure du 1,2,3-oxathiazolium -5-olate.....	33
Schéma 4 : Structures résonnantes du N-phénylsyndone.....	35
Schéma 5 : Propriétés du thiophène vis-à-vis des acides forts.....	46
Schéma 6 : Propriétés du pyrrole vis-à-vis des acides forts.....	46
Schéma 7 : Propriétés du furane vis-à-vis des acides.....	47
Schéma 8 : Propriété acide du pyrrole.....	47
Schéma 9 : Comportement acido-basique du pyrrole.....	48
Schéma 10 : Formes mésomères limites des hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome.....	49
Schéma 11 : Sites des attaques électrophiles sur la chaîne carbonée.....	49
Schéma 12 : Mécanismes de substitution électrophile dans les hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome.....	50
Schéma 13 : Nitration du thiophène dans des conditions douces	52
Schéma 14 : Nitration du thiophène dans les conditions normales	52
Schéma 15 : Nitration du pyrrole dans les conditions douces.....	53
Schéma 16 : Nitration des pyrroles <i>N</i> -substitués dans les conditions douces.....	53
Schéma 17 : Nitration du furane par mécanisme de substitution électrophile aromatique.....	53
Schéma 18 : Nitration du furane par mécanisme d'addition-élimination.....	54
Schéma 19 : Effets inductif et mésomère dans les 1,3-azolés	55
Schéma 20 : Effets inductif et mésomère dans les 1,2-azolés.....	55
Schéma 21 : Orientation de la <i>N</i> -substitution électrophile aromatique de quelques azolés.....	57
Schéma 22 : Synthèse des nitrofuranes.....	82
Schéma 23 : Synthèse du Nifuroxazide.....	83
Schéma 24 : Synthèse de la Nitrofurantoïne.....	83
Schéma 25 : Voies d'accès aux 2-nitroimidazolés.....	84
Schéma 26 : Synthèse des 2-nitroimidazolés <i>N</i> -alkylés.....	84
Schéma 27 : <i>N</i> -alkylation des 5-nitroimidazolés en milieu acide.....	86
Schéma 28 : Voie d'accès au Métronidazole.....	86
Schéma 29 : Voie générale d'accès aux 5-nitrothiazolés médicaments.....	88

Schéma 30 : Synthèse du Ténonitrozole.....	87
Schéma 31 : Séquences de transferts de deux électrons.....	98
Schéma 32 : Suite réactionnelle observée avec les NTR2.....	99
Schéma 33 : Illustration du mode d'action des nitrohétéroaryles pentagonaux.....	104
Schéma 34 : Conceptualisation des hybrides du 4-nitropyrrole thiosemicarbazides et semicarbazides.....	141

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des données de référence en fonction des thèmes étudiés
et de leurs types.....15

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	XXVII
LISTE DES FIGURES.....	XXVIII
LISTE DES SCHEMAS.....	XXXII
LISTE DES TABLEAUX	XXXIV
INTRODUCTION	1
SECTION MATERIELS ET METHODES	5
I. TYPE D'ÉTUDE	6
II. PROTOCOLE D'ÉTUDE	6
II.1. Recherche documentaire	7
II.2. Sélection des articles et ouvrages.....	11
II.3. Traitement des résultats.....	12
SECTION RESULTATS-DISCUSSIONS	13
PREMIÈRE PARTIE : PRÉSENTATION DES RÉSULTATS.....	14
DEUXIÈME PARTIE : RAPPELS	20
I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROARYLES PENTAGONAUX.....	20
AVANT-PROPOS	20
I.1. Définitions-structures	20
I.2. Nomenclature.....	22
I.3. Caractéristiques structurales-classification-structures des hétéroaryles pentagonaux	24
II. RÉACTIVITÉS ET PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DES HÉTÉROARYLES PENTAGONAUX : L'ESSENTIEL	38
II.1. Définitions.....	38
II.2. Caractéristiques chimiques communes aux hétéroaryles pentagonaux	39
III. INTÉRÊTS BIOLOGIQUES	58
TROISIÈME PARTIE : ASPECTS PHARMACOCHEMISQUES DES NITRO- HÉTÉROARYLES PENTAGONAUX MÉDICAMENTS.....	60
I. GÉNÉRALITÉS	60
I.1. Définition – structures	60
I.2. Origine - développement de séries	61
I.3. Classification- produits utilisés	74

II. ASPECTS PHYSICOCHIMIQUES ET CONTRÔLES DES NITROHÉTÉROARYLES PENTAGONAUX MÉDICAMENTS	82
II.1. Voies d'accès aux principales molécules médicamenteuses nitrohétéroaryles pentagonaux	82
II.2. Quelques propriétés physico-chimiques caractéristiques	88
II.3. Contrôles	94
III. ASPECTS PHARMACOCHEMISTIQUES	97
III.1. Cibles biologiques et spectre d'activités.....	97
III.2. Mécanismes d'action	102
III.3. Études de relations- structures-activités	106
IV. ASPECTS THÉRAPEUTIQUES ET LIMITES D'UTILISATION	124
IV.1. Activités thérapeutiques.....	124
IV.2. Limites d'utilisation.....	129
QUATRIÈME PARTIE : DÉVELOPPEMENT DES NOUVEAUX NITROHÉTÉROARYLES PENTAGONAUX EN THÉRAPEUTIQUE	134
I. ENJEUX ET STRATÉGIES DE DÉVELOPPEMENT.....	135
II. PERSPECTIVES DE PHARMACOMODULATIONS	139
III. NOUVEAUX NITRO-HÉTÉROARYLES PENTAGONAUX.....	140
III.1. Potentiels candidats médicaments	140
III.2. Molécules en développement.....	143
CONCLUSION	145
TABLE DES MATIÈRES	148
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	153

INTRODUCTION

L'avènement de la chimiothérapie antiinfectieuse par l'introduction des premières molécules que sont les pénicillines, les aminosides, les sulfamides et les nitrofuranes, a révolutionné la prise en charge des pathologies mortelles d'origine microbienne [1–3]. En effet, de nombreuses infections telles que les staphylococcies, la syphilis, la tuberculose, les streptococcies, la trypanosomiase, ont été maîtrisées grâce à l'introduction successive en thérapeutique de la Pénicilline G, la Streptomycine et d'autres agents antiinfectieux [1–3]. Cependant, cette chimiothérapie antiinfectieuse se trouve aujourd'hui limitée par la persistance d'effets indésirables graves des médicaments utilisés et par la survenue de souches pharmacorésistantes [4–6].

Face à ces défis, deux principales stratégies ont été adoptées : l'une a consisté à développer de nouvelles molécules innovantes ayant des cibles voire des mécanismes d'action différents, l'autre à revisiter les molécules existantes ayant déjà prouvé leur efficacité.

Abordant cette dernière stratégie, de nombreux pharmacochimistes se sont intéressés aux nitrohétéroaryles pentagonaux, famille chimique d'où sont issus les nitrofuranes [7]. Leur choix s'est porté sur ces hétérocycles aromatiques nitrés en raison de l'importance de ces molécules en chimie médicinale liée à leurs activités biologiques variées. Le Métronidazole en est l'exemple probant. Du fait de son activité antibactérienne originale s'exerçant sur les bactéries anaérobies, il est utilisé en association pour éradiquer *Helicobacter pylori* impliquée dans les ulcères gastroduodénaux [7, 8]. Ce composé nitroimidazolé est avant tout un antiparasitaire indiqué dans les amibiases intestinales aiguës et extra-intestinales à *Entamoeba histolytica* et *Giardia intestinalis* et dans la vaginite à *Trichomonas vaginalis* qui représente 50% des vaginites avec leucorrhées [7, 8].

Les 5-nitroimidazolés et autres nitrohétéroaryles pentagonaux utilisés en thérapeutique occupent, dès lors, une place incontournable en infectiologie humaine et vétérinaire. Par ailleurs, ils se sont révélés remarquables par la survenue

relativement rare de résistances des germes anaérobies vis-à-vis de ceux-ci, et ce, depuis plusieurs décennies. [9]

Cependant, les limites d'utilisation de ces produits encouragent les chimistes à mettre au point de nouvelles molécules mieux tolérées et notamment la synthèse de nouveaux dérivés 5-nitrohétéroaryles qui seraient plus actifs et moins mutagènes [7]. Leur démarche est aujourd'hui moins intuitive, car elle est guidée par la chimio-informatique dont les récents progrès offrent aux chercheurs une aide aux possibilités de pharmacomodulations dans une série chimique donnée [10]. L'on a ainsi vu apparaître ces dernières années, de nouveaux dérivés nitrohétéroaryles pentagonaux qui possèderaient de bonnes activités antituberculeuses et antivirales voire antitumorales [11–13].

Dès lors, l'objectif assigné à ce présent travail est de retracer le développement des nitrohétéroaryles pentagonaux en chimie médicinale.

De façon spécifique, il s'agira pour nous de :

- présenter les aspects physico-chimiques des nitrohétéroaryles pentagonaux,
- établir la relation entre leurs propriétés pharmacochimiques et leurs aspects thérapeutiques,
- exposer le regain d'intérêts qu'ils suscitent en chimie médicinale.

Aussi, le présent travail se décline t-il en deux sections :

- ✓ La première est une section relative au matériel et méthodes utilisées pour le traitement des résultats
- ✓ La seconde section de notre étude abordera :
 - dans une première partie la présentation des résultats ;
 - dans une seconde partie, les rappels sur les hétéroaryles pentagonaux en ce qui concerne leurs réactivités et propriétés chimiques, ainsi que leurs intérêts biologiques.

- dans une troisième partie, successivement les aspects physicochimiques, pharmacochimiques et thérapeutiques des nitro hétéroaryles pentagonaux médicaments
- et dans une quatrième partie, les perspectives de pharmacomodulations et les nouveaux nitro hétéroaryles pentagonaux en développement.

Notre travail s'achèvera par une conclusion.

**SECTION MATÉRIEL ET
MÉTHODES**

Notre étude, de type bibliographique, a eu pour cadre le Département de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny dans la période allant de Septembre 2013 à Juillet 2016.

I. TYPE D'ÉTUDE

Pour atteindre nos objectifs, nous avons entrepris de mener une revue systématique de la littérature à la lumière de ses caractéristiques principales. De fait, une revue systématique est « une approche de synthèse des données scientifiques qui sert à repérer, à évaluer et à synthétiser les preuves scientifiques qui permettront de répondre à une question de recherche spécifique de façon systématique et explicite. Les caractéristiques essentielles d'une revue systématique sont les suivantes:

- ✓ objectif spécifique ou question précise;
- ✓ critères de sélection des études clairement définis;
- ✓ méthodologie explicite, transparente et reproductible;
- ✓ recherche d'information systématique et exhaustive qui tente de repérer l'ensemble des études répondant aux critères de sélection;
- ✓ évaluation de la qualité des études incluses;
- ✓ méta-analyse, lorsque celle-ci est indiquée et possible ». [14]

II. PROTOCOLE D'ÉTUDE

Notre méthodologie s'est construite en trois principales étapes que sont [14–17] :

- 1- la recherche documentaire
- 2- la sélection des articles et ouvrages
- 3- le traitement des résultats.

II.1. Recherche documentaire

La recherche documentaire a été faite d'une part, au moyen de livres de thérapeutiques disponibles au Département de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique et d'autre part, par le biais de l'accès internet en interrogeant des moteurs de recherches, des bases de données, des plateformes de ressources, au moyen des mots clés qui composent l'intitulé de notre sujet. La recherche documentaire a été bâtie sur la base des items suivants :

- thèmes des documents retenus,
- période d'étude,
- outils de recherche,
- mots clés et termes utilisés
- et veille bibliographique [14–17].

II.1.1. Thèmes des documents retenus

Les thèmes sur lesquels s'est construite notre recherche sont en rapport avec notre plan d'étude. Nous avons ainsi défini sept grands thèmes autour desquels se sont organisés nos mots clés :

- ✓ hétérocycles aromatiques pentagonaux,
- ✓ présentation des nitrohétéroaryles pentagonaux utilisés en thérapeutique,
- ✓ historique – développement de séries des nitrohétéroaryles pentagonaux utilisés en thérapeutique,
- ✓ propriétés physico-chimiques des nitrohétéroaryles pentagonaux utilisés en thérapeutique,
- ✓ synthèse chimique des chefs de file des nitrohétéroaryles pentagonaux utilisés en thérapeutique,
- ✓ aspects pharmacologiques et thérapeutiques des nitrohétéroaryles pentagonaux utilisés en thérapeutique,

- ✓ actualités – nouvelles pharmacomodulations entreprises autour des nitrohétéroaryles pentagonaux utilisés en thérapeutique.

II.1.2. Période d'étude

Notre étude s'est basée sur la période allant des années 1800 à 2016. Ainsi pour les différents thèmes nous avons délimité la période comme suit :

- ✓ hétérocycles aromatiques pentagonaux : 1800 - 2010 ;
- ✓ présentation, historique – développement de séries, propriétés physico-chimiques, synthèse chimique des chefs de file, aspects pharmacologiques et thérapeutiques des nitrohétéroaryles pentagonaux utilisés en thérapeutique : 1945 – 2016 ;
- ✓ actualités – nouvelles pharmacomodulations entreprises autour des nitrohétéroaryles pentagonaux utilisés en thérapeutique : 2006 – 2016.

II.1.3. Outils de recherche

Outils de références immédiates :

- ✓ Type dictionnaire :
 - Vidal 2014,
 - Dictionnaire Larousse de la langue française,
 - Dictionnaire Larousse Français-Anglais,
 - Dictionnaire anglais-français Harrap's Shorter
 - Dictionnaire en ligne SYSTRAN
 - Dictionnaire illustré des termes de médecine, 2012. [14–17]
- ✓ Type manuels :
 - Antibiotiques agents antibactériens et antifongiques 1999,
 - Pharmacopée 4^e édition,

- AFECT. Traité de chimie thérapeutique : médicaments antibiotiques, Vol. 2. 1992
 - pharmacie clinique et thérapeutique troisième édition entièrement revue,
 - Dorosz 2014 33^e édition
 - Antibacterial agents: chemistry, mode of action, mechanisms of resistance and clinical applications 2012.
- ✓ Type Encyclopédie : The Merck index 1996. [14–17]

Moteurs de recherches :

- Google, Google scholar.
- Bases de données :
 - Pubmed/ Medline,
 - Pubchem,
 - Clinicaltrials.gov,
 - Centre Belge d'information pharmacothérapeutique,
 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM),
 - U.S Food and Drug Administration (FDA).

Revue scientifique :

- Type review,
- Type journal de spécialité (Cf partie bibliographique).

Plateformes de ressources :

- Hinari,
- Science direct (Elsevier),
- Oxford.

II.1.4. Mots clés et termes utilisés

Mots clés

Nous avons utilisés des mots clés en Français et en Anglais à savoir : nitro, thérapeutique, chimie aromatique, hétéroaromatique, aromaticité, nitro-hétérocycle, hétérocycles nitrés, pentagonaux, cinq sommets, cinq chaînons, pyrrole, pyrrole-like, thiophène, furane, pyrazole, imidazole, isothiazole, isoxazole, oxadiazole, thiadiazole, tétrazole, médicament, nitropyrrole, nitrothiophène, nitrofurane, nitropyrazole, nitroimidazole, nitroisothiazole, nitroisoxazole, nitroxadiazole, nitrothiadiazole, nitrotétrazole, hétérocycle aromatique, mésoionique, nitro-oxatholium, benzène, métronidazole, ténonitrozole, nitazoxanide, fexnidazole, sanazole, nitroimidazooxazine, nifurtimox, nitrofurantoïne, historique, propriétés physico-chimiques, pharmacomodulations, mode d'action, développement, lipophilie, pKa, conformation, structure- activités, toxicité, résistance , pharmacochimie, pharmacologie, réduction, électrochimique, potentiel redox, cancérigène, génotoxicité, chimio-informatique, anticancéreux, antiinfectieux, antibactérien, chimie médicinale.

Termes utilisés

En pratique, la recherche s'est effectuée par des combinaisons des mots clés avec des opérateurs booléens (+, *ET*, *AND*, *OU*, *OR*) et l'utilisation de guillemets et de parenthèses qui ont permis de spécifier et d'affiner les résultats de recherches. Les combinaisons utilisées étaient par exemple : « nitro en therapie », « dithiols *AND* aromatic », « dithiols *AND* dioxols *AND* aromatic », « aromatic *AND* hétéroaromatic chemistry », « aromaticity in heterocyclic compound », « nitro-hétérocycles à cinq chaînons », « nitropyrrole *ET* (thérapeutique *OU* médicament), « nitrothiophène *ET* (thérapeutique *OU* médicament) », « nitrofurane *ET* (thérapeutique *OU* médicament) », « nitropyrazole *ET* (thérapeutique *OU* médicament) », « nitroimidazole *ET* (thérapeutique *OU* médicament) »,

« nitroisothiazole ET (thérapeutique OU médicament) », « nitroisoxazole ET (thérapeutique OU médicament) », « nitrothiadiazole ET (thérapeutique OU médicament) », « nitroxadiazole ET (thérapeutique OU médicament) », « nitrotétrazole ET (thérapeutique OU médicament) », « aromatique hétérocyclique », « nitrés+hétérocycles+cinq sommets+(médicaments ou thérapeutique) », « nouveaux traitements de la trypanosomiase » , « nitroimidazoles and pKa », « nitroimidazoles and weak base »....

II.1.5. Veille bibliographique

- ✓ Type : veille thématique effectuée à partir des descripteurs, mots clés et termes décrits ci-dessus pour la recherche bibliographique.
- ✓ Technique : « Pull » recherche réalisée régulièrement de manière bimensuelle. [14–17]

II.2. Sélection des articles et ouvrages

La sélection des ouvrages et articles s'est faite sur la base des critères suivants [14–17] :

Critères d'inclusion

- ✓ Langues : français, anglais
- ✓ Supports : écrits (papier et électronique)
- ✓ Contenu en rapport avec le sujet mentionné soit dans :
 - le titre
 - la table des matières
 - l'introduction
 - la conclusion
 - le résumé

Une sélection initiale à partir des titres, résumés, objectifs et conclusions des documents référant, a donc été réalisée pour identifier potentiellement les plus pertinents en termes de qualité scientifique :

- ✓ type de documents sélectionnés : articles de revue avec comité scientifique de lecture, rapports institutionnels, guides de recommandations, manuels,
- ✓ propos référencés

Critères de non inclusion

Ils reposent sur une ré-sélection des documents complets identifiés comme importants par les critères d'inclusion. À la suite de cette lecture, tous les documents présélectionnés ne traitant pas des axes de recherches ont été retirés.

II.3. Traitement des résultats

Ce volet traite de l'extraction des données en vue de la synthèse et de la confection du document final [14–17].

- ✓ Extraction des données : s'est effectuée par lecture et analyse comparative des articles traitant du même thème afin de ne retenir que des données pertinentes et analogues.
- ✓ Traduction des textes anglais – français : à l'aide du dictionnaire Larousse Français-Anglais, 1975, du dictionnaire Harrap's Shorter Dictionnaire: Anglais-Français/Français-Anglais, du dictionnaire en ligne SYSTRAN.
- ✓ Utilisation de logiciels de gestion bibliographique : ZOTERO Standalone 2014 qui nous a permis de créer, stocker, organiser les références en tant que bases de données bibliographiques et intégrer les citations dans le texte final.
- ✓ Représentation des structures chimiques à l'aide du logiciel CHEMWINDOW 6.0.

**SECTION RÉSULTATS -
DISCUSSIONS**

Première partie :
PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

Cent trente neuf (139) études ont été retenues dans le cadre de notre travail bibliographique (**Tableau I**).

Parmi celles-ci, 34% étaient des données tirées de livres et de chapitres de livre, 43% étaient des articles originaux et 23% étaient des articles de type « review » (**Tableau I**).

La majorité des données analysées dataient des dix dernières années (**Tableau I**). De ce fait, nous pouvons avancer que les recherches sur les nitrohétéroaryles pentagonaux se sont intensifiées dans les années 2000. Dès lors, l'idée du regain d'intérêt actuel des scientifiques pour les nitrohétéroaryles pentagonaux peut être confirmée.

Les dates de publication étaient les plus anciennes pour les articles originaux qui présentaient l'origine et l'historique de ces composés nitroaromatiques en thérapeutique. Les données traitant des effets indésirables et de la toxicité étaient des articles remontant à 1960 ce qui fait dire que très tôt les limites d'utilisation des nitrohétéroaryles pentagonaux ont été signalées.

Les livres et les articles « review », plus récents (**Tableau I**), regroupaient l'ensemble des données sur les nitrohétéroaryles pentagonaux disponibles à ce jour. Cette observation témoigne du besoin des auteurs de compiler les données disponibles dans des manuels afin d'avoir une visibilité sur l'état actuel de ces composés et d'orienter les perspectives de pharmacomodulations.

Par ailleurs, l'on relève que la plupart des articles originaux analysés présentaient des travaux entrepris en série des nitrohétéroaryles pentagonaux afin d'élargir leur spectre d'activités biologiques par des pharmacomodulations (**Tableau I**). Ces articles étaient datés des années 2000.

Au total, l'analyse du type et du nombre de données sélectionnées pour notre étude ainsi que de leurs dates de publication nous ont permis de souligner l'intérêt actuel porté aux nitrohétéroaryles pentagonaux par les scientifiques.

Tableau I : Classification des données de référence en fonction des thèmes étudiés et de leurs types

Thème	Données référentes			
	Type	Titre	Date	Nombre
Rappels sur les hétéroaryles pentagonaux	Livres et chapitres de livres	Chimie des hétérocycles aromatiques Hétérocyclic chemistry Hétérocyclic chemistry third edition Chimie organique tome 2 Heterocycles in life and society an introduction to heterocyclic chemistry, biochemistry and applications Advances in heterocyclic chemistry Volume 101 Handbook of heterocyclic chemistry Aromatic chemistry Oxatriazoles. In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Heterocyclic Chemistry. Fifth edition Organic chemistry. 2nd edition Hoboken: John Wiley & Sons, Incorporated The Nitro Group In Organic Synthesis	1997 1999 1999 1990 2011 2010 2010 2002 2008 2010 2012 2007 2003	13
	Articles originaux	Mesoionic Compounds An Unconventional Class of Aromatic Heterocycles. Resonance. Traité de chimie thérapeutique, volume 5 : principaux antifongiques et antiparasitaires, tome 2 : antiparasitaires. Chemistry and technology of cyanate ester resins. New five-membered ring heterocyclic compounds with antibacterial and antifungal activity Synthesis and Antimicrobial Studies of Pyrimidine Pyrazole Heterocycles	2006 2000 1994 2013 2014	5
	Articles « review »	Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry Short Course on Heterocyclic Chemistry Lecture 1. Introduction to Heterocyclic Chemistry. Aromaticity and Tautomerism, and Reactions of Heteroaromatic Rings with Electrophiles	2004 2003	2
Origine et historique nitro hétéroaryles pentagonaux	Livres et chapitres de livres	Synthèse de dérivés 5-nitroimidazoles à potentialités anti-infectieuses Traité de chimie thérapeutique. Volume 6, Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers Traité de chimie thérapeutique, volume 5 : principaux antifongiques et antiparasitaires, tome 2 : antiparasitaires Chimie organique tome 2 The Nitro Group In Organic Synthesis Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques. The Merck index: an encyclopedia of chemicals and drugs ninth edition Sterilisation and disinfection: Pharmaceutical monograph Antimicrobial drug resistance Nitroheterocycles. In: Approaches to Design and Synthesis of Antiparasitic Drugs	2007 2003 2000 1990 2001 1999 1976 2013 1984 1997	13

		Patient education guide to oncology drugs Cancer drug resistance Médecine tropicale	2004 2006 2012	
	Articles originaux	The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives The Relationship of Structure and Antibacterial Activity in the Nitrofurans Le traitement de la trypanosomiase africaine Synthesis and evaluation of novel 4-nitropyrrole-based 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial and anti-tubercular agents Comparative carcinogenicity of 5-nitrothiophenes and 5-nitrofurans in rats Antibacterial activity of chalcones, hydrazones and oxadiazoles against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Biological activity of modified and exchanged 2-amino-5-nitrothiazole amide analogues of nitazoxanide Cytotoxic evaluation of substituted benzaldehydes Microwave assisted synthesis of triazolothiadiazole analogues as anticancer and antibacterial agents New palladium(II) complexes of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones Synthesis and in vitro antiprotozoal activity of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives A 3-nitro triazole as a hypoxic cell sensitizer Synthesis of some N-substituted nitroimidazole derivatives as potential antioxidant and antifungal agents Inhibition of <i>Clostridium botulinum</i> by 5-Nitrothiazoles Synthesis and biological evaluation of substituted 4-arylthiazol-2-amino derivatives as potent growth inhibitors of replicating <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37RV Novel 3-Nitro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-Based Aliphatic and Aromatic Amines as Anti-Chagasic Agents Novel 3-Nitro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-Based Amides and Sulfonamides as Potential Antitrypanosomal Agents Novel 3-nitro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-based piperazines and 2-amino-1,3-benzothiazoles as antichagasic agents Novel 3-Nitrotriazole-Based Amides and Carbinols as Bifunctional Antichagasic Agents	1944 1950 1960 2013 1976 2012 2010 2014 2012 2003 2002 1983 2009 1977 2011 2011 2012 2013 2015	19
	Articles « review »	Nitroimidazoles for the treatment of TB: past, present and future. Biological Activities of Hydrazone Derivatives Les nitrofuranes Review Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms I.Mechanisms of action Hypoxic Radiosensitization: Adored and Ignored Resistance to Nitrofurans and Nitroimidazoles	2011 2007 2015 1993 2007 1984	6
Physico- chimie, contrôles, pharmaco- thérapie des	Livres et chapitres de livres	Heterocyclic Chemistry Traité de chimie thérapeutique. Vol. 6: Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques Traité de chimie thérapeutique. Vol. 5 T. 2: Principaux antifongiques et antiparasitaires Nitrohétérocycles. In: Approaches to Design and Synthesis of Antiparasitic Drugs Synthesis of essential drugs Imaging of hypoxia: tracer developments Structure and Physical-Chemical Properties of Nitroazoles. In: Nitroazoles: Synthesis, Structure and Applications	1999 2003 1999 2000 1997 2006 1999 2009	23

nitro- hétéroaryles pentagonaux		Essentials of organic chemistry: for students of pharmacy, medicinal chemistry and biological chemistry	2006	
		Chemical Properties and Reaction Mechanisms of Nitroimidazoles. In: Nitroimidazoles	1982	
		ractical aspects of computational chemistry: methods, concepts and applications	2009	
		The Search for new anticancer drugs	1992	
		Instrumentation for the Detection and Determination of Pesticides and their Residues in Foods	1964	
		Écologie	2005	
		New Developments in Medicinal Chemistry, Volume 1	2010	
		Lipophilicity in drug action and toxicology	1996	
		The organic chemistry of drug design and drug action	2014	
		Introduction to the pharmaceutical sciences. 1st ed	2007	
		European Pharmacopoeia	2002	
		Experimental chemotherapy. Volume II, Part I	1964	
		Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse (antibiotiques, antifongiques, antiviraux). In: Syllabus national belge de pharmacologie	1997	
		chemistry, mode of action, mechanisms of resistance, and clinical applications	2012	
		Influence of Tumor pH on Therapeutic Response. In: Cancer Drug Resistance	2006	
	Articles originaux	The Relationship of Structure and Antibacterial Activity in the Nitrofurans	1950	36
		Le traitement de la trypanosomiase africaine	1960	
		Biological activity of modified and exchanged 2-amino-5-nitrothiazole amide analogues of nitazoxanide	2010	
		Inhibition of Clostridium botulinum by 5-Nitrothiazoles	1977	
		Conformational analysis, electronic properties and molecular electrostatic potential of nitrofurans derivatives with antibacterial activity	2005	
		Synthesis and Spectral Properties of Hetaryl Monoazo dyes derived from 2-amino-5-nitrothiazole	2011	
		Electronic and physicochemical properties of selected nitrofurans: A theoretical study	2005	
		Molecular structure and relative proton and electron affinities of isomeric nitroimidazoles	1989	
		The Chemistry Of Heterocyclic Compounds, Thiazole And Its Derivatives	2009	
		Antiprotozoal Nitazoxanide Derivatives: Synthesis, Bioassays and QSAR Study Combined with Docking for Mechanistic Insight	2015	
		pKa, log Poct and HPLC Capacity Factor on a Porous Polymer Gel in the Study of a Series of 2-Benzamido-5-Nitrothiazoles. Quantitative Structure-Activity Relationships	1998	
		Nitazoxanide, a Potential Drug for Eradication of Helicobacter pylori with No Cross-Resistance to Metronidazole	1998	
		Nitazoxanide Cocrystals in Combination with Succinic, Glutaric, and 2,5-Dihydroxybenzoic Acid	2014	
		Electrochemical Properties and Biological Activity of Nitrofurans	1971	
		Reductive activation of nitroimidazoles in anaerobic microorganisms	1989	
		A Screen for and Validation of Prodrug Antimicrobials	2014	
		An Essential Type I Nitroreductase from Leishmania major Can Be Used to Activate Leishmanicidal Prodrugs	2013	
		Exploiting the Drug-Activating Properties of a Novel Trypanosomal Nitroreductase	2015	

	Trypanosoma cruzi: effect and mode of action of nitroimidazole and nitrofuran derivatives	2003	
	Nitazoxanide, tizoxanide and a new analogue [4-nitro-N-(5-nitro-1,3-thiazol-2-yl)benzamide; NTB] inhibit the growth of kinetoplastid parasites (Trypanosoma cruzi and Leishmania mexicana) in vitro	2009	
	Comparing the reduction of nitroimidazoles in bacteria and mammalian tissues and relating it to biological activity. Biochemical Pharmacology	1986	
	Topology and dynamics of the interaction between 5-nitroimidazole radiosensitizers and duplex DNA studied by a combination of docking, molecular dynamic simulations and NMR spectroscopy	2011	
	The selective toxicity of antimicrobial nitroheterocyclic drugs	1973	
	Inhibition of DNA synthesis by nitroheterocycles. I. Correlation with half-wave reduction potential	1979	
	A Comparative Study of the in Vitro Bacteriostatic Action of Some Simple Derivatives of Furan, Thiophene, and Pyrrole	1948	
	Electrochemical Reduction of 2-Nitroimidazole in Aqueous Mixed Medium	2007	
	Studies of genotoxicity and mutagenicity of nitroimidazoles: demystifying this critical relationship with the nitro group	2015	
	Structure and antischistosomal activity in the nitrofurylvinyl and the niridazole series. Noninterchangeability of the nitroheterocyclic rings	1974	
	Relationship between structure, conformation, and antischistosomal activity of nitroheterocyclic compounds	1970	
	Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity	2003	
	Properties, aromaticity, and substituents effects in poly nitro- and amino-substituted benzenes	2012	
	Effect of lipophilicity of nitroimidazoles on radiosensitization of hypoxic bacterial cells in vitro	1979	
	Relation between molecular electrostatic potential, several electronic properties and antibacterial activity of some synthetic furane derivatives	2006	
	Lowering of 5-nitroimidazole's mutagenicity: Towards optimal antiparasitic pharmacophore	2009	
	Structural modulation study of inhibitory compounds for ribonuclease H activity of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase	2012	
	Nitazoxanide is active against Clostridium difficile strains with reduced susceptibility to metronidazole	2011	
Articles « review »	Synthetic Nitroimidazoles: Biological Activities and Mutagenicity Relationships	2009	10
	Biodegradation of Nitroaromatic Compounds	1995	
	Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms I	1993	
	Lipophilicity Indices for Drug Development	2013	
	Significance of nitroimidazole compounds and hypoxia-inducible factor-1 for imaging tumor hypoxia	2009	
	Scintigraphic imaging of focal hypoxic tissue: development and clinical applications of ¹²³ I-IAZA	2002	
	Medicinal significance of nitroimidazoles: Some recent advances	2003	
	Aromaticity of monosubstituted derivatives of benzene. The application of out-of-plane ring deformation energy for a quantitative description of aromaticity	2006	
	Review on analytical method validation of nitroimidazoles	2014	
	Conference summary: the ninth international conference on the Chemical Modifiers of Cancer Treatment	1997	

Effets indésirables et toxicité	Livres et chapitres de livres	Traité de chimie thérapeutique. Vol. 5 T. 2: Principaux antifongiques et antiparasitaires Antiparasitaires Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques Resistance to Nitrofurans and Nitroimidazoles. In: Antimicrobial Drug Resistance chemistry, mode of action, mechanisms of resistance, and clinical applications Clinical infectious diseases: a practical approach	2000 1999 1984 2012 1999	5
	Articles originaux	Comparative carcinogenicity of 5-nitrothiophenes and 5-nitrofurans in rats Aerobic and Hypoxic Toxicity of a New Class of Mixed-Function Drugs Associating Nitroimidazoles and Chloroethylnitrosourea in Nitrosourea sensitive (Mer-) and -resistant (Mer+) Human Tumor Cells Biological activity of modified and exchanged 2-amino-5-nitrothiazole amide analogues of nitazoxanide	1976 1988 2010	2
	Articles « review »	Medicinal significance of nitroimidazoles: Some recent advances	2003	1
Nouveaux nitro-hétéroaryles pentagonaux	Livres et chapitres de livres	Cancer drug resistance The organic chemistry of drug design and drug action Synthese de derives 5-nitroimidazoles a potentialites anti-infectieuses Clinical infectious diseases: a practical approach	2006 2014 2012 1999	4
	Articles originaux	Expanded therapeutic potential in activity space of next-generation 5-nitroimidazole antimicrobials with broad structural diversity Novel 3-Nitro-1 H -1,2,4-triazole-Based Aliphatic and Aromatic Amines as Anti-Chagasic Agents Antiprotozoal Nitazoxanide Derivatives: Synthesis, Bioassays and QSAR Study Combined with Docking for Mechanistic Insight Structural modulation study of inhibitory compounds for ribonuclease H activity of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase Identification of Novel Inhibitors of <i>M. tuberculosis</i> Growth Using Whole Cell Based High-Throughput Screening New Method for Fast and Accurate Binding-site Identification and Analysis Development of novel pro-drugs to target cancer stem cells Structural and biochemical study on the inhibitory activity of derivatives of 5-nitro-furan-2-carboxylic acid for RNase H function of HIV-1 reverse transcriptase Novel pyrrole-containing progesterone receptor modulators Imidazole derivatives as possible microbicides with dual protection Synthesis of novel 4-nitropyrrole-based semicarbazide and thiosemicarbazide hybrids with antimicrobial and anti-tubercular activity Hypofractionated stereotactic radiotherapy with the hypoxic sensitizer AK-2123 (sanazole) for reirradiation of brain metastases: a preliminary feasibility report Effect of a hypoxic radiosensitizer, AK 2123 (Sanazole), on yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2013 2011 2015 2012 2012 2007 2016 2011 2004 2010 2014 2013 2001	13
	Articles « review »	Nitroimidazoles for the treatment of TB: past, present and future. Future Medicinal Chemistry Synthetic Nitroimidazoles: Biological Activities and Mutagenicity Relationships Chemical Biology & Drug Design: Special Thematic Issues on	2011 2009 2006	4

		a Molecular Armamentarium of Novel Chemical and Biological Medicines for the War on Disease and Innovative Technologies Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals	2016	
--	--	---	------	--

Deuxième partie :
**RAPPEL SUR LES HÉTÉROCYCLES AROMATIQUES
PENTAGONAUX**

AVANT-PROPOS

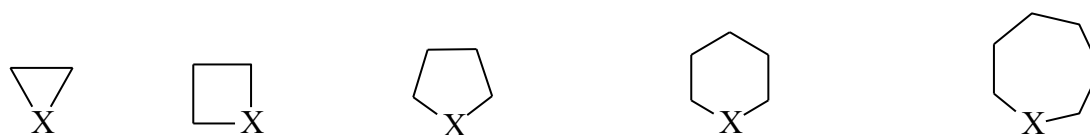
Les hétérocycles aromatiques constituent une vaste série chimique de composés organiques largement étudiés et utilisés dans les domaines de l'agriculture, de la médecine, de la chimie, de la biologie [18–20]. Ils interviennent en effet, en agriculture comme biocides ; du point de vue pharmacologique, ils ont des applications tant en médecine qu'en pharmacie et biochimie comme sensibilisants, réactifs, principes actifs [18, 19].

Parmi les hétéroaryles, ceux à cinq chaînons ont connu depuis le siècle passé un important développement du fait de leur intérêt pharmacologique : ils sont retrouvés pour leur part dans de nombreux composés naturels essentiels à la vie tels que les acides nucléiques, les acides aminés essentiels, l'hémoglobine ; et en tant que produits de synthèse, ils ont présenté d'excellentes propriétés pharmacothérapeutiques [18–20].

I.GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROARYLES PENTAGONAUX

I.1. Définitions - structures

Un hétérocycle est un système cyclique contenant au moins un hétéroatome par opposition au carbocycle dont le noyau est uniquement constitué par un enchaînement carbone-carbone [18, 20, 21]. Ce système cyclique peut avoir 3, 4, 5, 6, 7 sommets voire plus (**Figure 1**).



X = hétéroatome (O, N, S...)

Figure 1 : Structure générale des hétérocycles

Notons qu'il existe différents hétéroatomes pouvant intervenir dans les systèmes cycliques ; cependant, les plus fréquemment rencontrés dans les hétérocycles qui intéressent notre étude, sont l'oxygène (O), le soufre (S) et l'azote (N) [18, 20–22].

Il existe donc de nombreux hétérocycles connus à ce jour, différents par la taille de leur noyau, pouvant être monocycliques comme polycycliques. Il faut noter que les polycycles qui trouvent un intérêt en pharmacochimie sont constitués le plus souvent de monocycles à cinq voire à six sommets [23]. Parmi ces hétérocycles monocycliques, les composés aromatiques constituent le groupe le plus important avec des caractéristiques hautement spécifiques [22]. Historiquement, le terme « aromatique » a été rattaché au benzène et à ses analogues structuraux et ce en raison de leurs propriétés physico-chimiques caractéristiques [22]. Le concept d'aromaticité a, en effet, été suggéré par l'Allemand Hückel en 1931 après observation de la stabilité relative de ces molécules planes qui comportaient des doublets électroniques (électrons π) délocalisés et conjugués. Il mit alors en place une règle générale afin de déterminer le nombre d'électrons π requis dans un système cyclique pour une configuration aromatique stable [22]. Ainsi, la règle de Hückel établit que l'aromaticité est obtenue dans un système cyclique insaturé, conjugué et plan contenant $4n + 2$ électrons délocalisables π où n représente le nombre de cycles [20–22]. Dès lors, dans les monocycles plans tels que le benzène, la règle de Hückel est appliquée pour six électrons π conjugués.

Les hétérocycles monocycliques aromatiques encore appelés composés hétéroaromatiques ne dérogent pas à cette règle puisque l'aromaticité ou

l'hétéroaromaticité leur est conférée par la capacité, selon le cas de l'hétéroatome, à impliquer par délocalisation, son doublet électronique libre dans la conjugaison. Ceci s'observe surtout avec les hétérocycles pentagonaux. [18, 19, 21, 23]

De ce qui précède, nous relevons que les hétéroaryles pentagonaux encore appelés hétérocycles aromatiques pentagonaux sont, du point de vue de leur constitution chimique, des monocycles à cinq chaînons dont au moins l'un des sommets est occupé par un hétéroatome et qui répondent pour leur caractère hétéroaromatique à la règle de Hückel. (Figure 2)

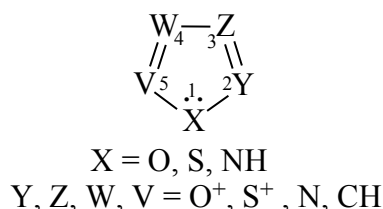


Figure 2 : Structure générale des hétéroaryles pentagonaux

I.2. Nomenclature

En chimie des hétérocycles, l'on distingue deux types de nomenclatures que sont la nomenclature triviale et la nomenclature systématique [20, 21].

I.2.1. Nomenclature triviale

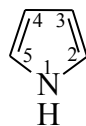
La nomenclature triviale consacrée par l'usage confère à chaque composé un nom trivial. Elle ne donne aucune information sur la constitution structurale de la molécule. Le furane, le thiophène, le pyrrole et le pyrazole sont des exemples d'appellation ancienne (Figure 3). [20, 21]



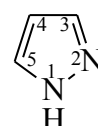
Furane



Thiophène



Pyrrole



Pyrazole

Figure 3 : Structure et nom trivial de quelques hétérocycles pentagonaux

I.2.2. Nomenclature systématique

La nomenclature systématique tient compte du nom chimique du composé et donne de ce fait toutes les informations sur la structure de la molécule, qui peut dès lors en être déduite. Aussi, les noms qui en découlent ont-ils tendance à être longs. [20, 21]

Pour palier à ce problème, l'Union Internationale de Chimie pure Appliquée (UICPA) a fait de nombreux efforts au cours de ces dernières années afin de systématiser la nomenclature des composés hétérocycliques. Ainsi, les règles qui en découlent sont applicables à tous les cas et tiennent compte de :

- ✓ la nature et la position du ou des hétéroatomes qui déterminent le préfixe en nomenclature systématique
- ✓ la taille du cycle et de son degré d'insaturation dont procède le suffixe du nom systématique des composés. [20, 21]

En ce qui concerne les hétéroaryles pentagonaux, la taille du cycle est connue d'emblée et fixée à cinq sommets ; de plus, l'aromaticité leur confèrent une insaturation complète. Par suite, le suffixe proposé par la nomenclature systématique est « -ole ». Quant aux préfixes, seront utilisés les termes:

- ✓ « aza- » lorsque l'hétéroatome est l'azote (le « a » final peut être éludé),
- ✓ « oxa- » lorsque l'hétéroatome est l'oxygène
- ✓ « thia- » avec le soufre comme hétéroatome. [20, 21]

Ces termes peuvent être associés, lorsqu'il y a plusieurs hétéroatomes, en nommant par ordre de priorité : l'oxygène puis le soufre et enfin l'azote. Ils peuvent de plus, être précédés de particules indiquant la présence de deux ou plusieurs hétéroatomes identiques (di, tri, tétra) et en précisant la position relative de deux hétéroatomes (iso pour les positions 1,2 ; imi pour les positions 1,3). [20, 21]

À titre d'exemples, nous citons (**Figure 4**):

- ✓ l'oxole qui est le nom systématique du furane,
- ✓ l'imidazole pour le 1,3-diazole,

- ✓ l'isoxazole pour le 1,2-oxazole,
- ✓ le 1,2,3- triazole.

