

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMMED SEDDIK BEN YEHIA - JIJEL
FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET INFORMATIQUE
DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIERE : Chimie

SPECIALITE : Chimie pharmaceutique

**Mémoire de fin des études
En vue de l'obtention du diplôme de Master**

Intitulé

Les dihydropyridines : un aperçu sur les propriétés pharmacologiques

Présenté par : **FEDSI**

Asma

KRIBEDJ

Khadidja

Soutenu le : **21/10/2020**

Devant le Jury composé de :

BOUDEBAZ	Khadidja	MCB	UMSBY	PRESIDENTE
TABTI	Naouel	MAA	UMSBY	EXAMINATRICE
KHELILI	Smail	Professeur	UMSBY	ENCADREUR

Année universitaire 2019/2020

Remerciements

*Avant toute chose, nous tenons à remercier Allah le tout puissant, de nous avoir donné la force, la patience et le courage pour réaliser ce travail. On exprime d'abord nos profonds remerciements à notre encadreur le Pr. **KHELILI Smail** pour l'honneur qu'il nous a fait de nous encadrer, pour son soutien, son bienveillante attention, ses bons conseils et pour ses qualités humaines. Pour tout cela nous tenons à lui exprimer toute notre gratitude.*

*Nous souhaitons également remercier les membres de jury Mme **BoudebazeKhadidja** qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être présidente de jury.*

*Et Mme **Nawel Tabtipour** l'importance qu'il a accordé à notre travail en acceptant d'être membre de ce jury et pour le temps qu'elle a consacré à examiner ce mémoire.*

*Nous adressons nos remerciements aux personnes qui nous ont aidé dans la réalisation de ce mémoire et spécialement **Katia Mohand Saidi**.*

Nos vifs remerciements et notre profonde reconnaissance vont à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire

Dédicace d'Asma

Je dédie ce modeste travail à ma famille et aux personnes les plus chères au monde mes parent ;

*A mon cher père **Housine***

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

*A ma très chère mère **Zahia***

Tu es l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Et Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver t'accorder santé, longue vie et bonheur.

*A mes sœurs: **Roukia ;Khadidja ;***

*A mes frères : **Mouhamed ; Amir***

A tous nos enseignants ;

*A mon binôme **Khadidja** pour tous les moments de joie et de peine qu'on a passé ensemble, et à sa famille.*

*A mes chères amies : **Ilhem ; Samira; Bouchra ; Hind ; Ferial ; Amal ; soumia ; Roumaisa; Mouna; safa ; Amira .***

*A tous les étudiants de ma promotion 2020 de Master en **chimie pharmaceutique**.
Enfin je dédie ce travail à moi-même*

Asma

Dédicace de Khadidja

Je dédie mon travail :

★ *A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même ... **ma très chère Mère.***

★ *A celui l'exemple du courage, du dévouement, de l'honnêteté, de la persévérance et du sacrifice ... **mon cher père.***

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui grâce à votre amour, À votre patience et vos innombrables sacrifices.

★ *A mon cher frère et mes chères sœurs : **Amine, Nessrine, Imen et Meriem.***

Je vous remercie vivement pour le soutien que vous m'avez apportée pendant toutes mes années d'études, je vous souhaite tout le bonheur du monde et la réussite dans vos vies personnelles et professionnelles.

★ *A ma belle-sœur **Houria** et beaux-frères : **Nassim, Fateh et Azedin***

★ *A mes neveux : **Adem, Hatem, Zakaria, Hachem** et ma chère nièce **Rahma.***

★ *A ma copine et binôme : **Asma***

★ *A tous mes collègues sans exception et amies :*

Merci pour votre soutien, votre amitié, vos encouragements....., à toute la promotion chimie pharmaceutique de l'année 2020 et à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin pour réaliser ce travail.

Khadidja

Liste des Abréviations

RMC : Réactions multi composants

°C: Degree Celsius

SR: slow release

ER: extended release

VDCC : canaux calciques voltage-dépendants

EC : Concentration inhibitrice

ERO : Espace Réactive d'Oxygène

P-gp : Glycoprotéine-p

LI : Liquide Ionique

Liste des figures

Figure I.1	Structure générale des 1,4-dihydropyridines.....	5
Figure I.2	Structure des dihydropyridines telle initialement proposée par Hantzsch : 2,4,6-triméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.....	5
Figure I.3	Structure réelle de la dihydropyridine : 2,4,6-triméthyl-1,4-dihydropyridine- 3,5-dicarboxylate de diéthyle.....	5
FigureII.1	Structure générale de dérivés de 1,4-DHPs présentant des propriétés vasodilatatrices.....	14
FigureII.2	Structure chimique de la nifédipine.....	14
FigureII.3	Structure chimique de l'isradipine.....	15
FigureII.4	Structure chimique de l'amlodipine.....	16
FigureII.5	Structure chimique de l'ercanidipine.....	16
FigureII.6	Structure générale des dérivés 1,4-DHPs testé comme vasodilatateur.....	17
FigureII.7	Structures chimiques de 2,6-diméthyl-3, 5-dibutyloxycarbonyl 1,4dihydropyridines et de 2,6-dimethyl-3,5 dialkoxycarbonyl1,4dihydropyridines.....	18
Figure II.8	Sélection de molécules hybrides multipotentes, Basé sur la juxtaposition d'un AChEI et d'un 1,4-DHP, comme Tacrine et Nimodipine.....	18
Figure II.9	Structures chimiques des dérivés 1,4-DHP synthétisées parAndreaniet son équipe.....	19
Figure II.10	Structures chimiques des dérivés 1,4-DHP synthétisées parF. Shekari et al...20	20
FigureII.11	Structures chimiques de dérivés de la 1,4-DHP synthétisées par A.M. Vijesh et al et dotés de propriétés antimicrobiennes.....	20
FigureII.12	Structures chimiques de dérivés 1,4-DHP synthétisés par Rajesh et al. Et dotés de propriétésantifongiques.....	21

Liste des schémas

Schéma I.1	Réaction de Laurent et Gerhardt.....	2
Schéma I.2	Réaction de Strecker.....	2
Schéma I.3	Réaction de Hantzsch.....	3
Schéma I.4	Réaction de Biginelli.....	3
Schéma I.5	Réaction de Mannich.....	3
Schéma I.6	Réaction de Passerini.....	4
Schéma I.7	Réaction d'Ugi.....	4
Schéma I.8	Mécanisme de la réaction de Hantzsch.....	6
Schéma I.9	Synthèse des polyhydroquinoléines par la réaction de Hantzsch catalysée par le CAN à température ambiante.....	7
Schéma I.10	Réaction de Hantzsch catalysée par le saccharinate de 1-n-butyl ₃ méthylimidazolium (BMImSac).....	8
Schéma I.11	Réaction de Hantzsch catalysée par l'iode moléculaire à température ambiante.....	9
Schéma I.12	Réaction de Hantzsch catalysée par le CBSA à 100°C en absence de solvant..	9
Schéma I.13	Réaction de Hantzsch réalisée sous micro-ondes.....	10
Schéma I.14	Réaction de Hantzsch catalysée par le FeCl ₃	10
Schéma I.15	Réduction de groupe nitro de 1,4-DHP par SnCl ₂	11
Schéma I.16	Réaction de N-alkylation d'une 1,4-dihydropyridine.....	11

Table des Matières

Remerciements

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des schémas

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Chapitre I

I.1	Introduction	2
I.2	Historique des réactions multi-composant	2
I.2.1	Réaction de Laurent et Gerhardt	2
I.2.2	Réaction de Strecker.....	2
I.2.3	Réaction de Hantzsch	3
I.2.4	Réaction de Biginelli	3
I.2.5	Réaction de Mannich.....	3
I.2.6	Réaction de Passerini	4
I.2.7	Réaction d'Ugi	4
I.3	Etude de la réaction de Hantzsch.....	4
I.3.1	Structure des 1,4-dihydropyridines	4
I.3.2	Variation des réactifs.....	5
I.3.2.1	Aldéhydes	6
I.3.2.2	Composés à méthylène activé.....	6
I.3.2.3	L'ammoniac et ses dérivés	6
I.3.3	La synthèse originelle de Hantzsch.....	6
I.4	Autres méthodes de synthèse améliorées	7
I.4.1	Utilisation des acides de Lewis	7
I.4.2	Utilisation des liquides ioniques	8
I.4.3	Utilisation de l'iode moléculaire	8
I.4.4	Utilisation des supports solides	9
I.4.5	Utilisations des micro-ondes	10
I.5	Réactivité des 1,4-DHPs.....	10
I.5.1	Réaction d'oxydation	10

Table des matières

I.5.2	Réaction de réduction.....	11
I.5.3	Réaction de N-alkylation ou de N-acylation (substitution nucléophile).....	11
I.6	Conclusion.....	12
Chapitre II		
II.1	Introduction	13
II.2	Activité de Blocage des canaux calciques.....	13
II.3	Activités antihypertensive	14
II.4	Activité antioxydante.....	17
II.5	Activité anti Alzheimer	18
II.6	Activité antiarythmique	19
II.7	Activité anticancéreuse.....	19
II.8	Activité antimicrobienne et antifongique	20
II.9	Conclusion.....	21
Conclusion Générale.....		23
Références Bibliographiques		
Résumé		

Introduction générale

Le développement de nouveaux procédés propres et efficaces pour la préparation de systèmes hétérocycliques élaborés est actuellement un axe de recherche important en chimie organique et pharmaceutique. Les réactions à composants multiples ou multi composants (RMC), sont particulièrement prisées car elles minimisent la production de sous-produits indésirables tout en maximisant l'efficacité synthétique et la diversité structurale des produits obtenus. Ces réactions ont de plus en plus d'importance dans la synthèse organique et dans les efforts consacrés à la découverte de nouveaux médicaments. ^[1]

La réaction de Hantzsch, l'une des méthodes les plus utilisées pour la préparation des 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs), est la RMC la plus ancienne et la plus connue en raison du profil pharmaceutique très important des produits de Hantzsch, (1,4-DHPs). ^[2,3]

Les 1, 4-DHP sont des précurseurs importants en raison de leurs activités pharmacologiques et biologiques. En outre, une grande attention a été portée à la synthèse de dérivés de la dihydropyridine en raison de leur formidable application dans divers domaines de recherches, les sciences biologiques en générale et la chimie médicinale en particulier. ^[4]

Dans cette optique, un aperçu bibliographique sur les différentes propriétés pharmacologiques est élaboré et organisé comme suite :

Le présent travail est introduit par une introduction générale mettant en relief l'importance des 1,4-DHPs. La suite du mémoire est constituée de deux chapitres : le premier chapitre couvre les différentes méthodes de synthèse des DHPs, tandis que le second traite les différentes propriétés pharmacologiques et l'intérêt thérapeutique de ces composés.

