

UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

ANNEE: 2016

THESE : N°88

**LES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE,
UN INTERET CROISSANT EN CHIMIE
THERAPEUTIQUE : PERSPECTIVES D'AVENIR.
THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr SOKLOU Kossi Efouako

Ne LE 21 mars 1993 à AFANGNAN

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : benzimidazole, o-phénylènediamine, anthelminthiques, orostanal, cancer.

JURY

Mr. Jamal TAOUFIK

Professeur de Chimie Thérapeutique

PRESIDENT

Mr. M'Hammed ANSAR

Professeur de Chimie Organique

RAPPORTEUR

Mr. Azzedine IBRAHIMI

Professeur de Biotechnologie

Mr. Jamal LAMSAOURI

Professeur de Chimie Thérapeutique

JUGES

Mr. Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOURI Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Ophthalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophthalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophthalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajac
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAQUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa

Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *

Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique



Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie



Pr. EL KORAICHI Alac	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUT Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M’hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



DEDICACES

A mon Papa,

Mr SOKLOU Komi Jules

A ma Maman,

Mme SOKLOU Adjo Eméfa née ADJOLOU,

A mes grandes sœurs Véronique, Reine, Cathérine, mon petit frère Geoffroy, ma petite sœur Pauline et ma nièce Dorcas.

A Anery Katia FERNANDES LIMA DO ESPÍRITO SANTO,

A KODJO Sodjinè Crépin,

A mes chères amies NYALEDOME Ablavi Inès et NAHM-TCHOUGLI Christiana Philippa, Sonia IRADUKUNDA, ADDABLAH AMEYO YAYRA Audrey.

A HABGUE Abdoulaye Jean,

A NEGBANE Abdel Wadjidou, AFANTCHAO Adjo Gèneviève, SAMAH-MOLA Fahimatou, GNANZIM Rosemonde.

A ALLOU KASSY Raymond Sylvestre et ADADE ADADE Casimir

A tous mes amis dont je n'ai pu citer les noms par manque de place.

Aux Dr BANLA-KERE Abiba, Dr LAYIBO Yao et à toute l'équipe du Laboratoire d'Hématologie de L'Institut National d'Hygiène du TOGO en particulier Mme ELIASSOU Leilatou, Mr GANI Tagbé Kondi, Mr AWUNYO Kokouvi Séna, Mr AFANYIBO Yaovi-Gaméli, Mlle AMETEPE Ayaovi Sélom, Mme TITRIKOU Hode.

A Ariel AWOKI

A Yousra ELAISSAOUI, Younes ZAOUI, Youness BOUKHARSA, Zineb KHALIL, Walid Gùerrab,

A Mr Khalid KHARROUCHI

AuDr Théodore KEREGUE.

Au Dr Salma HAJJI, A Cherif EL KASSAR

REMERCIEMENTS

A Notre Maître et Directeur de thèse

Mr M'Hammed ANSAR

Professeur de Chimie Organique

A Notre Maître et Président de thèse

Mr Jamal TAOUFIK

Professeur de Chimie Thérapeutique

A Notre Maître et Juge de Thèse

Mr Azzedine IBRAHIMI

Professeur de Biotechnologie

A Notre Maître et Juge de Thèse

Mr Jamal LAMSAOURI

Professeur de Chimie Thérapeutique

A Notre Maître et Juge de Thèse

Mr Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

A549 : lignée cellulaire associée au cancer du poumon.

ACE ou IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

AcOH : acide acétique.

ADN : acide désoxyribonucléique.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ataxia-telangiectasia Mutated (ATM): protéine kinase nucléaire.

[bmim]BF₄: tétrafluoroborate de 1-butyl-3-methylimidazolium.

Bn: benzyle

Boc : tert-butyloxy-carbonyle.

Brcal : breast cancer 1 ou gène 1 du cancer du sein.

CAN : (NH₄)₂Ce(NO₃)₆, nitrate de cérium et d'ammonium.

Cat : catalytique

CDI : carbonyldiimidazole.

CMV : cytomégalovirus.

Cu(OAc)₂ : acétate de cuivre (II)

Cu(OTf)₂ : trifluorométhanesulfonate de cuivre (II)

EBV : Epstein-Barr virus.

D.C.I : dénomination commune internationale.

DHODH : dihydroorotate déshydrogénase.

DIPEA ou EtN(*i*-Pr)₂: N,N-diisopropyléthylamine.

EDC.HCl : chlorhydrate de N-(3-diméthylaminopropyl)-N'-éthylcarbodiimide.

Et : éthyl

Et₃N ou NEt₃ : triéthylamine

Hal : halogène

HATU : agent de couplage peptidique, hexafluorophosphate de 1-[bis(diméthylamino)méthylène]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxyde.

HEK293T : cellules épithéliales, embryonnaires de rein humain.

HeLa : lignée cellulaire affiliée au cancer du col utérin.

HEPG2 : lignée cellulaire associée au cancer du foie.

HL-60 : promyéloblastes de sang périphérique humain affiliés à la leucémie aiguë promyélocytaire.

HMG1 (Y) : high mobility group nonhistone proteins ou Groupe de protéines de grande mobilité différentes des histones. Ce sont des facteurs de transcription dits architecturaux.

HOBt : agent de couplage peptidique, hydroxybenzotriazole.

CI₅₀ : concentration inhibitrice 50.

IMAO : inhibiteurs des monoamines oxydases.

IPP : inhibiteurs de la pompe à proton

m-CPBA : acide *mé*ta-chloroperbenzoïque.

Me : méthyl

Me₂S : diméthylsulfure.

OAc: acétate

OEt : éthoxy

OMe : méthoxy

p53 : un facteur de transcription et protéine suppresseur de tumeur.

PARP-1 : poly (ADP) ribose polymérase-1

Pd/C : palladium sur charbon.

Ph₃P ou PPh₃ : triphénylphosphine.

PMP : *para*-méthoxyphényl

RGO : reflux gastro-œsophagien.

SGC-7901 : lignée cellulaire affiliée au cancer gastrique.

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone.

TBHP : hydroperoxyde de tert-butyle.

*t*Bu : tertibutyle.

*t*BuOMe : éther de méthyle et de tertibutyle.

TMSN₃ : azoture de triméthylsilyle.

Top 1 : topoisomérase 1

TABLE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Concentrations inhibitrices 50 (CI ₅₀ en µmol/L) des β-norcholestéryl benzimidazoles prometteurs ¹⁸²	93
Tableau 2: Index de sélectivité des β-norcholestéryl benzimidazoles prometteurs ¹⁸²	94

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Spectre Infrarouge du benzimidazole d'après la base de données SDDBS du National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) ²⁸	6
Figure 2 : Spectre 1H RMN du 1H-benzimidazole (89,56 MHz, DMSO-d ₆) ²⁸	7
Figure 3 : Spectre RMN ¹³ C du 1H-benzimidazole (15,09 MHz, DMSO-d ₆) ²⁸	8
Figure 4: Système rénine angiotensine aldostérone, site d'action des sartans. ACE (enzyme de conversion de l'angiotensine I) stimule aussi les kininases qui dégradent la bradykinine (vasodilatatrice) en fragments inactifs.	66

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1 : Synthèse du 2,5-diméthylbenzimidazole ³⁵	10
Schéma 2: Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et des acides carboxyliques.	11
Schéma 3 : Synthèse des 2-arylbenzimidazoles à partir des dérivés de l'o-phénylènediamine et des aldéhydes aromatiques ³⁸	12
Schéma 4 : Synthèse des dérivés du 1-méthylbenzimidazole à partir du N-méthyl-o-phénylènediamine et des nitriles ³⁹	12
Schéma 5 : Synthèse du 1,2-(1-méthyltriméthylène) benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et du valérolactone.	13
Schéma 6: Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et des cétones. ...	13
Schéma 7: Synthèse du 2-phényl-1H-benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et du benzimidate de méthyle ⁴²	14
Schéma 8: Synthèse du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine avec les amidines et guanidines.....	14
Schéma 9: Synthèse des dérivés du benzimidazole N-substitués à partir des dérivés de la phénylamidine ⁴³	15
Schéma 10: Synthèse du 2(3H)-benzimidazolethione à partir de l'o-phénylènediamine et du disulfure de carbone ⁴⁶	15
Schéma 11 : Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et du thiophosgène ⁴⁷	16

Schéma 12: Synthèse du 2-phénylaminobenzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et du N,N'-diphénylcarbodiimide ⁴⁸	16
Schéma 13: Synthèse des dérivés du benzimidazole-2-one à partir de N-phénylurées ortho-halogénés ⁴⁵	17
Schéma 14: Synthèse des 2-alkylbenzimidazoles à partir de l'o-phénylènediamine N-monoacylée ou N,N'-diacylée ⁴⁹	18
Schéma 15: Synthèse des dérivés du benzimidazole substitués en position 2 à partir de l'o-nitroaniline et des aldéhydes ⁵⁰	18
Schéma 16: Synthèse des dérivés du benzimidazole substitués en positions 1 et 2, sous des conditions réductrices, à partir des dérivés l'o-nitroaniline N-substituée et des aldéhydes ⁵⁰	19
Schéma 17: Synthèse du 1,2,5-triméthylbenzimidazole à partir du N-méthyl-2-nitro-4-méthylacétanilide.	19
Schéma 18: Synthèse du 2(3H)-benzimidazolone à partir de l'o-aminophényluréthane ³⁵	20
Schéma 19: Synthèse des N-phénylaminobenzimidazoles substitués en position 2 à partir des composés o-phénylèneaminoazoïques ⁵¹	20
Schéma 20: Synthèse des 2-arylbenzimidazoles à partir de l'aniline et des aldéhydes ⁵²	21
Schéma 21: Synthèse des 2-arylbenzimidazoles à partir de l'ortho-nitroaniline et des arylméthylamines ⁵³	21
Schéma 22: Synthèse des 2-aryl-1-benzylbenzimidazoles à partir des arylhydrazones ⁵⁴	22
Schéma 23: Réaction de N-alkylation des benzimidazoles ⁵⁷	23
Schéma 24: Réaction de N-alkylation des benzimidazoles par transamination ⁵⁸	23
Schéma 25: N- chloration puis chloration quasi-totale du 2,5 ou (2,6)-diméthylbenzimidazole ⁶⁴	25
Schéma 26: Substitution nucléophile de l'hydrogène en position 2 du benzimidazole ⁴⁰	26
Schéma 27: Dérivés azétidin-2-ones du benzimidazole synthétisés par Noolvi M. et al. (2014).	31
Schéma 28: Schéma de synthèse du thiabendazole ⁷³	38
Schéma 29: Schéma de synthèse de l'albendazole ⁸⁹	40
Schéma 30: Schéma de synthèse du mébendazole ⁹⁴	43
Schéma 31: Schéma de synthèse de la mizolastine ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸	47
Schéma 32: Schéma de synthèse de l'émédastine ¹¹²	49
Schéma 33: Schéma de synthèse de la bilastine ¹¹⁴	51
Schéma 34: Schéma de synthèse de l'oméprazole ¹¹⁷⁻¹¹⁹	56
Schéma 35: Schéma de synthèse du (S)-ésoméprazole ¹²⁰	57
Schéma 36: Exemple de synthèse du lansoprazole ¹²⁵	59
Schéma 37: Schéma de synthèse du pantoprazole ¹²⁷	62
Schéma 38: Schéma de synthèse du candésartan cilexétel ¹³²	67
Schéma 39: Schéma de synthèse du telmisartan ¹³⁸	70
Schéma 40: Schéma de synthèse du dabigatran ¹⁴³	74
Schéma 41: Schéma résumant le rôle du PARP-1. Suite à un dommage à l'ADN, de type cassure, il y a recrutement des PARP-1 et PARP-2 qui concourent à la poly ADP-ribosylation d'une protéine nucléaire via le NAD ⁺ . Les PARP interviennent aussi dans la signalisation aux machineries cellulaires de réplication (Top1 : Topoisomérase I) et transcription (NF-kB, HMG1 (Y) par l'intermédiaire de divers facteurs (une protéine kinase ATM, un suppresseur de tumeur p53,..) ce qui peut conduire à un	

arrêt du cycle cellulaire dirigeant la cellule vers l'apoptose sinon la réparation de l'ADN impliquant divers autres facteurs.	81
Schéma 42: Origine des atomes du cycle des bases pyrimidiques (A) et étape d'obtention du carbamyl phosphate dans la biosynthèse des pyrimidines (B) ¹⁷⁷	83
Schéma 43: Biosynthèse de l'uridyate (uridine monophosphate) ¹⁷⁷	84
Schéma 44: Biosynthèse de la cytidine triphosphate (CTP) à partir de l'UTP, lui-même provenant de l'UMP par phosphorylation ¹⁷⁷	85
Schéma 45: Schéma de synthèse des dérivés acides carboxyliques et carboxamides du benzimidazole ¹⁷⁹	86
Schéma 46: Relations structure-activité des dérivés du benzimidazole à activité anti PARP-1 et DHODH ¹⁷⁹	89
Schéma 47: Schéma de synthèse des β -norcholestéryl benzimidazoles ¹⁸²	92

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
----------------------------	---

CHAPITRE I : ETUDE CHIMIQUE DU 1H-BENZIMIDAZOLE ET DE SES DERIVES.....	3
--	---

INTRODUCTION.....	3
I. PROPRIETES PHYSIQUES DES BENZIMIDAZOLES.....	5
II. PREPARATION CHIMIQUE DU 1H-BENZIMIDAZOLE ET DE SES DERIVES.....	10
III. REACTIVITE CHIMIQUE DES BENZIMIDAZOLES.....	22
CONCLUSION.....	27

CHAPITRE II : ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU 1H-BENZIMIDAZOLE ET DE SES DERIVES.....	28
--	----

INTRODUCTION.....	28
I. EFFET ANTHELMINTHIQUE DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE.....	29
II. EFFET ANTIFONGIQUE DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE.....	29
III. EFFET ANTIBACTERIEN DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE.....	30
IV. EFFET ANTIVIRAL DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE.....	31
V. EFFET ANTIPROTOZOAIRE DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE.....	32
VI. EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE ET ANALGESIQUE DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE.....	33
VII. AUTRES EFFETS DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE.....	34
CONCLUSION.....	35

CHAPITRE III : IMPLICATION DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE EN THERAPEUTIQUE.....	36
---	----

INTRODUCTION.....	36
I. LES BENZIMIDAZOLES ANTHELMINTHIQUES.....	37
II. LES BENZIMIDAZOLES ANTIHISTAMINIQUES H1.....	45
III. DES BENZIMIDAZOLES COMME MEDICAMENTS DE L'ULCERE GASTRODUODENAL : LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP).....	53
IV. DES BENZIMIDAZOLES COMME MEDICAMENTS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE.....	63
V. LE DABIGATRAN.....	72
VI. LE RIVOGLITAZONE.....	76
VII. LE MARIBAVIR.....	76
CONCLUSION.....	78

CHAPITRE IV : PERSPECTIVES D'AVENIR DES BENZIMIDAZOLES.....	79
---	----

INTRODUCTION.....	79
I. LES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE COMME INHIBITEURS DU POLY (ADP RIBOSE) POLYMERASE -1 (PARP-1) ET DU DIHYDROOROTATE DESHYDROGENASE (DHODH) : VERS LA VOIE DU DESIGN DE BENZIMIDAZOLES ANTICANCEREUX.....	80
II. DES β -NORCHOLESTERYL BENZIMIDAZOLES, ANTIPROLIFERATIFS IN VITRO : VERS DES DERIVES HYBRIDES DU BENZIMIDAZOLE ET DE STEROIDES.....	90
CONCLUSION.....	95

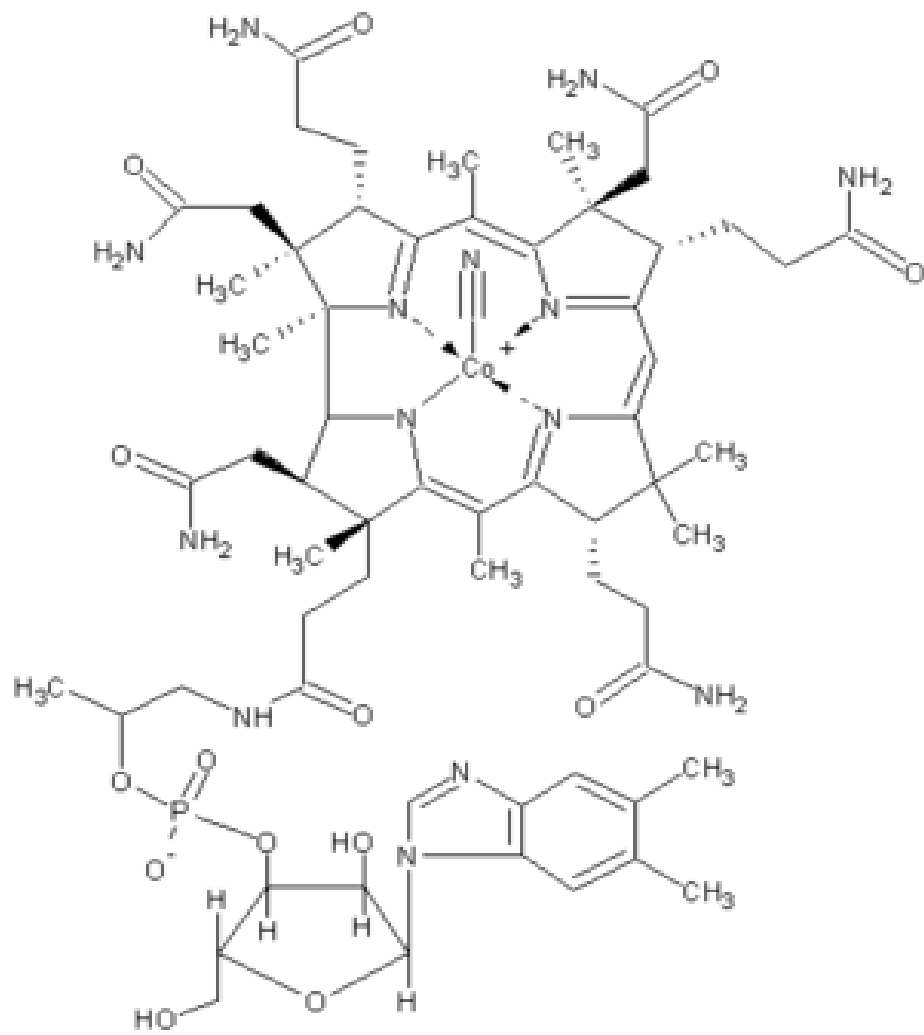
CONCLUSION GENERALE.....	96
--------------------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	98
-------------------------------------	----

RESUME.....	116
ABSTRACT.....	117

INTRODUCTION GENERALE

Les médicaments mis sur le marché mondial sont pour la plupart des hétérocycles ¹. Les benzimidazoles sont des molécules formées de deux cycles accolés : un cycle benzénique et un imidazole ^{2, 3, 4}. Historiquement anthelminthiques⁵, les benzimidazoles ont montré des propriétés variées : anti-inflammatoires et analgésiques⁶, antivirales⁷, antibactériennes⁸, antifongiques⁹ et bien d'autres. En fait, notre organisme connaît et utilise déjà un dérivé du benzimidazole. Il s'agit du cyanocobalamine (vitamine B12). La richesse des molécules de la famille du benzimidazole explique bien leur utilisation abondante dans de nombreuses pathologies. Les helminthiases ont été les premières visées, grâce aux benzimidazoles anthelminthiques¹⁰. Plus tard, ont vu le jour des dérivés antihistaminiques anti H₁, des IPP, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans ou ARA-II), des anticoagulants oraux, des antidiabétiques et antiviraux. Les benzimidazoles ribonucléosides sont un exemple de dérivés du benzimidazole à activité antivirale. C'est la bioisostérie des benzimidazoles avec les purines qui est le point d'ancrage de cette activité. Plusieurs dérivés du benzimidazole sont déjà des médicaments largement utilisés mais la synthèse des dérivés du benzimidazole reste une préoccupation majeure en chimie médicinale. Ceci se traduit par le nombre de publications relatives aux dérivés du benzimidazole (5677)¹¹. Face à l'incidence du cancer dans le monde, la diversification des axes de recherche est privilégiée et l'étude des dérivés du benzimidazole s'est aussi étendue à cette recherche. C'est dans cette optique que le véliparib et des modèles naturels plus complexes comme les modèles de fusion entre le modèle du benzimidazole et celui des stéroïdes sont étudiés.



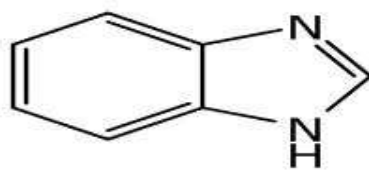
Cyanocobalamine (Vitamine B12).

CHAPITRE I : ETUDE CHIMIQUE DU 1H-BENZIMIDAZOLE ET DE SES DERIVES

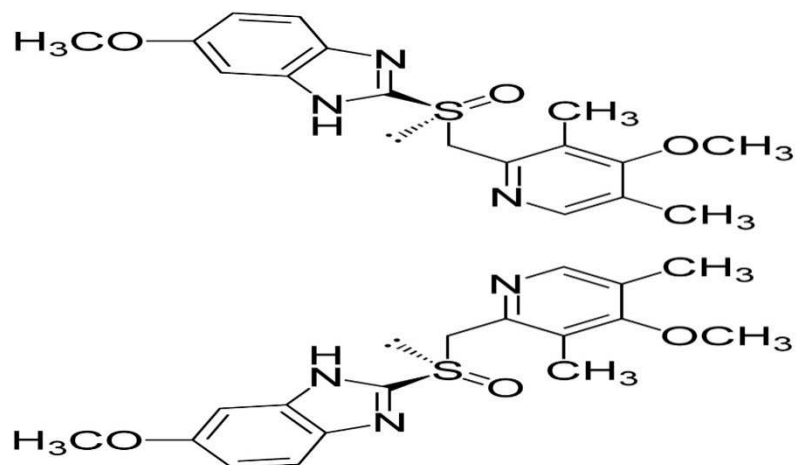
INTRODUCTION

Le benzimidazole est un hétérocycle extrêmement polyvalent du point de vue activité qui a suscité et continue de susciter encore le vif intérêt des chimistes. En effet les dérivés du benzimidazole ont révélé des activités anti-inflammatoires et analgésiques^{6, 12}, anthelminthiques⁵, antivirales⁷, antibactériennes⁸, antiprotozoaires¹³, antifongiques^{9, 14}, Ils ont été aussi reconnus comme IMAO¹⁵. Certains dérivés du benzimidazole ont été considérés comme antiviraux potentiels¹⁶. Des agents antiulcéreux de la famille des IPP comme l'oméprazole et le pantoprazole sont aussi des dérivés du benzimidazole¹⁷. Un autre dérivé du benzimidazole est l'émédastine qui est un antihistaminique H₁ utilisé sous forme de difumarate dans les conjonctivites allergiques¹⁸.

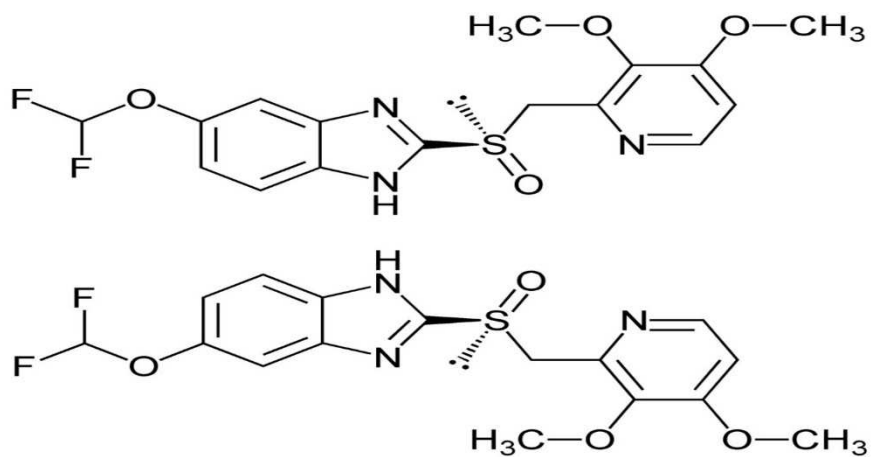
A cause de cette étonnante polyvalence, il n'est pas surprenant d'observer aussi pour les dérivés du benzimidazole, des activités antihypertensives^{19, 20}, anxiolytiques^{21, 22}, anticonvulsivantes²⁵ et antitumorales^{23, 24, 26}.



1H-benzimidazole



Les deux énantiomères de l'oméprazole. Le S en haut et le R en bas



Les deux énantiomères du pantoprazole, le R en haut et le S en bas.

I. PROPRIETES PHYSIQUES DES BENZIMIDAZOLES

1. Spectrométrie Infrarouge

En Infrarouge, l'absorption du benzimidazole près de 2850 cm^{-1} indique la présence de l'anneau aryle. Son absorption vers 3107 cm^{-1} indique la présence du N-H et vers 1690 cm^{-1} on retrouve l'élongation de la liaison C-N du benzimidazole²⁷. Entre 1420 et 1590 cm^{-1} on trouve les élongations $>\text{C}=\text{C}<$ aromatiques.

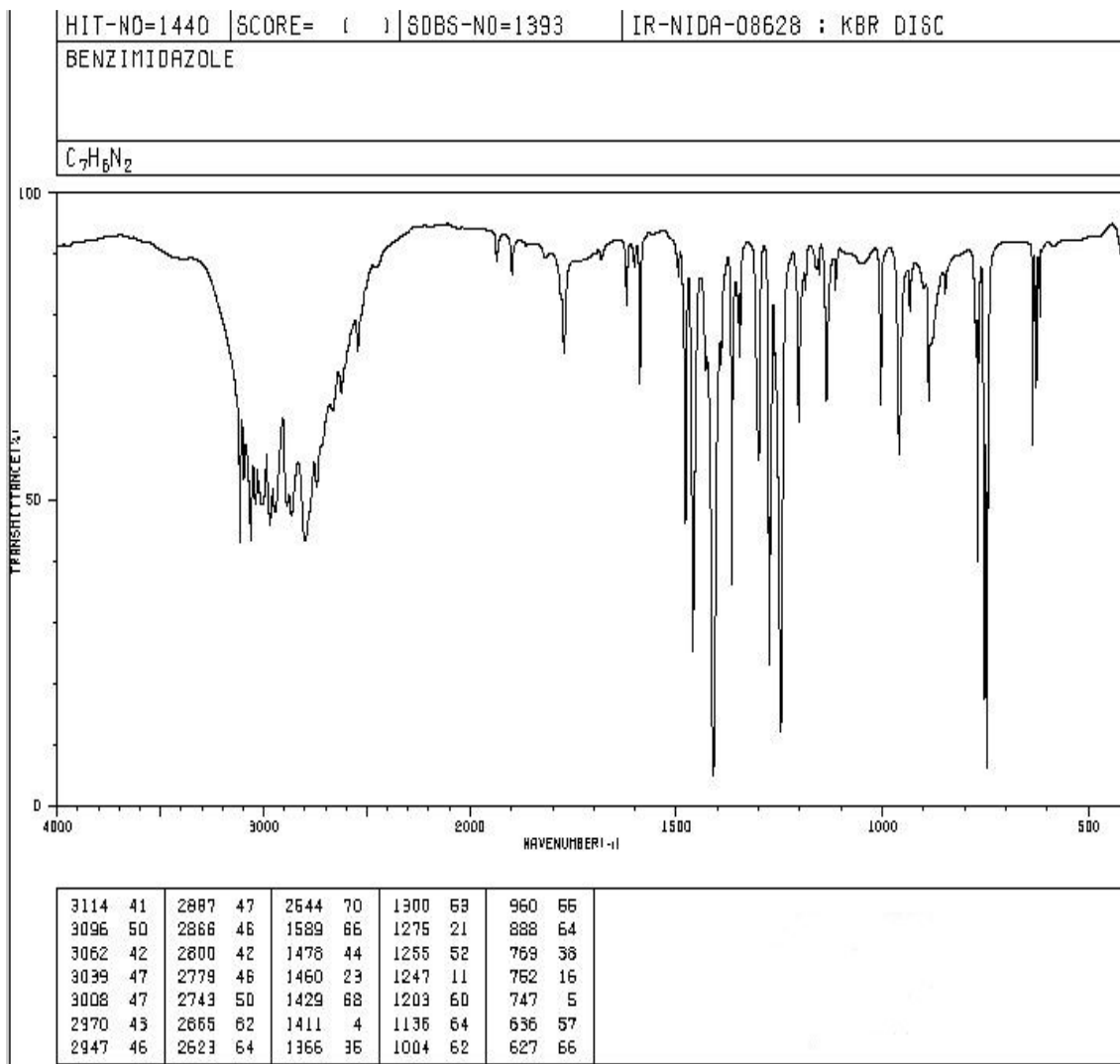


Figure 1 : Spectre Infrarouge du benzimidazole d'après la base de données SDBS du National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)²⁸

2. Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres RMN ¹H et RMN¹³C du benzimidazole nous donnent les valeurs caractéristiques suivantes²⁷ :

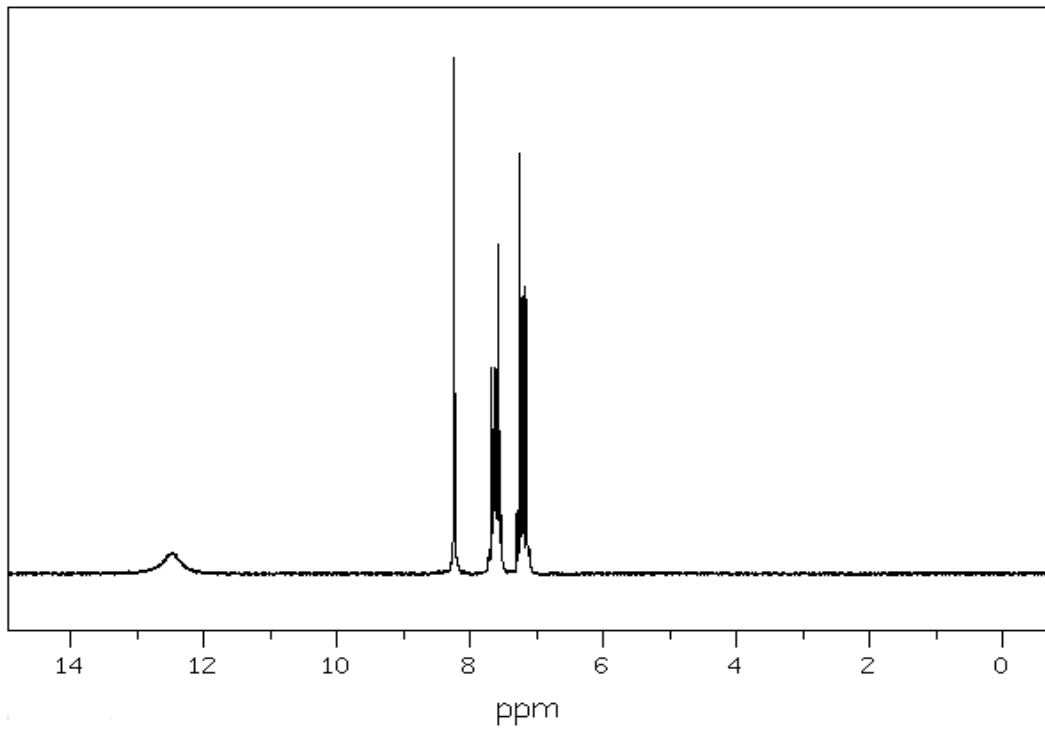
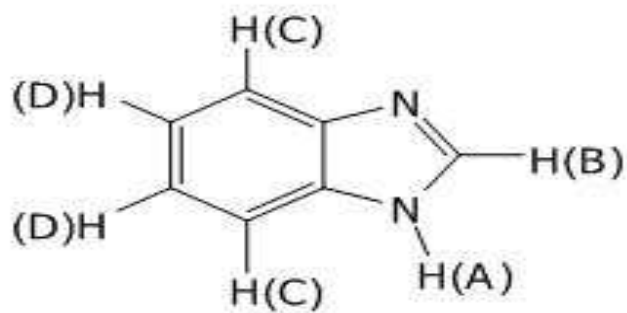


Figure 2 : Spectre ^1H RMN du 1H-benzimidazole (89,56 MHz, DMSO-d_6)²⁸

Interprétation du spectre RMN du proton du 1H-benzimidazole :



<u>Désignations</u>	<u>Déplacements chimiques en ppm</u>
A	12.5
B	8.235
C	7.61
D	7.21

Nous constatons que le proton du N-H du benzimidazole résonne à 12.5 ppm sous forme d'un large singulet caractéristique des protons échangeables.

