

REACTIVITE DES 3-CYANO IMINOCOUMARINES VIS-A-VIS DU PHENYLSEMICARBAZIDE

Leila BEN MAKTOUF, Myriam KAMMOUN, Houcine AMMAR, Souhir ABID*

*Laboratoire de Chimie Appliquée : Hétérocycles, Corps Gras et Polymères
Faculté des Sciences de Sfax, Université de Sfax, BP 1171, 3000 Sfax, Tunisie*

(Reçu le 09 Février 2011, accepté le 05 Mai 2011)

RESUME: Une nouvelle série de benzopyrano [2,3-c] pyrazole 2-carboxamides a été préparée avec de bons rendements à partir de la réaction de 3-cyano iminocoumarines avec le 4-phénylsemicarbazide. L'étude des effets des différents paramètres physico-chimiques intervenant dans la réaction d'un système modèle conduit à la détermination des conditions les plus favorables à son déroulement. Les structures des composés obtenus ont été caractérisées par IRTF, RMN ¹H et RMN ¹³C.

Mots clés: Iminocoumarine, semicarbazide, benzopyranopyrazole.

ABSTRACT: A novel series of benzopyrano [2,3-c] pyrazole 2-carboxamides was prepared in good yields by the reaction of 3-cyano iminocoumarins with 4-phénylsemicarbazide. A study of the effects of various physicochemical parameters governing the reaction of a model system allowed the most favourable reaction conditions to be determined. The structures of the obtained products were characterized using FTIR, ¹H NMR and ¹³C NMR.

Key words: Iminocoumarin, semicarbazide, benzopyranopyrazole

INTRODUCTION

Les composés naturels ou synthétiques intégrant dans leur structure le motif benzopyranique sont particulièrement intéressants eu égard aux diverses activités biologiques qu'ils peuvent présenter [1-3]. Des recherches récentes ont montré que l'association d'un hétérocycle azoté à ce motif induit des propriétés spécifiques permettant l'utilisation de ces structures polycycliques dans différentes applications relevant du secteur pharmaceutique ou celui agrochimique. C'est ainsi que certaines benzopyranopyrimidines sont utilisées comme agents gastroprotecteurs, agents antiallergiques pour traiter certaines maladies comme la rhinite allergique, l'urticaire ou la colite ulcéreuse [4-6]. D'autres benzopyrano pyrimidines ont révélé des activités analgésiques, antiplaquettaires ou antithrombotiques [7,8]. De même des activités antihypertensives et antibactériennes [9-11] ont été mises en évidence pour des benzopyranopyrazoles. La substitution de l'hétérocycle pyrazolique par son homologue isoxazolique conduit à l'apparition de propriétés anticonvulsantes et anxiolytiques [12-14]. Des insecticides à base de benzopyranoisoxazoles ont été également rapportés dans la littérature [15]. L'intérêt de l'association d'un hétérocycle azoté au squelette benzopyranique, clairement illustré par ces quelques exemples, justifie naturellement les diverses recherches entreprises sur ce sujet [16-18].

Dans le cadre de nos travaux réalisées sur la mise au point de nouvelles voies de synthèse de ce genre de composés, nous avons montré que les 2-imino-[2H]-1-benzopyranes, désignés couramment par iminocoumarines, constituent des substrats de choix que l'on peut aisément transformer sous l'action de divers N-nucléophiles [19-23]. En particulier, les amines et les hydrazides transforment, par un processus d'hétérocyclisation au reflux du méthanol, les 3-cyano iminocoumarines N-éthoxycarbonylées en benzopyrano [2,3-d] pyrimidines [20,21]. Les hydrazines

* correspondant, e-mail: abidsouhir@yahoo.fr

présentent, dans ces mêmes conditions, une réactivité totalement différente puisqu'elles conduisent à la formation des 3-triazolonyl iminocoumarines correspondantes [22].

Plus récemment, nous avons montré qu'il était possible d'associer l'hétérocycle parabanique au motif benzopyranique au moyen d'une voie de synthèse originale basée sur la condensation des 3-p-nitrophényl iminocoumarines avec le 4-phénylsemicarbazide suivie d'une hétérocyclisation par le chlorure d'oxalyle [24]. Dans ce travail, nous nous intéressons à l'étude de la réactivité des 3-cyano iminocoumarines vis-à-vis du phénylsemicarbazide. La substitution du groupement aryle en position 3 de l'hétérocycle pyranique par une fonction réactive pourrait conduire à une évolution tout à fait différente.