I.1. Introduction

Les réactions multi-composantes (RMCs) constituent une véritable alternative, notamment en chimie combinatoire pour la conception de bibliothèques de molécules. Une nouvelle avancée majeure est faite dans ce domaine en 1882, année où Hantzsch décrit pour la première fois la synthèse multi composants d'hétérocycles, des 1,4-dihydropyridines.^[5]

Les 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs) font partie des composés hétérocycliques mono-azotés biologiquement actifs. Ils sont également considérés comme des matières premières clés pour synthétiser de nouvelles molécules d'intérêt biologique.^[6]

I.2. Historique des réactions multi-composant

Les réactions à plusieurs composants (MCR) sont définies comme des réactions dans lesquelles trois réactifs ou plus se combinent pour générer efficacement un produit majoritaire dans un seul réacteur.^[7]

I.2.1. Réaction de Laurent et Gerhardt

La première réaction multi-composants est attribuée à Laurent et Gerhardt par référence à la synthèse du benzoylazotide en 1838, via la condensation de l'ammoniac et de l'acide cyanhydrique sur le benzaldéhyde.^[8]

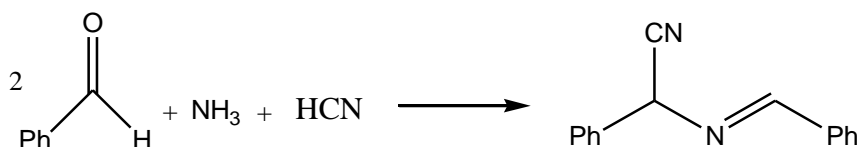


Schéma I.1 : Réaction de Laurent et Gerhardt.

I.2.2. Réaction de Strecker

La chimie des réactions multi-composantes a réellement débuté douze ans plus tard (1850) quand Strecker a réalisé la synthèse des α -aminoacides à partir un α -aminonitrile, par condensation de l'ammoniac et de l'acide cyanhydrique sur un aldéhyde, suivie d'une hydrolyse acide.^[9]

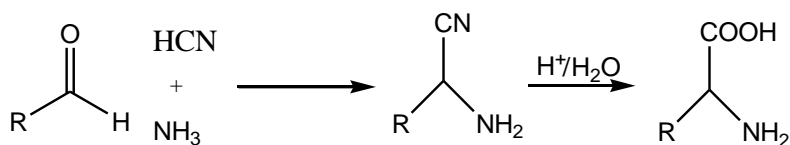


Schéma I.2 : Réaction de Strecker.

I.2.3. Réaction de Hantzsch

La première réaction pour accéder à des composés hétérocycliques a été développée en 1882 par Hantzsch lors de la synthèse de dihydropyridines, en faisant réagir l'ammoniac sur divers aldéhydes en présence de deux équivalents de β -cétoesters. ^[10]

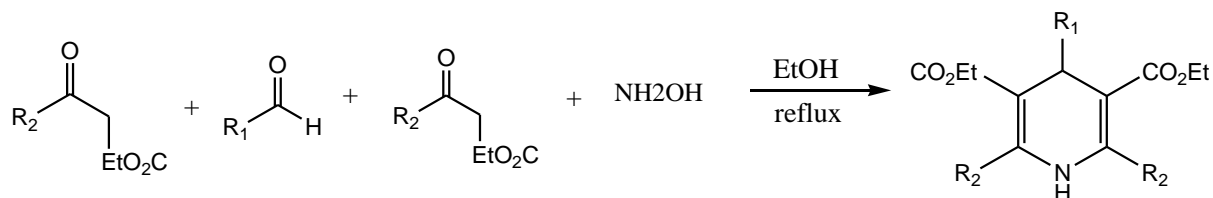


Schéma I.3 : Réaction de Hantzsch.

I.2.4. Réaction de Biginelli

Quelques années plus tard, Biginelli présenta en 1891 la synthèse de dihydropyrimidinones symétrique à partir d'un aldéhyde aromatique tel que le benzaldéhyde, de l'urée et d'ester d'acéto-acide en milieu acide. ^[11]

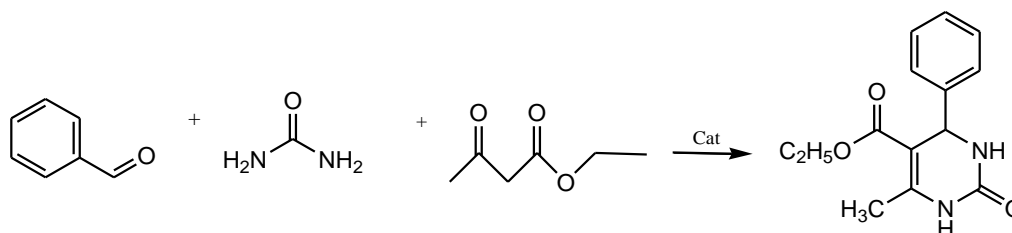


Schéma I.4 : Réaction de Biginelli.

I.2.5. Réaction de Mannich

En 1912, Mannich publia la formation de β -aminocétone en faisant réagir le formaldéhyde, une amine primaire et un composé carbonyle énolisable. ^[12]

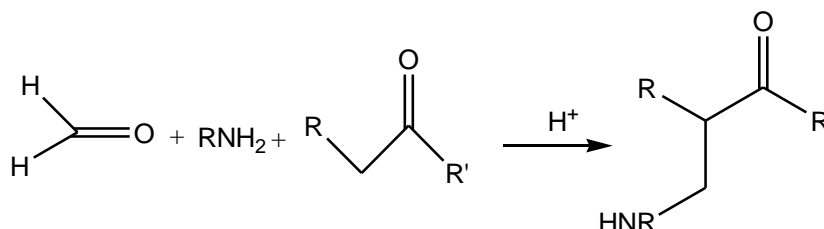


Schéma I.5 : Réaction de Mannich.

I.2.6. Réaction de Passerini

La première réaction à composant multiples concernant l'isonitrile fut découverte en 1921 par Passerini. Des α -acyloxcaboxamides ont été obtenus par réaction entre un acide carboxylique, un composé carbonylé et un isonitrile. ^[13]

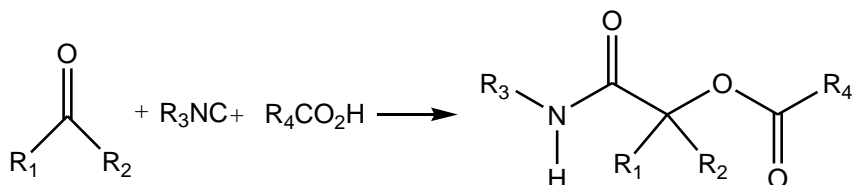


Schéma I.6 : Réaction de Passerini.

I.2.7. Réaction d'Ugi

En 1959, Ugi mit au point une variante de la réaction de Passerini à quatre composants mettant en jeu une amine primaire, un composé carbonylé, un acide carboxylique et un isonitrile pour former des α -acylaminoamides. ^[14]

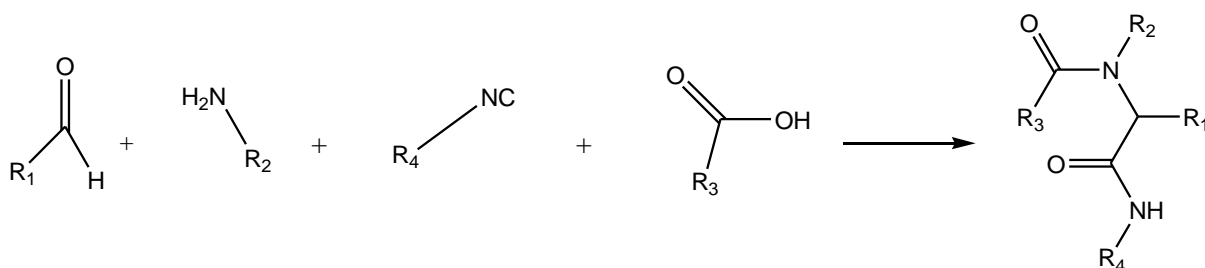


Schéma I.7: Réaction d'Ugi.

I.3. Etude de la réaction de Hantzsch

I.3.1. Structure des 1,4-dihydropyridines

La dihydropyridine (DHP) présente une unité structurale appartenant à la famille des hétérocycles mono-azotés à six chaînons. Cette substance synthétique a trouvé de larges applications dans divers domaines de la médecine, la biologie, la pharmacie et autres. ^[15]

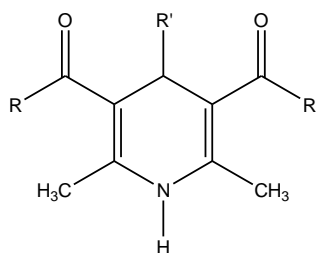


Figure I.1: Structure générale des 1,4-dihydropyridines.

