UNIVERSITÉ FRANÇOIS - RABELAIS DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE SSBV

RICM, UMR 1282 Infectiologie et Santé Publique

THÈSE présentée par :

Emilie MARIE

soutenue le : **18 décembre 2012**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université François – Rabelais de Tours**

Discipline/ Spécialité : Chimie thérapeutique/Sciences de la vie et de la santé

Synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines à activité antivirale à l'encontre des virus de l'hépatite C et de la diarrhée virale bovine

THÈSE dirigée par :

Monsieur GUEIFFIER Alain	Professeur, Université François – Rabelais de Tours

RAPPORTEURS :

Monsieur GUILLARD Jérôme	Professeur, Université de Poitiers
Monsieur FABIS Frédéric	Professeur, Université de Caen

JURY :

Madame ENGUEHARD-GUEIFFIER Cécile	Professeur, Université François – Rabelais de Tours
Monsieur GUEIFFIER Alain	Professeur, Université François – Rabelais de Tours
Monsieur GUILLARD Jérôme	Professeur, Université de Poitiers
Monsieur FABIS Frédéric	Professeur, Université de Caen
Monsieur RENAULT Jacques	Maître de conférences, Université de Rennes

A mes parents et à ma famille

Pour leur soutien

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier les Pr. Alain Gueiffier et Cécile Enguehard-Gueiffier pour m'avoir accueilli au sein de leur laboratoire, de m'avoir permis d'effectuer mon travail de recherche et de le mener à son terme.

Je suis reconnaissante au Pr. Frédéric Fabis et au Pr. Jérôme Guillard pour avoir accepté de juger la qualité de mon travail. Je remercie également le Dr. Jacques Renault d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury de thèse.

Je remercie le Pr. Johan Neyts, le Dr. Jan Paeshuyse et le Dr. Pieter Leyssen pour l'évaluation biologique de mes composés au Rega Institute For Medical Research de Leuven en Belgique. Un grand merci au Dr. Pieter Leyssen pour son aide, sa gentillesse et sa disponibilité lors de nos différents échanges.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au Dr. Caroline Denevault. Merci pour ton aide, tes conseils et ta gentillesse ainsi que pour toutes ces pauses remplies d'anecdotes de la vie quotidienne.

Que serait le laboratoire sans Super MélPhos, MacGyver à ses heures ! Merci Mélanie pour tes conseils et ta bonne humeur pendant ces trois années passées ensemble.

Cela n'aurait pas été pareil au laboratoire sans le soutien et l'amitié de Joëlle, future Miss Cranberry. Je te remercie pour ta bonne humeur, ton si grand sens de l'humour et ton optimisme infaillible tout au long de ces trois ans.

Je ne peux poursuivre ses remerciements sans un paragraphe spécial pour le Docteur Sébastien Bouclé. Merci Sébastien pour tes conseils, ton aide et ton soutien mais aussi pour ta bonne humeur et ton grand sens de l'humour. Tu es un grand chimiste et LA nouvelle star made in Tours.

Je tiens également à remercier Stéphanie. Merci pour ta gentillesse, tes conseils et ta bonne humeur pendant ces trois années.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance au Dr. Nicolas Joubert. Merci pour toutes ces discussions passionnantes sur l'hépatite C.

Je n’oublie pas Amandine, Miss Erlen d’or 2012. Merci pour ton travail et ta bonne humeur. Je te souhaite une très grande réussite dans tes études.

Je remercie également Laurence, Miss Schokobons 2010-2011. Merci pour ta bonne humeur, je te souhaite pleins de bonnes choses pour ta fin de thèse.

Je remercie aussi Leslie pour sa formation CLHP et les autres membres du laboratoire Isabelle, Jocelyne, Nicolas et enfin Romain.

Je tiens également à exprimer ma profonde reconnaissance au Pr. Valérie Thiery, au Dr. Jean-René Cherouvrier et au Dr. Lisianne Domon. Merci pour votre aide, votre gentillesse, vos conseils et votre soutien depuis déjà si longtemps.

Un grand merci à Laëtitia, Séverine, Fréd, Hervé et Amandine pour leur soutien et toutes les discussions philosophiques que nous avons pu avoir.

Merci à ma famille sans qui je ne serais rien. Vous m’avez épaulé, supporté et aidé pendant ces trois années. Papa et Maman, merci pour votre présence et votre affection dans les moments difficiles, je vous dédie cette thèse.

Résumé

L'hépatite C est une maladie silencieuse, souvent asymptomatique, mais qui entraîne des lésions du foie et peut évoluer vers une cirrhose et, dans certains cas, vers un cancer. Le carcinome hépatocellulaire engendré par l'hépatite C constitue la première cause de transplantation hépatique. Les virus de l'hépatite C (VHC) et de la diarrhée virale bovine (VDVB) sont deux pestivirus possédant un ARN monocaténaire, de la famille des *Flaviviridae*. Bien qu'ayant des génomes différents, ils présentent une organisation structurelle et des processus de développement de l'enveloppe cellulaire comparables.

Le screening de la chimiothèque du laboratoire a permis d'identifier cinq composés chefs de files, actifs à l'encontre du virus de l'hépatite C. Deux de ces composés de la série imidazo[1,2-*a*]pyridine ont fait l'objet d'un travail de pharmacomodulation dans le cadre des thèses de Jean-Baptiste Véron et Nicolas Henry.

La première partie de mon travail de recherche a donc consisté à poursuivre ces travaux de pharmacomodulation afin de tenter d'améliorer l'activité de cette série chimique à l'égard du VHC ainsi que son index thérapeutique. La synthèse convergente de ces molécules a été effectuée grâce à des couplages métallo-catalysés.

La seconde partie de mon projet de recherche a porté sur l'étude de la bifonctionnalisation des positions 7 et 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine. Ces travaux ont permis de développer de nouvelles méthodologies pour introduire une diversité fonctionnelle sur ces positions. Ces molécules ont également été évaluées à l'encontre du VHC et l'une d'entre elle a montré une activité intéressante à l'encontre de ce virus.

L'activité à l'encontre du VHC et l'index thérapeutique ont été améliorés pour deux molécules, analogues du BPIP.

Mots clés : hépatite C, VHC, VDVB, imidazo[1,2-*a*]pyridine, pharmacomodulation, bifonctionnalisation, couplages métallo-catalysés, évaluation biologique

Summary

Hepatitis C is a silent disease, often asymptomatic, responsible for hepatic lesions which may lead to cirrhosis and in some cases, to cancer. Hepatocellular carcinoma caused by hepatitis C virus is the leading cause of liver transplantation. Bovine viral diarrhoea (BVDV) and hepatitis C (HCV) viruses are two pestiviruses from the *Flaviviridae* family that have a single-stranded RNA. Despite having different genomes, they present a similar structural organization and processes of development of the cell envelope.

The laboratory's chemical library screening has identified five hits, active against the HCV. Two of these compounds from the imidazo[1,2-*a*]pyridine serie were pharmacomodulated as part of the Ph.D. thesis of Jean-Baptiste Véron and Nicolas Henry.

The first part of my research work was therefore to continue the pharmacomodulation study of these chemical series to improve their activity against HCV and their therapeutic index. To do so, the convergent synthesis of these molecules was performed using metal-catalyzed couplings.

The second part of my project has focused on the study of the difunctionalization of positions 7 and 8 of the imidazo[1,2-*a*]pyridine nucleus. This work helped to develop new methodologies for introducing a functional diversity on these positions. The antiviral activity of these molecules was also assessed against HCV and one of them has shown interesting activity against this virus.

In conclusion, activity against HCV and therapeutic index have been improved for two molecules, analogues of BPIP.

Key words: hepatitis C, HCV, BVDV, imidazo [1,2-a]pyridine, pharmacomodulation, bifunctionalization, metallo-catalyzed cross-coupling, biological evaluation

Abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

ARNi : ARN interférant

rac-BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle racémique

CD81 : membre de la superfamille des tétraspanines

CPME : cyclopenthyl méthyl ether

DBU : 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène

DIPEA : *N*,*N*-diisopropyléthylamine

DME : diméthoxyéthane

DMEM : Dulbecco's Modified Eagle Medium

DMF : diméthylformamide

DNJ : déoxynojirimycine

eIF : facteur cellulaire canonique

éq : équivalent

EtOH : éthanol

GTP : guanosine triphosphate

HSPG : héparanes sulfates protéoglycanes

IFN : interféron

IMDPH : inosine monophosphate déshydrogénase

IR : infra-rouge

IRES : site d'entrée interne du ribosome

LDLr : récepteur de lipoprotéine de faible densité

MO : micro-onde

MTS : 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-sulfophényl)-2*H*-tétrazolium

*N*N-DGJ : *N*-nonyl-déoxygalactonojirimycine

*N*N-DNJ : *N*-nonyl-déoxynojirimycine

PBS : tampon phosphate salin

$PdCl_2$(dppf) : [1,1-Bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium(II)

Pd_2dba_3 : Tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (0)

$Pd(OAc)_2$: diacétate de palladium

$Pd(PPh_3)_4$: *tétrakis*(triphénylphosphine) de palladium

RE : réticulum endoplasmique

RMN : résonance magnétique nucléaire

RuPhos : 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphényle

SR-BI : récepteur scavenger de classe B et de type 1

SVF : sérum de veau fœtal

TA : température ambiante

THF : tétrahydrofurane

TMEDA : tétraméthyléthylènediamine

VDVB : virus de la diarrhée virale bovine

VGB-B : virus GB type B

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VLM : virus de la leucémie murine

Xantsphos : 4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Table des matières

Remerciements 5
Résumé 7
Summary 8
Abréviations 9
Table des matières 11
Liste des tableaux 14
Liste des annexes 19
Introduction sur le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine 20
I. Généralités 21
II. Intérêt thérapeutique des imidazo[1,2-*a*]pyridines 23
Première partie : Les virus de l'hépatite C et de la diarrhée virale bovine 25
I. Quelques généralités sur les virus de l'hépatite C et de la diarrhée virale bovine 26
I.1. Le virus de l'hépatite C 26
I.1.1. Présentation du virus 27
I.1.2. Le cycle de réplication du VHC 28
I.2. Le virus de la diarrhée virale bovine 30
II. Infection par le VHC 32
II.1. L'hépatite C 32
II.1.1. Symptômes et diagnostics 35
II.1.2. Les co-infections entre le VHC et d'autres virus 38
II.2. Les traitements actuels 39
III. Sites d'action des inhibiteurs du VHC 46
III.1. Description génomique du virus 46
III.2. Cibles thérapeutiques et inhibiteurs 47
III.2.1. Le site d'entrée interne du ribosome (IRES) 50
III.2.2. La protéine p7 53
III.2.3. Le complexe NS3/NS4A 55
III.2.4. La protéine NS5A 59
III.2.5. La protéine NS5B 61
IV. Les méthodes d'évaluation de nouveaux inhibiteurs du VHC 64

IV.1. Les virus 64
IV.2. Les particules rétrovirales pseudotypées du VHC 65
IV.3. Le système de culture cellulaire VHCcc 66
Deuxième partie : Synthèse d'inhibiteurs potentiels du VHC et du VDVB et leurs évaluations biologiques 67
I. Analogues du composé hit TTOU 46 en série benzamide 69
I.1. Données de la littérature 69
I.2. Résultats antérieurs du laboratoire 70
I.3. Les différentes voies de synthèse envisagées 73
I.3.1. Première voie de synthèse 73
I.3.2. Deuxième voie de synthèse 75
I.3.3. Troisième voie de synthèse 79
I.3.4. Evaluation biologique des composés 84
I.4. Benzamides iodées en position 3 85
I.4.1. Les résultats du laboratoire 85
I.4.2. La synthèse 86
I.4.3. Evaluation biologique des composés 88
II. Les analogues du BPIP 89
II.1. Les données de la littérature 89
II.2. Les résultats du laboratoire 90
II.3. Les différentes voies de synthèse envisagées 92
II.3.1. Première voie de synthèse 92
II.3.2. Deuxième voie de synthèse 95
II.4. Evaluation biologique des composés 101
Troisième partie : Etude de la bifonctionnalisation en positions 7 et 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine et évaluation biologique des composés 103
I. Les produits dihalogénés de départ 104
I.1. Noyau 8-chloro-7-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine 105
I.2. Noyau 7-chloro-8-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine 108
II. Fonctionnalisation régiosélective de l'iode en position 7 ou 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine 109
II.1. Le couplage pallado-catalysé de Suzuki-Miyaura 110
II.2. Le couplage de Sonogashira 111
II.3. La cyanation 113

II.4. L'amination de Buchwald-Hartwig 114
III. Fonctionnalisation du chlore en position 7 ou 8 120
III.1. La cyanation 120
III.2. L'amination 121
III.3. Les autres substitutions 123
III.4. Le couplage de Suzuki-Miyaura 125
IV. Disubstitution en one pot 132
V. Evaluation biologique des composés 136
Conclusions et perspectives 139
Partie expérimentale 142
Notes et références bibliographiques 252
Annexes 266
Résumé 303
Summary 303

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux effets secondaires du traitement (d'après la référence 28) 45
Tableau 2 : Nouveaux inhibiteurs du VHC en phase de tests cliniques en 2011 50
Tableau 3 : Résultats obtenus précédemment sur le VHC 71
Tableau 4 : Rendements des composés **16** à **21** 83
Tableau 5 : Résultats des tests sur le VHC 84
Tableau 6 : Résultats des tests sur le VHC 88
Tableau 7 : Activité antivirale des TTOU 292-298 91
Tableau 8 : Alcools obtenus 97
Tableau 9 : Composés chlorés obtenus 99
Tableau 10 : Mésylates obtenus 100
Tableau 11 : Composés iodés obtenus 100
Tableau 12 : Résultats des tests biologiques 102
Tableau 13: Couplage de Sonogashira réalisés 112
Tableau 14 : Composés cyanés 114
Tableau 15 : Produits de couplage obtenus 126
Tableau 16 : Couplages de Suzuki-Miyaura obtenus 129
Tableau 17 : Autres couplages de Suzuki 132
Tableau 18 : Couplages de Suzuki-Miyaura en one-pot 134
Tableau 19 : Résultats d'évaluation biologique 137

Liste des figures

Figure 1 : Réactivité de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine 22
Figure 2 : Structures du Zolpidem, de l'Alpidem et de la Zolimidine 24
Figure 3 : Arborescence des virus de la famille des *Flaviviridae* 27
Figure 4 : Organisation structurelle du virus de l'hépatite C 28
Figure 5 : Entrée du virus dans la cellule 29
Figure 6 : Cycle de réplication du VHC 30
Figure 7 : Prévalence de l'infection par le VHC dans le monde en 2011 32
Figure 8 : Répartition des différents génotypes en 1999 en France 33
Figure 9 : Récapitulatif des sources d'acquisition du virus de l'hépatite C 34
Figure 10 : Evolution de l'infection au cours du temps 35
Figure 11 : Données pharmacologiques pour l'interféron standard et l'interféron pégylé 40
Figure 12 : Structure de la ribavirine, de sa prodrogue, la viramidine, et de son analogue en série L, la lévovirine 41
Figure 13 : Mécanismes d'action de la ribavirine 42
Figure 14 : Arbre décisionnel et de suivi du traitement de l'hépatite C 44
Figure 15 : Structures du Bocéprévir et du Télaprévir 45
Figure 16 : Organisation génomique du VHC 46
Figure 17 : Cibles thérapeutiques du cycle de réplication du VHC 48
Figure 18 : Modèle de l'initialisation de la traduction du génome du VHC par l'IRES : A) Structure de l'IRES avec en rose l'interaction avec la sous unité 40S du ribosome, en bleu l'interaction avec l'eIF3 et en rouge le codon Start AUG. ; B) Modèle d'initialisation de la traduction de l'IRES. 51
Figure 19 : Structure des benzimidazoles, inhibiteurs de l'IRES 53
Figure 20 : Modèle de l'agencement des monomères p7 dans un volume hexamérique 53
Figure 21 : Structure de l'amantadine 54
Figure 22 : Structure du BIT225 55
Figure 23 : Structure du complexe NS3/NS4A 56
Figure 24 : Deux exemples d'aldéhydes covalents inhibiteurs de la NS3 protéase du VHC' 57
Figure 25 : Quelques exemples d'inhibiteurs du complexe NS3/4A en développement clinique 58

Figure 26 : Structures du BMS-790052 et du AZD7295 et leur découpage en composants centraux (C) et périphériques (P) 60
Figure 27 : Structure de l'A-831 60
Figure 28 : A) Représentation de la NS5B , B) Représentation des quatre sites allostériques (A, B, C, D) et du site actif (X). 61
Figure 29 : Structures de quelques inhibiteurs nucléosidiques en développement clinique 62
Figure 30 : Exemple de benzimidazole (JTK 109)..... 63
Figure 31 : Structures de quelques inhibiteurs non nucléosidiques en développement clinique 64
Figure 32: Molécules chefs de files issues du screening..... 68
Figure 33 : BPIP 69
Figure 34 : Exemple de benzamides..... 70
Figure 35 : Structure des benzamides développés par Cheng *et al.* 70
Figure 36 : TTOU 46 issue du screening 71
Figure 37 : Courbes d'activité (en rouge) et de cytotoxicité (en vert) du TTOU 220 72
Figure 38 : Courbes d'activité (en rouge) et de cytotoxicité (en vert) du TTOU 275 72
Figure 39 : Structure des composés souhaités..... 73
Figure 40 : TTOU 106, l'une des cinq molécules chefs de file 85
Figure 41 : Structures des TTOU 220 et TTOU 289..... 85
Figure 42 : Analogues du BPIP en série imidazo[4,5-*c*]pyridine..... 89
Figure 43 : Structure de GS-327073 90
Figure 44 : Courbes d'activité (en rouge) et de cytotoxicité (en vert) des TTOU 293 et 298 .. 91
Figure 45 : Structure des composés souhaités..... 92
Figure 46 : Courbes d'activité (en rouge) et de cytotoxicité (en vert) du TTOU 339 138

Liste des schémas

Schéma 1 : Mécanisme de cyclisation de Chichibabin 21
Schéma 2 : Formes mésomères de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine 22
Schéma 3 : Schéma rétrosynthétique de la première voie de synthèse 74
Schéma 4 : Synthèse de l'aminopyridine protégée 74
Schéma 5 : A) Couplage cupro-catalysé de l'amide sur l'iode en position 5 de l'aminopyridine ; B) Conditions d'optimisation 75
Schéma 6 : Schéma rétrosynthétique de la deuxième voie de synthèse 76
Schéma 7 : A) Synthèse magnésienne de la cétone 4 ; B) Conditions d'optimisation 77
Schéma 8 : Acylation de Friedel et Craft 77
Schéma 9 : A) Fonctionnalisation de la cétone 4 ; B) Composés obtenus 78
Schéma 10 : Bromation des cétones 6 à 8 79
Schéma 11 : Schéma rétrosynthétique de la troisième voie de synthèse 79
Schéma 12 : Bromation de la cétone 80
Schéma 13 : A) Obtention du synthon 15 ; B) Conditions d'optimisation du couplage de l'amide 81
Schéma 14 : Couplage de Suzuki-Miyaura 82
Schéma 15 : A) Cyclisations de Chichibabin ; B) Imidazo[1,2-*a*]pyridines obtenues 86
Schéma 16 : A) Couplage cupro-catalysé en position 6 ; B) Amides obtenues 87
Schéma 17 : A) Iodation de la position 3 ; B) Composés obtenus 88
Schéma 18 : Schéma rétrosynthétique de la première voie de synthèse 92
Schéma 19 : Protection de l'amine primaire 93
Schéma 20 : A) Formation du synthon 33 ; B) Conditions d'optimisation de la substitution du groupement hydroxyle 93
Schéma 21 : A) Couplage de Suzuki-Miyaura ; B) Conditions du couplage de Suzuki-Miyaura 95
Schéma 22 : Schéma rétrosynthétique de la deuxième voie de synthèse 95
Schéma 23 : A) Cyclisation de Chichibabin ; B) Imidazo[1,2-*a*]pyridines obtenues 96
Schéma 24 : A) Réduction de la fonction ester ; B) Optimisation des conditions 97
Schéma 25 : A) Substitution de l'alcool par un halogène ; B) Conditions d'optimisation 98
Schéma 26 : A) Couplages de Suzuki-Miyaura ; B) Produits obtenus 101

Schéma 27 : Synthèse de la 2-amino-3-chloro-4-iodopyridine 105
Schéma 28 : A) Formation des noyaux 8-chloro-7-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines ; B) Composés dihalogénés obtenus 107
Schéma 29 : Synthèse de la 2-amino-4-chloro-3-iodopyridine 108
Schéma 30 : A) Cyclisation de Chichibabin ; B) 7-chloro-8-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines obtenues 109
Schéma 31 : Couplage de Suzuki-Miyaura 110
Schéma 32 : A) Couplage de Sonogashira ; B) Optimisation des conditions de couplage 111
Schéma 33: A) Réaction de cyanation ; B) Conditions d'optimisation 113
Schéma 34 : A) Aminations de Buchwald-Hartwig ; B) Optimisation des conditions d'amination 116
Schéma 35 : A) Aminations de Buchwald-Hartwig ; B) Optimisation des conditions d'amination 119
Schéma 36: A) Réactions de cyanation ; B) Conditions d'optimisation de la cyanation 120
Schéma 37 : A) Aminations de Buchwald-Hartwig sur le chlore ; B) Conditions d'optimisation 123
Schéma 38 : A) Autres substitutions ; B) Conditons d'optimisation 124
Schéma 39: A) Couplage de Suzuki-Miyaura ; B) Optimisation des conditions de couplage 125
Schéma 40 : A) Couplage de Suzuki-Miyaura à partir de 69 ou 70 ; B) Optimisation des conditions de couplage 127
Schéma 41 : A) Couplage de Suzuki-Miyaura en one pot ; B) Optimisation des conditions 133
Schéma 42 : A) Réaction en one-pot cyanation-amination ; B) Composés obtenus 135
Schéma 43 : A) Réaction en one-pot de cyanation suivi d'un couplage de Sonogashira ; B) Composés obtenus 136

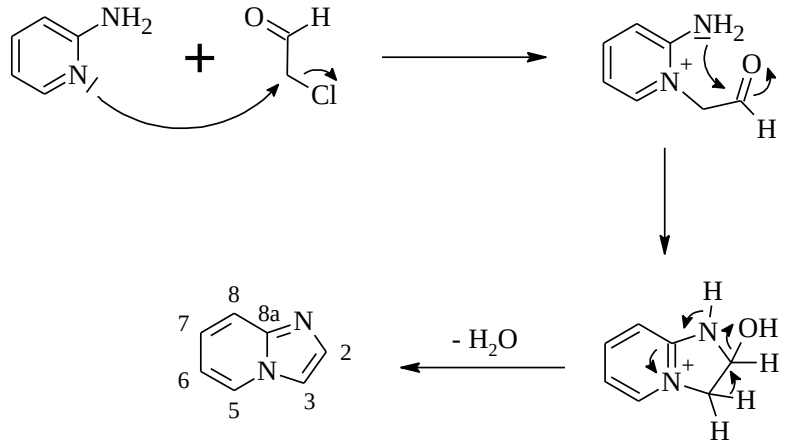
Liste des annexes

Annexe 1 : Publication dans Molécules 267
Annexe 2 : Tableaux récapitulatifs de l'évaluation biologique des TTOU à l'encontre du VHC 300

Introduction sur le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine

I. Généralités

La formation du squelette imidazo[1,2-*a*]pyridine peut s'effectuer de multiples façons[1]. Cependant, la méthode la plus couramment utilisée fait intervenir une cyclocondensation entre une 2-aminopyridine et un dérivé carbonylé α-halogéné comme le chloroacétaldéhyde (schéma 1). Cette méthode, mise au point par Chichibabin[2] en 1925, permet l'utilisation d'un grand choix de réactifs de départ commerciaux et s'effectue dans des conditions relativement douces.



imidazo[1,2-*a*]pyridine

Schéma 1 : Mécanisme de cyclisation de Chichibabin

Cette cyclisation permet d'accéder à des composés polysubstitués en positions 2 et 3 avec l'emploi d'α-halogénocétones judicieusement choisies. Ces positions sont alors fonctionnalisées par de nombreux groupements tels que des hétérocycles, des esters, des groupements aryles ou alkyles. La fonctionnalisation peut également être introduite sur le

[1] a) Wang, H., Wang, Y., Liang, D., Liu, L., Zhang, J., Zhu, Q., Copper-Catalyzed Intramolecular Dehydrogenative Aminooxygenation : Direct Access to Formyl-Substituted Aromatic *N*-Heterocycles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5678-5681, b) Zhu, D.-J., Chen, J.-X., Liu, M.-C., Ding, J.-C., Wu, H.-Y., Catalyst- and Solvent-free Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridines, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*(3), 482-487, c) Husinec, S., Markovic, R., Petkovic, M., Nasufovic, V., Savic, V., A Base Promoted Cyclization of *N*-Propargylaminopyridines. Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives, *Org. Lett.*, **2011**, *13*(9), 2286-2289, d) Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., Synthesis of Polysubstituted imidazo[1,2-*a*]pyridines via Microwave-Assisted One-Pot Cyclization/Suzuki Coupling/Palladium-Catalyzed Heteroarylation, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 7650-7655.

[2] Chichibabin, A.E., Tautomerism of α-aminopyridine. IV. A method of preparation of pyrimidazole and its homologs, *Ber.*, **1925**, *58B*, 1704-1706.

noyau pyridine de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine grâce à l'utilisation de 2-aminopyridines préalablement substituées.

Le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine possède 8 électrons π et 2 électrons p délocalisés, ce qui lui confère un caractère aromatique. Les travaux de Mosby et ceux de Paolini et Robins[3] sur les formes mésomères de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine ont montré que les sites d'attaque électrophile se situent en position 2 et 3 (schéma 2).

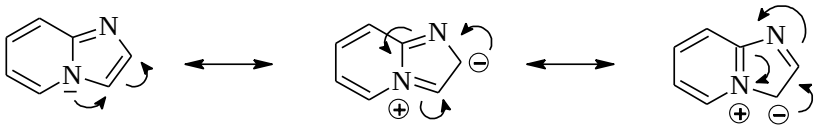


Schéma 2 : Formes mésomères de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine

Les positions 6 et 8 sont également des sites d'attaque électrophile mais elles sont fortement désactivées et ont une très faible réactivité. Les substitutions nucléophiles sont possibles en positions 5 et 7 (figure 1).

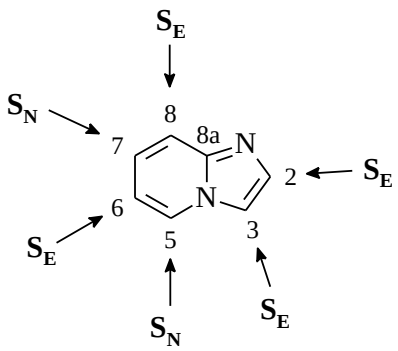


Figure 1 : Réactivité de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine

[3] Paolini, J.P., Robins, R.K., Aromaticity in Heterocyclic Systems. IV. Substitution Reactions of Imidazo[1,2-*a*]pyridine and Related Methyl Derivatives, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 4085-4090.

II. Intérêt thérapeutique des imidazo[1,2-*a*]pyridines

Les imidazo[1,2-*a*]pyridines ont un intérêt thérapeutique non négligeable. Des dérivés de cette série ont notamment montré une activité antivirale contre les virus de l'hépatite C et de la diarrhée virale bovine. Ils possèdent également des propriétés antibactériennes[4,5,6], anti-inflammatoires[7], anti-cancéreuses[8], antiparasitaires[9].

Certaines imidazo[1,2-*a*]pyridines sont utilisées en thérapeutique, telles que le Zolpidem qui fut la première molécule de ce type à être mise sur le marché en 1990 comme hypnotique. Ce composé est utilisé dans le traitement des insomnies. En 1991, l'Alpidem fut commercialisé comme anxiolytique mais une toxicité hépatique[10] a entrainé son retrait du marché en 1995. Une activité antiulcéreuse peut également être observée avec ces molécules, comme le montre la Zolimidine qui n'est plus utilisée actuellement en France (figure 2).

[4] Nordqvist, A., Nilsson, M.T., Lagerlund, O., Muthas, D., Gising, J., Yahiaoui, S., Odell, L.R., Srinivasa, B.R., Larhed, M., Mowbray, S.L., Karlén, A., Synthesis, biological evaluation and X-ray crystallographic studies of imidazo[1,2-*a*]pyridine-based *Mycobacterium tuberculosis* glutamine synthetase inhibitors, *Med. Chem. Comm.*, **2012**, *3*(5), 620-626.

[5] Ah-Tel, T.H., Al-Qawamesh, R.A., Post Groebke-Blackburn multicomponent protocol : Synthesis of new polyfunctional imidazo[1,2-*a*]pyridine and imidazo[1,2-*a*]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 5848-5855.

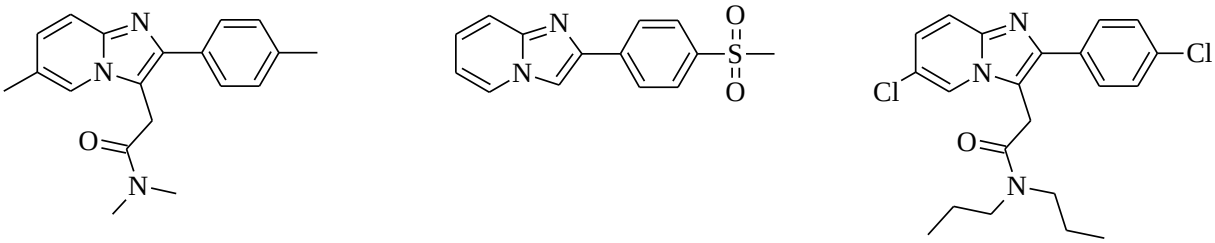
[6] Moraski, G.C., Markley, L.D., Hipskind, P.A., Boshoff, H., Cho, S., Franzblau, S.G., Miller, M.J., Advent of imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamides with potent multi- and extended drug resistant antituberculosis activity, *Med. Chem. Lett.*, **2011**, *2*, 456-470.

[7] Hieke, M., Rödl, C.B., Wisniewska, J.M., La Buscató, E., Stark, H., Schubert-Zsilavecz, M., Steinhilber, D., Hofman, B., Proschak, E., SAR-study on a new class of imidazo[1,2-*a*]pyridine-based inhibitors of 5-lipoxygenase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 1969-1975.

[8] Dahan-Farkas, N., Langley, C., Rousseau, A. L., Yadav, D.B., Davids, H., de Koning, C.B., 6-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines : Synthesis and biological activity against colon cancer cell lines HT-29 and Caco-2, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4573-4583.

[9] López-Martinez, M., Salgado-Zamora, H., Campos-Aldrete, M.E., Trujillo-Ferrara, J.G., Correa-Basurto, J., Mexica-Ochoa, C., Effect of the lipophilic parameter (log P) on the anti-parasitic activity of imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives, *Med. Chem. Res.*, **2012**, *21*, 415-420.

[10] Berson, A., Descatoire, V., Sutton, A., Fau, D., Maulny, B., Vadrot, N., Feldmann, G., Berthon, B., Tordjmann, T., Pessayre, D., Toxicity of Alpidem, a Peripherical Benzodiazepine Receptor Ligand, but Not Zolpidem, in Rat Hepatocytes : Role of Mitochondrial Permeability Transition and Metabolic Activation, *J. Pharm. Exp. Therap.*, **2001**, *299*, 793-800.



Zolpidem **Zolimidine** **Alpidem**

Figure 2 : Structures du Zolpidem, de l'Alpidem et de la Zolimidine

Ainsi, le potentiel thérapeutique des imidazo[1,2-*a*]pyridines a conduit l'équipe « Recherche et Innovation en Chimie Médicinale » de l'UMR INRA 1282 « Infectiologie et Santé Publique » de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de Tours à s'intéresser à cette série, notamment au travers d'un projet de synthèse d'antiviraux potentiels à l'encontre des virus de l'hépatite C et de la diarrhée virale bovine. Ceci fait l'objet de ce travail de thèse.

Le premier chapitre de ce manuscrit présente le virus de l'hépatite C (VHC), la pathologie qui résulte de l'infection par ce virus, ainsi que les cibles thérapeutiques et la structure des inhibiteurs du VHC décrits dans la littérature à ce jour. Le deuxième chapitre présente mes travaux personnels qui portent sur la synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines présentant une activité antivirale vis-à-vis des virus de l'hépatite C et de la diarrhée virale bovine. Dans le cadre de ce travail, deux séries chimiques ont été développées, l'une est représentée par des 6-benzamidoimidazo[1,2-*a*]pyridines et la seconde par des analogues du BPIP, un composé de la littérature dont nous nous sommes inspirés. Enfin, le dernier chapitre présente la bifonctionnalisation du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine en positions 7 et 8 et l'évaluation biologique des composés obtenus, toujours dans le domaine des antiviraux.

Première partie :
Les virus de l'hépatite C et de la diarrhée virale bovine

Quelques généralités sur les virus de l'hépatite C et de la diarrhée virale bovine

L'hépatite C est une maladie silencieuse, asymptomatique, mais qui entraîne des atteintes hépatiques et peut évoluer vers une cirrhose et, dans certains cas, vers un hépatocarcinome. Malgré les efforts croissants de la recherche dans ce domaine, la connaissance du virus responsable de cette maladie reste encore incomplète. Longtemps utilisé comme modèle d'étude du virus de l'hépatite C (VHC), le virus de la diarrhée virale bovine (VDVB) provoque chez les bovins une maladie souvent asymptomatique. Cependant, très répandue, la maladie de la diarrhée virale bovine peut engendrer une perte de poids, une diminution de la fertilité et une plus grande prédisposition aux maladies.

La première partie de ce chapitre permettra de faire une présentation du virus de l'hépatite C et du virus de la diarrhée virale bovine. Ensuite, nous décrirons la maladie liée à l'infection virale par le VHC puis les cibles thérapeutiques et la structure des différents inhibiteurs en cours de développement clinique pour la plupart.

I. Quelques généralités sur les virus de l'hépatite C et de la diarrhée virale bovine

I.1. Le virus de l'hépatite C

Après la découverte du virus de l'hépatite B par Baruch Blumberg en 1968 puis la découverte du virus de l'hépatite A par Stephen Feinstone en 1973, il est apparu qu'il existait une autre forme d'hépatite responsable des hépatites post-transfusionnelles ; elle fut appelée hépatite non-A non-B. En 1989, l'équipe de Michael Houghton identifia ce virus grâce à des techniques de biologie moléculaire, de clonage et de séquençage du génome et le baptisa virus de l'hépatite C.

Les premiers tests de dépistage du VHC sont apparus en 1990. Puis en 1993, l'analyse de la structure génomique de ce virus a été effectuée. En 1995, la séquence 3'X à l'extrémité 3' du génome a été identifiée, suivie en 1996 de la cristallisation de la protéase NS3. L'année suivante, un clone infectieux a été obtenu par injection intrahépatique d'ARN du VHC au chimpanzé et en 1998, la ribavirine et les interférons faisaient leur apparition comme traitement de l'hépatite C. La réplication subgénomique du VHC en milieu cellulaire a été décrite pour la première fois en 1999.

I.1.1. Présentation du virus[11]

Le VHC appartient à la famille des *Flaviviridae* regroupant les Flavivirus (virus de la fièvre jaune ou de la dengue…), les Pestivirus (virus de la diarrhée virale bovine…) et les Hépacivirus, dont le seul représentant connu à ce jour est le virus de l'hépatite C (figure 3). Ce virus hépatotrope est un métabolovirus actif intervenant sur le métabolisme lipidique de l'hôte.

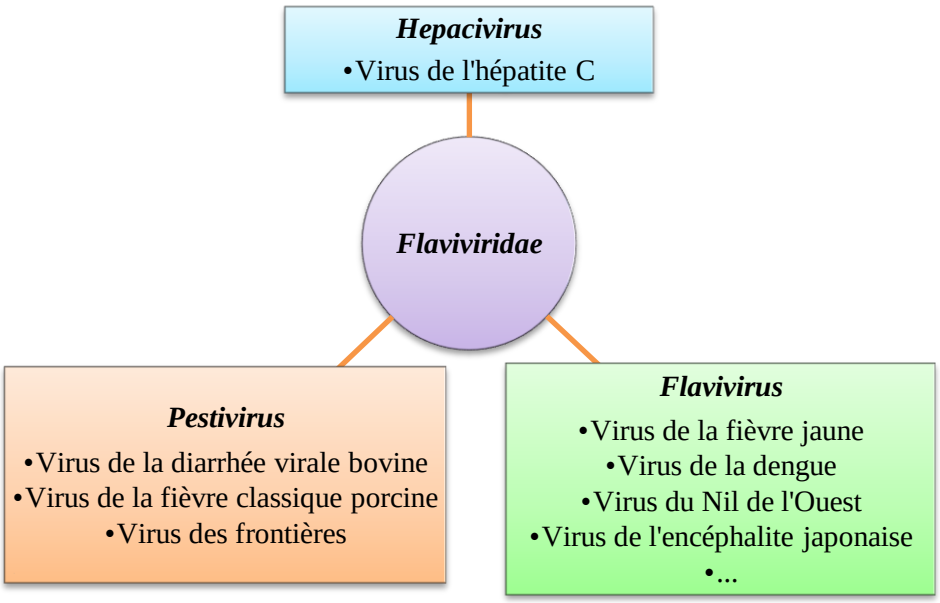


Figure 3 : Arborescence des virus de la famille des *Flaviviridae*

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre. L'ARN viral est contenu dans une capside protéique à symétrie icosaédrique (formée par la polymérisation de la protéine de capside), elle-même située dans une enveloppe lipidique dans laquelle sont insérées les glycoprotéines transmembranaires, E_1 et E_2, organisées en complexes hétérodimériques non covalents. Son génome est constitué d'un ARN monocaténaire, de polarité positive et comptant environ 9600 nucléotides (figure 4).

[11] Gordien, E., Virus de l'hépatite C : dynamique, réplication intracellulaire, dans : Dény, P., Roulot, D. (éd), *Virus de l'hépatite C*, Paris : Elsevier, **2003**, 190 p.

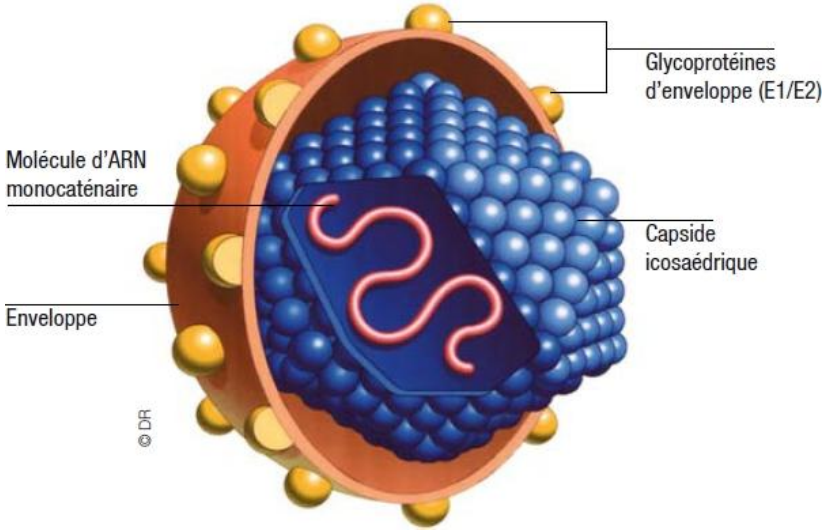


Figure 4 : Organisation structurelle du virus de l'hépatite C[12]

I.1.2. Le cycle de réplication du VHC

Le virus circule dans le sérum de l'organisme hôte sous forme libre ou associé avec des immunoglobulines, ainsi qu'avec des lipoprotéines de haute, faible et très faible densité, mais également sous forme de lipo-viro-particules à faible densité[13]. Il se fixe sur la cellule cible grâce à une interaction entre des protéines virales (figure 5) et des récepteurs spécifiques (CD81, SR-BI, HSPG et LDLR)[14].

[12] Chaillon, A., Diversité et modes de transmission du virus de l'hépatite C. Signes cliniques et évolution de l'infection, *Actualité pharmaceutique*, **2008**, *480*, 10-13.
[13] Cosset, F.-L., Entrée cellulaire du virus de l'hépatite C, *Virologie*, **2006**, *10*, 179-191.
[14] Bartosch, B., Dubuisson, J., Recent Advances in Hepatitis C Virus Cell Entry, *Viruses*, **2010**, *2*, 692-709.

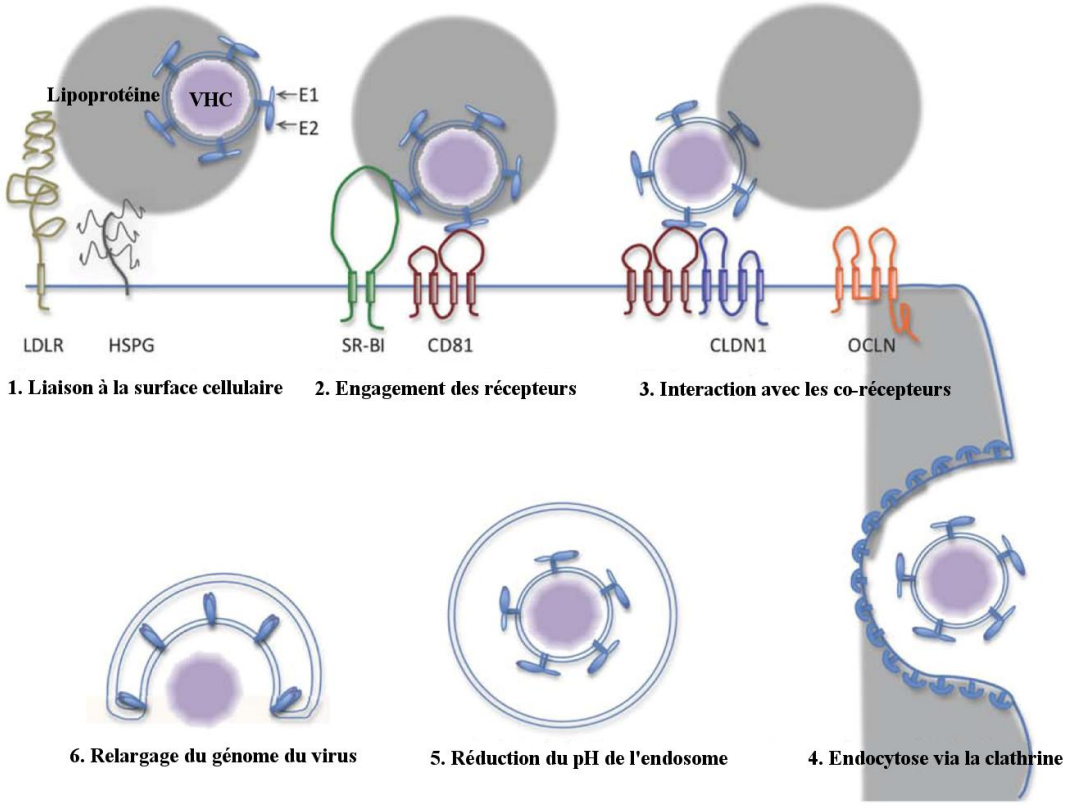


Figure 5 : Entrée du virus dans la cellule[15]

Il s'ensuit une endocytose par une voie dépendante de la clathrine[16] puis la membrane virale fusionne avec la membrane des endosomes précoces et entraîne la libération de l'ARN viral nu dans le cytoplasme de la cellule infectée[17].

L'ARN génomique de polarité positive est utilisé directement comme ARN messager et permet la traduction d'une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés. Cette traduction est initiée par le site d'entrée interne du ribosome appelé IRES et s'effectue dans le réticulum endoplasmique rugueux (figure 6).

[15] Wong-Staal, F., Syder, A.J., McKelvy, J.F., Targetting HCV Entry For Development of Therapeutics, *Viruses*, **2010**, *2*, 1718-1733.
[16] La clathrine est un complexe protéique à trois jambes (triskèle) qui constitue le composant majeur de l'enveloppe permettant la formation de la vésicule d'endocytose. Les triskèles s'assemblent spontanément pour former un réseau hexagonal plan. Des pentagones permettent la courbure du réseau afin de former une « cage » qui aboutira à une vésicule une fois qu'elle sera complètement fermée. La clathrine n'interagit pas directement avec les récepteurs membranaires.
[17] Helle, F., Cocquerel, L., L'entrée du virus de l'hépatite C dans ses cellules cibles, *Virologie*, **2008**, *12*(2), 105-116.

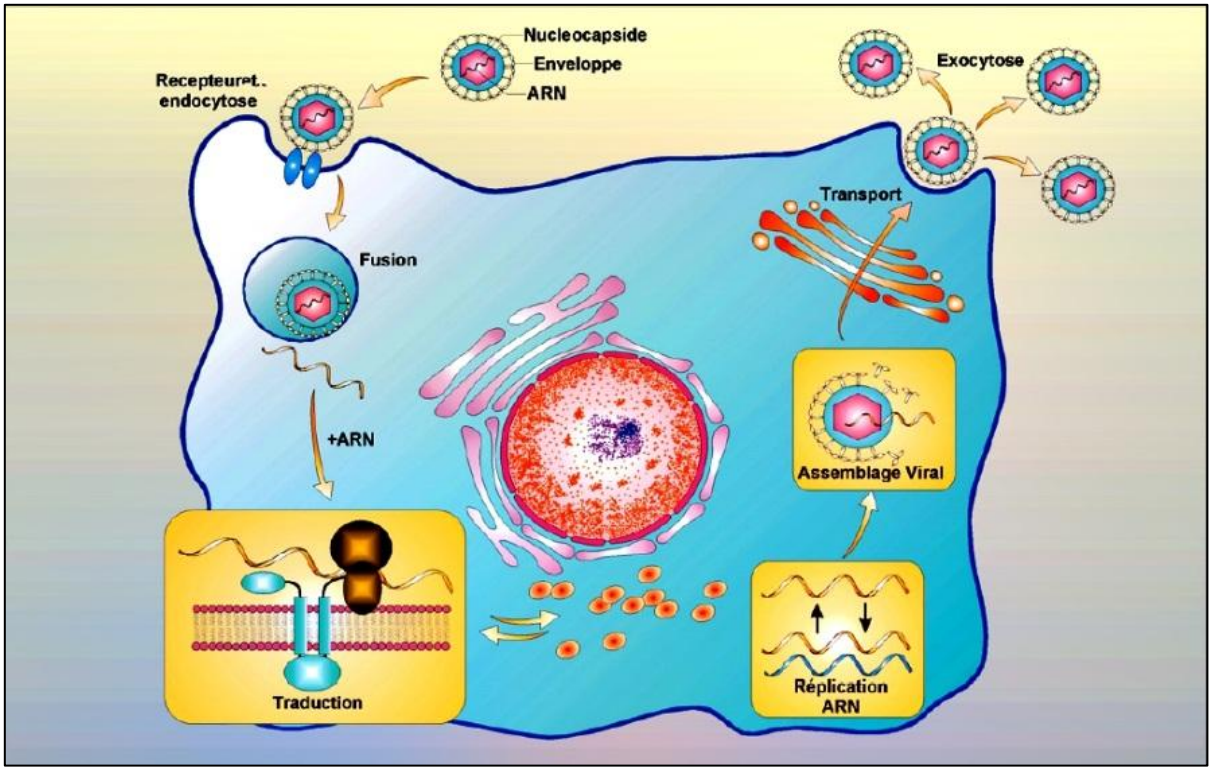


Figure 6 : Cycle de réplication du VHC[18]

Dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE), la polyprotéine obtenue est clivée par les protéases virales et cellulaires en une dizaine de protéines virales structurales (protéine de capside, glycoprotéines E1 et E2 et protéine p7) et non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS5A et NS5B) qui sont nécessaires à la réplication, la traduction et le clivage de la polyprotéine. L'ARN est ensuite répliqué. Les protéines structurales et non structurales synthétisées au cours de ce processus permettent alors l'assemblage de nouvelles particules virales qui sont ensuite expulsées de la cellule par exocytose permettant ainsi l'infection d'autres cellules. Ce virus possède plusieurs génotypes et sous-types que nous détailleront ultérieurement avec la pathologie liée à ce virus.

