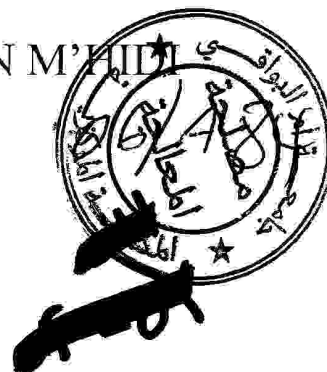


MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

CENTRE UNIVERSITAIRE LARBI BEN M'HIDI
OUM EL BOUAGHI

INSTITUT DES SCIENCES EXACTES



N° de série :

115 Ep - CH. 108 - 112

**SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS
PYRAZOLINIQUES**

Mémoire Présenté Pour l'obtention Du diplôme De Magister

Spécialité : Chimie

Option : Chimie Pharmaceutique

Par : Messai Amel

Date de soutenance : 15 / 06 / 2005

Membre du jury :

A. Bouchemma

K. Lamara

Z. Kabouche

M. Teguiche

M.C

Pr

Pr

M.C

C.U.O.E.B

C. U. Oum El Bouaghi

U.V. Constantine

U.V. Gelma

Président

Rapporteur

Examineur

Examineur

06 A 29

Remerciements

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie Appliquée et Technologie Des Matériaux de centre universitaire Larbi Ben-Mhidi Oum EL Bouaghi, sous la direction de monsieur *Lamara Kadour*, professeur au centre universitaire d'O.E.B, à qui j'exprime ma profonde gratitude pour m'avoir encadrée et pour les conseils qu'il m'a prodigués durant toute la période de réalisation de ce travail.

Je remercie vivement et tout particulièrement Monsieur *A. Bouchema*, Maître de conférence au centre universitaire Larbi Ben-Mhidi, Oum EL Bouaghi pour l'honneur et le plaisir qu'il m'a accordée en acceptant la présidence du jury de ma thèse.

J'adresse mes remerciements à M^{me} *Z. Kabouche* Professeur, à l'université de Constantine et Monsieur *M. Teguiche*, Maître de conférences à l'université de Guelma d'avoir bien voulu participer à mon jury.

Je n'oublie pas d'exprimer mes remerciements au personnel du laboratoire : Mr *L. Maameri* ; Mr *R. Hadji* et Mr *S. Baghou*.

Résumé :

Ce travail est réalisé dans le cadre de la synthèse organique – pharmaceutique, particulièrement la synthèse des composés à action antalgique. Il se divise en deux parties :

Les composés de départ de la première partie (les chalcones) sont obtenus par une condensation aldolique, en faisant réagir le benzaldéhyde avec des cétones énolisables en milieu basique.

Les dérivés du pyrazole ont été obtenus par des réactions entre les chalcones préalablement préparées et l'hydrazine ou la phénylhydrazine ; dans des milieux réactionnels bien définis.

La deuxième partie concerne la synthèse des dérivés du para-aminophénol et des dérivés salicylés par un enchaînement des réactions organiques à partir de l'acide salicylique. La synthèse est inachevée à cause du manque de matériel nécessaire dans notre laboratoire.

L'identification des produits obtenus a été établie par des méthodes spectroscopiques usuelles telles que, l'infrarouge (IR), la résonance magnétique nucléaire du proton (RMN¹H), des points de fusion.

Mots clés : Synthèse ; Antalgique ; Chalcones ; Hydrazine ; Pyrazole.

ملخص :

يُدرج هذا العمل ضمن إطار الاصطناع العضوي الصيدلاني، و يختص باصطناع مركبات مسكنة للألام . ينقسم هذا البحث إلى قسمين :

أولا تم الحصول على مركبات البدء للقسم الأول (الشالكونات) نتيجة التكاثف الألدولي، بمفاعلة البنزaldehid مع كيتونات زلوقة في وسط قاعدي.

تم الحصول على مشتقات البيرازول من مفاعلة الشالكونات المتحصل عليها سابقا مع كل من الهيدرازين أو الفينيل هيدرازين في ظروف تفاعل محددة.

تضمن القسم الثاني محاولة اصطناع مشتقات البارامينو فينول، و مشتقات الساليسيليك ، عبر المرور بسلسلة تفاعلات عضوية بدءا من حامض الساليسيليك إلا أننا لم نتمكن من إتمام هذا الاصطناع لنقص في الوسائل في مختبر البحث.

تم تشخيص المركبات المصطنعة بطرق التحليل الطيفي المعروفة، كطيف الأشعة تحت الحمراء، و طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون، إلى جانب استخدام درجات الانصهار.

الكلمات المفتاحية : اصطناع، مركبات مسكنة للألام، شالكون، الهيدرازين، البيرازول،

البارامينو فينول، مشتقات الساليسيليك.

Sommaire

Introduction Générale	1
-----------------------------	---

Partie théorique

I-La douleur	2
II – Les médicaments de la douleur	2
II. 1 Les antalgiques morphiniques.....	3
II.1.1 Les étapes du développement des analgésiques morphiniques	3
II. 1. 1. 1 1 ^{er} étape : Produits d'hémisynthèse	3
II. 1. 1. 2 2 ^{eme} étape : découverte de la dolantine (1939)	4
II. 1. 1. 3 3 ^{eme} étape : Apparition du morphinate	4
II. 1. 1.4 4 ^{eme} étape : Apparition de la méthadine	5
II. 1. 1.5 5 ^{eme} étape : Apparition du dextromoramide	5
II. 1. 1.6 6 ^{eme} étape : Apparition des enzomorphanes	6
II. 1. 1. 7. 7 ^{eme} étape : Structures hexacycliques, série de l'étorphine	6
II. 1. 2 Accoutumance et toxicomanie	7
II.2 Antalgiques non morphiniques	8
II.2.1 Antalgiques dites purs	8
II.2.1.1 Structure anthraniliques.....	8
II.2.1.2 Dérivés quinoléiques.....	8
II.2.1.3 Dérivés Indoliques.....	9
II.2.1.4 Dérivés Arylalcanoiques	9
II. 2.2 Analgésiques antipyrétiques et anti-inflammatoires.....	10
II.2.2.1 Les dérivés du para-aminophénol	10
II.2.2.1.1 Phénacétine	10
II.2.2.1.2 Paracétamol (N-acétyl para-aminophénol)	11
II.2.2.1.2.1 Pharmacocinétique	11
II.2.2.1.2.2 Modalité d'administration	12
II.2.2.1.2.3 Incidents et accidents.....	12
II.2.2.1.2.4 Précaution d'utilisation	12

II.2.2.1.2.5 Intoxication aiguë	12
II.2.2.2 Les dérivés salicylés	13
II.2.2.2.1 Acide acétylsalicylique (l'aspirine)	14
II.2.2.2.1.1 Activité pharmacologique	14
II.2.2.2.1.1.1 Action antalgique	14
II.2.2.2.1.1.2 Action antipyrétique	15
II.2.2.2.1.1.3 Action anti-inflammatoire	15
II.2.2.2.1.1.4 Action uricosurique	15
II.2.2.2.1.2 Pharmacocinétique	15
II.2.2.2.1.2.1 Résorption	15
II.2.2.2.1.2.2 Diffusion	16
II.2.2.2.1.2.3 Transformation	16
II.2.2.2.1.2.4 Excrétion	16
II.2.2.2.1.3 Modalités d'administration	16
II.2.2.2.1.4 Effets indésirables	17
II.2.2.2.1.4.1 Digestifs	17
II.2.2.2.1.4.2 Neurologiques	17
II.2.2.2.1.4.3 Réaction d'allergies	17
II.2.2.2.1.4.4 Intoxication aiguë	18
II.2.2.2.1.4.5 contre indications.....	18
II.2.3 Dérivés du pyrazole	18
II.2.3.1 Historique	18
II.2.3.2 Structure des dérivés du pyrazole	19
II.2.3.3 Synthèse des pyrazolines.....	21
II.2.3.4 Propriétés pharmacologique des dérivés de la pyrazole	25
II.2.3.4.1 Effet antalgique	25
II.2.3.4.2 Effet anti-inflammatoires	26
II.2.3.4.3 Effet anti-agrégant plaquettaire	26
II.2.3.4.4 Effets digestifs	26
II.2.3.4.5 Effets rénaux	26
II.2.3.4.6 Effets fœto- maternels	26
II.2.3.4.7 Effets broncho-ulmonaires	27

II.2.3.4.8 Effet immuno-allergique	27
II.2.3.5 Pharmacocinétique	27
II.2.3.6 Contre indication des dérivés du pyrazole	28
II.3 Association des antalgiques	28

Discussion des résultats

Introduction	29
I-Synthèse des chalcones	30
I-1 Synthèse des benzylidénécétones	30
I-2- Synthèse des dibenzylidénécétones	31
II- Synthèse des pyrazolines	33
II-1- Synthèse du 1-acétyl-3-méthyl-5-phenylpyrazole	33
II-2- Synthèse du 3-méthyl-5-phenylpyrazole	37
II-3- Synthèse du 3-méthyl-1,5-diphenylpyrazole	39
II-4- Synthèse du 1-acétyl-3,5-diphenylpyrazole	42
II-5- Synthèse du 3,5-diphenylpyrazole	45
II-6- Synthèse du 1,3,5-tri-phenylpyrazole	47
II-7- Synthèse du 1-acétyl-3-(2'-phényl) éthylène-5- phenylpyrazole	49
II-8- Synthèse du 3-(2'-phényl) éthylène-5- phenyl pyrazole	49
II-9- Synthèse du 8-acétyl,2-méthylène phényl-7-phenyl-1,8,9- diazobicyclo [4-3-10 ⁶] 9-nonéne	52
II-10- Synthèse du 2-méthylène phényl-7-phenyl-8,9- diazobicyclo [4-3-10 ⁶] 9-nonéne	52
II-11- Synthèse du 2-méthylène phényl-7,8-diphenyl-8,9- diazobicyclo [4-3-10 ⁶] 9-nonéne	53
III- Synthèse des pyrazoline alkylé	53
III-1- Synthèse du 1-benzyl-3-méthyl-5-phénylpyrazole	53
III-2- Synthèse du 1-benzyl-3,5-di-phénylpyrazole	54
III- 3- Synthèse du 1-benzyl-3-(2'-phényl) éthylène-5- phényl pyrazole	57
III-4- Synthèse du 1-benzyl-8-acétyl-2-méthylène phényl-7-phenyl-8,9- diazobicyclo [4-3-10 ⁶]9-nonéne	57
IV—Synthèse des dérivés du para-aminophénol et des dérivés salicylés	58

IV.1- La nitration de l'acide salicylique	58
IV.2 -La séparation des composés nitrés	59
IV.3 – Echec de la réduction des deux composés nitrés	60

Partie expérimentale

Analyses physico-chimiques	61
Méthode générales de synthèse	62
I- Synthèse des chalcones	62
I-1– Synthèse de la benzylidène acétone	62
I-2– Synthèse de la benzylidène acétophène	62
I-3– Synthèse de la dibenzylidèneacétone	63
I-4- Synthèse de la dibenzylidénecyclo hexanone	63
II- Préparation des pyrazolines	64
II-1- Synthèse du 1-acétyl- 3-méthyl- 5-phenylpyrazole	65
II-2- Synthèse du 5-phenyl, 3-méthyl pyrazole	65
II-3- Synthèse du 3-méthyl-1,5-diphenylpyrazole	65
II-4- Synthèse du 1-acétyl- 3,5-diphenylpyrazole	66
II-5- Synthèse du 3,5-diphenylpyrazole	66
II-6- Synthèse du 1,3,5-tri-phenylpyrazole	66
II-7- Synthèse du 1-acétyl- 3-(2'-phényl) éthylène-5-phenylpyrazole	67
II-8- Synthèse du 3-(2'-phényl) éthylène-5- phenylpyrazole	67
II-9- Synthèse du 8-acétyl-2-méthylène phényl-7-phenyl-8,9- diazobicyclo [4-3- ¹ 0 ⁶] 9-nonéne	67
II-10- Synthèse du 2-méthylène phényl-7-phenyl-8,9- diazobicyclo [4-3- ¹ 0 ⁶] 9- nonéne	68
II-11- Synthèse du 2-méthylène phényl-7,8-diphenyl-8,9- diazobicyclo [4-3- ¹ 0 ⁶] 9- nonéne	68
III-L'alkylation	68
III-1- Synthèse du 1-benzyl,3-méthyl,5-phénylpyrazole	68
III-2- Synthèse du 1-benzyl,3,5-di-phénylpyrazole	69
III- 3- Synthèse de la 1-benzyl, 3-(2'-phényl) éthylène,5- phénylpyrazole	69
III-4- Synthèse de la 1-benzyl,8-acétyl,2-méthylène phényl,7-phenyl,8,9- diazobicyclo [4-3- ¹ 0 ⁶]9-nonéne	69

IV- Synthèse des dérivés du para-aminophénol et des dérivés salicylés	69
IV.1 -La nitration de l'acide salicylique	69
IV.2 -Séparation des composés nitré	70
IV.3 -réduction des deux composés nitré	70
Conclusion générale	71
Bibliographie	72

INTRODUCTION GENERALE

Introduction Générale :

Les origines et les manifestations de la douleur étant multiples, il n'est pas étonnant que les médicaments reconnus capables de l'atténuer soient également très divers ⁽¹⁻³⁾.

Certains médicaments s'attaquent à la cause de la douleur même comme les antispasmodiques, les anti-inflammatoires et les anti-infectieux. D'autres sont purement symptomatiques et n'agissent que transitivement. C'est à eux que l'on réserve l'appellation d'analgésique, ou d'antalgique. On peut les définir comme des médicaments capable de diminuer ou d'abolir la perception des sensations douloureuses sans entraîner la perte de conscience ⁽¹⁻³⁾.

La synthèse apporte un concours grandissant chaque jour aux recherches les plus cruciales pour notre vie ; élaboration des médicaments et étude de leurs métabolismes, mis en œuvre des matériaux synthétiques... la liste est longue ou la chimie organique, et particulièrement la synthèse organique se révèle un outil d'expérimentation précieux et riche de multiples développements⁽⁴⁾.

Notre travail est subdivisé en trois parties :

- **Une Partie théorique** : présentant une étude bibliographique sur les antalgiques ;
- **La description des travaux et la discussion des résultats** : portant sur les mécanismes réactionnels impliqués et l'interprétation des différents résultats.
- **La partie expérimentale** : incluant le protocole expérimental ainsi que les de différents résultats obtenus ;

PARTIE THEORIQUE

I-La douleur :

Le terme de douleur désigne un spectre de sensation dont les caractéristiques peuvent être très différentes et dont l'intensité peut aller du désagréable à l'insupportable. Les stimuli douloureux sont enregistrés par des récepteurs physiologiques peu différenciés sur le plan morphologique qui sont en fait des terminaisons nerveuses libres^(2, 5).

Les signaux chimiques sont à la base des douleurs consécutives à une inflammation ou à des fortes douleurs provoquées dans la cavité abdominale par une extension ou une stimulation spasmodique des organes musculaires lisses, et qui sont entretenues par une hypoxie s'achevant en tétanie (douleurs viscérales)⁽⁶⁻⁸⁾.

La sensation douloureuse peut être influencée de la façon suivante :

- Interruption de la cause de la douleur ;
- Diminution de la sensibilité de nocicepteurs (antipyrétiques, analgésiques, anesthésiques, anesthésiques locaux) ;
- Interruption de la conduction dans les nerfs sensitifs (anesthésiques locaux) ;
- Suppression du relais des influx douloureux dans la moelle épinière (opiodiques) ;
- Inhibition de la perception de la douleur (opioïdes, narcotiques) ;
- Modulation de l'assimilation de la douleur (antidépresseurs comme coanalgésiques)^(9, 10).

II – Les médicaments de la douleur :

Comme toutes les vérités de cette époque qui gagnaient, par une expression en langue latine, une percussio qu'elles paraissent ainsi tenir d'une lointaine tradition séculaire « *Sedare dolorem* » constituait une suffisante victoire sur la maladie. Le malade semble ne pas la tenir pour négligeable, même aujourd'hui... Mais la médecine tout en y ayant toujours recours, devient de plus en plus attirée par les thérapeutiques dites causables. D'autre part, les problèmes de drogues liés à la morphine, qui fut pendant des siècles la panacée analgésique^(8,9,10).

Donc on divise les médicaments de la douleurs en deux catégories :

* Les antalgiques morphiniques, toxicomanogènes, réservés aux douleurs intenses ;

* Les antalgiques non morphiniques, non toxicomanogènes utilisés pour calmer les douleurs mineures ^(8,9,10).

II. 1 Les antalgiques morphiniques :

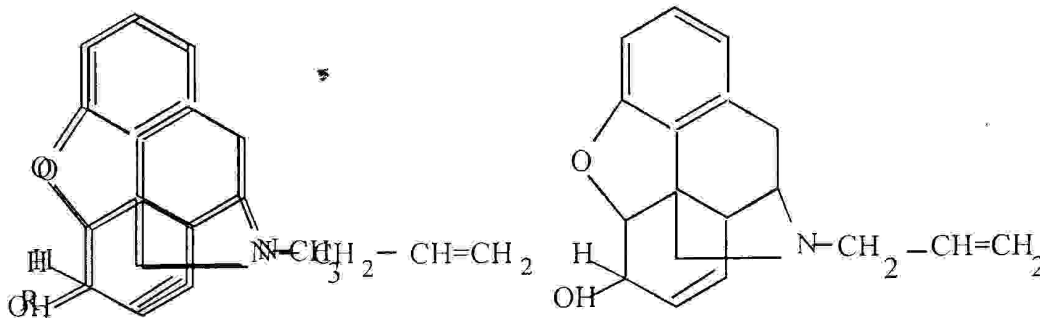
Les antalgiques morphiniques possèdent la même caractéristique que la morphine, c'est à dire le pouvoir d'engendrer une toxicomanie. Pour la plupart d'entre eux l'utilisation est soumise à une réglementation internationale stricte (législation relative aux substances stupéfiantes ; inscription au tableau B en France) ^(2,5,11).

II.1.1 Les étapes du développement des analgésiques morphiniques :

L'opium est connu depuis la plus haute antiquité. Il résulte de la dessiccation du latex recueilli par incision des capsules encore vertes de plusieurs variétés de pavots somnifères. Probablement originaire d'Anatolie, il fut introduit en France au XIV^{ème} siècle, puis en Extrême-Orient au XVIII^{ème} en chine en particulier, sous l'influence des occidentaux. Il renferme plusieurs alcaloïdes, dont les principaux sont la morphine, la codéine, la noscapine et la narcéine ^(4, 12).

II. 1. 1. 1 1^{er} étape : Produits d'hémisynthèse :

La tendance qui s'est manifestée la première a constitué à préparer des dérivés de la morphine que l'on pourrait qualifier d'immédiats puisqu'ils résultent de modification simples de fonction chimique alcaloïde ^(11,13).



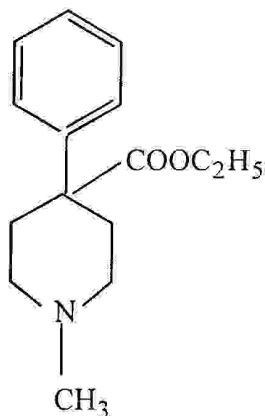
(1)

Nolorphine (2)

R1	R2	Nom
OH	OH	Morphine
OH	OCH ₃	Codéine
OCH ₃	OCH ₃	Thébaine
OH	OC ₂ H ₅	Dionine codéthylène

II. 1. 1. 2 2^{ème} étape : découverte de la dolantine (1939) :

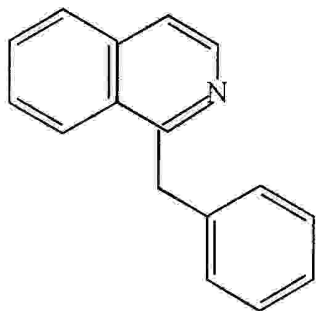
L'apparition de la dolantine (Phétidine) en 1939 pourrait pu résulter de limitation d'un fragment de la morphine. La γ -phénylpipéridine avait été préparé de limitation de la structure pipéridinique de l'atropine et avait été confié aux pharmacologistes afin de mettre en évidence des activités antispasmodiques et analgésiques ^(9,13).



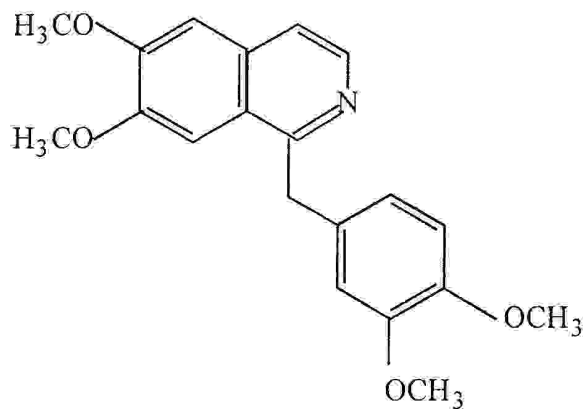
Phétidine (3)

II. 1. 1. 3 3^{ème} étape : Apparition du morphinate :

La synthèse du morphinate* réalise de l'imitation conjointe de deux motifs structuraux de la morphine : γ -phényl-pipéridine, isoquinone, Benzyl isoquinoleine, Papavérine ^(5,13).



Benzylisoquinoline(4)

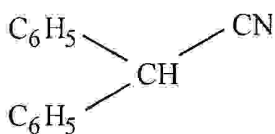


Papavérine(5)

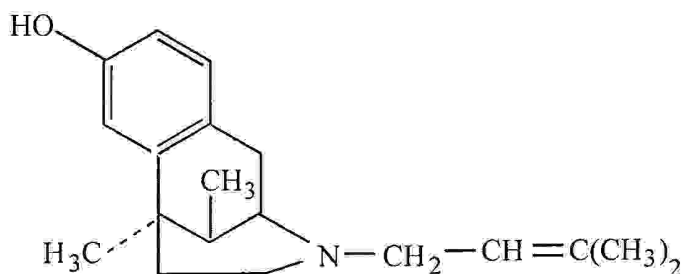
II. 1. 1.4 4^{ème} étape : Apparition de la méthadine :

Il convient de considérer que la présence d'un atome de carbone quaternaire dans la morphine qui serait un élément nécessaire à l'activité analgésique, se trouve dans la méthadone^(1,3).

La méthadone utilise comme matière première de synthèse diphenyleacétonitrile.



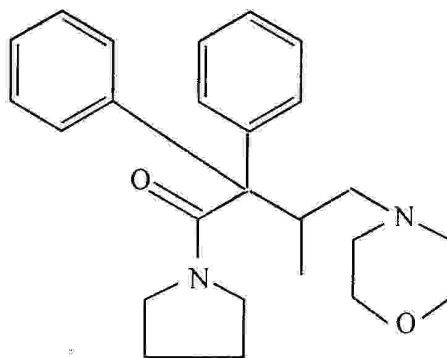
diphénylacétonitrile (6).



Méthadone (7) .

II. 1. 1.5 5^{ème} étape : Apparition du dextromoramide :

Le dextromoramide appartient à une série de la méthadone. Il est nettement plus actif et utilisable par voie buccale. On se serait cependant attendu à ce qu'il présente des propriétés plutôt antispasmodique qu'analgésique⁽¹⁴⁾.



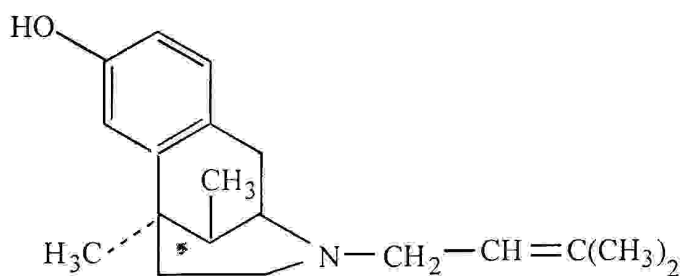
Dextromoramide palfum (8)

II. 1. 1.6 6^{ème} étape : Apparition des benzomorphanes :

Les dérivés possédant cette structure, étudiés depuis de longues années, viennent seulement de fait leur apparition en 1969. Si l'on considère la pentazocine, deux particularités peuvent être mises en évidence :

-du point de vue chimique, on y trouve le souci de reproduire une fraction de la morphine.

-La surcharge de l'atome d'azote tire son intérêt du fait que la nalophine (N-allylnormorphine) conserve cependant une activité analgésique notable ^(13, 15, 16).



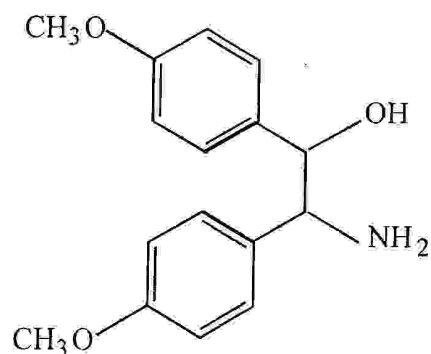
Fortal. Pentazocine (9)

II. 1. 1. 7. 7^{ème} étape : Structures hexacycliques, série de l'étorphine :

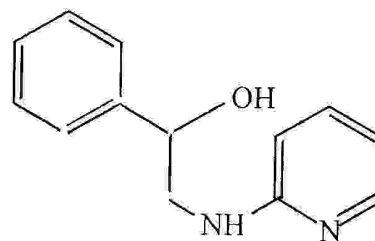
Récemment préparés par *Bentley* et *Hardy* ces les dérivés de l'étorphine possèdent une structure très proche de celle de la morphine. Leur activité analgésique est nettement

supérieure à celle de la morphine ; mais ils ne sont pas utilisés en thérapeutique ^(15,16).