La structure originale des dihydropyridines a été attribuée par Hantzsch comme c'est montré dans la figure I.2 dont le nom est 2,4,6-triméthyl-2,3-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle puis elle a été remplacée par la structure de la figure I.3 nommée 2,4,6-triméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

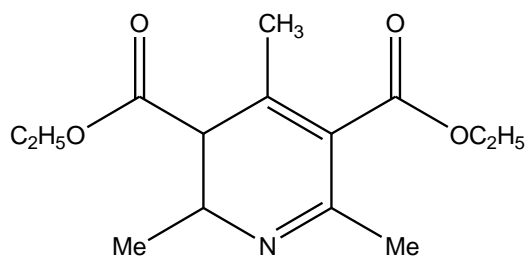


Figure I.2. Structure des dihydropyridines telle qu'initialement proposée par Hantzsch : 2,4,6-triméthyl-2,3-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

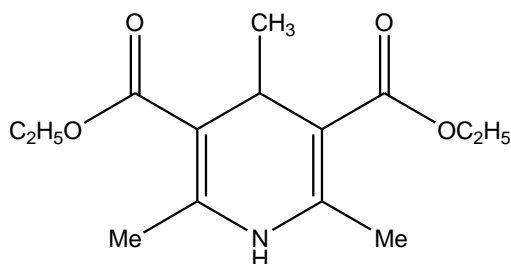


Figure I.3. Structure réelle de la dihydropyridine : 2,4,6-triméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

I.3.2. Variation des réactifs

Trois bibliothèques de réactifs de départ ont contribué dans l'élargissement de la synthèse des DHPs : les aldéhydes, les composés à méthylène activé et l'ammoniac et ses dérivés.^[16]

I.3.2.1. Aldéhydes

Tous les types d'aldéhydes classiques (aliphatiques, aromatiques, spiroaldéhydes et une variété d'aldéhydes hétérocycliques) ont été utilisés dans cette réaction à la place de l'acétaldéhyde, le formaldéhyde qui ont été utilisés à l'origine.^[17]

I.3.2.2. Composés à méthylène activé

Les 1,3-dicétones sont utilisées à la place de l'acétoacétate d'éthyle. Ainsi, on obtient souvent les bases symétriques de Hantzsch.^[18] Cependant, l'aminocrotonate et l'énamino cétone, ont été utilisées pour obtenir des produits de Hantzsch dissymétriques.^[19]

I.3.2.3. L'ammoniac et ses dérivés

L'ammoniac et l'acétate d'ammonium sont les plus utilisés dans la synthèse de Hantzsch des DHPs néanmoins. D'autres composés ont également été utilisés tels que l'urée, les amines primaires, et le nitrate d'ammonium.^[20-21]

I.3.3. La synthèse originelle de Hantzsch

Les 1,4-dihydropyridines furent synthétisées pour la première fois par Arthur Hantzsch 1882^[22], par cyclo condensation de deux équivalents d'acétoacétate d'éthyle, d'un équivalent d'acétaldéhyde et d'un équivalent d'ammoniaque, au reflux de l'éthanol.^[10]

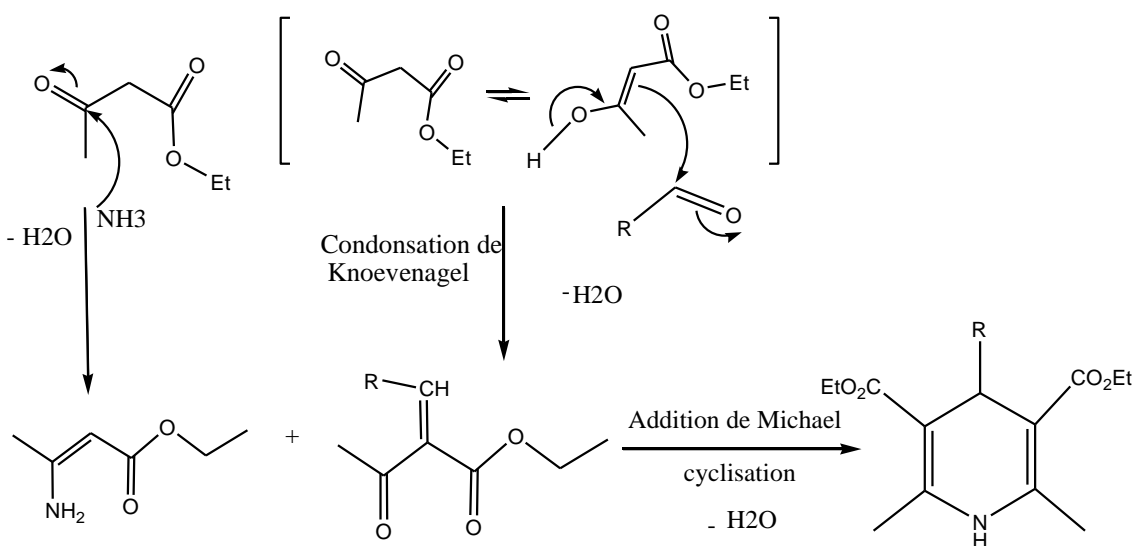


Schéma I.8 : Mécanisme de la réaction de Hantzsch.

I.4. Autres méthodes de synthèse améliorées

La synthèse de 1,4-dihydropyridines par de nombreuses méthodes classiques impliquent de longs temps de réaction et conduisent généralement à de faibles rendements.^[23] Par conséquent, pour améliorer les conditions de réaction, des nouvelles méthodes ont été développées.^[24]

I.4.1. Utilisation des acides de Lewis

Parmi les variantes de la réaction de Hantzsch, l'utilisation des acides de Lewis comme catalyseurs a conduit à l'augmentation considérable des rendements sur un grand nombre d'aldéhydes moins réactifs sous les conditions de la réaction de Hantzsch originale. Plusieurs acides de Lewis ont été utilisés avec succès parmi lesquels on peut citer : le chlorure de zinc ($ZnCl_2$), trifluoroacétate de fer $[Fe(CF_3CO_2)_3]$ et le sulfate de trisulfate de fer $[Fe(CF_3SO_3)_3]$, et le nitrate d'ammonium cérique (CAN).^[25]

Le CAN est un catalyseur très efficace pour la préparation de divers systèmes hétérocycliques. S. Ko et coll. ont ainsi décrit une réaction modèle faisant intervenir le benzaldéhyde, la 1,3-cyclohexanedione et l'acétoacétate d'éthyle en présence d'acétate d'ammonium. La réaction a été effectuée en présence de 5 mol% de CAN et a conduit à la polyhydroquinoléine attendue avec un rendement de 98%. L'optimisation des conditions réactionnelles a montré que l'augmentation de la quantité catalytique a permis la diminution du temps de réaction tout en conduisant à une chute considérable du rendement (35%). Ceci s'explique probablement par la formation de sels de pyridinium due à l'oxydation progressive de la 1,4-dihydropyridine par le CAN en excès.^[26] En effet, les 1,4-dihydropyridines sont sensibles à l'oxydation en pyridines correspondantes.

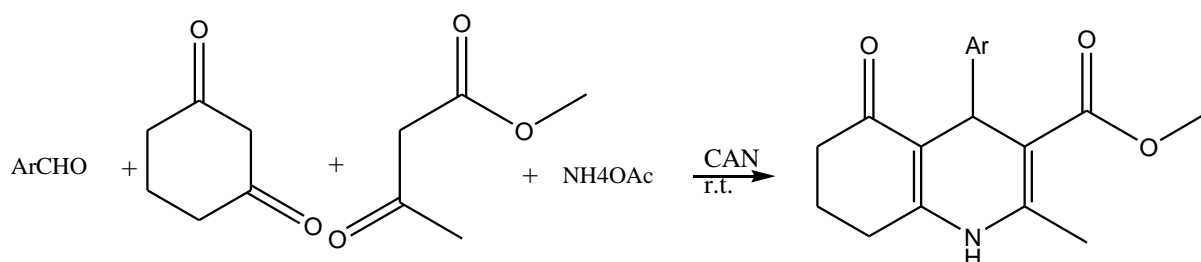


Schéma I.9. Synthèse des polyhydroquinoléines par la réaction de Hantzsch catalysée par le CAN à température ambiante.

I.4.2. Utilisation des liquides ioniques

Ces dernières années, les liquides ioniques (LI) ont attiré une attention considérable en raison de leurs propriétés uniques, notamment leur coût faible, facilité de préparation, le respect relatif de l'environnement, leur faible toxicité, leur faible volatilité, leur simplicité de manipulation, leur ininflammabilité, leur recyclabilité, leur sélectivité élevée et leur capacité de dissoudre une large gamme de types de produits. De plus, des liquides ioniques sont utilisés comme catalyseur et milieu dans des réactions à composants multiples tels que l'acide sulfonique lié à la triéthylamine ($[\text{Et}_3\text{N}, \text{SO}_3\text{H}]\text{Cl}$), [6].