I.2. Le virus de la diarrhée virale bovine

Le virus de la diarrhée virale bovine est un virus à ARN sphérique, enveloppé, de symétrie icosaédrique et d'environ 50 nm[19]. Il appartient au genre des *Pestivirus* et à la famille des *Flaviviridae*. Il possède un ARN monocaténaire de polarité positive et d'environ

[18] Marcellin, P., Hépatite C : la guérison, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **2009**, *33*, 819-829.
[19] http://bvdobservatoire.fr/etiologie.asp?ws=6-2

12500 nucléotides codant pour une protéine d'environ 4000 kDa. Cette protéine est ensuite clivée, au cours du cycle de réplication du virus, en quatre protéines structurales et 6 à 7 protéines non structurales. Ce clivage est réalisé par des protéases virales et cellulaires. L'enveloppe de ce virus est formée de trois glycoprotéines (E_0, E_1 et E_2).

Deux génotypes sont identifiés pour ce virus : le génotype 1 qui compte au moins 16 sous-groupes identifiés et le génotype 2 avec quatre sous-groupes identifiés. Le pouvoir pathogène est très variable d'une souche à l'autre. Les souches hypervirulentes (souvent de génotype 2) sont à l'origine de syndromes hémorragiques. Cependant, on estime que 70 à 90% des infections sont asymptomatiques.

La diarrhée virale bovine est très répandue et provoque des pertes économiques importantes. En effet, la maladie coûte en moyenne entre 70 et 80 € par vache et cela peut parfois aller jusqu'à 600 € par vache. Dans les élevages laitiers, la perte est estimée entre 10 et 19 € pour 1000 litres. Ce virus ne présente pas de barrière d'espèce et peut infecter les ovins et les porcins. Les animaux infectés présentent une prise de poids moins importante, une plus grande prédisposition aux maladies et une diminution de leur fertilité. Il se transmet le plus souvent par voie respiratoire mais aussi par les muqueuses orales et génitales et peut persister dans l'appareil génital d'une femelle pendant 50 jours.

La maladie se manifeste par des symptômes non spécifiques comme une fièvre, une anorexie ou une léthargie. Elle peut également affecter le système immunitaire, les appareils respiratoire, digestif et reproducteur. Les signes cliniques sont une ulcération de la bouche et du tube digestif avec des diarrhées hémorragiques, une diminution des performances de reproduction et une immunosuppression (occasionnant des infections respiratoires et intestinales chez le veau). Ce virus peut traverser la barrière placentaire et infecter le fœtus entraînant la mort de l'embryon, des avortements spontanés ou des animaux mort-nés. Cette transmission peut aboutir à la naissance de veaux infectés de manière persistante et immunotolérants qui peuvent ensuite développer la maladie des muqueuses. La vaccination des femelles reproductrices est le meilleur moyen de prévention du virus.

II. Infection par le VHC

II.1. L'hépatite C

L'hépatite C touche plus de 170 millions de personnes dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que 3% de la population mondiale est touchée par ce virus ; 3 à 4 millions de nouveaux cas d'infection par l'hépatite C sont recensés chaque année dans le monde. Il y a environ 4 millions de porteurs du virus en Europe[20]. L'hépatite C compte 11 génotypes majeurs et 60 sous types identifiés à ce jour (figure 7).

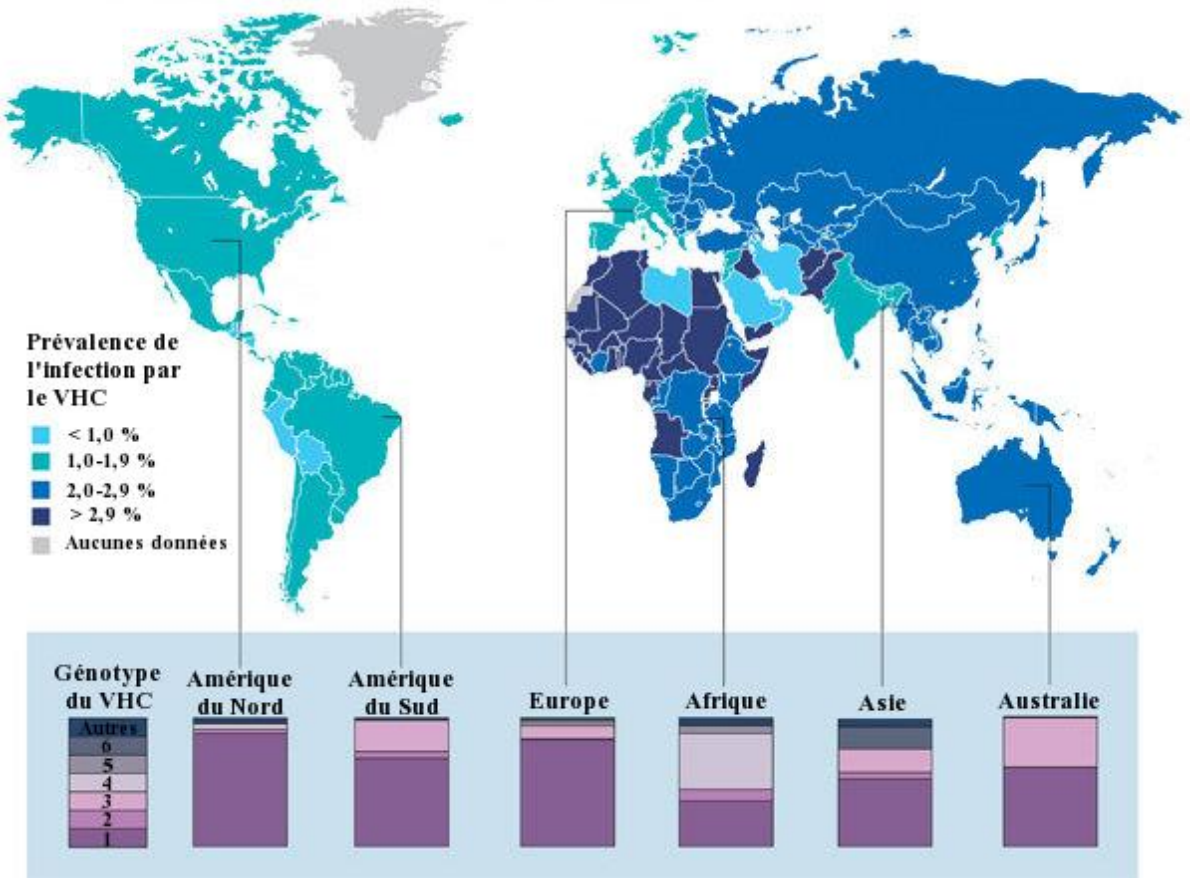


Figure 7 : Prévalence de l'infection par le VHC dans le monde en 2011[21]

La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C est plus importante dans les pays d'Afrique du Nord et de l'Ouest ainsi qu'en Asie. La distribution des génotypes est

[20] http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index1.html
[21] Gravitz, L., Introduction : A smouldering public-health crisis, *Nature*, **2011**, *474*, S2-S4.

également différente suivant les continents, cependant le génotype 1 est commun à tous les continents.

En France métropolitaine, 400 000 à 500 000 personnes présenteraient une hépatite chronique C. Les génotypes prédominants dans notre pays sont les génotypes 1a dans 41% des cas et 1b dans 22% des cas, mais aussi le génotype 2, responsable de 16% des cas d'hépatites C (figure 8).

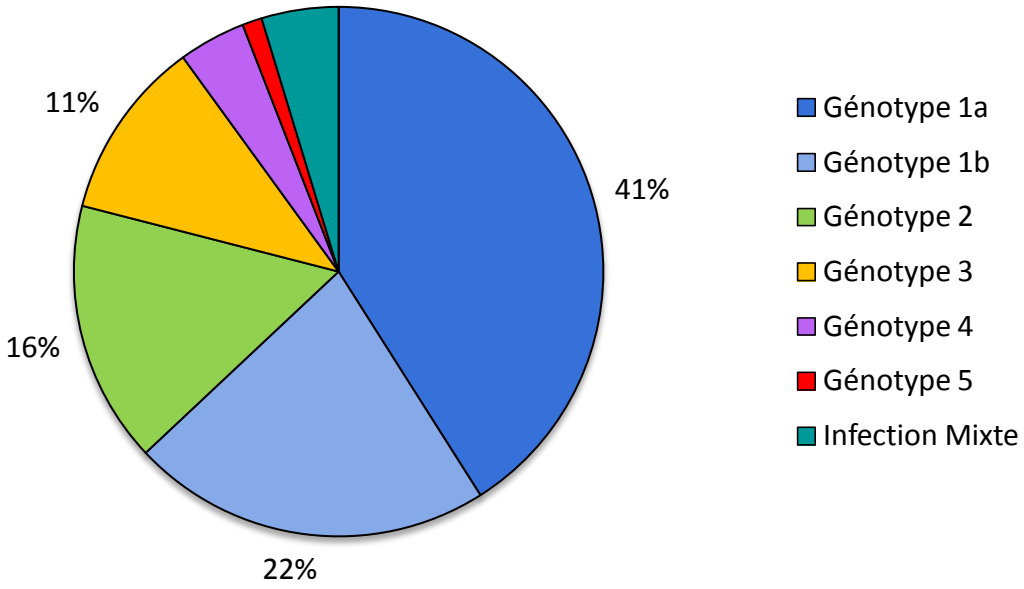


Figure 8 : Répartition des différents génotypes en 1999 en France[22]

L'hépatite est une inflammation du foie qui peut avoir différentes causes dont l'infection virale, les médicaments ou une consommation excessive d'alcool. Si la maladie est d'origine virale, elle est alors métabolique puisque le domaine COOH de la protéine de capside virale interagit avec les lipides et induit une stéatose hépatique.

La transmission du virus de l'hépatite C s'effectue par voie parentérale et n'est possible que par contact direct avec le sang d'une personne infectée. Les principaux vecteurs de transmission sont les seringues, aiguilles et autres matériels nécessaires aux toxicomanes et

[22] Legrand-Abravanel, F., Sandres-Sauné, K., Pasquier, C., Barange, K., Alric, L., Izopet, J., Le génotype 5 du virus de l'hépatite C, *Hépato-Gastro*, **2005**, *12*(6), 409-412.

plus rarement un rapport sexuel avec une personne contaminée, la naissance d'un enfant de mère atteinte d'hépatite C ou une infection nosocomiale (figure 9). Malheureusement, dans 30% des cas, le mode d'infection est incertain.

Risque élevé (plus de 20 %)
Les usagers de drogues injectables
Les personnes ayant reçu des produits sanguins non dépistés
Les personnes ayant reçu une transfusion de produits sanguins non soumis à inactivation virale

Risque modéré (1-20 %)
Les nouveau-nés de mères porteuses du VHC
Les personnes soumises à une hémodialyse chronique
Les personnes ayant reçu du sang provenant de donneurs non triés
Les personnes ayant reçu une transplantation d'organe
L'exposition parentérale par des aiguilles ou des instruments contaminés ou inadéquatement stérilisés pour des interventions médicales ou dentaires

Risque faible (moins de 1 %)
Les personnes se livrant à des pratiques sexuelles à risque élevé
Les partenaires sexuels de personnes porteuses du VHC
Les rituels (comme la circoncision, la scarification, l'excision), médecine traditionnelle (telle que la saignée), autres activités avec bris cutané (comme le perçage des oreilles ou d'autres parties du corps)
Le tatouage pratiqué dans des conditions non contrôlées et surveillées
Les contacts domestiques

Figure 9 : Récapitulatif des sources d'acquisition du virus de l'hépatite C[23]

Les populations les plus à risques sont les toxicomanes, les patients ayant fait l'objet d'une transfusion sanguine, d'un don d'organe avant 1992 ou traités par dialyse, les personnes infectées par le VIH et les enfants nés de mères infectées par le virus[24].

[23] Broutin, S., Bouton, V., Sinègre, M., Marcellin, P., Histoire naturelle et diagnostic de l'hépatite C, *J. Pharm. Clin.*, **2006**, *25*(1), 49-56.
[24] http://www.cdc.gov/hepatitis/Resources/Professionals/PDFs/ABCTable.pdf

II.1.1. Symptômes et diagnostics

L'infection par le VHC est responsable de 70% des cas d'hépatites chroniques. Les étapes successives[25] de l'infection par le virus de l'hépatite C sont les suivantes (figure 10) :

- la contamination par le VHC entraîne une hépatite aiguë, souvent asymptomatique, et la plupart des personnes infectées reste des porteurs chroniques du virus,
- la persistance de l'infection virale entraîne l'apparition de lésions d'hépatite chronique et le développement d'une fibrose aboutissant, plusieurs décennies post-infection, à une cirrhose,
- les complications cliniques comme le carcinome hépatocellulaire surviennent, pour la plupart, au stade de cirrhose.

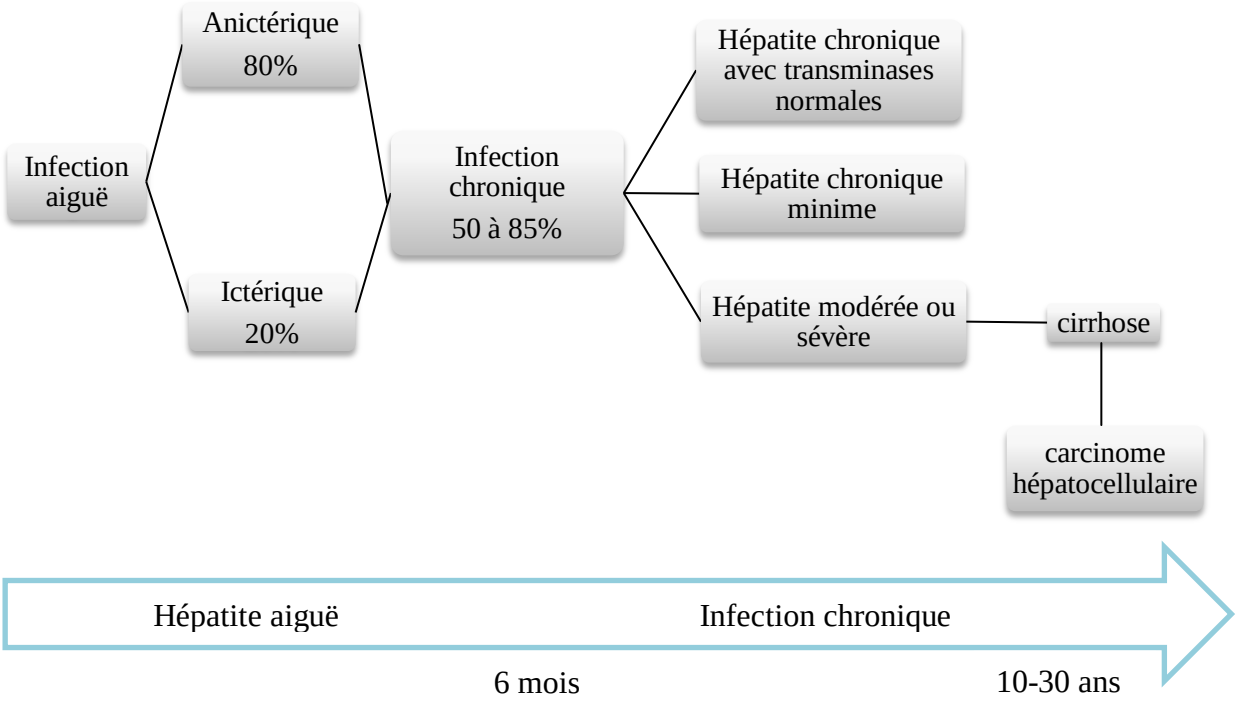


Figure 10 : Evolution de l'infection au cours du temps[26]

[25] Grando-Lemaire, V., Trinchet, J.-C., Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C, dans : Dény, P., Roulot, D. (éd), Virus de l'hépatite C, Paris : Elsevier, **2003**, 190 p.
[26] Marcellin, P., Asselah, T., Boyer, N., Histoire naturelle de l'hépatite C, dans : Pawlotsky, J.-M., Dhumeaux, D. (éd), Hépatite C, Paris : EDK, **2004**, 480p.

Les deux principaux stades de l'infection sont l'hépatite aiguë et l'infection chronique. La maladie évolue pendant plusieurs décennies avant que l'infection ne soit décelée. L'hépatite C est accompagnée de syndromes métaboliques spécifiques comme la résistance à l'insuline, la stéatose hépatique[27] ou l'hypobétalipoprotéinémie.

II.1.1.1. L'hépatite aiguë

Il est estimé que le VHC est responsable d'environ 20% des cas d'hépatites aiguës. Dans 80% des cas, les premières étapes de l'infection sont généralement asymptomatiques, ce qui implique que la maladie est rarement décelée à ce stade-là. La durée moyenne de l'incubation varie entre 4 et 12 semaines.

Le premier marqueur de l'infection est l'apparition d'ARN viral détectable dans le sérum entre 7 et 21 jours après la contamination. Puis, on observe une augmentation des taux de transaminases sériques jusqu'à dix fois supérieurs à la valeur maximale normale survenant au-delà du quinzième jour et, le plus souvent, au-delà de 4 semaines. Les symptômes cliniques, comme l'ictère, sont observés dans 20% des cas et disparaissent rapidement. C'est pourquoi le diagnostic clinique de l'hépatite aiguë C est rarement fait. Les anticorps anti-VHC font leur apparition dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination. Cette étape est un élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë. Dans un délai moyen de 19 mois, la disparition spontanée de la détection de l'ARN viral dans le sérum est observée et marque la guérison de l'infection aiguë.

II.1.1.2. L'infection chronique

L'hépatite chronique est généralement asymptomatique ce qui rend son diagnostic difficile et parfois effectué à un stade tardif de la maladie. Les lésions hépatiques sont de sévérités variées mais peuvent évoluer, pour les cas les plus graves, vers une cirrhose puis un carcinome hépatocellulaire dans un délai allant de quelques années à plusieurs dizaines d'années. En France, l'hépatite chronique C constitue la deuxième cause de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire après l'alcool. On distingue trois formes d'hépatites chroniques C : l'hépatite chronique à transaminases normales, l'hépatite chronique C minime et l'hépatite chronique modérée ou sévère.

[27] La stéatose est une surcharge en graisse des hépatocytes.

La maladie

L'hépatite chronique C à transaminases normales est asymptomatique et surtout diagnostiquée lors d'un dépistage, d'un bilan systématique ou d'un don du sang. L'évolution de la fibrose chez ce type de malade est lente.

L'hépatite chronique C minime est la forme la plus fréquente chez les malades jeunes et en particulier chez les femmes. Cette forme est asymptomatique mais certains malades peuvent se plaindre d'une fatigue anormale et de nombreux autres symptômes (nausées, anorexie, amaigrissement,…) dont la plupart ne sont pas spécifiques. Le symptôme le plus fréquemment décrit est la fatigue avec une sensation de malaise, de manque d'énergie ou de fatigabilité anormale entrainant une diminution de la qualité de vie. Il semble que la maladie évolue, dans ce cas, très lentement, ce qui rend très faible le risque de développer une cirrhose à court ou moyen terme.

L'hépatite chronique C modérée ou sévère est avérée par biopsie hépatique qui constitue l'examen de référence pour déterminer la gravité de l'infection. La plupart des malades atteints de cette forme d'hépatite chronique ne présente pas de symptômes. Les sujets les plus fréquemment atteints et pour lesquels la maladie progresse plus vite, sont les malades âgés, les hommes et les malades ayant un cofacteur comme l'alcool ou un déficit immunitaire. Le risque d'évolution vers une cirrhose à court et à long terme est élevé.

La cirrhose est principalement due à l'hépatite chronique C. C'est l'une des principales causes avec le carcinome hépatocellulaire, de transplantation hépatique aux Etats-Unis et en Europe. Les complications responsables de la morbidité et de la mortalité de l'hépatite C interviennent presque exclusivement au stade de cirrhose. La cirrhose résultante de l'hépatite C peut rester silencieuse (cirrhose compensée) pendant de nombreuses années. Elle apparaît généralement 20 ou 30 ans après l'infection. La décompensation est induite par la persistance et l'aggravation des lésions d'hépatite chronique. Le développement du carcinome hépatocellulaire résulte d'altérations précancéreuses du parenchyme cirrhotique. Certaines protéines virales pourraient intervenir dans le mécanisme de carcinogenèse comme la protéine de capside.

Les tests de dépistage[28] présents sur le marché font appel au principe de l'Elisa avec des révélations colorimétriques, fluorescentes ou chimioluminescentes. La spécificité des tests Elisa de troisième génération est de l'ordre de 99%. Le sérum du patient est incubé à une température comprise en 20 et 37°C sur support solide sur lequel sont fixés différents épitopes du VHC. La période d'incubation est comprise entre 30 minutes et une heure. La révélation est effectuée par fixation d'anticorps secondaire anti-immunoglobulines humaines couplées à des enzymes (phosphatase alcaline, peroxydase de raifort). Pour toute sérologie positive, il est préconisé de faire un contrôle sérologique réalisé sur un second prélèvement avec un réactif différent du premier. Il peut s'agir d'un autre test Elisa ou d'un test d'immunoblot.

II.1.2. Les co-infections entre le VHC et d'autres virus

On observe principalement deux types de co-infections : la co-infection entre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C et la co-infection entre le virus de l'hépatite B (VHB) et celui de l'hépatite C[29].

II.1.2.1. Les co-infections VHC et VIH

La co-infection par le VIH et le VHC est fréquente car ces deux virus ont le même mode de transmission parentérale ce qui implique un dépistage systématique de patients séropositifs au VIH. On estime qu'entre 10 et 30% des patients atteints du VIH seraient infectés par le VHC. L'infection par le VIH multiplierait par 3 ou 5 fois le risque de transmission sexuelle du VHC. On observe un risque d'évolution vers la cirrhose deux à quatre fois plus important chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC. En effet, l'infection par le VIH accélère l'évolution des lésions hépatiques dues au VHC.

II.1.2.2. Les co-infections VHC et VHB

Le virus de l'hépatite B et celui de l'hépatite C sont les principaux agents pathogènes responsables d'hépatites chroniques avec une évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Deux modes d'infections sont observés, soit une infection simultanée par les deux virus (co-infection), soit une infection successive des deux virus (surinfection) après

[28] Dény, P., Le Pendeven, C., Barin, F., Approches virologiques du diagnostic et du suivi thérapeutique de l'infection virale C, dans : Dény, P., Roulot, D. (éd), Virus de l'hépatite C, Paris : Elsevier, **2003**, 190 p.
[29] Roudot-Thoraval, F., Epidémiologie de l'hépatite C, dans : Pawlotsky, J.-M., Dhumeaux, D. (éd), Hépatite C, Paris : EDK, **2004**, 480p.

qu'une infection chronique par le premier virus se soit établie. L'hépatite virale chronique B et C présente une évolution plus sévère des lésions hépatiques que lors d'une infection chronique B ou C seule.

II.2. Les traitements actuels

La décision d'administrer un traitement à un patient est fondée principalement sur la sévérité de l'atteinte hépatique, les chances de guérison, la présence de contre-indications au traitement et la volonté du patient d'être traité. La détermination du génotype est systématiquement réalisée avant le début du traitement. En effet, la décision de traiter, la détermination de la posologie, la durée du traitement et le suivi de l'efficacité antivirale sont influencées par le génotype du virus.

Les interférons (IFNs) sont des cytokines endogènes sécrétées par l'organisme en réponse à de nombreux stimuli comme les infections virales[30]. Ils ont un effet antiviral et un effet immunomodulateur à l'origine de leur découverte. L'effet antiviral est dû à l'induction d'activités enzymatiques qui induisent la dégradation d'acides nucléiques viraux et l'inhibition de la synthèse de protéines virales. L'effet immunomodulateur est notamment produit par la stimulation de la prolifération des cellules T au cours de la réponse immunitaire. Les IFNs possèdent également un effet anti-inflammatoire et antifibrosant.

L'interféron α pégylé est un interféron conjugué à du polyéthylène glycol. La pégylation modifie les propriétés pharmacocinétiques de l'IFN : absorption ralentie, clairance réduite d'environ dix fois et volume de distribution quatre fois moins important (figure 11). Il est administré une fois par semaine par injection sous-cutanée.

[30] Asselah, T., Bouton, V., Boyer, N., Marcellin, P., Traitement de l'hépatite chronique C, *J. Pharm. Clin.*, **2006**, *25*, 1, 57-65.

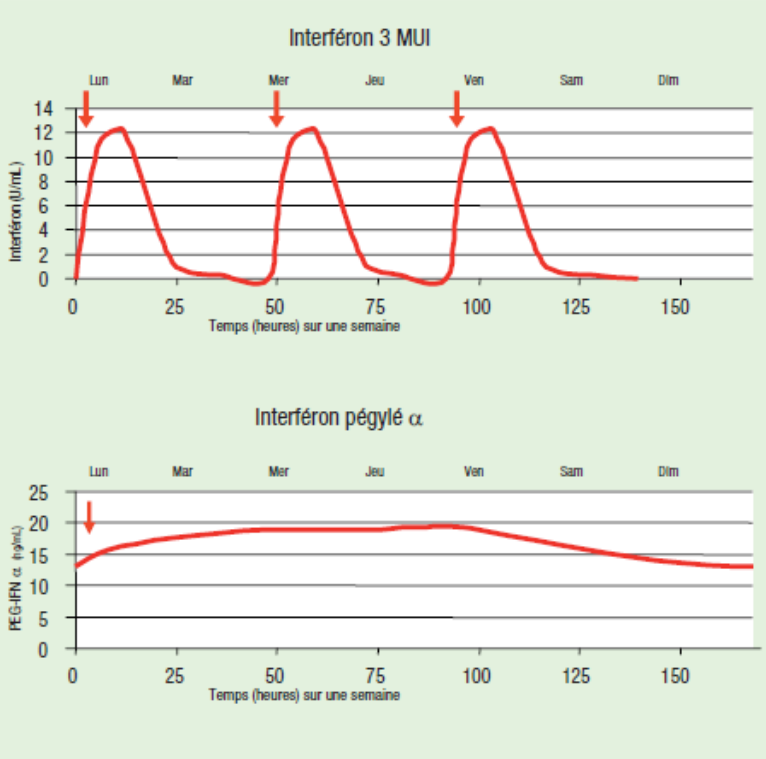


Figure 11 : Données pharmacologiques pour l'interféron standard (courbe du haut) et l'interféron pégylé (courbe du bas)[31]

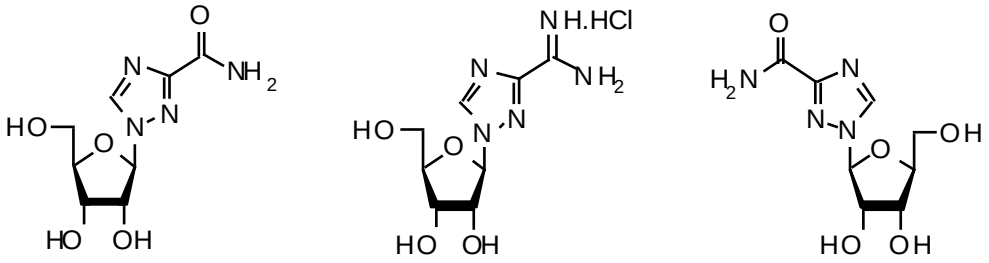
Il existe actuellement deux types d'interférons α pégylés : les interférons pégylés α-2a et α-2b. La différence entre ces deux interférons repose sur le polyéthylène glycol utilisé, une molécule de polyéthylène glycol de 40 Kd pour l'IFNα-2a et 12 Kd pour l'IFNα-2b, mais également sur des séquences différentes.

Dans le cas de l'hépatite C chronique, l'interféron permet la diminution de la réplication virale, l'induction d'un état antiviral des cellules non infectées, une augmentation de la lyse des cellules infectées et une inhibition de la fibrogenèse hépatique. Parmi les effets indésirables des IFNs, il faut noter la survenue très fréquente d'un syndrome pseudo-grippal (maximal lors de la première injection), d'asthénie, de sensation de malaise, de perte de poids et de manifestations cognitives et comportementales (dépression, difficultés de concentration, apathie, irritabilité). L'IFN inhibe également la prolifération des cellules de la moelle osseuse induisant une baisse des trois lignées sanguines (leucocytes, hématies et plaquettes) et pouvant provoquer une neutropénie (diminution des globules blancs) ou une thrombopénie

[31] Chaillon, A., Lecoq, A.-L., Schnepf, N., Faure, S., Le traitement de l'hépatite C chronique, *Actualités pharmaceutiques*, **2008**, *480*, 16-20.

(diminution des plaquettes sanguines). Une dysthyroïdie et des atteintes dermatologiques peuvent également être observées. Ces effets indésirables sont nombreux mais peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement.

La ribavirine [1-(β-D-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide], synthétisée en 1972 par l'équipe de Sidwell, est un analogue nucléosidique de la guanosine à large spectre antiviral (myxovirus, virus respiratoire syncitial, flavivirus, …). Sa structure chimique comporte un ribose et un noyau triazole (figure 12).



Ribavirine **Viramidine** **Lévovirine**

Figure 12 : Structure de la ribavirine, de sa prodrogue, la viramidine, et de son analogue en série L, la lévovirine

Son activité antivirale semble être due à la combinaison de plusieurs effets (figure 13). L'hépatite C chronique est connue pour être le résultat d'une défaillance du système immunitaire. La ribavirine pourrait moduler la réponse immunitaire des lymphocytes T helper 1 et 2. Elle induirait des mutations génétiques plus fréquentes du génome viral et réduirait ainsi l'infectiosité du virus. Le mécanisme d'action de cette molécule consisterait à supprimer la synthèse d'acide nucléique viral par l'inhibition de la déshydrogénase de l'inosine monophosphate (IMDPH). Elle agirait également directement sur la polymérase virale en inhibant son activité[32,33].

[32] Paeshuyse, J., Dallmeier, K., Neyts, J., Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection : a review of the proposed mechanisms of action, *Curr. Opin. Virol.*, **2011**, *1*, 6, 590-598.
[33] Brillanti, S., Mazzella, G., Roda, E., Ribavirin for chronic hépatitis C : And the mystery goes on, *Digest. Liver Dis.*, **2011**, *43*, 425-430.

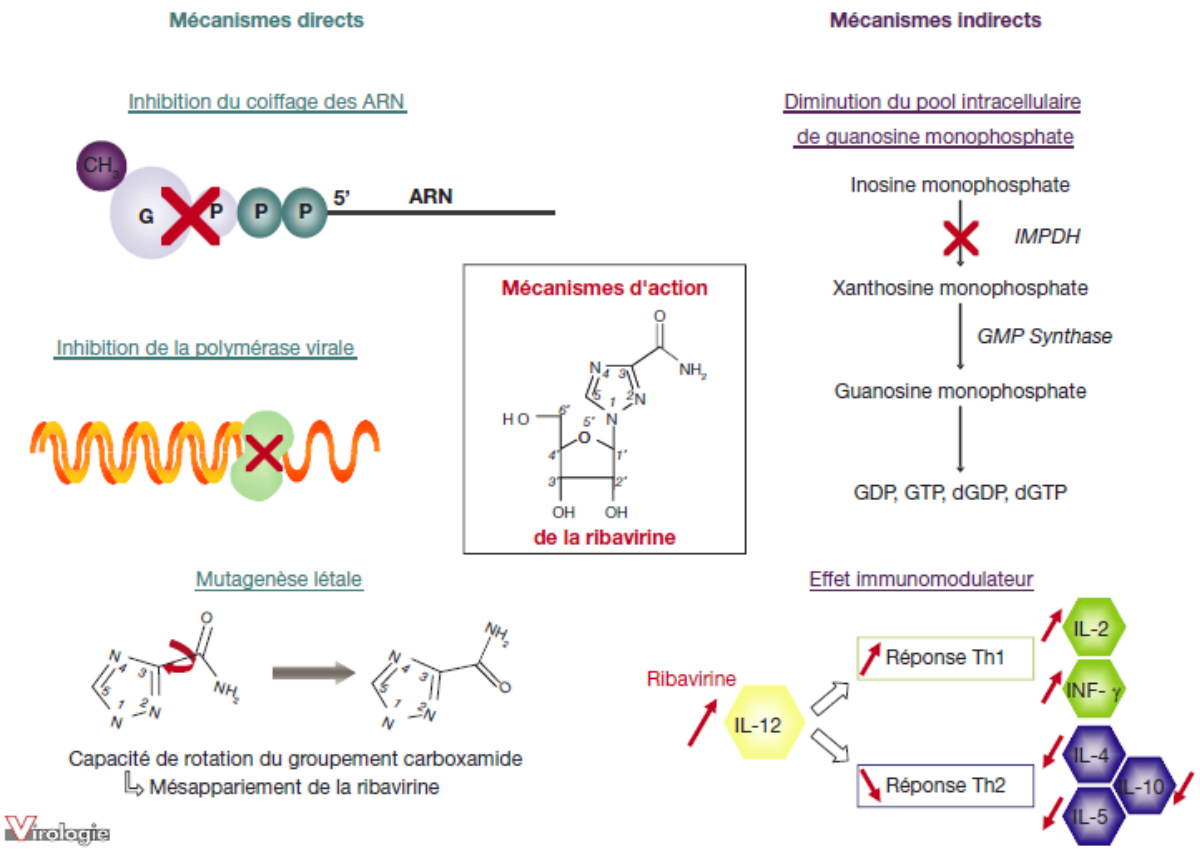


Figure 13 : Mécanismes d'action de la ribavirine[34]

La biodisponibilité orale de la ribavirine est comprise entre 32 et 45% et sa demi-vie est de 20 à 60 heures. Elle est successivement convertie en ribavirine-5'-monophosphate, puis en ribavirine-5'-diphosphate et enfin en ribavirine-5'-triphosphate par l'action de kinases cellulaires après son entrée dans la cellule.

Le principal effet indésirable de la ribavirine est l'anémie hémolytique. Une grossesse est formellement contre-indiquée et des mesures contraceptives doivent être prises pendant le traitement et pendant les quatre mois qui suivent l'arrêt du traitement chez la femme et les 7 mois qui suivent l'arrêt du traitement chez l'homme.

Le traitement actuel conjugue l'interféron pégylé α (IFN pégylé α) et la ribavirine. Il est recommandé par la conférence de consensus française de 2002[35] les doses suivantes : IFN pégylé α-2b (1,5 µg/kg/sem.) associé à la ribavirine (800 mg/j en dessous de 65 kg ou 1000

[34] Jeulin, H., Kedzierewicz, F., Grancher, N., Venard, V., Quel avenir pour la ribavirine en dehors de l'hépatite C ?, *Virologie*, **2009**, *13*(2), 83-92.

mg/j entre 65 et 85 kg ou 1200 mg au-delà) ou IFN pégylé α-2a (180 µg/sem.) associé à la ribavirine (800 mg/j en dessous de 65 kg ou 1000 mg/j entre 65 et 85 kg ou 1200 mg au-delà).

Dans le cas de la combinaison entre l'IFN α-2a et la ribavirine, la dose de 800 mg/j est suffisante pour les patients infectés par le VHC de génotype non 1 alors que la dose recommandée pour le génotype 1 est de 1000 à 1200 mg/j. La durée du traitement est de 24 semaines chez les patients atteints par le génotype 2 ou 3 et de 48 semaines pour les patients infectés par le génotype 1. Cependant, une mesure de la charge virale avant le début du traitement et à la semaine 12 est recommandée chez un patient atteint de VHC de génotype 1. Les malades dont la charge virale a été divisée par moins de 100 à la semaine 12 doivent arrêter le traitement car ils n'ont aucune chance de guérison. Les patients qui ont divisé leur charge virale par au moins 100 à la semaine 12 doivent poursuivre le traitement. La détection de l'ARN viral à cette période détermine alors la durée du traitement. Si l'ARN est détecté, le traitement peut être prolongé jusqu'à 72 semaines. S'il n'est pas détecté, le traitement est de 48 semaines au total (figure 14). Les effets indésirables de l'association de la ribavirine avec l'IFN pégylé correspondent à l'addition des effets indésirables connus pour les deux molécules et impliquent que les traitements sont souvent mal supportés.

[35] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Conférence de consensus : Traitement de l'hépatite C, **2002**, Maison de la Chimie, Paris.

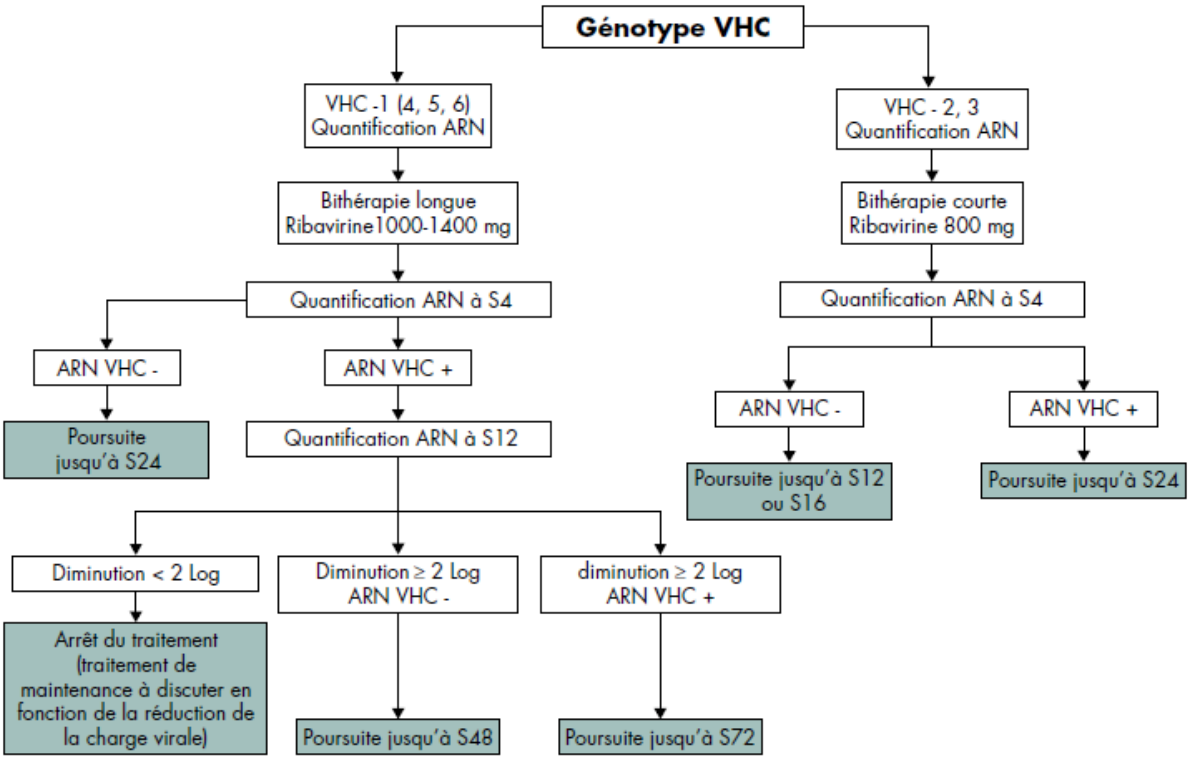


Figure 14 : Arbre décisionnel et de suivi du traitement de l'hépatite C[36]

Le traitement utilisé actuellement pour l'hépatite C implique de nombreux effets indésirables tels que la survenue d'un syndrome pseudo-grippal, de la fatigue, des nausées, de l'inappétence et perte de poids, des chutes de cheveux, des atteintes cutanées (sécheresse de la peau, eczéma), des difficultés psychologiques, des troubles du sommeil et plus rarement des dysfonctionnements de la thyroïde (tableau 1). De plus, c'est un traitement immunomodulateur qui ne cible pas les protéines virales.

[36] Chevaliez, S., Tests virologiques dans les hépatites B et C, *Hépato-Gastro*, **2008**, *15*(5), 345-353.

Molécules	Interféron	Ribavirine
Effets secondaires fréquents	Cliniques : • Syndrome pseudo-grippal • Asthénie • Alopécie (légère, réversible) Biologiques : • Neutropénie • Thrombopénie	Hémolyse 15%
Effets secondaires potentiellement sévères	Psychiatriques : 20 à 30% (irritabilité, dépression…) Thyroïdiennes (hypo- ou hyper-) : 1 à 6% Cardiaques (exceptionnelles)	Tératogénicité Embryotoxicité Anémie hémolytique
Effets secondaires plus rares		Goutte Toux Myalgies

Tableau 1 : Principaux effets secondaires du traitement (d'après la référence 28)

Avec l'autorisation de mise sur le marché du Télaprévir et du Bocéprévir en juin et septembre 2011, les nouveaux traitements s'orientent vers une trithérapie associant la ribavirine, les interférons pégylés et le Télaprévir ou le Bocéprévir. Ces deux molécules sont des inhibiteurs du complexe NS3/4A du VHC.

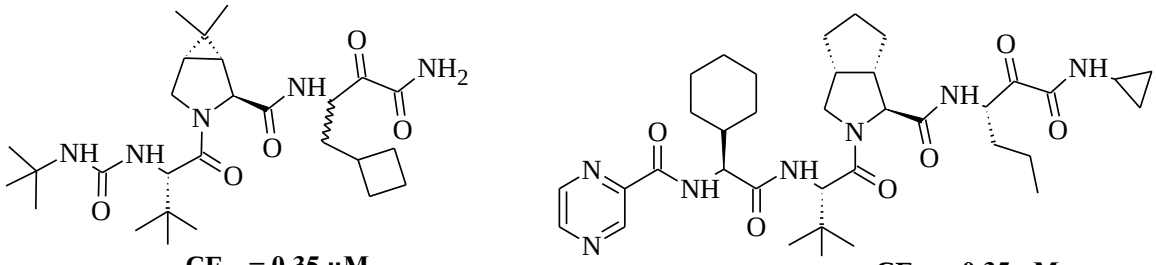


Figure 15 : Structures du Bocéprévir et du Télaprévir

Les effets indésirables de ces deux médicaments sont encore mal connus. Cependant, au cours des essais cliniques, l'ajout du Bocéprévir à la bithérapie a tendance à provoquer des troubles hématologiques (anémie, neutropénie), des troubles du goût et des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements) ainsi que de la fatigue et des maux de tête. Lors de l'ajout du Télaprévir à la bithérapie, des éruptions cutanées, des anémies, des hémorroïdes et d'autres troubles anorectaux (prurit anal, inconfort) ainsi que des troubles digestifs (nausées, diarrhées) ont été observés.

Il semble donc nécessaire de poursuivre les recherches sur le VHC car les traitements actuels n'ont pas une bonne efficacité notamment sur le génotype 1. La bithérapie n'est efficace que chez 60-70% des patients souffrant d'infection chronique par le VHC. Il est donc indispensable d'élaborer de nouvelles molécules dont les effets secondaires seront moins nombreux et qui apporteront une meilleure qualité de vie aux malades.

III. Sites d'action des inhibiteurs du VHC

III.1. Description génomique du virus

Le génome du VHC est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive. Les régions non codantes sont situées aux extrémités 5' et 3' du génome et encadrent une phase de lecture unique qui code pour une polyprotéine de 3000 acides aminés (figure 16).

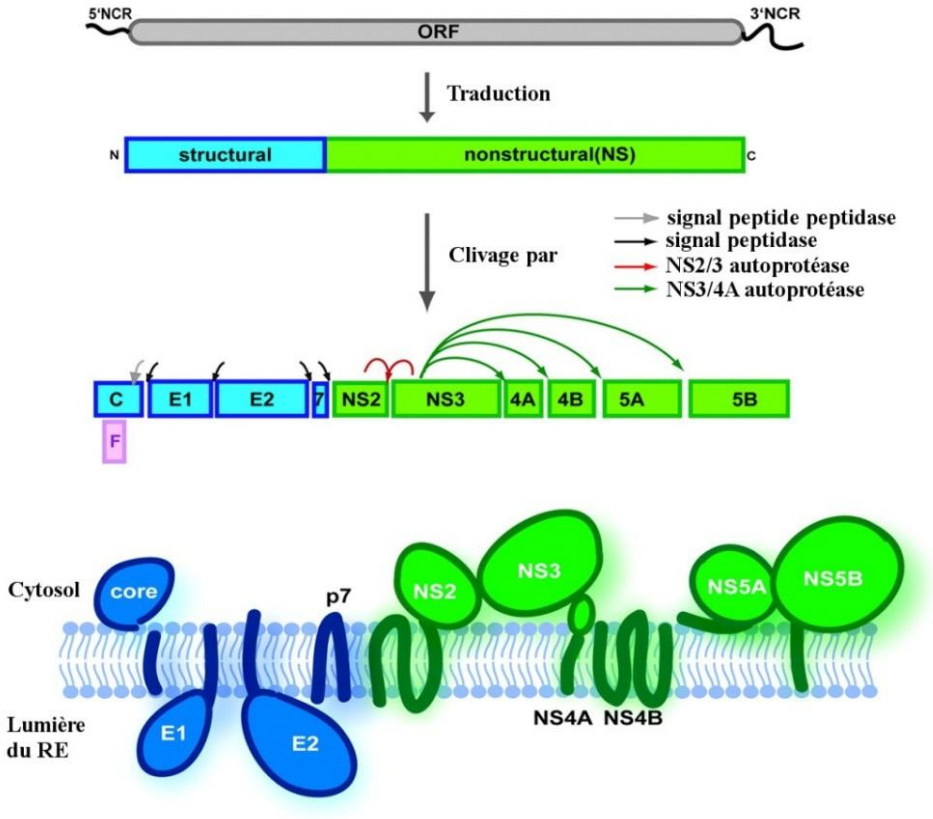


Figure 16 : Organisation génomique du VHC[37]

[37] Tellinghuisen, T.L., Evans, M.J., von Hahn, T., You, S., Rice, C.M., Studying Hepatitis C Virus : Making the best of a Bad Virus, *J. Virol.*, **2007**, *81*(17), 8853-8867.

Tout d'abord, la région 5' non codante comprend les 341 premiers nucléotides du génome. Elle contient un site interne d'entrée du ribosome (IRES) qui permet la traduction du génome lors de la réplication virale.

Puis la région codant les protéines virales est un cadre de lecture ouvert unique qui comporte entre 9024 et 9111 nucléotides et code pour une polyprotéine qui est ensuite clivée en environ dix protéines virales distinctes. Les protéines virales sont soit structurales (protéine de capside C, glycoprotéines d'enveloppes E_1 et E_2, p7) soit non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Certaines de ces protéines ne sont pas encore totalement décrites comme la NS2 et la NS4B dont la structure et la fonction ne sont pas déterminées.