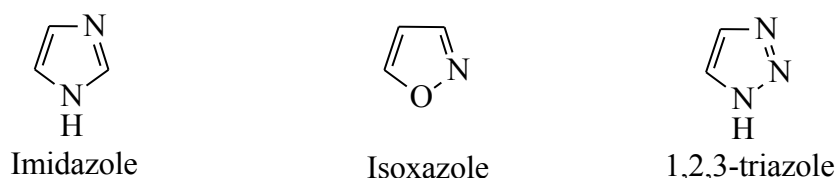


Figure 4 : Structure et nom systématique de quelques hétérocycles pentagonaux

I.3. Caractéristiques structurales

I.3.1. Caractéristiques structurales : concept d'aromaticité et stabilité

Le concept d'aromaticité a été initialement élaboré sur observation et description du benzène puis appliqué aux hétérocycles. Aussi, pour une meilleure compréhension de la genèse et de la nature électronique des systèmes hétéroaromatiques, nous faut - il décrire de prime abord l'aromaticité dans leurs précurseurs carbocycliques et particulièrement dans le benzène. [18, 22, 24, 25]

I.3.1.1. Benzène : aromaticité et stabilité

Le benzène, isolé en 1825 par Faraday (**Figure 5**), est le plus simple des composés aromatiques connus à ce jour [18, 21, 22, 25, 26].



Figure 5 : Photographie de Faraday, découvreur du benzène [27]

Ses propriétés physicochimiques exceptionnelles lui ont valu d'être au centre de nombreuses études à l'origine de plusieurs théories qui ont conduit au concept de l'aromaticité [18, 21, 22, 25, 26].

Il s'agit d'un hydrocarbure insaturé dont la formule chimique, C_6H_6 , a été mise en évidence sur la base de sa composition élémentaire et de la détermination de sa masse moléculaire relative. En 1865, Kekulé (**Figure 6**) proposa une structure cyclique du benzène, le cyclohexa-1,3,5-triène, dans laquelle les atomes de carbone étaient liés alternativement par des doubles liaisons et des liaisons simples (**Figure 7**). [18, 21, 22, 25, 26]

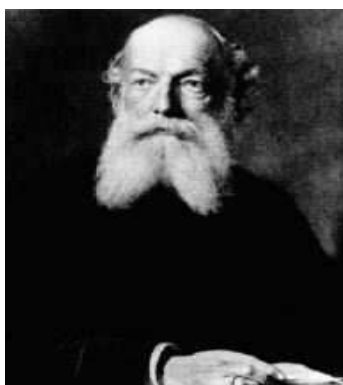


Figure 6 : Photographie de Kékulé [26]

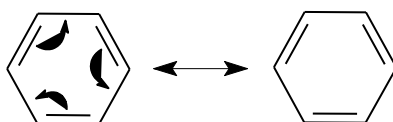


Figure 7: Représentation de Kékulé de la structure électronique du benzène [26]

Cette structure hypothétique, proche de celle que nous connaissons actuellement, illustre bien la notion de conjugaison des électrons dans le benzène. De plus, elle fut établie géométriquement par la suite en 1928 par diffraction de rayons X : le benzène présente alors un squelette carboné hexagonal et plan dans lequel les liaisons Carbone– Carbone (C – C) et Carbone – Hydrogène (C – H) doivent correspondre à des longueurs bien déterminées (**Figure 8**). [18, 21, 22, 25, 26].

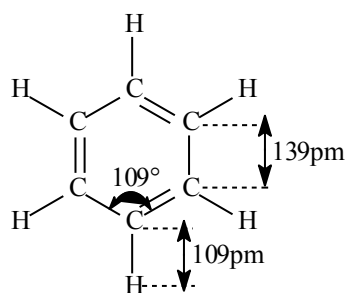


Figure 8 : Structure géométrique du benzène [26]

Ainsi, cette molécule est plane et son plan est donc un plan de symétrie pour la densité électronique.

Quatre ans plus tard, Hückel (**Figure 9**) mis en œuvre à partir de ces évidences, la méthode des orbitales moléculaires permettant d'établir que chaque atome de carbone dans la molécule du benzène participe formellement à la liaison avec ses quatre orbitales atomiques, chacune étant occupée par un électron. [18, 21, 22, 25, 26]



Figure 9 : Photographie de Hückel, inventeur de la théorie des orbitales moléculaires [28]

Trois de ses orbitales sont hybridées sp^2 et dans le même plan. Ces orbitales atomiques recouvrent les orbitales similaires des carbones adjacents ou les orbitales s des hydrogènes ; ce qui permet d'aboutir à l'enchaînement de six liaisons C – C et six liaisons C – H. Les orbitales moléculaires et les liaisons ainsi formées sont appelées respectivement s -orbitales et s -liaisons. Le quatrième électron des atomes de carbone est localisé sur une orbitale p qui est perpendiculaire au plan de la chaîne (**Figure 10**).

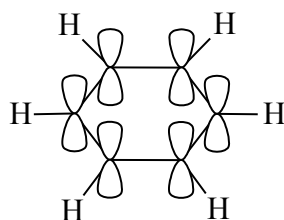


Figure 10 : Représentation des orbitales moléculaires du benzène [18]

Dans le benzène, les orbitales p ne se contentent pas seulement de se recouvrir pour former les doubles liaisons comme l'a suggéré la représentation classique de Kékulé mais chaque p -orbite a un chevauchement égal avec ses deux orbitales p voisins de sorte que les 6 électrons p ou électrons π forment un nuage électronique délocalisé et également distribué appelé sextet aromatique (**Figure 11**). [18, 21, 22, 25, 26]



Figure 11 : Structure réelle du benzène – représentation du sextet aromatique [26]

De ce phénomène de délocalisation électronique permanente du benzène appelé résonance découle la stabilisation thermodynamique supplémentaire apportée au benzène. En effet, la délocalisation des électrons crée un abaissement de l'énergie interne du benzène. Cette réduction d'énergie est appelée énergie de résonance. Elle correspond à la différence d'énergie entre les énergies du cyclohexa-1,3,5-triène (hypothétique) et du benzène (molécule réelle) et mesure l'accroissement de la stabilité qu'acquiert le benzène du fait de son aromaticité. Le benzène est donc une molécule aromatique très stable. [18, 21, 22, 25, 26]

De ce qui précède, Hückel a énoncé une série de règles issues de l'application de la mécanique ondulatoire au système chimique cyclique pour expliquer la structure particulière du benzène et l'importance du système à six électrons. Ces règles peuvent se résumer en ceci : un système plan monocyclique ayant $4n + 2$ électrons délocalisables (6 électrons π pour les monocycles) possède une stabilité notable

(caractère aromatique) et ces électrons sont délocalisés. Elles énoncent de ce fait le concept d'aromaticité selon Hückel et permettent de le généraliser aux autres systèmes cycliques et hétérocycliques qui répondent à ses critères. [18, 21, 22, 25, 26]

I.3.1.2. Extension du caractère aromatique aux hétérocycles pentagonaux

Dans les hétérocycles pentagonaux dits hétéroaromatiques, une difficulté apparaît dans l'application du concept d'aromaticité. En effet, ces systèmes, malgré le fait qu'ils remplissent de façon générale les critères d'aromaticité, c'est-à-dire sont des composés monocycliques plans et dont les atomes de la chaîne structurale sont hybridés sp^2 , ne semblent posséder à première vue que quatre électrons π (**Figure 2**). Ils ne semblent donc pas remplir la règle de Hückel qui exige un sextet aromatique c'est-à-dire six électrons π délocalisés dans les systèmes monocycliques. Cependant, des études ont montré que l'hétéroatome est hybridé sp^3 et possède un doublet électronique libre dans l'orbitale p restante, perpendiculaire au plan du cycle, qui complète le sextet aromatique. Il participe de ce fait, à l'aromaticité des hétéroaryles pentagonaux et est appelé « *pyrrole – like* », car ce phénomène a été premièrement décrit avec l'azote du pyrrole. Ainsi, de ce qui précède, les hétéroaryles pentagonaux sont dits pseudoaromatiques contrairement au benzène qui est aromatique. Les « *pyrrole – like* » sont le N, O et S. [18, 19, 22, 24]

Il convient de remarquer toutefois, que ce ne sont pas tous les hétéroatomes des hétéroaryles pentagonaux qui impliquent leur doublet électronique dans le sextet aromatique. Il existe des hétéroatomes qui ne donnent qu'un seul électron dans le sextet au contraire des *pyrrole – like* : il s'agit des « *pyridine – like* », du nom de la pyridine dans laquelle ils ont été observés premièrement. Ce sont le N sp^2 , le sulfonium S^+ et l'oxonium O^+ . Notons que l'azote peut être *pyrrole – like* comme *pyridine – like*. Lorsqu'il est *pyrrole-like*, il est le plus souvent sous forme d'azote secondaire N-R où R peut être l'hydrogène (H). [18, 19, 22, 24]

Ces deux notions sont très importantes et permettent de comprendre et de confirmer l'existence des hétérocycles aromatiques à deux ou plusieurs atomes.

En effet, les hétéroatomes *pyrrole – like* sont de nature électrodonneur et ne peuvent donc pas être associés dans les hétéroaryles pentagonaux afin de ne pas perturber l'aromaticité de ces composés. Ainsi, l'existence des composés aromatiques à cinq chaînons et à deux ou plusieurs hétéroatomes s'explique par l'association des hétéroatomes *pyrrole – like* avec les *pyridine – like*, qui sont plutôt électroattracteurs et qui ne perturbent pas l'aromaticité. Dès lors, le remplacement de deux ou plusieurs groupements CH dans les hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome par les *pyridine – like* est possible avec rétention de l'aromaticité. On admet donc que les composés hétérocycliques aromatiques à deux et plus hétéroatomes dérivent de leurs analogues à un hétéroatome. De plus, les hétéroaryles pentagonaux contenant à la fois des hétéroatomes « *pyridine – like* » et N « *pyrrole – like* » sont appelés azolés.

À l'instar du benzène, les hétéroaryles pentagonaux sont pour la plupart des composés stables du fait de leur caractère aromatique qui conditionnent aussi leurs réactivités. [18, 19, 22, 24]

I.3.2. Classification chimique et structures des hétéroaryles pentagonaux

Les hétéroaryles pentagonaux sont classés d'une façon générale en fonction de la nature, du nombre et de la position des hétéroatomes intervenant dans leurs structures [21, 23, 24].

I.3.2.1. Classification en fonction de la nature des hétéroatomes

I.3.2.1.1. Hétéroaryles pentagonaux comportant des hétéroatomes identiques

Les hétéroaryles pentagonaux se distinguent en hétérocycles aromatiques à cinq chaînons oxygénés, soufrés et azotés selon que l'hétéroatome est respectivement l'oxygène, le soufre et l'azote. Il s'agit :

- ✓ du furane et ses dérivés oxygénés (**Figure 12**),

- ✓ du thiophène et ses dérivés soufrés (**Figure13**)
- ✓ du pyrrole et ses dérivés azotés (**Figure 14**).

- Furane et ses dérivés oxygénés

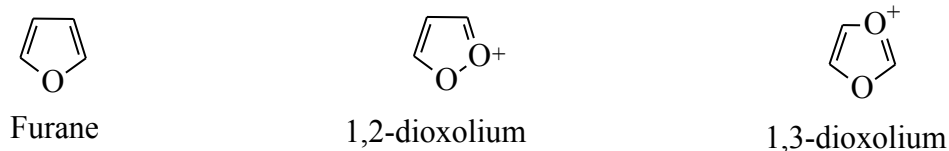


Figure 12 : Structures du furane et de ses dérivés oxygénés monocycliques aromatiques

- Thiophène et ses dérivés soufrés

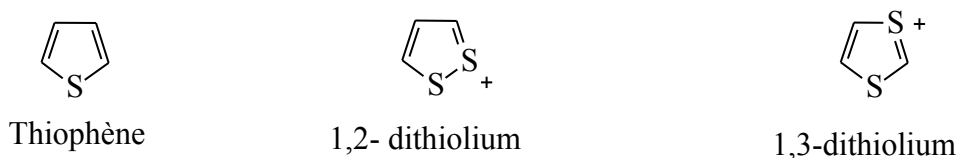


Figure 13 : Structures du thiophène et de ses dérivés soufrés monocycliques aromatiques

- Pyrrole et ses dérivés azotés encore appelés azolés neutres

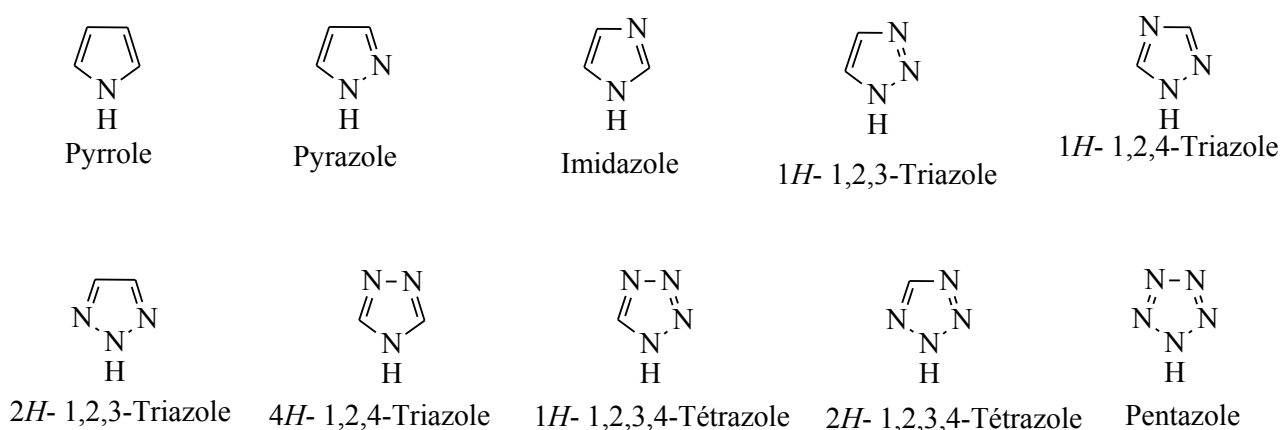


Figure 14 : Structures du pyrrole et de ses dérivés azotés monocycliques aromatiques

Il convient de relever que lorsque les hétéroatomes dans les composés hétérocycliques pentagonaux ne sont restreints qu'à l'oxygène ou au soufre, alors les

systèmes aromatiques qui en découlent ne sont restreints qu'aux cations car il ne peut avoir qu'une association *pyrrole – like* et *pyridine – like*, tout en sachant que les hétéroatomes oxygène et soufre *pyridine – like* sont de nature cationique **Figures 12 et 13**).

Par ailleurs, il existe des hétéroaryles pentagonaux qui présentent dans leurs structures respectives deux ou plusieurs hétéroatomes de nature différente. [21, 23, 24]

I.3.2.1.2. Hétéroaryles pentagonaux comportant des hétéroatomes différents

Les combinaisons d'hétéroatomes le plus souvent rencontrées sont azote –oxygène (**Figure 15**) et azote - soufre (**Figure 16**) de sorte que les hétéroaryles pentagonaux appartiennent pour la majorité à la série des azolés.

- Dérivés azolés du furane ou azafuranes

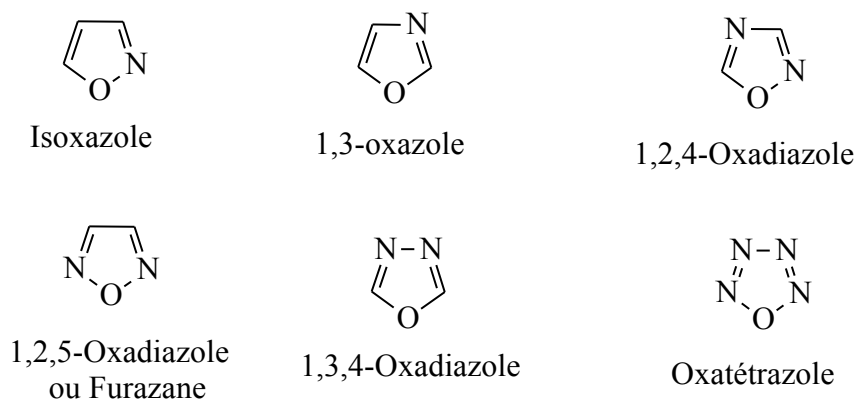


Figure 15 : Structures des azafuranes

- Dérivés azolés du thiophène ou azathiophènes

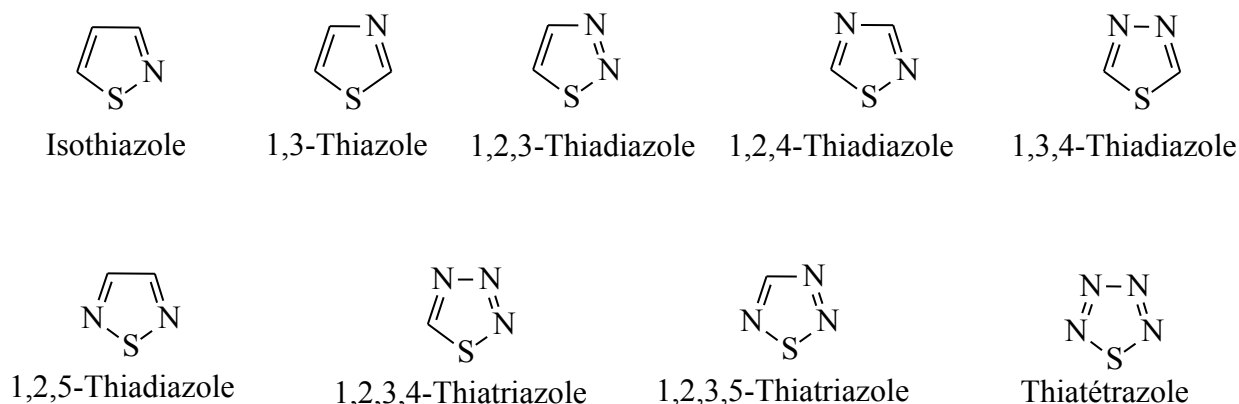


Figure 16 : Structures des azathiophènes

Remarque : les composés 1,2,3-oxadiazole et oxatriazoles ne sont pas connus car bien qu'étant décrits comme des systèmes aromatiques, ils sont instables sous forme cycliques et sont retrouvés, par effet de tautomérie de valence, sous forme d'azide-alkylaldéhydes (**Schéma 1**) [19, 24, 29]. La tautomérie de valence peut être définie comme l'inter-conversion des formes isomères sans aucun accompagnement de réarrangement ni de transfert de protons [24].

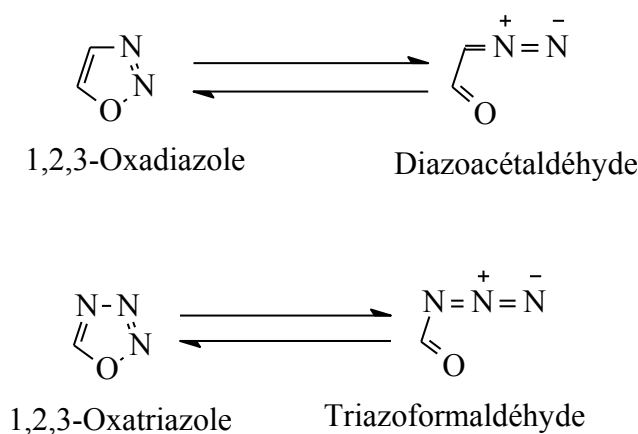


Schéma 1 : Effets de la tautomérie de valence sur certains azafuranes

Par ailleurs, les hétéroaryles pentagonaux comportant l'association oxygène - soufre sous forme cationique sont aussi signalés (**Figure 17**).

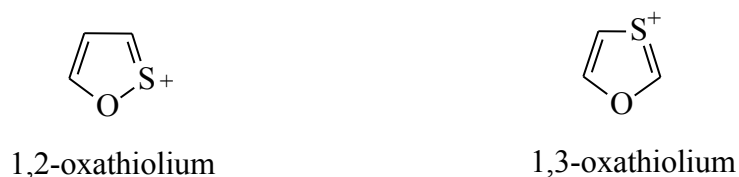


Figure 17 : Structures des hétéroaryles pentagonaux comportant l'oxygène et le soufre

De plus, l'on n'observe des hétérocycles pentagonaux à caractère aromatique comprenant la triple association oxygène, soufre et azote, qu'avec des monocycles qui comptent une conjugaison exocyclique carbonyle. Celle-ci, en effet, favorise la délocalisation électronique au sein du noyau hétérocyclique par le phénomène de mésomérie (Schémas 2 et 3).



Schéma 2 : Structure du 1,3,4-oxathiazol-2-one

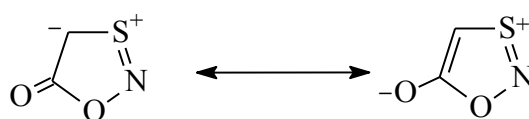


Schéma 3 : Structure du 1,2,3-oxathiazolium-5-olate

Ainsi, les conjugaisons exocycliques de type carbonyle voire thione étendent-elles le nombre des composés aromatiques pentagonaux possibles en convertissant les systèmes cationiques en des composés neutres par substitution portant sur un carbone d'un anion oxygène ou soufre.

Ces conjugaisons donnent lieu à deux groupes de structures chimiques en fonction de la position du carbone impliqué dans la substitution [21, 23, 24] :

- ✓ Lorsque la substitution porte généralement sur le carbone 2 (cas du **Schéma 2**) ou 3 de l'hétéroaryle pentagonal sous forme cationique, l'on obtient une structure dans laquelle les charges positive et négative s'annulent formellement et qui, de ce fait, peut être représentée en tant que composé carbonylé ou thione. Dans ces composés, l'aromaticité est parfaitement conservée et est illustrée par les phénomènes de tautomérie. Quelques exemples d'hétéroaryles pentagonaux appartenant à ce groupe sont cités ci-après (**Figure 18**).

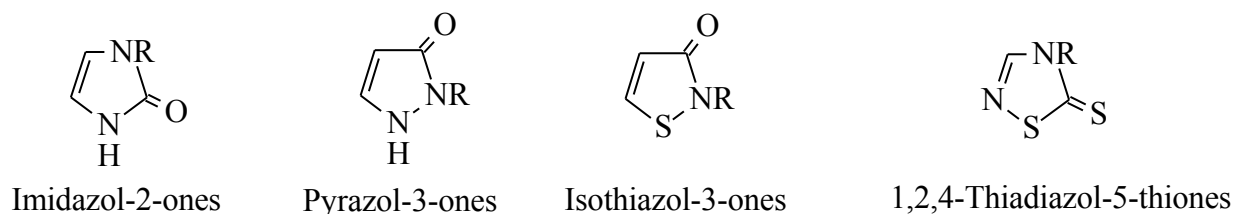


Figure 18 : Exemples d'hétéroaryles pentagonaux carbonylés et thiones

- ✓ Lorsque la substitution porte sur le carbone 4 voire le carbone 5 du cation de l'hétéroaryle pentagonal, l'on aboutit à un hétérocycle dipolaire qui ne peut être représenté par une structure neutre (**Schéma 3**). Ce type de système exocyclique donnant lieu à de telles formes est appelé composé mésoionique [19, 24, 30].

I.3.2.1.3. Cas particuliers des systèmes mésoioniques

Les composés mésoioniques sont des types distincts d'hétérocycles qui appartiennent à la classe de composés non benzénoïdes aromatiques par contraste avec les hétéroaryles pentagonaux décrits jusque là, qui sont considérés comme des dérivés du benzène par remplacement du groupe CH=CH. Les composés mésoioniques sont très différents structurellement des composés benzénoïdes mais remplissent tout de même les critères d'aromaticité. [19, 24, 30]

Le terme « mésoionique » est une association des termes « mésomérie » et « ionique » élaborée pour désigner l'état ionique particulier observé dans l'ensemble des formes mésomères d'un système hétéroaryle pentagonal. Il a été introduit pour la première fois par les scientifiques Baker et Ollis en 1949 afin de décrire la structure du dérivé stable du 1,2,3-oxadiazole, le N-phénylsyndone (N-phényl-1,2,3-oxadiazolium) comme un hybride de résonance de structures résonnantes dipolaires (Schéma 4). [19, 24, 30]

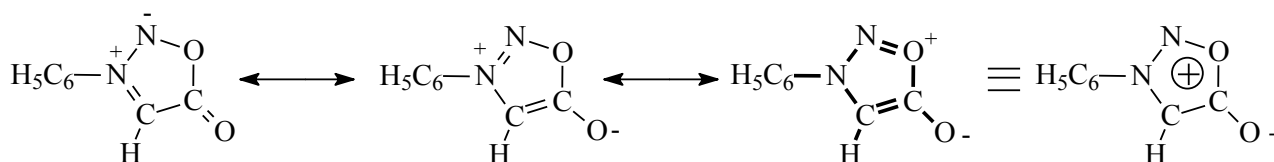
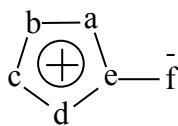


Schéma 4 : Structures résonnantes du N-phénylsyndone [19]

Étendu originellement aux hétéroaryles pentagonaux et hexagonaux qui ne pouvaient être représentés de manière satisfaisante par aucune structure covalente, le terme mésoionique a été restreint aux seuls hétéroaryles pentagonaux. Ainsi un hétérocycle mésoionique est « un hétérocycle pentagonal qui ne peut être représenté de manière satisfaisante par aucune structure covalente ou polaire et qui possèdent un sextet d'électrons en association avec les cinq atomes compris dans la chaîne ». [19, 30]

Les hétérocycles mésoioniques peuvent être représentés par une formule générale dans laquelle la chaîne hétérocyclique supporte une charge positive qui est équilibrée par une charge négative partielle portée par un atome ou un groupe d'atomes exocycliques liés de manière covalente à un carbone du cycle (Figure 19). Ils peuvent être, de ce fait, considéré comme des sels internes dans lesquelles un groupe fonctionnel rattaché à la chaîne hétérocyclique principale peut supporter une charge négative.



a, b, c, d, e, f = atome de carbone,
groupe d'atomes dérivés du carbone,
hétéroatome

Figure 19 : Structure générale des composés mésoioniques

Notons que ces composés permettent l'introduction de substituants électrophiles sur le noyau hétérocyclique par cycloaddition en donnant les dérivés hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome correspondants [19].

I.3.2.2. Classification en fonction du nombre et de la position des hétéroatomes

Les hétéroaryles pentagonaux peuvent être également classés en tenant compte du nombre puis de la position de leurs hétéroatomes. Cette classification ne prend pas en compte les hétéroaryles avec une liaison exocyclique.

Dès lors, nous distinguons les groupes qui suivent :

- ✓ les hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome (**Figure 3**), il s'agit du furane, du thiophène et du pyrrole ;

- ✓ les hétéroaryles pentagonaux à deux hétéroatomes en positions 1,2 ou 1,3 dans le groupe desquels l'on retrouve
 - les diazoles caractérisés par la présence de deux azotes au sein de l'hétérocycle pentagonal. Il s'agit du 1,2-diazole ou pyrazole et du 1,3-diazole ou imidazole (**Figure 14**).
 - les oxazoles (**Figure 15**)
 - les thiazoles (**Figure 16**)
 - les dioxoliums (**Figure 12**)
 - les dithioliums (**Figure 13**)

- les oxathioliums (**Figure 17**)
- ✓ les hétéroaryles pentagonaux à plus de deux hétéroatomes, c'est-à-dire à trois, quatre et cinq hétéroatomes
 - les hétéroaryles à cinq chaînons et à trois hétéroatomes dont les plus fréquemment rencontrés sont les triazoles (**Figure 14**), les oxadiazoles (**Figure 15**) et les thiadiazoles (**Figure 16**). Dans ces systèmes, les positions occupées par les hétéroatomes peuvent être dans les combinaisons suivantes 1,2,3 - 1,2,4 – 1,2,5 et 1,3,4 ;
 - les hétéroaryles à cinq sommets et à quatre hétéroatomes avec le tétrazole (**Figure 14**), les thiatriazoles (**Figure 16**). Dans ces systèmes, il n'ya que deux combinaisons de positions possibles pour les hétéroatomes qui sont 1,2,3,4 et 1,2,3,5.
 - Les hétéroaryles pentagonaux à cinq hétéroatomes qui sont le pentazole (**Figure 14**), l'oxatétrazole (**Figure 15**) et le thiatétrazole (**Figure 16**).

I.3.2.3. Classification en fonction de la présence du groupement nitro

Les hétéroaryles pentagonaux peuvent porter un groupement nitro (NO₂) dont la présence a déterminé sur le plan thérapeutique une nouvelle famille de molécules médicamenteuses [31].

Sur le plan chimique, nous différencions donc les hétéroaryles pentagonaux naturels ou synthétiques nitrés en diverses positions, de ceux qui ne sont pas substitués par le nitro. Ces derniers sont tous les hétéroaryles précités ci-dessus. Les hétéroaryles pentagonaux nitrés sont (**Figure 20**) :

- ✓ les hétéroaryles pentagonaux nitrés à un hétéroatome : ce sont essentiellement
 - les 4-nitropyrroles
 - les 5-nitrofuranes
 - les 5-nitrothiophènes.

- ✓ les hétéroaryles pentagonaux nitrés à deux hétéroatomes : il s'agit de
 - N-nitropyrazoles et 3-nitropyrazoles
 - 2 et 5-nitroimidazoles
 - 5-nitrothiazoles
 - 4-nitroisoxazoles

- ✓ les hétéroatomes pentagonaux nitrés à trois hétéroatomes : un seul type de dérivés est cité les 3-nitro-1,2,4-triazoles.

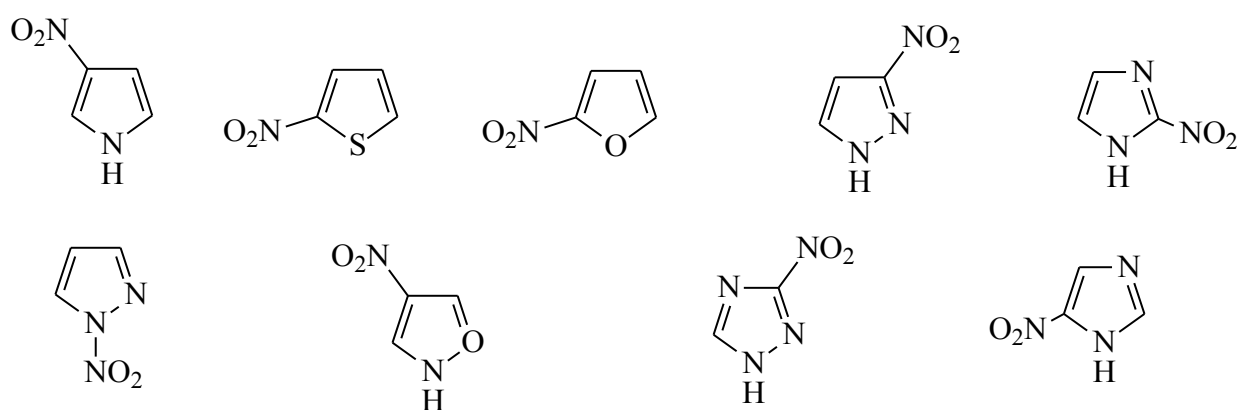


Figure 20 : Structures générales des nitrohétéroaryles pentagonaux

II. RÉACTIVITÉS ET PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DES HÉTÉROARYLES PENTAGONAUX : L'ESSENTIEL

II.1. Définitions

La réactivité chimique d'un composé est son aptitude à répondre à tout changement chimique auquel il est soumis par une réaction chimique [32]. Quant à ses propriétés chimiques, il s'agit de l'ensemble des caractères chimiques conférés par sa nature et sa structure chimiques qui influent sur sa réactivité chimique.

La réactivité chimique est donc fortement liée et dépendante des propriétés chimiques intrinsèques du composé. Elle permet de prévoir l'ensemble des réactions qui, non

seulement conservent le caractère chimique du composé mais aussi, permettent l'introduction de modulateurs importants influençant les activités biologiques d'un système ainsi que les dispositions à prendre pour mener à bien ces réactions. La réactivité et les propriétés chimiques d'un composé sont de ce fait, deux notions indissociables et importantes à aborder surtout en ce qui concerne les hétéroaryles pentagonaux dont l'aromaticité, le cycle à cinq chaînons et la présence d'hétéroatome(s) leur confèrent des caractères chimiques particuliers [18, 21, 24, 26, 33].

II.2. Caractéristiques chimiques communes aux hétéroaryles pentagonaux

D'une manière générale, les noyaux hétérocycliques aromatiques se distinguent de leurs homologues saturés par trois caractères qui sont [21]:

- ✓ les propriétés habituelles de l'hétéroatome y sont atténuées ;
- ✓ la stabilité y est plus grande du fait de la résonance. Celle-ci explique la tendance préférentielle des composés aromatiques aux substitutions qui conservent le caractère intrinsèque du cycle c'est-à-dire son aromaticité tandis que les réactions d'addition le détruisent [26] ;
- ✓ la réactivité particulière caractérisée par une aptitude aux substitutions électrophiles. Il s'agit de la réactivité par excellence des composés aromatiques car ceux-ci possédant des électrons π fortement dépolarisables sont favorables à tout remplacement d'hydrogène par des groupements chimiques ayant un atome à caractère électrophile ou possédant une véritable déficience électronique [26].

De manière particulière, les caractéristiques chimiques des hétéroaryles sont influencées par trois grands paramètres que sont la taille du cycle, l'aromaticité ainsi que le type et le nombre des hétéroatomes [24, 34].

II.2.1. Influence de la taille du cycle

La taille du noyau d'un hétéroaryle joue un rôle primordial dans le type d'hétéroatome intervenant en premier lieu dans le système cyclique. En effet, dans les hétéroaryles hexagonaux benzénoïdes, le CH du benzène est remplacé par un hétéroatome *pyridine – like* électroattracteur tandis que dans les hétéroaryles pentagonaux benzénoïdes, le groupement CH=CH du benzène est remplacé par un hétéroatome plutôt *pyrrole – like* et électrodonneur. Ces deux remplacements interviennent différemment selon qu'on se retrouve dans un système hexagonal ou pentagonal, afin de conserver dans les hétéroaryles dérivés, le caractère aromatique observé dans le benzène. De plus pour la même raison, tous les hétéroatomes introduits à la suite du premier dans les systèmes pentagonaux sont de type *pyridine – like* mais restent *pyridine – like* dans les hétéroaryles hexagonaux. [21, 24]

II.2.2. Influence de l'aromaticité

L'aromaticité influence de façon majeure la réactivité, la stabilité et les propriétés physicochimiques des hétéroaryles pentagonaux. Cette influence est corrélée au degré d'aromaticité qui varie d'un hétéroaryle à un autre. Ainsi, le thiophène est plus aromatique que le pyrrole, qui l'est plus que le furane (**Figure 21**). [34]

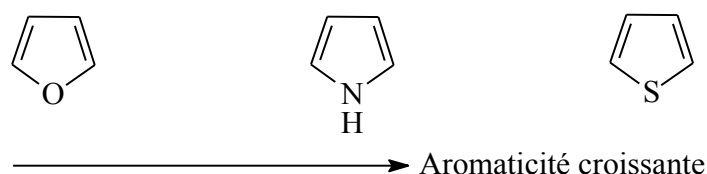


Figure 21 : Ordre d'aromaticité dans les hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome

Ceci semble être lié non seulement au type d'hétéroatome présent dans le cycle mais aussi à son électronégativité. L'aromaticité est donc dans ces composés, une valeur quantitative dont l'index peut être mesuré par diverses méthodes telles que la

spectroscopie RMN et ce par l'exploitation de l'enrichissement électronique de la zone aromatique. [18, 19, 24]

Ceci illustre bien la notion de pseudoaromaticité dans ces systèmes.

De manière pratique, nous pouvons citer quatre effets principaux exercés par le degré d'aromaticité sur la réactivité hétéroaromatique et les propriétés physiques de ces systèmes en l'occurrence sur leur structure chimique. Ce sont :

1. la tendance à donner des produits de substitutions plutôt que ceux d'addition est favorisée avec l'augmentation de l'aromaticité;
2. les états de transition réactionnels cycliques sont défavorisés par la force de l'aromaticité;
3. la structure tautomérique est très influencée par le degré d'aromaticité ;
4. la facilité à initier des réactions unimoléculaires est défavorisée par la force de l'aromaticité.

Ainsi, l'aromaticité impacte - elle significativement la réactivité chimique des hétéroaryles pentagonaux tout en agissant sur leurs propriétés physicochimiques à savoir la stabilité thermodynamique, la planéité géométrique, les liaisons cycliques non localisées [24].

II.2.3. Influence des hétéroatomes

La présence des hétéroatomes dans les hétéroaryles pentagonaux a des conséquences majeures sur la réactivité chimique des composés. Aussi, dérivent-elles de deux principaux facteurs relatifs notamment au type et à la nature de l'hétéroatome ainsi qu'au nombre et à leurs positions respectives au sein des hétéroaryles. [33, 34]

II.2.3.1. Influence des hétéroatomes en fonction du type et de la nature des hétéroatomes

La nature des hétéroatomes impliqués dans le noyau des hétéroaryles pentagonaux joue un grand rôle dans la réactivité chimique de ceux-ci de par l'électronégativité

des éléments atomiques. De fait, l'électronégativité a un impact sur l'index d'aromaticité qui lui-même intervient directement sur la réactivité chimique des composés. Cet impact se traduit par le fait que l'électronégativité est inversement proportionnelle au degré d'aromaticité. Ainsi, l'oxygène est le plus électronégatif des trois hétéroatomes étudiés suivi par l'azote puis le soufre ($O > N > S$), ce qui inverse l'ordre d'aromaticité dans le furane, le pyrrole et le thiophène (**Figure 22**): le thiophène est plus aromatique que le pyrrole qui l'est plus que le furane (thiophène > pyrrole > furane). [19]

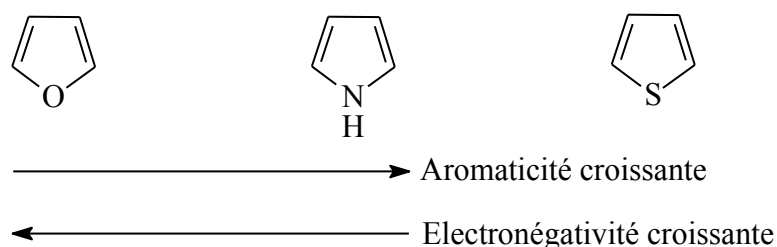


Figure 22 : Corrélation entre les ordres d'aromaticité et d'électronégativité dans les hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome

De même, le type d'hétéroatomes présents dans le noyau aromatique des hétéroaryles pentagonaux impacte leur réactivité chimique. En effet, les hétéroatomes *pyridine – like* plutôt électroattracteurs, ont tendance à défavoriser les substitutions électrophiles au profit des substitutions et additions nucléophiles. Au contraire, les hétéroatomes *pyrrole – like* plutôt électrodonneurs, orientent la réactivité chimique vers les substitutions électrophiles. [33, 34]

De plus, le type d'hétéroatome influence également les propriétés chimiques des hétéroaryles pentagonaux à savoir leur force d'acidité pKa et leur protonation. Ceci s'observe surtout avec les azolés et spécifiquement avec le type d'atome d'azote dans ceux-ci. De fait, le pyrrole dont le pKa est évalué à -4 est très acide à cause de la seule présence du N *pyrrole – like* et toute protonation sur celui-ci ou sur la chaîne carbonée entraîne une perte d'aromaticité. Cependant, l'ajout d'un N *pyridine – like* augmente le pKa donc diminue la force d'acidité du dérivé obtenu et cet atome

d'azote se prête volontiers à la protonation sans dénaturation de l'aromaticité. Toutefois, cette observation reste relative car la valeur du pKa est influencée négativement par le nombre et la position des hétéroatomes de type *pyridine – like* azoté. [34]

Il convient aussi de noter que la présence des hétéroatomes O et S *pyrrole – like* diminue drastiquement le pKa dans les homologues azafuranes et azathiophènes correspondants [34].

II.2.3.2. Influence des hétéroatomes en fonction du nombre et de la position des hétéroatomes

Il faut rappeler au préalable que seuls les hétéroatomes de type *pyridine – like* voient leur nombre augmenté au fur et à mesure des substitutions des CH dans les hétéroaryles pentagonaux, le nombre des hétéroatomes *pyrrole – like* étant fixé à 1 afin de conserver l'aromaticité de ces systèmes. [23]

Aussi, l'impact des hétéroatomes en fonction de leur nombre et de leur position relative sur la réactivité et les propriétés chimiques concerne-t-il seulement les atomes *pyridine – like*.

