

## II-1-Intérêts biologiques des pyrazoles:

Les dérivés de pyrazole ont un large éventail des activités biologiques en tant qu'anti inflammatoire, antidépresseur, contre le rhumatisme articulaire, antibactérienne, anticonvulsant et leur utilisation comme herbicides, fongicides, pesticides, insecticides et colorants. [31-39]

Les pyrazoles se trouvent dans la structure de plusieurs molécules biologiquement actives comme l'Allopurinol qui est utilisé dans le traitement de maladies liées aux articulations comme la goutte, l'Allopurinol inhibe l'enzyme *Xanthine oxydase* (XO) qui transforme l'Hypo xanthine et la Xanthine en acide urique, il possède également une activité anticancéreuse et antibactérienne.

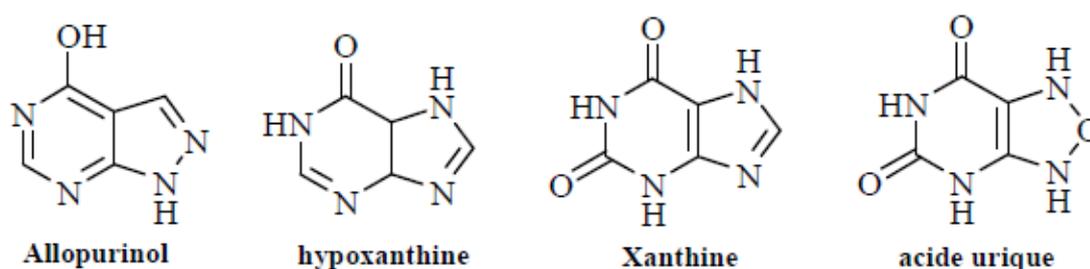
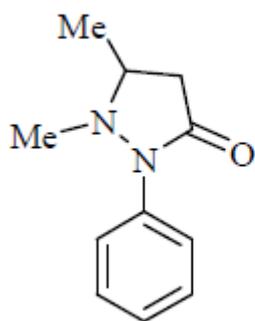
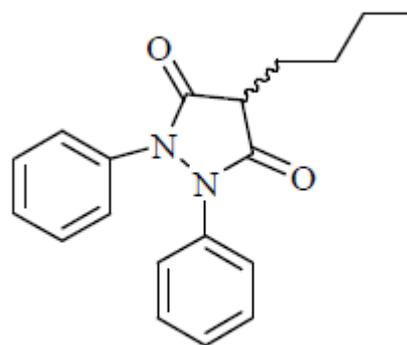


Figure 02 : pyrazoles se trouvent dans la structure de plusieurs molécules biologiquement actives

Les pyrazolynones et pyrazolidine-3,5-diones sont des dérivés largement utilisés dans le domaine pharmaceutique. La Phénazone, par exemple, est un antipyrétique utilisé dans le traitement de rhumatismes et contre la fièvre, alors que la Phénylbutazone est un agent antiphlogistique utilisée contre les maladies inflammatoires.

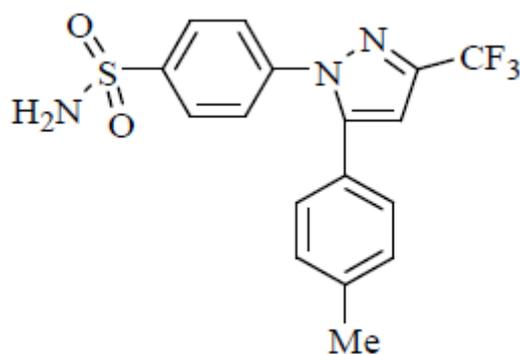


Phénazone



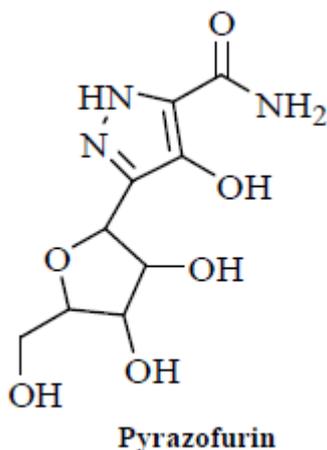
phénylbutazone

Parmi les inhibiteurs COX-2 déjà lancés sur le marché le **Celecoxib** occupe une position unique en tant qu'agent anti-inflammatoire efficace. [40]