RESULTATS ET DISCUSSION

Les 3-cyano iminocoumarines de départ sont obtenus par réaction de Knoevenagel entre les 2-hydroxy benzaldéhydes correspondants et le malonitrile dans les conditions que nous avons déjà publiées [20]. Opposées au 4-phénylsemicarbazide, elles subissent une hétérocyclisation intermoléculaire pour conduire à une nouvelle classe de benzopyrano [2,3-c] pyrazoles ayant une fonction amide en position 2 de l'hétérocycle pyrazolique (Schéma 1). Nous avons mené, dans un premier temps, une étude détaillée sur la réaction entre la 7-diéthylamino, 3-cyano iminocoumarine **1** choisi comme composé modèle et le 4-phényl semicarbazide **a** pour optimiser les paramètres de réaction et discuter du mécanisme réactionnel impliqué dans ce processus d'hétérocyclisation.

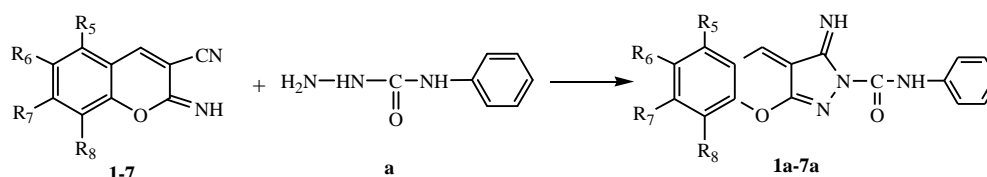


Schéma 1 : Hétérocyclisation des 3-cyano iminocoumarines par le 4-phénylsemicarbazide

1. Réactivité

Le comportement du système modèle (**1+a**) a été examiné dans différentes conditions d'expérimentation aussi bien en milieu homogène qu'en milieu hétérogène en modifiant principalement le solvant organique, le catalyseur, le rapport des réactifs, la température et la durée de réaction. Les conditions optimisées, déterminées à partir de cette étude, correspondent à l'utilisation du chloroforme comme solvant et l'acide acétique comme catalyseur à la température ambiante (voir partie expérimentale). Un précipité apparaît après environ 24h et devient de plus en plus abondant au fur et à mesure de l'avancement de la réaction qui atteint un rendement de 80 % après 3 jours. Les essais réalisés pour tenter de réduire cette durée relativement excessive n'étaient pas du tout concluants. C'est ainsi qu'une élévation de la température, par exemple, conduit à une perte importante en sélectivité consécutive à la formation de produits secondaires que nous n'avons pas cherché à isoler et identifier. L'analyse par CCM du précipité obtenu en fin de réaction indique la formation d'un nouveau composé. Son spectre IRTF, comparé à celui de **1** montre essentiellement la disparition de la bande d'absorption située à 2211 cm^{-1} relative à CN et l'apparition de nouvelles bandes d'absorptions dont principalement celle située à 1680 cm^{-1} que l'on peut attribuer au carbonyle directement associé à l'hétérocycle pyrazolique. Sur le spectre de RMN ^1H , enregistré dans un mélange $\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOD}$, apparaissent en plus des signaux relatifs au motif benzopyranique de nouvelles résonances correspondant au groupement phényle du reste semicarbazidique. Bien qu'il soit de mauvaise qualité, le spectre enregistré dans le DMSO-d_6 nous a permis d'identifier deux résonances relatives à deux vibrateurs NH l'une à 9.42 et l'autre à 10.14 ppm.

2. Mécanisme réactionnel

L'iminocoumarine de départ **1** possède trois centres réactionnels électrophiles pouvant à priori interagir avec le groupement NH_2 du réactif **a** pour conduire aux trois structures indiquées au Schéma 2. L'évolution selon la voie A est peu probable étant donné que la coumarine correspondante reste pratiquement inchangée lorsqu'elle est soumise à l'action de **a** dans nos conditions d'expérimentation. De plus les données spectrales que nous venons de présenter sont en faveur de la formation d'une structure benzopyranopyrazolique. La formation du benzopyrano [4,3-c] pyrazole, résultant d'une évolution du type Michael (voie C), ne correspond pas aux données spectrales (i) le singulet situé à 7.92 ppm ne correspond pas à la résonance de l'hydrogène en position 4 de l'hétérocycle pyranique (ii) absence de signal traduisant la résonance de NH_2 . Les spectres RMN ^1H et IRTF sont par contre tout à fait en accord avec la structure du composé **1a** que nous avons confirmée également par spectroscopie de RMN ^{13}C (voir partie expérimentale). Le mécanisme faisant intervenir une évolution du type Schmidt suivie d'une hétérocyclisation intramoléculaire (voie B) est d'autant plus plausible que nous avons montré récemment que les 3-aryl iminocoumarines conduisent facilement, sous l'action du même réactif **a**, aux hydrazones correspondantes [24].