Un genre particulier d'analogie structurale, conduit à essayer l'action analgésique de la diphényloxyéthylamine. Certains de ces dérivés ont d'ailleurs été utilisés en thérapeutique (Isoladol). Par ailleurs le Fényramidol (évaspirine (11)) a une structure qui peut leur être partiellement rattachée ⁽¹⁷⁾.



Isoladol (10)



Fényramidol (évaspirine) (11)

II. 1. 2 Accoutumance et toxicomanie :

Les recherches dans cette série sont de plus en plus dominées par le problème de l'accoutumance de la toxicomanie.

La morphine, indépendamment de son activité analgésique, provoque des actions secondaires : vomissement, constipation, dépression du centre respiratoire ; ...etc. qui seraient relativement supportables s'il n'y avait pas l'apparition de la toxicomanie et de l'accoutumance. On sait ces termes signifient que les doses nécessaires pour faire cesser une douleur chez un même individu devient de plus en plus élevées et créer chez lui un état de besoin.

Dans une prospective quelque peu pessimiste, il semble que l'on ait eu tendance à penser que l'action analgésique du genre morphinique ait pour corollaire inévitable de toxicomanie et d'accoutumance. Cette croyance avait d'ailleurs été ébranlée par le fait qu'on croyait que le foral ne provoquait pas l'accoutumance. Il vient d'être classé dans le tableau B.

Il est néanmoins hors de doute que certains analgésiques morphiniques sont moins toxicomanogènes que d'autres ^(13,16,18).

II.2 Antalgiques non morphiniques :

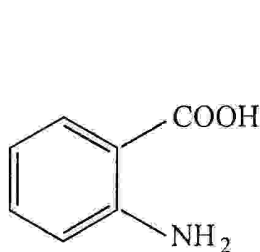
Sous cette appellation, on se groupe les médicaments doués d'une action antalgique soit pratiquement pure, soit associée à un effet antipyrétique ou anti-inflammatoire, ou aux deux à la fois. Leur usage abusif prolongé doit être évité ^(5,19).

II.2.1 Antalgiques dits purs :

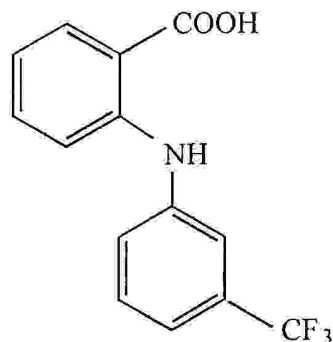
La classe des antalgiques dits purs comprend essentiellement : les anthraniliques ; les dérivés quinoléiques, les dérivés indoliques et les dérivés arylalcanoïques ^(20,21).

II.2.1.1 Structure anthranilique :

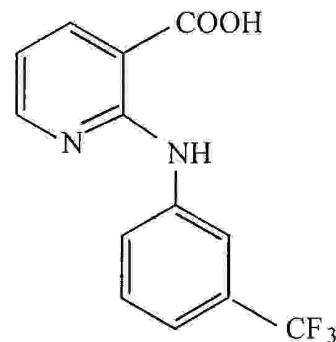
Les travaux en série anthraniliques pourraient avoir été bien inspirés par la recherche systématique de propriétés anti-inflammatoires chez les phénothiazines que, plus logiquement, par la méthode classique de jonction des cycles ^(19,22).



Acide anthranilique (12)



Acide Flufénamique
Arlef (13)



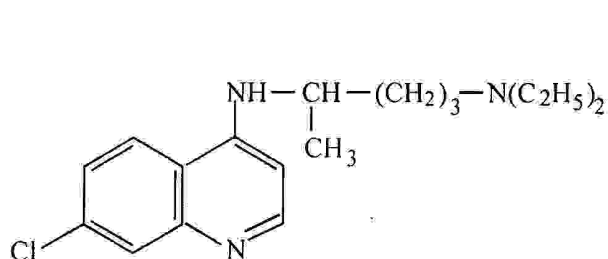
Acide Niflumique
(Nifluril) (14)

II.2.1.2 Dérivés quinoléiques :

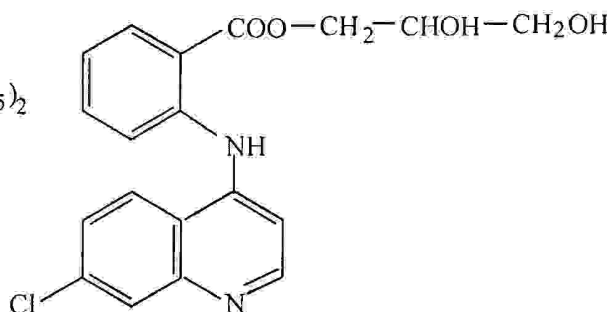
Les dérivés quinoléiques avaient tenu depuis 1910 et pendant une trentaine d'années une place importante dans le traitement des affections rhumatismales ^(16,22).

Les dérivés de la quinoléine ont refait surface dans la série des antalgiques et anti-rhumatismaux, d'une façon bien inattendue par les anti-paludiques de synthèse de structure

quinoléique et en particulier par la Chloroquinone (15). Parmi les dérivés de la Chloroquinone on peut citer la Glafénine ^(19,22).



Chloroquinone (15)

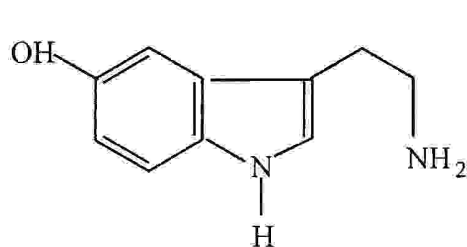


Glafénine (Glifanan) (16)

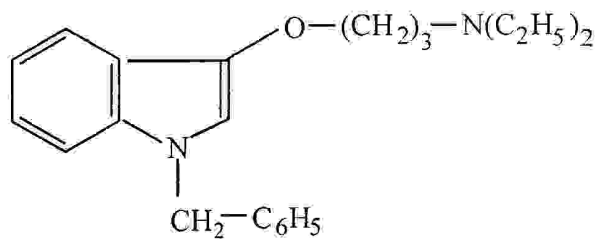
III.2.1.3 Dérivés Indoliques :

Les dérivés indoliques ont regagné avec l'Idométagine un considérable intérêt dans la thérapeutique anti-inflammatoire.

Les propriétés inflammatoire de la sérotonine ne doit sans doute pas étrangère aux recherches très intenses qui se sont déroulées dans la série de l'indole. La benzydamine (Imotryl) peut être rapprochée ^(23,24).



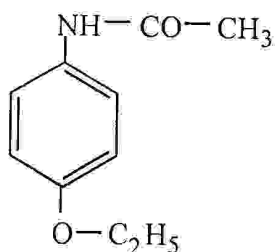
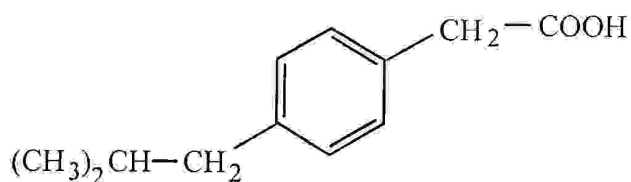
Sérotonine (17)



benzydamine (Imotryl) (18)

III.2.1.4 Dérivés Arylcanoïques :

En raison de la présence du groupement arylacétique dans l'indométagine, un nombre considérable de dérivés arylcanoïques ont été préparés dont l'action anti-inflammatoire a été constatée chez l'animal et dont une expérimentation chimique a été ébauchée pour certains et menée à terme pour d'autres ^(25,26,27).

**Ibuprofen (Brufen) (19)****Ibufenac (Dytransin) (20)**

II. 2.2 Analgésiques antipyrétiques et anti-inflammatoires :

La classe des Analgésiques antipyrétiques et anti-inflammatoires comprend essentiellement les dérivés du para-aminophénol, les dérivés salicylés et les dérivés de la pyrazolone.

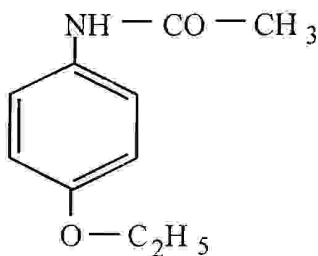
Leur action analgésique est moins puissante que celle des analgésiques morphiniques. Ce qui les fait parfois qualifier d'analgésiques d'efficacité reconnue, qui constitue un des plus forts tonnages médicamenteux est tout au moins une impropriété de terme ⁽²⁸⁾.

Ils sont largement utilisés pour combattre céphalées, névralgies, douleurs dentaires, arthralgie, myalgie, syndrome grippaux, algie de petit bassin (dysménorrhées). Ils sont largement utilisés en particulier chez l'enfant comme traitement symptomatique de divers états fébriles, le plus souvent sous contrôle médical ^(27,29).

II.2.2.1 Les dérivés du para-aminophénol :

II.2.2.1.1 Phénacétine :

La phénacétine, facilement accessible, a été longtemps un des produits les plus employés comme analgésique (migraines névralgique, douleurs dentaires, etc...). de très nombreuses modifications de la molécule initiale consistant dans le remplacement de C₂H₅ par des groupements plus ou moins complexes ; ou la modification de la fonction amine par de nombreux acides, n'ont pas conduit à des dérivés possédant des avantages notables sur la phénacétine ⁽³⁰⁾.

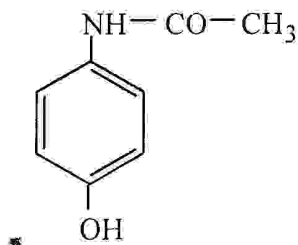
**Phénacétine (21)**

Durant ces dernière années, on a attiré l'attention (après 70 ans d'usage), sur des incidents provoqués par l'abus de phénacétine chez certaines personnes éprouvant une sorte de toxicomanie pour des spécialités contenant ce médicament ⁽³¹⁾.

Ses effets méthémoglobinisants et sa toxicité rénale à long terme (nécrose papillaire, carcinome du bassinet) ont incité de nombreux pays à interdire cet antalgique ^(13,14).

II.2.2.1.2 Paracétamol (N-acétyl para-aminophénol) :

Le paracétamol possède une activité antalgique et antipyrétique. Il n'a en clinique aucun effet anti-inflammatoire ; il est commercialisé, seul ou en association, sous de nombreuses spécialités. Il ne présente ni les même inconvénients ni les mêmes entraves de la phénacétine, une importance qui le fait rivaliser avec la phénacétine ^(29,32).

**Paracétamol (22)**

II.2.2.1.2.1 Pharmacocinétique ^(29,33) :

Résorption : la biodisponibilité orale est d'environ 80-90 %.

Diffusion : le paracétamol ne se lie pratiquement pas aux protéines plasmatique.

Transformation : Le paracétamol est métabolisé par le foie et dans une moindre mesure par le rein. Les métabolites majeurs sont des dérivés glycoro et sulfoconjugués.

Excrétion : Il est éliminé par voie rénale sous forme presque entièrement métabolisée.

II.2.2.1.2.2 Modalité d'administration :

La posologie per os par 24 heures est de 1 à 3g chez l'adulte et de 20 à 40 mg/Kg chez l'enfant, à répartir en 3 à 6 prises. La quantité totale de paracétamol a été limitée à 8 g par conditionnement afin de réduire la gravité des lésion hépatiques en cas de prises excessives en une seule fois. Le paracétamol (prodafalgan) existe sous forme injectable ^(33,34).

II.2.2.1.2.3 Incidents et accidents :

Le paracétamol est normalement très bien toléré à posologie usuelle. Il ne provoque pas de lésions digestives et ne modifie pas l'équilibre acido-basique, ni l'excrétion de l'acide urique. Il ne modifie ni l'hémostase ni l'activité des anticoagulants. Les réactions allergiques sont exceptionnelles ⁽³⁴⁾.

II.2.2.1.2.4 Précaution d'utilisation :

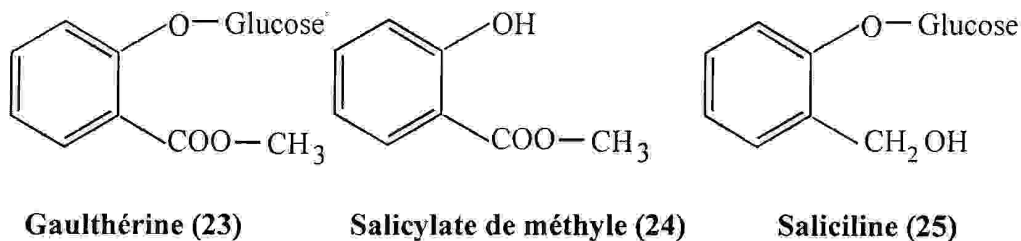
Le paracétamol doit être utilisé avec prudence chez les alcooliques et les sujets dénutris et est contre indiqué en cas d'insuffisance hépato-cellulaire ou d'allergie antérieure au paracétamol ⁽³³⁾.

II.2.2.1.2.5 Intoxication aiguë :

L'absorption de forte doses (10 g) déclenche, après une latence de 24, heures une nécrose hépatique dont l'évolution peut être mortelle en 5 à 6 jours. Cette toxicité est attribuée à la formation d'un métabolite oxydé réactif (N-acétyl para benzoquinoneimine) normalement détoxifié par fixation sur le glucation hépatique et entraîne alors la nécrose cellulaire. L'administration de N-acétyl-cystéine permet de prévenir la cytolysse hépatique. Pour être efficace, ce traitement doit être impérativement commencé dans les 10 heures qui suivent l'intoxication ⁽³⁵⁾.

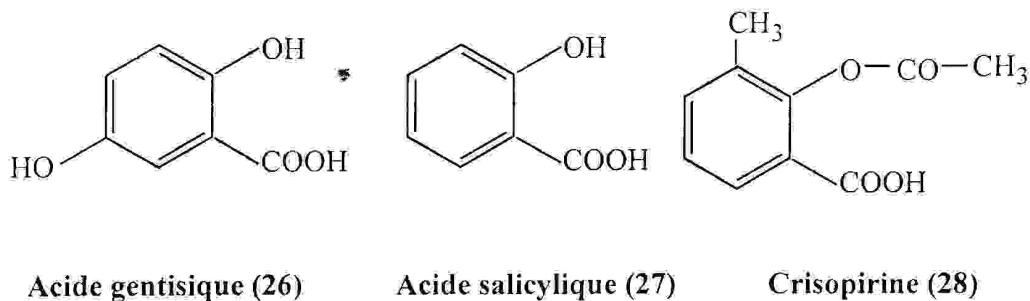
II.2.2.2 Les dérivés salicylés :

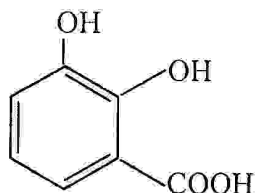
Certains ouvrages relatent que l'écorce de saule (la saline) de structure voisine de l'acide salicylique, fut utilisée contre la fièvre. L'existence de dérivés salicylés *spirea ulmaria* (reine des prés) est à l'origine d'une ancienne appellation allemande de l'acide salicylique : *Spirsaure*, qui se trouve dans la dénomination de l'aspirine ^(34,36).



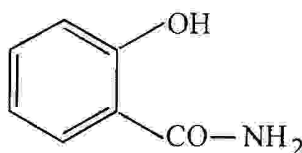
La mise en évidence de l'action analgésique de l'acide salicylique se situe vers 1876, alors que la structure de la saliciline a été établie en 1843 ^(33,36).

De nombreux composés en relation de structure avec l'acide salicylique ou l'aspirine ont été utilisés en thérapeutique. Ils furent surtout expérimentés dans le rhumatisme articulaire aigu. L'action anti-hyaluronidasique du salicylate de sodium, retrouvée chez d'autres acides phénols, avait orienté un moment la recherche vers divers acides-phénols (acide gentisique, crisopirine, salicylamide,...etc) dont l'activité avait fait l'objet de constatation plus ou moins favorable. L'avènement de la cortisone et de ces dérivés, ainsi que d'autres anti-inflammatoires de synthèse, a relégué ces intéressantes recherches au second plan, sans que leurs résultats aient été infirmés pour autant ^(29,36,37).

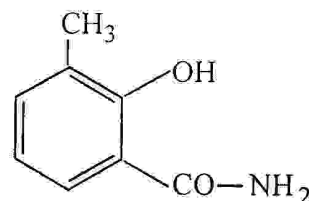




**Acide pyrocatechol
carboxylique (29)**



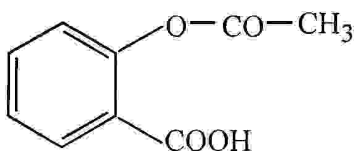
Salicylamide (30)



Crésotanide (31)

II.2.2.2.1 Acide acétylsalicylique (l'aspirine) :

L'acide ortho hydroxybenzoïque peut s'obtenir à partir de l'alcool correspondant qui est présent dans l'écorce de Saule (*Salix*) sous forme de glycoside ; pour cette raison, il a reçu le nom de l'acide salicylique. L'acide acétylsalicylique a été commercialisé en 1899 par la firme allemand *Bayer*, sous le nom de marque **ASPIRINE**. Il est vendu et reste aujourd'hui le médicament dont la consommation mondiale est la plus forte ⁽³⁸⁾.



Aspirine (32)

II.2.2.2.1.1 Activité pharmacologique :

II.2.2.2.1.1.1 Action antalgique :

Elle ne s'exerce que sur les douleurs relativement peu intenses, cependant les préparations injectables ont, dans certains cas, un effet qui n'est pas tellement inférieur à celui des analgésiques morphiniques ⁽³³⁾.

L'action anti-inflammatoire peut contribuer à l'effet antalgique, dans la mesure où existent des phénomènes inflammatoires (traumatisme, douleurs rhumatismales) ⁽³⁸⁾.

II.2.2.2.1.1.2 Action antipyrétique :

La fièvre est un état au cours duquel la température centrale se trouve réglée à un niveau anormalement élevé. Pour la ramener à son point physiologique (37°C chez l'homme), l'organisme augmente ces pertes de chaleur, par vasodilatation périphérique et hyper sudation. Ces deux manifestations vont être le résultat visible de l'action de l'aspirine administrée à un malade fébrile. Le mécanisme par lequel l'aspirine ramène la température centrale à son point normal de réglage est discuté, car celui de la fièvre n'est pas encore lui-même éclairci (l'inhibition exercée par l'aspirine vis-à-vis de la synthèse des prostaglandines au niveau des centres thermorégulateurs est un des médicaments avancés^(38,39)).

II.2.2.2.1.1.3 Action anti-inflammatoire :

Elle n'est appréciable qu'à des doses analgésiques usuelles, et se manifeste plus progressivement que l'action analgésique. Elle porte surtout sur les premières phases de l'inflammation (vasodilatation, migration cellulaire)^(33,39).

II.2.2.2.1.1.4 Action uricosurique :

A faible doses (1 à 2 g/j), l'aspirine inhibe la résorption de l'acide urique par le tube proximale, et a donc un effet uricorétenteur propre ; elle antagoniste l'effet uricosurique du probénécide et de la sulfinpyrazone. A dose forte (4 à 6 g/j), l'aspirine inhibe la réabsorption de l'acide urique favorisant ainsi son excrétion tubulaire proximale, et peut déclencher une crise de colique néphrétique par lithiase urique^(29,33,39).

II.2.2.2.1.2 Pharmacocinétique :

II.2.2.2.1.2.1 Résorption :

L'acide acétylesalicylique est insoluble dans l'eau ; acide faible (Pka = 3.5), il se trouve presque entièrement sous forme non ionisée, liposoluble dans l'estomac (PH = 1). Après ingestion, sa résorption gastrique partielle intervient par diffusion passive. L'adjonction d'un alcalinisant ou d'une substance tampon à l'aspirine permet la mise en solution de l'aspirine avant de l'ingérer, améliore sa tolérance gastrique et facilite sa résorption au niveau de l'intestin grêle, là où elle se fait en majeure partie en raison de la surface offerte^(29,33,40).

Par voie rectale, la résorption est lente, incomplète et peut entraîner une irritation de la muqueuse rectale. Par voie parentérale (IM, IV) l'acétylsalicylisme initial est élevée, ce qui pourrait expliquer l'intensité de l'effet antalgique, supérieur à celui obtenu par l'administration de forme orale^(35,41).

II.2.2.1.2.2 Diffusion :

Elle est rapide dans la plupart des tissus et organes, elle pénètre dans le liquide synovial, traverse les barrières hémato-encéphaliques et placentaires, l'ion salicylate se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion importante (environ 80 à 90 %) ^(33,41).

II.2.2.1.2.3 Transformation :

La principale voie de transformation de l'aspirine est l'hydrolyse rapide en acide salicylique et acétylsalicylique ($T_{1/2}$ de l'acide acétylsalicylique 15 minute).

Une faible partie est oxydée en acide dihydroxybenzoïque (acide gentisique).

L'acide salicylique est conjugué soit avec le glycol, soit avec l'acide glycuronique^(33,41).

II.2.2.1.2.4 Excrétion :

Elle est principalement urinaire. Par filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire active, et réabsorption tubulaire passive de la forme liposoluble non ionisée. L'alcalinisation de l'urine augmente l'ionisation de l'acide salicylique, diminue donc sa réabsorption et accélère son excrétion.

L'acide acétylsalicylique et ses métabolites perturbent le dosage de certains métabolites urinaires des catécholamines (acide vanylmandélique et homovanillique)^(40,41).

II.2.2.1.3 Modalités d'administration :

Voie : orale, rectale, parentérale ; cette dernière permet d'obtenir une action antalgique puissante et rapide. Posologie usuelle, per os, comme analgésique antipyrétique : 0.5 à 1 g en une fois, 1 à 2 g par 24 heures, chez l'adulte ⁽⁴²⁾.

Formes : les comprimés renferment soit l'acide acétylsalicylique sous forme physique plus ou moins fine, soit l'un de ses sels (Sodium, Calcium, Lysine), vendus sous les noms d'aspirine soluble, tamponnée, effervescente. Les formes solubles effervescentes contiennent une quantité appréciable de bicarbonate de sodium dont il faut tenir compte en cas de régime désodé. Chez l'enfant la posologie est impérativement limitée (60 mg/Kg/jour). Deux solutés injectables sont disponibles : acétylsalicylate de lysine (aspégic), IM et IV, acide acétylsalicylique glycérophosphate de sodium –Ivépyrine), I.V.^(43,44).

II.2.2.2.1.4 Effets indésirables :

II.2.2.2.1.4.1 Digestifs :

Gastralgie, parfois nausées et vomissements ; Hémorragie, occultes le plus souvent : micro-hémorragie (1 à 3 g d'aspirine donne, chez 70 % des sujet, un saignement de 4 à 5 ml de sang par 24 heures). Les hémorragies macroscopiques sont beaucoup plus rares et le plus souvent chez des malades avec antécédents d'affection gastro-duodénale. Aggravation d'un ulcère gastrique ou duodénale. L'aspirine ne semble pas capable de provoquer un ulcère sur une muqueuse absolument saine.

Le mécanisme de la nocivité gastrique de l'aspirine est complexe, directe et indirecte, en effet, les formes tamponnées solubles sont mieux tolérées, de même que les formes injectables. La gastroscopie et des biopsies ont révélés l'apparition du mucus protecteur, lequel permet normalement à la muqueuse de supporter sans dommage le contact avec la pepsine et l'acide chlorhydrique ^(43,45).

II.2.2.2.1.4.2 Neurologiques :

Bourdonnements d'oreilles, surdité passagère (aux doses fortes)⁽⁴⁵⁾.

II.2.2.2.1.4.3 Réaction d'allergiques :

Le plus souvent bénignes, mais peuvent être dramatiques : érythème, urticaire, crise d'asthme subintrantes, grand choc anaphylactique. Certaines ont été imputées à la présence d'impuretés provenant de la fabrication de l'aspirine ; elles ne procéderaient pas le plus souvent d'un mécanisme immuno-allergique vrai, ainsi qu'en témoigné les cas

d'intolérances croisées avec d'autres substances chimiquement différentes. Deux sujets sur mille seraient plus ou moins intolérants à l'aspirine ^(43,46).

II.2.2.2.1.4.4 Intoxication aiguë :

Le jeune enfant en est le plus souvent victime, car il est particulièrement sensible aux effets de l'aspirine et il est souvent attiré par le goût agréable des préparations qui la renferment. Chez l'adulte, il peut s'agir d'une ingestion massive dans un but de suicide.

La symptomatologie de l'intoxication comporte principalement l'apparition des signes neurologiques (convulsion, délire, coma).

Le traitement consiste à évacuer le toxique (lavage gastrique si le malade est conscient), à faciliter son élimination rénale (perfusion veineuse de solution renfermant mannitol glucose et bicarbonate de sodium), et à corriger les troubles électrolytiques (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), l'hémodialyse est parfois nécessaire ainsi que la respiration assistée ⁽⁴⁷⁾.

-II.2.2.2.1.4.5 contre-indications :

Ulcère gastro-duodéal ; gastrite ; hernies hiatales ; syndrome hémorragique ; association avec les anti-vitamines K, antécédents d'intolérance de type anaphylactique à l'aspirine ou à d'autre analgésiques anti-inflammatoires ^(43,46).

L'utilisation de l'aspirine devrait être pour le moins modérée durant le premier trimestre (possibilité de prolongation du temps de gestion, saignement).

Chez les malades au régime sans sel strict, on évitera les formes solubles d'aspirine, renfermant une quantité non négligeable de sodium ⁽⁴⁶⁾.

II.2.3 Dérivés du pyrazole :

II.2.3.1 Historique :

A l'époque de la découverte des dérivés des acides phénolique et des acétanilides, la quinine tenait incontestablement le rôle de la vedette comme fébrifuge. La renommée de la poudre de quinquina, dont les emplois subsiste encore de nos jours, apportait à la réputation

de cet alcaloïde un appoint non négligeable. Aussi, le projet de préparer un médicament d'action

voisine de celle de la quinine, suscita un grand nombre de recherches dans la série de la quinoléine obtenue lors de la pyrogénéation de la quinine (d'où son nom) ⁽⁴⁷⁾.