Selon la méthode de Hantzsch, L. Ming et al. ont rapporté l'emploi des liquides ioniques dans la synthèse des 1,4-dihydropyridines. Dans la condensation entre des aldéhydes, des composés dicarboxylés et l'urée à 100°C , la présence de 5 mol% du le saccharinate de 1-n-butyl-3-méthylimidazolium permet de catalyser à la fois la formation des DHPs et celle des 3,4-DHPMs correspondantes (Schéma I.10). [27]

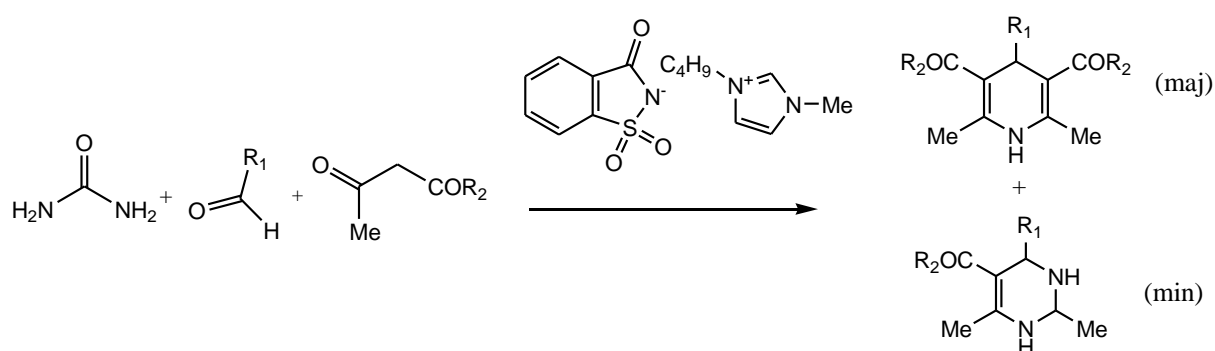


Schéma I.10. Réaction de Hantzsch catalysée par le saccharinate de 1-n-butyl-3-méthylimidazolium (BMImSac).

I.4.3. Utilisation de l'iode moléculaire

L'iode moléculaire a également reçu une attention considérable comme un catalyseur peu coûteux, facilement disponible pour plusieurs transformations organiques afin de donner les produits correspondants avec de très bons rendements et une haute sélectivité. En raison des nombreux avantages associés à cet élément, l'iode a été étudié comme un puissant catalyseur pour plusieurs transformations biologiques.

Shengkai et al. ont exploré l'activité catalytique de l'iode dans la synthèse des 1,4-DHPs en utilisant comme quantité catalytique (15 mol%) dans la condensation du benzaldéhyde, 1,3-cyclohexanedione, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'acétate d'ammonium avec quelques

gouttes d'éthanol à température ambiante (schéma I.11). Les rendements des produits obtenus varient entre 85 et 99%.^[28]

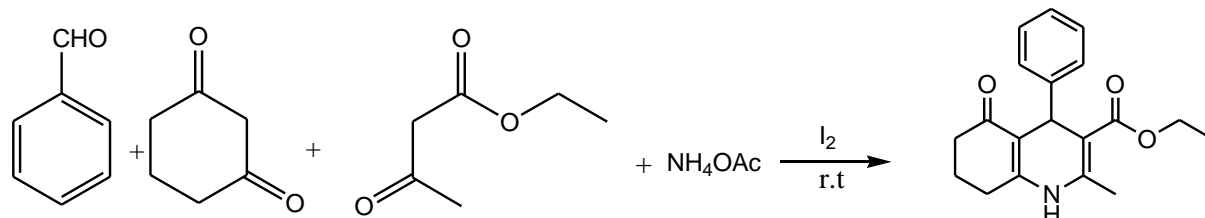


Schéma I.11. Réaction de Hantzsch catalysée par l'iode moléculaire à température ambiante.

I.4.4. Utilisation des supports solides

Les réactifs sur supports solides ont connu une grande importance en synthèse organique pour leur facilité de manipulation, des temps de réactions courts, une grande sélectivité et la grande facilité de récupération du catalyseur. L'utilisation d'un acide solide comme catalyseur a plusieurs avantages tels que la facilité dans la séparation des produits, le recyclage du catalyseur et l'acceptabilité environnementale par rapport à un catalyseur acide liquide.^[29] Le catalyseur acide solide à base de carbone présente de nombreux avantages : il est insoluble dans les solvants organiques et provoque une faible corrosion. Les produits peuvent être facilement séparés du mélange réactionnel (par simple filtration) et le catalyseur peut être récupéré sans la perte de son activité.

Abolghasem Devoodnia et son équipe ont réalisé une condensation d'un aldéhyde aromatique, l'acétate d'ammonium ou une amine aromatique et la dimédone en présence d'une quantité catalytique de CBSA (carbone-based solid acid) (schéma I.12).^[30]

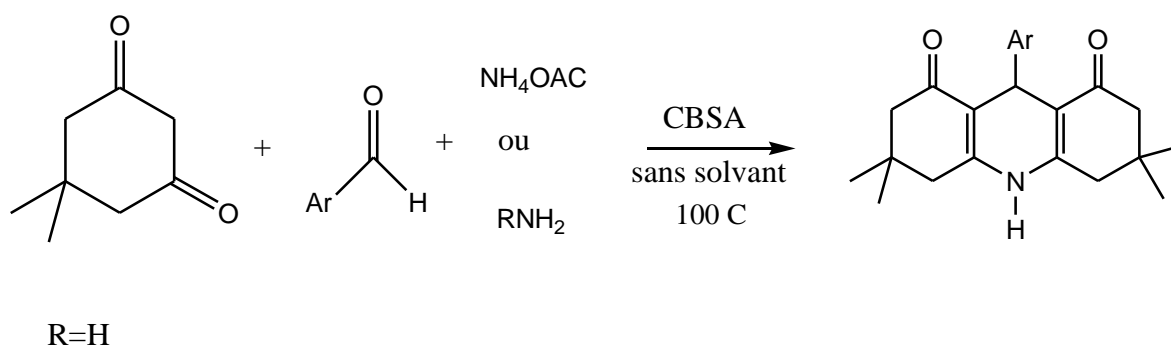


Schéma I.12. Réaction de Hantzsch catalysée par le CBSA à 100°C en absence de solvant.

I.4.5. Utilisations des micro-ondes

Ces dernières années une attention particulière a été portée sur la chimie assistée par les micro-ondes, où diverses réactions de chimie organique ont été réalisées sous ces conditions.^[31]

Saeed Balalaie et coll. ont développé une méthode propre et respectueuse de l'environnement pour la préparation de 4-aryl-1,4-dihydropyridine-N-substituées par la réaction des dérivés du benzaldéhyde, l'alkyl propiolate et l'amine primaire, en présence de 2g de gel de silice, sous de micro-ondes (schéma I.13). L'absence du solvant dans le milieu réactionnel, l'emploi d'un catalyseur solide réutilisable, la facilité de mise en œuvre, les excellents rendements et les temps de réaction courts sont les avantages de cette méthode.^[32]

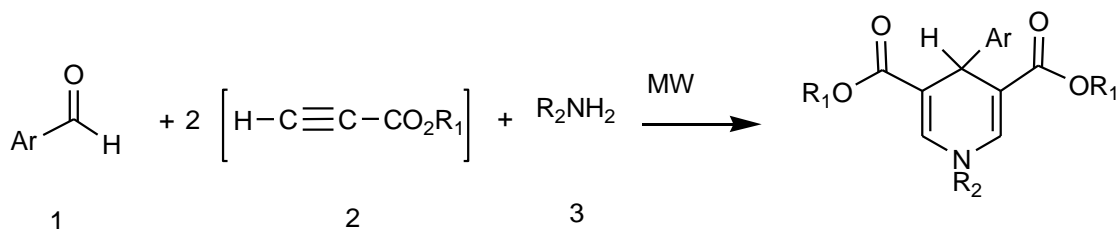


Schéma I.13. Réaction de Hantzsch réalisée sous micro-ondes.

I.5. Réactivité des 1,4-DHPs

I.5.1. Réaction d'oxydation

L'oxydation des 1,4-DHPs est une ancienne réaction en chimie organique général.^[33] L'oxydation des 1,4-dihydropyridines a été réalisée par des réactifs organiques ou inorganiques ; les métaux de transition sous formes d'oxydes ou de sels sont souvent utilisés tel que : KMnO₄, MnO₂, CrO₃, Cu(NO₃)₂, Bi(NO₃)₃, Co(OAc)₂ et le FeCl₃. Bien que d'autres oxydants ont été employés comme le chloroanil, le tétrachlorométhane, le nitrozobenzène, le HNO₃, et le SeO₂.^[34]

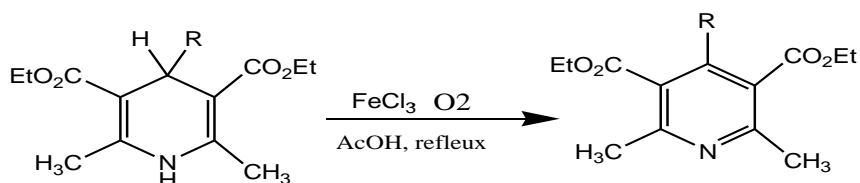


Schéma I.14. Réaction de Hantzsch catalysée par le FeCl₃.

