

Chapitre I

Généralités sur les benzimidazoles

I-1 Introduction

Les benzimidazoles contiennent un noyau phényle fusionné à un cycle imidazole. Le noyau Imidazole (**1**) a été découvert par Debus¹ dans l'année 1859 par réagir l'glyoxal avec l'ammoniac. L'imidazole c'est un système hétérocyclique de cycle à cinq chaînons contenant un groupe imino en plus d'un atome d'azote tertiaire², qui sont situés respectivement aux positions 1 et 3.

Ainsi, le système cyclique dans lequel le noyau benzénique est fusionné sur les positions 4,5- cycle imidazole est désigné comme benzimidazole (**2**). Les différentes positions sur la bague de benzimidazole sont numérotées comme indiqué ci-dessous.



Figure I.1. La numérotation de l'imidazole et benzimidazole

Benzimidazole possédant un hydrogène imino libre et azote tertiaire sont des systèmes tautomères (3) et (4). Les deux formes tautomères possibles de la benzimidazole sont identiques.

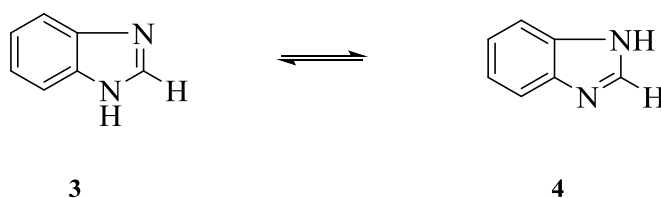


Figure I.2. Les formes tautomères de benzimidazole

Les dérivés de benzimidazole sont explorés dans l'industrie pharmaceutique et ont également été trouvés dans les divers produits thérapeutiques tels que les anti-ulcères, les antihypertenseurs, antiviraux, antifongiques, anti-cancers et anti-histaminiques³.

D'autre part, ces dérivés de benzimidazole sont condensés avec d'autres hétérocycles tels que le pyrazole, le thiadiazole, le triazole, le thiazole, la coumarine et les fragments de 2-d'azétidinone qui ont montré des divers activités pharmacologique⁴⁻⁵.

I-2 Les tendances actuelles dans les dérivés de benzimidazole

Traditionnellement, les benzimidazoles ont été le plus souvent préparés à partir de la réaction de 1,2-diaminobenzène avec des acides carboxyliques dans des conditions réactionnelles sévères de déshydratation, en utilisant des acides forts tels que l'acide polyphosphorique, l'acide chlorhydrique, l'acide borique ou l'acide p-toluène sulfonique⁶.

Cependant, l'utilisation de réactifs plus douces, en particulier les acides de Lewis⁷, des argiles inorganiques, ou des acides minéraux^{8,9}, a permis d'améliorer à la fois le rendement et la pureté de ce réaction¹⁰.

D'autre part, la synthèse de benzimidazoles par l'intermédiaire de la condensation de 1,2-diaminobenzène avec des aldéhydes nécessite un réactif oxydant pour produire le noyau benzimidazole.

Différents réactifs oxydants tels que le nitrobenzene, la benzoquinone, le méta bisulfite de sodium, l'oxyde mercurique, le tétra-acétate de plomb, l'iode, l'acétate de cuivre (II), indium per fluoro octane sulfonates, ytterbium perfluorésulfonates d'octane, ont été utilisées pour cette objectif¹¹.

De plus, une variété de benzimidazoles peut également être produit par couplage de 1,2-diaminobenzènes avec des dérivés d'acides carboxyliques tels que les nitriles, les ortho-esters, carboximide, anhydrides ou lactones.¹²

I-3 Procédés pour la synthèse de dérivés de benzimidazole

I-3-1 Synthèse de 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles

o-phénylènediamine (**5**) (1 éq), de l'acide nécessaire (**6**) (1.5 éq) et 20 ml d'acide chlorhydrique ont été portés à ébullition pendant 30 à 40 min sous reflux.¹³ puis une neutralisation de la solution avec de l'ammoniaque, le 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles correspondant (**7**) est séparé.

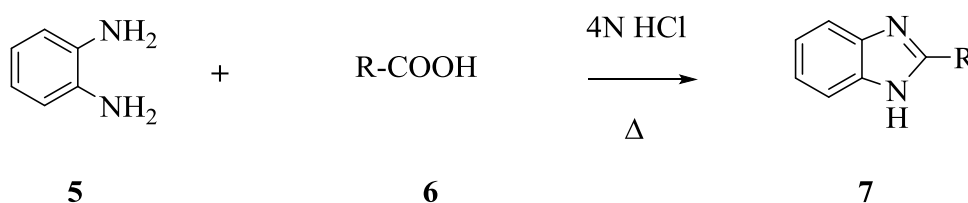


Schéma I.1. Synthèse de 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles

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

N-arylamidine chlorhydrates ont été transformées aux benzimidazoles (**8**) par le traitement avec l'hypochlorite de sodium comme une base avec d'excellents rendements.¹⁴ N-chloro d'amidine (**9**) a été isolé sous forme d'un intermédiaire discret.

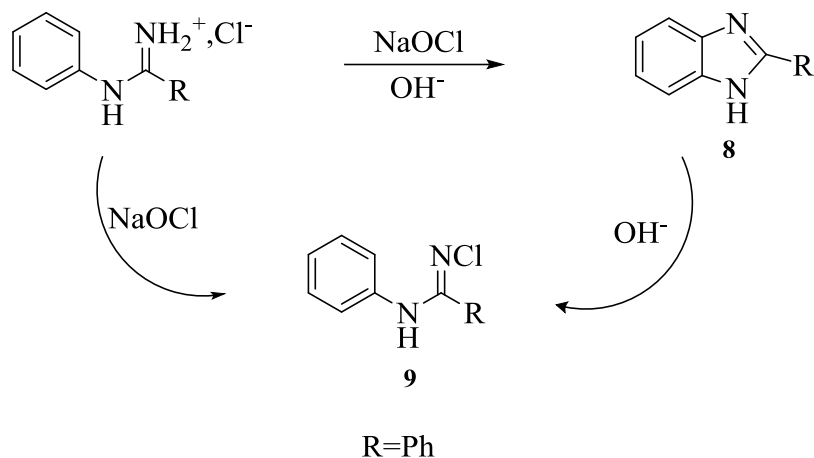
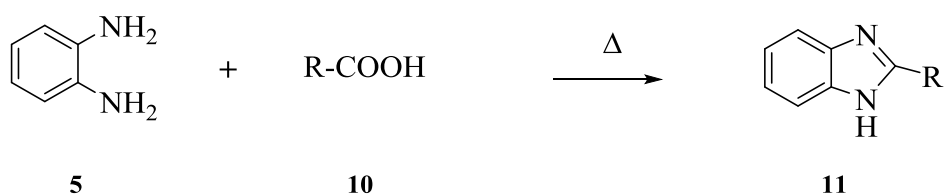


Schéma I.2. Synthèse de *N*-chloro d'amidine

Seka et Muller, Parmi divers dérivés d'acides gras décrites dans la littérature ¹⁵⁻¹⁶ pour la caractérisation des acides organiques les 2-alkylebenzimidazoles semblaient plus prometteuse.