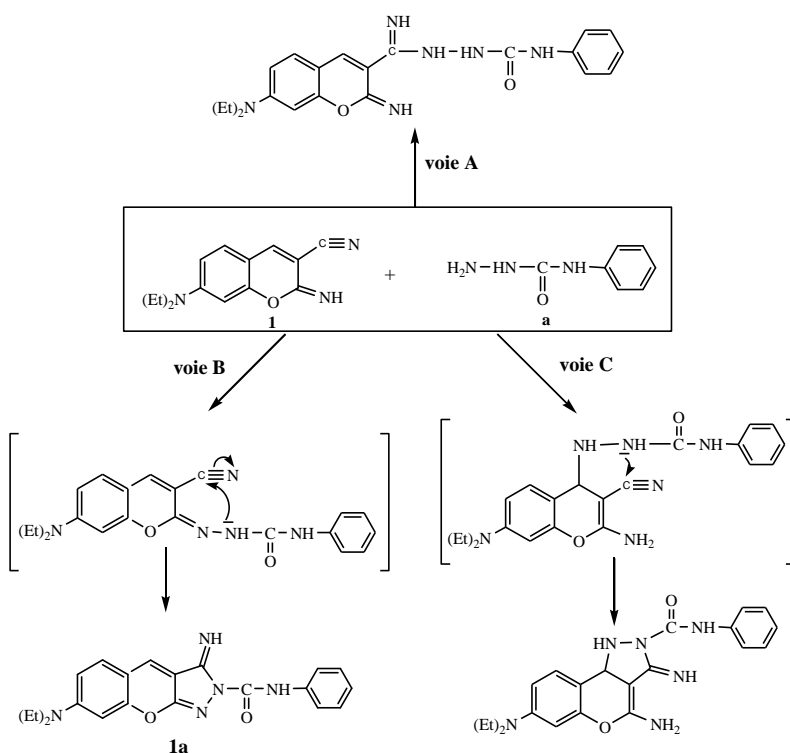
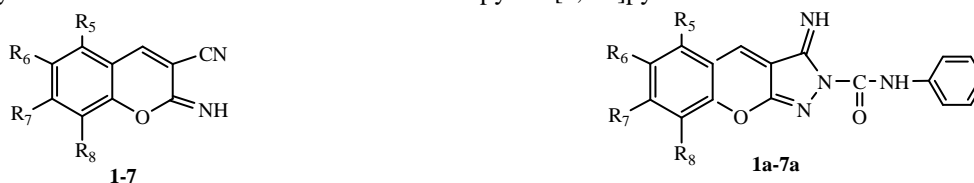



Schéma 2 : Différentes voies d'évolution du système (**1+a**)

3. Généralisation

L'application des conditions optimisées à d'autres iminocoumarines (**2-7**) fait ressortir le caractère général de la méthode de synthèse proposée à travers l'obtention de nouveaux benzopyrano [2,3-c] pyrazoles avec des rendements compris entre 55 et 90% (Tableau 1). Ces condensations montrent la même phénoménologie et permettent de récupérer les benzopyrano pyrazoles en fin de réaction par simple filtration.

Tableau 1. Synthèse des iminocoumarins 1-7 et des benzopyrano[2,3-c]pyrazoles 1a-7a

Composés	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Rdt (%)	Composés	durée (jours)	Rdt (%)	T _f (°C)
1	-	-	N(Et) ₂	-	60	1a	3	80	240
2	-	-	OH	-	84	2a	5	80	250*
3	-	OCH ₃	-	-	60	3a	5	55	>260
4	-	-	-	OCH ₃	85	4a	4	57	>260
5	-	-	OCH ₃	-	80	5a	13	77	>260
6	-	Cl	-	-	78	6a	5	65	>260
7		-	-	-	96	7a	11	90	>260

* Température de décomposition

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Réactifs et appareillage

Le 7-Diéthylamino-2-hydroxybenzaldéhyde, le malonitrile et le 4-phénylsemicarbazide sont des produits commerciaux utilisés sans purification supplémentaire. Tous les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil Electrothermal 9100. Les spectres IRTF ont été enregistrés sur pastilles KBr à l'aide d'un appareil JASCO FT-IR 420.