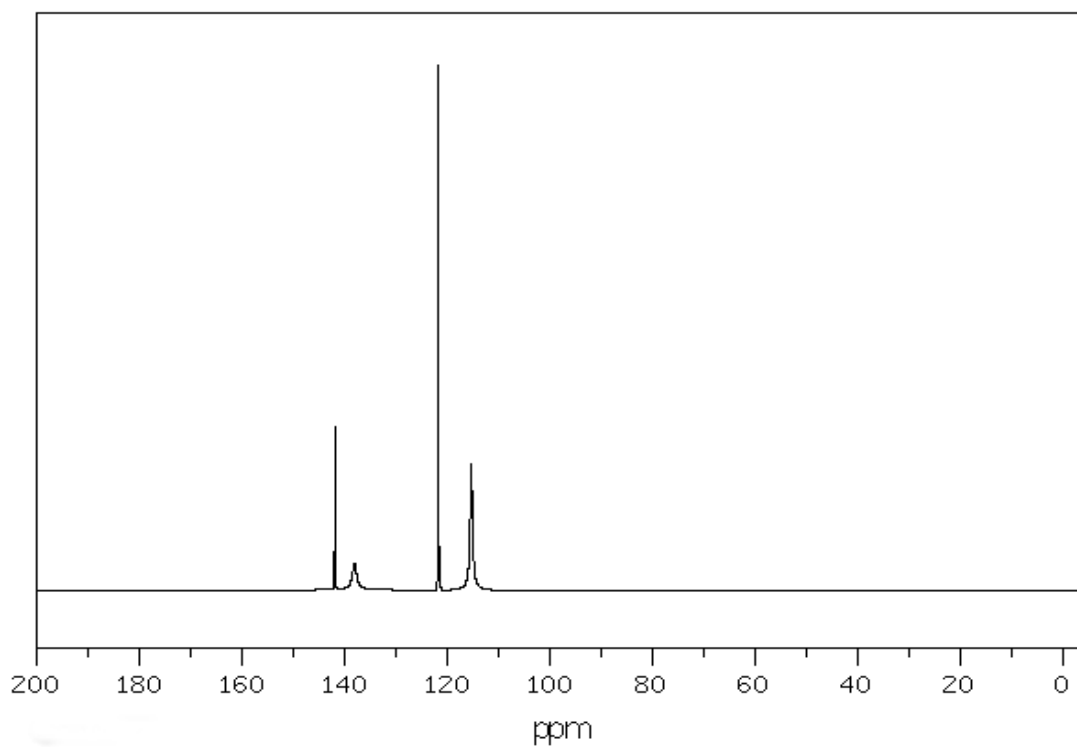
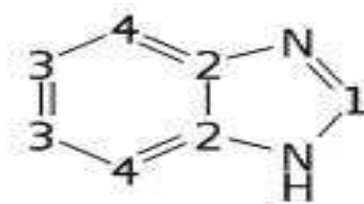


Figure 3 : Spectre RMN ^{13}C du 1H-benzimidazole (15,09 MHz, DMSO- d_6)²⁸

Interprétation du spectre RMN ¹³C du 1H-benzimidazole :



<u>Déplacements chimiques en ppm</u>	<u>Intensités</u>	<u>Désignations</u>
141.90	311	1
138.09	50	2
121.71	1000	3
115.31	239	4

3. Spectrométrie de masse

Les chemins de fragmentation des benzimidazoles simples ne diffèrent pas beaucoup de ceux des imidazoles. Le spectre du benzimidazole montre qu'il y a pertes séquentielles de deux molécules de cyanure d'hydrogène à partir de l'ion moléculaire. Dans la fragmentation du 2-n-propylbenzimidazole il ya élimination de l'éthylène à partir de l'ion moléculaire. Par contre les 2-acyl et 2-benzoylbenzimidazoles perdent du monoxyde de carbone à partir de l'ion moléculaire²⁹.

4. Autres propriétés : solubilité, point de fusion et point d'ébullition

Le benzimidazole est soluble dans les solutions aqueuses d'acides et est aussi soluble dans les solutions aqueuses de bases fortes³⁰. Dans l'eau la solubilité du benzimidazole est de 2010 mg/l à 20°C³¹. Il est décrit dans la littérature comme une base faible³⁰. Cependant un pKa de 5,3 à 25°C rend bien compte que le 1H-benzimidazole est surtout acide, en tout cas suffisamment pour former des composés N-métalliques dans les solutions aqueuses alcalines³². Le LogP est de 1,32 pour le 1H-benzimidazole qui a un point de fusion de 170,5°C et un point d'ébullition supérieur à 360°C^{33, 34}.

II. PREPARATION CHIMIQUE DU 1H-BENZIMIDAZOLE ET DE SES DERIVES

Historiquement, les premiers benzimidazoles furent synthétisés par Hoebrecker en 1872 en réduisant le 2-nitro-4-méthylacétanilide en 2,5(ou 2,6)-diméthylbenzimidazole³⁵.

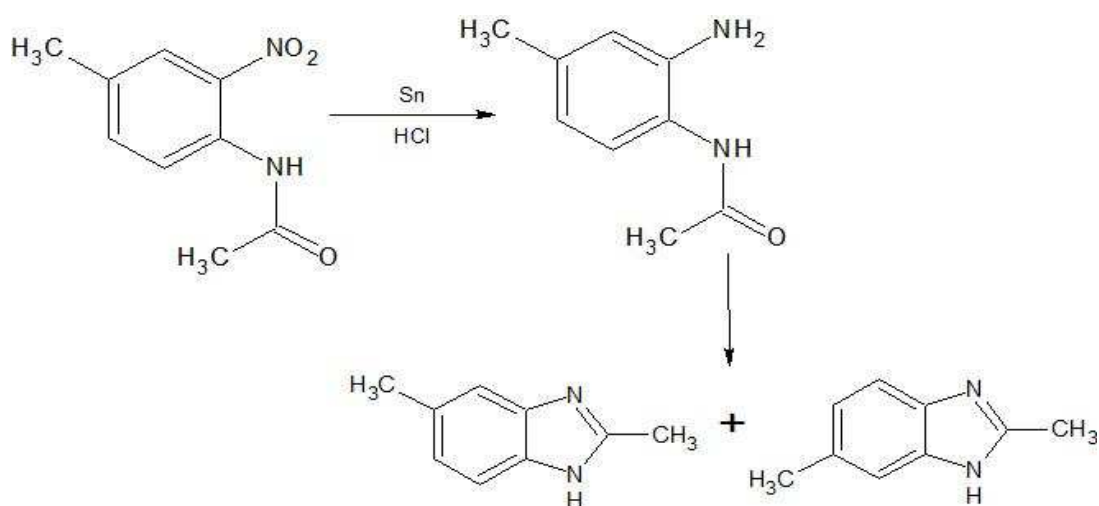


Schéma 1 : Synthèse du 2,5-diméthylbenzimidazole³⁵.

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

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

1. Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir des o-phénylènediamines

1.1. Réaction avec les acides carboxyliques

Cette voie de synthèse fut ouverte lorsque l'hétérocycle 1H-benzimidazole fut synthétisé en faisant réagir l'o-phénylènediamine avec l'acide formique³⁶. A la suite de cela, il a été d'usage de faire réagir les o-phénylènediamines avec des acides carboxyliques divers pour obtenir des benzimidazoles substitués en position 2³⁷. De même les o-phénylènediamines et leur dichlorhydrates réagissent avec divers dérivés d'acides carboxyliques tels que les anhydrides, les esters, les amides, les chlorures d'acyles pour donner les benzimidazoles correspondantes.



Schéma 2: Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir de l'o-phénylènediamine et des acides carboxyliques.

1.2. Réaction avec les aldéhydes

Sous des conditions oxydantes, les aldéhydes aromatiques réagissent bien avec les *o*-phénylènediamines pour donner les benzimidazoles substitués en position 2 correspondants³⁸.

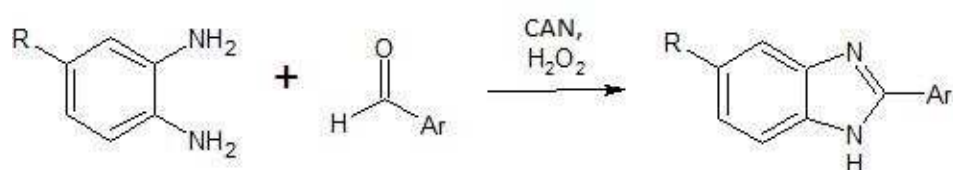


Schéma 3 :Synthèse des 2-arylbenzimidazoles à partir des dérivés de l'*o*-phénylènediamine et des aldéhydes aromatiques³⁸.

1.3. Réaction avec les nitriles

Un dérivé N-monométhylé de l'*o*-phénylènediamine réagit avec divers nitriles en présence de l'hydrure de sodium pour former dans le toluène des dérivés du 1-méthylbenzimidazole substitués en position deux³⁹.

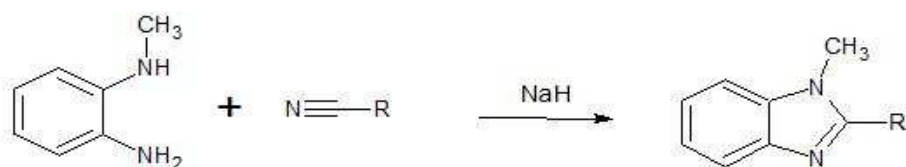


Schéma 4 :Synthèse des dérivés du 1-méthylbenzimidazole à partir du N-méthyl-*o*-phénylènediamine et des nitriles³⁹.

1.4. Réaction avec les lactones

Le valérolactone mis à reflux avec l'*o*-phénylènediamine donne un faible rendement de 1,2-(1-méthyltriméthylène) benzimidazole. La synthèse des benzimidazoles à partir des lactones est présentée par John B. Wright³⁵.

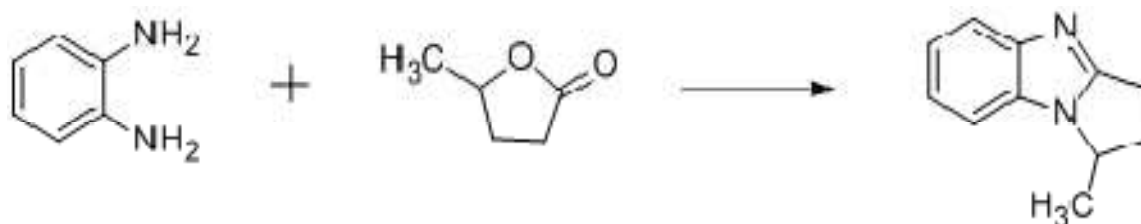


Schéma 5 : Synthèse du 1,2-(1-méthyltriméthylène) benzimidazole à partir de l'*o*-phénylènediamine et du valérolactone.

1.5. Réaction avec les cétones

Les investigations réalisées à ce propos révèlent que l'élimination directe d'un groupement alkyle et d'un hydrogène (sous forme de R-H) peut être envisagée à cause du gain de stabilisation par résonance lors de la conversion vers les benzimidazoles. John B. Wright présente la synthèse des benzimidazoles à partir des cétones dans sa publication sur la chimie des benzimidazoles³⁵.

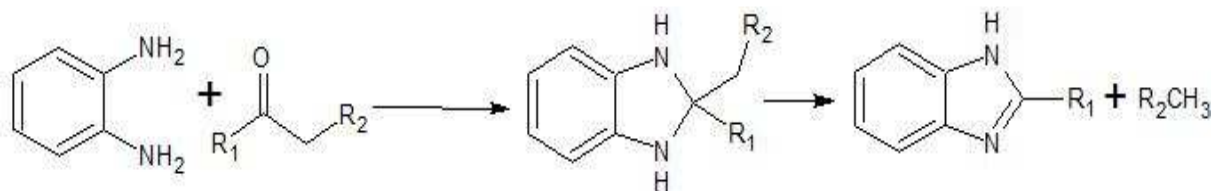


Schéma 6: Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir de l'*o*-phénylènediamine et des cétones.

1.6. Réaction avec les imino-éthers et imino-thioéthers

La synthèse des benzimidazoles à partir des imino-éthers ou imino-thioéthers et les *o*-phénylènediamines a été effectuée par King et Acheson^{40, 41}. Cette réaction fit suite à la préparation du 2-phénylbenzimidazole à partir de l'*o*-phénylènediamine et du benzimidate de méthyle par Wheeler⁴².

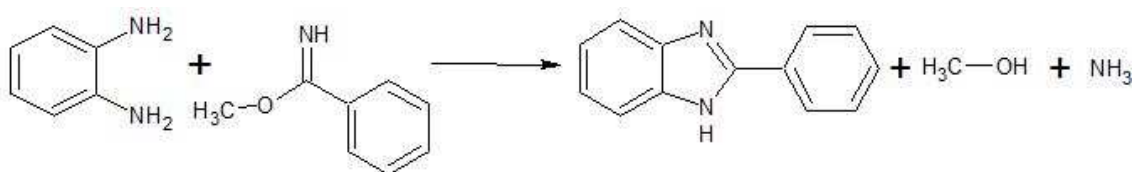


Schéma 7: Synthèse du 2-phényl-1H-benzimidazole à partir de l'*o*-phénylènediamine et du benzimidate de méthyle⁴².

1.7. Réaction avec les amidines et guanidines

Le diphenylformamidine donne le 1H-benzimidazole quand il est chauffé en présence d'*o*-phénylènediamine.

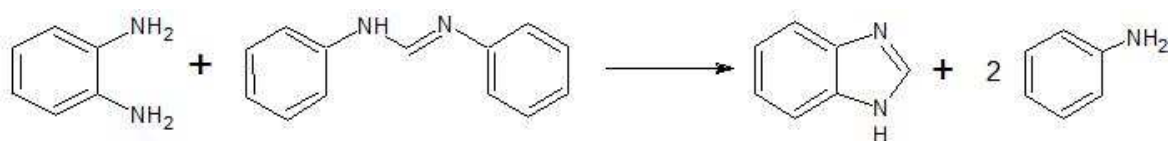
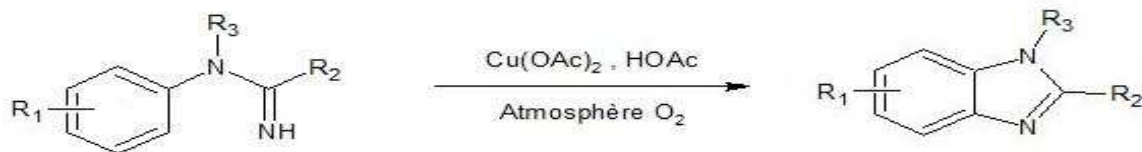


Schéma 8: Synthèse du benzimidazole à partir de l'*o*-phénylènediamine avec les amidines et guanidines.

G. Brasche et S.L. Buchwald ont publié en 2008 la synthèse des benzimidazoles à partir des amidines en présence de cuivre comme catalyseur⁴³. De même Li J. et son équipe

ont publié en 2014 les résultats d'une investigation théorique sur le mécanisme de la catalyse de cette réaction par les métaux de transition (Cuivre ou Palladium)⁴⁴.



$\text{R}_1 = \text{H, Me, CO}_2\text{tBu, OMe, Hal}$
 $\text{R}_2 = \text{phényle ortho substitué, tBu}$
 $\text{R}_3 = \text{H, Me}$

Schéma 9: Synthèse des dérivés du benzimidazole N-substitués à partir des dérivés de la phénylamidine⁴³.

1.8. Réaction avec le disulfure de carbone

La réaction fut souvent menée en chauffant les réactifs dans les solutions alcooliques sans ajouter des bases au mélange réactionnel ; on parvient ainsi au 2(3H)-benzimidazolethione⁴⁶.

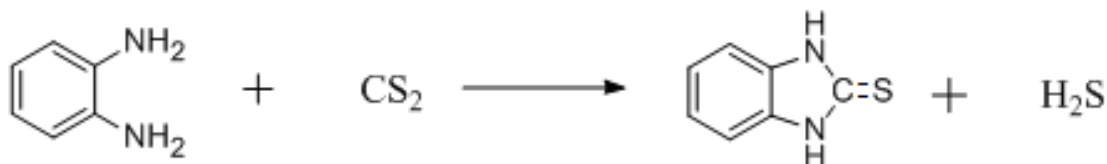


Schéma 10: Synthèse du 2(3H)-benzimidazolethione à partir de l'o-phénylènediamine et du disulfure de carbone⁴⁶.

1.9. Réaction avec le thiophosgène

Billeter et Steineront préparé le 2-mercaptobenzimidazole à partir de l'*o*-phénylènediamine et du thiophosgène dans le chloroforme⁴⁷.

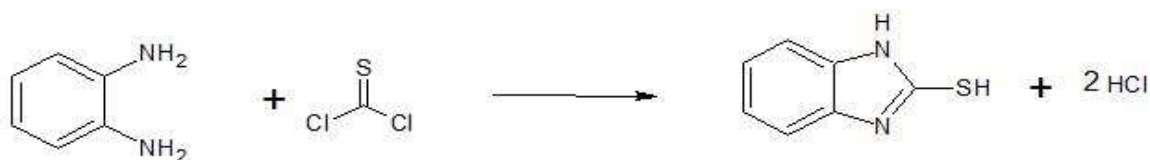


Schéma 11 : Synthèse du 2-mercaptobenzimidazole à partir de l'*o*-phénylènediamine et du thiophosgène⁴⁷.

1.10. Réaction avec le N,N'-diphénylcarbodiimide

Lorsque l'on mène la réaction entre l'*o*-phénylènediamine et des diarylcarbodiimides comme le N,N'-diphénylcarbodiimide, on obtient des 2-arylamino benzimidazoles comme le 2-phénylamino benzimidazole⁴⁸.

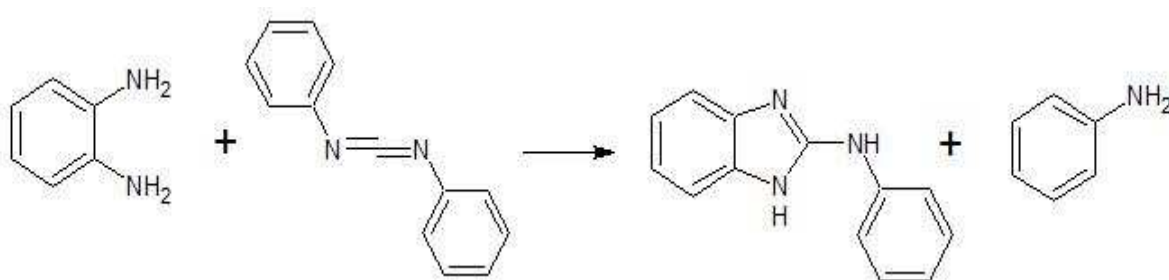


Schéma 12: Synthèse du 2-phénylamino benzimidazole à partir de l'*o*-phénylènediamine et du N,N'-diphénylcarbodiimide⁴⁸.

2. Synthèse des dérivés du benzimidazole-2-one à partir des uréides.

Les dérivés ortho-halogénés de la N-phénylurée donnent, par chauffage en milieu basique, des dérivés du benzimidazole-2-one ⁴⁵.

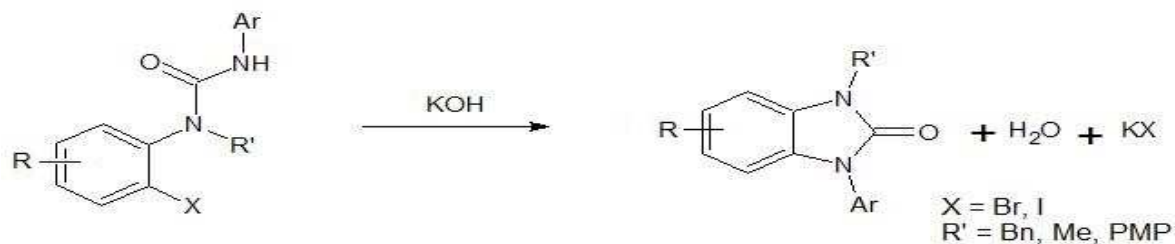


Schéma 13: Synthèse des dérivés du benzimidazole-2-one à partir de N-phénylurées ortho-halogénés ⁴⁵.

3. Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir des monoacyl- et diacyl-o-phénylènediamines

Les dérivés de l'o-phénylènediamine, N-monoacylés, donnent par simple chauffage, des benzimidazoles substitués en position 2. Les dérivés de l'o-phénylènediamine, N,N'-diacylés, sont aussi convertis en benzimidazoles mais avec des conditions de chauffage plus poussées⁴⁹.

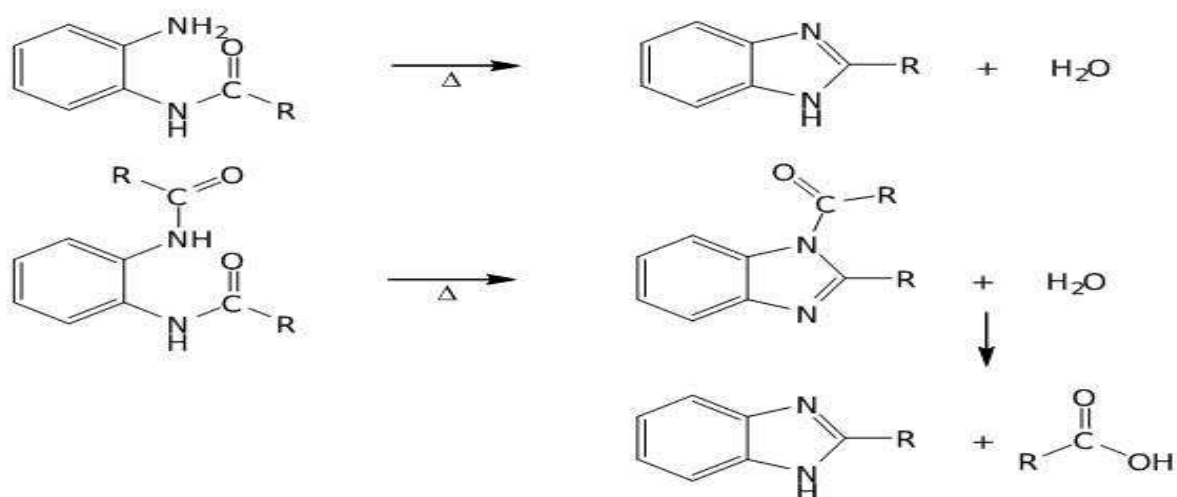


Schéma 14: Synthèse des 2-alkylbenzimidazoles à partir de l'o-phénylènediamine N-monoacylée ou N,N'-diacylée⁴⁹.

4. Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir des dérivés de l'ortho-nitroaniline et des aldéhydes.

La réaction entre les o-nitronanilines et les aldéhydes en présence d'un réducteur donne les benzimidazoles substitués en position deux⁵⁰.

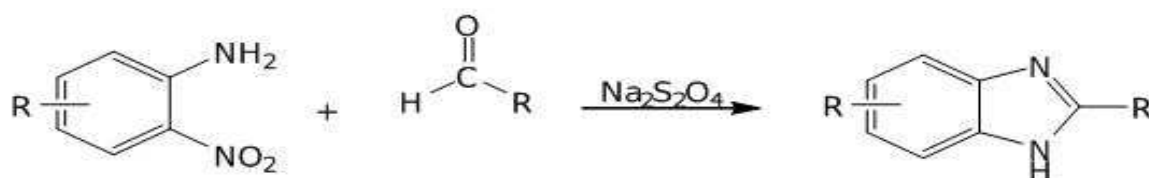


Schéma 15: Synthèse des dérivés du benzimidazole substitués en position 2 à partir de l'o-nitroaniline et des aldéhydes⁵⁰.

Les o-nitroanilines N-substituées donnent les benzimidazoles substitués en positions 1 et 2 par réaction avec les aldéhydes sous des conditions réductrices⁵⁰.

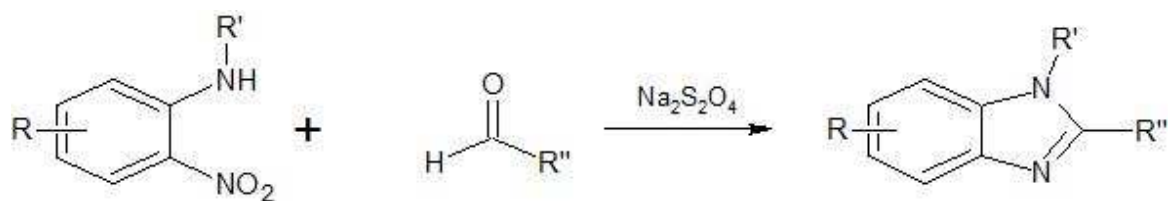


Schéma 16: Synthèse des dérivés du benzimidazole substitués en positions 1 et 2, sous des conditions réductrices, à partir des dérivés d'o-nitroaniline N-substituée et des aldéhydes ⁵⁰.

A partir des o-nitroanilines N-acylées, on obtient aussi, sous conditions réductrices, les benzimidazoles correspondants. Par exemple, le N-méthyl-2-nitro-4-méthylacétanilide permet d'obtenir le 1,2,5-triméthylbenzimidazole.

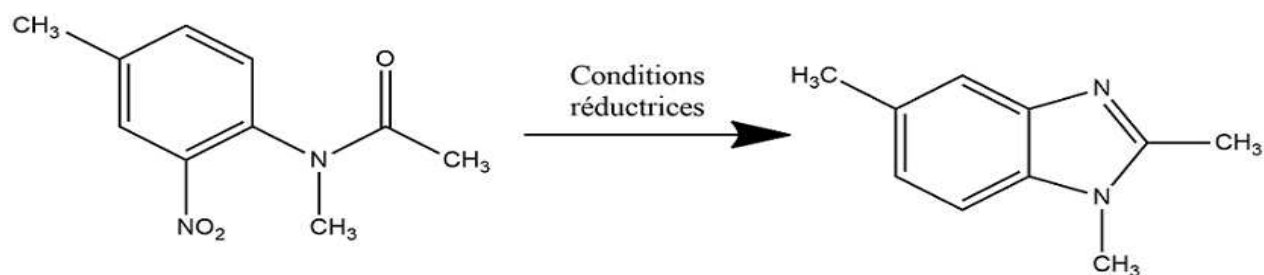


Schéma 17: Synthèse du 1,2,5-triméthylbenzimidazole à partir du N-méthyl-2-nitro-4-méthylacétanilide.

5. Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir des phényluréthanes

La préparation du 2(3H)-benzimidazolone est effectuée par chauffage de l'o-aminophényluréthane au-delà de son point de fusion ³⁵.

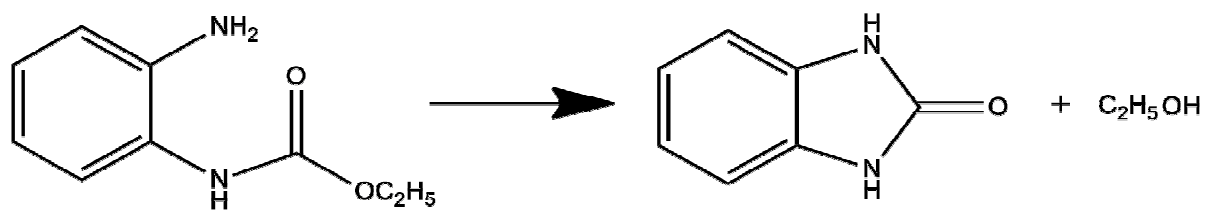


Schéma 18: Synthèse du 2(3H)-benzimidazolone à partir de l'*o*-aminophényluréthane³⁵.

6. Synthèse des dérivés du benzimidazole à partir des diazoïques dérivés de l'*o*-phénylènediamine (composés *o*-phénylène aminoazoïques)

Les composés *o*-phénylèneaminoazoïques réagissent normalement avec les aldéhydes afin de former des bases de Schiff. Cependant ces bases de Schiff donnent à travers une isomérisation et cyclisation dans l'acide acétique bouillant des *N*-arylamino benzimidazoles⁵¹.

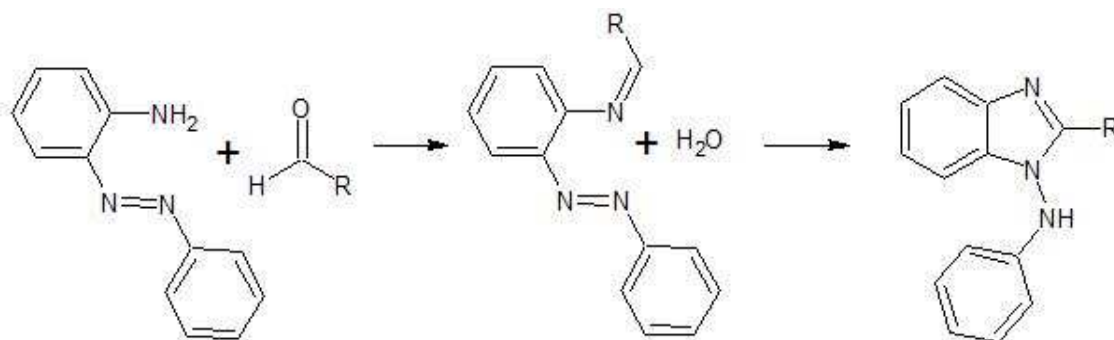


Schéma 19: Synthèse des *N*-phénylamino benzimidazoles substitués en position 2 à partir des composés *o*-phénylèneaminoazoïques⁵¹.

7. Autres méthodes de synthèse des dérivés du benzimidazole

La synthèse des 2-arylbenzimidazoles peut se faire directement à partir de l'aniline et des aldéhydes aromatiques. Cette réaction est catalysée par le cuivre (I) et nécessite le traitement de l'imine intermédiaire par l'azoture de triméthylsilyle en présence d'hydroperoxyde de tert-butyle⁵².

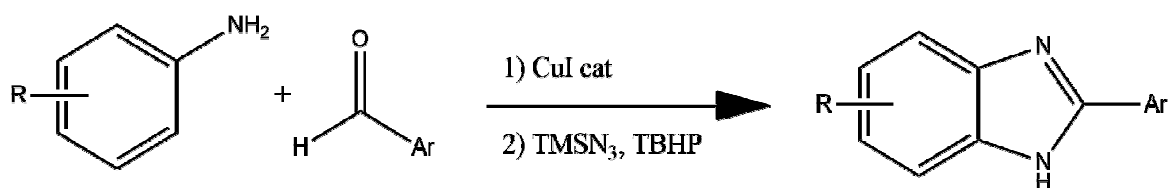


Schéma 20: Synthèse des 2-arylbenzimidazoles à partir de l'aniline et des aldéhydes⁵².

Les 2-arylbenzimidazoles peuvent aussi être synthétisés à partir de l'ortho-nitroaniline et des arylméthylamines. Cette réaction est catalysée par le chlorure de fer (III)⁵³.