I.5.2. Réaction de réduction

Les dihydropyridines, analogues du co-enzyme NADH, ont été établies comme des agents de réduction pour plusieurs fonctions insaturées (carbonyle, oléfine, imine...) L'unité dihydropyridine a été largement utilisée comme source d'hydrures pour l'amination réductive, et elle a été connue pour effectuer beaucoup de bio-réductions en transférant un ion hydrure ou un électron au substrat candidat à la réduction. [35,36]

Rajesh H et al. On constaté que l'action de le chlorure d'étain(II) SnCl_2 dans l'acétate d'éthyle à 40°C Conduit à la réaction de groupe nitro sur le carbone C4 du phényle. [37]

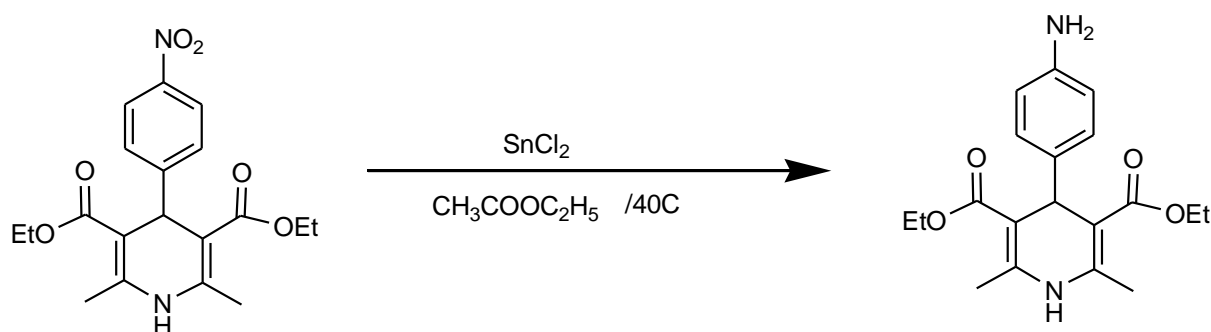


Schéma I.15. Réduction de groupe nitro de 1,4-DHP par SnCl_2 .

I.5.3. Réaction de N-alkylation ou de N-acylation (substitution nucléophile)

Le noyau 1,4-dihydropyridine montre une acidité très faible, ce qui nécessite la présence d'un milieu basique pour rompre la liaison N-H, et conduit à la formation de produits N-alkylés ou N-acylés (schéma I.16). [22]

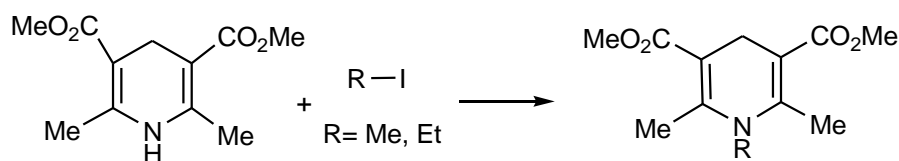


Schéma I.16. Réaction de N-alkylation d'une 1,4-dihydropyridine.

1.6. Conclusion

Ce chapitre présente un rappel bibliographique contenant une citation des différentes réactions multi composants, en particulier la réaction de Hantzsch, ainsi que quelques méthodes de synthèse des composés 1,4 DHPs les plus significatives, rapportées dans la littérature. La réactivité des composés 1,4 DHPs tel que : l'oxydation, réduction et substitution électrophile a été également discutée.

Ce chapitre met en relief l'importance des 1,4-dihydropyridines pour la synthèse organique, en particulier pour l'élaboration de nouvelles structures potentiellement bioactives.

II.1. Introduction

La 1,4-dihydropyridine (1,4-DHP) de Hantzsch est une substance synthétique qui a trouvé des applications dans divers domaines notamment en biologie et en médecine.

Après la synthèse d'A. Hantzsch, les études pharmacologiques ont montré que la dihydropyridine et ses dérivés possèdent le pouvoir de contrôler l'influx du calcium aux cellules, ce qui a mené à les utiliser dans le traitement de l'hypertension artérielle. Récemment, d'autres activités pharmacologiques des DHPs ont été prouvées, et sont étudiés comme anti-inflammatoires, antimicrobiens, antioxydants, anticancéreux...etc.^[39]

II.2. Activité de Blocage des canaux calciques

Les bloqueurs des canaux calciques (inhibiteurs calciques ou antagonistes du calcium) sont des molécules synthétiques. Ils agissent au niveau des canaux calciques voltage-dépendants en freinant l'entrée normale des ions calcium au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires et striées cardiaques.^[40]

Les 1,4-dihydropyridines sont les inhibiteurs calciques les plus puissants, largement utilisés en pratique clinique pour leur activité vasodilatatrice. Ils sont indiqués dans le traitement de troubles cardiaques divers tels que l'angine de poitrine, les arythmies et l'hypertension artérielle (entraînent une vasodilatation diminuant la résistance périphérique et donc une baisse de la pression artérielle).^[41]

L'équipe présentée par F. Hadizade, a développé une nouvelle série de dérivés de 1,4-dihydropyridine (Figure II.1) contiennent un groupement diéthyle et diphényle en C3 et C5 et (4-X -benzyl) thioimidazolyl au niveau du C4 sont plus actifs que la Amlodipine, il a été conclu que l'augmentation de la chaîne alkyle d'ester en position C3 et C5 avec plus de deux groupements alkyles diminue l'activité vasodilatatrice.^[42]

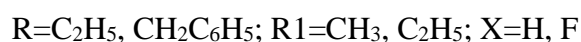
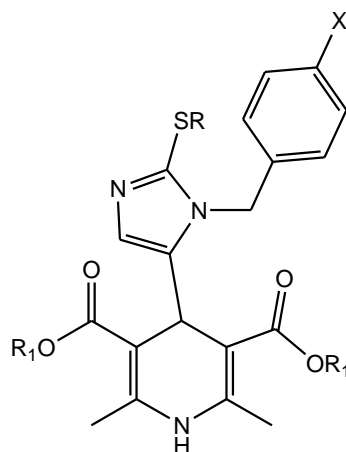


Figure II.1 : Structure générale de dérivés de 1,4-DHPs présentant des propriétés vasodilatatrices.

II.3. Activités antihypertensive

Introduites en thérapeutique cardiovasculaire il y a maintenant plus de 30 ans, les dihydropyridines restent les médicaments les plus prescrits de la famille des inhibiteurs calciques dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Avec le recul de l'histoire, on peut aujourd'hui considérer qu'à côté de la nifédipine (figure II.2), de nombreuses molécules telles que la nicardipine, la féléodipine, l'isradipine ont constitué la première génération des dihydropyridines. Ces substances ont démontré une efficacité incontestable pour leur pouvoir d'abaisser la pression artérielle, mais ayant une cinétique d'action trop rapide elles étaient source d'effets secondaires qu'il a fallu rapidement corriger. Ainsi, la vasodilatation induite par les dihydropyridines de première génération était-elle étroitement corrélée à une absorption très rapide, une faible liaison tissulaire et une courte demi-vie plasmatique. Leur effet vasodilatateur était donc trop rapide et éphémère.^[43]

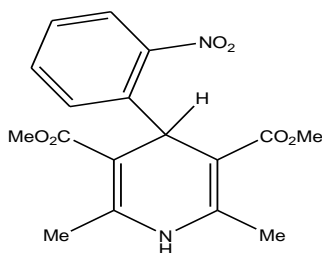


Figure II.2 : structure chimique de la nifédipine.

La recherche pharmaceutique a permis de résoudre assez facilement certains des problèmes liés à la pharmacocinétique des dihydropyridines de première génération. En effet, par des modifications galéniques appropriées on a pu assister à l'avènement de formes à libération prolongée des molécules de première génération. Ainsi, la nifédipine GITS (gastro-intestinal thérapeutique système), l'isradipine SR (slow release) et la félodipine ER (extended release) demeurent les principaux représentants des dihydropyridines de deuxième génération (figure II.3).^[6] Cependant, ils présentent encore des inconvénients : leur biodisponibilité reste faible ; leur effet sur la pression pendant les 24 h est très fluctuant ; une perte d'efficacité est observée à moyen terme ; ils activent de façon intermittente le système nerveux autonome.^[44]

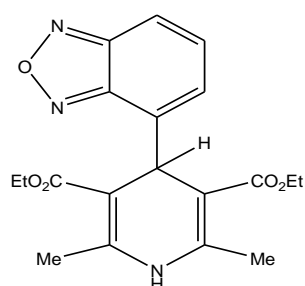


Figure II.3 : structure chimique de l'isradipine.

Pour améliorer le profil de tolérance des dihydropyridines classiques de première (nifédipine) et deuxième génération (amlodipine, formes retards de la nifédipine), une troisième génération d'antagonistes du calcium a été développée avec des propriétés particulières qui leur permettent de maintenir leur efficacité antihypertensive tout en améliorant leur profil de tolérance. Parmi ces nouveaux composés on trouve la lacidipine, la manidipine et la lercanidipine.^[45]

Les antagonistes calciques de troisième génération (amlodipine, lacidipine) sont caractérisés par une affinité hautement spécifique pour le site de liaison au canal calcique et une longue durée d'action soit en raison d'une demi-vie très longue (5 h pour l'amlodipine, figure II.4), soit en raison d'une mise en réserve au sein de la membrane cellulaire (Iacidipine). Ils entraînent une diminution progressive de la pression et un effet prolongé sur 24 h.^[44]

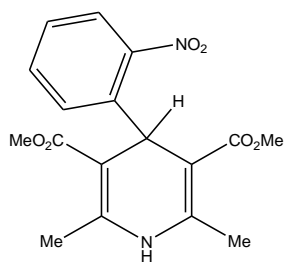


Figure II.4 : structure chimique de l'amlodipine.