Les spectres de RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur un appareil BRUCKER AC 300 à transformée de Fourier ayant pour fréquence nominale 300 MHz dans un mélange CDCl₃/CF₃COOD avec le TMS comme signal standard.

2. Procédure générale de la synthèse des benzopyranopyrazoles 1a-7a

On introduit, dans un ballon de 100 mL, 1 mmol de 3-cyano iminocoumarine [20], 1 mmol de 4-phénylsemicarbazide et 30 ml de chloroforme en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant une durée indiquée dans le tableau 1. Le benzopyranopyrazole ainsi obtenu est isolé par simple filtration, lavé avec du chloroforme puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

7-Diéthylamino-3-imino-3H-benzopyrano[2,3-c]pyrazole-phényl-carboxamide (1a):

Solide orangé, IR (KBr) [cm⁻¹] : ν = 1587 (C=C), 1668 (C=N), 1680 (C=O), 3233/3325 (NH). RMN ¹H (CDCl₃/ CF₃COOD) [ppm]: δ = 1.26 (t, J³ = 7,2 Hz, 6H, CH₃), 3.67 (q, J³ = 7,2 Hz, 4H, CH₂N), 7.20 (d, J³ = 7,8 Hz, 1H, H₄), 7.31 (dd, J³ = 7,8 Hz, J³ = 7,5 Hz, 2H, H₃), 7.40 (d, J³ = 7,5 Hz, 2H, H₂), 7.53 (dd, J³ = 2,1 Hz, J³ = 8,1 Hz, 1H, H₆), 7.64 (d, J³ = 2,1 Hz, 1H, H₈), 7.71 (d, J³ = 8,1 Hz, 1H, H₅), 7.92 (s, 1H, H₄). RMN ¹³C (CDCl₃/ CF₃COOD) [ppm]: δ=12.25 (2 CH₃), 43.80 (2 CH₂N), 99.08 (C₈), 107.01 /115.24 (C_{3a} / C_{4a}), 113.22 (C₆), 121.61 (C₂), 123.90 (C₄), 128.13 (C₄), 129.00 (C₅), 129.40 (C₃), 136.08 (C₁), 149.22 (C₇), 152.51 (C_{8a}), 153.63 (C_{9a}), 154.12 (C₃), 155.12 (C=O). Calculé C₂₁H₂₁N₅O₂: %C 67.18; %H 5.64; %N 18.65. Trouvé: %C 67.07; %H 5.69; %N 18.72.

7-Hydroxy-3-imino-3H-benzopyrano[2,3-c]pyrazole-phényl-carboxamide (2a):

Solide orangé, IR (KBr) [cm⁻¹] : ν = 1596 (C=C), 1656 (C=N), 1674 (C=O), 3256/3343 (NH). RMN ¹H (CDCl₃/ CF₃COOD) [ppm]: δ = 7.18 (d, J³ = 7,5 Hz, 1H, H₄), 7.33 (dd, J³ = 7,5 Hz, J³ = 7,5 Hz, 2H, H₃),

7.38 (d, $J^3 = 7,5$ Hz, 2H, H_{2'}), 7.32 (s, 1H, H₈), 7.40 (d, $J^3 = 9.0$ Hz, 1H, H₆), 7.85 (d, $J^3 = 9.0$ Hz, 1H, H₅), 8.29 (s, 1H, H₄). RMN ¹³C (CDCl₃/ CF₃COOD) [ppm]: $\delta = 103.62$ (C₈), 109.10 / 115.87 (C_{3a} / C_{4a}), 119.41 (C₆), 122.42 (C_{2'}), 124.02 (C₄), 124.56 (C_{4'}), 128.97 (C_{3'}), 129.42 (C₅), 134.89 (C_{1'}), 148.12 (C_{8a}), 153.70 (C₇), 156.95 (C_{9a}), 161.66 (C₃), 163.32 (C=O). Calculé C₁₇H₁₂N₄O₃: %C 63.75; %H 3.78; %N 17.49. Trouvé: %C 63.83; %H 3.72; %N 17.41.

