

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL



Année : 2016 – 2017

N°1825/17

THÈSE

présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Monsieur KRE Abro Jonas

*Synthèse et caractérisation spectroscopique
de dérivés du benzimidazo-thiazolone
à vecteur arylydène*

Soutenue publiquement le : 03 avril 2017.

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT : Monsieur MONNET DAGUI, Professeur Titulaire

DIRECTEUR : Monsieur OUATTARA MAHAMA, Maître de Conférences Agrégé

ASSESEURS : Monsieur AMIN N'CHO CHRISTOPHE, Maître de conférences Agrégé

: Monsieur KONE SOLEYMANE, Maître de conférences

**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 KlaAnglade
	Professeur KONE Moussa †

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE BAMBA Diéneba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur AgINWOLEY 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

Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
M	ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN KlaAnglade	Chimie Analytique., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

III.2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie, Physique Générale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	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
Mmes	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM	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

Mme AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Immunologie
M ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie - Mycologie
Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie
M CLAON Jean Stéphane Santé Publique
Mme FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie
M KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie
Mmes KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie
KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie
M MANDA Pierre Toxicologie
Mmes SANGARE Mahawa Biologie Générale
VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie
M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie Moléculaire

III.5. ASSISTANTS

MM ADJAMBRI Adia Eusèbe Hématologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie
Mme AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique
M AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie
Mmes ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation
APETE Sandrine Bactériologie-Virologie
AYE YAYO Mireille Hématologie
MM BROU Amani Germain Chimie Analytique
BROU N'Guessan Aimé Pharmacie Clinique
CABLAN Mian N'DdeyAsher Bactériologie-Virologie

	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mme	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante Publique
MM	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
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Dénis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.	Hématologie
M	N'GUESSAN DétoUrsul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Thérapeutique
M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO Awa	Pharmacie Galénique
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

III.6. ATTACHES DE RECHERCHE

Mme	ADIKO N'Dri Marcelline	Pharmacognosie
M	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

III.7. IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	COMOE 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

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

IV.2. MAITRES DE CONFERENCES

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

IV.3. MAITRE-ASSISTANT

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

IV.4.NON UNIVERSITAIRES

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

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

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	ZINZENDORF NangaYessé OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse CABLAN MianN'Dédey Asher DOTIA TiepordanAgathe 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 AkissiJoëlle 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 AdiaEusebé	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 KlaAnglade	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
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	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

Docteurs	KACOU Alain	Assistant
	N'GUESSAN Déto Jean-Paul	Assistant
	COULIBALY Songuigama	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

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

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

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

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUNGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette OUAYOGODE-AKOUBET Aminat	Assistant Maître-Assistante 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 KOUAKOU SIRANSY N'Doua G. IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M. DJADJI Ayoman Thierry Lenoir EFFO Kouakou Etienne KAMENAN Boua Alexis KOUAKOU Sylvain Landry BROU N'GUESSAN Aimé	Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeurs	ATINDEHOU Eugène POLNEAU VALLEE Sandrine	Professeur Titulaire Chef de Département Maître de Conférences Agrégé
-------------	---	---

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

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

A nos maîtres et juges

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MONNET DAGUI

- Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Chef du département de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny
- Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody
- Directeur du MASTER de Biochimie et de Biologie moléculaire
- Pharmacien biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur d'Abidjan-Cocody
- Membre de plusieurs sociétés savantes
- Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)
- Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)

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 dans le travail sont pour nous objet 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,

Les qualités dont vous disposez et qui suscitent notre admiration sont, certainement parmi tant d'autres l'humilité, la disponibilité, le courage, la compétence et surtout la rigueur dans le travail. Nous tâcherons d'être de bons disciples afin de manifester nous aussi, ces nobles qualités. Nous vous prions, cher Maître, de recevoir nos sentiments de gratitude, de profond respect et d'admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur AMIN N'CHO CHRISTOPHE

- Professeur agrégé en Chimie Analytique, Bromatologie à l'Université Félix Houphouët- Boigny
- Chef de service adjoint du laboratoire d'hygiène de l'Institut National d'Hygiène Publique (INHP)
- Docteur en pharmacie diplômé de l'Université de Cocody
- Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université Montpellier 1

- Titulaire DESS contrôle qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques, du DEA en conception, réalisation, valorisation du médicament issu de la pharmacopée africaine option chimie analytique et bromatologie, du CES de biochimie clinique, du CES d'hématologie-biologie, du CES d'immunologie générale et médicale, de la maîtrise professionnelle option santé publique de l'université Félix Houphouët-Boigny.
- Ancienne Interne des Hôpitaux
- Membre de la (SOACHIM) Société Ouest Africaine de Chimie
- Membre de la (SOPHACI) Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire.

Cher Maître,

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

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

Que DIEU vous bénisse .

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur KONE SOLEYMANE,

- Titulaire d'une thèse de Doctorat de troisième cycle de l'Université de Cocody-Abidjan : option Spectrochimie Moléculaire
- Titulaire d'une thèse de Doctorat d'Etat es-sciences physique de l'Université de Cocody-Abidjan : option chimie-physique (Modélisation Moléculaire)
- Titulaire d'un DEA des Sciences Physique des Structures ; option chimie organique
- Responsable de la Licence de Chimie à l'UFR SSMT de l'Université de Cocody-Abidjan
- Responsable des travaux pratiques de chimie générale de MPCT 1^{ère} année
- Membre du conseil de l'UFR SSMT de l'Université de Cocody-Abidjan
- Membre de la commission des examens de l'UFR SSMT
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Secrétaire générale adjoint de la Société Ouest Africaine de Chimie section Côte d'Ivoire (SAOCHIM-CI)
- Trésorier adjoint de la Société Ouest Africaine de Chimie section Côte d'Ivoire (SAOCHIM-CI)

Cher Maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse malgré vos nombreuses occupations nous a ému confirmant ainsi votre humilité et simplicité. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements pour votre contribution à la réussite de ce travail.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	xxviii
LISTE DES FIGURES.....	xxx
LISTE DES SCHEMAS.....	xxxiii
INTRODUCTION.....	1
<i>Première partie : REVUE DE LA LITTERATURE.....</i>	<i>4</i>
I. GENERALITES SUR LE NOYAU BENZIMIDAZOLE.....	5
I.1. Définition	5
I.2. Méthodes de synthèse du benzimidazole et de ses dérivés.....	6
I.2.1. Méthode de Phillips.....	6
I.2.2. Méthode de Van Allan.....	7
I.2.3. Méthode de Leonard	8
I.2.4. Condensation de l'OPDA avec les aldéhydes aromatiques et leurs dérivés	8
I.3. Propriétés biologiques du benzimidazole et de ses dérivés.....	9
I.3.1. Activités antiparasitaires.....	9
I.3.2. Activités antifongiques	12
I.3.3. Activités antibactériennes.....	13
I.3.4. Activités antivirales.....	16
I.3.5. Activités antiulcéreuses	18
I.3.6. Activités anti-inflammatoires.....	20
I.3.7. Activités antitumorales.....	21
I.3.8. Activités antidiabétiques.....	22

II. LES BENZYLIDENE ACETOPHENONES OU CHALCONES ET LEUR IMPORTANCE BIOLOGIQUE	24
II.1. Définition.....	24
II.2. Méthodes de synthèse des chalcones.....	24
II.2.1. Réaction de Claisen-Schmidt.....	25
II.2.2. Débromation des cétones α , β -dibromées.....	25
II.2.3. Réaction des bases de SCHIFF avec l'acétophénone.....	25
II.2.4. Décarboxylation oxydative des γ -oxoacides	26
II.2.5. Réaction de Suzuki	26
II.2.6. Réaction de couplage de Heck.....	27
II.2.7. Synthèse assistée par micro-ondes	27
II.2.8. Réaction de Friedels et Crafts.....	27
II.3. Activités biologiques	28
II.3.1. Activités antiparasitaires.....	28
II.3.2. Activités antibactériennes.....	32
II.3.3. Activités antifongiques	34
II.3.4. Activités antivirales	36
II.3.5. Activités anti-oxydantes	37
II.3.6. Activités anticancéreuses.....	37
II.3.7. Activités anti-inflammatoires	40

Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE	42
CHAPITRE 1 : MATERIEL ET METHODES	43
I. MATERIEL	43
I.1. Type d'étude et cadre de travail	43
I.2. Matériel de laboratoire de synthèse	43
I.3. Réactifs et solvants de laboratoire	44
I.4. Matériel de Suivi des réactions	44
I.5. Matériel d'analyse spectroscopique des produits	45
II. METHODES DE CHIMIE DE SYNTHÈSE	45
II.1. Conception des dérivés benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène	45
II.2. Synthèse du benzimidazo-thiazolone	48
II.2.1. Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole	49
II.2.2. Synthèse de l'acide 2-thiobenzimidazol-2-yl acétique	49
II.2.3. Accès aux benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène	50
II.3. Protocoles de synthèse	51
II.3.1. Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole	51
II.3.2. Synthèse de l'acide 2-(thiobenzimidazol-2-yl) acétique	51
II.3.3. Accès aux dérivés benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène	52
CHAPITRE 2 : RESULTATS ET DISCUSSION	53
I. Composés intermédiaires	53
I.1. 2-mercaptobenzimidazole	53
I.2. Acide 2-(thiobenzimidazol-2-yl) acétique	54

II. Dérivés arylydène benzimidazo-thiazolone	56
II.1. 2-benzylidène benzimidazo-thiazol-3-one	57
II.2. 2-(pyridin-3-ylméthylène) benzimidazo-thiazol-3-one	57
II.3. 2-(thiophén-2-ylméthylène) benzimidazo-thiazol-3-one	58
II.4. 2-(furan-2-ylméthylène) benzimidazo-thiazol-3-one	59
CONCLUSION-PERSPECTIVE.....	62
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	66

LISTE DES ABREVIATIONS

µg : Microgramme

µg/mL : Microgramme par millilitre

µM : Micromole

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

Coll. : Collaborateurs

dd : Doublet déblindé

g/mL : Gramme par millilitre

H⁺/K⁺ ATPase : Hydrogène-Potassium Adénosine-Tri Phosphatase

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

IC₅₀ : Concentration Inhibitrice Médiane

IL6 : Interleukine 6

LPS : Lipopolysaccharides

m : Multiplet

mg/kg : Milligramme par Kilogramme

MHz : MégaHertz

min : Minutes

mm : Millimètre

NAH : N AcylHydrazone

nm : Nanomètre

NS5B : Non structural protein 5B

OPDA : *Ortho*-PhénylèneDiAmine

pg/mL : Picogramme par millilitre

ppm : Partie par million

PF : Point de fusion

QMI : Quantité Minimale Inhibitrice

Rdt : Rendement

RF : Rapport Frontal

RMNH : Résonance Magnétique Nucléaire du Proton

s : Singulet

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline

SM : Spectroscopie de Masse

TNF α : TumorNecrosis Factor α

UFR : Unité de Formation et de Recherche

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VIH 1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure du noyau benzimidazole.....	5
Figure 2 : Structures du Flubendazole et du Triclabendazole : médicaments anthelminthiques	10
Figure 3 : Structure de Benzimidazolyl-chalcones et de 2-thiobenzimidazoles à visée anthelminthique.....	10
Figure 4 : Dérivés 4,6-dibromés et 4,6-dichlorés antiprotozoaires du 2-mercaptobenzimidazole.....	11
Figure 5 : Structure chimique du Chlormidazole	12
Figure 6 : Dérivés du benzimidazole à visée anticandidosique	12
Figure 7 : Dérivés du 2-thiobenzylbenzimidazole à visée anticandidosique.....	13
Figure 8 : Dérivés du 2-phénylbenzimidazole antibactériens.....	13
Figure 9 : Benzimidazoles antibactériens substitués en position 2.....	14
Figure 10 : Dérivés bis-mercapto-benzimidazoles antibactériens	14
Figure 11 : Structures chimiques des halogénobenzimidazoles Antituberculeux	15
Figure 12 : Dérivés 2-aryl- <i>N</i> -cinnamoylbenzimidazoles antituberculeux.....	15
Figure 13: Dérivés benzimidazolés2-pyridinyle et 2-méthylpyrrole antiviraux.....	16
Figure 14: Analogues des 5-carboxamide benzimidazoles antiviraux	17
Figure 15: Structure chimique des 2-[(4-diarylméthoxy) phényl] benzimidazoles antiviraux.....	17
Figure16: Structures des inhibiteurs de la pompe à protons antiulcéreux : Oméprazole, Pantoprazole, Lansoprazole et Rabéprazole.....	19
Figure17: Dérivés pyrimidinylthiométhyl benzimidazole et pyrimidinylsulfinylméthyl benzimidazole antiulcéreux	20
Figure 18: Dérivés du phénylbenzimidazole anti-inflammatoires.....	20

Figure 19: Structures de la 2-[(3-furanyl aminométhyl)] thio benzimidazole et de l'indométacine anti-inflammatoires	21
Figure 20: Structures des benzimidazole-4,7-diones substitués en position 2 et de la Mitomycine C anti-tumoraux	21
Figure 21 : Dérivés du benzimidazole à visée antidiabétique.....	22
Figure 22 : Dérivés du benzimidazole à activité inhibitrice vis-à-vis de la dipeptidyl peptidase IV et de la protéine tyrosine phosphatase IB	23
Figure 23: 1,3-diphénylprop-2-én-1-one ou benzylidène acétophénone	24
Figure 24: Licochalcone A à visée antipaludique.....	29
Figure 25: Relations structure-activité de la Licochalcone A.....	29
Figure 26: Chalcones allylées à visée antipaludique	30
Figure 27: Structure chimique de la 2',6'-dihydroxy-4'-méthoxychalcone à visée anti-leishmaniose.....	30
Figure 28 : Dérivés de chalcone et d'hydrazide à visée anti-trypanosomiase....	31
Figure 39: N-acylhydrazone cinnamiques et Benzimidazole anti-trypanosomiase.....	31
Figure 30 : Structure chimique de la Flavokawaine C à visée antibactérienne .	32
Figure 31: Halogéno-chalcones à visée antibactérienne	32
Figure 32 : Structure chimique des bis chalcones à activité antibactérienne.....	33
Figure 33 : Chalcones à visée antibactérienne	33
Figure 34 : Structures chimiques des α -triazolylchalcones à activité antibactérienne.....	34
Figure 35 : Structure chimique des Thiazolochalcones à visée antifongique....	34
Figure 36: Dérivés de chalcone substitués par un pyrazolyle à visée antifongique.....	35
Figure 37: Dérivés chalconiques à activité antifongique	35
Figure 38: Dérivés chalconiques à activité anticandidosique	36
Figure 39 : Structure chimique des Chalcones-O-benzylés à activité anti-VIH	36
Figure 40 : Enchinatine et Isoliquinitigénine à activité antioxydante.....	37

Figure 41: Dérivés fluorochalcones à visée anticancéreuse	37
Figure 42 : Chalcones analogues de la colchicine à visée anticancéreuse.....	38
Figure 43 : Chromano-chalcones à visée anticancéreuse	39
Figure44: Structures chimiques de Chalcones méthoxylées à visée anticancéreuse	40
Figure 45: Curcumine et dérivés curcumine-chalcones à visée anti-inflammatoire	41
Figure46 : Structures chimiques de l'Albendazole et du 2-mercaptobenzimidazole	46
Figure 47: Conception des arylydène benzimidazo-thiazolones	48
Figure 48 : Structures chimiques du 2-mercaptobenzimidazole et de l'acide 2-mercaptobenzimidazolyl acétique	63
Figure 49 : Structures chimiques des dérivés du benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène.....	64

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1 : Synthèse du 2-méthylbenzimidazole selon Phillips	6
Schéma 2 : Synthèse de benzimidazoles anthelminthiques	7
Schéma 3 : Synthèse du mercaptobenzimidazole par la méthode de Van Allan .	7
Schéma 4 : Synthèse du benzimidazole et de ses dérivés 2-thio substitués	8
Schéma 5 : Synthèse du 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazole par la méthode de Leonard	8
Schéma 6 : Condensation de l'OPDA avec les aldéhydes aromatiques et leurs dérivés.....	9
Schéma 7 : Synthèse générale des chalcones	24
Schéma 8 : Réaction de Claisen-Schmidt	25
Schéma 9 : Réaction de débromation des cétones α , β -dibromées.....	25
Schéma 10 : Réaction des bases de SCHIFF avec l'acétophénone.....	26
Schéma 11 : Réaction de décarboxylation oxydative des γ -oxoacides	26
Schéma 12 : Réaction de Suzuki.....	26
Schéma 13 : Réaction découplage de Heck	27
Schéma 14 : Synthèse assistée par micro-ondes.....	27
Schéma 15 : Réaction de Friedels et Crafts.....	28
Schéma 16 : Montage d'une opération de chauffage à reflux.....	44
Schéma 17 : Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole selon Van Allan et Deagon.....	49
Schéma 18 : Synthèse de l'acide 2-thiobenzimidazol-2-yl acétique selon Omprakash G.....	49
Schéma 19 : Synthèse des aryldène benzimidazo-thiazolone selon Omprakash G.....	50
Schéma 20 : Formes tautomères du 2-mercaptobenzimidazole	54

Schéma 21 : Mécanisme réactionnel de la Synthèse de l'acide 2-thiobenzimidazol-2-yl acétique.....	55
Schéma 22 : Mécanisme réactionnel de synthèse des aryldène benzimidazo-thiazolone	56

INTRODUCTION

Depuis quelques années, la recherche de composés hétérocycliques à activités pharmacologiques d'intérêt pharmaceutique constitue l'essentiel des travaux de nombreux pharmacochimistes [1].

Parmi ces hétérocycles, le benzimidazole tient une place prépondérante. En effet cet hétérocycle diazoté constitue un important pharmacophore impliqué dans la découverte de molécules possédant d'importantes activités thérapeutiques [2-4]. En effet, il est doué de propriétés biologiques avérées aussi diverses que variées en l'occurrence des propriétés fongicides, bactéricides, anti-inflammatoires, analgésiques, antihypertenseurs, antiulcéreux, antihistaminique, anticancéreux etc. [5-11]

Aussi, poursuivant les travaux de recherche pour de nouveaux candidats médicaments anti-infectieux, nous nous sommes intéressés au noyau benzimidazole, notamment lorsqu'il est fonctionnalisé par un thiol en position 2 (2-thiobenzimidazole). Actuellement, pour cette série chimique, le Triclabendazole demeure le seul représentant utilisé en thérapeutique. L'activité anthelminthique de ce dernier est de nature trématocide et non nématocide ou cestocide comme la plupart des benzimidazoles anthelminthiques. Cette singularité du Triclabendazole expliquerait actuellement les intenses investigations pharmacochimiques autour de son profil chimique afin d'élargir son spectre d'activité.

De plus, les études de la relation structure-activités en série des benzimidazolés nous ont amené à rechercher l'influence de la création d'un troisième cycle accolé au benzimidazole ainsi que celle de la présence de la chaîne α , β -insaturée de type propénone.

L'association du benzimidazole et de l'enchaînement phénylpropénone des chalcones à l'aide d'un cycle thiazolidinone [12-25], optimiserait les potentielles activités biologiques du composé hybride obtenu.

C'est ce qui justifie l'objectif de ce travail qui est de préparer de nouveaux composés du benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène en vue de leur criblage pharmacologique.

Quant aux objectifs spécifiques, il s'agit pour nous de :

- Conceptualiser et synthétiser les dérivés benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène.

- Caractériser les dérivés synthétisés par les méthodes spectroscopiques.

La présente étude se décline en deux parties :

- La première partie est relative à la revue de la littérature sur le benzimidazole, ses dérivés et leurs propriétés biologiques ainsi que l'importance biologique de l'enchaînement fonctionnel des chalcones ou benzyldène acétophénone.
- La seconde partie, de type expérimental, abordera successivement :
 - ✓ La conceptualisation des dérivés du benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène par la technique de juxtaposition d'entités bioactives.
 - ✓ La synthèse chimique des dérivés du benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène,
 - ✓ La caractérisation spectroscopique des composés obtenus par analyse de leur spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) et de leur spectre de masse (SM) suivie de la discussion.

Notre travail s'achèvera par une conclusion ainsi que les perspectives qui en découlent.

Première partie :
**REVUE DE LA
LITTERATURE**

I. GENERALITES SUR LE NOYAU BENZIMIDAZOLE, SES DERIVES ET LEURS PROPRIETES BIOLOGIQUES

I.1. Définition

Le benzimidazole est un noyau hétérocyclique résultant de l'accolement de l'imidazole à l'homocycle benzénique suivant une jonction de cycle de type [d] (**Figure 1**). Cet hétérocycle peut être diversement substitué en position 1, 2, 5 et/ou 6, pour conduire à une gamme de dérivés benzimidazoliques.

Il s'agit d'un hétérocycle pseudo aromatique du fait de la tautomérie iminique. De plus, l'azote pyrrolique (NH) présent dans la structure lui confère un caractère amphotère, ainsi qu'une capacité à former des sels minéraux et organiques [26].

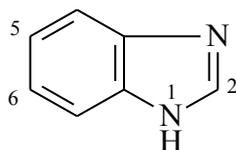


Figure 1 : Structure du noyau benzimidazole

Cet hétérocycle d'origine naturelle sert de ligand axial pour le cobalt dans la vitamine B₁₂[2]. De plus, sa synthèse chimique au laboratoire a été réalisée pour la première fois par Hobrecker en 1872 [27]. Le benzimidazole se présente alors sous forme d'un solide blanc à légèrement beige qui possède une température de fusion de 172 °C et une température d'ébullition de 360 °C. Il est soluble dans l'éthanol et légèrement soluble dans l'eau[27].

Par ailleurs, il suscite un intérêt particulier en chimie médicinale du fait de son analogie structurale avec la purine [28] et de sa capacité à induire des activités thérapeutiques en particulier anti-infectieuses [7, 29-31].

Dès lors, plusieurs méthodes de synthèse du noyau benzimidazole et de ses dérivés ont été mises au point par différentes équipes de recherche.

I.2. Méthodes de synthèse du benzimidazole et de ses dérivés

I.2.1. Méthode de Phillips

Cette voie d'accès décrite par Phillips en 1928 est la méthode par excellence de préparation directe des benzimidazoles à partir de l'*ortho*-phenylènediamine et de divers acides carboxyliques [32] (Schéma 1).