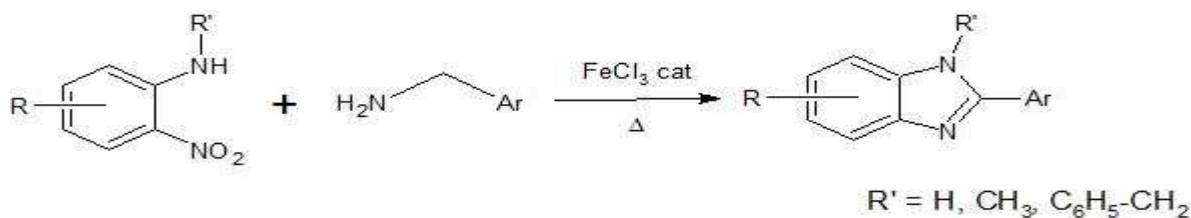


Schéma 21: Synthèse des 2-arylbenzimidazoles à partir de l'ortho-nitroaniline et des arylméthylamines⁵³.

Les 2-aryl-1-benzylbenzimidazoles peuvent être directement synthétisés à partir des arylhydrazones en présence de triflate de cuivre (II)⁵⁴.

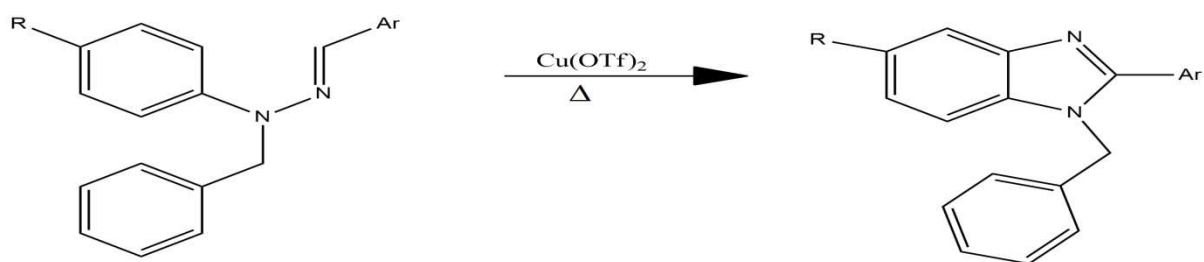


Schéma 22: Synthèse des 2-aryl-1-benzylbenzimidazoles à partir des arylhydrazones⁵⁴.

La synthèse des benzimidazoles en présence de catalyseurs est de plus en plus courante mais l'utilisation de nouveaux procédés comme les micro-ondes est aussi une alternative efficace. La synthèse des dérivés du benzimidazole substitués en position 2 est effectuée sous micro-ondes en présence de l'acide d'aluminium méthanesulfonique⁵⁵.

III. REACTIVITE CHIMIQUE DES BENZIMIDAZOLES

Le noyau benzimidazole est doué d'une grande stabilité. Le benzimidazole n'est pas affecté par l'acide sulfurique concentré, l'acide chlorhydrique concentré à chaud ni par les bases. Toutefois, les acides protonnent le benzimidazole en position 1 ou 3. Les benzimidazoles donnent ainsi des monochlorhydrates, mononitrates, monopicates ou monoacétates correspondants. L'oxydation défait le noyau benzénique du benzimidazole uniquement sous des conditions drastiques. Le benzimidazole est aussi très résistant à la réduction mais cela n'exclut pas la préparation de tétrahydro et hexahydrobenzimidazoles par réduction catalytique⁵⁶.

1. Les N-alkylations et N-acylations

La réaction du benzimidazole avec les halogénures d'alkyle donne les 1-alkylbenzimidazoles correspondants⁵⁷.

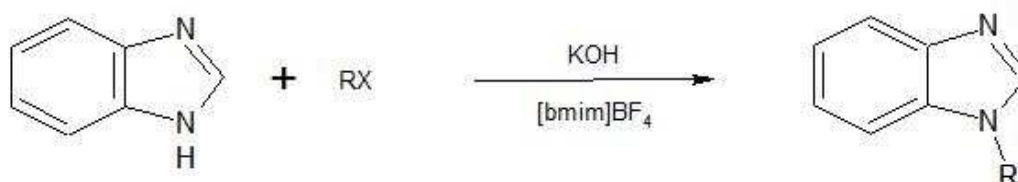


Schéma 23: Réaction de N-alkylation des benzimidazoles⁵⁷.

Dans le Central European Journal of Chemistry, G. Roman rapporte la N-alkylation de benzimidazoles par réaction avec des bases de Mannich cétoniques. C'est une véritable réaction de transamination⁵⁸.

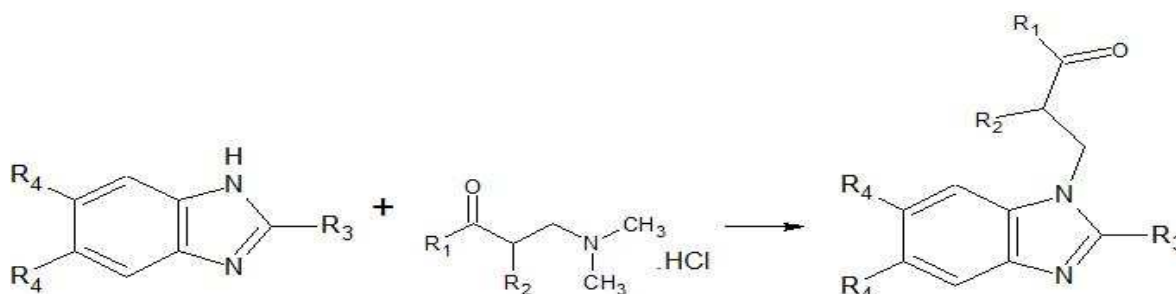


Schéma 24: Réaction de N-alkylation des benzimidazoles par transamination⁵⁸.

Les benzimidazoles peuvent subir aussi des réactions de N-acylation. Ils peuvent réagir avec les réactifs de Grignard et aussi les métaux. Avec les réactifs de Grignard, les benzimidazoles ont acquis l'utilité comme intermédiaires de synthèse de cétones⁵⁹. Le

benzimidazole forme aussi des bases de Mannich en réagissant avec le formaldéhyde et diverses amines primaires ou secondaires⁶⁰⁻⁶³.

2. Halogénéation des benzimidazoles

Le traitement du 2,5 (ou 2,6)-diméthyl-1H-benzimidazole en solution aqueuse acide par une solution saturée d'hypochlorite de calcium entre 0-5°C, donne du 1-chloro-2,5 (ou 2,6)-diméthyl-1H-benzimidazole. Cette liaison N-chloro est labile. Le benzimidazole initial peut être régénéré par traitement avec de l'acide chlorhydrique. Lorsqu'on met le composé N-chloré à reflux dans le benzène, on aboutit à un chloro-benzimidazole dans lequel l'halogène est solidement fixé sur le noyau benzénique. Un mécanisme probable serait la substitution électrophile aromatique intramoléculaire d'un hydrogène de la partie benzénique par le chlore. L'hydrogène substitué est donc capté par l'amidure. Le chloro-diméthyl-benzimidazole ainsi réarrangé peut être sujet aux mêmes séquences de réactions conduisant au dichloro-diméthyl-benzimidazole. Le procédé peut être repris jusqu'à occupation de toutes les positions disponibles sur le cycle benzénique du benzimidazole. Le trichloro-diméthyl-benzimidazole résultant peut encore être chloré par l'hypochlorite de calcium afin de donner un dérivé N-chloré dont la liaison est plutôt ferme comparée au premier dérivé N-chloré obtenu par ce procédé. Le traitement par l'acide chlorhydrique permet toujours de régénérer le 4, 6, 7-trichloro-2,5-diméthyl-1H-benzimidazole⁶⁴.

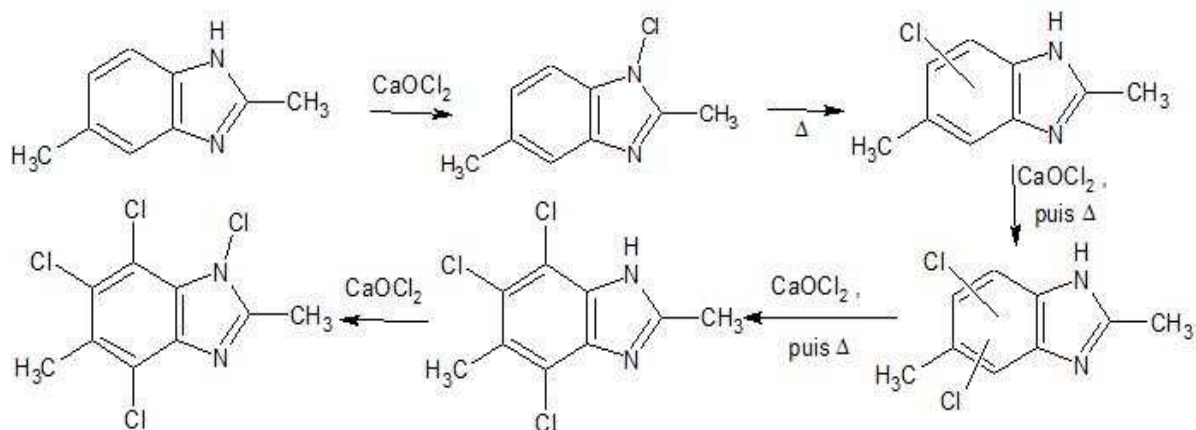


Schéma 25: N- chloration puis chloration quasi-totale du 2,5 ou (2,6)-diméthylbenzimidazole⁶⁴.

3. Substitution nucléophile en position 2 du benzimidazole

Il y a de ces réactions qui engagent l'effet de la position 2 du noyau benzimidazole. Le noyau benzimidazole à cause de son pouvoir électroattracteur rend la position 2 déficitaire en électrons, ce qui lui implémente une charge partielle positive. Cette électro-déficience permet des substitutions nucléophiles aromatiques en position 2 du benzimidazole. C'est ainsi que le 1-benzyl-1H-benzimidazole traité avec l'amidure de sodium donne le 1-benzyl-2-amino-1H-benzimidazole. Il y a ici substitution nucléophile de l'hydrogène : réaction de Chichibabin⁴⁸. Par ailleurs, les 2-méthylbenzimidazoles se prêtent à des réactions de condensation avec divers aldéhydes aromatiques⁶⁵.

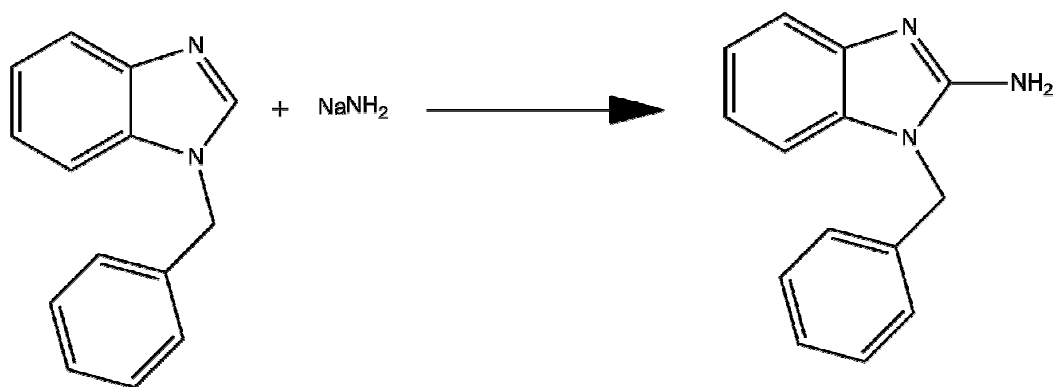


Schéma 26: Substitution nucléophile de l'hydrogène en position 2 du benzimidazole ⁴⁰.

4. La Nitration

Les benzimidazoles peuvent subir des réactions de nitration sous l'effet du réactif de nitration (mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique). Le benzimidazole est nitré en position 5. Ceci est aussi vrai pour le 2-méthylbenzimidazole cependant les dérivés 5-nitro et 2-méthyl-5-nitrobenzimidazole sont, eux, nitrés ensuite en position six⁶⁶.

CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons vu que le benzimidazole est un composé amphotère et qui peut être étudié par les techniques spectrométriques classiques. La synthèse du benzimidazole et de ses dérivés consiste en la réaction d'un dérivé de l'o-phénylènediamine avec un composé carbonyle ou un équivalent chimique de ce dernier. Les variations de cette synthèse sont induites par des modifications au niveau de chacun des deux partenaires. La réactivité des dérivés du benzimidazole consiste surtout en des réactions de N-alkylation sur N1 ou N3, des substitutions électrophiles aromatiques sur le cycle benzénique et la substitution nucléophile aromatique sur C2 de l'imidazole. Forts de cette riche réactivité, les benzimidazoles peuvent présenter diverses variations structurales garantes de la variabilité de leurs effets pharmacologiques. C'est ce qui fera l'objet de notre prochain chapitre.

CHAPITRE II : ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU 1H-BENZIMIDAZOLE ET DE SES DERIVES

INTRODUCTION

Le benzimidazole est un hétérocycle bien polyvalent doué de multiples activités. Il est bien d'ajouter que le benzimidazole a une analogie de type bioisostérie avec les bases azotées puriques, ce qui lui permet d'interagir dans certains cas dans les systèmes de variation et de conservation impliquant les acides nucléiques chez les agents pathogènes. Plusieurs publications font état des effets anthelminthique, antifongique, antibactérien, antiviral, antiprotozoaire, anti-inflammatoire et analgésique des benzimidazoles.

I. EFFET ANTHELMINTHIQUE DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE

Les travaux de Lacey en 1988, montrent que les benzimidazoles sont des antimitotiques qui détruisent le réseau de microtubules du parasite sans affecter celui de l'hôte expliquant ainsi l'effet ovicide des benzimidazoles⁶⁷. Clemons et Sisler en 1971 sur des levures, puis Borgers et De Nollin en 1975 sur des cellules de *ascaris suum* en présence du mébendazole ont dévoilé les benzimidazoles comme inhibiteurs de la synthèse des microtubules⁶⁸. R. A. Quinlan et son équipe ont travaillé sur le carbendazime (1*H*-benzimidazole-2-ylcarbamate de méthyle) et ont suggéré qu'il agirait par inhibition de la polymérisation des microtubules de *saccharomyces cerevisiae*⁶⁹.

Les benzimidazoles se fixent sur le pôle positif de la bêta-tubuline et bloquent la polymérisation du microtubule ce qui diminue sa longueur et entraîne la destruction du réseau. Cette liaison dépend de la température. Les benzimidazoles se lient à la tubuline des nématodes avec une grande affinité à 37°C, alors que la température optimale de cette liaison chez les mammifères est de 4°C^{70, 71}.

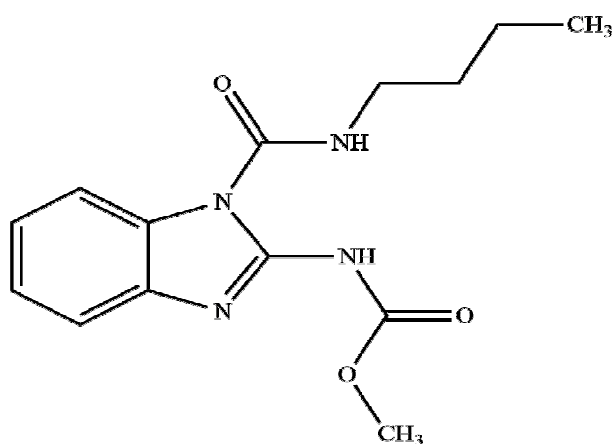
II. EFFET ANTIFONGIQUE DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE

Relatons cette activité en parlant des représentants historiques du benzimidazole concernés : Le benomyl, le carbendazime et le thiabendazole.

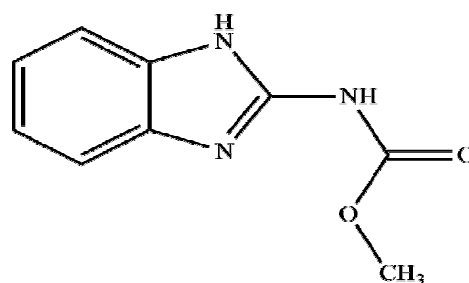
Le benomyl, introduit pour la première fois par E.I du Pont de Nemours et *al.*, a été utilisé comme fongicide afin de protéger les plantes contre toutes sortes de champignons phytopathogènes. Son métabolite, le carbendazime est aussi un fongicide et ces produits sont utilisés comme pesticides sous forme de poudre mouillable. Le benomyl est retrouvé sous le nom de spécialité de Benlate*⁹.

Le thiabendazole, un autre dérivé du benzimidazole essentiellement utilisé comme anthelminthique depuis 1962, fut introduit en 1968 par Merck et *al.* comme pesticide antifongique. Il est formulé sous forme de poudres mouillables, suspensions et formes pour fumigations⁹.

C'est toujours par une fixation au niveau de la tubuline que ces benzimidazoles antifongiques exercent leurs effets. Les travaux de R. A. Quinlan et son équipe sur le carbendazime ont suggéré comme mentionné précédemment ce mécanisme sur *saccharomyces cerevisiae*⁶⁹.



benomyl



carbendazime

III. EFFET ANTIBACTERIEN DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE

Certains dérivés du benzimidazole possèdent des activités antibactériennes qui pourraient être améliorées moyennant quelques opérations plus poussées de drug design. C'est le cas des dérivés azétidin-2-ones du benzimidazole ; le cycle azétidin-2-one étant un lactame destiné à mimer les β -lactamines. Ces dérivés furent synthétisés par Noolvi M. et *al.*, et certains se sont révélés actifs contre *staphylococcus aureus*, *bacillus pumilus*, *pseudomonas aeruginosa* et *escherichia coli*⁸.

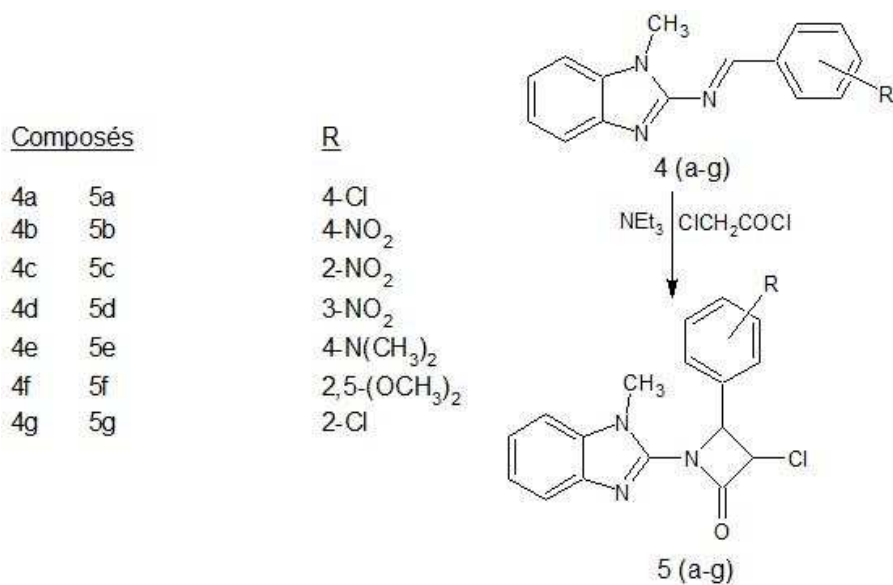
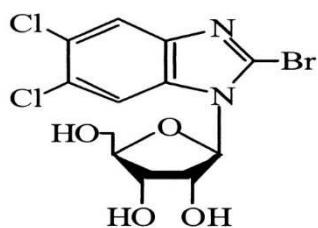


Schéma 27: Dérivés azétidin-2-ones du benzimidazole synthétisés par Noolvi M. et al. (2014).

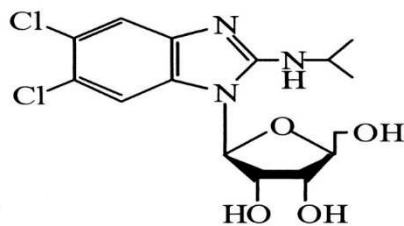
Les composés 4a, 4b, 5a, 5b, 5g ont montré de bonnes activités antibactériennes contre les souches bactériennes testées⁸.

IV. EFFET ANTIVIRAL DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE

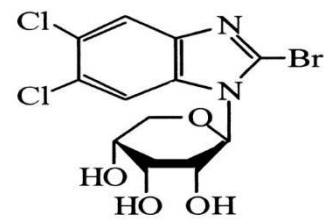
L'exemple le plus illustratif ici est le cas des benzimidazoles ribonucléosides. Ce sont des composés qui exploitent la bioisostérie des benzimidazoles aux purines pour donc arborer des activités antivirales. Les travaux de Williams S.L. et *al.* ont porté sur ces benzimidazoles qui ont démontré des activités anti-CMV et anti-EBV. Le maribavir en est un exemple particulier entré en essais cliniques⁷.



BDCRB



1263W94



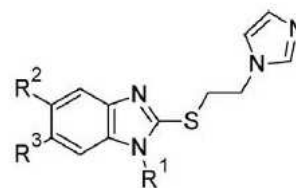
275175X

Benzimidazoles ribonucléosides obtenus par Williams S.L. et al. (2003)

V. EFFET ANTIPROTOZAIRE DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE

Nous savons déjà que le benzimidazole est une extension du modèle largement connu de l'imidazole. Les dérivés de l'imidazole sont de puissants antiprotozoaires que l'on utilise dans les cas d'amibiase, trichomonase, giardiase et plusieurs autres affections dues aux protozoaires. Ainsi le métronidazole (Flagyl*), l'ornidazole (Tibéral*), le tinidazole (Fasigyne*), le secnidazole (Flagentyl*) sont des 5-nitroimidazoles hautement efficaces dans les protozooses. Il devient évident que préparer des dérivés du benzimidazole à activité antiprotozoaire est une initiative logique. Les travaux de Villanueva J. P. et *al.* ont abouti sur de tels dérivés du benzimidazole qui se sont montrés plus actifs que le métronidazole et l'albendazole sur *entamoeba histolytica*, *trichomonas vaginalis*, et *giardia intestinalis* avec des CI_{50} submicromolaires¹³.

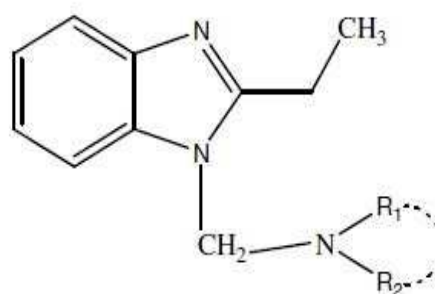
	R ₁	R ₂	R ₃
35	H	H	H
36	H	Cl	H
37	H	Cl	Cl
38	CH ₃	H	H
39	CH ₃	H	Cl
40	CH ₃	Cl	H
41	CH ₃	Cl	Cl
42	H	COOCH ₃	H
43	H	COOCH ₃	Cl
44	CH ₃	H	COOCH ₃
45	CH ₃	Cl	COOCH ₃
46	CH ₃	COOCH ₃	H
47	CH ₃	COOCH ₃	Cl
48	H	OCH ₂ CH ₃	H
49	H	OCH ₂ CH ₃	Cl
50	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃
51	CH ₃	Cl	OCH ₂ CH ₃
52	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H
53	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	Cl
Metronidazole			
Albendazole			



Structure des dérivés du benzimidazole à activité antiprotozoaire. Villanueva J. P. et al. (2013)¹³.

VI. EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE ET ANALGESIQUE DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE

En partant du 2-éthylbenzimidazole, du formaldéhyde et de diverses amines primaires ou secondaires, Mariappan G. et *al.* ont synthétisé des bases de Mannich de benzimidazole qui furent testés pour l'activité anti-inflammatoire en comparaison à l'aspirine et pour l'activité analgésique en comparaison à la pentazocine.



Composé	-NR ₁ R ₂	Composé	-NR ₁ R ₂
1	diéthylamino	6	3-chloroanilino
2	piperidino	7	2,3-dichloroanilino
3	morpholino	8	3,4-dichloroanilino
4	diéthanolamino	9	4-fluoroanilino
5	2-chloroanilino	10	4-bromoanilino

Bases de Mannich du 2-éthylbenzimidazole. Mariappan G. et al. (2011)¹².

Les composés 1, 2, 8, 9 et 10 ont manifesté des activités anti-inflammatoires tandis que les composés 2, 4, 6 et 8 sont de potentiels analgésiques ¹².

VII. AUTRES EFFETS DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE

A part l'activité antiparasitaire qui a initié l'intérêt porté aux benzimidazoles, la thérapeutique les emploie comme antihistaminiques H₁ (mizolastine, émedastine, bilastine), comme inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal (oméprazole, ésoméprazole, lanzoprazole, pantoprazole...), comme antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II dans le traitement de l'hypertension artérielle (candesartan, telmisartan). L'arsenal thérapeutique s'est encore enrichi par des dérivés du benzimidazole comme le dabigatran (anticoagulant oral, inhibiteur direct de la thrombine), le rivoglitazone (antidiabétique oral), le maribavir (antiviral).

CONCLUSION

Au vu de ce qui précède, nous pouvons conclure que les dérivés du benzimidazole, obtenus principalement à partir des dérivés de l'ortho-phénylènediamine émergent comme motifs de synthèse de nouvelles molécules bioactives, par la variété de leurs activités. Les voies de synthèse des dérivés du benzimidazole sont nombreuses et les conditions variées d'obtention permettent une flexibilité selon le type de dérivé final qu'on veut atteindre. Certains dérivés du benzimidazole participent déjà à l'arsenal thérapeutique. Ils feront l'objet du prochain chapitre où nous traiterons de leur obtention et de leurs usages.

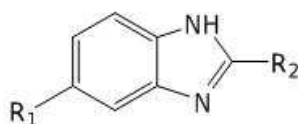
CHAPITRE III : IMPLICATION DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE EN THERAPEUTIQUE

INTRODUCTION

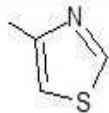
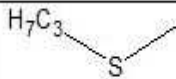
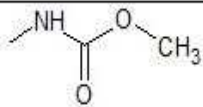
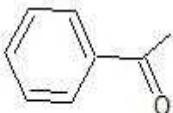
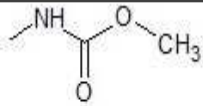
Comme mentionné dans le précédent chapitre, certains dérivés du benzimidazole sont déjà membres actifs de l'arsenal thérapeutique et ce depuis la découverte des premiers benzimidazoles antiparasitaires. Dans les lignes qui suivront nous présenterons de manière non exhaustive des représentants du benzimidazole dans l'arsenal thérapeutique en les subdivisant selon le type d'activité. Pour chaque représentant nous évoquerons dans la mesure du possible une réaction de synthèse, l'activité biologique et l'utilisation puis nous finirons par un commentaire sur les limites d'utilisation.

I. LES BENZIMIDAZOLES ANTHELMINTHIQUES

1. Structures générales, D.C.I. et spécialités



Structure générale des benzimidazoles anthelminthiques.

R ₁	R ₂	D.C.I. ET SPECIALITES
H-		TIABENDAZOLE : MINTEZOL*, TIBENZOLE* Comprimés à 100 mg et suspension buvable.
		ALBENDAZOLE : AZOLE*, ZENTEL* Comprimés à 200 mg et 400 mg et suspension buvable.
		MEBENDAZOLE : VERMOX*, OXITOVER*, MEBIZOLE*, SUFIL* Comprimés à 100 mg et 500 mg, suspension buvable.

Principaux benzimidazoles antiparasitaires⁷²

2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des benzimidazoles anthelminthiques a été présenté plus tôt dans la rubrique traitant des propriétés biologiques des dérivés du benzimidazole. Il s'agit essentiellement d'une action inhibitrice sur la β -tubuline des parasites conduisant à l'échec de l'élongation du réseau.

3. Le thiabendazole

3.1. Séquence de synthèse

La synthèse du thiabendazole est conduite en présence d'acide L-ascorbique dans une voie de synthèse qui ne diffère en rien des voies présentées dans les chapitres précédents⁷³. Elle se fait à partir du 1,3-thiazole-4-carbonitrile et de l'ortho-phénylènediamine.

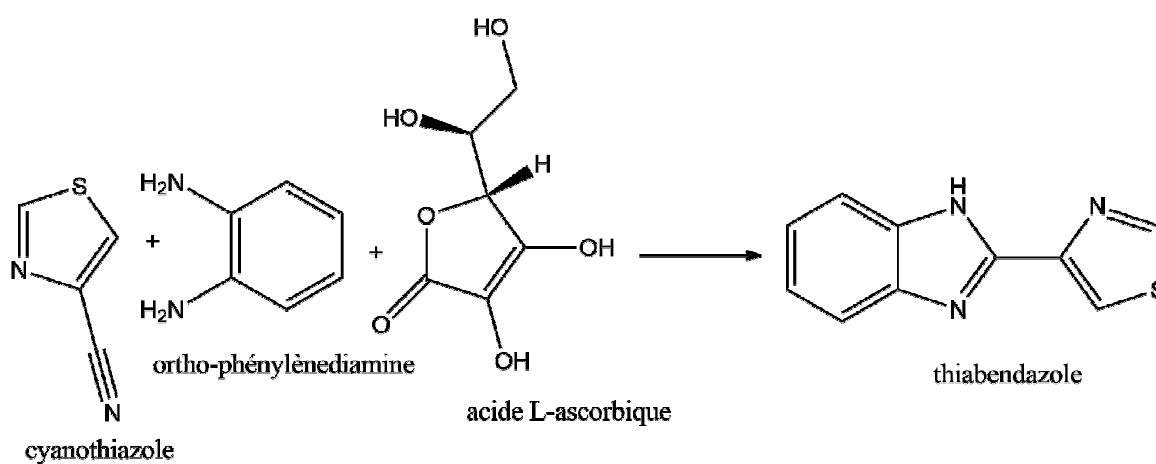


Schéma 28: Schéma de synthèse du thiabendazole ⁷³.

3.2. Indications et utilisations

Le thiabendazole était indiqué principalement dans l'infestation par *strongyloides stercolaris* et dans les cas de larva migrans cutané. Il serait utile contre *capillaria philippinensis* et contre des espèces de *trichostrongylus*⁷⁴.

3.3. Limites d'utilisation

3.3.1. Effets indésirables

Les effets indésirables courants incluent des nausées, vomissements, maux de tête, vertiges et douleurs abdominales⁷⁴. D'importants cas d'ictères cholestatiques ont sonné le glas du thiabendazole et ont tracé progressivement sa route vers les médicaments de « seconde zone ». Il n'est plus très utilisé⁷⁵⁻⁸⁸.

3.3.2. Contre-indications

Le thiabendazole est contre-indiqué chez la femme enceinte⁷². C'est aussi un inhibiteur potentiel du cytochrome P450, ce qui compromettrait son association avec les médicaments substrats de cette enzyme⁷⁴.

3.3.3. Limites d'action pharmacologique

Contrairement à ses voisins, le thiabendazole est bien absorbé et s'élimine majoritairement dans les urines sous forme de glucuronides conjugués ou sulfates du 5-hydroxythiabendazole, assurément son métabolite⁷⁴.

4. L'albendazole

4.1. Séquence de synthèse

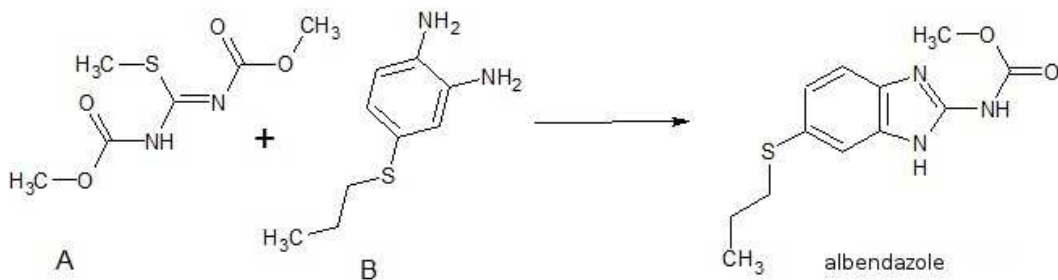


Schéma 29: Schéma de synthèse de l'albendazole ⁸⁹.