6-Méthoxy-3-imino-3H-benzopyrano[2,3-c]pyrazole-phényl-carboxamide (3a):

Solide orangé, IR (KBr) [cm⁻¹]: $\nu = 1593$ (C=C), 1647 (C=N), 1683 (C=O), 3206/3301 (NH). RMN ¹H (CDCl₃/ CF₃COOD) [ppm]: $\delta = 3.88$ (s, 1H, OCH₃), 6.95 (d, $J^4 = 3$ Hz, 1H, H₅), 7.17-7.42 (m, 5H, H_{2'}, H_{3'}, H_{4'}), 7.27 (dd, $J^3 = 9$ Hz, $J^4 = 3$, Hz, 1H, H₇), 7.47 (d, $J^3 = 9$ Hz, 1H, H₈), 7.97 (s, 1H, H₄). RMN ¹³C (CDCl₃/ CF₃COOD) [ppm]: $\delta = 56.43$ (OCH₃), 96.34/118.09 (C_{3a} / C_{4a}), 111.20 (C₅), 119.32 (C₇), 120.41 (C₈), 122.44 (C_{2'}), 125.02 (C_{4'}), 129.59 (C_{3'}), 132.66 (C_{1'}), 156.45 (C₄), 157.02 (C₆), 159.23 (C_{8a}), 161.10 (C_{9a}), 164.21 (C₃), 167.18 (C=O). Calculé C₁₈H₁₄N₄O₃: %C 65.14; %H 4.51; %N 17.45. Trouvé: %C 64.02 ; %H 4.46; %N 17.53.

8-Méthoxy-3-imino-3H-benzopyrano[2,3-c]pyrazole-phényl-carboxamide (4a):

Solide jaune, IR (KBr) [cm⁻¹]: $\nu = 1593$ (C=C), 1647 (C=N), 1683 (C=O), 3131/3310 (NH). RMN ¹H (CDCl₃/ CF₃COOD) [ppm]: $\delta = 3.96$ (s, 1H, OCH₃), 7.05 (d, $J^3 = 7.2$ Hz, 1H, H₇), 7.14 (d, $J^3 = 6.3$ Hz, 1H, H₅), 7.23 (d, $J^3 = 6.3$ Hz, 1H, H_{4'}), 7.28 (d, $J^3 = 6.3$ Hz, 2H, H_{3'}), 7.32 (dd, $J^3 = 7.2$ Hz, $J^4 = 6.3$ Hz, 1H, H₆), 7.44 (d, $J^3 = 7.8$ Hz, 2H, H_{2'}), 7.90 (s, 1H, H₄). RMN ¹³C (CDCl₃/ CF₃COOD) [ppm]: $\delta = 58.90$ (OCH₃), 116.72 / 120.20 (C_{3a}/C_{4a}), 120.32 (C₇), 122.43 (C₅), 123.69 (C_{2'}), 127.58 (C₆), 127.78 (C₄), 130.22 (C_{4'}), 131.09 (C_{3'}), 134.23 (C_{1'}), 147.12 (C_{8a}), 149.01 (C₈), 152.54 (C_{9a}), 159.33 (C₃), 162.91 (C=O). Calculé for C₁₈H₁₄N₄O₃: %C 64.66; %H 4.22; %N 16.77. Trouvé: %C 64.57; %H 4.29; %N 16.84.

7-Méthoxy-3-imino-3H-benzopyrano[2,3-c]pyrazole-phényl-carboxamide (5a):

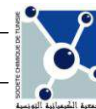
Solide orangé, IR (KBr) [cm⁻¹]: $\nu = 1591$ (C=C), 1648 (C=N), 1683 (C=O), 3243/3363 (NH). ¹H NMR (CDCl₃/ CF₃COOD) [ppm]: $\delta = 3.93$ (s, 1H, OCH₃), 7.88 (dd, $J^3 = 7.8$ Hz, $J^4 = 2.1$ Hz, 1H, H₆), 7.20 (d, $J^4 = 2.1$ Hz, 1H, H₈), 7.22-7.32 (m, 3H, H_{3'}, H_{4'}), 7.38 (d, $J^3 = 7.8$ Hz, 1H, H₅), 7.53 (d, $J^3 = 8.1$ Hz, 2H, H_{2'}), 7.98 (s, 1H, H₄), 8.19 (br, 1H, NH). RMN ¹³C (CDCl₃/ CF₃COOD) [ppm]: $\delta = 56.45$ (OCH₃), 100.68 (C₈), 106.88 (C₆), 110.56/115.45 (C_{3a} / C_{4a}), 123.19 (C_{2'}), 125.45 (C_{4'}), 129.23 (C₅), 129.54 (C_{3'}), 131.68 (C₄), 141.18 (C_{1'}), 154.51 (C_{8a}), 155.57 (C_{9a}), 161.64 (C₃), 167.16 (C₇), 179.12 (C=O). Calculé C₁₈H₁₄N₄O₃: %C 64.66; %H 4.22; %N 16.76. Trouvé: %C 64.76; %H 4.29; %N 16.70.