Enfin, la région 3' non codante comporte trois régions successives : une région non traduite d'environ 30 nucléotides (variable selon les souches virales), une région poly-U/UC de longueur variable et une région 3' terminale très conservée de 98 nucléotides.

III.2. Cibles thérapeutiques et inhibiteurs

Chaque étape de la réplication du VHC fait appel à une fonction associée à une portion du génome du virus. Chacune de ces fonctions peut être inhibée indépendamment l'une de l'autre[38] comme le montrent la figure 17.

[38] Gordon, C.P., Keller, P.A., Control of Hepatitis C : A Medicinal Chemistry Perspective, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*(1), 1-20.

Sites d'action des inhibiteurs du VHC

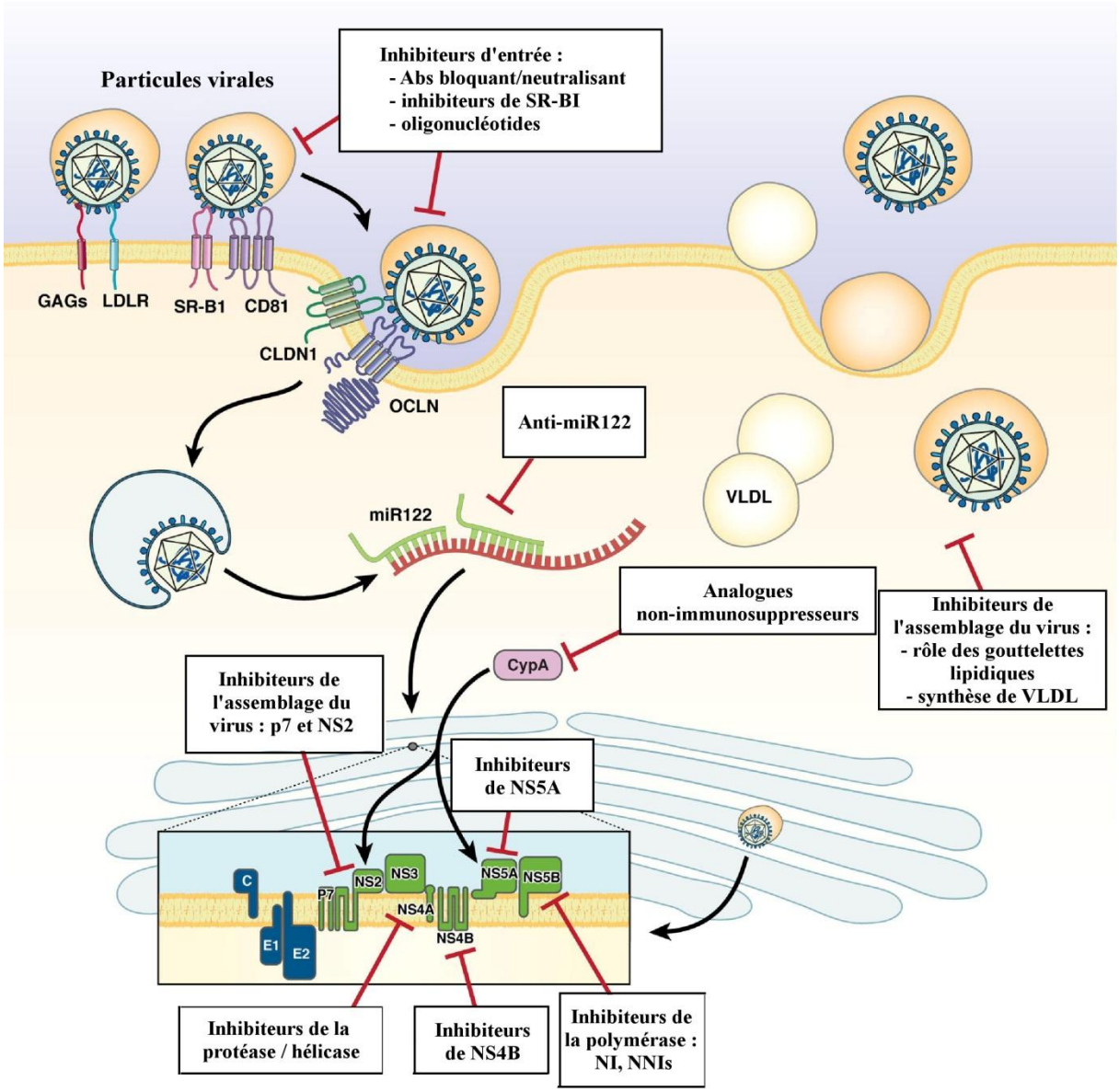


Figure 17 : Cibles thérapeutiques du cycle de réplication du VHC[39]

De nombreuses molécules sont en phase II voire III des tests cliniques ce qui pourrait d'ici quelques années améliorer la thérapie existante pour l'hépatite C (tableau 2). Deux de ces molécules, le Télaprévir (Incivo® en Europe) et le Bocéprévir (Victrelis®), inhibiteurs de la NS3, ont obtenu une autorisation de mise sur le marché le 19 septembre 2011 pour le premier et le 18 juin 2011 pour le second en France. Ces deux molécules peuvent désormais être utilisées en trithérapie avec le traitement actuel.

[39] Pawlotsky, J.-M., Cocquerel, L., Durantel, D., Lavillette, D., Lerat, H., Pécheur, E.-I., Polyak, S.J., Tautz, N., Thimme, R., HCV Research 20 Years After Discovery : A Summary of the 16th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, *Gastroenterology*, **2010**, *138*, 6-12.

Sites d'action des inhibiteurs du VHC

Cible	Nom de l'inhibiteur	Société	Statut
Action directe sur			
NS3	Incivek (Télaprevir, VX-950)	Vertex	Approuvé
NS3	Victrelis (Bocéprévir, SCH503034)	Merck	Approuvé
NS3	MK-7009 (Vaniprévir)	Merck	Phase II
NS3	ITMN-191/R7227	Intermune/Roche	Phase II
NS3	TMC435	Medivir/Tibotec	Phase III
NS3	BI 201335	Boehringer Ingelheim	Phase III
NS3	GS 9256	Gilead	Phase II
NS3	BMS-650032	Bristol-Myers Squibb	Phase II
NS3	ACH-2684	Achillion	Phase II
NS3	ABT-450	Abbott/Enanta	Phase II
NS3	ACH-1625	Achillion	Phase II
NS3	MK-5172	Merck	Phase II
NS5A	BMS-790052	Bristol-Myers Squibb	Phase III
NS5A	PPI-461	Presidio	Phase II
NS5A	GS5885	Gilead	Phase II
NS5B (NI)	IDX184	Idenix	Phase II
NS5B (NI)	PSI-7977	Pharmasset	Phase II
NS5B (NI)	PSI-938	Pharmasset	Phase II
NS5B (NI)	R7128	Roche/Pharmasset	Phase II
NS5B (NI)	INX-189	Inhibitex	Phase I
NS5B (NI)	GS6620	Gilead	Phase I
NS5B (NI)	TMC-649128	Tibotec/Medvir	Phase I
NS5B (NNI)	ABT-072	Abbott	Phase II
NS5B (NNI)	ABT-333	Abbott	Phase II
NS5B (NNI)	ANA598 (Sétrobuvir)	Anadys	Phase II
NS5B (NNI)	GSK2485852A	GSK	Phase I
NS5B (NNI)	BI 207127	Boehringer Ingelheim	Phase II
NS5B (NNI)	VX-222	Vertex	Phase II
NS5B (NNI)	VX-759	Vertex	Phase II
NS5B (NNI)	PF-868554 (Filibuvir)	Pfizer	Phase II
NS5B (NNI)	GS 9190 (Tégobuvir)	Gilead	Phase II
Anticorps contre le VHC	Civacir	NABI Biopharmaceuticals	Phase II
Antiviraux ciblant l'hôte			
Cyclophiline	Debio 025 (Alisporivir)	Novartis/Debiopharm	Phase III
Cyclophiline	SCY-635	Scynexis	Phase II
Cholestérol	Fluvastatin	Oklahoma University	Phase II
Inhibiteur d'entrée	ITX-5061	iTherX	Phase II

(SR-B1)			
Matrice métalloprotéase	CTS-1027	Conatus	Phase II
miR-122	Miravirsen (SPC3649)	Santaris Pharma	Phase II
Immunomodulateurs			
Anti-inflammatoire	JKB-122	Jenkin	Phase II
Anti-inflammatoire	Mito-Q	Antipodean	Phase II
Anti-inflammatoire	PYN17	Phynova	Phase II
Anti-inflammatoire	CF102	Can-Fite	Phase II
Anti-inflammatoire	NOV-205	Novelos	Phase II
Immunomodulateur	SCV-07	SciClone Pharma	Phase II
Immunomodulateur	Zadaxin	SciClone Pharma/Sigmatau	Phase III
Interleukine-7	CYT107	Cytheris	Phase II
Phosphatidylsérine	Bavituximab	Peregrine Pharm	Phase II
PKR	Nitazoxanide (Alinia)	Romark	Phase II
TLR-7	ANA773	Anadys	Phase II
Inconnu	Silymarin, Silibinin	-	Phase II, III

Tableau 2 : Nouveaux inhibiteurs du VHC en phase de tests cliniques en 2011[40]

III.2.1. Le site d'entrée interne du ribosome (IRES)

III.2.1.1. Description

La partie 5' non codante du génome du VHC est une région de 341 nucléotides très conservée et très structurée. Elle est composée de quatre domaines structuraux majeurs (I à IV). Les domaines II à IV constituent le site d'entrée interne du ribosome (IRES)[41] et leur structure a été élucidée.

L'IRES recrute directement la sous-unité ribosomale 40S sans phénomène de balayage et sans l'intervention de facteurs cellulaires canoniques (eIFs) classiquement impliqués dans l'initiation de la traduction coiffe-dépendante (figure 18). Le complexe pré-inducteur 48S qui effectue la reconnaissance de l'IRES est constitué par le complexe eIF2-GTP-ARN de

[40] Yang, P.L., Gao, M., Lin, K., Liu, Q., Villareal, V.A., Anti-VHC drugs in the pipeline, *Curr. Opin. Virol.*, **2011**, *1*, 607-616.
[41] Imbert, I., Dimitrova, M., Wolf, M., Schuster, C., Réplication du virus de l'hépatite C : systèmes d'étude, avantages et limites, *Virologie*, **2004**, *8*(4), 281-295.

transfert inducteur, du facteur eIF3 et de la sous unité ribosomale 40S. Ce complexe est reconnu par la sous-unité 60S induisant la formation du ribosome actif 80S[42,43].

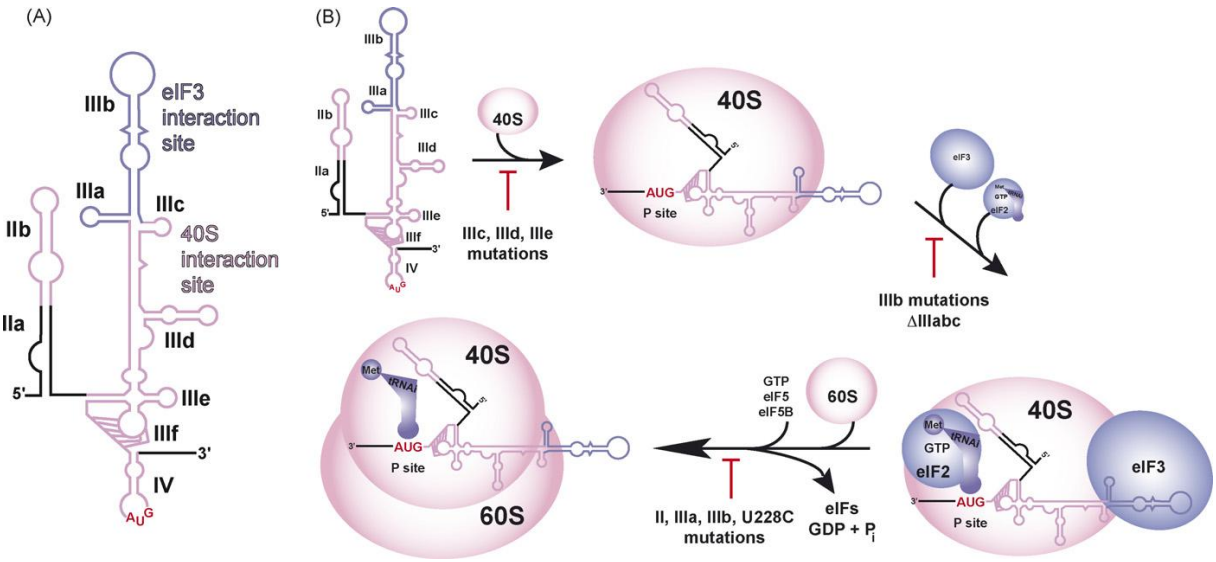


Figure 18 : Modèle de l'initialisation de la traduction du génome du VHC par l'IRES : A) Structure de l'IRES avec en rose l'interaction avec la sous unité 40S du ribosome, en bleu l'interaction avec l'eIF3 et en rouge le codon Start AUG. ; B) Modèle d'initialisation de la traduction de l'IRES.

La séquence génomique de l'IRES est conservée à plus de 85% dans tous les génotypes du VHC, ce qui en fait une cible thérapeutique privilégiée. En effet, une thérapie antivirale ciblant l'IRES permettrait de traiter n'importe quel génotype du virus.

III.2.1.2. Les inhibiteurs

Pour cibler l'IRES, des composés à bases d'oligonucléotides comme les oligonucléotides antisens, les ARN interférants (ARNi), les ribozymes et les aptamères ADN/ARN ont été développés. De petites molécules inhibitrices ont également été synthétisées pour cibler l'IRES.

Les oligonucléotides antisens sont de petits fragments d'ADN ou d'ARN dont la séquence est complémentaire de la molécule d'ARN ciblée. Après s'être liés à la cible, les oligonucléotides antisens inhibent le processus de traduction de la molécule d'ARN en

[42] Lukavsky, P.J., Structure and function of HCV IRES domains, *Virus Res.*, **2009**, *139*, 166-171.
[43] Hoffman, B., Liu, Q., Hepatitis C viral protein translation : mechanisms and implications in developing antivirals, *Liver Int.*, **2011**, *31*(10), 1449-1467.

induisant des interférences stériques, des altérations de la structure de l'ARN ou des clivages de l'ARN par l'induction de la ARNase H[44]. L'avantage du clivage par l'ARNase H est de permettre le relargage de l'olinucléotide antisens qui pourra à nouveau inhiber un autre ARN contenant la séquence cible. Des oligonucléotides antisens ont atteint la phase II d'essais cliniques comme l'ISIS-14803 (Isis Pharmaceuticals, Carlsbad, CA, USA) et l'AVI-4065 (AVI-Biopharma, Bothell, WA, USA). Cependant, aucune de ces molécules n'a dépassé la phase II en raison d'un manque d'efficacité.

Les aptamères d'ARN ou d'ADN sont des acides nucléiques monocaténaires. Un avantage de ces aptamères réside en leur capacité à se lier à des cibles très structurées. La reconnaissance de la cible par ces molécules est très spécifique. Elles ont une action comparable à celle des anticorps monoclonaux.

Les ribozymes sont l'un des autres axes d'inhibition de la traduction de l'ARN viral par les oligonucléotides. Ce sont des molécules d'ARN catalytique qui sont capable de cliver les portions d'ARN reconnues par complémentarité. Elles ont été utilisées avec succès pour inhiber l'expression de gènes *in vitro* et *in vivo*.

L'inhibition de la production de protéine virale est également possible par de petites molécules, une nouvelle classe de benzimidazoles (figure 19), qui ont une forte affinité pour le sous-domaine IIa de l'IRES du VHC. Ces molécules ont été capables de réduire d'approximativement 80% la production de protéine virale. La fixation des benzimidazoles sur le domaine II de l'IRES du VHC induit un important changement conformationnel dans cette région. Ce changement de conformation empêcherait l'interaction entre le domaine II de l'IRES et le ribosome ce qui inhiberait la traduction de la protéine du VHC.

[44] Cette enzyme reconnait spécifiquement le complexe ADN-ARN.

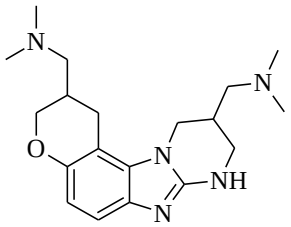


Figure 19 : Structure des benzimidazoles, inhibiteurs de l'IRES

III.2.2. La protéine p7

III.2.2.1. Description

La protéine p7, fortement hydrophobe, est une petite protéine de membrane de 63 acides aminés localisée entre la région structurale et la région non-structurale de la polyprotéine. Elle appartient à la famille des viroporines[45]. Elle s'oligomérise en hexamères ou heptamères (figure 20) pour former un pore ou un canal cationique qui altère la perméabilité de la membrane aux ions et autres petites molécules. Ces protéines sont fréquemment impliquées dans le processus d'adsorption et de relargage des particules virales.

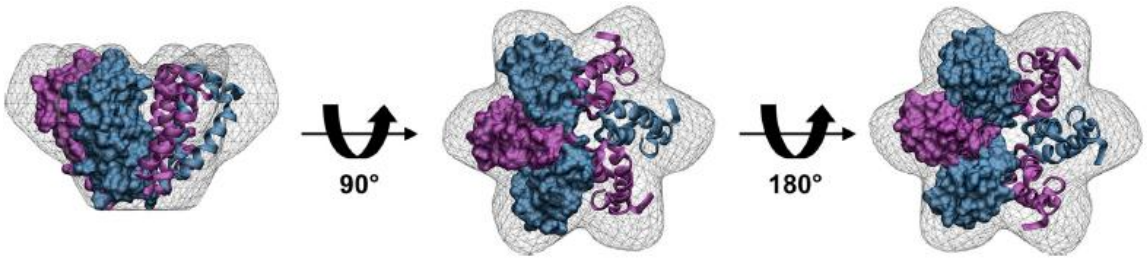


Figure 20 : Modèle de l'agencement des monomères p7 dans un volume hexamérique[46]

Cette protéine intervient tardivement dans le cycle de réplication virale mais son rôle précis demeure inconnu. Il a été suggéré que la protéine p7 jouerait un rôle dans le processus d'entrée du virus et serait essentielle pour l'infectivité du VHC[47]. Elle est spécifique de

[45] Gonzalez, M.E., Carrasco, L., Viroporins, *FEBS Lett.*, **2003**, *552*, 28-34.
[46] Luik, P., Chew, C., Aittoniemi, J., Chang, J., Wentworth Jr, P., Dwek, R.A., Biggin, P.C., Vénien-Bryan, C., Zitzmann, N., The 3-dimensional structure of a hepatitis C virus p7 ion channel by electron microscopy, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2009**, *106*(31), 12712-12716.
[47] Sakai, A., Claire, M.St., Faulk, K., Govindarajan, S., Emerson, S.U., Purcell, R.H., Bukh, J., The p7 polypeptide of hepatitis C virus is critical for infectivity and contains functionnaly important genotype-specific sequences., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, **2003**, *100*(20), 11646-11651.

chaque génotype du virus. L'inhibition de la formation et/ou de la fonction de ces canaux ioniques permettrait de diminuer voire de supprimer l'infectivité du virus, avec cependant la difficulté que cette protéine est dépendante du génotype du virus. Ceci implique que la sensibilité aux inhibiteurs dépend du génotype[48].

III.2.2.2. Les inhibiteurs

L'amantadine (figure 21), qui a été approuvée en 1976 pour le traitement du virus Influenza A, est un agent à large spectre antiviral[49]. Elle inhibe l'ouverture des canaux ioniques de ce virus, empêchant la circulation des ions H^+ indispensables à l'acidité nécessaire à la décapsidation. En 2003, il a été montré que cette amine tricyclique bloquait également les canaux ioniques de la protéine p7 du VHC[50]. Cependant, son efficacité est trop faible pour que cette molécule soit utilisée comme un agent anti-VHC.

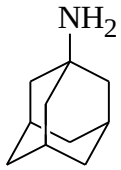


Figure 21 : Structure de l'amantadine

Les iminosucres et notamment les dérivés de la déoxynojirimycine (DNJ) sont des inhibiteurs connus des α-glucosidases I et II du réticulum endoplasmique ce qui induit un mauvais repliement de nombreuses glycoprotéines virales et cellulaires comme celles du VHC[51]. Les iminosucres avec une longue chaîne alkyle ont montré des propriétés inhibitrices des canaux ioniques de la p7 par une interaction avec les protéines membranaires[52]. Une étude

[48] Griffin, S., StGelais, C., Owsianka, A.M., Patel, A.H., Rowlands, D., Harris, M., Genotype-Dependent Sensitivity of Hepatitis C Virus to Inhibitors of the p7 Ion Channel, *Hepatology*, **2008**, *48*(6), 1779-1790.
[49] McHutchison, J.G., Patel, K., Futur Therapy of Hepatitis C, *Hepatology*, **2002**, *36*(5), S245-S252.
[50] Griffin, S.D.C., Beales, L.P., Clarke, D.S., Worsfold, O., Evans, S.D., Jaeger, J., Harris, M.P.G., Rowlands, D.J., The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, Amantadine, *FEBS Lett.*, **2003**, *535*, 34-38.
[51] Choukhi, A., Ung, S., Wychowski, C., Dubuisson, J., Involvement of Endoplasmic Reticulum Chaperones in the folding of Hepatitis C Virus Glycoproteins, *J. Virol.*, **1998**, *72*(5), 3851-3858.
[52] Pavlovic, D., Neville, D.C.A., Argaud, O., Blumberg, B., Dwek, R.A., Fischer, W.B., Zitzmann, N., The hepatitis C virus p7 protein forms an ion channel that is inhibited by long-alkyl-chain iminosugar derivatives., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003**, *100*(10), 6104-6108.

plus récente[53] a montré que le *N*N-DNJ et le *N*N-DGJ ont un effet inhibiteur modéré sur l'entrée du virus dans la cellule en influant sur l'ouverture des canaux ioniques de la protéine p7.

Une autre molécule a récemment été décrite comme un inhibiteur potentiel de la protéine p7. Le BIT225 (*N*-[5-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)naphtalène-2-carbonyl]guanidine) (figure 22), produit par Biotron, a montré une activité antivirale à l'encontre du VDVB[54] mais également à l'encontre du VHC et du VIH. Cette molécule est actuellement en phase I d'essais cliniques et débutera la phase II à la fin de l'année 2012.

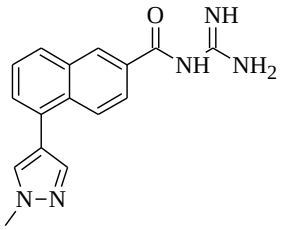


Figure 22 : Structure du BIT225

III.2.3. Le complexe NS3/NS4A

III.2.3.1. Description

Le complexe NS3/NS4A est une enzyme complexe multifonctionnelle. NS3 est une protéine hydrophobe de 69 kDa comprenant deux régions de fonctionnalités différentes (figure 23). La région N-terminale est une sérine protéase nécessaire au clivage de quatre sites de la région non-structurelle de la polyprotéine du VHC. La région C-terminale a une activité d'ARN hélicase. NS3 forme un complexe non covalent avec la protéine NS4A, ce qui augmente l'activité de la protéase NS3[55]. La protéine NS3 joue un rôle encore inconnu dans

[53] Steinmann, E., Whitfield, T., Kallis, S., Dwek, R.A., Zitzmann, N., Pietschmann, T., Bartenschlager, R., Antiviral Effects of Amantadine and Iminosugar Derivatives against Hepatitis C Virus, *Hepatology*, **2007**, *46*(2), 330-338.
[54] Luscombe, C.A., Huang, Z., Murray, M.G., Miller, M., A novel Hepatitis C virus p7 ion channel inhibitor, BIT225, inhibits bovine viral diarrhea virus *in vitro* and shows synergism with recombinant interferon-α-2b and nucleoside analogues, *Antiviral Res.*, **2010**, *86*, 144-153.
[55] Kwong, A.D., Kim, J.L., Rao, G., Lipovsek, D., Raybuck, S.A., Hepatitis C virus NS3/4A protease, *Antiviral Res.*, **1998**, *40*, 1-18.

l'assemblage des particules virales mais le complexe NS3/4A est nécessaire à la réplication de l'ARN.

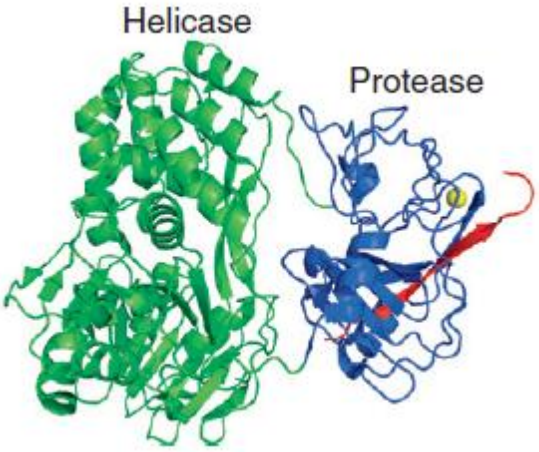
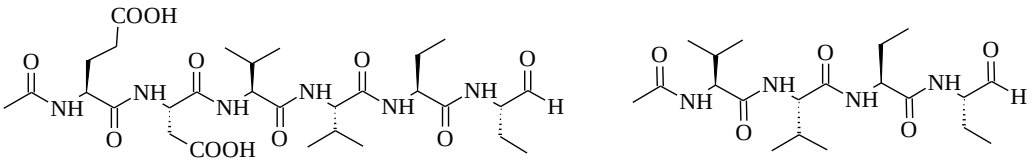


Figure 23 : Structure du complexe NS3/NS4A : la protéase est indiquée en bleu, le cofacteur NS4A est visible en rouge et l'hélicase est en vert.[56]

III.2.3.2. Les inhibiteurs

Il existe deux types d'inhibiteurs de la protéase NS3 : les inhibiteurs covalents et non covalents. Parmi les inhibiteurs covalents[57], il y a les aldéhydes (figure 24). La fonction aldéhyde est la plus petite et la plus simple des fonctionnalisations qui peut servir de site électrophile permettant la formation d'une liaison covalente avec les sérines protéases. En raison de leur possible oxydation en acide carboxylique, les aldéhydes sont rarement utilisés pour développer des molécules biologiquement actives.

[56] Weiser, B.M., Tellinghuisen, T.L., Structural biology of the hepatitis C virus proteins, *Drug Discov. Today : Technologies*, **2011**, article in press.
[57] Chen, K.X., Njoroge, F.G., NS3 Protease Covalent Inhibitors, dans : Tan, S-L, He, Y. (éd.), Hepatitis C, Norfolk : Caister Academic Press, **2011**, 406p.



CE_{50} = 5,5 µM **CE_{50} > 100 µM**

Figure 24 : Deux exemples d'aldéhydes covalents inhibiteurs de la NS3 protéase du VHC[58,59]

Des composés avec une fonction cétone ont également été développés. Une simple fonction cétone n'est pas assez réactive face à un site nucléophile enzymatique, il faut donc l'activer en plaçant un groupe électro-attracteur en α de cette fonction. Les cétones n'ont pas été très attractives par rapport aux céto-amides, tels que le Bocéprévir ou le Télaprévir, en raison de leur manque de sélectivité.

Parmi les inhibiteurs non-covalents[60], plusieurs sont en développement clinique. Le Ciluprévir fut le premier inhibiteur de la NS3/4A protéase mais son étude se termina en 2004 en raison de la toxicité du composé. Ce composé a montré une très bonne activité à l'encontre du génotype 1a (CE_{50} = 4 nM) et 1b (CE_{50} = 3 nM) du VHC avec une cytotoxicité[61] assez importante (CC_{50} = 3 µM)[62]. Cependant, des optimisations structurales ont été élaborées à partir de cette molécule et les nouvelles structures comportent toutes des macrocycles (figure 25). La macrocyclisation permet d'améliorer la stabilité et la perméabilité par dépeptidisation ainsi que la sélectivité en diminuant la flexibilité de la molécule qui possède alors la configuration préférentielle pour se lier avec la cible.

Le Danoprévir présente une fonction acylsulfonamide. Cette molécule réduit la présence de l'ARN viral du VHC dans le sang de manière dose-dépendante. Ce composé n'est pas cytotoxique et a été bien toléré par les patients pendant la phase d'étude clinique. Il est actuellement en phase IIb de développement clinique.

---

[58] Ede, N. J., Eagle, S. N., Wickham, G., Bray, A. M., Warne, B., Shoemaker, K., Rosenberg, S., Solid Phase Synthesis of peptide aldehyde protease inhibitors. Probing the proteolytic sites of hepatitis C virus prolyprotein, *J. Pept. Sci.*, **2000**, *6*, 11-18.

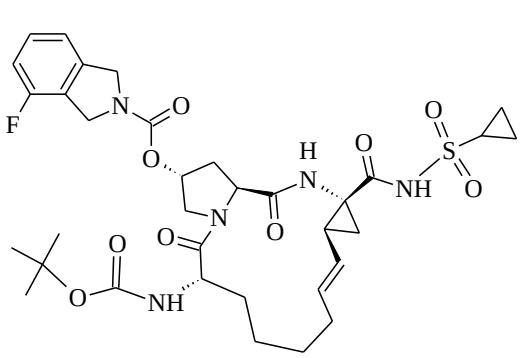
[59] La CE_{50} est la concentration efficace qui entraîne 50% de réduction de la réplication virale.

[60] Buckman, B.O., Kossen, K., Nicholas, J.B., Seiwert, S.D., NS3 Protease Non-Covalent Inhibitors, dans : Tan, S-L, He, Y. (éd.), Hepatitis C, Norfolk : Caister Academic Press, **2011**, 406p.

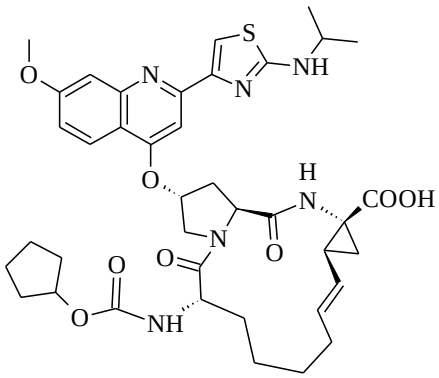
[61] La CC_{50} représente la concentration qui inhibe la prolifération des cellules de 50%.

[62] Lamarre, D., Anderson, P.C., Bailey, M., Beaulieu, P., Bolger, G., Bonneau, P., Bös, M., Cameron, D.R., Carrtier, M., Cordingley, M.G., *et al.*, An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus, *Nature*, **2003**, *426*, 186-189.

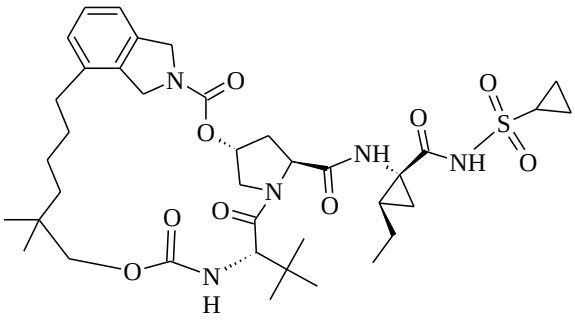
Le Vaniprévir a été développé par Merck. Ce composé est un inhibiteur de protéase du génotype 1a dont l'activité est de l'ordre du nanomolaire. Quelques effets indésirables de cette molécule ont été détectés : maux de tête, nausées, vomissements, fatigue et symptômes pseudo-grippaux. Le Vaniprévir est actuellement en phase IIb de développement clinique.



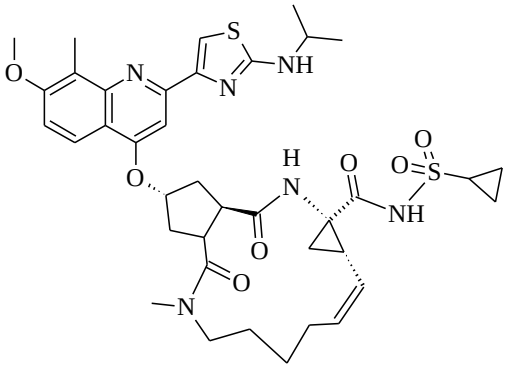
Danoprévir
(ITMN-191/RG7227)



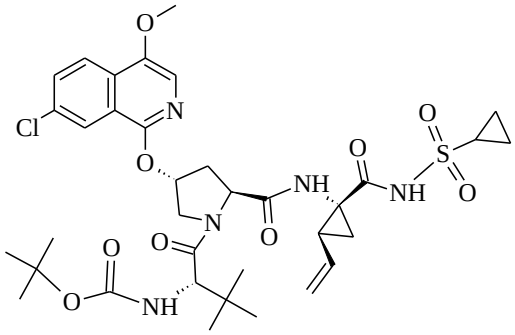
Ciluprévir
(ITMN-191/RG7227)



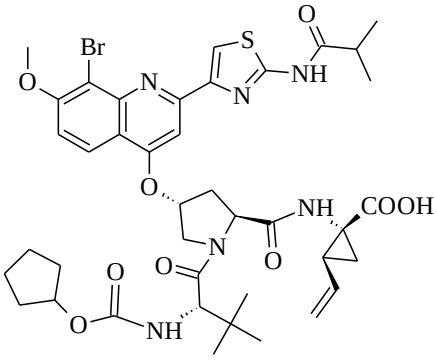
Vaniprévir
(MK-7009)



TMC435350



BMS-650032



BI-201335

Figure 25 : Quelques exemples d'inhibiteurs du complexe NS3/4A en développement clinique

Le BI-201335 et le BMS-650032, de structures analogues, sont eux aussi en phase IIb de développement clinique. Le BI-201335 aurait comme effets secondaires des nausées, des

vomissements et des diarrhées. Il existe également d'autres inhibiteurs en phase de développement clinique comme l'ACH-1625, le GS-9256, le PHX-1766 ou l'ABT-450 mais leur structure n'est pas connue. Ce sont des inhibiteurs réversibles non-covalents de la NS3 protéase. De nombreux inhibiteurs de structures analogues[63,64,65] ont également été décrits dans la littérature mais ils ne sont pas en cours de développement clinique.

III.2.4. La protéine NS5A

III.2.4.1. Description

NS5A est une protéine hydrophile qui existe sous deux formes de poids moléculaires respectifs de 56 kDa pour la forme hypophosphorylée et 58 kDa pour la forme hyperphosphorylée. La phosphorylation de cette protéine intervient après le clivage protéique par la NS3/4A sérine protéase. Il est apparu que la phosphorylation de la NS5A est une phase critique pour de nombreuses étapes du cycle de réplication du VHC, ce qui donne à la NS5A un rôle potentiel dans la régulation du cycle de vie du virus. La NS5A interagit également avec de nombreuses protéines de la cellule hôte probablement pour créer un environnement plus permissif à l'infection virale. Elle est également impliquée dans la réplication de l'ARN[66].

III.2.4.2. Les inhibiteurs

Les inhibiteurs de NS5A[67] possèdent deux éléments centraux, le plus souvent identiques, hydrophobes. Puis deux éléments périphériques sont ajoutés et sont, eux aussi, le

[63] Randolph, J.T., Zhang, X., Huang, P.P., Klein, L.L., Kurtz, K.A., Konstantinidis, A.K., He, W., Kati, W.M., Kempf, D.J., Synthesis, antiviral activity, and conformational studies of a P3 aza-peptide analog of a potent macrocyclic tripeptide HCV protease inhibitor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 2745-2750.
[64] Vendeville, S., Nilsson, M., de Kock, H., Lin, T.-I., Antonov, D., Classon, B., Ayesa, S., Ivanov, V., Johansson, P.-O., Kahnberg, P., Eneroth, A., Wikstrom, K., Vrang, L., Edlung, M., Lindström, S., Van de Vreken, W., McGowan, D., Tahri, A., Hu, L., Lenz, O., *et al.*, Discovery of novel, potent and bioavailable proline-urea based macrocyclic HCV NS3/4A protease inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 6189-6193.
[65] Li, X., Zhang, S., Zhang, Y.-K., Liu, Y., Ding, C.Z., Zhou, Y., Plattner, J.J., Baker, S.J., Bu, W., Liu, L., Kazmierski, W.M., Duan, M., Grimes, R.M., Wright, L.L., Smith, G.K., Jarvest, R.L., Ji, J.-J., Cooper, J.P., Tallant, M.D., Crosby, R.M., *et al.*, Synthesis and SAR of acyclic HCV NS3 protease inhibitors with novel P4-benzoxaborole moieties, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*(7), 2048-2054.
[66] Macdonaldt, A., Harris, M., Hepatitis C virus NS5A : tales of promiscuous protein, *J. Gen. Virol.*, **2004**, *85*, 2485-2502.
[67] Najarro, P., Mathews, N., Cockerill, S., NS5A Inhibitors, dans : Tan, S-L, He, Y. (éd.), Hepatitis C, Norfolk : Caister Academic Press, **2011**, 406p.

plus souvent similaires. C'est sur ce schéma qu'ont été conçus le BMS-790052 et l'AZD7295 (figure 26). Ces molécules ont été développées par Bristol Myers Squibb (BMS) dans le Massachusetts et font l'objet de nombreux brevets.

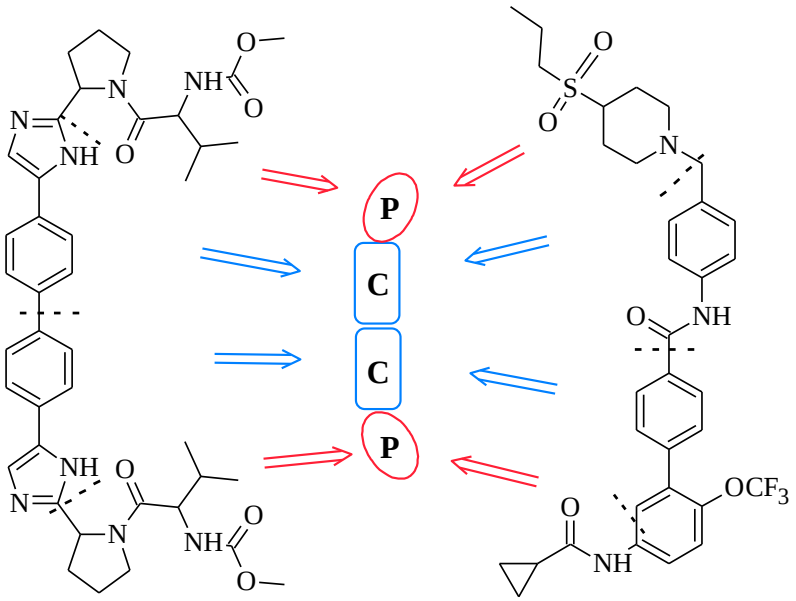


Figure 26 : Structures du BMS-790052 et du AZD7295 et leur découpage en composants centraux (C) et périphériques (P)

D'autres composants périphériques ont été proposés comme des oxazolidines spirocycliques ou des associations entre composants centraux (C) et périphériques (P) formant des diphénylcarboxamides. Tous ces groupements ont été optimisés par BMS, Presidio et Genelabs (GSK) et ont également fait l'objet de brevets. Une autre approche menée par Arrow a conduit à la découverte des anilinoquinazolines comme inhibiteurs de NS5A. Leur idée a été d'utiliser le noyau anilinoquinazoline comme l'analogue d'une base nucléosidique permettant la liaison avec la cible ce qui a permis la découverte du composé A-831 (figure 27).

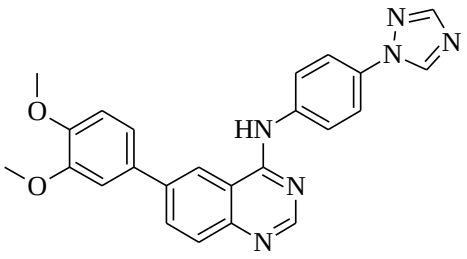


Figure 27 : Structure de l'A-831

La NS5A est une cible thérapeutique récente, ce qui implique qu'il y a encore peu d'inhibiteurs connus à ce jour et qu'ils font, pour la plupart, l'objet d'un brevet. Trois de ces molécules (BMS-790052, AZD7295 et PPI-461) sont actuellement en phase de développement clinique.

III.2.5. La protéine NS5B

III.2.5.1. Description

La NS5B est une protéine de 68 kDa qui joue le rôle d'une ARN polymérase-ARN dépendante (RdRp). Sa structure, résolue en 1999, lui permet de se lier directement aux nucléotides sans qu'un changement de conformation ne soit nécessaire. Elle possède quatre sites de liaison allostérique (figure 28) et est essentielle pour la réplication virale. Cette protéine cytosolique est ancrée au niveau du réticulum endoplasmique grâce à son domaine C-terminal hydrophobe. Elle est formée d'un domaine « pouce », « paume » et « doigts ». L'interaction entre les « doigts » et les sous-domaines du « pouce » forme un site catalytique qui permet la synthèse des brins positifs et négatifs d'ARN viraux.

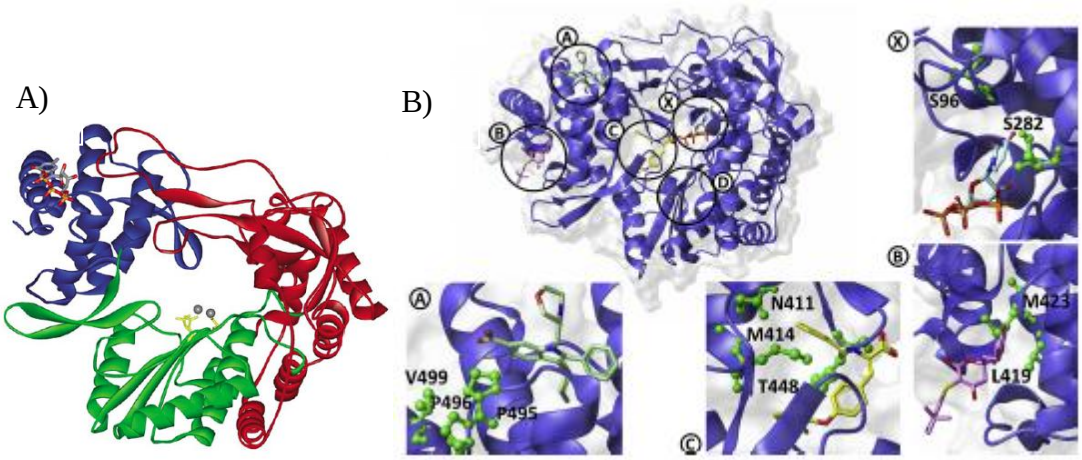


Figure 28 : A) Représentation de la NS5B (en bleu le domaine « pouce », en vert le domaine « paume » et en rouge le domaine « doigts »)[68], B) Représentation des quatre sites allostériques (A, B, C, D) et du site actif (X)[69].

[68] De Francesco, R., Tomei, L., Altamura, S., Summa, V., Migliaccio, G., Approaching a new era for hepatitis C virus therapy : inhibitors of the NS3-4A serine protease and the NS5B RNA-dependent RNA polymerase, *Antiviral Res.*, **2003**, *58*(1), 1-16.

[69] Betzi, S., Eydoux, C., Bussetta, C., Blemont, M., Leyssen, P., Debarnot, C., Ben-Rahou, M., Haiech, J., Hibert, M., Gueritte, F., Grierson, D.S., Romette, J.-L., Guillemot, J.-C., Neyts, J., Alvarez, K., Morelli, X., Dutartre, H., Canard, B., Identification of allosteric inhibitors blocking the hepatitis C virus polymerase NS5B in the RNA synthesis initiation step, *Antiviral Res.*, **2009**, *84*, 48-59.

III.2.5.2. Les inhibiteurs

Il existe deux types d'inhibiteurs pour cette protéine : les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs non-nucléosidiques.

La plupart des inhibiteurs nucléosidiques[70] ont pour motif de base le ribose dans le but de faciliter sa reconnaissance par l'ARN polymérase. Ils sont convertis par la cellule hôte en triphosphates, substrats sélectifs des polymérases virales. Six composés sont actuellement en phase de développement clinique, soit en phase I soit en phase II, et constituent un espoir de guérison supplémentaire pour les malades (figure 29).

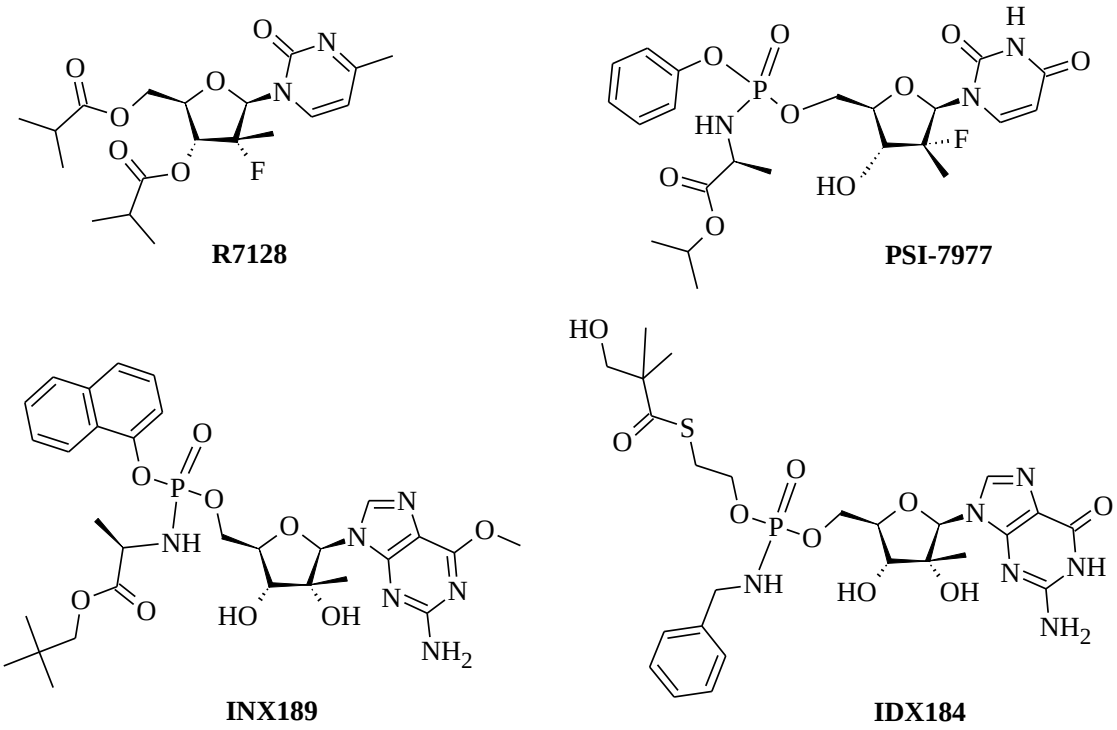


Figure 29 : Structures de quelques inhibiteurs nucléosidiques en développement clinique

Les inhibiteurs non nucléosidiques[71] se lient préférentiellement au site enzymatique allostérique[72] ce qui entraîne un changement de conformation inhibant ainsi l'activité catalytique de la polymérase. Les analogues benzimidazoles et indoles (figure 30) se lient au niveau du site d'interaction entre les sous-domaines « doigts » et « paume », site allostérique

[70] Klumpp, K., Smith, M., Nucleoside Inhibitors of Hepatitis C Virus, dans : Tan, S-L, He, Y. (éd.), Hepatitis C, Norfolk : Caister Academic Press, **2011**, 406p.
[71] Fenaux, M., Mo, H., NS5B Polymerase Non-Nucleoside Inhibitors, dans : Tan, S-L, He, Y. (éd.), Hepatitis C, Norfolk : Caister Academic Press, **2011**, 406p.
[72] Un site allostérique est un site de fixation différent du site actif. Il change de structure spatiale lorsqu'il est lié à un ligand ce qui induit une modification de son activité.