Les 2-alkyle benzimidazoles (**11**) ont été préparés par chauffage d'un mélange d'acide gras (**10**) et d'o-phénylènediamine (**5**). Les composés résultants ont relativement une gamme de point de fusion relativement élevé.



Où **R** = chaîne acides gras

Schéma I.3. Synthèse de 2-alkyle benzimidazoles

La décomposition thermique de la amidrazoneylid (**12**) donne un rendement de 85% de 2-phényl benzimidazole (**13**)¹⁷.

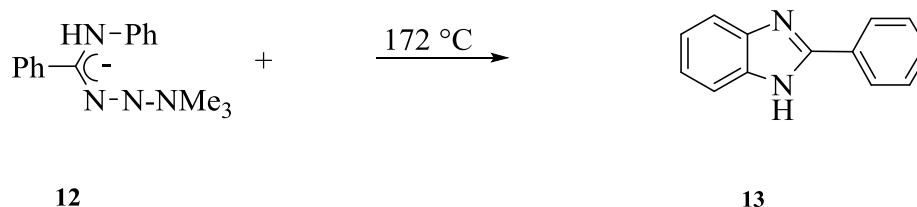


Schéma I.4. Synthèse de 2-phényl benzimidazole

I-3-2 Synthèse du 2-benzimidazole quinoxaline

Mamedov et coll., Ont développé très efficace et polyvalente méthode pour la synthèse de 2-benzimidazole quinoxaline (**15**) sur la base de la contraction de l'anneau de romane de 3-aryle-3-alcanyle quinoxaline-2-ones (**14**) avec o-phényldiamines(**5**)¹⁸.

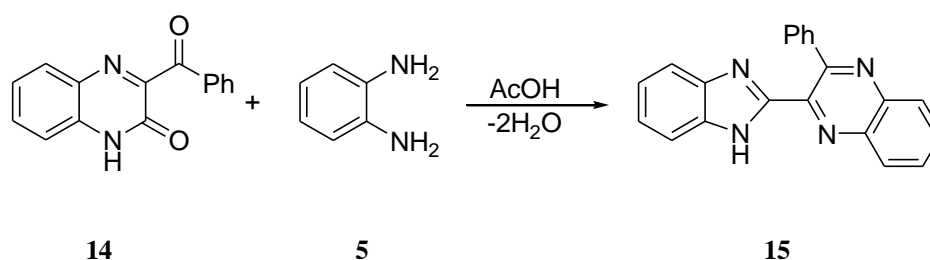


Schéma I.5. Synthèse du 2-benzimidazole quinoxaline

I-3-3 Synthèse du 1,2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones

Jakub Styskala et al ont préparé certains dérivés de 1,2,4-triazino[4,5-a]benzimidazole-1-one (**20** et **21**) en utilisant des réactions de couplage de sels de

diazonium avec le 1,1-bis (1-éthoxycarbonyl-benzimidazol-2-yl) méthane pour obtenir des hydrazones instables qui subissent facilement cyclization.¹⁹

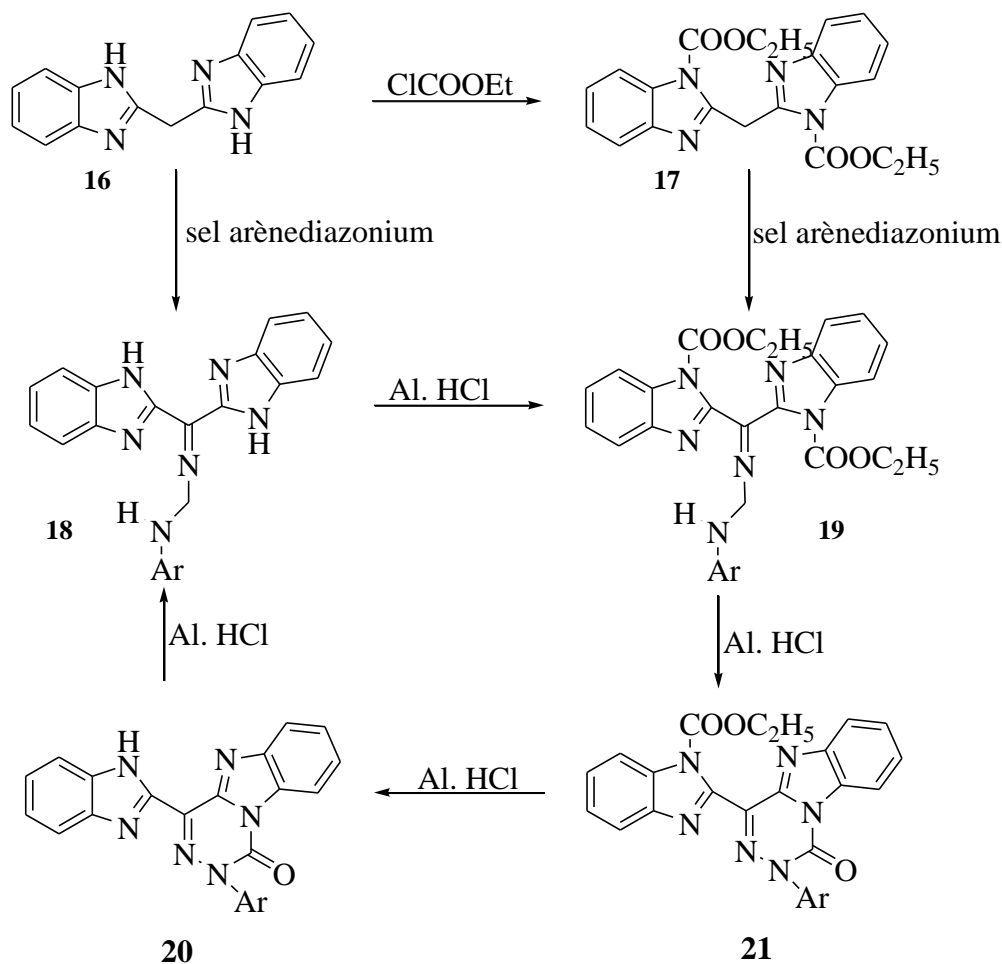


Schéma I.6. Synthèse du 1,2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones

I-3-4 Synthèse de 2-aryl-3- (1H-benzimidazol-2-yl) -5,7-diméthoxyquinolines

Dzvinchuk et al. ont réagi trois composants par la réaction de cyclo-condensation de p-(diméthylamino) benzaldéhyde (**22**) avec du 3,5-diméthoxyaniline (**23**) et de 2-phénacyle-1H-benzimidazoles (**24**) qui a donné le 2-aryl-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5,7-diméthoxyquinolines (**25**).