Selon Hendrickson et Kaul, la méthode de Phillips nécessite un milieu réactionnel dilué de type acide minéral dont le rôle est de favoriser la cyclocondensation par augmentation de l'électrophilie du carbone de la fonction acide. Elle conduit au benzimidazole ou à ses dérivés 2-substitués dans des conditions douces, généralement avec de bons rendements réactionnels [33,34].

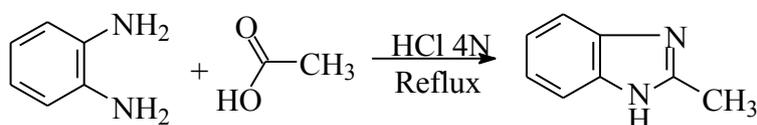


Schéma 1 : Synthèse du 2-méthylbenzimidazole selon Phillips

Il s'agit d'une réaction de condensation entre un bis nucléophile (OPDA) et un électrophile (acide carboxylique). L'acide carboxylique peut être remplacé par des dérivés de type thiocarbamate[35] et iminoester [36]. En effet, Raemaekers et Coll.[35] ont réalisé la condensation des dérivés de l'OPDA avec les thiocarbamates pour obtenir des benzimidazoles anthelminthiques tels que l'Albendazole, le Mebendazole et le Fenbendazole (Schéma 2).

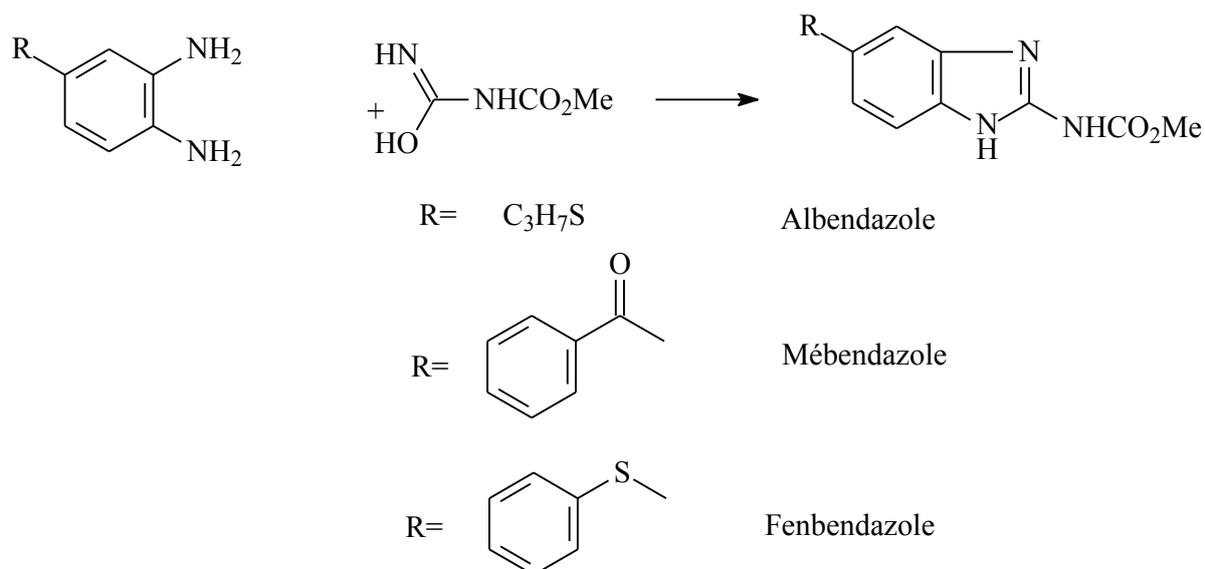


Schéma 2 : Synthèse de benzimidazolés anthelminthiques

I.2.2. Méthode de Van Allan

La méthode de Van Allan [37] est une réaction de condensation entre l'OPDA et le disulfure de carbone en présence d'hydroxyde de potassium. Il s'agit d'une condensation en milieu basique avec élimination du sulfure d'hydrogène pour conduire au 2-mercaptobenzimidazole après neutralisation par une solution d'acide acétique diluée à 20% (Schéma3).



Schéma 3 : Synthèse du mercaptobenzimidazole par la méthode de Van Allan

Une variante de cette méthode a été également proposée par Sissouma D. et Coll. [38]. Pour cela le disulfure de carbone a été remplacé par des sels d'amidinium porteurs en position 3 d'un groupement thioalkyle ou thioaryle.

La condensation de ces sels d'amidinium avec l'OPDA a conduit au benzimidazole et à ses dérivés 2-thio substitués (**Schéma 4**).

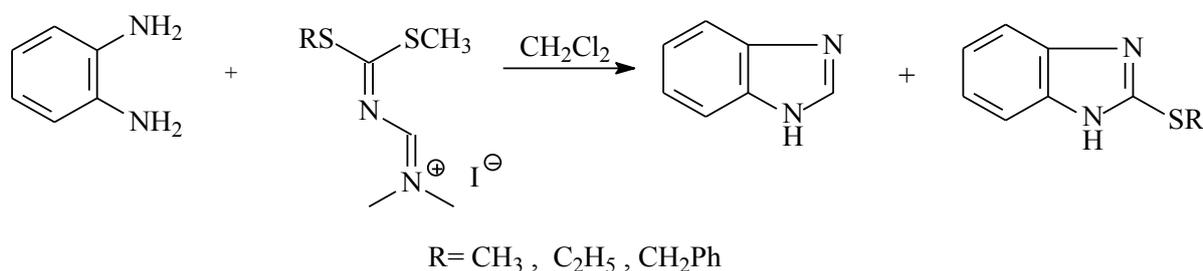


Schéma 4 : Synthèse du benzimidazole et de ses dérivés 2-thio substitués

I.2.3. Méthode de Leonard

Cette méthode permet la condensation de l'OPDA avec le bromure de cyanogène dans un mélange éthanol/ eau à 70°C[39]. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution de NH₄OH à 25% pour conduire au 2-amino-1H-benzimidazole (**Schéma 5**).



Schéma 5 : Synthèse du 2-amino-1H-benzimidazole par la méthode de Leonard

I.2.4. Condensation de l'OPDA avec les aldéhydes aromatiques et leurs dérivés

La condensation de l'OPDA, soit avec les nitrofurane carbaldéhydes, les nitrothiophène carbaldéhydes, ou les aldéhydes aromatiques conduit à des benzimidazoles substitués en position 2 par un groupement aryle ou hétéroaryle[36]. La réaction étant catalysée par les ions ferriques Fe³⁺ (**Schéma6**).

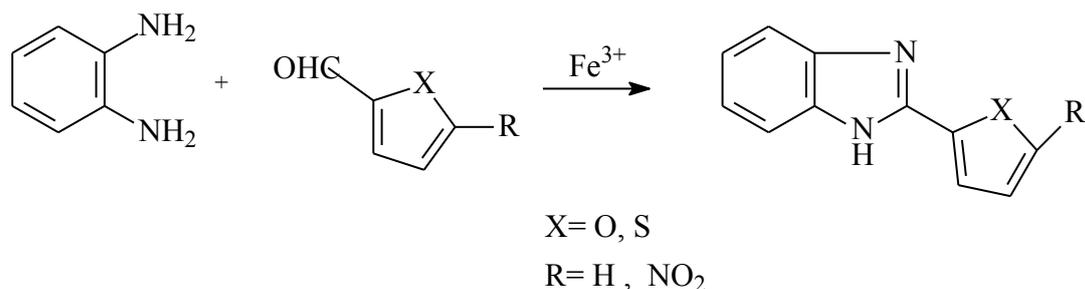


Schéma 6 : Condensation de l'OPDA avec les aldéhydes aromatiques et leurs dérivés

I.3. Propriétés biologiques du benzimidazole et de ses dérivés

Le noyau benzimidazole constitue à l'heure actuelle le support hétérocyclique de base de nombreuses molécules aux propriétés biologiques variées [3, 4]. En effet, il constitue le vecteur pharmacophore de nombreux médicaments utilisés tant en thérapeutique humaine que vétérinaire [40, 41]. Lesdites propriétés biologiques se déclinent en:

I.3.1. Activités antiparasitaires

✓ Propriétés anthelminthiques

Les benzimidazolés anthelminthiques sont largement utilisés pour la prévention et le traitement des helminthiases. Ainsi, le thiabendazole a été le premier benzimidazolé commercialisé il ya plus de 40 ans [42]. Depuis lors, il a été largement utilisé pour le traitement des infections parasitaires à nématodes gastro-intestinaux et le traitement des parasitoses pulmonaires. Après son introduction en thérapeutique, un certain nombre de benzimidazolés alternatifs plus efficaces et mieux tolérés tels que le Flubendazole et le Triclabendazole ont été commercialisés (**Figure 2**).

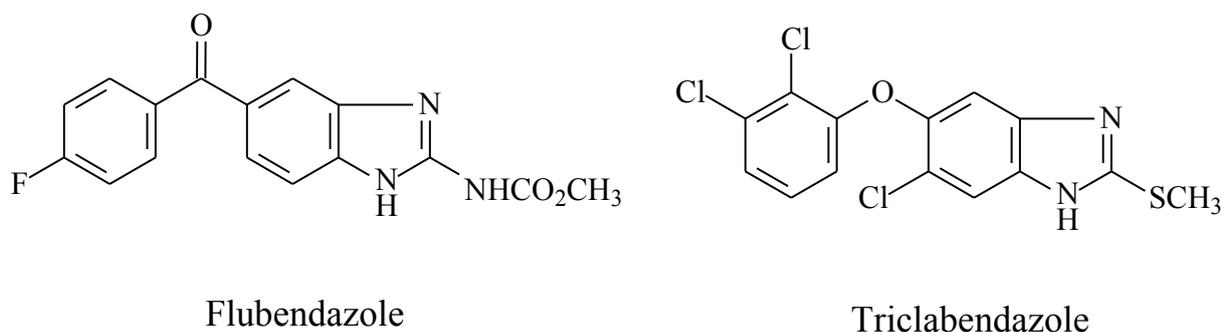


Figure 2 : Structures du Flubendazole et du Triclabendazole

Par ailleurs, L'On note les activités anthelminthiques de quelques dérivés chalconiques du benzimidazole [43] et du 2-thiobenzimidazole [44] (**Figure 3**). L'activité anthelminthique des dérivés chalconiques du benzimidazole, évaluée sur *Haemonchus contortus* a permis la mise en évidence d'éléments structurels responsables de cette activité.

L'activité nématocide des 2-thiobenzimidazoles a également été évaluée *in vitro* sur *Haemonchus contortus* comparativement au Fenbendazole et à l'Ivermectine.

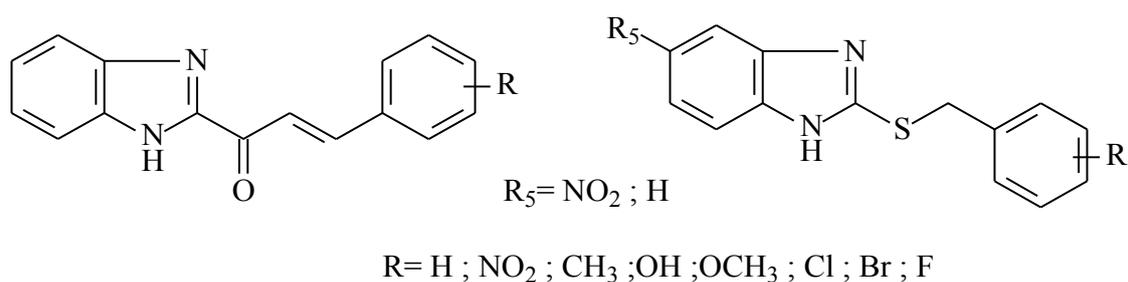


Figure 3 : Structures de Benzimidazolyl-chalcones et de 2-thiobenzimidazoles à visée anthelminthique

✓ Propriétés antiprotozoaires

Les dérivés du 2-mercaptobenzimidazole présentent un grand intérêt en thérapeutique antiparasitaire. En effet, leur utilisation tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire a été largement rapportée dans la littérature et mise à profit dans la conception de nombreuses molécules à visée antiparasitaire [45–49].

C'est ainsi que, les dérivés 4,6-dibromés et 4,6-dichlorés du 2-mercaptobenzimidazole ont montré une activité sur *Giardia intestinalis* relativement similaire à celle de l'Albendazole [50] qui est un carbamate du benzimidazole et qui est hautement actif contre cette espèce de protozoaires [51]. Ces dérivés ont également induit des activités contre *Giardia intestinalis* plus ou moins supérieures à celle du Métronidazole, médicament de choix dans le traitement de la Giardase. De plus, au cours des essais sur *Trichomonas vaginalis*, ces composés se sont avérés être plus actifs que l'Albendazole et le Métronidazole. En définitive, sur *G. intestinalis*, les dérivés dichlorés se sont révélés être plus actifs que leurs homologues dibromés, par contre sur *T. vaginalis*, l'activité des dérivés dibromés était plus importante [50] (Figure 4).

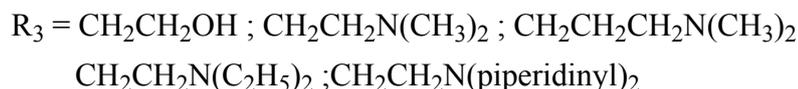
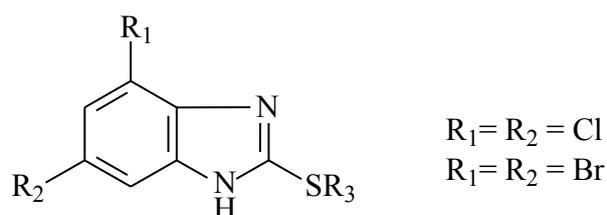


Figure 4: Dérivés 4,6-dibromés et 4,6-dichlorés antiprotozoaires du 2-mercaptobenzimidazole

I.3.2. Activités antifongiques

Les propriétés antifongiques du benzimidazole ont été rapportées pour la première fois en 1944 par Woolley [31]. La suite de ses travaux aboutiront en 1958, à l'introduction du Chlormidazole (**Figure 5**) en thérapeutique en tant que premier antifongique de synthèse totale à structure benzimidazole [5].

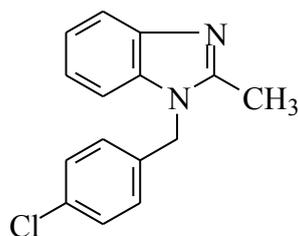


Figure 5: Structure chimique du Chlormidazole

En outre, Gulgun et Coll. [52] ont rapporté en 2006 la synthèse de dérivés du benzimidazole (**Figure 6**), ainsi que leurs propriétés antifongiques *in vitro* sur *Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida krusei*. Ces composés ont présenté une activité comparable à celle du Fluconazole avec une CMI de 12,5 g/ml.

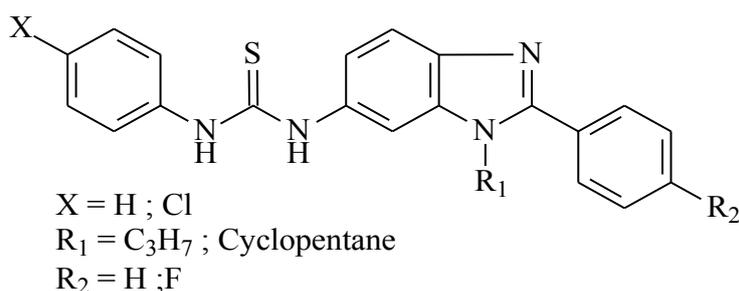


Figure 6 : Dérivés du benzimidazole à visée anticandidosique

Plus récemment, des travaux de recherche entrepris au département de chimie thérapeutique et chimie organique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et

Biologiques d'Abidjan, ont mis en évidence les propriétés anticandidosiques d'une série de 2-thiobenzylbenzimidazole [53]. Ces dérivés ont présenté une excellente activité antifongique vis-à-vis de *Candida albicans* avec des QMI comprises entre 0,5 et 0.008 μg soit 20 à 1250 fois plus efficace que le Fluconazole, la substance médicamenteuse de référence (Figure 7).

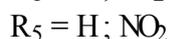
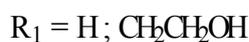
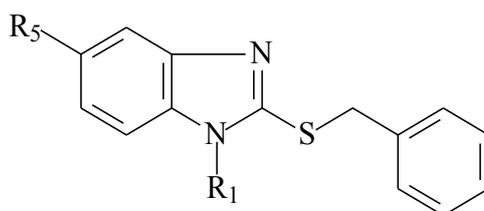


Figure 7 : Dérivés du 2-thiobenzylbenzimidazole à visée anticandidosique

I.3.3. Activités antibactériennes

Les activités antibactériennes des dérivés benzimidazoliques ont été largement décrites dans la littérature. Ainsi, Leonardo et Coll. [6] ont rapporté les excellentes activités antibactériennes de quelques dérivés du 2-phénylbenzimidazole (Figure 8) sur *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

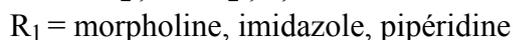
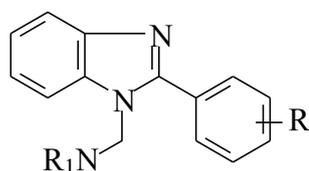


Figure 8 : Dérivés du 2-phénylbenzimidazole antibactériens

Quant à **Padalkar** et Coll. [54], ils ont mis en évidence des activités antibactériennes vis-à-vis de *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* d'une série de benzimidazoles 2-substitués (**Figure 9**).

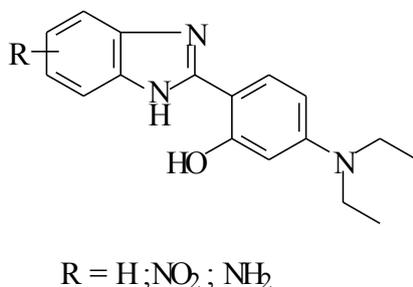


Figure 9 : Benzimidazoles antibactériens substitués en position 2

Par ailleurs, Gurralla et Coll. [55] ont rapporté la synthèse de certains dérivés bis-mercapto-benzimidazole possédant une bonne activité antibactérienne vis-à-vis de bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et à Gram négatif (*Escherichia coli*). De plus, les études de relations structure-activité dans cette série ont permis d'établir que la présence de groupements électrodonneurs de type méthoxy (OCH₃) ou difluorométhoxy (OCHF₂) en position 5 du 2-mercaptobenzimidazole conduisait à une exaltation des activités antibactériennes (**Figure 10**).

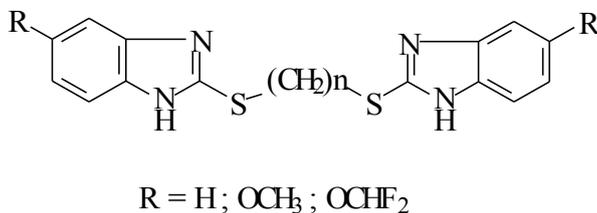


Figure 10 : Dérivés bis-mercapto-benzimidazoles antibactériens

Les activités antituberculeuses d'une série d'halogénobenzimidazoles 2-substitués (**Figure 11**) vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium kansasii* ont été rapportées par Kazimierczuk et Coll[7]. Les dérivés testés ont montré des performances antimycobactériennes notables, en particulier le 5,6-dichloro-2-nonafluorobutylbenzimidazole, le 5-halogéno- et le 4,6-dihalogeno-2-(3,5-dinitrobenzylthio) benzimidazole, dont la valeur de la CMI vis-à-vis de *Mycobacterium kansasii* et *Mycobacterium avium* était supérieure à celle de l'isoniazide, utilisée comme substance médicamenteuse de référence.

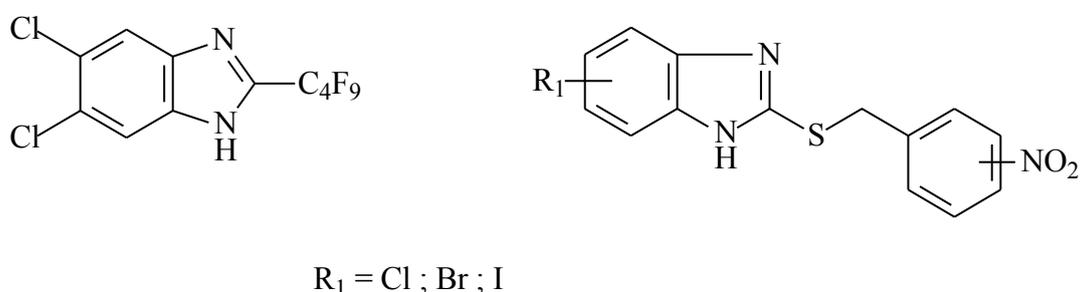


Figure 11 : Structures chimiques des halogénobenzimidazoles antituberculeux

Plus récemment, les activités antimycobactériennes d'une série de dérivés 2-aryl-*N*-cinnamoylbenzimidazoles (**Figure 12**) vis-à-vis d'une souche résistante de *M. tuberculosis* (H₃₇Rv) ont été démontrées. Ces dérivés agiraient par inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne en se comportant comme des substrats-suicides [56–58].

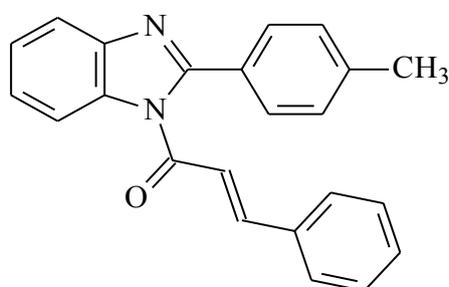


Figure 12 : Dérivé 2-aryl-*N*-cinnamoylbenzimidazoles antituberculeux

I.3.4. Activités antivirales

Plusieurs études ont confirmé les propriétés antivirales de divers dérivés du benzimidazole, notamment les dérivés 2-substitués-5-amidinobenzimidazoles. Ainsi, les dérivés 2-pyridinyle et 2-méthylpyrrole (**Figure 13**) montrent clairement une inhibition sélective et marquée à l'égard de l'ARN des entérovirus. Néanmoins, le dérivé 2-méthylpyrrole s'est révélé être le plus actif de cette série à l'égard des quatre virus testés notamment Adénovirus, Herpesvirus1, Echovirus et Coxsackievirus[59].