A. Cette interaction serait rompue par ces composés ce qui empêcherait la NS5B polymérase d'avoir sa conformation active.

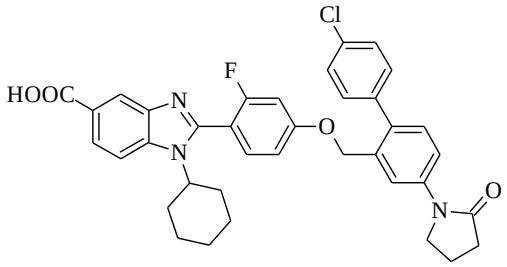


Figure 30 : Exemple de benzimidazole (JTK 109)

Le site allostérique B peut interagir avec des thiophènes, des pyranoindoles ou des dihydropyranones (figure 31). Le composé dihydropyranone PF-868554 développé par Pfizer, aussi appelé Filibuvir, a montré une activité antivirale intéressante (CE_{50} = 59 nM) et une CC_{50} qui n'est pas détectable. Les effets indésirables de ce composé sont principalement des maux de têtes, de la fatigue et de l'insomnie. Les molécules thiophéniques développées par Vertex, comme le VX222, ont des effets secondaires similaires comme des maux de têtes, des nausées, des diarrhées, des douleurs abdominales…

Le site allostérique C est inhibé par des benzothiadiazines ou des acylpyrrolidines. C'est pour cette raison qu'Anadys Pharmaceuticals développe l'ANA 598 (figure 31), une benzothiadiazine. Cette molécule est bien tolérée et est actuellement en phase II de développement clinique.

Le site allostérique D perd sa conformation active lorsqu'il se lie avec des benzofuranes comme le HCV-796 (figure 31). Malgré une CE_{50} de l'ordre du nanomolaire, cette molécule n'a pas été développée en raison de sa toxicité hépatique.

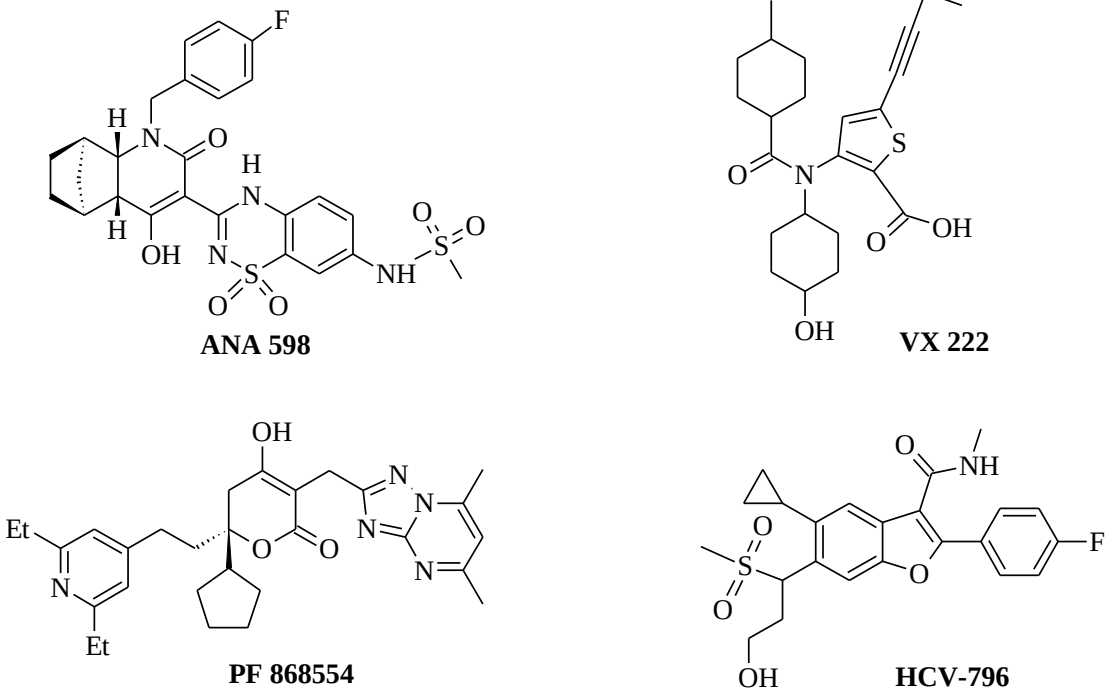


Figure 31 : Structures de quelques inhibiteurs non nucléosidiques en développement clinique

IV. Les méthodes d'évaluation de nouveaux inhibiteurs du VHC

Lorsque l'étude du virus de l'hépatite C a débuté, il manquait un modèle d'étude qui permette la culture de souches infectieuses du virus *in vitro*. Pour cela, des modèles de VHC réplicon et du VDVB ont été développés parallèlement. Puis, d'autres modèles ont peu à peu fait leur apparition au gré des différentes découvertes faites sur le virus.

IV.1. Les virus

Le VDVB possède une structure génétique similaire à celle du VHC. Il cause des infections chroniques mais ses mécanismes d'entrée et de persistance dans l'organisme hôte sont différents de ceux du VHC. Il y a néanmoins des similitudes dans le mécanisme de réplication, la structure génomique et la fonction des protéines. Il est de plus capable de

générer des virus infectieux *in vitro* ce qui a permis son utilisation comme modèle pour découvrir de nouvelles molécules anti-VHC[73].

Le virus GB type B (VGB-B) est un autre modèle[74] possible pour étudier la réplication du VHC et évaluer des agents antiviraux. Ce virus est hépatotrope et il peut avoir un cycle de vie complet dans les hépatocytes de primates (tamarins). Il est très proche du VHC car il possède de nombreuses séquences génomiques identiques à ce virus ce qui n'est pas le cas des autres pathogènes. La traduction de son génome en polyprotéine est initiée par l'IRES, son cycle de réplication et son organisation génétique sont similaires à ceux du VHC. La protéase NS3 du VGB-B est capable de cliver la polyprotéine du VHC et inversement ce qui suggère que les inhibiteurs de protéase actifs contre le VGB-B le seront également contre le VHC. Cependant des différences existent, le VGB-B est infectieux chez le tamarin mais pas chez le chimpanzé contrairement au VHC, cela suggère des différences au niveau du cycle de réplication ce qui peut être un obstacle à son utilisation comme modèle pour le VHC[68].

IV.2. Les particules rétrovirales pseudotypées du VHC

Les particules rétrovirales pseudotypées[75] avec les glycoprotéines E_1 et E_2 du VHC (VHCpp)[76] ont permis l'étude des mécanismes d'entrée du virus dans la cellule hôte. Les VHCpp sont produites par l'infection de 293 cellules par un vecteur d'expression des glycoprotéines E_1 et E_2 du VHC et une enveloppe déficiente du virus de l'immunodéficience humaine ou du virus de la leucémie murine (VLM) portant le gène de la luciférase. Ces pseudotypes sont infectieux pour les cellules de foie humain et leur entrée dépend du pH[77]. Leur infectivité peut être neutralisée par des anticorps anti-VHC E_2 et anti-CD81 et qui

[73] Buckwold, V.E., Beer, B.E., Donis, R.O., Bovine viral diarrhea virus as a surrogate model of hepatitis C virus for the evaluation of antiviral agents, *Antiviral Res.*, **2003**, *60*(1), 1-15.
[74] Akari, H., Iwasaki, Y., Yoshida, T., Iijima, S., Non-human primate surrogate model of hepatitis C virus infection, *Microbiol. Immunol.*, **2009**, *53*, 53-57.
[75] Il est possible, par co-infection dans la même cellule ou par co-transfection, de créer des virus qui présentent à leur surface membranaire des glycoprotéines virales issus d'autres virus. Ces particules pseudotypées acquièrent alors le tropisme de l'autre (ou des deux) virus. C'est une méthode artificielle de créer des vecteurs viraux avec un tropisme modifié.
[76] Tani, H., Komoda, Y., Matsuo, E., Suzuki, K., Hamamoto, I., Yamashita, T., Moriishi, K., Fujiyama, K., Kanto, T., Hayashi, N., Owsianka, A., Patel, A.H., Whitt, M.A., Matsuura, Y., Replication-competent recombinant vesicular stomatitis virus encoding hepatitis C virus envelope proteins, *J. Virol.*, **2007**, *81*(16), 8601-8612.
[77] Hsu, M., Zhang, J., Flint, M., Logvinoff, C., Cheng-Mayer, C., Rice, C.M., McKeating, J.A., Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles, *Proc. Natl. Atl. Sci. U.S.A.*, **2003**, *100*(12), 7271-7276.

montre que l'entrée des VHCpp ressemble à celle des virions du VHC sauvage. Ce système permet d'identifier les récepteurs cellulaires nécessaires pour l'attachement du virus et la fusion des enveloppes. Il peut être utiliser pour évaluer des anticorps neutralisants de patients ou de chimpanzés infectés par le VHC et pour développer des cibles thérapeutiques au moment de l'entrée du virus. Contrairement au VHC sauvage dont la réplication de l'ARN et l'assemblage du virion dépend du métabolisme du cholestérol dans la cellule hôte, les VHCpp ne sont pas produites dans les cellules du foie humain et ne sont, de ce fait, pas associées à des lipoprotéines. Les VHCpp peuvent seulement être utilisées pour étudier l'attachement et l'entrée du virus dans la cellule hôte[68].

IV.3. Le système de culture cellulaire VHCcc

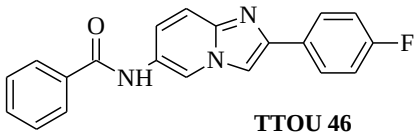
Pour pallier aux limites des autres modèles, un système infectieux a été développé. Ce dispositif permet de répliquer le VHC de génotype 2a de souche JFH-1 (souche capable de produire des virus infectieux *in vitro* sans mutations adaptatives) en culture cellulaire (VHCcc). Le développement de ce système permet d'étudier tous les aspects du cycle de vie du VHC en culture cellulaire ce qui permet d'augmenter le nombre potentiel de cibles thérapeutiques évaluées *in vitro*. La souche JFH-1 a été isolée d'un patient japonais atteint par une hépatite fulminante. Cependant, le système VHCcc n'a pas été développé pour tous les génotypes du VHC. C'est un outil pour l'identification des facteurs cellulaires et viraux nécessaires pour l'attachement, l'entrée, l'assemblage et le relargage qui constituent des cibles potentielles pour la découverte de nouveaux antiviraux[78,68].

[78] Zhong, J., Gastaminza, P., Cheng, G., Kapadia, S., Kato, T., Burton, D.R., Wieland, S.F., Uprichard, S.L., Wakita, T., Chisari, F.V., Robust hepatitis C virus infection *in vitro*, *Proc. Natl. Atl. Sci. U.S.A.*, **2005**, *102*(26), 9294-9299.

Deuxième partie :

Synthèse d'inhibiteurs potentiels du VHC et du VDVB et leurs évaluations biologiques

Un screening d'imidazoazines synthétisées au laboratoire a été effectué par l'équipe du Pr. J. Neyts du Rega Institute For Medical Research de Leuven en Belgique. Parmi la chimiothèque du laboratoire, cent vingt molécules ont été sélectionnées pour assurer la plus grande diversité structurale possible et évaluées sur le VHC et le VDVB. Cinq molécules, chefs de file, sont ressorties de ce screening car elles présentaient une activité intéressante à l'encontre du VHC (figure 32).



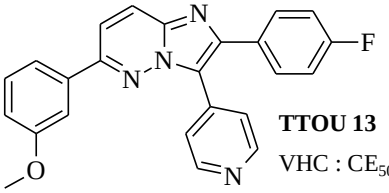
TTOU 46

VHC : CE_{50} : <0,62 µg/mL

CC_{50} : >50 µg/mL

VDVB : CE_{50} : >50 µg/mL

CC_{50} : >50 µg/mL



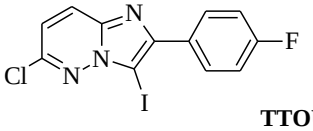
TTOU 13

VHC : CE_{50} : 2,64 µg/mL

CC_{50} : 40 µg/mL

VDVB : CE_{50} : >43,10 µg/mL

CC_{50} : >50 µg/mL



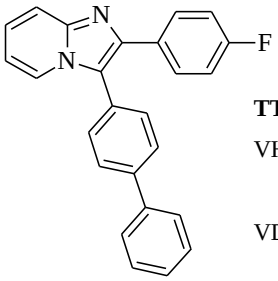
TTOU 106

VHC : CE_{50} : 0,86 µg/mL

CC_{50} : >50 µg/mL

VDVB : CE_{50} : >50 µg/mL

CC_{50} : >50 µg/mL



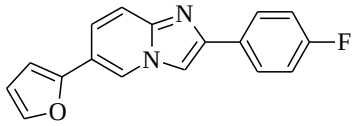
TTOU 84

VHC : CE_{50} : 2,64 µg/mL

CC_{50} : 36 µg/mL

VDVB : CE_{50} : >50 µg/mL

CC_{50} : >50 µg/mL



TTOU 32

VHC : CE_{50} : 1,85 µg/mL

CC_{50} : 14,5 µg/mL

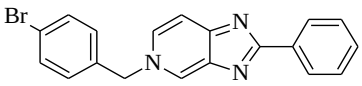
VDVB : CE_{50} : >50 µg/mL

CC_{50} : >50 µg/mL

Figure 32: Molécules chefs de files issues du screening

Ces composés présentent une bonne activité à l'encontre du VHC avec une cytotoxicité intéressante, cependant ils n'ont aucune action antivirale sur le VDVB. La diversité structurale de ces composés offre un champ intéressant de pharmacomodulations. Les dérivés substitués par une pyridine en position 3 du noyau imidazopyridazine ont été développés dans le cadre d'une collaboration avec les laboratoires Sanofi-Aventis et sont à ce titre soumis à une clause de confidentialité. Ils ne seront donc pas pris en compte pour les pharmacomodulations à venir.

Pendant leurs doctorats, J.-B. Véron et N. Henry ont pharmacomodulé les TTOU 46 et 84. Ces travaux ont permis de développer deux séries de composés, l'une portant sur un substituant benzamide en position 6 et l'autre substituée par un biphènyle en position 3. Les résultats obtenus pour ces deux séries ont ensuite été combinés afin de développer une série avec un benzamide en position 6 et un biphènyle en position 3. Dans la continuité de l'étude intitiée par le Dr. J.-B. Véron et poursuivie par le Dr. N. Henry, les travaux présentés dans ce chapitre font état des dernières pharmacomodulations effectuées pour améliorer l'activité antivirale de nos composés en série benzamide. J'ai également poursuivi la pharmacomodulation de composés en série imidazo[1,2-*a*]pyridine inspirés de la structure du BPIP, composé de la littérature présentant une forte activité antivirale vis-à-vis du VDVB (figure 33).



VDVB : CE_{50} (µM) : 0,07±0,02

CC_{50} (µM) : 83±20

Figure 33 : BPIP

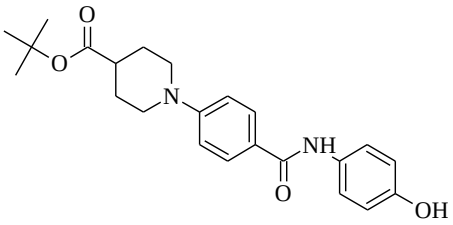
I. Analogues du composé hit TTOU 46 en série benzamide

I.1. Données de la littérature

Quelques benzamides inhibiteurs de la réplication du VHC sont décrits dans la littérature. Les travaux de Conte *et al.*[79] font état de piperazinyl-*N*-phénylbenzamides comme inhibiteurs de la réplication du VHC en culture cellulaire (figure 34). L'action antivirale de ces composés serait due à une modulation de la dimérisation de la protéine NS5A du VHC.

[79] Conte, I., Giuliano, C., Ercolani, C., Narjes, F., Koch, U., Rowley, M., Altamura, S., De Francesco, R., Neddermann, P., Migliaccio, G., Stansfield, I., Synthesis and SAR of piperazinyl-*N*-phenylbenzamides as inhibitors of hepatitis C virus RNA replication in cell culture, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *19*, 1779-1783.

Les benzamides



CE_{50} = 1,6 µM

Figure 34 : Exemple de benzamides

Les travaux de Cheng *et al.*[80] ont également montré l'activité antivirale de benzamides à l'encontre du VHC. Ces molécules inhibent l'activité de la protéine NS5B du VHC de génotype 1b (figure 35).

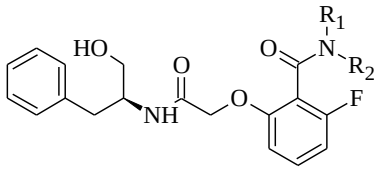


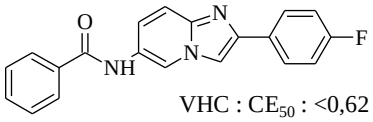
Figure 35 : Structure des benzamides développés par Cheng *et al.*

La littérature ne fait pas état d'imidazo[1,2-*a*]pyridines comme inhibiteurs du VHC ce qui nous a encouragé à poursuivre l'étude sur les imidazo[1,2-*a*]pyridines substituées en position 6 par un benzamide menée depuis plusieurs années au laboratoire pour tenter de développer de nouvelles molécules à activité antivirale contre le VHC.

I.2. Résultats antérieurs du laboratoire

Cette série est issue de la pharmacomodulation de l'une des cinq molécules issues du screening préliminaire de la chimiothèque du laboratoire (figure 36).

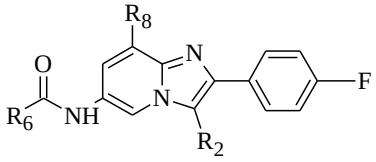
[80] Cheng, C.C., Shipps Jr, G.W., Yang, Z., Kawahata, N., Lesburg, C.A., Duca, J.S., Bandouveres, J., Bracken, J.D., Jiang, C.-K., Agrawal, S., Ferrarri, E., Inhibitors of hepatitis C virus polymerase : synthesis and characterization of novel 2-oxy-6-fluoro-*N*-((*S*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)benzamides, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 2119-2124.



VHC : CE_{50} : <0,62 µg/mL
CC_{50} : >50 µg/mL
VDVB : CE_{50} : >50 µg/mL
CC_{50} : >50 µg/mL

Figure 36 : TTOU 46 issue du screening

Le Dr. N. Henry a débuté les pharmacomodulations de ce composé pendant sa thèse. Il a tout d'abord introduit divers groupements en position 6 pour étudier son influence sur l'activité antivirale. Puis, les positions 2 et 3 ont été étudiées successivement. Quatre molécules ont montré une activité intéressante associée à une cytotoxicité satisfaisante conduisant à un index thérapeutique élevé (tableau 3).



TTOU	R_2	R_6	R_8	CE_{50}(µg/mL)	CC_{50}(µg/mL)	I
218	H	Thièn-2-yl	H	5,9	144	24,4
220	H	3-méthoxyphényl	H	1,09	121	111
274	Pyridin-4-yl	3-méthoxyphényl	CH_3	7,14	201	28,2
275	Biphèn-4-yl	3-méthoxyphényl	CH_3	5,47	168	30,7

Tableau 3 : Résultats obtenus précédemment sur le VHC[81]

Cependant, les courbes d'activité et de cytotoxicité du TTOU 220, qui semble le plus intéressant pour son index thérapeutique et sa faible CE_{50}, ne présentent pas d'effet-dose et plus la concentration en composé augmente plus il devient cytotoxique (figure 37).

[81] L'index thérapeutique I est calculé par le rapport entre la CC_{50} et la CE_{50}.

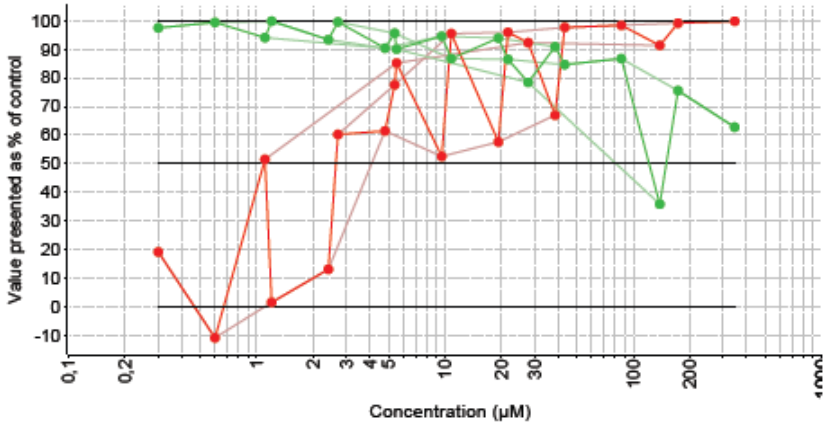


Figure 37 : Courbes d'activité (en rouge) et de cytotoxicité (en vert) du TTOU 220

Les courbes d'activité et de cytotoxicité démontrent que le composé le plus intéressant pour poursuivre les pharmacomodulations est le TTOU 275. En effet, nous observons un effet-dose sur ces courbes et le composé reste faiblement cytotoxique lorsque la concentration en TTOU 275 augmente. A forte concentration, le composé devient cytotoxique mais un palier intéressant de concentration est observé entre 30 et 60 µM (figure 38).

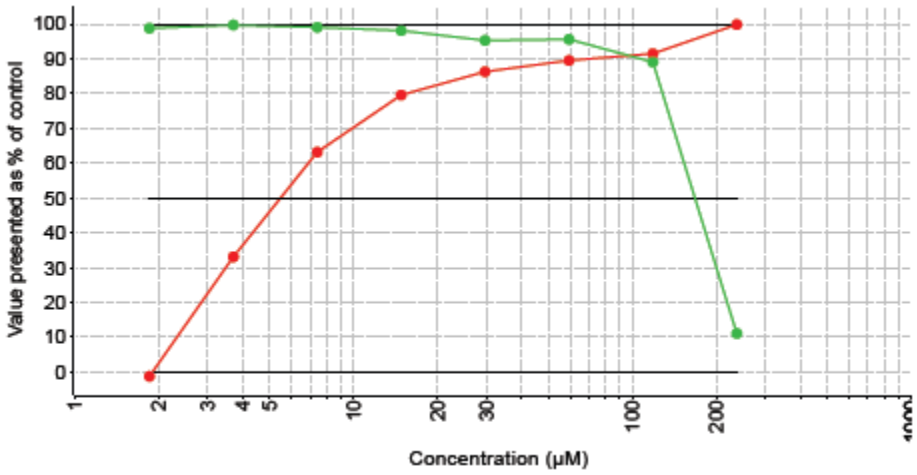


Figure 38 : Courbes d'activité (en rouge) et de cytotoxicité (en vert) du TTOU 275

Parallèlement, la pharmacomodulation réalisée sur le composé TTOU 84 par le Dr J.-B. Véron, a montré que la présence d'un groupement hydroxyle ou méthoxyle sur le phényle terminal du groupement biphényle en position 3, permettait d'améliorer l'activité du composé.

L'objectif de ce travail a donc été de poursuivre la pharmacomodulation de la position 3 du TTOU 275 en introduisant des groupements hydroxyle ou méthoxyle au niveau du phényle terminal du groupement biphèn-4-yl (figure 39).

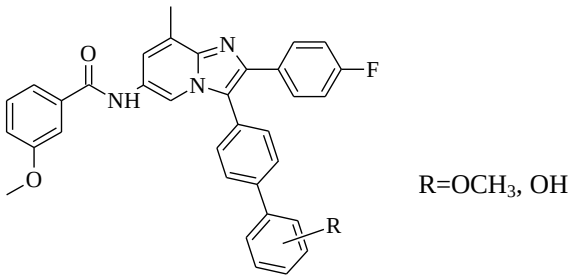


Figure 39 : Structure des composés souhaités

I.3. Les différentes voies de synthèse envisagées

Pour obtenir une synthèse convergente des composés souhaités, trois voies ont été envisagées successivement. Nous avons introduit un groupement méthyle en position 8 afin de faciliter l'étape d'iodation de l'aminopyridine de départ.

I.3.1. Première voie de synthèse

La première voie de synthèse envisagée consiste à introduire le groupement 3-méthoxybenzamide sur l'aminopyridine de départ. Ceci nous permet d'avoir une synthèse convergente ; la fonctionnalisation du noyau biphényle se faisant dans la dernière étape après la condensation avec la cétone α-bromée (schéma 3).

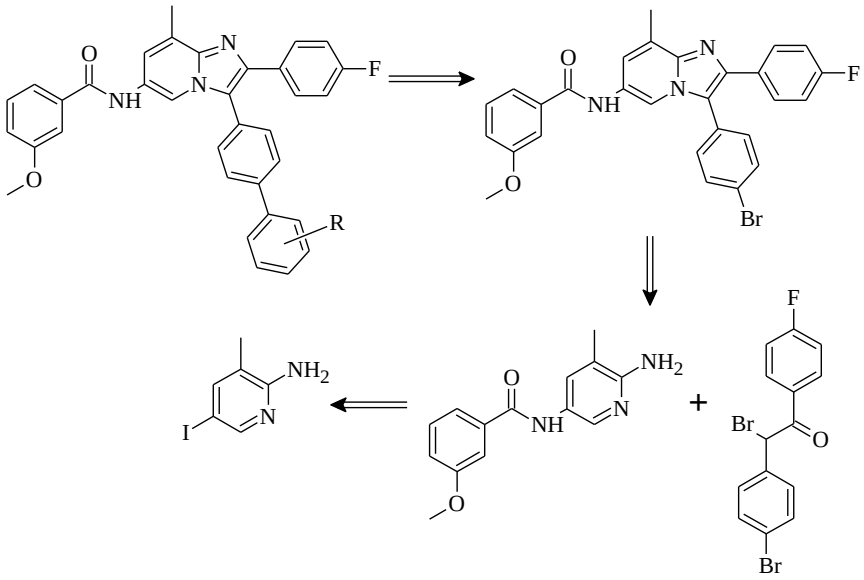
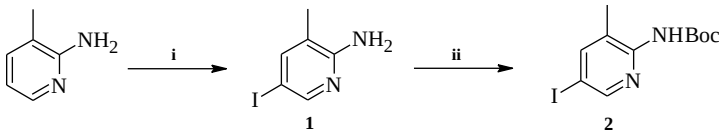


Schéma 3 : Schéma rétrosynthétique de la première voie de synthèse

Pour cela, l'iodation puis la protection de l'amine de l'aminopyridine sont indispensables (schéma 4).



i) I_2 (0,4 éq), H_5IO_6 (0,2 éq), H_2SO_4, H_2O, AcOH, 85°C, 2h, 78%, ii) Boc_2O (1,1 éq), *t*-BuOH, 30°C, 24h, 75%

Schéma 4 : Synthèse de l'aminopyridine protégée

Tout d'abord, il nous a fallu synthétiser la 5-iodo-3-méthylpyridin-2-amine **1**. Ce produit est commercial ; cependant le coût modéré des réactifs et la facilité de mise en œuvre de cette réaction, nous ont conduit à le préparer au laboratoire. D'après les travaux de Magidson et Menshikow[82], l'iodation de la 3-méthyl-2-aminopyridine se fait en présence d'iode et d'acide périodique en milieu acide. Le produit **1** est ainsi obtenu avec un rendement de 78%.

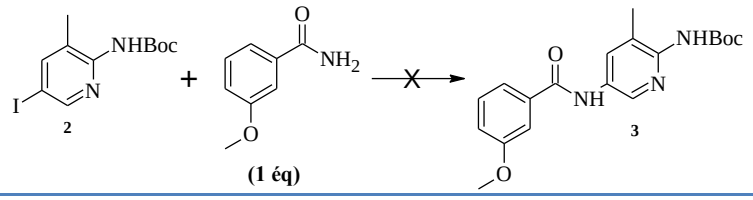
Afin d'éviter toutes réactions parasites lors de l'étape suivante, l'amine doit être protégée. Pour cela, deux conditions ont été mises en œuvre, la première consiste à mettre le composé **1** en présence de dicarbonate de di-*tert*-butyle et d'iode sans ajout de solvant[83].

[82] Magidson, O., Menshikow, Iodination of α-aminopyridine, *Chem. Ber.*, **1925**, *58B*, 113-118.
[83] Varala, R., Nuvula, S., Adapa, S.R., Molecular Iodine-Catalyzed facile procedure for *N*-Boc protection of amines, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8283-8286.

Malheureusement, la protection souhaitée n'a pas eu lieu dans ces conditions. En supprimant l'iode et en effectuant la réaction dans le *tert*-butanol, le produit **2** a été obtenu avec un rendement de 75%.

Une fois l'étape de protection terminée, nous avons considéré le couplage cupro-catalysé afin d'introduire le 3-méthoxybenzamide en position 5 du cycle pyridinique (schéma 5). Les conditions développées au laboratoire[84] consistent à mettre en présence le composé **2** et le 3-méthoxybenzamide en milieu basique et sous catalyse au cuivre en tube scellé ou au micro-onde. Cependant, aucun couplage ne s'effectue et le composé **3** ne se forme pas. La même réaction faite à partir de l'aminopyridine non protégée conduit au même résultat.

A)



B)

Conditions d'optimisation	Rendements
N,N'-diméthylcyclohexyldiamine (0,1 éq), K_3PO_4 (2 éq), CuI (0,1 éq), toluène, 110°C, 1 nuit, tube scellé	Produit de départ
N,N'-diméthylcyclohexyldiamine (0,1 éq), K_3PO_4 (2 éq), CuI (0,1 éq), toluène, 50°C, 25 min puis 60°C, 30 min, MO	Dégradation

Schéma 5 : A) Couplage cupro-catalysé de l'amide sur l'iode en position 5 de l'aminopyridine ; B) Conditions d'optimisation

I.3.2. Deuxième voie de synthèse

Afin de pallier aux difficultés précédemment rencontrées, nous avons envisagé une deuxième voie de synthèse. Elle consiste donc à introduire le groupement benzamide non plus sur l'aminopyridine de départ mais sur la 6-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine (schéma 6). Ceci oblige cependant à fonctionnaliser le noyau biphényle avant cyclisation, afin d'éviter le passage par un intermédiaire dihalogéné et donc le problème de sélectivité des couplages métallocatalysés.

[84] Enguehard-Gueiffier, C., Thery, I., Gueiffier, A., Buchwald, S.L., A general and efficient method for the copper-catalyzed cross-coupling of amides and thiophenols with 6-halogenoimidazo[1,2-*a*]pyridines, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6042-6049.

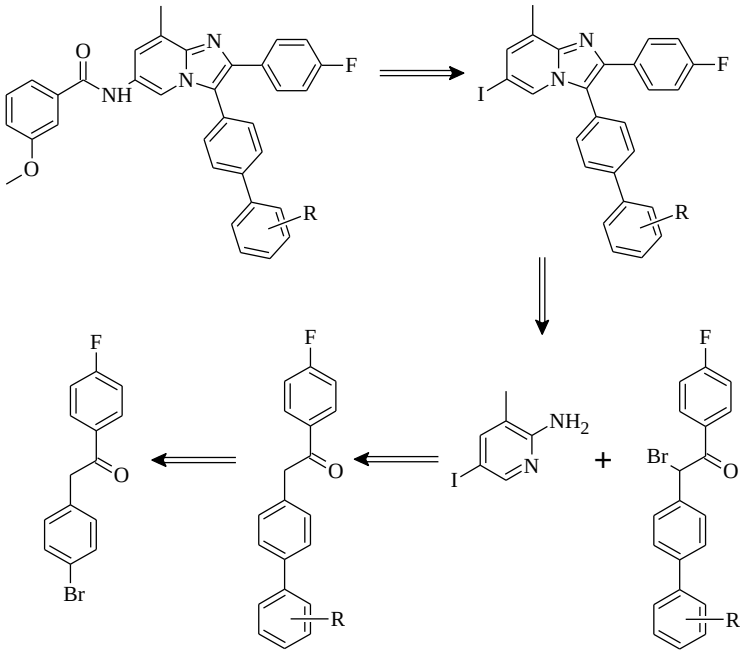
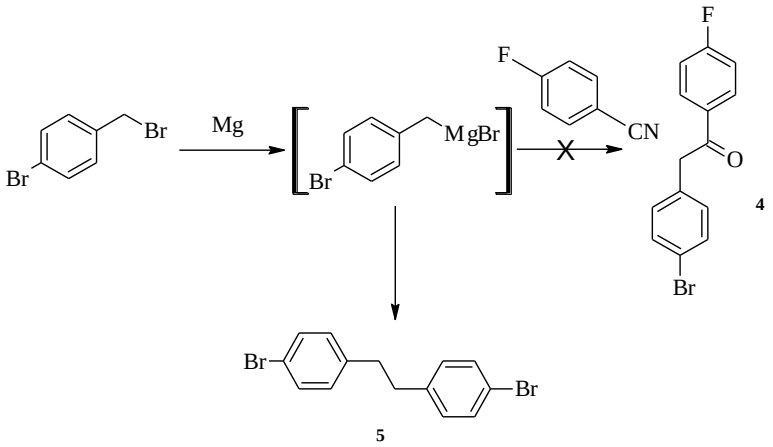


Schéma 6 : Schéma rétrosynthétique de la deuxième voie de synthèse

Tout d'abord, la première synthèse envisagée pour la cétone **4** a été une synthèse magnésienne (schéma 7). Le 1-bromo-4-(bromométhyl)benzène est mis en présence de magnésium solide et de 4-fluorobenzonitrile soit dans l'éther diéthylique soit dans le CPME. Mais dans les deux cas, le produit obtenu **5** résulte du couplage de Würtz avec un rendement de 63%. La formation de la cétone **4** n'a jamais été observée au cours de cette réaction.

A)

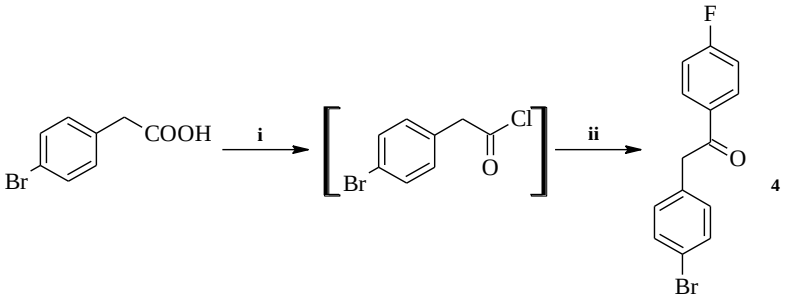


B)

Conditions d'optimisation	Rendements
a) Mg (2 éq), Et_2O anhydre, 0°C-TA, 2h30 b) 4-fluorobenzonitrile (1 éq), Et_2O anhydre, 0°C-TA, 1 nuit	-
a) Mg (2 éq), CPME, 0°C-TA, 2h30 b) 4-fluorobenzonitrile (1 éq), CPME, 0°C-TA, 1 nuit	-

Schéma 7 : A) Synthèse magnésienne de la cétone 4 ; B) Conditions d'optimisation

Une acylation de Friedel et Craft a alors été envisagée afin d'obtenir la cétone **4** (schéma 8). En suivant les travaux de Ramajayam *et al.*[85], l'acide 2-(4-bromophényl)acétique est mis en réaction avec du chlorure de thionyle afin de former le chlorure d'acyle correspondant qui, mis en présence de 4-fluorobenzène, conduit à la cétone **4** souhaitée avec un rendement de 79%.



i) $SOCl_2$ (2 éq), reflux, 3h ; ii) 4-fluorobenzene (2 éq), $AlCl_3$ (1,5 éq), TA, 45 min, 79%

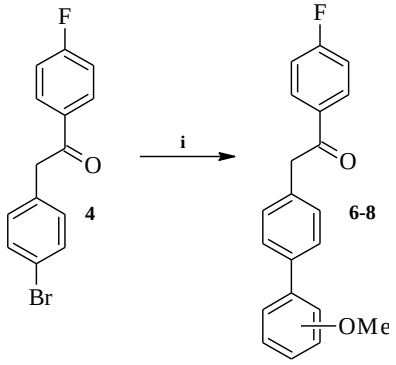
Schéma 8 : Acylation de Friedel et Craft

Par un couplage pallado-catalysé de Suzuki-Miyaura, la cétone **4** est ensuite fonctionnalisée avec trois acides boroniques en milieu basique et en présence de

[85] a) Ramajayam, R., Giridhar, R., Yadav, M.R., Synthesis of novel substituted diaryl-1,4-diazepines, *Chem. Heterocycl. Compd*, **2006**, *42*(7), 901-906, b) Ramajayam, R., Giridhar, R., Yadav, M.R., Balaraman, R., Djaballah, H., Shum, D., Radu, C., Synthesis, antileukemic and antiplatelet activities of 2,3-diaryl-6,7-dihydro-5*H*-1,4-diazepines, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 2004-2010.

tétrakis(triphénylphosphine) de palladium en tube scellé (schéma 9). Le couplage de **4** avec l'acide 2-méthoxyphénylboronique permet d'obtenir **6** avec un rendement de 83%, le composé **7** est synthétisé par couplage de **4** avec l'acide 3-méthoxyphénylboronique avec un rendement de 76% et le produit **8** est obtenu à partir de l'acide 4-méthoxyphénylboronique avec un rendement de 78%.

A)



i) $MeOPhB(OH)_2$ (1,2 ou 1,8 éq), Na_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (2 mol%), DME/H_2O, 100°C, 4h (6h dans le cas de l'acide 2-méthoxyphénylboronique), tube scellé, 76-83%

B)

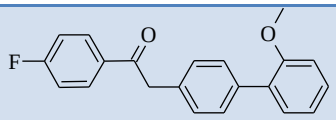
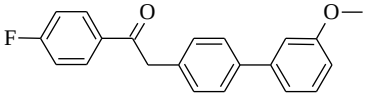
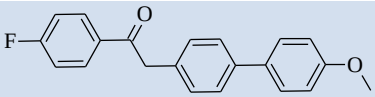
Composés	Structures	Rendements
6		83%
7		76%
8		78%

Schéma 9 : A) Fonctionnalisation de la cétone 4 ; B) Composés obtenus

L'étape suivante consiste à effectuer la bromation en α de la cétone (schéma 10). Les travaux de Nogano et de Bender *et al.*[86] montrent que la bromation de cétones aromatiques peut s'effectuer en présence de dibrome.

[86] a) Nagano, T., Triphenylethylene derivatives, *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 817-818, b) Bender, P.E., Hill, D.T., Offen, P.H., Razgaitis, K., Lavanchy, P., Stringer, O.D., Sutton, B.M., Griswold, D.E., DiMartino, M., Walz, D.T., Lantos, I., Ladd, C.B., 5,6-diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles : A new class of immunoregulatory antiinflammatory agents, *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1169-1177.

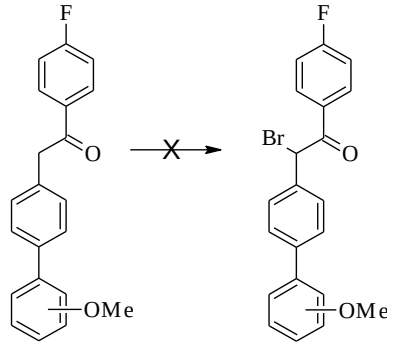


Schéma 10 : Bromation des cétones 6 à 8

Les cétones **6** à **8** sont alors bromées en utilisant le dibrome (0,8 éq) dans le chloroforme. Malheureusement, cette méthode ne nous a pas permis d'obtenir les cétones α-bromées souhaitées. En effet, plusieurs produits résultant de la bromation sur les cycles aromatiques se forment. Il est alors impossible d'isoler les produits souhaités.

I.3.3. Troisième voie de synthèse

La troisième voie de synthèse consiste à former le motif imidazo[1,2-*a*]pyridine par une cyclisation de Chichibabin puis à introduire la 3-méthoxybenzamide en position 6 par un couplage cupro-catalysé et enfin de réaliser les couplages de Suzuki-Miyaura sur le 4-bromophényle en position 3 conduisant aux produits fonctionnalisés souhaités (schéma 11). Cette voie de synthèse mise sur une régiosélectivité des couplages métallocatalysés.

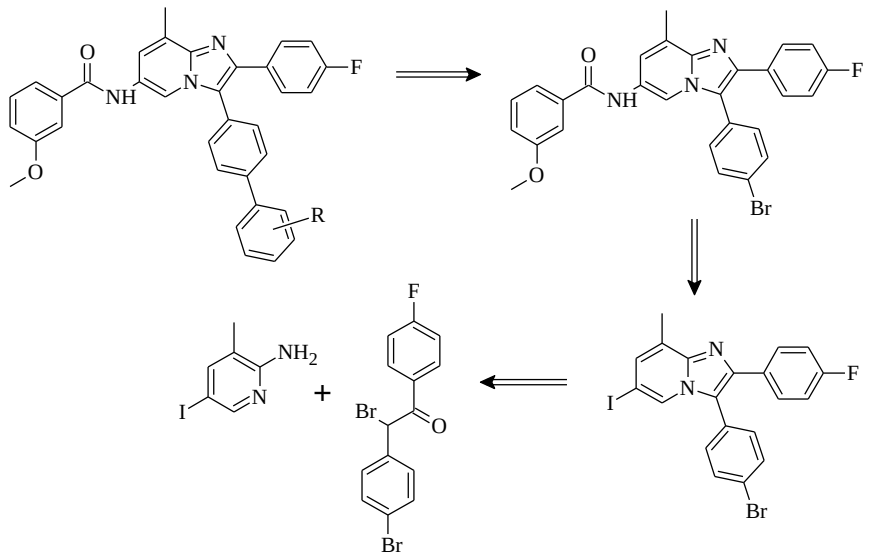
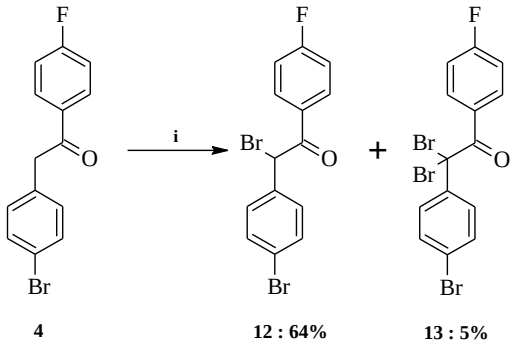


Schéma 11 : Schéma rétrosynthétique de la troisième voie de synthèse

La cétone **4** précédemment synthétisée est bromée en α de la fonction cétone par l'ajout de dibrome dans le chloroforme (schéma 12). Au cours de cette réaction, nous avons observé la formation de produits mono et dibromés. La cétone α-bromée **12** se forme avec un rendement de 64% alors que **13** se forme en très faible quantité. La quantité de dibrome ajoutée est de 0,8 équivalent afin de limiter la formation du composé dibromé. En appliquant ces conditions, la conversion de la réaction n'est pas totale mais la séparation entre le produit **12** et le produit de départ est plus aisée que celle des composés **12** et **13**.



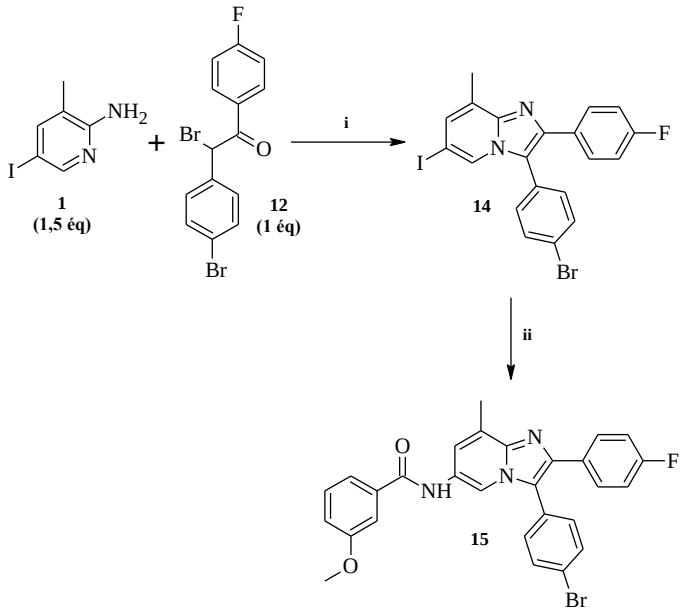
4 **12 : 64%** **13 : 5%**

i) Br_2 (0,8 éq), $CHCl_3$, TA, 1 nuit

Schéma 12 : Bromation de la cétone

Puis une cyclocondensation, mise au point par Chichibabin[2] en 1925, permet de former le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine (schéma 13). Nous avons effectué cette cyclisation dans l'éthanol à reflux. L'aminopyridine est ici introduite en excès en raison de la facilité de synthèse de **1**. L'imidazo[1,2-*a*]pyridine **14** est obtenue avec un rendement de 47%.

A)



i) EtOH, reflux, 1 nuit, 47%, ii) 3-méthoxybenzamide (1 éq), *N,N'*-diméthylcyclohexyldiamine (0,1 éq), K_3PO_4 (2 éq), CuI (0,1 éq), toluène, 110°C, 1 nuit, tube scellé ou 3-méthoxybenzamide (1 éq), *N,N'*-diméthylcyclohexyldiamine (0,1 éq), K_3PO_4 (2 éq), CuI (0,1 éq), toluène, 110°C, 30 min puis 130°C, 30 min, MO

B)

Conditions d'optimisation du couplage de l'amide	Rendement
N,N'-diméthylcyclohexyldiamine (0,1 éq), K_3PO_4 (2 éq), CuI (0,1 éq), toluène, 110°C, 1 nuit, tube scellé	73%
K_2CO_3 (1 éq), CuI (10 mol%), NMP (2 mol%), 190°C, 50 min, 200W, MO	18%
N,N'-diméthylcyclohexyldiamine (0,1 éq), K_3PO_4 (2 éq), CuI (0,1 éq), toluène, 110°C, 30 min puis 130°C, 30 min, MO	75%

Schéma 13 : A) Obtention du synthon 15 ; B) Conditions d'optimisation du couplage de l'amide

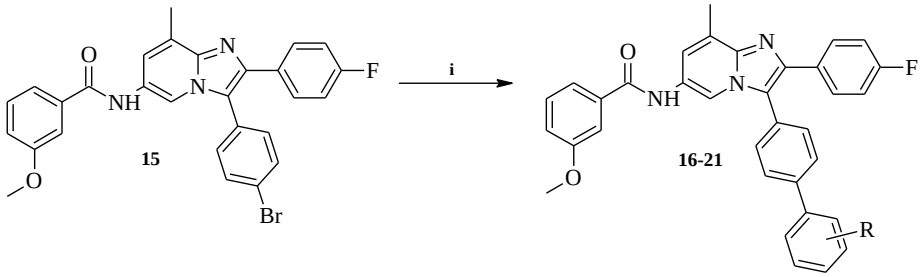
Le composé **14** est ensuite couplé au 3-méthoxybenzamide par cupro-catalyse soit en tube scellé soit au micro-onde. En tube scellé, **14** est mis en présence de 3-méthoxybenzamide en milieu basique avec de l'iodure de cuivre et un ligand chiral. Le produit **15** est obtenu avec un rendement de 73%.