La réaction est de type Hantzsch se produit dans le reflux de l'acide acétique et est accompagné par aromatisation de 1,4-dihydroquinolines formé par la perte de N,N-dimethylaniline²⁰.

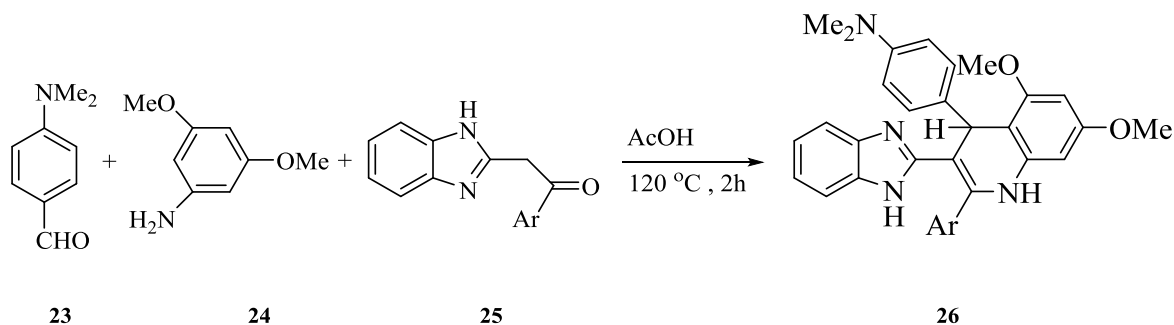


Schéma I.7. Synthèse de 2-aryl-3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5,7-diméthoxyquinolines

I-3-5 Synthèse des anilino benzimidazoles

Takahashi et Kano ont étudié la réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaires de l'isocyanate de phényle (**28**) ou bien le phényle isothiocyanate (**29**) avec le 1-méthyl benzimidazole-3-oxyle (**27**) pour donner des anilino-benzimidazoles correspondants (**31**), avec la perte de dioxyde de carbone ou carbonoxy sulfure de l'intermédiaire (**30**).²¹

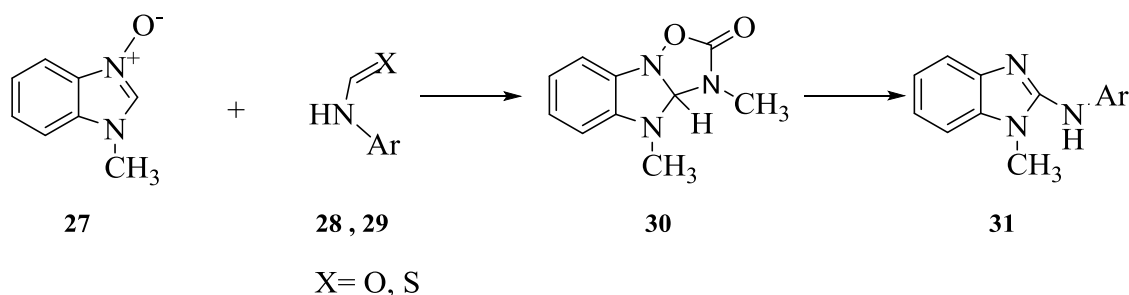


Schéma I.8. Synthèse des anilino benzimidazoles

I-3-6 Synthèse de 6-hydroxy-(1,3,4)thiadiazolo(2,3-b) benzimidazoles

Saxena et Soni ont étudié les réactions des 2-aminothiadiazoles avec des composés carbonylés. Ces auteurs ont rapporté la synthèse de 6-hydroxy- (1,3,4)- thiadiazolo [2,3-b] benzimidazoles (**34**) par la condensation de p-benzoquinone (**32**) avec du 2-aminothiadiazoles (**33**) comme la suit.²²

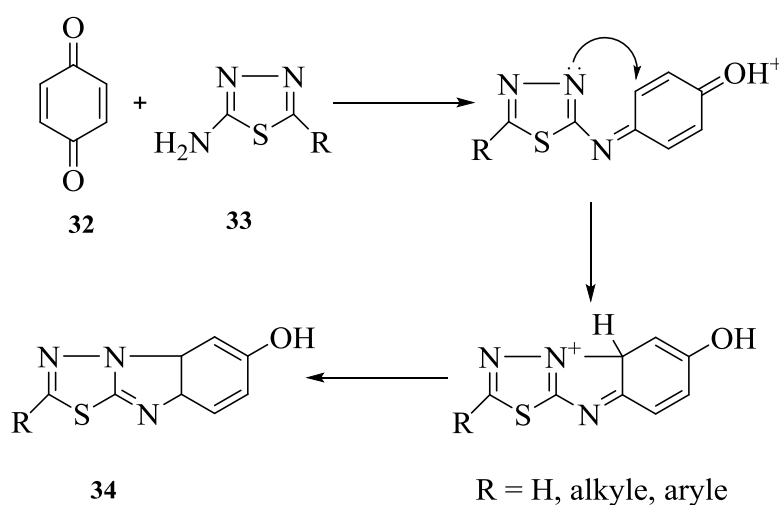


Schéma I.9. Synthèse de 6-hydroxy-(1,3,4)thiadiazolo(2,3-b) benzimidazoles

I-3-7 Synthèse de 3-alkyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole

Christian Roussel et al. Ont montré que les dérivés 3-alkyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole (**37**) sont obtenus avec des rendements élevés par l'intermédiaire du 4-alkyl-N-3- (2-aminophényl)-thiazoline-2-thiones (**36**) correspondant qui sont facilement préparés à partir de 1,2-diaminobenzène, CS₂ et halogenoketones.²³