A = N,N'-Bis-(methoxycarbonyl)-S-méthyl-isothiourée

B = 4-propylthio-ortho-phénylènediamine

4.2. Indications et utilisations

L'albendazole est utilisé dans les cestodoses et nématodoses intestinales. Ainsi, d'après le Vidal, on lui trouve comme indications principales, le traitement de : l'oxyurose

(*enterobius vermicularis*), l'ascaridiose (*ascaris lumbricoïdes*), l'ankylostomose (*ancylostoma duodenale*, *necator americanus*), la trichocéphalose (*trichuris trichiura*), l'anguillulose (*strongyloïdes stercoralis*), le taeniasis (*taenia saginata*, *taenia solium* : le traitement par l'albendazole dans ce cadre ne doit être envisagé qu'en cas de parasitoses associées sensibles à l'albendazole), les giardioses (*giardia intestinalis*, *giardia duodenalis*) de l'enfant, la trichinellose (*trichinella spiralis*)⁹⁰. L'OMS indique, dans ses fiches modèles à l'intention des praticiens, l'albendazole dans le traitement des infestations à *echinococcus multilocularis* ou à *echinococcus granulosus* avant opération ou celles non opérables et aussi dans le traitement de la cysticercose cérébrale⁹¹.

4.3. Limites d'utilisation

4.3.1. Effets indésirables

Il n'y a pas ici de quoi s'alarmer à propos de l'albendazole. Des troubles digestifs et céphalées passagères ont été signalés. Une augmentation réversible des enzymes hépatiques et une baisse réversible de la numération des globules blancs peuvent survenir. Rarement, on a rapporté des rashs cutanés, de la fièvre ou une alopécie chez certains patients⁹¹.

4.3.2. Contre-indications

L'albendazole a montré des effets tératogènes et embryotoxiques chez le rat et le lapin, ce qui entraîne une contre-indication absolue chez la femme enceinte ou chez toute femme en âge de procréer en l'absence d'une mesure efficace de contraception. On trouve ici une limite de l'albendazole⁹¹.

4.3.3. Limites d'action pharmacologique

L'albendazole a généralement une activité anthelminthique intra-intestinale ⁹². Cependant, une molécule avec une telle activité est attendue aussi dans les cas où l'on a affaire à des parasites intra-tissulaires. On attend d'elle qu'elle soit donc absorbée convenablement puis, qu'elle se distribue convenablement dans les territoires habituels où se trouvent les parasites tissulaires. Les données pharmacocinétiques montrent que l'albendazole est trop faiblement absorbé et que la majeure partie de la dose orale administrée reste dans le tractus gastro-intestinal. On explique sa faible absorption par sa faible solubilité dans l'eau. Toutefois, une administration concomitante avec un repas riche en lipides favorise l'absorption de l'albendazole qui est rapidement convertie en sulfoxyde d'albendazole qui est son premier métabolite et qui est réellement actif dans les cas de localisation tissulaire des parasites^{92, 93}. Pendant que l'albendazole a une demi-vie plasmatique de 3,5 heures, son métabolite sulfoxyde a une demi-vie de 8,5 heures. L'élimination se fait principalement par la bile avec une trop faible proportion qui s'élimine par les urines⁹².

5. Le mébendazole

5.1. Séquence de synthèse

La synthèse du mébendazole, passe par un dérivé diaminé de la benzophénone ⁹⁴.

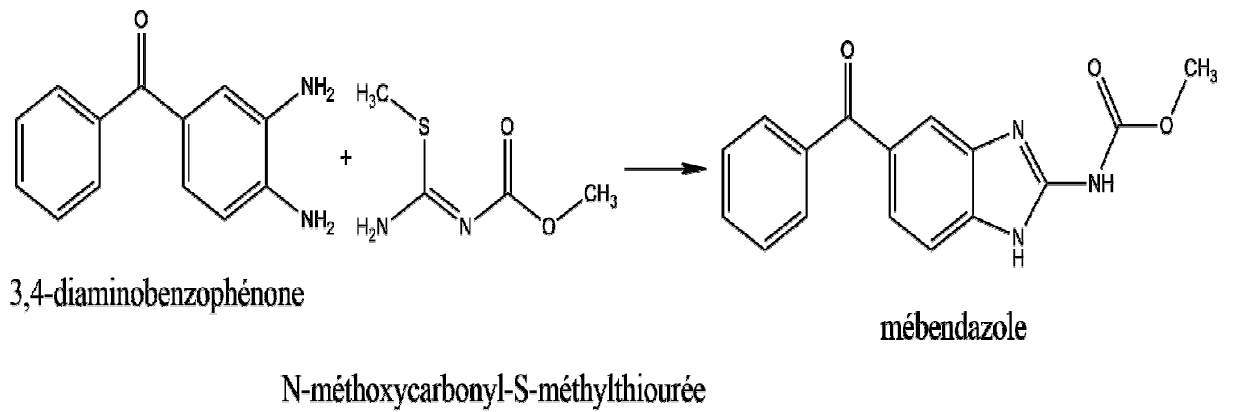


Schéma 30: Schéma de synthèse du mébendazole⁹⁴.

5.2. Indications et utilisations

Le mébendazole a pratiquement les mêmes indications que l'albendazole. On l'utilise ainsi dans le traitement des ascaridioses, de l'oxyurose⁹⁵⁻⁹⁷, les filarioses telles que la mansonellose (*mansonella perstans*), l'onchocercose due à *onchocerca volvulus*⁹⁷⁻¹⁰⁰, la dracunculose (*dracunculus medinensis*)⁹⁷, les ankylostomoses⁹⁵⁻⁹⁷, la toxocarose (*toxocara cati*, *toxocara canis*), la trichinellose^{95, 97}, la trichostrongylose (*trichostrongylus*)⁹⁷, la trichocéphalose^{95, 96}, la capillariose (*capillaria philippinensis*)⁹⁷, le teniasis, l'hydatidose⁹⁵⁻⁹⁷, la giardiose^{95, 97, 101}.

5.3. Limites d'utilisation

5.3.1. Effets indésirables

La prise du mébendazole est associée parfois, de façon passagère, à des troubles digestifs et à des céphalées⁹¹.

5.3.2. Contre-indications

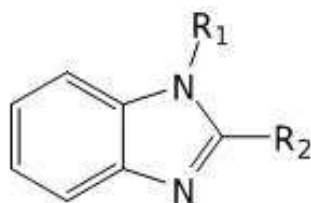
Comme son voisin précédent, le mébendazole est contre-indiqué chez la femme enceinte ou chez toute femme en âge de procréer en l'absence de mesure efficace de contraception. C'est un médicament tératogène⁹¹.

5.3.3. Limites d'action pharmacologique

Sur ce plan, le mébendazole partage les mêmes défauts que l'albendazole. Le mébendazole est faiblement absorbé ⁹³. Sa faible solubilité et son important effet de premier passage hépatique sont responsables d'une faible biodisponibilité¹⁰². L'absorption du mébendazole est aussi améliorée par les repas riches en lipides. La demi-vie plasmatique du mébendazole qui est de l'ordre de 2 à 9 heures peut augmenter exagérément en cas de troubles fonctionnels hépatiques. L'élimination se fait en grande partie sous forme inchangée dans les selles ⁹¹.

II. LES BENZIMIDAZOLES ANTIHISTAMINIQUES H₁

1. Structures générales, D.C.I et spécialités



Structure générale des benzimidazoles antihistaminiques.

R1	R2	D.C.I ET SPECIALITES
		MIZOLASTINE MIZOLLEN* Comprimés à 10 mg
		EMEDASTINE EMADINE* Collyre
		BILASTINE BILASKA* Comprimés à 20 mg

Principaux dérivés du benzimidazole à activité antihistaminique H₁.

2. Mécanisme d'action

Les trois produits présentés dans ce tableau répondent au même mécanisme, à savoir un antagonisme sélectif des récepteurs H₁ périphériques de l'histamine ; les effets

périphériques de l'histamine étant directement responsables des manifestations de l'allergie¹⁰³⁻¹⁰⁵. Il est édifiant de noter que l'activité antihistaminique présentée pour ces dérivés n'est pas exclusivement tributaire de l'hétérocycle benzimidazole. C'est surtout par leurs similitudes structurales avec des antihistaminiques classiques dont les relations structure-activité ont déjà été élucidées, que ces dérivés peuvent arborer ce type d'activité. Ce sont donc des analogues lointains des structures classiques (pipéraziniques et isostères) renfermant l'activité antihistaminique H₁⁷².

3. La mizolastine

3.1. Séquence de synthèse

La synthèse de la mizolastine passe par la réaction du 2-chloro-1-(4-fluorobenzyl) benzimidazole sur la 4-méthylaminopipéridine. Le produit de cette première réaction est ensuite utilisé pour effectuer une substitution nucléophile aromatique sur le 2-méthylthiopyrimidine-4-one (A). Une autre méthode consiste à utiliser d'abord la 4-méthylaminopipéridine pour effectuer une substitution nucléophile aromatique sur la 2-méthylthiopyrimidine-4-one puis à effectuer la fixation du produit obtenu sur le 2-chloro-1-(4-fluorobenzyl) benzimidazole (B)¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

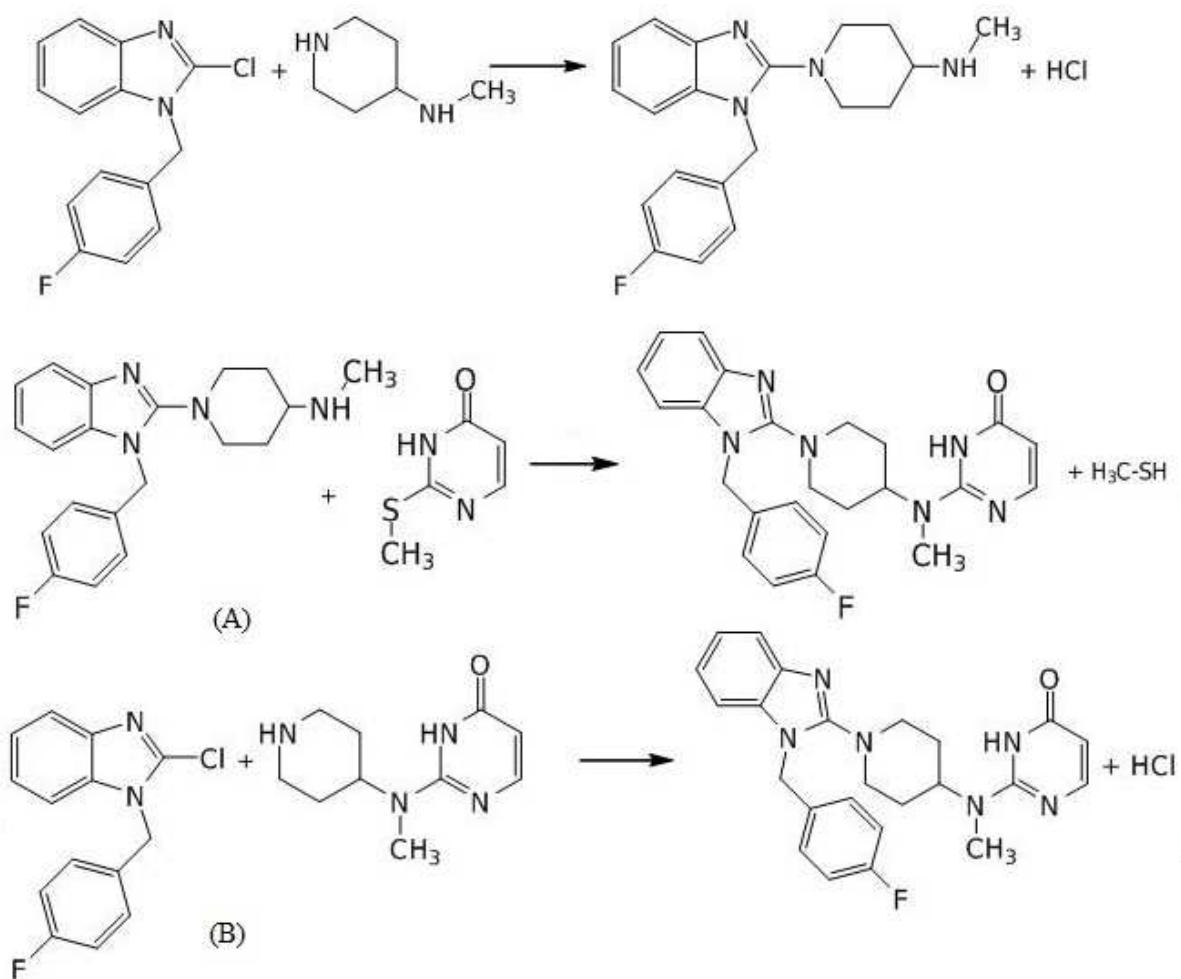


Schéma 31: Schéma de synthèse de la mizolastine¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

3.2. Indications et utilisations

La mizolastine est indiquée dans le traitement des rhino-conjonctivites allergiques et des urticaires^{109, 110}.

3.3. Limites d'utilisation

3.3.1. Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont : diarrhées, douleurs abdominales, sécheresse buccale, dyspepsies, nausées, céphalées, vertiges. Une asthénie et somnolence transitoires sont fréquentes. La prise de poids suite à une augmentation de l'appétit pendant la prise de la mizolastine a aussi été évoquée. La tachycardie et les palpitations cardiaques sont quant à elles rares¹¹.

3.3.2. Contre-indications

L'utilisation de la mizolastine est contre-indiquée en cas de traitement par les macrolides ou antifongiques systémiques de types imidazolés. De même, l'association avec un médicament connu allongeant l'intervalle QT comme les antiarythmiques de classe I et III est contre-indiquée. L'utilisation de la mizolastine est aussi contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance cardiaque et déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante¹¹.

3.3.3. Limites d'action pharmacologique

Nous n'évoquerons pas de limites pharmacocinétiques pour la mizolastine qui est un médicament bien absorbé présentant une biodisponibilité de 90 %. Sa durée d'action est prolongée dans le temps (24 heures) alors que sa demi-vie est de 10 heures¹⁰.

4. L'émédastine

4.1. Séquence de synthèse

L'émédastine est obtenu après réaction de la N-méthylhomopipérazine sur le 2-chloro-1-(2-éthoxyéthyl)-benzimidazole ¹¹².

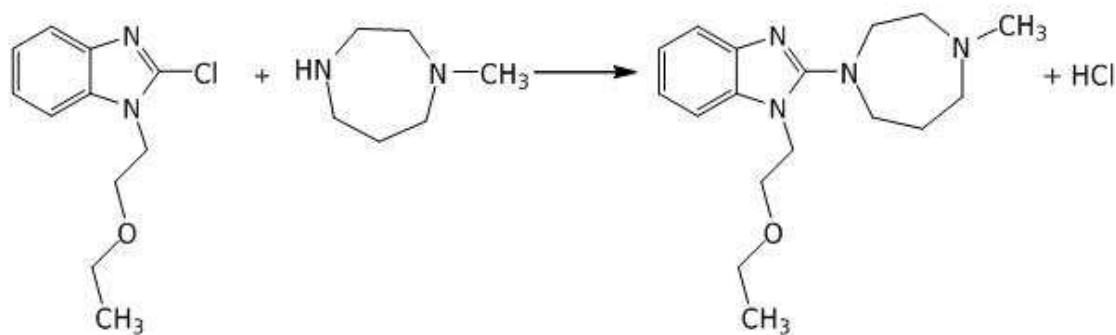


Schéma 32: Schéma de synthèse de l'émédastine¹¹².

5. Indications et utilisations

L'émédastine est utilisé comme topique oculaire dans le traitement des conjonctivites allergiques. Il est employé sous forme de collyre. Par cette voie d'administration, l'exposition systémique est limitée¹¹³.

6. Limites d'utilisation

6.1. Effets indésirables

Pendant l'utilisation de l'émédastine, peuvent survenir des maux de tête, de l'asthénie, une vision floue, une sensation de brûlure ou de picotement, des infiltrats cornéens, des taches cornéennes, un inconfort, un assèchement oculaire, des kératites, des prurits, sinusites et une hyperémie ¹¹³.

6.2. Contre-indications

L'émédastine n'est généralement pas recommandé pour les femmes enceintes ou allaitantes, ni pour les enfants de moins de trois ans¹¹³.

7. La bilastine

7.1. Séquence de synthèse

La synthèse classique de la bilastine posait beaucoup de problèmes de chimiosélectivité. Ainsi, Collier S.J. et *al.* ont développé une nouvelle voie de synthèse de la bilastine à partir de l'acide 2-(4-bromophényl)-2-méthylpropanoïque ¹¹⁴.

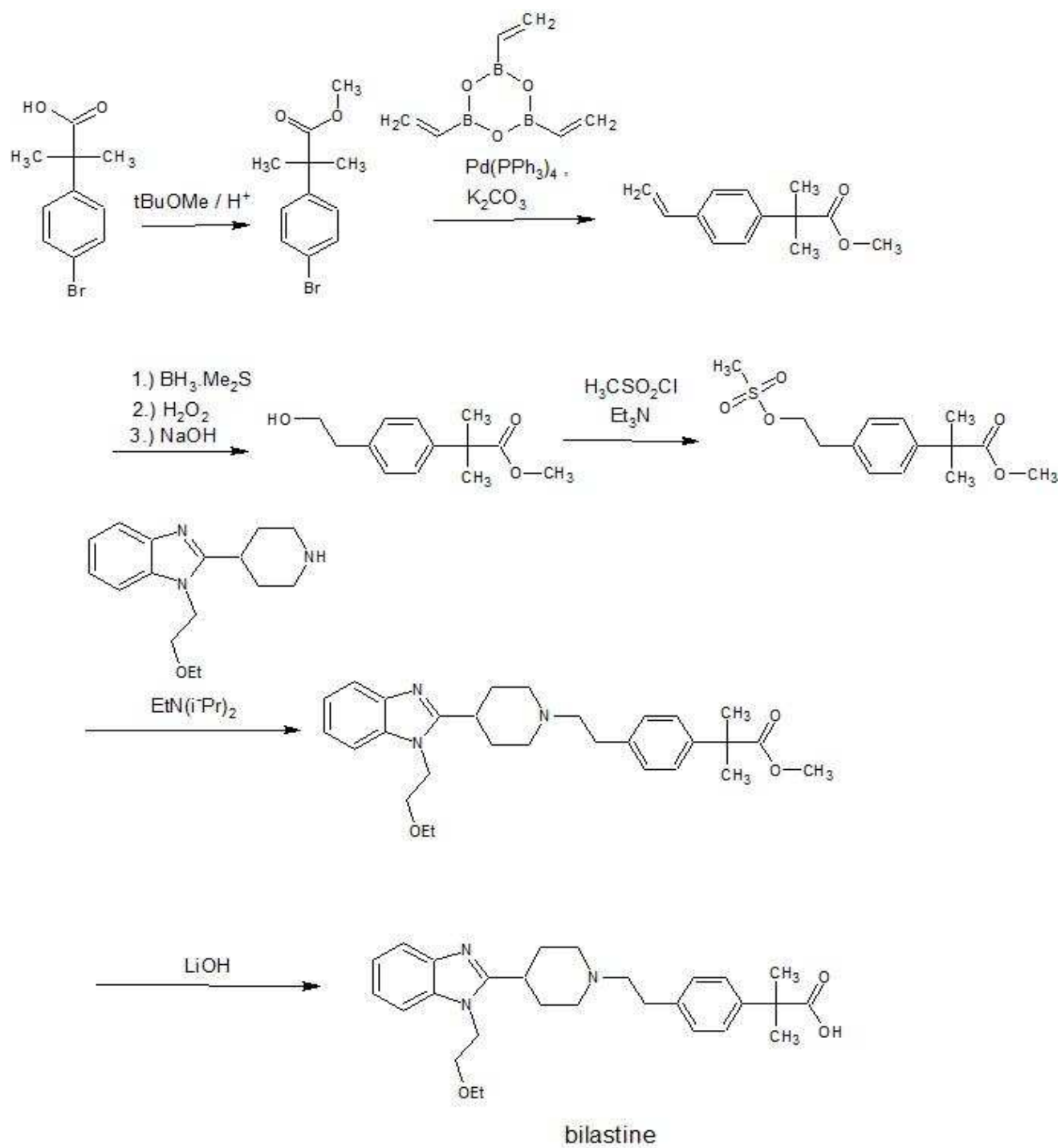


Schéma 33: Schéma de synthèse de la bilastine¹¹⁴.

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

7.2. Indications et utilisations

La bilastine est indiquée dans les rhino-conjonctivites allergiques (saisonniers et perannuelles) et urticaires¹¹⁵.

7.3. Limites d'utilisation

7.3.1. Effets indésirables

Au cours des études cliniques de phase II et III, des vertiges, de la somnolence et des maux de tête ont été fréquemment reportés suite à l'utilisation de la bilastine¹¹⁵.

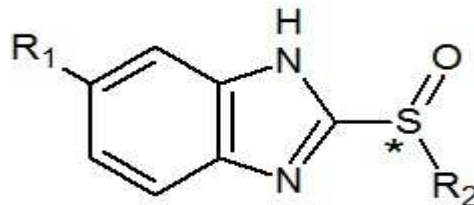
7.3.2. Contre-indicationset autres limites

La bilastine est un nouveau médicament et il n'y a pas assez de recul sur la durée afin d'établir par exemple des contraintes d'utilisation. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance. Chez la femme enceinte, il doit être utilisé avec précaution

étant donné le manque d'informations sinon celles des études précliniques. La prise de la bilastine par voie orale avec de la nourriture réduit significativement sa biodisponibilité ¹¹⁶.

III. DES BENZIMIDAZOLES COMME MEDICAMENTS DE L'ULCERE GASTRODUODENAL : LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP).

1. Structures générales, D.C.I et spécialités



Structure générale des IPP.

R ₁	R ₂	D.C.I ET SPECIALITES
		OMEPRAZOLE : MOPRAL*, AULCER*, PRAZOL*, IPP*, OMEGEN*. Gélules à 10 et 20 mg, Injectables à 40 mg.
		ESOMEPRAZOLE : INEXIUM*, Gélules à 20 mg.
H-		LANSOPRAZOLE : LANZOR*, ZOLAM*, Gélules à 30 mg.
		PANTOPRAZOLE : INIPOMP*, Gélules à 40 mg.

Principaux dérivés du benzimidazole, inhibiteurs de la pompe à protons. L'ésoméprasole est l'isomère-S de l'oméprazole⁷².

2. Mécanisme d'action

Les IPP, ont un mécanisme d'action très spécifique. Ils bloquent au niveau de la cellule pariétale de l'estomac, l'ATPase H⁺/K⁺ de façon irréversible. Cette pompe a pour rôle de faire entrer un ion K⁺ dans la cellule en échange d'un ion H⁺ rejeté dans la lumière gastrique. Une fois que l'activité de l'ATPase H⁺/K⁺ est bloquée, l'acidité gastrique est

réduite de 90 à 100% pendant 24 heures ce qui témoigne de la grande puissance d'activité de ces médicaments ⁷².

3. L'oméprazole et l'ésoméprazole

3.1. Séquence de synthèse

La synthèse de l'oméprazole commence par la chloration, en présence de chlorure de thionyle, du (4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine-2-yl) méthanol. On fait réagir le 5-méthoxy-1H-benzimidazole-2-thiol ou metmercazole déprotonné par de la soude sur le produit de chloration pour obtenir le pyrmetazole. Ce dernier subit une oxydation non chirale par l'acide méta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) pour donner l'oméprazole. Si au contraire on effectue une oxydation asymétrique médiée par des dérivés du Titane (Ti). On aboutit après traitement par le méthanolate de magnésium ($Mg(OCH_3)_2$) à l'ésoméprazole¹²⁰.

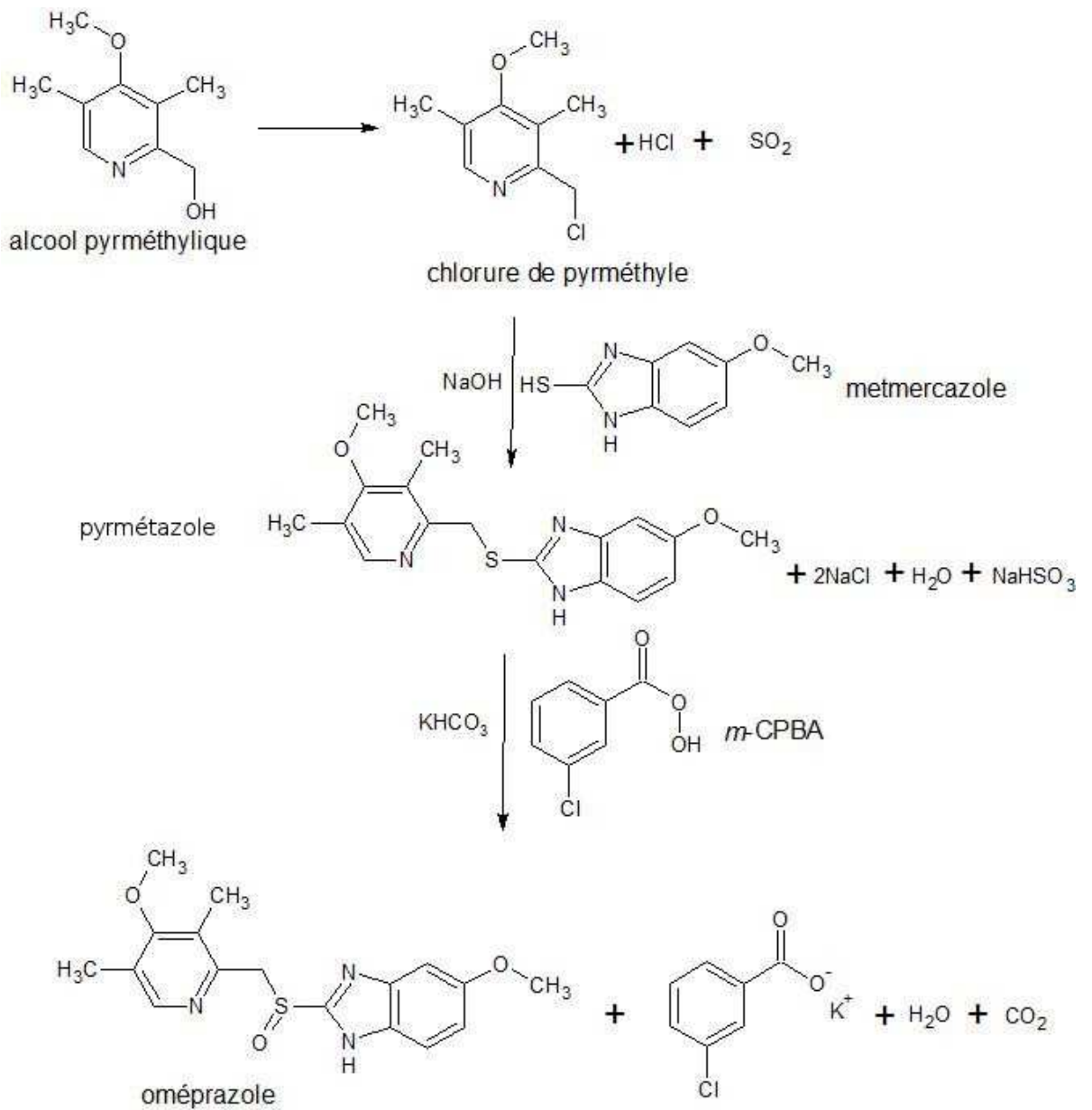


Schéma 34: Schéma de synthèse de l'oméprazole ¹¹⁷⁻¹¹⁹.

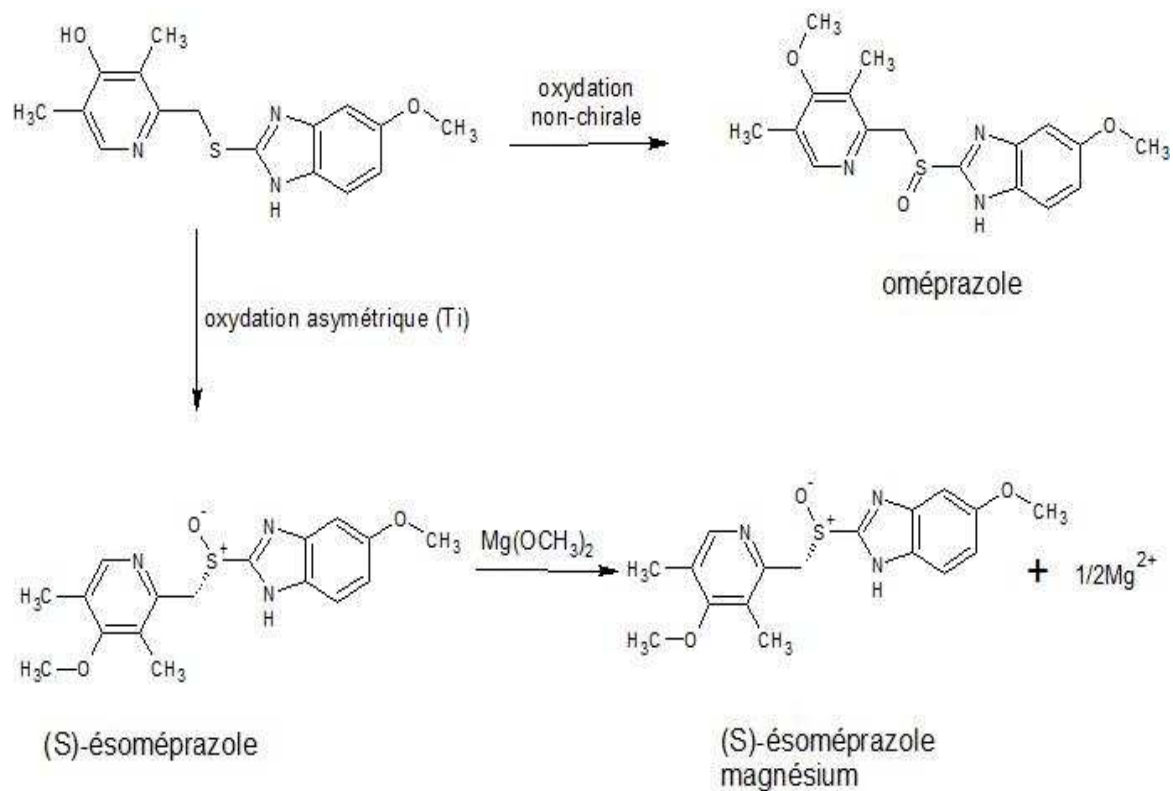


Schéma 35: Schéma de synthèse du (S)-ésoméprazole¹²⁰.

4. Indications et utilisations

Les IPP sont indiqués dans l'éradication d'*helicobacter pylori*, le traitement des ulcères gastroduodénaux chroniques négatifs à *helicobacter pylori* ou non éradiqués. Ils sont aussi indiqués dans la prévention ou le traitement des ulcères aigus dus à la prise prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ce sont aussi des médicaments du reflux gastro-œsophagien (RGO) acide, du syndrome de Zollinger-Éllison, de la mastocytose systémique et des hémorragies digestives ulcéreuses (voie parentérale)¹²¹.

5. Limites d'utilisation

5.1. Effets indésirables

La survenue d'effets indésirables est exceptionnelle pour ces médicaments. En règle générale, ils sont sans gravité et réversibles¹²¹. Il s'agit de maux de tête, diarrhées, douleurs abdominales, nausées et vomissements, rash, constipation, vertiges¹²².

L'insuffisance hépatique ralentit l'élimination de l'oméprazole. Les interactions médicamenteuses éventuelles dépendent de la liaison de la molécule avec le cytochrome P450, variable selon l'agent et sont sans conséquence pratique, de même que les variations de pharmacocinétique, bien que celles-ci soient un argument promotionnel¹²¹.

5.2. Contre-indications

L'oméprazole est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'oméprazole ou à d'autres IPP similaires¹²². La prudence est recommandée chez la femme enceinte¹²³.

5.3. Limites d'action pharmacologique

Si il y a quelque chose à souligner ici, c'est bien le fait que l'oméprazole soit instable en milieu acide. Il est détruit par l'acidité gastrique ce qui oblige à passer par des formulations gastro-résistantes afin de pouvoir l'administrer par voie orale¹²⁴.