Des essais ont également été effectués au micro-onde. Dans leurs travaux, Lange *et al.*[87] ont montré que le micro-onde favorise les réactions de Goldberg. Le premier essai a donc

[87] Lange, J.H.M., Hofmeyer, L.J.F., Hout, F.A.S., Osnabrug, S.J.M., Verveer, P.C., Kruse, C.G., Feenstra, R.W., Microwave-enhanced Goldberg reaction : a novel route to *N*-arylpiperazinediones, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 1101-1104.

consisté à mettre en présence le composé iodé **14** et le 3-méthoxybenzamide, l'iodure de cuivre et une quantité catalytique de NMP. Le produit de couplage **15** a été synthétisé avec un rendement de 18%. Les conditions utilisées en chauffage classique ont alors été adaptées au micro-onde, le composé **15** est obtenu avec un rendement de 75% similaire à celui observé avec le chauffage classique mais avec un temps de réaction beaucoup plus court (schéma 13).

La dernière étape consiste en une étape de couplage pallado-catalysé de Suzuki-Miyaura. Le composé **15** est mis en réaction avec l'acide boronique considéré en milieu basique dans un mélange de diméthoxyéthane et d'eau (schéma 14) conduisant aux composés **16** à **21**.



i) $RB(OH)_2$ (1,8 ou 2 éq), Na_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (2 mol%), DME/H_2O, 100°C, tube scellé

Schéma 14 : Couplage de Suzuki-Miyaura

Les produits méthoxylés **16** à **18** sont obtenus avec des rendements supérieurs à 66%. Cependant, les composés hydroxylés **19** à **21** ont été synthétisés avec des rendements allant de 12 à 72% (tableau 4). Ceci est probablement dû à un problème de solubilité en raison de la présence d'un amide et d'une fonction hydroxyle au sein de ces composés.

Les benzamides

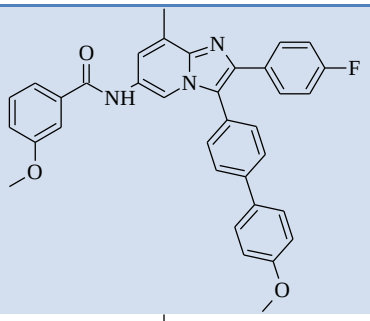
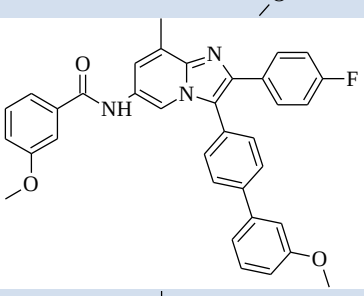
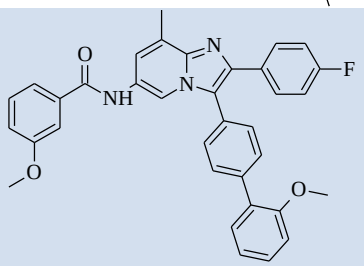
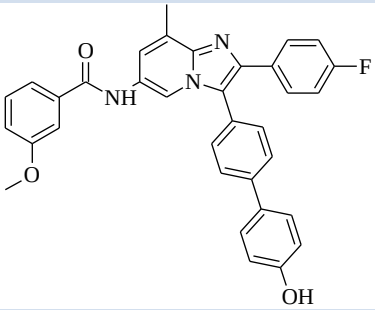
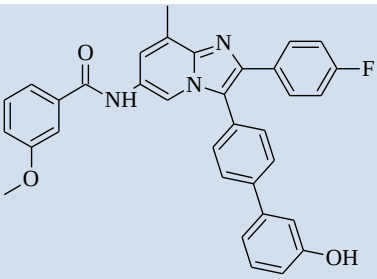
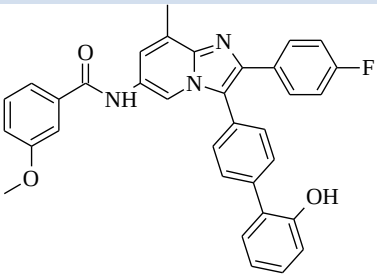
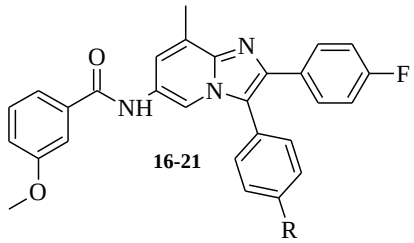
Composés	Structures	Rendements
16		72%
17		66%
18		92%
19		12%
20		31%
21		72%

Tableau 4 : Rendements des composés 16 à 21

I.3.4. Evaluation biologique des composés

Les composés synthétisés sont ensuite évalués biologiquement par le Pr. J. Neyts et son équipe au Rega Institute For Medical Research de Louvain en Belgique.

Les activités antivirales des molécules **16** à **21** ont été évaluées à l'encontre du VHC et du VDVB (tableau 5). Le composé utilisé pour les pharmacomodulations de cette série est le TTOU 275 donné ici comme référence.



16-21

Composés	TTOU	R	CE_{50} (µg/mL)	CC_{50} (µg/mL)	I
Référence	**275**	Biphèn-4-yl	5,47	168	30,7
16	**307**	4-méthoxyphényl	146	>179	>1,23
17	**308**	3-méthoxyphényl	>179	>179	-
18	**309**	2-méthoxyphényl	43,7	>179	>4,11
19	**312**	4-hydroxyphényl	<1,44	>184	>127,8
20	**310**	3-hydroxyphényl	>184	>184	-
21	**311**	2-hydroxyphényl	>184	>184	-

Tableau 5 : Résultats des tests sur le VHC

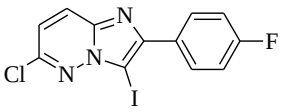
Les résultats obtenus sur le VHC pour les composés **16** à **21** montrent qu'il n'y a pas d'amélioration de l'activité du composé par l'ajout d'un hydroxyle ou d'un méthoxyle sur le phényle terminal du biphèn-4-yle en position 3 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine, hormis pour le TTOU 312 (tableau 5). Au contraire, cela diminue l'activité de ces composés.

Cependant, les courbes d'activités et de cytotoxicité du TTOU 312 montrent que ce composé n'a pas de réelle activité. Ces pharmacomodulations ne permettent donc pas d'améliorer l'activité de notre composé de référence.

I.4. Benzamides iodées en position 3

I.4.1. Les résultats du laboratoire

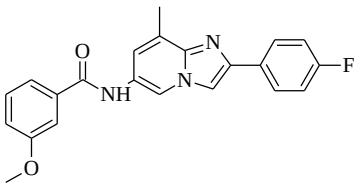
Suite au screening de la chimiothèque du laboratoire, l'une des cinq molécules chefs de file, le TTOU 106, est une imidazopyridazine avec un iode en position 3 (figure 40).



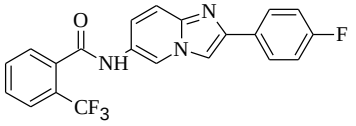
VHC : CE_{50} : 0,86 µg/mL
CC_{50} : >50 µg/mL
VDVB : CE_{50} : >50 µg/mL
CC_{50} : >50 µg/mL

Figure 40 : TTOU 106, l'une des cinq molécules chefs de file

Cette molécule présente une bonne activité à l'encontre du VHC, nous avons décidé de synthétiser des imidazo[1,2-*a*]pyridines iodées en position 3 et substituées par un benzamide en position 6. Suite à l'étude sur les benzamides menées au laboratoire, nous avons remarqué que le TTOU 220 et le TTOU 289 possèdaient une activité intéressante mais un index thérapeutique faible (figure 41).



TTOU 220
VHC : CE_{50} : 1,1 µg/mL
CC_{50} : 1,3 µg/mL



TTOU 289
VHC : CE_{50} : 0,7 µg/mL
CC_{50} : 4,6 µg/mL

Figure 41 : Structures des TTOU 220 et TTOU 289

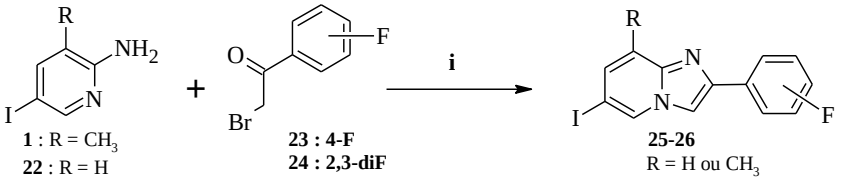
Nous avons décidé de synthétiser deux imidazo[1,2-*a*]pyridines, analogues des TTOU 220 et TTOU 289, iodées en position 3 afin d'évaluer leur activité antivirale potentielle sur le VHC et sur le VDVB. Cependant, ces molécules peuvent induire potentiellement des réactions allergiques chez l'Homme du fait de la présence d'un atome d'iode dans leur structure.

I.4.2. La synthèse

Cette synthèse consiste à faire une cyclisation de Chichibabin puis un couplage cupro-catalysé permet d'introduire l'amide en position 6 et enfin l'iodation de la position 3 conduit aux composés souhaités.

Le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine est obtenu par cyclocondensation de Chichibabin (schéma 15). L'aminopyridine **1** ou **22** est mise en réaction avec la cétone α-bromée correspondante dans l'éthanol sous irradiation micro-onde à 85°C. Les composés **25** et **26** sont obtenus avec des rendements respectifs de 72 et 56%.

A)



1 : R = CH_3
22 : R = H

23 : 4-F
24 : 2,3-diF

25-26
R = H ou CH_3

i) pour **25** : EtOH, 65°C, 15 min puis 85°C, 45 min, MO et pour **26** : EtOH, 85°C, 1h, MO

B)

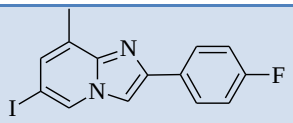
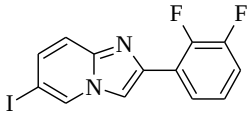
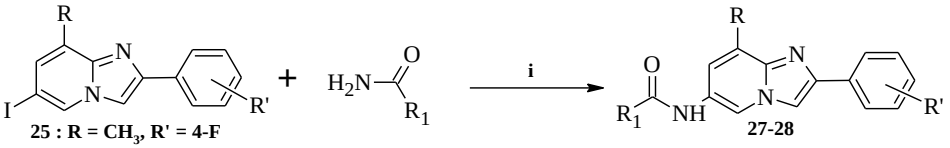
Composés	Structures	Rendements
25		72%
26		56%

Schéma 15 : A) Cyclisations de Chichibabin ; B) Imidazo[1,2-*a*]pyridines obtenues

Puis, l'amide est introduite en position 6 par couplage cupro-catalysé (schéma 16). Les deux imidazo[1,2-*a*]pyridines **25** et **26** sont mises en présence de l'amide correspondante avec un ligand en milieu basique et de l'iodure de cuivre dans le toluène sous irradiation micro-onde. Les amides **27** et **28** sont obtenus avec des rendements de 75 et 85%.

A)



25 : R = CH_3, R' = 4-F

26 : R = H, R'=2,3-diF

27-28

R = H ou CH_3

R_1 = 3-méthoxyphényl ou 2-trifluorométhylphényl

i) amide (1 éq), *N,N'*-diméthylcyclohexyldiamine (0,1 éq), K_3PO_4 (2 éq), CuI (0,1 éq), toluène, 30 min à 110°C puis 30 min à 130°C, MO

B)

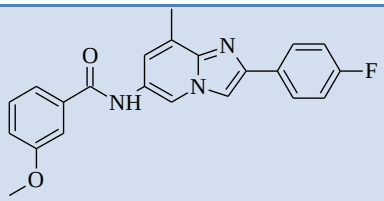
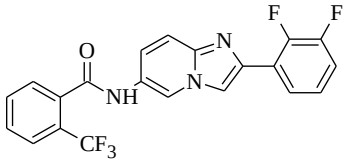
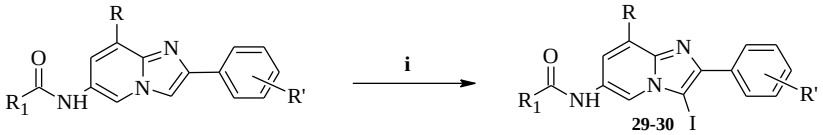
Composés	Structures	Rendements
27		75%
28		85%

Schéma 16 : A) Couplage cupro-catalysé en position 6 ; B) Amides obtenues

Enfin, l'iodation de la position 3 est réalisée par réaction entre l'amide **27** ou **28** et le *N*-iodosuccinimide dans l'acétonitrile (schéma 17). L'amide **27** est iodé à température ambiante contrairement à **28** qui nécessite une température de 30°C.

A)



27,29 : R = CH_3, R' = 4-F, R_1 = 3-méthoxyphényl
28,30 : R = H, R' = 2,3-diF, R_1 = 2-trifluorométhylphényl

i) NIS (1,7 ou 2,2 éq), CH_3CN, TA ou 30°C, 1 nuit

B)

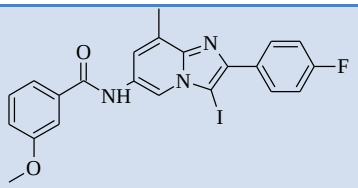
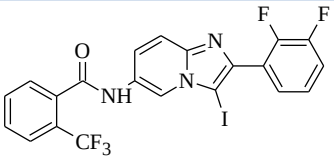
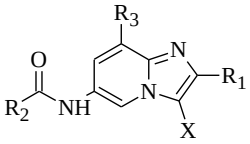
Composés	Structures	Rendements
29		69%
30		50%

Schéma 17 : A) Iodation de la position 3 ; B) Composés obtenus

Les produits finaux **29** et **30** ont été obtenus avec des rendements de 69 et 50%.

I.4.3. Evaluation biologique des composés

L'activité antivirale des composés **29** et **30** a été évaluée à l'encontre du VHC (tableau 6). Les composés de référence sont ici les TTOU 220 et 289, molécules à l'origine de cette pharmacomodulation.



TTOU	Composés	R_1	R_2	R_3	X	CE_{50} (µg/mL)	CC_{50} (µg/mL)	I
220	**Référence**	4-fluorophényl	3-méthoxyphényl	CH_3	H	1,1	1,4	1,3
344	**29**	4-fluorophényl	3-méthoxyphényl	CH_3	I	0,42	6,01	14,5
289	**Référence**	4-fluorophényl	2-trifluorométhylphényl	H	H	0,7	4,6	6,6
345	**30**	2,3-difluorophényl	2-trifluorométhylphényl	H	I	4,89	1,22	4,02

Tableau 6 : Résultats des tests sur le VHC

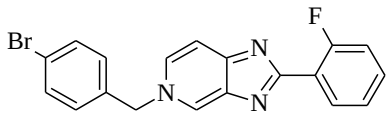
L'iodation nous a permis d'améliorer l'activité pour le TTOU 344 par rapport à notre composé de référence. Cependant le composé reste cytotoxique malgré un index thérapeutique satisfaisant. L'ajout de l'iode en position ne permet pas d'améliorer l'activité et l'index thérapeutique pour les TTOU 345.

II. Les analogues du BPIP

Les molécules décrites dans ce chapitre sont des analogues structuraux du BPIP (figure 33), molécule synthétisée par une équipe autrichienne, qui a une bonne activité à l'encontre du VDVB.

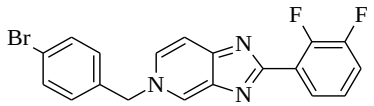
II.1. Les données de la littérature

La littérature fait état d'imidazo[4,5-*c*]pyridines comme inhibiteurs du VHC. En effet, les travaux de Puerstinger *et al.*[88,89] ont montré que ce noyau disubstitué en positions 2 et 5 présentait une activité sur le VHC (figure 42).



VHC : CE_{50} (µM) : 1,0±0,6 — CC_{50} (µM) : 52±16 — SI : 52

VDVB : CE_{50} (µM) : 0,12±0,01 — CC_{50} (µM) : >33 — SI : >275



VHC : CE_{50} (µM) : 0,6±0,2 — CC_{50} (µM) : >55±27 — SI : >92

VDBV : CE_{50} (µM) : 0,24±0,12 — CC_{50} (µM) : >104 — SI : >433

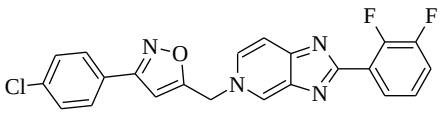
Figure 42 : Analogues du BPIP en série imidazo[4,5-*c*]pyridine

Cette classe de composés inhibe la réplication des pestivirus et du VHC en ciblant la polymérase virale. En introduisant deux atomes de fluor sur le phényle en position 2, la molécule devient 5 fois plus active à l'encontre du VHC que le BPIP tout en conservant ses propriétés anti-VDVB. La pharmacomodulation du groupement bromophényle en position 5 a montré qu'il était possible d'obtenir des composés quinze à trente fois plus actifs contre le

[88] Puerstinger, G., Paeshuyse, J., De Clercq, E., Neyts, J., Antiviral 2,5-disubstituted imidazo[4,5-*c*]pyridines : from anti-pestivirus to anti-hepatitis C virus activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 390-393.
[89] Puerstinger, G., Paeshuyse, J., Heinrich, S., Mohr, J., Schraffl, N., De Clercq, E., Neyts, J., Antiviral 2,5-disubstituted imidazo[4,5-*c*]pyridines : Further optimization of anti-hepatitis C virus activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 5111-5114.

VHC que le BPIP d'origine. Il a été démontré que les substitutions augmentant significativement l'activité anti-VHC avaient un faible impact sur l'activité anti-VDVB des molécules testées.

Le squelette imidazo[4,5-*c*]pyridine a également fait l'objet d'une étude complémentaire de Vliegen *et al.*[90]. Des pharmacomodulations supplémentaires ont été apportées aux composés précédents et une molécule GS-327073 inhibant le VHC avec une concentration de l'ordre du nM, a été mise en évidence (figure 43).



HCV : CE_{50} (µM) : 0,004±0,002
CC_{50} (µM) : ≥19
VDVB : CE_{50} (µM) : 1,4±0,96
CC_{50} (µM) : >100

Figure 43 : Structure de GS-327073

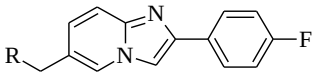
Cette molécule a montré une activité particulièrement intéressante à l'encontre des génotypes 1b et 2a du VHC. GS-327073 s'est révélé plus actif vis-à-vis du VHC que la ribavirine (figure 12), le Télaprévir et le Bocéprévir (figure 15).

Cette étude a été à l'origine de la série analogue du BPIP contenant le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine que nous avons travaillée au laboratoire.

II.2. Les résultats du laboratoire

Au vu des données de la littérature précédemment décrites, le Dr. N. Henry a initié durant sa thèse la synthèse d'analogues du BPIP en série imidazo[1,2-*a*]pyridine. Il s'est intéressé aux imidazo[1,2-*a*]pyridines substituées en position 2 par un groupement 4-fluorophényle et diversement substituées en position 6. Une série de six molécules a ainsi été synthétisée et évaluée à l'encontre du VHC (tableau 7).

[90] Vliegen, I., Paeshuyse, J., De Burghgraeve, T., Lehman, L.S., Paulson, M., Shih, I-H., Mabery, E., Boddeker, N., De Clercq, E., Reiser, H., Oare, D., Lee, W.A., Zhong, W., Bondy, S., Pürstinger, G., Neyts, J., Substituted imidazopyridines as potent inhibitors of HCV replication, *J. Hepatol.*, **2009**, *50*, 999-1009.



TTOU 292-298

TTOU	R	CE_{50} (µg/mL)	CC_{50} (µg/mL)	I
292	Cl	>192	>192	-
293	Fur-2-yl	11,7	223	19
294	3-trifluorométhylphényl	135	135	-
295	2-méthoxyphenyl	21,6	60,7	2,8
296	4-méthoxyphényl	49,1	248	5,06
297	3-méthoxyphényl	>150	>150	-
298	3-bromophényl	16,9	55,9	3,3

Tableau 7 : Activité antivirale des TTOU 292-298

Comme dans le cas du BPIP, le composé bromophényle TTOU 298 est parmi les plus actifs (CE_{50} = 16,9 µg/mL) avec le composé furyle TTOU 293 (CE_{50} = 11,7 µg/mL). Cependant les courbes d'activité antivirale et d'inhibition du métabolisme cellulaire du TTOU 293 montrent qu'à des concentrations élevées, le composé devient cytotoxique (figure 44). Il en est de même pour le TTOU 298 dont l'effet antiviral est probablement associé à un effet anti-métabolique sur la cellule hôte.

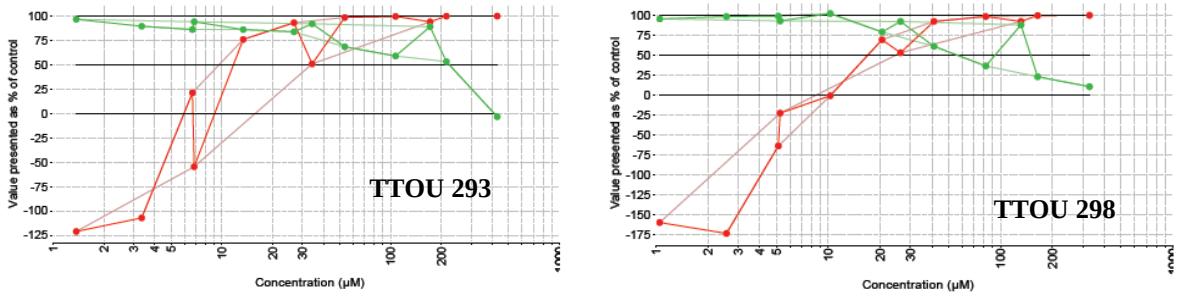
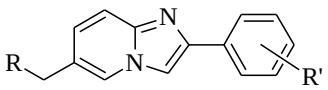


Figure 44 : Courbes d'activité (en rouge) et de cytotoxicité (en vert) des TTOU 293 et 298

Nous avons donc poursuivi cette étude par l'introduction des groupements 3-fluorophényle et 2,3-difluorophényle en position 2 pour comparer l'influence de cette position sur l'activité en prenant comme référence le TTOU 293. Puis, nous avons poursuivi la pharmacomodulation de la position 6 (figure 45).



R = fur-2-yl, 4-méthoxyphényl ou pyridin-4-yl
R' = 4-F, 3-F, 2,3-diF

Figure 45 : Structure des composés souhaités

II.3. Les différentes voies de synthèse envisagées

Plusieurs voies de synthèse ont été envisagées successivement pour pallier aux difficultés rencontrées.

II.3.1. Première voie de synthèse

Afin d'avoir une voie de synthèse convergente, le groupement arylméthyle est introduit sur l'aminopyridine avant cyclisation. Pour cela, la fonction amine primaire du 6-aminopyridine-3-carboxylate de méthyle doit être protégée puis la fonction ester est réduite en alcool primaire et enfin l'alcool est substitué par un halogène (schéma 18).

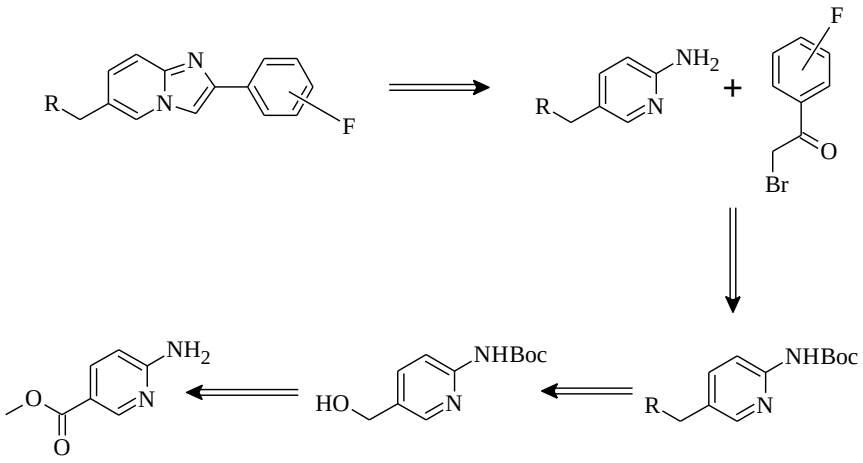
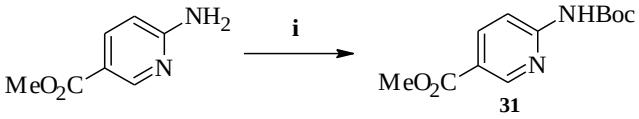


Schéma 18 : Schéma rétrosynthétique de la première voie de synthèse

Ceci permet de pouvoir fonctionnaliser la position 5 de la pyridine par couplage de Suzuki-Miyaura puis de cycliser avec diverses cétones α-bromées pour obtenir les produits souhaités. Pour cela, l'amine primaire doit être protégée par un groupement Boc (schéma 19).

La réaction de protection consiste à mettre en présence le dicarbonate de di-*tert*-butyle et l'aminopyridine considérée dans le *tert*-butanol à 30°C. Après 24h de réaction, nous avons réussi à isoler notre produit **31** avec un rendement de 95%.

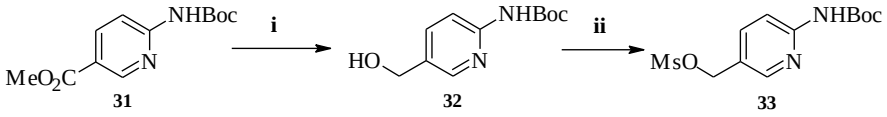


i) Boc_2O (1,1 éq), *t*-BuOH, 30°C, 24h, 95%

Schéma 19 : Protection de l'amine primaire

La fonction ester du composé précédemment obtenu est ensuite réduite par l'hydrure de lithium aluminium[91] dans le THF à température ambiante. Le produit **32** est obtenu avec un rendement de 77% (schéma 20).

A)



i) $LiAlH_4$ (1,5 éq), THF, TA, 2h, 77%, ii) $MeSO_2Cl$ (2,5 éq), Et_3N (2,5 éq), CH_2Cl_2, 30°C, 4h, 83%

B)

Entrée	Optimisation des conditions (ii) de substitution du groupement hydroxy	Rendements
1	$SOCl_2$ (2 éq), CH_2Cl_2, 40°C, 1 nuit	Déprotection de l'amine
2	I_2 (3 éq), PPh_3 (3 éq), imidazole (6 éq), THF, TA, 1 nuit	Produit de départ
3	NBS (2 éq), PPh_3 (3 éq), CH_2Cl_2, 0°C, 2h	Dégradation
4	$MeSO_2Cl$ (3 éq), DIPEA (6 éq), THF, TA, 12h	7%
5	$MeSO_2Cl$ (2,5 éq), Et_3N (2,5 éq), CH_2Cl_2, 30°C, 4h	83%

Schéma 20 : A) Formation du synthon 33 ; B) Conditions d'optimisation de la substitution du groupement hydroxyle

L'alcool peut ensuite être substitué par un bon groupe partant (schéma 20). Tout d'abord, la réaction entre l'alcool et le chlorure de thionyle dans le dichlorométhane a été envisagée, cependant ces conditions déprotègent l'amine et ne permettent pas d'obtenir le produit souhaité (schéma 20B, entrée 1).

Une réaction d'iodation de Garegg[92] a alors été effectuée, elle consiste à mettre en présence l'alcool et le diiode avec des triphénylphosphines et de l'imidazole dans le

[91] Polla, M.O., Tottie, L., Nordén, C., Linschoten, M., Müsil, D., Trumpp-Kallmeyer, S., Aukrust, I.R., Ringom, R., Holm, K.H., Neset, S.M., Sandberg, M., Thurmond, J., Yu, P., Hategan, G., Anderson, H., Design and synthesis of potent, orally active, inhibitors of carboxypeptidase U (TAFIa), *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 1151-1175.

[92] Garegg, J., Some aspects of regio-, stereo-, and chemoselective reactions in carbohydrate chemistry, *Pure & Appl. Chem.*, **1984**, *56*(7), 845-858.

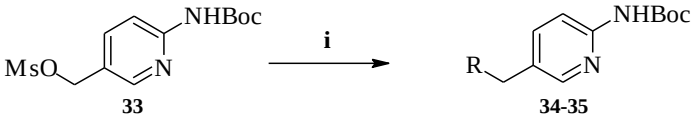
tétrahydrofurane (schéma 20B, entrée 2). Malheureusement, la formation du produit iodé n'est pas observée.

La bromation de l'alcool en présence de *N*-bromosuccinimide et de triphénylphosphine dans le dichlorométhane entraîne une dégradation du produit de départ (schéma 20B, entrée 3). Il semble donc que la substitution directe de l'alcool par un halogène ne soit pas possible dans ce cas. Nous avons donc décidé de substituer l'alcool par un groupement mésyle. Outre le fait d'apporter une protection à la fonction alcool utile à certaines synthèses, le passage par le groupement mésyle permet également d'avoir un groupement facile à éliminer. Dans un premier temps, l'alcool est mis en présence de chlorure de mésyle et de *N*,*N*-diisopropyléthylamine dans le tétrahydrofurane ce qui permet d'obtenir le produit souhaité avec un rendement faible de 7% (schéma 20B, entrée 4). Après changement de la base et du solvant pour une meilleure solubilité, l'alcool est mis en réaction avec du chlorure de mésyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane, ce qui permet l'obtention du composé **33** avec un bon rendement de 83% (schéma 20B, entrée 5).

La dernière étape de cette première voie de synthèse est le couplage pallado-catalysé de Suzuki-Miyaura (schéma 21). La littérature montre des exemples de ce type de couplage directement à partir de l'alcool activé par un groupement mésyle. Ces réactions font souvent appel à des catalyseurs à base de nickel[93,94] et/ou à des ligands[95,96] dont le coût est élevé. N'ayant pas ces catalyseurs et ligands à disposition pour reproduire ces différents exemples, nous avons mis en œuvre les conditions classiques pour réaliser ces couplages. Les produits souhaités ont ainsi pu être obtenus à l'état de traces ou avec un rendement maximum de 36%. Le carbonate de sodium a été remplacé par l'hydroxyde de sodium mais aucune augmentation du rendement n'a été observée.

[93] Kuroda, J., Inamoto, K., Hiroya, K., Doi, T., *N*-heterocyclic carbene derived nickel-pincer complexes : efficient and applicable catalysts for Suzuki-Miyaura coupling reactions of aryl/alkenyl tosylates and mesylates, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *14*, 2251-2261.
[94] Fan, X.-H., Yang, L.-M., Room-Temperature Nickel-catalysed Suzuki-Miyaura Reactions of aryl sulfonates/halides with arylboronic acids, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *2011*(8), 1467-1471.
[95] So, C. M., Lau, C. P., Kwong, F. Y., A general palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of aryl mesylates, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 8059-8063.
[96] Bhayana, B., Fors, B. P., Buchwald, S.L., A versatile catalyst system for Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of C(sp^2)-tosylates and mesylates, *Org. Lett.*, **2009**, *11*(17), 3954-3957.

A)



R = fur-2-yl ou 4-bromophényl

i) $RB(OH)_2$ (1,2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (2 mol%), base (2 éq), DME/H_2O, 100°C, 4h, traces-36%

B)

Composés	R	Bases	Rendements
34	Fur-2-yl	Na_2CO_3 NaOH	36% 21%
35	4-bromophényl	Na_2CO_3 NaOH	Traces

Schéma 21 : A) Couplage de Suzuki-Miyaura ; B) Conditions du couplage de Suzuki-Miyaura

II.3.2. Deuxième voie de synthèse

La deuxième voie de synthèse envisagée est similaire à la première (schéma 22). Elle consiste à effectuer une cyclisation de Chichibabin puis à réduire la fonction ester en alcool et substituer cet alcool par un halogène, enfin d'effectuer un couplage de Suzuki-Miyaura pour obtenir les composés souhaités.

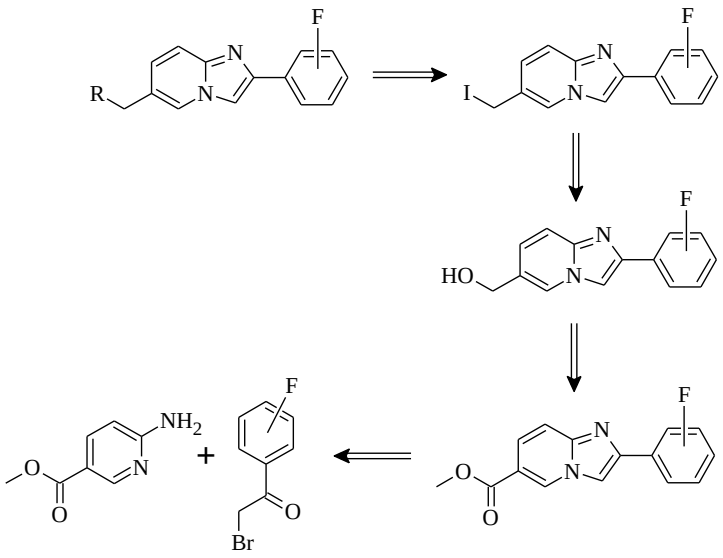
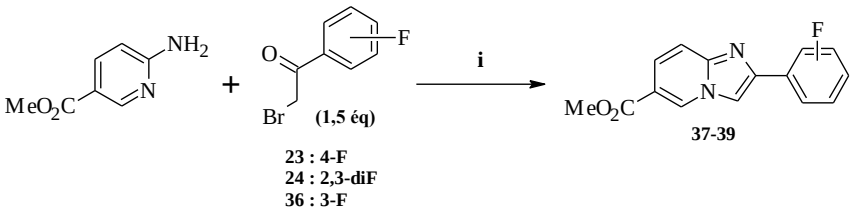


Schéma 22 : Schéma rétrosynthétique de la deuxième voie de synthèse

Dans un premier temps, la cyclocondensation de la 6-aminopyridine-3-carboxylate de méthyle avec la cétone α-bromée correspondante dans l'éthanol (schéma 23) permet d'obtenir les composés **37** à **39** avec des rendements supérieurs à 66%.

A)



23 : 4-F
24 : 2,3-diF
36 : 3-F

i) EtOH, reflux, 1 nuit, 66-93%

B)

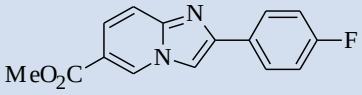
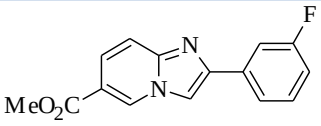
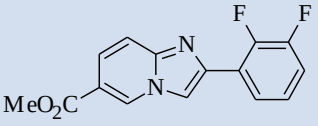
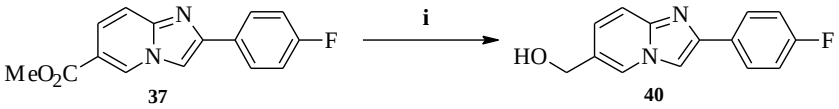
Composés	Structures	Rendements
37		93%
38		75%
39		66%

Schéma 23 : A) Cyclisation de Chichibabin ; B) Imidazo[1,2-*a*]pyridines obtenues

La fonction ester doit ensuite être réduite en alcool pour permettre la fonctionnalisation de la position 6 (schéma 24). Cette réduction se fait classiquement en présence d'hydrure métallique.

Tout d'abord, l'aluminohydrure de lithium est mis en réaction avec le composé **37** dans le tétrahydrofurane, l'ester est réduit en alcool mais avec un rendement faible de 30% et avec la présence d'une dégradation importante du produit de départ au cours de la réaction. Le choix s'est alors porté sur le tétraborohydrure de sodium. Ce dernier est mis en présence de l'ester dans le tétrahydrofurane mais aucune réaction n'est observée au bout d'une semaine. L'utilisation de l'hydrure de diisobutylaluminium a alors été envisagée. L'action de cet hydrure sur l'ester dans le tétrahydrofurane forme l'alcool **40** avec un bon rendement de 91%.

A)



37 40

i) DIBAL-H (4 éq), THF, TA, 1h, 91%

B)

Optimisation des conditions (i)	Rendements
$LiAlH_4$ (1,5 éq), THF, TA	30%
$NaBH_4$ (1,5 éq), THF, TA-50°C, 1 semaine	Produit de départ
DIBAL-H (4 éq), THF, TA	91%

Schéma 24 : A) Réduction de la fonction ester ; B) Optimisation des conditions

La même méthode a été appliquée pour les deux autres produits **41** et **42** qui ont été obtenus avec des rendements de 75 et 70% avec respectivement le groupement 3-fluorophényle ou 2,3-difluorophényle en position 2 (tableau 8).

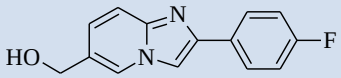
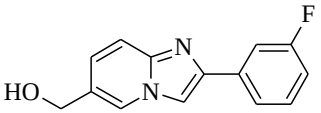
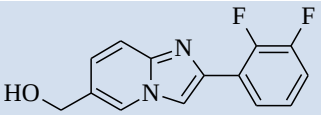
Composés	Structures	Rendements
40		91%
41		75%
42		70%

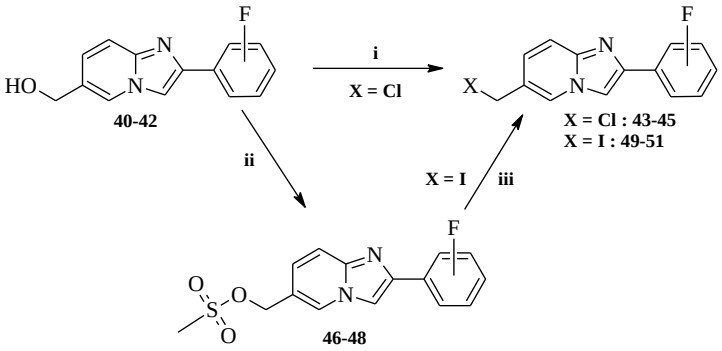
Tableau 8 : Alcools obtenus

L'alcool doit ensuite être substitué par un halogène (schéma 25). La préférence a été donnée à un atome d'iode pour augmenter la réactivité du composé lors de l'étape suivante de couplage de Suzuki-Miyaura.

La substitution de l'alcool par un iode a été envisagée par la réaction de Garegg. L'alcool est mis en présence de triphénylphosphine et d'imidazole dans le tétrahydrofurane à température ambiante, mais aucune réaction n'a lieu malgré l'augmentation du nombre d'équivalent de triphénylphosphine (schéma 25B, entrées 1 et 2). Le milieu réactionnel a été chauffé par palier successif jusqu'à 120°C mais le produit de départ s'est dégradé (schéma 25B, entrée 3).

Les travaux de Hajipour *et al.*[97] ont montré que l'iodation d'alcool aliphatique, benzylique ou allylique s'effectue en présence de diiode et de triphénylphosphine sans solvant et sous irradiation micro-onde avec des rendements compris entre 75 et 94%. Ces conditions ont été reprises avec l'alcool **40** mais ont conduit à la dégradation du produit de départ (schéma 25B, entrée 4). Les mêmes résultats ont été observés avec l'ajout d'alumine (schéma 25B, entrée 5) ou de diméthylacétamide (schéma 25B, entrée 6).

A)



i) $SOCl_2$ (2 éq), CH_2Cl_2, 40°C, 1 nuit, tube scellé, 24-27%, ii) $MeSO_2Cl$ (3 éq), Et_3N (2,5 éq), CH_2Cl_2, 30°C, 5h, iii) NaI (3 éq), acétone, reflux, 4h.

B)

Entrée	Optimisation des conditions d'halogénation à partir du compose 40	Rendements
1	I_2 (3 éq), PPh_3 (1 éq), imidazole (6 éq), THF, TA, 1 jour	Produit de départ
2	I_2 (3 éq), PPh_3 (3 éq), imidazole (6 éq), THF, TA, 23h	Produit de départ
3	I_2 (3 éq), PPh_3 (1 éq), imidazole (6 éq), THF, 0°C-120°C, 2 jours	Dégradation
4	I_2 (4 éq), PPh_3 (4 éq), 155°C, 40s, MO	Dégradation
5	I_2 (2 éq), PPh_3 (2 éq), Al_2O_3, 155°C, 1 min, MO	Dégradation
6	I_2 (2 éq), PPh_3 (2 éq), DMA, 155°C, 16 min, MO	Dégradation
7	HI (57%), THF, 50-130°C	Dégradation
8	HI (57%), H_2SO_4,THF, 130°C	Dégradation
9	NBS (2 éq), PPh_3 (3 éq), CH_2Cl_2, TA, 1h	Produit de départ
10	$SOCl_2$ (2 éq), CH_2Cl_2, 40°C	24%

Schéma 25 : A) Substitution de l'alcool par un halogène ; B) Conditions d'optimisation

D'après les travaux de Klein *et al.*[98], l'alcool mis en présence d'acide iodhydrique à 120-130°C se substitue par l'iode. Cependant, dans le cas de **40**, cela a conduit à la

[97] Hajipour, A.R., Falahati, A.R., Ruoho, A.E., Iodination of alcohols using triphénylphosphine/iodine under solvent-free conditions using microwave irradiation, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4191-4196.
[98] Klein, S.M., Zhang, C., Jiang, Y.L., Simple synthesis of fresh alkyl iodides using alcohols and hydriodic acid, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2638-2641.

dégradation du produit de départ (schéma 25B, entrée 7). Le même résultat est survenu après l'ajout d'une quantité catalytique d'acide sulfurique (schéma 25B, entrée 8).

La réaction de l'alcool avec le *N*-bromosuccinimide en présence de triphénylphosphine dans le dichlorométhane à température ambiante ne permet pas la formation du composé bromé (schéma 25B, entrée 9).

La substitution de l'alcool par un chlore a alors été envisagée (schéma 25B, entrée 10). Cette réaction en présence de chlorure de thionyle nous permet d'accéder aux produits **43** à **45** mais avec des rendements faibles compris entre 24 et 27% (tableau 9).

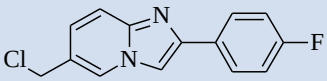
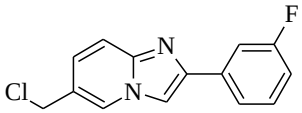
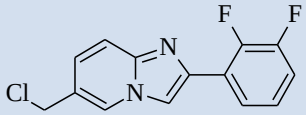
Composés	Structures	Rendements
43		24%
44		26%
45		27%

Tableau 9 : Composés chlorés obtenus

Face à ces difficultés, une étape a été ajoutée à cette voie de synthèse pour permettre de substituer plus facilement l'alcool. D'après les travaux de Suhara *et al.*[99], l'alcool **40** est mis en réaction avec le chlorure de mésyle en milieu basique dans le dichlorométhane à 30°C (schéma 25A). Le produit **46** est obtenu avec un rendement de 59%. Cette méthode appliquée aux alcools **41** et **42** conduit aux mésylates **47** et **48** avec des rendements respectifs de 64 et 55% (tableau 10).

[99] Suhara, Y., Wada, A., Tachibana, Y., Watanabe, M., Nakamura, K., Nakagawa, K., Okano, T., Structure-activity relationship in the conversion of vitamin K analogues into menaquinone-4. Substrates essential to the synthesis of menaquinone-4 in cultured human cell lines, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 3116-3124.

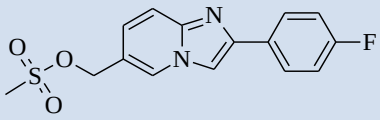
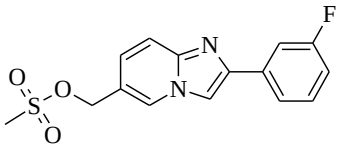
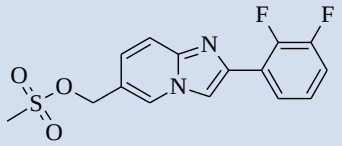
Composés	Structures	Rendements
46		59%
47		64%
48		55%

Tableau 10 : Mésylates obtenus

Puis, les composés **46** à **48** sont mis en réaction avec de l'iodure de sodium dans l'acétone à reflux et conduisent aux produits iodés **49** à **51** avec des rendements compris entre 65 et 88% (tableau 11).

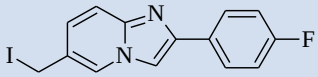
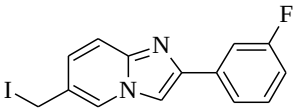
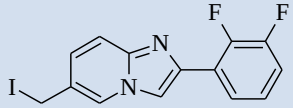
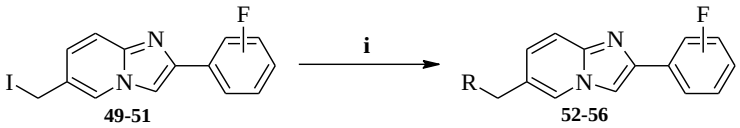
Composés	Structures	Rendements
49		65%
50		88%
51		68%

Tableau 11 : Composés iodés obtenus

Enfin, la dernière étape est le couplage de Suzuki-Miyaura. Les composés iodés **49** à **51** sont mis en réaction avec l'acide boronique correspondant en milieu basique et en présence de *tétrakis*(triphénylphosphine) de palladium dans un mélange de diméthoxyéthane et d'eau à reflux en tube scellé (schéma 26).

A)



i) $RB(OH)_2$ (1 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), Na_2CO_3 (2 éq), DME/H_2O, 100°C, 4h, tube scellé

B)

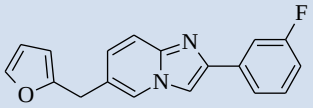
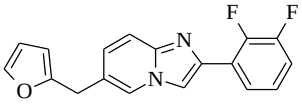
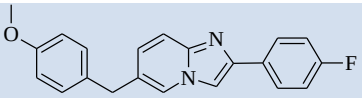
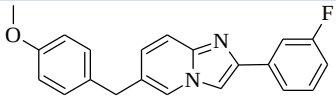
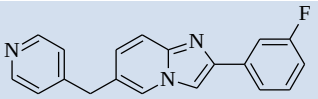
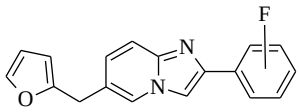
Composés	Structures	Rendements
52		66%
53		45%
54		34%
55		23%
56		13%

Schéma 26 : A) Couplages de Suzuki-Miyaura ; B) Produits obtenus

Ces couplages ont permis l'obtention de cinq produits à activité potentielle à l'encontre du VHC. Les rendements sont modestes et varient entre 13 et 66%.

II.4. Evaluation biologique des composés

L'activité antivirale des molécules **52** et **53** a été évaluée à l'encontre du VHC. Le composé utilisé pour les pharmacomodulations est le TTOU 293 donné ici comme référence (tableau 12).



52-53

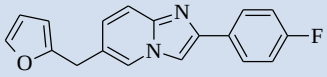
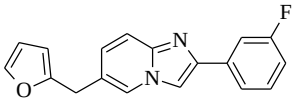
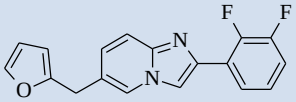
Composés	TTOU	Structure	CE_{50} (µg/mL)	CC_{50} (µg/mL)	I
Référence	**293**		11,7	223	19
52	**305**		14,4	>342	>23,8
53	**306**		5,19	>322	>62

Tableau 12 : Résultats des tests biologiques

Les résultats obtenus pour les composés **52** et **53** montrent que nous avons amélioré l'activité pour le composé **53** par rapport au composé de référence.

Les composés **54** à **56** ont également été évalués à l'encontre du VHC mais ils n'ont pas montré d'activités intéressantes.