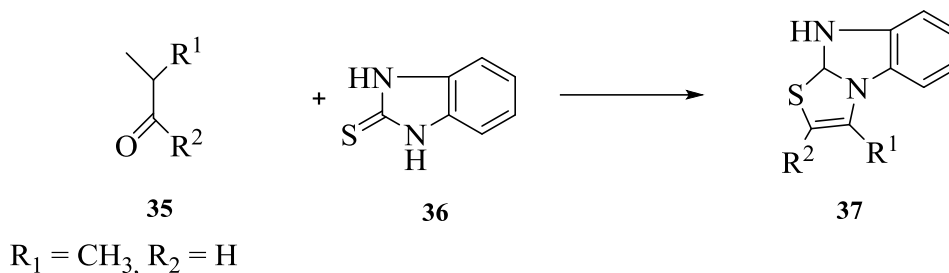


Schéma I.10. Synthèse de 3-alkyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole

I-3-8 Synthèse du 2- (2-benzimidazolyle) chromones

Reddy et al., Synthétisé le 2- (2-benzimidazolyle) chromones (**40**) par chauffage au reflux de o-hydroxy acétophénones avec l'oxalate de diéthyle contenant du méthylate de sodium donne le méthyle chromone-2-carboxylate d'éthyle en tant qu'intermédiaire (**39**).

Ensuite, le traitant avec de o-phénylènediamine dans l'acide polyphosphorique donne le produit souhaité (**40**).⁴

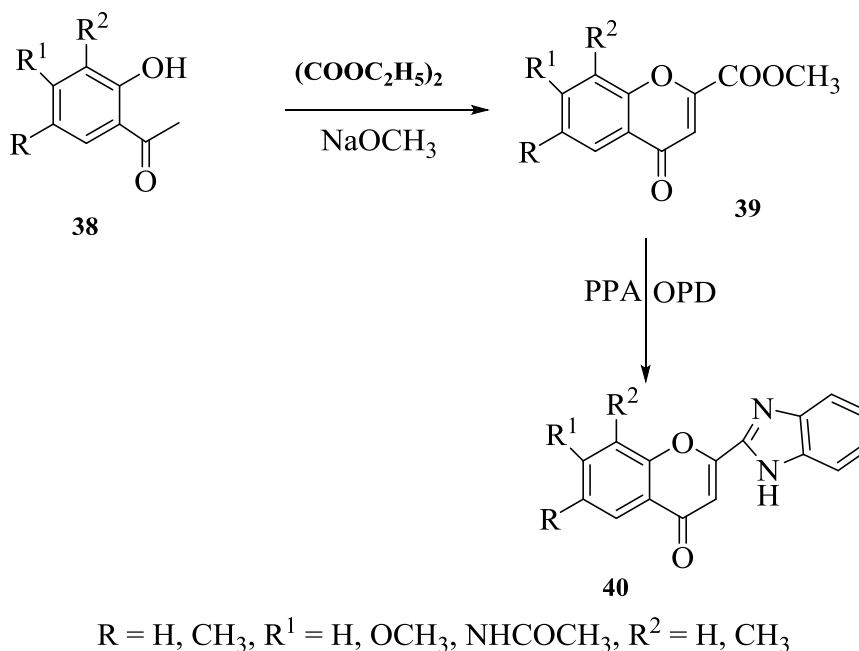
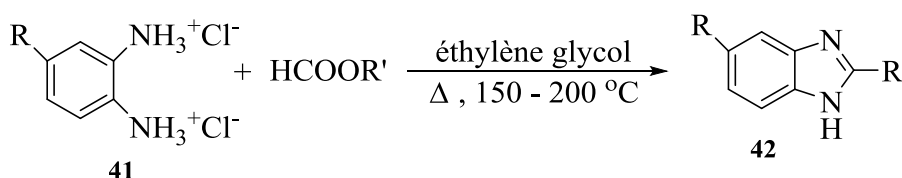


Schéma I.11. Synthèse du 2- (2-benzimidazolyle) chromones

I-3-9 Synthèse de alkylbenzimidazoles

Récemment, Hosamani et al., ont synthétisé une série de 2-alkyl benzimidazoles substitués (**42**) en utilisant de l'éthylène glycol en tant que solvant.

Les paramètres de réaction tels que la température, la densité et le rendement ont été étudiés afin de comprendre si l'éthylène glycol est un solvant efficace et peuvent avoir un effet positif sur la synthèse de benzimidazoles avec de bons rendements .²⁴



Où, R = a) -H, b) -Br, c) -NO₂

R' = (a') -(CH₂)₇-CHOH-CHOH-(CH₂)₅-CH₂OH
 (b') -(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₅-CH₂OH
 (c') -(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃
 (d') -(CH₂)₈-CH=CH₂HCOOR'Cl

Schéma I.12. Synthèse de alkylbenzimidazoles

Références bibliographiques

1. H. Liebig Debus, *Anal. Chem.*, 1858, 107, 199.
2. A. Hantzsch, *Ibid, Anal. Chem.*, 1958, 107, 249.
3. A.A. Spasov, I.N. Yozhitsa, L.I. Bugaeva and V.A. Anisimova, *Pharm Chem J.*, 1999, 33, 232.
4. K.R.S. Reddy, G. Srimannarayana and N.V. Subba Rao, *J. Ind. Chem. Soc.*, 1986, 63, 600.
5. K.G. Desai and K.R. Desai, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 14, 8271.
6. X. Jing, Q. Zhu, F. Xu, X. Ren, D. Li and C. Yan, *Synth. Commun.*, 2006, **36**, 2597.
7. V.K. Tandon and M. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 4185.
8. K. Bougrin, A. Loupy, A. Petit, B. Daou and M. Soufiaoui, *Tetrahedron.*, 2001, **57**, 163.
9. R. Rastogi and S. Sharma, *Synthesis.*, 1983, 861.
10. D.S. VanVliet, P. Gillespie and J.J. Scicinski, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 6741.
11. A. Hegedus, Z. Hell and A. Potor, *Synth. Commun.*, 2006, **36**, 3625.
12. S-Y Lin, Y. Isome, E. Stewart, J-F Liu, D Yohannes and L. Yu, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 2883.
13. M.A. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 1928, 2393.
14. V.J. Grenda, R.E. Jones, G. Gal and M. Sletzing, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 259.
15. W.O. Pool, H.J. Harwood and A.W. Ralston, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 178.
16. Seka and Muller, *Monatsh.*, 1931, **57**, 95.
17. R.F. Smith and T.A. Craig, *Tetrahedron Lett.*, 1973, **40**, 3941.
18. V.A. Mamedov, D.F. Saifina, Il'dar Kh. Rizvanov and A.T. Gubaidullin, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 4644.
19. J. Styskala, L. Styskalova, J. Slouka and M. Hajduch, *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, **43**, 449.