Malgré l'intensité des recherches qui furent menées à l'époque, les résultats thérapeutiques restèrent modestes sinon négligeables ⁽⁴⁸⁾.

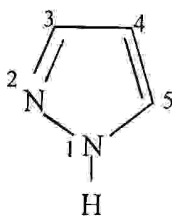
La ressemblance de la phénylhydrazine ($C_6H_5-NH-NH_2$) avec l'aniline, ses condensations avec les sucres aldéhydiques et cétoniques venaient, par ailleurs, d'illustrer la réactivité de ce nouveau composé. L'étude de son action sur l'ester acétylacétique devait donc en résulter, fatalement ⁽⁴⁷⁾.

C'est ce que réalisa *Knorr* par leur attribution de l'antipyrine qui est considérée comme une découverte extrêmement importante. La thérapeutique par les produits chimiques de synthèse se bornait alors à quelques dérivés, d'ailleurs assez simples, et l'action de l'antipyrine sur la fièvre était véritablement spectaculaire. L'action analgésique qui l'accompagne est largement dépassée par l'un de ses dérivés : le pyramidon (amidopyrine) ⁽⁴⁸⁾.

Les conceptions qui peuvent résulter de constatations quelque peu futiles et souvent même erronées. Le pharmacologiste *Filehne* ayant remarqué que la morphine possédait un atome d'azote tertiaire, pensa que l'activité analgésique pourrait être rapportée à cette particularité. Il demanda alors aux chimistes de lui préparer un dérivé de l'antipyrine qui posséderait un atome d'azote tertiaire sur le noyau benzénique. Or, dans les collections de cette firme, existait un produit possédant un groupement aminé tertiaire supplémentaire sur le noyau « pyrazole » ce composé fut essayé et se montra supérieur à l'antipyrine. Il fit une brillante carrière sous le nom de pyramidon ⁽⁴⁹⁾.

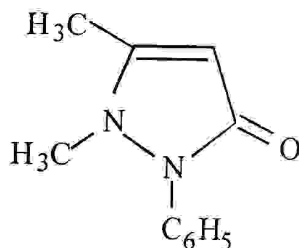
II.2.3.2 Structure des dérivés du pyrazole :

Le pyrazole est un hétérocycle pentagonal possédant deux atomes d'azote voisins l'un de l'autre ⁽⁵⁰⁾.



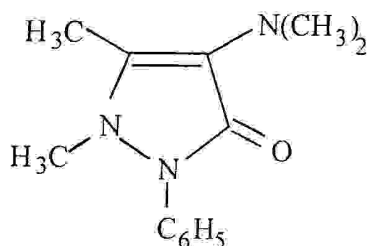
(33)

Dans certaines nomenclatures, la numérotation est différente ; débute par l'atome porteur du méthyle.



Antipyrine. (34)

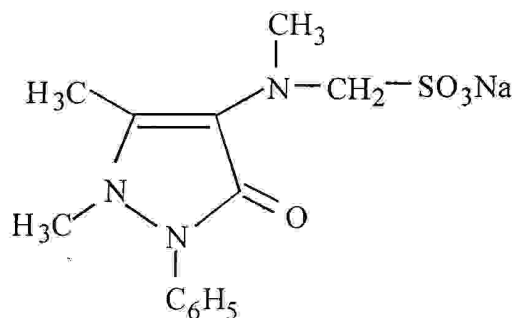
l'antipyrine et le pyramidon dérivent d'une pyrazolone-5 ⁽⁴⁷⁾.



Pyramidon (35)

Parmi les dérivés de la pyrazone synthétisée, le phénazone ou l'antipyrine, l'aminophénazone, le noraminophénazone ou le noraminopyrine, seule ce dernier demeure assez largement utilisée sous forme de méthane sulfonaté seul (Novalgine) ou associé à

d'autres produits. Son emploi est réservé aux traitements des syndromes douloureux non calmés par les autres antalgiques non morphiniques⁽⁵¹⁾.



Noramidopyrine Méthylmélubrine Novalgine (36)

II.2.3.3 Synthèse des pyrazolines :

La cyclocondensation de la 6-hydroxyméthylène-3,5-diaryl-2-cyclohexanone (37) avec l'hydrazine dans l'éthanol donne le [3,4-d] pyrazole (38) Schéma (1)⁽⁵²⁾.

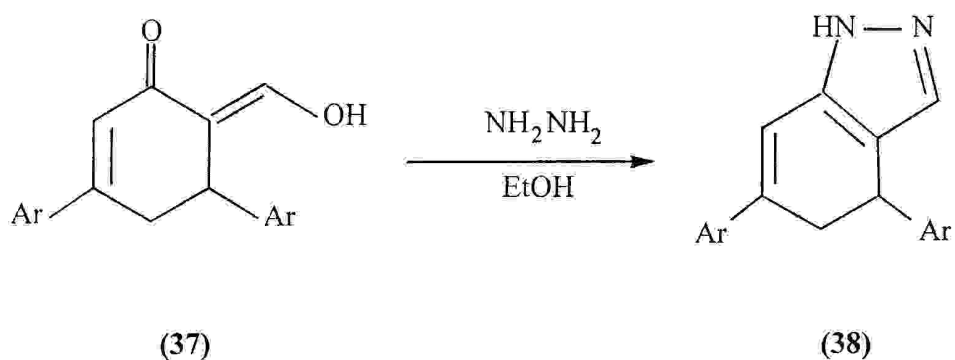


Schéma (1)

Le 2,3-diméthyl-3-ène pyrazole (41) synthétisé par le procédé décrit dans le schéma (2) est utilisé pour la réalisation d'un ligand très mobile dans les complexes polynucléaires aux systèmes bio-inorganiques (Schéma (3))⁽⁵³⁾.

La réaction entre le β -acétoxy-16-[bis (méthylthio)méthylène]5-androst-5-ène-17-one (46) avec l'hydrazine et la méthylhydrazine offre un stéroïde hétérocyclique, le 5-méthylthio-pyrazolo-16,17 androst-5-én-3-ol (47a, 47b) respectivement (Schéma 5) ⁽⁵⁵⁾.

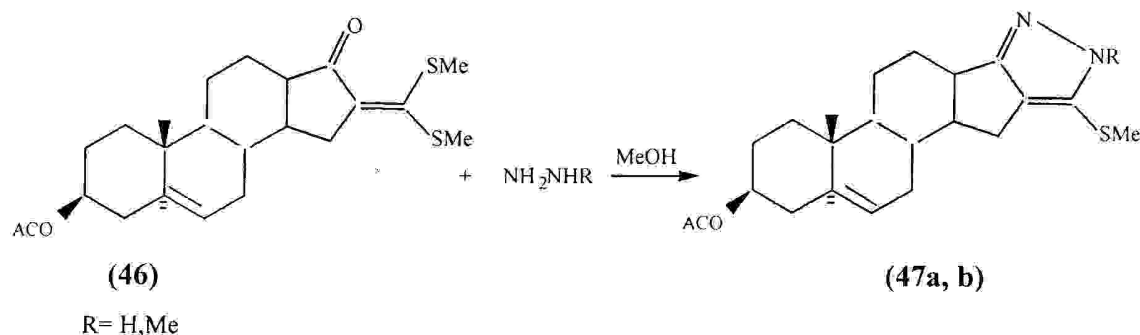


Schéma (5)

Les précurseurs O-aminonitrils (50 a-c) sont préparés de la 2-hydrazino-6-(p-tolyl)pyridazine (49) avec l'alcène S,S- et S,N-acétales (48 a,b), ou le tetracyanoéthylène (1c) (Schéma 6) ⁽⁵⁶⁾.

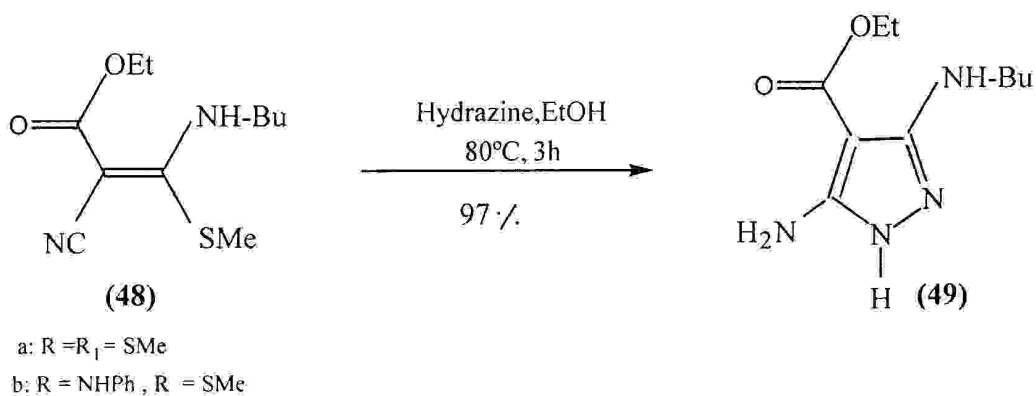


Schéma (6)

Les pyrazoles mentionnés au dessus, sont utilisés dans des synthèses de nouvelles pyrazolo [3,4-d] pyrimidines ; puisqu'ils sont des β -énaminonitrile très réactifs (Schéma7) ⁽⁵⁴⁾.

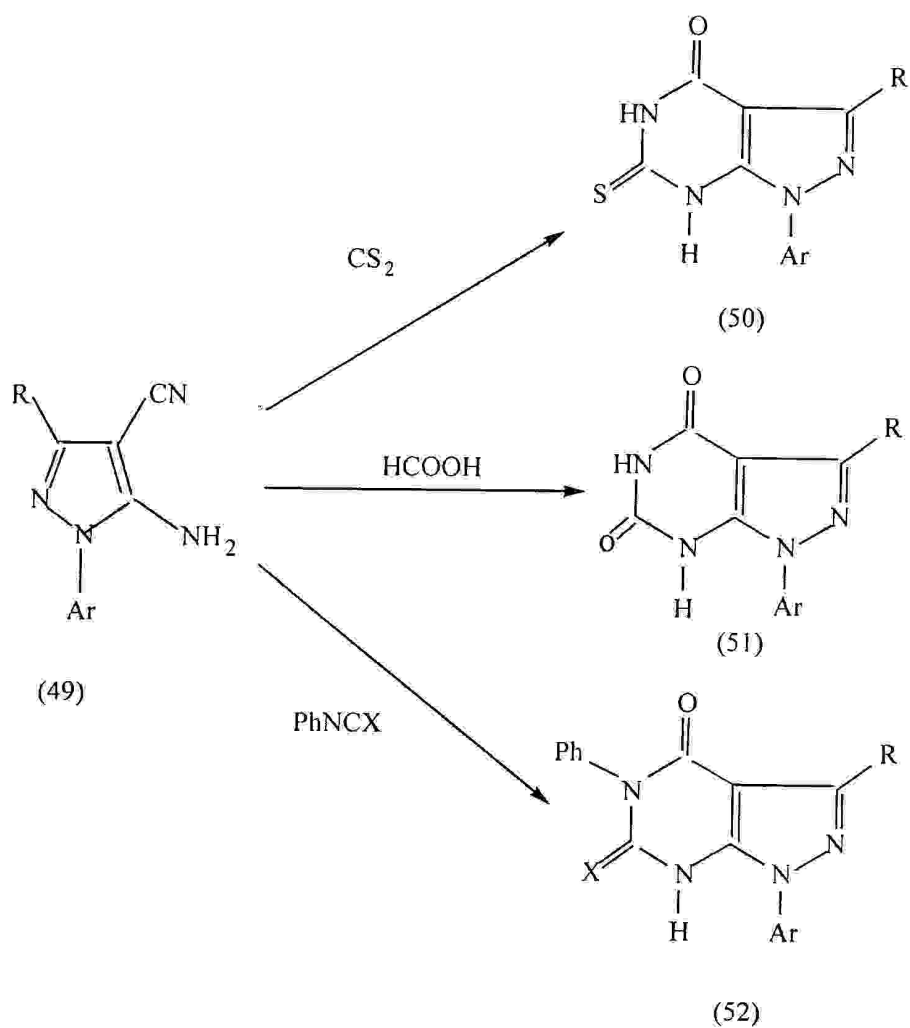


Schéma (7)

La cyclisation des dérivés de l'hydrazone (53) avec l'hydrazine ou la phénylhydrazine dans l'éthanol à ébullition conduit à la formation des dérivés pyrazoliné 5-ones correspondants aux quinazoline 4-one (54) (Schéma 8) ⁽⁵⁷⁾.

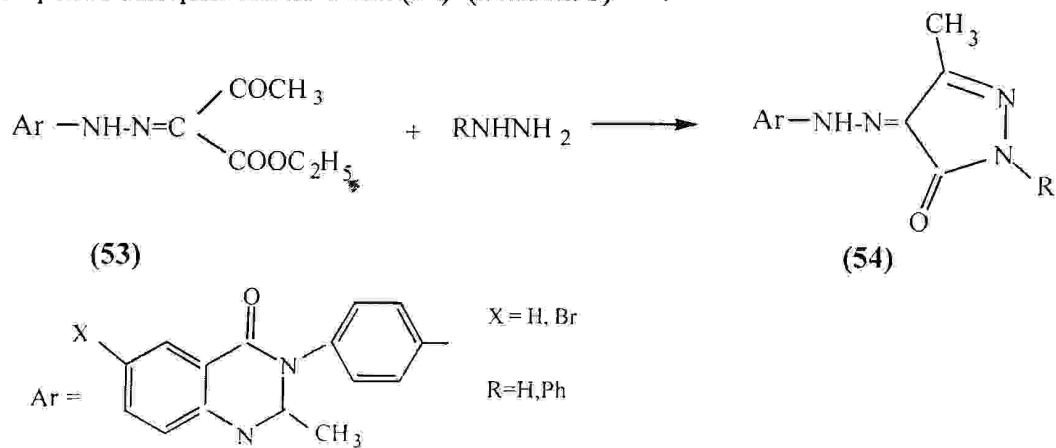
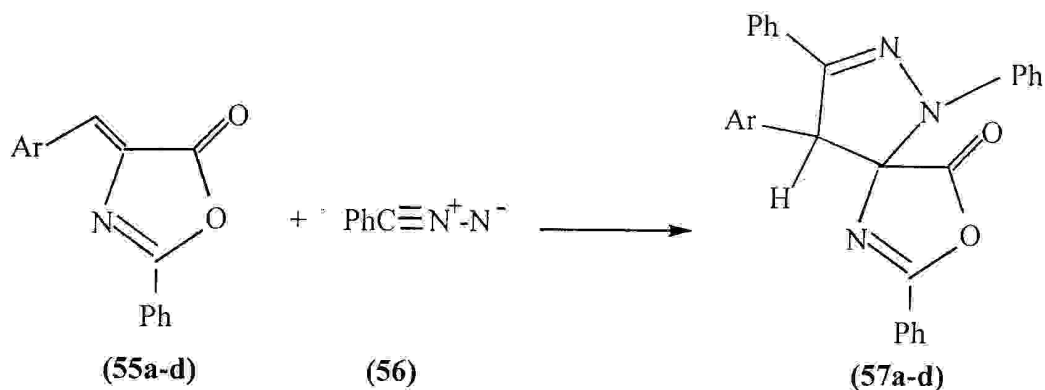


Schéma (8)

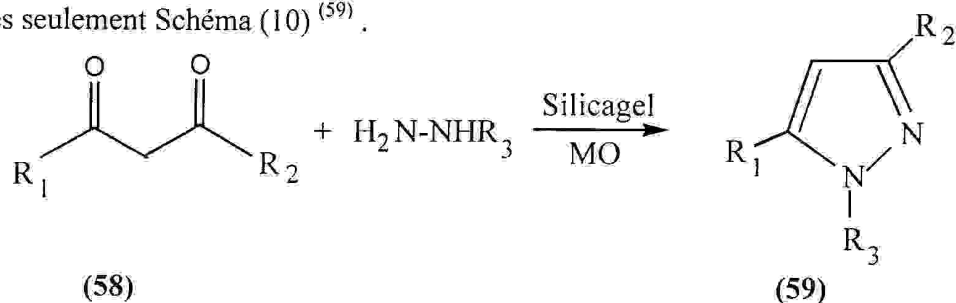
La synthèse du 4-Aryl, 1,3,7- triphényl, 8-oxa, 1,2,6-triaza spiro [4.4] nona-2,6-diène, 9- ones (**57a-d**) se fait par la cyclo condensation du 4-arylidène,2-phényloxazol-5-one (**55a-d**) et le diaza méthylbenzène (**56**) (**Schéma 9**)⁽⁵⁸⁾.



- a: C₆H₅
 b: 2-CH₃OC₆H₄
 c: 4-CH₃OC₆H₄
 d: 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃

Schéma 9

la réaction de la 1,3-dicétones, Acétylacétone, dibenzylméthane, benzoylacétone (**58**), avec l'hydrazine ou la phénylhydrazine dans le silicagel sous des radiations micro-ondes conduit à la synthèse des dérivé du pyrazole (**59**) avec de bons rendement dans deux minutes seulement Schéma (10)⁽⁵⁹⁾.



- R₁ = Ph, Me R₃ = H, Ph *
 R₂ = Ph, Me

Schéma (32)

II.2.3.4 Propriétés pharmacologique des dérivés du pyrazole :

II.2.3.4.1 Effet antalgique :

Les dérivés du pyrazole sont des bon antalgiques sur les douleurs d'intensité modérée, surtout si celles-ci sont d'origine inflammatoire, leur action sur les algies profondes est modeste^(34.36.60).

II.2.3.4.2 Effet anti-inflammatoire :

Les dérivés du pyrazole sont des anti-inflammatoires. Leur rapport entre les doses anti-inflammatoires et les doses antalgiques est proche de l'unité, il ne doivent donc pas être prescrits de seule fin antalgique ⁽⁶¹⁾.

Les dérivés du pyrazole s'opposent aux signes cardinaux de l'inflammation : douleur, rougeur et œdème ainsi qu'au déficit fonctionnel. La non-sélectivité de leur action est illustrée par leur efficacité dans des pathologies aussi diverses que la goutte, les coliques néphrétiques, les affections rhumatismales telles que l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde,...etc. Au cours de celles-ci, l'effet des dérivés du pyrazole est symptomatique et ne permet que l'amélioration fonctionnelle ^(34,61).

II.2.3.4.3 Effet anti-agrégant plaquettaire :

Les dérivés du pyrazole inhibent l'agrégation plaquettaire, par inhibition de la production de tromboxane A2 plaquettaire. La durée de l'effet est à rapprocher de la durée de vie de ces médicaments dans l'organisme ⁽⁶²⁾.

II.2.3.4.4 Effets digestifs :

Les effets digestifs des dérivés du pyrazole sont à prédominance gastrique et comprennent des signes fonctionnels (brûlures, douleurs, nausées,...), des lésions de la muqueuse (pétéchies, ulcérations) et des saignements de volume et de gravité variable. La toxicité digestive des dérivés du pyrazole est due à leur puissance anti-inflammatoire ⁽⁶³⁾.

II.2.3.4.5 Effets rénaux :

Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, les dérivés de la pyrazole sont bien tolérés. En revanche, chez ceux* qui ont une fonction rénale précaire ou déjà altérée, les dérivés du pyrazole peuvent entraîner une insuffisance rénale oligurique, d'apparition rapide et généralement réversible. Cet effet rénal peut être mis en relation avec l'inhibition de la production de prostaglandines vasodilatatrices ⁽⁶³⁾.

II.2.3.4.6 Effets fœto- maternels :

Les dérivés du pyrazole doivent être évités de préférence au cours du dernier trimestre de la grossesse. En effet, leur administration prolongée peut entraîner un allongement du

temps de gestation et de la durée du travail et induire chez les fœtus des troubles pulmonaires en rapport avec la fermeture inutero du canal artériel. Une diminution du poids moyen des nouveau-nés a été signalée. Enfin, la prise épisodique de ces médicaments même à faibles doses, peut entraîner des troubles de l'hémostase ^(61,63).

II.2.3.4.7 Effets broncho-pulmonaires :

Les dérivés du pyrazole sont susceptibles d'induire un pseudo-asthme et le pourcentage d'asthmatiques intolérants aux dérivés du pyrazole est élevé. Cette propriété n'a pas un substrat immuno-allergique et serait en relation avec l'inhibition des cyclooxygénases ; qui serait entraîner secondairement une augmentation des métabolites de la voie de la lipooxygénase ⁽⁵⁰⁾.

II.2.3.4.8 Effets immuno-allergiques :

Les dérivés de la pyrazole peuvent être à l'origine de manifestation immuno-allergiques, principalement cutanées, de gravité variable ⁽⁶²⁾.

En particulier ; la phénylbutazone et l'oxyphénbutazone sont des anti-inflammatoires très efficaces, en particulier dans la spondylarthrie ankylosante. Leur demi-vie est longue, soit 3 jours en moyenne. Ils sont désormais moins prescrits que leur congénères en raison de la gravité ou de la fréquence de leurs effets indésirable : « Agranulocytose et pancytopenie par hyper sensibilité d'une part et toxicité digestive, intolérance d'autre part ». les pyrazoles potentialisent les effets des anti-vitamine K et plus particulièrement ceux de la warfarine par compétition avec la fixation sur l'albumine plasmatique et ralentissement du catabolisme de l'anticoagulant ⁽⁶⁴⁾.

La propriété uricosurique, modérée, de ces pyrazoles est conférée par leurs métabolites, la γ -hydroxyphénylbutazone ⁽⁶⁵⁾.

II.2.3.5 Pharmacocinétique :

Tous les dérivés du pyrazole actuellement, commercialisés, sont des acides faibles, de Pka entre 2 et 5 et présentant sur le plan pharmacocinétique les points communs suivants :

Bonne résorption digestive ;

Petit volume apparent de distribution avec forte fixation sur l'albumine plasmatique ;

Catabolisme hépatique ;

En raison de leur demi-vie plasmatique longue (entre 30-140 heures), ils sont généralement prescrits une fois par jour. chez les sujets âgés ils sont évités a priori ;

La posologie journalière anti-inflammatoire chez l'adulte est entre 200-600 mg ;

Liste de prescription : liste I ^(29,34,66).

II.2.3.6 Contre-indications des dérivés du pyrazole :

Les contre indications des dérivés du pyrazole découlent de leurs propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques ; les principales sont :

Ulcères digestifs en poussée ;

Intolérance à tout dérivé du pyrazole ;

Trouble acquis ou congénital de l'hémostase ;

Insuffisances rénales et / ou hépatiques ⁽⁶⁷⁾.

II.3 Association des antalgiques :

Les antalgiques antipyrétiques se trouvent associés dans de très nombreuses spécialités pharmaceutiques. Ces associations ne conduisent qu'à une synergie additive et n'offrent donc que peu d'intérêt. L'association d'antalgiques antipyrétiques à des analgésiques centraux types : codéine, dextropoxyphène est plus logique en raison des mécanismes d'actions différents. Cependant leur utilisation prolongée doit être évitée en raison du risque toxycomanogène ⁽⁶⁸⁾.

Les associations des antalgiques antipyrétiques à des barbituriques (butobarbital), psychostimulants (caféine), vitamines B₁, B₂, B₆, C, à la quinine, n'a pas trouvé jusqu'ici de justification pharmacologique sérieuse.

Enfin, certaines associations peuvent être réservées à des indications plus spécifiques (spasmodiques, douleurs associées à des contractures musculaires) ⁽⁶⁹⁾.

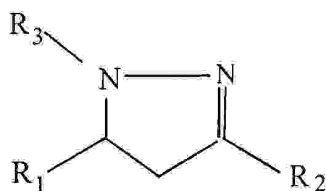
DISCUSSION DES RESULTATS

Introduction :

Vue l'importance des médicaments analgésiques antipyrétiques et anti-inflammatoires ; notre travail s'est orienté vers la synthèse de composés possédant de telles activités.

- Premièrement on a essayé de synthétiser des dérivés du para-aminophénol et des dérivés salicylés à partir de l'acide salicylique, mais on a pas pu réaliser toute la chaîne de la synthèse vue l'échec de la réalisation d'une étape très importante dans cette synthèse qui est la réduction des composés aromatiques nitrée.

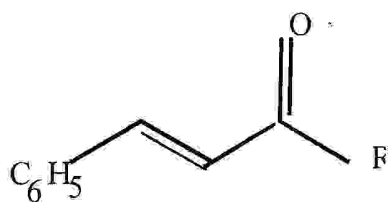
- Deuxièmement et à partir des différentes cétones α , β -insaturées (synthétisés préalablement selon la réaction de *Claisen – Schmidt* avec des dérivées de l'hydrazine on a pu synthétiser toute une série des pyrazolines avec de bons rendements.

**(1)**

De plus, et pour enrichir la série de synthèse, des réactions d'alkylation ont été effectués sur les composés qui ont des protons N-H à l'aide du chlorure de benzyle.

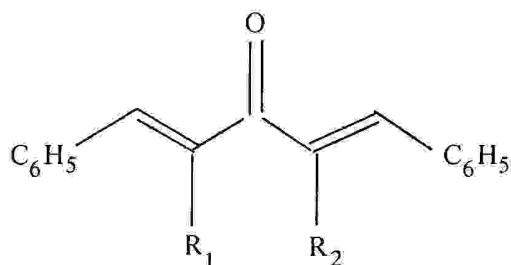
I- Synthèse des chalcones :

A partir du benzaldéhyde avec différentes cétones possédant des hydrogènes α mobiles, on a pu préparer selon la réaction de *Claisen-Schmidt*, deux différentes séries de cétones α, β -insaturées. La première comporte les benzylidènocétones alors que la deuxième inclut les dibenzylidènocétones.