Troisième partie :

Etude de la bifonctionnalisation en positions 7 et 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine et évaluation biologique des composés

Au sein du laboratoire, deux axes de recherche sont menés parallèlement. Le premier axe porte sur la recherche de molécules biologiquement actives et le second consiste à développer de nouvelles méthodologies afin de pouvoir accéder plus rapidement à des imidazo[1,2-*a*]pyridines diversement substituées en un minimum d'étapes.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la substitution régiosélective de dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridines dihalogénés en positions 7 et 8. L'introduction de groupements aryl, hétéroaryl, cyano ou amino ainsi que leur évaluation biologique sont développées dans ce chapitre. Dans la littérature, peu d'études de pharmacomodulation du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine porte sur la disubstitution en positions 7 et 8. L'équipe de Kettle[100] a décrit récemment l'introduction en deux étapes de groupements aryl sur ces positions ; nous proposons ici une méthode alternative en one-pot. Une autre étude de Trabanco *et al*.[101] fait état de dérivés 7-aryl-8-cyano ou 7-aryl-8-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridines à partir des produits de départ dihalogénés correspondants. Auparavant, le groupement cyano était introduit sur la pyridine avant cyclisation ce qui augmentait le nombre d'étapes lors d'une synthèse[102].

I. Les produits dihalogénés de départ

Cette première partie détaille les méthodes utilisées pour accéder aux 7,8-dihalogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines.

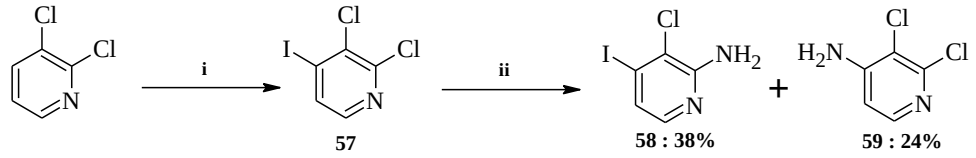
[100] Kettle, J. G., Brown, S., Crafter, C., Davies, B. R., Dudley, P., Fairley, G., Faulder, P., Fillery, S., Greenwood, H., Hawkins, J., *et al.*, Diverse Heterocyclic Scaffolds as Allosteric Inhibitors of AKT, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 1261-1273.

[101] Trabanco, A.A., Tresadern, G., MacDonald, G.J., Vega, J.A., de Lucas, A.I., Matesanz, E., Garcia, A., Linares, M.L., Alonso de Diego, S.A., Alonso, J.M., Oehlrich, D., Ahnaou, A., Drinkenburg, W., Mackie, C., Andrès, J.I., Lavreysen, H., Cid, J.M., Imidazo[1,2-*a*]pyridines : orally positive allosteric modulators of the metabotropic glutamate 2 receptor, *J. Med. Chem*., **2012**, 55(6), 2688-2701.

[102] a) Tresadern, G., Cid, J. M., MacDonald, G. J., Vega, J. A., de Lucas, A. I., Garcia, A., Matesanz, E., Linares, M. L., Oehlrich, D., Lavreysen, H., *et al*., Scaffold hopping from pyridones to imidazo[1,2-*a*]pyridines. New positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 2 receptor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 175-179, b) Cid-Nunez, J. M., Trabanco-Suarez, A. A., MacDonald, G. J., Indole and Benzoxazine Derivatives as modulators of metabotropic glutamate receptors, *PCT Int. Appl.*, *WO 2010060589*, **2010**, c) Barrio, J. R., Petric, A. J., Satyamurthy, N., Methods for binding agents to β-amyloid plaques, *PCT Int. Appl.*, *WO 2005040337*, **2005**.

I.1. Noyau 8-chloro-7-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine

La réaction d'iodation de la 2,3-dichloropyridine a été décrite à de nombreuses reprises dans la littérature (schéma 27).



i) a) *n*-BuLi (1 éq), 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (1 éq), Et_2O anhydre, -78°C ; b) I_2 (1,5 éq), THF anhydre, -78°C-TA, 1 nuit, 67% ; ii) NH_4OH, Bombe de Parr, 129°C, 1 nuit, 38%

Schéma 27 : Synthèse de la 2-amino-3-chloro-4-iodopyridine

En 2006, Sun *et al.* décrivent pour la première fois cette réaction dans un brevet[103]. La 2,3-dichloropyridine est mise en présence de diisopropylamidure de lithium à -78°C et de diiode. Ce mode opératoire fut repris par Smith *et al*[104] en 2009. La même année, Trabanco-Suarez *et al.*[105] puis Cid-Nunez[106], en 2010, ont utilisé la même réaction en remplaçant le diisopropylamidure de lithium par une autre base formée à partir de *n*-BuLi et de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine. Enfin en 2011, Snegaroff *et al.*[107] font la même réaction avec un

[103] Sun, C., Sher, P. M., Wu, G., Ewing, W. R., Huang, Y., Lee, T., Murugesan, N., Sulsky, R., Triazolopyridine derivatives as cannabinoid receptor 1 antagonists, *PCT Int. Appl. WO2006138695*, **2006**.

[104] Smith, N., Bonnefous, C., Govek, S. P., Wu, D., Pinkerton, A. B., Kahraman, M., Cook, T., Noble, S.A., Borchardt, A.J., Prins, T., Heterocyclic modulators of GPR119 for treatment of disease, *PCT Int. Appl. WO2009117421*, **2009**.

[105] Trabanco-Suarez, A.A., Tresadern, G.J., Vega Ramiro, J., Cid-Nunez, J.M., Imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives and their use as positive allosteric modulators of MGLUR2 receptors, *PCT Int. Appl. WO2009062676*, **2009**.

[106] a) Cid-Nunez, J.M., De Lucas Olivares, A.I., Trabanco-Suarez, A.A., MacDonald, G.J., 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridine derivatives and their use as positive allosteric modulators of MGLUR2 receptors, *PCT Int. Appl. WO2010130422*, **2010**, b) Cid-Nunez, J.M., De Lucas Olivares, A.I., Trabanco-Suarez, A.A., MacDonald, G.J., 7-aryl-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridine derivatives and their use as positive allosteric modulators of MGLUR2 receptors, *PCT Int. Appl. WO2010130423*, **2010**, c) Cid-Nunez, J.M., Oehlrich, D., Trabanco-Suarez, A.A., Tresadern, G.J., Vega Ramiro, J.A., MacDonald, G.J., 1,2,3-triazolo[4,3-*a*]pyridine derivatives and their use for the treatment or prevention of neurological and psychiatric disorders, *PCT Int. Appl. WO2010130424*, **2010**, d) Cid-Nunez, J.M., Trabanco-Suarez, A.A., MacDonald, G.J., Indole and benzoxazine derivatives as modulators of metabotropic glutamate receptors, *PCT Int. Appl. WO2010060589*, **2010**, e) Andrès-Gil, J.I., Alcazar-Vaca, M.J., Cid-Nunez, J.M., Trabanco-Suarez, A.A., Bormans, G.M.R., Celen, S.J.L., Koole, M., Radiolabelled MGLUR2 PET ligands, *PCT Int. Appl. WO2012062752*, **2012**, f) Cid-Nunez, J.M., Trabanco-Suarez, A.A., Oehlrich, D., Tresadern, G.J., MacDonald, G.J., Vega Ramiro, J.A., 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridine derivatives and their use as positive allosteric modulators of MGLUR2 receptors, *PCT Int. Appl. WO2012062750*, **2012**.

[107] Snégaroff, K., Nguyen, T.T., Marquise, N., Halauko, Y.S., Harford, P.J., Roisnel, T., Matulis, V.E., Ivashkevich, O.A., Chevallier, F., Wheatley, A.E.H., Gros, P.C., Mongin, F., Deprotonative metalation of chloro- and bromopyridines using amido-based bimetallic species and regioselectivity-computed CH activity relationships, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*(47), 13284-13297.

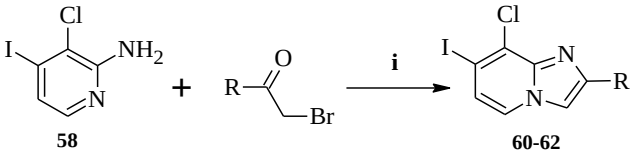
complexe de zinc $ZnCl_2$·TMEDA en présence de butyllithium, de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine et de diiode dans le tétrahydrofurane.

Nous avons utilisé la méthode de Trabanco-Suarez qui est la plus décrite. Après avoir formé la base forte issue de la réaction entre la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine et le *n*-BuLi, la 2,3-dichloropyridine est ajoutée au milieu réactionnel entraînant une déprotonation de la pyridine en position 4. Puis, l'action du diiode permet d'ioder la pyridine en cette même position 4 avec un rendement de 67% (schéma 27).

La 2,3-dichloro-4-iodopyridine obtenue précédemment est ensuite aminée dans l'ammoniac aqueux en bombe de Parr. Deux produits se forment, le produit aminé **58** en position 2 avec un rendement de 38% et le produit **59** issu de l'amination en position 4 avec un rendement de 24% (schéma 27).

La 2-amino-3-chloro-4-iodopyridine est ensuite mise en présence de la cétone α-bromée correspondante afin de former le cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine via une cyclocondensation de Chichibabin (schéma 28).

A)



R=CH_3, CO_2Et, Ph

i) Pour **61** : CH_3COCH_2Cl (4 éq), EtOH, 65°C, 1 nuit, quantitatif ; pour **60** : $PhCOCH_2Br$ (2 éq), EtOH, 65°C, 1 nuit, 93% ; pour **62** : a) $EtOCOCH_2Br$ (1,5 éq), DME, TA, 1 nuit ; b) EtOH, reflux, 2h, 97%

B)

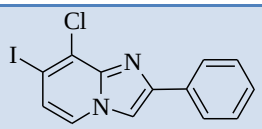
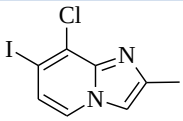
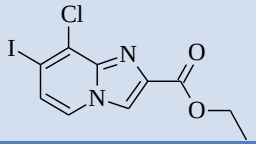
Composés	Structures	Rendements
60		93%
61		quantitatif
62		97%

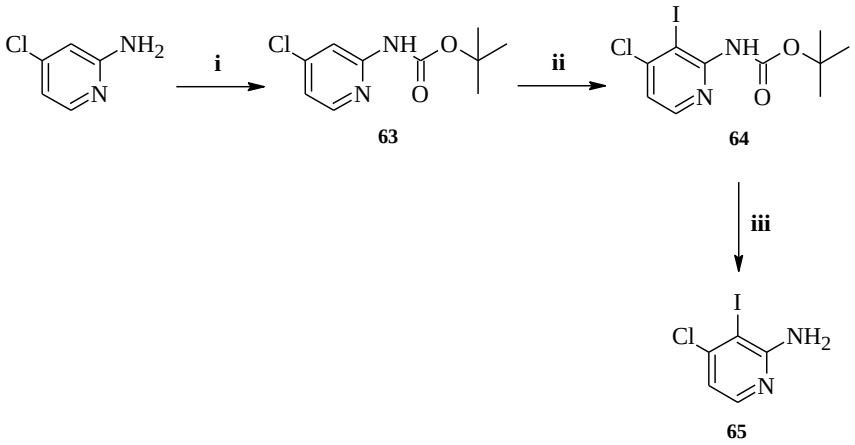
Schéma 28 : A) Formation des noyaux 8-chloro-7-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines ; B) Composés dihalogénés obtenus

Si le groupement en position 2 est un phényle ou un méthyle[108], la réaction s'effectue dans l'éthanol à 65°C. Le rendement est de 93% pour le composé **60** et quantitatif pour le synthon **61**. Si le groupement en position 2 est un ester, la réaction s'effectue en deux temps, d'abord dans le diméthoxyéthane (DME) à température ambiante, suivie d'une seconde étape dans l'éthanol à reflux conduisant au composé souhaité **62** avec un rendement de 97%.

[108] Gaumet, V., Moreau, E., Taleb, A., Leal, F., Neyts, J., Paeshuyse, J., Lartigue, C., Chavignon, O., Gueiffier, A., Teulade, J.-C., Métin, J., Chezal, J.-M., Short and efficient access to imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[3,2-*c*]pyridine derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 6082-6085.

I.2. Noyau 7-chloro-8-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine

D'après les travaux de Schroeder *et al.*[109], il est possible d'ioder la 2-amino-4-chloropyridine avec un rendement satisfaisant (schéma 29).



i) Boc_2O (1,1 éq), *t*-BuOH, 30°C, 17 h, 77% ; ii) TMEDA (2,5 éq), *n*-BuLi (2,5 éq), -70°C , 1h puis I_2 (5 éq), THF anhydre, -70°C, 30 min, 75% ; iii) HBr (48%), 100°C, 10 min, 97%

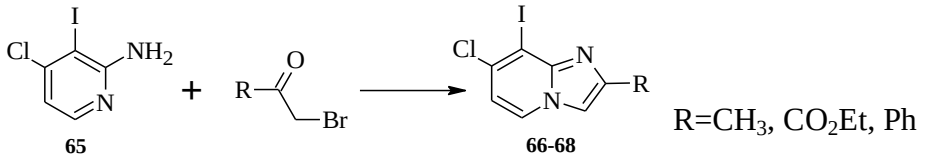
Schéma 29 : Synthèse de la 2-amino-4-chloro-3-iodopyridine

Afin d'effectuer l'iodation de la pyridine, il faut au préalable protéger la fonction amine. La 2-amino-4-chloropyridine est donc mise en présence de dicarbonate de di-*tert*-butyle dans le *tert*-butanol conduisant au composé **63** avec un rendement de 77%. Puis, l'iodation est effectuée avec du *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine, du *n*-butyllithium et du diiode permettant l'obtention de la pyridine dihalogénée **64** avec un rendement de 75%. Enfin, la déprotection en présence d'acide bromhydrique conduit à l'aminopyridine **65** avec un rendement de 97%.

La cyclocondensation entre l'aminopyridine dihalogénée **65** et la cétone α-bromée correspondante conduit aux synthons **66** à **68** (schéma 30) avec de bons rendements compris entre 69% et 72%.

[109] Schroeder, G.M., An, Y., Cai, Z.-W., Chen, X.-T., Clark, C., Cornelius, L.A.M., Dai, J., Gullo-Brown, J., Gupta, A., Henley, B., Hunt, J.T., Jeyaseelan, R., Kamath, A., Kim, K., Lippy, J., Lombardo, L.J., Manne, V., Oppenheimer, S., Sack, J.S., Schmidt, R.J., Shen, G., Stefanski, K., Tokarski, J.S., Trainor, G.L., Wautlet, B.S., Wei, D., Williams, D.K., Zhang, Y., Zhang, Y., Fargnoli, J., Borzilleri, R.M., Discovery of *N*-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide (BMS-777607), a selective and orally efficacious inhibitor of the Met Kinase Superfamily, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 1251-1254.

A)



i) pour **66** : $PhCOCH_2Br$ (2 éq), EtOH, 65°C, 1 nuit, 72% ; pour **67** : a) $EtOCOCH_2Br$ (1,5 éq), DME, 1 nuit ; b) EtOH, reflux, 2h, 71% ; pour **68** : CH_3COCH_2Cl (4 éq), EtOH, 65°C, 1 nuit, 69%

B)

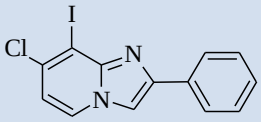
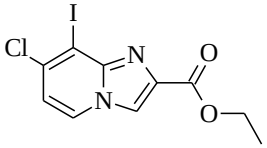
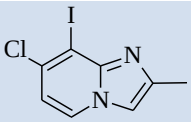
Composés	Structures	Rendements
66		72%
67		71%
68		69%

Schéma 30 : A) Cyclisation de Chichibabin ; B) 7-chloro-8-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines obtenues

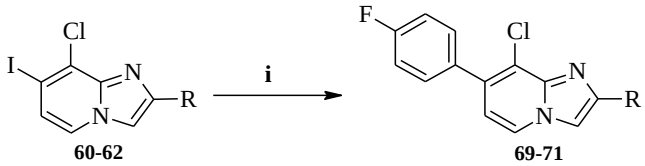
II. Fonctionnalisation régiosélective de l'iode en position 7 ou 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine

A partir des composés **60** à **62** puis **66** et **67**, diverses fonctionnalisations sur l'iode en position 7 ou 8 ont été envisagées. Les couplages de Suzuki-Miyaura et de Sonogashira, la cyanation et les aminations de Buchwald-Hartwig ont été considérés. La 8-chloro-7-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine et la 7-chloro-8-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine ont été travaillées parallèlement pour offrir une plus grande diversité structurale. Les conditions expérimentales des aminations et du couplage de Sonogashira ont été mises au point en collaboration avec le Dr. Sébastien Bouclé. Notre objectif était d'effectuer la bifonctionnalisation en one-pot afin de limiter le nombre d'étape de synthèse.

II.1. Le couplage pallado-catalysé de Suzuki-Miyaura

Une des premières fonctionnalisations envisagées a été le couplage de Suzuki-Miyaura (schéma 31).

A)



60-62 **69-71**

i) $FPhB(OH)_2$ (1,9 éq), $PdCl_2(dppf)$ (5 mol%), Na_2CO_3 (3 éq), THF/H_2O, 75°C, 1 nuit, tube scellé, 87-90%

B)

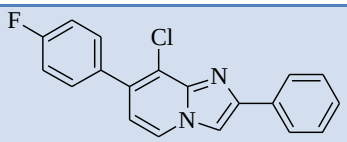
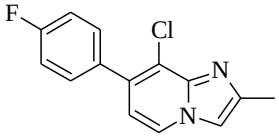
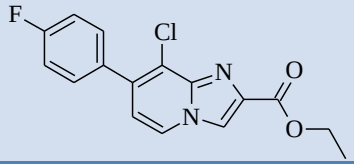
Composés	Structures	Rendements
69		90%
70		89%
71		87%

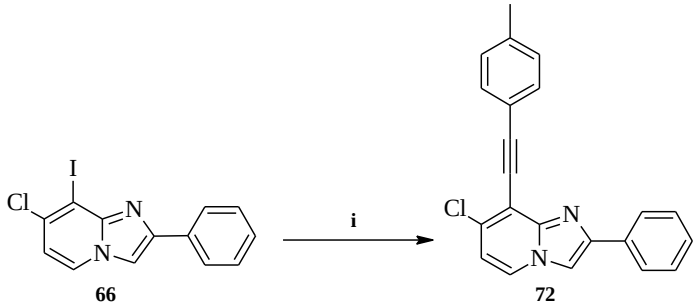
Schéma 31 : Couplage de Suzuki-Miyaura

L'acide 4-fluorophénylboronique est mis en présence des composés **60** à **62**, de $PdCl_2(dppf)$ et de carbonate de sodium dans un mélange de THF et d'eau. Les produits de couplage **69** à **71** sont obtenus avec de bons rendements supérieurs à 87%. La formation du produit disubstitué n'a pas été observée. La conversion de la réaction est totale et aucune influence de la position 2 n'a été observée.

II.2. Le couplage de Sonogashira

Nous avons ensuite considéré le couplage de Sonogashira (schéma 32).

A)



66 **72**

i) *p*-tolylacétylène (1,3 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), PCy_3HBF_4 (0,3 éq), Et_3N (5 éq), CuI (30 mol%), DMF, 30 min, 90°C, MO, 60%

B)

Optimisation des conditions de couplage	Rendements
$PdCl_2$(dppf) (5 mol%), Et_3N (5 éq), CuI (10 mol%), DMF, 90°C, 1h, MO	29%[a]
$Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), PCy_3HBF_4 (0,3 éq), NaO*t*Bu (3 éq), CuI (40 mol%), DMF, 20 min, 100°C, MO	Produit déiodé
$Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), PCy_3HBF_4 (0,3 éq), Et_3N (5 éq), CuI (20 mol%), DMF, 30 min, 90°C, MO	60%

[a] Rendement estimé par RMN.

Schéma 32 : A) Couplage de Sonogashira ; B) Optimisation des conditions de couplage

Dans la littérature, des réactions de Sonogashira sont décrites utilisant du $PdCl_2$(dppf) comme catalyseur en présence de triéthylamine et d'iodure de cuivre dans le diméthylformamide à 90°C sous irradiation micro-onde pendant 1h[110]. Nous avons donc testé ces mêmes conditions sur notre imidazopyridine **66**. Nous avons obtenu le produit de couplage **72** avec un rendement RMN de 29%. Une conversion partielle a été observée et la quantité de produit de départ restante ne nous a pas permis d'isoler le composé souhaité. Nous avons donc décidé d'utiliser le *tétrakis*(triphénylphosphine) de palladium comme catalyseur avec le *tert*-butylate de sodium comme base, l'iodure de cuivre et le tricyclohexylphosphonium tétrafluoroborate, un ligand décrit dans la littérature pour des réactions de couplage carbone-carbone. Cette réaction a été faite dans le diméthylformamide

[110] Ince, S., Haegebarth, A., Politz, O., Neuhaus, R., Bömer, U., Scott, W., Imidazopyrimidine and imidazopyridine derivatives as inhibitors of the PI3K/Akt pathway and their preparation and use for the treatment of diseases, *PCT Int. Appl. WO2012007345*, **2012**.

au micro-onde à 100°C pendant 20 min. Le composé observé n'était pas le produit de couplage mais le produit de départ déiodé. Nous avons donc décidé de changer de base et de diminuer la température. Le composé **66** a été mis en présence de *tétrakis*(triphénylphosphine) de palladium, de triéthylamine, d'iodure de cuivre et de tricyclohexylphosphonium tétrafluoroborate dans le diméthylformamide à 90°C pendant 30 min sous irradiation micro-onde. La conversion est totale et nous avons pu isoler le produit **72** avec un rendement de 60% (tableau 13).

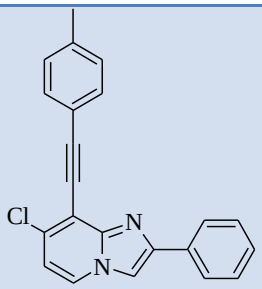
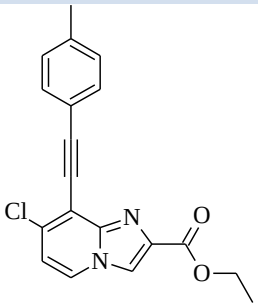
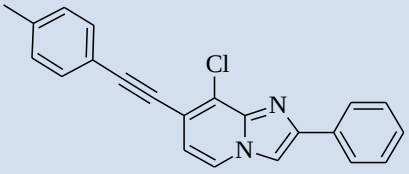
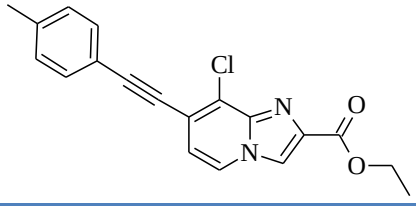
Produit de départ	Composés	Structures	Rendements
66	**72**		60%
67	**73**		50%
60	**74**		71%
62	**75**		77%

Tableau 13: Couplage de Sonogashira réalisés

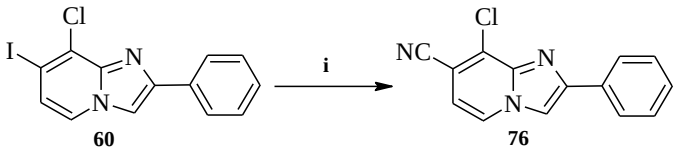
Les mêmes conditions ont été appliquées à trois autres chloro-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines **60**, **62** et **67** permettant l'obtention des composés **73** à **75** avec des rendements

allant de 50% à 77% (tableau 12). La position 7 est plus réactive que la position 8 vis-à-vis du couplage de Sonogashira. Ceci s'explique par la présence de l'atome d'azote en β de la position 8 qui peut former un complexe avec le catalyseur.

II.3. La cyanation

La réaction de cyanation a également été envisagée (schéma 33).

A)



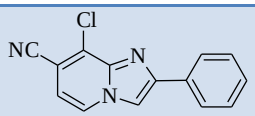
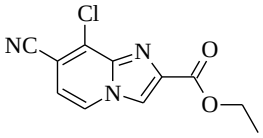
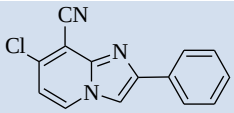
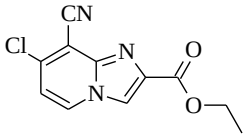
i) CuCN (1,3 éq), DMF, 15 min, 200°C, MO, 72%

B)

Conditions d'optimisation	Rendements
CuCN (1,6 éq), CH_3CN, 30 min, 160°C, MO	32%
CuCN (1,3 éq), DMF, 15 min, 200°C, MO	72%

Schéma 33: A) Réaction de cyanation ; B) Conditions d'optimisation

Les travaux de Trabanco *et al.*[106] ont montré que la cyanation était possible en utilisant du cyanure de cuivre dans l'acétonitrile à 160°C pendant 30 min au micro-onde. Cette méthode est similaire à celle développée au laboratoire. Ces conditions ont été appliquées au composé **60** et le produit cyané en position 7 a été obtenu avec un rendement faible de 32%. Nous avons donc utilisé une méthode développée au laboratoire qui consiste à mettre en présence le produit de départ **60** avec du cyanure de cuivre dans le DMF sous irradiation micro-onde pendant 15 min à 200°C. Ceci nous permet d'obtenir le synthon **76** souhaité avec un bon rendement de 72% (tableau 14).

Produits de départ	Composés	Structures	Rendements
60	**76**		72%[a]
62	**77**		63%[a]
66	**78**		69%[b]
67	**79**		46%[b]

[a] réaction réalisée à 200°C, [b] réaction réalisée à 150°C

Tableau 14 : Composés cyanés

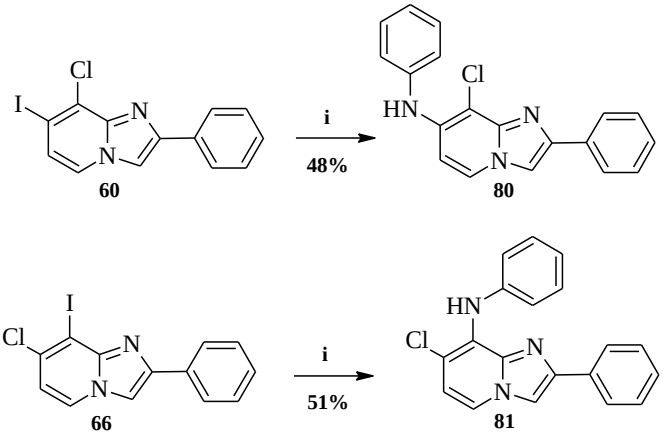
La même méthode a été appliquée à **62** pour obtenir le composé **77** avec un rendement de 63%. A partir de **66** et de **67**, nous observions la formation du composé déiodé à 200°C, ce que la diminution de la température à 150°C permet d'éviter. Ceci a permis l'obtention des composés **78** et **79** avec des rendements respectifs de 69 et 46% (tableau 14).

II.4. L'amination de Buchwald-Hartwig

Enfin, nous avons envisagé l'amination de Buchwald-Hartwig avec différentes amines et en conditions soit pallado-catalysées soit de substitution nucléophile. Les produits de départ **60** et **66** ont été travaillés en parallèle (schéma 34).

Fonctionnalisation régiosélective de l'iode en position 7 ou 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine

A)



i) aniline (3 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), NaO*t*Bu (3 éq), CuI (0,2 éq), DME, 85°C, 45 min, MO

B)

Entrée	Produit de départ	Optimisation des conditions d'amination	Rendements
1	**60**	*N*-méthylpipérazine (3 éq), DIPEA (4 éq), CH_3CN, 180°C, 1h, MO	Produit de départ + produit déiodé
2	**66**	*N*-méthylpipérazine, 150°C, 3 jours	Produit de départ + produit déiodé
3	**66**	Cyclohexylamine (3 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), Xantphos (0,2 éq), K_2CO_3 (0,1 éq), DMF, 130°C, 60 min, MO	Produit déiodé
4	**66**	*N*-méthylaniline (1,1 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), Xantphos (0,3 éq), K_2CO_3 (10 éq), dioxane, 140°C, 1h30, MO	Produit de départ
5	**66**	*N*-méthylaniline (1,1 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), Xantphos (0,3 éq), K_2CO_3 (10 éq), dioxane, 95°C, 45 min, MO	Produit de départ
6	**66**	*N*-méthylaniline (1,5 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,1 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), Cs_2CO_3 (4 éq), toluène, 140°C, 1h, MO	Dégradation
7	**66**	*N*-méthylaniline (1,5 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,3 éq), Xantphos (0,3 éq), K_2CO_3 (10 éq), dioxane, reflux, 45 min, tube scellé	Dégradation
8	**66**	*N*-méthylaniline (1 éq), Pd_2dba_3 (0,1 éq), Xantphos (0,3 éq), K_2CO_3 (10 éq), dioxane, 90°C, 2h, MO	Produit de départ
9	**66**	*N*-méthylaniline (1 éq), Pd_2dba_3 (0,1 éq), PCy_3HBF_4 (0,3 éq), Cs_2CO_3 (4 éq), DMA, 95°C, 15 min, MO	Dégradation

10	**66**	*N*-méthylaniline (1 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,1 éq), RuPhos (0,3 éq), DBU (3 éq), dioxane, 80°C, 45 min, MO	Produit de départ
11	**66**	*N*-méthylaniline (1 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,1 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), NaO*t*Bu (3 éq), toluène, 90°C, 45 min, MO	Produit de départ
12	**66**	Aniline (1 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), Xantphos (0,3 éq), K_2CO_3 (10 éq), dioxane, 100°C, 90 min, MO	Produit de départ + dégradation
13	**66**	Aniline (3 éq), DIPEA (4 éq), CH_3CN, 150°C pendant 30 min puis 180°C pendant 30 min	Dégradation + produit déiodé
14	**60 et 66**	Aniline (1 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,1 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), NaO*t*Bu (3 éq), toluène, 90°C, 90 min, MO	traces
15	**60**	Aniline (3 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), NaO*t*Bu (3 éq), DME, 85°C, 2h30, MO	traces
16	**60**	Aniline (3 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), NaO*t*Bu (3 éq), CuI (0,2 éq), DME, 85°C, 45 min, MO	48%
17	**66**	Aniline (3 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), NaO*t*Bu (3 éq), CuI (0,2 éq), DME, 85°C, 45 min, MO	51%
18	**60**	Aniline (1,1 éq), Pd_2dba_3 (0,05 éq), *rac*-BINAP (0,1 éq), NaO*t*Bu (3 éq), dioxane, 80°C, 30 min, MO	41%

Schéma 34 : A) Aminations de Buchwald-Hartwig ; B) Optimisation des conditions d'amination

Tout d'abord, nous avons envisagé une substitution nucléophile avec la *N*-méthylpipérazine en présence d'une base, la *N*,*N*-diisopropyléthylamine (DIPEA), sous irradiation micro-onde à 180°C dans l'acétonitrile[106a] (schéma 34B, entrée 1) ou en utilisant l'amine comme solvant à 150°C en chauffage classique (schéma 34B, entrée 2). Dans les deux cas, nous avons observé la formation du composé déiodé et la conversion de la réaction était partielle. Nous avons donc tenté les couplages métallo-catalysés.

Fonctionnalisation régiosélective de l'iode en position 7 ou 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine

Afin de pouvoir ensuite réaliser une bifonctionnalisation Sonogashira/Suzuki-Miyaura en one-pot avec les conditions de Suzuki que nous développerons ultérieurement, nous avons envisagé une méthode avec du *tétrakis*(triphénylphosphine) de palladium en présence de Xantphos et de carbonate de potassium dans le diméthylformamide à 130°C sous irradiation micro-onde (schéma 34B, entrée 3) mais cela a conduit à la formation exclusive du produit déiodé.

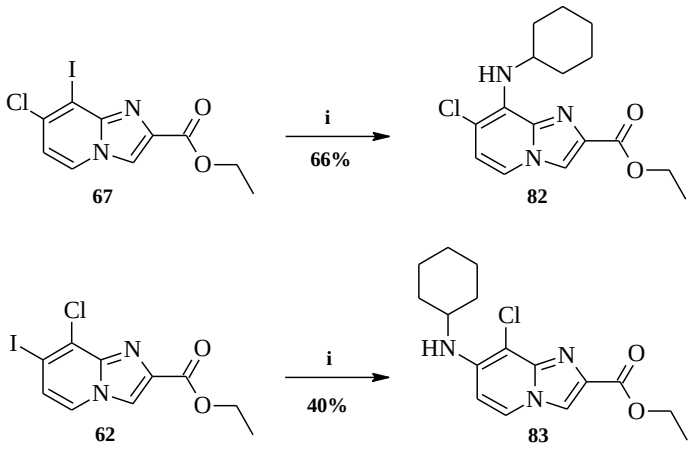
Diverses tentatives ont été réalisées avec la *N*-méthylaniline en condition pallado-catalysée soit en présence de *tétrakis*(triphénylphosphine) de palladium (schéma 34, entrées 4 et 5), de $Pd(OAc)_2$ (schéma 34B, entrées 6, 7, 10 et 11), ou de Pd_2dba_3 (schéma 34B, entrées 8 et 9). Divers ligands comme le Xantphos, le RuPhos, le *rac*-BINAP ou le tricyclohexylphosphonium tétrafluoroborate ont été associés à des bases comme le carbonate de potassium, le carbonate de césium, le *tert*-butylate de sodium ou le DBU. Cependant, toutes ces conditions ont conduit soit à la récupération du produit de départ, soit à la formation du produit déiodé ou à de la dégradation.

L'amine a été remplacée par de l'aniline. Une nouvelle fois, nous avons tenté la substitution nucléophile en présence de DIPEA dans l'acétonitrile (schéma 34B, entrée 13) mais cela a conduit au produit déiodé et à la dégradation du produit de départ. Nous avons finalement réussi à obtenir le composé **80** d'abord à l'état de traces en utilisant du diacétate de palladium avec du *rac*-BINAP et du *tert*-butylate de sodium dans le toluène sous irradiation micro-onde à 90°C (schéma 34B, entrée 14) ou avec du $Pd(PPh_3)_4$ avec du *rac*-BINAP et du *tert*-butylate de sodium dans le diméthoxyéthane sous irradiation micro-onde à 85°C (schéma 34B, entrée 15). Cette dernière condition a été reprise en ajoutant 0,2 équivalent d'iodure de cuivre et a permis d'obtenir les produits **80** avec un rendement de 48% (schéma 34B, entrée 16) et **81** avec un rendement de 51% (schéma 34B, entrée 17). Parallèlement, la réaction de **60** avec l'aniline en présence de Pd_2dba_3, de *rac*-BINAP et de *tert*-butylate de sodium dans le dioxane sous irradiation micro-onde à 80°C permet également l'obtention de **80** avec un rendement de 41% (schéma 34B, entrée 18). Plusieurs voies de synthèse nous donnent donc accès à **80** avec des rendements similaires.

Fonctionnalisation régiosélective de l'iode en position 7 ou 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine

Les composés **62** et **67** sont considérés à part (schéma 35) car l'utilisation de l'aniline conduit exclusivement à la dégradation du produit de départ (schéma 35B, entrées 1 et 2).

A)



i) cyclohexylamine (13 éq), Pd_2dba_3 (0,04 éq), Xantphos (0,12 éq), K_2CO_3 (15 éq), dioxane, 150°C, 2h, MO

B)

Entrée	Produit de départ	Conditions	Rendements
1	**62**	Aniline (3 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), NaO*t*Bu (3 éq), CuI (0,2 éq), DME, 85°C, 2h30, MO	Dégradation
2	**62**	Aniline (13 éq), Pd_2dba_3 (0,04 éq), Xantphos (0,12 éq), K_2CO_3 (15 éq), dioxane, 150°C, 30 min, MO	Dégradation
3	**67**	Cyclohexylamine, reflux, 3h	Dégradation
4	**67**	Cyclohexylamine (1,3 éq), Pd_2dba_3 (0,1 éq), Xantphos (0,2 éq), K_2CO_3 (15 éq), dioxane, 160°C, 45 min, MO	Produit de départ
5	**67**	Cyclohexylamine (2 éq), Pd_2dba_3 (0,1 éq), Xantphos (0,2 éq), K_2CO_3 (15 éq), dioxane, 130°C, 60 min, MO	Produit de départ
6	**67**	Cyclohexylamine (2 éq), Pd_2dba_3 (0,1 éq), Xantphos (0,2 éq), K_2CO_3 (15 éq), dioxane, 130°C, 20 min, Power Max, MO	Produit de départ
7	**67**	Cyclohexylamine (2 éq), Pd_2dba_3 (0,1 éq), Xantphos (0,2 éq), K_2CO_3 (15 éq), dioxane, 160°C, 60 min, MO	Traces
8	**67**	Cyclohexylamine (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), Xantphos (0,2 éq), K_2CO_3 (15 éq), DMF, 160°C, 60 min, MO	Dégradation

Entrée	Produit de départ	Conditions	Rendements
9	**67**	Cyclohexylamine (13 éq), Pd_2dba_3 (0,1 éq), Xantphos (0,2 éq), K_2CO_3 (15 éq), dioxane, 150°C, 1h15, MO	66%
10	**62**	Cyclohexylamine (13 éq), Pd_2dba_3 (0,1 éq), Xantphos (0,2 éq), K_2CO_3 (15 éq), dioxane, 150°C, 2h, MO	40%
11	**67**	Cyclohexylamine (1,1 éq), CuI (15 mol%), K_3PO_4 (2 éq), éthylène glycol (2 éq), iPrOH, 85°C, 60 min, MO	Produit de départ

Schéma 35 : A) Aminations de Buchwald-Hartwig ; B) Optimisation des conditions d'amination

Nous avons donc décidé d'utiliser la cyclohexylamine. Tout d'abord, les conditions de substitution nucléophile ne nous ont pas permis d'obtenir le produit aminé souhaité (schéma 35B, entrée 3). La méthodologie développée au laboratoire[111] a également été testée, elle consiste à faire réagir **67** avec de la cyclohexylamine en présence d'iodure de cuivre, de phosphate de potassium, d'éthylène glycol et d'isopropanol à 85°C sous irradiation micro-onde mais aucune réaction n'a eu lieu (schéma 35B, entrée 11). Il a alors fallu envisager des conditions pallado-catalysées, pour cela, nous avons considéré le Pd_2dba_3 qui en présence de Xantphos, de carbonate de potassium dans le dioxane, nous a permis d'obtenir **82** avec un rendement de 66% (schéma 35B, entrée 9). Les mêmes conditions ont été réalisées en remplaçant le Pd_2dba_3 par du *tétrakis*(triphénylphosphine) de palladium (schéma 35B, entrée 8) mais cela a conduit à la dégradation du produit de départ. La variation du nombre d'équivalent de cyclohexylamine ne nous a pas permis de diminuer la quantité d'amine nécessaire (13 équivalents) à la conversion totale du produit de départ (schéma 35B, entrées 4 à 7), nous avons également mis en évidence que l'effet micro-onde n'intervenait pas dans la réaction car l'irradiation permanente du milieu réactionnel n'a pas permis d'obtenir le produit (schéma 35B, entrées 5 et 6). En appliquant les conditions optimales au composé **62**, nous avons pu obtenir **83** avec un rendement de 40% (schéma 35, entrée 10).

[111] Enguehard, C., Allouchi, H., Gueiffier, A., Buchwald, S.L., Easy access to novel substituted 6-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines using palladium- and copper-catalyzed aminations, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4367-4370.

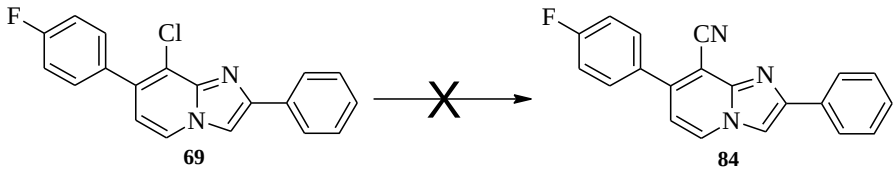
III. Fonctionnalisation du chlore en position 7 ou 8

La cyanation, l'amination de Buchwald-Hartwig et les couplages de Suzuki-Miyaura ont été envisagés sur le chlore en position 7 ou 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine.

III.1. La cyanation

La littérature fait état de réactions de cyanation sur l'atome de chlore mais sur des composés autres que les imidazo[1,2-*a*]pyridines. Nous avons tout de même décidé de tester ces conditions expérimentales. Il nous semblait intéressant d'effectuer la cyanation sur le chlore afin d'élargir le champ des fonctionnalisations envisageables en position 8 (schéma 36).

A)



B)

Entrée	Optimisation des conditions de cyanation	Rendements
1	NaCN (3 éq), DMSO, 30 min, 120°C, MO	Produit de départ
2	NaCN (3 éq), DMSO, 60 min, 120°C, MO	Produit de départ
3	NaCN (3 éq), DMF, 120°C pendant 1h puis 200°C pendant 30 min, MO	dégradation
4	$Zn(CN)_2$ (1,7 éq), Zn (10 mol%), dppf (3 mol%), Pd_2dba_3 (1,6 mol%), DMA, 3h, 140°C, MO	Produit de départ
5	NaCN (1,2 éq), NaBr (1 éq), KI (1 éq), CuI (10 mol%), toluène, 1h, 110°C, MO	Produit de départ

Schéma 36: A) Réactions de cyanation ; B) Conditions d'optimisation de la cyanation

Les travaux de Pearson *et al.*[112] ont montré qu'il était possible d'effectuer une cyanation en α d'azote de la pyridine avec du cyanure de sodium dans le diméthylsulfoxide. Nous avons donc repris ces conditions à partir de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine **69** sous irradiation micro-onde à 120°C mais seul le produit de départ a été récupéré (schéma 36B, entrées 1 et

[112] Pearson, N.R., Lardie, T.S., Highly efficient preparation of carbon-14 labeled, auxin herbicide 4-amino-3,5,6-trichloropicolinic acid, *J. Label. Compd Radiopharm.*, **2006**, *49*, 965-972.

2). Les mêmes conditions ont été reprises en remplaçant le diméthylsulfoxide par le diméthylformamide mais cela a conduit à la dégradation du produit de départ (schéma 36B, entrée 3).

En nous inspirant des travaux de Wang *et al.*[113], nous avons fait réagir **69** en présence de cyanure de zinc, de poudre de zinc, de Pd_2dba_3 et de dppf dans le diméthylacétamide sous irradiation micro-onde à 140°C mais nous n'avons pu synthétiser le composé cyané **84** (schéma 36, entrée 4).

D'après les travaux de Zanon *et al.*[114], le synthon **69** est mis en présence de cyanure de sodium, de bromure de sodium, d'iodure de sodium et d'iodure de cuivre dans le toluène sous irradiation micro-onde (schéma 36, entrée 5). Cependant, aucune réaction n'a lieu. Nous en avons donc conclu qu'il n'était pas possible d'effectuer une cyanation sur l'atome de chlore. De plus, l'échange d'halogène n'est pas possible en position 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine ce qui implique que nous n'avons pas été en mesure d'obtenir le composé cyané souhaité.

III.2. L'amination

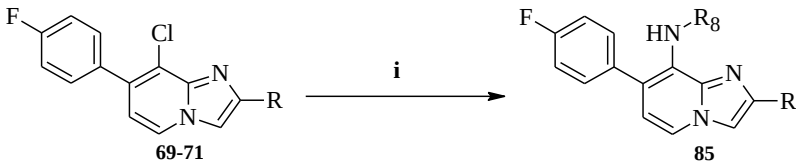
Dans un premier temps, nous avons envisagé l'amination de Buchwald-Hartwig (schéma 37).

[113] Wang, X., Zhi, B., Baum, J., Chen, Y., Crockett, R., Huang, L., Eisenberg, S., Ng, J., Larsen, R., Martinelli, M., Reider, P., A practical synthesis of 2-((1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)methylamino)-5-fluoronicotinic acid, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4021-4023.

[114] Zanon, J., Klapars, A., Buchwald, S.L., Copper-catalyzed domino halide exchange-cyanation of aryl bromides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2890-2891.

Couplages sur le chlore en position 7 ou 8

A)



69-71 **85**

i) Cyclohexylamine (5,5 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,2 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), Cs_2CO_3 (2 éq), 18h, 100°C, tube scellé, 24%

B)

Entrée	Produit de départ	Conditions	Rendements
1	**71**	Cyclohexylamine (5,5 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,2 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), Cs_2CO_3 (2 éq), 18h, 100°C, tube scellé	24%
2	**71**	Cyclohexylamine (5,5 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,2 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), Cs_2CO_3 (2 éq), 30 min, 120°C, MO	Dégradation
3	**69**	*N*-méthylpipéridine (1,2 éq), EtOH, 30 min à 95°C puis 1h à 110°C, MO	Produit de départ
4	**69**	Cyclohexylamine (2 éq), Cu_2O (5 mol%), NaO*t*Bu (2 éq), NMP, 30 min à 100°C puis 15 min à 120°C puis 1h45 à 150°C, MO	Produit de départ
5	**69**	Cyclohexylamine (2 éq), Cu_2O (5 mol%), NaO*t*Bu (2 éq), NMP, 30 min, 110°C, MO	Dégradation
6	**69**	Cyclohexylamine (4 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,2 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), Cs_2CO_3 (2 éq), 45 min à 100°C puis 1h15 à 150°C, MO	A 100°C rien de ne passe et à 150°C le produit s'est dégradé
7	**69**	Cyclohexylamine (4 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,2 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), Cs_2CO_3 (2 éq), une nuit, 100°C, tube scellé	Produit de départ
8	**69**	Cyclohexylamine (11 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,2 éq), *rac*-BINAP (0,3 éq), NaO*t*Bu (2 éq), 18h, 100°C, tube scellé	Produit de départ
9	**69**	Cyclohexylamine (1,5 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), Xantphos (10 mol%), K_2CO_3 (15 éq), DMF, 40 min à 120°C puis 30 min à 160°C, MO	Dégradation
10	**69**	Cyclohexylamine (1,5 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,2 éq), PCy_3HBF_4 (10 mol%), K_2CO_3 (1,5 éq), DMF, 1h, 120°C, MO	Produit de départ
11	**69**	Cyclohexylamine (1,1 éq), Pd_2dba_3 (0,05 éq), *rac*-BINAP (0,1 éq), NaO*t*Bu (3 éq), dioxane, 80°C, 30 min, MO	Produit de départ

Couplages sur le chlore en position 7 ou 8

12	**69**	Aniline (1 éq), $Pd(OAc)_2$ (0,2 éq), $PtBu_3$ (0,4 éq), DBU (1 éq), Cs_2CO_3 (2 éq), DMF, 20 min, 150°C, MO	Produit de départ

Schéma 37 : A) Aminations de Buchwald-Hartwig sur le chlore ; B) Conditions d'optimisation

Les travaux de Gudmundsson *et al*[115]. ont montré que l'amination sur un chlore en position 8 de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine est possible mais avec des rendements variables. Ces conditions ont été reprises à partir du composé **71** en présence de cyclohexylamine, de diacétate de palladium, de *rac*-BINAP et de carbonate de césium en tube scellé (schéma 37B, entrée 1). Nous avons pu obtenir le composé **85** avec un rendement de 24%. Cependant, cette réaction semble aléatoire car nous n'avons pu reproduire ce rendement par la suite. La même réaction sous irradiation micro-onde conduit à la dégradation du produit de départ (schéma 37, entrée 2). Les mêmes conditions reprises pour **69** ont conduit à la dégradation du produit de départ (schéma 37B, entrées 6, 7 et 8).