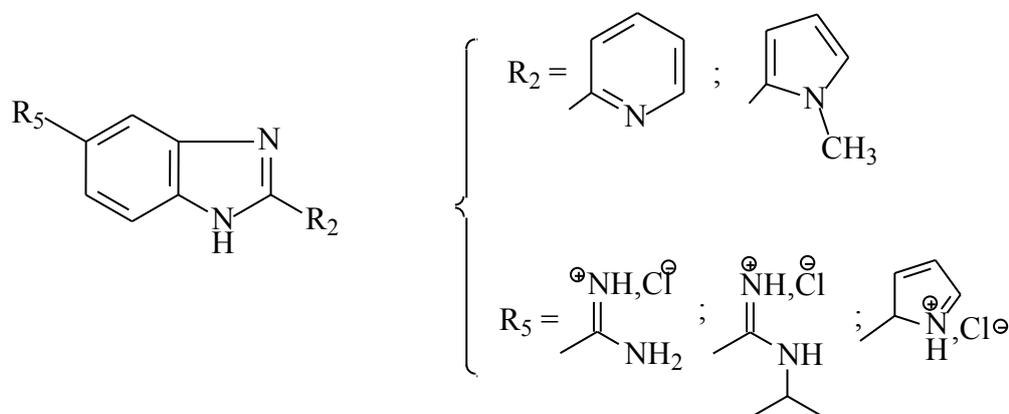


Figure 13 : Dérivés benzimidazolés 2-pyridinyle et 2-méthylpyrrole antiviraux

Une étude de relations structure-activité a permis d'identifier de puissants analogues des 5-carboxamide benzimidazole (**Figure 14**) inhibiteurs de la NS5B Polymérase du virus de l'hépatite C à des concentrations nanomolaires.

De plus, les performances de la structure d'origine ont été améliorées de plus de 800 fois grâce aux effets combinés de la rigidification conformationnelle et de l'extension de la taille moléculaire [60].

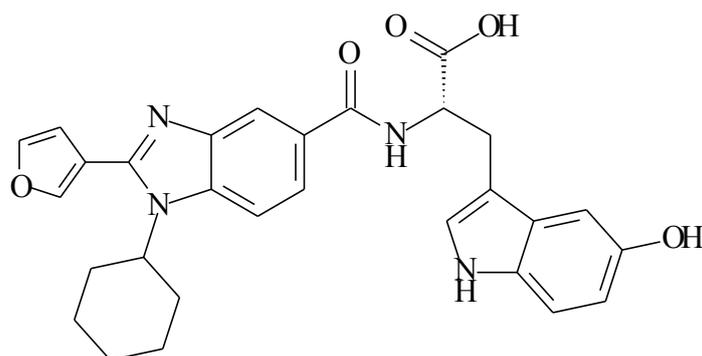


Figure 14 : Analogues des 5-carboxamide benzimidazoles antiviraux

La série des 2-[(4-diarylméthoxy) phényl] benzimidazoles (**Figure 15**) a été également identifiée comme inhibitrice potentielle de la NS5B de l'ARN Polymérase qui joue un rôle central dans la réplication de l'ARN du virus de l'hépatite C. Cette série ouvre dès lors une voie d'investigation pour la mise au point de nouvelles molécules à visée antivirale[61].

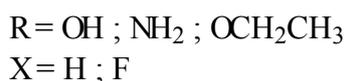
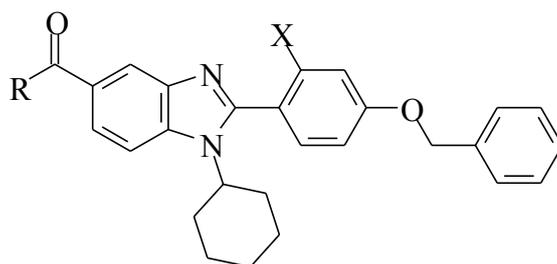


Figure 15: Structure chimique des 2-[(4-diarylméthoxy) phényl] benzimidazoles antiviraux

Par ailleurs, les études de relations structure-activité en série des benzimidazoles inhibiteurs de fusion du Virus Respiratoire Syncytial (VRS), montrent que la présence de substituants hydrosolubles sur la chaîne latérale du benzimidazole ou de la benzimidazol-2-one induirait des activités antivirales [62].

I.3.5. Activités antiulcéreuses

L'Oméprazole (**Figure 16**) fait partie des dérivés du 2-mercaptobenzimidazole présentant des activités antiulcéreuses [63]. C'est un puissant antagoniste de la pompe à protons H^+/K^+ ATPase dans la sécrétion d'acide gastrique stimulée par n'importe quel sécrétagogue (histamine, gastrine, acétylcholine). C'est aussi, un puissant inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique tant basale que stimulée. Il a une longue durée d'action et son effet thérapeutique est obtenu avec une seule dose quotidienne.

En effet, dans les années 70, une nouvelle classe de molécules antisécrétoires constituée de benzimidazoles substitués, a été synthétisée pour le traitement des ulcères gastriques. Il avait été démontré que l'Oméprazole (**Figure 16**), inhibait l'activité de l'enzyme hydrogène-potassium adénosine-triphosphatase (H^+/K^+ ATPase) des cellules pariétales gastriques. L'enzyme H^+/K^+ ATPase catalyse l'échange d'ions hydrogène cytosoliques contre des ions potassium de la lumière gastrique, elle est ainsi associée à la pompe à protons de la cellule pariétale. L'enzyme est localisée sur la membrane apicale et sur les tubulo-vésicules cytosoliques de la cellule pariétale. Parce qu'il s'agit d'une base faible ($pK_a = <4$) l'Oméprazole s'accumule dans le compartiment acide de la cellule pariétale gastrique. Comme ce compartiment très acide est unique à la cellule pariétale gastrique, l'Oméprazole n'a pas d'effet sur les autres H^+/K^+ ATPase localisées sur les autres pompes à protons de l'organisme. Après son entrée dans la cellule pariétale, l'Oméprazole est protonné et est ainsi converti en sa forme active, qui inhibe la pompe à protons en désactivant sa source d'énergie : l'enzyme H^+/K^+ ATPase. L'Oméprazole est un antagoniste non compétitif de cet enzyme, entraînant une modification de la courbe dose-réponse de l'agoniste, dans le sens où l'inhibiteur non compétitif empêche la réponse maximale, quelle que soit la dose d'agoniste administrée.

Le Pantoprazole, le Lansoprazole et le Rabéprazole (**Figure 16**) sont des analogues de l'Oméprazole commercialisés et qui possèdent le noyau benzimidazole comme support hétérocyclique. Ces médicaments sont utilisés pour réduire la production d'acide gastrique par inhibition de la pompe à protons $H^+/K^+ATPase$ [64]. Ils seront utilisés en association avec certains antibiotiques dans le traitement des ulcères surinfectés par *Helicobacter pylori*.

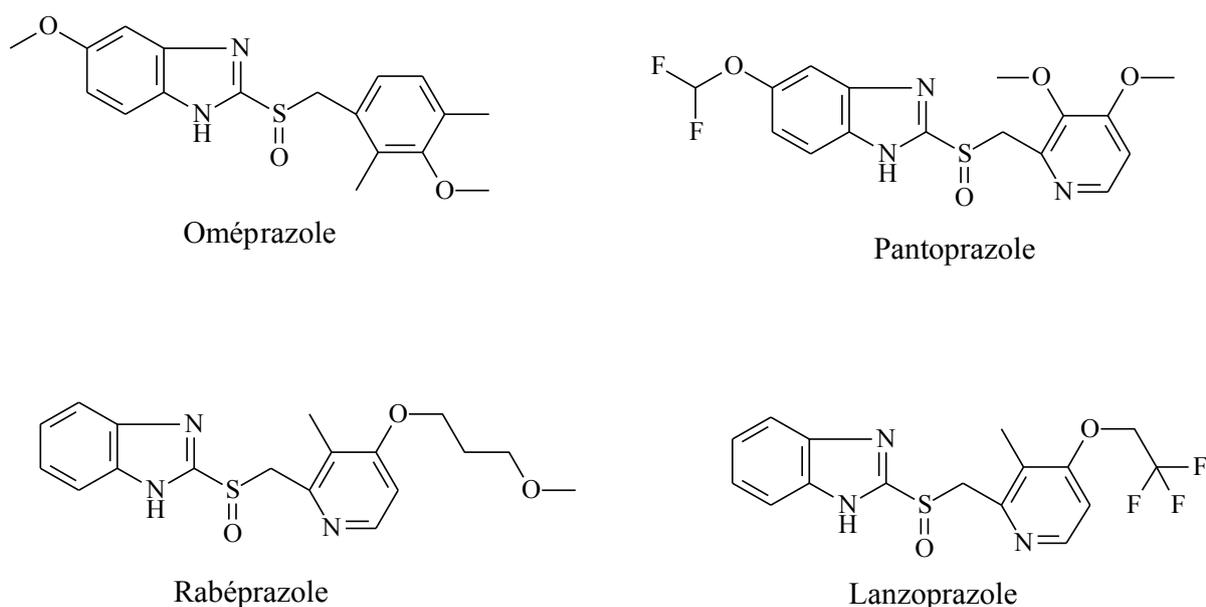
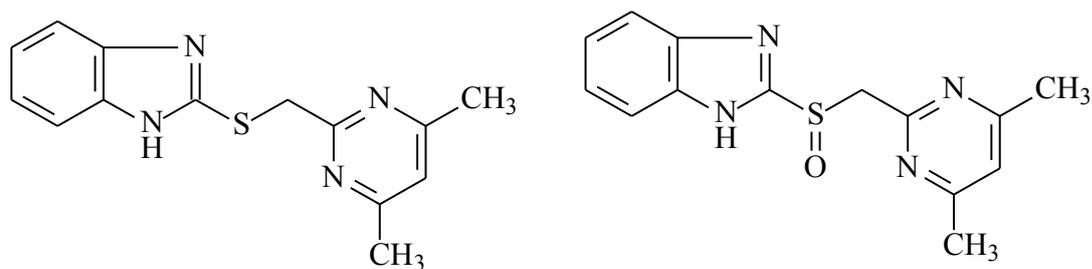


Figure 16 : Structures des inhibiteurs de la pompe à protons antiulcéreux : Oméprazole, Pantoprazole, Lansoprazole et Rabéprazole

Une série de nouveaux dérivés pyrimidinyl-thiométhyl benzimidazole et pyrimidinyl-sulfinylméthyl benzimidazole (**Figure 17**) a été rapportée par Bariwal et Coll.[65]. Ces dérivés à la dose de 10 mg / kg et de 30 mg / kg ont réduit la formation d'ulcères de manière significative comparativement à l'activité de l'Oméprazole, la molécule de référence. La pyrimidinyl-sulfinylméthyl benzimidazole s'est avérée être plus efficace que le dérivé pyrimidinyl-thiométhyl benzimidazole.

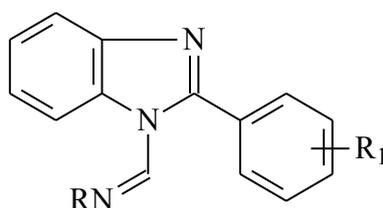


Pyrimidyl-thiométhylbenzimidazole Pyrimidyl-sulfinylmethylbenzimidazole

Figure 17 : Dérivés pyrimidylthiométhyl benzimidazole et pyrimidylsulfinylméthyl benzimidazole antiulcéreux

I.3.6. Activités anti-inflammatoires

Les activités anti-inflammatoires de dérivés du phénylbenzimidazole (**Figure 18**) ont été rapportées par Leonard et Coll. [6] . Ces composés ont fait l'objet d'un criblage et ont montré un pourcentage d'inhibition allant de 22,1% à 54,6% pour une dose de 50mg / kg.



R= Morpholine R₁= Cl
Diméthylamine
Diphénylamine
Imidazole

Figure 18:Dérivés du phénylbenzimidazole anti-inflammatoires

Au cours d'une autre étude, il a été rapporté que le 2-[[[(3-furanyl)-aminométhyl]-thio]-1H benzimidazole (MB-1) et l'indométacine, médicament de référence (**Figure 19**) présentent respectivement 65,85% et 69,83%

d'inhibition de l'œdème de la patte d'une souris à laquelle un syndrome inflammatoire a été induit. Vue la similarité de ces résultats, le composé MB-1 pourrait de ce fait, lui aussi présenter des activités anti-inflammatoires à l'instar de l'indométacine [66].

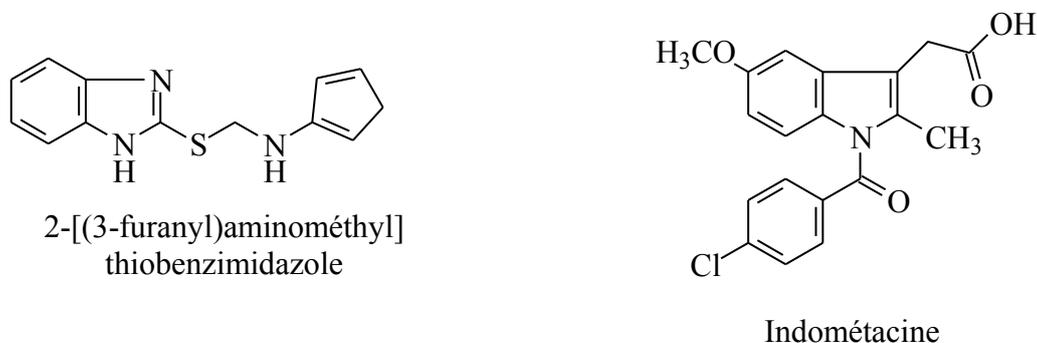


Figure 19: Structures de la 2-[(3-furanyl aminométhyl)] thiobenzimidazole et de l'indométacine anti-inflammatoires

I.3.7. Activités antitumorales

Quelques nouvelles benzimidazole-4,7-diones substituées en position 2 (**Figure 20**) ont été rapportées par Gellis et Coll. [67]. La cytotoxicité de ces composés a été évaluée sur des lignées cellulaires du cancer du côlon, du sein et du poumon. Parmi ces composés, un dérivé a présenté une excellente activité cytotoxique avec une IC_{50} de $3\mu M$, comparable à celle de la Mitomycine C, substance de référence (**Figure 20**).

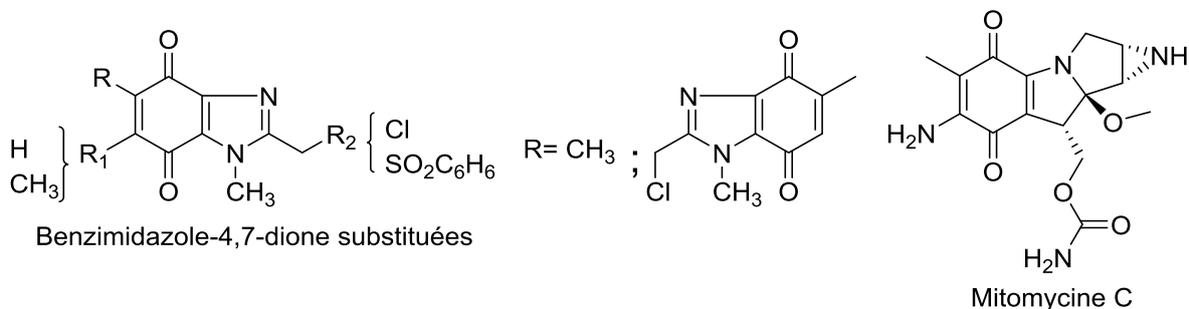


Figure 20 : Structures des benzimidazole-4,7-diones substitués en position 2 et de la Mitomycine C anti-tumoraux

I.3.8. Activités antidiabétiques

Il existe plusieurs familles d'antidiabétiques commercialisées parmi lesquelles les sulfonyl urées sont les plus utilisées. Ces agents agissent sur les cellules β du pancréas en stimulant la sécrétion de l'insuline. Le Glibenclamide, la Ciglitazone et la Troglitazone quant à eux, agissent sur l'insuline en améliorant son action chez un grand nombre de patients atteints du diabète de Type 2. A côté de ceux-ci il existe les thiazolidinediones qui potentialisent l'action de l'insuline. La Metformine et les Biguanides sont utilisés par voie orale, et améliorent l'action de l'insuline au niveau des récepteurs des tissus périphériques dans les muscles [68].

Shingalapur et Coll. [69] au cours d'une étude, ont réalisé l'évaluation de l'activité antidiabétique de quelques dérivés du benzimidazole par le test de glucose sanguin et le test oral de tolérance au glucose (HGPO). Quatre de ces composés ont montré une meilleure réduction de la glycémie le 9^{ème} jour par rapport au Glibenclamide (**Figure 21**). La meilleure activité a été obtenue avec les composés **6c**, **6d**, **6h** et **6i**. Par ailleurs, lors du test oral de tolérance au glucose, les composés **6a**, **6b**, **6c**, **6f**, **6h** et **6i** ont présenté des résultats significatifs par rapport à un groupe de contrôle normal à la 90^{ème} min.

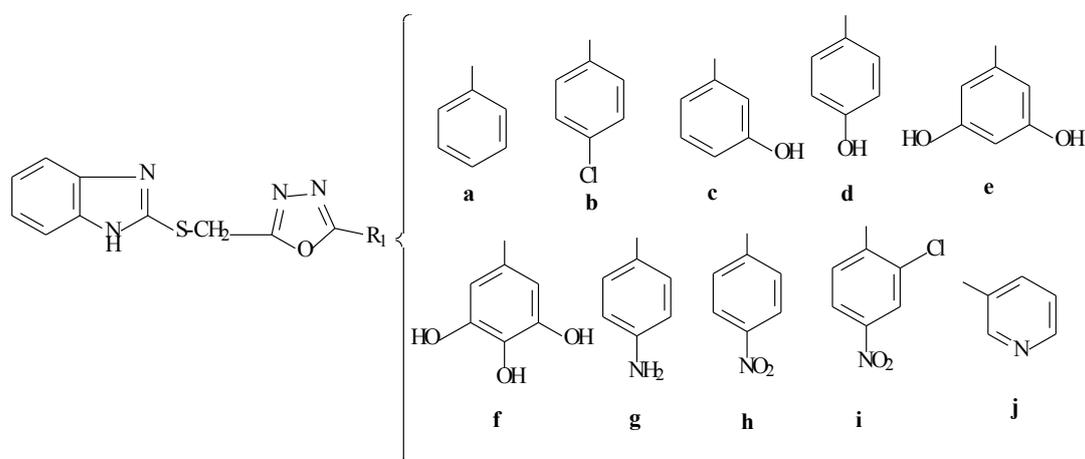


Figure 21 : Dérivés du benzimidazole à visée antidiabétique

Une série de nouveaux dérivés du benzimidazole (**Figure 22**) rapportée par Kumar et Coll. [70] ont montré une activité inhibitrice vis-à-vis de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) et de la protéine tyrosine phosphatase IB (PTP-IB). Certains de ces composés ont présenté une activité inhibitrice vis-à-vis de PTP-IB (1,64% et 2,42%) à 30 μ M tandis que d'autres ont induit une activité inhibitrice du DPP-IV (3%) à 0,3 μ M.

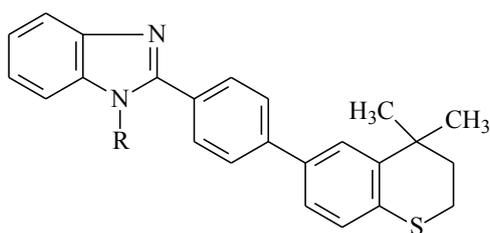


Figure 22 : Dérivés du benzimidazole à activité inhibitrice vis-à-vis de la dipeptidyl peptidase IV et de la protéine tyrosine phosphatase IB

II. BENZYLIDENE ACETOPHENONES OU CHALCONES ET LEUR IMPORTANCE BIOLOGIQUE

II.1. Définition

Les chalcones ou 1,3-diaryl-2-propèn-1-ones appartiennent à la famille des flavonoïdes. Au plan chimique, ce sont des benzylidène acétophénones. Elles sont composées d'une chaîne ouverte de flavonoïdes dans laquelle les deux cycles aromatiques sont reliés par un chaînon tricarboné cétonique α , β insaturé (**Figure 23**). La présence d'une double liaison conjuguée confère aux chalcones une couleur jaune. En conséquence, les dihydrochalcones sont généralement incolores. La configuration de la double liaison est généralement E dans les chalcones naturelles. Ces composés sont rarement substitués sur le cycle B [71].

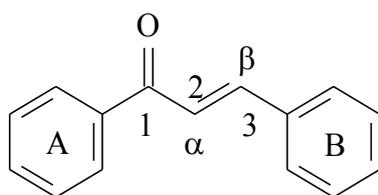


Figure 23: 1,3-diphénylprop-2-én-1-one ou benzylidène acétophénone

II.2. Méthodes de synthèse des chalcones

La méthode la plus classique de synthèse des chalcones est la réaction de condensation en milieu basique entre une cétone et un aldéhyde (**Schéma 7**).

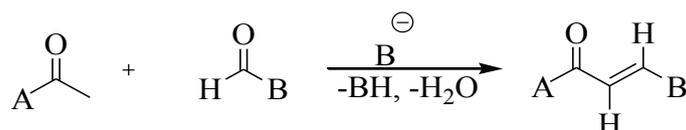


Schéma 7 : Synthèse générale des chalcones

Parmi les méthodes décrites dans la littérature nous pouvons citer entre autres:

II.2.1. Réaction de Claisen-Schmidt

C'est une méthode classique de synthèse des chalcones qui consiste à mettre en réaction l'acétophénone avec un aldéhyde aromatique en présence d'une base [72]. Il s'agit d'une réaction d'aldolisation en milieu basique suivie d'une crotonisation pour conduire à une cétone α,β -insaturée (**Schéma 8**).

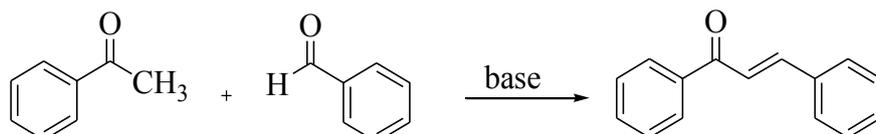


Schéma 8 : Réaction de Claisen-Schmidt

II.2.2. Débromation des cétones α,β -dibromées

La débromation des cétones α,β -dibromées en présence de la trialkylphosphine [73,74] ou la triphénylphosphine [75] en quantité équimolaire, conduit aux chalcones avec un excellent rendement (**Schéma 9**).