(2)

Benzylidènocétone

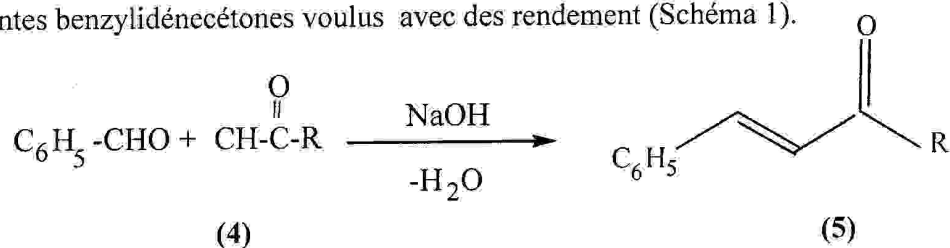


(3)

dibenzylidènocétone

I-1 Synthèse des benzylidènocétones :

La condensation aldolique du benzylidène avec un excès de différentes cétones, en présence d'une quantité convenable d'hydroxyde de sodium a permis d'obtenir les différentes benzylidènocétones voulus avec des rendement (Schéma 1).



R = CH₃ ; Ph ; C=C-Ph

Schéma (1)

Le mécanisme d'aldolisation mixte ou croisée passe par trois étapes comme suit.

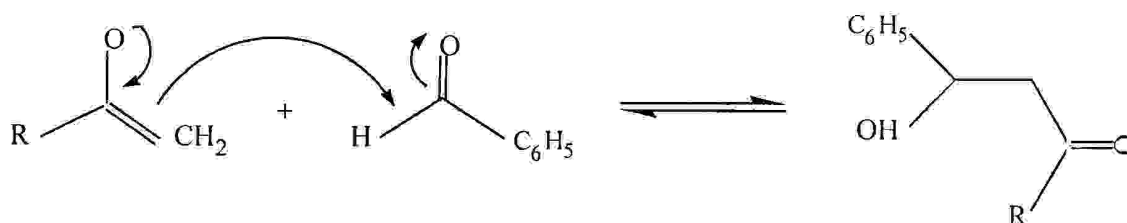
Première étape : La formation de l'énolate.





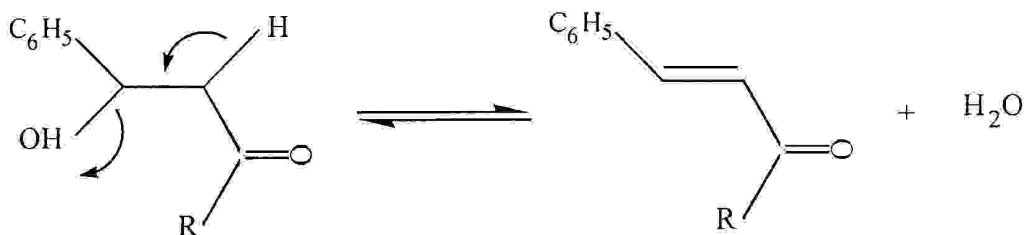
La cétone est le seul composé énolisable.

Deuxième étape : L'addition de l'énolate sur le carbonyle du benzaldéhyde.



le benzaldéhyde est beaucoup plus réactif que les cétones vis-à-vis du nucléophile (l'énolate) à la fois pour des raisons électroniques et stériques.

Troisième étape : la déshydratation.



Cette étape consiste à l'élimination d'une molécule d'eau ; une étape facile car elle conduit à la formation d'un composé stabilisé par conjugaison. On estime que le produit majoritairement formé est le trans pour des raisons stériques.

I-2- Synthèse des dibenzylidénécétones :

La condensation aldolique du benzaldéhyde avec les cétones avec un rapport molaire 2 : 1 respectivement, en milieu basique (NaOH) , conduit aux dibenzylidénécétones désirés avec de bon rendement (Schéma 2).

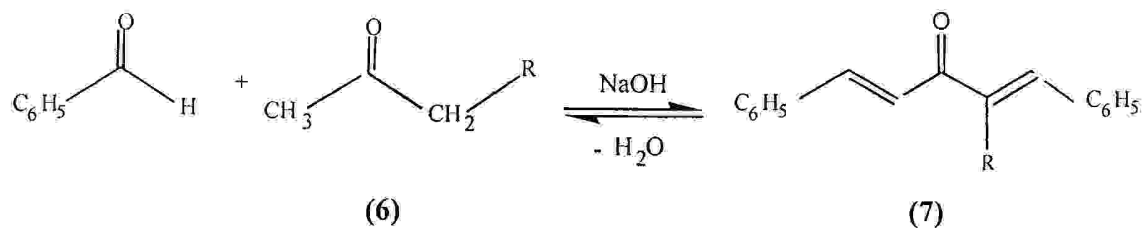
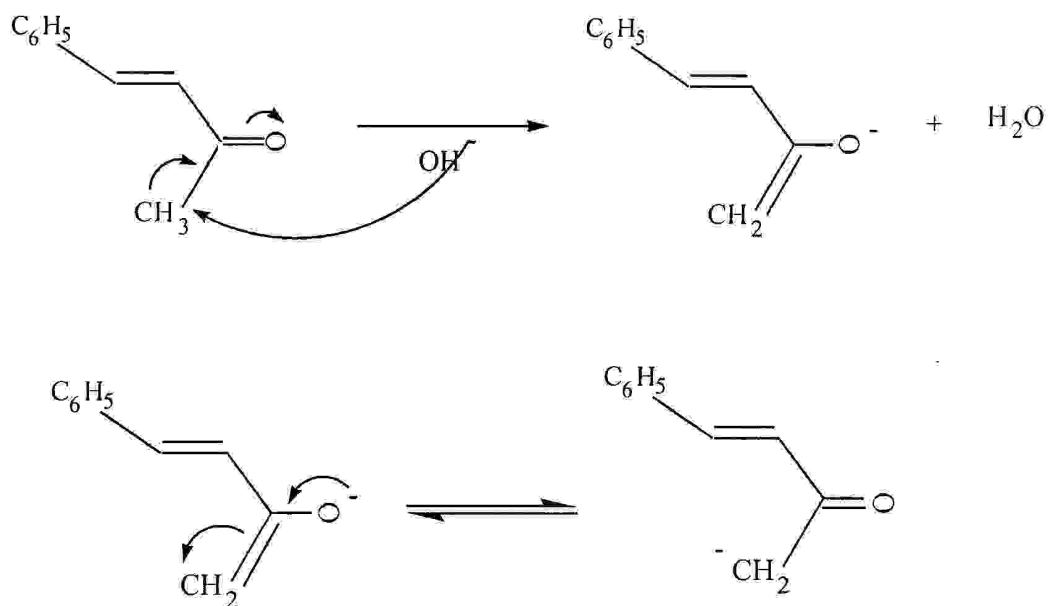


Schéma (2)

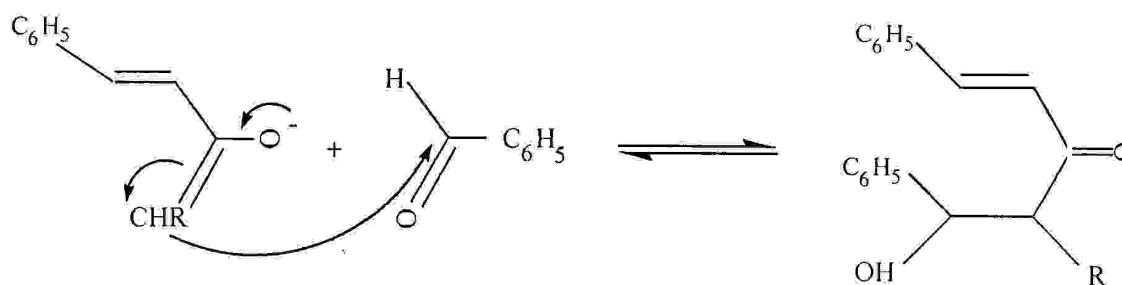
Le mécanisme de cette réaction comprend deux étapes essentielles : la première étape consiste à la formation de la benzylidèneacétone qu'on a déjà mentionné précédemment en citée La deuxième étape inclut la formation de la dibenzylidèneacétone en trois pas.

***Formation de l'énolate de la benzylidèneacétone :**

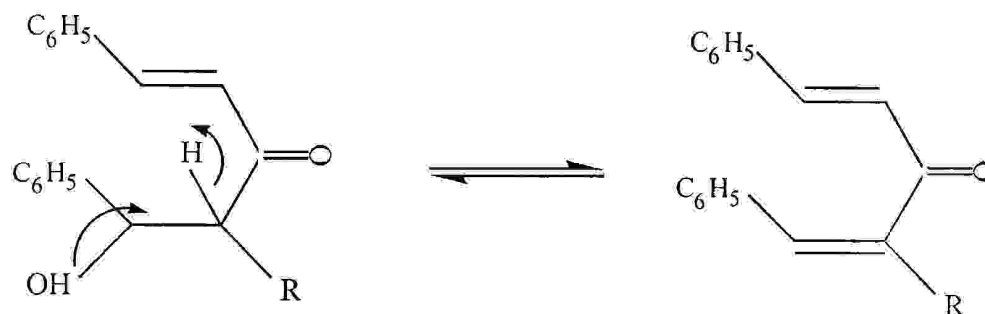


Les réactions utilisés dans cette réaction ; sont adaptés pour une aldolisation croisée au niveau des deux groupes méthyles du cétone ; car Le benzaldéhyde utilisé en double quantité par rapport au cétone en présence de l'hydroxyde de sodium favorise l'attaque de ce dernier sur les deux groupes méthyles du cétone.

***Addition de l'énolate sur le benzaldéhyde restant**



***Déshydratation :**



La réaction de déshydratation est facile car elle conduit à un produit très conjugué. Le produit trans, estimé majoritaire du fait d'une gêne stérique minimisée.

II- Synthèse des pyrazolines :

II-1-Synthèse du 1-acétyl- 3-méthyl-5-phenylpyrazole :

la réaction du benzylidèneacétone et l'hydrazine dans l'acide acétique (Schéma 3) conduit au 1-acétyl-3-méthyl-5-phenylpyrazole ; sous forme des cristaux de point de fusion $P_{fus} = 91^{\circ}\text{C}$, avec un rendement de 48.5 % .

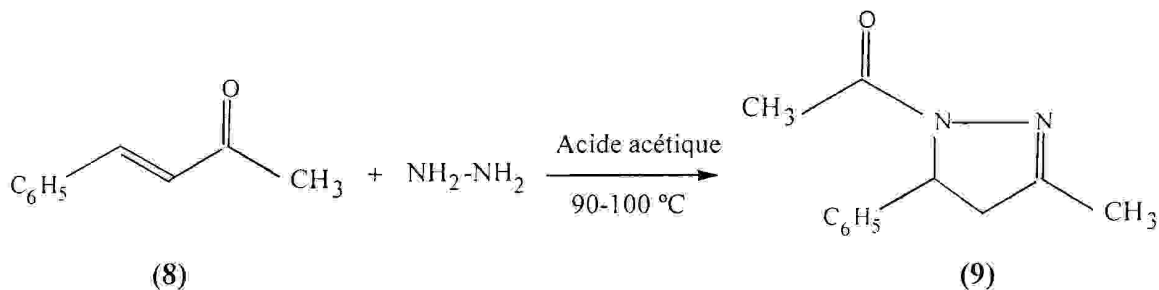
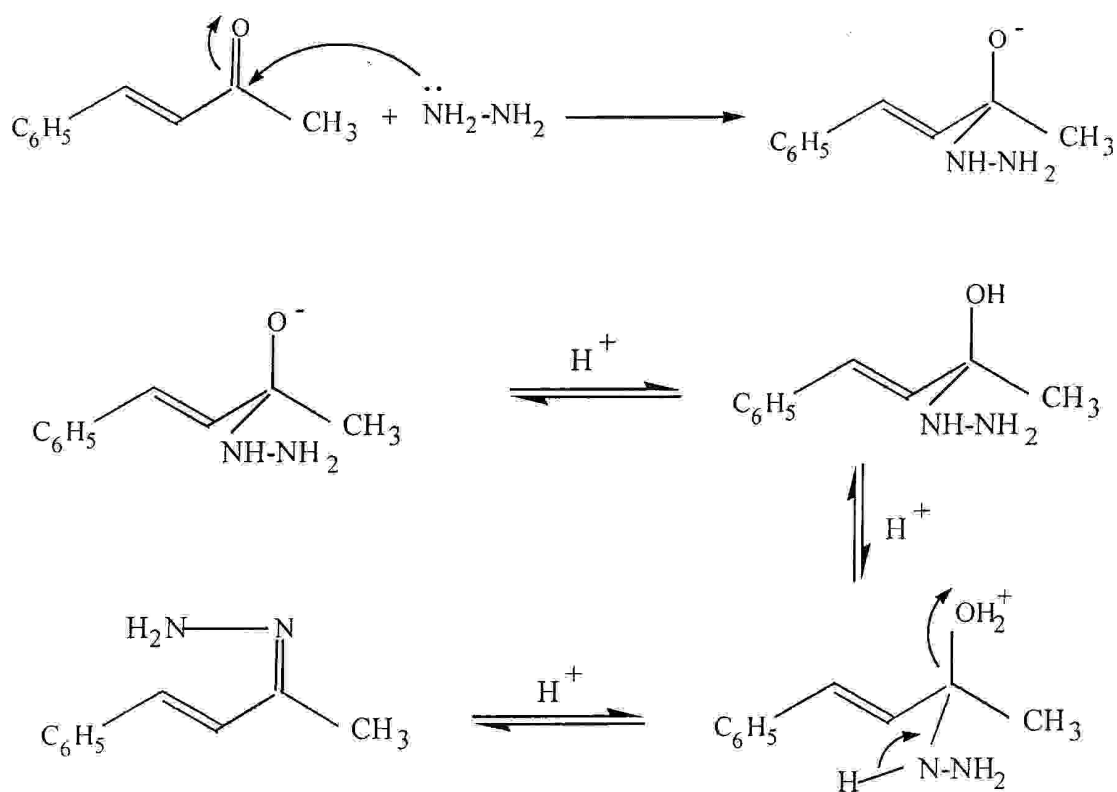


Schéma (3)

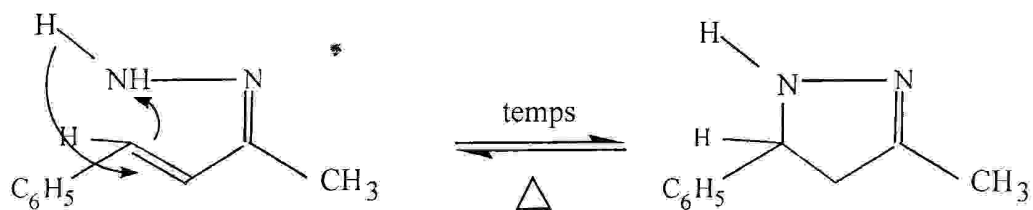
Le spectre RMN¹H (Figure 1) du 1-acétyl-3-méthyl-5-phénylpyrazole présente les signaux suivant : des signaux de 7.25 - 6.9 ppm correspond aux protons aromatiques ; le doublet de doublet à 5.1 ppm correspond au proton H-5 (Hc) ; le doublet de doublet au voisinage de 3.4 ppm est attribué au proton H-4 b ; le doublet de doublet à 2.75 ppm correspond au proton H-4 a ; le singulet situé vers 2.4 ppm attribué aux trois protons du groupe -CO-CH₃ ; et le singulet présent vers 2.1 ppm correspond aux trois protons du groupement CH₃.

Le mécanisme de la formation du cycle pyrazoline acétylé doit passer par trois étapes comme suit :

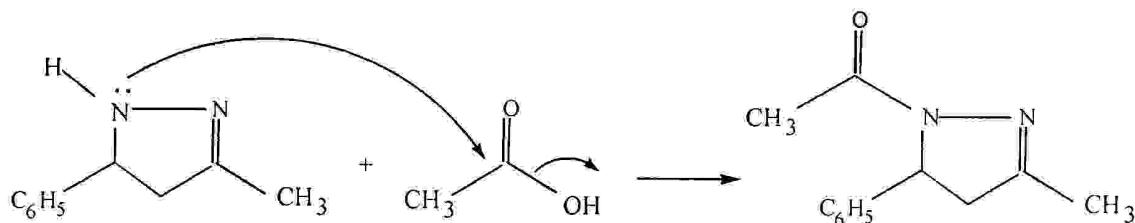
Première étape : La formation de l'imine ;



Deuxième étape : La cyclisation ;



Troisième étape : L'acétylation ;



II-2-Synthèse du 3-méthyl-5-phenylpyrazole :

la réaction de la benzylidèneacétone et l'hydrazine en présence de l'éthanol nous a permis d'obtenir le 5-phenyl-3-méthylpyrazole (Schéma 4), sous forme des cristaux jaunes, de point de fusion $P_{fus} = 141-142^{\circ}\text{C}$, avec un rendement de 64.5%.

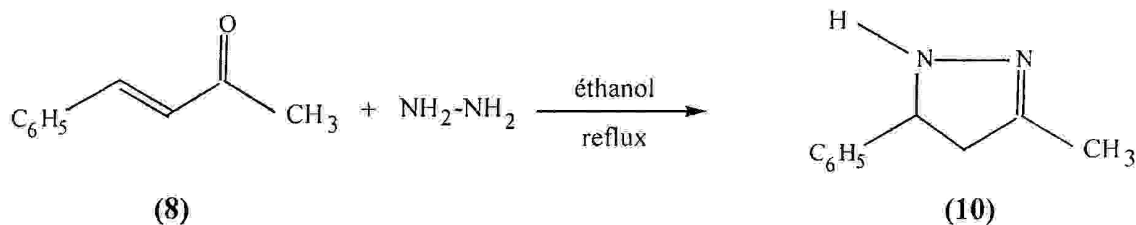
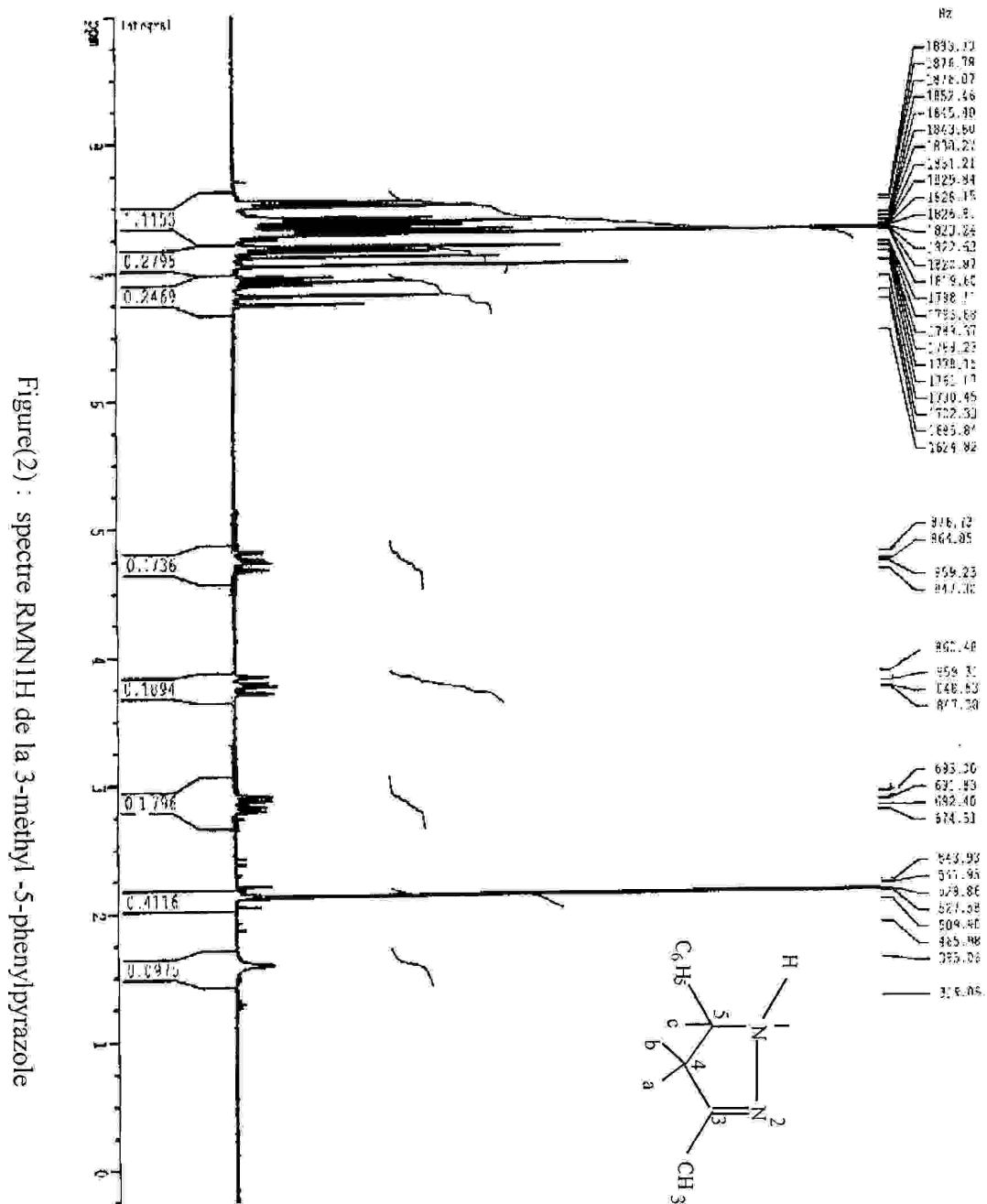


Schéma (4)

Le spectre RMN¹H (Figure 2) du 3-méthyl-5-phenylpyrazole permet d'obtenir des signaux de 7.5 - 6.75 ppm correspondant au protons aromatiques du cycle benzénique ; un singulet à 7.3 ppm attribué le proton N-H ; un doublet dédoublé au voisinage de 4.75 ppm attribué au proton H-5 (Hc) ; un doublet dédoublé situé vers 3.75 correspond au proton H-4b ; un doublet dédoublé au voisinage de 2.8 ppm attribué au proton H-4-a et un singulet à 2.1 ppm correspond à la résonance des trois protons du groupe CH₃.