20. I.B. Dzvinchuk, A.N. Chernega and M.O. Lozinskii, *Chemistry of Heterocyclic Compounds.*, 2007, **43(12)**, 1519.
21. S. Takahashi and H. Kano, *Tetrahedron Lett.*, 1963, **4**, 1687.
22. R.P. Soni and J.P. Saxena, *Bull.Chem. Soc. Jap.*, 1979, **52(3)**, 2033.
23. Christian Roussel, Federico Andreoli, Mihaela Roman, Maria Hristova and Nicolas Vanthuyne, *Molecules.*, 2005, **10**, 327.
24. K.M. Hosamani, V.B. Hiremath, R.S. Keri, R.S. Harisha and S.B. Hallagudi, *Can. J. Chemistry.*, 2008, **86(11)**, 1030.

Chapitre II

Activité biologique des dérivés du benzimidazoles

II-1 Activité biologique des dérivés du benzimidazoles

Parmi les hétérocycles, benzimidazole acquiert une place particulière en raison de sa relation avec des vitamines et des acides aminés.

Fischer²⁵ en 1889 a rapporté les propriétés bactériostatiques et fongicides benzimidazole de la mère.

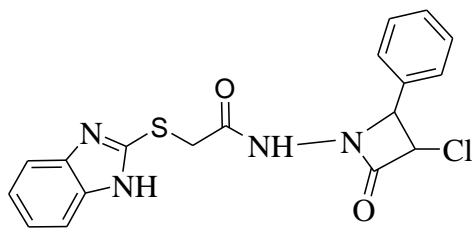
Benzimidazole est connu pour présenter un large éventail d'activités biologiques dans la forme de ses innombrables dérivés.

II-1-1 Agents antimicrobiens

La recherche de composés ayant une activité anti-bactérienne a pris une importance croissante ces derniers temps, en raison de la préoccupation mondiale croissante sur l'augmentation alarmante du taux d'infection par microorganismes résistante aux antibiotiques.²⁶

En raison de l'importance actuelle de développement de nouveaux antimicrobiens et les activités biologiques variées présentées par benzimidazoles, plusieurs chercheurs ont étudié les activités anti-microbiennes de dérivés de benzimidazole. Les dérivés de 2-mercapto benzimidazole sont connus pour posséder des activités biologiques variées.²⁷

Récemment, une synthèse efficace et rapide de roman²⁸ benzimidazole azétidin-2-ones (**43**) a été mis en place et le dépistage anti-bactérienne a révélé que tous les azétidin-2-ones nouvellement synthétisées (**43**) présentent une activité anti-bactérienne efficace contre *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*.

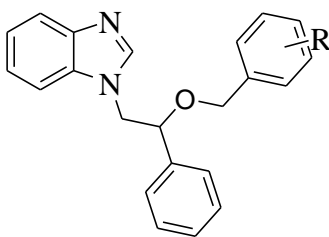


43

(a) 4-NO₂, (b) 3,4,5 (OMe)₃, (c) 2-OH, (d) 3-OH, (e) 4-OH
(f) 2-OMe, (g) 4-OMe, (h) 2-Cl, (i) 3-Cl, (j) 4-Cl

Figure II.1. benzimidazole azétidin-2-ones

Des éthers benzyliques benzimidazole (**44**) ont présenté une bonne activité anti-bactérienne contre *S. aureus* et une activité antifongique contre *Candida albicans* et *Candida krusei*. En général, les benzimidazoles substitués dichlorophényle (**44e**), (**44f**) et (**44h**) a montré la meilleure activité anti-bactérienne (3,12 pg / ml MIC) et la meilleure activité anti-fongique (MIC 12,5 ug / mL).²⁹

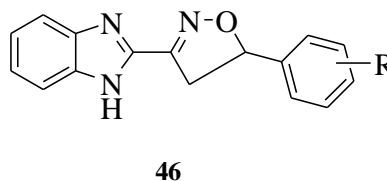
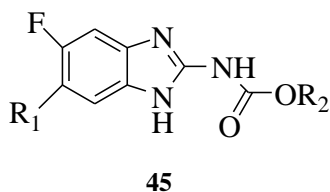


44

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

Figure II.2. benzimidazole d'éther benzylique

En outre, les dérivés 5-fluoro-benzimidazolecarboxamide ³⁰ (**45**) et le benzimidazole isoxazolines³¹ (**46**) ont été rapportés pour montrer les activités anti-bactériennes et anti-fongiques.

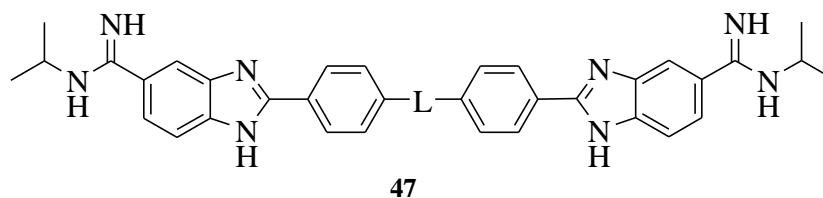


R₁ = N-méthylpipérazine, 3-méthylpipéridine,
4-méthylpipéridine, morpholine
R₂ = H, n-propyle, cyclopropyle

R = H, 4-OMe, 4-Cl, 4-NO₂, 4-NMe₂,
3,4,5, -tri-OMe, 3,4-di-OMe

Figure II.3. (**45**) 5-fluoro-benzimidazolecarboxamide et (**46**) benzimidazole isoxazolines

Laixing Hu et al., ont synthétisé une série de composés de bis-benzimidazole diamidine contenant différents liants centrales et évalués pour activités anti-bactériennes in vitro, y compris les souches bactériennes résistantes aux médicaments. Sept composés ont montré de l'activité antibactérienne puissante. Les activités anti-SARM et anti-ERV du composé (**47h**) ont été trouvés à être plus puissante que celle du composé principale (**47a**) et vancomycin.³²



L= a) CH₂CH₂, b) CH=CH (trans), c) C≡C e) CH₂, f) SO₂NH g) CH₂

h) O, i) S, j) NH, k) NMe, l) NPh, m) 

Figure II.4. composé de bis-benzimidazole diamidine

II-1-2 Agents anthelminthique

La résistance anthelminthique est presque cosmopolite dans la distribution et il a été rapporté dans presque toutes les espèces d'animaux domestiques et même dans certains parasites des êtres humains.