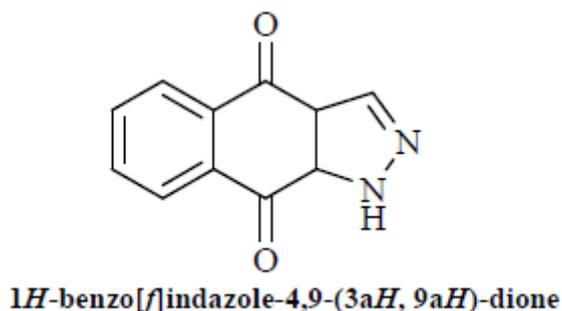


Celecoxib

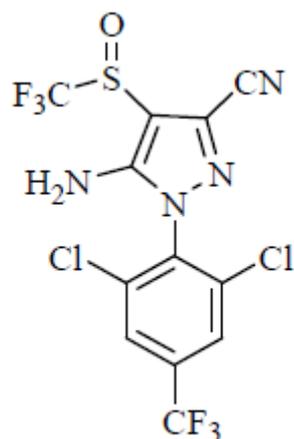
D'une autre part, beaucoup d'attention a été focalisée vers les pyrazoles comme antimicrobiennes, agents antivirale et anticancéreux, après la découverte de **Pyrazofurin**. Cet antibiotique qui possède une activité antimicrobienne et antivirale en plus d'être actif contre plusieurs variétés de cellule tumorale. [41-45]



Le composé ci dessous a montré une activité antifongique significative *in vitro*, contre *C. albicans* et *C. neoformans*. Ainsi qu'une activité anti bactérienne marquée contre *K. pneumoniae* et *Eschirichia coli*. Plusieurs recherches sont entretenues sur ce produit et tous ses dérivés. [46]

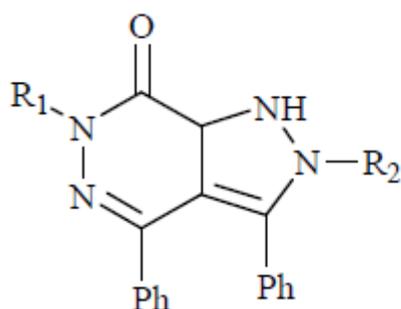


Le **Fipronil** est un insecticide très actif, [47] qui vise le récepteur de l'acide aminobutyrique (GABA), il est employé comme pesticide sur des parasites d'une grande variété de récolte vivrière. [48] Dans des applications non agricoles, le Fipronil est employé pour contrôler les parasites vétérinaires. [49] Des inquiétudes pour des effets secondaires du Fipronil sur la santé publique ont été soulevées en raison d'éventail utilisations de ce pesticide.



Fipronil

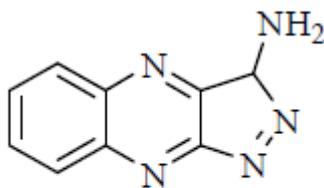
Plusieurs nouveaux dérivés de la pyrazolo[3,4-d]pyridazine ont été préparés, ces composés ont été examinés pour leurs activités antimicrobiennes contre les bactéries et les mycètes a gram négatif et a gram positif. Ces composés ont montré une activité sélective et efficace contre deux bactéries gram positif, et une bactérie à gram négatif. [50]



(21): R1 = C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>(2,5); R<sub>2</sub> = Pyr.

(22): R1 = C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>(2,4,6); R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>.

A la recherche des inhibiteurs pour le **CDK** (*cyclin-dependent kinase*) et **GSK-3** (*glycogen synthase kinase-3*), de nouveaux pyrazolo[3,4-*b*]quinoxalines ont été identifiés comme inhibiteurs secondaires micro-molaires de *CDK/cyclinB*. Une étude préliminaire du rapport structure-activité a montré leurs activités antiproliférative, spécialement pour le composé 3-amino-pyrazolo [3,4-*b*]quinoxaline qui a été testé contre les *kinase CDK5/p25* et *GSK-3* du cerveau.