6. Le lansoprazole

6.1. Séquence de synthèse

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

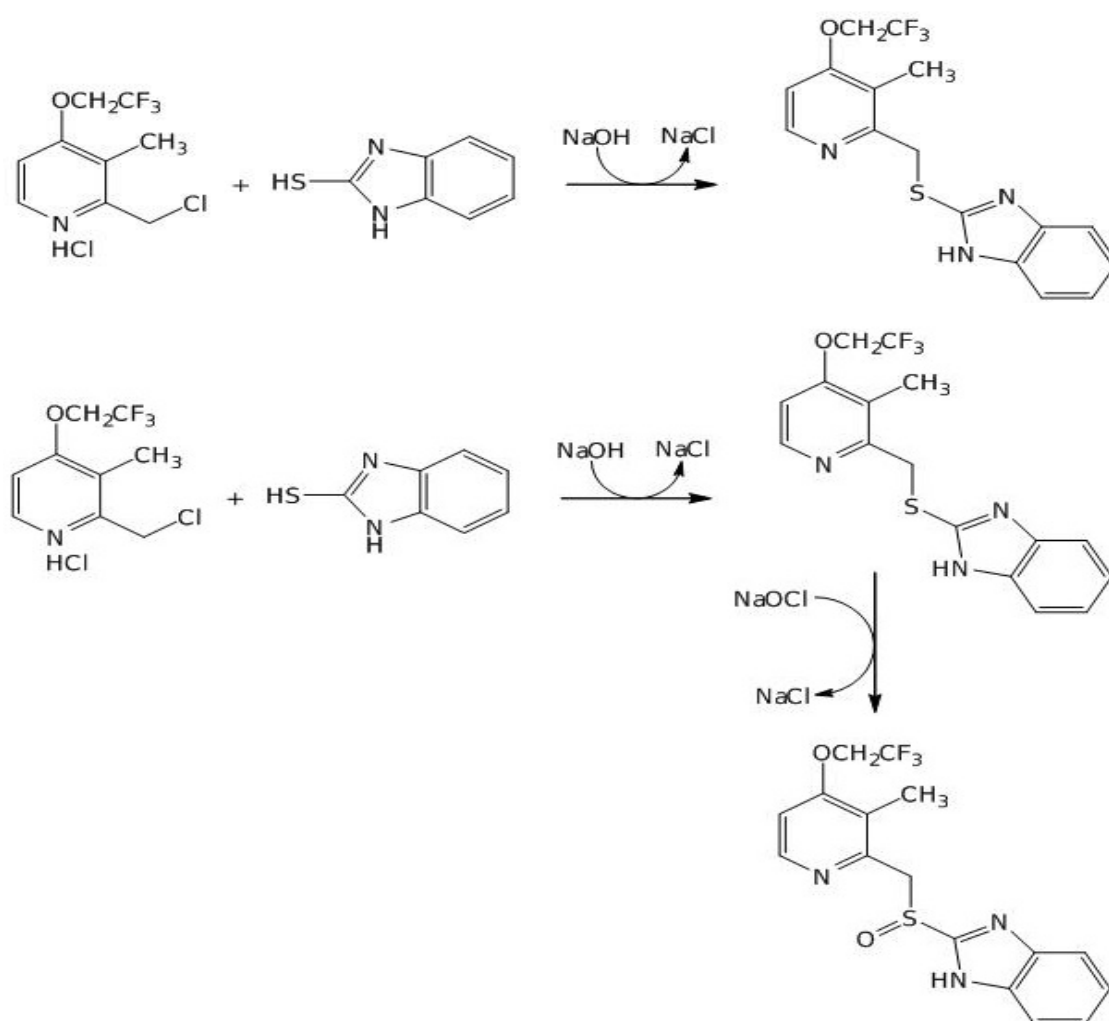


Schéma 36: Exemple de synthèse du lansoprazole¹²⁵.

6.2. Indications et utilisations

Le lansoprazole comme les autres IPP est indiqué dans la prise en charge de l'éradication de *helicobacter pylori* et dans les cas de lésions gastro-duodénales induites par les AINS. Il est aussi utilisé dans la prise en charge du reflux gastro-oesophagien et des oesophagites dues à un reflux gastro-oesophagien. Le lansoprazole s'emploie aussi bien dans la prise en charge des ulcères gastro-duodénaux que dans celle du syndrome de Zollinger-Ellison ¹²¹.

6.3. Limites d'utilisation

6.3.1. Effets indésirables

Comme pour l'oméprazole et l'ésoméprazole, la survenue d'effets indésirables suite à l'utilisation du lansoprazole est exceptionnelle. On peut citer principalement les maux de tête, diarrhées, douleurs abdominales, nausées et vomissements, rash, constipation, vertiges ¹²².

6.3.2. Contre-indications

Le lansoprazole est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au lansoprazole ou à d'autres IPP similaires ¹²². La prudence est recommandée chez la femme enceinte ¹²³.

6.3.3. Limites d'action pharmacologique

Le lansoprazole lui aussi comme ses précédents comparses est détruit par l'acidité gastrique, conduisant à la même gymnastique en pharmacotechnie pour permettre son administration par voie orale ¹²⁶.

7. Le pantoprazole

7.1. Séquence de synthèse

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

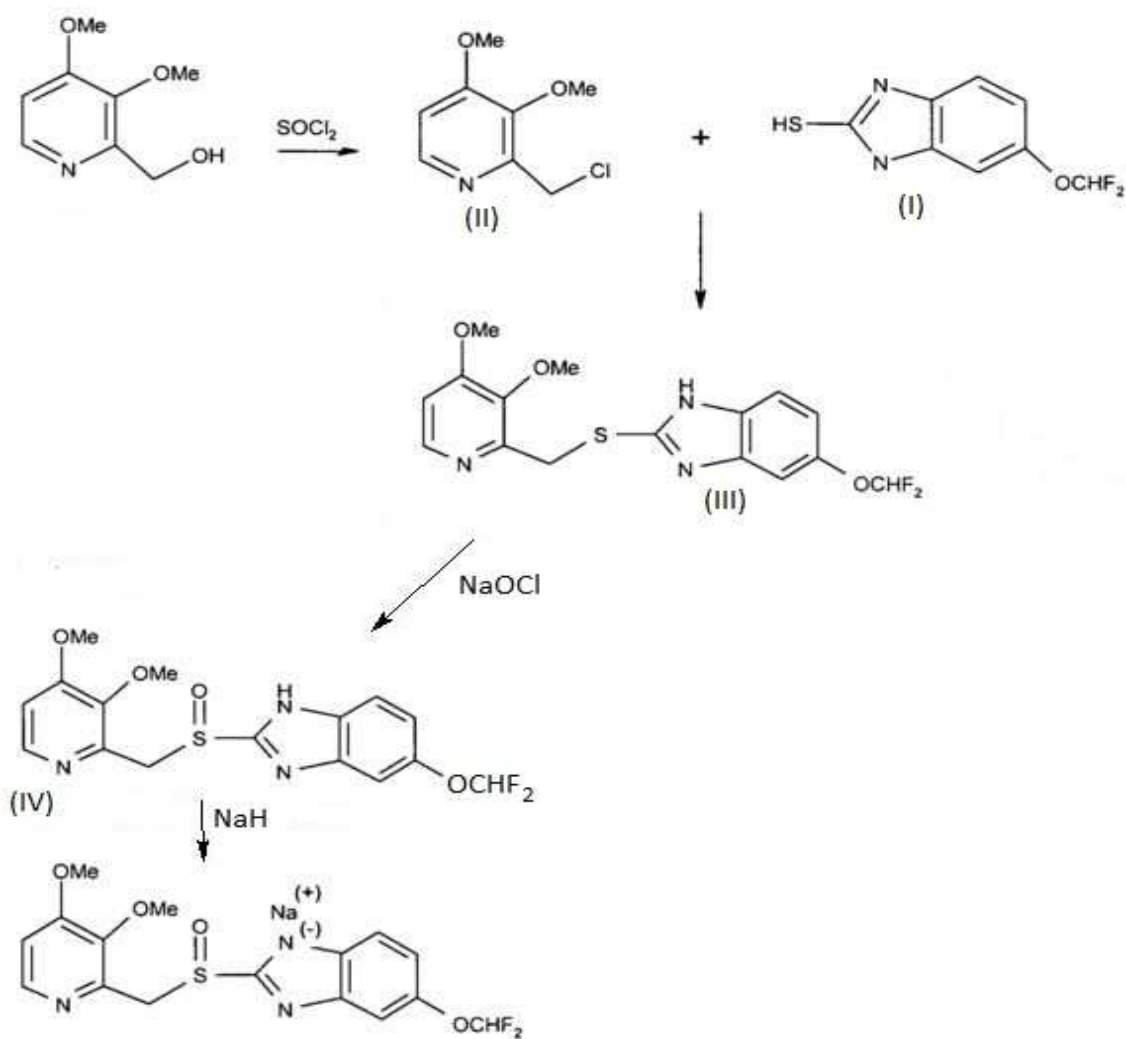


Schéma 37: Schéma de synthèse du pantoprazole ¹²⁷.

7.2. Indications et utilisations

Le pantoprazole partage les mêmes indications que les autres IPP, à savoir les ulcères gastro-duodénaux, le reflux gastro-oesophagien, la prise en charge des oesophagites dues au reflux gastro-oesophagien et la prise en charge du syndrome de Zollinger-Ellison ¹²¹.

7.3. Limites d'utilisation

7.3.1. Effets indésirables

Très bien toléré, le pantoprazole peut toutefois causer des maux de tête, diarrhées, douleurs abdominales, nausées et vomissements, rash, constipation, vertiges ¹²².

7.3.2. Contre-indications

Le pantoprazole est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité au pantoprazole et des mesures de prudence sont requises chez la femme enceinte¹²³.

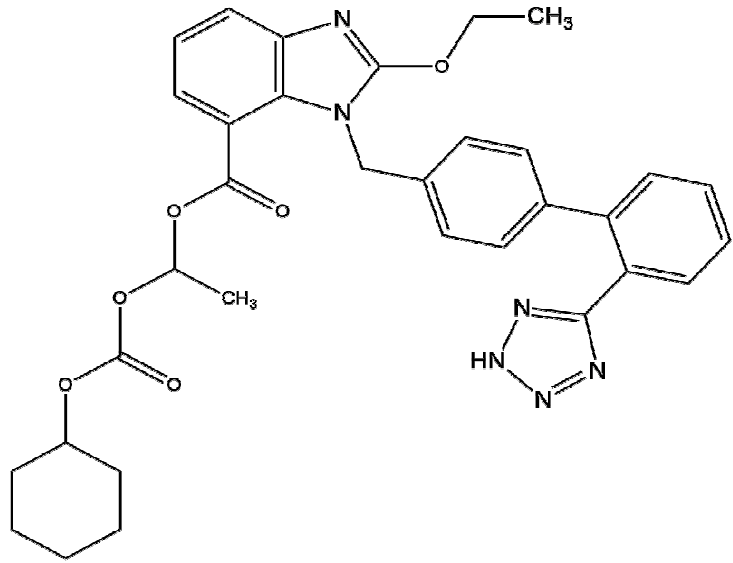
7.3.3. Limites d'action pharmacologique

Le pantoprazole est quantitativement absorbé après administration orale. Sa biodisponibilité est de 77 % avec une demi-vie de 1,1 h. Le pantoprazole est intéressant parce que sa pharmacocinétique est inaltérée chez les patients avec une insuffisance rénale. Sa clairance rénale n'est que très peu affectée par l'âge¹²⁸.

IV. DES BENZIMIDAZOLES COMME MEDICAMENTS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

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

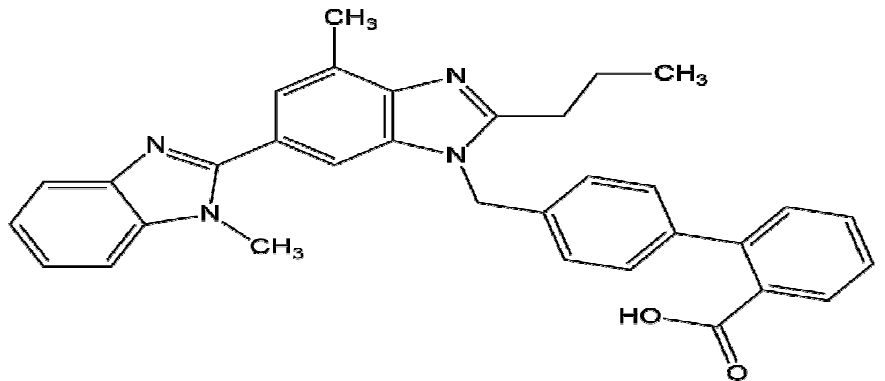
1. Structures, D.C.I. et spécialités



D.C.I : candésartan cilexétel

Spécialités : ATACAND*, 16 mg, 8 mg et 4 mg comprimés

Structure chimique, D.C.I., spécialités, dosages et formes du candésartan cilexétel.



D.C.I : telmisartan

Spécialités : MICARDIS* 40 mg, 80 mg comprimés,
MICARDIS PLUS* 80 mg/12.5 mg (en
association avec l'hydrochlorothiazide).

Structure chimique, D.C.I., spécialités, dosages et formes du telmisartan.

2. Mécanisme d'action

L'un des systèmes régulateurs de la pression sanguine artérielle est le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). En réponse à la baisse de NaCl plasmatique, baisse de la volémie ou de la pression artérielle, les reins sécrètent la rénine qui par son activité protéolytique transforme l'angiotensinogène produit par le foie en angiotensine I. L'angiotensine I est convertie par l'enzyme de conversion, produite par les poumons, en angiotensine II. D'une part l'angiotensine II se fixe sur ses récepteurs AT1 entraînant une vasoconstriction, amortie par la vasodilatation occasionnée par sa fixation sur ses récepteurs AT2. La vasoconstriction entraîne une augmentation de la pression sanguine artérielle puis il s'en suit une diminution de la libération de la rénine (rétrocontrôle négatif). D'autre part l'angiotensine II stimule la sécrétion de l'aldostérone au niveau de la zone glomérulée corticosurrénale. L'aldostérone stimule la réabsorption de Na⁺ au niveau du tube contourné distal du néphron. Cette réabsorption de Na⁺ s'accompagne aussi d'une réabsorption de l'eau et donc d'une augmentation de la volémie et de la pression sanguine artérielle puis rétrocontrôle négatif à nouveau^{129, 130}.

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) sont regroupés sous le nom de sartans. Ce sont des antagonistes soit compétitifs, soit non compétitifs des récepteurs AT1. Le blocage AT1 entraîne une surproduction endogène d'angiotensine II par la levée du mécanisme de rétrocontrôle négatif sur la rénine, ce qui va sur-stimuler les récepteurs AT2, vasodilatateurs dans les conditions physiologiques. C'est cette vasodilatation qui va occasionner la diminution de la pression sanguine artérielle. Cette diminution intervient indépendamment de l'état du SRAA ; ceci fait de ces molécules des médicaments aussi bien efficaces chez les patients avec une activité normale du SRAA que ceux avec une faible activité du SRAA¹³¹.

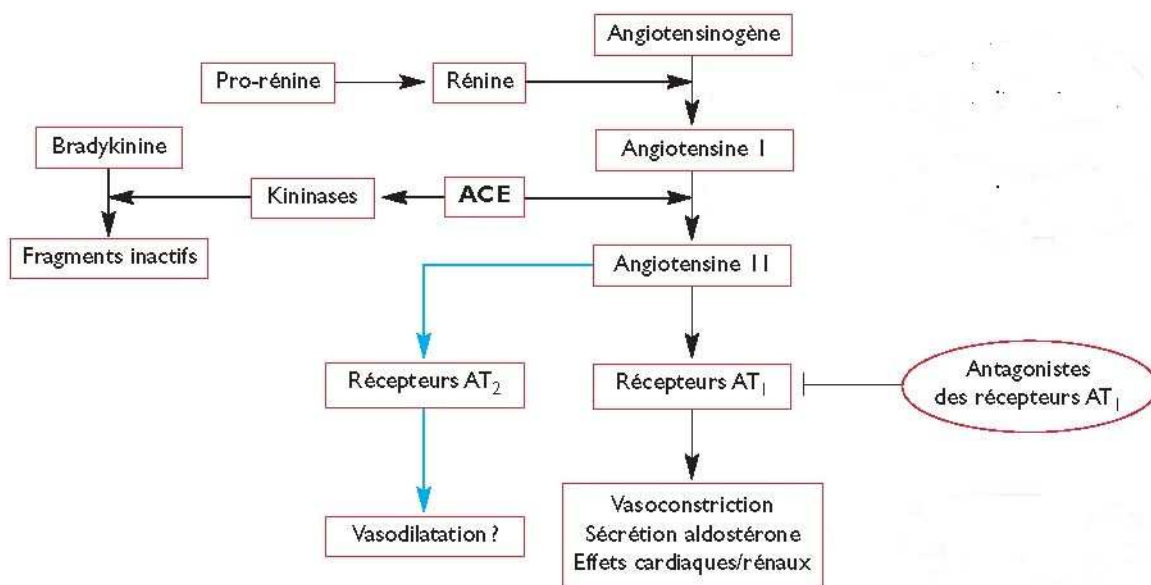


Figure 4: Système rénine angiotensine aldostérone, site d'action des sartans. ACE (enzyme de conversion de l'angiotensine I) stimule aussi les kininases qui dégradent la bradykinine (vasodilatatrice) en fragments inactifs.

3. Le candésartan cilexétil

3.1. Séquence de synthèse

Une synthèse récente du candésartan cilexétil commence par un couplage, catalysé par un complexe du ruthénium, entre le 1-benzyl-2-phényltétrazole (A) et l'acétate de 4-bromobenzyle (B). Sur le produit C obtenu, on substitue l'acétate par un brome pour obtenir le produit D. Sur D on fait réagir le 2-amino-3-nitrobenzoate de méthyle. Avec de l'étain, on réduit le groupement nitro de F en amino. Le produit G obtenu est un dérivé de l'orthophénylènediamine sur lequel on fera réagir le (triéthoxyméthoxy)éthane suivi d'un chauffage en présence de soude méthanolique pour construire l'hétérocycle benzimidazole et donner H. Sur H on fait réagir, sous catalyse de palladium sur charbon, le carbonate de 1-chloroéthyle et de cyclohexyle pour donner le candésartan cilexétil¹³².

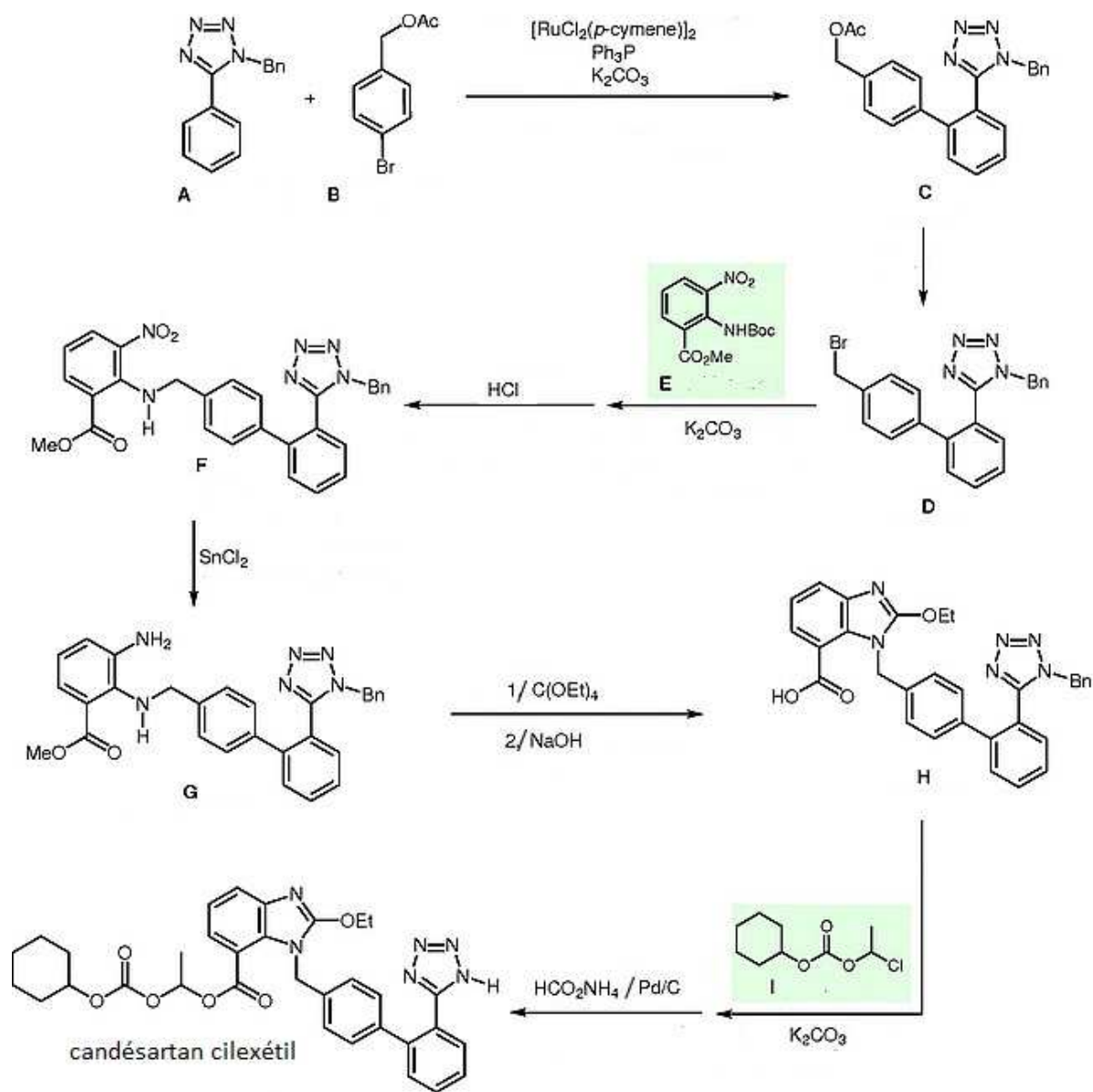


Schéma 38: Schéma de synthèse du candésartan cilexétil ¹³².

3.2. Indications et utilisations

Seul ou en association, le candésartan cilexétel est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle^{133, 134}. Toutefois, il peut aussi être utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque¹³⁵.

3.3. Limites d'utilisation

3.3.1. Contre-indications

L'hypersensibilité au principe actif et la grossesse sont des contre-indications à l'utilisation de ce médicament¹³³.

3.3.2. Effets indésirables

Des maux de têtes (> 1%), vertiges (4 %) et fatigue (> 1%) peuvent survenir lors de l'utilisation du candésartan cilexétel. Il a aussi été évoqué des infections des voies aériennes supérieures (6%) et une toux (1-2%) mais de fréquence très faible comparée aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Des diarrhées (> 1%), douleurs abdominales (> 1%), nausées et vomissements (> 1%) ont aussi été évoqués^{133, 134}. Sur le plan hématologique, très rarement, on peut trouver une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie¹³³.

3.3.3. Limites d'action pharmacologique

Le candésartan cilexétil a une faible biodisponibilité de 15-40 % et une très forte fixation aux protéines plasmatiques (>99%)^{133, 136, 137}.

4. Le telmisartan

4.1. Séquence de synthèse

L'étape clé de la synthèse présentée ci-après est le couplage de Suzuki-Miyaura entre le 4-formylphénylboronate (1) et le 2-(2-bromophényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydro-1,3-oxazole (2) pour conduire au dérivé biphényle (3). Après réduction de l'aldéhyde en alcool (4) puis substitution de l'hydroxyle par un chlore, on obtient le produit 5. La réaction de ce dernier avec le dérivé bis-benzimidazole (6) donne le telmisartan dont la fonction acide est protégée sous forme oxazole (7). Le traitement de l'oxazole par l'acide chlorhydrique entraîne son ouverture en acide carboxylique¹³⁸.

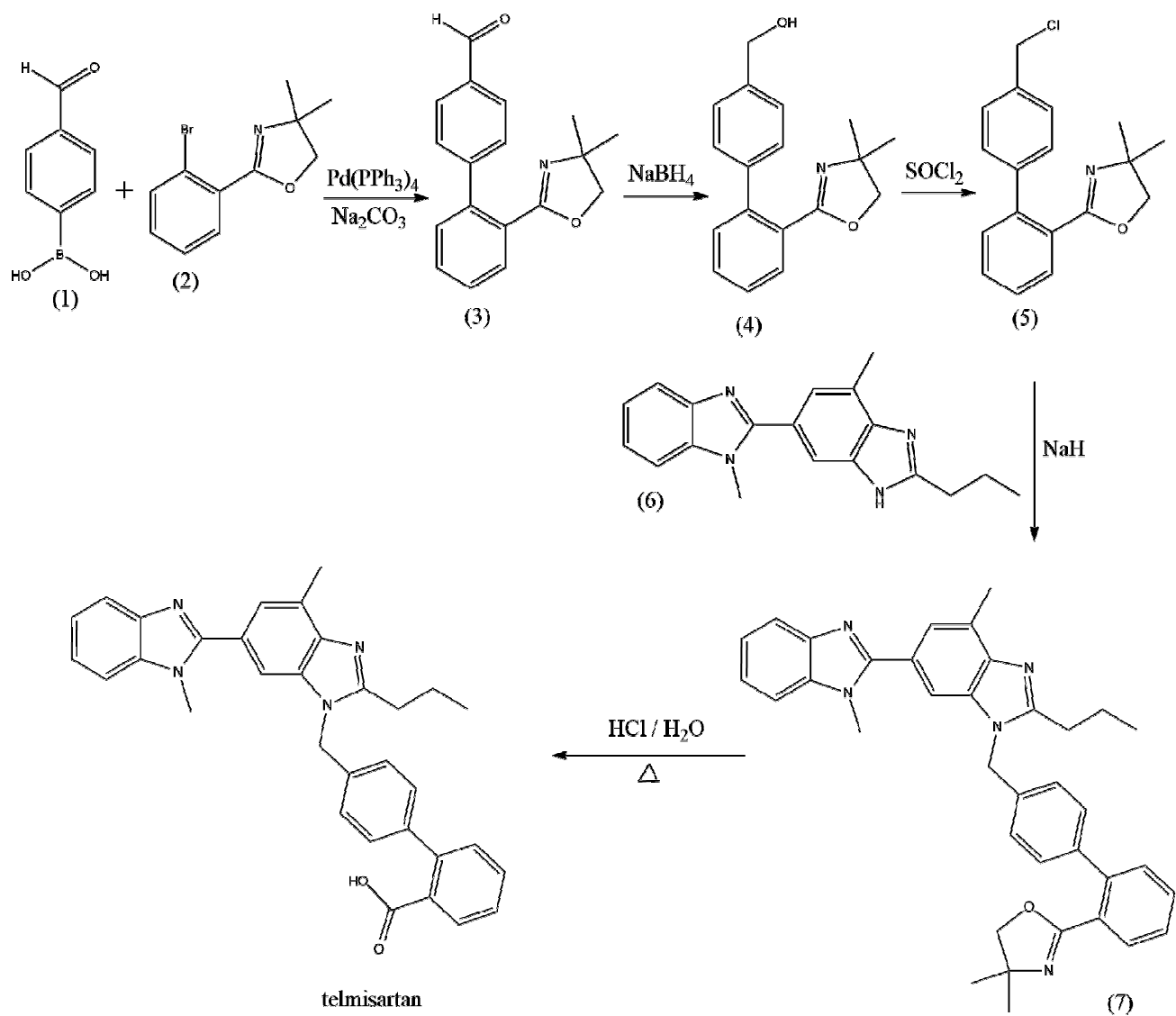


Schéma 39: Schéma de synthèse du telmisartan ¹³⁸.

5. Indications

Le telmisartan est réservé au traitement de l'hypertension artérielle ¹³⁹.

6. Limites d'utilisation

6.1. Contre-indications

Les sartans sont contre-indiqués au deuxième et troisième trimestre de grossesse ainsi que pendant l'allaitement. L'insuffisance hépatique sévère est une contre-indication absolue (exception faite du candésartan, de l'irbésartan et du losartan). L'hypersensibilité au principe actif est une contre-indication de même que l'association aux sels de lithium. Il est tout à fait inutile d'administrer des sartans chez les hypertendus par hyperaldostéronisme primaire car ces derniers ne répondent pas à ce traitement ¹⁴⁰.

6.2. Effets indésirables

Avec une fréquence de 1 %, ont été évoqués des maux de têtes, vertiges et fatigue. On rencontre aussi des diarrhées (3%), douleurs abdominales, nausées et vomissements (1%). Plus courantes, des infections des voies aériennes supérieures (7%). La toux a été signalée mais sa fréquence reste vraiment très basse comparée aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ¹³³.

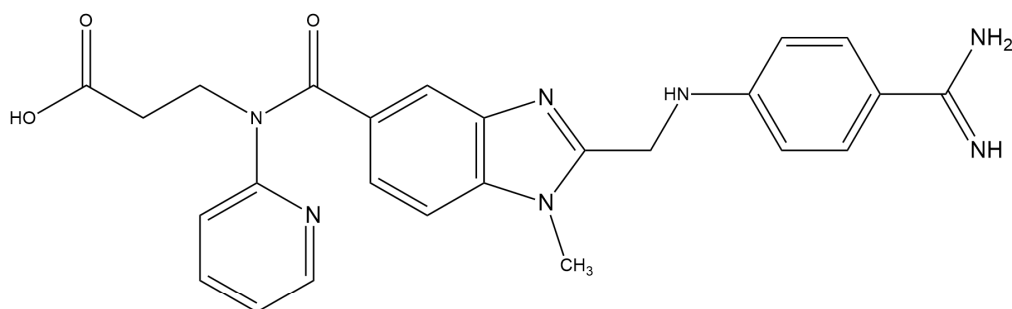
6.3. Limites d'action pharmacologique

Avec une demi-vie de 24 h et une durée d'action dépassant les 24 h, le telmisartan interpelle uniquement par sa forte fixation (99%) aux protéines plasmatiques¹³³.

V. LE DABIGATRAN

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

1. Structure, D.C.I. et spécialités



D.C.I : dabigatran

Spécialités : PRADAXA*, 75 mg, 110 mg et 150 mg gélules.

Structure chimique, D.C.I., spécialités, dosages et formes dudabigatran.

2. Mécanisme d'action

Le dabigatran est une double prodrogue. Lui et ses métabolites actifs sont des inhibiteurs réversibles et compétitifs de la thrombine^{141, 142}. Ils agissent à la fois sur la thrombine libre et celle liée aux caillots. Ils préviennent l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine et aussi la formation du thrombus. Ils préviennent surtout la conversion du fibrinogène en fibrine médiée par la thrombine lors de la cascade de coagulation¹⁴¹.

3. Séquence de synthèse

Dans cette synthèse, l'activation de l'acide 4-méthylamino-3-nitrobenzoïque en son chlorure d'acyle est effectuée afin de le faire réagir avec le 2-(pyridin-2-yl) aminopropanoate d'éthyle. On apporte ensuite le N-(4-cyanophényl) glycine pour la construction de l'hétérocycle benzimidazole en milieu acide. (Classique condensation entre un dérivé de l'o-phénylènediamine et un acide carboxylique). La fonction nitrile est convertie en amidine après réaction avec le carbonate d'ammonium. La dernière étape consiste en la synthèse de la prodogue par réaction avec le *n*-hexylchloroformiate en milieu basique puis traitement avec l'acide méthane sulfonique¹⁴³.