Tous les grands groupes des anthelminthiques ont rencontré des degrés variables de résistance de différentes espèces de nematodes gastro-intestinal.³³

Gardant en tête anthelminthiques de benzimidazole précédente (par exemple, l'albendazole, mébendazole), la recherche de nouveaux médicaments anthelminthiques se poursuit activement. Dérivés de la pipérazine benzimidazole synthétiques présentaient 50% d'activité anthelminthique chez des souris infectées avec *Syphacia obvelata*.³⁴

En outre, des dérivés de pipérazine 5(6)substitué(1H-benzimidazol-2-ylthio) acide acétique (**48-50**)³⁵ et benzimidazolyle anilide d'acide crotonique (**51**) ont montré une bonne activité anthelminthique.³⁶

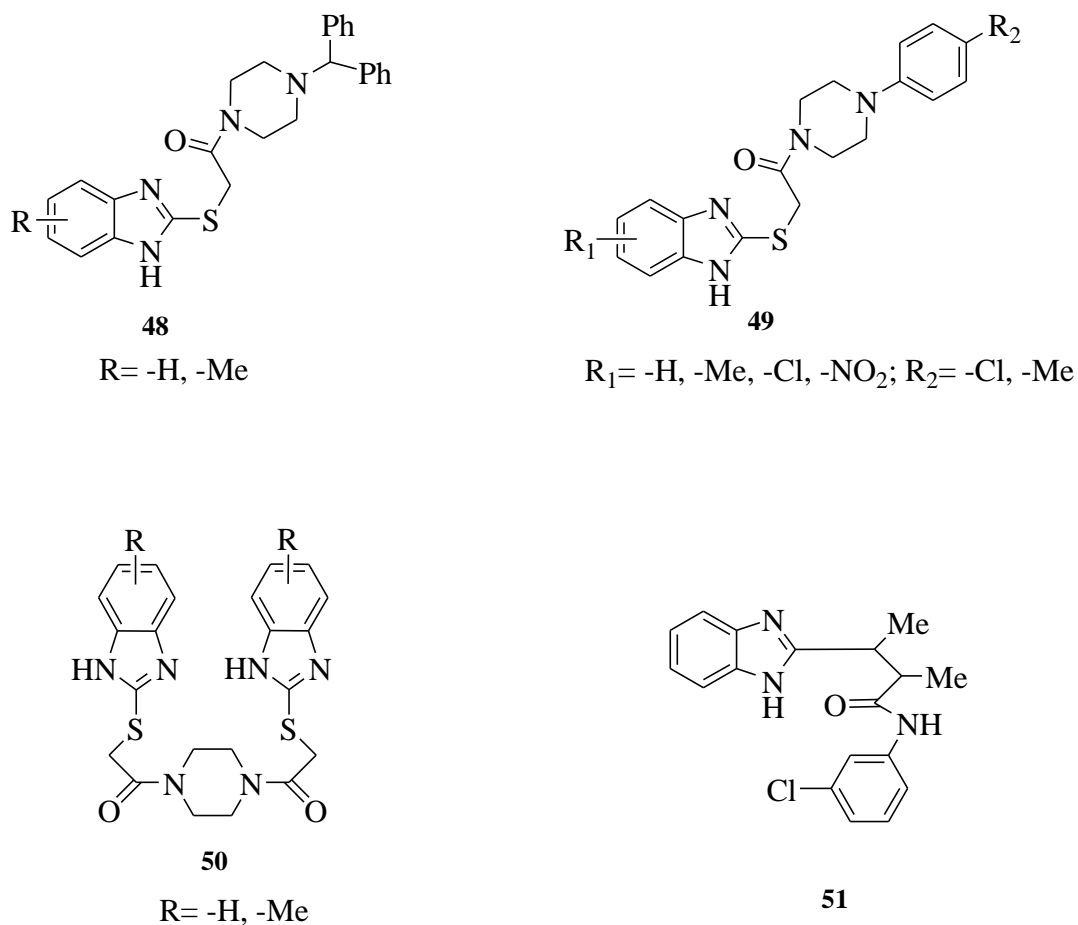


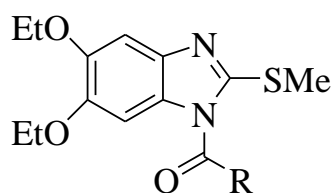
Figure II.5. (48-50) dérivés de pipérazine de 5(6)-substitué-(1H-benzimidazol-2-ylthio) acide acétique / (51) anilide de l'acide crotonique benzimidazolyle

II-1-3 Agents Anti-inflammatoire, analgésique et anti-ulcéreux

Relation structure activité (QSAR) des études sur les dérivés 5,6-dialcoxy-2-thiobenzimidazole (40) ont révélé que les composés (40a-k) posséder des propriétés anti-inflammatoires prononcées.⁶⁰

En utilisant le modèle de la carraghénine, les effets anti-inflammatoires les plus importantes ont été observés pour les composés **(52a)**, **(52d)**, **(52h)**, **(52i)**, et **(52j)**. Tout en utilisant le modèle de la bentonite, les activités maximales ont été observées pour les composés **(52e)** et **(52h)**.

Ces résultats indiquent que les benzimidazoles sont des pistes prometteuses pour le développement de nouveaux agents anti-inflammatoires.



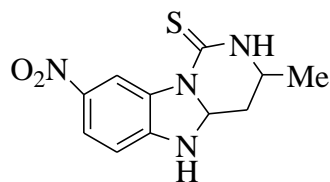
R = a) Ph, b) 4-MeC₆H₅, c) 4-MeOC₆H₄, d) 4-FC₆H₄, e) 4Cl-C₆H₄,
f) 3-ClC₆H₄, g) 2-pyridyle, h) 3-pyridyle, i) 4-pyridyle, j) 2-thiényle, k) 2-furyle

Figure II.6. dérivé de 5,6-dialcoxy-2-thiobenzimidazole

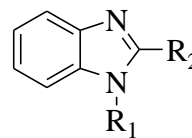
Pyrimido benzimidazole **(53)**³⁸ et dioxino benzimidazothiazol-9-ones **(54)**³⁹ présenté une activité anti-inflammatoire et analgésique, comme évaluées par l'oedème carraghénane-induit rat patte et phényl induite par laquinone putride essais.