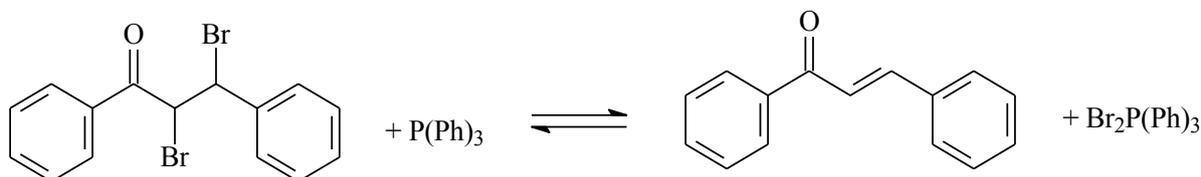


Schéma 9 : Réaction de débromation des cétones α,β -dibromées

II.2.3. Réaction des bases de SCHIFF avec l'acétophénone

Les bases de SCHIFF réagissent avec l'acétophénone ou ses dérivés en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'ammonium (NH_4Cl) pour donner une β -arylamino-cétone [76,77]. La protonation suivie d'une tautomérisation favorise l'attaque sur la double liaison imine de la base de SCHIFF formant ainsi la β -arylamino-cétone. En présence d'acide chlorhydrique concentré, cette cétone subit un clivage pour donner une amine primaire aromatique et la chalcone correspondante (**Schéma 10**). Le clivage de l'amine aromatique est favorisé par

la présence de groupements attracteurs d'électrons en position β des arylaminocétone.

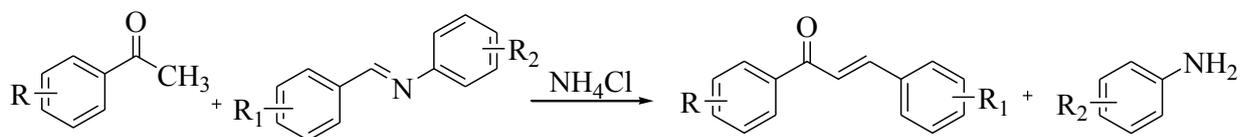


Schéma 10 : Réaction des bases de SCHIFF avec l'acétophénone

II.2.4. Décarboxylation oxydative des γ -oxoacides

Le dioxyde de plomb est utilisé pour la décarboxylation oxydative de l'acide 3-benzoyl-2-phényl propanoïque aboutissant à la formation d'une chalcone [78] (Schéma11).

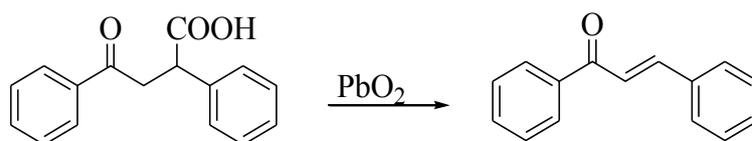


Schéma 11 : Réaction de décarboxylation oxydative des γ -oxoacides

II.2.5. Réaction de Suzuki

Il s'agit d'une réaction de couplage entre l'acide phénylboronique et le chlorure de cinnamoyl en présence d'un catalyseur palladique pour aboutir à la 1,3-diphénylpropénone (Schéma12) [79].

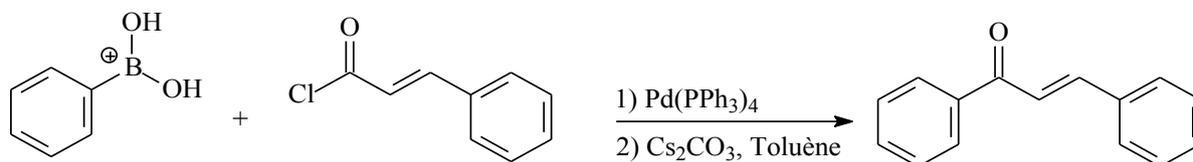


Schéma12 : Réaction de Suzuki

II.2.6. Réaction de couplage de Heck

Le couplage de Heck[80] est une réaction pallado-catalysée, entre un halogénure d'aryle et le styrène en présence de monoxyde de carbone pour donner la chalcone(Schéma 13).

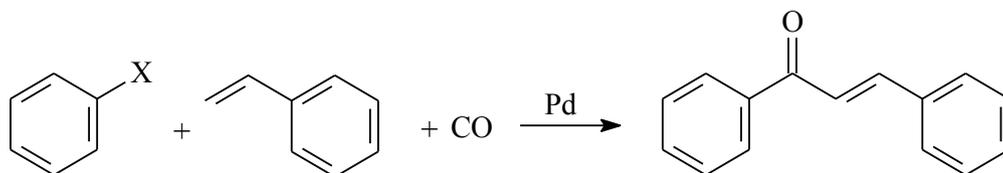


Schéma 13 : Réaction de couplage de Heck

II.2.7. Synthèse assistée par micro-ondes

Une quantité équimolaire de méthylcétone et d'aldéhyde aromatique sont mis en réaction dans l'éthanol en présence de soude 40%. Après irradiation dans un four à micro-ondes domestique pendant 60 à 120 s, la chalcone est isolée avec un bon rendement [81] (Schéma 14).

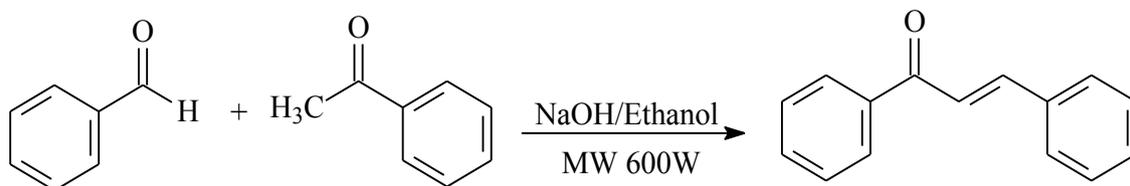


Schéma 14 : Synthèse assistée par micro-ondes

II.2.8. Réaction de Friedels et Crafts

Les chalcones peuvent également être synthétisées par acylation d'un phénol selon la méthode de Friedels et Crafts[82]. C'est une méthode de substitution électrophile sur le 2,4-diméthyl-1,3,5-triolbenzène pour aboutir au 2,4,6-trihydroxy-3,5-diméthylchalcone (Schéma 15).

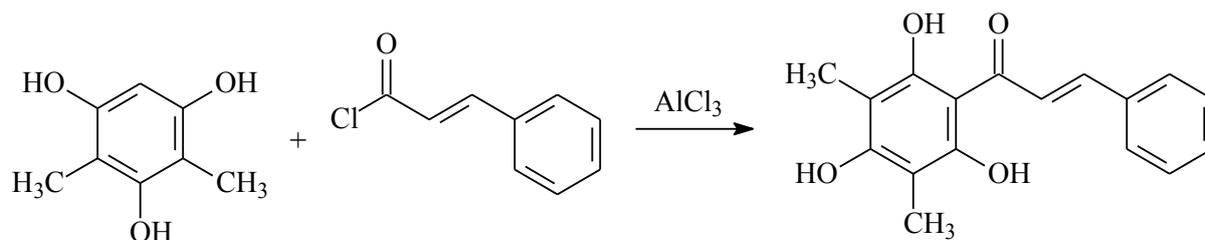


Schéma 15 : Réaction de Friedels et Crafts

II.3. Activités biologiques

Les nombreuses activités biologiques des chalcones seraient dues à la présence de la fonction carbonyle α,β -éthylénique. En effet, les chalcones ont été étudiées pour leurs propriétés anticancéreuses [83], anti-inflammatoires [84], antioxydantes [84], antimicrobiennes [85], antiparasitaires [86] etc.

II.3.1. Activités antiparasitaires

Parmi les chalcones naturelles possédant des activités antipaludiques, la Licochalcone A (**Figure 24**) est la plus célèbre. Isolée de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*), elle est particulièrement active in vitro avec une IC_{50} de 0.5 $\mu\text{g/ml}$ sur les deux souches, chloroquino-sensible et chloroquino-résistante de *Plasmodium falciparum* [86].

Une vingtaine de nouveaux dérivés chalcones ont été synthétisés et évalués sur des formes sanguines asexuées de *Plasmodium falciparum*. L'un de ces dérivés ($IC_{50} = 1,1 \mu\text{g/ml}$), le plus actif de cette série a présenté une efficacité antiplasmodiale sensiblement égale à celle de la Licochalcone ($IC_{50} = 1,43 \mu\text{g/ml}$) [87].

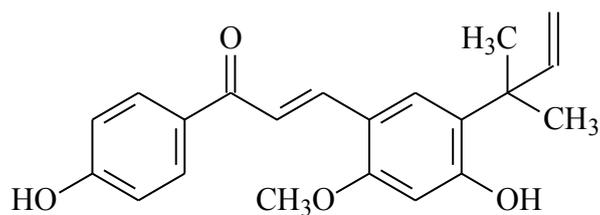


Figure 24 : Licochalcone A à visée antipaludique

Par ailleurs, les études de relations structure-activité ont montré que la présence de certains groupements aux positions isomériques 2 et 4 (**Figure 25**) est propice à l'induction d'une meilleure activité antiplasmodiale. Par contre, la présence sur l'homocycle benzénique du groupement méthoxy en position 3,4,5 conduirait à un encombrement stérique, ce qui réduirait l'interaction de la molécule avec la cible biologique (cystéine-protéase), d'où une activité inhibitrice relativement faible [87].

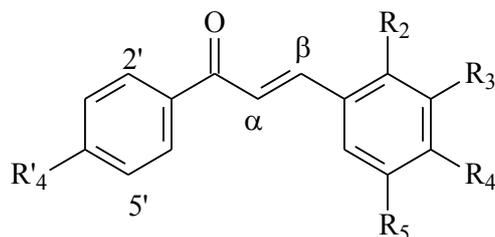


Figure 25 : Relations structure-activité de la Licochalcone A

Récemment, les activités antipaludiques *in vitro* d'une série de chalcones allylées vis-à-vis des souches chloroquino-sensibles et chloroquino-résistantes de *P. falciparum* ont été rapportées par Sharma et Coll. [88]. Parmi ces dérivés, huit (08) ont présenté de bonnes activités antiplasmodiales avec des $IC_{50} \leq 5 \mu M$. De plus, la présence d'un atome de chlore sur l'homocycle benzénique A doublée de l'introduction d'un groupement méthoxy en position 3 et d'un oxyallyle en position 4 du cycle B induiraient une excellente activité antiplasmodiale avec une $IC_{50} \leq 2,5 \mu M$ (**Figure 26**).

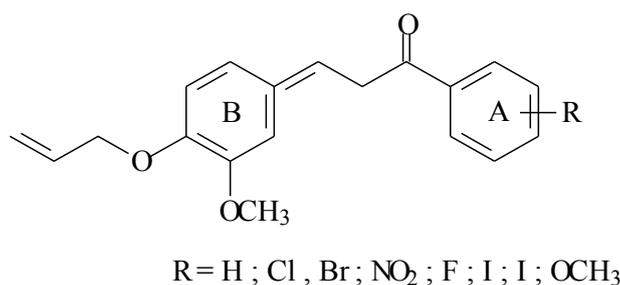


Figure 26 :Chalcones allylées à visée antipaludique

Concernant l'activité anti-leishmaniose, la 2',6'-dihydroxy-4'-méthoxychalcone (**Figure 27**) isolée de *Piperaduncum* a montré une bonne activité leishmanicide avec une IC₅₀ = 0,5 µg/ ml sur les promastigotes de *Leishmania amazonensis*. Ce dérivé aurait aussi un effet inhibiteur direct sur les amastigotes [89].

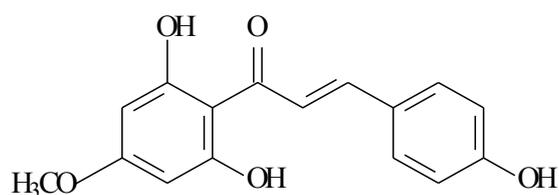


Figure 27 : Structure chimique de la 2',6'-dihydroxy-4'-méthoxychalcone à visée anti-leishmaniose

Les chalcones peuvent être utilisées comme inhibitrices de cruzaine. La cruzaine est la protéine-cystéine la plus importante de type papaïne de *Trypanosoma cruzi*, principal responsable de la maladie du sommeil [90].

De nouveaux dérivés de chalcone (**Figure 28**) ont été synthétisés via la condensation de Claisen-Schmidt et ont présenté une action inhibitrice de la croissance de *T. cruzi*. Certains inhibiteurs chalconiques ont montré une bonne activité. Le fragment méthylènedioxyphényle dans la structure des chalcones

reste un facteur important pour la détermination des mécanismes d'inhibition enzymatique et de leur mode de liaison à la cruzaine[91].

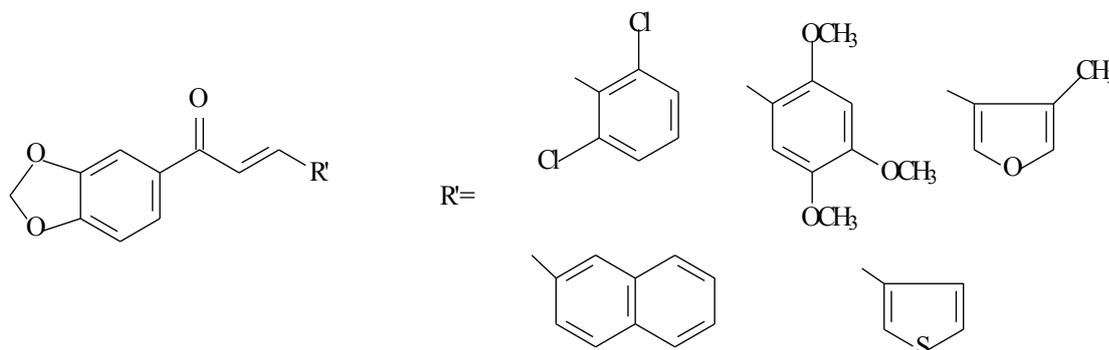


Figure 28 : Dérivés de chalcone à visée anti-trypanosomiase

Le potentiel des chalcones en tant qu'agents anti-protozoaires a été mentionné dans plusieurs études. Ainsi, Carvalho et Coll. [92] ont rapporté la synthèse des *N*-acylhydrazone cinnamiques (NAH) (**Figure 29**). Ces dérivés ont été évalués vis-à-vis des deux formes, amastigote et trypomastigote de *Trypanosoma cruzi*. Deux d'entre eux se sont révélés être deux fois plus actifs que le médicament de référence, le benznidazole (**Figure 29**) contre les formes trypomastigotes de *T. cruzi* avec des valeurs de IC_{50} de 5,9 μ M et de 5,6 μ M.

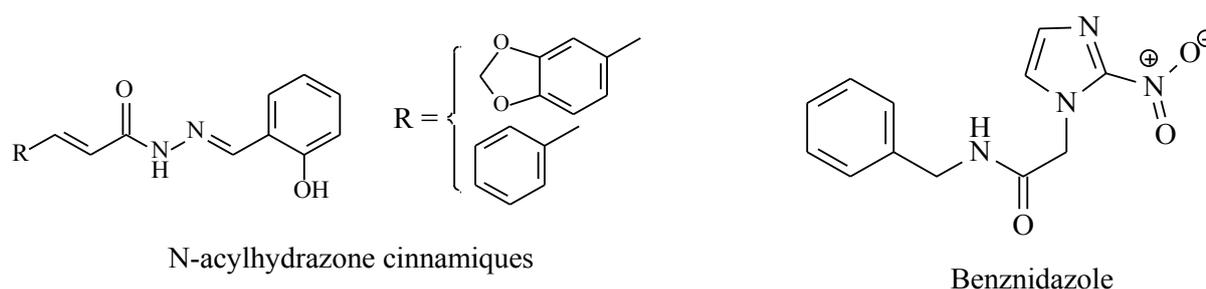


Figure 29 : *N*-acylhydrazone cinnamiques et Benznidazole anti-trypanosomiase

II.3.2. Activités antibactériennes

La Flavokawaine C (**Figure 30**), une chalcone extraite de *Pipermethysticum*, a montré une activité bactéricide sur *Salmonella typhi* [93].

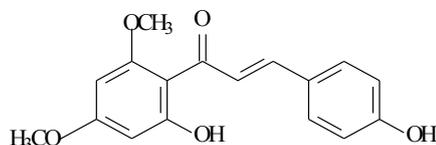


Figure30 : Structure chimique de la Flavokawaine C à visée antibactérienne

Les chalcones substituées par des halogènes (chlore, brome, iode et fluor) (**Figure31**) sur les cycles aromatiques ont présenté également d'importantes activités antibactériennes [85].

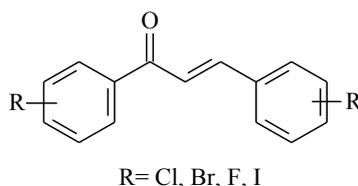


Figure31 : Halogéno-chalcones à visée antibactérienne

En outre, Husain et Coll. [94] ont synthétisé et évalué les activités antibactériennes de quelques bis-chalcones (**Figure 32**) vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* (ATCC-29737), *Escherichia coli* (ATCC-25922), et *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853) comparativement à la Ciprofloxacine la substance médicamenteuse de référence. Ces dérivés chalconiques ont induit une inhibition de la croissance bactérienne desdites souches à la concentration de 100 µg / ml.

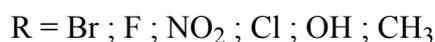
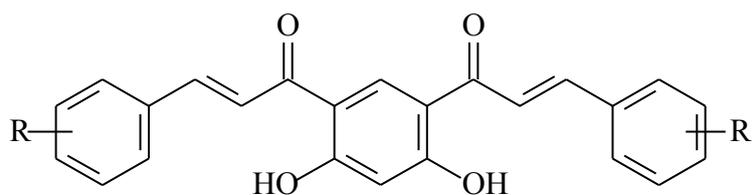


Figure 32 : Structure chimique des bis chalcones à activité antibactérienne

Plus récemment, en 2015, les activités antibactériennes des chalcones(**Figure 33**) sur des bactéries Gram positif et Gram négatif ont été rapportées par Samer et Coll. [95]. Les études de relations structure-activité entreprises autour de ces chalcones ont montré que l'introduction de groupements électrodonneurs de type méthoxyl, hydroxyl était favorable à l'amélioration des activités

antibactériennes.

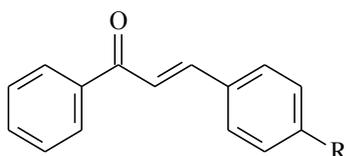


Figure 33 :Chalcones à visée antibactérienne

Par ailleurs, des chalcones portant le groupement α -triazolyle(**Figure 34**) [61] ont été évaluées sur un panel de bactéries (SARM, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Bacillus typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus proteus*). Ces composés ont inhibé de façon considérable la croissance de *M.luteus*, *B. subtilis*, *P.aeruginosa* et *B.proteus*, et cette inhibition était sensiblement équivalente à celle de la substance de référence, la Chloromycine. L'un de ces composés a présenté une activité maximale contre SARM (CMI = 4 μ g / ml) comparable ou supérieure à celle des

médicaments témoins la Chloromycine (CMI = 16 $\mu\text{g} / \text{ml}$) et la Norfloxacin (CMI = 8 $\mu\text{g} / \text{ml}$).

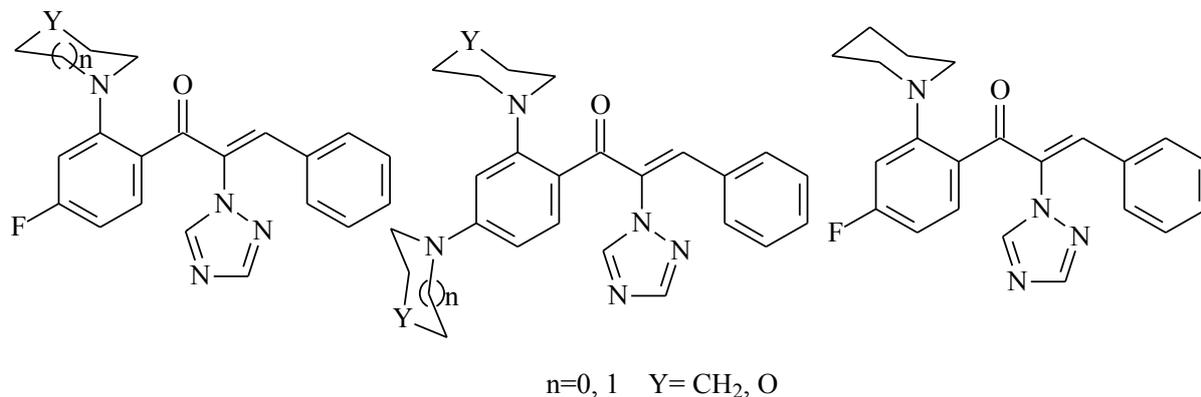


Figure 34 : Structures chimiques des α -triazolylchalcones à activité antibactérienne

II.3.3. Activités antifongiques

Liaras et Coll. [97] ont rapporté l'activité antifongique *in vitro* de Thiazolochalcones (Figure 35) sur certains champignons à savoir *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus Niger*, *Aspergillus versicolor*, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium ochrochloron*, *Trichoderma viride* et *Fusarium sporotrichioides*. Tous les composés étaient modérément actifs sur toutes ces espèces fongiques.

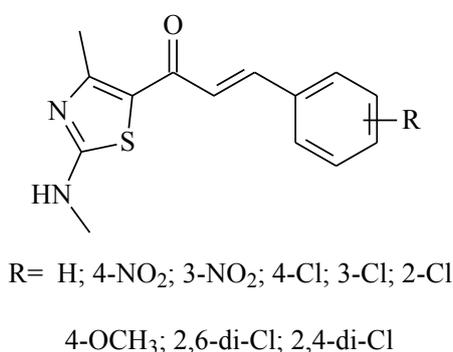


Figure 35 : Structure chimique des Thiazolochalcones à visée antifongique

Siddiqui et Coll. [98] ont rapporté l'évaluation de l'activité antifongique de dérivés pyrazolylchalcones (Figure 36) selon la technique de diffusion en utilisant des disques.

Ces composés ont présenté de bonnes activités avec un diamètre d'inhibition compris entre 14,1 mm et 25,5 mm vis-à-vis de *C. albicans*, *A. fumigatus*, *Trichophyton mentagrophytes* et de *Penicillium marneffeii*. L'un de ces composés, avec une CMI = 12,5 µg / ml, a induit une activité comparable aux médicaments de référence (la Griséofulvine et le Fluconazole).