Les conditions de substitutions nucléophiles qui consistent à faire réagir **69** avec la *N*-méthylpipérazine dans l'éthanol sous irradiation micro-onde ne permettent pas d'obtenir le produit aminé (schéma 37B, entrée 3).

Nous avons également testé diverses conditions issues de la mise au point de l'amination de Buchwald-Hartwig sur l'iode en position 7 ou 8 mais sans succès (schéma 37B, entrées 9 à 12) . La cupro-catalyse semble également inefficace comme le montre les essais avec l'oxyde de cuivre (schéma 37B, entrées 4 et 5). Nous n'avons donc pas été en mesure d'effectuer l'amination sur l'atome de chlore en position 8 quelques soient les conditions utilisées.

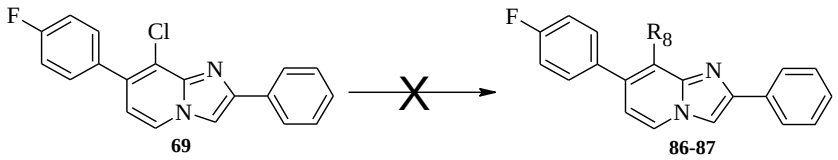
III.3. Les autres substitutions

Puis, nous avons envisagé d'autres substitutions comme l'introduction d'un amide ou d'un alcyne en position 8 (schéma 38)

[115] Gudmundsson, K.S., Johns, B.A., Imidazo[1,2-*a*]pyridines with potent activity against herpesviruses, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 2735-2739.

Couplages sur le chlore en position 7 ou 8

A)



B)

Entrée	Conditions	Rendements
1	3-méthoxybenzamide (1 éq), CuI (0,1 éq), *N,N'*-diméthylcyclohexyldiamine (0,1 éq), K_3PO_4 (2 éq), toluène, 110°C, 1 nuit, tube scellé	Produit de départ
2	Pyrrolidinone (1,2 éq), CuI (10 mol%), *N,N'*-diméthyléthylènediamine (10 mol%), K_2CO_3 (2 éq), toluène, 1 nuit, 110°C, tube scellé	Produit de départ
3	Pentyne (1,2 éq), $PdCl_2$(dppf) (2 mol%), CuI (20 mol%), Et_3N (3 éq), DMF, TA pendant 2 jours puis 30°C pendant 1 jour, tube scellé	Produit de départ
4	*p*-tolylacétylène (4 éq), $Pd(OAc)_2$, *rac*-BINAP (0,4 éq), K_2CO_3 (2 éq), toluène, 90°C, 1h, MO	Produit de départ

Schéma 38 : A) Autres substitutions ; B) Conditons d'optimisation

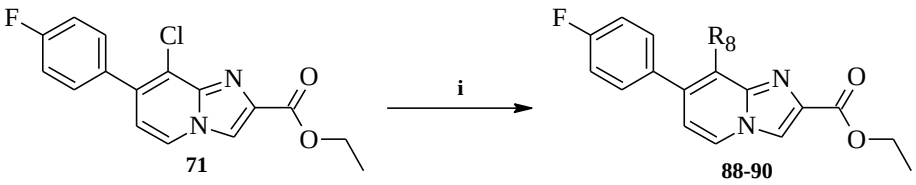
Les conditions cupro-catalysées d'amidation développées au laboratoire ont été appliquées à **69**. Le 3-méthoxybenzamide est mis en réaction avec **69** en présence d'iodure de cuivre, de phosphate de potassium et de *N,N'*-diméthylcyclohexyldiamine dans le toluène en tube scellé à 110°C. Ceci ne conduit pas au dérivé de couplage **86** attendu (schéma 38B, entrée 1). L'application de la méthodologie du laboratoire[88] qui consiste à mettre en réaction **71** avec la pyrrolidinone, la *N,N'*-diméthyléthylènediamine, l'iodure de cuivre, le carbonate de potassium dans le toluène en tube scellé à 110°C n'a pas permis d'obtenir le couplage souhaité (schéma 38B, entrée 2).

De même, l'obtention du produit **87** issu du couplage de Sonogashira n'a pas pu être observée que ce soit en présence de $PdCl_2$(dppf), d'iodure de cuivre et de triéthylamine dans le diméthylformamide en tube scellé à température ambiante puis à 30°C (schéma 38B, entrée 3) ou en présence de *rac*-BINAP, de $Pd(OAc)_2$ et de carbonate de potassium dans le toluène sous irradiation micro-onde à 90°C (schéma 38B, entrée 4).

III.4. Le couplage de Suzuki-Miyaura

Enfin, nous avons considéré le couplage de Suzuki-Miyaura (schéma 39). La mise au point a été effectuée sur les composés substitués par un groupement 4-fluorophényle en position 7 et en premier lieu avec le synthon **71** possédant un ester en position 2.

A)



R_8 = *p*-tolyl, 4-méthoxyphényl, pyridin-4-yl

i) $R_8B(OH)_2$ (1,4 ou 2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), K_2CO_3 (2 éq), dioxane/EtOH, 150°C, MO

B)

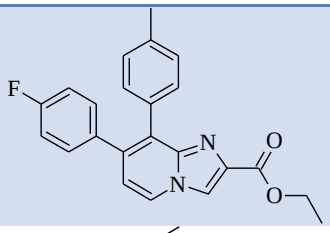
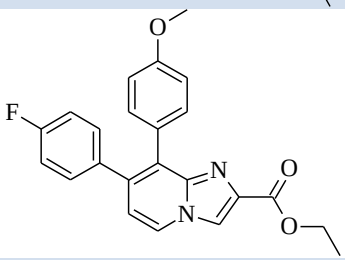
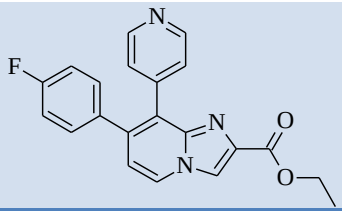
Optimisation des conditions de couplage	Rendements
$CH_3PhB(OH)_2$ (1,8 éq), K_2CO_3 (1,5 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), DME/H_2O, 1 nuit, 100°C, tube scellé	Hydrolyse de l'ester
$CH_3PhB(OH)_2$ (2,5 éq), Na_2CO_3 (3 éq), $PdCl_2$(dppf) (5 mol%), THF/H_2O, 22 h, 75°C, tube scellé	43% (rendement RMN)
$CH_3PhB(OH)_2$ (2,5 éq), Na_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), DME/H_2O, 22 h, 75°C, tube scellé	53%
$CH_3PhB(OH)_2$ (3,5 éq), Na_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), DME/H_2O, 46 h, 75°C, tube scellé	55%
$CH_3PhB(OH)_2$ (1,4 éq), K_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), dioxane/EtOH, 15 min, 150°C, MO	95%

Schéma 39: A) Couplage de Suzuki-Miyaura ; B) Optimisation des conditions de couplage

Lors de la réaction entre **71**, l'acide 4-tolylboronique, le carbonate de potassium et le $Pd(PPh_3)_4$ dans un mélange de diméthoxyéthane et d'eau à 100°C en tube scellé, l'hydrolyse de la fonction ester a été observée. Pour pallier à cette difficulté, nous avons décidé de diminuer la température de réaction à 75°C. Divers essais ont été effectués en présence de carbonate de sodium et de $PdCl_2$(dppf) ou de $Pd(PPh_3)_4$ dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau ou de diméthoxyéthane et d'eau en tube scellé. Le rendement maximum que nous avons pu obtenir avec ces méthodes a été de 55% mais avec une quantité importante d'acide boronique.

Face à ces résultats, nous avons décidé de ne pas ajouter d'eau dans le milieu réactionnel et d'utiliser le chauffage micro-onde. La réaction consiste à mettre en présence **71**, l'acide 4-tolylboronique, le carbonate de potassium et le $Pd(PPh_3)_4$ dans un mélange de dioxane et d'éthanol sous irradiation micro-onde à 150°C pendant 15 min. La conversion de la réaction est totale ce que nous n'observions pas auparavant et le rendement est de 95%.

Puis, les groupements introduits en position 8 ont été diversifiés permettant l'obtention des produits **89** avec un bon rendement de 76% et **90** avec un rendement assez faible de 9% (tableau 15). La quantité d'acide boronique (1,4 ou 2 éq) et le temps de réaction (15 à 30 min) sont ajustés pour chaque produit.

Composés	Structures	Rendements
88		95%[a]
89		76%[b]
90		9%[b]

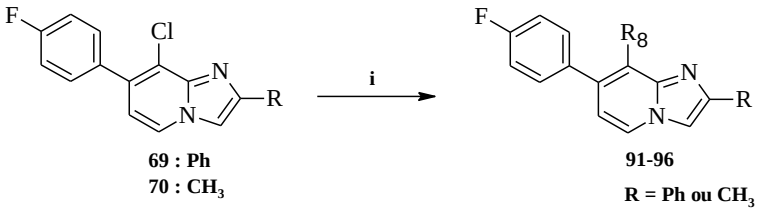
[a] $R_8B(OH)_2$ (1,4 éq), K_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), dioxane/EtOH, 150°C, 15 min, MO ; [b] $R_8B(OH)_2$ (1,4 ou 2 éq), K_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), dioxane/EtOH, 150°C, 30 min, MO

Tableau 15 : Produits de couplage obtenus

Dans un deuxième temps, ce couplage est appliqué aux synthons **69** et **70** (schéma 40). Nous avons ici souhaité comparer la méthode utilisant du $Pd(PPh_3)_4$, du carbonate de sodium dans un mélange diméthoxyéthane et eau en tube scellé ou au micro-onde et la méthode, mise au point dans le cas de l'ester en position 2, qui consiste à mettre en présence le produit de départ avec du $Pd(PPh_3)_4$, du carbonate de potassium dans un mélange dioxane et éthanol au micro-onde.

Couplages sur le chlore en position 7 ou 8

A)



i) $RB(OH)_2$ (1,4 ou 2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), Na_2CO_3 (2 éq), DME/H_2O, 120°C, MO

B)

Entrée	Produit de départ	Optimisation des conditions de couplage	Rendements
1	**69**	$CH_3PhB(OH)_2$ (2 éq), Na_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), DME/H_2O, 17 h, 100°C, tube scellé	82%
2	**69**	$CH_3PhB(OH)_2$ (2 éq), Na_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), DME/H_2O, 30 min, 120°C, MO	90%
3	**69**	$CH_3PhB(OH)_2$ (2 éq), K_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), dioxane/EtOH, 30 min, 150°C, MO	88% + produit de départ
4	**69**	$CH_3OPhB(OH)_2$ (2 éq), Na_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), DME/H_2O, 17 h, 100°C, tube scellé	74%
5	**69**	$CH_3OPhB(OH)_2$ (2 éq), Na_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), DME/H_2O, 45 min, 120°C, MO	82%
6	**69**	$CH_3OPhB(OH)_2$ (2 éq), K_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), dioxane/EtOH, 45 min, 150°C, MO	Produit de départ + produit de couplage Ratio : 6:4
7	**70**	$CH_3PhB(OH)_2$ (2 éq), Na_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), DME/H_2O, 20 h, 100°C, tube scellé	Produit de départ + produit de couplage Ratio : 5:5
8	**70**	$CH_3PhB(OH)_2$ (2 éq), Na_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), DME/H_2O, 1 h, 120°C, MO	84%
9	**70**	$CH_3OPhB(OH)_2$ (2 éq), Na_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), DME/H_2O, 20 h, 100°C, tube scellé	Produit de départ + produit de couplage Ratio : 5:5
10	**70**	$CH_3OPhB(OH)_2$ (2 éq), Na_2CO_3 (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), DME/H_2O, 1 h, 120°C, MO	88%

Schéma 40 : A) Couplage de Suzuki-Miyaura à partir de 69 ou 70 ; B) Optimisation des conditions de couplage

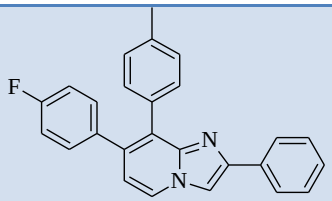
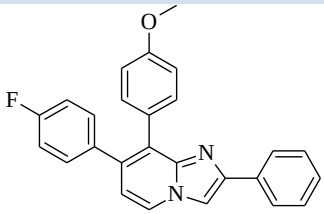
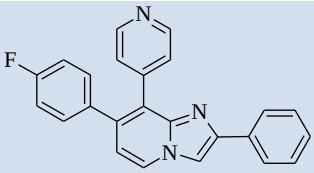
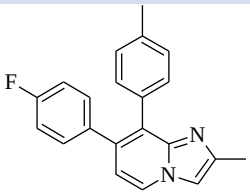
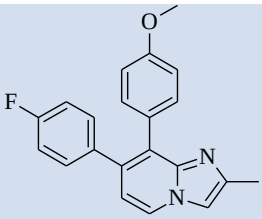
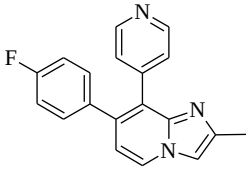
Couplages sur le chlore en position 7 ou 8

Tout d'abord, la réaction a été effectuée dans les conditions classiques de Suzuki-Miyaura en tube scellé (schéma 40B, entrées 1, 4, 7 et 9). Des différences ont été observées selon l'acide boronique et le produit de départ utilisé. Dans certains cas, la conversion n'est pas totale ce qui ne permet pas d'isoler le produit.

De même, l'utilisation de la méthode, mise au point pour **71**, avec du $Pd(PPh_3)_4$, du carbonate de potassium dans un mélange dioxane et éthanol ne permet pas d'avoir une conversion totale quel que soit l'acide boronique utilisé (schéma 40B, entrées 3 et 6). C'est pour cette raison que nous utiliserons par la suite les conditions utilisant le $Pd(PPh_3)_4$, le carbonate de sodium et un mélange diméthoxyéthane et eau à 120°C sous irradiation micro-onde (schéma 40B, entrées 2, 5, 8 et 10).

Ceci nous a permis d'obtenir les composés **91** à **96** avec de bons rendements compris entre 70 et 90% (tableau 16). Aucune influence du groupement en position 2 n'est à noter sur la réactivité de la position 8 ce qui confirme ce que nous avions déjà observé. Il faut également remarquer que le choix du solvant (diméthoxyéthane/eau) est important ainsi que l'utilisation du chauffage par micro-onde.

Couplages sur le chlore en position 7 ou 8

Composés	Structures	Rendements
91		90%[a]
92		82%[a]
93		71%[a]
94		84%[b]
95		88%[b]
96		80%[b]

[a] 30 min, MO, [b] 60 min, MO

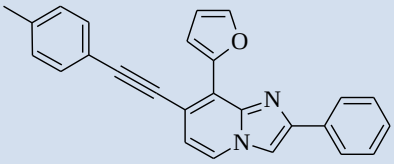
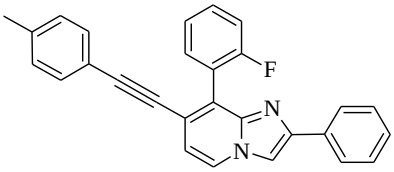
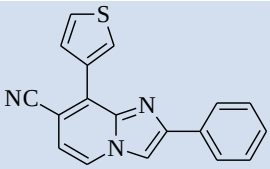
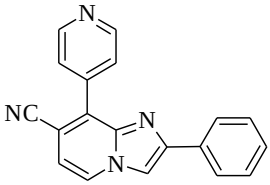
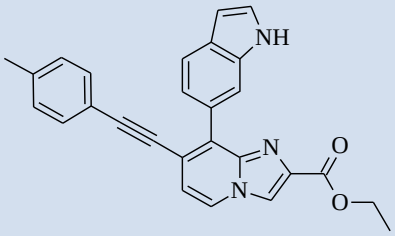
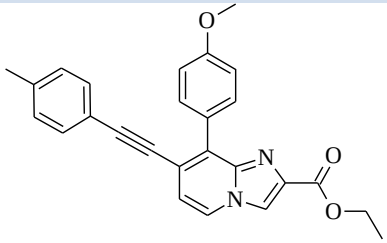
Tableau 16 : Couplages de Suzuki-Miyaura obtenus

Pour terminer, les deux méthodes mises au point précédemment ont été appliquées aux produits cyanés, aminés et issus du couplage de Sonogashira obtenus précédemment que le chlore soit en position 7 ou 8. Quinze produits ont ainsi été synthétisés avec des rendements variables de 19 à 89% (tableau 17).

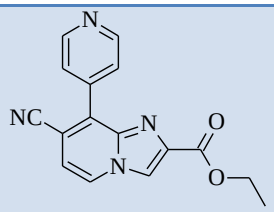
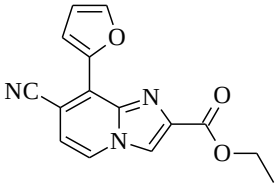
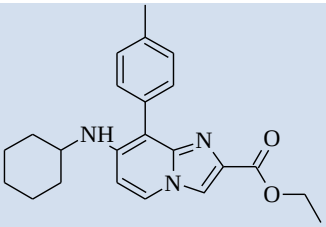
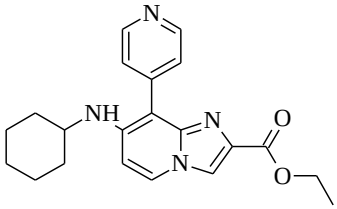
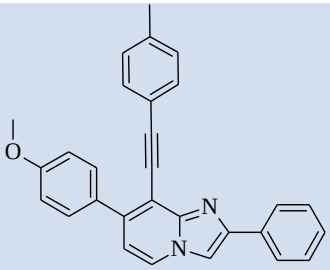
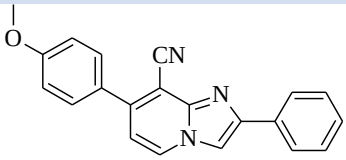
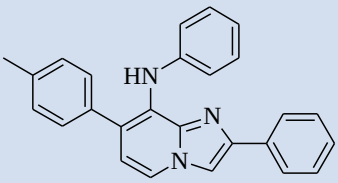
Nous avons constaté que lorsque le chlore est en position 7, le couplage s'effectue plus facilement et avec un meilleur rendement. Lorsque le chlore est en position 8, les rendements

sont beaucoup plus faibles mais cela s'explique par la présence de l'atome d'azote en β qui diminue la réactivité de cette position.

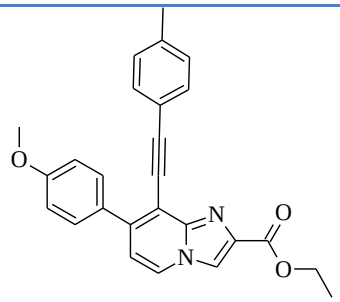
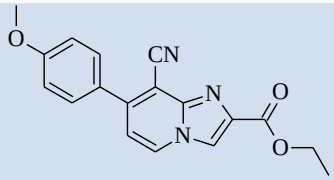
Dans le cas des produits **105**, **106** et **109**, il est nécessaire d'ajouter 5 équivalents d'acide boronique pour que la conversion de la réaction soit totale. Ceci s'explique par la présence de l'atome d'azote en β ce qui permet la formation d'un complexe entre l'azote et le catalyseur.

Composés	Structures	Rendements
97		19%[a,g]
98		33%[a,f]
99		71%[a]
100		42%[a]
101		35%[b,e]
102		28%[b,e]

Couplages sur le chlore en position 7 ou 8

103		31%[b]
104		34%[b]
105		27%[c]
106		28%[c]
107		56%[a,e]
108		89%[a]
109		66%[d]

Couplages sur le chlore en position 7 ou 8

110		69%[b,e]
111		11%[b]

[a] $RB(OH)_2$ (1,4 ou 2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), Na_2CO_3 (2 éq), DME/H_2O, 15 min, 120°C, MO ; [b] $RB(OH)_2$ (1,4 ou 2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), K_2CO_3 (2 éq), dioxane/EtOH, 15 min, 150°C, MO ; [c] $RB(OH)_2$ (5 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), K_2CO_3 (2 éq), dioxane/EtOH, 15 min, 150°C, MO ; [d] $RB(OH)_2$ (1,4 ou 2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), Na_2CO_3 (2 éq), DME/H_2O, 15 min, 120°C, MO ; [e] temps de réaction : 30 min ; [f] temps de réaction : 1h ; [g] temps de réaction : 1h15

Tableau 17 : Autres couplages de Suzuki

Les composés **99**, **100** et **108** sont obtenus avec des rendements plus élevés car la présence du groupement cyano facilite la réaction de couplage sur le carbone adjacent, hormis pour le composé **111** où le groupement ester en position 2 diminue la réactivité du chlore par rapport au couplage de Suzuki-Miyaura.

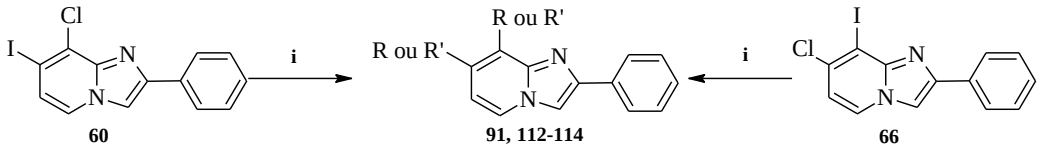
IV. Disubstitution en one pot

A partir des conditions expérimentales décrites précédemment, nous avons pu effectuer des réactions en one pot : double Suzuki-Miyaura ou Suzuki-Miyaura/amination, cyanation/amination ou cyanation/Sonogashira.

Tout d'abord, nous avons considéré le double Suzuki-Miyaura en one-pot (schéma 41).

Disubstitution en one-pot

A)



60 **91, 112-114** **66**

i) a) $RB(OH)_2$ (1 ou 2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), Na_2CO_3 (3 éq), DME/H_2O, 30 ou 60 min, 95°C, MO, b) $R'B(OH)_2$ (1,4 ou 2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), 30 min, 120°C, MO

B)

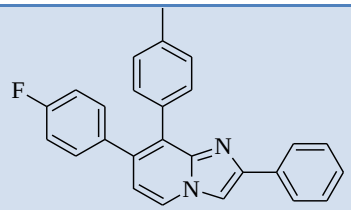
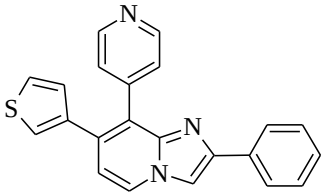
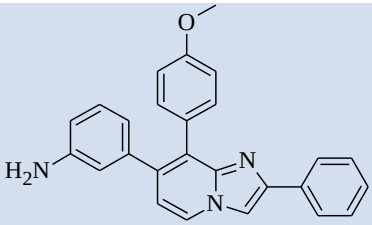
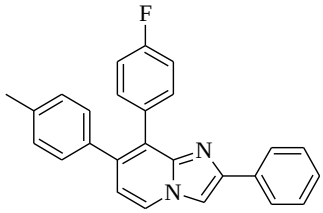
Entrée	Optimisation des conditions	Rendement
1	a) $FPhB(OH)_2$ (1,4 éq), $PdCl_2$(dppf) (5 mol%), Na_2CO_3 (3 éq), DME/H_2O, 30 min, 95°C, MO b) $CH_3PhB(OH)_2$ (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol %), 30 min, 120°C, MO	Intermédiaire +produit final
2	a) $FPhB(OH)_2$ (1,4 éq), $PdCl_2$(dppf) (5 mol%), Na_2CO_3 (3 éq), DME/H_2O, 30 min, 95°C, MO b) $CH_3PhB(OH)_2$ (2 éq), $PdCl_2$(dppf) (5 mol %), 45 min, 120°C, MO	Intermédiaire + produit final
3	a) $FPhB(OH)_2$ (1 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), Na_2CO_3 (3 éq), DME/H_2O, 30 min, 95°C, MO b) $CH_3PhB(OH)_2$ (1,4 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol %), 30 min, 120°C, MO	72%

Schéma 41 : A) Couplage de Suzuki-Miyaura en one pot ; B) Optimisation des conditions

Tout d'abord, les conditions mises au point précédemment sur les positions 7 puis 8 ont été réalisées. La première étape consiste à mettre en réaction le premier acide boronique en présence de $PdCl_2$(dppf) et de carbonate de sodium sous irradiation micro-onde à 95°C pendant 30 min puis le deuxième acide boronique est ajouté avec le $Pd(PPh_3)_4$ sous chauffage micro-onde à 120°C pendant 30 min (schéma 41B, entrée 1). La conversion de la réaction n'est toutefois pas totale, nous obtenons le produit monosubstitué en position 7 et le composé disubstitué attendu, ce dernier n'est pas aisément isolable. C'est pour cela que nous avons repris les mêmes conditions mais avec le $PdCl_2$(dppf) comme catalyseur pour les deux étapes (schéma 41B, entrée 2). Les mêmes difficultés que précédemment ont été rencontrées. Le $PdCl_2$(dppf) a donc été remplacé par du $Pd(PPh_3)_4$ pour les deux étapes (schéma 41B, entrée 3). La conversion n'est pas totale mais elle est suffisamment élevée pour permettre une purification rapide du produit de couplage obtenu avec un rendement de 72%.

Par cette méthode, quatre composés **91** et **112** à **114** ont été synthétisés avec des rendements compris entre 43 et 72% (tableau 18). Le produit **114** synthétisé à partir de la 7-chloro-8-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **66** a nécessité une quantité d'acide boronique plus importante (2 équivalents) et un temps de réaction plus long (1h30 pour la première étape) que pour les trois autres molécules.

Disubstitution en one-pot

Composés	Structures	Rendements
91		72%[a]
112		43%[a]
113		44%[a]
114		47%[b]

[a] a) $R_7B(OH)_2$ (1 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), Na_2CO_3 (3 éq), DME/H_2O, 30 min, 95°C, MO, b) $R_8B(OH)_2$ (1,4 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), 30 min, 120°C, MO ; [b] a) $R_7B(OH)_2$ (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), Na_2CO_3 (3 éq), DME/H_2O, 60 min, 95°C, MO, b) $R_8B(OH)_2$ (2 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), 30 min, 120°C, MO

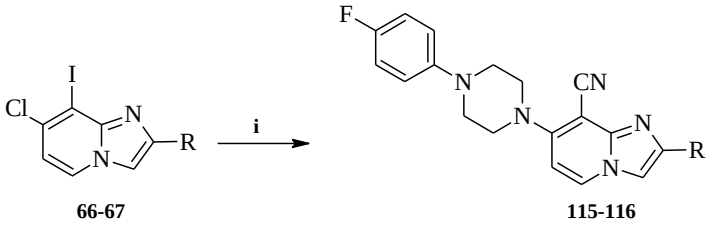
Tableau 18 : Couplages de Suzuki-Miyaura en one-pot

A partir des 7-chloro-8-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines **66** et **67**, d'autres couplages en one-pot ont pu être réalisés (cyanation/amination et cyanation/Sonogashira). Cependant, à partir des 8-chloro-7-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines **60** et **62**, l'étape d'amination ou de couplage de Sonogashira est limitante. Ceci est dû à la faible réactivité de l'atome de chlore en position 8. La conversion de la deuxième étape n'est donc pas totale ce qui entraîne une dégradation de l'intermédiaire cyané en position 7 au cours de la réaction d'amination ou de couplage de Sonogashira.

Les produits **115** et **116** sont donc obtenus par réaction entre l'imidazo[1,2-*a*]pyridine dihalogénée correspondante et le cyanure de cuivre sous irradiation micro-onde à 90°C pendant 4h puis par addition de DIPEA et de *N*-(4-fluorophényl)pipérazine à 130°C pendant

1h sous chauffage micro-onde (schéma 42). Les rendements obtenus sont respectivement de 67% pour **115** et 54% pour **116**.

A)



66-67 **115-116**

R = Ph ou COOEt

i) a) CuCN (1,2 éq), DMF, 4 h, 90°C, MO, b) *N*-(4-fluorophényl)pipérazine (2 éq), DIPEA (2 éq), 1 h, 130°C, MO

B)

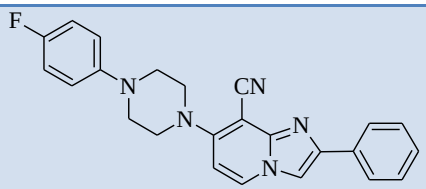
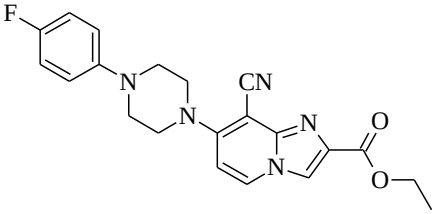
Composés	Structures	Rendements
115		67%
116		54%

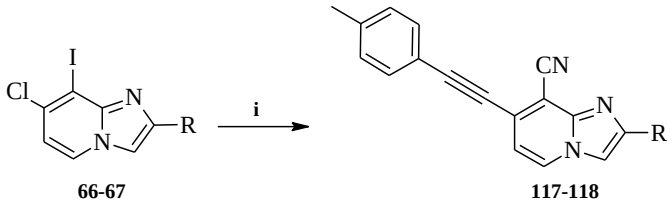
Schéma 42 : A) Réaction en one-pot cyanation-amination ; B) Composés obtenus

Enfin, une cyanation suivie d'un couplage de Sonogashira a été envisagée (schéma 43). Pour les mêmes raisons que précédemment, cette double fonctionnalisation en one-pot n'est possible qu'à partir des composés **66** et **67**.

Les produits **117** et **118** ont été synthétisés par cyanation de **66** ou de **67** en présence de cyanure de cuivre sous irradiation micro-onde à 90°C pendant 4h puis par addition de l'alcyne correspondant, de triéthylamine, de $Pd(PPh_3)_4$, de tricyclohexylphosphonium tétrafluoroborate et d'iodure de cuivre à 130°C pendant 1h sous chauffage micro-onde (schéma 43). Les rendements sont de 32% pour **117** et de 43% pour **118**.

Disubstitution en one-pot

A)



66-67 **117-118**

R = Ph ou COOEt

i) a) CuCN (1,2 éq), DMF, 4 h, 90°C, MO, b) 4-tolyléthynyl (1,3 éq), Et_3N (5 éq), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 éq), PCy_3HBF_4 (0,3 éq), CuI (0,2 éq), 1 h, 130°C, MO

B)

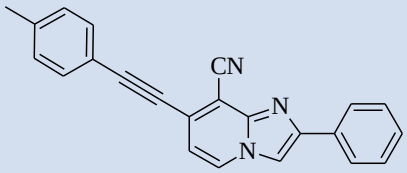
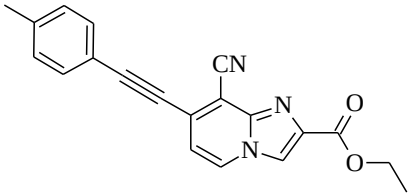
Composés	Structures	Rendements
117		32%
118		43%

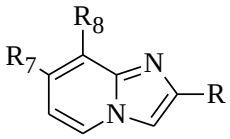
Schéma 43 : A) Réaction en one-pot de cyanation suivi d'un couplage de Sonogashira ; B) Composés obtenus

L'amination, la cyanation ou le couplage de Sonogashira suivi d'un couplage de Suzuki-Miyaura ont été considérés ; malheureusement, la première étape est totale mais la conversion de la deuxième étape est partielle ce qui exclut la possibilité d'isoler le produit.

V. Evaluation biologique des composés

Une évaluation de l'activité antivirale des composés synthétisés au cours de cette étude a été effectuée par l'équipe du Pr J. Neyts au Rega Institute For Medical Research de Leuven.

Les résultats biologiques montrent que les séries substituées en positions 7 et 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine ne présentent pas d'activité antivirale à l'encontre du VHC. Seul, le TTOU 339 possède une activité assez intéressante et un index thérapeutique satisfaisant (tableau 19).



TTOU 314-339

Composés	TTOU	R	R_7	R_8	CE_{50} µg/mL	CC_{50} µg/mL	I
61	**323**	CH_3	I	Cl	138	>171	>1,24
66	**328**	Ph	Cl	I	>282	>282	-
67	**329**	CO_2Et	Cl	I	>285	>285	-
68	**330**	CH_3	Cl	I	41,5	255	6,16
69	**324**	Ph	4-fluorophényl	Cl	23,4	>155	>6,62
70	**321**	CH_3	4-fluorophényl	Cl	38,8	70	1,8
71	**322**	CO_2Et	4-fluorophényl	Cl	101	>157	>1,55
76	**320**	Ph	Cyano	Cl	>197	>197	-
77	**325**	CO_2Et	Cyano	Cl	>200	>200	-
79	**327**	CO_2Et	Cl	Cyano	31,8	>307	>9,67
88	**314**	CO_2Et	4-fluorophényl	*p*-tolyl	22,9	>134	>5,83
89	**316**	CO_2Et	4-fluorophényl	4-méthoxyphényl	13,8	>128	>9,25
90	**319**	CO_2Et	4-fluorophényl	Pyridin-4-yl	>138	>138	-
91	**315**	Ph	4-fluorophényl	*p*-tolyl	-	>264	-
93	**334**	Ph	4-fluorophényl	Pyridin-4-yl	122	>274	>2,24
94	**317**	CH_3	4-fluorophényl	*p*-tolyl	15,3	106	6,95
95	**318**	CH_3	4-fluorophényl	4-méthoxyphényl	43,3	79	1,83
96	**338**	CH_3	4-fluorophényl	Pyridin-4-yl	147	304	2,07
97	**337**	Ph	*p*-tolyléthynyl	Fur-2-yl	21,5	42,1	1,96
100	**331**	Ph	Cyano	Pyridin-4-yl	43,4	>337	>7,78
101	**332**	CO_2Et	*p*-tolyléthynyl	Indol-6-yl	25	38,5	1,54
107	**339**	Ph	4-méthoxyphényl	*p*-tolyléthynyl	5,98	>241	>40,3
115	**335**	Ph	*N*-(4-fluorophényl) pipérazine	Cyano	15	>252	>16,8
116	**336**	CO_2Et	*N*-(4-fluorophényl) pipérazine	Cyano	26,4	>254	>9,61
118	**333**	CO_2Et	*p*-tolyléthynyl	Cyano	112	>304	>2,71

Tableau 19 : Résultats d'évaluation biologique

Les courbes d'activité et de cytotoxicité montrent que le TTOU 339 n'est pas cytotoxique même à forte concentration et nous observons un effet-dose dépendante pour ce composé (figure 43).

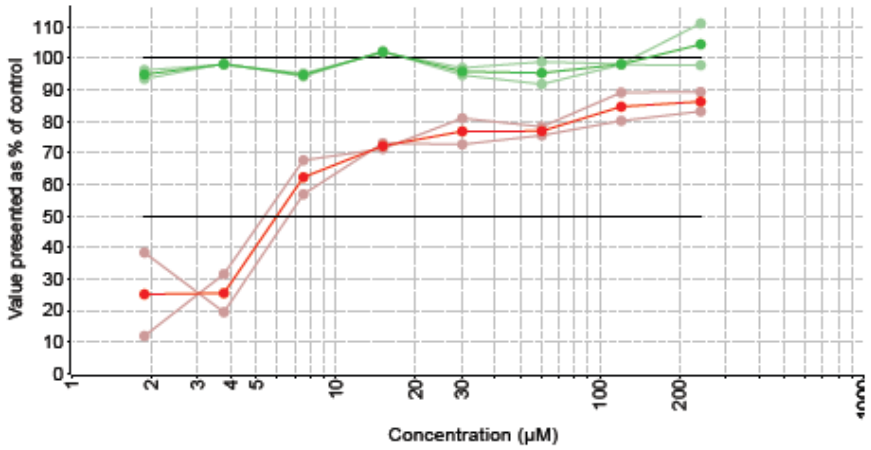


Figure 46 : Courbes d'activité (en rouge) et de cytotoxicité (en vert) du TTOU 339

Conclusions et perspectives

Ce travail de recherche s'inscrivait dans la continuité d'un projet mené depuis quelques années au laboratoire sur la synthèse d'antiviraux à l'encontre du VHC et du VDVB. Cette étude a été initiée par les Dr. J.-B. Véron et N. Henry au cours de leurs doctorats respectifs. Deux séries sont issues de leur travaux, la première est la série des 6-benzamidoimidazo[1,2-*a*]pyridines et la seconde correspond aux analogues du BPIP.

Les pharmacomodulations du phényle terminal du biphényle en position 3 de la série des benzamides ne nous ont pas permis d'obtenir des composés plus actifs que celui de référence sauf pour le TTOU 312 où l'activité et l'index thérapeutique ont été améliorés. Cependant, les courbes d'activité et de toxicité montrent que ce composé ne présente pas d'intérêt thérapeutique.

La deuxième série développée porte sur les analogues du BPIP. Les pharmacomodulations effectuées en position 2 nous ont permis d'améliorer l'activité du composé de référence par l'introduction d'un groupement 2,3-difluorophényle. La pharmacomodulation de la position 6 ne nous a pas permis d'améliorer significativement l'activité de nos composés. Cette série pourrait être complétée par l'introduction d'un groupement 2-fluorophényle en position 2 mais également par la substitution de 4-bromophényle en position 6 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine.

L'étude de la bifonctionnalisation des positions 7 et 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine a conduit à une publication dans la revue Molécules. Une nouvelle méthodologie a été développée permettant la substitution successive des positions 7 et 8 en deux étapes ou en one-pot selon les cas. Cependant, en raison de la faible réactivité de l'atome de chlore en position 8, la fonctionnalisation de cette position est envisageable uniquement avec des couplages de Suzuki-Miyaura. Les réactions en one-pot ont pu être réalisées qu'à partir de la 7-chloro-8-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine dans le cas d'une cyanation/amination ou d'une cyanation/Sonogashira car le groupement cyano permet l'activité de l'atome de chlore facilitant ainsi la réaction. Les couplages Suzuki-Suzuki en one pot peuvent être réalisés à partir des deux imidazo[1,2-*a*]pyridines dihalogénées de départ. L'évaluation biologique de ces composés a montré qu'ils ne présentaient pas d'activité intéressante à l'encontre du VHC hormis pour le TTOU 339. Ces travaux pourraient être complétés par l'introduction de groupements fonctionnels en positions 7 et 8 via des réactions de Stille, de Heck ou via des

réactions avec des thiols mais également par la poursuite des travaux de bifonctionnalisation en one-pot.

Partie expérimentale

Les solvants anhydres utilisés sont commerciaux (Acros Organics) et n'ont pas été purifiés avant utilisation. Le *tétrakis*(triphénylphosphine)palladium est préparé selon la littérature[116] de même que l'α-bromo-4-fluoroacétophénone[117].

Les réactions sous irradiation micro-onde ont été faites avec un CEM Discover S-class équipé d'un Explorer Hybrid 12. L'appareil est réglé pour une puissance maximale de 200W et une pression maximale de 17 bars, la température et le temps de réaction sont les seuls paramètres ajustés par l'utilisateur.

L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince sur feuille plastique recouverte d'un gel de silice Merck 60 F_{254} (épaisseur 0,2 mm) ou d'oxyde d'aluminium neutre Merck 60 F_{254} (épaisseur 0,2 mm). La révélation est effectuée sous lampe ultraviolet à 254 nm ou 365 nm.

Les purifications sur colonnes chromatographiques ont été réalisées sur gel de silice Merck 60 (0,040-0,063 mm) ou sur oxyde d'aluminium neutre Merck 90.

Les purifications par chromatographie flash ont été réalisées avec un appareil Flashsmart équipé d'un détecteur UV réglé sur 254 nm, d'un collecteur automatique et piloté par ordinateur avec le logiciel Flashsmart II (version 8). Les colonnes utilisées sont des colonnes de silice Macherey-Nagel Chromatobond RS (taille des particules 40-60 µm ou 15-40 µm) ou silice BP-Sup AIT (taille des particules 20-40 µm).

Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un spectromètre Brüker FT-IR alpha. Les nombres d'onde d'absorption (ν) sont exprimés en cm^{-1}.

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil à capillaire Stuart SMP3 et ne sont pas corrigés.

---

[116] Coulson, D.R., Satek, L.C., Grim, S., Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), *Inorg. Synth.*, **1971**, *13*, 121-124.

[117] Ming, L., Guilong, Z., Lirong, W., Huazheng, Y., Hypervalent iodine in synthesis : a novel two step procedure for the synthesis of new derivatives of 1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazole by the cyclocondensation between 5-amino-4-cyano-3-phenyl-1*H*-pyrazole and α-tosyloxyacetophenones or α-haloacetophenones, *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 4, 493-501.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton ^{1}H et du carbone ^{13}C sont réalisés à température ambiante (fréquence d'utilisation : ^{1}H, 500,13 MHz ou 300,13 MHz et ^{13}C, 75 MHz). Les appareils utilisés sont un Brüker (500 MHz) ou un Brüker Avance 300 FT.

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en parties par million (ppm) à partir du tétraméthylsilane comme solvant de référence interne :

- au signal résiduel du chloroforme (7,26 ppm pour les ^{1}H et 77,1 pour les ^{13}C) pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré ($CDCl_3$)
- au signal résiduel du diméthylsulfoxyde (2,40 ppm pour les ^{1}H et 39,5 ppm pour les ^{13}C) pour les spectres effectués au diméthylsulfoxyde hexadeutéré (DMSO-d_6).

Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité des signaux est décrite comme suit : singulet (s), singulet élargi (s.l.), doublet (d), doublet de doublet (dd), doublet de doublet dédoublé (ddd), triplet (t), triplet de doublet (td), quadruplet (q) et multiplet (m).

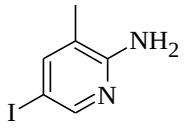
Les analyses CLHP ont été effectuées sur une chaîne Dionex UHPLC U3000RS (Dionex, USA), équipée d'une pompe LPG-3400RS, d'un injecteur automatique RSLC WPS-3000T RS, d'une enceinte thermostatée à colonne TCC-3000SD et d'un détecteur à barrettes de diodes UHPLC+DAD-3000. La colonne utilisée est une colonne Ascentis® C18 (25 cm x 4,6 mm, 5 µm) équipée d'une précolonne Supelguard™ Ascentis™ C18 (2 cm x 4,0 mm, 5 µm). Les deux phases utilisées pour les analyses sont composées pour l'une d'eau avec 0,025% (v/v) d'acide trifluoroacétique et pour l'autre d'acétonitrile pur. Le gradient utilisé est le suivant : 100% de la phase aqueuse puis la quantité d'acétonitrile est augmentée à 50% (v/v) en 30 min et maintenue à cette valeur là pendant 5 min. La détection UV est fixée à λ=210 nm, 254 nm, 365 nm et 280 nm et la température de l'enceinte thermostatée est réglée à 10°C. Le volume d'injection est de 5 µL pour des solutions concentrées à 1 mg/mL. Le pilotage de l'appareil et la gestion des données sont effectués par le logiciel Chromeleon 7.1. Les pourcentages de pureté CLHP donnés sont indiqués pour λ=254 nm.

Les tests biologiques sont effectués selon le protocole suivant : les cellules sont des cellules Huh 5.2 contenant le réplicon du VHC de génotype 1b I_{389}luc-ubi-neo/NS3-3'/5.1. Elles ont été cultivées dans le DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) avec 10% de

sérum de veau fœtal (SVF), 1% d'acides aminés, 1% pénicilline/streptomycine et 2% de Geneticine avec un ratio allant de 1:3 à 1:4. Un jour avant l'ajout du composé, elles sont semées dans le milieu de culture (DMEM, 10% SVF, 1% d'acides aminés, 1% pénicilline/streptomycine) avec une densité de 6500 cellules par puits (100 µL/puits) dans une plaque 96 puits. La plaque est ensuite incubée toute la nuit (37°C, 5% CO_2, 95-99% humidité relative) permettant d'obtenir une monocouche de cellule non confluente. Pour chaque composé, l'effet anti métabolique et l'effet antiviral sont évalués. Le composé est dilué puis ajouté au milieu de culture. La plaque est à nouveau incubée pendant 72h (37°C, 5% CO_2, 95-99% d'humidité relative). Pour l'évaluation de l'effet anti métabolique, le milieu de culture est aspiré et remplacé par 75 µL d'un milieu contenant une solution à 5% de MTS (3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-sulfophényl)-2*H*-tétrazolium) et du rouge de phénol. La plaque est à nouveau incubée pendant 1h30 (37°C, 5%CO_2, 95-99% d'humidité relative). L'absorbance est ensuite mesurée à 498 nm.

Pour l'évaluation de l'effet antiviral, le milieu de culture est aspiré et la monocouche cellulaire est lavée avec du TPS (tampon phosphate salin). Le tampon de lavage est aspiré et 25µL de Glo Lysis Buffer (Promega) est ajouté pour que la lyse s'effectue en 5 min à température ambiante. Puis 50µL de Luciferase Assay System (Promega) est ajouté. Et le signal de luminescence de la luciférase est quantifié immédiatement.

5-iodo-3-méthylpyridin-2-amine (1)



Dissoudre le diiode (4,3 g, 17,0 mmol, 0,4 éq) dans l'acide acétique (50 mL). Dissoudre la 2-amino-3-méthylpyridine (4 mL, 42,6 mmol, 1 éq) et l'acide périodique (1,9 g, 8,5 mmol, 0,2 éq) dans l'acide acétique (25 mL). Additionner l'acide sulfurique à 95% (0,8 mL) et l'eau (6,5 mL) puis ajouter la solution de diiode à la solution précédente au goutte à goutte avec une ampoule à additionner (rincer l'ampoule avec 10 mL d'acide acétique). Chauffer à 85°C pendant 2h. Laisser refroidir à TA, ajouter une solution saturée de thiosulfate de sodium jusqu'à décoloration du milieu réactionnel. Ajouter à froid de la soude en pastille jusqu'à l'obtention d'un pH basique. Un solide se forme. Filtrer sur fritté et laver le solide obtenu à l'eau puis le purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2).

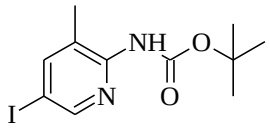
Solide jaune pâle
MM : 234,04 g/mol
T_f : 106,4°C
Rendement : 78%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3388, 3163, 1639, 1564

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H, H-6), 7,53 (s, 1H, H-4), 4,34 (s.l., 2H, NH_2), 2,09 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156,2 (C-2), 150,9 (C-6), 144,7 (C-4), 119,1 (C-3), 77,9 (C-5), 16,8 (CH_3)

tert-butyl (5-iodo-3-méthylpyridin-2-yl)carbamate (2)



Dissoudre **1** (1 g, 4,3 mmol, 1 éq) dans du *tert*-butanol (12 mL). Ajouter le dicarbonate de di-*tert*-butyle (1 g, 4,7 mmol, 1,1 éq). Chauffer à 30°C pendant 24h. Une suspension se forme. Filtrer sur fritté et rincer le solide obtenu à l'éther diéthylique.