3-Amino-pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline

## II-2- Indications principales et caractère multifonctionnel des pyrazoles

### II-2-1- Définitions :

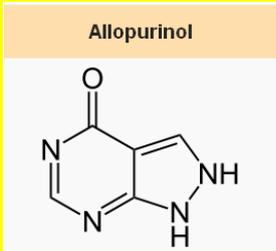
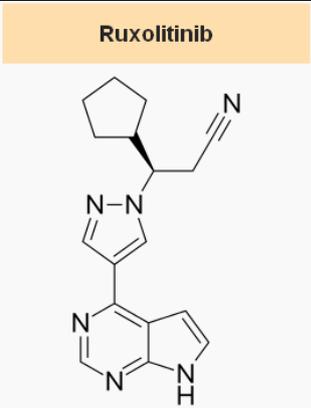
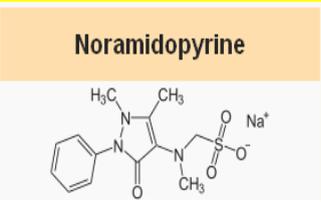
a)- **Biodisponibilité** : biodisponibilité est la mesure de la vitesse d'absorption et de la quantité de médicament absorbée

b)- **Demi-vie** : En pharmacologie, la demi-vie désigne par extension le temps nécessaire pour que la quantité d'une substance contenue dans un système biologique soit diminuée de la moitié de sa valeur initiale (par exemple la concentration d'un médicament dans le plasma sanguin).

### II-2-2- Pyrazoles utilisé comme médicament

Nous concluons dans le tableau suivant La biodisponibilité, la demi-vie, et l'indication principale de chaque pyrazole utilisé comme médicament. [51-53]

Tableau 01 : Pyrazoles utilisé comme médicament

| Pyrazole  | biodisponibilité | Demi-vie (moyenne) | Indication principale   |
|---|------------------|--------------------|---|
| <p>Allopurinol</p>       | 78 %             | 2h                 | L'allopurinol est un médicament hypo-uricémiant, faisant baisser l'uricémie (concentration sérique en acide urique) et soignant la maladie goutteuse. |
| <p>Ruxolitinib</p>      | 95 %             | /                  | Il est indiqué dans le traitement de certains syndromes myéloprolifératifs. Il a une certaine efficacité sur la splénomégalie myéloïde                |
| <p>Noramidopyrine</p>  | /                | 1-4h               | Est un antipyrétique et offrant des propriétés analgésiques et spasmolytiques modérées. Il n'exerce pas d'effet anti-inflammatoire                    |

### II-3- Accès aux 4-aryl THP pyrazoles

Ce type de composés résulte d'hypothèses pharmacochimiques bien spécifiques

Nous présenterons ci-dessous quelques méthodes de préparation récentes de composés de structure THP pyrazoles

a)- La réaction de pipéridine-dione avec le diméthylformamide diméthylacétal afin de former un intermédiaire avec un rendement modeste de 41%.

L'intermédiaire est instable lorsqu'il est exposé à l'humidité de l'air et former sous-produit, issu de l'hydrolyse de l'énamine. Les deux produits réagissent de manière analogue en présence d'hydrazine et d'acide acétique dans le méthanol pour former le THP pyrazole avec un rendement de 56 à 73% (à l'échelle de 2 mmoles et 0.2 mmoles respectivement).

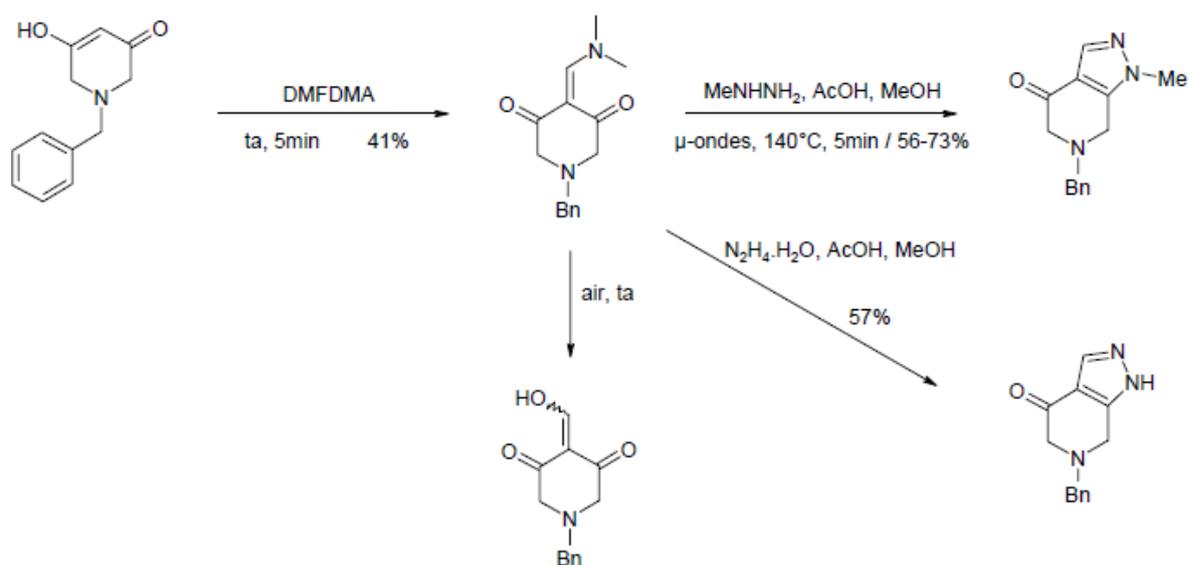
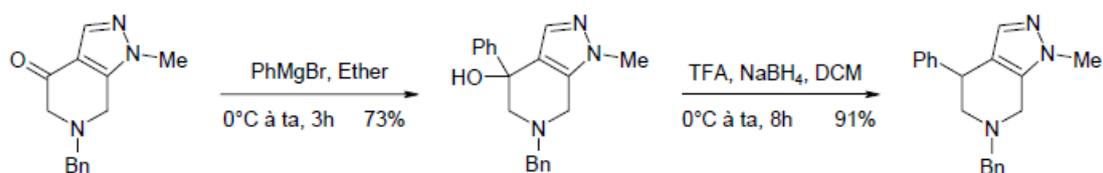