6-Chloro-3-imino-3H-benzopyrano[2,3-c]pyrazole-phényl-carboxamide (6a):

Solide jaune, IR (KBr) [cm⁻¹]: $\nu = 1590$ (C=C), 1656 (C=N), 1686 (C=O), 3203/3364 (NH). RMN ¹H (CDCl₃/ CF₃COOD) [ppm]: $\delta = 7.26$ -7.23 (m, 3H, H_{3'}, H₈), 7.29 (s, 1H, H₅), 7.43 (d, $J^3 = 8.4$ Hz, 1H, H_{4'}), 7.49 (d, $J^3 = 8.4$ Hz, 2H, H_{2'}), 7.61 (dd, $J^3 = 8.7$ Hz, $J^4 = 2.1$ Hz, 1H, H₇), 7.82 (s, 1H, H₄). RMN ¹³C (CDCl₃/ CF₃COOD) [ppm]: $\delta = 101.51/118.23$ (C_{3a}/ C_{4a}), 119.39 (C₅), 120.09 (C₈), 121.32 (C_{2'}), 124.48 (C_{4'}), 127.62 (C_{3'}), 134.56 (C₇), 135.42 (C_{1'}), 149.07 (C₄), 150.33 (C₆), 152.39 (C_{8a}), 154.21 (C_{9a}), 162.00 (C₃), 163.71 (C=O). Calculé C₁₇H₁₁ClN₄O₂: %C 60.28; %H 3.27; %N 16.54. Trouvé: %C 60.20; %H 3.21; %N 16.47.

3-Imino-3H-benzo[f]pyrano[2,3-c]pyrazole-phényl-carboxamide (7a):

Solide orangé, IR (KBr) [cm⁻¹]: $\nu = 1591$ (C=C), 1647 (C=N), 1685 (C=O), 3247/3383 (NH). ¹H NMR (DMSO-d₆) [ppm]: $\delta = 6,94$ (d, $J^3 = 9.0$ Hz, 1H, H₈), 6.98 (d, $J_{5',6'} = 7.2$ Hz, 1H, H_{5'}), 7.23 (d, $J_{6',6''} = 8.4$ Hz, 1H, H_{6'}), 7.28 (t, $J_{6',5''} = 7.8$ Hz, $J_{6',6''} = 8.4$ Hz, 1H, H_{6''}), 7.50 (d, $J^3 = 8.1$ Hz, 2H, H_{3'}), 7.65 (d, $J^3 = 8.1$ Hz, 2H, H_{2'}), 7.70 (t, $J_{5'',6''} = 7.8$ Hz, $J_{5'',5'} = 7.2$ Hz 1H, H_{5''}), 7.98 (d, $J^3 = 8.1$ Hz, 1H, H_{4'}), 8.08 (d, $J^3 = 9$ Hz, 1H, H₇), 8.81 (s, 1H, H₄), 9.05 (s, 1H, NH), 10.12 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (DMSO-d₆) [ppm]: $\delta = 113.39 / 116.12$ (C_{3a} / C_{4a}), 118.85 (C₈), 119.85 (C_{2'}), 122.38 (C_{6'}), 122,52 (C_{6''}), 125.95 (C_{4'}), 127.00 (C_{5''}), 128.30 (C₆), 128.77 (C_{6'}), 129.10 (C_{3'}), 129.42 (C₇), 130.43 (C₅), 132.18 (C_{1'}), 141.24 (C₄), 142.12 (C_{8a}), 151.19 (C_{9a}), 152.91 (C₃), 154,40 (C=O). Calculé C₂₁H₁₄N₄O₂: %C 71.18; %H 3.98; %N 15.81. Trouvé: %C 71.29; %H 4.00; %N 15.89.