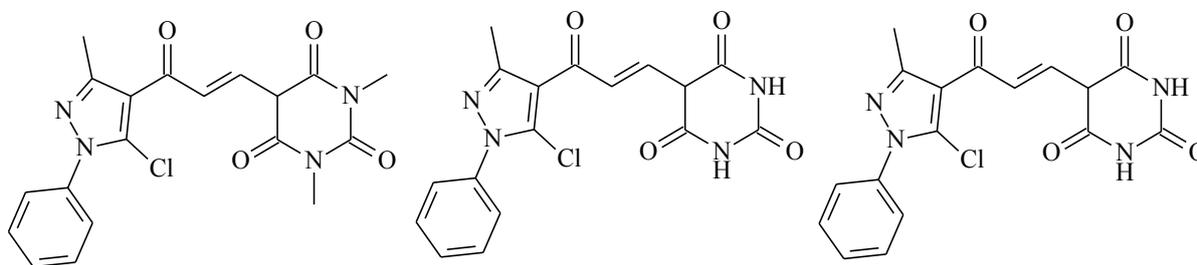


Figure 36: Dérivés de chalcone substitués par un pyrazolyne à visée antifongique

Lahtchev et Coll. [14] ont rapporté les activités antifongiques d'une vingtaine de dérivés chalconiques (Figure 37). En plus de l'inhibition de l'ADN fongique, ces chalcones agiraient également par inhibition de la cystéine et du glutathion.

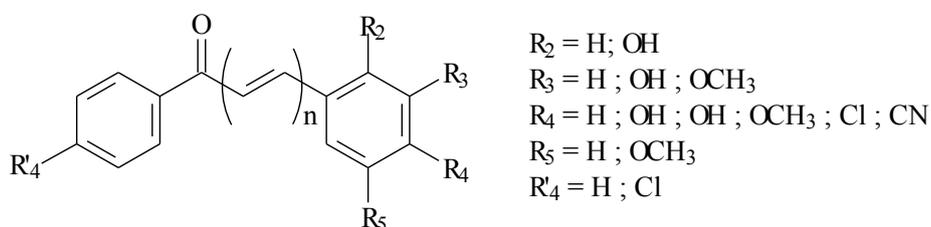


Figure 37 : Dérivés chalconiques à activité antifongique

Récemment en 2016, la synthèse et l'évaluation de l'activité anticandidosique de quelques dérivés chalconiques (**Figure 38**) sur *Candida albicans* résistant au Fluconazole ont été rapportées dans la littérature [99]. Ces dérivés ont montré une synergie d'action avec le Fluconazole vis-à-vis de l'espèce de *Candida* utilisée. En effet, l'association d'une chalcone et du Fluconazole conduit à une baisse de la CMI qui passe de 128 pg / ml à 8pg / ml.

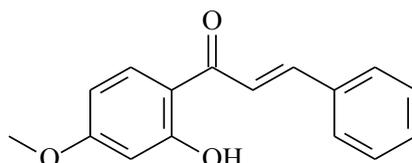


Figure 38 : Dérivés chalconiques à activité anticandidosique

II.3.4. Activités antivirales

Les activités antivirales des chalcones ont été largement développées dans la littérature par plusieurs auteurs.

Ainsi en 2016, Cole et Coll. ont évalué l'activité anti VIH-1 d'une série de chalcones [100]. La présence de l'enchaînement carbonyle α - β -insaturé dans la structure chimique des composés serait favorable à l'induction d'une meilleure activité. De façon, générale les chalcones-*O*-benzylés se sont révélés être des agents anti-VIH prometteurs (**Figure 39**).

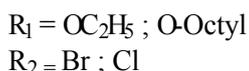
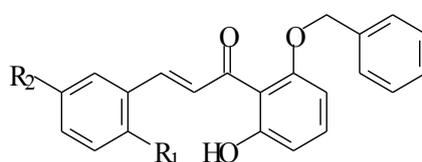


Figure 39: Structure chimique des Chalcones-*O*-benzylés à activité anti-VIH

II.3.5. Activités anti-oxydantes

Les chalcones naturelles que sont l'Enchinatine et l'Isoliquinitigénine (**Figure 40**), isolées de la plante de *Glycyrrhiza inflata*, possèdent des activités anti-oxydantes par inhibition de la xanthine oxydase [101].

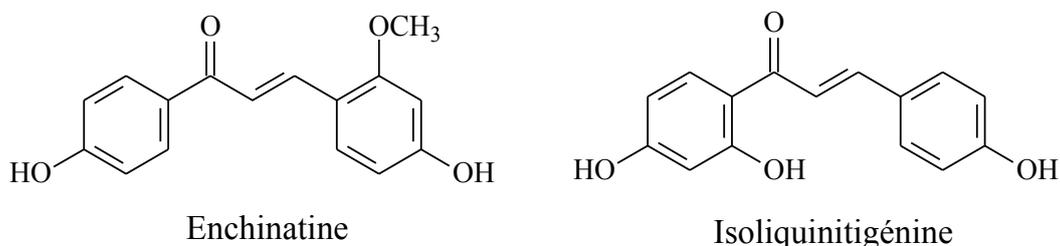


Figure 40 : Enchinatine et Isoliquinitigénine à activité antioxydante

II.3.6. Activités anticancéreuses

Récemment, de nombreuses études ont été menées sur les propriétés anticancéreuses des chalcones. Ainsi, Serdar et Coll. [83] ont rapporté les activités antiprolifératives d'une série de nouveaux dérivés de chalcone fluoro-substitués (**Figure 41**) vis-à-vis de cinq (05) lignées de cellules cancéreuses (A549, A498, HeLa, A375 et HepG2). La plupart de ces composés ont montré des activités modérées à élevées avec des valeurs de IC_{50} oscillant entre 0,029 et 0,729 μM .

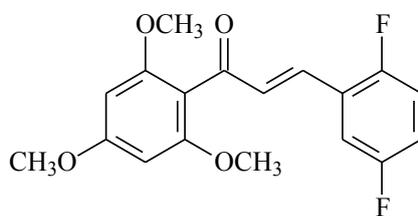


Figure 41 : Dérivés fluorochalcones à visée anticancéreuse

Des dérivés chalconiques analogues de la colchicine (**Figure 42**) ont été synthétisés et évalués pour leur inhibition de l'assemblage des tubulines et leur

cytotoxicité sur L1210 (cellules de leucémie lymphoblastique aiguë de souris) [102].

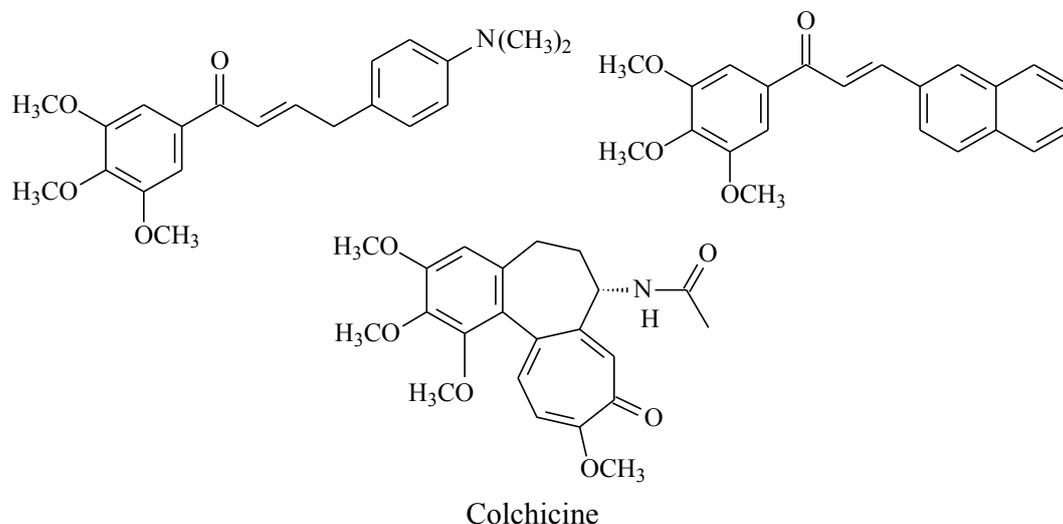


Figure 42 : Chalcones analogues de la colchicine à visée anticancéreuse

Il a été observé que le composé contenant un cycle tri-méthoxy phényle adjacent au groupe carbonyle était le plus actif. En outre, les études *in vitro* des composés les plus actifs ont révélé leur sélectivité contre des lignées de cellules cancéreuses notamment sur la leucémie lymphoblastique aiguë humaine (REH et JURKAT), les cellules endothéliales humaines de la veine ombilicale (HUVEC), et NIHT3. Le composé substitué par le para-diméthylaminophényle a montré une importante activité avec une valeur de IC_{50} de 30 μ M contre L-12100; 1,5 μ M (REH) ; 1,20 (μ M JURKAT) ; 66 μ M (NIH3T3) ; > 100 μ M (HUVEC) ; 92,5 μ M (PBMC) et 2,8 μ M (assemblage de tubulines).

Une douzaine de dérivés chalconiques (**Figure 43**) rapportées par Murthy et Coll. [103] , ont été évalués vis-à-vis de sept lignées humaines de cellules cancéreuses telles que le cancer de la prostate (PC-3), le cancer du sein (MCF-7), la leucémie humaine (HL-60), les cancers pancréatiques (MIAPaCa-2 et aspC) , le mélanome (MDA-MB-431) et le cancer du côlon (Caco-2).

La majorité des composés présentait une cytotoxicité contre tous ces types de cancer à des concentrations micromolaires (μM).

Les trois composés portant des groupements électro-attracteurs (3- NO_2 , 4- NO_2 et 4-CN) ont présenté une puissante activité contre la lignée cellulaire cancéreuse HL-60 avec des IC_{50} comprises entre 6 et 15 μM . Les mêmes composés ont également montré 90% d'inhibition de la prolifération des cellules du Caco-2 à une concentration de 50 μM .

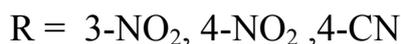
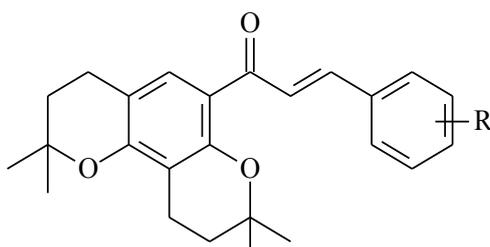


Figure 43: Chromano-chalcones à visée anticancéreuse

Une série de méthoxychalcone(**Figure 44**) a été étudiée [104] pour son activité cytotoxique sur des lignées de cellules cancéreuses humaines dont le carcinome des cellules rénales (ACHN), celui du pancréas (Pancc1) ainsi que des cellules du poumon (Calu1, H460) et du côlon (HCT116).

Le composé portant deux substituants méthoxy en positions *ortho* et *para* du cycle B a induit plus de 90% d'inhibition à une concentration de 10 μM . Aussi, la présence de trois groupements méthoxy ($-\text{OCH}_3$) sur le cycle B et un groupement nitro (NO_2) en position *para* sur le cycle A a augmenté de manière significative l'activité anticancéreuse qui correspondait à 99% d'inhibition contre ACHN et 100% d'inhibition contre le reste des lignées cellulaires du cancer. Cette activité s'est avérée être supérieure à celle des médicaments classiques utilisés à savoir le Flavopiridol et la Gemcitabine.

Cependant, l'étude de relations structure-activité a montré que la présence de substituants (-CH₃, -OCH₃, -Cl, -Br, -F, -NO₂) sur le noyau A serait à l'origine de la diminution de l'activité contre toutes les lignées cancéreuses.

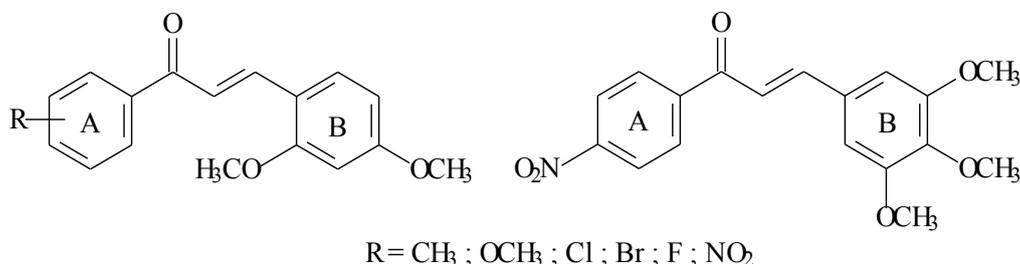


Figure 44: Structures chimiques de Chalcones méthoxylées à visée anticancéreuse

II.3.7. Activités anti-inflammatoires

Dans l'optique de développer des agents anti-inflammatoires puissants, Liu et Coll. [105] ont synthétisé une série de dérivés hybrides chalcone-curcumine (Figure 45) et évalué leurs activités sur des souris RAW 264.7.

La majorité des composés testés inhibent efficacement, entre 50 et 95% avec une concentration à 10 pM, l'expression de Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) et l'interleukine-6 (IL-6) induite par les lipopolysaccharides (LPS). L'action sur IL-6 s'est avérée être comparable ou plus puissante que celle de la curcumine à la même concentration. Par ailleurs, l'étude de relations structure-activité a indiqué que les composés asymétriques possédaient une activité anti-inflammatoire plus élevée que leurs analogues symétriques. De même, l'électronégativité et la polarisabilité moléculaire étaient considérées comme des facteurs importants dans l'inhibition de l'expression de l'IL-6.

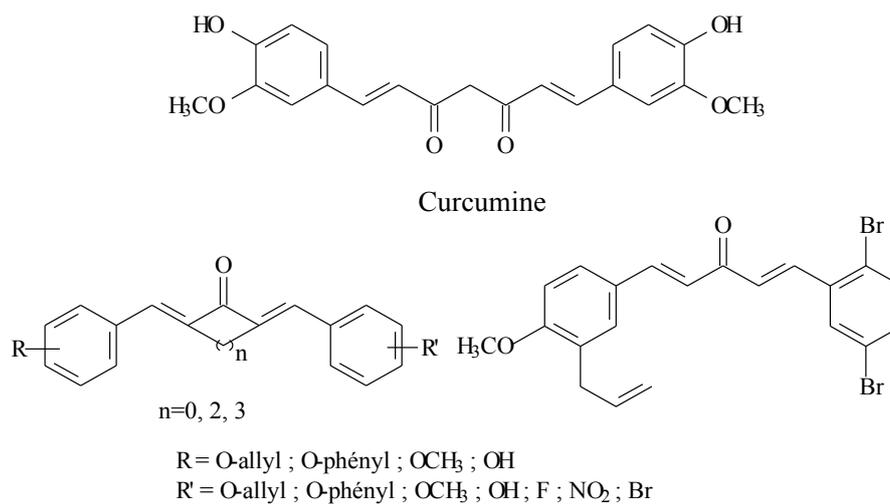


Figure 45 : Curcumine et dérivés curcumine-chalcones à visée anti-inflammatoire

Deuxième partie :

ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 1 : MATERIEL ET METHODES

I. MATERIEL

I.1. Type d'étude et cadre de travail

Ce travail expérimental initié par le département de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques d'Abidjan, s'inscrit dans sa thématique générale de recherche de nouveaux anti-infectieux de synthèse totale. Toutes les analyses (RMN et Masse) ont été effectuées au Laboratoire Chimie Et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation (CEISAM) de l'Université de Nantes (France).

Cette étude a été réalisée durant trois mois, allant de Décembre 2015 à Février 2016 au Laboratoire dudit département.

I.2. Matériel de laboratoire de synthèse

Pour la réalisation de ce travail, nous avons utilisé certains matériels de laboratoire à savoir :

- Un agitateur magnétique chauffant
- Réfrigérants
- Ballons à col rodés
- Un barreau aimanté
- fioles à vide
- Un rotavapeur(SALVIS)
- Erlenmeyers
- Des tubes à essais
- Des plaques de CCM (Merck Kieselgel 60 F254)
- Une balance de précision(AG 204 DELTA RANGE 0.01g)
- Une lampe à ultra violet
- Un appareil Bruker Advance 300.
- Un spectromètre HP 5889A
- Un banc de Köfler(Wagner Munz)

Le **schéma 16** montre un exemple de montage d'une opération de chauffage à reflux qui illustre bien l'utilisation de certains matériels de laboratoire de synthèse.

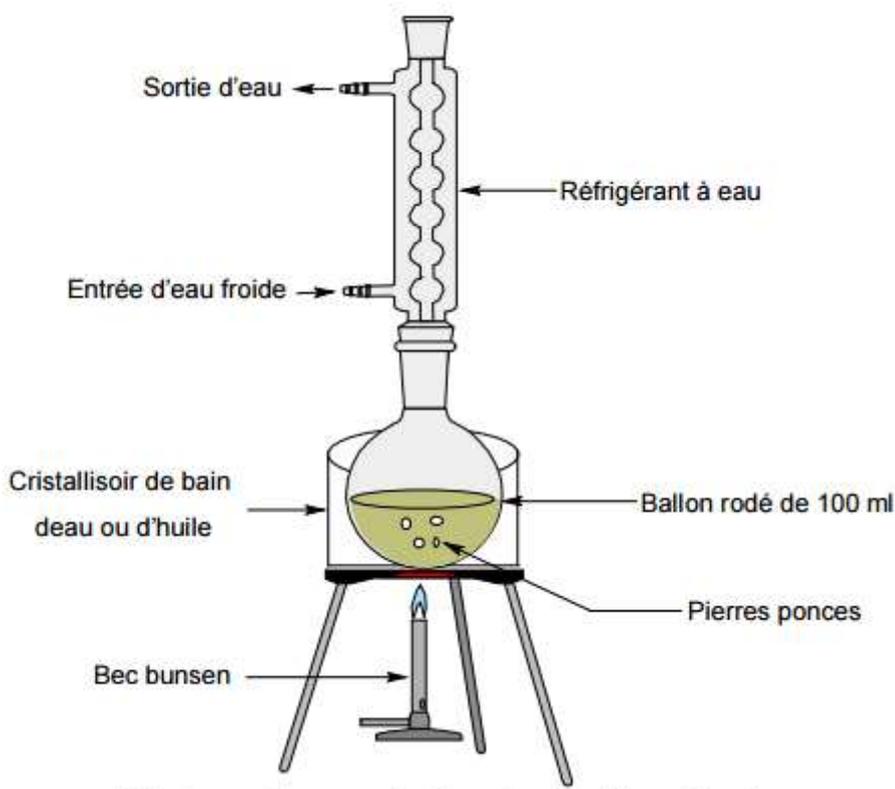


Schéma16 : Montage d'une opération de chauffage à reflux

I.3. Réactifs et solvants de laboratoire

Les solvants et les réactifs utilisés au cours de ce travail, proviennent de chez Sigma Aldrich (France) et n'ont subi aucun traitement de purification.

I.4. Matériel de suivi des réactions

L'avancement de la réaction et la pureté des composés ont été contrôlés par chromatographie sur couche mince (CCM) (Merck Kieselgel 60 F254, épaisseur de silice 0,2 mm, dimension 20x20 cm). Les plaques ont été révélées par fluorescence dans l'ultraviolet à 254 nm.

I.5. Matériel d'analyse spectroscopique des produits

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton RMN-¹H ont été enregistrés dans le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d₆) ou le chloroforme deutéré (CDCl₃) à 300 MHz sur un appareil BRUKER ADVANCE 300. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm avec pour référence le tétraméthylsilane (TMS).

Les spectres de Masse (SM) ont été enregistrés sur un spectromètre HP 5889A quadripolar en impact électronique (IE) ou ionisation chimique (IC).

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide du BANC DE KOFLER et ne sont pas corrigés.

II. METHODES DE CHIMIE DE SYNTHÈSE

II.1. Conception des dérivés du benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène

Parmi les stratégies pharmaco-chimiques de mise au point de nouvelles molécules, le concept de juxtaposition moléculaire constitue à l'heure actuelle l'une des stratégies en plein essor. Il consiste à associer deux ou plusieurs entités biologiquement actives pour obtenir de nouvelles biomolécules à forte potentialité médicamenteuse. L'application de ce concept a permis de mettre au point de nombreuses molécules médicamenteuses comme les Trioxaquines (antipaludiques), les Vancomyquines (antibiotiques) etc. [106,107]. Cette stratégie dite du « fusil à deux coups » a été développée dans l'optique de réduire l'apparition de germes pharmacorésistants [106,107]. Cette méthode de recherche ayant fait ses preuves, nous l'avons adoptée dans le cadre de nos travaux de recherche de nouvelles molécules à visée anti-infectieuse.

Ainsi, nous avons conçu un profil chimique hybride de type aryldène benzimidazo-thiazolone, résultant de l'association judicieuse entre le groupement 2-mercaptobenzimidazole et l'enchaînement fonctionnel phénylpropénone des benzylidène acétophénones.

Le choix du 2-mercaptobenzimidazole se justifie par le fait que la présence de la fonction thiole en position 2 sur le benzimidazole confère à l'entité chimique obtenue, une forte potentialité bioactive à l'instar des 2-amino benzimidazoles utilisés en thérapeutique anti-infectieuse notamment les benzimidazolés anthelminthiques comme l'Albendazole (**Figure 46**).

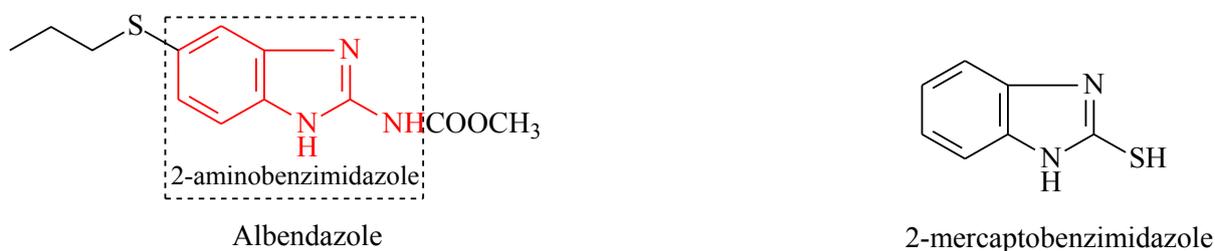


Figure 46 : Structures chimiques de l'Albendazole et du 2-mercaptobenzimidazole

Ce groupement possède de nombreuses activités anti-infectieuses qui se déclinent en activités anthelminthiques, antibactériennes, antivirales, antifongiques[50,55, 79-83]. De plus, le 2-mercaptobenzimidazole serait reconnu, pour ses nombreuses activités biologiques d'intérêt thérapeutique en raison de la présence du noyau benzimidazole dans sa structure chimique.

Quant à l'enchaînement phénylpropénone des benzylidène acétophénones, ses multiples activités biologiques en particulier anti-infectieuses (antimalarique, antibactérienne, antifongique et antivirale) ne sont plus à démontrer. En effet, l'aptitude dudit enchaînement à fixer les fonctions thioles(glutathion *S*-transférase, cystéine, kératine etc.) de certaines enzymes de germes

pathogènes[22–25] serait actuellement à l'origine de son importance dans la mise au point de nouveaux médicaments anti-infectieux.