Contrairement aux dihydropyridines de deuxième et de troisième génération qui sont caractérisées par une longue demi-vie plasmatique, les dihydropyridines de quatrième génération (lercanidipine, lacidipine) sont caractérisées par une demi-vie plasmatique brève (environ 8 heures pour la lercanidipine, figure II.5) mais une demi-vie tissulaire au contraire très longue. Ainsi, l'effet vasodilatateur de ces molécules atteint son maximum au bout de 4–5 heures et dure de 10h (lacidipine) à 24h (lercanidipine) avec un rapport pic/vallée dépassant les 80 %, témoignant respectivement de la progressivité, de la durabilité et de l'uniformité de l'action de ces dihydropyridines.^[45]

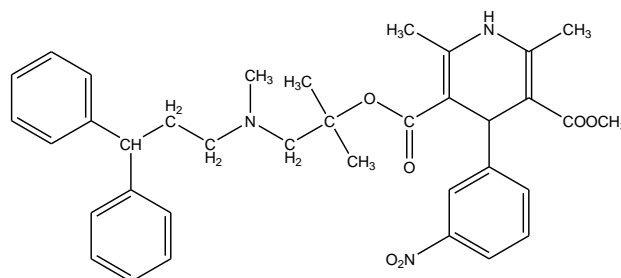


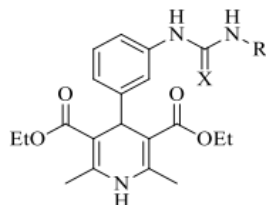
Figure II.5 : structure chimique de la lercanidipine.

Le groupe algérien SMM et al, de l'université Mohamed Seddik ben Yehia ont opté pour la synthèse de nouvelles molécules de 1-4-DHPs .

Le docteur Stiti et ses collaborateurs ont pu synthétiser ses nouvelles dihydropyridines via des composés : sulfonyle, thio urée, et urée ; les composés synthétisés ont été par la suite testés sur des segments de l'aorte des rats en mesurant la contraction isométrique résiduelle dans le but d'évaluer leur capacité à relâcher les fibres musculaires (la cible) les résultats ont montré que :

une très bonne activité vasodilatatrice (figure II.6). Le composé **3q** présentait une activité vasodilatatrice très forte ($EC_{50} = 1,17 \pm 0,18 \mu M$), mais moins puissante que celle de la nifédipine. Les dérivés thiourée **3p** ($EC_{50} = 6,07 \pm 2,0 \mu M$) et **3t** ($EC_{50} = 11,51 \pm 1,7 \mu M$)

montrent un effet myorelaxant plus puissant que leur urées correspondante, **3i** ($EC_{50} = 23,29 \pm 4,4 \mu\text{M}$) et **3l** ($EC_{50} = 15,33 \pm 2,9 \mu\text{M}$).^[41]



3q: X=S, R= p-CH₃-C₆H₄ 3p: X=S, R= p-NO₂-C₆H₄ 3t: X=S, R=p-OCH₃-C₆H₄

3l: X=O, R=p-OCH₃-C₆H₄ 3i: X=O, R= p-NO₂-C₆H₄

Figure II.6 : Structure générale des dérivés 1,4-DHPs portant des restes urée et thiourée, testés comme vasodilatateurs.

II.4. Activité antioxydante

Un antioxydant par définition est une substance que, lorsqu'il est présent à de faibles concentrations par rapport à ceux d'un substrat oxydable, retarde ou empêche considérablement l'oxydation de celui-ci.^[46] Les antioxydants peuvent fonctionner pour empêcher la formation ou pour détoxifier les radicaux libres, pour éliminer les ERO (Espace Réactive d'Oxygène) ou leurs précurseurs.^[47]

L'activité antioxydante de 1,4-DHP a été étudiée et rapportée à travers l'évaluation d'une série de 2,6-diméthyl-3,5-dialkoxycarbonyl-1,4-dihydropyridines possédant des chaînes alkylées de différentes longueurs variant de CH₃ jusqu'à C₁₆H₃₃ dans la partie ester. Les composés 2,6-diméthyl-3,5-diéthylloxycarbonyl-1,4-dihydropyridine et 2,6-diméthyl-3,5-dibutylloxycarbonyl-1,4-dihydropyridine (figure II.7). présentent une activité puissante en comparaison avec l'activité antioxydante du Trolox et du Probucol.^[48]

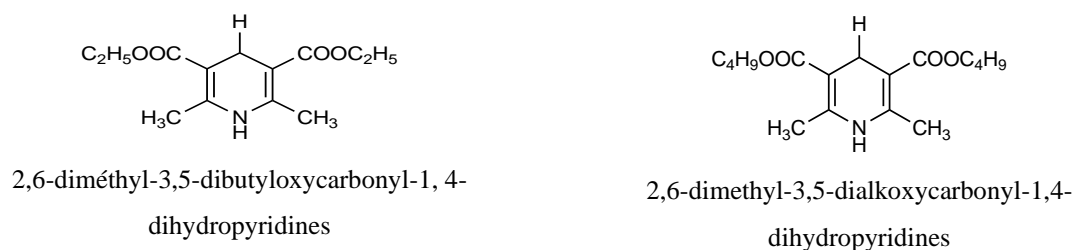


Figure II.7: structures chimiques de 2,6-diméthyl-3, 5-dibutyloxycarbonyl-1,4-dihydropyridines et de 2,6-diméthyl-3,5-dialkoxycarbonyl-1,4-dihydropyridines.

II.5. Activité anti Alzheimer

J. Marco-Contelles et son équipe ont développé une nouvelle approche pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. C'est une maladie caractérisée par une perte neuronale prédominante dans le cortex temporal et dans l'hippocampe (zone mémoire du cerveau) entraînant des troubles de la mémoire, du langage, de la reconnaissance et des activités gestuelles. L'un des moyens de traiter cette maladie est d'augmenter l'activité du système cholinergique en évitant la dégradation de l'acétylcholine et en bloquant l'acétylcholinestérase (AChE). Cette équipe a réalisé la synthèse et l'étude pharmacologique des molécules hybrides à potentiel multiple, composées de la combinaison de la Nimodipine (figure II.8). un bloquant sélectif des canaux calciques voltage-dépendants (VDCC), et de la Tacrine, un médicament utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (figure II.8). Ces molécules hybrides (Tacripynes) montrent un excellent profil neuroprotecteur et un effet modéré de bloqueur des canaux calciques. De ce fait, elles sont considérées comme de nouveaux médicaments potentiels dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.^[49]

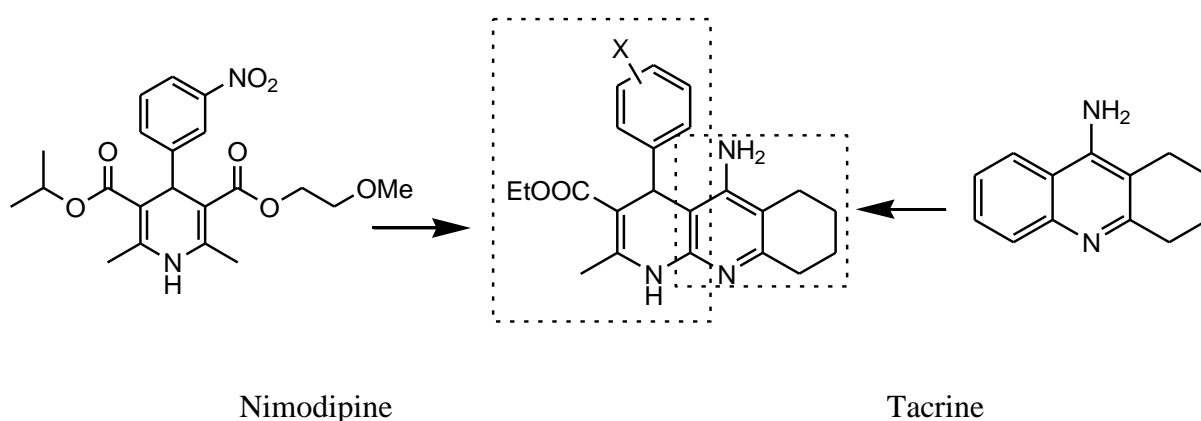


Figure II.8. Sélection de molécules hybrides multipotentes, Basé sur la juxtaposition d'un AChEI et d'un 1,4-DHP, comme Tacrine et Nimodipine.

II.6. Activité antiarythmique

L'équipe d'Andreani a mis en évidence la possibilité d'aboutir à des agents inotropes en insérant un motif dihydropyridine sur un système bicyclique imidazole-thiazole (figure II.9). En mimant la structure de la nifédipine, l'équipe a pu obtenir quelques composés à activité antiarythmique.^[50]

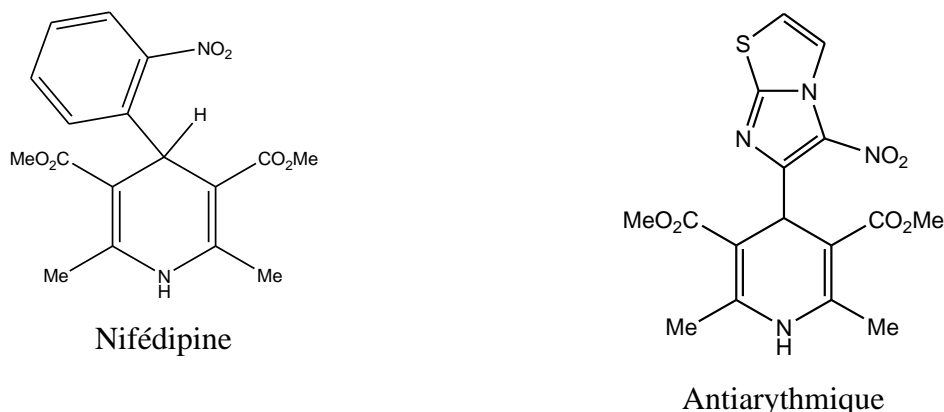
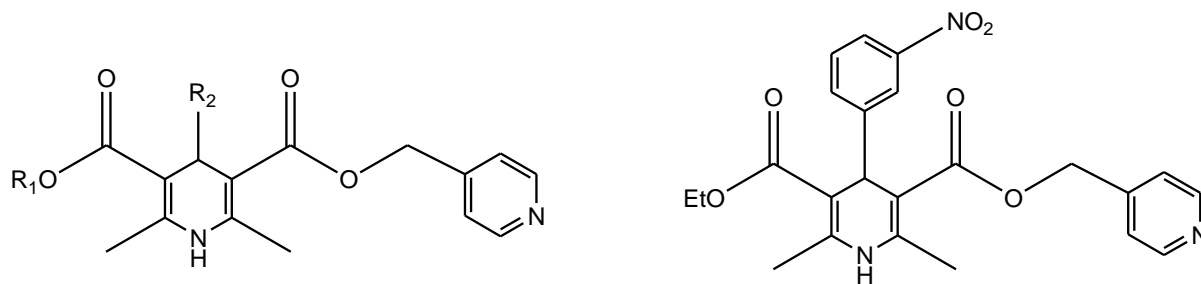


Figure II.9. Structures chimiques des dérivés 1,4-DHP synthétisés par Andreani et son équipe.