D'une manière générale, cette influence est observée sur trois principaux paramètres que sont la réactivité chimique, la stabilité et l'acidité. Nous nous focaliserons sur les N *pyridine – like* dont les effets ont été largement décrits dans la littérature.

Considérant la réactivité chimique, il est à noter que l'introduction croissante d'hétéroatomes N *pyridine – like* dans les hétéroaryles pentagonaux entraîne une baisse de la réactivité envers les électrophiles et accroît celle-ci envers les nucléophiles [23, 34].

De plus, il existe une corrélation entre la position relative des hétéroatomes N *pyridine – like* comme *pyrrole – like* et l'index d'aromaticité ainsi que la stabilité des hétéroaryles pentagonaux. Notons que, l'isomère azolé le plus stable thermodynamiquement n'est pas forcément le plus aromatique. Ceci est illustré par le

pyrazole et l'imidazole : l'imidazole de par son index d'aromaticité plus faible que le pyrazole est moins aromatique que celui-ci mais reste le plus stable des deux isomères. Ainsi, pour déterminer cette corrélation, nous nous basons sur la règle empirique selon laquelle les interactions 1,2-azotes sont plus favorables pour l'aromaticité que les interactions 1,3- azotes. Cette règle est un guide convenable pour l'évaluation des stabilités relatives des isomères azolés. [23]

Enfin, en ce qui concerne l'acidité des hétéroaryles pentagonaux, nous retenons que plus le nombre d'hétéroatomes N *pyridine – like* est élevé dans ces composés, plus la basicité décroît. Aussi, du fait de la faiblesse d'interactions des bases entre les azotes adjacents, les isomères 1,2 sont beaucoup plus acides que les isomères 1,3. [34]

II.2.4. Influence de la présence du groupement nitro

Lorsque les hétéroaryles pentagonaux sont porteurs d'un groupement nitro, celui-ci impacte fortement leurs caractéristiques physicochimiques. Cette influence est la conséquence non seulement de son caractère électroattracteur mais aussi de sa position occupée sur les noyaux hétéroaryliques. [9, 31]

En effet, de par son caractère électroattracteur très puissant, le groupement nitro est à l'origine de la polarisation de la molécule dans les systèmes aromatiques. Cette polarisation crée un moment dipolaire élevé dans ces hétéroaryles qui a pour conséquence physique l'élévation des points de fusion et d'ébullition des nitroaryles. [9, 31]

L'augmentation du moment dipolaire affecte, sur le plan chimique, la solubilité et les propriétés acido-basiques des nitrohétéroaryles pentagonaux. Dès lors, les nitroazolés ont pour la plupart un caractère plutôt acide. La polarisation se traduit, de plus, par la conjugaison du NO₂ avec le noyau aromatique ; il s'en suit donc :

- ✓ sur le plan physique, une coloration de ses dérivés de sorte que la plupart des composés nitroaryles sont de couleur jaune ;

- ✓ sur le plan chimique, une désactivation du noyau hétéroaryle pentagonaux ayant pour conséquences une baisse de la réactivité vis-à-vis de la substitution électrophile qui se fait en méta et une propension à la substitution nucléophile.

En outre, la position du NO₂ affecte le potentiel redox des nitrohétéroaryles pentagonaux. Pour exemples, les 4-nitroimidazolés ont un potentiel plus bas que le 5-nitroimidazolés qui à son tour ont un potentiel plus bas que le 2-nitroimidazolés. [9, 31]

II.3. Propriétés chimiques et réactivités principales des hétéroaryles pentagonaux

Pour cette étude, nous nous intéresserons aux hétéroaryles pentagonaux possédant au plus trois hétéroatomes car au-delà, ces derniers (les tétrazoles, pentazoles, thiatriazoles) sont instables ou relativement stables et hautement explosifs [35, 36]. Relevons que le tétrazole en particulier est, du fait de son caractère acide fort conféré par la présence d'au moins trois N *pyridine – like*, considéré comme un bioisostère de l'acide carboxylique et est en pratique utilisé comme tel [19, 24]. De plus, nous n'aborderons pas les propriétés chimiques des sels dioxoliums, dithioliums, oxathioliums qui interviennent majoritairement dans la structure des composés mésoioniques [19], lesquels ne sont de même pas abordés.

II.3.1. Hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome

Le furane, le thiophène et le pyrrole sont les trois principaux représentants de ce groupe.

II.3.1.1. Propriétés chimiques

Les propriétés chimiques des hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome procèdent de celles de l'hétéroatome et de leur noyau.

II.3.1.1.1. Propriétés dues à l'hétéroatome

Ces propriétés découlent du comportement acido-basique de l'hétéroatome dans les hétéroaryles pentagonaux.

II.3.1.1.1. Caractère basique

Chaque hétéroatome peut agir comme une base en acceptant un proton ou en s'unissant à un acide de Lewis.

✓ *Le thiophène*

Il est très stable vis-à-vis des acides minéraux en milieu aqueux avec lesquels il ne donne aucune réaction. Cependant, il peut être protoné exclusivement en position α en présence d'acides forts tels que l'acide phosphorique et l'acide fluorosulfurique, avec formation d'ion thiophénium instable qui peut se polymériser (**Schéma 5**). [19]

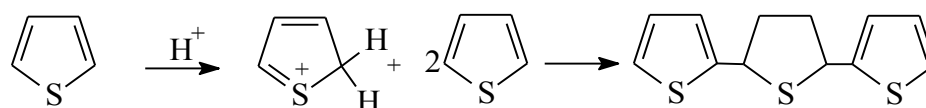


Schéma 5 : Propriétés du thiophène vis-à-vis des acides forts

✓ *Le pyrrole*

Bien que possédant un azote secondaire, le pyrrole n'est pas basique. Néanmoins, il peut sous l'action des acides forts se polymériser en donnant une masse résineuse par α -protonation préférentiellement selon le même mécanisme que le thiophène (**Schéma 6**). [19, 21]

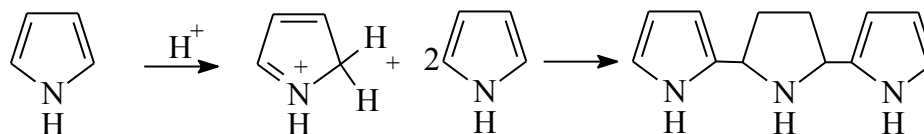


Schéma 6 : Propriétés du pyrrole vis-à-vis des acides forts

✓ *Le furane*

Au sens de Lewis, le furane possède un caractère basique faible par rapport aux éthers-oxydes [21]. Le proton se fixe préférentiellement sur les sommets α . La protonation du furane génère un intermédiaire électrophile qui participe soit à

la polymérisation du furane en milieu acide fort (par le même mécanisme que le pyrrole), soit à l'ouverture de l'hétérocycle plutôt observé en milieu acide faible (**Schéma 7**). [19]

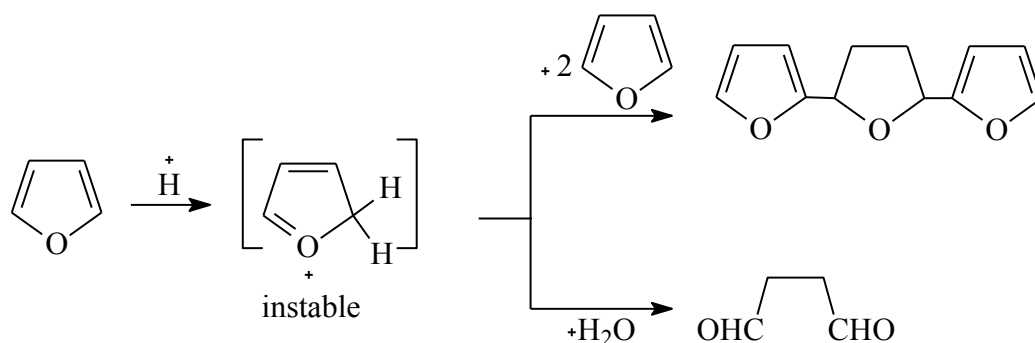


Schéma 7 : Propriétés du furane vis-à-vis des acides

De ce qui précède, il est établi que les hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome se polymérisent tous en présence d'acides forts. Ainsi, cette propriété modifie les conditions usuelles de catalyse des grandes réactions telles que les substitutions électrophiles aromatiques impliquant habituellement les acides forts.

II.3.1.1.2. Caractère acide

Parmi ces trois composés, seul le pyrrole manifeste une acidité véritable, en donnant des dérivés métalliques avec l'hydrure de sodium (NaH), les organomagnésiens (R-MgBr) ou la potasse (KOH) (**Schéma 8**) [21].

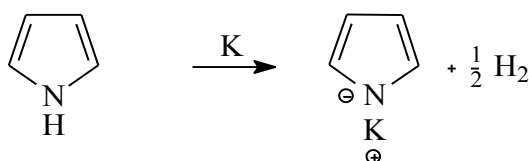


Schéma 8 : Propriété acide du pyrrole

Cette particularité du pyrrole s'explique par la mésomérie du système. En effet, le départ du proton (comportement acide) fait apparaître sur l'azote une charge négative favorisant ainsi la résonance avec la formation préférentielle de l'anion le plus stable (**Schéma 9**) [21].

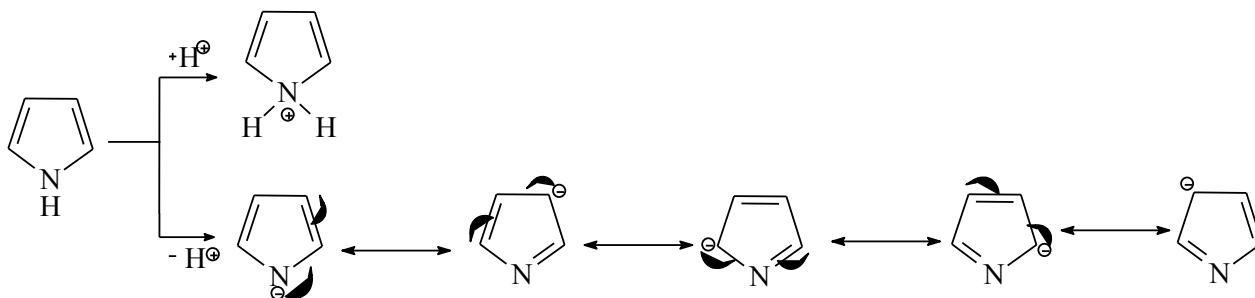


Schéma 9 : Comportement acido-basique du pyrrole

Cette propriété du pyrrole est d'un grand intérêt non seulement dans la *N*-alkylation, la *N*-formylation et la *N*-acylation de ce composé mais aussi dans la *C*-alkylation, la *C*-formylation et la *C*-acylation sous des conditions de température élevée [24].

II.3.1.1.2. Propriétés dues au noyau

Dans les hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome, la délocalisation de la paire d'électrons de l'hétéroatome pousse les électrons vers le noyau hétéroaryle qui devient un système riche en électrons, lui conférant ainsi un caractère nucléophile [37]. C'est pourquoi, toutes les réactions impliquant une espèce déficitaire en électrons sont possibles. Il s'agit notamment des substitutions et additions radicalaires, des réactions de cycloaddition avec les composés dienophiles ainsi que des substitutions électrophiles aromatiques largement développées. Par ailleurs, la substitution nucléophile de ces composés est rare à moins d'introduire sur l'hétérocycle un groupement électroattracteur activateur tel que le nitro. [19, 24, 37]

II.3.1.2. Réactivité chimique

Le furane, le thiophène et le pyrrole sont des systèmes aromatiques π -excédentaires dont la délocalisation du doublet électronique libre de l'hétéroatome *pyrrole-like* donne lieu à des formes mésomères limites (Schéma 10). [19, 24]

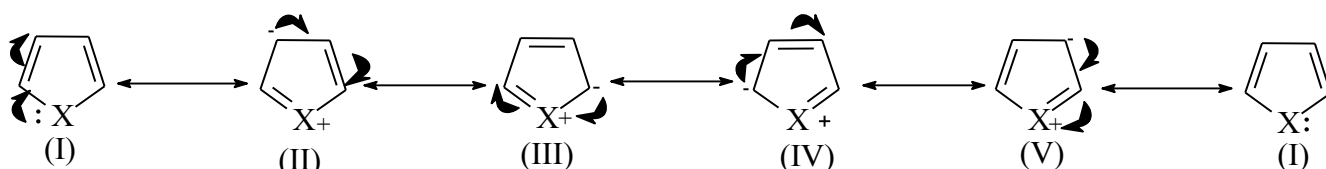


Schéma 10 : Formes mésomères limites des hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome

Dans ces formes mésomères, l'hétéroatome électrodonneur porte une charge positive partielle tandis que les atomes de carbone du cycle ont une charge négative partielle facilitant ainsi les attaques des entités chimiques électrophiles au niveau des atomes de carbone (Schéma 11). [19, 24]

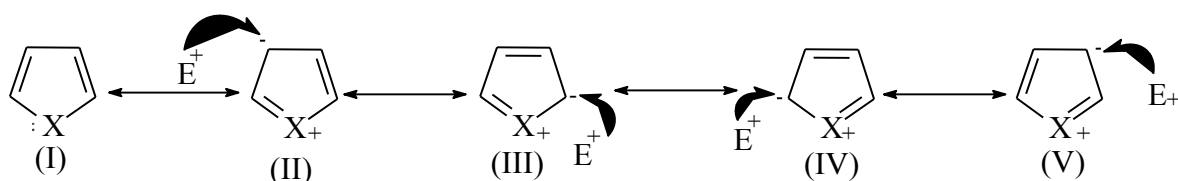


Schéma 11 : Sites des attaques électrophiles sur la chaîne carbonée

L'on comprend dès lors, la facilité des hétéroaryles à un hétéroatome à subir des réactions de substitutions électrophiles. Cependant, l'attaque électrophile est rare sur l'hétéroatome de l'hétérocycle neutre car celui-ci porte une charge positive tout comme l'entité électrophile.

Expérimentalement, les attaques électrophiles se font préférentiellement sur les sommets α (C_2 et C_5) par rapport aux sommets β (C_3 et C_4) car l'intermédiaire obtenu

par l'attaque à la position α , a trois formes limites de résonance tandis qu'avec la position β , il n'est stabilisé que par deux structures de résonance (la double liaison entre C_4 et C_5 reste mésomériquement intacte et ne participe pas à la délocalisation électronique) (**Schéma 12**). Ceci correspond à un intermédiaire plus stable avec l'attaque électrophile en α pour un niveau d'énergie plus bas que celui de la substitution β . [19, 24]

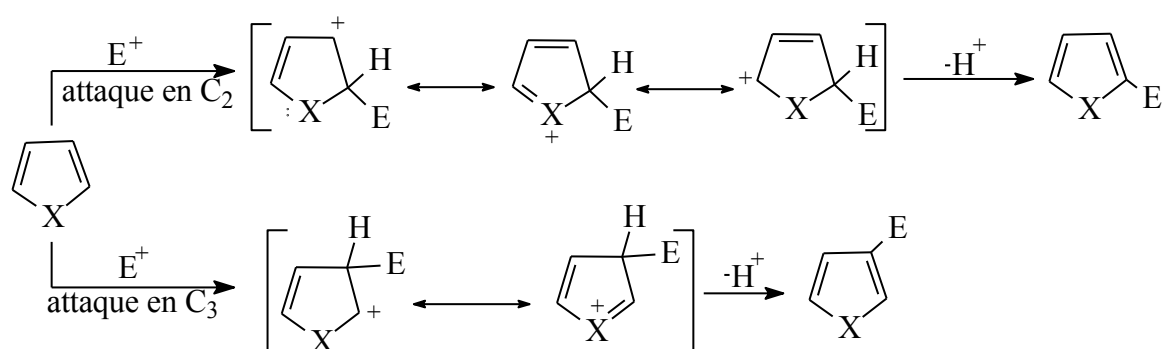


Schéma 12 : Mécanismes de substitution électrophile dans les hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome

Ces hétéroaryles sont moins réactifs vis-à-vis des nucléophiles et subissent rarement des réactions de déprotonation. Néanmoins, le cation formé par l'attaque électrophile sur l'hétérocycle neutre réagit facilement avec les nucléophiles faibles pour donner des produits d'addition ou d'ouverture de cycle. De plus, la chaîne neutre des hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome peut réagir avec les radicaux libres et tous autres systèmes π -déficient. Selon le degré de réactivité chimique qui est inversement corrélé à celui de l'aromaticité et de l'énergie de stabilisation (**Figure 23**), certains hétéroaryles pentagonaux peuvent subir des réactions de Diels-Alders. [19, 24]

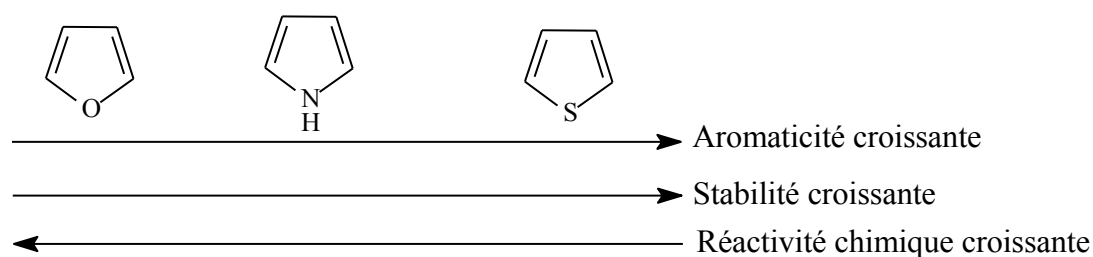


Figure 23 : Corrélation entre les ordres d'aromaticité, de stabilité et de réactivité chimique dans les hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome

Parmi ces réactions, nous nous focalisons particulièrement sur les réactions de substitution électrophile aromatique qui sont d'un grand intérêt dans la chimie des hétéroaryles pentagonaux.

II.3.1.3. Réactions de substitution électrophile aromatique

Les réactions de substitution électrophile aromatique sont des réactions qui permettent le remplacement d'un hydrogène par une entité électrophile sur le noyau hétéroaromatique [19, 21, 24, 36].

Ce sont des réactions régio-sélectives qui impliquent les atomes de carbones, principalement les C₂ et C₅ aboutissant majoritairement à des dérivés α -substitués (**Schéma 13**). Cependant, la position d'un groupement électrophile introduit sur le noyau hétéroaryle peut être influencée par la nature des effets électroniques du substituant déjà présent sur le noyau hétérocyclique. En effet, lorsque le premier substituant est un groupement :

- électrodonneur, il oriente la substitution en position α et ce quelle que soit sa position sur l'hétéroaryle ;
- électroattracteur introduit en 2 du noyau hétérocyclique, il oriente la substitution en positions 4 et 5, tandis que ce même groupement introduit en position 3 oriente la substitution en position 5 préférentiellement. [19, 21, 24, 36]

En outre, du fait de l'instabilité relative des hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome en milieu acide, ces réactions de substitutions électrophiles se déroulent pour la plupart sous des conditions douces en milieu neutre ou basique. Il s'agit des réactions de nitration, de sulfonation, d'halogénéation, d'aminométhylation (réaction de Mannich) ; et sous certaines conditions spécifiques des réactions d'acylation, d'alkylation, de chlorométhylation, de nitrosation, de copulation ainsi que d'oxydation. [19, 21, 24, 37]

Nous nous intéressons exclusivement dans ces réactions à la nitration des hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome.

II.3.1.3.1. Nitration du thiophène

La nitration du thiophène a lieu sous des conditions douces à 10°C en présence d'acétate de nitrate, réactif nitreux doux, généré extemporanément à partir du mélange d'acide nitrique et d'anhydride acétique. Elle conduit majoritairement à un α -dérivé : le 2(5)-nitrothiophène (Schéma 13). [19, 21, 24, 37]

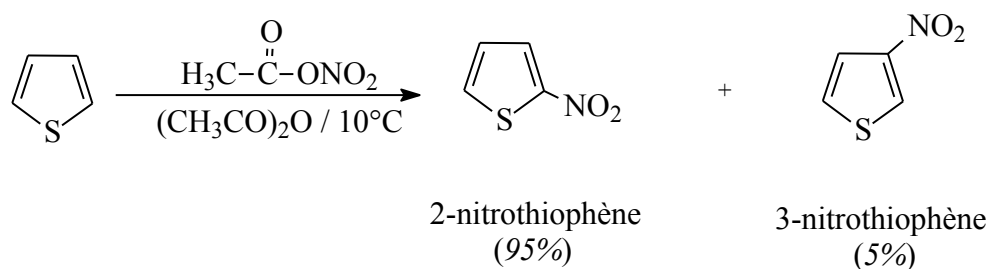


Schéma 13 : Nitration du thiophène dans des conditions douces [19]

Néanmoins, l' α -sélectivité décroît en faveur de la formation du 3-nitrothiophène avec l'utilisation dans la nitration de réactifs nitreux forts tels que le mélange acide nitrique – acide sulfurique, requis habituellement pour les composés benzénoïdes [19, 21, 24, 37] (Schéma 14).

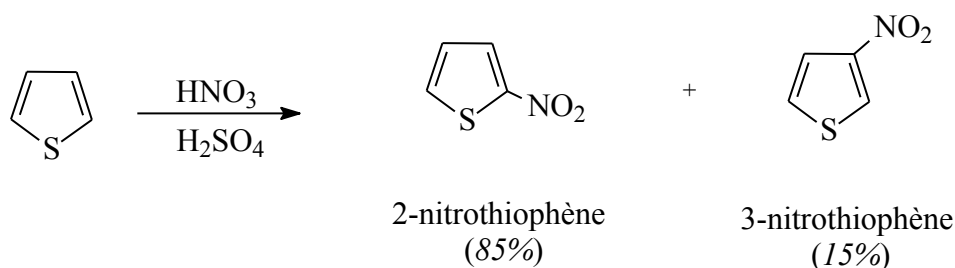


Schéma 14 : Nitration du thiophène dans les conditions normales [19]

II.3.1.3.2. Nitration du pyrrole

La nitration du pyrrole se déroule, du fait de sa sensibilité à la polymérisation et à l'oxydation en milieu acide fort, dans un milieu doux et neutre à 10°C en présence d'acétate de nitrate et d'anhydride acétique. Elle aboutit à la formation de l' α -

nitropyrroles, produits majoritaires, ainsi qu'aux β -nitropyrroles en faible quantité (Schéma 15). [19, 21, 24, 37]

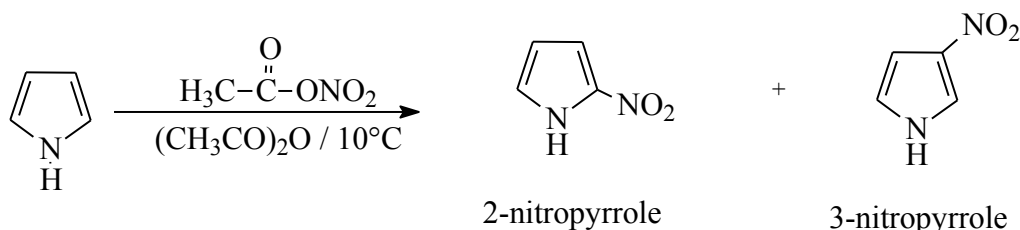


Schéma 15 : Nitration du pyrrole dans les conditions douces [19]

La nitration des pyrroles N-substitués donne lieu dans les mêmes conditions aux 2 et 3-nitrodérivés dans des proportions à peu près identiques. Toutefois, la formation du dérivé 3-nitropyrrole est favorisée par l'accroissement des effets stériques du substituant en position 1 (Schéma 16). [19, 21, 24, 37]

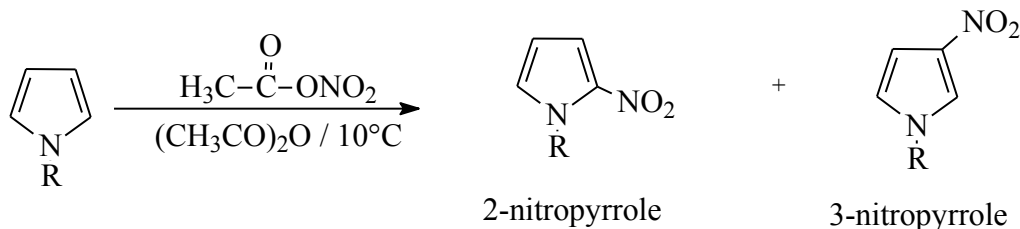


Schéma 16 : Nitration des pyrroles N-substitués dans les conditions douces

II.3.1.3.3. Nitration du furane

La réaction de nitration du furane par le mécanisme de substitution électrophile aromatique implique, à la différence du thiophène et du pyrrole, l'utilisation du tétrafluoroborate de nitronium comme réactif nitreux (Schéma 17) [19, 21, 24, 37].

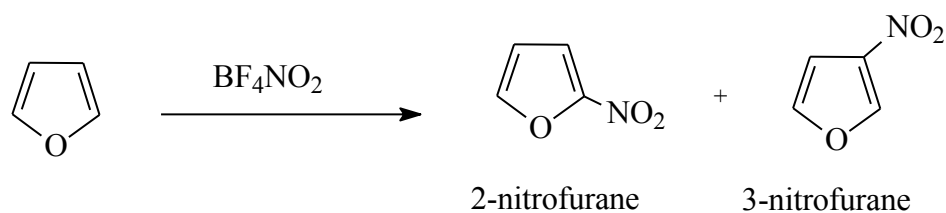


Schéma 17 : Nitration du furane par mécanisme de substitution électrophile aromatique

Cependant, la nitration du furane avec le nitrate d'acétyle à basse température reste possible impliquant cette fois un mécanisme d'addition-élimination. Ainsi, le furane, sous l'action du nitrate d'acétyle à 10°C, donne un intermédiaire stable : le 2-acétate-5-nitro-3,4-dihydrofurane. Cet intermédiaire ne conduit au 2-nitrofurane que sous l'action de la pyridine (Schéma 18) [19, 21, 24, 37].

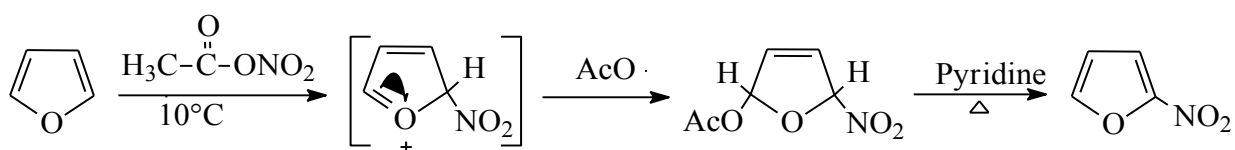


Schéma 18 : Nitration du furane par mécanisme d'addition-élimination

II.3.2. Azolés à au moins deux hétéroatomes

II.3.2.1. Propriétés chimiques

Les propriétés chimiques des azolés procèdent de celles de leurs hétéroatomes et de leur noyau.

II.3.2.1.1. Propriétés dues aux hétéroatomes

II.3.2.1.1.1. Caractère basique

La présence du/des N *pyridine – like* au sein des azolés impacte significativement la basicité de ceux-ci car leur doublet électronique libre, non impliqué dans l'aromaticité, est disponible pour la protonation. Les azolés sont donc pour certains

des bases faibles et pour d'autres des bases fortes, la valeur de leur pKa étant déterminée par le nombre, et la position relative des N *pyridine* – *like* par rapport aux atomes *pyrrole* – *like* dont l'électronégativité est tout aussi déterminante. En effet, nous pouvons énoncer deux règles [19] :

1. La force de la basicité décroît avec le nombre additionnel de N *pyridine* – *like* et ce par le fait que le N *pyridine* – *like* est par nature même une base faible ; l'effet électro attractif est inductif et se partage entre les N *pyridine* – *like* réduisant ainsi la capacité de l'azolé à se protoner.
 2. Dans les 1,2 et 1,3- azolés, l'atome *pyrrole* – *like* possède deux effets opposés l'effet mésomère électrodonneur ou « force de la base » et l'effet inductif électro attracteur ou « faiblesse de la base ». L'un ou l'autre prédomine en fonction de sa nature et de sa position relatives au N *pyridine* – *like* :
- ✓ l'effet mésomère électrodonneur est prédominant quand il s'agit d'un N *pyrrole* – *like* en position 1,3 par rapport au N *pyridine* – *like*. Cependant, quand l'hétéroatome *pyrrole* – *like* est O ou S, l'effet inductif électro attracteur prédomine (**Schéma 19**).

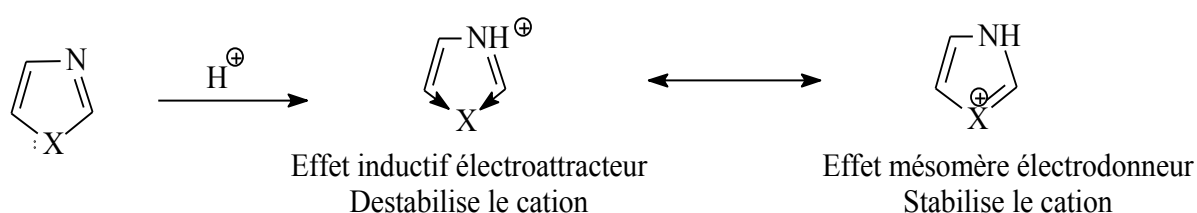


Schéma 19 : Effets inductif et mésomère dans les 1,3-azolés [19]

- ✓ l'effet inductif électro attracteur est prédominant quand il s'agit d'un N *pyrrole* – *like* en position 1,2 par rapport au N *pyridine* – *like*. De plus, cet effet est accru avec les hétéroatomes oxygène et soufre et entraîne une baisse de la basicité (**Schéma 20**).

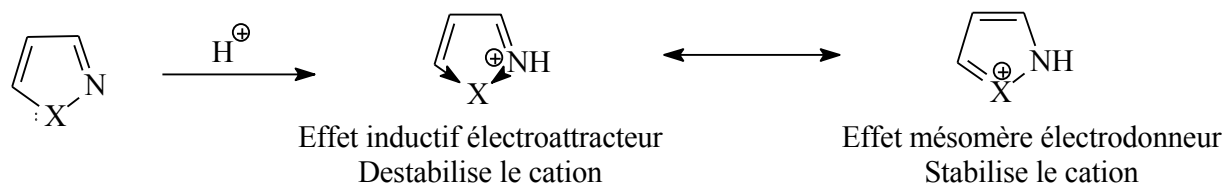


Schéma 20 : Effets inductif et mésomère dans les 1,2-azolés [19]

II.3.2.1.1.2. Caractère acide

L'acidité des azolés est fonction du nombre d'atomes d'azotes présents dans l'hétéroaryle azolé. De fait, plus ce nombre est élevé, plus acide est le composé. La position relative de ces hétéroatomes semble ne jouer qu'un rôle négligeable dans l'acidité. [19]

II.3.2.1.2. Propriétés dues au noyau

La multiplicité des atomes d'azote dans les azolés désactive leur noyau aromatique qui devient moins sensible aux substitutions électrophiles. Cette désactivation du noyau est très prononcée lorsqu'il s'agit de la nitration qui nécessite un milieu acide fort, condition sous laquelle, le N est protoné. Aussi, la nitration des azolés se déroule-t-elle sous des conditions rigoureuses d'acides nitrique et sulfurique concentrés à température élevée. [19, 24]

II.3.2.2. Réactivité chimique

Les azolés neutres sont tous caractérisés par l'introduction d'un ou plusieurs atomes d'azotes *pyridine – like* qui appauvrissent le noyau hétéroaryle en électrons par des effets électroattractifs. Par conséquent, ces azolés sont moins réactifs à l'égard des espèces électrophiles que leurs précurseurs à un hétéroatome. [18, 19, 24, 37]

De ce fait, l'on observe d'une manière générale, une baisse de la réactivité à l'égard de composés électrophiles nonobstant un accroissement de leur sensibilité vis-à-vis des espèces nucléophiles ; et ce, lorsque le nombre de N *pyridine – like* dans l'azolé augmente. Aussi, l'attaque électrophile est-elle quasi impossible avec les triazolés, les oxadiazolés et les thiadiazolés à moins d'introduire sur ces hétéroaryles de puissants substituants électrodonneurs. [18, 19, 24, 37]

Quant aux 1,2 et 1,3-azolés, l'attaque électrophile sur le noyau hétéroaryle est possible et se fait principalement dans la position à la fois la plus proche de l'atome *pyrrole – like* et la plus éloignée du N – *pyridine – like* ; en l'occurrence, le C4 pour

les 1,2-azolés et le C5 pour les 1,3-azolés. Les ordres de réactivité de ces composés sont représentés dans les **Figure 24** et **25**. [18, 19, 24, 37]

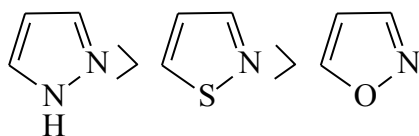


Figure 24 : Ordre de réactivité des 1,2-azolés

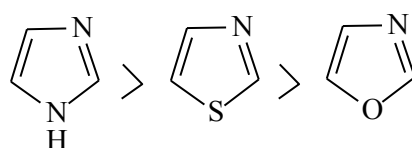


Figure 25 : Ordre de réactivité des 1,3-azolés

Notons que la présence du doublet électronique libre sur le N *pyridine – like* rend possible l'attaque électrophile à ce niveau si du moins celui-ci est éloigné de l'atome *pyrrole – like* (**Schéma 21**) [18, 19, 24, 37].

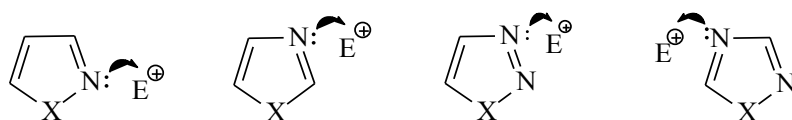


Schéma 21 : Orientation de la N-substitution électrophile aromatique de quelques azolés

De plus, le phénomène de tautomérie observé avec l'imidazole rend les positions C₄ et C₅ équivalentes [18, 19, 24, 37].

III. INTÉRÊTS BIOLOGIQUES

L'intérêt porté aux hétéroaryles pentagonaux réside dans leur grande diversité d'applications.

En effet, ils sont retrouvés pour la plupart, en agrochimie dans bon nombre de pesticides, d'herbicides, de fongicides, d'agents antibactériens utilisés et même en tant que régulateurs de la croissance des plantes pour l'optimisation qualitative et quantitative des productions agricoles. C'est le cas entre autres des 1,2-azoles, des triazoles, des oxadiazoles, des thiadiazoles. [19, 37]

Ils présentent aussi des applications industrielles. Le furane par exemple, est le précurseur du tétrahydrofurane, l'un des solvants les plus utilisés en chimie industrielle ; l'oxazole et les triazoles sont des agents fluorescents et des stabilisateurs de lumière [19].

Par ailleurs, les hétéroaryles pentagonaux revêtent une forte potentialité pharmacologique.

En effet, ils sont présents dans de nombreux composés naturels utilisés en thérapeutique. C'est ainsi que l'imidazole est retrouvé dans la biotine, dans l'histidine, dans l'adénosine phosphate [19]. C'est aussi l'exemple du thiazole composant de la vitamine B₁ [21].

De plus, ils forment une large gamme de produits pharmacologiquement actifs qui, depuis des décennies, ont été et restent étudiés dans les plateformes de développement de médicaments.

Ce sont pour la majorité des antiinfectieux avec des activités antibactériennes pour la plupart, antiparasitaires et antifongiques pour certains, et parfois même antivirales pour d'autres [19, 37, 38].

D'autres activités pharmacologiques ont été décrites. Il s'agit des activités anticancéreuses pour l'imidazole, l'isoxazole, l'oxadiazole, le pyrazole ; des activités analgésiques, anti-inflammatoires pour l'oxadiazole, le pyrazole, l'isoxazole, les triazoles ; des activités hypoglycémiantes, anorexigènes pour l'isothiazole, le pyrazole ainsi que des effets anticonvulsivants, myorelaxants, sédatifs et hypnotiques pour l'oxadiazole et l'isothiazole [19, 39, 40].

En outre, leur association au groupement nitro donne lieu aux dérivés nitrés hétéroaryles pentagonaux leur ouvrant des possibilités non négligeables sur le plan pharmacochimique [41]. Ils sont intermédiaires de synthèses de molécules médicamenteuses, mais aussi et surtout des principes actifs connus.

Ces principes actifs ont donné naissance à une grande famille pharmacothérapeutique, celle des nitrohétéroaryles pentagonaux, qui s'est positionnée dans la deuxième moitié du XX^e siècle dans le traitement de référence des infections parasitaires, bactériennes anaérobies et des cancers. Aujourd'hui, d'autres activités leur sont attribuées en l'occurrence des activités antimycobactériennes, antirétrovirales et antifongiques pour certains dérivés judicieusement modulés ; ce qui a suscité un regain d'intérêt pour cette famille de composés nitrés.

Troisième partie :

ASPECTS PHARMACOCHEMISQUES DES NITRO-HÉTÉROARYLES PENTAGONAUX MÉDICAMENTS

I. GÉNÉRALITÉS

I.1. Définition – structures

Les nitrohétéroaryles pentagonaux constituent une famille hétérogène de composés naturels ou de synthèse totale pour ceux utilisés en thérapeutique, incluant plusieurs classes chimiques, douées de propriétés pharmacologiques diverses. Ce sont tous des agents anti infectieux à visée antiparasitaire pour la majorité, antibactérienne, ou antifongique, utilisés tant en médecine humaine que vétérinaire. De plus, certains sont aussi des anticancéreux utilisés comme radio sensibilisants dans le traitement radio thérapeutique des tumeurs. [12, 31, 42]

Sur le plan chimique, ils possèdent tous dans leurs molécules respectives le motif de base hétéroaryle à cinq sommets, caractérisé par la présence systématique d'un groupement nitro généralement en position $C\alpha$ de l'hétéroatome *pyrrole – like* et par une chaîne de nature variable le plus souvent sur l'autre $C\alpha$. Au cours des années, trois types de dérivés ont connu un développement clinique, il s'agit des 5-nitrofuranes, nitroimidazoles, 5-nitrothiazoles (**Figure 26**). [31]

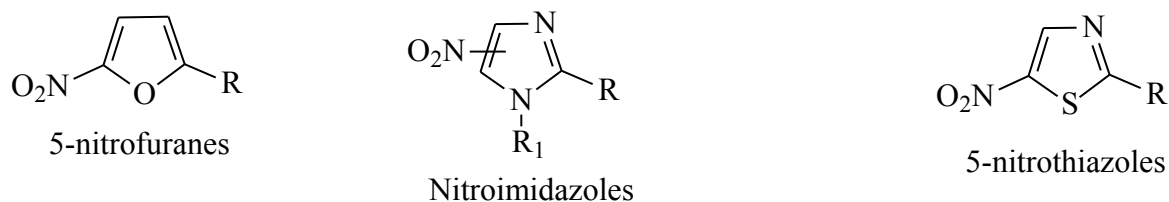


Figure 26 : Structures générales des nitrohétéroaryles pentagonaux utilisés en thérapeutique

I.2. Origine - développement de séries

Le développement des nitrohétéroaryles pentagonaux en tant que médicaments a débuté avec les investigations menées sur les dérivés furaniques.

En effet, en 1921 le furfural (**Figure 27**), aldéhyde du furane et important composé industriel [21], fut isolé par Adams et Voorhees, des pentoses contenus dans les céréales de maïs [21, 43, 44].

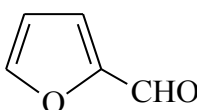


Figure 27 : Structure du Furfural

Aussi, dans le but d'exploiter intensivement toutes les propriétés de cette importante matière industrielle et de ses dérivés, des études pharmacologiques ont-elles été entreprises peu après son isolement [44]. Ainsi, en 1923, McGuigan mit en évidence l'activité antibactérienne du furfural. Dans la même année, Kaufman exposa l'activité germicide de l'acide furoïque, dérivé carboxylique du furfural. Treize ans plus tard, en 1936, Phatak et Leake reportèrent l'activité bactéricide des dérivés furfurylmercuriques. [45]

Cependant, ces études se sont révélées décevantes aux vues des activités antibactériennes faibles et limitées qu'elles présentèrent [31, 42, 44].

Nonobstant en 1944, Dodd et Stillman, établirent enfin le profil chimique des dérivés furaniques correspondant à une activité antimicrobienne d'intérêt pharmacothérapeutique.

De fait, à travers une étude systématique réalisée sur quarante-deux dérivés monosubstitués du furane, ils démontrèrent que l'introduction en position 5 d'un groupement nitré entraînait l'apparition et/ou l'exaltation des activités bactériostatiques et/ou bactéricides sur ce hétéroaryle. Deux ans plus tard, la puissante activité antibactérienne de la semicarbazone du 5-nitrofurfuraldéhyde, le Nitrofurural ou Nitrofurazone ou encore Furacine (**Figure 28**) fut mise en évidence par Dodd sur diverses infections bactériennes et trypanosomiques expérimentales de la souris. [31, 42, 44–46]

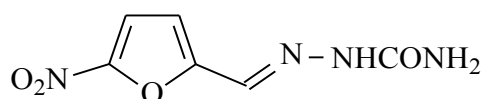


Figure 28 : Structure du Nitrofurural

Ce composé fut, après des essais cliniques, retenu en thérapeutique comme antibactérien d'administration locale dans le traitement principalement des brûlures surinfectées ; et ce du fait des effets indésirables systémiques observés à type de névrites périphériques et d'arthrites [47].

Toutefois, sa haute efficacité contre diverses espèces de trypanosomes lui valut dès 1957, d'être utilisé en thérapeutique par voie systémique comme médicament de seconde ligne en association avec d'autres trypanocides dans le traitement de la maladie du sommeil contre les formes résistantes à la Pentamidine.