C'est pourquoi, il nous a semblé opportun de mettre au point des molécules hybrides associant ces entités. Le choix de disposer ses deux entités chimiques de sorte à obtenir le profil benzimidazo-thiazolone, s'explique par le fait qu'à la lecture récente de certaines revues, l'on note un regain d'intérêt pour cet hétérocycle tricyclique. En effet, ce dernier posséderait de nombreuses propriétés biologiques en occurrence antirétrovirales, antibactériennes, anticancéreuses, anthelminthiques et antifongiques [47,108,109]. C'est ainsi que les activités antirétrovirales, précisément anti VIH-1 des benzimidazo-thiazolone ont été rapportées en 1999 par Chimirri et Coll. [110]. Ceux-ci ont montré que les dérivés benzimidazo-thiazolone sont de puissants inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, actifs sur les souches sensibles et résistantes de VIH-1. Quant aux propriétés antiparasitaires et antimycosiques de ce tricycle, elles ont été rapportées par Kenchappa et Coll. [111]. Leurs travaux de recherche ont révélé que les dérivés benzimidazo-thiazolones possèdent des activités anthelminthiques et antifongiques remarquables.

Dès lors, de nombreux pharmacochimistes se sont investis dans des travaux de recherche de nouveaux médicaments potentiels autour du tricycle benzimidazo-thiazolone. Pour notre part, nous nous sommes intéressés aux dérivés du benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène en tant que nouveaux anti-infectieux potentiels (**Figure 47**).

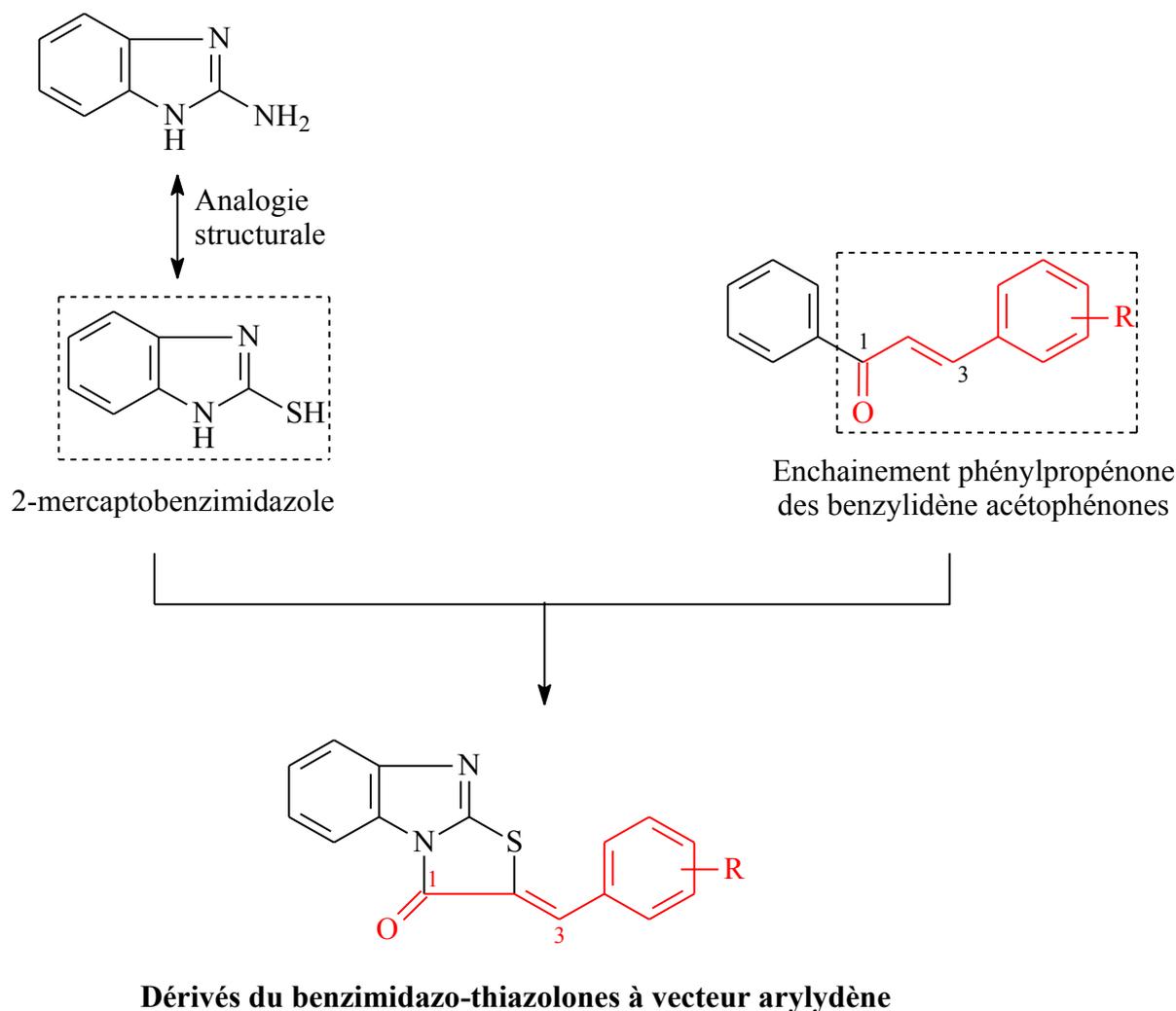


Figure 47: Conception des dérivés du benzimidazo-thiazolones à vecteur arylydène

II.2. Synthèse et réactivité du benzimidazo-thiazolone

Dans cette partie, nous nous sommes proposé dans un premier temps de faire la synthèse de benzimidazo-thiazolone et dans un second temps d'étudier sa réactivité en la faisant réagir avec le benzaldéhyde ou ses dérivés en milieu basique.

Pour atteindre cet objectif, il nous a fallu préalablement réaliser à partir de l'orthophénylène diamine la synthèse du 2-mercaptopbenzimidazole. Ce dernier est ensuite mis en réaction avec l'acide chloroacétique pour conduire à l'acide 2-thiobenzimidazol-2-yl acétique qui enfin se cyclise pour donner la benzimidazo-thiazol-3-one.

II.2.1.Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole

Différentes méthodes d'accès au 2-mercaptobenzimidazole ont été décrites dans la littérature, mais dans le cadre de nos travaux, nous avons eu recours à celle décrite par Van Allan et Deagon B.[37]. Cette synthèse consiste à condenser l'orthophénylène diamine **1** avec le disulfure de carbone **2** en présence d'hydroxyde de potassium (KOH) au reflux dans l'éthanol durant 3h(Schéma 17). Après refroidissement, le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse d'acide acétique à 20% pour donner le 2-mercapto-1*H*-benzimidazole.

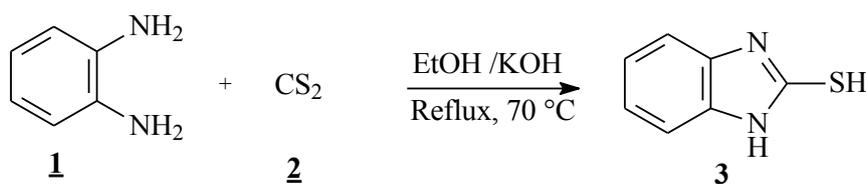


Schéma 17: Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole selon Van Allan et Deagon

II.2.2.Synthèse de l'acide 2-thiobenzimidazol-2-ylacétique

Très peu de méthodes ont été décrites dans la littérature pour cette synthèse. Celle que nous utilisons est décrite par Omprakash G. [112]. Il s'agit d'une réaction de substitution nucléophile entre le 2-mercaptobenzimidazole **3** et l'acide 2-chloroacétique **4** en présence d'hydroxyde de potassium. Après 4 heures au reflux dans l'éthanol, le milieu réactionnel est acidifié pour conduire à l'acide 2-thiobenzimidazol-2-yl acétique **5**(Schéma 18).

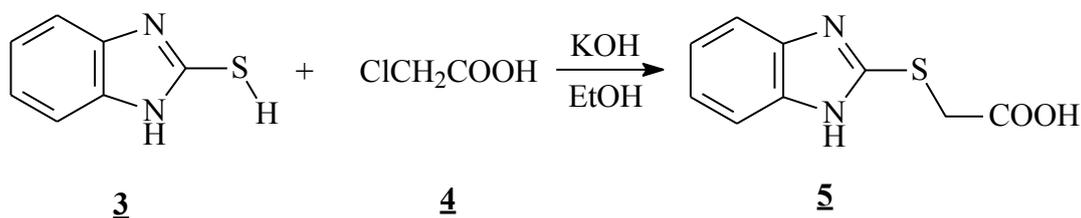


Schéma 18 : Synthèse de l'acide 2-thiobenzimidazol-2-yl acétique selon Omprakash G.

II.2.3. Accès aux aryldène benzimidazo-thiazolones

La méthodologie de synthèse développée par Omprakash et Coll.[112], est celle que nous avons utilisée pour obtenir les aryldène benzimidazo-thiazolone **7**. Il s'agit d'une réaction de condensation en milieu basique entre la benzimidazo-thiazol-3(2*H*)-one **6**, formée intermédiairement par une réaction intramoléculaire de l'acide 2-thiobenzimidazol-2-yl acétique **5**, et le benzaldéhyde ou ses dérivés. La réaction se fait en présence d'acétate de sodium au reflux de l'acide acétique (Schéma 19).

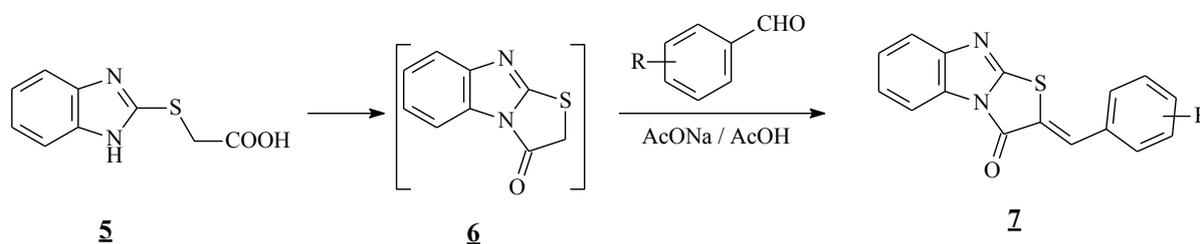
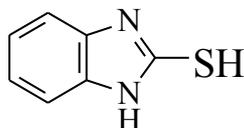


Schéma 19 : Synthèse des aryldène benzimidazo-thiazolone

Selon Omprakash G.

II.3. Protocoles de synthèse

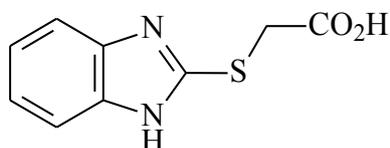
II.3.1. Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole



A 5g d'*O*-phenylènediamine, sont ajoutés le sulfure de carbone (4,18 ml) et l'hydroxyde de potassium (2,60 g) dans 7 ml d'eau). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux de l'éthanol durant 3heures 1,5 g de charbon actif est ajouté au milieu réactionnel, puis chauffé 10 minutes supplémentaires.

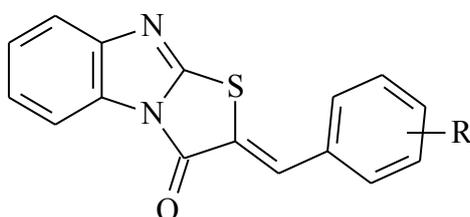
Après une filtration à chaud, de l'eau chaude est ajoutée au filtrat et laisser refroidir. Le 2-mercaptobenzimidazole est isolé, après neutralisation à l'acide acétique dilué à 20% puis recristallisé dans un mélange eau/éthanol (1:1).

II.3.2. Synthèse de l'acide 2-(thio benzimidazol-2-yl) acétique



Un mélange de 2-mercaptobenzimidazole (2g, 13,3 mmol), d'acide chloroacétique (1,3 g) et d'hydroxyde de potassium (0,89 g) est chauffé au reflux de l'éthanol durant 4heures. Après filtration et refroidissement, le milieu réactionnel est acidifié. Le précipité formé est recristallisé dans l'eau pour donner l'Acide 1*H* benzimidazol-2-ylthio acétique sous forme d'un solide blanc.

II.3.3. Accès aux dérivés du benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène



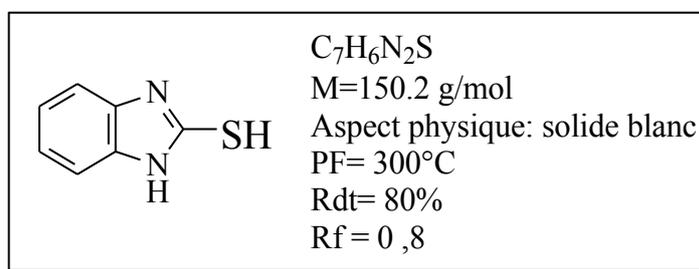
Une suspension de 1g d'Acide 1*H* benzimidazol-2-ylthio acétique; 1,2 équivalent gramme d'aldéhyde et 1 équivalent gramme d'acétate de sodium anhydre dans l'acide acétique glacial a été réalisée. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux durant 3heures. Après refroidissement le précipité obtenu est filtré et lavé à l'eau froide.

CHAPITRE 2 : RESULTATS ET DISCUSSION

Les différentes stratégies et méthodes de synthèse adoptées au cours de nos travaux de recherche ont permis de synthétiser deux composés intermédiaires et quatre dérivés benzimidazo-thiazolone à vecteur aryldène à visée anti-infectieuse.

I. Composés intermédiaires

I.1. 2-mercaptobenzimidazole



Le 2-mercaptobenzimidazole a été isolé avec un rendement de 80% sous forme de produit solide de couleur blanche. Les caractéristiques spectroscopiques du produit sont les suivantes :

RMN 1H : (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

12,52 ppm (s, 2H, 2 N-H)

7,16-7,08 ppm (m, 4H, H_{Ar})

SM

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)]:

150 ($[M]^+$, 100) ; 91 ($[M-59]^+$, 21) ; 80 ($[M-70]^+$, 34) ; 70 ($[M-80]^+$, 68) ; 65 ($[M-85]^+$, 21) ; 64 ($[M-86]^+$, 29) ; 63 ($[M-87]^+$, 38) ; 59 ($[M-91]^+$, 90).

[CI, NH_3 , m/z] : 151 $[M+1]^+$

L'analyse RMN¹H du composé isolé révèle la présence d'un singulet 2H à 12.52 ppm correspondant aux deux protons pyrroliques. En effet, compte tenu de la présence de la fonction thiol (-SH), le 2-mercaptobenzimidazole existe sous deux formes tautomères à savoir la forme thiol et thione comme l'indique le schéma ci-dessous (**Schéma 22**). On note également la présence d'un multiplet entre 7,16 et 7,08 ppm correspondant aux 4 protons aromatiques. La structure est confirmée par le spectre de masse avec un pic de l'ion moléculaire à 100%.

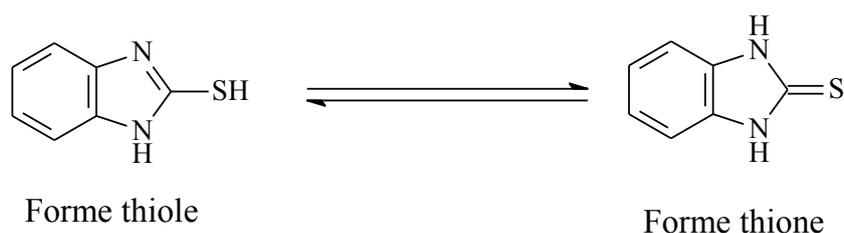
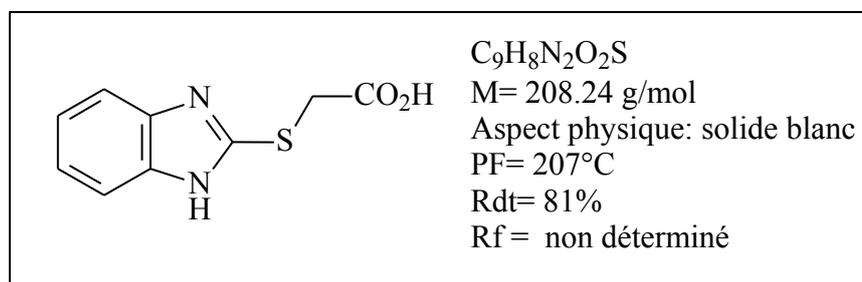


Schéma 20 : Formes tautomères du 2-mercaptobenzimidazole

I.2. Acide 2-(thio benzimidazol-2-yl) acétique



L'acide 2-(thio benzimidazol-2-yl) acétique sous forme d'un solide blanc, a été isolé et purifié par recristallisation avec un rendement de 81%. Les données spectroscopiques de ce composé se présentent comme suit:

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm)

- 12, 79 ppm (s, 1H, N-H)
- 7, 43 ppm (dd, $J = 3$ Hz, $J = 6$ Hz, 2H, H_{Ar})
- 7, 11 ppm (dd, $J = 3$ Hz, $J = 6$ Hz, 2H, H_{Ar})
- 4, 13 ppm (s, 2H, CH₂)
- 3, 34 ppm (s, 1H, CO₂H)

SM

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)]:

164 ($[M-44]^+$, 23) ; 163 ($[M-45]^+$, 16) ; 149 ($[M-59]^+$, 9) ; 131 ($[M-77]^+$, 23) ;
118 ($[M-90]^+$, 23) ; 91 ($[M-117]^+$, 15) ; 45 ($[M-163]^+$, 100)

[CI, NH₃, m/z] : 209 $[M+1]^+$

Le spectre RMN ¹H montre la présence de huit protons qui correspondent à ceux de notre composé isolé. Ainsi on observe un singulet à 4,13 ppm correspondant aux signaux des deux protons méthyléniques. Le déblindage de ces deux protons est dû à l'influence du groupement carbonyle et de l'atome de soufre. Aussi, on observe deux doublets dédoublés à 7,11 et 7,43 ppm attribuables aux quatre protons aromatiques. On note également la présence de deux singlets à 3,34 ppm et 12,79 ppm correspondant respectivement au proton de l'acide carboxylique et au proton de l'azote pyrrolique.

De plus, le spectre de masse confirme cette structure moléculaire avec le pic m/z = 209 à 100% correspondant à l'ion moléculaire plus un proton $[M+1]$.

Le mécanisme réactionnel mis en jeu est celui d'une réaction de substitution nucléophile en milieu basique. L'action de la base permet de renforcer la nucléophilie du thiole. Il s'en suit une attaque sur le carbone méthylénique très électrodéficient (**schéma 21**).

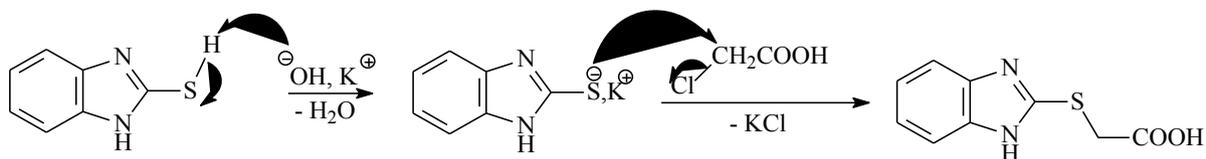


Schéma 21 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de l'acide 2-thiobenzimidazol-2-yl acétique

II. Dérivés du benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène

Ces dérivés ont été isolés et purifiés par recristallisation avec des rendements oscillant entre 54 % et 73 %.

Le mécanisme réactionnel classique est celui d'une réaction d'aldolisation en milieu basique suivie d'une crotonisation. La base arrache l'un des protons en α du carbonyle, le carbanion résultant attaque le groupement carbonyle de l'aldéhyde. La β -hydroxycétone issue de cette condensation subit une réaction de déshydratation pour donner le produit attendu (**Schéma 22**).