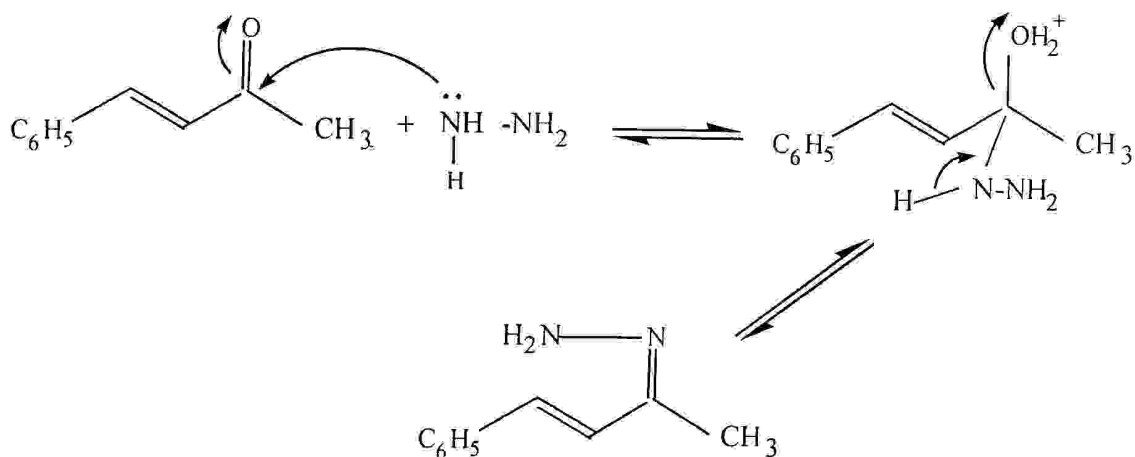


Figure(2) : spectre RMN 1H de la 3-méthyl-5-phenylpyrazole

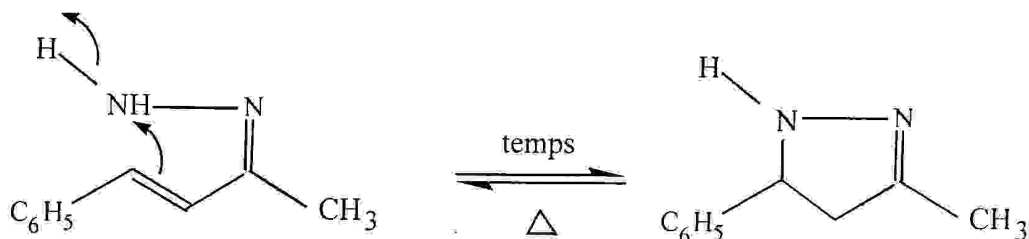
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 11.50 (s, 1H, NH), 7.81 (m, 2H, C6H5), 7.76 (m, 2H, C6H5), 7.71 (m, 2H, C6H5), 7.66 (m, 2H, C6H5), 7.61 (m, 2H, C6H5), 7.56 (m, 2H, C6H5), 7.51 (m, 2H, C6H5), 7.46 (m, 2H, C6H5), 7.41 (m, 2H, C6H5), 7.36 (m, 2H, C6H5), 7.31 (m, 2H, C6H5), 7.26 (m, 2H, C6H5), 7.21 (m, 2H, C6H5), 7.16 (m, 2H, C6H5), 7.11 (m, 2H, C6H5), 7.06 (m, 2H, C6H5), 7.01 (m, 2H, C6H5), 6.96 (m, 2H, C6H5), 6.91 (m, 2H, C6H5), 6.86 (m, 2H, C6H5), 6.81 (m, 2H, C6H5), 6.76 (m, 2H, C6H5), 6.71 (m, 2H, C6H5), 6.66 (m, 2H, C6H5), 6.61 (m, 2H, C6H5), 6.56 (m, 2H, C6H5), 6.51 (m, 2H, C6H5), 6.46 (m, 2H, C6H5), 6.41 (m, 2H, C6H5), 6.36 (m, 2H, C6H5), 6.31 (m, 2H, C6H5), 6.26 (m, 2H, C6H5), 6.21 (m, 2H, C6H5), 6.16 (m, 2H, C6H5), 6.11 (m, 2H, C6H5), 6.06 (m, 2H, C6H5), 6.01 (m, 2H, C6H5), 5.96 (m, 2H, C6H5), 5.91 (m, 2H, C6H5), 5.86 (m, 2H, C6H5), 5.81 (m, 2H, C6H5), 5.76 (m, 2H, C6H5), 5.71 (m, 2H, C6H5), 5.66 (m, 2H, C6H5), 5.61 (m, 2H, C6H5), 5.56 (m, 2H, C6H5), 5.51 (m, 2H, C6H5), 5.46 (m, 2H, C6H5), 5.41 (m, 2H, C6H5), 5.36 (m, 2H, C6H5), 5.31 (m, 2H, C6H5), 5.26 (m, 2H, C6H5), 5.21 (m, 2H, C6H5), 5.16 (m, 2H, C6H5), 5.11 (m, 2H, C6H5), 5.06 (m, 2H, C6H5), 5.01 (m, 2H, C6H5), 4.96 (m, 2H, C6H5), 4.91 (m, 2H, C6H5), 4.86 (m, 2H, C6H5), 4.81 (m, 2H, C6H5), 4.76 (m, 2H, C6H5), 4.71 (m, 2H, C6H5), 4.66 (m, 2H, C6H5), 4.61 (m, 2H, C6H5), 4.56 (m, 2H, C6H5), 4.51 (m, 2H, C6H5), 4.46 (m, 2H, C6H5), 4.41 (m, 2H, C6H5), 4.36 (m, 2H, C6H5), 4.31 (m, 2H, C6H5), 4.26 (m, 2H, C6H5), 4.21 (m, 2H, C6H5), 4.16 (m, 2H, C6H5), 4.11 (m, 2H, C6H5), 4.06 (m, 2H, C6H5), 4.01 (m, 2H, C6H5), 3.96 (m, 2H, C6H5), 3.91 (m, 2H, C6H5), 3.86 (m, 2H, C6H5), 3.81 (m, 2H, C6H5), 3.76 (m, 2H, C6H5), 3.71 (m, 2H, C6H5), 3.66 (m, 2H, C6H5), 3.61 (m, 2H, C6H5), 3.56 (m, 2H, C6H5), 3.51 (m, 2H, C6H5), 3.46 (m, 2H, C6H5), 3.41 (m, 2H, C6H5), 3.36 (m, 2H, C6H5), 3.31 (m, 2H, C6H5), 3.26 (m, 2H, C6H5), 3.21 (m, 2H, C6H5), 3.16 (m, 2H, C6H5), 3.11 (m, 2H, C6H5), 3.06 (m, 2H, C6H5), 3.01 (m, 2H, C6H5), 2.96 (m, 2H, C6H5), 2.91 (m, 2H, C6H5), 2.86 (m, 2H, C6H5), 2.81 (m, 2H, C6H5), 2.76 (m, 2H, C6H5), 2.71 (m, 2H, C6H5), 2.66 (m, 2H, C6H5), 2.61 (m, 2H, C6H5), 2.56 (m, 2H, C6H5), 2.51 (m, 2H, C6H5), 2.46 (m, 2H, C6H5), 2.41 (m, 2H, C6H5), 2.36 (m, 2H, C6H5), 2.31 (m, 2H, C6H5), 2.26 (m, 2H, C6H5), 2.21 (m, 2H, C6H5), 2.16 (m, 2H, C6H5), 2.11 (m, 2H, C6H5), 2.06 (m, 2H, C6H5), 2.01 (m, 2H, C6H5), 1.96 (m, 2H, C6H5), 1.91 (m, 2H, C6H5), 1.86 (m, 2H, C6H5), 1.81 (m, 2H, C6H5), 1.76 (m, 2H, C6H5), 1.71 (m, 2H, C6H5), 1.66 (m, 2H, C6H5), 1.61 (m, 2H, C6H5), 1.56 (m, 2H, C6H5), 1.51 (m, 2H, C6H5), 1.46 (m, 2H, C6H5), 1.41 (m, 2H, C6H5), 1.36 (m, 2H, C6H5), 1.31 (m, 2H, C6H5), 1.26 (m, 2H, C6H5), 1.21 (m, 2H, C6H5), 1.16 (m, 2H, C6H5), 1.11 (m, 2H, C6H5), 1.06 (m, 2H, C6H5), 1.01 (m, 2H, C6H5), 0.96 (m, 2H, C6H5), 0.91 (m, 2H, C6H5), 0.86 (m, 2H, C6H5), 0.81 (m, 2H, C6H5), 0.76 (m, 2H, C6H5), 0.71 (m, 2H, C6H5), 0.66 (m, 2H, C6H5), 0.61 (m, 2H, C6H5), 0.56 (m, 2H, C6H5), 0.51 (m, 2H, C6H5), 0.46 (m, 2H, C6H5), 0.41 (m, 2H, C6H5), 0.36 (m, 2H, C6H5), 0.31 (m, 2H, C6H5), 0.26 (m, 2H, C6H5), 0.21 (m, 2H, C6H5), 0.16 (m, 2H, C6H5), 0.11 (m, 2H, C6H5), 0.06 (m, 2H, C6H5), 0.01 (m, 2H, C6H5).

Le mécanisme de la formation du pyrazole suit deux étapes⁽⁷²⁾ :

Première étape : la formation d'imine ;



Deuxième étape : La cyclisation



II-3-Synthèse du 3-méthyl-1,5-diphénylpyrazole :

la réaction de la benzylidèneacétone et la phénylhydrazine en milieu acide ($\text{CH}_3\text{-COOH}$) (Schéma 5) conduit au 3-méthyl-1,5-diphénylpyrazole ; sous forme des cristaux jaunes, de point de fusion $P_{\text{fus}} = 115^\circ\text{C}$, avec un rendement de 44 %.

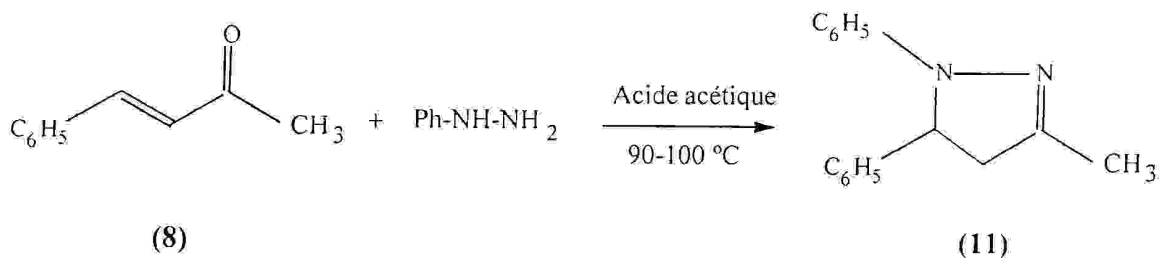
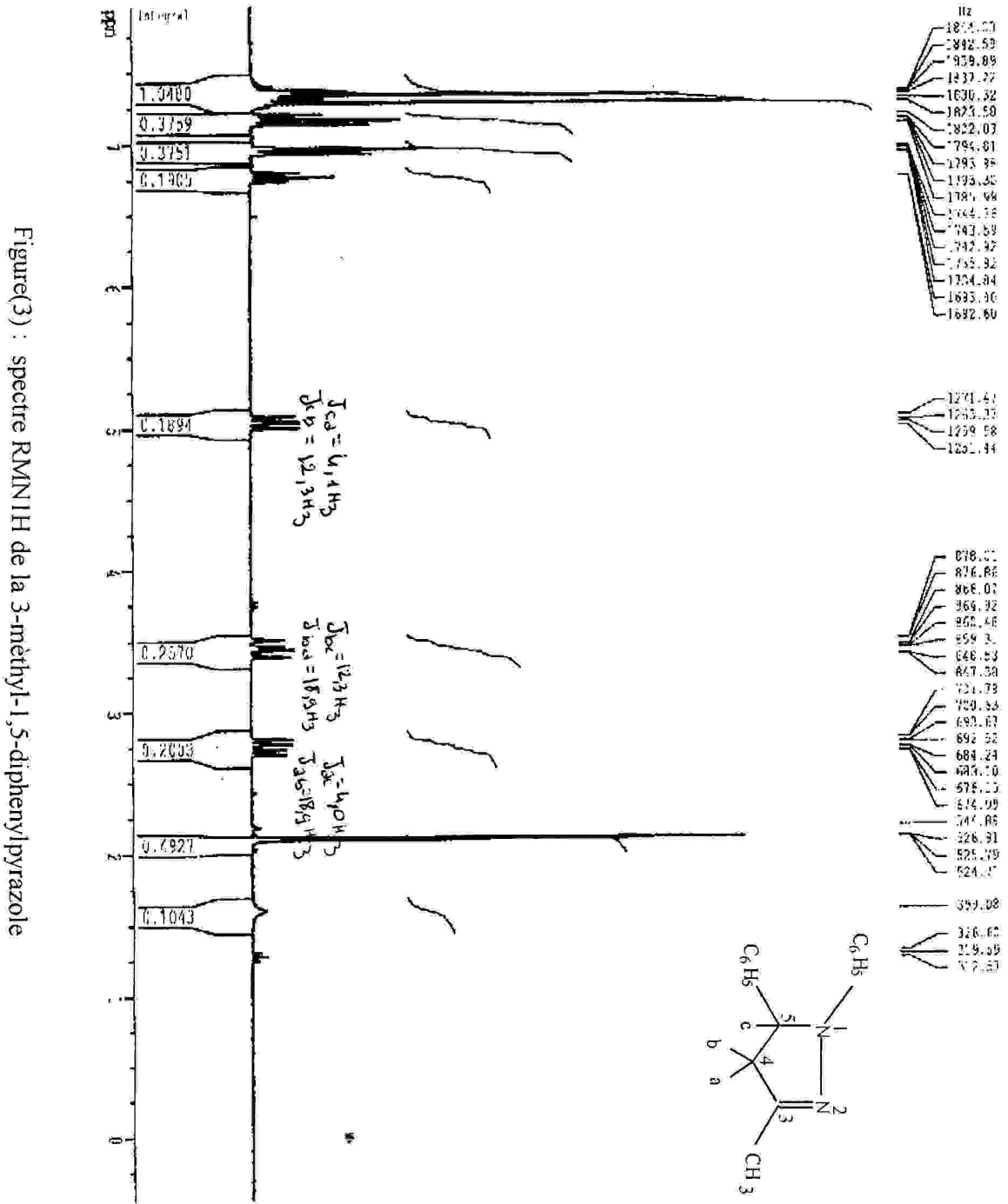


Schéma (5)

Le spectre RMN¹H du 3-méthyl-1,5-diphénylpyrazole (figure 3) permet d'observer les signaux de 7.3 – 6.75 ppm attribués aux protons des deux cycles aromatique, le doublet dédoublé au voisinage de 5.1 ppm correspondant au proton H-5 (H-c) ($J_{ca}=4.1\text{Hz}$; $J_{cb}=12.3\text{Hz}$); le doublet dédoublé situé vers 3.4 ppm attribué au proton H-4b ($J_{bc}=12.3\text{Hz}$; $J_{ba}=18.9\text{Hz}$); le doublet dédoublé au voisinage de 2.75 ppm correspond au proton H-4a ($J_{ac}=4.0\text{Hz}$; $J_{ab}=18.9\text{Hz}$); et le singulet situé au voisinage de 2.1 ppm attribué aux trois protons du groupement CH₃.



Figure(3) : spectre RMN 1H de la 3-méthyl-1,5-diphenylpyrazole

120000 300 MHz 1H NMR

NAME: 3-Methyl-1,5-diphenylpyrazole

EXPNO: 1

PROCNO: 1

PROBHD: 5 mm QNP 1H/13

PULPROG: zgpg30

TD: 65536

SF: 300.136

F2: 125.761

AQ: 0.020000

RG: 320

SD: 0.000000

WDW: EM

SSB: 0

LB: 3.00

GB: 0

PC: 1.00

MC: 0

MD: 0

DE: 0

TE: 300.2

D1: 1.500000

D2: 0.050000

D3: 0.050000

D4: 0.050000

D5: 0.050000

D6: 0.050000

D7: 0.050000

D8: 0.050000

D9: 0.050000

D10: 0.050000

D11: 0.050000

D12: 0.050000

D13: 0.050000

D14: 0.050000

D15: 0.050000

D16: 0.050000

D17: 0.050000

D18: 0.050000

D19: 0.050000

D20: 0.050000

D21: 0.050000

D22: 0.050000

D23: 0.050000

D24: 0.050000

D25: 0.050000

D26: 0.050000

D27: 0.050000

D28: 0.050000

D29: 0.050000

D30: 0.050000

D31: 0.050000

D32: 0.050000

D33: 0.050000

D34: 0.050000

D35: 0.050000

D36: 0.050000

D37: 0.050000

D38: 0.050000

D39: 0.050000

D40: 0.050000

D41: 0.050000

D42: 0.050000

D43: 0.050000

D44: 0.050000

D45: 0.050000

D46: 0.050000

D47: 0.050000

D48: 0.050000

D49: 0.050000

D50: 0.050000

D51: 0.050000

D52: 0.050000

D53: 0.050000

D54: 0.050000

D55: 0.050000

D56: 0.050000

D57: 0.050000

D58: 0.050000

D59: 0.050000

D60: 0.050000

D61: 0.050000

D62: 0.050000

D63: 0.050000

D64: 0.050000

D65: 0.050000

D66: 0.050000

D67: 0.050000

D68: 0.050000

D69: 0.050000

D70: 0.050000

D71: 0.050000

D72: 0.050000

D73: 0.050000

D74: 0.050000

D75: 0.050000

D76: 0.050000

D77: 0.050000

D78: 0.050000

D79: 0.050000

D80: 0.050000

D81: 0.050000

D82: 0.050000

D83: 0.050000

D84: 0.050000

D85: 0.050000

D86: 0.050000

D87: 0.050000

D88: 0.050000

D89: 0.050000

D90: 0.050000

D91: 0.050000

D92: 0.050000

D93: 0.050000

D94: 0.050000

D95: 0.050000

D96: 0.050000

D97: 0.050000

D98: 0.050000

D99: 0.050000

D100: 0.050000

RG2: 320

RG3: 320

RG4: 320

RG5: 320

RG6: 320

RG7: 320

RG8: 320

RG9: 320

RG10: 320

RG11: 320

RG12: 320

RG13: 320

RG14: 320

RG15: 320

RG16: 320

RG17: 320

RG18: 320

RG19: 320

RG20: 320

RG21: 320

RG22: 320

RG23: 320

RG24: 320

RG25: 320

RG26: 320

RG27: 320

RG28: 320

RG29: 320

RG30: 320

RG31: 320

RG32: 320

RG33: 320

RG34: 320

RG35: 320

RG36: 320

RG37: 320

RG38: 320

RG39: 320

RG40: 320

RG41: 320

RG42: 320

RG43: 320

RG44: 320

RG45: 320

RG46: 320

RG47: 320

RG48: 320

RG49: 320

RG50: 320

RG51: 320

RG52: 320

RG53: 320

RG54: 320

RG55: 320

RG56: 320

RG57: 320

RG58: 320

RG59: 320

RG60: 320

RG61: 320

RG62: 320

RG63: 320

RG64: 320

RG65: 320

RG66: 320

RG67: 320

RG68: 320

RG69: 320

RG70: 320

RG71: 320

RG72: 320

RG73: 320

RG74: 320

RG75: 320

RG76: 320

RG77: 320

RG78: 320

RG79: 320

RG80: 320

RG81: 320

RG82: 320

RG83: 320

RG84: 320

RG85: 320

RG86: 320

RG87: 320

RG88: 320

RG89: 320

RG90: 320

RG91: 320

RG92: 320

RG93: 320

RG94: 320

RG95: 320

RG96: 320

RG97: 320

RG98: 320

RG99: 320

RG100: 320

RG101: 320

RG102: 320

RG103: 320

RG104: 320

RG105: 320

RG106: 320

RG107: 320

RG108: 320

RG109: 320

RG110: 320

RG111: 320

RG112: 320

RG113: 320

RG114: 320

RG115: 320

RG116: 320

RG117: 320

RG118: 320

RG119: 320

RG120: 320

RG121: 320

RG122: 320

RG123: 320

RG124: 320

RG125: 320

RG126: 320

RG127: 320

RG128: 320

RG129: 320

RG130: 320

RG131: 320

RG132: 320

RG133: 320

RG134: 320

RG135: 320

RG136: 320

RG137: 320

RG138: 320

RG139: 320

RG140: 320

RG141: 320

RG142: 320

RG143: 320

RG144: 320

RG145: 320

RG146: 320

RG147: 320

RG148: 320

RG149: 320

RG150: 320

RG151: 320

RG152: 320

RG153: 320

RG154: 320

RG155: 320

RG156: 320

RG157: 320

RG158: 320

RG159: 320

RG160: 320

RG161: 320

RG162: 320

RG163: 320

RG164: 320

RG165: 320

RG166: 320

RG167: 320

RG168: 320

RG169: 320

RG170: 320

RG171: 320

RG172: 320

RG173: 320

RG174: 320

RG175: 320

RG176: 320

RG177: 320

RG178: 320

RG179: 320

RG180: 320

RG181: 320

RG182: 320

RG183: 320

RG184: 320

RG185: 320

RG186: 320

RG187: 320

RG188: 320

RG189: 320

RG190: 320

RG191: 320

RG192: 320

RG193: 320

RG194: 320

RG195: 320

RG196: 320

RG197: 320

RG198: 320

RG199: 320

RG200: 320

RG201: 320

RG202: 320

RG203: 320

RG204: 320

RG205: 320

RG206: 320

RG207: 320

RG208: 320

RG209: 320

RG210: 320

RG211: 320

RG212: 320

RG213: 320

RG214: 320

RG215: 320

RG216: 320

RG217: 320

RG218: 320

RG219: 320

RG220: 320

RG221: 320

RG222: 320

RG223: 320

RG224: 320

RG225: 320

RG226: 320

RG227: 320

RG228: 320

RG229: 320

RG230: 320

RG231: 320

RG232: 320

RG233: 320

RG234: 320

RG235: 320

RG236: 320

RG237: 320

RG238: 320

RG239: 320

RG240: 320

RG241: 320

RG242: 320

RG243: 320

RG244: 320

RG245: 320

RG246: 320

RG247: 320

RG248: 320

RG249: 320

RG250: 320

RG251: 320

RG252: 320

RG253: 320

RG254: 320

RG255: 320

RG256: 320

RG257: 320

RG258: 320

RG259: 320

RG260: 320

RG261: 320

RG262: 320

RG263: 320

RG264: 320

RG265: 320

RG266: 320

RG267: 320

RG268: 320

RG269: 320

RG270: 320

RG271: 320

RG272: 320

RG273: 320

RG274: 320

RG275: 320

RG276: 320

RG277: 320

RG278: 320

RG279: 320

RG280: 320

RG281: 320

RG282: 320

RG283: 320

RG284: 320

RG285: 320

RG286: 320

RG287: 320

RG288: 320

RG289: 320

RG290: 320

RG291: 320

RG292: 320

RG293: 320

RG294: 320

RG295: 320

RG296: 320

RG297: 320

RG298: 320

RG299: 320

RG300: 320

RG301: 320

RG302: 320

RG303: 320

RG304: 320

RG305: 320

RG306: 320

RG307: 320

RG308: 320

RG309: 320

RG310: 320

RG311: 320

RG312: 320

RG313: 320

RG314: 320

RG315: 320

RG316: 320

RG317: 320

RG318: 320

RG319: 320

RG320: 320

RG321: 320

RG322: 320

RG323: 320

RG324: 320

RG325: 320

RG326: 320

RG327: 320

RG328: 320

RG329: 320

RG330: 320

RG331: 320

RG332: 320

RG333: 320

RG334: 320

RG335: 320

RG336: 320

RG337: 320

RG338: 320

RG339: 320

RG340: 320

RG341: 320

RG342: 320

RG343: 320

RG344: 320

RG345: 320

RG346: 320

RG347: 320

RG348: 320

RG349: 320

RG350: 320

RG351: 320

RG352: 320

RG353: 320

RG354: 320

RG355: 320

RG356: 320

RG357: 320

RG358: 320

RG359: 320

RG360: 320

RG361: 320

RG362: 320

RG363: 320

RG364: 320

RG365: 320

RG366: 320

RG367: 320

RG368: 320

RG369: 320

RG370: 320

RG371: 320

RG372: 320

RG373: 320

RG374: 320

RG375: 320

RG376: 320

RG377: 320

RG378: 320

RG379: 320

RG380: 320

RG381: 320

RG382: 320

RG383: 320

RG384: 320

RG385: 320

RG386: 320

RG387: 320

RG388: 320

RG389: 320

RG390: 320

RG391: 320

RG392: 320

RG393: 320

RG394: 320

RG395: 320

RG396: 320

RG397: 320

RG398: 320

RG399: 320

RG400: 320

RG401: 320

RG402: 320

RG403: 320

RG404: 320

RG405: 320

RG406: 320

RG407: 320

RG408: 320

RG409: 320

RG410: 320

RG411: 320

RG412: 320

RG413: 320

RG414: 320

RG415: 320

RG416: 320

RG417: 320

RG418: 320

RG419: 320

RG420: 320

RG421: 320

RG422: 320

RG423: 320

RG424: 320

RG425: 320

RG426: 320

RG427: 320

RG428: 320

RG429: 320

RG430: 320

RG431: 320

RG432: 320

RG433: 320

RG434: 320

RG435: 320

RG436: 320

RG437: 320

RG438: 320

RG439: 320

RG440: 320

RG441: 320

RG442: 320

RG443: 320

RG444: 320

RG445: 320

RG446: 320

RG447: 320

RG448: 320

RG449: 320

RG450: 320

RG451: 320

RG452: 320

RG453: 320

RG454: 320

RG455: 320

RG456: 320

RG457: 320

RG458: 320

RG459: 320

RG460: 320

RG461: 320

RG462: 320

RG463: 320

RG464: 320

RG465: 320

RG466: 320

RG467: 320

RG468: 320

RG469: 320

RG470: 320

RG471: 320

RG472: 320

RG473: 320

RG474: 320

RG475: 320

RG476: 320

RG477: 320

RG478: 320

RG479: 320

RG480: 320

RG481: 320

RG482: 320

RG483: 320

RG484: 320

RG485: 320

RG486: 320

RG487: 320

RG488: 320

RG489: 320

RG490: 320

RG491: 320

RG492: 320

RG493: 320

RG494: 320

RG495: 320

RG496: 320

RG497: 320

RG498: 320

RG499: 320

RG500: 320

RG501: 320

RG502: 320

RG503: 320

RG504: 320

RG505: 320

RG506: 320

RG507: 320

RG508: 320

RG509: 320

RG510: 320

RG511: 320

RG512: 320

RG513: 320

RG514: 320

RG515: 320

RG516: 320

RG517: 320

RG518: 320

RG519: 320

RG520: 320

RG521: 320

RG522: 320

RG523: 320

RG524: 320

RG525: 320

RG526: 320

RG527: 320

RG528: 320

RG529: 320

RG530: 320

RG531: 320

RG532: 320

RG533: 320

RG534: 320

RG535: 320

RG536: 320

RG537: 320

RG538: 320

RG539: 320

RG540: 320

RG541: 320

RG542: 320

RG543: 320

RG544: 320

RG545: 320

RG546: 320

RG547: 320

RG548: 320

RG549: 320

RG550: 320

RG551: 320

RG552: 320

RG553: 320

RG554: 320

RG555: 320

RG556: 320

RG557: 320

RG558: 320

RG559: 320

RG560: 320

RG561: 320

RG562: 320

RG563: 320

RG564: 320

RG565: 320

RG566: 320

RG567: 320

RG568: 320

RG569: 320

RG570: 320

RG571: 320

RG572: 320

RG573: 320

RG574: 320

RG575: 320

RG576: 320

RG577: 320

RG578: 320

RG579: 320

RG580: 320

RG581: 320

RG582: 320

RG583: 320

RG584: 320

RG585: 320

RG586: 320

RG587: 320

RG588: 320

RG589: 320

RG590: 320

RG591: 320

RG592: 320

RG593: 320

RG594: 320

RG595: 320

RG596: 320

RG597: 320

RG598: 320

RG599: 320

RG600: 320

RG601: 320

RG602: 320

RG603: 320

RG604: 320

RG605: 320

RG606: 320

RG607: 320

RG608: 320

RG609: 320

RG610: 320

RG611: 320

RG612: 320

RG613: 320

RG614: 320

RG615: 320

RG616: 320

RG617: 320

RG618: 320

RG619: 320

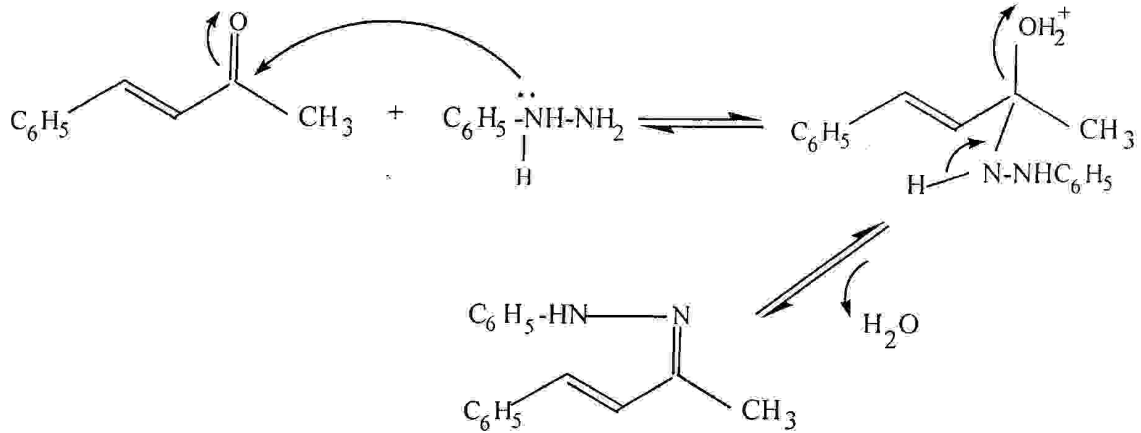
RG620: 320

RG621: 320

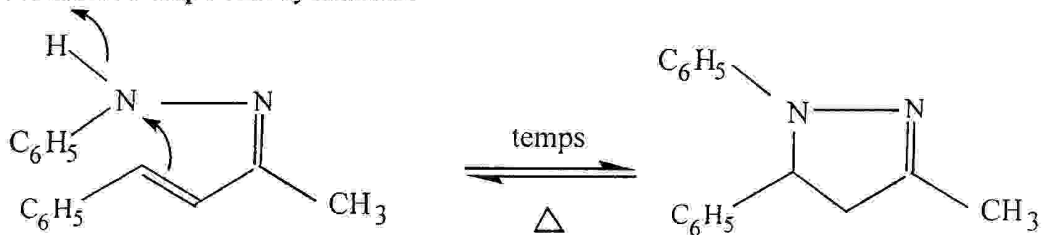
RG622:

Le mécanisme de cette réaction se déroule en deux étapes

Première étape : formation d'Imine



Deuxième étape : La cyclisation



II-4-Synthèse du 1-acétyle- 3,5-diphenylpyrazole :

la réaction de la benzylidèneacétophénone avec l'hydrazine en présence de l'acide acétique glacial (Schéma 6 conduit au 1-acétyle-3,5-diphenylpyrazole suivant un mécanisme semblable à celui décrit pour la synthèse du 1-acétyle, 3-méthyle-5-phenylpyrazole .