En outre, dans cette même période, Fierlafyn signala le pouvoir cytotoxique de la Furacine mis à profit à l'époque dans le traitement des cancers testiculaires avec métastases. [48, 49]

Le Nitrofurazone fut également utilisé comme additif alimentaire des cheptels [47].

Des recherches actives en série des nitrofuranes hydrazones entreprises en vue d'améliorer les performances pharmacologiques du Nitrofurazone, ont rapidement conduit à la mise au point de la Nitrofurantoïne (**Figure 29**).

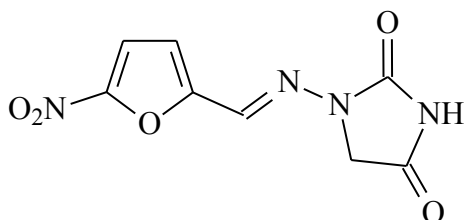


Figure 29 : Structure de la Nitrofurantoïne

Celle-ci, absorbée et rapidement éliminée par voie urinaire avec une forte concentration urologique, a été introduite en thérapeutique comme antiseptique de référence des voies urinaires actif contre de nombreux microorganismes responsables des infections urinaires comme *Escherichia coli* et *Proteus mirabilis* [47].

D'autres dérivés voisins, ont également vu le jour. Ils ont été retenus en thérapeutique comme antiseptiques intestinaux car non absorbés au niveau du tube digestif. Par ailleurs, les pharmacomodulations entreprises ont permis de diversifier cette famille vers des composés antiparasitaires voire antifongiques, comme l'illustre le spectre d'activités de Nifuratel (**Figure 30**). [31, 42]

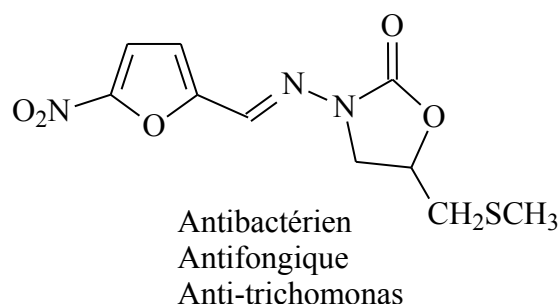


Figure 30 : Structure et spectre anti infectieux du Nifuratel

Elles ont, aussi, permis d'obtenir des candidats médicaments à potentialités antimycobactériennes [50].

Enfin, elles ont donné lieu au remplacement de l'hydrazone par son vinylogue ou par un système hétérocyclique aboutissant à d'autres séries chimiques de dérivés nitro furaniques à spectre plutôt antibactérien (**Figure 31**). La plupart des dérivés nitrofuranes développés ont été utilisés tant en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine. [31, 42]

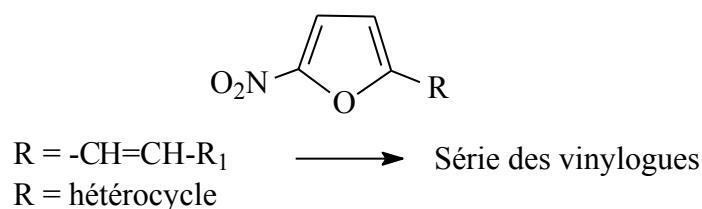


Figure 31 : Structure des autres dérivés 5-nitrofuranes

Cependant, des études de cancérogénicité et de carcinogénicité réalisées dès 1960 sur cette classe chimique par suspicion en raison de leur parenté structurale et de leur nature nitroaromatiques, révélèrent le potentiel mutagène du Nitrofurantoin à des concentrations élevées (entre 300 et 1000 ppm). De ce fait, en application du principe de précaution, tous les nitrofuranes furent-ils interdits en thérapeutique vétérinaire bien que n'ayant pas tous été évalués pour leur potentiel cancérogène. Aussi, de nos jours seuls quelques dérivés subsistent-ils en thérapeutique humaine. [31]

Par la suite, l'hétérocycle furanique fut remplacé par le principe de bioisostérie, par d'autres hétéroaryles pentagonaux que sont le pyrrole, le thiophène, l'imidazole et le thiazole. [42]

Malheureusement, les dérivés 5-nitropyrroles se sont révélés pratiquement inactifs et n'ont connu aucun développement clinique [31].

Cependant, en 1963, des nitropyrroles en l'occurrence les pyrrolomycines A et B (**Figure 32**) furent mis en évidence dans les produits de métabolisme des bactéries *Actinosporangium vitaminophyllum* et *Streptomyces sp.* Cette fois-ci, les investigations montrèrent que ces pyrroles étaient plutôt nitrés en position 4 et qu'ils possédaient de bonnes activités antimicrobiennes.



Figure 32 : Structures des pyrrolomycines

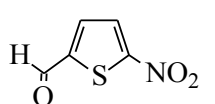
Plus tard en 1987, des activités antifongiques furent mises en évidence sur des dérivés 4-nitropyrroles. Les années qui suivirent jusqu'à présent, d'autres propriétés biologiques ont été et sont décrites notamment des activités antituberculeuses, antimalariques et anticancéreuses. Ceci a permis de positionner les dérivés 4-nitropyrroles dans les plateformes de développement pharmacochimique en tant que potentiels candidats-médicaments.[31]

Quant aux 5-nitrothiophènes, ils n'ont plus connu aucun développement chimiothérapeutique à la suite des 5-nitrofuranes ; éventuellement, parce que leurs activités antibactériennes étaient inférieures à celles des 5-nitrofuranes [31], ou à cause de leur fort potentiel carcinogène [53] . Cependant, de nombreuses recherches ont été entreprises sur ces composés depuis plusieurs décennies et se sont intensifiées dans les années 2000. Leurs activités antiparasitaires ont été évaluées in vitro à l'instar des autres nitrohétéroaryles pentagonaux de même que leurs activités anticancéreuses, antibactériennes ainsi qu'antimycobactériennes [50, 54–59]. Elles

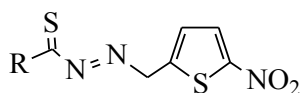
ont permis de déterminer l'orientation à adopter dans la conceptualisation de nouvelles molécules médicamenteuses plus efficaces.

Elles ont ainsi permis de construire des chimiothèques de potentiels candidats médicaments antiparasitaires, anticancéreux et antibactériennes.

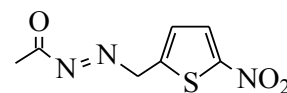
Pour exemples, des séries de 5-nitrothiophènes thiosemicarbazones comme antiparasitaires et antibactériens ont été érigées [54, 59]. De même, le 5-nitrothiophène carboxaldéhyde en tant qu'anticancéreux et des hydrazides du 5-nitrothiophène en tant qu'antimycobactériens ont vu le jour [57]. (**Figure 33**)



5-Nitrothiophène
carboxaldéhyde



5-Nitrothiophènes
thiosemicarbazones



5-Nitrothiophène
Hydrazide

Figure 33 : Profil chimique de quelques 5-nitrothiophènes à bioactivités

Cependant, jusqu'à présent aucun médicament à base de 5-nitrothiophène n'a reçu d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ainsi, parmi les dérivés nitrohétéroaryles obtenus par remplacement bioisostérique du furane, seuls les 5-nitroimidazolés et 5-nitrothiazolés furent introduits en thérapeutique comme agents anti infectieux utilisés tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Toutefois, aucun d'entre eux n'ayant présenté une activité antibactérienne supérieure à celle des nitrofuranes dans les évaluations précliniques, leur avènement en thérapeutique est le fait d'autres circonstances. [31]

Subséquemment, la découverte en 1956 par Horie des propriétés trichomonacides de l'Azomycine, antibiotique 2-nitroimidazole (**Figure 34**), isolé en 1953 à partir d'une souche de *Nocardia mesenterica* par Maeda et al. et décrite structurellement par

Nakamura en 1955, fut à l'origine de cette importante série active sur divers protozoaires. [7, 47, 48]

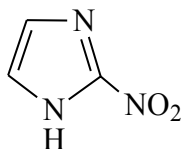


Figure 34 : Structure de l'Azomycine

Aussi, dans le but d'améliorer l'activité trichomonacide de cet antibiotique, plusieurs composés 2-nitroimidazolés N₁-substitués de synthèse totale dont le Misonidazole, le Benznidazole (**Figure 35**) furent-ils élaborés.

Cependant, malgré leur fort potentiel trichomonacide, ils ne reçurent pas, pour la plupart, le statut de médicaments du fait de leur haute toxicité. Seul le Benznidazole fut introduit en thérapeutique en tant qu'antitrypanosome pour le traitement de la maladie de Chagas. [48, 60]

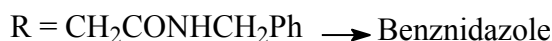
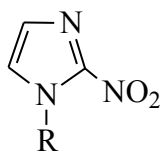


Figure 35 : Structures de quelques 2-nitroimidazoles de synthèse totale

Par la suite, d'intenses études de relations structures activités conduisirent les chercheurs à s'intéresser au potentiel d'autres nitroimidazoles.

Conséquemment, les chercheurs du laboratoire Rhone-Poulenc introduisirent le groupement nitro en position 5 de l'imidazole, car elle était plus accessible que la position 2 [48]. Cette entreprise aboutit à la découverte du Métronidazole, le 2-

méthyl-5-nitroimidazole, dans la fin des années 1950. Ainsi, en 1959, le Métronidazole (**Figure 36**), chef de file la série chimique médicamenteuse de synthèse totale des 5-nitroimidazolés, naquit. Il fut dès 1960 commercialisé en tant qu'antiprotozoaire trichomonacide, amoebicide et anti-giardiose. Par la suite, d'autres dérivés furent synthétisés. [42, 48]

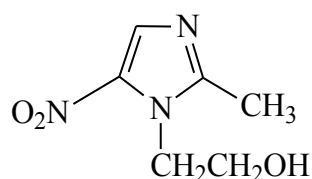


Figure 36 : Structure du Métronidazole

En outre, Adams et Cooke mirent en évidence l'activité anticancéreuse du Métronidazole neuf ans plus tard. Ils révélèrent, en effet, dans une étude que le Métronidazole augmentait nettement la radiosensibilité des tumeurs murines transplantées. [12]

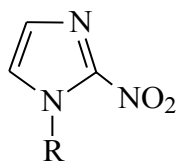
Toutefois, les investigations sur cette activité anticancéreuse furent progressivement orientées vers ses précurseurs 2-nitroimidazolés N₁-substitués avec le Misonidazole en tête de file. La raison avancée fut leur électroaffinité plus grande que celle des 5-nitroimidazolés, propriété directement corrélée à leur nitroréduction et à leur toxicité hypoxique qui en font de meilleurs chimio sensibilisants. [61]

Malheureusement, là encore, malgré les propriétés de radiosensibilisation intéressantes obtenues, la toxicité neurologique dose-dépendante mise en évidence conduisit à l'arrêt des essais cliniques anticancéreux sur la plupart des molécules de cette série chimique [12, 61–63].

Seul l'Etanidazole reçut l'approbation de la FDA pour son utilisation en tant que radiosensibilisant dans le traitement du cancer [64].

Aussi, tout récemment un autre type d'essais cliniques en rapport avec les tumeurs hypoxiques et impliquant deux dérivés 2-nitroimidazoles a été initié : il s'agit du

Pimonidazole et du EF-5 (**Figure 37**) en tant que marqueurs exogènes pour l'évaluation de la taille des tumeurs hypoxiques traitées ou non. [65]



R = CH₂CHOHCH₂(C₅H₁₀)N → Pimonidazole

R = CH₂CONHCH₂CF₂CF₃ → EF-5

Figure 37 : Structures du Pimonidazole et du EF-5

En outre, dans la même période (1960-1969), l'activité antibactérienne vis-à-vis des germes anaérobies stricts du Métronidazole fut démontrée permettant ainsi l'essor de son utilisation en tant qu'agent antibactérien anaérobie strict [66].

Depuis, plusieurs dérivés 2-méthyl-5-nitroimidazoles N₁-substitués pour la majorité, ont été préparés. Ces composés ont montré au fil des années, d'excellentes activités antiparasitaires puis antibactériennes voire antimycobactériennes. [7, 67]

Notons cependant que, les premiers nitroimidazolés dont l'activité antimycobactérienne fut mise en évidence sont les 2 nitroimidazolés dans les années 1970 [13]. Leur potentiel redox élevé (environ 150mv plus haut que le Métronidazole) du fait de la position du NO₂ en position 2 favorisaient leur bioréduction tant par les enzymes des micro-organismes que par celles des mammifères ; ce qui a constitué un frein à leur utilisation *in vivo*. L'intérêt de la recherche anti-infectieuse s'est donc encore une fois, orientée vers leurs analogues 5-nitroimidazolés dont la position 5 favorisait un potentiel bas à l'origine de leur bioréduction sélective par les enzymes des microorganismes. Dans cette série chimique, le Métronidazole s'est avéré être un antibacillaire modérément actif contre les formes latentes anaérobies de *Mycobacterium tuberculosis*. Aussi, son potentiel redox trop bas ne limitait son activité qu'aux formes latentes sous conditions hypoxiques. Ceci a ainsi limité son utilisation en tant qu'antituberculeux proposé dans les schémas thérapeutiques actuels. [13]

De nouvelles investigations ont donc été entreprises en vue d'améliorer les activités antituberculeuses du Métronidazole.

Pour se faire, des études de relations structures-activités ont été entreprises cette fois-ci en série de ses analogues 4-nitroimidazolés car leur potentiel redox était suffisamment bas mais pas trop élevé pour présenter des activités antibacillaires à la fois orientées vers les formes aérobies réplicatives et anaérobies non réplicatives. Les 4-nitroimidazolés se sont révélés effectivement efficaces autant sur les formes anaérobies que sur les formes aérobies réplicatives. [13]

Dès lors, l'optimisation pharmacochimique de ce vecteur-pharmacophore nitroimidazole antibacillaire, a conduit récemment à l'édification d'une structure bicyclique rigide par suite de l'adjonction d'un atome d'oxygène et d'hétérocyclisation. Une telle pharmacomodulation a permis de mettre au point la nouvelle série chimique des nitroimidazoxazines avec le chef de file le PA 824 (**Figure 38**) qui a conservé une activité antibacillaire nettement améliorée tant sur les formes aérobies qu'anaérobies de *Mycobacterium*. [13]

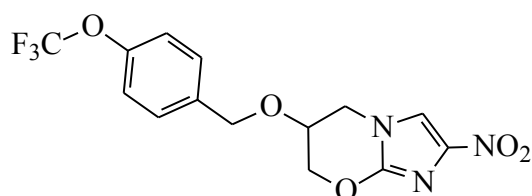


Figure 38 : Structure du PA 824

Ainsi au fil des années, les nitroimidazoles se sont révélés être une importante classe chimique, la plus utilisée parmi les nitrohétéroaryles pentagonaux avec de nombreuses propriétés découvertes dont récemment une activité antirétrovirale par inhibition de la rétro transcriptase du VIH₁ et une activité antifongique dirigée contre *Candida albicans*. [7, 67]

Les nitrothiazolés, tout comme les nitrofuranes et les nitroimidazolés, possèdent des activités antiinfectieuses essentiellement orientées contre les protozoaires. Le premier nitrothiazolé à avoir été décrit pour ses propriétés antiparasitaires notamment anti *Trichomonas* en 1955 par Cukler et al, puis trypanocide et antiamibienne, à travers les travaux de Navarro et Castro publiés en 1974, fut le 2-amino-5-nitrothiazole ou Entramine (**Figure 39**). [31, 48, 68]

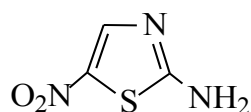


Figure 39 : Structure de l'Entramine

Dans la suite de leurs investigations, Cukler et al en 1955 firent l'acylation de l'Entramine qui donna lieu à des dérivés amides plus actifs [68]. Parmi ceux-ci, le 5-nitrothiazole-2-acétamide ou Acinitrazole ou Aminitrozole (**Figure 40**) se révéla être le plus remarquable de par ses activités *in vitro* comme *in vivo* sur les schistosomes, les amibes, *Trichomonas vaginalis* et *Trichomonas faetus* ainsi que sur une bactérie anaérobie : *Clostridium botulium*. [48, 68]

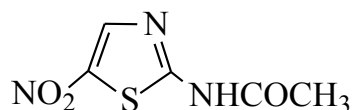


Figure 40 : Structure de l'Acinitrazole

Cependant, les essais cliniques sur ce dérivé acylaminonitrothiazole n'aboutirent pas de sorte que d'autres pharmacomodulations furent entreprises. Celles-ci révélèrent que les dérivés hétéroaryliminthiazolyl-5-nitrés possédaient une haute activité trichomonacide. Conséquemment, une série de 5-nitrothiazolés substitués en position 2 par des hétéroaryles fut évaluée. De cette série, émergea le Niridazole (**Figure 41**)

qui fut commercialisé en tant qu'antibilharzien puis abandonné à cause de ses effets indésirables neuropsychiques. [48, 69]

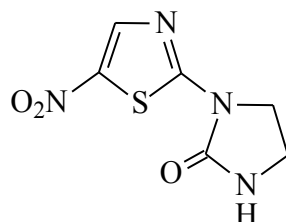


Figure 41 : Structure du Niridazole

Des dérivés urées à chaîne ouverte ont aussi été synthétisés dans le même élan et l'un d'eux, le Nitazoxanide (**Figure 42**) se démarqua de par ses propriétés antiprotozoaires, antibactériennes anaérobiques. De ce fait, il est commercialisé depuis 2002 en tant que médicament antiprotozoaire intestinal et a démontré son efficacité dans le traitement d'infections bactériennes intestinales à germes anaérobies. Par ailleurs, des activités antivirales contre *Rotavirus*, *Influenzae virus* et les virus des hépatites B et C, de même que des activités antituberculeuses et microbicides anti bio films lui ont été récemment imputées. [48, 55, 70]

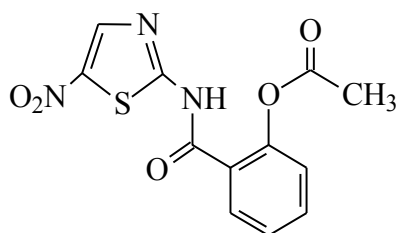


Figure 42 : Structure du Nitazoxanide

Notons enfin que, d'autres nitrohétéroaryles pentagonaux ont récemment montré d'excellentes propriétés anticancéreuses, antiparasitaires et antibactériennes voire antimycobactériennes à l'instar des classes chimiques nitrées précédemment évoquées. Il s'agit des 3-nitro-1,2,4-triazolés, qui se sont positionnés de ce fait, dans

les plateformes de développement de nouveaux principes actifs nitroazolés. Ainsi, depuis 1982 des investigations portées sur ces molécules ont mis en évidence leur potentiel radiosensibilisant cent fois plus accentué que celui des nitroimidazolés [62]. Et une molécule, l'AK2123 ou Sanazole (**Figure 43**) est actuellement en phase clinique d'évaluation. De même, depuis deux décennies déjà, ces composés sont évalués en tant que potentiels candidats médicaments antiparasitaires trypanocides. [71–74]

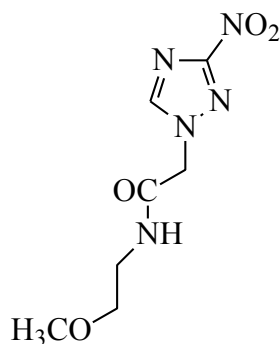


Figure 43 : Structure du Sanazole

En conclusion, les nitrohétéroaryles pentagonaux ont fait l'objet de nombreuses investigations depuis le siècle dernier. Au fil des années, trois grandes classes chimiques dont les nitrofuranes, les nitroimidazolés et les nitrothiazolés se sont démarquées de par leurs propriétés anticancéreuses ainsi qu'antiinfectieuses à spectres variés et ont reçu l'AMM. Nous nous focaliserons donc dans la suite de notre travail sur ces groupes chimiques.

I.3. Classification- produits utilisés

I.3.1. Nitrofuranes

Les dérivés 5-nitrofuraniques peuvent être classés en quatre principaux groupes chimiques selon la nature du substituant en position 2 du noyau furanique que sont :

- ✓ les 5-nitro-2-furaldéhyde hydrazones
- ✓ les 5-nitro-2- hétéroarylfuranes
- ✓ les 5-nitro-2-vinylfuranes ou vinylogues
- ✓ composés divers 5-nitrofuraniques. [31, 75, 76]

I.3.1.1. 5-nitro-2-furaldéhyde hydrazones

- ✓ Les 5-nitro-2-furaldéhyde hydrazones (**Figure 44**) sont caractérisés par la présence en position 2 de l'hétéroaryle furanique d'un groupement formaldéhyde hydrazone dont l'azote β est diversement substitué (-CH-N=NR₂). [31, 75, 76]

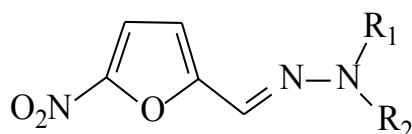


Figure 44 : Structure générale des 5-nitro-2-furaldéhyde hydrazones

- ✓ Ce groupe est subdivisé sur le plan chimique en deux sous groupes selon que l'azote β fait partie d'une chaîne linéaire ou est inclus dans un cycle. Ainsi, nous distinguons les hydrazones à chaîne linéaire et les hydrazones à chaîne cyclique. [31, 75, 76]

I.3.1.1.1. Hydrazones à chaîne linéaire

Ces composés (**Figure 44**) sont caractérisés sur le plan structural par la présence d'une chaîne linéaire sur l'azote β de l'hydrazone. Au niveau pharmacologique, ce

sont des antimicrobiens divers à activités antiseptiques, antibactériennes et antiprotozoaires.

Actuellement, deux molécules sont utilisées ; il s'agit de :

- ✓ Nitrofurantoin (Figure 28) qui est un antiseptique topique ;
- ✓ Nitrofurazolidone (Figure 45) qui est un antibactérien antidiarrhéique à tropisme intestinal. [31, 75, 76]

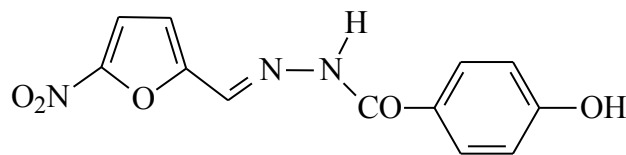


Figure 45 : Structure de la Nitrofurazolidone

I.3.1.1.2. Hydrazones à chaîne cyclique

Les hydrazones à chaîne cyclique possèdent tous dans leurs molécules respectives un groupement formaldéhyde hydrazone dont l'azote β est cyclisé dans un hétérocycle de type imidazolidine, oxazolidine ou parathiazine. Ainsi, citons-nous quatre séries dérivées [31, 75, 76] :

- ✓ Les dérivés de l'imidazolidin-2,4-dione : ils sont tous antibactériens. Deux molécules sont utilisées actuellement en médecine humaine; ce sont des antiseptiques à tropisme urinaire. Il s'agit de la Nitrofurantoïne (Figure 29) utilisée dans certains pays en thérapeutique vétérinaire et du Nifurtoïmol (Figure 46).

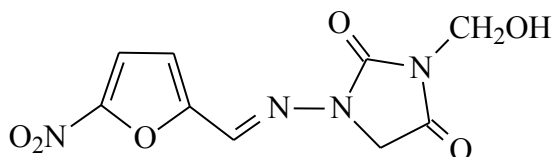


Figure 46 : Structure du Nifurtoïmol

- ✓ Les dérivés de l'imidazolidin-2-one ou 2-thione : au niveau pharmacologique, ils sont antibactériens pour les premiers et anthelminthiques pour les deuxièmes. Aucune molécule n'est utilisée actuellement.
- ✓ Les dérivés de l'oxazolidinone : ce sont sur le plan pharmacologique, des antiinfectieux divers à activités antiseptiques, antibactériennes, anthelminthiques, antiprotozoaires et antifongiques. Deux molécules sont actuellement utilisées ; il s'agit du Nifuratel (**Figure 30**) en association avec des antimycosiques et de la Furazolidone (**Figure 47**), antiseptique intestinal ainsi qu'antiprotozoaire utilisé dans certains pays en médecine vétérinaire.

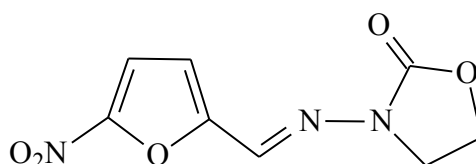


Figure 47 : Structure de la Furazolidone

- ✓ Les dérivés de la parathiazine : une seule molécule actuelle qui est le Nifurtimox (**Figure 48**) à spectre antiprotozoaire trypanocide.

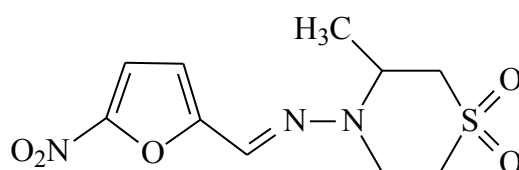


Figure 48 : Structure du Nifurtimox

I.3.1.2. 5-nitro-2-hétéroarylfuranes

Les 5-nitro-2-hétéroarylfuranes (**Figure 31**) possèdent tous dans leurs molécules respectives, un hétéroaryle monocyclique ou bicyclique en position 2 du noyau furanique. Ce sont des antibactériens. Aucune molécule n'est actuellement utilisée.

[31, 75, 76]

I.3.1.3. 5-nitro-2-vinylfuranes

Les vinylogues (**Figure 49**) sont des composés 5-nitrofuranes qui possèdent en position 2 du noyau hétéroaryle un groupement vinylique diversement substitué. Ce sont tous des anti-infectieux. Actuellement, deux molécules sont utilisées en médecine humaine, il s'agit du Nifurzide (**Figure 49**) et de la Furazidine (**Figure 49**). Une autre molécule, la Nifurprazine (**Figure 49**) est quant à elle, utilisée en tant antibactérien à usage topique en thérapeutique vétérinaire. [31, 75, 76]

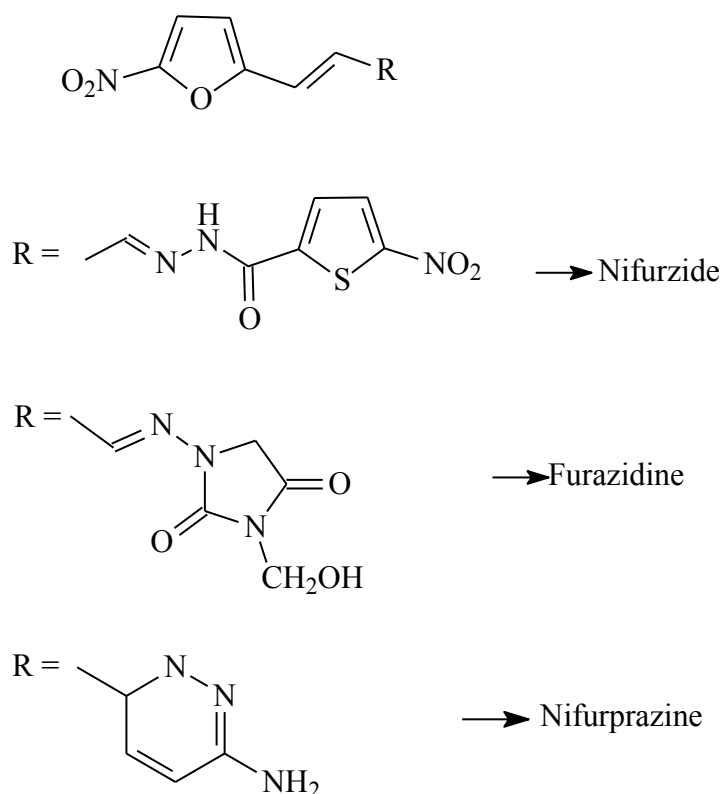


Figure 49 : Structures de quelques vinylogues

I.3.1.4. Composés divers

Les composés divers 5-nitrofuraniques sont des dérivés caractérisés par la présence continue d'un groupement insaturé conjugué de type cétone (C=O) ou oxime (CH=NOH-) en position 2 du furane. Ce sont pour la plupart des antifongiques. Actuellement, ils ont été retirés du marché. [31, 75, 76]

I.3.2. Nitroimidazolés

Les nitroimidazolés peuvent être divisés en trois grands groupes chimiques en fonction de la position relative du nitro sur l'hétéroaryle imidazolique. Ainsi, nous distinguons sur le plan chimique :

- les 2-nitroimidazolés
- les 5-nitroimidazolés
- et les 4-nitroimidazolés.

Il convient de signaler que l'ensemble des dérivés obtenus dans ces différents groupes chimiques proviennent du remplacement du H de l'azote pyrrolique N₁ de l'imidazole par divers substituants. [12, 31, 75, 76]

I.3.2.1. 2-nitroimidazolés

Les 2-nitroimidazolés sont tous caractérisés, sur le plan chimique, par la présence dans leurs molécules respectives du nitro en position 2 du noyau imidazolique. Tenant compte de l'aspect pharmacologique, ces composés peuvent être subdivisés en deux sous groupes que sont les 2-nitroimidazolés à visée antiparasitaire et les 2-nitroimidazolés à visée anticancéreuse. [12, 31, 75, 76]

- ✓ Les 2-nitroimidazolés à visée antiparasitaire : il s'agit essentiellement du Benznidazole (**Figure 35**)
- ✓ Les 2-nitroimidazolés à visée anticancéreuse parmi lesquels nous citons :
 - les dérivés radiosensibilisants à savoir l'Etanidazole (**Figure 50**) ainsi que le Misonidazole (**Figure 35**) utilisé dans les tests d'évaluation préclinique de nouvelles molécules à activités anticancéreuses radiosensibilisantes comme molécule de référence.

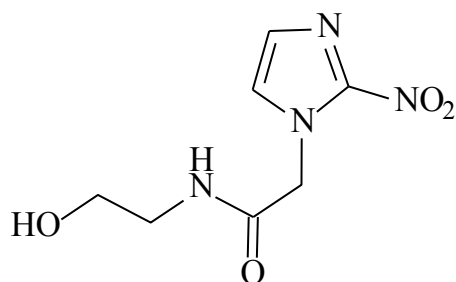


Figure 50 : Structure de l'Etanidazole

- les dérivés marqueurs exogènes de la taille des tumeurs hypoxiques : actuellement en phase clinique d'évaluation, ce sont le Pimonidazole et l'EF-5 (**Figure 37**).

I.3.2.2. 5-nitroimidazolés

Les 5-nitroimidazolés sont tous caractérisés par la présence en position 5 du noyau imidazolique du nitro. Celui-ci peut être substitué ou non en position 2. Sur le plan pharmacothérapeutique, ce sont des antiinfectieux, antiparasitaires et antibactériens anaérobiques. Nous énumérons comme molécules utilisées tant en médecine humaine que vétérinaire : le Métronidazole (**Figure 36**), l'Ornidazole, le Tinidazole, le Ternidazole, le Secnidazole, le Flunidazole, le Ronidazole et l'Ipronidazole (**Figure 51**). [12, 31, 75, 76]

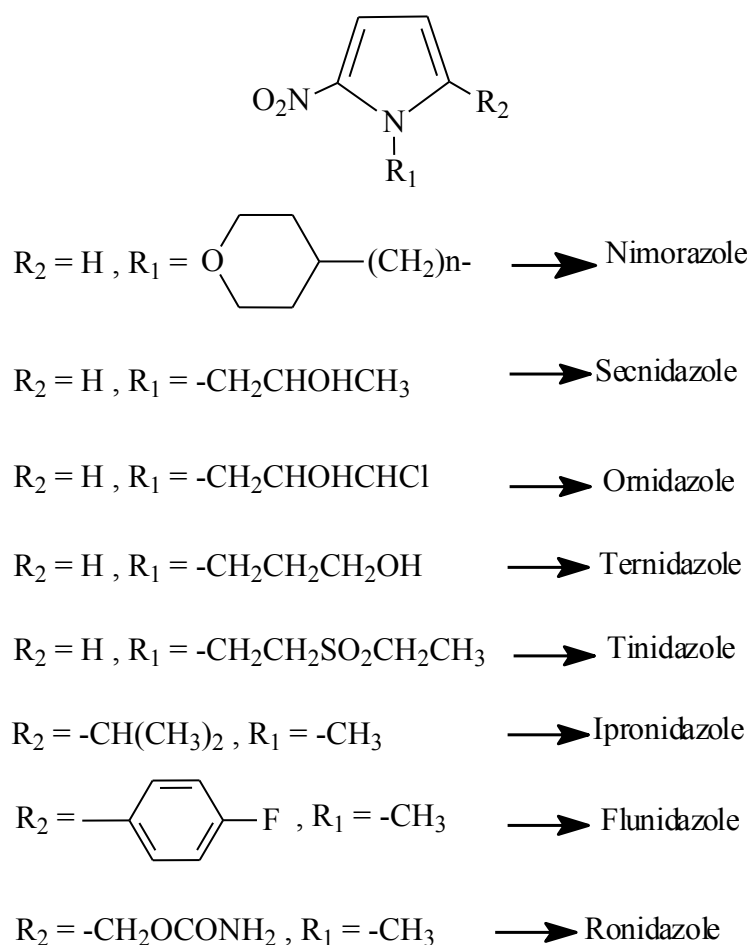


Figure 51 : Structures de quelques 5-nitroimidazolés utilisés en thérapeutique

I.3.2.3. 4-nitroimidazolés

Les 4-nitroimidazolés sont des systèmes bicycliques dont le noyau imidazolique, porteur en position 4 d'un groupement nitro, et accolé par son N-pyrrolique à une oxazine donnant ainsi lieu aux dérivés nitroimidazoxazines. Ceux-ci se démarquent au niveau pharmacothérapeutique, par leurs activités antituberculeuses. Actuellement, un seul composé de cette série chimique est en phase clinique d'évaluation : le PA824 (**Figure 38**). [12, 31, 75, 76]

I.3.3. Nitrothiazolés

Les nitrothiazolés sont caractérisés par la présence au sein de leur structure chimique du nitro toujours retrouvé en position 5 du noyau thiazolique. Ce sont des antiparasitaires antiprotozoaires, aussi efficaces en tant qu'agents antibactériens anaérobiques intestinaux. Deux molécules sont actuellement utilisées en médecine humaine : le Nitazoxanide (**Figure 42**) et le Tenonitrozole (**Figure 52**) qui, en plus d'être trichomonacide, possède des propriétés antimycosiques. [31, 55, 76]

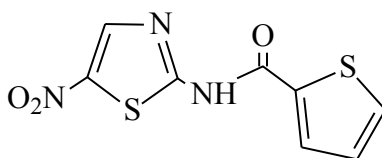


Figure 52 : Structure du Tenonitrozole

II. ASPECTS PHYSICOCHEMISTIQUES ET CONTRÔLES DES NITROHÉTÉROARYLES PENTAGONAUX MÉDICAMENTS

II.1. Voies d'accès aux principales molécules médicamenteuses nitrohétéroaryles pentagonaux

II.1.1. Synthèse des nitrofuranes

Nous décrivons dans cette séquence, la voie d'accès aux principaux 5-nitro-2-furaldéhydes hydrazones qui constituent l'essentiel de l'arsenal thérapeutique des 5-nitrofuranes utilisés en médecine.

Le principe général de leur synthèse repose sur une réaction de condensation par déshydratation en milieu acide catalytique, du 5-nitrofuraldéhyde, intermédiaire clé, sous sa forme protégée diacétate avec un dérivé hydrazinique (Schéma 22). [31, 48, 77]

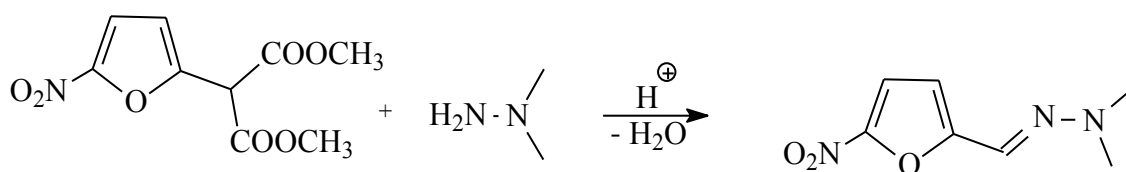


Schéma 22 : Synthèse des nitrofuranes

Il convient de remarquer que le Nitrofurfural se retrouve sous sa forme protégée compte-tenu de son oxydabilité. Il est préparé par nitration douce selon le procédé décrit dans le chapitre de la nitration du furane (Schéma 18).

Ainsi, à titre d'exemples, nous décrivons la synthèse du Nifuroxazide et de la Nitrofurantoïne, dérivés les plus utilisés en thérapeutique, le premier à tropisme intestinal et le deuxième à tropisme urinaire (Schéma 23-24). [31, 48, 77]

- ✓ **Synthèse du Nifuroxazide** : ce composé est obtenu par condensation du 5-Nitrofurfural avec l'hydrazide parahydroxybenzoïque, qui est lui-même préparé par action d'hydrazine sur le 4-hydroxybenzoate d'éthyle.

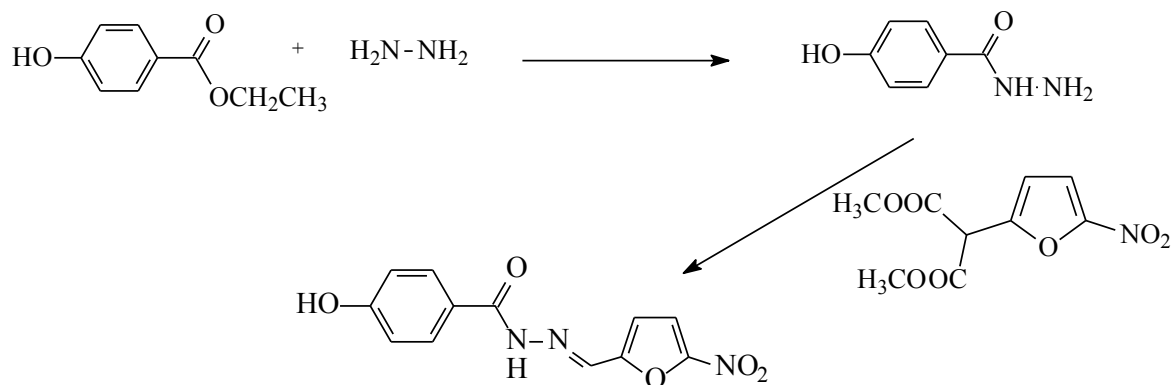


Schéma 23 : Synthèse du Nifuroxazide

- ✓ **Synthèse de la Nitrofurantoïne** : l'obtention de ce hydrazone à chaîne cyclique passe classiquement par la synthèse de prime abord de l'aminohydantoïne. Celui-ci est formé par cyclisation de l'acide semicarbazidoacétique, donné par la réaction du cyanate de potassium avec l'acide hydrazinoacétique. L'aminohydantoïne est alors condensé au 5-Nitrofurfural pour donner la Nitrofurantoïne.

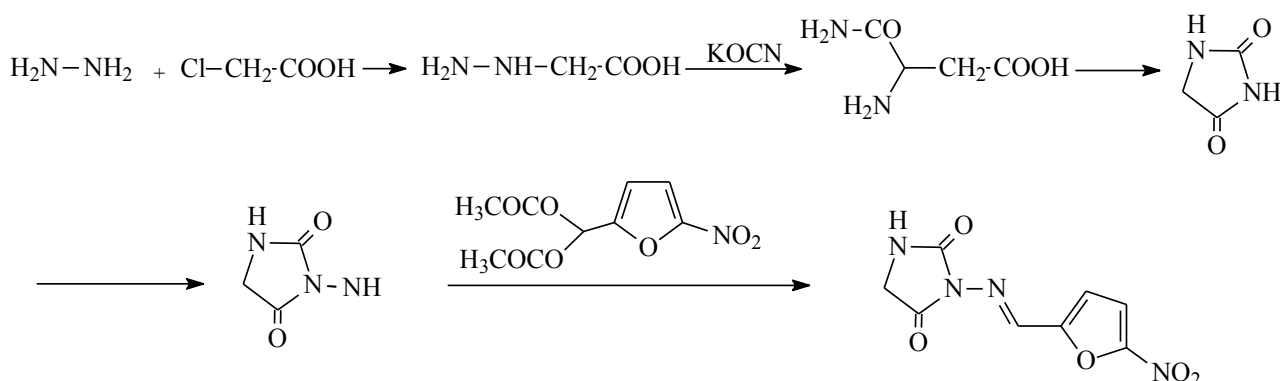


Schéma 24 : Synthèse de la Nitrofurantoïne

II.1.2. Synthèse des nitroimidazolés

II.1.2.1. Synthèse des 2-nitroimidazolés

L'accès aux 2-nitroimidazolés *N*-alkylés passe, de prime abord, par l'obtention du 2-nitroimidazole suivi par sa *N*-alkylation [31, 48, 77, 78].

La nitration directe en position 2 du nitroimidazole est quasi impossible sauf sous des conditions drastiques de milieu acide très concentré ; il convient donc de synthétiser les 2-nitroimidazolés à partir des 2-amino ou halogéno-imidazoles (**Schéma 25**) [31, 48, 77, 78].

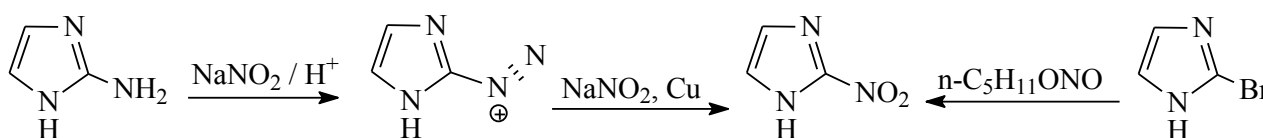


Schéma 25 : Voies d'accès aux 2-nitroimidazolés

Quant à la *N*-alkylation des dérivés 2-nitrés obtenus, plusieurs méthodes ont été proposées, nous choisissons de présenter le premier procédé élaboré par Beaman et al en 1966 qui est général mais donne un faible rendement (**Schéma 26**) [31, 48, 77, 78].

