

Nom et prénom	Etablissement	Grade	Qualité
EL HADRAMI El Mestafa	Présidence de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah	PES	Président
El KAZZOULI Saïd	Université Euromed, Fès	PES	Rapporteur
NEMES Gabriela-Nicoleta	Université Babeş-Bolyai, Cluj-Napoca, Roumanie	PES	Rapporteur
AL HOUARI Ghali	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Rapporteur
MISBAHI Khalid	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	PES	Examineur
MABROUK El Houssine	Faculté des Sciences et Technique, Errachidia	MCH	Examineur
BAKHOUCHE Mohamed	Faculté des Sciences, El Jadida	MC	Invité
EL YAZIDI Mohamed	Faculté des sciences, Dhar El Mahraz, Fès	PES	Directeur de thèse



Résumé :

Les composés hétérocycliques sont largement utilisés dans le domaine pharmacologique, ce qui incite en continu diverses équipes de recherche à les étudier sur le plan chimique et biologique. Dans ce contexte, l'objectif principal de cette thèse est la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques hybrides, la caractérisation structurale, ainsi que l'évaluation de leurs propriétés pharmacologiques en tant qu'agents vasorelaxants.

Afin d'atteindre notre objectif, nous avons tout d'abord procédé à la synthèse du noyau de base la quinazolin-4(3*H*)-one en ayant recourt à la réaction de Niementowski. Par la suite, une chimiothèque de nouveaux dérivés de la quinazolin-4(3*H*)-one, présentant divers groupements substituants, a été élaborée par des réactions d'alkylation et d'acylation. Les composés obtenus par alkylation ont ensuite été exploités comme dipolarophiles dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec des dipôles de type nitrile-oxyde et azide. Ces transformations ont permis la construction d'une chimiothèque originale composée de six séries de nouveaux systèmes hétérocycliques hybrides, intégrant dans leur squelette le motif quinazolin-4(3*H*)-one fusionné à des cycles tels que l'isoxazoline, l'isoxazole, le 1,2,3-triazole ou encore le tétrazole, reliés entre eux par différents types d'espaces. La caractérisation structurale de l'ensemble des composés synthétisés a été réalisée à l'aide des méthodes spectroscopiques telles que l'IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ainsi que la RMN bidimensionnelle HMBC (^1H - ^{13}C), HSQC (^1H - ^{13}C), COSY (^1H - ^1H), et complétées par la spectrométrie de masse. En outre, lorsque des monocristaux ont pu être obtenus, les structures ont été confirmées davantage par diffraction des rayons X sur monocristal.

Dans un second temps, l'activité vasorelaxante du noyau quinazolin-4(3*H*)-one a été évaluée à l'aide d'un modèle d'anneaux aortiques isolés de rats Wistar, dans le but d'explorer et de caractériser les mécanismes moléculaires sous-jacents à cette activité pharmacologique. Par la suite, l'ensemble des séries hybrides synthétisées a été soumis à des tests *in vitro* pour l'évaluation de leur potentiel vasorelaxant. Les résultats obtenus ont révélé une activité significative pour plusieurs composés, mettant en évidence leur potentiel prometteur en tant que candidats pour le développement de nouveaux agents vasodilatateurs.

Mots clés :

Hétérocycles hybrides, Quinazolin-4(3*H*)-one, Isoxazoline, Isoxazole, 1,2,3-triazole, Tétrazole, Chimie clic, Cycloaddition-1,3-dipolaire, Activité vasorelaxante.



SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF NEW HYBRIDS DERIVED FROM QUINAZOLIN-4(3H)-ONE AS VASORELAXANT AGENTS

Abstract:

compounds are widely used in the pharmaceutical field, which has continuously encouraged various research teams to study them from both chemical and biological perspectives. In this context, the main objective of this thesis is the synthesis of new hybrid heterocyclic systems, their structural characterization, and the evaluation of their pharmacological properties as vasorelaxant agents.

To achieve our objective, we first synthesized the core scaffold, quinazolin-4(3H)-one, using the Niementowski reaction. Subsequently, a library of new quinazolin-4(3H)-one derivatives bearing various substituent groups was developed through alkylation and acylation reactions. The alkylated compounds were then used as dipolarophiles in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with nitrile oxide and azide-type dipoles. These transformations led to the construction of an original compound library consisting of six series of new hybrid heterocyclic systems incorporating the quinazolin-4(3H)-one moiety fused with rings such as isoxazoline, isoxazole, 1,2,3-triazole, and tetrazole, connected by different types of linkers.

The structural characterization of all synthesized compounds was performed using spectroscopic methods such as IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, and two-dimensional NMR techniques including HMBC (^1H - ^{13}C), HSQC (^1H - ^{13}C), and COSY (^1H - ^1H), complemented by mass spectrometry. Furthermore, when single crystals were obtained, the structures were further confirmed by single-crystal X-ray diffraction.

In the second part, the vasorelaxant activity of the quinazolin-4(3H)-one core was evaluated using a model of isolated aortic rings from Wistar rats, with the aim of exploring and characterizing the molecular mechanisms underlying this pharmacological activity. Subsequently, all the synthesized hybrid series were subjected to in vitro tests to evaluate their vasorelaxant potential. The results revealed significant activity for several compounds, highlighting their promising potential as candidates for the development of new vasodilator agents.

Keywords:

Hybrid heterocycles, Quinazolin-4(3H)-one, Isoxazoline, Isoxazole, 1,2,3-triazole, Tetrazole, Click chemistry, 1,3-dipolar cycloaddition, Vasorelaxant activity.