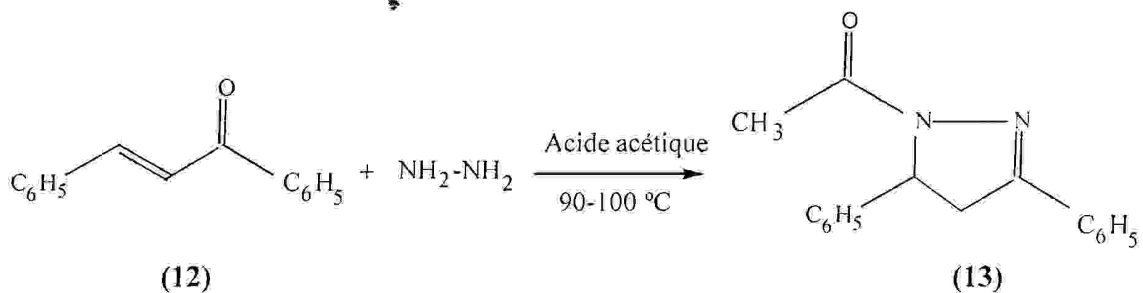


Schéma (6)

Le 1-acétyl-méthyl-5-phenylpyrazole est obtenu après recristallisation sous forme des cristaux, de point de fusion entre 139-140°C, avec un rendement de 23 % .

Le spectre RMN¹H du 1-acétyl-3-méthyl-5-phenylpyrazole figure (4); permet d'obtenir les signaux de la zone 7.75 – 6.75 ppm correspond aux protons des deux cycles aromatiques ,le doublet dédoublé au voisinage de 5.25 ppm correspondant au proton H-5 (H-c) ($J_{ca}=5.5\text{Hz}$; $J_{cb}=12.2\text{Hz}$); le doublet dédoublé situé vers 3.95 ppm est attribué au proton H-4b ($J_{bc}=12.2\text{Hz}$; $J_{ba}=18.8\text{Hz}$) du cycle pyrazolique; le doublet dédoublé situé vers 3.1 ppm correspon au proton H-4a ($J_{ac}=5.4\text{Hz}$; $J_{ab}=18.5\text{Hz}$); et le singulet apparaissant au voisinage de 1.52 ppm correspondant aux trois protons du groupe $-\text{CO}-\text{CH}_3$

II-5-Synthèse du 3,5-di-phenylpyrazole :

La réaction de la benzylidèneacétophénone avec l'hydrazine dans l'éthanol (Schéma 7) nous a permis d'obtenir le 3,5-di-phenylpyrazole, de point de fusion $P_{\text{fus}} = 120-121^{\circ}\text{C}$, avec un rendement de 54.71%

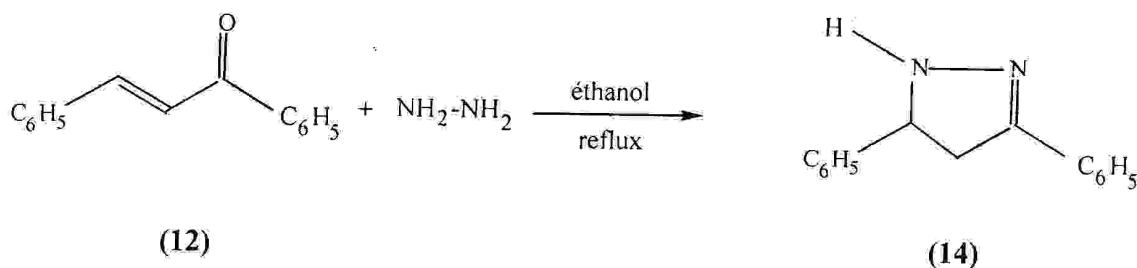
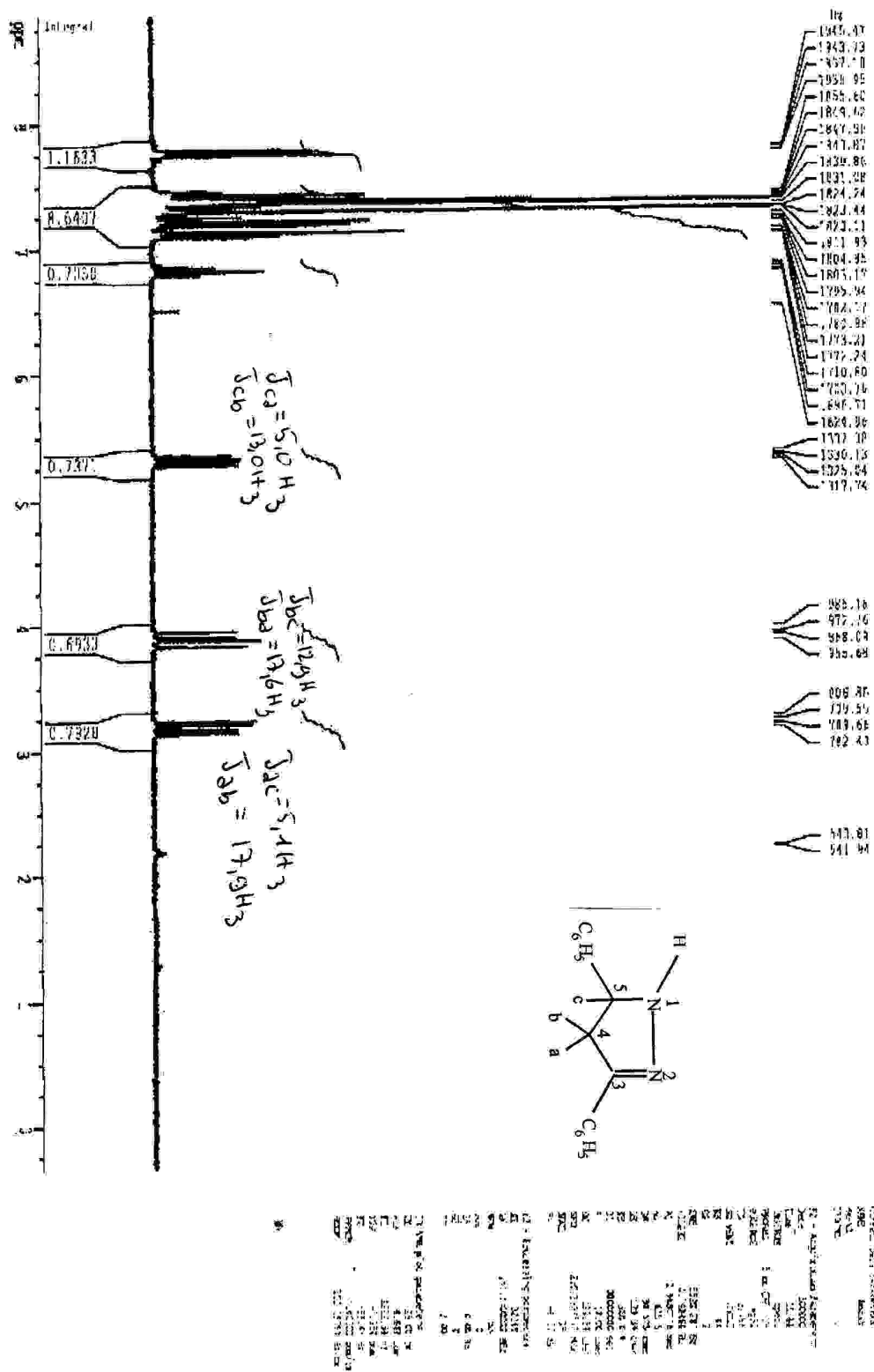


Schéma (7)

Cette réaction s'est effectuée selon le mécanisme proposé pour la synthèse du 3-méthyl-5-phénylpyrazole.

Le spectre RMN¹H du 3,5-diphénylpyrazole (figure 5) permet d'obtenir les signaux de 7.75 – 6.75 ppm correspondant aux protons des deux cycles aromatiques, le singulet situé vers 7.35 ppm peut être correspondant au proton N-H, le doublet dédoublé apparaissant au voisinage de 5.25 ppm, correspondant au proton H-5 (H-c) ($J_{ca}=5.0\text{Hz}$; $J_{cb}=13.0\text{Hz}$); le doublet dédoublé situé vers 3.8 ppm correspondant au proton -4b ($J_{bc}=12.9\text{Hz}$; $J_{ba}=17.6\text{Hz}$) et le doublet dédoublé apparaissant au voisinage de 3.2 ppm, attribué au proton H-4a ($J_{ac}=5.1\text{Hz}$; $J_{ab}=17.9\text{Hz}$) du cycle de la pyrazole.



II-6-Synthèse du 1,3,5-triphénylpyrazole :

La réaction de la benzylidène acétophénone et la phényl hydrazine, en présence de l'acide acétique glacial (Schéma 8) ; conduit au 1,3,5-triphénylpyrazole suivant le mécanisme décrit pour la synthèse du 3-méthyl-1,5-diphénylpyrazole, sous forme de cristaux, de point de fusion $P_{\text{fus}} = 132-133^{\circ}\text{C}$; avec un rendement de 41.28%.

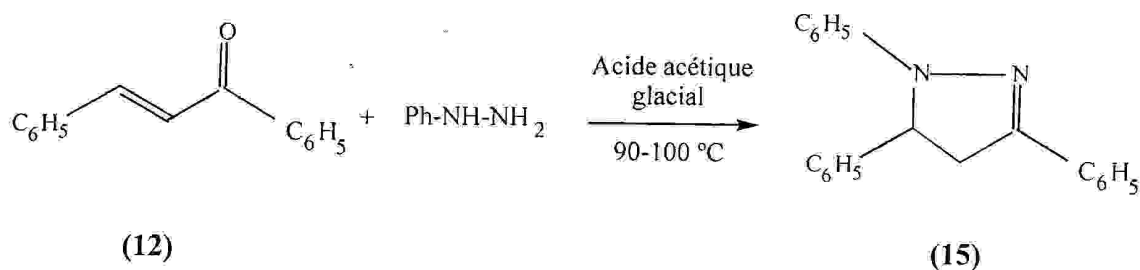


Schéma (8)

Le spectre RMN¹H du 1,3,5-triphénylpyrazole (figure 6) permet d'obtenir les signaux de 7.75 – 7.75 ppm correspondant aux protons des trois cycles aromatiques, le doublet dédoublé situé vers 5.25 ppm, attribué au proton H-5 (Hc) ($J_{ca}=4.6\text{Hz}$; $J_{cb}=11.5\text{Hz}$); le doublet dédoublé apparaissant au voisinage de 3.75 ppm correspond au proton H-4b ($J_{bc}=4.6\text{Hz}$; $J_{ba}=18.4\text{Hz}$); et le doublet dédoublé situé vers 3.2 ppm est attribué au proton H-4a ($J_{ac}=11.2\text{Hz}$; $J_{ab}=18.4\text{Hz}$).

II-7-Synthèse du 1-acétyl-3-(2'-phényl) éthylène-5- phenylpyrazole :

La réaction de la dibenzylidène acétone et l'hydrazine en présence de l'acide acétique glacial conduit au 1-acétyl-3-(2'-phényl) éthylène-5- phenylpyrazole (Schéma 9) , suivant le mécanisme réactionnel décrit pour la synthèse du 1-acétyl-3-méthyl-5-phenylpyrazole ; sous forme de cristaux de point de fusion $P_{\text{fus}} = 97-98^{\circ}\text{C}$; avec un rendement de 31%.

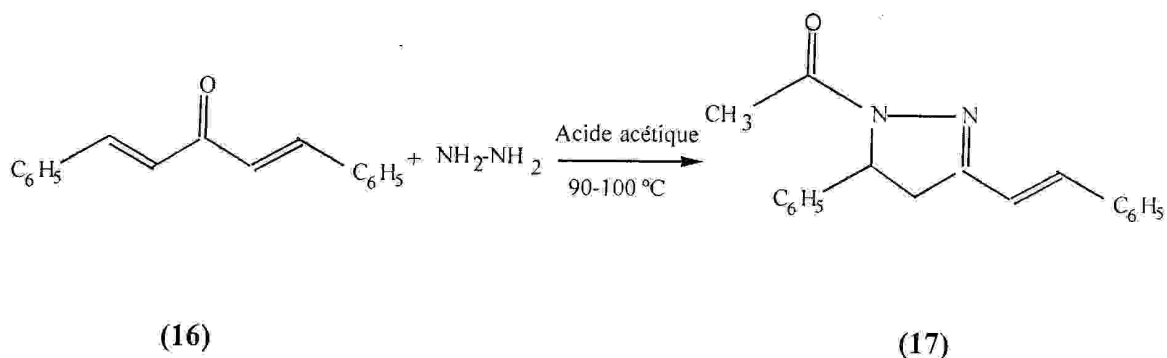


Schéma (9)

II-8-Synthèse du 3-(2'-phényl) éthylène-5- phenylpyrazole :

la réaction de la dibenzylidèneacétone et l'hydrazine dans l'éthanol nous a permis d'obtenir le 3-(2'-phényl) éthylène-5- phenylpyrazole (Schéma 10) , suivant le mécanisme décrit pour la synthèse du 3-méthyl-5-phenylpyrazole ,sous forme des cristaux de point de fusion $P_{\text{fus}} = 102-103^{\circ}\text{C}$, avec un rendement de 61%.

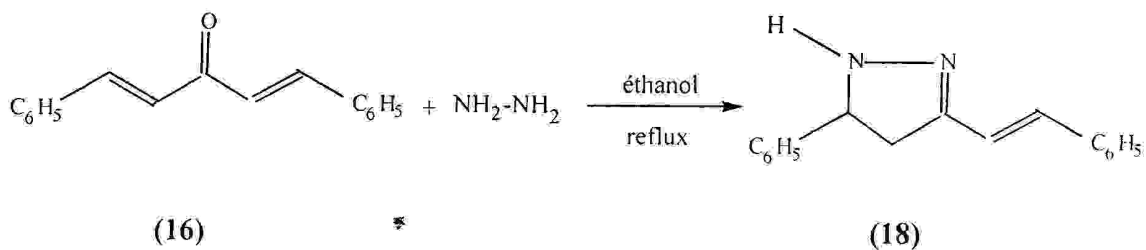


Schéma (10)

Le spectre RMN¹H du 3-(2'-phényl) éthylène-5- phényl pyrazole (Figure 7) présente les signaux suivants : les signaux multiples de 7.75 à 7 ppm correspondant aux protons aromatiques des deux cycles du benzène ,le singulet situé vers 7.3 ppm est attribué au proton N-H , le doublet situé vers 7.8 ppm correspond au proton H₂' , le doublet au voisinage de 7.55 ppm est attribué au proton H-1' , le doublet dédoublé situé vers 5.25 ppm correspond du proton H-5 (H-c) ($J_{ca}=5.6\text{Hz}$; $J_{cb}=11.8\text{Hz}$); le doublet dédoublé situé vers 3.75 ppm correspond au proton H-4b ($J_{bc}=11.5\text{Hz}$; $J_{ba}=16.8\text{Hz}$); et le doublet dédoublé présent à 3 ppm correspond au proton H-4a ($J_{ac}=5.7\text{Hz}$; $J_{ab}=16.8\text{Hz}$).

II-9-Synthèse du 8-acétyl-2-méthylène phényl-7-phenyl-8,9- diazobicyclo [4-3-¹⁰6]9-nonéne :

la réaction du dibenzylidénecyclohexanone et l'hydrazine en présence de l'acide acétique glacial nous a permis d'obtenir le 8-acétyl-2-méthylène phényl-7-phenyl,8,9-diazobicyclo [4-3-¹⁰6]9-nonéne (Schéma 11) suivant le mécanisme décrit pour la synthèse du 1-Acétyl-5-phényl-3-méthylpyrazole. C'est un produit sous forme des cristaux de point de fusion $P_{\text{fus}} = 105-107^{\circ}\text{C}$; avec un rendement de 53.3%.

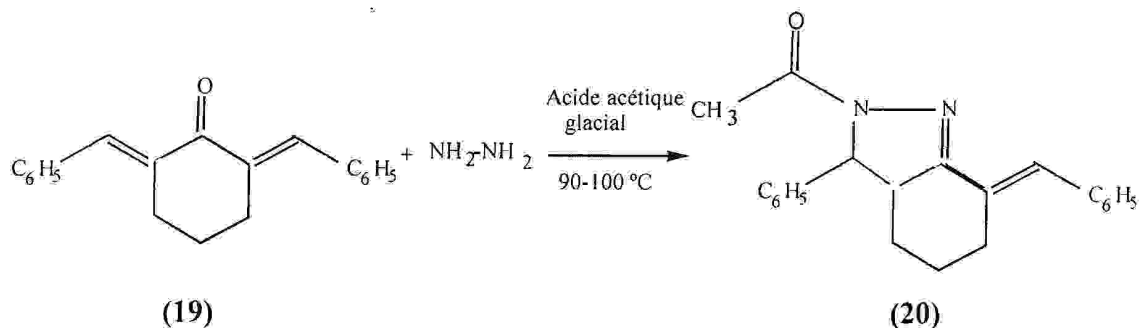


Schéma (11)

II-10 Synthèse du 2-méthylène phényl-7-phenyl-8,9- diazobicyclo [4-3-¹⁰6]9-non-9-éne :

La réaction de la dibenzylidénecyclohexanone et l'hydrazine dans l'éthanol nous a permis d'obtenir le 2-méthylène phényl-7-phenyl-8,9- diazobicyclo [4-3-¹⁰6]9-non-9-éne (Schéma 12) suivant le mécanisme décrit pour la synthèse du 3-méthyl, 5-phénylpyrazole. Le pyrazoline obtenu est sous forme de cristaux de point de fusion $P_{\text{fus}} = 121^{\circ}\text{C}$; avec un rendement de 70.83%.

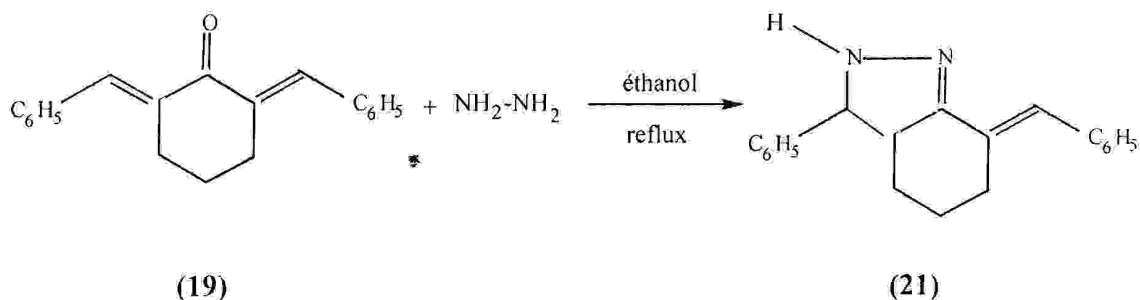


Schéma (12)

II-11 Synthèse du 2-méthylène phényl-7,8-diphényl-8,9-diazobicyclo [4.3.0]non-9-ène : [4-3-

La réaction de la dibenzylidénecyclohexanone et la phénylhydrazine dans l'acide acétique glacial conduit à formation du 2-méthylène phényl-7,8-diphényl-8,9-diazobicyclo [4.3.0]non-9-ène (Schéma 13) suivant le mécanisme décrit pour l'obtention du 1,2-diphényl-3-méthyl pyrazole. Cette pyrazoline se présente comme des cristaux de point de fusion $P_{fus} = 125-126^{\circ}\text{C}$, avec un rendement de 54%.

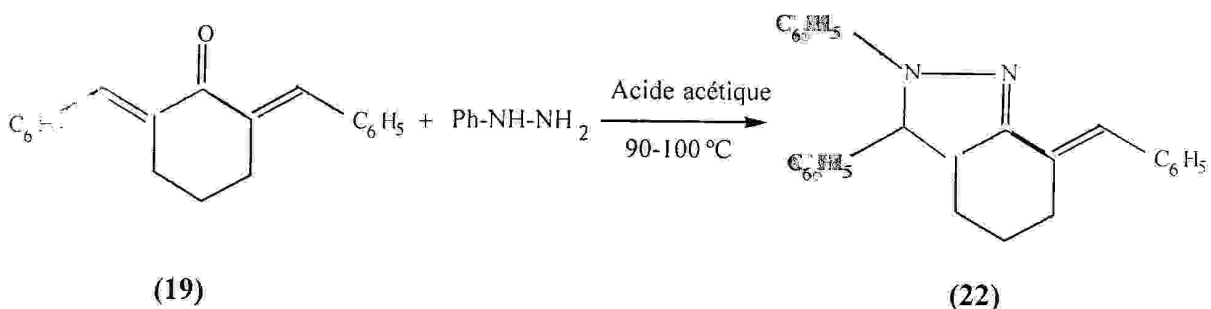


Schéma (13)

II- Synthèse des pyrazolines benzylés :

II-1- Synthèse du 1-benzyl-3-méthyl-5-phénylpyrazole :

La réaction du 3-méthyl-5-phénylpyrazole et le chlorure de benzyle dans un milieu basique (carbonate de sodium) (Schéma 14) donne le 1-benzyl-3-méthyl-5-phénylpyrazole qui se présente sous forme des aiguilles de couleur jaune, et de point de fusion $P_{fus} = 112^{\circ}\text{C}$: avec un rendement de 28%.

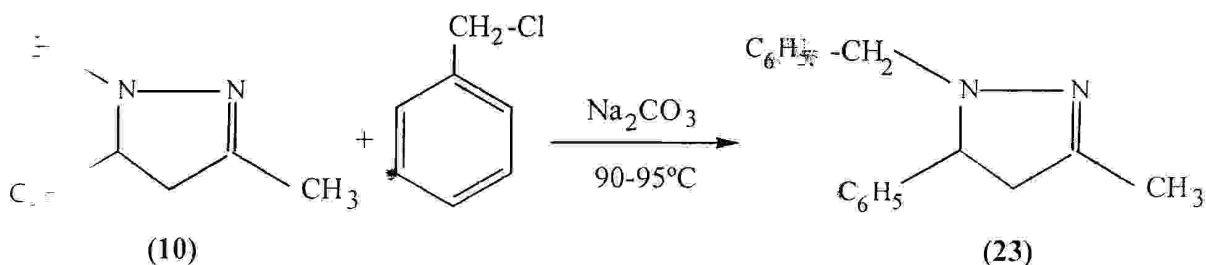
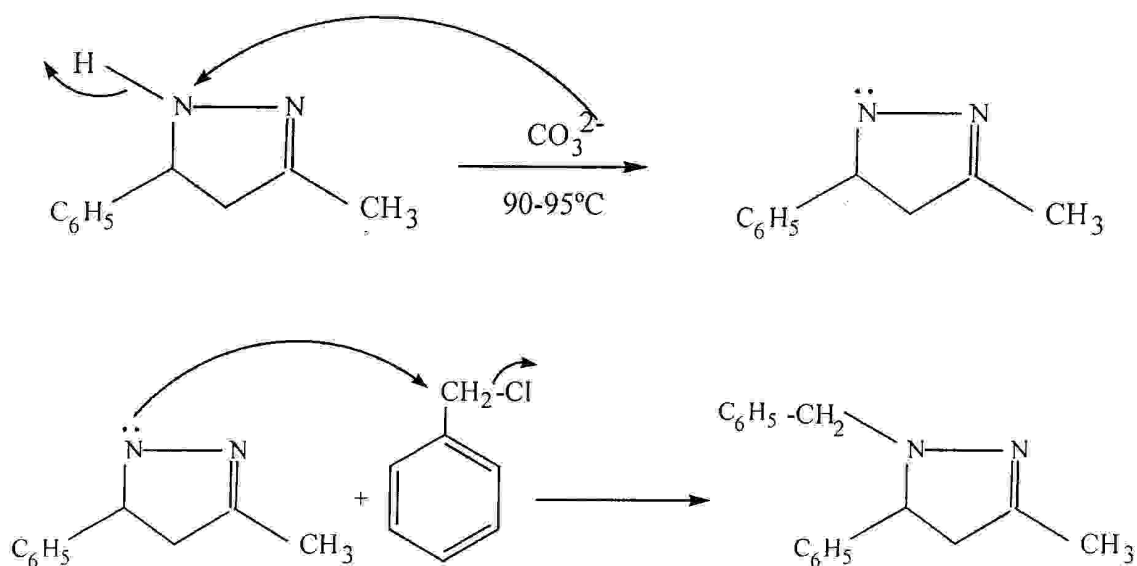


Schéma : (14)

Le mécanisme de l'alkylation peut se considérer comme une substitution nucléophile d'ordre 1.