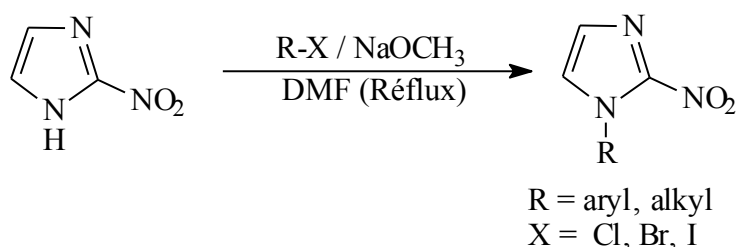


Schéma 26 : Synthèse des 2-nitroimidazolés *N*-alkylés

II.1.2.2. Synthèse des 4 et 5-nitroimidazolés

L'accès aux 4 et 5-nitroimidazolés *N*-alkylés médicaments répond à un principe de régiosélectivité en fonction de la position relative du nitro sur le noyau imidazolique. En effet, la difficulté de la synthèse de ces dérivés réside dans l'obtention de l'isomère nitroimidazolé attendu en tenant compte des substituants déjà présents sur la chaîne carbonée de l'hétéroaryle. [31, 48, 77, 78]

Il convient de signaler que dans la plupart des synthèses proposées, le substituant en 2 est présent sur le réactif de départ. Les substituants sur l'azote N₁ étant généralement les plus fonctionnalisés, il est préférable de procéder à la nitration avant leur introduction sur l'imidazole. Par conséquent, si aucun azote de l'imidazole n'est substitué, la nitration selon les conditions définies dans le chapitre des propriétés dues au noyau des azolés, n'aboutit qu'à un seul produit malgré l'existence du substituant en 2 ; et ce à cause de la tautomérie qui donne les 4(5)-nitroimidazolés (**Figure 53**). [31, 48, 77, 78]



Figure 53 : Structures des 4(5)-nitroimidazolés

Aussi, les conditions de la *N*-alkylation influencent-elles grandement la position finale du nitro sur l'hétéroaryle imidazolique pour ce qui concerne les isomères 4 et 5. De fait, l'alkylation par un halogénure ou un sulfate d'alkyle peut affecter l'un ou l'autre des azotes, plaçant le nitro en position 4 ou 5. L'effet du pH est alors déterminant. Pour favoriser la régiosélectivité en 5, il faut que le milieu de réaction soit acide de sorte que l'azote le plus éloigné du carbone porteur du groupement nitro soit protoné. L'autre azote proche de ce carbone possède alors un doublet électronique disponible qui réagit par une attaque nucléophile pour former le dérivé 5-nitroimidazolé *N*-alkylé (**Schéma 27**). [31, 48, 77, 78]

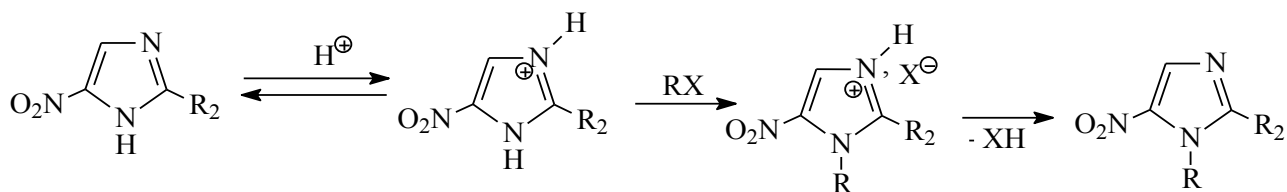


Schéma 27 : N-alkylation des 5-nitroimidazolés en milieu acide

À l'inverse, le dérivé 4-nitré est obtenu en milieu alcalin car dans ces conditions, c'est l'azote le plus éloigné du carbone porteur du groupement nitro qui est le plus basique et donc qui est à la base de l'attaque nucléophile.

Pour illustration, nous présentons le mode d'accès au Métronidazole, chef de file de cette série chimique (**Schéma 28**). L'étape initiale, identique à la plupart des dérivés de cette série, consiste à préparer le 2-méthylimidazole selon la réaction de Radziszewski. La seconde étape toujours commune à tous les dérivés, concerne la nitration en milieu acide de cet intermédiaire commun en présence d'acide nitrique. La dernière étape, plus spécifique du produit final voulu, consiste en l'introduction du groupement alkyle sur l'azote dans les conditions prédéfinies pour obtenir un dérivé 5-nitré. En l'occurrence pour le Métronidazole, l'alkyle introduit est le 2-hydroxyéthyle. [31, 48, 77, 78]

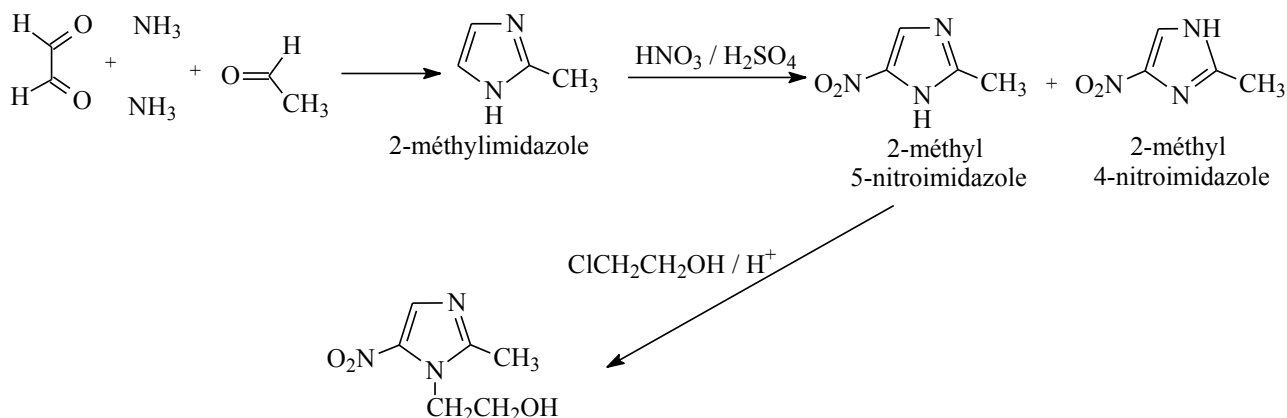


Schéma 28 : Voie d'accès au Métronidazole

II.1.3. Synthèse des 5-nitrothiazolés

L'accès aux 5-nitrothiazolés médicaments nécessite la synthèse préalable du 2-amino-5-nitrothiazole, intermédiaire clé, à partir duquel une réaction d'acylation avec le chlorure ou l'anhydride d'acyle convenable est réalisé pour l'obtention du principe actif recherché [31, 68].

Cette synthèse (Schéma 29) passe par l'édification du cycle thiazole aminé en 2 au moyen d'une réaction de condensation de l'isothiourée avec un cétal de l'acétaldéhyde α -halogéné. Le composé obtenu, après isolement sous forme de base, subit une nitration par substitution électrophile, facilitée par la présence de l'amine en 2, pour donner le 5-nitro-2-acétamidothiazole. Celui-ci donne après hydrolyse le 2-amino-5-nitrothiazole. [31, 68]

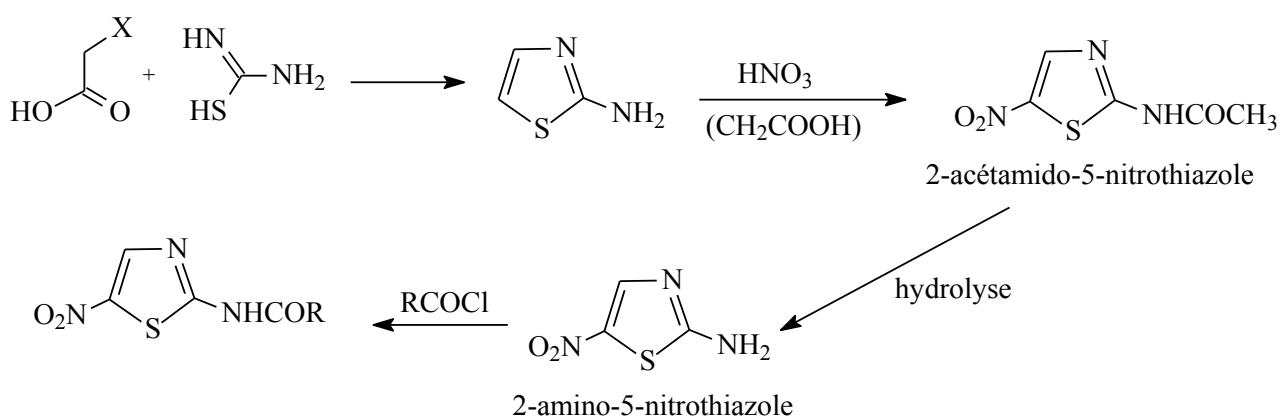


Schéma 29 : Voie générale d'accès aux 5-nitrothiazolés médicaments

Nous proposons en exemple la synthèse du Ténonitrozole à partir du 2-amino-5-nitrothiazole et du chlorure de thiophène-2-carbonyle (Schéma 30).

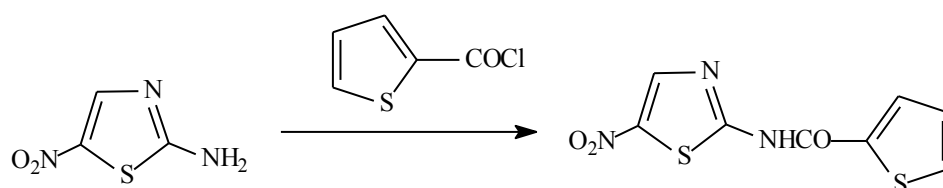


Schéma 30 : Synthèse du Ténonitrozole

II.2. Quelques propriétés physico-chimiques caractéristiques

Les nitrohétéroaryles pentagonaux médicaments présentent comme attendu du fait de la présence du groupement nitro sur leur noyau aromatique les propriétés physico-chimiques communes énoncées ci-après.

Ce sont tous des composés dont la structure moléculaire basique c'est-à-dire le noyau nitrohétéroaryle est plan, le groupement nitro s'inscrivant dans le même plan que le noyau aromatique [9, 79].

Ils se présentent sous forme de poudres cristallines jaunes pour la majorité, parfois jaune brun, pale ou blanche, photosensibles qui noircissent par exposition à la lumière. Ils doivent donc être conservés à l'abri de la lumière. [9, 31, 42, 80]

Exceptions faites de certains nitroimidazolés tels que le Secnidazole, l'Ornidazole et le Ternidazole, les points de fusion de ces nitrohétéroaryles pentagonaux médicaments sont élevés comme prévu et se situent entre 110 et 300°C [31, 42].

Le nitro, à cause de sa forte électroaffinité, augmente les propriétés acides de ces molécules aromatiques [81, 82].

Cependant, l'équilibre acido-basique est d'avantage influencé par la position du groupement nitro sur la molécule ainsi que par la nature des substituants.

Ainsi, Catalina Soriano-Corréa *et al.* dans une étude explorant les propriétés physicochimiques de plusieurs 5-nitro-2-furaldéhydes hydrazones, ont mis en évidence l'impact de la nature électrochimique du radical R de la fonction iminique en position 2 du nitrofurane (**Figure 54**) sur l'acidité globale de la molécule. De fait, ils ont démontré que la plupart des 5-nitro-furaldéhydes hydrazones actifs étaient des acides faibles du fait du caractère électroattracteur faible du substituant R qui entraînait des propriétés acides moindres pour ces molécules. [83]

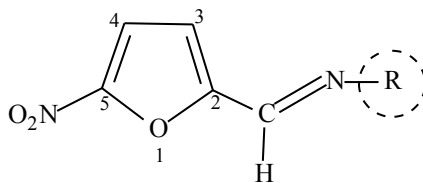


Figure 54 : Illustration du substituant R dans les 5-nitro-2-furaldéhydes hydrazones

Aussi, les nitroimidazoles sont-ils des bases faibles qui possèdent de fortes propriétés acides en solution avec des pKa relativement faibles de l'ordre de -0,5, 0,6 et 2,3 en moyenne pour respectivement les 2-nitro, 4-nitro et 5-nitroimidazolés [31, 78, 84]. La *N*₁-substitution modifie la basicité par la perte d'un proton acide. De plus les isomères 4 et 5-nitroimidazolés montrent une différence de basicité avec des valeurs de pKa variant de 2 à 2,5 [82].

Enfin, concernant les 5-nitrothiazolés très peu de données traitent de leurs propriétés acido-basiques à travers leur pKa. Nonobstant, des travaux affirment que l'acylation du 2-amino-5-nitrothiazole conduit à une baisse des valeurs de pKa avec pour conséquence une augmentation de l'acidité des dérivés obtenus [68, 85]. L'acidité semble être, par ailleurs, conditionnée par le NH exocyclique qui se déprotone ainsi que par la nature alkyle ou aryle du substituant acyle [68, 86]. De plus, lorsque l'acylation introduit un benzamide, il a été établi que la substitution sur le groupement phényle accroît le caractère acide conduisant à une plus grande acidité du proton amide [87]. Le Nitazoxanide, son dérivé métabolique le Tizoxanide de même que les dérivés 2-benzamido-5-nitrothiazoles et en général tous les dérivés nitrothiazoles en l'absence de substituants électrodonneurs forts se trouvent être des bases faibles [88, 89].

De plus, le groupement nitro, de par sa forte électroaffinité favorisée par le noyau aromatique, confère aux nitrohétéroaryles pentagonaux un fort pouvoir oxydant comparativement à celui des systèmes redox cellulaires. Ces composés se réduisent donc de manière préférentielle par rapport aux systèmes biologiques oxydants. [90, 91]

L'une des raisons avancées serait que le nitro augmente le potentiel redox des composés aromatiques en les rendant moins négatifs, donc plus aptes à accepter des électrons ; ce qui facilite leur réduction [79, 82, 92]. Pour exemple, le potentiel redox du furane est de -2000 mV, avec l'introduction du nitro, le 5-nitrofurane possède un potentiel redox de -600 mV [93].

Ainsi, le nitro élève le potentiel redox de ces hétéroaryles pentagonaux suffisamment pour l'amener à une valeur favorable à la nitroréduction enzymatique. Celle-ci, en effet, doit avoisiner -450mV en vue de permettre une réduction rapide de ces molécules médicamenteuses. [94]

Les nitrohétéroaryles pentagonaux médicaments possèdent tous dès lors, des valeurs de potentiel d'oxydoréduction incluses dans l'intervalle [-550 mV ; -150 mV] (Figure 55) de sorte à être réduits par les nitroréductases biologiques spécifiques selon leur pouvoir réducteur. [9, 31, 95]

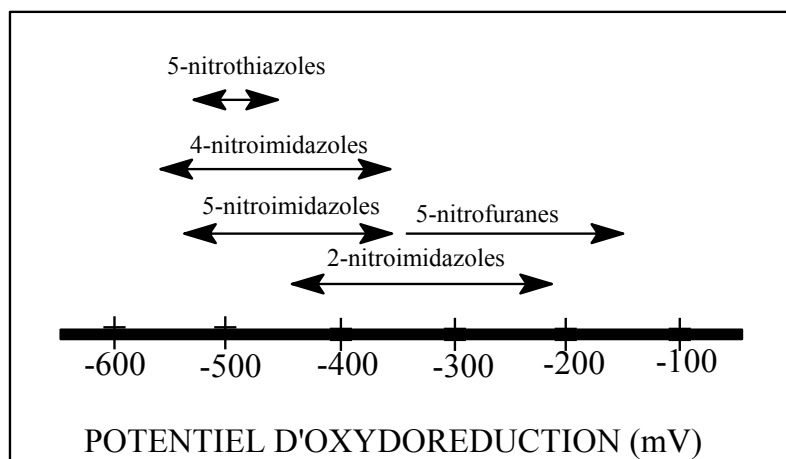


Figure 55 : Potentiels redox des nitrohétéroaryles pentagonaux médicaments

Néanmoins, ces valeurs de potentiel d'oxydoréduction restent largement en deçà de celle de l'oxygène (810 mV à pH 7) [96], ce qui justifierait qu'en présence de conditions d'aérobiose ils ne soient pas réduits [97].

Signalons en complément que, le potentiel redox est aussi influencé par d'autres facteurs dont la position du groupement nitro sur le noyau hétéroaryle ainsi que le pH

du milieu [9, 98]. Subséquemment, les 2-nitroimidazolés sont réduits plus aisément que les 4(5)-nitroimidazolés. Ceci s'expliquerait par le fait que le nitro des 2-nitroimidazolés soit localisé entre deux azotes électronégatifs.

Enfin, sur le spectre d'absorption, le nitro impacte l'absorption dans l'ultraviolet en augmentant les longueurs d'ondes d'absorption. La lecture du spectre d'absorption donne généralement deux bandes caractéristiques λ_{\max} spécifiques à chaque groupe chimique de nitrohétéroaryles pentagonaux, qui permettent de repérer la présence du NO_2 sur ces composés. [9, 99]

Ainsi, les nitroimidazolés ont leurs λ_{\max} situées dans les régions de 220-260 nm et 300 – 360 nm tandis que les nitrothiazolés ont les leurs situées dans les régions de 202–222 nm, 235–260 nm, et 298–314 nm. Ils ont donc par exception trois λ_{\max} caractéristiques. Pour les nitrothiazolés, la troisième longueur d'onde $\lambda_{\max} = 298 - 314$ nm correspond à l'interaction du nitro avec le noyau thiazolique et est fortement dépendante de sa position sur le thiazole. De même, la position du nitro sur le noyau imidazolique influe sur l'intensité de λ_{\max} . [9]

Quant aux nitrofuranes, leurs λ_{\max} se situent pour la plupart dans les régions de 257 – 275 nm et 341 - 388 nm [31].

Dans l'infrarouge, les vibrations du groupement nitro donnent deux bandes caractéristiques dont les valeurs varient plus ou moins légèrement en fonction du noyau hétérocyclique [9, 99].

Outre la présence caractéristique du nitro et ses conséquences sur le plan physicochimiques, signalons que la masse moléculaire de ces molécules médicamenteuses est relativement faible ($<500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) [100] variant entre 170 et 330 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ [31, 42], ce qui faciliterait leur diffusion à travers les membranes cellulaires.

Leur solubilité est variable d'une série chimique à une autre, de même qu'au sein d'une série chimique, et ne semble pas être influencée que par la seule présence du

groupement nitro, mais par l'ensemble des groupes chimiques composant les molécules.

Ainsi les nitrofuranes sont-ils très peu solubles dans l'eau, l'alcool et le chloroforme mais sont solubles dans les solvants organiques tels que le DMF, le DMSO et le PEG. Aussi, la solubilité dans l'eau de la Nitrofurantoïne s'accroît lorsque la solution est alcaline tandis que celle de la Furaltone s'accroît pour les solutions acides à travers la formation de sels solubles. [31, 99]

Cependant, les solutions de Nitrofuranes sont altérées en milieu alcalin [31].

Quant aux nitroimidazolés, leurs solubilités sont différentes. Pour exemple, le Métronidazole est soluble dans l'eau, l'éthanol, le chloroforme tandis que le Nimorazole est peu soluble dans l'eau mais solubles dans l'alcool, l'acétone et le dichlorométhane [31].

Les nitrothiazolés sont pour la plupart très peu solubles dans l'eau et les solvants usuels [31].

De même, la lipophilie s'avère être la résultante de l'ensemble des groupements chimiques constitutifs des composés nitrohétéroaryles pentagonaux puisqu'elle est obtenue à partir de la somme des logarithmes de leurs coefficients de partition

$P_{n\text{-octanol/eau}}$ ($\log P$) [101, 102]. P représente en effet, l'affinité relative d'un composé pour l'eau et pour un solvant lipidique de référence, en l'occurrence ici, le n-octanol, dont la structure est comparable à celle des membranes biologiques [101, 102].

$$P = \frac{\text{CONCENTRATION COMPOSE DANS L'OCTANOL}}{\text{CONCENTRATION COMPOSE DANS L'EAU } (1-\alpha)}$$

α est le coefficient d'ionisation de ce composé dans l'eau [103]

Ainsi, plus P est élevé, plus le composé est lipophile. Lorsque la valeur du log P est positive, cela reflète l'affinité du composé pour la phase lipophile. Par contre, lorsque la valeur du log P est négative, le composé est plutôt hydrophile. [103, 104]

Les nitrofuranes, les nitroimidazolés et les nitrothiazolés médicaments ont tous des valeurs log P relativement faibles parfois même négatives comprises entre approximativement -0,5 et 2,5 [31, 87]. Ces valeurs les classent dans le groupe des molécules médicamenteuses à intervalle de lipophilie optimum ($\log P = [-1 ; 3]$) pour assurer des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques optimales [105].

Le nitro ne fait pas partie des substituants qui influencent habituellement de manière significative la lipophilie [104]. Cependant, ce fait peut changer en fonction de son environnement ou de la molécule à laquelle il est rattaché [103]. Ainsi, dans le nitroimidazole, le nitro représenterait un site lipophile d'interaction avec la cible biologique au même titre que le groupement alkyle en position α (Figure 56) et sa position en 2, 4 ou 5 du noyau imidazole a une incidence sur la magnitude de P [82].

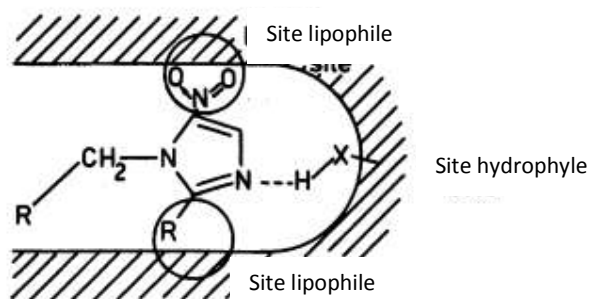


Figure 56 : Sites d'interaction des 2 et 5-nitroimidazolés avec la cible enzymatique [82]

Somme toute, les paramètres physicochimiques des nitrohétéroaryles pentagonaux sont pour la plupart influencés tant par la présence que par la position du groupement nitro sur le noyau hétéroaryles, mais aussi par les autres substituants présents sur ces molécules. Leurs spécificités permettent l'identification des nitrohétéroaryles pentagonaux à travers des tests de contrôle décrits par les manuels de référence.

II.3. Contrôles

Des tests permettant le contrôle de quelques substances de référence nitrohétéroaryliques ont été décrits par plusieurs manuels, dont notamment les Pharmacopées française X et européenne IV auxquelles nous nous référons.

Ces tests, qui tiennent compte des paramètres physicochimiques des composés à analyser, sont organisés en quatre principales étapes que sont **[31, 106]**:

1. La description de leurs caractères dont l'aspect macroscopique ainsi que la solubilité dans l'eau et quelques solvants organiques.
2. Leur identification par une série de vérifications :
 - ✓ du point de fusion,
 - ✓ du spectre UV en déterminant les maximums d'absorption ainsi que leurs absorbances spécifiques,
 - ✓ du spectre IR suivi de la comparaison à celui de la substance de référence,
 - ✓ de la CCM en vue de la vérification de la pureté du composé,
 - ✓ des réactions colorées spécifiques du dérivé étudié.
3. Les essais qui se subdivisent en
 - ✓ essais généraux : perte à la dessiccation et cendres sulfuriques
 - ✓ essais spécifiques : détermination de l'acidité, recherches de substances apparentées, et essais limite des métaux lourds.
4. Le dosage qui peut se faire par spectrométrie UV, par chromatographie liquide haute performance (HPLC), par potentiométrie ou par volumétrie.

À titre d'exemple, nous optons pour la description du Métronidazole benzoate, substance largement utilisée en thérapeutique, et inscrite à la pharmacopée européenne IV^e édition [31, 106].

✓ **Caractères :**

Poudre ou paillette cristalline blanche ou légèrement jaunâtre, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'alcool et très peu soluble dans l'éther.

✓ **Identification :**

- Point de fusion : 99 – 102 °C ;
- Spectre UV d'une solution de Métronidazole benzoate à 0,1 pour 10000 d'acide chlorhydrique à 1 M : $\lambda_{\text{max}1} = 232\text{nm}$ et $\lambda_{\text{max}2} = 275\text{ nm}$;
- Spectre IR : à enregistrer et comparer avec la substance de référence ;
- CCM : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et à ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin ;
- Mise en évidence du groupement nitro par réduction en amine primaire à chaud en présence de poudre de zinc et d'acide chlorhydrique.

✓ **Essais :**

- Aspect de la solution à étudier dans du DMF : n'est pas plus fortement opalescente et colorée que la solution témoin.
- Acidité : solution à 2 g de benzoate de Métronidazole dans un mélange de 20 ml de DMF et 20 ml d'eau préalablement neutralisée avec de l'hydroxyde de sodium 0,02 M en présence de 0,2 ml de solution de rouge de méthyle. Le virage de l'indicateur coloré ne doit pas nécessiter plus de 0,25 ml d'hydroxyde de sodium 0,02 M.

- Recherche de substances apparentées par CCM sur gel de silice HF₂₅₄ avec comme éluant l'acétate d'éthyle. La substance apparentée recherchée est le 2-méthyl-5-nitroimidazole.
- Métaux lourds : ≤ 20 ppm.
- Perte à la dessiccation : $\leq 0,5\%$.
- Cendres sulfuriques : $\leq 0,1\%$.

✓ **Dosage :**

Il se fait par protométrie en milieu non aqueux dans l'acide acétique anhydre au moyen de l'acide perchlorique 0,1 M. Le point de fin de titrage est déterminé par potentiométrie. 1 ml d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 27,53 mg de Métronidazole.

En somme, les nitrohétéroaryles pentagonaux sont regroupés en plusieurs classes chimiques en fonction de la nature de l'hétéroaryle. Au sein de ces classes, une subdivision peut être faite en fonction des différents groupements chimiques constitutifs des structures. L'accès aux nitrohétéroaryles pentagonaux se fait par synthèse chimique totale. La présence du groupement nitro au sein de ces composés détermine quelques propriétés physicochimiques caractéristiques et permet l'identification et la caractérisation des nitrohétéroaryles pentagonaux par les méthodes de contrôles de référence.

III. ASPECTS PHARMACOCHEMISTIQUES

III.1. Cibles biologiques et spectre d'activités

III.1.1. Cibles biologiques

Les nitrohétéroaryles pentagonaux médicaments ont en commun deux cibles biologiques dont la seconde, le matériel génétique (ADN et ARN), ne pourrait exister sans l'intervention de la première : les nitroréductases. En effet, la présence du groupement nitro leur confère la qualité de prodrogues qui, pour être activées, nécessitent une suite de réactions de réductions par des oxydoréductases appelées nitroréductases présentes dans les microorganismes sensibles. [31, 48, 91, 107–110]

Ces nitroréductases sont des systèmes enzymatiques qui interviennent habituellement dans le processus de production de l'énergie nécessaire aux organismes vivants par dégradations aérobie et anaérobie du glucose et du pyruvate dans le cycle de Krebs. Les composés nitrohétéroaryles en se réduisant, privent donc les microorganismes de ces systèmes enzymatiques, qui constituent, dès lors, leur première cible biologique, et par ricoché, privent la cellule concernée de sa source d'énergie. Par la suite, en tant que composés activés, ils altèrent l'intégrité de l'ADN et de l'ARN cellulaires, cibles finales, en s'attaquant préférentiellement à la thymine de l'ADN ainsi qu'aux groupements thiols des cystéines des protéines essentiels à la survie du microorganisme, causant ainsi la mort de la cellule. [31, 48, 91, 107–110]

De nombreux auteurs ont signalé l'existence de deux types de nitroréductases selon leur sensibilité à l'oxygène. Il s'agit des nitroréductases de type I et de type II. [31, 48, 91, 107–110]

Les nitroréductases de type I (NTR1) sont dites « oxygène-insensibles », car la nitroréduction se fait sans l'intervention de l'oxygène et ne donne aucun produit oxygène-réactif. Ces nitroréductases catalysent les réactions de réductions utilisant le NADPH ou le NADH comme donneur d'électrons aux nitro composés aromatiques à

travers des transferts d'électrons qui se font par le biais de la flavine mononucléotide (FMN) utilisée comme cofacteur. Ces réactions de réduction aboutissant à la formation du dérivé aminé, se font selon une série de séquences de transferts de deux électrons d'après le schéma suivant (**Schéma 31**).

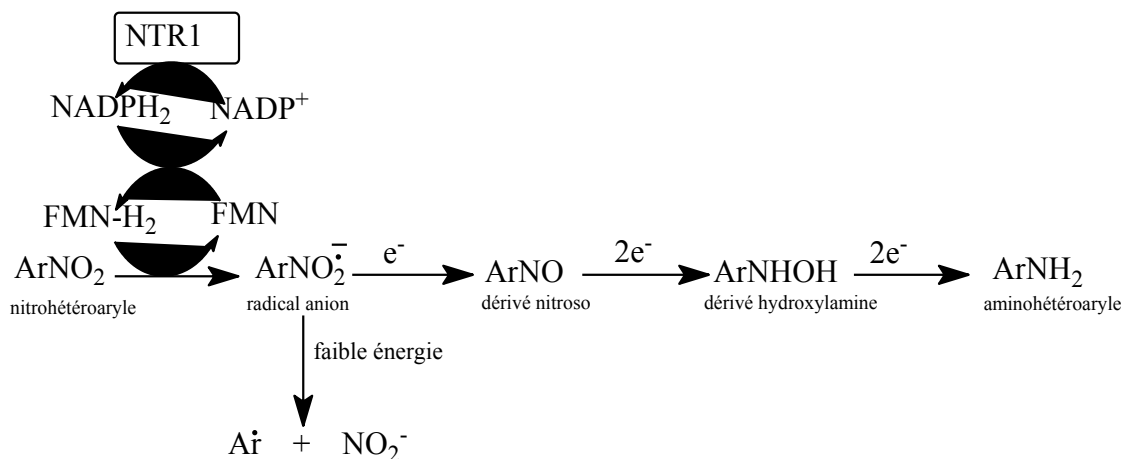


Schéma 31: Séquences de transferts de deux électrons

Les NTR1 sont rencontrées dans les bactéries et absentes de la plupart des cellules eucaryotes avec pour exception majeure les parasites protozoaires et les champignons. Cette différence dans la distribution hôtes pathogènes – hôtes humains des NTR1 est à l'origine de la sélectivité des prodrogues nitroaromatiques vis-à-vis des cibles pathogènes uniquement. Dans les anaérobies typiques, les NTR1 sont les pyruvates ferrédoxine oxydoréductases (PFOR) et de ce fait, la réduction est encore appelée réaction phosphoroclastique. [31, 48, 91, 107–110]

Les nitroréductases II (NTR2) sont dites, à l'opposé des NTR1, « oxygène – sensibles ». Elles catalysent de fait, par l'intermédiaire de la flavine adénine dinucléotide (FAD) ou de la FMN, le transfert d'électrons de la NADH au nitrohétéroaryles par une réaction de réduction d'un électron réversible. Cette réaction aboutit à la formation du radical anion nitroaryle instable, lequel réagit avec l'oxygène présent dans le milieu dans un cycle « futile » pour former l'anion superoxyde avec régénération du composé nitrohétéroaryle principal. Le schéma suivant (**Schéma 32**) illustre la suite réactionnelle observée avec les NTR2.

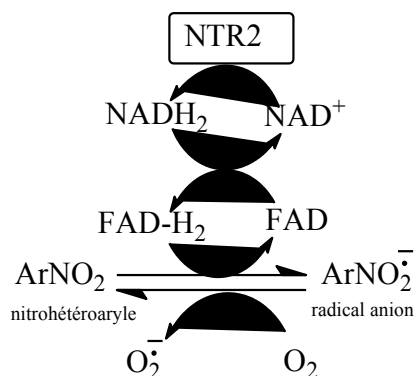


Schéma 32: Suite réactionnelle observée avec les NTR2

Les NTR2 sont ubiquitaires et leurs activités prédominent dans la plupart des cellules. Les nitrohétéroaryles pentagonaux peuvent être activés par ces deux types de nitroréductases. Cependant, il a été admis que leur activation se faisait majoritairement par l'action des NTR1 étant donné que les bactéries résistantes le sont par des mutations invariablement sur les NTR1. [31, 48, 91, 107–110]

III.1.2. Spectre d'activités

Le spectre d'activité des composés nitrohétéroaryles pentagonaux est défini par déduction en fonction de la présence des nitroréductases capables de réduction du nitro de l'hétéroaryle dans les microorganismes cibles.

Ainsi, le PFOR, enzyme cible à la Nitazoxanide est retrouvée chez les bactéries et les parasites strictement anaérobies ainsi que les protéobactéries telles que *Helicobacter pylori* et *Campylobacter jejuni*, ce qui expliquerait son activité chez ceux-ci [55]. De même, il a été récemment mis en évidence dans la mitochondrie des trypanosomes et leishmanies, une NADH-dépendante de la NTR1 « bactériale-like » qui pourrait justifier l'activité de la Nitazoxanide sur ces parasites [111].

Nonobstant, fondamentalement, les auteurs rattachent le spectre d'activité au potentiel d'oxydoréduction des nitrohétéroaryles pentagonaux médicaments relativement à celui des nitroréductases enzymatiques. Leur potentiel redox a, de ce

fait, un fort impact sur le type d'enzyme impliqué de sorte qu'il détermine le spectre d'activités de ces molécules. En effet, nous avons signalé que, la clé du processus d'initiation de la nitroréduction de ces composés était la formation du nitro radical anion par une réaction faisant intervenir un premier électron, et que pour être réduit suffisamment rapidement par les NTR enzymatiques, leur potentiel redox devait avoisiner -450mV. [91, 94, 107, 108]

De plus, dans les cellules aérobies, les potentiels redox les plus fortement négatifs rencontrés sont ceux des couples NAD/NADH (-320 mV) et NADP/NADPH₂ (-324 mV). Ceux-ci ont leur potentiel redox trop positifs pour être réducteurs des 5-nitroimidazolés et 5-nitrothiazolés mais sont de bons réducteurs des 5-nitrofuranes et de certains 2-nitroimidazolés dont le potentiel d'action est supérieur ou égal à -315 mV (**Figure 56**) [31, 91].

Ainsi, les 5- nitrofuranes sont actifs contre les germes aérobies grâce à leur potentiel redox suffisamment élevé et sont donc réduits par les NTR2 rencontrées dans ces organismes. Ceci est d'autant plus vrai que dans les tissus oxygénés, la première réaction dans le processus de réduction peut être reverse avec le concours de l'oxygène. Elle redonne ainsi le nitro composé de départ et l'ion superoxyde. [94, 107, 108]

En plus, elle ralentit quand le potentiel redox du nitro augmente avec une limite supérieure utile à -330 mV [94]. Par conséquent, le processus de réduction des 5-nitrofuranes dans les cellules aérobies aboutit à la formation de métabolites réduits.

Aussi, les 5-nitroimidazolés et les nitrothiazolés, pour lesquels le potentiel redox est fortement négatif (**Figure 56**), ne sont actifs que dans les cellules ou les tissus hypoxiques dans lesquels l'oxygène est absent ou en très faible proportion. Ceci implique l'intervention des NTR1 qui sont « oxygène insensibles ». Par ailleurs, toutes les bactéries anaérobies possèdent des mécanismes d'oxydoréduction pour lesquels les potentiels sont compris entre -430 et -420 mV, la valeur typique du

complexe ferrédoxine étant à -415 mV [91]. Ce potentiel les qualifie dès lors, en tant que réductrices des nitroimidazolés et nitrothiazolés.

Par suite, le spectre d'activités des nitrohétéroaryles pentagonaux est énoncé ci-après.

- ✓ Les 5-nitrofuranes sont actifs contre les germes aérobies et anaérobies [31, 42, 112]:
 - les bactéries à Gram + telles que les cocci *Staphylococcus* et *Streptococcus* ;
 - les bactéries à Gram- à savoir la plupart des entérobactéries, certaines anaérobies (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium*) et *Campylobacter jejuni*
 - des levures et des moisissures pour certains dérivés ;
 - des protozoaires tels que *Trypanosoma cruzi*, *Trichomonas vaginalis* et *Giardia lamblia*.

- ✓ les nitroimidazolés sont actifs contre la majorité des bactéries à Gram positif, à Gram négatif, anaérobies et microaérophiles. Ce spectre d'activités inclut *Bactéroïdes fragilis*, *Clostridium sp*, *Fusobacterium sp*, *Eubacterium sp*, *Peptostreptococcus sp*, *Prevotella* non producteurs de β -lactamases ainsi que *Gardienella vaginalis*. Ils sont aussi actifs contre certains protozoaires anaérobies d'importance médicale (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*). [31, 42, 112]

- ✓ Les nitrothiazolés sont actifs contre les germes anaérobies à savoir [86] :
 - les bactéries (*Helicobacter pylori*, *Clostridium difficiles*);
 - les protozoaires (*Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*);
 - les helminthes (*Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuria. trichuria*, *Taenia spp*, *Hymenolepis.nana*, *Fasciola hepática*).

Ils sont aussi actifs contre certains virus (*Rotavirus*, virus de l'hépatite B and C et *Influenzae virus*) [86].

En ce qui concerne les propriétés de radiosensibilisation, le seuil limite du potentiel redox favorable est de -500 mV avec une possibilité de déplacement des valeurs du potentiel d'oxydoréduction vers des valeurs plus positives [9]. De ce qui suit, les 5-nitrofuranes, les nitroimidazolés auraient de par leur potentiel redox des propriétés radiosensibilisantes comme l'indique la littérature [12, 48, 49, 61].

Cependant, pour être suffisamment sélectif des cellules tumorales hypoxiques, le potentiel redox du nitro composé aromatique ne doit pas s'approcher de celui de l'oxygène et doit être inférieur à -155 mV. De même, sa propriété de sensibilisation serait perdue, si son électroaffinité n'est pas suffisante ce qui correspondrait à un potentiel inférieur à -450 mV. Aussi, les meilleures propriétés de sensibilisation sont-elles définies pour des potentiels redox compris entre -350 et -200 mV. Le potentiel redox de la plupart des 2-nitroimidazolés étant défini dans cet intervalle, ils seraient donc des médicaments de choix dans cette indication avec une électroaffinité considérée comme optimale pour la sensibilisation et la sélectivité des cellules tumorales. [9, 113]

III.2. Mécanismes d'action

Les médicaments nitrohétéroaryles pentagonaux sont des prodrogues qui nécessitent une bioréduction par les NTR pour exercer leur action cytotoxique sur les cellules. La présence de nombreux systèmes nitroréducteurs dans les cibles biologiques les place dès lors, comme médicaments de choix dans les affections concernées. Après pénétration par diffusion simple dans l'organisme, les nitrohétéroaryles pentagonaux déploient leurs actions cytotoxiques par un mécanisme général avec certaines particularités fonction des différentes classes chimiques. [91, 114]

Il est important de noter que la nitroréduction de ces prodrogues favorise leur diffusion dans la cellule de par le gradient de concentration. Pour cause, elle entraîne la diminution de la concentration intracellulaire de ces composés avec déplacement du gradient de concentration en faveur d'une entrée cellulaire étant entendu que les molécules se déplacent du milieu extracellulaire le plus concentré vers le milieu intracellulaire le moins concentré. Dès lors, plus la nitroréduction est intense, plus la pénétration intracellulaire des prodrogues est grande. [91, 114]

L'on pourrait donc s'attendre à un épuisement de ces composés au niveau de leur site d'action avec une plus grande efficacité d'action.

Théoriquement, le mécanisme général de réduction d'un nitrohétéroaryle pentagonal typique impliquerait six électrons pour une réduction totale du nitro en amine primaire NH_2 .