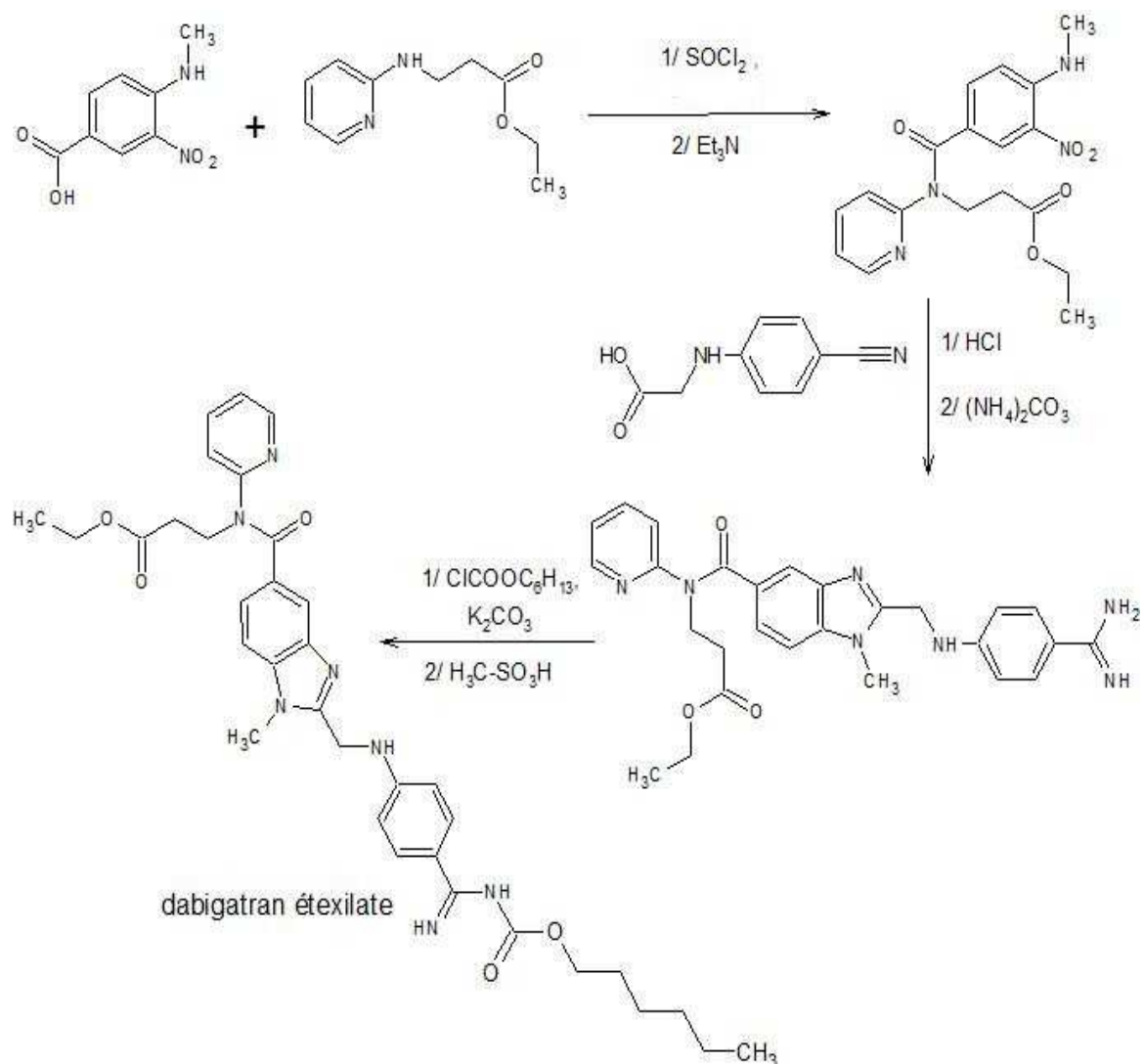


Schéma 40: Schéma de synthèse du dabigatran¹⁴³.

4. Indications

Le dabigatran est indiqué dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques. Il est utilisé pour réduire le risque d'AVC chez les patients souffrant d'une fibrillation auriculaire^{141, 142}.

5. Limites d'utilisation

5.1. Contre-indications et interactions

Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ; il l'est aussi en cas d'hémorragies¹⁴¹.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentent le risque de saignement gastro-intestinal s'ils sont associés avec le dabigatran. Le risque de saignement est aussi augmenté avec les anticoagulants administrés par voie parentérale. Les inhibiteurs de la glycoprotéine P entraînent une augmentation de l'exposition au dabigatran et donc un risque d'augmentation de l'effet anticoagulant. La rifampicine diminue son efficacité par son effet inducteur enzymatique ¹⁴¹.

5.2. Effets indésirables

Le premier risque à craindre lors de l'utilisation du dabigatran est le saignement^{142, 144}. Toutefois d'autres effets indésirables ont été rapportés et méritent notre attention. Les plus fréquents sont les troubles digestifs : nausées, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, gêne abdominale et épigastrique. Quelque fois on a répertorié des gastrites, œsophagites et plus rarement des prurits, urticaires, rash et œdèmes ¹⁴¹.

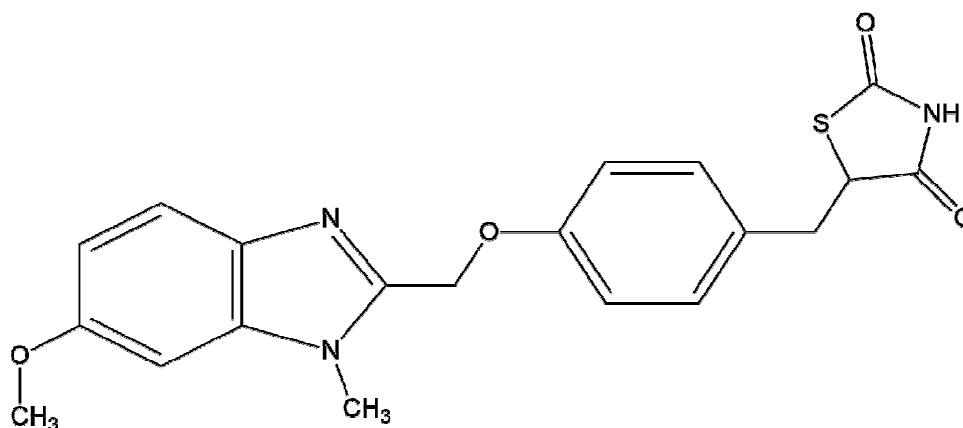
5.3. Limites d'action pharmacologique

Par voie orale, administrée sous forme de gélules l'absorption est de 1 % à 3 % à condition de ne pas ouvrir les gélules avant administration ; ce qui pourrait entraîner une hausse de 7% de cette absorption. Le dabigatran est un substrat de la glycoprotéine P et les

inhibiteurs de cette dernière augmentent ses effets. La demi-vie du dabigatran, de 12 à 17 h, augmente en cas d'insuffisance rénale ¹⁴¹.

VI. LE RIVOGLITAZONE

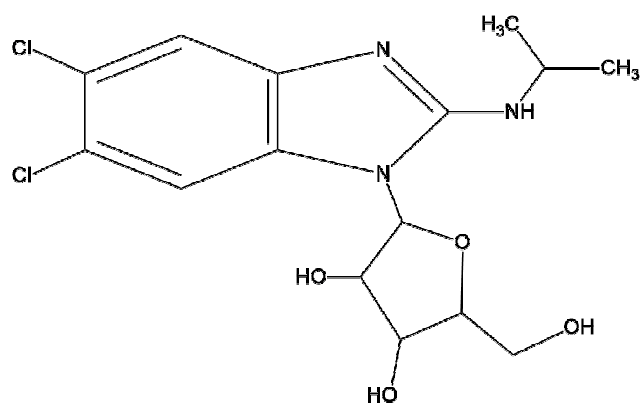
Dérivé du benzimidazole, le rivoglitazone est une nouvelle thiazolidinedione agoniste du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ). C'est un produit prometteur dans le traitement du diabète de type II¹⁴⁵.



Structure chimique du rivoglitazone.

VII. LE MARIBAVIR

Le maribavir est un benzimidazole ribonucléoside actif contre le cytomégalovirus (CMV). C'est un inhibiteur direct de la kinase UL97. Cette kinase a pour rôle, la phosphorylation de différentes protéines virales et cellulaires nécessaires à la réplication du CMV. Lorsque cette kinase est inhibée, la synthèse de l'ADN du CMV échoue et ses protéines structurales sont séquestrées dans des structures nucléaires entravant ainsi la morphogenèse des virions¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.



*Structure chimique du maribavir*¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

CONCLUSION

Au terme de ce chapitre, nous retiendrons que les activités biologiques du squelette benzimidazole, rencontrées dans l'arsenal thérapeutique sont surtout antiparasitaire, antihistaminique H₁, inhibitrice de la pompe à proton, antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, inhibitrice de la thrombine, antidiabétique et antivirale. Nous retiendrons surtout la faible biodisponibilité des benzimidazoles antiparasitaires, l'allongement de l'intervalle QT pour la mizolastine chez les benzimidazoles antihistaminiques H₁, l'acidolabilité des benzimidazoles IPP et la forte fixation aux protéines plasmatiques des sartans. La synthèse de ces produits est plutôt simple. Elle part de l'ortho-phénylènediamine (ou l'un de ses analogues nitrés) pour arriver à l'hétérocycle benzimidazole comme dans le cas du candésartan cilexétil ou encore d'un dérivé du benzimidazole qui sera par la suite modifié comme dans le cas de la bilastine.

INTRODUCTION

Le monde de la chimie pharmaceutique est saisi d'un véritable engouement pour l'étude du squelette benzimidazole et ceci se traduit par le nombre de publications (5677 à ce jour). Les diverses activités présentées par le noyau benzimidazole incitent de plus en plus les chimistes à synthétiser des analogues benzimidazoliques et étudier à travers ces derniers de nouvelles activités. L'incidence du cancer dans le monde ne cesse d'augmenter (14,2 millions nouveaux cas en 2012). Plus de 60 % des nouveaux cas de cancer dans le monde sont répertoriés en Afrique, en Asie, en Amérique centrale et en Amérique du sud. 70 % des décès dus au cancer sont répertoriés dans ces zones précitées¹⁵⁰. Au Maroc, le cancer reste la deuxième cause de mortalité en 2011 ¹⁵¹. La recherche de nouveaux agents anticancéreux, sélectifs et très actifs est une réelle nécessité. C'est pourquoi dans cette partie nous présenterons d'abord quelques aspects théoriques concernant les activités des produits, ensuite en restant fidèle aux auteurs, nous présenterons le schéma de synthèse de ceux-ci pour finir par une présentation des produits les plus prometteurs envisagés par les auteurs eux-mêmes.

I. LES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE COMME INHIBITEURS DU POLY (ADP RIBOSE) POLYMERASE -1 (PARP-1) ET DU DIHYDROOROTATE DESHYDROGENASE (DHODH): VERS LA VOIE DU DESIGN DE BENZIMIDAZOLES ANTICANCEREUX.

1. Rôle du poly (ADP ribose) polymérase-1 (PARP-1) dans la réparation de l'ADN et dans la transcription.

L'ADP-ribosylation est une modification post-traductionnelle immédiate et transitoire des protéines du noyau. Ce phénomène est la réponse aux cassures de l'ADN induites par les agents génotoxiques. La majorité des protéines subissant cette modification (histones, lamine B, enzymes du métabolisme de l'ADN) sont associées à la chromatine. Ces protéines, poly-ADP-ribosylées perdent ainsi leur affinité pour l'ADN. C'est le nicotinamide adénine dinucléotide oxydé (NAD⁺) qui fournit le groupement ADP-ribose^{152, 153}.

Le PARP-1 est une enzyme ADP-ribosylante très importante dans la réparation de l'ADN dans la mesure où l'auto-ribosylation est nécessaire à l'assemblage des complexes multiprotéiques intervenant dans le processus de réparation^{154, 155}. Il est de ce fait, fréquemment, sujet à une régulation positive dans le cas du cancer^{156, 157}. Le PARP-1 est activé par sa fixation aux cassures simple et double brin de l'ADN^{154, 158-162}.

Par ailleurs, le PARP-1 joue aussi un rôle de facteur de régulation de la transcription. C'est ainsi qu'il contrôle l'accès de l'ARN-polymérase à l'ADN en agissant sur les complexes de remodelage de la chromatine¹⁶³⁻¹⁶⁷. Il régule aussi l'expression génique en opérant comme facteur de transcription qui fixe un motif d'octamères au niveau du promoteur¹⁶⁸⁻¹⁷².

De par ces rôles du PARP-1, il devient évident que le blocage de l'activité ADP-ribosylante par des petites molécules peut déboucher sur des structures nouvelles d'agents affectant l'ADN dans le cadre du traitement du cancer^{156, 157, 173-175}.

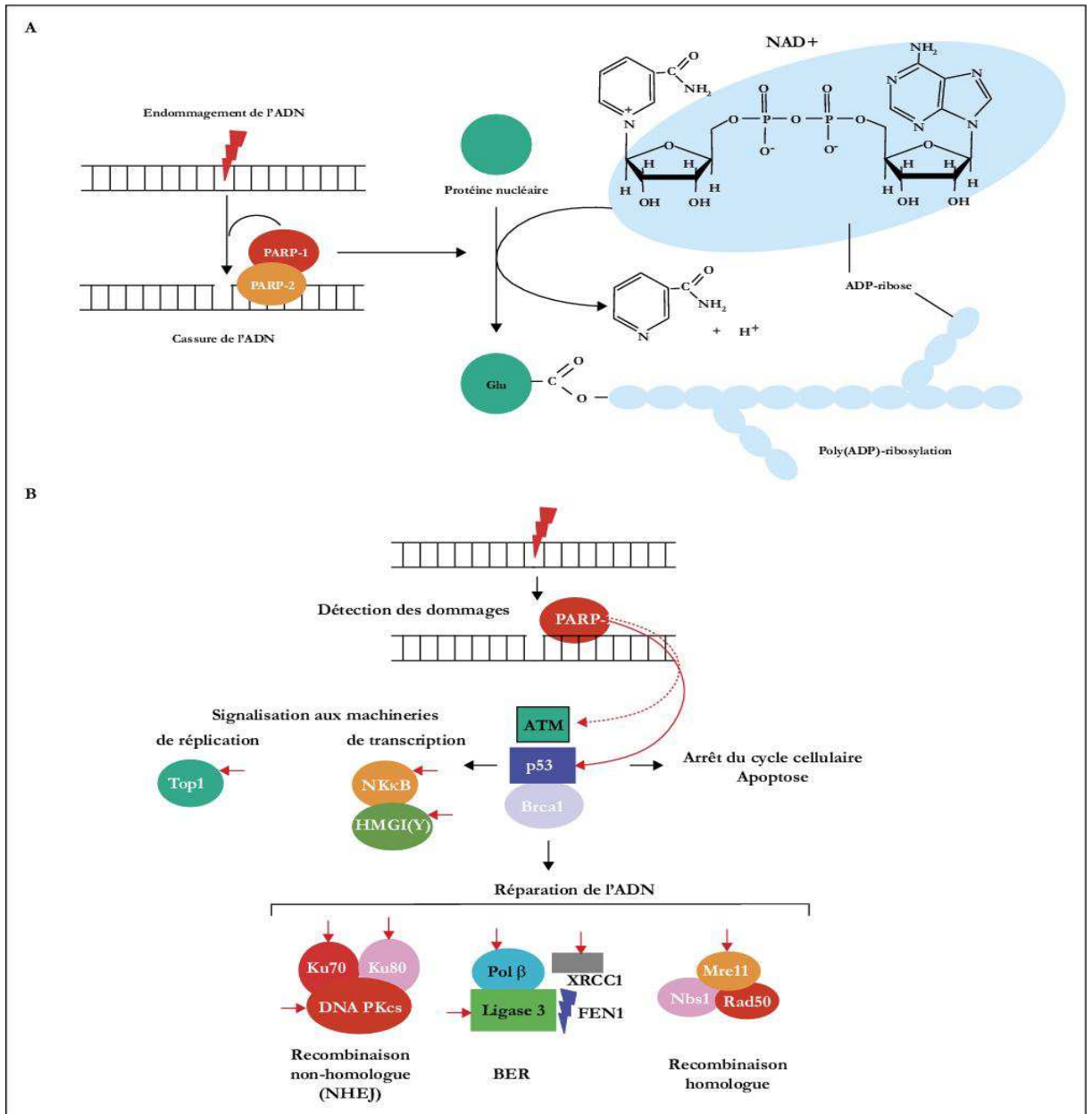


Schéma 41: Schéma résumant le rôle du PARP-1. Suite à un dommage à l'ADN, de type cassure, il y a recrutement des PARP-1 et PARP-2 qui concourent à la poly ADP-ribosylation d'une protéine nucléaire via le NAD⁺. Les PARP interviennent aussi dans la signalisation aux machineries cellulaires de réplication (Top1 : Topoisomérase I) et transcription (NF-κB, HMG1 (Y) par l'intermédiaire de divers facteurs (une protéine kinase ATM, un suppresseur de tumeur p53,..) ce qui peut conduire à un arrêt du cycle cellulaire dirigeant la cellule vers l'apoptose sinon la réparation de l'ADN impliquant divers autres facteurs.

2. Biosynthèse de novo des pyrimidines : rôle du dihydroorotate déshydrogénase (DHODH)

Les nucléotides sont synthétisés suivant deux voies : Les voies de novo et les voies de récupération. Les voies de novo impliquent l'assemblage des purines ou pyrimidines à partir de précurseurs simples tels que la glycine, l'aspartate et la glutamine qui apportent les éléments de base, l'ion bicarbonate HCO_3^- l'ion ammonium NH_4^+ et enfin des dérivés activés du tétrahydrofolate. Dans les ribonucléotides pyrimidiques, l'unité ose-phosphate est apportée par un donneur activé, le 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP)¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

L'hydrolyse de la glutamine fournit du glutamate, de l'ammonium et du bicarbonate qui sont transformés en carbamyl phosphate sous l'effet de la carbamyl phosphate synthétase qui consomme deux molécules d'ATP¹⁷⁷. L'aspartate transcarbamylase vient catalyser la formation du carbamylaspartate à partir du carbamylphosphate et de l'aspartate. Ce dernier se cyclise en dihydroorotate qui est oxydé en orotate par l'intermédiaire de la **dihydroorotate déshydrogénase (DHODH)** possédant le NAD^+ comme cofacteur^{176, 178}. Le transfert du squelette ose-phosphate est effectué par couplage avec le PRPP conduisant à l'orotidylate qui est décarboxylé en uridylate (UMP) qui sert de précurseur aux autres nucléotides pyrimidiques¹⁷⁷.

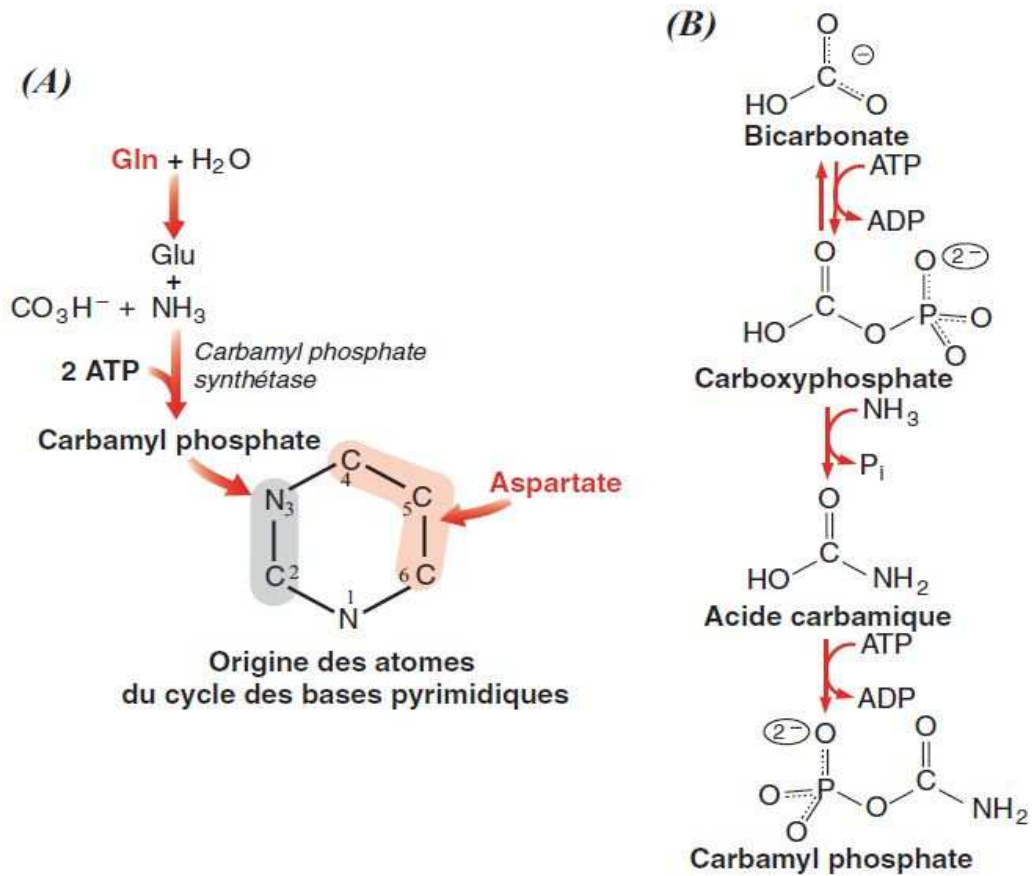


Schéma 42: Origine des atomes du cycle des bases pyrimidiques (A) et étape d'obtention du carbamyl phosphate dans la biosynthèse des pyrimidines (B)¹⁷⁷.

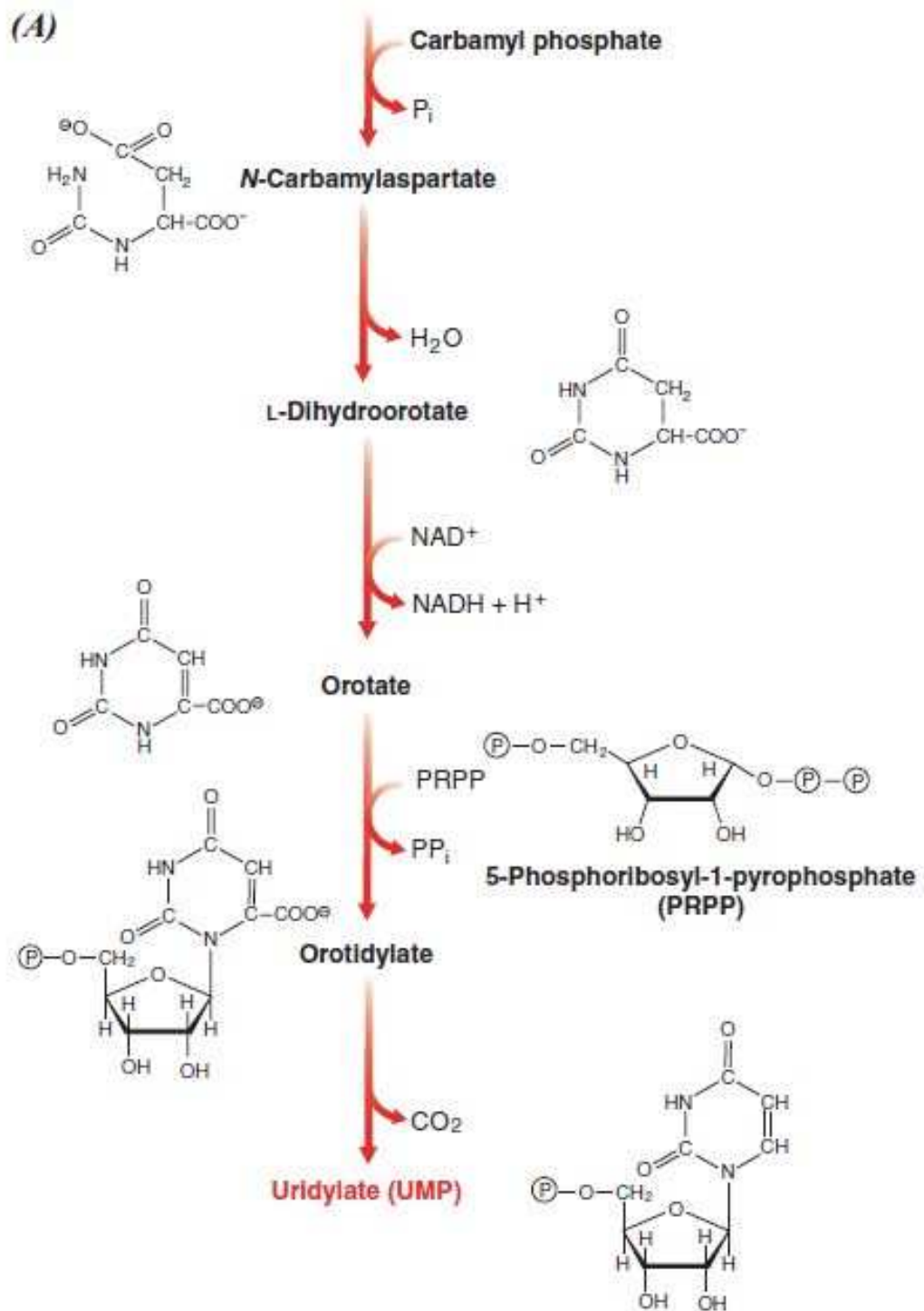


Schéma 43: Biosynthèse de l'uridylate (uridine monophosphate) ¹⁷⁷.

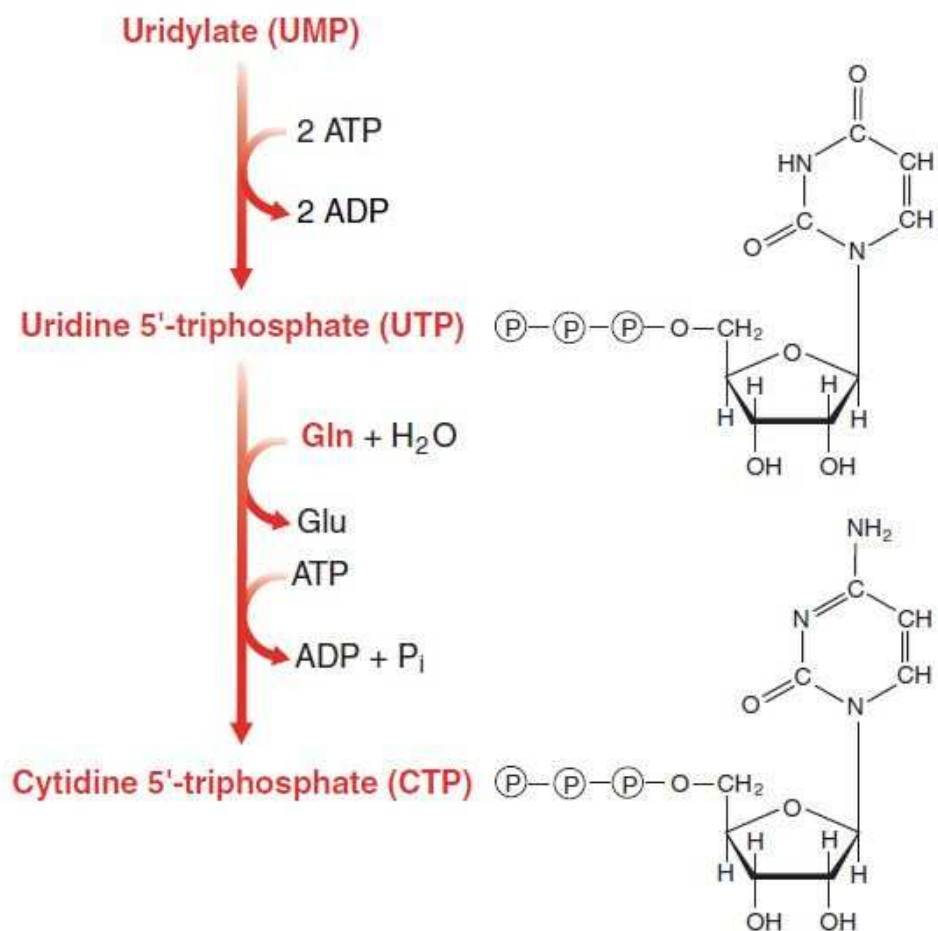
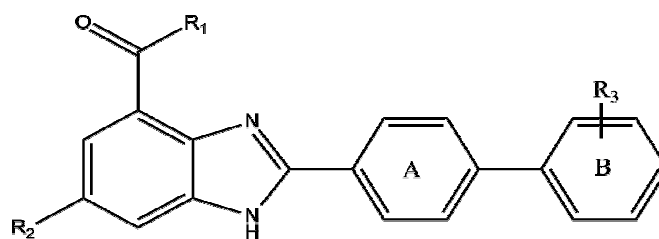


Schéma 44: Biosynthèse de la cytidine triphosphate (CTP) à partir de l'UTP, lui-même provenant de l'UMP par phosphorylation ¹⁷⁷.

3. Synthèse des benzimidazoles inhibiteurs du PARP-1 et du DHODH

Des dérivés du benzimidazole ont été rapportés par la littérature comme possédant des activités dirigées contre le PARP-1 ou le DHODH^{180, 181}. Les travaux d'Iskandar Abdullah et *al.* ont ciblé simultanément ces deux activités¹⁷⁹.



Structure générale des benzimidazoles potentiels inhibiteurs du PARP-1 et du DHODH.

Iskandar Abdullah et al. (2015).

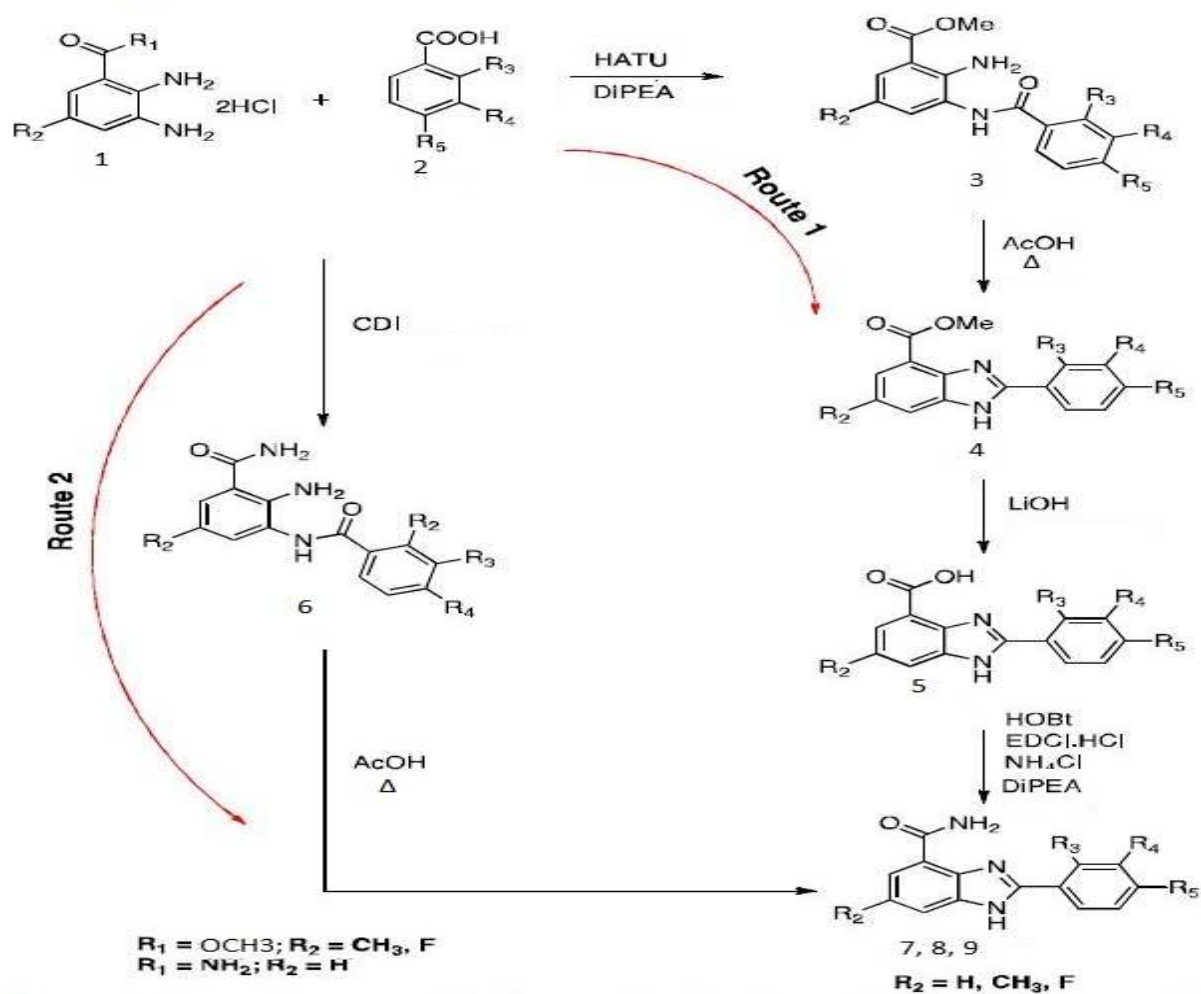
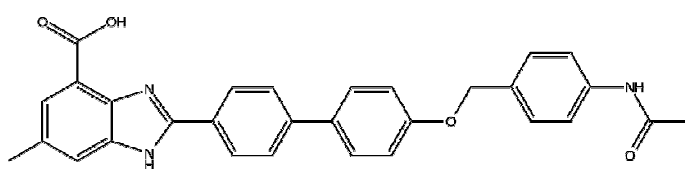


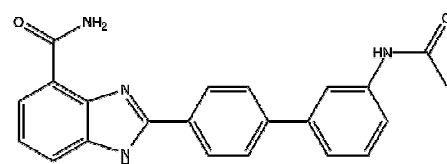
Schéma 45: Schéma de synthèse des dérivés acides carboxyliques et carboxamides du benzimidazole¹⁷⁹.