II.7. Activité anticancéreuse

Différentes études ont montré que les dérivés de la dihydropyridine, comme le vérapamil, la nifédipine et le diltiazem inhibent la croissance de différentes cellules tumorales humaines.^[51]

Le groupe de F. Shekari a évalué l'activité inhibitrice P-gp de 18 nouveaux dérivés de la dihydropyridine asymétriques portant des substituants 3-pyridyle carboxylate de méthyle en position C3 et des groupements carboxylates alkyle en C5 (figure II.10). Le composé à groupe métanitrophényle (à droite, figure II.10) s'est avéré être le plus puissant inhibiteur P-gp, il possède une haute activité anticancéreuse contre quatre cellules cancéreuses ($IC_{50} = 3,77-15,60 \mu M$) et possède également une activité cardiovasculaire plus faible par rapport à la nifédipine.^[52]



$R_1 = \text{alkyl}$, $R_2 = \text{n-nitrophenyl, 2-thienyl, 1-methyl-5-nitro-imidazole-2-yl}$

Une dihydropyridine à activité anticancéreuse

Figure II.10. Structures chimiques des dérivés 1,4-DHP synthétisées par F. Shekari et al.

II.8. Activité antimicrobienne et antifongique

Il existe un besoin réel de rechercher de nouveaux agents antimicrobiens plus puissants, agissant éventuellement par des mécanismes différents de ceux des médicaments existants. A.M. Vijesh et al. ont montré par la méthode de plaque à puits l'activité antibactérienne in vitro de nouvelles dihydropyridines (figure II.11) Les résultats indiquent une excellente activité contre tous les microbes testés (souches *E. coli*, *Staphylococcie aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*) pour leur nature infectieuse avec une concentration de 1, 0.5 et 0.25mg/ml respectivement.^[53]



Figure II.11. Structures chimiques de dérivés de la 1,4-DHP synthétisées par A.M. Vijesh et al et dotés de propriétés antimicrobiennes.

Les composés DHPs synthétisés par Rajesh. H et al, en présentant une activité antifongique supérieure à celle du miconazole contre les champignons *Aspergillus flavus* MTCC 3306, *Chrysosporium keratinophilum* MTCC 2827 et *Candida albicans* MTCC 3017 (figure II.12).^[54]

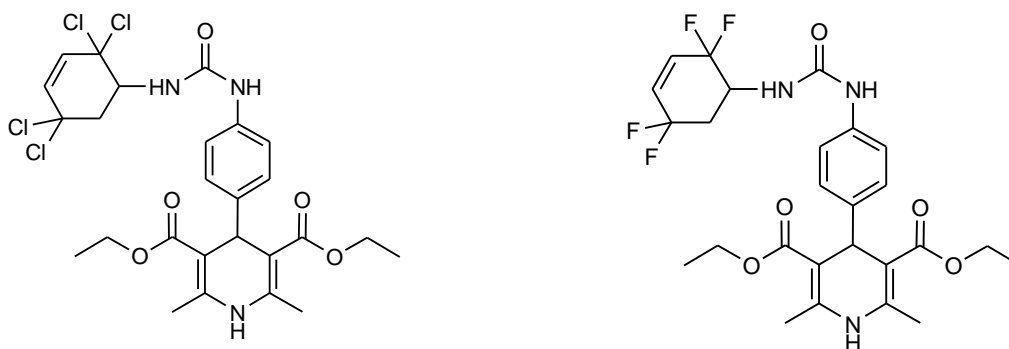


Figure II.12. Structures chimiques de dérivés 1,4-DHP synthétisés par Rajesh et al. Et dotés de propriétés antifongiques.

II.9. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté quelques propriétés pharmacologiques et l'intérêt de certain dérivé de la 1,4-dihydropyridine utilisé dans le domaine médical et thérapeutique. Ce chapitre montre l'important potentiel thérapeutique et pharmacologique possédés par les 1,4-dihydropyridines ce qui explique l'engouement suscité par ce type de molécules de la part de la communauté scientifiques dans le monde entier.

Conclusion générale

De nos jours l'un des axes prioritaires en chimie, concerne le développement des méthodes alternatives aux réactions classiques en synthèse organique, dans ce contexte les réactions ; multi composants catalysées, dans une seule enceinte (One Pot en anglais) présentent une approche avancée pour accéder à diverses molécules organiques ayant un intérêt biologique et thérapeutique intéressant, dont on peut citer la réaction de Hantzsch qui est parmi les réactions multicomposants qui est fait l'objet de centaines de publications.

Le premier chapitre traitait divers points dont :

- Les différentes réactions multi-composante ainsi que quelques méthodes de synthèse des composés 1,4-DHPs les plus significatives, rapportées dans la littérature.
- La réactivité des composés DHPs qui ont trouvé de larges applications dans la préparation d'un grand nombre d'alcaloïdes azotés, et comme intermédiaires dans plusieurs réactions d'oxydation, réduction, substitution électrophile, ... etc.

Le deuxième chapitre traitait des points suivants :

- les principales propriétés pharmacologiques telles que : l'anti-hypertensive, l'antioxydant, anti-arythmique, anticancéreux...
- L'intérêt de certains dérivés de 1,4-dihydropyridine bioactifs tels que la nifédipine, la nitrendipine et la féléodipin sont parmi les plus puissants agents cardiovasculaires utilisés pour le traitement de l'hypertension.

Ce modeste travail bibliographique montre l'importance des 1,4-dihydropyridines du point de vue synthétique comme du point de vue pharmacologique et constitue une modeste contribution dans le domaine des molécules bioactives.

Références bibliographique

Références bibliographique

- [1] Blame G et al. Cyclisations Involving Attack of Carbo- and Heteronucleophiles on Carbon-Carbon π -Bonds Activated by Organopalladium Complexes. *Synthesis*, 2115, 2003.
- [2] Wan J-P. Liu Y. Recent advances in new multicomponent synthesis of structurally diversified 1,4-dihydropyridines. *RSC Advances, Synthesis* 2012.
- [3] Liu Y-P. et al. Multicomponent reactions leading to symmetric and asymmetric multi-substituted 1,4-dihydropyridines on montmorillonite. *Tetrahedron* 2013.
- [4] Safari J. et al. Cellulose sulfuric acid catalyzed multicomponent reaction for efficient synthesis of 1,4-dihydropyridines via unsymmetrical Hantzsch reaction in aqueous media. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 2011.
- [6] Jassem A.M. et al. A catalytic and green method for one-pot synthesis of new Hantzsch 1,4-dihydropyridines. Springer Nature Switzerland AG 2020.
- [5] Benchekroun M. Synthèse multicomposants et évaluation pharmacologique de nouveaux adduits d'Ugi et de Passerini pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, Université de Franche-Comté, Français. Thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé, 2014
- [7] Liu G. et al. High-Throughput Preparation of Antibacterial Polymers from Natural Product Derivatives via the Hantzsch Reaction. *Science* 2020.
- [8] Ugi I et al. Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions. *Pure Appl. Chem* 2001.
- [9] Iyer M. S. et al. Asymmetric catalysis of the Strecker amino acid synthesis by a cyclic dipeptide. *Amino Acids* 1996.
- [10] Calvino-Casilda V et al. Ordered mesoporous molecular sieves as active catalyts for the synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives. *Catalysis Today* 2019.
- [11] Verma A. K. et al. A new and efficient one-pot solid-supported synthesis of 1,2,4,6-tetraaryl-1,4-dihydropyridines. *Can. J. Chem* 2006.
- [12] Mannich C Krosche W. et al. Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. *Arch. Pharm* 1912.