En outre, le N-benzoyle et de N-tosyl composés de benzimidazole **(55)** ont montré une activité anti-inflammatoire significative, comme indiqué par gonflement de l'oreille induit par le xylène chez la souris, et leurs indices d'ulcère étaient tous inférieurs à ceux de l'aspirine.⁴⁰

En outre, la N-morpholinométhylebenzimidazole (**56**) et ses dérivés ont été récemment rapporté à présenter une activité anti-inflammatoire significative.⁴¹

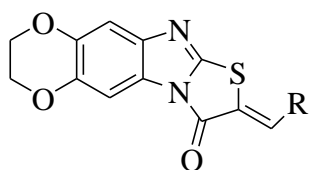


53



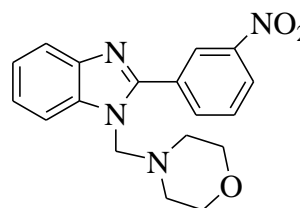
54

R₁ = -Ts, C₆H₅;
R₂ = CCl₃, CH₂Ph, CH₂Ph



55

R = 4-FC₆H₄, 2-furylyle, 3-pyridyle



56

Figure II.7. (53) *Pyrimido benzimidazole* / (54) *dioxino benzimidazothiazol-9-ones* / (55) *composé de benzimidazole N-benzoyle et de N-tosyl* / (56) *benzimidazole de N-morpholino méthyle*

II-1-4 Agents cytotoxiques et anti-tumorales

Dans la chimiothérapie du cancer, il est actuellement beaucoup d'intérêt dans la conception de petites molécules qui se lient à l'ADN avec une sélectivité de séquence et les interactions non-covalentes.

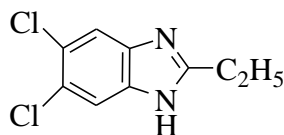
Avance possible pour cette nouvelle classe de composés est Hoechst 33258 28, qui reconnaît la séquences A/T de l'ADN humain et est aussi un inhibiteur efficace de la topoisomérase de l'ADN de mammifère.

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

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

Tous bezimidazoles testées ont montré une activité anti-protazoaire remarquable contre *Giardia, intestinalis, Entamoebahistolytica* et *Trichomonas vaginalis*.

De la collection de benzimidazoles halogènes étudié anti-cancer le plus fiable est composé 5,6-dichloro-2-pentafluoroéthyle (**57**), en particulier contre des lignées cellulaires de cancer du sein et de la prostate.⁴²



57

Figure II.8. *Composé 5,6-dichloro-2-pentafluoroéthyle*

Thimmegowda et al., Ont synthétisé une nouvelle série de benzimidazole tri-substitué et ses précurseurs et les composés ont été évalués pour l'inhibition contre MDA-MB-231 prolifération des cellules de cancer du sein. Les résultats ont révélé que le composé N-(4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl)-4-fluoro-3-nitrobenzamide (**58**) a été trouvé d'être un inhibiteur puissant.⁴³

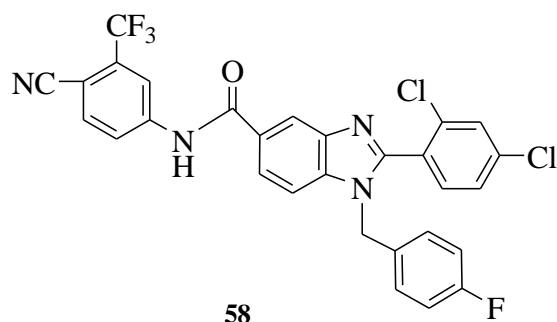


Figure II.9. Composé *N*-(4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl)-4-fluoro-3-nitrobenzamide

II-1-5 Les agents anti-tuberculeux

La tuberculose (TB), une infection contagieuse provoquée par *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), reste la principale cause de la mort dans le monde entier parmi les maladies infectieuses.⁴⁴

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

Les composés portant un groupe carbéthoxy subissent une amidation avec différentes amines en présence de DBU pour donner carboxamides respectifs. Les composés synthétisés ont été projetés contre *Mycobacterium tuberculosis*, où le composé (**59**) expose très bon activité anti-tuberculeuse in-vitro et peut servir comme avance d'optimisation plus poussée.⁴⁵

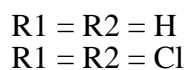
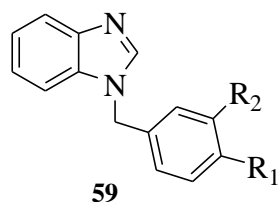


Figure II.10. carbéthoxy benzimidazole

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

Le composé (**60**) a montré une bonne activité par rapport à le médicament standard rifampicine.⁴⁶

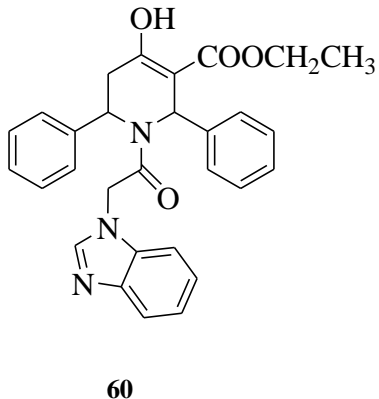


Figure II.11. 3-tétrahydropyridin-4-ol à base de benzimidazole

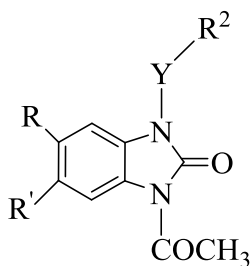
II-1-6 Les agents anti-rétroviraux (anti-VIH)

Virus d'immuno déficience humaine (VIH) est la cause principale du syndrome d'immuno acquise (SIDA). La réplication du VIH-1 chez les patients infectés peut être considérablement réduit par HAART, une combinaison de médicaments hautement actifs avec de multiples cibles virales.

Monforte et al. , ont synthétisé Plusieurs 2H-benzimidazol-2-ones1,3-dihydro N1-substitués (**61**) et évalué en tant qu'agents anti-VIH.