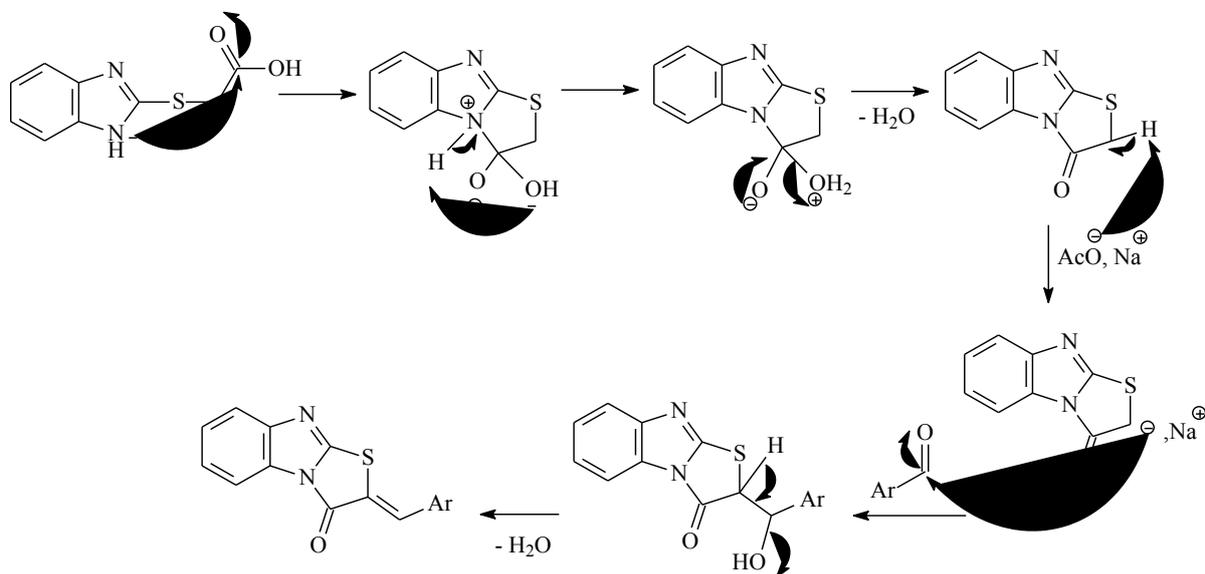
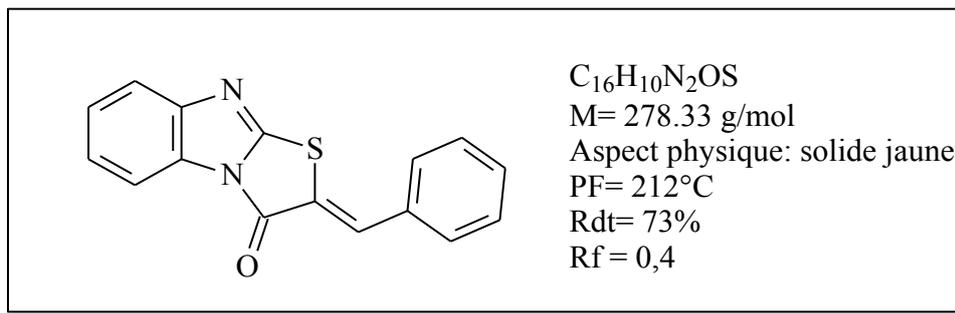


Schéma 22 : Mécanisme réactionnel de synthèse des arylydène benzimidazo-thiazolone

II.1. 2-benzylidène benzimidazo-thiazol-3-one



Le 2-benzylidène benzimidazo-thiazol-3-one sous forme d'un solide jaune, a été isolé avec un rendement de 73%. Les données spectroscopiques de ce composé sont les suivantes :

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm)

8,13 ppm (s, 1H, C=CH)

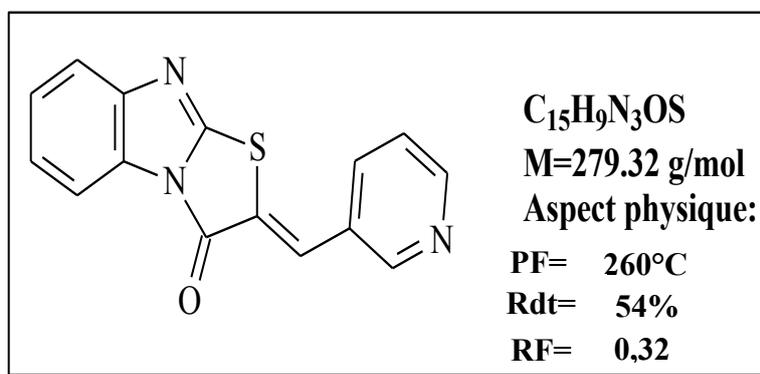
7,98-7,95 ppm (m, 1H, H_{Ar})

7,78-7,36 ppm (m, 8H, H_{Ar})

SM

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)]:278 ([M]⁺, 88) ; 144 ([M-134]⁺, 32) ; 134 ([M-144]⁺, 100) ; 129 ([M-149]⁺, 63) ; 116 ([M-162]⁺, 60) ; 102 ([M-176]⁺, 90) ;90 ([M-188]⁺, 85).

II.2. 2-(pyridin-3-ylméthylène) benzimidazothiazol-3-one



Le 2-(pyridin-3-ylméthylène) benzimidazothiazol-3-one sous forme d'un solide jaune, a été isolé avec un rendement de 54 %. Les données spectrales de ce composé sont les suivantes:

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm)

8, 98 ppm (s, 1H, H_{Ar})

8, 70 ppm (d, *J* = 6 Hz, 1H, H_{Ar})

8, 17 ppm (s, 1H, C=CH)

8, 16-8, 12 ppm (m, 1H, H_{Ar})

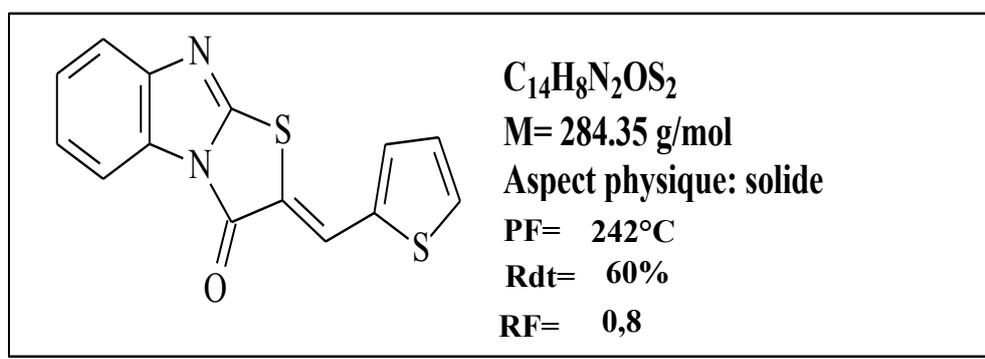
7,97 ppm (d, *J* = 6 Hz, 1H, H_{Ar})

7,72-7,69 ppm (m, 1H, H_{Ar})

7,66-7,63 ppm (m, 1H, H_{Ar})

7,44-7,40 ppm (m, 2H, H_{Ar})

II.3. 2-(thiophén-2-ylméthylène) benzimidazothiazol-3-one



Le 2-(thiophén-2-ylméthylène) benzimidazothiazol-3-one a été isolé avec un rendement de 60% sous forme de produit solide de couleur jaune. Les caractéristiques spectroscopiques du produit sont les suivantes :

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm)

8, 49 ppm (s, 1H, C=CH)

8, 10-8, 07 ppm (m, 1H, H_{Ar})

8,01 ppm (d, *J*=5,1Hz, 1H, H_{Ar})

7,68-7.65 ppm (m, 1H, H_{Ar})

7,51 ppm (d, *J*= 3,3 Hz, 1H, H_{Ar})

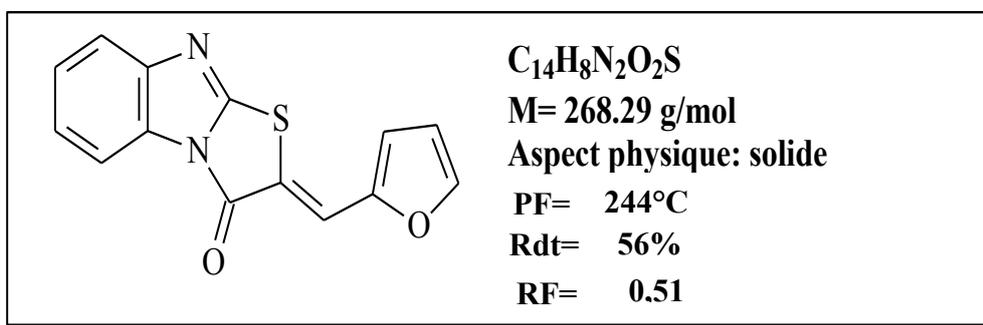
7,37-7,31 ppm (m, 3H, H_{Ar})

SDM

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)]:

286 ([M+2]⁺, 10); 285 ([M+1]⁺, 17); 284 ([M]⁺, 100); 256 ([M-28]⁺, 18)

II.4. 2-(furan-2-ylméthylène) benzimidazothiazol-3-one



Le 2-(furan-2-ylméthylène) benzimidazothiazol-3-one a été isolé avec un rendement de 56% sous forme de produit solide de couleur orange. Les caractéristiques spectroscopiques du produit sont les suivantes :

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm)

8,17ppm (d, *J*=5,1 Hz 1H, H_{Ar})

9,67ppm (s, 1H, C=CH)

7,59 ppm (d, $J= 3,3$ Hz, 2H, H_{Ar})

7,22 ppm (m, 3H, H_{Ar})

6,87 ppm (t, 1H, H_{Ar})

SDM

[EI, 70 eV, m/z (rel. Int)]:

270 ([M+2]⁺, 6) ; 269 ([M+1]⁺, 16) ; 268 ([M]⁺, 100) ; 240 ([M-28]⁺, 18)

212 ([M-56]⁺, 9) ; 211 ([M-57]⁺, 16)

L'analyse du spectre RMN¹H de nos benzimidazo-thiazolone à vecteur aryldène montre que les spectres présentent une similitude entre eux.

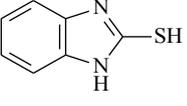
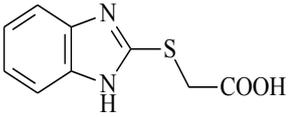
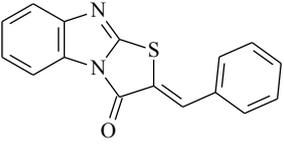
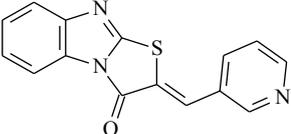
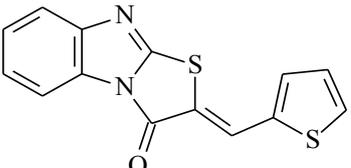
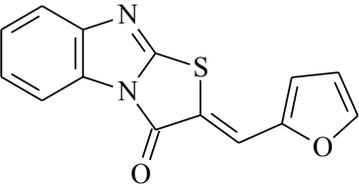
On note la disparition des pics à 3,34 ppm à 12,79 ppm correspondant respectivement aux protons de l'acide carboxylique et de l'azote pyrrolique.

On remarque également l'absence du pic à 4,13 ppm correspondant aux deux protons méthylénique de l'acide 2-thiobenzimidazol-2-yl acétique.

On observe la présence d'un singulet entre 8 ppm et 10 ppm correspondant au proton éthylénique fortement déblindé. Ce déblindage est le résultat de la conjugaison de l'enchaînement propénone et surtout à la présence du soufre. On observe également des multiplets entre 7,36 ppm et 8,06 ppm correspondant aux protons aromatiques.

Les caractéristiques spectroscopiques, les rendements ainsi que les méthodes de purification des molécules synthétisées sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Tableau: Récapitulatif des caractéristiques spectroscopiques, des rendements et des méthodes de purification des molécules synthétisées

Structures chimiques	Méthode de purification	Rdt (%)	RF	PF (°C)	SM[M] ⁺ (%)	RMN ¹ H
 2-mercaptobenzimidazole	Recristallisation dans un mélange eau/éthanol (1:1).	80	0,8	300	150	12,52 ppm (s, 2H, 2 NH) 7,16-7,08 ppm (m, 4H, H _{Ar})
 Acide 2-(thiobenzimidazol-2-yl) acétique	Recristallisation dans eau	81	-	207	208	12,79 ppm (s, 1H, N-H) 7,43 ppm (dd, <i>J</i> = 3 Hz, <i>J</i> = 6 Hz, 2H, H _{Ar}) 7,11 ppm (dd, <i>J</i> = 3 Hz, <i>J</i> = 6 Hz, 2H, H _{Ar}) 4,13 ppm (s, 2H, CH ₂) 3,34 ppm (s, 1H, CO ₂ H)
 2-benzylidène benzimidazo-thiazol-3-one	Recristallisation dans l'éthanol	73	0,4	212	278	8,13 ppm (s, 1H, C=CH) 7,98-7,95 ppm (m, 1H, H _{Ar}) 7,78-7,36 ppm (m, 8H, H _{Ar})
 2-(pyridin-3-ylméthylène) benzimidazo-thiazol-3-one	Recristallisation dans l'éthanol	54	0,32	260	279	8,98 ppm (s, 1H, H _{Ar}) 8,70 ppm (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, H _{Ar}) 8,17 ppm (s, 1H, C=CH) 8,16-8,12 ppm (m, 1H, H _{Ar}) 7,97 ppm (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H, H _{Ar}) 7,72-7,69 ppm (m, 1H, H _{Ar}) 7,66-7,63 ppm (m, 1H, H _{Ar}) 7,44-7,40 ppm (m, 2H, H _{Ar})
 2-(thiophén-2-ylméthylène) benzimidazo-thiazol-3-one	Recristallisation dans l'éthanol	60	0,8	242	293	8,10 ppm (s, 1H, C=CH) 7,98-7,95 ppm (m, 1H, H _{Ar}) 7,71-7,66 ppm (m, 3H, H _{Ar}) 7,46-7,36 ppm (m, 4H, H _{Ar}) 2,40 ppm (s, 3H, CH ₃)
 2-(furan-2-ylméthylène) benzimidazo-thiazol-3-one	Recristallisation dans l'éthanol	56	0,51	244	321	9,67 (s, 1H, C=CH) 7,70-7,67 ppm (m, 2H, H _{Ar}) 7,62-7,59 ppm (m, 2H, H _{Ar}) 6,91-6,87 ppm (m, 2H, H _{Ar}) 6,81-6,78 ppm (m, 2H, H _{Ar}) 3,04 ppm (s, 6H, 2CH ₃)

CONCLUSION - PERSPECTIVES

Le présent travail de thèse en pharmacochimie s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique. Pour ce faire, nous avons conçu suivant le concept d'hybridation moléculaire, des molécules tricycliques à profil chimique de type arylydène benzimidazo-thiazolone. La synthèse des dites molécules a nécessité la préparation préalable de deux matières premières à savoir, le 2-mercaptobenzimidazole et l'acide 2-thiobenzimidazol-2-yl acétique isolés avec des rendements respectifs de 80% et 81%. (**Figure 48**).

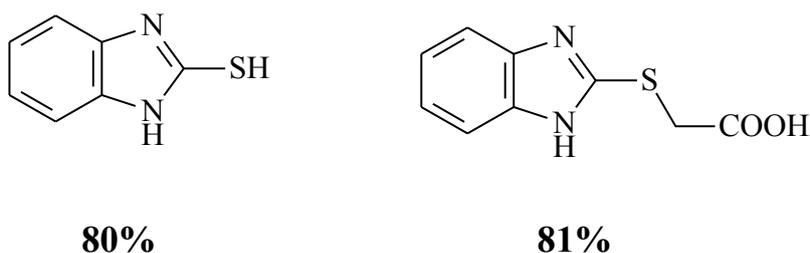


Figure 48: Structures chimiques du 2-mercaptobenzimidazole et de l'acide 2-mercaptobenzimidazolyl acétique

La synthèse des dérivés tricycliques attendus a été réalisée en milieu basique par condensation entre l'acide 2-thiobenzimidazol-2-yl acétique et divers aldéhydes suivant la méthode de Claisen-Schmidt.

En somme, ce sont quatre dérivés de l'arylydène benzimidazo-thiazolone qui ont été synthétisés, isolés et purifiés avec des rendements variant entre 54% et 73% (**Figure 49**). Les structures chimiques de ses quatre dérivés ainsi que celles des matières premières ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques habituelles (RMN¹H et SM).

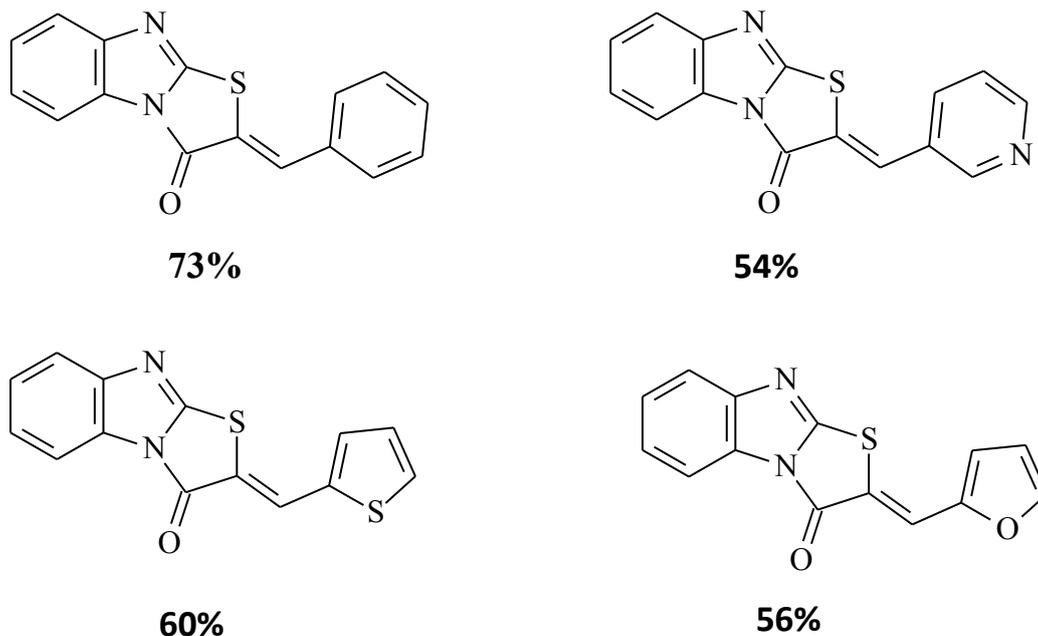


Figure 49: Structures chimiques des dérivés du benzimidazo-thiazolone à vecteur aryldène

Au vue de ces résultats, des perspectives tant pharmacochimiques que biologiques peuvent être dégagées.

- Au plan pharmacochimique, il s'agira pour nous :
 - de réaliser la synthèse d'autres dérivés du benzimidazo-thiazolone à vecteur aryldène en variant les substituants sur le noyau benzénique ainsi que celle de leur position ;
 - d'introduire d'autres substituants en position 5 et/ou 6 du benzimidazole ;
 - de cycliser les aryldène benzimidazo-thiazolones avec des hydrazines pour mimer la structure des dérivés de la pyrazolino-thiazolidine potentiellement bioactives ;

- Au plan biologique, il sera question:
 - de réaliser le criblage pharmacologique notamment anti-infectieux des molécules synthétisées ;
 - d'évaluer également la cytotoxicité des meilleures arylydènebenzimidazo-thiazolones bioactives.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **Castagnolo D, Manetti F, Radi M, Bechi B, Pagano M, De Logu A, Et Al.** Synthesis, biological evaluation, and SAR study of novel pyrazole analogues as inhibitors of Mycobacterium tuberculosis: Part 2. Synthesis of rigid pyrazolones. *Bioorg Med Chem.* 2009; 17(15): 5716–21.
2. **Barker HA, Smyth RD, Weissbach H, Toohey JI, Ladd JN, Volcani BE.** Isolation and properties of crystalline cobamide coenzymes containing benzimidazole or 5, 6-dimethylbenzimidazole. *Journal Biol Chem.* 1960; 235: 480–8.
3. **Kubo K, Oda K, Kaneko T, Satoh H, Nohara A.** Synthesis of 2-[[4-Fluoroalkoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazoles as Antiulcer Agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1990;n 38(10): 2853–8.
4. **Uchida M, Chihiro M, Morita S, Yamashita H, Yamasaki K, Kanbe T, EtAl.** Synthesis and antiulcer activity of 4-substituted 8-[(2-benzimidazolyl)sulfinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and related compounds. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1990 ; 38(6): 1575–86.
5. **Mahiuddin A, David Cb, Naresh K.** Synthesis, Reactivity and Activity of Benzimidazoles. *Top. Heterocycl.Chem.;* 2007; 9; 87-118.
6. **Leonard JT, Jeyaseeli L, Omtri R, Muruges K, Sivakumar R, Gunasekaran V.** Synthesis, antiinflammatory and antibacterial activities of 4-substituted phenyl benzimidazoles. *Asian J Chem.* 2006; 18(2): 1104–8.
7. **Kazmierczuk Z, Andrzejewska M, Kaustova J, Klimesova V.** Synthesis and antimycobacterial activity of 2-substituted halogenobenzimidazoles. *Eur J Med Chem.* 2005 ; 40(2): 203–8.

8. **Achar Kc, Hosamani Km, Seetharamareddy Hr.** In-vivo analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2010; 45(5): 2048–54.
9. **Kumar Jr, Jawahar L, Pathak D.** Synthesis of benzimidazole derivatives: as anti-hypertensive agents. *J Chem.* 2006; 3(4): 278–85.
10. **Nawrocka W, Sztuba B, Kowalska Mw, Liskiewicz H, Wietrzyk J, Nasulewicz A, et Al.** Synthesis and antiproliferative activity in vitro of 2-aminobenzimidazole derivatives. *Il Farm.* 2004 ; 59(2): 83–91.
11. **Ramla Mm, Omar Ma, El-Khamry A-Mm, El-Diwani Hi.** Synthesis and antitumor activity of 1-substituted-2-methyl-5-nitrobenzimidazoles. *Bioorg Med Chem.* 2006; 14(21): 7324–32.
12. **Mascarello A, Chiaradia Ld, Vernal J, Villarino A, Guido Rv, Perizzolo P, et Al.** Inhibition of Mycobacterium tuberculosis tyrosine phosphatase PtpA by synthetic chalcones: kinetics, molecular modeling, toxicity and effect on growth. *Bioorg Med Chem.* 2010; 18(11): 3783–9.
13. **Abdullah Mi, Mahmood A, Madni M, Masood S, Kashif M.** Synthesis, characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitor. *Bioorganic Chem.* 2014; 54: 31–7.
14. **Lahtchev Kl, Batovska Di, Parushev Sp, Ubiyvovk Vm, Sibirny Aa.** Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains. *Eur J Med Chem.* 2008; 43(10): 2220–8.
15. **Rizvi Suf, Siddiqui Hl, Johns M, Detorio M, Schinazi Rf.** Anti-HIV-1 and cytotoxicity studies of piperidyl-thienyl chalcones and their 2-pyrazoline derivatives. *Med Chem Res.* 2012; 21(11): 3741–9.

16. **Sashidhara Kv, Rao Kb, Kushwaha V et Al.** Synthesis and antifilarial activity of chalcone–thiazole derivatives against a human lymphatic filarial parasite, *Brugia malayi*. *Eur J Med Chem.* 2014; 81: 473–80.
17. **Tomar V, Bhattacharjee G, Rajakumar S et Al.** Synthesis of new chalcone derivatives containing acridinyl moiety with potential antimalarial activity. *Eur J Med Chem.* 2010; 45(2): 745–51.
18. **Chen M, Christensen Sb, Blom J, Lemmich E, et Al.** Licochalcone A, a novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of *Leishmania*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37(12): 2550–6.
19. **Sashidhara Kv, Avula Sr, Mishra V, et Al.** Identification of quinoline-chalcone hybrids as potential antiulcer agents. *Eur J Med Chem.* 2015; 89: 638–53.
20. **Israfil D, Khaizurin T, Syahida A et Al.** Cardamonin inhibits COX and iNOS expression via inhibition of p65NF- κ B nuclear translocation and I κ B phosphorylation in RAW 264.7 macrophage cells. *Mol Immunol.* 2007; 44(5): 673–9.
21. **Mahapatra Dk, Bharti Sk, Asati V.** Anti-Cancer Chalcones: Structural and molecular target perspectives. *Eur J Med Chem.* 2015; 98: 69–114.
22. **Nowakowska Z.** A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur J Med Chem.* 2007; 42(2): 125–37.
23. **Gupta D, Jain D, Trivedi P.** Recent advances in chalcones as anti-infective agents. *International Journal Chemistry Science.* 2010; 8(1): 649–54.