III- 2- Synthèse du 1-benzyl-3,5-diphénylpyrazole :

La réaction du 3,5-di-phénylpyrazole avec le chlorure de benzyle en présence du carbonate de sodium (Schéma 15) donne le 1-benzyl-3,5-di-phénylpyrazole, suivant un mécanisme semblable à celui qui est décrit pour la synthèse du 1-benzyl-3-méthyl-5-phénylpyrazole.

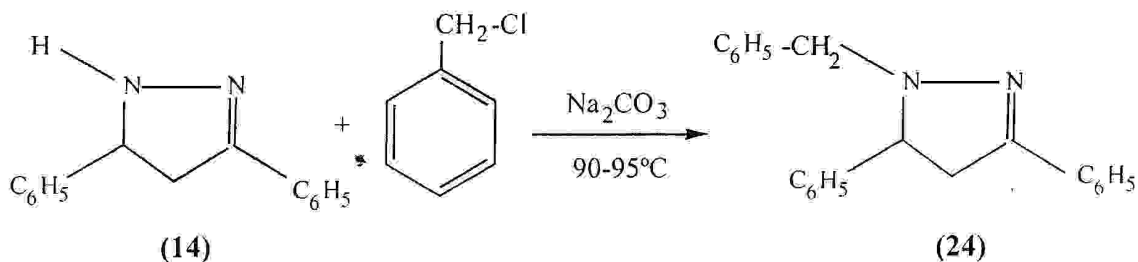


Schéma (15)

Le 1-benzyl-3,5-diphénylpyrazole ; se présente sous forme de cristaux de couleur orangé, de point de fusion $P_{\text{fus}} = 125^\circ\text{C}$ avec un rendement de 54%.

Le spectre RMN¹H du 1-benzyl-3,5-di-phénylpyrazole (Figure 8) présente presque les mêmes signaux observés dans le 3,5-diphénylpyrazole avec l'apparition d'un singulet à 1.6 ppm qui correspond aux deux protons du système CH₂.

III- 3- Synthèse du 1-benzyl-3-(2'-phényl) éthylène-5- phénylpyrazole :

La réaction du 3-(2'-phényl) éthylène-5- phénylpyrazole avec le chlorure de benzyle en présence du carbonate de sodium (Schéma 16) nous a permis d'obtenir le 1-benzyl-3-(2'-phényl) éthylène-5- phénylpyrazole sous forme des cristaux de couleur jaune verdâtre, de point de fusion P fus = 152°C, et de rendement de 40,32%.

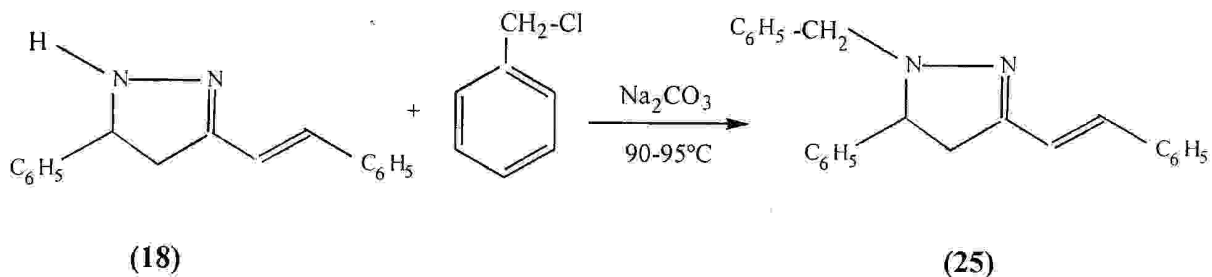


Schéma (16)

Cette réaction est effectuée selon le mécanisme proposé pour la synthèse du 1-benzyl-3,5-diphénylpyrazole.

III-4- Synthèse du 1-benzyl-8-acétyl-2-méthylène phényl-7-phenyl,8,9-diazobicyclo [4-3-1⁰6] -non-9-ène

La réaction du 8-acétyl-2-méthylène phényl-7-phenyl,8,9- diazobicyclo [4-3-1⁰6] -non-9-ène avec le chlorure de benzyle en présence d'une base (Na₂CO₃) conduit à la formation du 1-benzyl-8-acétyl-2-méthylène phényl-7-phenyl,8,9- diazobicyclo [4-3-1⁰6]-non-9-ène (Schéma 17) suivant le mécanisme réactionnel décrit à la préparation du 1-benzyl-3-méthyl-5-phénylpyrazole, qui se présente sous forme d'aiguilles de couleur jaune, et de point de fusion P fus = 162°C. Le rendement de cette réaction est de 62,5%.

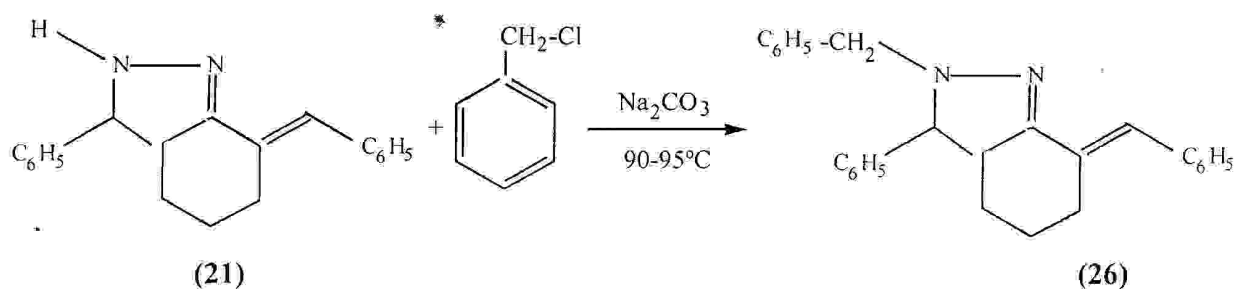


Schéma (17)

IV- Synthèse des dérivés du para-aminophénol et des dérivés salicylés:

IV.1- La nitration de l'acide salicylique :

La nitration de l'acide salicylique consiste à fixer un groupement nitro sur l'arène (noyau de l'acide salicylique) par action de l'acide nitrique en présence de l'acide sulfurique. L'équation est la suivante :

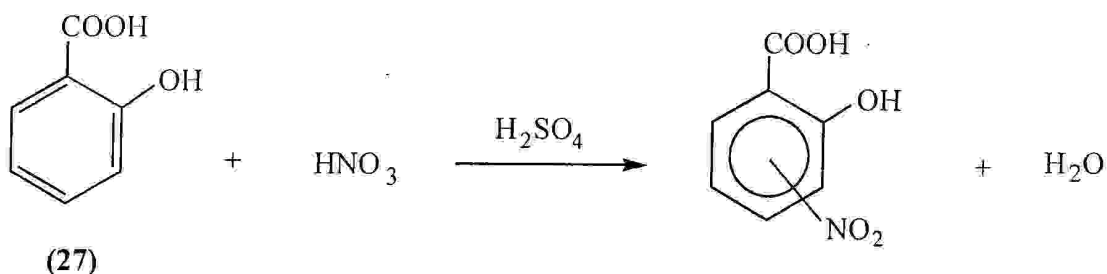


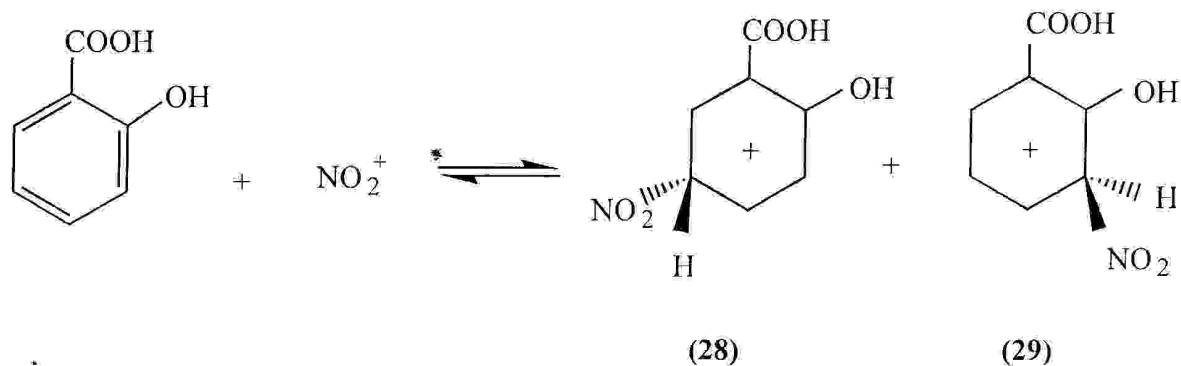
Schéma (18)

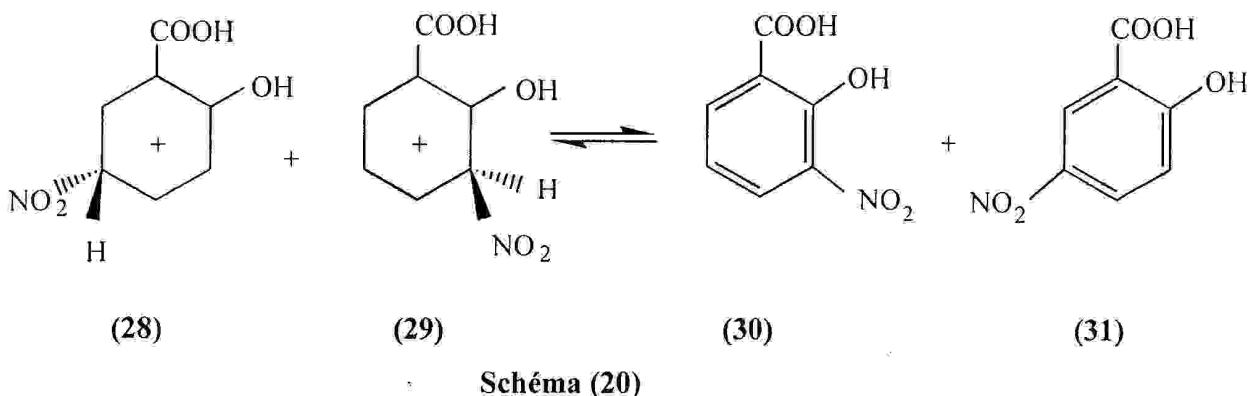
Il s'agit d'une substitution électrophile dont le réactif est l'ion nitronium NO_2^+ produit par l'action de l'acide sulfurique sur l'acide nitrique.



Schéma (19)

L'ion nitronium se fixe sur le noyau aromatique selon le mécanisme simplifié suivant :





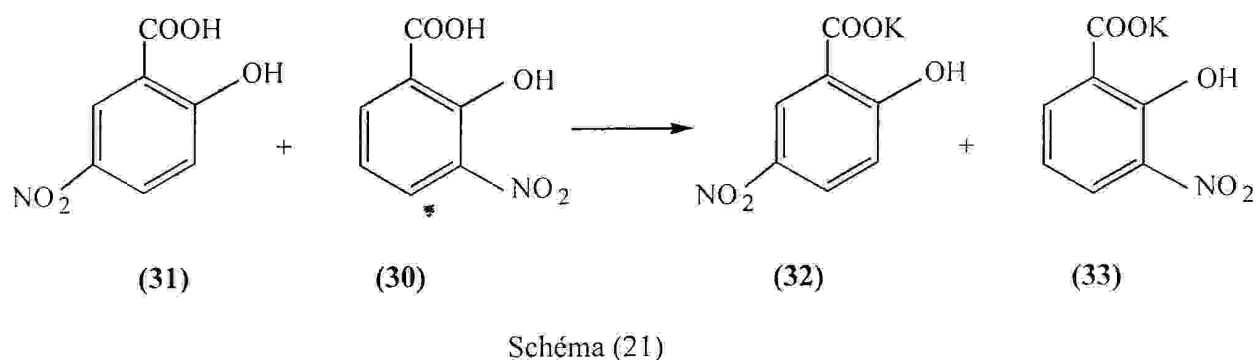
IV.2 -La séparation des composés nitrés⁽⁷⁴⁾ :

La technique de la séparation des deux acides est basé sur la différence de la solubilité des sels de potassium des deux acides dans le carbonate de potassium, et l'hydroxyde de potassium (Tableau 1) :

Tableau(1) : propriété de solubilité des deux sels

Sels	acide 3- nitro salicylique	acide 5- nitro salicylique
HO.C ₆ H ₅ .NO ₂ .COOK	Insoluble dans K ₂ CO ₃	Soluble dans K ₂ CO ₃
KO.C ₆ H ₅ .NO ₂ .COOK	Soluble dans KOH	Insoluble dans KOH

Pour faire isolé l'acide 3- nitro salicylique on a fait réagir le mélange obtenu précédemment avec le carbonate de potassium suivant le schéma (21) et on a isolé le sel de l'acide 3- nitro salicylique sous forme des cristaux de couleur jaune pale.



Le deuxième composé est isolé lorsqu'on a fait réagir le filtrat avec l'hydroxyde de potassium; suivant le schéma (22), un précipité, sous forme des aiguilles de couleur jaune est obtenu.

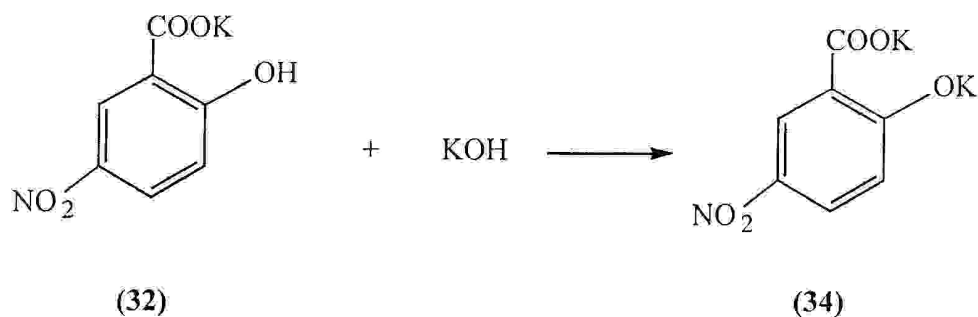


Schéma (22)

Après l'hydrolyse des deux sels isolés ; l'acide 3- nitro salicylique, et l'acide 5-nitro salicylique sont obtenus avec des points de fusion $P_{\text{fus1}}=128 -129^{\circ}\text{C}$, et $P_{\text{fus2}} = 228^{\circ}\text{C}$ respectivement.

IV.3 – Echec de la réduction des deux composés nitrés :

La réduction d'un composé organique consiste à accroître le nombre de ses atome d'hydrogène ou à diminuer celui de ces atomes d'oxygène.

L'étain est fréquemment employé pour réduire un groupement nitré en amine ; par une méthode usuelle qui consiste à mélanger le composé nitré avec l'étain et d'ajouter de l'acide chlorhydrique, on a essayé de réduire nos deux composés .

la réduction des deux composé nitré (acide 3- nitro salicylique, et acide 5- nitro salicylique) utilisant l'étain et l'acide chlorhydrique comme agents de réduction, fut sans résultats. On n'a pas pu isoler ou obtenu l'acide 3-amino salicylique, et l'acide 5-amino salicylique . Cet échec est peut être du à la présence du groupement COOH dans les structure des composés de départ, ce qui rend l'étape de la neutralisation très délicate. Cette réduction peut être effectuée par l'hydrogène en présence de catalyseur de métaux de transition une technique qui demande un matériel non disponible dans notre laboratoire.

PARTIE EXPERIMENTALE

Analyses physico-chimiques :

On a procédé à l'établissement des spectres infra rouges des produits synthétisés, au moyen d'un spectrophotomètre type **FTIR. 457**.

Les échantillons à l'état solide sont mélangés avec le bromure de potassium anhydre (KBr), et analysés sous forme de pastilles.

La spectroscopie de résonance magnétique et nucléaire RMN est une méthode d'identification sûre et rapide de la structure d'une molécule⁽⁷³⁾.

Pour analyser les produits obtenus on a utilisé un spectrophotomètre type BUCHER AC 250 MHZ.

Les échantillons sont analysés dans le chloroforme deutérié (CDCl₃).

La mesure du point de fusion des solides a été réalisée par la méthode classique⁽⁷²⁾.

L'agitation mécanique est accomplie grâce à un appareil type HEIDOLPH STIRER (RZR1).

Les réactifs ayant une pureté très élevée sont directement employés.

Les produits synthétisés sont purifiés par recristallisation dans un solvant convenable.

Les rendements des réactions ont été calculés par rapport au poids des produits utilisés.

Méthodes générales de synthèse :

Les manipulations qui ont été réalisées au sein du laboratoire se présentent sous forme de trois pas ; chaque pas englobe des séries de réactions.

I- Synthèse des chalcones :**I-1- Synthèse de la benzylidène acétone⁽⁷⁴⁾ :**

dans un ballon tricol de 250 ml, équipé d'un agitateur mécanique, on a placé 42.5g (40.5 ml, 0.4 mol) de benzaldéhyde et 63.5 g (80 ml, 1.1 mol) d'acétone. Ensuite, et toute en agitant, de façon à maintenir la température entre 25 et 30°C ; on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à décanter 10 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) 10 %.

Le mélange réactionnel est agité mécaniquement pendant deux heures à la température ambiante. A l'aide du papier tournesol et par l'addition d'une solution d'acide chlorhydrique 10 % le mélange réactionnel est rendu acide.

Ce mélange est transféré dans une ampoule à décanter de 500 ml ; la phase organique est isolée ; avec 20 ml de toluène la phase aqueuse est extré. La phase organique extraite est mélangé avec celle précédemment isolée. Ce mélange est lavé avec 20 ml d'eau distillée, séché avec la sulfate de sodium anhydre (Na₂SO₄) et filtré à travers le papier filtre.

Sous la pression atmosphérique et a une température comprise entre 105 et 115°C, le toluène été récupéré par distillation simple tandis que la benzylidèneacétone est distillée sous pression de 16 mm Hg, à une température comprise entre 133-134°C. Après refroidissement du distillat, des cristaux de point de fusion 38-39°C, sont obtenus. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, 25.4 g de benzylidèneacétone purs sous forme des cristaux de point de fusion 39-40°C sont obtenus. Le rendement de la réaction est de 43.49%.

I-2- Préparation de la benzylidène acétophénone⁽⁷⁴⁾ :

Dans un ballon de 1000 ml immergé dans un bain d'eau froide et équipé d'un agitateur mécanique, 200 ml d'une solution 2.75 mol/l d'hydroxyde de sodium NaOH sont introduite, 122.5 ml d'éthanol sont ajoutés. Après avoir actionné l'agitation mécanique. 52g (0.43 mol) d'acétophénone préalablement distillée est ajouté. Ensuite, 46g (44ml, 0.43 mol) de

benzaldéhyde sont ajoutés en maintenant la température entre 15 et 25°C, durant trois heures.

Ce mélange est ensuite laissé dans le réfrigérateur pendant une nuit. Le précipité formé est filtré sous vide lavé premièrement avec de l'eau distillée froide jusqu'à atteindre la neutralité du filtra ; le papier tournesol serve comme indicateur, et deuxièmement avec 20 ml d'éthanol froid. Après séchage et recristallisation dans l'éthanol, on obtient 78.5g de benzylidène acétophénone sous forme des bâtonnets d'une couleur jaunâtre, de point de fusion entre 55-56°C (littérature 55-56°C.

Le rendement de la réaction est de 87.09 %.

I-3– Synthèse de la dibenzylidèneacétone⁽⁷⁴⁾ :

dans un ballon de 500 ml muni d'un agitateur mécanique on immerge dans un bain d'eau froide ; 25g d'hydroxyde de sodium sont dissoutes dans 250 ml d'eau distillée et 200 ml d'éthanol en maintenant la température à 20 et 25°C. et sous agitation mécanique vigoureuse. La moitié d'un mélange composé de 26.5g (25.5ml, 0.25mol) de benzaldéhyde et 7.3g (9.3ml, 0.125mol) d'acétone est alors ajouté. Après 2-3 minutes on observe la formation d'un précipité. Quinze minutes achevées, la moitié restante est ajouté tout en agitant. Après 30 minutes d'agitation, et sous une pression réduite ; le précipité formé est filtré, lavé avec de l'eau distillée froide, et sécher à la température ambiante.

Après recristallisation du dibenzylidèneacétone dans l'éthanol 22.9g des cristaux jaunes de point de fusion 107-109°C (littérature 107-109°C) sont obtenu.

Le rendement de la réaction est de 77.76 %.

I-4- Synthèse de la dibenzylidénecyclo hexanone⁽⁷⁴⁾ :

dans un ballon de 1000 ml équipé d'un agitateur mécanique ; immergé dans un bain d'eau froid, on introduit 22g d'hydroxyde de sodium dans 200 ml d'eau distillée puis on ajoute 122.5 ml d'éthanol. On ajoute, 7.3g (7.7ml, 0.074 mol) de cyclohexanone sous agitation à une température de durait trois heures entre 15 et 25°C. Par filtration sous pression réduite le précipité formé est récupéré, lavé avec de l'eau distillée froide et séché à l'air li-

bre. On obtient ainsi 18.5g d'un solide pâteux de couleur jaune. Des cristaux jaunes sous forme d'aiguilles de point de fusion $P_{\text{fus}} = 116^{\circ}\text{C}$, sont obtenus après recristallisation de la dibenzylidène-cyclohexanone dans l'éthanol.

II- Synthèse des pyrazolines :

Méthode (1)⁽⁷⁵⁾ :

Dans un ballon de 100ml muni d'un réfrigérant, la benzylidèneacétone convenable et l'hydrazine sont placées en quantités équimolaires 10-15 ml d'acide acétique glaciale.

Le mélange réactionnel est agité magnitiquement pendant 12 heures, à une température de $90-100^{\circ}\text{C}$.

La solution obtenue est ramenée à la température ambiante, le produit désiré est obtenu alors sous forme d'un solide. Ce précipité est isolé par filtration sous vide, puis purifié par recristallisation dans l'éthanol. Les pyrazolines obtenus sont généralement sous forme de cristaux de couleur jaune à jaunâtre.

Méthode (2)⁽⁷⁵⁾ :

Dans un ballon de 100, ml muni d'un réfrigérant, la benzylidèneacétone convenable et l'hydrazine sont en quantités équimolaires dans de 15 ml d'éthanol.

Le mélange réactionnel est maintenu sous reflux pendant 12 heures ; puis ramené à la température ambiante. La pyrazoline désiré est obtenue sous forme de cristaux jaunes.

Méthode (3)⁽⁷⁵⁾ :

Dans un ballon de 100 ml, muni d'un réfrigérant, la benzylidèneacétone convenable et la phénylhydrazine sont placées en quantités équimolaires dans 10-15 ml d'acide acétique glaciale.

Ce mélange réactionnel est agité magnitiquement pendant 10 heures à une température de $90-100^{\circ}\text{C}$.

La solution réactionnel obtenu est ramenée à la température ambiante ; le pyrazole désiré est obtenu sous forme d'un solide isolé par filtration sous vide et recristallisé dans l'éthanol.

Les pyrazoline pur obtenu sont sous forme des cristaux de couleur jaune.

II-1- Synthèse du 1-acétyl-3-méthyl-5-phenylpyrazole :

suivant la méthode 1, 1.46 g (0.01mol) du benzylidèneacétone et 0.5 ml d'hydrazine. Le produit obtenu est sous forme des cristaux jaunâtre. Après recristallisation dans l'éthanol, filtration sous vide et séchage ; 0.98 g de produit de point de fusion $P_{fus}=91^{\circ}C$ est obtenu. Le rendement de la réaction est de 48.5 % .

Propriétés spectroscopiques :

RMN 1H , $\delta(ppm)$, ($CDCl_3$) : 7.25 - 6.75 (Hm du noyau aromatique) ; 5.1 (1H,dd); 3.5 (1H, dd) ; 2.75 (1H, dd) ; 2.4(3H, s) ; 2.1(3H, s).

II-2- Synthèse du-5-phenyl-3-méthylpyrazole :

Par application de la méthode 2, on a pris 1.46 g (0.01 mol) de la benzylidèneacétone et 0.5 ml d'hydrazine. Après refroidissement du milieu réactionnel ; le produit obtenu est filtré sous vide et lavé avec l'éthanol froid. 1.03 g d'un produit de point de fusion $P_{fus}=147-142^{\circ}C$. Le rendement de réaction est de 64.5 %

Propriétés spectroscopiques :

RMN 1H , $\delta(ppm)$, ($CDCl_3$) : 7.5 – 6.75 (Hm du noyau aromatique) ; 7.3 (1H, s); 4.75 (1H,dd); 3.75 (1H, dd) ; 2.8 (1H, dd) ; 2.8(3H, s).