Schéma 06 : Synthèse de la 4-oxo THP pyrazole

b)- Dans des conditions analogues, la réaction de cyclisation en présence d'hydrazine hydrate a permis d'obtenir le 4-oxo THP pyrazole avec un rendement de 57%.



c)- 4-pipéridone sous forme de carbamate d'éthyle qui est fonctionnalisé en alpha en présence de TEMPO activé. Le TEMPO activé est obtenu par réaction de dichlore sur la 2, 2, 6,6-tétraméthyl-pipéridin-1-ol (TEMPO) commerciale avec un rendement de 99%.

Certains travaux montrent qu'il est possible d'activer la butane-2,3-dione **105** en présence de chlorure de benzoyle [54] puis de réaliser une cycloaddition de l'intermédiaire en présence de diazométhane [55] pour obtenir le pyrazole

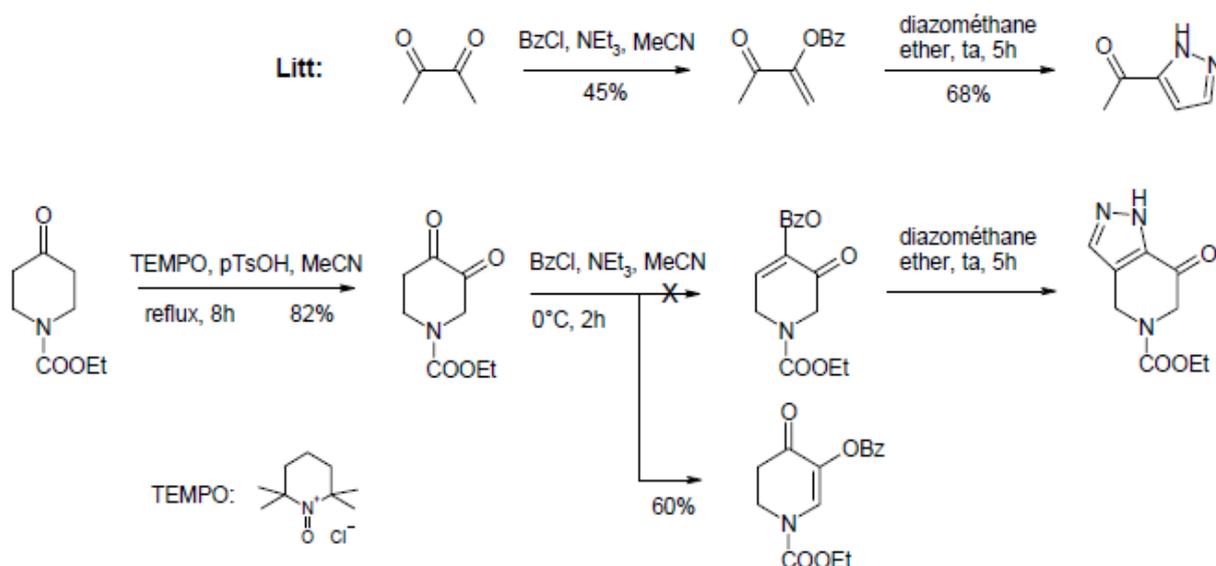


Schéma 07 : Synthèse de la sous-classe A des 4-aryl THP pyrazoles