CONCLUSION

La condensation de diverses 3-cyano iminocoumarines avec le 4-phénylsemicarbazide permet d'obtenir une nouvelle série de benzopyrano [2,3-c] pyrazole 2-carboxamides avec de bons rendements. Les structures des composés obtenus ont été confirmées par IRTF, RMN ^1H et RMN ^{13}C . Notre travail se poursuit dans le but d'étudier l'activité biologique et les propriétés photophysiques de tous ces composés.

Remerciements : Nous sommes reconnaissants au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique pour l'aide financière. Nous remercions également Monsieur le Professeur R. EL GHARBI Directeur du Laboratoire de Chimie Appliquée HCGP, Faculté des Sciences de Sfax pour les discussions fructueuses menées avec lui.

REFERENCES

- [1] K. Ahmed Ismail, T. A. Aziem, *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 243.
- [2] E. Tyrrell, K. H. Tesfa, I. Greenwood, A. Mann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 1237.
- [3] S. Prado, H. Ledoit, S. Michel, M. Koch, J. C. Darbord, S. T. Cole, F. Tillequin, P. Brodin, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 5423.
- [4] O. Bruno, S. Schenone, A. Ranise, F. Bondavalli, E. Barocelli, V. Ballabeni, M. Chivarini, S. Bertoni, M. Tognolini, M. Impicciatore, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 629.
- [5] M. Matache, C. Dobrota, N. D. Bogdan, I. Dumitru, L. L. Ruta, C. C. Paraschivescu, I. C. Farcasanu, I. Baciuc, D. P. Funeriu, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5949.
- [6] R. Ghahremanzadeh, T. Amanpour, A. Bazgir, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4202.
- [7] O. Bruno, C. Brullo, S. Schenone, F. Bondavalli, A. Ranise, M. Tognolini, V. Ballabeni, E. Barocelli, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 553.
- [8] O. Bruno, C. Brullo, S. Schenone, F. Bondavalli, A. Ranise, M. Tognolini, M. Impicciatore, V. Ballabeni, E. Barocelli, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 121.
- [9] I. U. Ueda, Y. I. Shiokawa, T. K. Manabe, Y. U. Katsura, *United States Patent*, **1988**, *4*, 767; *Chem. Abstr.*, **1988**, *107*, 217616 t.
- [10] A. M. El-Sayed, A. B. A. G. Ghattas, M. T. El-Wassimy, O. A. Abd Allah, *Il Farmaco*, **1999**, *54*, 56.
- [11] O. A. Abd Allah, *Il Farmaco*, **2000**, *55*, 641.
- [12] V. Colotta, L. Cecchi, G. Filacchioni, F. Melani, G. Palazzino, G. Giannaccini, A. Lucacchini, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1.
- [13] V. Colotta, L. Cecchi, F. Melani, G. Filacchioni, C. Martini, G. Giannaccini, A. Lucacchini, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 2646.
- [14] Z. Z. Zhou, G. F. Yang, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 8666.
- [15] I. T. Bazyl, S. P. Kisil, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin, *J. Fluorine Chem.*, **2000**, *103*, 3.
- [16] V. I. Saloutin, Z. E. Skryabina, I. T. Bazyl, S. P. Kisil, *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *94*, 83.
- [17] P. G. Jagtab, A. Degterev, S. Choi, H. Keys, J. Yuan, G. D. Cuny, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 1886.
- [18] M.P. Nemeryuk, V.D. Dimitrova, O.S. Anisimova, A.L. Sedov2 and N.P. Solov'eva, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2003**, *39*, 1454.
- [19] H. Ammar, M. Fakhfakh, Y. Le Bigot, R. El Gharbi, *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 1821.
- [20] H. Turki, S. Abid, Y. Le Bigot, S. Fery-Forgues, R. El Gharbi, *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 3553.
- [21] M. Kammoun, H. Turki, R. El Gharbi, S. Fery-Forgues, *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, *46*, 28.
- [22] M. Kammoun, H. Turki, S. Fery-Forgues, R. El Gharbi, *Synth. Commun.*, **2010**, *40*, 888.
- [23] M. Fakhfakh, H. Turki, S. Fery-Forgues, R. El Gharbi, *Dyes and Pigments* **2010**, *84* 108.
- [24] L. Benmaktouf, H. Ammar, Y. Le Bigot, S. Abid, *Synth. Commun.*, **2011**, *41*, 1017.