Références bibliographique

- [13] Kazemizadeh A.R. Ramazani .A. Synthetic Applications of Passerini Reaction. Current Organic Chemistry 2012.
- [14] Rocha R.O. Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores. ACS Omega 2020.
- [15] Dechir K, fonctionnalisation de composés cyclopentaniques par la méthodologie des réactions multi composés, université d'Oran, Algérie. Thèse de magister en chimie, 2011
- [16] Saini A. et al. Hantzschreaction: Recentadvances in Hantzsch 1,4-dihydropyridines. Journal of Scientific &IndustrialResearch2008.
- [17] Dudognon Y. Synthèse et utilisation de composes 1 ,3-dicarbonylés en organocatalyse enantioselective, université de Marseille, France. Thèse de doctorat en chimie organique,2016
- [18]Xue L. et al. Acid-promoted oxidative methylenation of 1,3- dicarbonyl compounds with DMSO: application to the three-component synthesis of Hantzsch-type pyridines. RSC Adv 2017.
- [19] Aider N, étude des matériaux mesoporeux applique à la réaction de knovenagel, université de Tizi-Ouzou, Algérie. Thèse de doctorat en chimie des matériaux ,2015
- [20] Yadav J. S. Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry.Synthetic communication 2001.
- [21] Verma A. K. et al.A new and efficient one-pot solid-supported synthesis of 1,2,4,6-tetraaryl-1,4-dihydropyridines. Can. J. Chem2006.
- [22]Sharma M.G.etal. Green approach for synthesis of bioactive Hantzsch 1,4-dihydropyridine derivatives based on thiophene moiety via multicomponent reaction. n.R. Soc 2017.
- [23]Ghosh J.et al.Hantzsch 1,4-dihydropyridine synthesis in aqueous ethanol by visible light. TetrahedronLetters 2013.
- [24]Loucif K. Recherche de substances antibactériennes à partir d'une collection de souches d'actinomycetes.Caractérisation préliminaire de molécules bioactives, Université de Constantine Algérie.Thèse de magister enMicrobiologie, 2011

Références bibliographique

- [25] Maleki A. Cellulose matrix embedded copper decorated magnetic bionanocomposite as a green catalyst in the synthesis of dihydropyridines and polyhydroquinolines. *Tetrahedron* 2018.
- [26] Ghalem W, Synthèse de molécules d'intérêt biologique: Préparation des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone et de la 1,4-dihydropyridine par des réactions à composants multiples, Université de Constantine Algérie. Thèse doctorat en chimie synthèse organique 2010.
- [27] Ko S., Yao C.-F. Ceric Ammonium Nitrate (CAN) catalyzes the one-pot synthesis of polyhydroquinoline via the Hantzsch reaction. *Tetrahedron* 2006.
- [28] Li M. et al. One-pot synthesis of Biginelli and Hantzsch products catalyzed by non-toxic ionic liquid (BMImSac) and structural determination of two products. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 2006.
- [29] Ko S. et al. Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction. *Tetrahedron Letters* 2005.
- [30] Okuhara T. Water-Tolerant Solid Acid Catalysts. *Chem. Rev* 2002.
- [31] Davoodnia A. Carbon-Based Solid Acid as an Efficient and Reusable Catalyst for the Synthesis of 1,8-Dioxodecahydroacridines Under Solvent-Free Conditions. *Bull. Korean Chem* 2011.
- [32] Varma R.S, Solvent-free Synthesis of Heterocyclic compounds Using Micriwaves. *J. Heterocycl. Chem.* 1999.
- [33] Balalaie S, Kowsari E, One-Pot Synthesis of N-Substituted 4-Aryl-1,4-dihydropyridines Under Solvent-Free Conditions and Microwave Irradiation. *Monatsh. Chem.* 2001.
- [34] Lu J et al. Ferric chloride hexahydrate: a convenient reagent for the oxidation of Hantzsch 1, 4 dihydropyridines *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry* 2001.
- [35] Mashraqui H , Madhavi, Karnik A. Catalytic Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by $RuCl_3$ under Oxygen Atmosphere. *Tetrahedron Letters* 1998.

Références bibliographique

- [36] Itoh T et al. A selective reductive amination of aldehydes by the use of Hantzsch dihydropyridines as reductant. *Tetrahedron* 2004.
- [37] Brewster Marcus E et al. Reactivity of Biologically Important Reduced Pyridines. 4. Effect of Substitution on Ferricyanide-Mediated Oxidation Rates of Various 1, 4-Dihydropyridines. *J. Org. Chem* 1989.
- [38] Rajesh H et al. The synthesis, anti-inflammatory and anti-microbial activity evaluation of new series of 4-(3-aryleureido) phenyl-1,4- dihydropyridine urea derivatives. *Med Chem Res* 2013.
- [39] Stout D.M, Meyers A.I. Recent advances in the chemistry of dihydropyridines. *Chem.Rev* 1982.
- [40] Abernethy D. R. et al. Calcium-antagonist drugs. *New England Journal of Medicine* 1999.
- [41] Stiti M.Z. et al. Synthesis and vasodilator activity of new 1,4-dihydropyridines bearing sulfonylurea, urea and thiourea moieties. *Chemical Papers* 2019.
- [42] Hadizadeh F. et al. Synthesis and antihypertensive activity of novel 4-[1-(4-X-benzyloxy)-5-imidazolyl] dihydropyridines in rat. *Research in Pharmaceutical Sciences* 2009.
- [43] Ferrari R. Major differences among the three classes of calcium antagonists. *Eur Heart J* 1997.
- [44] Simon A, Levenson J. Clinical use of nifedipine GITS in the treatment of hypertension: an overview. *Expert Opin Pharmacother* 2003.
- [45] Fluckiger L. Intérêt des nanosphères comme forme orale à libération modifiée pour améliorer la biodisponibilité et le profil pharmacodynamique de l'isradipine, université Henri Poincaré-Nancy 1 France. Thèse de doctorat en science des médicaments 1999.
- [46] Meredith PA. Lercanidipine : A novel lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity. *Expert Opin Investig Drugs* 1999.
- [47] Wilson J.X. Antioxidant defense of the brain: a role for astrocytes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1997.
- [48] Sheu S.-S. et al. Targeting antioxidants to mitochondria: A new therapeutic direction. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006.

Références bibliographique

- [49] Yamada S. et al. Regio- and stereoselective synthesis of 1,4-dihydropyridines by way of an intramolecular interaction of a thiocarbonyl or carbonyl with a pyridinium nucleus. Tetrahedron letters 2001.
- [50] Marco-Contelles J. et al. Novel Multipotent Tacrine-Dihydropyridine Hybrids with Improved Acetylcholinesterase Inhibitory and Neuroprotective Activities as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's Disease. J. Med. Chem. 2006.
- [51] Andreani A et al. Dihydropyridines bearing an imidazo [2, 1-b] thiazole system. , Eur. J. Med. Chem. 1997.
- [52] Bazargan L. et al. Evaluation of anticancer effects of newly synthesized dihydropyridine derivatives in comparison to verapamil and doxorubicin on T47D parental and resistant cell lines in vitro. Cell Biol Toxicol 2008.
- [53] Shekari F. et al. Cytotoxic and multidrug resistance reversal activities of novel 1,4-dihydropyridines against human cancer cells. Eur. J. Pharmacol., 2015.
- [54] Vijesh A.M. et al. Hantzsch reaction: Synthesis and characterization of some new 1,4-dihydropyridine derivatives as potent antimicrobial and antioxidant agents. European Journal of Medicinal Chemistry 46 2011.
- [55] Rajesh H et al. The synthesis, anti-inflammatory and anti-microbial activity evaluation of new series of 4-(3-aryleureido) phenyl-1,4- dihydropyridine urea derivatives. Med Chem Res 2013.

Résumé

Abstract

Multi-component reactions are reactions involving at least three compounds for the preparation of a product. They allow the rapid and efficient formation of a large library of complex molecules from simple substrates, they represent a tool with high added value in the pharmaceutical field. The Hantzsch reaction is among the most important of the multi-component reactions, which has been the subject of hundreds of publications. The 1,4-dihydropyridine derivatives exhibit a heterocyclic unit which has been part of many organic synthesis reactions. Particularly due to the broadening of the practical applications of 1,4-dihydropyridine derivatives they are used as pharmaceutical agents due to their various potent biological and pharmacological activities (calcium blockers, inhibit the growth of different tumor cells ... etc.)

Key words: dihydropyridine, pharmacological activities, calcium blockers, multi-component reaction, Hantzsch reaction, reactivity, synthesis

Résumé

Les réactions multi-composantes sont des réactions faisant intervenir au minimum trois composés pour la préparation d'un produit. Elles permettent la formation rapide et efficace d'une large librairie de molécules complexes à partir de substrats simples, elles représentent un outil à forte valeur ajoutée dans le domaine pharmaceutique. La réaction de Hantzsch est parmi la plus importante des réactions multi-composantes, qui a fait l'objet de centaines de publications. Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine présentent une unité hétérocyclique qui a fait partie de beaucoup de réaction de synthèse organique. Particulièrement en raison de l'élargissement des applications pratiques des dérivés de la 1,4-dihydropyridine ils sont utilisés comme des agents pharmaceutiques vue leurs divers activités biologiques et pharmacologiques puissantes (bloqueurs de calcium, inhibent la croissance de différents cellules tumorales ...etc.)

Mots clés : dihydropyridine, bloqueurs de calcium, réaction multi-composants, réaction de Hantzsch, réactivité

ملخص

التفاعلات متعددة المكونات هي تفاعلات تشتمل على ثلاث مركبات على الأقل لتحضير المنتج. إنها تسمح بالتكوين السريع والفعال لمكتبة كبيرة من الجزيئات المعقدة من ركائز بسيطة، فهي تمثل أداة ذات قيمة مضافة عالية في المجال الصيدلاني. يعد تفاعل هانتش من بين أهم التفاعلات متعددة المكونات، والتي كانت موضوع مئات المنشورات. تظهر مشتقات 1,4-ديهيدروبييريدين وحدة حلقيّة غير متجانسة والتي كانت جزءاً من العديد من تفاعلات التخليق العضوي. نظراً لتوسيع التطبيقات العملية لمشتقات 1,4-ديهيدروبييريدين، يتم استخدامها كعوامل صيدلانية نظراً لأنشطتها البيولوجية والدوائية المختلفة (مثبطات الكالسيوم، تمنع نمو الخلايا السرطانية المختلفة، إلخ.).

الكلمات المفتاحية

ديهيدروبييريدين، الخصائص الدوائية، مثبطات الكالسيوم، تفاعل متعدد المكونات، تفاعل هانتش، الفاعلية، التحضير