La réduction totale procède par plusieurs réactions intermédiaires dont la première mono-électronique et commune à toutes les nitroréductases aboutit à la formation du nitro radical anion et est réversible en présence d'oxygène. À partir du nitroradical anion, intermédiaire clé, les autres réactions sont irréversibles. Elles commencent par une réaction monoélectronique qui donne le nitroso, intermédiaire instable. Les réactions suivantes sont bi-électroniques et donnent respectivement l'hydroxylamine, intermédiaire plus stable, et le dérivé amine final (**Schéma 33**). C'est l'intermédiaire hydroxylamine qui serait à la base de la cytotoxicité observée par interaction avec le matériel génétique, les protéines intracellulaires causant ainsi des dommages cellulaires et la mort de la cellule. [31, 42, 48, 91, 115]

Ce mécanisme général est observé avec les 5-nitrofuranes et certains 2-nitroimidazolés à haut potentiel redox. Toutefois, la réversibilité de la réaction d'initiation en milieu aérobie pour ces nitrohétéroaryles pentagonaux conduit à la formation du superoxyde, qui est dismuté par le biais du superoxyde dismutase (SOD) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). En l'absence de la catalase, le H_2O_2 réagit

avec le superoxyde pour donner le radical hydroxyle OH[•] (**Schéma 33**). Ces trois composés seraient aussi à l'origine de la cytotoxicité des 5-nitrofuranes et de quelques 2-nitroimidazolés. [48, 91]

Quant aux autres nitroimidazoles en l'occurrence les 5-nitroimidazolés et 2-nitroimidazolés à bas potentiel ainsi qu'aux 5-nitrothiazolés, ils n'agissent *in vivo* que si les conditions d'anaérobioses sont correctes. Leur bioréduction se fait par le même mécanisme général en absence d'oxygène. La nitroréduction phosphoroclastique est préférentielle avec les nitroimidazoles. [48, 91]

La particularité de la bioréduction des nitroimidazolés est que l'énergie requise pour la réduction de l'hydroxylamine en amine est trop grande dans les cellules de sorte que la bioréduction s'arrête à la formation de l'hydroxylamine en général et ne nécessite finalement que 4 électrons. Aussi, elle peut donner lieu à partir du nitro radical anion, le radical imidazole et l'ion nitrite (NO₂⁻). Ceci arrive le plus souvent avec les 5-nitroimidazolés et est favorisé par le milieu anaérobie à faible énergie. Cette autre réaction empêche toute autre réduction (**Schéma 33**). [13, 91]

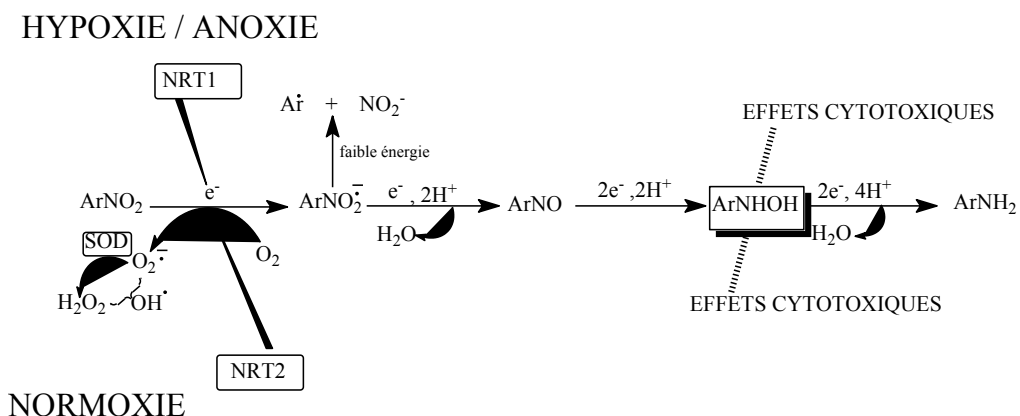


Schéma 33 : Illustration du mode d'action des nitrohétéroaryles pentagonaux

Il a par ailleurs, récemment été mis en évidence que le nitroradical anion pouvait se protoné et cette forme était plus cytotoxique. Chez les protozoaires anaérobies, le

dérivé nitroso formé après réduction des nitroimidazolés semble être responsable des dommages cellulaires. [115]

Enfin, le mécanisme d'action des 2-nitroimidazolés antitumoreux est le même que celui décrit plus haut. Cependant, la nitroréduction a lieu en présence de nitroréductases cellulaires dans les conditions hypoxiques imposées par la cellule cancéreuse. Les produits obtenus forment des adduits issus de leur liaison avec les macromolécules cellulaires. Ainsi, non seulement ils augmentent la sensibilisation des cellules cancéreuses à la radiation ionisante par accumulation hypoxique sélective et miment l'action de l'oxygène; mais causent aussi des dommages cellulaires létaux. [109, 113]

En outre, récemment, une étude réalisée sur des 5-nitroimidazolés radiosensibilisants a mis en évidence une possible interaction directe entre ces molécules neutres et l'ADN qui serait responsable de leur cytotoxicité [116].

Enfin, le cas particulier de la Nitaxozanide est à relever. De fait, il semble que la Nitazoxanide ne soit pas réduit comme la plupart des prodrogues nitroaromatiques. La nitroréduction, par conséquent, ne serait pas à l'origine de son activité. Celle-ci procéderait de la protonation de l'anion de la Nitazoxanide avec un proton H^+ provenant de la vitamine thiamine pyrophosphate cofacteur du PFOR, inhibant de ce fait la production de l'acétyl-coenzyme A et du dioxyde de carbone indispensable au métabolisme énergétique de la cellule. [55]

III.3. Études de relations- structures-activités

III.3.1. Influence du groupement nitro sur les activités

De nombreux travaux ont établi le rôle essentiel du groupement nitro dans l'induction et l'intensité de l'action antibactérienne mais aussi radiosensibilisante.

III.3.1.1. Impact de la présence du groupement nitro sur l'activité antiinfectieuse et anticancéreuse des nitro hétéroaryles

Tous les auteurs s'accordent sur le fait que le nitro représenterait l'élément chimique indispensable à l'induction et à l'intensité des activités antibactériennes, antiparasitaires et anti tumorales des nitrohétéroaryles pentagonaux médicaments.

En effet, Dodd et Stilman ont établi que l'activité antibactérienne des nitrofuranes leur était conférée par l'introduction du nitro en position 5 [46]. D'autres travaux ont attesté que la présence du nitro sur les 5-nitroimidazolés était nécessaire au développement de leurs activités antiparasitaires [31]. Il a été rapporté, par ailleurs, que l'absence du groupement nitro sur la structure du thiazole entraînait une disparition totale des activités antibactériennes et antiparasitaires du Nitazoxanide en particulier et de ses dérivés 5-nitrothiazolés en général [55].

Le groupement nitro serait dès lors un inducteur spécifique des activités. Tout remplacement, réduction ou suppression dudit groupement entraîne une diminution drastique voire à une perte des activités de ces molécules médicamenteuses [46, 55, 91, 117–119].

Aussi, du fait de son caractère électroattracteur très puissant favorisé par la nature aromatique des nitro composés aromatiques, le nitro serait à l'origine de la polarisation de la molécule. Cette forte polarisation serait en relation avec les propriétés biologiques des molécules nitrées comme c'est le cas des 5-nitrofuranes conjugués antibactériens, des 2-nitroimidazolés radiosensibilisants. [31, 120]

III.3.1.2. Impact de la position du groupement nitro sur les activités des nitro hétéroaryles.

La position du groupement nitro semble être un facteur déterminant dans l'apparition et l'intensité des activités mais encore dans l'orientation des activités.

Par exemple, les furanes nitrés en 3 ou 4 ne présenteraient qu'une activité antibactérienne faible ou nulle ; tandis que comme l'ont signifié Dodd et Stillman dans leurs travaux, le groupement nitro en position 5 induit des propriétés marquées et spécifiques bactériostatiques voire bactéricides chez les dérivés furaniques correspondants. La position α du nitro chez les nitrofuranes serait essentielle à l'activité antibactérienne contrairement à la position β . [42, 46]

En outre, il a été mis en évidence concernant les nitroimidazolés, que l'élément clé de l'intensité de leur activité était la position du nitro [117]. L'ordre des activités radiosensibilisantes, parallèlement corrélé à l'électroaffinité des nitroimidazolés, décroît en fonction de la position du groupement nitro sur le noyau imidazolique comme suit $2\text{-NO}_2 > 5\text{-NO}_2 \gg 4\text{-NO}_2$ [84]. En général, les 4-nitroimidazolés ont été signalés comme les composés de cette série chimique les moins actifs parfois même inactifs en tant que non seulement radiosensibilisants mais aussi qu'anti-infectieux [84, 117]. Il semblerait enfin, que les 2-nitroimidazolés soient plus efficaces en qualité d'anticancéreux que les 5-nitroimidazolés, et vice-versa en référence aux propriétés anti-infectieuses de cette classe chimique.

III.3.1.3. Impact de la conformation du groupement nitro sur les activités des nitro hétéroaryles.

Il apparaît que la conformation du nitro pourrait jouer un rôle prépondérant dans la facilitation de l'induction de l'activité par les systèmes enzymatiques.

En effet, la position coplanaire du nitro, qui le rend parallèle au plan du noyau aromatique, augmente la conjugaison des électrons π du nitro avec ceux du système aromatique expliquant le potentiel de réduction des nitrohétéroaryles pentagonaux

moins négatif que ceux des systèmes enzymatiques nitroducteurs et donc la facilité d'activation de ces composés par ceux-ci [92].

Toutes les analyses structurales réalisées confirment la coplanarité du groupement nitro par rapport au furane, à l'imidazole ainsi qu'au thiazole, et corrélient les activités des nitrohétéroaryles pentagonaux à cette conformation spéciale. Le déplacement du nitro en dehors du plan entraînerait une baisse de l'activité. [9, 55, 83, 84]

III.3.1.4. Impact du nitro sur la mutagénicité et la génotoxicité

La présence du groupement nitro au sein des systèmes aromatiques peut entraîner de nombreux effets cytotoxiques à type dans certains cas de mutagénicité et de génotoxicité. Ceci s'expliquerait par le fait que les produits de la bioréduction cellulaire du nitro causent des dommages au matériel génétique. [121]

III.3.2. Analyse du noyau nitrohétéroaryle dans les activités

II.3.2.1. Configuration minimale requise pour les activités des nitrohétéroaryles

Pour chacune des classes de nitrohétéroaryles pentagonaux dont les activités ont été décrites, des éléments structuraux indispensables à celles-ci ont été identifiés; et ce, en plus du nitro sans lequel il n'y aurait aucune activité.

Il s'agit :

1. pour les 5-nitrofuranes (**Figure 57**) [31, 79],
 - ✓ du NO₂ absolument en position 5 du noyau furane
 - ✓ de l'inclusion d'une double liaison conjuguée carbone – azote (-CH=N-NH- groupe hydrazone) ou carbone – carbone (-CH=CH- groupe vinyle) ester (-C=O-O-) en position 2 du noyau furane.
2. pour les nitroimidazolés (**Figure 57**) [31]
 - ✓ du NO₂ en position 2, 5, ou 4 du cycle imidazole

- ✓ de l'alkyle fonctionnalisé ou non, cyclisé ou non, introduit sur l'azote pyrrolique N₁. Sa présence s'avère nécessaire mais non indispensable à l'activité.
3. pour les 5-nitrothiazolés (**Figure 57**) [55, 86],
- ✓ du NO₂ en position 5 du thiazole
 - ✓ de l'enchaînement amino-carbonyle (-NH-CO-) en position 2 du noyau thiazole.

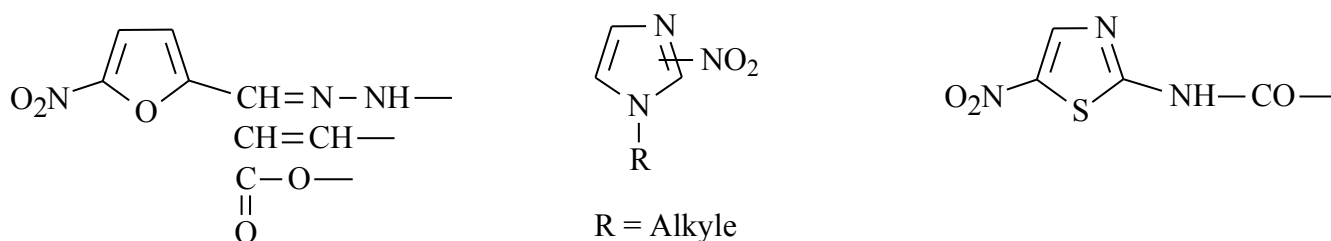


Figure 57 : Pharmacophores des 5-nitrofuranes, nitroimidazolés et 5-nitrothiazolés médicaments

Notons que dans ces configurations spécifiques, tout remplacement du noyau hétérocyclique par un autre conduit à baisse drastique voire à une perte des activités. En effet, Dodd et ses collaborateurs, à travers leurs travaux, ont montré que le remplacement du furane par d'autres systèmes hétérocycliques bioisostères tels que le thiophène et le pyrrole, conduit à des composés analogues du nitrofurane n'ayant pas d'activités antibactériennes suffisantes. De fait, l'ordre d'activité était le suivant : furane > thiophène >> pyrrole, avec des dérivés pyrroles pratiquement dépourvus d'activités antibactériennes. [31, 46, 119]

De plus, une étude rapporté qu'une interchangeabilité entre le furane et le thiazole dans les séries des nitrofurylvinyles et Niridazole conduisait à une perte complète des activités [122].

Par ailleurs, plusieurs paramètres physicochimiques influenceraient les activités de ces biomolécules. Ce sont en l'occurrence la conformation, les propriétés acido-

basiques, le potentiel redox et la lipophilie. Ces deux derniers paramètres ont été identifiés comme des propriétés critiques qui gouvernent l'efficacité et la toxicité de ces principes actifs [113].

III.3.2.2. Rôle de la conformation des nitro hétéroaryle sur les activités des nitro hétéroaryles.

Plusieurs études ont mis en relief le rôle de la conformation des nitrohétéroaryles pentagonaux dans leurs activités. Pour chacun d'entre eux, une conformation idéale requise pour des activités biologiques a été mise en évidence.

De fait, en 1970 Robinson et *al.*, dans une étude de relations structure -conformation- activités réalisée sur quelques 5-nitrofuranes et 5-nitrothiazolés, ont soutenu que leur activité schistosomicide requérait une conformation spécifique: une forme coplanaire transoïde pour le noyau nitrocyclique et une rotation libre de la chaîne latérale en 2 (Figure 58) . Dans cette même étude, ils ont par ailleurs démontré que les nitrofuranes et les nitrothiazolés dans cette conformation bioactive étaient superposables. [123]

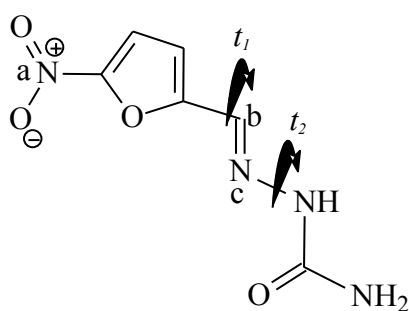


Figure 58: Conformation bioactive des 5-nitrofuranes:
l'exemple du Nitrofurazone [79]

Ce rapport sous-entendrait que ces deux classes chimiques adopteraient la même conformation pour être actifs.

Plus tard, l'analyse conformationnelle des 5-nitrofuranes a confirmé que leur orientation spatiale commune disposait, comme énoncé par Robinson, le noyau nitrohétérocyclique dans un plan et la chaîne latérale en 2 dans un second plan. Cette observation suggérait que la disposition spatiale de ces composés était la première condition de stabilité du radical anion formé dans la première étape de la réduction du groupement nitro, suivie par la formation de radicaux libres cytotoxiques. Les composés les moins actifs en effet, ne se présentaient pas dans cette conformation.

[79]

De même, des auteurs ont abordé plus ou moins clairement l'impact de la conformation sur les activités des nitroimidazolés. Plusieurs d'entre eux ont affirmé que le groupement nitro doit être protégé de manière stérique par les substituants en position 1 ou 2 de l'imidazole pour une activité biologique, ce qui sous-tendrait une certaine disposition spatiale de ces biomolécules [124]. D'autres auteurs ont par ailleurs confirmé, que de par leur topologie, les nitroimidazolés ont une interaction directe avec l'ADN [116].

L'on pourrait dès lors supposer que la conformation spécifique décrite pour l'activité des nitrohétéroaryles pentagonaux serait la clé de leur reconnaissance, insertion et interactions avec leurs cibles biologiques.

La flexibilité conformationnelle de ces molécules serait possible grâce à la nature aromatique du noyau hétérocycle. En effet, des études réalisées sur le benzène polynitro et amino substitués ont confirmé que la flexibilité conformationnelle du benzène était fortement dépendante du degré d'aromaticité des systèmes cycliques conjugués ainsi que des substituants π électrodonneurs et π électroattracteurs. L'augmentation de cette flexibilité était due à la décroissance du degré d'aromaticité de ces systèmes conjugués. [125, 126]

Par extension aux systèmes hétéroaromatiques, nous pouvons dès lors suggérer que, le degré d'aromaticité ainsi que la présence du groupement nitro électroattracteur participeraient à l'établissement et au maintien d'une conformation idéale à l'activité

des nitrohétéroaryles pentagonaux. Et ce, d'autant plus que nous avons relevé que les nitrohétéroaryles pentagonaux qui avaient une activité marquée et reconnue à l'encontre des microorganismes infectieux et des cellules cancéreuses étaient ceux dont l'hétérocycle avait un degré d'aromaticité moindre et une réactivité chimique inversement accrue comme c'est le cas du furane, de l'imidazole et du thiazole [19].

III.3.2.3. Influence des propriétés acido-basiques du noyau nitrohétéroaryle sur les activités

Plusieurs auteurs ont corrélées les propriétés acido-basiques des nitrohétéroaryles pentagonaux à leurs activités antiinfectieuses.

En effet, Catalina Soriano *et al.* ont suggéré par leurs travaux sur les nitrofuranes que plus la molécule était moins acide (acide faible), plus son activité antibactérienne était marquée. Cette acidité serait en relation avec le groupe azométhine et le NO₂.

[83]

Ainsi, les 5-nitrofuranes semblent posséder de meilleures activités antibactériennes lorsqu'ils sont des acides faibles avec des pKa relativement élevées.

Pour ce qui est des 2-amino-5-nitrothiazolés, une étude a montré que leur pKa était fortement corrélé à leurs activités biologiques. De fait, dans cette étude, selon la valeur du pKa du Nitazoxanide (environ 6,2) prise comme référence et dépendante de l'amide exothiazolique, les auteurs ont supposé qu'en général les 2-amino-5-nitrothiazolés présentent leurs activités sous leur forme anionique. **[86]**

Par contre, concernant les nitroimidazolés, aucune corrélation entre le pKa et les activités biologiques en l'occurrence trichomonacide et anticancéreuse n'a été clairement établie **[82]**. Cependant, Miller *et al.* ont constaté que les substituants électronégatifs dans la chaîne latérale de la position 1 augmentaient l'activité des nitroimidazolés. Cette observation a été expliquée peu après par Edwards *et al.* qui ont rapporté que la nature du substituant sur l'azote pyrrolique N₁ déterminait le degré d'ionisation du groupement nitro, ainsi que la solubilité du composé. **[117]**

Il est, par ailleurs, important de relever que l'acidité des molécules influence leur équilibre de diffusion transcellulaire en cas de gradient de pH intra et extracellulaires. Ce phénomène est observé avec les cellules tumorales. Dans les tumeurs, il a été démontré que le gradient de pH entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire favorisaient la résistance de ces cellules aux molécules bases faibles en gênant leur absorption tandis qu'il augmentait à l'inverse l'absorption des médicaments acides faibles. Le milieu extracellulaire acide piège les molécules faiblement basiques en diminuant l'afflux de celles-ci dans les cellules, alors qu'il augmente l'afflux des médicaments acides faibles dans les cellules. En outre, le gradient de pH entre les vésicules compartimentales et le cytosol des cellules a été reconnu être considérable. Par conséquent, il est concevable que des composés bases faibles puissent être piégés à l'intérieur des compartiments acides, ce qui limiterait leur cytotoxicité. Ainsi, les composés acides faibles ou bases faibles en résultat de leur ionisation peuvent-ils se concentrer soit dans le milieu extracellulaire ou dans le milieu intracellulaire. [113, 127]

III.3.2.4. Impact de la lipophilie du noyau nitrohétéroaryle sur les activités

La lipophilie représentée par la magnitude de P est un paramètre important qui influence non seulement les performances pharmacocinétiques des molécules, mais aussi les activités biologiques.

En premier lieu, en ce qui concerne les performances pharmacocinétiques des molécules médicamenteuses, un intervalle idéal de log P a été défini pour leur distribution normale dans l'organisme. De ce fait, la lipophilie doit être comprise entre -0,1 et 1. En deca, le composé est trop hydrophile pour traverser les barrières phospholipidiques des tissus et est rapidement éliminé par les reins [113]. Ceci expliquerait la bonne diffusion du Nifuroxazide (log P = -0,47 [31]) au niveau rénal et son utilisation en tant qu'antiseptique urinaire.

En second lieu, nous retenons que les activités biologiques des nitroimidazolés se manifestent de manière optimale à partir d'un seuil de magnitude de P. Cette assertion reste vraie aussi bien pour les activités antiinfectieuses de ces composés que pour leurs activités radiosensibilisantes. De fait, Butler et *al.* ont montré que l'activité trichomonacide *in vivo* des 5-nitroimidazolés était hautement dépendante de P. À des valeurs faibles de P, cette activité était indépendante puis augmentait proportionnellement jusqu'à atteindre son maximum après une certaine valeur du coefficient de partition. De même, plus tard Anderson et Patel ont estimé par leurs travaux une valeur seuil de P autour de 3,5 au dessus de laquelle, la radiosensibilisation des nitroimidazolés augmentait proportionnellement à la magnitude de P. [128]

Concernant les nitrofuranes, il a été rapporté que leur lipophilie et leurs activités étaient indépendantes [129].

III.3.2.5. Influence du potentiel d'oxydoréduction du noyau nitrohétéroaryle sur les activités

Le potentiel d'oxydoréduction semble représenter le paramètre d'influence le plus important des activités de ces molécules médicamenteuses puisqu'il intervient non seulement dans l'induction des activités mais aussi dans l'orientation de celles-ci vers des spectres antiinfectieux anaérobies ou encore anticancéreux. [9, 91, 94, 107, 108, 118]

De plus, le potentiel d'oxydoréduction des nitrohétéroaryles pentagonaux connaît une valeur seuil qui définit la perte d'activité. -510mV, est une valeur trop basse en dessous de laquelle, le métabolisme de réduction est ralenti même en condition d'hypoxie ; le potentiel redox idéal se trouve être autour de -450mV et les nitrohétéroaryles pentagonaux en général répondent à cette condition. [94]

Les meilleurs propriétés de sensibilisants des cellules tumorales sont marquées pour les nitroazolés qui se réduisent dans un intervalle de potentiel compris entre

[-200mv ; -350mV] [9]. C'est pour cette raison que, les 2-nitroimidazolés dont le potentiel redox est compris entre -200 et 450 mV se trouvent être de meilleurs radiosensibilisants que l'ensemble des nitrohétéroaryles pentagonaux médicaments. Cette assertion justifie aussi le fait que certains 4(5)-nitroimidazolés et 5-nitrofuranes dont le potentiel redox est inclus dans cet intervalle ont manifesté de bonnes propriétés radiosensibilisantes.

Enfin, il convient de rappeler que le potentiel de réduction peut influencer sur la sélectivité et la sensibilité des 2-nitroimidazolés pour les cellules hypoxiques [113].

III.3.3. Relations structure-activités dans les différentes séries

III.3.3.1. Relations structure-activités en série des 5-nitrofuranes

Les études de relations structure-activités (RSA) dans cette série ont permis d'établir que [31, 42, 45, 46, 119] (Figure 59) :

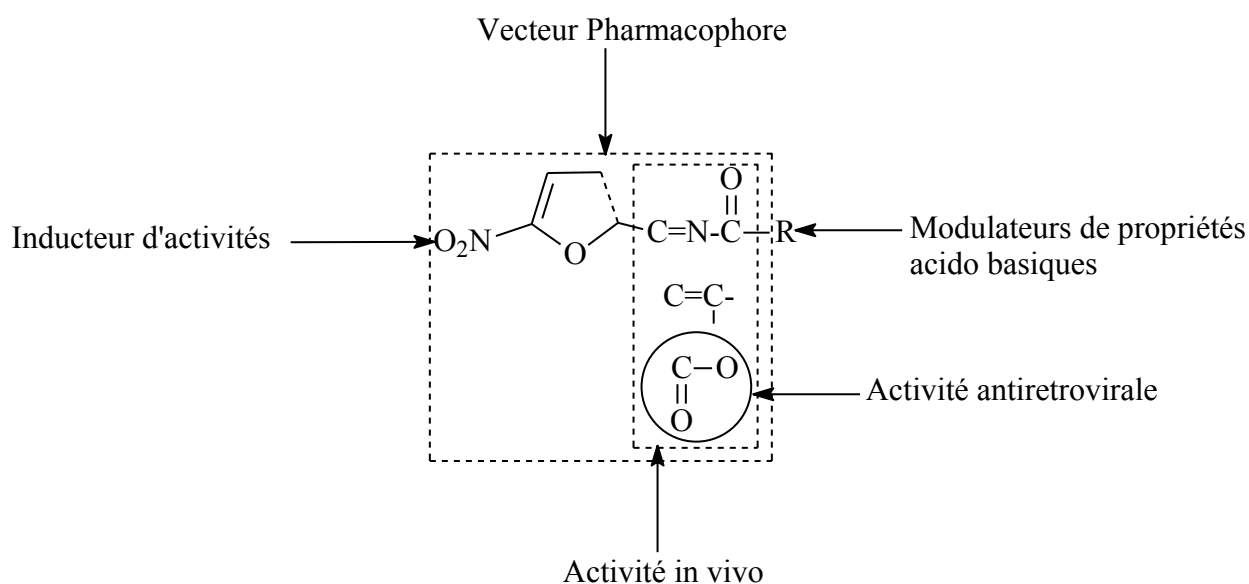


Figure 59 : Éléments structuraux d'activités des 5-nitrofuranes

1. Les entités 2-formaldéhyde-hydrazone, 2-vinyle et 2-carboxylate (**Figure 58**) constituent avec le 5-nitrofurane le vecteur pharmacophore. Ce dernier est

indispensable à l'induction et au maintien des activités antiinfectieuses et anticancéreuses. Par ailleurs, toute substitution du noyau furanique par un bioisostère tel que le thiophène ou le pyrrole entraîne une baisse drastique des activités antibactériennes.

2. Le groupement nitro, en sa position 5 ou α , est essentiel à l'induction des activités. Toute réduction, remplacement par une autre entité chimique ainsi que toute suppression entraîne l'inactivité des dérivés obtenus. De même, le déplacement de ce groupement en position 3 ou 4 (β , β') entraîne une perte des activités. Le nitro constitue en plus, un modulateur de l'acidité de ces molécules.
3. Les groupements formaldéhyde-hydrazone, vinylique et ester en position 2 ou α' , de par la présence de leur double liaison, ont un rôle indispensable dans la manifestation des activités *in vivo* des 5-nitrofuranes. Ils donnent lieu aux composés pharmacologiquement actifs de cette série.
4. La présence de la semicarbazone de même que le groupement vinylique contribuent avec le nitro à l'exaltation des activités antibactériennes.
5. L'introduction d'une fonction ester en position 2 oriente les activités antiinfectieuses vers des activités antiVIH₁.
6. La nature électrochimique du substituant fixé sur la semicarbazone influence les propriétés acido-basiques des dérivés nitrofuranes. Ainsi, lorsque ce substituant est électroattracteur, il entraîne une baisse de l'acidité des molécules. Cette action contribue à l'exaltation des activités de ces molécules.

III.3.3.2. Relations structure-activités en série des nitroimidazolés

Les études de RSA entreprises en série des nitroimidazoles permettent d'établir que leurs propriétés pharmacologiques sont intrinsèquement liées à la position du nitro sur le noyau imidazole.

III.3.3.2.1. Relations structure-activités en série des 2-nitroimidazolés

Les études de RSA en série des 2-nitroimidazolés ont permis d'établir que [84, 128] (Figure 60) :

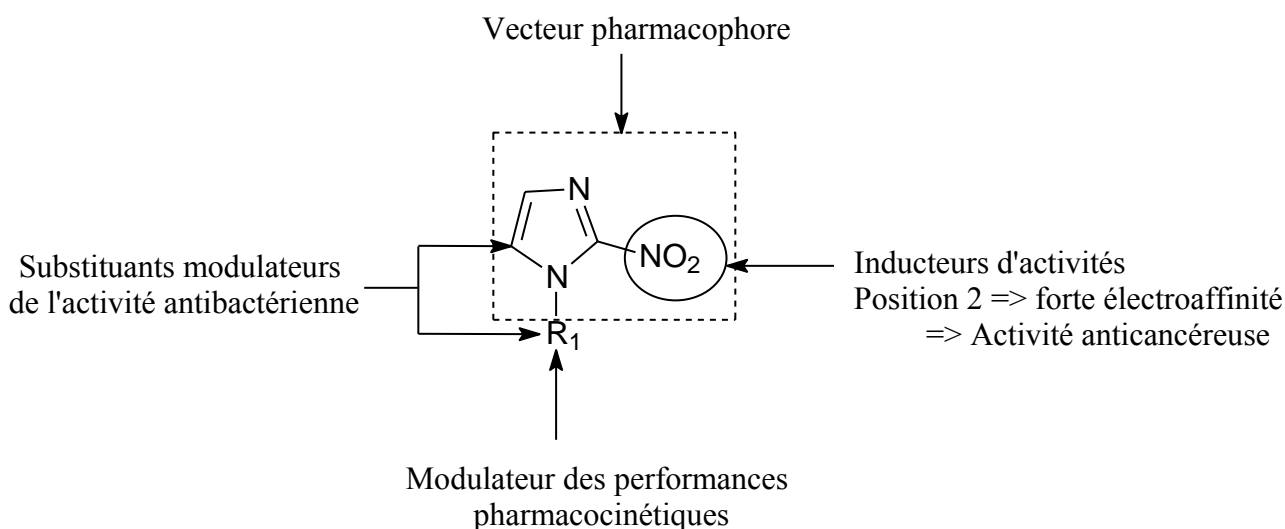


Figure 60 : Éléments structuraux d'activités des 2-nitroimidazolés

1. Le groupement nitroimidazole est le vecteur pharmacophore responsable des activités antiinfectieuses et anticancéreuses des molécules dans cette série chimique.
2. Le nitro est l'inducteur spécifique desdites activités. Toute modification ou suppression de ce groupement provoque une perte des activités. Ce même groupement nitro en la position 2 de l'imidazole induit une forte électroaffinité à l'origine de la potentialisation des activités trypanocides, antimycobactériennes et anticancéreuses.

3. La N_1 -alkylation du noyau imidazole permet la modulation de ses propriétés pharmacocinétiques. Elle aboutit notamment à la potentialisation du caractère lipophile des dérivés obtenus. Cette potentialisation est responsable de l'exaltation de leur propriété radiosensibilisante ainsi que de leurs effets indésirables neurotoxiques.

4. L'introduction d'un groupe vinyle en position 5 du 2-nitroimidazole doublée de la N -éthylation conduit à une exaltation des activités antibactériennes notamment antimycobactériennes.

L'introduction en position 5 de groupements hydrophiles de type oxime ou hydrazone entraîne une activité antituberculeuse modérée. Par contre, ces mêmes groupements potentialisent les activités sur d'autres bactéries.

L'adjonction de groupements lipophiles en cette position 5 exalte les activités sur les bactéries Gram + ainsi que sur *Mycobacterium tuberculosis*.

III.3.3.2.2. Relations structure-activités en série des 4-nitroimidazolés

Les RSA entreprises en série des 4-nitroimidazolés ont permis d'établir que [11, 84, 114, 121] (Figure 61) :

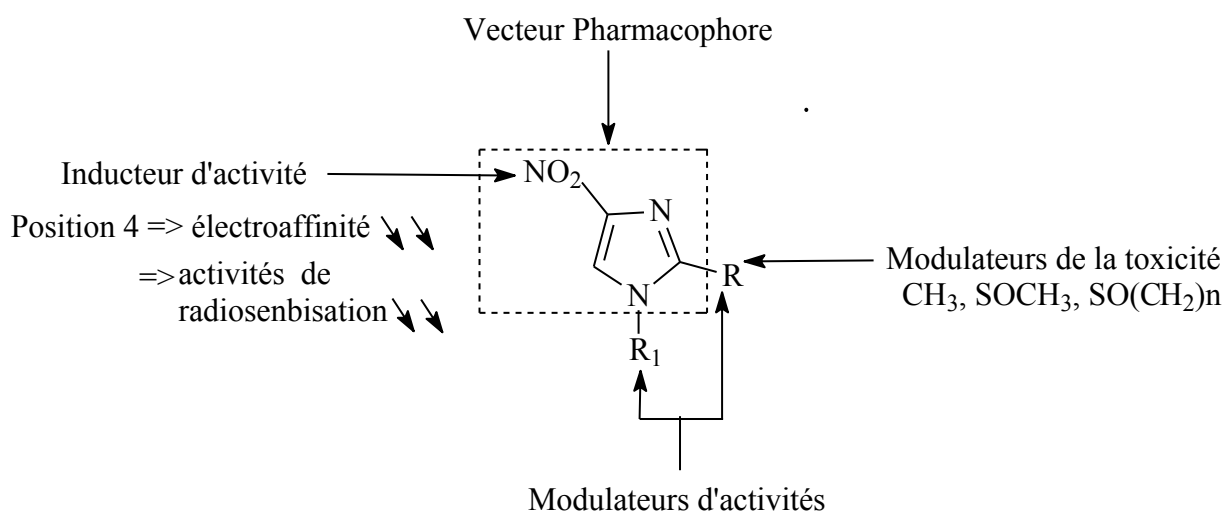


Figure 61: Éléments structuraux d'activités des 4-nitroimidazolés

1. Le groupement nitroimidazole est le vecteur pharmacophore responsable des activités antiinfectieuses et anticancéreuses des molécules dans cette série chimique.
2. Le nitro est l'inducteur spécifique desdites activités. Toute modification ou suppression de ce groupement provoque une perte des activités. Ce même groupement nitro en la position 4 de l'imidazole est à l'origine de l'exaltation des activités antibactériennes et antiprotozoaires. En cette position, il induit une très faible électroaffinité. Ce fait explique que les composés 4-nitroimidazolés ont une faible activité radiosensibilisante.
3. Les N_1 , C_2 -substituants constituent des modulateurs d'activités.
4. L'introduction en position 2 de groupements de type méthyle, thiométhyle et thioalkyle doublée de la présence du nitro en position 4 suppriment le caractère mutagène et génotoxique des composés de cette série chimique. Ces groupements constituent dès lors, des modulateurs de la toxicité de ces molécules. Par ailleurs, ils potentialisent l'activité antiprotozoaire.
L'accolement en $C_2 - N_3$ du 4-nitroimidazole à un hétérocycle de type furane ou pyrane conduit à la formation respective des nitroimidazo-oxazoles et nitroimidazo-oxazines. Cette pharmacomodulation permet l'induction et le maintien des activités antituberculeuses en série de ces dérivés bicycliques tout en supprimant le caractère mutagène des composés de départ.
5. L'introduction d'un groupement pipérazinyle en position 5 du 4-nitroimidazole induit une activité antiVIH₁ par inhibition de la rétro transcriptase virale.

III.3.3.2.3. Relations structure-activités en série des 5-nitroimidazolés

Les RSA entreprises en série des 5-nitroimidazolés ont permis d'établir que [10, 11, 31, 130] (Figure 62) :

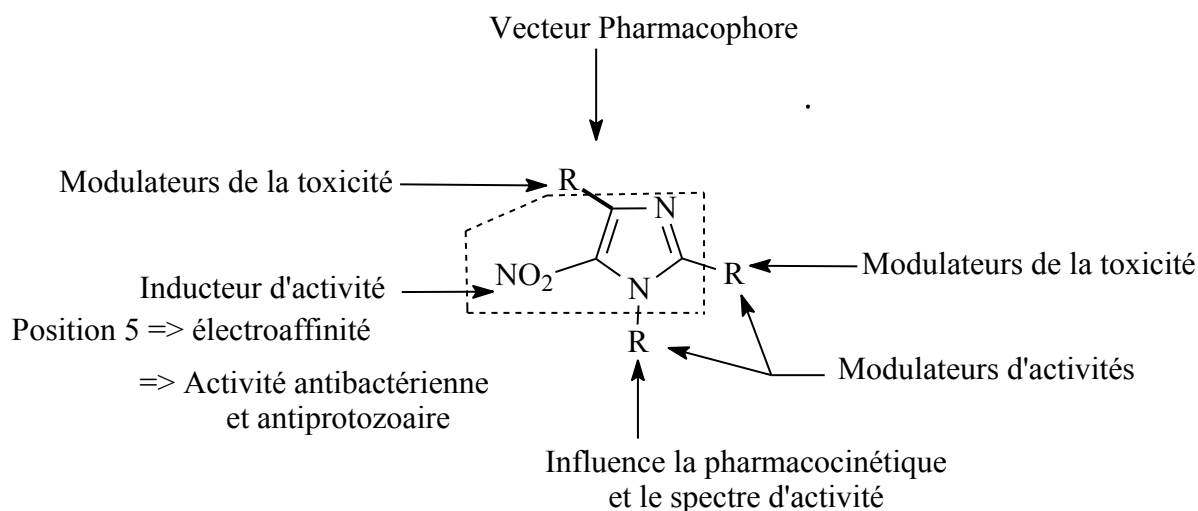


Figure 62 : Éléments structuraux d'activités des 5-nitroimidazolés

1. Le groupement nitroimidazole est le vecteur pharmacophore responsable des activités antiinfectieuses et anticancéreuses des molécules dans cette série chimique.
2. Le nitro est l'inducteur spécifique desdites activités. Toute modification ou suppression de ce groupement provoque une perte des activités. Ce même groupement nitro en la position 5 de l'imidazole induit une électroaffinité moyenne à l'origine de l'exaltation des activités antibactériennes et antiprotozoaires.
3. La présence de substituants en N_1 et C_2 du 5-nitroimidazole module les activités des molécules obtenues. Ainsi, l'introduction d'un groupement propyle sur l'azote pyrrolique comme c'est le cas dans l'Ornidazole est indispensable à l'activité antifertilité. De plus, la N_1 -alkylation par des groupements de type triazolylthioéthyle, 2-hydroxypropyle (cas du

Ternidazole), 2-oxopropyle ou phenacyle, induit une activité fongique. De même, l'introduction du 2-hydroxy-3-tertiobutylphényle-carbinol en position 2 de l'imidazole entraîne des activités antifongiques.

Par ailleurs, la C₂-alkylation par le 2-amino-1,3,4 –thiadiazolyle de l'imidazole conduit au Mégazol, composé à activité trypanocide exaltée. De plus, l'introduction d'un imidazolidinone donne lieu a des dérivés à l'instar du Satranidazole à activités trichomonacide et antibactérien anaérobie exaltées.

Enfin, l'introduction sur l'azote pyrrolique d'un groupement diaryl-méthoxy-2-éthyle doublée de la méthylation en C₂ entraîne une activité antiVIH₁.

4. La présence du substituant en N₁ influence la pharmacocinétique des 5-nitroimidazolés dérivés.
5. La nature du substituant introduit en C₂ influence la toxicité des molécules. Ainsi, la présence d'un méthyle, d'un carboxyle, d'un benzyle exalte le caractère mutagène des 5-nitroimidazolés dérivés. Par contre, l'introduction d'un hydroxyarylméthanol en cette même position annihile la mutagénicité.
6. L'introduction en position 4 de groupements de type méthyle ou arylméthylsulfonyl entraîne une baisse du caractère mutagène des dérivés 5-nitroimidazolés obtenus.

III.3.3.3. Relations structure-activités en série des 5-nitrothiazolés

Les RSA entreprises autour des 5-nitrothiazolés ont permis d'établir que [55, 86] (Figure 63):

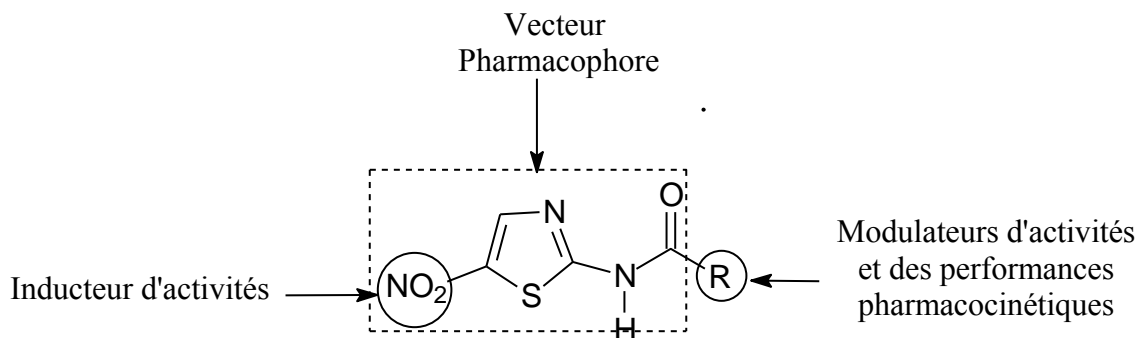


Figure 63: Éléments structuraux d'activités des 5-nitrothiazolés

1. L'enchaînement 2-carboxamido-5-nitrothiazolye constitue le pharmacophore indispensable aux activités antiinfectieuses notamment antiparasitaires, antibactériennes et antifongiques.
2. Le groupement nitro en sa position 5 est l'inducteur spécifique des activités antiinfectieuses dans les organismes possédant le PFOR. Toute modification ou suppression de cette entité chimique entraîne une baisse drastique des activités sur lesdits organismes. À contrario, ces changements exalteraient l'activité vis-à-vis des autres organismes ainsi qu'induiraient des activités antivirales.
3. L'hydrogène de l'amine exocyclique en position 2 du noyau thiazole est responsable du caractère acide des composés de cette série chimique. Sa déprotonation entraîne la formation des dérivés anioniques qui représentent la forme biologiquement active des 5-nitrothiazolés.
4. Le radical de la fonction carboxamide en position 2 du noyau thiazole est un alkyle, un aryle ou un hétéroaryle et influence les activités pharmacologiques.

Il module par ailleurs, les performances pharmacocinétiques. Ainsi, l'adjonction d'un phénol comme c'est le cas dans le Tizoxanide entraîne une baisse de la lipophilie. Ce même groupement phénol est à l'origine des irritations de la muqueuse gastro-intestinale. Ainsi, l'oxydation de l'hydroxyle phénolique en acide carboxylique comme c'est le cas dans le Nitazoxanide conduit à une meilleure tolérance.

5. La chloro-substitution en position 4 est défavorable à l'activité. Le chlore en position 4, de fait, modifie la conformation bioactive de ces molécules.