II-3- Synthèse du 3-méthyl-1,5-diphenylpyrazole :

utilisant la méthode (3), on a pris 1.46 g (0.01 mol) de benzylidèneacétone et 1.2 ml du phényl hydrazine ($ph-NH-NH_2$). Après recristallisation du produit obtenu dans l'éthanol ; 1.034 g d'un produit de point de fusion $P_{fus}= 115^{\circ}C$ est obtenu. Le rendement de la réaction est de 44.8 %

Propriétés spectroscopiques :

RMN ^1H , $\delta(\text{ppm})$, (CDCl_3) : 7.3 – 6.75 (Hm du noyau aromatique) ; 5.1 (1H, dd) ($J_1=4.1\text{Hz}$, $J_2=12.3\text{Hz}$) ; 3.4 (1H, dd) ($J_1=12.3\text{Hz}$, $J_2=18.9\text{Hz}$) ; 2.75(1H, dd) ($J_1=4.0\text{Hz}$, $J_2=18.9\text{Hz}$) ; 2.1(3H, s).

II-4- Synthèse du 1-acétyl-3,5-di-phenylpyrazole :

suyant la méthode (1) , on a pris 2.08 (0.01 mol) de benzylidèneacéto phénone avec 0.5 ml (0.01mol) d'hydrazine. Après évaporation d'acide acétique, le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol, filtration et séchage sous une pression réduite. 0.613 g d'un solide de point de fusion $P_{\text{fus}}= 139\text{-}140^\circ\text{C}$ est obtenu. Le rendement de la réaction est de 23.22 %

Propriétés spectroscopiques :

RMN ^1H , $\delta(\text{ppm})$, (CDCl_3) : 7.25 - 6.75 (10 H, m) ; 5.25 (1H,dd) ($J_1=5.5\text{Hz}$, $J_2=12.2\text{Hz}$) ; 3.95 (1H, dd) ($J_1=12.2\text{Hz}$, $J_2=18.8\text{Hz}$) ; 3.1 (1H, dd) ($J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=18.5\text{Hz}$) ; 1.52 (3H, s) .

II-5- Synthèse du 3,5-diphenylpyrazole :

appliquant la méthode (2) ; on a pris 2.08 (0.01 mol) de benzylidèneacéto phénone avec 0.5 ml (0.01mol) d'hydrazine. Après le refroidissement du milieu réactionnel, le produit obtenu est lavé dans l'éthanol froid et filtré sous vide. Après le séchage ; 1.215 g d'un produit de point de fusion $P_{\text{fus}}= 121\text{-}122^\circ\text{C}$ est obtenu. Le rendement de la réaction est de 54.71 %

Propriétés spectroscopiques :

RMN ^1H , $\delta(\text{ppm})$, (CDCl_3) : 7.75 – 6.75 (10H, m) ; 7.35 (1H, s) ; 5.26 (1H,dd) ($J_1=5.0\text{Hz}$, $J_2=13.0\text{Hz}$) ; 3.8 (1H, dd) ($J_1=12.9\text{Hz}$, $J_2=17.6\text{Hz}$) ; 3.2 (1H, dd) ($J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=17.9\text{Hz}$).

II-6- Synthèse du 1,3,5-tri-phenylpyrazole :

suyant le mode opératoire décrit dans la méthode (3), prenant 2.08 (0.01 mol) de benzylidèneacéto phénone et 1.2 ml de la phényl hydrazine, Après évaporation de l'acide acétique et recristallisation du produit obtenu dans l'éthanol ; 1.23 g d'un produit de point de fusion $P_{\text{fus}}= 132\text{-}133^\circ\text{C}$ est obtenu. Le rendement de la réaction est de 41.28 %

Propriétés spectroscopiques :

RMN ^1H , $\delta(\text{ppm})$, (CDCl_3) : 7.8 – 6.75 (m) ; 5.25 (1H,dd)($J_1=4.6\text{Hz}$, $J_2=11.5\text{Hz}$) ; 3.8 (1H, dd)($J_1=4.6\text{Hz}$, $J_2=18.4\text{Hz}$) ; 3.8 (1H, dd)($J_1=11.2\text{Hz}$, $J_2= 18.4\text{Hz}$) .

II-7- Synthèse du 1-acétyl-3-(2'-phényl) éthylène-5- phenylpyrazole :

par application du mode opératoire décrit dans la méthode (1), on a pris 1.17 g (0.005 mol) de la dibenzylidèneacétone et 0.2 ml d'hydrazine ($\text{NH}_2\text{-NH}_2$). Après l'évaporation d'acide acétique en axés, le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol , filtré et séché sous vide. 0.45 g d'un produit de point de fusion $P_{\text{fus}}= 97\text{-}98^\circ\text{C}$ est obtenu.

Le rendement de la réaction est de 31.03 %

II-8- Synthèse du 3-(2'-phényl) éthylène-5- phenylpyrazole :

suivant la méthode (2), on a pris 1.17 g (0.005 mol) de la dibenzylidèneacétone et 0.5ml d'hydrazine ($\text{NH}_2\text{-NH}_2$). Lorsque le milieu réactionnel atteint la température ambiante, le produit obtenu est filtré sous vide et lavé dans l'éthanol froid ; après séchage ; 0.756 g d'un produit de point de fusion $P_{\text{fus}}= 102\text{-}103^\circ\text{C}$ est obtenu. Le rendement de la réaction est de 61%.

Propriétés spectroscopiques :

RMN ^1H , $\delta(\text{ppm})$, (CDCl_3) : 7.75 – 7.0 (m) ; 7.30 (1H, s) ; 7.8 (1H, d) ; 7.55 (1H, dd) ; 5.25 (1H,dd)($J_1=5.6\text{Hz}$, $J_2=11.8\text{Hz}$) ; 3.75 (1H, dd)($J_1=11.5\text{Hz}$, $J_2=16.8\text{Hz}$) ; 3.0(1H, dd)($J_1=5.7\text{Hz}$, $J_2=16.8\text{Hz}$) .

II-9- Synthèse du 8-acétyl-2-méthylène phényl-7-phenyl,8,9- diazobicyclo [4-3- $^{10^6}$]9-nonéne :

suivant le protocole réactionnel (1), on a pris 0.625 g (0.0025 mol) de dibenzylidène cyclo hexanone et 0.12 ml d'hydrazine ($\text{NH}_2\text{-NH}_2$) ; après évaporation d'acide acétique en exés, le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol et séché sous l'effet de la filtration sous pression réduite. 0.41 g d'un produit de point de fusion $P_{\text{fus}}= 105\text{-}107^\circ\text{C}$ est obtenu. Le rendement de la réaction est de 53.3 %.

Propriétés spectroscopiques :**II-10- Synthèse du 2-méthylène phényl-7-phenyl-8,9- diazobicyclo [4-3-¹⁰9]-nonéne :**

suivant la méthode (2), on a pris 0.625 g (0.0025 mol) de dibenzylidène cyclo hexanone et 0.12 ml d'hydrazine. Lorsque le mélange réactionnel est refroidi le produit obtenu est récupéré par filtration sous pression réduite, lavé par l'éthanol froid et séché. 0.51 g d'un produit de point de fusion $P_{fus} = 121^{\circ}\text{C}$ est obtenu. Le rendement de la réaction est de 70.83%.

Propriétés spectroscopiques :**II-11- Synthèse du 2-méthylène phényl-7,8-diphenyl-8,9- diazobicyclo [4-3-¹⁰9]-nonéne :**

suivant le mode opératoire (3), on a pris 0.625 g (0.0025 mol) de dibenzylidène cyclo hexanone et 0.6 ml du phényl hydrazine (PhNH-NH_2). Après l'évaporation de l'acide acétique en excès, le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol, filtré sous vide et séché. 0.49 g d'un produit de point de fusion $P_{fus} = 125-126^{\circ}\text{C}$ est obtenu. Le rendement de la réaction est de 54.8 %.

III-L'alkylation ⁽⁷⁴⁾:

Dans un ballon tri col de 100 ml muni d'un réfrigérant, on a placé les quantités convenable de carbonate de sodium ; d'eau distillé et de pyrazoline. A l'aide d'une seringue, on a ajouté goutte à goutte 2.48×10^{-4} mol de chlorure de benzyl ($P_b = 177-179^{\circ}\text{C}$) pendant 15 minutes. Le mélange Réactionnel est agité magnétiquement à une température entre $90-95^{\circ}\text{C}$ pendant trois heures. Le mélange réactionnel obtenu est ramenée à la température ambiante. Le précipité est isolé par filtration sous vide et lavé dans l'éthanol.

III-1- Synthèse du 1-benzyl-3-méthyl-5-phénylpyrazole :

suivant la méthode d'alkylation décrite au dessus. on a pris 0.16 g (0.001 mol) du 3-méthyl,5-phényl pyrazole et 2.48×10^{-4} mol de chlorure de benzyle. Le produit obtenu est sous forme des aiguilles de couleur jaune. Après la filtration et le séchage ; on a obtenu 0.07 g d'un produit de point de fusion $P_{fus} = 165^{\circ}\text{C}$. Le rendement de la réaction est de 28%.

III-2- Synthèse du 1-benzyl-3,5-di-phénylpyrazole :

appliquant la méthode d'alkylation. On a pris $0.222 (10^{-4} \text{ mol})$ du 3,5-di-phényl pyrazole et $2.48 \times 10^{-4} \text{ mol}$ de chlorure de benzyle. Le produit obtenu est sous forme des cristaux de couleur orangé. Après filtration et séchage, on obtient 0.12 g d'un produit de point de fusion $P_{\text{fus}} = 125^{\circ}\text{C}$. Le rendement de la réaction est de 54%.

Propriétés spectroscopiques :

RMN ^1H , $\delta(\text{ppm})$, (CDCl_3) : 7.75 –6.75 (10H, m) ; 5.26 (1H,dd); 3.8 (1H, dd) ; 3.2 (1H, dd) . 1.6 (1H, s).

III- 3- Synthèse du 1-benzyl-3-(2'-phényl) éthylène-5- phénylpyrazole :

suivant la méthode d'alkylation des dérivé d'amine décrite u dessus, on a fait réagir 0.248 g (0.0001 mol) de 3-(2'-phényl) éthylène,5- phényl pyrazole avec $2.48 \times 10^{-4} \text{ mol}$ de chlorure de benzyle. On a obtenu après filtration et séchage 0.10 g d'un produit de couleur jaunâtre ; de point de fusion $P_{\text{fus}} = 152^{\circ}\text{C}$. Le rendement de la réaction est de 40%.

III-4- Synthèse du 1-benzyl-8-acétyl-2-méthylénephényl-7-phenyl-8,9- diazobicyclo [4-3- $^{10^6}$]9-nonéne :

par suit de la méthode d'alkylation, on a fait réagir 0.288 g (0.001 mol) de 8-acétyl, 2-méthylène phényl,7-phenyl,8,9- diazobicyclo [4-3- $^{10^6}$]9-nonéne et $2.48 \times 10^{-4} \text{ mol}$ de chlorure de benzyle. On obtiens après filtration et séchage un produit sous forme d'aiguilles de couleur jaune et de point de fusion $P_{\text{fus}} = 162^{\circ}\text{C}$. Le rendement de la réaction est de 62.5%.

IV– Synthèse des dérivés du para-aminophénol et des dérivés salicylés :**IV.1 -La nitration de l'acide salicylique ⁽⁷⁰⁾ :**

Dans un ballon de 250 cm^3 équipé d'un agitateur ; 24 cm^3 d'acide sulfurique concentré (H_2SO_4) est introduit à envirent 0°C ; puis 12 g D'acide salicylique ($\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$) est coulé. Le mélange réactionnel est refroidit de nouveau à environ 5°C . en 45 mn envirent sous vive agitation un mélange refroidit de (8 cm^3 d'acide sulfurique H_2SO_4 et 8 cm^3 d'acide nitrique HNO_3) est additionné. Pendant la coulée, la température est maintenu entre 5 et 15°C , ensuite

le contenu réactionnel est coulé sur 100 g de glace broyée en agitant vigoureusement. En fin le produit obtenu est filtré sur Buchner et lavé avec beaucoup d'eau glacée et essoré .

IV.2 -Séparation des composés nitré ⁽⁷²⁾ :

Le produit obtenu a dissous dans une solution chaude 1 M de carbonate de potassium (K_2CO_3) jusqu'à l'obtention d'une solution neutre . lors du refroidissement de la solution ; un sel sous forme des aiguilles jaune pale est obtenu par filtration sous vide. Ensuite et sous une agitation vigoureuse ; 1M d'une solution d'hydroxyde de potassium (KOH) est ajouté au filtrat, jusqu'à l'obtention d'une solution alcaline ; le deuxième sel est obtenu sous forme des aiguille jaune lors de la filtration de ce contenu .

Les deux acides sont libéré par l'addition de l'acide sulfurique dilué (H_2SO_4) aux solutions aqueuses des deux sels.

IV. 3 -réduction des deux composés nitré ^(70,74) :

dans un réacteur de 100 ml équipé d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant, et d'un thermomètre ; 5g d'acide salicylique nitré et 9 g de grenaille d'étain sont introduites sous forte agitation ; et par fraction de 2ml, 22ml d'acide chlorhydrique concentré (HCl) est coulé. Après chaque introduction d'acide la réaction très exothermique, peut devenir violente, on la contrôle en refroidissant avec un bain de glace. Entre chaque introduction ; avant de procéder à une nouvelle addition d'acide, la réaction doit être ralentisse nettement.

Lorsque tout l'acide est introduit ; et après la vérification que quelques gouttes de mélange réactionnel donnent dans l'eau une solution limpide ; le contenu est chauffé entre 80 et 90°C pendant 45 minute.

Après le refroidissement du contenu réactionnel ; une solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) (0.1 M) est ajouté lentement, toute en agitant et en refroidissant permanence ; jusqu'à l'obtention d'une solution neutre (PH \approx 7).

On n'a pas pu isolé les produits désirés par cette méthode.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion :

La condensation aldolique du benzaldéhyde avec différentes cétones nous a permis de synthétiser des benzylidècétone, et des dibenzylidècétone.

La réaction des benzylidècétone, et des dibenzylidècétone obtenues précédemment avec l'hydrazine et la phénylhydrazine dans des milieux réactionnels bien définis nous a permis d'obtenir différents dérivés du pyrazole (Antalgiques non morphiniques très puissant) avec de bons rendements, nous avons ainsi obtenu les produits suivants:

-Le 1-acétyl-3-méthyl-5-phénylpyrazole ; - Le 5-phényl-3-méthyl pyrazole ; -
Le 3-méthyl-1,5-diphénylpyrazole ; -Le 1-acétyl-3,5-diphénylpyrazole ; - Le 3,5-
diphénylpyrazole ; -Le 1,3,5-tri-phénylpyrazole ; Le 1-acétyl-3-(2'-phényl) éthylène-
5- phénylpyrazole ; -Le 3-(2'-phényl) éthylène-5- phénylpyrazole ; -Le 3-(2'-phényl)
éthylène-1,5- phénylpyrazole ; -Le 8-acétyl-2-méthylène-phényl-7-phenyl-8,9-
diazobicyclo [4-3-10⁶]9-nonène ; -Le 2-méthylène-phényl-7-phenyl-8,9- diazobicyclo
[4-3-10⁶]9-nonène ; -Le 2-méthylène-phényl-7,8-diphényl-8,9- diazobicyclo [4-3-
10⁶]9-nonène.

L'alkylation des pyrazoles possédant un hydrogène libre par le chlorure de benzyle nous a permis d'enrichir l'ensemble des dérivés du pyrazole ; et d'obtenir des produits désirés avec des rendements acceptables. Nous avons ainsi obtenu les dérivés suivants:

-Le 1-benzyl-3-méthyl-5-phénylpyrazole ; -Le 1-benzyl-3,5-diphénylpyrazole ; -
Le 1-benzyl-3-(2'-phényl)éthylène-5- phénylpyrazole ; -Le 1-benzyl-8-acétyl-2-
méthylène phényl-7-phenyl-8,9- diazobicyclo[4-3-10⁶]9-nonène.

On a essayé de synthétiser des dérivés du para-aminophénol et des dérivés salicylés (Analgésiques antipyrétiques et anti-inflammatoires), mais on a pas pu terminer toute la chaîne synthétique à cause du manque de matériel nécessaire dans notre laboratoire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bibliographie

1. H Lullmann ; K Mohr; A Ziegler, Atlas de poche de pharmacologie 2^{ème} édition, Médecine-Sciences flammariion,(1996) 192 ; 196 ; 198.
2. A Lespagnole, Chimie des médicaments, Technique et documentation, (1984), 235 ; 240-261.
3. P. Boulanger ; J. Polonovski ; Biochimie médicale, Volume 2, Masson éd, (1986),126 ; 130.
4. D. Decroocq; E. Hoffmann, Chimie organique – Bases fondamentales et applications industrielles, Ciaco éditeur, Paris (1984), 151.
5. J Delmare ; F Delmare ; L Delmare, Dictionnaire des termes de médecine, éd : Maloire ; 25^{ème} édition, (1999), 234.
6. K. Yuen ; Z. Cheng ; C.C. Cheng, *Chem. Pharm Bull*, (1978), 7 ; 84.
7. I. Chnyowski, *J. Am. Pharmaceutical.Assoc*, (1976), 9 ; 34;225.
8. Médecine pour vous, Encyclopédie médicale, Tome 4, (1990), 2025 ;2026.
9. E. Jucker, Progress in drog research, Vol 2, Birkhauser Verlag, Basel, Stuttgartm. 158.
10. A.Doebel, The che;istry of non storoidal anti-inflammatory agents, Symposium I. U. P. C, Munster, (1981), 46.
11. D. Stevens, les analgésiques et la douleur , Massdon éd, Paris, (1980), 105-106.
12. P. A. Janssen, In synthetic analgesics, *Pergamon press*, New york, (1975),4 ; 98.
13. G. Valette et al, médicaments organiques de synthèse, V : 97, Masson éd, (1998), 45 ;68.
14. A. Pohland ; H. R. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc*, (1974), 4 ;75;77.
15. E. L. May, *J. Org. Chem*, (1976), 5, 20 ; 257.
16. L.Qger et Coll, *J. Med. Chem*, (1973), 6; 322.
17. N. B.Eddy; E. L. May, In synthetic analgesics, *Pergamon press*, New york, (1979), 2, 58-59.
18. D. Small et Col, *J. Am. Chem. Soc*; (1973), 58, 1457.
19. P.Lebean ; M. Janot; Traité de pharmacie chimique, Vol: 3, Masson éd; 4^{ème} edition, (1982), 56.
20. A. Lespagnol, Bull. *Chem. Biol* ; (1978), 34, 608.
21. G. Valette, Médicaments organiques de synthèse V : 5, Masson éd, (1998), 125.
22. May's, Chemistry of synthétic drug, Longmans éd,5^{ème} édition, london, (1970), 68 ;75.

23. Carey ; Syndberg, Chimie organique avancée, Deboé ck université éd, Tome 2, (1996), 149.
24. L. Velluz, Substances naturelles de synthèse, Volume :6, Masson éd, (1985), Paris, 67 ;69.
25. S. S. Adams et coll, *J. Pharm. Sci*, (1971), 6 ;1686.
26. M. Cazadio, *J. Méd. Chem*, (1977), 8; 5, 594.
27. M. B. Lown, Chem. Eng. News, (1987), 5; 10.
28. Dictionnaire Vidal, (2001), O. V. P, Paris.
29. A. Rollen ; A. C. Hyaluronique, *Prod. Pharm*, (1975), 9 ; 86.
30. P. Boulanger, *J. Med. Hopitaux*, Lille, (1978), 25 ; 165.
31. Maurice Rapin, Les médicaments essentiels, Médecine-Science Flammarion. Ed, (1997), 74.
32. Duisberg ; Zeit, *Angew. Chem*, (1970), 26 ;240.
33. Hinsberg, Zeit ; *Klim. Med*, (1972), 25 ; 145.
34. P. Lechat ; F. Calvo ; P. Decréroux ; J.P. Giroud ; G. Lagier ; Ph. Lechat ; B. Rouveix et S. Weber, Pharmacologie médicale, 5éme édition ; Masson, (1980), 283-291.
35. M. J. Larouche ; P. Fabiani ; F. Rousselet, L'expertise toxicologique des médicaments, édition Masson, (1986), 225.
36. G. See, Bull. *Ac. Med*, Paris, 6; 937.
37. L. michotte et colm, *Qct physioth et rhum*, Belg, (1976), 7 ;141.
38. J Elghozi ; D duval, Aide - mémoire de pharmacologie, éd. Médecine – Science Flammarion, (1997), 168.
39. M Leporrier, La petite encyclopédie médicale hambourger, éd Médecine – Science (1991), 95 ;100.
40. A Reinberg ; G Labrecque ; M Smolonsky, Chronobiologie et chronothérapie ; heures optimale d'administration des médicaments, éd Pergamon, (1998), 65 ;73.
41. P. Lechat ; G. Lagier ; M. Vincens ; B. Rouveix ; S. Weber et collaborateurs, Dictionnaire des médicaments principaux, édition Masson, (1982), 354.
42. Ph. Duvaldestin et collaborateurs, Pharmacologie en pratique anesthésique, 2^{ème} édition, Masson, (1989), 141.
43. Ph. Meyer ; J. L. Elghozi, Actualités de pharmacologie clinique, N°6, (1989), 104 ; 106.

44. Ph. Meyer ; F. Chaouloff; L. C. Gilbert; Y. Rolland, *Actualités de pharmacologie clinique*, N°5, (1988), 104.
45. Larousse médicale, Paris, (2003). 215 ;1216.
46. C. Heusghem ; G. Lagier ; P. Lechat, *Abrégé des risques et maladies liés aux médicaments*, 2^{ème} édition, Masson, (1978), 214 ;217.
47. P. Burger, *Medical and veterinary chemicals*, Vol.1, Pergamon, (1983), 87.
48. E. Blokm Heteroqto; chemistry, New York, (1980), 189 ; 190.
49. A. O. Fitton, R. K. Smalley, *Practical heterocyclic chemistry*, Academic press, London and New york, (1975), 26-30.
50. P. Lechat, *Dénominations communes des médicaments*, édition Doin, (1972),43-50.
51. H. P. Kanfmann, *Médicaments de synthèse*, Trad : Winternitz, Office international de librairie, Bruxelles, (1988), 53.
52. Venkatapuram Padmathi ; B. J. M. Reddy, *Synthesis of some fused Pyrazoles and isoxazoles*, *Molecules*, (2000), 5, 1281-1286.
53. M. Daoudi ; N. Benlarbi, *Cristal structure of N, N,N', N',- tetra[(3, 5-dimethyl-1-pyrazolyl)methyl] – para- phenylnediamine*, *molecule*, (2003), 8, 269-274.
54. Eljazil ; Al-Afalek ; Samar. A. Abuasheit, *Heterocyclic. O-Aminonitriles: Preparation of pyrazolo [3, 4-d]– pyrimidines with modification of the substituents at the 1-position*, *molecules*, (2001), 6 ; 621-638.
55. L. Daniel ; G. Rivera, K. Peseke, *Synthesis of new pyrazole and pyrimidine steroidal derivatives*, *Molecules*, (2003), 8; 444-452.
56. Lojos Kovacs ; Peter Forgo, *Ethyl 2 -(n-butylamino)-7- hydroxy-5-methyl pyrazolo [1, 5, a] pirimidine-3- carboxylate*, *Molecules*, (2000), 5, 143.
57. M. A. Saleh ; M. F. Abd-el-megeed, *Synthesis of novel 3 H quinazoline-4- ones containing pyrazolinone pyrazol and pyrimidinone*, *Molecules*, (2003), 8, 363-373.
58. A. Mansour. M. M. Eid, *Synthesis and reactions of some new heterocyclic carbohydrazides and related compounds as potential anticancer agents*, *Molecules*, (2003), 8, 744-755.
59. Saeed Balalai ; M. Golizeh, *Solvent – free organic synthesis on mineral supports using microwave irradiation*, 5th international electronic conference on synthetic organic chemistry (E C Soc – 5), 1 – 30 september 2001.
60. *Impact internat en pharmacologie*, N°= 7, (1998), 105.
61. S. S. Adams et al, *J, Pharm. Science*, (1987), 6 ; 58 ; 60.

62. Lespagnol, *Bar. Bull. Soc. Pharmacol*, (1969), 9 ;159.
63. A. Baizer ; M. Chabrier; *P. Ann, Pharm. Fses*, (1976), 8; 156.
64. H. Thurillier et coll, *Chem. Ther.* (1983), 5, 79-94.
65. L. Bergel ; G. Valette, *Méd. Org de synthèse*, (1979), 10, 123.
66. M. Addinolli ; F. Roser; I. Barre, *Arch. Intern. Pharma*, (1978), 12, 193.
67. E. Fournequ, B. D. Deut, *Pharmaz. Gesell*, (1984), 6 ; 173.
68. Yves Benhamou ; Serge Perrot, Thérapeutique pratique, édition Méd – Line, (1996), 890 ;895.
69. R. C. Moreau, Cours de pharmacologie chimique, Centre de documentation universitaire, Parie, 34.
70. M. Chavanne ; G. J. Beaudoin ; A. Jullien ; E. Flamand, Chimie organique expérimentale, Modulo éditeur, 2^{ème} édition, (1987), 533 – 544 ; 621 – 623 ; 720-725.
71. L. Alinger ; P. Cava; R. Jonhson; A. Lebel ; L. Stevens, Chimie organique. Vol 2, Graw-Hill, Paris, (1983), 328; 329.
72. Andrew Norman Meldrum; Narhar Waman Hirve, Derivatives of salicylic acide, (1927), 95-101.
73. D. R. Browning ; F. Banyard; A. Horsfield; G. F. Lothian; E. F. Mooney; S. F. Dorr ; W. J. Price, Méthode spectroscopiques, Masson et C^{ie} éditeurs, (1974), 75.
74. B. S. Furniss ; A. J. Hannaford ; V. Rogers; P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, Vogel's textbook of practical organic chemistry, Longman Scientific and Technicalm 4th edition, (1978), 378; 379; 699 .
75. O. M. Abdel Hafez ; Kh. M. Ahmed; E.E. Haggag, Synthesis of some potentially Bioactive compounds from visnaginone, *Molecules*, (2001), 6, 396-405.