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

Des études SAR ont mis en évidence que la nature des substituants en N1 et sur l'anneau benzénique du groupement benzimidazolone influencé de manière significative l'activité anti-VIH de cette classe d'agents anti-rétroviraux puissants.⁴⁷



61

R = CH₃, Cl, CF₃

R' = H, F; Y = CH₂, SO₂,

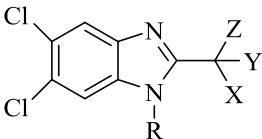
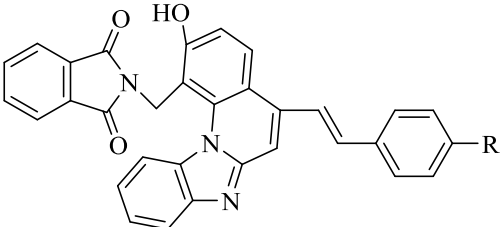
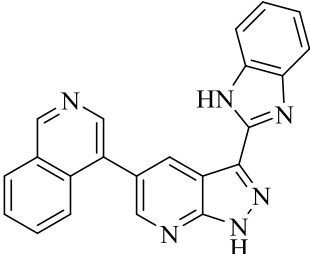
R₂ = 2,6-difluorophényle, 3,5-diméthylphényle, 3,5-difluorophényle

Figure II.12. 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ones N1-substitués

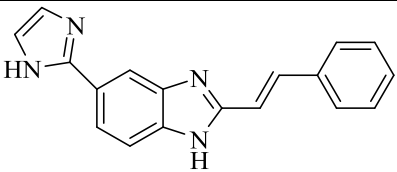
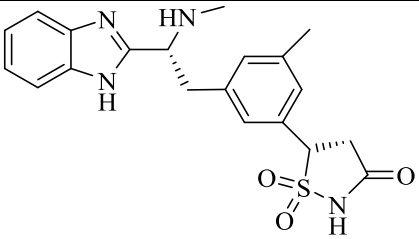
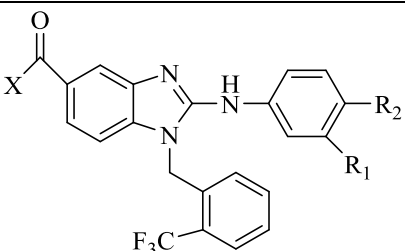
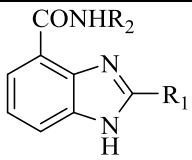
II-1-7 Enzyme et récepteurs agonistes / antagonistes

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

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

composé	Enzymes/récepteurs	Activité	référence
 <p>R = H, Me, Et X = H, OH; Y = Me, Et, n-Pr Z = Me, Et</p>	récepteur des androgènes	antagoniste	85
 <p>R= H, OH</p>	Récepteur Cholecystokinin B	antagoniste	86
	kinase 1 (CDK1) dépend de la cycline	inhibitrice	87

Chapitre II Activité biologique des dérivés du benzimidazoles

	Enképhalinase B (DPP III)	antagoniste	88
	Tyrosine phosphatase 1B	inhibiteur	89
 <p> $X = \text{NH}_2, \text{OH}, \text{OMe}, \text{NHMe}, \text{NMe}_2$ $R_1 = \text{Ph}, 4\text{CF}_3\text{Ph}$ $R_2 = \text{SO}_2\text{NH}_2, \text{SO}_2\text{Me}, \text{OMe}, \text{SMe}$ </p>	Protéine de la broche de kinésine (KSP)	inhibiteur	90
 <p> $R_1 = 2\text{-furyl}, 2, (5\text{-})\text{nitro-furyl}$ $R_2 = 2\text{-Flourophényl}, 2\text{-chlorophényle}$ </p>	Virus Coxsackie B3 (CVB3)	inhibiteur	91

Références bibliographiques

25. O. Fischer, *Chem. Ber.*, 1889, **22**, 645.
26. S.H. Zinner, *Exp. Rev. Anti-Infective Ther.*, 2005, **3**, 907.
27. N. Guru and S.D. Srivastava, *J. Sci. Ind. Res.*, 2001, **60**, 601.
28. K.G. Desai and K.R. Desai, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 8271.
29. O.O. Guven, T. Erdogan, H. Goeker and S. Yildiz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 2233.
30. C. Kus, H. Goker and N. Altanlar, *Arch. Pharmazie.*, 2001, **334**, 361.
31. M. Nyati, N.S. Rao, Y.K. Shrivastav and B.L. Verma, *Indian. J. Heterocycl. Chem.*, 2006, **15**, 295.
32. L. Hua, M. L. Kully, D.W. Boykin and N. Abood, *Bio. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 3374.
33. A. Jabbar, Z. Iqbal, D. Kerboeuf, G. Muhammad, M.N. Khan and M. Afaq, *Life Sci.*, 2006, **79**, 2413.
34. K.K. Anichina, D.I. Vuchev and A.T. Mavrova, *Probl. Infect. Parasit. Dis.*, 2006, **34**, 19.
35. A.T. Mavrova, K.K. Anichina, D.I. Vuchev, J.A. Tsenov, P.S. Denkova, M.S. Kondeva and M.K. Micheva, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, **41**, 1412.
36. N.M. Gaur, S.V. Patil, V.K. Mourya and S.B. Wagh, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 2000, **9**, 227.
37. L.K. Labanauskas, A.B. Brukstus, P.G. Gaidelis, V.A. Buchinskaite, E.B. Udrenaite and V.K. Dauksas, *J. Pharm. Chem.*, 2000, **34**, 353.
38. S.M. Sondhi, S. Rajvanshi, M. Johar, N. Bharti, A. Azam and A.K. Singh, *Eur. J. Med. Chem.*, 2002, **37**, 835.
39. L. Labanauskas, A. Brukstus, E. Udrenaite, P. Gaidelis, V. Bucinskaite and V. Dauksas, *Chemija.*, 2000, **11**, 211.

40. A. Puratchikody, V. Sivajothi, A. Jaswanth, K. Ruckmani and M. Nallu, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 2002, **11**, 241.
41. J.T. Leonard, O.S. Rajesh, L. Jeyaseeli, K. Muruges, R. Sivakumar and V. Gunasekaran, *Asian J. Chem.*, 2007, **19**, 116.
42. M. Andrzejewska, L. Yopez-Mulia, R. Cedillo-Rivera, A. Tapia, L. Vilpo, J. Vilpo and Z. Kazimierczuk, *Eur. J. Med. Chem.*, 2002, **37**, 973.
43. N.R. Thimmegowda, S. Nanjunda Swamy, C.S. Ananda Kumar, Y.C. Sunil Kumar, S. Chandrappa, G. W. Yipb and K.S. Rangappa, *Bio. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 432.
44. N. Kishore, B.B. Mishra, V. Tripathi and V.K. Tiwari, *Fitoterapia.*, 2009, **80**,149.
45. J.Pandey, V.K. Tiwari, S.S. Verma, V. Chaturvedi, S. Bhatnagar, S. Sinha, A.N. Gaikwad and R.P. Tripathi, *Eur. J. Chem.*, 2009, **44**, 3350.
46. G. Aridoss, S. Amirthaganesan, N. Ashok Kumar, J.T. Kim, K.T. Lim, S. Kabilan and Y. T. Jeong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 6542.
47. A. Monforte, A. Rao, P. Logoteta, S. Ferro, L. Luca, M.L. Barreca, N. Iraci, G. Maga, E.D. Clercq, C. Pannecouque and A. Chimirri, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 7429.