En résumé, les nitrohétéroaryles pentagonaux possèdent des caractéristiques physicochimiques corrélées à leurs activités biologiques et à leur spectre d'activités. Ils déploient leur action cytotoxique essentiellement par bioréduction du groupement nitro au niveau de leur cible biologique, puis par cytotoxicité des métabolites bioactifs produits. Ce sont donc des promédicaments. Le nitrohétéroaryle dans sa conformation bioactive constitue le pharmacophore indispensable aux activités biologiques. Les études de RSA ont par ailleurs permis de mettre en évidence des éléments structuraux à l'origine de l'induction de leurs activités *in vivo* ainsi que des modulateurs de leurs activités et de leurs toxicités.

IV. ASPECTS THERAPEUTIQUES ET LIMITES D'UTILISATION

IV.1. Activités thérapeutiques

IV.1.1. 5-nitrofuranes

Ce sont des antiinfectieux à potentialités antibactériennes, antiparasitaires, antifongiques, antivirales.

En tant qu'antibactériens, l'on distingue selon leur tropisme [31, 42, 48, 93, 131] :

- ✓ Les antibactériens urinaires : ils se concentrent particulièrement dans les urines sous forme inchangée où ils exercent leur action antiseptique. Ils sont indiqués dans les infections à germes sensibles aigües ou chroniques, compliquées ou non, lorsqu'il existe une urétrite ou une prostatite. Ils peuvent être utilisés en prévention d'infections urinaires récurrentes. Il s'agit de la Nitrofurantoïne et du Nifurtoïnol et du Nifuratel.

- ✓ Les antibactériens intestinaux : ces dérivés non absorbés sont des antiseptiques intestinaux indiqués dans
 - les diarrhées aigües présumées bactériennes sans suspicion de phénomènes invasifs,
 - les diarrhées chroniques et séquelles diarrhéiques
 - les colopathies et colites en traitement adjuvant.

Il s'agit de la Nitrofuraxazide et du Nifurzide.

Par ailleurs, l'on retrouve certains composés tels que comme antiseptiques topiques utilisés dans le traitement des plaies et brûlures surinfectées. Il s'agit essentiellement du Nitrofurural [31, 42, 48, 93, 131].

En tant qu'antiparasitaires, ce sont des antiprotozoaires. Ils ont présenté des activités à l'encontre des trypanosomes responsables de la maladie du sommeil en Afrique et de la maladie de Chagas en Amérique du sud. À ce propos, le Nifurtimox demeure le médicament de choix dans les phases aiguës de cette maladie. Le Nifuratel et la Furazolidone sont des trichomonacides. [31, 42, 48, 93, 131]

Comme antifongiques, ils sont actifs dans les vaginites et vulvites à germes *Candida*. Il s'agit principalement du Nifuratel [31, 42, 48, 93, 131].

Certains dérivés à chaîne latérale estérifiée en position 2, évalués récemment, ont montré des activités antivirales contre le VIH₁ [31, 42, 48, 93, 131].

Quelques dérivés sont également utilisés en médecine vétérinaire. Il s'agit de :

- ✓ la Furazolidone en tant qu'antibactérien dans diverses infections gastro-intestinales ainsi qu'antiprotozoaires dans les histomonoses et trichomonoses ;
- ✓ la Nitrofurantoïne en qualité d'antiseptique urinaire,
- ✓ la Nifuprazine comme antiseptique topique.

Enfin, les 5-nitrofuranes ont montré des activités antitumorales. [31, 42, 48, 93, 131]

IV.1.2. Nitroimidazolés

Les nitroimidazolés sont une classe de médicaments reconnue sur le plan thérapeutique pour leurs activités biologiques variées. En effet, ils sont retrouvés en [7, 11, 31, 42, 48, 60, 114, 132, 133] :

- ✓ infectiologie en tant qu'
 - antibactériens spécifiquement actifs contre les germes anaérobies et microaérophiles,
 - antimycobactériens dans le traitement de la tuberculose,
 - antirétroviraux récemment mis en évidence,
 - antiparasitaires antiprotozoaires et anthelminthiques,
 - antifongiques ;
- ✓ cancérologie comme radiosensibilisants et chimiosensibilisants,

- ✓ gynécologie, utiles dans le contrôle de la fertilité,
- ✓ neurophysiologie, des activités antiépileptiques et anti-inflammatoires leur ont été récemment découvertes.

Ces différentes activités biologiques dépendent de la nature des substituants et surtout de la position du nitro sur l'imidazole.

Ainsi, les 2-nitroimidazolés ont montré des activités antiparasitaires spécialement trichomonacides pour l'Azomycine et amoebicides pour le Misonidazole. Le Benznidazole a démontré son efficacité dans le traitement de la maladie de Chagas en phase aiguë. Les 2-nitroimidazolés ont des activités significatives sur le bacille tuberculeux. Leur caractéristique reste cependant leur haute efficacité dans les maladies néoplasiques. [12, 13, 31, 48]

Quant aux 4-nitroimidazolés, bien que déclarés les moins actifs, ils ont montré après des pharmacomodulations idoines, de bonnes activités antimycobactériennes et fongicides [11]. Nous retrouvons le 1-méthyl-4-nitroimidazole dans l'azathioprine qui est un immunosuppresseur [114].

Enfin, les 5-nitroimidazolés sont de loin les composés de cette classe les plus utilisés en thérapeutique. De fait, Le Métronidazole et ses dérivés Ornidazole, Tinidazole, Secnidazole ont montré leurs activités dans les diarrhées parasitaires telles que la giardiase et la balantidiose. Ce sont les agents principaux de la thérapie de la dysentérie amibienne et l'amibiase invasive. Le Fexnidazole a des activités à l'encontre de *Trypanosoma brucei*. [31, 42, 114]

De plus, le Satranidazole, le Flunidazole et le Ronidazole sont communément utilisés dans le traitement des infections à *Blastocystis hominis* (champignon lévuliforme). D'autres dérivés se sont montrés actifs contre *Candida albicans* contrairement au Métronidazole qui ne présentait aucune activité sur ce champignon. [7, 11]

Par ailleurs, le Métronidazole a été reconnu pour son action synergique avec l'Amoxicilline et la Spiramycine dans le traitement des maladies ulcéreuses telles que

l'ulcère à *Helicobacter pylori*, la gingivite ulcéralive aigue ainsi que des parodontites, des stomatites, des caries dentaires en préchirurgie. [7, 11, 31, 42, 48, 60, 114, 132, 133]

Les 5-nitroimidazolés possèdent, en outre, une activité bactéricide à l'égard de *Clostridium difficile* responsable des colites pseudomembraneuses et des diarrhées nosocomiales chez les personnes immunodéprimées. Le Métronidazole, est également utilisé dans la prévention de sepsis post –opératoires impliquant *Bacteroides sp.* Ils ont aussi montré leur efficacité dans le traitement de gangrènes. [7, 11, 31, 42, 48, 60, 114, 132, 133]

Ils se sont positionnés comme des médicaments de choix dans le traitement des vaginoses à germes anaérobies et des vaginites non spécifiques. Le Métronidazole, l'Ornidazole, le Secnidazole et le Tinidazole sont non seulement actifs contre *Trichomonas vaginalis* mais aussi permettent d'éradiquer par une dose unique la bactérie *Gardnerella vaginalis*. Il semble qu'ils permettent la normalisation dans ce cas du pH vaginal en favorisant la recolonisation du vagin par *Lactobacillus*. [60]

En plus, l'Ornidazole pourrait être un contraceptif. Il a été rapporté, en effet, qu'il induit une infertilité à type d'azoospermie chez les rats mâles [114].

Le Métronidazole est également utilisé pour le traitement de la rosacée, une maladie de la peau affectant communément les joues, le nez, le menton, le front, et caractérisée par des rougeurs, érythème, papules et pustules. Le Métronidazole topique est efficace pour le traitement de la rosacée mineure, mais, si la condition est sévère, les antibiotiques systémiques peuvent être nécessaires. Fait intéressant, l'efficacité du Métronidazole semble être liée à ses propriétés anti-inflammatoires, plutôt qu'à ses effets antimicrobiens. [115]

Enfin, les dérivés 5-nitroimidazolés présentent une activité antiVIH par inhibition contre la transcriptase inverse du VIH₁, action similaire aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH₁ (INNTI). Ils possèdent aussi une activité radiosensibilisante. [11]

En médecine vétérinaire, ils sont utilisés dans le traitement des infections parasitaires des volailles, des animaux de compagnie, des bovins et des porcins [31].

IV.1.3. 5-nitrothiazolés

Les 5-nitrothiazolés sont des antiparasitaires à large spectre actifs tant sur les protozoaires extracellulaires anaérobies et intracellulaires que sur les helminthes. Ils ont par ailleurs des activités antibactériennes, antifongiques et antivirales. [31, 55, 111, 134]

Le Ténonitrozole possède des activités trichomonacides et antimycosiques. Il est utilisé dans le traitement des vaginites et urétrites à *Trichomonas vaginalis* associé ou non à *Candida albicans* [31].

Le Niridazole a été utilisé dans le traitement des bilharzioses urinaires et digestives ainsi que de la dracunculose [31].

Le Nitazoxanide, quant à lui, est indiqué dans le traitement de la giardiase, de la cryptosporidiose. Son efficacité a été prouvée dans les autres infections intestinales bactériennes et parasitaires telles que l'ulcère à *Helicobacter pylori*, les infections à *Clostridium difficile*, l'amibiase, les nématodoses, les fascioloses. Il possède également une activité contre *Trypanosoma cruzi* et *Leishmania mexicana*. Il a enfin démontré des activités contre les biofilms microbiens, *Rotavirus influenza A/B/H* dans les diarrhées du nourrisson, contre les virus de l'hépatite B et C ainsi que comme antimycobactérien. [31, 55, 111, 134]

IV.2. Limites d'utilisation

Deux paramètres limitent l'utilisation des nitrohétéroaryles pentagonaux ; ce sont les résistances et les effets indésirables.

IV.2.1. Résistances et mécanismes

Les phénomènes de résistances aux nitrohétéroaryles pentagonaux sont rarement observés. Les résistances peuvent être naturelles ou acquises. Elles sont observées surtout avec les bactéries.

IV.2.1.1. 5-nitrofuranes

La résistance des bactéries aux 5-nitrofuranes peut être liée à une imperméabilité membranaire mais est surtout due à une baisse voire à une perte de l'activité de la nitroréductase.

Une réduction de l'activité de la réductase bactérienne peut être soit chromosomique, soit plasmidique. C'est une résistance acquise qui est néanmoins rarement observée en clinique. Le manque de développement de résistance clinique aux dérivés nitrofuraniques trouverait son explication dans leur large mécanisme d'action, leur haute biodisponibilité orale et leurs faibles concentrations sur les surfaces muqueuses, qui ont assuré le manque de développement de résistance dans la flore normale pendant la thérapie prolongée. Cette résistance est presque sans précédent pour que la susceptibilité bactérienne reste stable en dépit de plusieurs décennies d'utilisation clinique. La résistance à certains dérivés tels que la Nitrofurantoïne serait d'origines chromosomique et plasmidique ; la résistance partielle induite par le plasmide permettant à une mutation chromosomique de se produire. Ce mécanisme confère par ailleurs, une résistance croisée à l'ensemble des nitrofuranes. De plus, l'on voit émerger des souches porteuses de plasmides de multirésistances (aminoglycosides et

nitrofuranes). Notons enfin, qu'il existe des souches résistantes aux nitrofuranes par manque de la NTR. [31, 42, 66, 112, 135]

IV.2.1.2. Nitroimidazolés

Le mécanisme de la résistance aux nitroimidazolés apparaît lié soit à :

- ✓ une imperméabilité ou une incapacité à concentrer les molécules médicamenteuses,
- ✓ une diminution de l'activité de la nitroréductase,
- ✓ une perte de l'activité du système pyruvate déshydrogénase, essentiel chez *Clostridium perfringens* et *Bacteroides fragilis*.

La résistance constitutive aux nitroimidazolés est rarement observée chez les bactéries anaérobies strictes. Cependant, certaines espèces bactériennes microaérophiles (*Prioponibacterium*, *Actinomyces*) présentent une résistance constitutive, liée à une pénétration et/ou une réduction insuffisante de l'antibiotique dans la bactérie. Il existe aussi quelques cas de *Bacteroides fragilis* ayant acquis une résistance au Métronidazole, uniquement lors d'un traitement de longue durée. Ces souches incorporent moins l'antibiomimétique et le réduisent moins efficacement.

Une résistance au Métronidazole acquise en cours de traitement est par contre fréquemment observée chez *Helicobacter pylori*. Cette résistance est liée à la présence d'une mutation dans un gène chromosomique codant pour une nitroréductase inactive. Elle aboutit généralement à des échecs thérapeutiques (absence d'éradication de la bactérie de la muqueuse gastrique, persistance des lésions de gastrites). Des souches isolées de *Trichomonas vaginalis* et de *Giardia* résistantes au Métronidazole ont été rapportées. La résistance à *Giardia* implique la régulation négative de la nitro activation des médicaments, y compris différentes réductases et protéines d'oxydoréduction et métabolites, tandis que *Trichomonas* produit également des protéines de résistance qui désintoxiquent directement les nitro-médicaments. [42, 66, 112, 135]

IV.2.1.3. 5-nitrothiazolés

Nous n'avons trouvé aucune donnée rapportant la résistance bactérienne aux 5-nitrothiazolés.

Pour le Nitazoxanide, nouvellement introduit en thérapeutique, aucune résistance n'a été observée, ni cliniquement, ni à travers les méthodes de génération *in vitro* impliquant différents supports biologiques [55].

IV.2.2. Effets secondaires indésirables

Les effets secondaires néfastes communs observés avec les 5-nitrofuranes et les nitroimidazolés sont l'induction d'une mutagénicité et d'une génotoxicité. Les 5-nitrofuranes sont potentiellement oncogènes [31]. Ils ont conduit à l'interdiction de l'utilisation de nombreuses molécules 5-nitrofuraniques et ont limité le développement des nitroimidazolés en tant que médicaments [31].

Ces effets indésirables n'ont pas été rapportés chez les 5-nitrothiazolés.

D'autres effets secondaires habituellement rencontrés ont été observés.

Les 5-nitrofuranes sont responsables de nombreux effets secondaires:

- ✓ troubles digestifs défavorables à une bonne compliance
- ✓ réactions allergiques, généralement de type cutanées
- ✓ infiltrations pulmonaires diffuses réversibles
- ✓ anémie hémolytique réversible chez les sujets déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase
- ✓ polynévrite lors de traitements prolongés, surtout chez les insuffisants rénaux.

[112, 135]

Les nitroimidazolés induisent rarement des troubles neurologiques (paresthésies, neuropathies périphériques, encéphalopathies, crises épileptiques) et des troubles hématologiques (agranulocytose) [112].

Cependant, la survenue de troubles neurologiques graves observés lors des phases d'essais cliniques de certains 2-nitroimidazolés tels que le Misonidazole en tant que radiosensibilisants a conduit à l'arrêt de leur processus d'AMM [12].

Le Métronidazole est habituellement bien toléré, les effets indésirables fréquemment décrits sont des troubles gastro-intestinaux avec nausées, vomissements et goût métallique. Des colites pseudomembraneuses ont été rapportées de même que des pancréatites. Il peut entraîner une neutropénie transitoire, des maux de tête ainsi qu'un rash cutané. La présence de son métabolite azoté colore les urines en rouge brun. Des neuropathies périphériques ont été décrites à doses élevées, également des encéphalopathies et des dysfonctionnements cérébraux. [135]

Le Métronidazole est doué d'un potentiel mutagène. Néanmoins, il n'a été rendu responsable ni de malformations congénitales, ni de cancers, dans l'espèce humaine [112]. Les essais sur la réduction du Métronidazole dans des cellules de mammifères ont montré une cytotoxicité significative ; encore là, peu d'effets secondaires au traitement avec le Métronidazole sont observés et il est couramment utilisé pendant la grossesse bien qu'avec précaution. Il semble probable que le Métronidazole ne soit pas réduit par les enzymes mammifères et que sa sélectivité se pose uniquement en raison de sa réduction par des enzymes intracellulaires des bactéries et des protozoaires (probablement en raison des potentiels redox favorables chez ces espèces), suivie d'une réaction rapide des produits réactifs avec les bactéries ou ADN protozoaire, avant que les produits ne parviennent à s'échapper de la cellule vers l'hôte mammifère. [115]

Somme toute, les nitrohétéroaryles pentagonaux sont dotées de diverses activités sur le plan thérapeutique touchant aux domaines de l'infectiologie, de la cancérologie, de l'algologie, de la gynécologie. Ils possèdent de plus, des activités sur des germes

pharmacorésistants avec en tête de liste *Mycobacterium tuberculosis*, ainsi que des activités antirétrovirales. Ce sont donc des composés à potentialités chimiothérapeutiques intéressantes qui méritent que de nouvelles investigations soient entreprises en vue de réduire voire de supprimer leurs effets indésirables et leurs toxicités, limites de leurs utilisations thérapeutiques.

Quatrième partie :
**DÉVELOPPEMENT DES NOUVEAUX
NITRO-HÉTÉROARYLES PENTAGONAUX EN
THÉRAPEUTIQUE**

Les nitrohétéroaryles pentagonaux ont, malgré leurs efficacités thérapeutiques et cliniques dans le traitement de nombreuses maladies surtout à germes anaérobiques, présenté des effets indésirables ayant limité leurs utilisations.

Ces effets indésirables, notamment carcinogènes, intriquement liés à leurs activités biologiques, ont conduit à l'abandon de nombreuses molécules cliniquement prometteuses. Aussi, les composés nitroaromatiques ne sont-ils pas synthétisés dans les programmes de synthèse de chimie médicinale. [12, 45, 121]

Cependant, au vu de leurs intérêts pharmacothérapeutiques divers dans toutes les branches de l'infectiologie, en cancérologie, de même que dans le traitement de maladies pharmacorésistantes telles que la tuberculose et compte tenu de la rareté des résistances observées avec ces composés, ils méritent qu'une attention particulière leur soit accordée. D'autant plus qu'il est possible de minimiser voire d'annihiler leurs effets indésirables par des pharmacomodulations idoines à travers des conceptualisations tenant compte de tous les paramètres physicochimiques, pharmacocinétiques et pharmacochimiques relevés dans les études de relations structure-activités ; ceci, dans le but de synthétiser des molécules thérapeutiquement hautement efficaces.

Ainsi, la conceptualisation pharmacochimique et la découverte de nouvelles molécules médicamenteuses à structure nitrohétéroaryle pentagonale multifonctions, à la fois microbicides et anticancéreuses, avec des effets indésirables et des phénomènes de résistance quasi nuls, constituent des enjeux majeurs.

Ce présent chapitre expose l'ensemble des idées et des moyens envisagés pour relever ces défis.

I. ENJEUX ET STRATÉGIES DE DEVELOPPEMENT

L'un des premiers défis à relever en ce qui concerne les nitrohétéroaryles pentagonaux est celui de la minimisation de leur toxicité. Il s'agit de rendre moins toxiques en terme de mutagénicité et de génotoxicité mais aussi de réduire l'incidence des effets indésirables spécifiques, les molécules existantes par le moyen des pharmacomodulations idoines. Dans ce cadre, la stratégie avancée a été d'identifier les éléments structuraux qui contribuaient à la mutagénicité et aux activités biologiques comme bases d'approches rationnelles à la mise au point de molécules plus sûres. [11]

Ainsi, Wash et *al.* ont révélé que l'ajout d'un substituant à la position C₄ du cycle imidazole réduit considérablement ou élimine la mutagénicité. D'autres auteurs ont montré que le groupe méthyle introduit en position 2 de même que le groupement arylsulfonylméthyle en position 4 du cycle imidazole modulent la réduction du NO₂ en position 5 de sorte que les dérivés obtenus se caractérisent par une faible toxicité et des activités antiparasitaires exaltées. Dans cette même optique, Miwa et *al.* à travers leurs travaux ont relevé que les 5-nitroimidazolés 1,2,4 substitués étaient des agents antibactériens potentiels avec une mutagénicité faible ou nulle sans problème de taux de résidus. Ils ont aussi relaté l'activité antiprotozoaire non mutagène des *N*₁-alkyl-2-alkylsulfonyl-4-nitroimidazolés (**Figure 64**). [11]

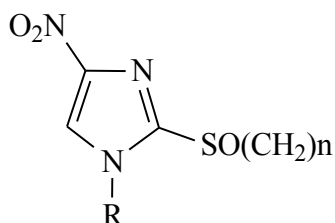


Figure 64 : *N*₁-alkyl-2-alkylsulfonyl-4-nitroimidazolés

Le deuxième défi majeur à relever est d'élargir le spectre d'activités vers les microorganismes pathogènes pharmacorésistants. Pour atteindre cet objectif, plusieurs stratégies ont été mises en œuvre. Ces stratégies, basées sur la maîtrise du mécanisme d'action et de résistance des nitrohétéroaryles pentagonaux, explorent de nouvelles cibles biologiques à la recherche de nouveaux mécanismes d'action [10, 136]. Les buts visés par cette approche sont de trois ordres :

1. en premier lieu, identifier des cibles moléculaires qui ne sont pas sujet à des développement rapides de résistances [1] ;
2. en deuxième lieu, développer des molécules ayant plusieurs cibles biologiques utilisées en monothérapie car il semble que les agents antibactériens en monothérapie soient efficaces et non sujets à des résistances à cause de leurs cibles biologiques multiples [1] ;
3. de mettre au point de nouvelles molécules à la fois actives sur les cibles des souches sauvages et celles des souches mutantes polychimiorésistantes.

L'application de ces stratégies a permis la conceptualisation de plusieurs composés nitrohétéroaryles pentagonaux dont le 5-(para-tertio-butylphenoxy)-3-nitro-1,2,4-triazole. Il s'agit d'un antituberculeux potentiel prometteur qui inhibe une nouvelle cible biologique, le decaprenylphosphoryl- β -D-ribose 2'-épimérase (DprE1), une protéine requise pour la biosynthèse de la paroi mycobactérienne (**Figure 65**) [136].

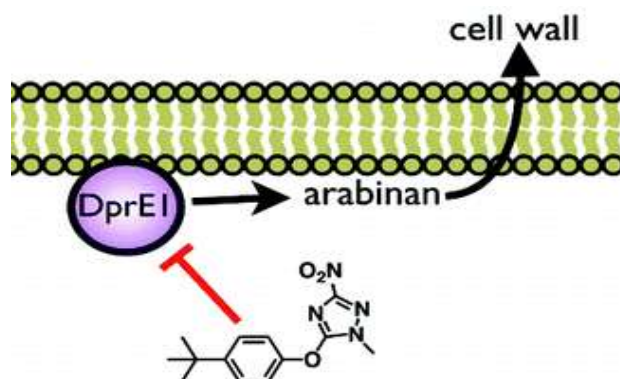


Figure 65 : Cible d'action du 5-(para-tertio-butylphenoxy)-3-nitro-1,2,4-triazole

Ces recherches utilisent plusieurs méthodes. Parmi elles, le « SiteMap », un nouvel algorithme hautement efficace pour l'évaluation rapide de sites de liaisons cibles, fournit aux chercheurs des moyens efficaces d'identifier et caractériser les accepteurs [137].

D'autres combinent la chimie avec des analyses de culture cellulaire, des outils prévisionnels d'apprentissage automatique, et des modèles animaux. Elles permettent la synthèse et l'examen rapide *in vivo* et *in vitro* des candidats médicaments. Ainsi, est-il aisément faisable d'avancer de la synthèse initiale des centaines de composés à l'expérimentation animale focalisée en simples semaines, raccourcissant de ce fait, de manière significative, le cycle de développement initial dans la conception de médicaments. [10]

Le troisième défi s'inscrit dans une optique d'amélioration des propriétés physicochimiques en rapport avec des performances pharmacologiques afin d'obtenir des molécules à activités biologiques exaltées. Dans ce cadre, l'introduction d'une quinazoline via un groupement méthylène en position N₁ du 2-nitroimidazole conduit à une exaltation des activités antichagasique de ce dérivé (**Figure 66**). L'augmentation de cette activité serait liée à l'augmentation de la basicité due à la présence des azotes pyridimiques. [71]

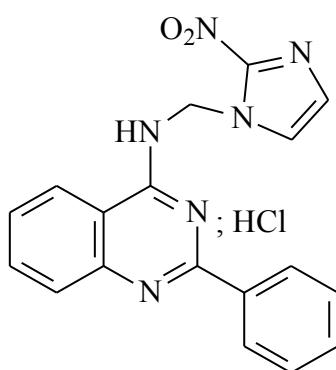


Figure 66 : Hybride quinazoline 2-nitroimidazolé à activité antichagasique

Enfin, l'enjeu de développement actuel qui a montré des résultats encourageants est de revisiter systématiquement les molécules médicamenteuses ayant reçu une AMM dans d'autres activités où elles sont plus efficaces, moins toxiques avec moins de résistances.

Pour ce faire, un moyen novateur de plus en plus usité dans les plateformes de développement chimiothérapeutique est le « rational drug design » ou conceptualisation rationnelle des médicaments. Ce procédé a permis de construire des chimiothèques à partir de molécules médicamenteuses connues revisitées dans leurs propriétés pharmacothérapeutiques et améliorées ou modifiées par des pharmacomodulations sensées et logiques avec une mise en œuvre économique. [103] En effet, le « rational drug design » utilise l'ordinateur comme outil principal pour déterminer par des calculs précis et rationnels les structures dans leurs conformations exactes et idoines aux activités. Il tient compte de tous les paramètres chimiques, biochimiques et pharmacologiques, pour prévoir les réactions possibles à mettre en route afin de les obtenir. Il permet par ailleurs de prévoir les propriétés attendues spécifiques des potentiels candidats médicaments. Cette méthode, de plus en plus répandue, permet d'obtenir des principes actifs « presque idéaux » avec de meilleures et/ou de nouvelles activités. [86, 138]

Subséquentement, les médicaments disponibles à base de 5-nitrofuranes, dont l'activité radiosensibilisante a été prouvée, sont actuellement revisités dans un projet de l'université d'Edinbourg pour leurs bioactivités sur l'ALDH. L'ALDH est une protéine enzymatique impliquée dans les cancers de mélanomes. Les 5-nitrofuranes auraient dès lors une nouvelle cible biologique impliquant un nouveau mécanisme d'action et, par conséquent un nouveau type d'activités anticancéreuses. [139]

II. PERSPECTIVES DE PHARMACOMODULATIONS

Les perspectives de pharmacomodulations des nitrohétéroaryles pentagonaux s'articulent autour de deux grands axes que sont la pharmacomodulation des molécules déjà existantes et la conception de molécules hybrides.

✓ **Pharmacomodulation des molécules existantes**

Cette démarche vise à moduler les propriétés pharmacologiques des molécules existantes par l'introduction de divers modulateurs chimiques. Ceci dans le but de :

- réduire les effets indésirables,
- exalter une activité biologique particulière,
- induire d'autres activités biologiques,
- élargir le spectre d'action des composés obtenus.

C'est ainsi que la pharmacomodulation des 5-nitrofuranes par adjonction d'un groupement carboxylique en position 2 du furane a permis d'induire une activité antiVIH₁ dans cette classe chimique [131, 140].

De plus, les 5-nitropyrroles quasi-inactifs présentent une activité anti-progestative à la suite de l'adjonction en position 2 du pyrrole d'un groupement 1,4-dihydro-2H-[d][3,1]-benzoxazin-2-one [141].

✓ **Conception de molécules hybrides**

Cette stratégie pharmacochimique consiste en la juxtaposition judicieuse de deux entités chimiques biologiquement actives en vue d'obtenir une molécule hybride analogue ou non de molécules bioactives. Il s'agit d'une polychimiothérapie avec une seule molécule qui présente différents avantages à savoir :

- une induction de nouvelles activités biologiques
- une potentialisation des activités biologiques
- une réduction de l'apparition de souches résistantes par un double mécanisme provenant des deux pharmacophores réunis,

- une efficacité vis-à-vis des souches pharmacorésistantes,
- une amélioration de l'observance à travers la réduction de tri ou bithérapie en monothérapie. [142]

Ainsi, des 5-nitroimidazolés issus de la juxtaposition en N₁ d'un dithiocarbamate, pharmacophore responsable de l'activité spermicide et du 2-méthyl-5-nitroimidazole, pharmacophore trichomonacide ont été mis au point. L'introduction d'un pharmacophore responsable de l'activité spermicide dans une structure éprouvée antitrichomonas a conduit à un microbicide puissant double fonction, à la fois antiparasitaire et spermicide meilleur et plus sûr. [143]

III. NOUVEAUX NITRO-HÉTÉROARYLES PENTAGONAUX

III.1. Potentiels candidats médicaments

Ce sont des molécules conçues et synthétisées par « rational drug design » et qui se sont illustrées par des résultats prometteurs à travers des tests in vitro ce qui leur a permis de se positionner en tant qu'éventuels candidats médicaments devant faire l'objet de tests plus approfondis.

III.1.1. Série des nitropyrroles

Dans cette série, les 4-nitropyrroles- thiosemicarbazides ou semicarbazides (**Schéma 34**) sont apparus d'un grand intérêt en tant qu'antiinfectieux. Ils dérivent de la combinaison entre les 4-nitropyrroles à activités antibactériennes et le thiosemicarbazide ou semicarbazides à potentialités antibactériennes, antifongiques et antituberculeuses dans des molécules hybrides, non toxiques, actives aussi bien sur *Mycobacterium tuberculosis* que sur *Staphylococcus* méthicillino-résistant. En outre, ils présenteraient des propriétés antifongiques. [144]

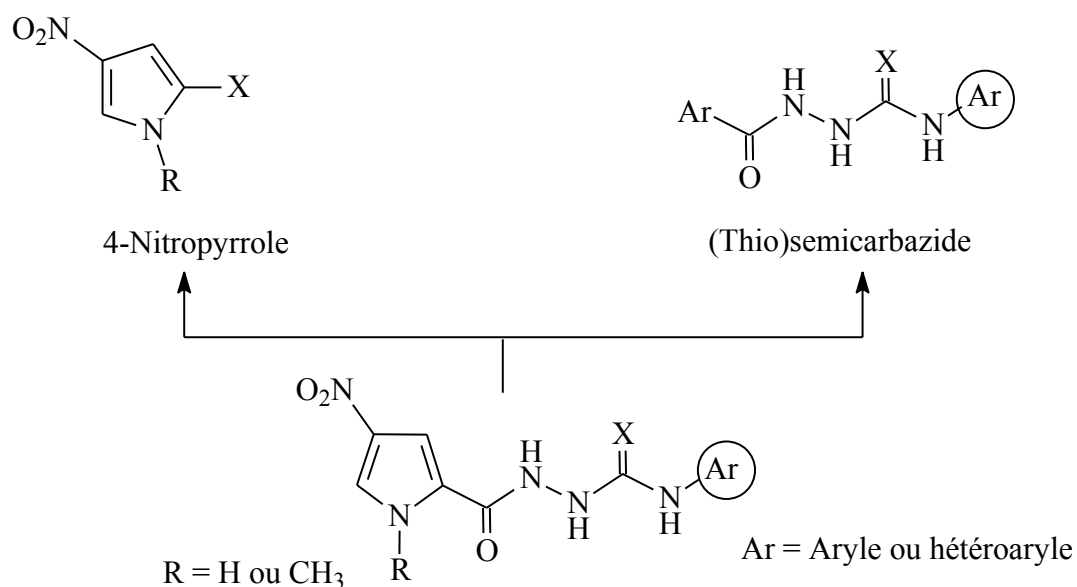


Schéma 34 : Conceptualisation des hybrides du 4-nitropyrrole thiosemicarbazides et semicarbazides

III.1.2. Série des 5-nitrofuranes

Dans cette série chimique, l'acide 5-nitrofurane-2-carboxylique est décrit en tant que l'entité chimique responsable de l'inhibition de la rétro transcriptase du VIH₁. Des modulations structurales introduisant un dérivé arylcarboxyle ou arylcarbamoyle sur la fonction acide carboxylique ont donné lieu à des dérivés (**Figure 67**) à faible toxicité à activités exaltées. Ceux-ci constituent dès lors de potentiels candidats médicaments antirétroviraux. [131, 140]

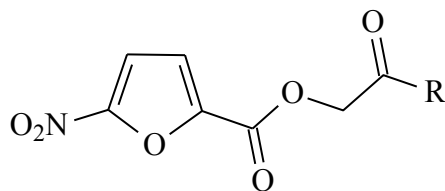


Figure 67 : Dérivés nitrofuranes à activités anti-VIH₁

III.1.3.Série des nitroimidazolés

Plusieurs dérivés dans cette série ont été identifiés comme de potentiels candidats médicaments. Il s'agit de [11] :

- ✓ 4-arylsulfonyl-2-méthyl-5-nitroimidazoles (**Figure 68**) à fortes activités antiparasitaires dépourvus de mutagénicité.

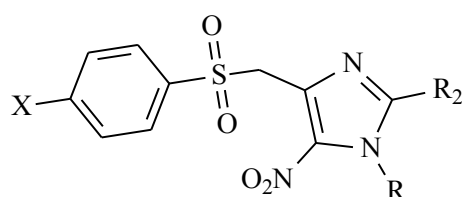


Figure 68 : Nouveaux 5-nitroimidazolés à profil antiparasitaire

- ✓ 1-[2-(Diarylmethoxy) ethyl]-2-méthyl-5-nitroimidazoles (**Figure 69**), nouvelle famille d'inhibiteurs non nucléosidiques de la rétro transcriptase du VIH₁.

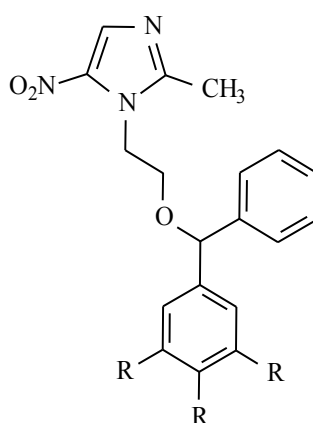


Figure 69 : Nouveaux 5-nitroimidazolés à profil antiVIH₁

- ✓ Dérivés du 2-nitroimidazole contenant le groupement 2-aminométhylène-4-cyclopentène-1,3-dione à activités radiosensibilisantes. Parmi ceux-ci, le TX-2036 (**Figure 70**) est le candidat médicament le plus prometteur.

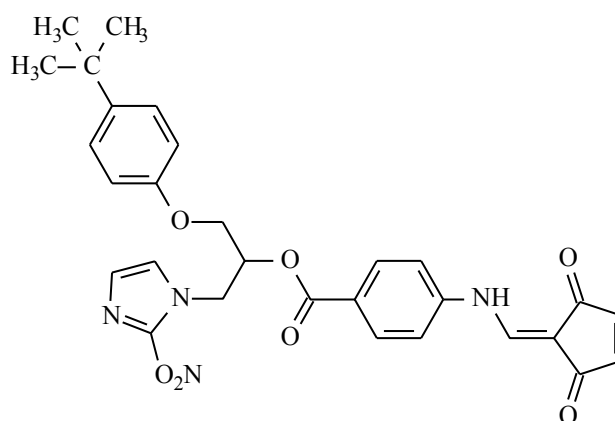


Figure 70 : Structure du TX-2036

III.2. Molécules en développement

Plusieurs nitrohétéroaryles pentagonaux sont actuellement évalués en phase d'essais cliniques pour leur introduction éventuelle en thérapeutique en tant que médicaments.

Ainsi, nous distinguons :

- ✓ pour les activités antiparasitaires, le Fexnidazole à pharmacophore 5-nitroimidazole (**Figure 71**) est en phase d'essais clinique II dans le traitement de la maladie du sommeil [7].

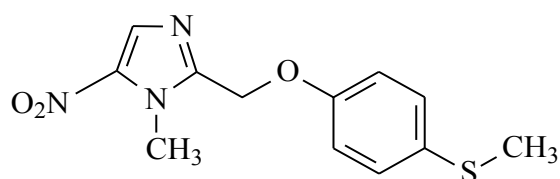


Figure 71 : Structure du Fexnidazole

- ✓ pour les activités antituberculeuses, deux molécules sont en phase d'essais cliniques II. Il s'agit du PA28 (**Figure 38**) à structure 4-nitroimidazooxazine et de l'OPC 67683 à structure imidazooxazole (**Figure 72**). [13]

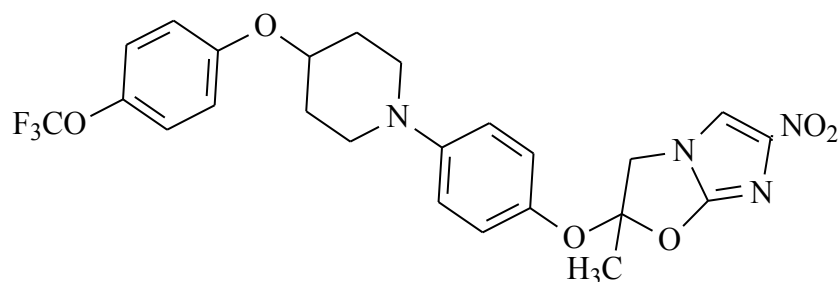


Figure 72 : Structure de l'OPC 67683

- ✓ pour les activités anticancéreuses, trois molécules sont en cours d'évaluation.
 - Le Pimonidazole et de l'EF-5 (**Figure 37**) à motif 2-nitroimidazole en phase d'essais cliniques II ont été évalués en tant que marqueurs de la taille des tumeurs hypoxiques [65].
 - Le Sanazole (**Figure 43**) à structure 3-nitro-1,2,4-triazole et analogue structural du Misonidazole est en phase d'essais cliniques III est évalué en tant que radiosensibilisant des cellules cancéreuses hypoxiques [145]. Il est doté d'une grande sélectivité à l'égard des cellules hypoxiques. Par ailleurs, il n'interférerait pas avec les processus de réparations de l'ADN ce qui pourrait être un avantage dans la prévention des effets mutagènes [146].

Au final, diverses stratégies ont été élaborées et mise en œuvre pour faire face au défi de la conceptualisation de nouveaux médicaments à profil nitrohétéroaryle pentagonal à activités exaltées et à toxicité réduite. Les pharmacomodulations entreprises avec la contribution de la chimioinformatique ont permis de mettre au point des molécules hybrides efficaces sur le plan pharmacothérapeutique. Certaines d'entre elles se sont positionnées dans les plateformes de recherches en tant que candidats médicaments. D'autres nitrohétéroaryles pentagonaux nouvellement élaborés ont passé les tests précliniques et sont actuellement en bonne voie d'obtention de leur AMM.

**CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES**

Ce travail de thèse dont l'objectif était de retracer le développement des nitrohétéroaryles pentagonaux en chimie médicinale nous a permis de mettre en exergue les intérêts pharmacochimiques du noyau nitrohétéroaryle pentagonal. En effet, les médicaments possédant ce noyau, possèdent des caractéristiques physicochimiques qui sont corrélées à leurs activités biologiques.

Les nitrohétéroaryles à cinq sommets déploient leur action cytotoxique essentiellement par bioréduction au niveau de leur cible biologique. La présence du groupement nitro potentialise voire élargit leur spectre d'action. Leurs activités biologiques sont également influencées par la position du groupement nitro ainsi que par la conformation spatiale des noyaux hétéroaryles pentagonaux. Ainsi, en série des nitroimidazolés, le spectre d'action serait défini par la position du groupement nitro sur le noyau imidazole. Quant aux nitrothiazolés et nitrofuranés, la position préférentielle du nitro pour l'obtention d'activités, serait la position 5.

Le regain d'intérêt actuellement observé en thérapeutique pour ces nitrohétéroaryles pentagonaux, est lié au fait que, malgré leurs effets indésirables de types génotoxiques et carcinogènes, ces molécules ont des représentants médicamenteux en thérapeutique qui occupent une place de choix dans la prise en charge des infections bactériennes anaérobiques et parasitaires.

Par ailleurs, l'importance de l'enjeu que représente la synthèse de nouveaux composés biologiquement actifs à structure nitrohétéroaryle pentagonale et les stratégies adoptées pour y parvenir ont été relevées. Les recherches dans ce domaine avec la contribution de la chimioinformatique, ont permis la découverte de nouveaux composés hautement efficaces possédant d'autres activités en l'occurrence des activités antituberculeuses et antiVIH.

Au final, le développement actuel des aspects pharmacochimiques des nitrohétéroaryles pentagonaux, ouvre de nouvelles voies d'investigations pour la mise au point de nouveaux médicaments antiinfectieux et anticancéreux.