Ce que nous constatons immédiatement est que cette synthèse part d'un dérivé de l'ortho-phénylènediamine portant déjà un carbonyle qui est celui d'un ester ($R_1 = \text{OCH}_3$) ou d'un amide ($R_1 = \text{NH}_2$). Un couplage avec un acide benzoïque, convenablement substitué en présence d'un agent de couplage (HATU si R_1 est un OCH_3 ou CDI si R_1 est un NH_2) en milieu basique donne lieu à l'intermédiaire 3 ou 6 qui subissent une cyclisation par élimination d'eau dans l'acide acétique à chaud pour donner les dérivés du benzimidazole type ester (4) ou amide (7, 8, 9). L'acide carboxylique 5 est obtenu par hydrolyse de l'ester en présence de LiOH et peut être couplé avec du NH_4Cl en présence d'agents de couplage (HOBt, EDC.HCl) en milieu basique pour synthétiser l'amide.

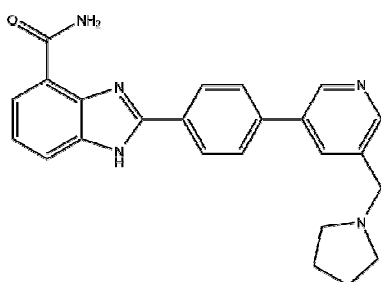
4. Les composés prometteurs



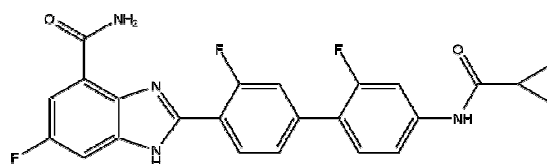
PARP-1 : % d'inhibition à $10 \mu\text{M}$ = 44 %
 DHODH : CI_{50} = 0.013 μM



PARP-1 : CI_{50} = 0.46 μM
 DHODH : % d'inhibition à $10 \mu\text{M}$ = 42 %



PARP-1 : CI_{50} = 0.061 μM
 DHODH : % d'inhibition à $10 \mu\text{M}$ = 55 %



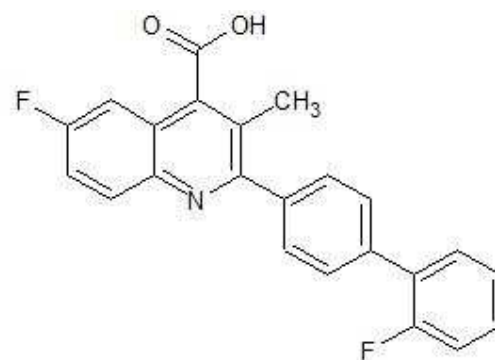
PARP-1 : CI_{50} = 0.084 μM
 DHODH : % d'inhibition à $10 \mu\text{M}$ = 48 %

Structure de quatre dérivés du benzimidazole présentant de bonnes activités contre le PARP-1 et le DHODH¹⁷⁹.



véliparib (ABT-888)

PARP-1: $CI_{50} = 0.005 \mu M$



bréquinar

DHODH: $CI_{50} = 0,012 \mu M$

Structures et activités des deux références : le véliparib, un dérivé du benzimidazole et le bréquinar une quinoléine¹⁷⁹.

En regardant la structure de ces deux références, nous constatons que les composés précédents sont une fusion des modèles du véliparib et du bréquinar. La partie quinoléique du bréquinar est remplacée par la partie benzimidazolique du véliparib. On tombe sur des molécules hybrides qui possèdent les deux activités recherchées.

Les composés présentés comme prometteurs, ont manifesté les deux activités visées et présentent des CI_{50} très faibles ce qui en fait des candidats à des études ultérieures de « drug design » permettant d'améliorer ces activités ¹⁷⁹.

5. Relations structure-activité

Les travaux d'Iskandar Abdullah et *al.*, ont permis de relever des relations structure-activité intéressantes pour ces nouveaux composés :

- Pour l'activité anti-DHODH, un système accepteur (de préférence un carboxylate) est nécessaire. Un accepteur donneur (de préférence un carboxamide) est un plus

- pour l'activité anti-PARP-1. Si l'amide est cyclique, cela pourrait maintenir une conformation *cis* de l'amide, intéressante pour l'activité anti-PARP-1 (A).
- Un substituant polaire en *para* et un hétéroatome (azote de préférence) en *mé*ta ou en *para* semblent favorables pour les deux activités anti-PARP-1 et anti-DHODH (B).
 - Un compromis entre R₁ et R₂ intervient. Le couple NH₂/F améliore l'activité anti-PARP-1 alors que le couple OH/CH₃ améliore l'activité anti-DHODH. Les autres halogènes ne sont pas efficaces (C).
 - Un système de type biphényle est un plus pour les deux activités anti-PARP-1 et anti-DHODH (D).

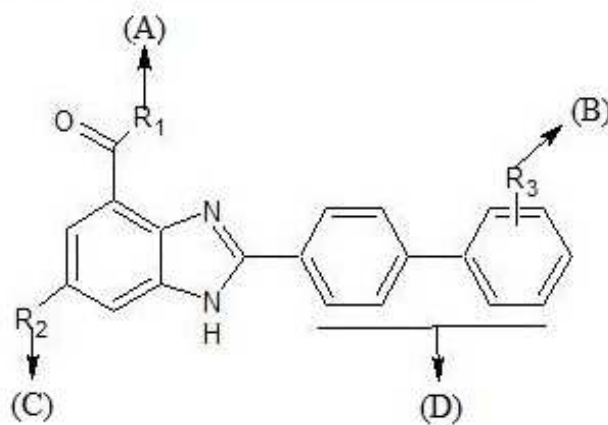
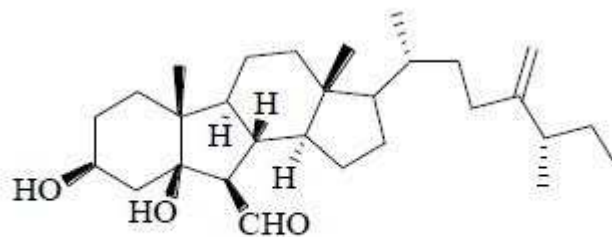


Schéma 46: Relations structure-activité des dérivés du benzimidazole à activité anti PARP-1 et DHODH¹⁷⁹.

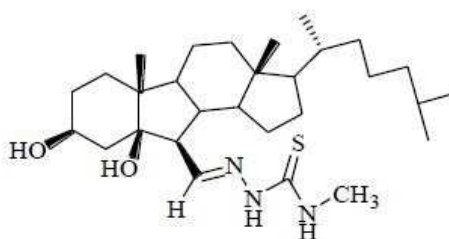
II. DES β -NORCHOLESTERYL BENZIMIDAZOLES, ANTIPROLIFERATIFS IN VITRO : VERS DES DERIVES HYBRIDES DU BENZIMIDAZOLE ET DE STEROIDES.

La recherche de molécules bioactives puise aussi dans les ressources marines afin d'explorer de nouvelles structures dotées d'activités biologiques. C'est ainsi que l'orostanal, fut isolé d'une éponge de mer japonaise *stelletta hiwasaensis*. Ce composé « steroid-like », possède un cycle B contracté en cyclopentane. Il fut évalué ; ce qui montra qu'il pouvait induire l'apoptose chez les cellules HL-60 (promyéloblastes de sang périphérique humain affiliés à la leucémie aiguë promyélocytaire) à 10 $\mu\text{g/mL}$ et inhiber 50 % de la croissance cellulaire à 1,7 μM ¹⁸³. D'autres travaux ont débouché sur la conclusion selon laquelle la présence d'un noyau « steroid-like » est nécessaire pour l'activité cytotoxique et la présence d'un thiosemicarbazone en C-6 du noyau stéroïde peut booster l'activité antiproliférative de tels composés^{184, 185}. Ce sont ces motifs que le 3 β ,5 β -dihydroxyl-6-(4'-méthyl)-thiosemicarbazone- β -norcholestane arbore. Il montre ainsi de très bonnes activités antiprolifératives avec des CI_{50} respectives de 13,8 et 5,4 μM contre SGC-7901 (lignée cellulaire affiliée au cancer gastrique) et HeLa (lignée cellulaire affiliée au cancer du col utérin)¹⁸⁶.

Les récents travaux de Yanmin huang et *al.* ont consisté en une extension de la notion de nécessité d'un thiosemicarbazone en C-6 et ont ainsi débouché sur des structures originales possédant un noyau benzimidazole en C-6 du noyau stéroïde sur le cycle B. De telles modifications ont révélé des composés très prometteurs¹⁸².



Structure chimique de l'orostanol, composé isolé de *stelletta hiwasaensis*.



3β,5β-dihydroxyl-6-(4'-méthyl)-thiosemicarbazone-β-norcholestane

Structure chimique d'un dérivé de l'orostanol avec un thiosemicarbazone en C-6.

1. Synthèse des β -norcholestéryl benzimidazoles

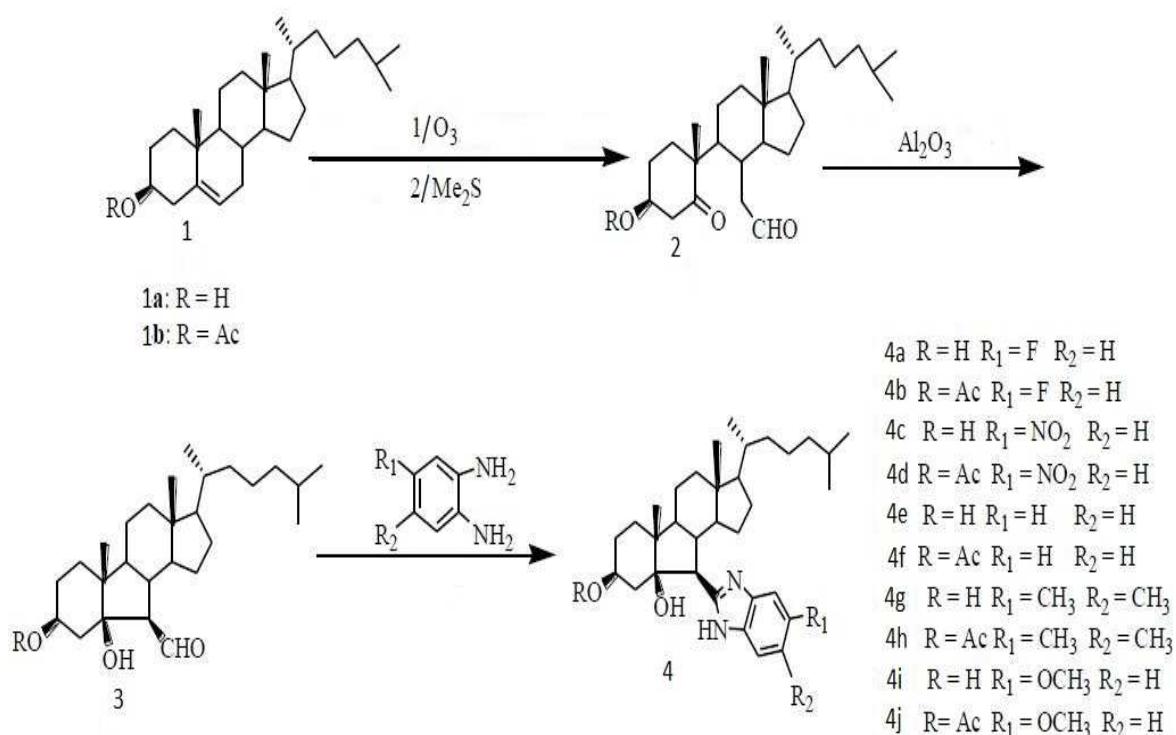


Schéma 47: Schéma de synthèse des β -norcholestéryl benzimidazoles ¹⁸².

En partant du composé 1, insaturé en C4-C5, une ozonolyse en présence de diméthylsulfure permet d'obtenir le dérivé ouvert 2 qui possède une fonction cétone et une autre fonction, aldéhyde énolesable. Le traitement de 2 par l'alumine permet la réaction d'aldolisation pour aboutir au dérivé recyclisé 3. La condensation de ce dernier avec un dérivé convenablement substitué de l'o-phénylènediamine permet d'aboutir aux β -norcholestéryl benzimidazoles (4).

2. Les composés prometteurs

Les β -norcholestéryl benzimidazoles ainsi synthétisés furent testés par Yanmin huang et *al.* contre trois lignées de cellules cancéreuses : HeLa (cancer du col utérin), A549 (cancer du poumon), HEPG2 (cancer du foie) et une lignée cellulaire saine HEK293T (cellules épithéliales, embryonnaires de rein humain). Il en est ressorti des composés très prometteurs (4a, 4c, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i) avec des CI_{50} inférieures à 10 $\mu\text{mol/L}$ et des indices de sélectivité faisant de certains de potentiels agents anticancéreux et d'autres de puissants inhibiteurs des cellules HeLa¹⁸².

Tableau 1: Concentrations inhibitrices 50 (CI_{50} en $\mu\text{mol/L}$) des β -norcholestéryl benzimidazoles prometteurs¹⁸².

Composés Prometteurs	CI_{50} ($\mu\text{mol/L}$) contre les cellules testées			
	HeLa	A549	HEPG2	HEK293T
4a	4.2	66.7	>40	19.1
4c	3.6	47.2	21.8	37.2
4e	4.9	61.2	29.6	53.3
4f	4.7	11.9	4.2	>80
4g	7.5	13.1	4.5	>80
4h	2.2	31.2	>40	>80
4i	7.5	14.0	8.4	>80

Tableau 2: Index de sélectivité des β -norcholestéryl benzimidazoles prometteurs ¹⁸².

Composés Prometteurs	SI (HeLa)	SI (A549)	SI (HEPG2)
4a	4.5	-	-
4c	10.3	-	1.7
4e	10.9	-	1.8
4f	17.0	6.7	19.0
4g	10.7	6.1	17.8
4h	36.4	2.6	-
4i	10.7	5.7	9.5

Parmi ces composés, les composés 4f, 4g et 4i se sont montrés actifs à la fois contre les cellules HeLa et les cellules HEPG2. Ces composés ont des index de sélectivité supérieurs à 10 et peuvent être considérés comme de potentiels agents anticancéreux ¹⁸².

Le composé 4h a montré l'activité la plus puissante contre les cellules HeLa et son index de sélectivité élevé en fait un très bon inhibiteur sélectif de ces cellules vis-à-vis des cellules saines¹⁸².

CONCLUSION

Dans ce chapitre, la littérature nous a montré que les dérivés du benzimidazole sont dotés d'activité anticancéreuse. Bien que les visées de ces dérivés soient similaires, nous constatons surtout qu'ils ne passent pas par les mêmes cibles. Les benzimidazoles inhibiteurs de PARP-1 et du DHODH arborent en position 2 du noyau benzimidazole un substituant de type biphényle, en position 5 un carbonyle et éventuellement en 7 un méthyle ou un fluor. Il faut surtout retenir que ces dérivés sont calqués sur le modèle du véliparib, un inhibiteur de la PARP-1 actuellement en cours d'essais cliniques^{187, 188}. Les β -norcholestéryl benzimidazoles sont un autre exemple de dérivés du benzimidazole qui pourraient devenir de bons agents anticancéreux¹⁸². Leur design est basé sur le modèle de l'orostanal. La fixation en C-6 (sur le cycle B du noyau stéroïde) d'un noyau benzimidazole lié par son carbone C-2 et la présence éventuelle sur ce noyau benzimidazole d'un fluor ou d'un nitro en C-6, a débouché sur des structures très actives avec un bon indice de sélectivité vis-à-vis des lignées de cellules cancéreuses notoires (HeLa, HEPG2...). Certains ont même manifesté simultanément une activité contre les cellules HeLa et HEPG2¹⁸².

CONCLUSION GENERALE

Obtenus principalement à partir de condensations de dérivés de l'o-phénylènediamine avec des composés carbonylés, les dérivés du benzimidazole ont d'abord été connus comme anthelminthiques. Leurs actions contre l'élaboration du réseau de microtubules du parasite sans affecter ceux de l'hôte en font des composés de choix dans le traitement de nombreuses helminthiases^{67, 68}. Cependant, les benzimidazoles anthelminthiques manquent de biodisponibilité^{76, 77, 86}. Toutefois, cela n'a pas entravé leur utilisation à l'instar de l'albendazole qui a fait ses preuves comme anthelminthique notoire. Les dérivés du benzimidazole se sont aussi manifestés comme antihistaminiques anti H₁ (mizolastine, émédastine, bilastine). Ces derniers sont cependant impliqués dans des interactions médicamenteuses avec les médicaments qui allongent l'intervalle QT¹¹¹. La variété d'action des dérivés du benzimidazole en fait aussi des inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole, ésoméprazole, lanzoprazole...) qui sont couramment utilisés dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal. Toutefois, leur sensibilité au pH acide de l'estomac oblige leur formulation sous des formes gastro-résistantes¹²⁴. Toujours dans la variété d'activités, s'inscrivent les benzimidazoles antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II. Parmi ceux-là, le candésartan cilexétel montre une faible biodisponibilité doublée d'une très forte fixation aux protéines plasmatiques^{136, 137}; elle partage cette dernière caractéristique avec le telmisartan¹³³. Le dabigatran comme anticoagulant oral, le rivoglitazone comme antidiabétique, le maribavir comme antiviral sont autant de dérivés du benzimidazole exploités par l'arsenal pharmaceutique. La recherche s'intensifie autour des dérivés du benzimidazole qui pourraient bien être des acteurs majeurs dans la lutte contre le cancer, vu la variété des cibles que ces molécules peuvent toucher. Les benzimidazoles possédant des activités anti PARP-1 et anti DHODH passent par des mécanismes bien ciblés pour laisser présager de possibles applications dans la lutte contre le cancer¹⁷⁹. De même les β -norcholestéryl benzimidazoles basés sur le motif naturel de l'orostanal, se sont révélés prometteurs contre le cancer par leurs puissantes activités contre les cellules HeLa, HEPG2 et méritent des investigations plus poussées¹⁸². Continuer sur la voie de synthèse des dérivés du benzimidazole et explorer leurs

activités pourra permettre de rassembler suffisamment d'informations de relations structure-activité afin de mieux comprendre et de mieux exploiter la polyvalence de cet hétérocycle.

RESUME

Thèse : Les dérivés du benzimidazole, un intérêt croissant en chimie thérapeutique : perspectives d'avenir.

Auteur : SOKLOU Kossi Efouako

Mots-clés : Benzimidazole ; o-Phénylènediamine ; Anthelminthiques ; Orostanal ; Cancer.

INTRODUCTION : La série du benzimidazole est l'une des plus polyvalentes en chimie thérapeutique. Elle renferme, des anthelminthiques, antihistaminiques H₁, antidiabétiques, inhibiteurs de la pompe à proton, antihypertenseurs artériels, anticoagulants déjà utilisés en thérapeutique. Cependant, la recherche fait apparaître de nouveaux dérivés qui annoncent leur utilité prochaine dans d'autres pathologies comme le cancer.

ETUDE CHIMIQUE DU BENZIMIDAZOLE ET DE SES DERIVES : Principalement obtenus à partir de l'o-phénylènediamine et des dérivés carbonylés ou équivalents, le benzimidazole et dérivés acceptent des réactions de N-alkylation, N-acylation, substitution électrophile et nucléophile aromatiques.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE ET UTILISATION THERAPEUTIQUE DES DERIVES DU BENZIMIDAZOLE: Principalement anthelminthiques (albendazole, thiabendazole, mébendazole), les benzimidazoles sont aussi utilisés comme antihistaminiques H₁ (mizolastine, émédastine, bilastine), antidiabétiques (rivoglitazone), inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole, lansoprazole), antihypertenseurs artériels (candésartan, telmisartan), anticoagulants oraux (dabigatran) et antiviraux (maribavir).

PERSPECTIVES D'AVENIR DES BENZIMIDAZOLES: Autour du bréquinar et du véliparib, Iskandar Abdullah et *al.* (2015) ont obtenus des benzimidazoles anti- PARP-1 et anti-DHODH. L'orostanal, un composé naturel a servi de modèle à Yanmin huang et *al.* (2015) pour des β -norcholestéryl benzimidazoles actifs contre les cellules HeLa, A549 et HEPG2.

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

ABSTRACT

Thesis: The benzimidazole derivatives, an increasing interest in medicinal chemistry: Future prospects.

Author: SOKLOU Kossi Efoako

Key words: Benzimidazole; o-Phenylenediamine;Anthelminthics;Orostanal; Cancer.

INTRODUCTION: The versatility of benzimidazole derivatives is well known in medicinal chemistry. From that versatility, came out anthelminthics, H₁ antihistaminics, antidiabetics, proton pump inhibitors, antihypertensives and anticoagulants, already used in therapeutics. Though, the research reveals new benzimidazole derivatives which may be useful in the future as anti-cancer agents.

CHEMICAL STUDY OF THE BENZIMIDAZOLE AND ITS DERIVATIVES: Mainly obtained from condensation between o-phenylenediamine and carbonyl compounds or equivalents, benzimidazole and its derivatives allow N-alkylation, N-acylation, electrophilic and nucleophilic aromatic substitution reactions.

PHARMACOLOGICAL STUDY AND THERAPEUTIC USES OF THE BENZIMIDAZOLE'S DERIVATIVES: Mainly anthelminthics (albendazole, thiabendazole, mebendazole), benzimidazoles are also used as H₁ antihistaminics (mizolastine, emedastine, bilastine), antidiabetics (rivoglitazone), proton pump inhibitors (omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, lansoprazole), antihypertensives (candesartan, telmisartan), oral anticoagulants (dabigatran) and antivirals (maribavir).

FUTURE PROSPECTS OF THE BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES: Around brequinar and veliparib, Iskandar Abdullah *et al.*(2015) obtained anti-PARP-1 and anti-DHODH benzimidazole derivatives. A natural compound, orostanal, served as a model for Yanmin huang *et al.* (2015) in the design of β -norcholesteryl benzimidazoles active against HeLa, A549 and HEPG2 cells.

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

ملخص

الأطروحة: مشتقات البنزيميدازول : الإهتمام المتزايد بالكيمياء الطبية و الأفاق المستقبلية

كلماتالبحث : البنزيميدازول ، فنلينديامين ، طارد الديدان، أوروسترال، السرطان

مقدمة : تعتبر ساسلة البنزيميدازول الأكثر تنوعاً في مجال الكيمياء الطبية. فقد تفرعت عنها مضادات الهيستامين و طاردات الديدان و خافضات سكر الدم و مثبطات مضخة البروتون و خافضات ضغط الدم و مضادات التخثر التي سبق استعمالها جميعاً في علاج الأمراض. إلا أن الأبحاث قد كشفت عن مشتقات جديدة تعد باستخدامات مقبلة في علاج أمراض مستعصية منها السرطان

الدراسة الكيميائية لمشتقات البنزيميدازول: كونه مستخرجا خاصة من الفنلينديامين ومن مشتقات الكربونيل أو ما يعادلها، يخضع البنزيميدازول و مشتقاته لتفاعلات الأكلنة الأزوتية و الألسنة الأزوتية و الاستبدال العطري المحب للالكترونات و الاستبدال العطري المحب للنوترونات

الدراسة الدوائية و التطبيقات السريرية لمشتقات البنزيميدازول : تستخدم مشتقات البنزيميدازول في المقام الأول كطاردات للديدان (البيندازول، تيابندازول، ميبندازول) ولكن أيضا كمضادات للهيستامين (ميزولاستين، إيميداستين، بلاستين) و كخافضات لسكر الدم (ريفوجلترون) و كمثبطات لمضخة البروتون (أومبيرازول، إسمبيرازول، بوتوبرازول، لونزوبرازول) و كخافضات لضغط الدم (كانديستران سيلكستيل، تلميسارتان) و كمضادات للتخثر (دابيجاترون) و كمضادات للفيروسات (ماريبافير)

الأفاق المستقبلية لمشتقات البنزيميدازول : في سنة 2015 توصل الباحثون بريكينار و فيلباريب و عبد الله اسكندر و آخرون الى اكتشاف نوع من مشتقات البنزيميدازول المضاد ل(ر.أ.ب.1) و المضاد ل(د.ه.و.د.ه) كمركب طبيعي استخدم الأورستانال كنموذج في أبحاث يانمين هوانغ و آخريين (2015) في تمثيل البتانور كوليستيريل البنزيميدازول كمادة فعالة A549 و خلايا HEPG2 ضد خلايا هيللا، و خلايا

يعتبر الإثنان عملا من فصلان استخدمنا مناهج مختلفة لتحقيق نفس الهدف و هو البحث عن علاج للسرطان .

الخلاصة: بتنوع كبير و فعال، تمثل سلسلة البنزيميدازول عنصرا هاما في الترسانة العلاجية. فمن خلال الأبحاث الحالية حول هذه الجزينات، يتضح جليا أننا نتوصل إلى حلول دوائية واعدة في علاج أمراض دقيقة كالسرطان. غير أن هذا لا يعتبر سوى خطوة أولية في فهم هذا التنوع الفريد

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Vollhardt KPC, Schore NE, *Traité de chimie organique, De Boeck Supérieur*, **2004**,(4), 1104.
- 2- Ansari KF, Lal C, *Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives*, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**,(44),4028-4033.
- 3- Kazimierczuk Z, Upcroft JA, Upcroft P, Gorska A, Starosciak B, Laudy A, *Synthesis, antiprotozoal and antibacterial activity of nitro- and halogeno-substituted benzimidazole derivatives*,*Acta.Biochim.Pol.*, **2002**,(49),185-195.
- 4- Grocer H, Kus C, Boykin DW, Yildiz S, Altanlar N, *Synthesis and anti-fungal properties of some benzimidazole derivatives*, *Bioorg. Med. Chem.*,**2002**, (10),2589-2596.
- 5- Theodorides VJ, Gyurik RK, Kingsbury WD, Parish RC,*Anthelmintic activity of albendazole against liver flukes, tapeworms., lung and gastrointestinal roundworms*, *Experientia*, **1976**,(32), 702-703.
- 6- Khan SA, Nandan AM,*2-substituted benzimidazoles as anti-inflammatory and analgesic agents*, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, (7), 55.
- 7- Williams SL, Hartline CB, Kushner NL, Harden EA, Bidanset DJ, Drach JC, Townsend LB, Underwood MR, Biron KK, Kern ER, *In vitro activities of benzimidazole D- and L-ribonucleosides against herpesviruses*, *Antimicrob. Agents Chemother*, **2003**, (47), 2186-2192.
- 8- Noolvi M, Agrawal S, Patel H, Badiger A, Gaba M, Zambre A, *Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activity of novel azetidine-2-one derivatives of 1H-benzimidazole*, *Arabian J. Chem.*, **2014**,(7),219–226.

- 9- Hayes WJ, Laws ER, Handbook of pesticide toxicology, classes of pesticides, Jr. Elsevier, **2013**,(3), 1451-1453.
- 10- OMS, Chimio-prévention des helminthiases chez l'homme, Utilisation coordonnée des médicaments anthelminthiques pour les interventions de lutte : manuel à l'intention des professionnels de la santé et des administrateurs de programmes,**2008**,10.
- 11- Pubfacts, Benzimidazole publications, **2016**,<http://www.pubfacts.com/search/benzimidazole>.
- 12- Mariappan G, Bhuyan NR, Kumar P, Kumar D, Murali K, Synthesis and biological evaluation of Mannich bases of benzimidazole derivatives, Indian J. Chem., **2011**, 1216-1219.
- 13- Pérez-Villanueva J, Hernández-Campos A, Yépez-Mulia L, Méndez-Cuesta C, Méndez-Lucio O, Hernández-Luis F, Castillo R, Synthesis and antiprotozoal activity of novel 2-[[2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl]sulfonyl]-1H-benzimidazole derivatives, Bioorg. Med. Chem. Lett., **2013**, (23), 4221–4224.
- 14- Staron T, Allard C, Propriétés antifongiques du 2-(4'-thiazolyl) benzimidazole ou thiabendazole, Phytatrie Phytopharm.,**1964**,(13),163-168.
- 15- Van den Berg D, Zoellner KR, Ogunrombi MO, Malan SF, Terre'Blanche G, Castagnoli N Jr, Bergh JJ, Petzer JP, Inhibition of monoamine oxidase B by selected benzimidazole and caffeine analogues, Bioorg. Med. Chem.,**2007**,(15), 3692-3702.
- 16- Pandey VK, Gupta VD, Tiwari DN, Synthesis of novel pyrazolidine dione substituted benzimidazole derivatives and their biological activity, Indian J. Heterocycl. Chem.,**2005**, (14),217.
- 17- Lednicer D, Mitscher LL, The organic chemistry of drug synthesis, Wiley-Interscience, **2005**, (5), 115.
- 18- Bielory L, Lien KW, Bigelsen S, Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis, Drugs,(**2005**), (65), 215–228.

- 19- Sharma S, Sharma MC, Kohli DV, Design, synthesis and pharmacological investigation of some benzimidazole derivatives 4'-(5,6-Substitued-2-trifluoromethyl-benzoimidazol-1-ylmethyl)-biphenyl-2-carboxylic acid as a potent antihypertensive agents. *J. Optoelectron. Biomed. M.*,**2010**, (2), 203-211.
- 20- Sharma MC, Kohli DV, Sharma S, Sharma AD, Synthesis and antihypertensive activity of some new benzimidazole derivatives of 4'-(6-methoxy-2-substituedbenzimidazole-1-ylmethyl)-biphenyl-2-carboxylic acid in the presences of BF₃.OEt₂, *Der Pharmacia Sinica*,**2010**, (1), 104-115.
- 21- Bruce EM, David FM, Winston HO, Richard PS, Dubinsky B, Potential anxiolytic agents. Improvement of oral efficacy for the pyrido [1,2-A] benzimidazole (pbi) class of Gaba-A receptor modulators, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,**1996**, (6),333-338.
- 22- Jordan AD, Vaidya AH, Rosenthal DI, Dubinsky B, Kordik CP, Sanfilippo PJ, Wu WN, Reitz AB, Potential anxiolytic agents. Part 4: novel orally-active N5-substitued pyrido[1,2-a]benzimidazoles with high GABA-A receptor affinity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,**2002**, (12), 2381-2386.
- 23- Nofal ZM, Soliman EA, Abd El-Karim SS, El Zahar MI, Srouf AM, Sethumadhavan S, Maher TJ, Novel benzimidazole derivatives as expected anticancer agents. *Acta. Pol. Pharm.*,**2011**, (68),519-534.
- 24- Refaat HM, Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substitued benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*,**2010**,(45), 2949-2956.
- 25- George P, De PD, Roy J, Schmitt JP, Sevrin M, Dérivés de 9h-imidazo 1,2-a benzimidazole-3-acétamide à activité GABA, Brevet EP0607076 A1, **1994**.
- 26- Starcević K, Kralj M, Ester K, Sabol I, Grce M, Pavelić K, Karminski-Zamola G, Synthesis, antiviral and antitumor activity of 2-substitued 5-amidino-benzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem.*,**2007**, (15),4419-4426.
- 27- Weast RC, Astle MJ, *CRC Handbook of data on organic compounds*, Boca Raton FL CRC Press Inc.,**1985**, (I-II), V1-204.