24. **Li R, Kenyon GI, Cohen Fe, Chen X et Al.** In Vitro Antimalarial Activity of Chalcones and Their Derivatives. *Journal Medicinal Chemistry*. 1995; 38(26): 5031–7.
25. **Awasthi Sk, Mishra N, Dixit Sk et Al.** Antifilarial activity of 1,3-diarylpropen-1-one: effect on glutathione-S-transferase, a phase II detoxification enzyme. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80(5): 764–8.
26. **Wiley:** The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications 3rd, Completely Revised and Enlarged Edition - Theophil Eicher, Siegfried Hauptmann, Andreas Speicher [Internet]. [cited 2016].
27. **Wright JB.** The chemistry of the benzimidazoles. *Chem Rev*. 1951;48(3):397–541.
28. **Silverman RB.** The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. *Academic Press*; 2004. 660 p.
29. **Pawar Ns, Dalal Ds, Shimpi Sr, Mahulikar PP.** Studies of antimicrobial activity of N-alkyl and N-acyl 2-(4-thiazolyl)-1H-benzimidazoles. *Eur J Pharm Sci Off Journal Europeen Fed Pharmaceutic Science*. 2004; 21(2–3): 115–8.
30. **Ouattara M, Sissouma D, Koné M, Menan H et Al.** Synthesis and anthelmintic activity of some hybrid Benzimidazolyl-chalcone derivatives. *Trop Journal Pharmaceutic Researcch*. 2011 [cited 2016];10(6).
31. **Woolley DW.** Some Biological Effects Produced by Benzimidazole and Their Reversal by Purines. *Journal Biological Chemistry*. 1944;152(2):225–32.

32. **Phillips MA.** CCCXVII.—The formation of 2-substituted benzimidazoles. *Journal Chemistry Society.* 1928; 0(0): 2393–9.
33. **Hendrickson JB, Hussoin MS.** Reactions of carboxylic acids with phosphonium anhydrides. *J Org Chem.* 1989; 54(5): 1144–9.
34. **Kaul S, Kumar A, Sain B, Bhatnagar AK.** Simple and Convenient One- Pot Synthesis of Benzimidazoles and Benzoxazoles using N,N- Dimethylchlorosulfitemethaniminium Chloride as Condensing Agent. *Synth Commun.* 2007; 37(15): 2457–60.
35. **Raeymaekers AH, Van Gelder JL, Roevens LF, And Janssen PA.** Synthesis and anthelmintic activity of alkyl-(5-acyl-1-H-benzimidazol-2-yl) carbamates. *Arzneimittelforschung.* 1978; 28(4): 586–94.
36. **Hunger A, Kebrle J, Rossi A, Hoffmann K.** Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen. II. Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzylbenzimidazolen. *Helv Chim Acta.* 1960; 43(3): 800–9.
37. **Van Allan JA, Deagon BD.** In: *Organic Syntheses Collect Wiley New York* [Internet]. 1963 [cited 2016]. p.569. Available from: *Organic-Syntheses-Collective-Volume4*
38. **Sissouma D, Toure SA, Adjou A, Baba G, et AL.** Réactivité des sels d'amidinium: Application à la synthèse des dérivés thiosubstitués du benzimidazole. *Journal Soc Ouest-Afr Chim.* 2004; 18: 1–19.
39. **Leonard NJ, Curtin DY, Peck KM.** Sulfonate salts of substituted benzimidazoles. *Journal Am Chemistry Soc.* 1947; 69(10): 2459–61.
40. **Alamgir M, Black DSC, Kumar N.** Synthesis, Reactivity and Biological Activity of Benzimidazoles. In: Khan MTH, editor. *Bioactive Heterocycles*

- III [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2007 [cited 2016 Nov 18]. p. 87–118. (Topics in Heterocyclic Chemistry).
41. **Devender P, Nadeem S, Bhanupriya B, Waquar A, Shamsheer M.** Benzimidazoles: A New Profile of Biological Activities. *Der Pharmacia Lettre*. 2010; 2(2): 27–34.
42. **Santosh PC, Pandeya SN, Pathak AK.** ChemInform Abstract: Benzimidazole: A Versatile Chemical Entity. *ChemInform*. 2012;43(14):no
43. Donatus Ebere Okwu, Nneka Ukanwa. Isolation and characterization of flavonoids chalcones and anthocyanidines from *Bridelia ferruginea* Benth. *Pelagia Research Library Der Chemica Sinica*, 2010, 1 (2): 21-28
44. **Akpa S, Ouattara M, Kone M.W, Sissouma D, Adjou A, Yapi A.D, Ouattara L.** Synthèse et activités nématocides de quelques dérivés du 2-thiobenzimidazole. *guinee medicinale* 2011; 74: 16–20.
45. **Lackner TE, Clissold SP.** Bifonazole. *Drugs*. 2012; 38(2): 204–25.
46. **Pedini M, Alunni Bistocchi G, Ricci A, Bastianini L, et AL.** New heterocyclic derivatives of benzimidazole with germicidal activity--XII-- Synthesis of N1-glycosyl-2-furyl benzimidazoles. *Farm Soc Chim Ital* 1989. 1994;49(12):823–7.
47. **Habib NS, Soliman R, Ashour FA, El-Taiebi M.** Synthesis and antimicrobial testing of novel oxadiazolylbenzimidazole derivatives. *Pharm*. 1997 Oct; 52(10): 746–9.
48. **Tunçbilek M, Göker H, Ertan R, Eryigit R, Kendi E, Altanlar N.** Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Anilino Benzimidazoles. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1997 ; 330(12): 372–6.

49. **Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM.** Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev.* 1999 ; 12(1): 40–79.
50. **Andrzejewska M, Yopez-Mulia L, Tapia A, Cedillo-Rivera R, Et Al.** Synthesis, and antiprotozoal and antibacterial activities of S-substituted 4,6-dibromo- and 4,6-dichloro-2-mercaptobenzimidazoles. *European Journal Pharmaceutic Science.* 2004; 21(2–3): 323–9.
51. **Cedillo-Rivera R, Muñoz O.** In-vitro susceptibility of Giardia lamblia to albendazole, mebendazole and other chemotherapeutic agents. *J Med Microbiol.* 1992; 37(3): 221–4.
52. **Ayhan-Kilcigil G, Tunçbilek M, Altanlar N, Göker H.** Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole carboxylates and carboxamides. *Il Farm.* 1999; 54(8): 562–5.
53. **Dominique Marie Boni.** Thèse: Profil antifongique de quelques 2-thiobenzylbenzimidazoles vis-à-vis de candida albicans. [Ufr sciences pharmaceutiques et biologiques]: Felix Houphouet Boigny; 2013.
54. **Padalkar Vs, Borse Bn, Gupta Vd, Phatangare Kr, et Al.** Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-substituted benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *Arab J Chem* [Internet]. [cited 2016 Nov 18]
55. **Gurralla S, Babu Yr, Rao Gv, Latha Bm.** Symmetrical coupling of 2-mercapto benzimidazole derivatives and their anti-microbial activity. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2011;5(2).

56. **Batt Sm, Jabeen T, Bhowruth V, Quill L, Lund Pa, Eggeling L, Et Al.** Structural basis of inhibition of Mycobacterium tuberculosis DprE1 by benzothiazinone inhibitors. *Proc Natl Acad Sci.* 2012 Jul 10;109(28):11354–9.
57. **Trefzer C, Škovierová H, Buroni S, Bobovská A, Nenci S, Molteni E, Et Al.** Benzothiazinones Are Suicide Inhibitors of Mycobacterial Decaprenylphosphoryl- β -d-ribofuranose 2'-Oxidase DprE1. *Journal Am Chemistry Society.* 201;134(2): 912–5.
58. **Trefzer C, Rengifo-Gonzalez M, Hinner Mj, Schneider P, Makarov V, Cole St, Et Al.** Benzothiazinones: Prodrugs That Covalently Modify the Decaprenylphosphoryl- β -d-ribose 2'-epimerase DprE1 of Mycobacterium tuberculosis. *Journal Am Chemistry Society.* 2010;132(39):13663–5.
59. **Starcević K, Kralj M, Ester K, Sabol I, Grce M, Pavelić K, Et Al.** Synthesis, antiviral and antitumor activity of 2-substituted-5-amidino-benzimidazoles. *Bioorg Med Chem.* 2007;15(13): 4419–26.
60. **Beaulieu Pl, Bös M, Bousquet Y, Deroy P, et Al.** Non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase: discovery of benzimidazole 5-carboxylic amide derivatives with low-nanomolar potency. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004;14(4): 967–71.
61. **Ishida T, Suzuki T, Hirashima S, Mizutani K, et Al.** Benzimidazole inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase: identification of 2-[(4-diarylmethoxy)phenyl]-benzimidazole. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006;16(7):1859–63.

62. **Wang Xa, Cianci Cw, Yu K-L, Combrink Kd, et Al.** Respiratory syncytial virus fusion inhibitors. Part 5: Optimization of benzimidazole substitution patterns towards derivatives with improved activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007; 17(16): 4592–8.
63. **Folliot C.** Affections digestives nécessitant l'emploi de médicaments humains chez les carnivores domestiques. 2003. 138 p.
64. **Riel Ma, Kyle De, Bhattacharjee Ak.** Efficacy of proton pump inhibitor drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro and their probable pharmacophores. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(8): 2627–32.
65. **Bariwal JB, Shah AK, Kathiravan MK, Somani RS, et AL .** Synthesis and Antiulcer Activity of Novel Pyrimidylthiomethyl- and Pyrimidylsulfinylmethyl Benzimidazoles as Potential Reversible Proton Pump Inhibitors. *ResearchGate.* 2008;42(3):225–31.
66. **Gupta S, Gupta Sp, Upmanyu N, Garg G.** Synthesis and Biological Evaluation of 2-Mercaptobenzimidazole Derivatives as Anti-inflammatory Agents. *J Drug Des Med Chem.* 2015 Dec 30;1(2):12.
67. **Gellis A, Kovacic H, Boufatah N, Vanelle P.** Synthesis and cytotoxicity evaluation of some benzimidazole-4,7-diones as bioreductive anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2008 Sep; 43(9):1858–64.
68. **Cusi K, Defronzo RA.** Metformin: A review of its metabolic effects. *Diabetes Rev.* 1998; 6(2): 89–131.
69. **Shingalapur RV, Hosamani KM, Keri RS, Hugar MH.** Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. *Europeen Jounal Medicinal Chemistry.* 2010;45(5):1753–9.

70. **Neelamma M, Bharath Kumar B, Venkateswar Rao P.** synthesis and structural studies on transition metal complexes derived from 1-(2-thienyl)-1-ethanone-1H-benzimidazole-2-yl-hydrazone. *Asian Journal of Chemistry*. 2006;18(4): 3060–4.
71. Mebarka Bouziane. Caractérisation structurale de quelques molécules organiques dans la plante : *Cotula cinerea* de la région de Ouargla.
72. **Bhavana Sharma, Agrawal, Gupta.** Colour reactions chalcones and their mechanism. *Oriental journal of chemistry* vol 24(1), 289-294 (2008)
73. **Pilgram, k, Ohse, H.** Dehalogenation of perchloroacetones with triphenylphosphine or trialkyl or triaryl phosphites. *A journal of the gesells haft deutscher chemiker*. vol 5, issue 9. 1966; 837.
74. **Biha fischer and Larissa sheihet.** Diethyl chlorophosphite: A mild reagent for efficient reduction of nitro compounds to amine. *Journal organic chemistry* 1998; 63, 393-395.
75. **Pevzner, LM.** Specific features of reactions of halomethyl derivatives of alkyl 5-isobutylfuran-3-carboxylates with trimethylphosphite and sodium diethyl phosphite. *Russian journal of general chemistry* (2003) 73: 260-266.
76. **Kozlov N, Pak V.** Sintez beta-arilaminoketonov i ikh gidraminnoe rasshcheplenie. *Zhurnal obshchei khimii*. 1962; 32(10): 3386–90.
77. **Kozlov N, Shur I.** Kataliticheskaya kondensatsiya shiffovykh osnovanii s organicheskimi veshchestvami. 1. Sintez beta-arilaminoketonov i ikh gidraminnoe rasshcheplenie. *Zhurnal obshchei khimii*. 1959; 29(8): 2706–9.

78. **Hertzler DV, Berdahl JM, Eisenbraun EJ.** Oxidative decarboxylation of .gamma.-oxo acids using lead dioxide. *Journal Org Chemistry.* 1968; 33(5): 2008–12.
79. **Eddarir S, Cotelle N, Bakkour Y, Rolando C.** An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett.* 2003;44(28):5359–63.
80. **Wu X-F, Neumann H, Spannenberg A, Schulz T, Jiao H, Beller M.** Development of a general palladium-catalyzed carbonylative Heck reaction of aryl halides. *Journal Am Chemistry Soc.* 2010;132(41):14596–602.
81. **Srivastava, Y.K.** Ecofriendly microwave assisted synthesis of some chalcones. *RJC Rasayan J Chem.* 2008; 1(4): 884–6.
82. **Bukhari SNA, Jantan MJ, Jantan I.** Review of Methods and Various Catalysts Used for Chalcone Synthesis. *ResearchGate.* 2013;10(1):73–83.
83. **Burmaoglu S, Algul O, Anil DA, Gobek A, Duran GG, Ersan RH, et Al.** Synthesis and anti-proliferative activity of fluoro-substituted chalcones. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(13):3172–6.
84. **Anto Rj, Sukumaran K, Kuttan G, Rao Mn, Subbaraju V, Kuttan R.** Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds. *Cancer Lett.* 1995 Oct 20; 97(1): 33–7.
85. **Dhar DN.** The chemistry of chalcones and related compounds. New York: Wiley; 1981. 285 p.

86. **Chen M, Theander TG, Christensen SB, Hviid L, et AL.** Licochalcone A, a new antimalarial agent, inhibits in vitro growth of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* and protects mice from *P. yoelii* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(7):1470–5.
87. **Yadav N, Dixit SK, Bhattacharya A, Mishra LC, et Al.** Antimalarial Activity of Newly Synthesized Chalcone Derivatives In Vitro. *Chem Biol Drug Des.* 2012; 80(2): 340–7.
88. **Sharma N, Mohanakrishnan D, Sharma UK, Kumar R, et Al.** Design, economical synthesis and antiplasmodial evaluation of vanillin derived allylated chalcones and their marked synergism with artemisinin against chloroquine resistant strains of *Plasmodium falciparum*. *European Journal Medicinal Chemistry.* 2014 ; 79: 350–68.
89. **Torres-Santos EC, Rodrigues JM, Moreira DL, Kaplan MA.** Improvement of in vitro and in vivo antileishmanial activities of 2', 6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone by entrapment in poly(D,L-lactide) nanoparticles. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43(7): 1776–8.
90. **Robinson MW, Dalton JP.** Cysteine proteases of pathogenic organisms [Internet]. New York; Austin, Tex.: Springer Science+Business Media ; Landes Bioscience; 2011 [cited 2016 Nov 17].
91. **Borchhardt DM, Mascarello A, Chiaradia LD, Nunes RJ, et Al.** Biochemical evaluation of a series of synthetic chalcone and hydrazide derivatives as novel inhibitors of cruzain from *Trypanosoma cruzi*. *J Braz Chem Soc.* 2010; 21(1):142–50.
92. **Carvalho SA, Feitosa LO, Soares M, Costa Temm, et Al.** Design and synthesis of new (E)-cinnamic N-acylhydrazones as potent

- antitrypanosomal agents. *Europeen Journal Medicinal Chemistry*. 2012; 54: 512–21.
93. **Kretzschmar R, Meyer HJ, TeschendorF HJ.** Strychnine antagonistic potency of pyrone compounds of the kavaroote (Piper methysticum Forst.). *Experientia*. 1970; 26(3): 283–4.
94. **Husain A, Rashid M, Mishra R, Kumar D.** Bis-chalcones and flavones: synthesis and antimicrobial activity. *Acta Pol Pharm*. 2013; 70(3): 443–9.
95. **Samer AH, Amer NE, Muthanna SF.** Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of a series of chalcone derivatives. *Sch Res Libr*. 2015; 7(2): 39–42.
96. **Yin B-T, Yan C-Y, Peng X-M, Zhang S-L, Al.** Synthesis and biological evaluation of α -triazolyl chalcones as a new type of potential antimicrobial agents and their interaction with calf thymus DNA and human serum albumin. *Europeen Journal Medicinal Chemistry*. 2014;71:148–59.
97. **Liaras K, Geronikaki A, Glamočlija J, Ćirić A.** Thiazole-based chalcones as potent antimicrobial agents. Synthesis and biological evaluation. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. 2011; 19(10): 3135–40.
98. **Siddiqui ZN, Mohammed Musthafa TN, Ahmad A, Khan AU.** Thermal solvent-free synthesis of novel pyrazolyl chalcones and pyrazolines as potential antimicrobial agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry Lett*. 2011; 21(10): 2860–5.
99. **Wang Y-H, Dong H-H, Zhao F, Wang J, Yan F, Jiang Y-Y, Et Al.** The synthesis and synergistic antifungal effects of chalcones against drug resistant *Candida albicans*. *Bioorganic Medicinal Chemistry Lett*. 2016 Jul 1; 26(13): 3098–102.

100. **Cole AL, Hossain S, Cole AM, Phanstiel IV O.** Synthesis and bioevaluation of substituted chalcones, coumaranones and other flavonoids as anti-HIV agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. 2016; 24(12): 2768–76.
101. **Vogel S, Ohmayer S, Brunner G, Heilmann J.** Natural and non-natural prenylated chalcones: synthesis, cytotoxicity and anti-oxidative activity. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. 2008; 16(8): 4286–93.
102. **Salum LB, Altei WF, Chiaradia LD, Cordeiro MNS, et Al.** Cytotoxic 3,4,5-trimethoxychalcones as mitotic arresters and cell migration inhibitors. *Europeen Journal Medicinal Chemistry*. 2013; 63: 501–10.
103. **Murthy YLN, Suhasini KP, Pathania AS, Bhushan S.** Synthesis, structure activity relationship and mode of action of 3-substitutedphenyl-1-(2,2,8,8-tetramethyl-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pyrano[2,3-f]chromen-6-yl)-propenones as novel anticancer agents in human leukaemia HL-60 cells. *Europeen Journal Medicinal Chemistry*. 2013; 62: 545–55.
104. **Bandgar BP, Gawande SS, Bodade RG, Totre JV, et AL.** Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. 2010 ;18(3):1364–70.
105. **Liu Z, Tang L, Zou P, Zhang Y, et Al.** Synthesis and biological evaluation of allylated and prenylated mono-carbonyl analogs of curcumin as anti-inflammatory agents. *Europeen Journal Medicinal Chemistry*. 2014; 74: 671–82.
106. **Meunier B.** Les molécules hybrides comme stratégie de création de nouveaux agents anti-infectieux. *Comptes Rendus Chimies*. 2011 :14(4): 400–5.

107. **Shaveta, Mishra S, Singh P.** Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. *European Journal Medicinal Chemistry*. 2016; 124: 500–36.
108. **Maske P, Sachin G, Lokapure, Dhanashri Nimbalkar et Al.** Synthesis and antiprotozoal activity of nitro and halogeno substituted some novel mercaptobenzimidazole derivatives. *Der pharma chemica*, 2012, 4(3): 1283-1287.
109. **Ham Y-W, Hong S-Y, Cho J-H.** Synthesis and Antibacterial Activity of New 1 β -Methyl carbapenem Having a Thiazolo[3,2-a]benzimidazole Moiety. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1995; 328(3): 289–91.
110. **Chimirri A, Grasso S, Monforte P, Rao A, Zappalà M, Monforte Am, Et Al.** Synthesis and Biological Activity of Novel 1H,3H-Thiazolo[3,4-a]Benzimidazoles: Non-nucleoside Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Antivir Chem Chemother*. 1999; 10(4): 211–7.
111. **Kenchappa R, Bodke YD, Telkar S, Sindhe MA.** Antifungal and anthelmintic activity of novel benzofuran derivatives containing thiazolo benzimidazole nucleus: an in vitro evaluation. *Journal Chemistry Biological*. 2016; 1–13.
112. **Omprakash G, Anjaneyulu Y, Siva Subramanian N, Ramadevi M, et AL.** Synthesis, characterization and anti-microbial screening of novel heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom. *Research Journal Pharmacology Biological Chemistry Science*. 2011; 2: 410–8.

RESUME

Le phénomène de pharmacorésistance, qui n'épargne aucune classe thérapeutique constitue un véritable problème de santé publique nécessitant une réponse urgente. Pour faire face à cette situation, l'élaboration de nouvelles molécules capables de contourner ce phénomène s'avère être une nécessité. C'est dans ce contexte que nous nous sommes proposé de mettre au point de nouvelles molécules plus efficaces.

L'objectif de ce travail, a été dès lors de conceptualiser des molécules hybrides à profil chimique de type arylydène benzimidazo-thiazolone suivant le principe de juxtaposition d'entités bioactives entre le benzimidazole et l'enchaînement fonctionnel benzylidène acétophénone des chalcones. Ces molécules synthétisées ont été caractérisées par les méthodes spectroscopiques habituelles.

Les composés issus de cette synthèse, ont été obtenus par synthèse chimique totale à partir de l'*ortho*-phénylènediamine qui après condensation avec le disulfure de carbone conduit au 2-mercaptobenzimidazole. Celui-ci réagit à son tour avec l'acide 2-chloroacétique pour conduire à l'acide 2-thiobenzimidazol-2-yl acétique. Ce dernier après condensation en milieu basique avec divers aldéhydes puis cyclisation intramoléculaire, conduit aux dérivés benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène attendus avec des rendements variant entre 54% et 73%. Les structures de tous les composés préparés ont été aisément élucidées par les méthodes spectroscopiques habituelles telles que la Résonance Magnétique Nucléaire du proton et la spectroscopie de masse.

Au final, ce sont quatre nouveaux dérivés à profil chimique du benzimidazo-thiazolone à vecteur arylydène qui ont été synthétisés et caractérisés dont : le 2-benzylidène benzimidazo-thiazol-3-one, 2-(pyridin-3-ylméthylène) benzimidazothiazol-3-one, 2-(thiophén-2-ylméthylène) benzimidazothiazol-3-one et le 2-(furan-2-ylméthylène) benzimidazothiazol-3-one. Ces composés devraient au final, subir une évaluation pharmacologique notamment anti-infectieuse conformément à la thématique de recherche de biomolécules à visée anti-infectieuse du Département de Chimie Thérapeutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques d'Abidjan.

Mots clés : Benzimidazole, Benzylidène acétophénone, Chalcone, Benzimidazo-thiazolone.