Ainsi, les futurs nitrohétéroaryles pentagonaux devront être capables de résoudre certaines difficultés rencontrées avec les médicaments actuels. Ceux-ci devront:

- être moins mutagènes,
- être plus actifs,
- être moins sensibles aux germes pharmacorésistants,
- être mieux tolérés avec moins d'interactions médicamenteuses.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS	XXVII
LISTE DES FIGURES.....	XXVIII
LISTE DES SCHEMAS.....	XXXII
LISTE DES TABLEAUX	XXXIV
SOMMAIRE	XXXV
INTRODUCTION	1
SECTION MATERIELS ET METHODES	5
I.TYPE D'ÉTUDE	6
II.PROTOCOLE D'ÉTUDE	6
II.1.Recherche documentaire.....	7
II.1.1.Thèmes des documents retenus	7
II.1.2.Période d'étude.....	8
II.1.3.Outils de recherche	8
II.1.4.Mots clés et termes utilisés.....	10
II.1.5. Veille bibliographique	11
II.2.Sélection des articles et ouvrages.....	11
II.3.Traitement des résultats.....	12
SECTION RESULTATS-DISCUSSIONS	13
PREMIÈRE PARTIE : PRÉSENTATION DES RÉSULTATS.....	14
DEUXIÈME PARTIE : RAPPELS	20
I.GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉTÉROARYLES PENTAGONAUX.....	20
AVANT-PROPOS	20
I.1.Définitions-structures	20
I.2.Nomenclature.....	22
I.2.1.Nomenclature triviale	22
I.2.2.Nomenclature systématique.....	23
I.3.Caractéristiques structurales-classification-structures des hétéroaryles pentagonaux	24
I.3.1.Caractéristiques structurales : concept d'aromaticité et stabilité	24
I.3.1.1.Benzène : aromaticité et stabilité.....	24
I.3.1.2.Extension du caractère aromatique aux hétérocycles pentagonaux	28

I.3.2. Classification chimique	29
I.3.2.1. Classification en fonction de la nature des hétéroatomes	29
I.3.2.1.1. Hétéroaryles pentagonaux comportant des hétéroatomes identiques.....	29
I.3.2.1.2. Hétéroaryles pentagonaux comportant des hétéroatomes différents.....	31
I.3.2.1.3. Cas particuliers des systèmes mésoioniques	34
I.3.2.2. Classification en fonction du nombre et de la position des hétéroatomes	36
I.3.2.3. Classification en fonction de la présence du groupement nitro	37
II. RÉACTIVITÉS ET PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DES HÉTÉROARYLES PENTAGONAUX : L'ESSENTIEL	38
II.1. Définitions	38
II.2. Caractéristiques chimiques communes aux hétéroaryles pentagonaux	39
II.2.1 Influence de la taille du cycle.....	40
II.2.2. Influence de l'aromaticité.....	40
II.2.3 Influence des hétéroatomes	41
II.2.3.1. Influence des hétéroatomes en fonction du type et de la nature des hétéroatomes	41
II.2.3.2. Influence des hétéroatomes en fonction du nombre et de la position des hétéroatomes	43
II.2.4. Influence de la présence du groupement nitro	44
II.3. Réactivités et propriétés chimiques principales des hétéroaryles pentagonaux	45
II.3.1. Hétéroaryles pentagonaux à un hétéroatome	45
II.3.1.1. Propriétés chimiques	45
II.3.1.1.1. Propriétés dues à l'hétéroatome	45
II.3.1.1.1.1. Caractère basique	46
II.3.1.1.1.2. Caractère acide	47
II.3.1.1.2. Propriétés dues au noyau.....	48
II.3.1.2. Réactivité chimique.....	49
II.3.1.3. Réactions de substitution électrophile aromatique	51
II.3.1.3.1. Nitration du thiophène	51
II.3.1.3.2. Nitration du pyrrole	52
II.3.1.3.3. Nitration du furane	53
II.3.2. Azolés à au moins deux hétéroatomes	54
II.3.2.1. Propriétés chimiques	54
II.3.2.1.1. Propriétés dues aux hétéroatomes	54
II.3.2.1.1.1. Caractère basique	54
II.3.2.1.1.2. Caractère acide	56
II.3.2.1.2. Propriétés dues au noyau	56
II.3.2.2. Réactivité chimique	56
III. INTÉRÊTS BIOLOGIQUES	58

TROISIEME PARTIE : ASPECTS PHARMACOCHEMISTIQUES DES NITROHÉTÉROARYLES PENTAGONAUX MÉDICAMENTS	60
I. GÉNÉRALITÉS	60
I.1. Définition – structures	60
I.2. Origine - développement de séries	62
I.3. Classification- produits utilisés	74
I.3.1. Nitrofuranes	74
I.3.1.1. 5-nitro-2-furaldéhyde hydrazones	74
I.3.1.1.1. Hydrazones à chaîne linéaire	74
I.3.1.1.2. Hydrazones à chaîne cyclique	75
I.3.1.2. 5-nitro-2-hétéroarylfuranes.....	76
I.3.1.3. 5-nitro-2-vinylfuranes.....	77
I.3.1.4. Composés divers	77
I.3.2. Nitroimidazolés	78
I.3.2.1. 2-nitroimidazolés	78
I.3.2.2. 5-nitroimidazolés	79
I.3.2.3. 4-nitroimidazolés	80
I.3.3. Nitrothiazolés	81
II. ASPECTS PHYSICOCHIMIQUES ET CONTRÔLES DES NITROHÉTÉROARYLES PENTAGONAUX MÉDICAMENTS	82
II.1. Voies d'accès aux principales molécules médicamenteuses nitrohétéroaryles pentagonaux	82
II.1.1. Synthèse des nitrofuranes	82
II.1.2. Synthèse des nitroimidazolés	84
II.1.2.1. Synthèse des 2-nitroimidazolés	84
II.1.2.2. Synthèse des 4 et 5-nitroimidazolés	84
II.1.3. Synthèse des 5-nitrothiazolés	87
II.2. Quelques propriétés physicochimiques caractéristiques	88
II.3. Contrôles.....	94
III. ASPECTS PHARMACOCHEMISTIQUES	97
III.1. Cibles biologiques et spectre d'activités.....	97
III.1.1. Cibles biologiques	97
III.1.2. Spectre d'activités.....	99
III.2. Mécanismes d'action	102
III.3. Études de relations- structures-activités	106
III.3.1. Influence du groupement nitro sur les activités.....	106
III.3.1.1. Impact de la présence du groupement nitro sur l'activité anti-infectieuse et anticancéreuse des nitrohétéroaryles	106
III.3.1.2. Impact de la position du groupement nitro sur les activités des nitro hétéroaryles	107

III.3.1.3. Impact de la conformation du groupement nitro sur les activités des nitrohétéroaryles.....	107
III.3.1.4. Impact du nitro sur la mutagénicité et la génotoxicité	108
III.3.2. Analyse du noyau nitrohétéroaryle dans les activités.....	108
III.3.2.1. Configuration minimale requise pour les activités des nitrohétéroaryles.....	108
III.3.2.2. Rôle de la conformation des nitro hétéroaryle sur les activités des nitrohétéroaryles.....	110
III.3.2.3. Influence des propriétés acido-basiques du noyau nitro hétéroaryle sur les activités	112
III.3.2.4. Impact de la lipophilie du noyau nitro hétéroaryle sur les activités ...	113
III.3.2.5. Influence du potentiel d'oxydoréduction du noyau nitrohétéroaryle sur les activités	114
III.3.3. Relations structure-activités dans les différentes séries	115
III.3.3.1. Relations structure-activités en série des nitrofuranes.....	115
III.3.3.2. Relations structure-activités en série des nitroimidazolés.....	117
III.3.3.2.1. Relations structure-activités en série des 2-nitroimidazolés.....	117
III.3.3.2.2. Relations structure-activités en série des 4-nitroimidazolés.....	118
III.3.3.2.3. Relations structure-activités en série des 5-nitroimidazolés.....	120
III.3.3.3. Relations structure-activités en série des nitrothiazolés	122
IV. ASPECTS THERAPEUTIQUES ET LIMITES D'UTILISATION	124
IV.1. Activités thérapeutiques.....	124
IV.1.1. 5-nitrofuranes	124
IV.1.2. Nitroimidazolés.....	125
IV.1.3. 5-nitrothiazolés	128
IV.2. Limites d'utilisation.....	129
IV.2.1. Résistances et mécanismes	129
IV.2.1.1. 5-nitrofuranes	129
IV.2.1.2. Nitroimidazolés.....	130
IV.2.1.3. 5-nitrothiazolés	131
IV.2.2. Effets secondaires indésirables	131
QUATRIÈME PARTIE : DÉVELOPPEMENT DES NOUVEAUX NITROHÉTÉROARYLES PENTAGONAUX EN THÉRAPEUTIQUE	134
I. ENJEUX ET STRATÉGIES DE DEVELOPPEMENT	135
II. PERSPECTIVES DE PHARMACOMODULATIONS	139
III. NOUVEAUX NITRO-HÉTÉROARYLES PENTAGONAUX.....	140
III.1. Potentiels candidats médicaments	140
III.1.1. Série des 5-nitropyrroles	140
III.1.2. Série des 5-nitrofuranes	141

III.1.3.Série des nitroimidazolés	142
III.2. Molécules en développement.....	143
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	145
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	152

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **Silver L.** Challenges of Antibacterial Discovery. *Clinical Microbiology Reviews*. 2011;24 (1) : 71–109.
2. **Guder R.** La pénicilline et la streptomycine et leurs applications thérapeutiques. Aubonne. 1948 ; 65 : 1–7.
3. **Contrepois A.** The beginnings of drug therapy of infectious diseases in France. *Rev Prat*. 2000 ; 50 (16) : 1750–4.
4. **OMS.** Résistance aux antimicrobiens [Internet]. Aide-mémoire N°194 ; 2016 [consulté le 13/10/2016 2016]. Accessible à: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/fr/
5. **OMS.** Maladies non transmissibles. [Internet]. Aide-mémoire N°355 ; 2013 [consulté le 13/10/2016 2016]. Accessible à: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/fr/
6. **Institut de veille sanitaire.** Rapport annuel 2007 de l' Institut de veille sanitaire. Les maladies infectieuses émergentes et réémergentes. [Internet]. France: Institut de veille sanitaire ; 2008. [consulté le 13/10.2016]. Accessible à: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/084000393/index.shtml>
7. **Zink L.** Synthèse de dérivés 5-nitroimidazoles à potentialités anti-infectieuses [Thèse]. [France]: Aix-Marseille Université ; 2012. 298p.
8. **Larivière M.** Parasitologie médicale. Paris: Ellipses-Marketing ; 1987. 238p
9. **Larina L, Lopyrev V.** Nitroazoles: synthesis, structure and applications. *Topics in applied chemistry*. New York: Springer ; 2009. 441 p.
10. **Miyamoto Y, Kalisiak J, Korthals K, Lauwaet T, Cheung DY, Lozano R, et al.** Expanded therapeutic potential in activity space of next-generation 5-nitroimidazole antimicrobials with broad structural diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013 ; 110 (43) : 17564–9.
11. **Mital A.** Synthetic Nitroimidazoles: Biological Activities and Mutagenicity Relationships. *Scientia Pharmaceutica*. 2009 ; 77 (3) : 497–520.
12. **Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique.** Traité de chimie thérapeutique. Volume 6, Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers. Paris : Tec & Doc ; 2003. 879 p.
13. **Mukherjee T, Boshoff H.** Nitroimidazoles for the treatment of TB: past, present and future. *Future Medicinal Chemistry*. 2011 ; 3 (11) : 1427–54.

14. **Dagenais P, Martin V, Renaud J.** Les normes de production des revues systématiques. Guide méthodologique. Montréal : INESSS ; 2013. 44p.
15. **Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (France).** Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris : ANAES ; 2000. 60p.
16. **Côte L, Turgeon J.** Comment lire de façon critique les articles de recherche qualitative en médecine. Pédagogie médicale. 2002 ; 3 (2) :81–90.
17. **University of York, NHS Centre for Reviews and Dissemination.** Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: CRD, University of York ; 2009. 60p.
18. **Davies T.** Chimie des hétérocycles aromatiques. Paris: DeBoeck Université; 1997. 75p.
19. **Gupta R, Kumar M, Gupta V.** Heterocyclic Chemistry. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg ; 1999. 640p.
20. **Bansal R.** Heterocyclic chemistry. Third edition. New Delhi: New Age International ; 1999. 495p.
21. **Miocque M, Combet Farnoux C, Moskowitz H.** Chimie organique. Tome 2. Paris : Masson ; 1990. 286p.
22. **Pozharskii A, Katritzky A, Soldatenkov A.** Heterocycles in life and society an introduction to heterocyclic chemistry, biochemistry and applications. Chichester, West Sussex : Wiley ; 2011. 396p.
23. **Katritzky A.** Volume 101 Advances in heterocyclic chemistry. Amsterdam ; Boston : Elsevier Academic Press ; 2010. 256p.
24. **Katritzky A.** Handbook of heterocyclic chemistry. Third edition. Oxford: Elsevier ; 2010. 964p.
25. **Hepworth J.** Aromatic chemistry. Cambridge : Royal Society of Chemistry; 2002. 168 p.
26. **Composés aromatiques** [Internet]. [Consulté le 25/01/2015]. Accessible à : http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:x9Wc22bZYqIJ:gwenaelm.free.fr/Physique/Physchim/capes/Doc/Julien_Lalande/O7.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&client=opera
27. **Faraday** [Internet]. [Consulté le 16/01/2015]. Accessible à : <http://www.nndb.com/people/571/000024499/faraday9.jpg>

28. **Huckel** [Internet]. [Consulté le 16/01/2015]. Accessible à : <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/87/Hueckel.jpg/220px-Hueckel.jpg>
29. **Fraser W.** Oxatriazoles. In: **Katritzky A, Ramsden C, Scriven E., Taylor R, editors.** Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Vol. 6, Other Five-membered Rings with Three or more Heteroatoms, and their Fused Carbocyclic Derivatives. Amsterdam : Elsevier ; 2008. 757p.
30. **Bharati V.** Mesoionic Compounds An Unconventional Class of Aromatic Heterocycles. Resonance. 2006 ; 11 (10) :40–8.
31. **Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique.** Traité de chimie thérapeutique, volume 5 : principaux antifongiques et antiparasitaires, tome 2 : antiparasitaires. Paris: Tec & Doc ; 2000. 544 p.
32. <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/réactivité/66800>.
33. **Balaban A, Oniciu D, Katritzky A.** Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry. Chemical Reviews. 2004 ; 104 (5) : 2777–812.
34. **Katritzky R.** Short Course on Heterocyclic Chemistry Lecture 1. Introduction to Heterocyclic Chemistry. Aromaticity and Tautomerism, and Reactions of Heteroaromatic Rings with Electrophiles. 2003 ; University of Florida.
35. **Hamerton I.** Chemistry and technology of cyanate ester resins. London; New York: Blackie Academic & Professional ; 1994. 151-92.
36. **Joule J, Mills K.** Heterocyclic Chemistry. Fifth edition. New York, NY: John Wiley & Sons ; 2010. 718p.
37. **Clayden J, Greeves N, Warren S.** Organic chemistry. 2nd edition. Oxford ; New York: Oxford University Press ; 2012. 1234 p.
38. **M. Pitucha, Pachuta-Stec A, Kaczor A.** New five-membered ring heterocyclic compounds with antibacterial and antifungal activity. Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education (A Méndez-Vilas, Ed). 2013 ; 570-73.
39. **Kumar R, Arora J, Ruhil S, Phougat N, Chhillar A, Prasad A.** Synthesis and Antimicrobial Studies of Pyrimidine Pyrazole Heterocycles. Advances in Chemistry. 2014 ; 14 :12.
40. **Lednicer D, Ebrary I.** Hoboken: John Wiley & Sons, Incorporated.; 2007. 272p.

41. **Ono N.** The Nitro Group In Organic Synthesis. Indiana: A John Wiley & Sons ; 2001. 383p.
42. **Bryskier A.** Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques. Paris: Ellipses Editions Marketing; 1999. 1216p.
43. **Windholz M, editor.** The Merck index: an encyclopedia of chemicals and drugs. ninth edition. Rahway, N.J : Merck ; 1976. 1835 p.
44. **Whihet T, Hugo W, Wilkinson G.** Sterilisation and disinfection: Pharmaceutical monograph. Elsevier ; 2013. 288 p.
45. **Dodd M, Stillman W.** The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives. The journal of Pharmacology and Experimental therapeutics. 1944 ; 39 (6) : 11–8.
46. **Dodd M, Cramer D, Ward W.** The Relationship of Structure and Antibacterial Activity in the Nitrofurans. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1950 ; 39 (6) : 313–318.
47. **Bryan L, editor.** Antimicrobial drug resistance. Orlando: Academic Press; 1984. 576 p.
48. **Anand N, Sharmat S.** Nitroheterocycles. In: Approaches to Design and Synthesis of Antiparasitic Drugs. India: Elsevier ; 1997. p. 421–38.
49. Le traitement de la trypanosomiase africaine - Maladies et de drogue des documents [Internet]. [Consulté le 16/08/2015]. Accessible à: http://medecineshare.com/html/6_Swf_Le_traitement_de_la_trypanosomiase_africaine_3467.html
50. **Rollas S, Küçükgül S.** Biological Activities of Hydrazone Derivatives. Molecules. 2007 ; 12 (8) :1910–39.
51. **Benyoussef S.** Les nitrofuranes. [Internet] 2014-2015. Sidi Thabet: Ecole Nationale de Médecine Vétérinaire, 2015. 35p. Accessible à: <https://pharmatox.files.wordpress.com/2016/01/13-nitrofuranes-sby-2015.pdf>
52. **Rane R, Pavankumar B, Borhade S, Khandare P.** Synthesis and evaluation of novel 4-nitropyrrole-based 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial and anti-tubercular agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 2013 ; 70 : 49–58.

53. **Cohen S, Ertürk E, Bryan G.** Comparative carcinogenicity of 5-nitrothiophenes and 5-nitrofurans in rats. *J Natl Cancer Inst.* 1976 ; 57 (2) : 277–82.
54. **Osório T, Monache F, Domeneghin L, Chiaradia A.** Antibacterial activity of chalcones, hydrazones and oxadiazoles against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2012 ; 22 : 225–30.
55. **Ballard T, Wang X, Olekhnovich I, Koerner T, Seymour C, Hoffman P, et al.** Biological activity of modified and exchanged 2-amino-5-nitrothiazole amide analogues of nitazoxanide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2010 ; 20 (12) : 3537–9.
56. **Rodrigues, Oliveira F, Augusto C, Cavalcanti, Bruno C., Costa, et al.** Cytotoxic evaluation of substituted benzaldehydes. *European Chemical Bulletin.* 2014 ; 3 : 555–7.
57. **Ramaprasad G, Kalluraya, Balakrishna; Kumar, Sunil; Mallya, et al.** Microwave assisted synthesis of triazolothiadiazole analogues as anticancer and antibacterial agents. *Der Pharma Chemica.* 2012 ; 4 (3) : 3644–51.
58. **Bharti N, Shailendra, Sharma S, Naqvi F, Azam A.** New palladium(II) complexes of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2003 ; 11 (13) : 2923–9.
59. **Bharti N, Husain K, Gonzalez Garza M., Cruz-Vega D, Castro-Garza J, Mata-Cardenas B, et al.** Synthesis and in vitro antiprotozoal activity of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2002 ; 12 (23) : 3475–8.
60. **Edwards D.** Review Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms I.Mechanisms of action. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1993 ; 31 : 9–20.
61. **Mulcahy R, Carminati A, Barascut J, Imbach J.** Aerobic and Hypoxic Toxicity of a New Class of Mixed-Function Drugs Associating Nitroimidazoles and Chloroethylnitrosourea in Nitrosourea sensitive (Mer-) and -resistant (Mer+) Human Tumor Cells. *Cancer Research.* 1988 ; 48 : 798–801.
62. **Astor M, Parham J, Hall E, Templeton M, Hartog B.** A 3-nitro triazole as a hypoxic cell sensitizer. *British Journal of Cancer.* 1983 ; 47 (1) : 155–7.
63. **Overgaard J.** Hypoxic Radiosensitization: Adored and Ignored. *Journal of Clinical Oncology.* 2007 ; 25 (26) : 4066–74.

64. **Wilkes G, Ades T.** Patient education guide to oncology drugs. 2nd edition. Boston: Jones and Bartlett Publishers ; 2004. 535 p.
65. **Teicher BA, editor.** Cancer drug resistance. Totowa, N.J: Humana Press; 2006. 617 p. (Cancer drug discovery and development).
66. **Rabi H, Lockerb D.** Resistance to Nitrofurans and Nitroimidazoles. Antimicrobial Drug Resistance. Academic Press ; 1984. p. 317–44.
67. **Olender D, Żwawiak J, Lukianchuk V, Lesyk R, Kropacz A, Fojutowski A, et al.** Synthesis of some N-substituted nitroimidazole derivatives as potential antioxidant and antifungal agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 2009 ; 44 (2) : 645–52.
68. **Dymicky M, Huhtanen C, Wasserman A.** Inhibition of Clostridium botulinum by 5-Nitrothiazoles. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1977 ; 12 (3) : 353–6.
69. **Gentilini M.** Médecine tropicale. Paris: Médecine sciences publications; 2012. 1307 p.
70. **Roy K, Singh S, Sharma S, Srivastava R, Chaturvedi V, Saxena A.** Synthesis and biological evaluation of substituted 4-arylthiazol-2-amino derivatives as potent growth inhibitors of replicating Mycobacterium tuberculosis H37RV. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2011 ; 21 (18): 5589–93.
71. **Papadopoulou M, Trunz B, Bloomer W, McKenzie C, Wilkinson S, Prasittichai C, et al.** Novel 3-Nitro-1 H -1,2,4-triazole-Based Aliphatic and Aromatic Amines as Anti-Chagasic Agents. Journal of Medicinal Chemistry. 2011; 54 (23) :8214–23.
72. **Papadopoulou M, Bloomer W, Rosenzweig H, Chatelain E, Kaiser M, Wilkinson S, et al.** Novel 3-Nitro-1 H -1,2,4-triazole-Based Amides and Sulfonamides as Potential Antitrypanosomal Agents. Journal of Medicinal Chemistry. 2012 ; 55 (11) :5554–65.
73. **Papadopoulou M, Bloomer W, Rosenzweig H, Kaiser M, Chatelain E, Ioset J.** Novel 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-based piperazines and 2-amino-1,3-benzothiazoles as antichagasic agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2013 ; 21 (21) : 6600–7.
74. **Papadopoulou M, Bloomer W, Lepesheva G, Rosenzweig H, Kaiser M, Aguilera-Venegas B, et al.** Novel 3-Nitrotriazole-Based Amides and Carbinols

- as Bifunctional Antichagasic Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015 ; 58 (3) : 1307–19.
75. **Kahn CM, editor**. The Merck veterinary manual. 10th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck; 2010. 2945 p.
76. Vidal 2016: le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux : Vidal; 2016.
77. **Vardanyan R, Hraby V**. Synthesis of essential drugs. First edition. Amsterdam: Elsevier ; 2006. 617 p.
78. **Machulla H-J, editor**. Imaging of hypoxia: tracer developments. Dordrecht ; Boston, Mass: Kluwer Academic ; 1999. 180 p. (Developments in nuclear medicine).
79. **Monasterios M, Escorche M, Avendaño M**. Conformational analysis, electronic properties and molecular electrostatic potential of nitrofurans derivatives with antibacterial activity. *Journal of Molecular Structure*. 2005 ; 748 (1–3) : 49–55.
80. **Otutu J, Osabohien E, Efurhievwe E**. Synthesis and Spectral Properties of Hetaryl Monoazo dyes derived from 2-amino-5-nitrothiazole. *Oriental Journal Of Chemistry*. 2011 ; 27 (4) : 1389–96.
81. **Dewick P**. Essentials of organic chemistry: for students of pharmacy, medicinal chemistry and biological chemistry. Chichester, West Sussex, England ; Hoboken, N.J: J. Wiley ; 2006. 696 p.
82. **Breccia A**. Chemical Properties and Reaction Mechanisms of Nitroimidazoles. In: Breccia A, Cavalleri B, Adams GE, editors. Nitroimidazoles. Boston : Springer US ; 1982. 35–48.
83. **Soriano-Correa C, Raya A, Sánchez-Ruiz J, Esquivel R**. Electronic and physicochemical properties of selected nitrofurans: A theoretical study. *International Journal of Quantum Chemistry*. 2005 ; 104 (4) : 491–6.
84. **Farah S, McClelland R, Peterson M, Csizmadia I**. Molecular structure and relative proton and electron affinities of isomeric nitroimidazoles. *Canadian Journal of Chemistry*. 1989 ; 67 (10) : 1666–71.
85. **Metzger J**. The Chemistry Of Heterocyclic Compounds, Thiazole And Its Derivatives. [Internet]. John Wiley & Sons ; 2009 [cited 2016 Aug 15]. Available from: http://www.123library.org/book_details/?id=62919

86. **Scior T, Lozano-Aponte J, Ajmani S, Hernández-Montero E, Chávez-Silva F, Hernández-Núñez E, et al.** Antiprotozoal Nitazoxanide Derivatives: Synthesis, Bioassays and QSAR Study Combined with Docking for Mechanistic Insight. *Current Computer Aided-Drug Design*. 2015 ; 11 (1) : 21–31.
87. **Clédat D, Bollinger J, Hoja H, Debord J, Pénicaut B.** pKa, log Poct and HPLC Capacity Factor on a Porous Polymer Gel in the Study of a Series of 2-Benzamido-5-Nitrothiazoles. *Quantitative Structure-Activity Relationships*. 1998; 17 (1) :01–6.
88. **Mégraud F, Occhialini A, Rossignol J.** Nitazoxanide, a Potential Drug for Eradication of *Helicobacter pylori* with No Cross-Resistance to Metronidazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998 ;42 (11) : 2836–40.
89. **Félix-Sonda B, Rivera-Islas J, Herrera-Ruiz D, Morales-Rojas H, Höpfl H.** Nitazoxanide Cocrystals in Combination with Succinic, Glutaric, and 2,5-Dihydroxybenzoic Acid. *Crystal Growth & Design*. 2014 ; 14 (3) : 1086–102.
90. **Spain J.** Biodegradation of Nitroaromatic Compounds. *Annual Review of Microbiology*. 1995 ; 49 (1) : 523–55.
91. **Edwards D.** Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms I. Mechanism of action. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1993 ; 31 (1) : 9–20.
92. **Leszczynski J, Shukla M.** Practical aspects of computational chemistry: methods, concepts and applications. Heidelberg ; New York: Springer ; 2009. 465 p.
93. **Stradins J, Hiller S, Gavars R, Reihmanis G, Baumane L.** Electrochemical Properties and Biological Activity of Nitrofurans. In: Milazzo G, Jones PE, Rampazzo L, editors. *Biological Aspects of Electrochemistry*. Basel : Birkhäuser Basel; 1971. 607–17.
94. **Waring M, Ponder B.** The Search for new anticancer drugs. Dordrecht ; Boston : Kluwer Academic Publishers ; 1992. 284 p.
95. Los Angeles Meetings of the American Chemical Society. Instrumentation for the Detection and Determination of Pesticides and their Residues in Foods [Internet]. New York, NY: Springer US; 1964 [Consulté le 05/09/2016]. Accessible à: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-8383-7>
96. **Ricklefs R, Miller G.** *Écologie*. Bruxelles: De Boeck ; 2005. 858p.

97. **Müller M.** Reductive activation of nitroimidazoles in anaerobic microorganisms. *Biochem Pharmacol.* 1986 ; 35 (1) : 37–41.
98. **Goldman P, Koch R, Yeung T, Chrystal T, Beaulieu B, McLafferty M, et al.** Comparing the reduction of nitroimidazoles in bacteria and mammalian tissues and relating it to biological activity. *Biochemical Pharmacology.* 1986 ; 35 (1) : 43–51.
99. **Schnitzer R, Hawking F.** Experimental chemotherapy. Volume II, Part I Volume II, Part I [Internet]. 1964 [cited 2016 Jul 27]. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10961129>
100. **Fleck L, North E, Lee R, Mulcahy L, Casadei G, Lewis K.** A Screen for and Validation of Prodrug Antimicrobials. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2014 ; 58 (3) : 1410–9.
101. **Taft C, Da Silva C.** New Developments in Medicinal Chemistry, Volume 1. Sharjah: Bentham Science Publishers ; 2010. 153p.
102. **Pliška V, Testa B, Waterbeemd H.** Lipophilicity in drug action and toxicology. Weinheim; New York: VCH ; 1996. 23p.
103. **Silverman R, Holladay M.** The organic chemistry of drug design and drug action. Third edition. Elsevier ; 2014.517p.
104. **Pandit N.** Introduction to the pharmaceutical sciences. First edition. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins ; 2007. 400 p.
105. **Planey.** Lipophilicity Indices for Drug Development. *Journal of Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug 25]; Available from: <http://www.pharmapublisher.com/downloads/jabpv1n1a6/>
106. European Pharmacopoeia 2002 ; publ. in accordance with the Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia (European treaty Series no. 50). 4th ed. Strasbourg: Council of Europe ; 2001. 2416 p.
107. **Voak A, Gopalakrishnapillai V, Seifert K, Balczo E, Hu L, Hall BS, et al.** An Essential Type I Nitroreductase from *Leishmania major* Can Be Used to Activate Leishmanicidal Prodrugs. *Journal of Biological Chemistry.* 2013 ; 288 (40) : 28466–76.
108. **Hall B, Wu X, Hu L, Wilkinson S.** Exploiting the Drug-Activating Properties of a Novel Trypanosomal Nitroreductase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2010 ; 54 (3) : 1193–9.

109. **Kizaka-Kondoh S, Konse-Nagasawa H.** Significance of nitroimidazole compounds and hypoxia-inducible factor-1 for imaging tumor hypoxia. *Cancer Science*. 2009 ; 100 (8) : 1366–73.
110. **Maya J, Bollo S, Nuñez-Vergara L, Squella J, Repetto Y, Morello A, et al.** Trypanosoma cruzi: effect and mode of action of nitroimidazole and nitrofurant derivatives. *Biochem Pharmacol*. 2003 ; 65 (6) : 999–1006.
111. **Chan-Bacab M, Hernandez-Nunez E, Navarrete-Vazquez G.** Nitazoxanide, tizoxanide and a new analogue [4-nitro-N-(5-nitro-1,3-thiazol-2-yl)benzamide; NTB] inhibit the growth of kinetoplastid parasites (Trypanosoma cruzi and Leishmania mexicana) in vitro. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009 ; 63 (6) :1292–3.
112. **Van Bambeke F, Tulkens P.** Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse (antibiotiques, antifongiques, antiviraux). Syllabus national belge de pharmacologie. 1997. p. 204.
113. **Wiebe LI, McEwan A.** Scintigraphic imaging of focal hypoxic tissue: development and clinical applications of 123I-IAZA. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2002 ; 45 : 69–81.
114. **Kapoor V, Chadha R, Venisetty P, Prasanth S.** Medicinal significance of nitroimidazoles: Some recent advances. *J Sci Ind Res India*. 2003 ; 62 : 659–65.
115. **Anderson R.** Antibacterial agents: chemistry, mode of action, mechanisms of resistance, and clinical applications. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons ; 2012. 363p.
116. **Ramalho T, França T, Cortopassi W, Gonçalves A, Da Silva A, Da Cunha E.** Topology and dynamics of the interaction between 5-nitroimidazole radiosensitizers and duplex DNA studied by a combination of docking, molecular dynamic simulations and NMR spectroscopy. *Journal of Molecular Structure*. 2011 ; 992 (1–3) : 65–71.
117. **Edwards D, Dye M, Carne H.** The selective toxicity of antimicrobial nitroheterocyclic drugs. *J Gen Microbiol*. 1973 ; 76 (1) : 135–45.
118. **Olive P.** Inhibition of DNA synthesis by nitroheterocycles. I. Correlation with half-wave reduction potential. *Br J Cancer*. 1979 ; 40 (1) : 89–93.
119. **Ward W, Dodd M.** A Comparative Study of the in Vitro Bacteriostatic Action of Some Simple Derivatives of Furan, Thiophene, and Pyrrole. *J Bacteriol*. 1948; 56 (5) : 649–52.

120. **Squella J, Núñez-Vergara L, Campero A, Maraver J, Jara-Ulloa P, Carbajo J.** Electrochemical Reduction of 2-Nitroimidazole in Aqueous Mixed Medium. *Journal of The Electrochemical Society.* 2007 ; 154 (4) : 77-81.
121. **Boechat N, Carvalho AS, Salomão K, Castro S, Araujo-Lima C, Mello F, et al.** Studies of genotoxicity and mutagenicity of nitroimidazoles: demystifying this critical relationship with the nitro group. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015 ; 110 (4) : 492–9.
122. **Lin Y, Hulbert P, Bueding E, Robinson C.** Structure and antischistosomal activity in the nitrofurylvinyl and the niridazole series. Noninterchangeability of the nitroheterocyclic rings. *Journal of Medicinal Chemistry.* 1974 ; 17 (8) : 835–40.
123. **Robinson C, Bueding E, Fisher J.** Relationship between structure, conformation, and antischistosomal activity of nitroheterocyclic compounds. *Mol Pharmacol.* 1970 ; 6 (6) : 604–16.
124. **Raether W, Hänel H.** Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitol Res.* 2003 ; 90 Supp 1 : S19-39.
125. **Shishkin O, Omelchenko I, Krasovska M, Zubatyuk R, Gorb L, Leszczynski J.** Aromaticity of monosubstituted derivatives of benzene. The application of out-of-plane ring deformation energy for a quantitative description of aromaticity. *Journal of Molecular Structure.* 2006 ; 791 (1–3) : 158–64.
126. **Omelchenko I, Shishkin OV, Gorb L, Hill FC, Leszczynski J.** Properties, aromaticity, and substituents effects in poly nitro- and amino-substituted benzenes. *Structural Chemistry.* 2012 ; 23 (5) : 1585–97.
127. **Song C, Griffin R, Park H.** Influence of Tumor pH on Therapeutic Response. In: Teicher BA, editor. *Cancer Drug Resistance* Totowa, NJ: Humana Press; 2006 p. 21–42.
128. **Anderson R, Patel K.** Effect of lipophilicity of nitroimidazoles on radiosensitization of hypoxic bacterial cells in vitro. *Br J Cancer.* 1979 ; 39 (6) : 705–10.
129. **Monasterios M, Avendaño M, Amaro MI, Infante W, Charris J.** Relation between molecular electrostatic potential, several electronic properties and antibacterial activity of some synthetic furane derivatives. *Journal of Molecular Structure.* 2006 ; 798 (1–3) :102–8.

130. **Crozet MD, Botta C, Gasquet M, Curti C, Rémusat V, Hutter S, et al.** Lowering of 5-nitroimidazole's mutagenicity: Towards optimal antiparasitic pharmacophore. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009 ; 44 (2) : 653–9.
131. **Yanagita H, Fudo S, Urano E, Ichikawa R, Ogata M, Yokota M, et al.** Structural modulation study of inhibitory compounds for ribonuclease H activity of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Chem Pharm Bull*. 2012 ; 60 (6) : 764–71.
132. **Mohammad Z, Solanke S, Kalyankar S, Jadhav S, Kadam V, Bharkad V.** Review on analytical method validation of nitroimidazoles. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2014 ; 3 (3) : 557–77.
133. **Coleman C.** Conference summary: the ninth international conference on the Chemical Modifiers of Cancer Treatment. *Br J Cancer Suppl*. 1996 ; 27 : S297-304.
134. **Freeman J, Baines S, Todhunter S, Huscroft G, Wilcox M.** Nitazoxanide is active against *Clostridium difficile* strains with reduced susceptibility to metronidazole. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011 ; 66 (6) : 1407–8.
135. **Root R.** *Clinical infectious diseases: a practical approach*. New York: Oxford University Press ; 1999. 1013 p.
136. **Stanley S, Grant S, Kawate T, Iwase N, Shimizu M, Wivagg C, et al.** Identification of Novel Inhibitors of *M. tuberculosis* Growth Using Whole Cell Based High-Throughput Screening. *ACS Chemical Biology*. 2012 ; 7 (8) : 1377–84.
137. **Halgren T.** New Method for Fast and Accurate Binding-site Identification and Analysis. *Chemical Biology & Drug Design*. 2007 ; 69 (2) : 146–8.
138. **Sawyer T.** *Chemical Biology & Drug Design: Special Thematic Issues on a Molecular Armamentarium of Novel Chemical and Biological Medicines for the War on Disease and Innovative Technologies Enabling the Life Sciences and Drug Discovery*. 2006 ; 67 (4) : 265.
139. University of Edinburgh, Edinburgh Cancer Research Centre. Development of novel pro-drugs to target cancer stem cells [Internet]. 2016. Available from: <http://www.mrc.ac.uk/Fundingopportunities/Applicanthandbook/Studentships/Eligibility/index.htm>
140. **Yanagita H, Urano E, Matsumoto K, Ichikawa R, Takaesu Y, Ogata M, et al.** Structural and biochemical study on the inhibitory activity of derivatives of

- 5-nitro-furan-2-carboxylic acid for RNase H function of HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011 ; 19 (2) : 816–25.
141. **Collins M, Hudak V, Bender R, Fensome A, Zhang P, Miller L, et al.** Novel pyrrole-containing progesterone receptor modulators. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004 ; 14 (9) : 2185–9.
142. **Shaveta, Mishra S, Singh P.** Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016 ; 124: 500–36.
143. **Kumar L, Sarswat A, Lal N, Sharma V, Jain A, Kumar R, et al.** Imidazole derivatives as possible microbicides with dual protection. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010 ; 45 (2) : 817–24.
144. **Rane R, Naphade S, Bangalore P, Palkar M, Shaikh M, Karpoormath R.** Synthesis of novel 4-nitropyrrole-based semicarbazide and thiosemicarbazide hybrids with antimicrobial and anti-tubercular activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014 ; 24 (14) : 3079–83.
145. **Yamazaki H, Nakamura S, Nishimura T, Kodani N, Tsubokura T, Kimoto T, et al.** Hypofractionated stereotactic radiotherapy with the hypoxic sensitizer AK-2123 (sanazole) for reirradiation of brain metastases: a preliminary feasibility report. *Anticancer Res*. 2013 ; 33 (4) : 1773–6.
146. **Pasupathy K, Nair C, Kagiya T.** Effect of a hypoxic radiosensitizer, AK 2123 (Sanazole), on yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J Radiat Res*. 2001 ; 42 (2) : 217–27.

RESUME

Justification

Les nitrohétéroaryles constituent un important groupe de produits naturels et synthétiques largement utilisés en agroindustrie et en médecine. Parmi ceux-ci, les dérivés à cinq sommets sont apparus comme des acteurs essentiels de l'arsenal thérapeutique. Ils sont, en effet, remarquables de par leur spectre d'activités biologiques variées, de même que par la survenue relativement rare de pharmacorésistances depuis plusieurs décennies. Malheureusement, compte tenu de leurs effets indésirables à caractère carcinogène, ils ont été progressivement abandonnés. À l'heure actuelle, l'on constate l'apparition de nouveaux germes pathogènes résistants à tous les anti-infectieux connus. Face à cette situation, l'on assiste à un regain d'intérêt pharmacochimique de ces nitrohétéroaryles à multifonctions thérapeutiques consistant à optimiser leurs activités sur les germes multi-résistants tout en minimisant leurs effets indésirables.

L'objectif de ce travail est dès lors, de retracer le développement des nitrohétéroaryles pentagonaux en chimie médicinale.

Protocole d'étude

Pour atteindre notre objectif, nous avons mené une étude de type revue systématique de la littérature sur la période de 1800 à 2016. Notre méthodologie s'est construite en trois étapes :

- une recherche documentaire à partir d'outils référencés ainsi que de mots et termes clés,
- la sélection d'articles et ouvrages selon des critères d'inclusion et de non inclusion,
- le traitement des résultats.

Par ailleurs, une veille bibliographique thématique selon la technique "pull" a permis d'actualiser nos données tout au long de notre étude.

Résultats

Cent trente neuf (139) articles et livres ont été retenus pour l'étude. L'exploitation de ces données nous a permis de relever que les nitrohétéroaryles pentagonaux sont des molécules chimiques issues de la nitration d'hétéroaryles dont les activités biologiques ont été décrites. C'est une famille hétérogène de composés naturels ou de synthèse totale, incluant plusieurs classes chimiques, utilisés en médecine humaine et vétérinaire, doués de propriétés pharmacologiques diverses : antiparasitaires, antibactériennes, antifongiques, anticancéreux. À côté de ces activités pharmacologiques classiques, des activités anti-VIH-sida, antituberculeuses, anti-inflammatoires, antiépileptiques, et contraceptives leur ont récemment été découvertes. Trois classes chimiques ont connu un développement pharmacothérapeutique. Il s'agit des nitrofuranes, nitroimidazoles, 5-nitrothiazoles. Leurs propriétés physicochimiques particulièrement liées à la présence du nitro, leur ont conféré un potentiel d'oxydoréduction à l'origine de leur conversion en dérivé hydroxylamine via le nitroso. La formation de tels métabolites serait responsable de leurs activités anti-infectieuses et anticancéreuses. Ceci fait dire que les nitrohétéroaryles pentagonaux sont des pro-médicaments. Par ailleurs, le groupement nitro, en fonction de sa position isomérique et de sa conformation sur l'hétéroaryle pentagonal, serait responsable de l'induction, de l'orientation et l'intensité des nombreuses activités thérapeutiques observées. Ce même groupement nitro avec son aptitude à se transformer en métabolites bioactifs, serait également responsable de la limite d'utilisation des nitrohétéroaryles pentagonaux en thérapeutique. Pour y remédier tout en élargissant le spectre d'activités desdits composés chimiques aux germes pharmacorésistants ainsi qu'aux germes émergents, diverses pharmacomodulations ont été entreprises. Les plus remarquables ont consisté à introduire des annihilateurs de génotoxicité de type méthyle en série des nitroimidazoles. D'autres modulations chimiques des nitrohétéroaryles ont conduit soit à des nitrohétéroaryles bicycliques comme les nitroimidazooxazines à très forte activité anti-*Mycobacterium tuberculosis*, soit à des ester-nitrohétéroaryles anti-VIH, ou encore des nitrotriazoles à activités anticancéreuse avérées.

Conclusion

Les nitrohétéroaryles pentagonaux sont des pro-médicaments dont les propriétés physicochimiques impactent significativement leurs diverses activités biologiques. Leur potentiel thérapeutique de même que la faible incidence des résistances observées dans cette famille ont encouragé les pharmacomodulations entreprises dans le but de minimiser leurs effets indésirables. Ce regain d'intérêt a permis l'avènement en chimie médicinale de dérivés nitrés à performances thérapeutiques tant en infectiologie que sur les maladies métaboliques.

Mots clés: Nitrohétéroaryle, Pentagonal, Pharmacochimie, Anti-infectieux, Anticancéreux