- 28- SDBS, AIST,**2015**, <http://sdb.sdb.aist.go.jp>.
- 29- Preston PN, Synthesis, reactions, and spectroscopic properties of benzimidazoles Chem. Rev.,**1974**, (74), 279-314.
- 30- Budavari S, The Merck index an encyclopedia of chemicals drugs and biologicals, Whitehouse Station. NJ. Merck and Co. Inc., **1996**, 181.
- 31- Pearlman RS, Yalkowsky SH, Banerjee S, J. Chem. Phys.,**1984**, (13), 555-562.
- 32- Kortüm G, Vogel W, Adrussow K, Dissociation constants of organic acids in aqueous solution, I.U.P.A.C., **1960**, (1), 190-536.
- 33- Hansch C, Leo A, Hoekman D, Exploring QSAR hydrophobic, electronic, and steric constants, ACS, **1995**, (2), 181.
- 34- Lide DR, CRC handbook of chemistry and physics, Boca Raton FL: CRC Press Inc.,**1998-1999**, (79), 366.
- 35- Wright JB, The chemistry of the benzimidazoles, Chem. Rev.,**1951**, (38), 397-541.
- 36- Wagner EC, Millett WH, Benzimidazole, Org. Synth. Coll.,**1943**, (2), 501.
- 37- Fischer V, The chemistry of benzimidazoles, Ber.,**1905**, (38), 320.
- 38- Bahrami K, Khodaei MM, Naali F, Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles, J. Org. Chem.,**2008**, (73), 6835-6837.
- 39- Sluiter J, Christoffers J, synthesis of 1-methylbenzimidazoles from carbonitriles, Synlett, **2009**, (1), 63-66.
- 40- Preston PN, The chemistry of heterocyclic compounds, John Wiley and Sons Inc.,**1981**, 13-112.
- 41- King FE, Acheson RM, The synthesis of benzimidazoles from ortho-phenylenediamines and imino-ethers, J. Chem. Soc.,**1949**, (297), 1396-1400.
- 42- Wheeler HL, Amer. Chem. J.,**1895**, (17), 397.

- 43- Brasche G, Buchwald SL, C-H functionalization/C-N bond formation: copper-catalyzed synthesis of benzimidazoles from amidines, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2008**, (47), 1932-1934.
- 44- Li J, Gu H, Wu C, Du L, The mechanism of transition-metal (Cu or Pd)-catalyzed synthesis of benzimidazoles from amidines: theoretical investigation, *Dalton Trans.*, **2014**, (44), 16769-16779.
- 45- Beyer A, Reucher CM, Bolm C, Potassium hydroxide/dimethyl sulfoxide-promoted intra-molecular cyclization for the synthesis of benzimidazol-2-ones, *Org. Lett.*, **2011**, (13), 2876-2879.
- 46- Ahamed MR, Narren SF, Sadiq AS, Synthesis of 2-mercaptobenzimidazole and some of its derivatives, *J. Al-Nahrain Univ. Science*, **2013**, (16), 77-83.
- 47- Billeter O, Steiner A, *Ber.*, **1887**, (20), 231.
- 48- Neier R, Bellus D, Jacobsen EN, Ley SV, Noyori R, Regitz M, Reider PJ, Schaumann E, Shinkai I, Thomas EJ, Trost BM, *Science of synthesis - heterocycles and related ring systems-Five-membered heterocycles with two nitrogen or phosphorus atoms: Houben-Weyl, methods of molecular transformations*, Thieme, **2002**, (12), 308-529.
- 49- Bistrzycki U, Ueber diacyl-o-diamine, *Ber.*, **1980**, (23), 1876.
- 50- Yang D, Fokas D, Li J, Yu L, Baldino CM, A versatile method for the synthesis of benzimidazoles from o-nitroanilines and aldehydes in one step via a reductive cyclization, *Synthesis*, **2005**, (1), 47-56.
- 51- Kalidhar U, Kaur A, An overview on some benzimidazole and sulfonamide derivatives with anti-microbial activity, *RJPBCS*, **2011**, (4), 1116.
- 52- Mahesh D, Sadhu P, Punniyamurthy T, Copper(I)-catalyzed regioselective amination of N-aryl imines Using TMSN₃ and TBHP: A route to substituted benzimidazoles, *J. Org. Chem.*, **2015**, (80), 1644-1650.

- 53- Nguyen TB, Le Bescont J, Ermolenko L, Al-Mourabit A, Cobalt- and iron-catalyzed redox condensation of o-substituted nitrobenzenes with alkylamines: a step- and redox-economical synthesis of diazaheterocycles, *Org. Lett.*, **2013**, (15), 6218-6221.
- 54- Guru MM, Ali MA, Punniyamurthy T, Copper-mediated synthesis of substituted 2-aryl-N-benzylbenzimidazoles and 2-arylbenzoxazoles via C-H functionalization/C-N/C-O bond formation, *J. Org. Chem.*, **2011**, (76), 5295-5308.
- 55- Niknam K, Raviz-Fateh A, Synthesis of 2-substituted benzimidazoles and bis-benzimidazoles by microwave in the presence of alumina-methanesulfonic acid, *J. Iran Chem. Soc.*, **2007**, (4), 438-443.
- 56- Kalidhar U, Kaur A, An overview on some benzimidazole and sulfonamide derivatives with anti-microbial activity, *RJPBCS*, **2011**, (4), 1120.
- 57- Lea ZG, Chen ZC, Hu Y, Zheng QG, Organic reactions in ionic liquids: N-alkylation of phthalimide and several nitrogen heterocycles ; *Synthesis*, **2004**, (2), 208-212.
- 58- Roman G, N-alkylation of benzimidazoles with ketonic Mannich bases and the reduction of the resulting 1-(3-oxopropyl) benzimidazoles, *Cent. Eur. J. Chem.*, **2012**, (10), 1516-1526.
- 59- Shi Z, Juli J, Gu H, New synthetic method for cycloalkanedione, *Sci. China Chem.*, **1998**, (41), 255-258.
- 60- Elerafi MG, Ibrahim MN, Synthesis and spectral studies of Mannich bases derived from 2-substituted benzimidazoles, *Int. J. of Chem. Tech. Resr.*, **2010**, (4), 2097-2099.
- 61- Murugesan S, Sathiyamoorthy S, Synthesis, spectral analysis and biological activity of Mannich bases of 2-substituted benzimidazole, *J. of Pharmacy Resr.*, **2011**, (4), 2679-2681.
- 62- Mariappan G, Bhuyan NR, Kumar P, Kumar D, Murali K, Synthesis and biological evaluation of mannich bases of benzimidazole derivatives, *Ind. J. of Chem.*, **2011**, (50), 1216-1219.

- 63- Misra PS, Shanmugasundaram P, Chaudhary R, Aanandhi MV, Rasayan M, Synthesis of 2-phenyl benzimidazole derivatives and their schiff bases as possible antimicrobial agents, J. of Chem., **2010**, (3),51-54.
- 64- Hofmann K, The Chemistry of heterocyclic compounds, imidazole and its derivatives, John Wiley and Sons,**2009**, (6), 301.
- 65- Cernatescu C, Comanita E, Benzazole derivatives, VI-Synthesis of some 2-styryl benzimidazoles and their quaternization,CI and CEQ.,**2005**, (11),19-24.
- 66- Schofield K, Aromatic nitration,C.U.P. Archive, **1980**, 332.
- 67- Lacey E, The role of the cytoskeletal protein, tubulin, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles. Int. J. Parasitol.,**1988**,(7),885-936.
- 68- Borgers M, De Nollin S, Ultrastructural changes in *ascaris suum* intestine after mebendazole treatment in vivo,J. Parasitol., **1975**, (61),110–122.
- 69- Quinlan RA,Pogson CI, Gull K, The influence of the microtubule inhibitor, methyl benzimidazol-2-ylcarbamate (Mbc) on nuclear division and the cell cycle in *saccharomyces cerevisiae*,J. Cell Sci., **1980**,(46),341-352.
- 70- Russell GJ, Gill JH, Lacey E, Binding of [3H] benzimidazole carbamates to mammalian brain tubulin and the mechanism of selective toxicity of the benzimidazole anthelmintics,Biochem. Pharmacol., **1992**, (43), 1095-1100.
- 71- Russell GJ, Lacey E, Temperature dependent binding of mebendazole to tubulin in benzimidazole-susceptible and -resistant strains of *trichostrongylus colubriformis* and *caenorhabditis elegans*,Int. J. Parasitol.,**1991**, (21),927-934.
- 72- Jamal Taoufik, Précis de Chimie thérapeutique, Medika, **2007**, 41-468.
- 73- E. I. Du Pont de Nemours and Company Patent: US5310924 A1, **1994**.
- 74- Hellgren U, Ericsson O, Abdi YA, Gustafsson LL, Handbook of drugs for tropical parasitic infections, Taylor and Francis CRC Press, **2003**, (2),168-170.

- 75- Zimmerman HJ, Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver, Lippincott, **1999**, (2), 626-628.
- 76- Hennekeuser HH, Pabst K, Poeplau W, Gerok W, Thiabendazole for the treatment of trichinosis in humans, *Tex. Rep. Biol. Med.*, **1969**, (27), 581-596.
- 77- Bayles MAH, Chromomycosis: treatment with thiabendazole, *Arch. Dermatol.*, **1971**, (104), 476-485.
- 78- Jalota R, Freston JW, Severe intrahepatic cholestasis due to thiabendazole, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1974**, (23), 676-678.
- 79- Fink AI, MacKay CJ, Cutler SS, Sicca complex and cholestatic jaundice in two members of a family caused by thiabendazole, *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, **1978**, (76), 108-115.
- 80- Fink AI, MacKay CJ, Cutler SS. Sicca complex and cholangiostatic jaundice in two members of a family probably caused by thiabendazole, *Ophthalmology*, **1979**, (86), 1892-1896.
- 81- Rex D, Lumeng L, Eble J, Rex L, Intrahepatic cholestasis and sicca complex after thiabendazole, Report of a case and review of the literature, *Gastroenterology*, **1983**, (85), 718-721.
- 82- Manivel JC, Bloomer JR, Snover DC, Progressive bile duct injury after thiabendazole administration, *Gastroenterology*, **1987**, (93), 245-249.
- 83- Davidson RN, Weir WR, Kaye GL, McIntyre N, Intrahepatic cholestasis after thiabendazole, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1988**, (82), 620.
- 84- Roy MA, Nugent FW, Aretz HT, Micronodular cirrhosis after thiabendazole, *Dig. Dis. Sci.*, **1989**, (34), 938-941.
- 85- Bion E, Pariente EA, Maitre F, Severe cholestasis and sicca syndrome after thiabendazole, *J. Hepatol.*, **1995**, (23), 762-763.

- 86- Skandrani K, Richardet JP, Duvoux C, Cherqui D, Zafrani ES, Dhumeaux D, Hepatic transplantation for severe ductopenia related to ingestion of thiabendazole, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **1997**, (21), 623-625.
- 87- Eland IA, Kerkhof SC, Overbosch D, Wismans PJ, Stricker BH, Cholestatic hepatitis ascribed to the use of thiabendazole, *Ned Tijdschr Geneesk*, **1998**, (142), 1331-1334.
- 88- Groh M, Blanche P, Calmus Y, Guillevin L, Thiabendazole-induced acute liver failure requiring transplantation and subsequent diagnosis of polyarteritis nodosa, *Clin. Exp. Rheumatol.*, **2012**, (30), 107-109.
- 89- Hazelton JC, Iddon B, Suschitzky H, Woolley LH, *Tetrahedron*, **1995**, (51), 10771-10794.
- 90- VIDAL en ligne, Albendazole 400 mg cp, ZENTEL*, Monographie, Indications, <https://www.vidal.fr/Medicament/zentel-69839-indications.htm>, **2015**.
- 91- OMS, Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs: médicaments utilisés en parasitologie, Bibliothèque de l'OMS, **1997**, (2), 100-114.
- 92- WHO, Notes on the design of bioequivalence study: Albendazole, WHO prequalification team-medicines, guidance document, http://apps.who.int/prequal/info_applicants/BE/2014/Albendazole_BE26Nov2014.pdf, **2014**.
- 93- Boullata JI, Armenti VT, *Handbook of drug-nutrient interactions*, Humana Press-Springer Science and Business Media, **2010**, (2), 306.
- 94- Vardanyan R, Hruby V, *Synthesis of essential drugs*, Elsevier, **2006**, (1), 584.
- 95- Committee on Infectious Diseases, AAP, *RedBook: Report of the committee on infectious diseases*, AAP, **2006**, (27), 218-800.
- 96- Sinniah B, Sinniah D, The anthelmintic effects of pyrantel pamoate, oxantel-pyrantel pamoate, levamisole and mebendazole in the treatment of intestinal nematodes, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **1981**, (75), 315-321.

- 97- Anonymous, Drugs for parasitic infections, *Med Lett Drugs Ther.*,**2004**, (46), 2-12.
- 98- Keystone JS, Mebendazole, *Ann. Intern. Med.*,**1979**, (91),582-586.
- 99- Richard-Lenoble D, Kombila M, Burnier I, Maganga ML, Filariasis in Gabon: treatment with mebendazole of filariasis due to *m. perstans* and *loa loa*,*Bull. Soc. Pathol. Exot. Fil.*,**1985**, (78), 485-491.
- 100- Maertens K,Wéry M, Effect of mebendazole and levamisole on *onchocerca volvulus* and *dipetalonema perstans*,*Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*,**1975**,(69), 359-360.
- 101- Al-Waili NSD, Hasa NU, Mebendazole in giardial infection: a comparative study with metronidazole,*J. Infect. Dis.*,**1992**,(165), 1170-1171.
- 102- Dawson M, Allan RJ, Watson TR, The pharmacokinetics and bioavailability of mebendazole in man: a pilot study using [3H]-mebendazole,*Br. J. Clin. Pharmacol.*,**1982**, (14),453-455.
- 103- Vidal en ligne, mizolastine,<https://www.vidal.fr/substances/17822/mizolastine/>,**2013**.
- 104- Vidal en ligne, émédastine,<https://www.vidal.fr/substances/18867/emedastine/>,**2013**.
- 105- Vidal en ligne, bilastine,<https://www.vidal.fr/substances/23414/bilastine/>,**2013**.
- 106- Gaudilliere B, Annual reports in medicinal chemistry, Doherty AM. Academic Press, **1999**,(34),325.
- 107- Manoury P, Binet J, Defosse G, Benzimidazole derivatives and pharmaceutical compositions containing them, US Patent N° 4,820,710,**1989**.
- 108- Yan W, Qi X, Li X, Li X, Liu N, Preparation of mizolastine intermediate, CN 102140076 A, **2011**.
- 109- Dubertret L, Pecquet C, Murrieta-Aguttes M, Leynadier F, Mizolastine in primary acquired cold urticaria, *J. Am. Acad. Dermatol.*,**2003**, (48), 578-583.
- 110- Leynadier F, Bousquet J, Murrieta M, Attali P, Efficacy and safety of mizolastine in seasonal allergic rhinitis, *Ann. allergy asthma immunol.*, **1996**, (76), 163-168.

- 111- Wakelin SH, Maibach HI, Archer CB, Handbook of systemic drug treatment in dermatology, CRC Press, **2015**, (2), 80-81.
- 112- Iemura R, Kawashima T, Fukuda T, Ito K, Tsukamoto G, Synthesis of 2-(4-substituted-1-piperazinyl)benzimidazoles as H₁-antihistaminic agents, J. Med. Chem., **1986**, (29), 1178-1183.
- 113- Garg A, Ocular therapeutics, Jaypee Brothers Publishers, **2013**, 289.
- 114- Collier SJ, Wu X, Poh Z, Rajkumar GA, Yet L, Alternative synthesis of bilastine, Synth. Commun., **2011**, (41), 1394–1402.
- 115- HAS commission de la transparence, Avis Inorial* 20 mg comprimé, www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011.../inorial_-_ct-10673.pdf, **2011**, 1-11.
- 116- Information professionnelle du compendium suisse des médicaments, Bilaxten*, <https://compendium.ch/mpro/mnr/22922/html/fr?Platform=Desktop#8000>, **2012**.
- 117- Nata, Mila H, Jereb D, Process of synthesis of 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl-1H-benzimidazole, US Patent 6268502 B1, **2001**.
- 118- Brandstrom AE, Method of synthesis of 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl-1H-benzimidazole (omeprazole), US Patent 5386032 A, **1995**.
- 119- Khwaja Y, Rajendra N, Dharmaraj R, Omeprazole synthesis, EP 1085019 A1, **2001**.
- 120- Olbe L, Carlsson E, Lindberg P, A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole, Nat. Rev. Drug Discov., **2003**, (2), 132-139.
- 121- Leonard MC, Esomeprazole (Nexium™): A New Proton Pump Inhibitor, <https://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/pharmacy/julyaugust2001/esomeprazole.htm>, **2001**.
- 122- Nagelhout JJ, Plaus KL, Handbook of nurse anesthesia, Elsevier Health Sciences, **2010**, (4), 690.

- 123- Philippe I, Guide médical des espaces sauvages: manuel de médecine pratique pour le sport et le voyage, Olizane, **2008**, (3), 255.
- 124- Vidal en ligne, médicaments MOPRALPRO* 20 mg cp gastrorésis, <https://www.vidal.fr/Medicament/mopralpro-99923-pharmacocinetique.htm>, **2015**.
- 125- Gangula S, Elati CR, Neredla A, Baddam SR, Neelam UK, Bandichhor R, Dongamanti A, An improved process for the production of lansoprazole: investigation of key parameters that influence the water content in final API, Org. Process Res. Dev., **2010**, (14), 229–233.
- 126- Vidal en ligne, médicaments LANZOR* 30 mg gél gastrorésis, <https://www.vidal.fr/Medicament/lanzor-9900-pharmacocinetique.htm>, **2015**.
- 127- Kankan RN, Srinivas PL, Process for the preparation of pantoprazole sodium, WO Patent 2006064249 A2, **2006**.
- 128- Huber R, Hartmann M, Bliesath H, Lühmann R, Steinijans VW, Zech K, Pharmacokinetics of pantoprazole in man, Int. J. Clin Pharmacol. Ther., **1996**, (34), 185–194.
- 129- Sherwood L, Physiologie humaine, De Boeck Supérieur, **2006**, (2), 418.
- 130- Services de Néphrologie Hôpital Tenon, Néphrologie, Med-Line. De Boeck Secundair, **2003**, (4), 212.
- 131- Craig CR, Stitzel RE, Modern pharmacology with clinical applications, Lippincott Williams and Wilkins, **2004**, (18), 213.
- 132- Seki M, An Efficient C–H Arylation of a 5-Phenyl-1H-tetrazole Derivative: A Practical Synthesis of an Angiotensin II Receptor Blocker, Synthesis, **2012**, (44), 3231–3237.

- 133- Frishman WH, Cheng-Lai A, Chen J, Current cardiovascular drugs, Springer Science and Business Media, **2013**, (3), 48-51.
- 134- Jeske AH, Mosby's Dental drug reference, Elsevier Health Sciences, **2013**, (11), 207.
- 135- Aschenbrenner DS, Venable SJ, Drug therapy in nursing, Lippincott Williams and Wilkins, **2009**, (3), 513.
- 136- Israili ZH, Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension, J. Hum. Hypertens., **2000**,(14), 73-86.
- 137- Gleiter CH, Morike KE, Clinical pharmacokinetics of candesartan, Clin. Pharmacokinet., **2002**,(41), 7-17.
- 138- Kumar AS, Ghosh S, Mehta GN, Efficient and improved synthesis of Telmisartan, Beilstein J. Org. Chem.,**2010**, (6),25.
- 139- Aschenbrenner DS, Venable SJ, Drug Therapy in nursing, Lippincott Williams and Wilkins, **2009**, (3), 513.
- 140- Jan F, Thérapeutiques en cardiologie, Elsevier Masson, **2004**, (1), 4-5.
- 141- Mosby, Mosby's drug reference for health professions, Elsevier Health Sciences, **2015**, (5), 406-407.
- 142- Cashen AF, Van Tine BA, The Washington manual of hematology and oncology subspecialty consult, Lippincott Williams and Wilkins, **2012**, (3), 143.
- 143- Pullagurla MR, Rangisetty JB, Nandakumar MV, An improved process for the synthesis of dabigatran and its intermediates, WO Patent 2014068587 A2, **2014**.
- 144- Ray SD, Gray JP, Kiersma ME, Side effects of drugs annual: A worldwide yearly survey of new data in adverse drug reactions, Elsevier, **2015**, (37), 423.
- 145- Thomas N, Jeyaraman K, Asha HS, Velavan J, A practical guide to diabetes mellitus, JP Medical Ltd, **2012**, (6), 351.

- 146- Reddehase JM, Cytomegaloviruses: molecular biology and immunology, Caister Academic Press, **2006**, (1), 584.
- 147- Alain S,Revest M, Veyer D, Essig M, Rerolles JP, Rawlinson W, Mengelle C, Huynh A, Kamar N, Garrigue I, Kaminski H, Segard C, Presne C, Mazon MC, Avettant-Fenoël V, Lecuit M, Lortholary O, Coaquette A, Hantz S, Leruez-Ville M, Ploy MC, Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers, *Transplant. Proc.*,**2013**,(45),1603-1607.
- 148- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Principles and practice of infectious diseases, Elsevier Health Sciences, **2014**, (8), 1746.
- 149- Prichard MN, Function of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir, *Rev. Med. Virol.*,**2009**, (19),215–229.
- 150- Stewart BW, Wild CP, World cancer report, IARC Nonserial Publication, **2014**, 16-69.
- 151- Direction de la planification et des ressources financières, division de la planification et des études, Service des études et de l'information sanitaire, Santé en chiffres. Ministère de la Santé, Maroc,**2013**.
- 152- Erener S, Hesse M, Kostadinova R, Hottiger MO, "Poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) controls adipogenic gene expression and adipocyte function", *Mol. Endocrinol.*,**2012**,(26),79-86.
- 153- Meyer-Ficca ML,Lonchar JD, Ihara M, Meistrich ML, Austin CA, Meyer RG, "Poly (ADP-ribose) polymerases PARP1 and PARP2 modulate topoisomerase II beta (TOP2B) function during chromatin condensation in mouse spermiogenesis", *Biol. Reprod.*,**2011**,(26), 900-909.
- 154- D'Amours D, Desnoyers S, D'Silva I,Poirier GG, Poly (ADP)-ribosylation reactions in the regulation of nuclear functions,*Biochem. J.*,**1999**, (342), 249-268.

- 155- De Vos M, Schreiber V, Dantzer F, The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: current state of the art,*Biochem. Pharmacol.*,**2012**, (84), 137-146.
- 156- Jagtap P, Szabo C, Poly (ADP-ribose) polymerase and the therapeutic effects of its inhibitors,*Nat. Rev. Drug Discov.*,**2005**, (4), 421-440.
- 157- Rouleau M, Patel A, Hendzel MJ, Kaufmann SH, Poirier GG, PARP inhibition: PARP1 and beyond,*Nat. Rev. Cancer*,**2010**, (10), 293-301.
- 158- Satoh MS, Poirier GG, Lindahl T, Dual function for poly(ADP-ribose) synthesis in response to DNA strand breakage,*Biochemistry*,**1994**, (33), 7099-7106.
- 159- Langelier MF, Planck JL, Roy S, Pascal JM, Crystal structures of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) zinc fingers bound to DNA: Structural and functional insights into DNA-dependent PARP-1 activity,*J. Biol. Chem.*,**2011**, (286),10690-10701.
- 160- Langelier MF, Planck JL, Roy S, Pascal JM, Structural basis for DNA damage-dependent poly(ADP-ribosyl)ation by human PARP-1,*Science*,**2012**, (336), 728-732.
- 161- Eustermann S, Videler H, Yang JC, Cole PT, Gruszka D, Veprintsev D, Neuhaus D, The DNA-binding domain of human PARP-1 interacts with DNA single-strand breaks as a monomer through its second zinc finger,*J. Mol. Biol.*,**2011**, (407), 149-170.
- 162- Lindahl T, Satoh MS, Poirier GG, Klungland A, Post-translational modification of poly(adp-ribose) polymerase induced by DNA strand breaks,*Trends Biochem. Sci.*,**1995**, (20), 405-411.
- 163- Kim MY, Mauro S, Gevry N, Lis JT, Kraus WL, NAD⁺ -dependent modulation of chromatin structure and transcription by nucleosome binding properties of PARP-1,*Cell*,**2004**, (119),803-814.
- 164- Kraus WL, Lis JT, PARP goes transcription, *Cell*,**2003**, (113), 677-683.
- 165- Kraus WL, Transcriptional control by PARP-1: Chromatin modulation, enhancer-binding, coregulation, and insulation,*Curr. Opin. Cell Biol.*,**2008**, (20), 294-302.

- 166- Krishnakumar R, Kraus WL, The PARP side of the nucleus: Molecular actions, physiological outcomes, and clinical targets. *Mol. Cell*,**2010**, (39), 8-24.
- 167- Rouleau M, Aubin RA, Poirier GG, Poly(ADP-ribosyl)ated chromatin domains: Access granted. *J. Cell Sci.*,**2004**, (117), 815-825.
- 168- Ko HL, Ren EC, Novel poly (ADP-ribose) polymerase 1 binding motif in hepatitis B virus core promoter impairs DNA damage repair,*Hepatology*,**2011**, (54),1190-1198.
- 169- Zhang Z, Hildebrandt EF, Simbulan-Rosenthal CM, Anderson MG, Sequence-specific binding of poly(ADP-ribose) polymerase-1 to the human T cell leukemia virus type-I tax responsive element,*Virology*,**2002**, (296), 107-116.
- 170- Ambrose HE, Papadopoulou V, Beswick RW, Wagner SD, Poly-(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) binds in a sequence-specific manner at the bcl-6 locus and contributes to the regulation of bcl-6 transcription,*Oncogene*,**2007**, (26), 6244-6252.
- 171- Pottier N, Cheok MH, Yang W, Assem M, Tracey L, Obenauer JC, Panetta JC, Relling MV, Evans WE, Expression of SMARCB1 modulates steroid sensitivity in human lymphoblastoid cells: identification of a promoter SNP that alters PARP1 binding and SMARCB1 expression,*Hum. Mol. Genet.*,**2007**, (16), 2261-2271.
- 172- Nyquist P, Zhang J, De Graba TJ, The -928 G/C and -362 G/C single-nucleotide polymorphisms in the promoter of MCP-1: Increased transcriptional activity and novel binding sites,*Cerebrovasc. Dis.*,**2009**, (29), 242-247.
- 173- Masutani M, Nakagama H, Sugimura T, Poly (ADP)-ribosylation in relation to cancer and autoimmune disease,*Cell. Mol. Life Sci.*,**2005**, (62),769-783.
- 174- Schreiber V, Dantzer F, Ame JC, De Murcia G, Poly(ADP)-ribose: Novel functions for an old molecule,*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*,**2006**, (7), 517-528.
- 175- Plummer ER, Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in cancer,*Curr. Opin. Pharmacol.*,**2006**, (6), 364-368.
- 176- Voet D, Voet JG, *Biochimie, De Boeck Supérieur*, **2005**, (2), 1076-1082.

- 177- Weinman S, Méhul P, Toute la Biochimie, Dunod, **2004**, (1), 308-311.
- 178- Moussard C, Biochimie structurale et métabolique, LMD Biochimie. DBS Sciences. De Boeck Supérieur, **2006**, (3), 301-302.
- 179- Abdullah I, Chee CF, Lee YK, Thunuguntla SS, Satish Reddy K, Nellore K, Antony T, Verma J, Mun KW, Othman S, Subramanya H, Rahman NA, Benzimidazole derivatives as potential dual inhibitors for PARP-1 and DHODH, Bioorg. Med. Chem. Lett., **2015**, (23), 4669-4680.
- 180- Bonn D, Prostate-cancer screening targets men with BRCA mutations, Lancet Oncol., **2002**, (3), 714.
- 181- Calabrese CR, Almassy R, Barton S, Batey MA, Calvert AH, Canan-Koch S, Curtin NJ, Anticancer Chemosensitization and radiosensitization by the novel Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 Inhibitor AG14361, J. Natl. Cancer Inst., **2004**, (96), 56-67.
- 182- Cui J, Qi B, Gan C, Liu Z, Huang H, Lin Q, Zhao D, Huang Y, Synthesis and in vitro antiproliferative evaluation of some β -norcholesteryl benzimidazole and benzothiazole derivatives, Mar. Drugs, **2015**, (13), 2488-2504.
- 183- Miyamoto T, Kodama K, Aramaki HYR, Van Soest RWM, orostanal, a novel abeo-sterol inducing apoptosis in leukemia cell from a marine sponge, *stelletta hiwasaensis*, Tetrahedron Lett., **2001**, (42), 6349-6351.
- 184- Gan CF, Fan LH, Cui JG, Huang YM, Jiao YX, Wei WX, Synthesis and in vitro antiproliferative evaluation of some ring B abeo-sterols, Steroids, **2012**, (77), 1061-1068.
- 185- Gan CF, Fan LH, Huang YM, Liu ZP, Cui JG, Synthesis of novel ring B abeo-sterol derivatives and their antiproliferative activities, Med. Chem., **2013**, (9), 846-854.
- 186- Gan CF, Lin QF, Cui JG, Feng JD, Guo JN, Liao HY, Huang YM, Synthesis and in vitro antiproliferative evaluation of some novel β -norcholesterols, Steroids, **2014**, (79), 37-43.

- 187- NCI, AbbVie, A Phase II/III Randomized Trial of Veliparib or Placebo in Combination With Adjuvant Temozolomide in Newly Diagnosed Glioblastoma With MGMT Promoter Hypermethylation,<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02152982>,**2014**.
- 188- AbbVie, Gynecologic Oncology Group, A phase 3 placebo-controlled study of carboplatin/paclitaxel with or without concurrent and continuation maintenance veliparib (PARP Inhibitor) in subjects with previously untreated stages III or IV high-grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer,<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02470585>,**2015**.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis

Fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes

Confrères si je manquais à mes engagements.



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحس بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



جامعة محمد الخامس- الرباط
كلية الطب والصيدلة - الرباط

أطروحة رقم : 88

سنة : 2016

مشتقات البنزيميدازول :

الإهتمام المتزايد بالكيمياء الطبية الأفاق المستقبلية

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد : موكلو كومي إيفواكو

المزاد في : 21 مارس 1993 أفنجان.

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : البنزيميدازول ، فنلينديامين ، طارد الديدان، أوروسترال، السرطان

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : جمال توفيق

أستاذ الكيمياء العلاجية

مشرف

السيد : محمد أنصار

أستاذ الكيمياء العضوية

السيد : عز الدين إبراهيمي

أستاذ التكنولوجيا الحيوية

أعضاء

السيد : جمال المصاوري

أستاذ الكيمياء العلاجية

السيد : جواد الحارثي

أستاذ الكيمياء العلاجية