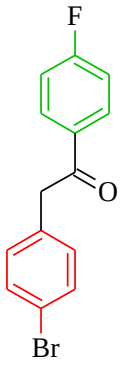
Solide blanc
MM : 334,15 g/mol
T_f : 178,5°C
Rendement : 75%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3196, 2973, 1712 (C=O), 1507

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (dd, 1H, *^{4}J=2,09 Hz*, *^{4}J=0,60 Hz*, H-6), 7,84 (dd, 1H, *^{4}J=2,09 Hz*, *^{4}J=0,76 Hz*, H-4), 2,26 (s, 3H, CH_3), 1,52 (s, 9H, *t*-Bu-2,3,4)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152,1 (C=O), 151,6 (C-6), 149,1 (C-2), 147,2 (C-4), 128,5 (C-3), 87,7 (C-5), 81,2 (*t*-Bu-1), 28,2 (*t*-Bu-2,3,4), 17,7 (CH_3)

2-(4-bromophényl)-1-(4-fluorophényl)éthanone (4)



Dissoudre l'acide (4-bromophényl)acétique (5,1 g, 23,7 mmol, 1 éq) dans le chlorure de thionyle (3,5 mL, 47,4 mmol, 2 éq). Chauffer à reflux pendant 3h et évaporer sous vide pour enlever le chlorure de thionyle résiduel. Ajouter le trichlorure d'aluminium (4,7 g, 35,6 mmol, 1,5 éq) et le fluorobenzène (4,5 mL, 47,4 mmol, 2 éq) avec un bain de glace (réaction exothermique). Agiter à TA pendant 45 min. Stopper la réaction avec de l'acide chlorhydrique à 37% froid et extraire au chloroforme. Laver la phase organique avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec de l'eau. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Recristalliser le solide obtenu dans le méthanol, filtrer à chaud et laisser cristalliser dans un bain de glace. Filtrer sur fritté et laver le solide à l'éther diéthylique.

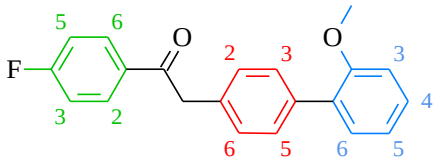
Solide pailleté blanc brillant
MM : 293,13 g/mol
T_f : 134°C
Rendement : 79%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3427, 1683 (C=O), 1597

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (dd, 2H, ^{3}J*=9,00 Hz*, ^{3}J*=5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,46 (d, 2H, ^{3}J*=8,40 Hz*, Br-Ph-3,5), 7,17-7,11 (m, 4H, F-Ph-3,5, Br-Ph-2,6), 4,22 (s, 2H, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195,3 (C=O), 165,8 (d, C_F, $^{1}J_{CF}$*=253,8 Hz*, F-Ph-4), 133,2 (Br-Ph-1), 132,7 (d, C_F, $^{4}J_{CF}$*=2,3 Hz*, F-Ph-1), 131,7 (Br-Ph-3,5), 131,2 (Br-Ph-2,6), 131,1 (d, $2C_F$, $^{3}J_{CF}$*=9,8 Hz*, F-Ph-2,6), 121,0 (Br-Ph-4), 115,8 (d, $2C_F$, $^{2}J_{CF}$*=21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 44,6 (CH_2)

1-(4-fluorophényl)-2-(2'-méthoxybiphényl-4-yl)éthanone (6)



Dans un tube scellé sous azote, introduire **4** (200 mg, 0,7 mmol, 1 éq) puis le carbonate de sodium (145 mg, 1,4 mmol, 2 éq), l'acide 2-méthoxyphénylboronique (125 mg, 0,8 mmol, 1,2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,01 mmol, 2 mol%). Ajouter ensuite le DME (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant 4h puis ajouter de l'acide boronique (62 mg, 0,4 mmol, 0,6 éq) et un peu de catalyseur. Chauffer à 100°C pendant 2h. Après avoir refroidi la réaction à TA, ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le produit obtenu sur colonne chromatographique ((silice, CH_2Cl_2) puis (alumine, EP/CH_2Cl_2 (90:10) à (80:20))).

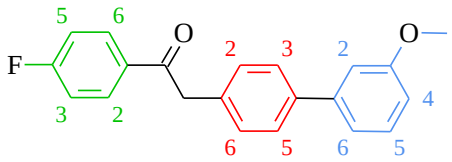
Solide jaune
MM : 320,36 g/mol
T_f : 68,5°C
Rendement : 83%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 2932, 1678 (C=O), 1594

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (dd, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, ^3J=*5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,55 (d, 2H, ^3J=*7,93 Hz*, Ph-3,5), 7,38-7,31 (m, 4H, Ph-2,6, CH_3O-Ph-4,6), 7,15 (t, 2H, ^3J=*8,7 Hz*, F-Ph-3,5), 7,11-6,96 (m, 2H, CH_3O-Ph-3,5), 4,32 (s, 2H, CH_2), 3,83 (s, 3H, CH_3O)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 196,0 (C=O), 165,7 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*253,5 Hz*, F-Ph-4), 156,4 (CH_3O-Ph-2), 137,2 (Ph-4), 132,9 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,0 Hz*, F-Ph-1), 132,8 (CH_3O-Ph-1), 131,3 (d, 2C_F, $^3J_{CF}$=*9,0 Hz*, F-Ph-2,6), 130,7 (CH_3O-Ph-4), 130,1 (Ph-1), 129,8 (Ph-2,6), 129,0 (Ph-3,5), 128,6 (CH_3O-Ph-6), 120,8 (CH_3O-Ph-5), 115,7 (d, 2C_F, $^2J_{CF}$=*21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 111,1 (CH_3O-Ph-3), 55,4 (CH_3O), 45,1 (CH_2)

1-(4-fluorophényl)-2-(3'-méthoxybiphényl-4-yl)éthanone (7)



Dans un tube scellé sous azote, introduire **4** (200 mg, 0,7 mmol, 1 éq) puis le carbonate de sodium (145 mg, 1,4 mmol, 2 éq), l'acide 3-méthoxyphénylboronique (125 mg, 0,8 mmol, 1,2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,01 mmol, 2 mol%). Ajouter ensuite le DME (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant 4h. Après avoir refroidi la réaction à TA, ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide sur colonne chromatographique ((silice, CH_2Cl_2) puis (alumine, EP/CH_2Cl_2 (90:10) à (80:20))).

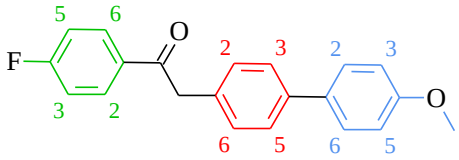
Solide blanc
MM : 320,36 g/mol
T_f : 129,6°C
Rendement : 76%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 2906, 1686 (C=O), 1591

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (dd, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, ^3J=*5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,55 (d, 2H, ^3J=*8,10 Hz*, Ph-3,5), 7,37-7,29 (m, 3H, Ph-2,6, CH_3O-Ph-5), 7,21-7,07 (m, 4H, F-Ph-3,5, CH_3O-Ph-2,6), 6,90 (ddd, 1H, ^3J=*8,21 Hz*, ^4J=*2,55 Hz*, ^4J=*0,94 Hz*, CH_3O-Ph-4), 4,30 (s, 2H, CH_2), 3,87 (s, 3H, CH_3O)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 196,0 (C=O), 165,8 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*253,5 Hz*, F-Ph-4), 159,9 (CH_3O-Ph-3), 142,3 (Ph-4), 139,8 (Ph-1), 133,5 (CH_3O-Ph-1), 132,9 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,0 Hz*, F-Ph-1), 131,3 (d, $2C_F$, $^3J_{CF}$=*9,0 Hz*, F-Ph-2,6), 129,8 (Ph-2,6), 129,7 (CH_3O-Ph-5), 127,5 (Ph-3,5), 119,6 (CH_3O-Ph-6), 115,8 (d, $2C_F$, $^2J_{CF}$=*21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 112,8 (CH_3O-Ph-4), 112,7 (CH_3O-Ph-2), 55,3 (CH_3O), 45,1 (CH_2)

1-(4-fluorophényl)-2-(4'-méthoxybiphènyl-4-yl)éthanone (8)



Dans un tube scellé sous azote, introduire **4** (200 mg, 0,7 mmol, 1 éq) puis le carbonate de sodium (145 mg, 1,4 mmol, 2 éq), l'acide 3-méthoxyphénylboronique (125 mg, 0,8 mmol, 1,2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,01 mmol, 2 mol%). Ajouter ensuite le DME (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant 4h. Après avoir refroidi la réaction à TA, ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide sur colonne chromatographique ((silice, CH_2Cl_2) puis (alumine, EP/CH_2Cl_2 (90 :10) à (80:20))).

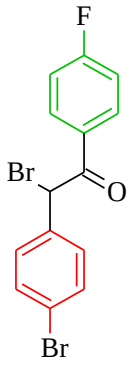
Solide blanc
320,36 g/mol
T_f : 163,7°C
Rendement : 78%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3003, 1687 (C=O), 1583

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (dd, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, ^3J=*5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,51 (dd, 4H, ^3J=*8,70 Hz*, ^4J=*2,70 Hz*, Ph-3,5, CH_3O-Ph-2,6), 7,30 (d, 2H, ^3J=*8,40 Hz*, Ph-2,6), 7,14 (t, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 6,96 (d, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, CH_3O-Ph-3,5), 4,29 (s, 2H, CH_2), 3,85 (s, 3H, CH_3O)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 196,1 (C=O), 165,8 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*254,3 Hz*, F-Ph-4), 159,1 (CH_3O-Ph-4), 139,6 (Ph-4), 133,2 (Ph-1), 133,0 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,8 Hz*, F-Ph-1), 132,6 (CH_3O-Ph-1), 131,3 (d, 2C_F, $^3J_{CF}$=*9,0 Hz*, F-Ph-2,6), 129,8 (CH_3O-Ph-2,6), 128,0 (Ph-2,6), 127,0 (Ph-3,5), 115,8 (d, 2C_F, $^2J_{CF}$=*21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 114,2 (CH_3O-Ph-3,5), 55,3 (CH_3O), 45,1 (CH_2)

2-bromo-2-(4-bromophényl)-1-(4-fluorophényl)éthanone (12)



Dissoudre la cétone **4** (2 g, 6,8 mmol, 1 éq) dans le chloroforme (21 mL) puis ajouter au goutte à goutte une solution de dibrome (0,28 mL, 5,5 mmol, 0,8 éq) dans le chloroforme (1,7 mL). Laisser agiter à TA pendant une nuit. Ajouter de l'eau et une solution saturée de sulfite de sodium et de carbonate de sodium. Extraire au CH_2Cl_2 et laver la phase organique à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2/EP (6:4)).

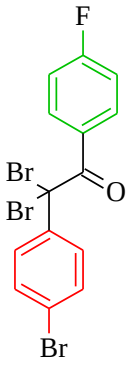
Solide blanc
MM : 372,03 g/mol
T_f : 93,9°C
Rendement : 64%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 1682 (C=O), 1596

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (dd, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, ^3J=*5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,51 (d, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, Br-Ph-3,5), 7,40 (d, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, Br-Ph-2,6), 7,14 (t, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 6,25 (s, 1H, CH)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 189,1 (C=O), 166,0 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*255,5 Hz*, F-Ph-4), 134,6 (Br-Ph-1), 132,1 (Br-Ph-3,5), 131,9 (d, 2C_F, $^3J_{CF}$=*9,8 Hz*, F-Ph-2,6), 130,8 (Br-Ph-2,6), 130,2 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,0 Hz*, F-Ph-1), 123,5 (Br-Ph-4), 116,1 (d, 2C_F, $^2J_{CF}$=*21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 49,0 (CH)

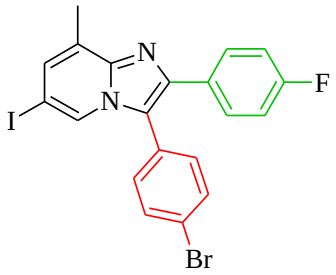
2,2-dibromo-2-(4-bromophényl)-1-(4-fluorophényl)éthanone (13)



Solide blanc
MM : 450,92 g/mol
T_f : 95,5°C
Rendement : 5%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (dd, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, ^3J=*5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,51 (s, 4H, Br-Ph-2,3,5,6), 6,99 (t, 2H, ^3J=*8,55 Hz*, F-Ph-3,5)

3-(4-bromophényl)-2-(4-fluorophényl)-6-iodo-8-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (14)



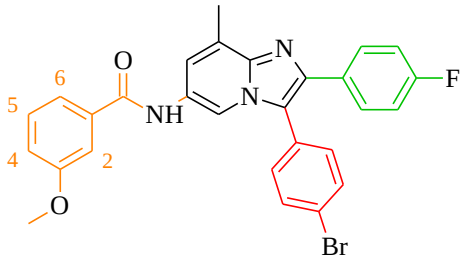
Dissoudre **1** (944 mg, 4,03 mmol, 1,5 éq) dans l'éthanol (17 mL) puis ajouter **12** (1 g, 2,69 mmol, 1 éq). Chauffer à reflux pendant une nuit. Laisser refroidir à TA et évaporer à sec l'éthanol. Ajouter du CH_2Cl_2 et une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à pH basique. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2/EP (6:4)).

Solide jaune
MM : 516,14 g/mol
T_f : 214,6°C
Rendement : 47%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H, H-5), 7,68 (d, 2H, ^3J=*8,25 Hz*, Br-Ph-3,5), 7,59 (dd, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, ^3J=*5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,29 (d, 2H, ^3J=*8,25 Hz*, Br-Ph-2,6), 7,24 (s, 1H, H-7), 6,99 (t, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 2,66 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143,2 (C-8a), 140,2 (C-2), 132,9 (Br-Ph-3,5), 132,8 (Br-Ph-2,6), 131,4 (C-7), 130,2 (Br-Ph-1), 129,5 (d, $2C_F$, $^3J_{CF}$=*8,1 Hz*, F-Ph-2,6), 128,1 (d, C_F, ^4J=*2,3 Hz*, F-Ph-1), 125,9 (C-5), 122,8 (Br-Ph-4), 119,7 (C-3), 115,4 (d, $2C_F$, $^2J_{CF}$=*21,3 Hz*, F-Ph-3,5), 77,1 (C-6), 16,1 (CH_3)
F-Ph-4 et C-8 non trouvés.

_N_-[3-(4-bromophényl)-2-(4-fluorophényl)-8-méthylimidazo[1,2-_a_]pyridine-6-yl]-3-méthoxybenzamide (15)



Mode opératoire 1 :

Dans un tube scellé, introduire **14** (526 mg, 1,04 mmol, 1 éq), la 3-méthoxybenzamide (157 mg, 1,04 mmol, 1 éq), l'iodure de cuivre (20 mg, 0,10 mmol, 0,1 éq) et le phosphate de potassium (440 mg, 2,07 mmol, 2 éq). Mettre le tube sous vide puis sous argon deux fois. Ajouter ensuite la *N,N'*-diméthylcyclohexyldiamine (15 mg, 0,10 mmol, 0,1 éq) et le toluène (2,25 mL). Mettre sous argon. Chauffer à 110°C pendant une nuit. Evaporer à sec et purifier sur colonne chromatographique (alumine, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Mode opératoire 2 :

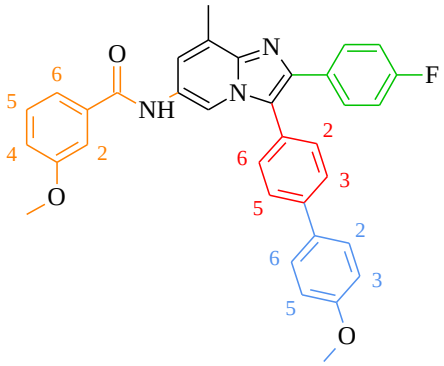
Dans un tube micro-onde, introduire **14** (526 mg, 1,04 mmol, 1 éq), la 3-méthoxybenzamide (157 mg, 1,04 mmol, 1 éq), l'iodure de cuivre (20 mg, 0,10 mmol, 0,1 éq) et le phosphate de potassium (440 mg, 2,07 mmol, 2 éq). Mettre le tube sous vide puis sous argon deux fois. Ajouter ensuite la *N,N'*-diméthylcyclohexyldiamine (15 mg, 0,10 mmol, 0,1 éq) et le toluène (2,25 mL). Mettre sous argon. Chauffer au micro-onde à 110°C pendant 30 min puis à 130°C pendant 30 min. Evaporer à sec et purifier sur colonne chromatographique (alumine, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide beige
MM : 530,39 g/mol
T_f : 201,4°C
Rendement : 75% (mode opératoire 2)

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s.l., 1H, NH), 8,05 (s, 1H, H-5), 7,85 (d, 2H, ^{3}J=*8,40 Hz*, Br-Ph-3,5), 7,58 (dd, 2H, ^{3}J=*9,00 Hz*, ^{3}J=*5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,42-7,35 (m, 4H, CH_3O-Ph-2,4,5,6), 7,18 (d, 2H, ^{3}J=*8,40 Hz*, Br-Ph-2,6), 7,04 (s, 1H, H-7), 6,95 (t, 2H, ^{3}J=*8,85 Hz*, F-Ph-3,5), 3,85 (s, 3H, CH_3O), 2,17 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165,8 (C=O), 160,2 (d, C_F, $^{1}J_{CF}$=*245,3 Hz*, F-Ph-4), 159,9 (CH_3O-Ph-3), 143,8 (C-8a), 142,0 (C-2), 139,3 (F-Ph-1), 135,3 (C-8), 132,9 (Br-Ph-2,6), 132,0 (Br-Ph-3,5), 130,0 (d, 2C_F, $^{3}J_{CF}$=*8,0 Hz*, F-Ph-2,6), 129,8 (CH_3O-Ph-1), 128,4 (CH_3O-Ph-5), 127,5 (Br-Ph-4), 125,8 (CH_3O-Ph-6), 123,2 (Br-Ph-1), 121,1 (C-6), 120,1 (C-3), 118,7 (CH_3O-Ph-2), 118,4 (CH_3O-Ph-4), 115,4 (d, 2C_F, $^{2}J_{CF}$=*21,3 Hz*, F-Ph-3,5), 113,0 (C-7), 112,4 (C-5), 55,5 (CH_3O), 17,2 (CH_3)

_N_-[2-(4-fluorophényl)-3-[4-(4-méthoxyphényl)phényl]-8-méthylimidazo[1,2-_a_]pyridin-6-yl]-3-méthoxybenzamide (16)



Dans un tube scellé sous azote, introduire **15** (150 mg, 0,28 mmol, 1 éq), le carbonate de sodium (60 mg, 0,57 mmol, 2 éq), l'acide 4-méthoxyboronique (78 mg, 0,51 mmol, 1,8 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,01 mmol, 2 mol%), le DME (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant une nuit. Ajouter de l'acide boronique (9 mg, 0,06 mmol, 0,2 éq) et un peu de catalyseur. Chauffer à 100°C pendant 24h. Ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2 et extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (alumine, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide jaune pâle
MM : 557,61 g/mol
T_f : 125,2°C
Rendement : 72%

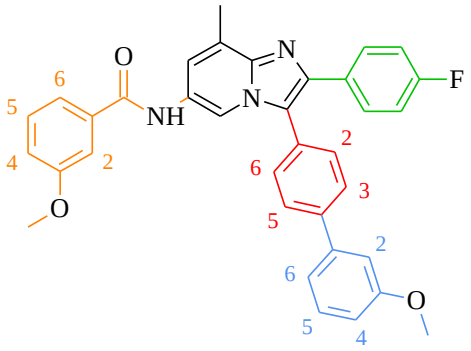
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 2915, 1643 (C=O), 1506

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (s.l., 1H, NH), 8,57 (s, 1H, H-5), 7,66-7,58 (m, 4H, F-Ph-2,6, CH_3O-Ph-2,6), 7,52 (d, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, Ph-3,5), 7,45-7,33 (m, 4H, Ph-2,6, CH_3OPh-4,5), 7,27 (m, 1H, CH_3OPh-2), 7,07-6,88 (m, 6H, H-7, F-Ph-3,5, CH_3O-Ph-3,5, CH_3OPh-6), 3,85 (s, 3H, CH_3O), 3,78 (s, 3H, CH_3O), 2,62 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165,9 (C=O), 160,2 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*245,3 Hz*, F-Ph-4), 159,8 (CH_3O-Ph-4), 159,4 (CH_3OPh-3), 142,8 (C-8a), 141,3 (C-2), 140,9 (Ph-4), 135,3 (C-8), 132,4 (CH_3OPh-1), 130,6 (Ph-3,5), 130,1 (d, C_F, ^4J=*3,0 Hz*, F-Ph-1), 129,9 (d, $2C_F$, $^3J_{CF}$=*7,5 Hz*, F-Ph-2,6), 129,5 (CH_3OPh-5), 127,9 (CH_3O-Ph-2,6), 127,4 (Ph-2,6), 127,4 (Ph-1), 127,0 (CH_3O-Ph-1), 125,6 (CH_3OPh-2), 121,9 (C-3), 120,2 (C-6), 118,8 (CH_3OPh-4), 118,1 (CH_3OPh-6), 115,2 (d, $2C_F$, $^2J_{CF}$=*21,0 Hz*, F-Ph-3,5), 114,2 (CH_3O-Ph-3,5), 113,4 (C-7), 112,4 (C-5), 55,3 (CH_3O), 55,2 (CH_3O), 17,1 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 99,21 %

_N_-[2-(4-fluorophényl)-3-[4-(3-méthoxyphényl)phényl]-8-méthylimidazo[1,2-_a_]pyridin-6-yl]-3-méthoxybenzamide (17)



Dans un tube scellé sous azote, introduire **15** (150 mg, 0,28 mmol, 1 éq), le carbonate de sodium (60 mg, 0,57 mmol, 2 éq), l'acide 4-méthoxyboronique (78 mg, 0,51 mmol, 1,8 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,01 mmol, 2 mol%), le DME (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant une nuit. Ajouter de l'acide boronique (9 mg, 0,06 mmol, 0,2 éq) et un peu de catalyseur. Chauffer à 100°C pendant 24h. Ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2 et extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (alumine, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide jaune pâle
MM : 557,61 g/mol
T_f : 114,6°C
Rendement : 66%

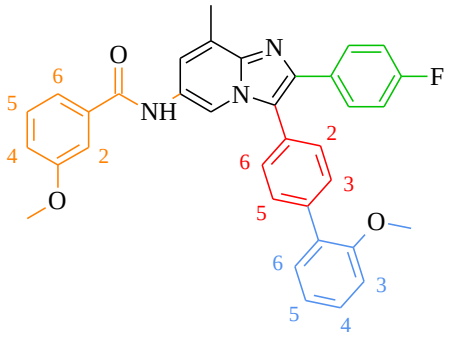
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 2914, 1644 (C=O), 1519

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (s.l., 1H, NH), 8,27 (s, 1H, H-5), 7,68 (d, 2H, ^3J=*8,40 Hz*, Ph-3,5), 7,61 (dd, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, ^3J=*5,55 Hz*, F-Ph-2,6), 7,46 (d, 2H, ^3J=*8,40 Hz*, CH_3O-Ph-2,4), 7,41-7,28 (m, 4H, Ph-2,6, CH_3OPh-4,5), 7,25-7,14 (m, 2H, CH_3OPh-2,6), 7,04 (m, 1H, CH_3O-Ph-5), 7,01-6,88 (m, 4H, H-7, F-Ph-3,5, CH_3O-Ph-6), 3,88 (s, 3H, CH_3O), 3,80 (s, 3H, CH_3O), 2,63 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165,8 (C=O), 162,3 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*245,3 Hz*, F-Ph-4), 159,9 (CH_3O-Ph-3), 159,8 (CH_3OPh-3), 143,1 (C-8a), 141,8 (C-2), 141,6 (Ph-4), 141,2 (C-8), 135,4 (CH_3OPh-1), 130,6 (Ph-3,5), 130,4 (d, C_F, ^4J=*2,3 Hz*, F-Ph-1), 129,9 (d, $2C_F$, $^3J_{CF}$=*8,3 Hz*, F-Ph-2,6), 129,8 (CH_3O-Ph-5), 129,6 (CH_3OPh-5), 128,5 (CH_3O-Ph-1), 128,1 (Ph-2,6), 127,3 (Ph-1), 125,4 (CH_3OPh-2), 121,9 (C-3), 119,8 (C-6), 119,5 (CH_3O-Ph-6), 118,7 (CH_3OPh-4), 118,2 (CH_3OPh-6), 115,2 (d, $2C_F$, $^2J_{CF}$=*21,0 Hz*, F-Ph-3,5), 113,5 (C-7), 113,2 (CH_3O-Ph-4), 112,6 (C-5), 112,3 (CH_3O-Ph-2), 55,4 (CH_3O), 55,3 (CH_3O), 17,1 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 97,81 %

_N_-[2-(4-fluorophényl)-3-[4-(2-méthoxyphényl)phényl]-8-méthylimidazo[1,2-_a_]pyridin-6-yl]-3-méthoxybenzamide (18)



Dans un tube scellé sous azote, introduire **15** (150 mg, 0,28 mmol, 1 éq), le carbonate de sodium (60 mg, 0,57 mmol, 2 éq), l'acide 4-méthoxyboronique (78 mg, 0,51 mmol, 1,8 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,01 mmol, 2 mol%), le DME (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant une nuit. Ajouter de l'acide boronique (9 mg, 0,06 mmol, 0,2 éq) et un peu de catalyseur. Chauffer à 100°C pendant 24h. Ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2 et extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (alumine, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide jaune pâle
MM : 557,61 g/mol
T_f : 113°C
Rendement : 92%

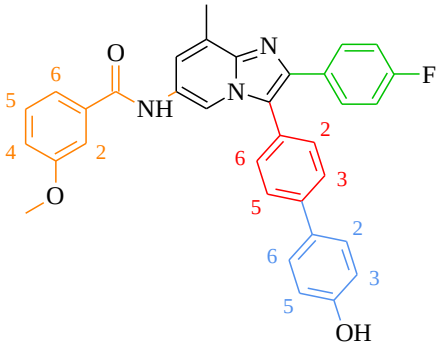
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 2916, 1642 (C=O), 1518

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, H-5), 7,70-7,60 (m, 4H, Ph-3,5, F-Ph-2,6), 7,45-7,28 (m, 7H, Ph-2,6, CH_3O-Ph-3,4, CH_3O-Ph-2,4,5), 7,12-6,99 (m, 4H, H-7, CH_3O-Ph-6, CH_3O-Ph-5,6), 6,95 (t, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 3,84 (s, 3H, CH_3O), 3,80 (s, 3H, CH_3O), 2,65 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165,9 (C=O), 162,3 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*245,3 Hz*, F-Ph-4), 159,8 (CH_3O-Ph-3), 156,4 (CH_3O-Ph-2), 142,8 (Ph-4), 141,4 (C-8a), 139,0 (C-2, C-8), 135,4 (CH_3O-Ph-1), 130,8 (CH_3O-Ph-4), 130,6 (Ph-3,5), 130,0 (d, $2C_F$, $^3J_{CF}$=*8,3 Hz*, F-Ph-2,6), 129,9 (Ph-2,6), 129,6 (CH_3O-Ph-5), 129,5 (F-Ph-1), 129,0 (CH_3O-Ph-6), 127,6 (Ph-1), 127,1 (CH_3O-Ph-1), 125,5 (CH_3O-Ph-2), 122,1 (C-3), 120,9 (CH_3O-Ph-5), 120,4 (C-6), 118,8 (CH_3O-Ph-4), 118,2 (CH_3O-Ph-6), 115,2 (d, $2C_F$, $^2J_{CF}$=*21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 113,7 (C-7), 112,4 (C-5), 111,2 (CH_3O-Ph-3), 55,5 (CH_3O), 55,4 (CH_3O), 17,1 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 97,21 %

_N_-[2-(4-fluorophényl)-3-[4-(4-hydroxyphényl)phényl]-8-méthylimidazo[1,2-_a_]pyridin-6-yl]-3-méthoxybenzamide (19)



Dans un tube scellé, introduire **15** (170 mg, 0,32 mmol, 1 éq) puis l'acide 4-méthoxyphénylboronique (80 mg, 0,58 mmol, 1,8 éq), le carbonate de sodium (68 mg, 0,65 mmol, 2 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,006 mmol, 2 mol%), le DME (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant une nuit. Laisser revenir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2/MeOH (9:1)) puis rincer le solide à l'éther diéthylique pour obtenir une poudre.

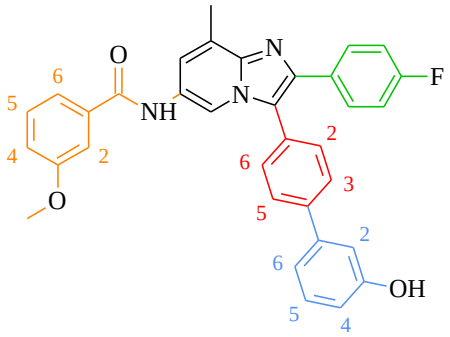
Solide blanc
MM : 543,59 g/mol
T_f : 250°C
Rendement : 12%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3118, 1637 (C=O), 1586

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H, OH), 9,71 (s.l., 1H, NH), 8,85 (d, 1H, ^3J=*3,00 Hz*, H-5), 7,84 (d, 2H, ^3J=*8,31 Hz*, Ph-3,5), 7,69-7,59 (m, 4H, F-Ph-2,6, HO-Ph-2,6), 7,56-7,37 (m, 6H, Ph-2,6, H-7, CH_3O-Ph-2,4,5), 7,22-7,09 (m, 3H, F-Ph-3,5, CH_3O-Ph-6), 6,89 (d, 2H, ^3J=*8,69 Hz*, HO-Ph-3,5), 3,80 (s, 3H, CH_3O), 2,59 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,3 (C=O), 162,0 (d, C_F, ^1J=*243,0 Hz*, F-Ph-4), 159,9 (C-8a), 159,2 (CH_3O-Ph-3), 157,6 (HO-Ph-4), 142,3 (C-8), 140,5 (C-2), 140,2 (Ph-4), 135,6 (F-Ph-1), 131,1 (Ph-2,6), 129,8 (CH_3O-Ph-1), 129,6 (CH_3O-Ph-5), 129,3 (d, $2C_F$, $^3J_{CF}$=*8,3 Hz*, F-Ph-2,6), 127,9 (HO-Ph-2,6), 127,4 (Ph-1), 127,0 (Ph-3,5), 126,8 (HO-Ph-1), 126,1 (C-6), 121,5 (C-3), 120,1 (CH_3O-Ph-2), 119,8 (CH_3O-Ph-4), 117,6 (CH_3O-Ph-6), 115,9 (HO-Ph-3,5), 115,3 (d, $2C_F$, $^2J_{CF}$=*21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 112,8 (C-7), 112,1 (C-5), 55,4 (CH_3O), 16,7 (CH_3)

_N_-[2-(4-fluorophényl)-3-[4-(3-hydroxyphényl)phényl]-8-méthylimidazo[1,2-_a_]pyridin-6-yl]-3-méthoxybenzamide (20)



Dans un tube scellé, introduire **15** (150 mg, 0,28 mmol, 1 éq) puis l'acide 3-méthoxyphénylboronique (71 mg, 0,51 mmol, 1,8 éq), le carbonate de sodium (60 mg, 0,57 mmol, 2 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,006 mmol, 2 mol%), le DME (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant une nuit. Ajouter de l'acide boronique (8 mg, 0,06 mmol, 0,2 éq) et un peu de catalyseur. Chauffer à nouveau à 100°C pendant une nuit. Laisser revenir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2/MeOH (9:1)) puis rincer le solide à l'éther diéthylique pour obtenir une poudre.

Solide blanc
MM : 543,59 g/mol
T_f : 160,3°C
Rendement : 31%

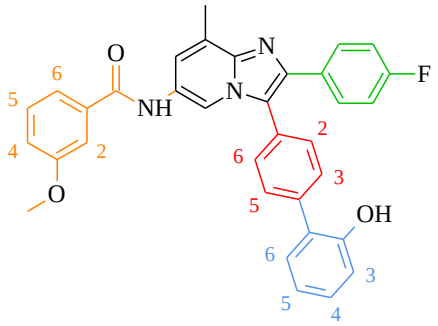
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3330, 1670 (C=O), 1581

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H, OH), 9,63 (s, 1H, NH), 8,86 (s, 1H, H-5), 7,86 (d, 2H, ^3J=*8,31 Hz*, Ph-3,5), 7,65 (dd, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, ^3J=*5,55 Hz*, F-Ph-2,6), 7,56 (d, 2H, ^3J=*8,31 Hz*, Ph-2,6), 7,53-7,37 (m, 4H, F-Ph-3,5, CH_3O-Ph-4,5), 7,31 (m, 1H, CH_3O-Ph-2), 7,25-7,09 (m, 5H, H-7, CH_3O-Ph-6, HO-Ph-2,4,6), 6,82 (dd, 1H, ^3J=*7,93 Hz*, ^4J=*1,51 Hz*, HO-Ph-5), 3,81 (s, 3H, CH_3O), 2,59 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,3 (C=O), 161,5 (d, C_F, ^1J=*242,2 Hz*, F-Ph-4), 159,2 (CH_3O-Ph-3), 158,0 (HO-Ph-3), 142,3 (C-8a), 140,6 (C-2), 140,6 (Ph-4), 140,3 (HO-Ph-1), 135,6 (C-8), 131,2 (Ph-2,6), 130,9 (d, C_F, ^4J=*3,0 Hz*, F-Ph-1), 130,2 (CH_3O-Ph-1), 129,6 (CH_3O-Ph-5), 129,3 (d, 2C_F, $^3J_{CF}$=*7,5 Hz*, F-Ph-2,6), 128,6 (HO-Ph-5), 127,7 (Ph-3,5), 126,9 (Ph-1), 126,1 (C-6), 121,3 (C-3), 120,2 (CH_3O-Ph-2), 119,8 (CH_3O-Ph-4), 117,6 (CH_3O-Ph-6), 117,5 (HO-Ph-6), 115,4 (d, 2C_F, $^2J_{CF}$=*21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 115,0 (HO-Ph-2), 113,5 (HO-Ph-4), 112,8 (C-7), 112,1 (C-5), 55,4 (CH_3O), 16,8 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 99,45 %

_N_-[2-(4-fluorophényl)-3-[4-(2-hydroxyphényl)phényl]-8-méthylimidazo[1,2-_a_]pyridin-6-yl]-3-méthoxybenzamide (21)



Dans un tube scellé, introduire **15** (190 mg, 0,36 mmol, 1 éq) puis l'acide 2-méthoxyphénylboronique (90 mg, 0,65 mmol, 1,8 éq), le carbonate de sodium (76 mg, 0,72 mmol, 2 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (8 mg, 0,007 mmol, 2 mol%), le DME (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant une nuit. Laisser revenir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Faire précipiter le produit dans le CH_2Cl_2, filtrer sur fritté et rincer le solide obtenu à l'éther diéthylique.

Solide blanc
MM : 543,59 g/mol
T_f : 158,2°C
Rendement : 72%

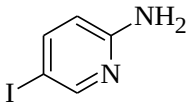
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3545, 1646 (C=O), 1572

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H, OH), 9,77 (s.l., 1H, NH), 8,86 (s, 1H, H-5), 7,83 (d, 2H, ^3J=*7,93 Hz*, Ph-3,5), 7,67 (dd, 2H, ^3J=*8,10 Hz*, ^3J=*5,85 Hz*, F-Ph-2,6), 7,57-7,36 (m, 7H, F-Ph-3,5, Ph-2,6, HO-Ph-6, CH_3O-Ph-4,5), 7,26-7,09 (m, 4H, H-7, CH_3O-Ph-2,6, HO-Ph-4), 7,01 (d, 1H, ^3J=*8,12 Hz*, HO-Ph-3), 6,93 (t, 1H, ^3J=*7,46 Hz*, HO-Ph-5), 3,81 (s, 3H, CH_3O), 2,60 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,3 (C=O), 161,5 (d, C_F, ^1J=*243,0 Hz*, F-Ph-4), 159,2 (CH_3O-Ph-3), 154,5 (HO-Ph-2), 142,3 (C-8a), 140,3 (C-2), 139,2 (Ph-4), 135,6 (C-8), 131,0 (d, C_F, ^4J=*3,0 Hz*, F-Ph-1), 130,4 (HO-Ph-4), 130,2 (Ph-2,6), 130,2 (CH_3O-Ph-1), 129,6 (CH_3O-Ph-5), 129,3 (d, $2C_F$, $^3J_{CF}$=*6,8 Hz*, F-Ph-2,6), 129,0 (HO-Ph-5), 127,6 (Ph-1), 126,8 (Ph-3,5), 126,7 (HO-Ph-1), 126,1 (C-6), 121,6 (C-3), 120,1 (CH_3O-Ph-2), 119,8 (CH_3O-Ph-4), 119,7 (HO-Ph-3), 117,6 (CH_3O-Ph-6), 116,3 (HO-Ph-6), 115,3 (d, $2C_F$, $^2J_{CF}$=*21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 112,8 (C-7), 112,2 (C-5), 55,4 (CH_3O), 16,8 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 98,56 %

5-iodopyridin-2-amine (22)



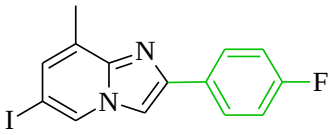
Dans un tricol, ajouter l'aminopyridine (6g, 63,83 mmol, 1 éq), l'acide périodique (2,91 g, 12,8 mmol, 0,2 éq) et l'acide acétique (30 mL). Pendant ce temps, dissoudre le diiode (6,5 g, 25,5 mmol, 0,4 éq) dans l'acide acétique (60 mL). Additionner la solution de diiode dans le tricol au goutte à goutte puis ajouter de l'eau (6,5 mL) et de l'acide sulfurique (0,8 mL). Chauffer à 85°C pendant 2h. Ajouter une solution saturée de thiosulfate de sodium et alcaliniser le milieu avec de la soude jusqu'à pH basique. Filtrer sur fritté le solide formé et faire des rinçages à l'éther diéthylique.

Solide marron
MM : 220,01 g/mol
T_f : 116,3°C
Rendement : 79%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, 1H, $^{4}J=1,70$ *Hz*, H-6), 7,65 (dd, 1H, $^{3}J=8,69$ *Hz*, $^{4}J=2,27$ *Hz*, H-4), 6,40 (dd, 1H, $^{3}J=8,69$ *Hz*, $^{5}J=0,57$ *Hz*, H-3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157,0 (C-5), 153,5 (C-2), 152,6 (C-4), 145,7 (C-3), 111,2 (C-6)

2-(4-fluorophényl)-6-iodo-8-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (25)



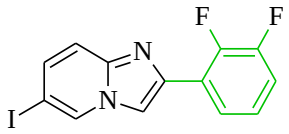
Dans un tube micro-onde, introduire **1** (500 mg, 2,14 mmol, 1 éq), la 2-bromo-1-(4-fluorophényl)éthanone (695 mg, 3,21 mmol, 1,5 éq) et l'éthanol (8 mL). Chauffer au micro-onde pendant 15 min à 65°C puis à 85°C pendant 45 min. Evaporer à sec puis ajouter du CH_2Cl_2 et alcaliniser avec une solution saturée de carbonate de sodium. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2).

Solide jaune
MM : 352,15 g/mol
T_f : 187,5°C
Rendement : 72%

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H, H-5), 8,28 (s, 1H, H-3), 8,00 (dd, 2H, ^3J=*8,40 Hz*, ^3J=*5,55 Hz*, F-Ph-2,6), 7,35-7,20 (m, 3H, H-7, F-Ph-3,5), 3,37 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 161,9 (d, C_F, ^1J=*243,0 Hz*, F-Ph-4), 144,0 (C-8a), 143,0 (C-2), 130,8 (C-7), 130,1 (d, C_F, ^4J=*2,9 Hz*, F-Ph-1), 129,2 (C-5), 127,8 (C-8), 127,6 (d, 2C_F, $^3J_{CF}$=*8,6 Hz*, F-Ph-2,6), 115,6 (d, 2C_F, $^2J_{CF}$=*21,2 Hz*, F-Ph-3,5), 109,1 (C-3), 76,1 (C-6), 16,2 (CH_3)

2-(2,3-difluorophényl)-6-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine (26)



Première étape : Préparation de la 2-bromo-1-(2,3-difluorophényl)éthanone :

Ajouter la 2,3-difluoroacétophénone (1,4 g, 8,97 mmol, 1 éq) à de l'éther diéthylique (25 mL). Additionner au goutte à goutte le dibrome (0,6 mL, 10,76 mmol, 1,2 éq). Laisser agiter à TA pendant 4h. Ajouter de l'eau jusqu'à disparition de la fumée blanche puis extraire à l'éther diéthylique. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide.

Deuxième étape :

Dans un tube micro-onde, introduire **22** (2,67 g, 12 mmol, 1,5 éq) et la cétone préparée précédemment (1,9 g, 8,1 mmol, 1 éq) puis l'éthanol (10 mL). Chauffer au micro-onde à 85°C pendant 1h. Evaporer à sec puis reprendre le solide dans le CH_2Cl_2 et alcaliniser avec une solution saturée de carbonate de sodium. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2).

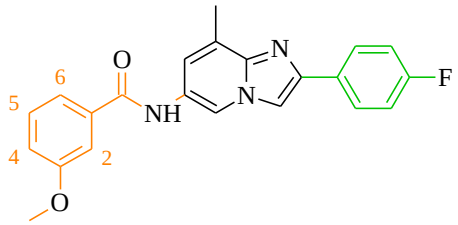
Solide blanc
MM = 356,11 g/mol
T_f : 202,4°C
Rendement : 56%

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 8,98 (t, 1H, ^4J*=1,32 Hz*, H-5), 8,31 (d, 1H, ^5J*=4,34 Hz*, H-3), 8,07-7,97 (m, 1H, F_2-Ph-5), 7,47 (d, 2H, ^4J*=1,32 Hz*, H-7, H-8), 7,45-7,25 (m, 2H, F_2-Ph-4,6)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 150,2 (dd, C_F, $^1J_{CF}$*=240,0 Hz*, $^2J_{CF}$*=12,1 Hz*, F_2-Ph-3), 147,4 (dd, C_F, $^1J_{CF}$*=247,5 Hz*, $^2J_{CF}$*=13,5 Hz*, F_2-Ph-2), 142,8 (C-8a), 137,1 (dd, C_F, $^3J_{CF}$*=3,5 Hz*, $^4J_{CF}$*=1,7 Hz*, C-2), 133,2 (C-8), 131,8 (C-5), 125,1 (dd, C_F, $^3J_{CF}$*=7,2 Hz*, $^4J_{CF}$*=4,3 Hz*, F_2-Ph-5), 123,5 (t, C_F, $^4J_{CF}$*=2,9 Hz*, F_2-Ph-6), 123,2 (d, C_F, $^3J_{CF}$*=8,6 Hz*, F_2-Ph-1), 118,0 (C-7), 116,3 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=17,3 Hz*, F_2-Ph-4), 112,5 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=13,8 Hz*, C-3), 76,4 (C-6)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 95,25 %

_N_-[2-(4-fluorophényl)-8-méthylimidazo[1,2-_a_]pyridin-6-yl]-3-méthoxybenzamide (27)



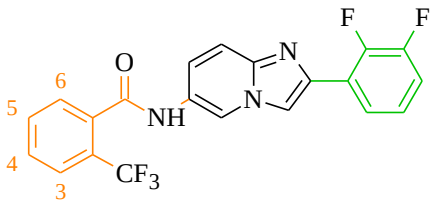
Dans un tube micro-onde, introduire **25** (500 mg, 1,42 mmol, 1 éq), la 4-méthoxybenzamide (214 mg, 1,42 mmol, 1 éq), l'iodure de cuivre (27 mg, 0,14 mmol, 0,1 éq) et le phosphate de potassium (602 mg, 2,84 mmol, 2 éq). Mettre sous vide puis sous argon. Répéter l'opération une fois. Ajouter le *N,N'*-diméthylcyclohexyldiamine (20 mg, 0,14 mmol, 0,1 éq) et le toluène (2,1 mL). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 110°C puis à 130°C pendant 30 min. Evaporer à sec puis purifier sur colonne chromatographique (silice, cyclohexane/EtOAc (5:5)).

Solide blanc
MM : 375,40 g/mol
T_f : 181,2°C
Rendement : 75%

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H, NH), 9,17 (s, 1H, H-5), 8,46 (s, 1H, H-3), 7,99 (dd, 2H, ^{3}J=*8,40 Hz*, ^{3}J=*5,70 Hz*, F-Ph-2,6), 7,60-7,42 (m, 3H, CH_3O-Ph-4,5,6), 7,33-7,14 (m, 4H, F-Ph-3,5, H-7, CH_3O-Ph-2), 3,85 (s, 3H, CH_3O), 2,54 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,4 (C=O), 161,7 (d, C_F, ^{1}J=*242,4 Hz*, F-Ph-4), 159,2 (CH_3O-Ph-3), 143,2 (C-8a), 143,1 (C-2), 135,7 (C-7), 130,7 (d, C_F, ^{4}J=*2,9 Hz*, F-Ph-1), 129,7 (C-5), 127,3 (d, 2C_F, $^{3}J_{CF}$=*8,0 Hz*, F-Ph-2,6), 126,2 (CH_3O-Ph-5), 125,8 (C-8), 120,1 (C-6), 119,9 (CH_3O-Ph-6), 117,4 (CH_3O-Ph-1), 115,5 (d, 2C_F, $^{2}J_{CF}$=*21,2 Hz*, F-Ph-3,5), 115,3 (CH_3O-Ph-4), 112,9 (CH_3O-Ph-2), 110,5 (C-3), 55,4 (CH_3O), 16,7 (CH_3)

N-[2-(2,3-difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]-2-(trifluorométhyl)benzamide (28)



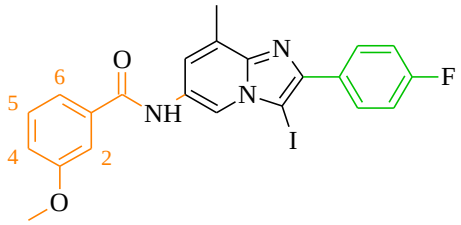
Dans un tube micro-onde, introduire **26** (500 mg, 1,40 mmol, 1 éq), la 4-méthoxybenzamide (266 mg, 1,40 mmol, 1 éq), l'iodure de cuivre (27 mg, 0,14 mmol, 0,1 éq) et le phosphate de potassium (595 mg, 2,81 mmol, 2 éq). Mettre sous vide puis sous argon. Répéter l'opération une fois puis ajouter la *N,N'*-diméthylcyclohexyldiamine (20 mg, 0,14 mmol, 0,1 éq) et le toluène (2,1 mL). Chauffer au micro-onde à 110°C pendant 30 min puis à 130°C pendant 30 min. Evaporer à sec puis purifier sur colonne chromatographique (silice, cyclohexane/EtOAc (5:5)).

Solide blanc
MM : 417,33 g/mol
T_f : 200,4°C
Rendement : 85%

RMN ^{1}H (300 MHz, MeOD-d_4) δ 9,33 (dd, 1H, ^{4}J=*2,00 Hz*, ^{5}J=*0,76 Hz*, H-5), 8,33 (d, 1H, ^{3}J=*3,78 Hz*, H-3), 7,93 (m, 1H, CF_3-Ph-3), 7,88-7,66 (m, 4H, CF_3-Ph-4,5,6, F_2-Ph-5), 7,58 (d, 1H, ^{3}J=*9,62 Hz*, H-8), 7,34 (dd, 1H, ^{3}J=*9,62 Hz*, ^{4}J=*2,00 Hz*, H-7), 7,30-7,18 (m, 2H, F_2-Ph-4,6)

RMN ^{13}C (75 MHz, MeOD-d_4) δ 168,9 (C=O), 149,4 (dd, C_F, $^{1}J_{CF}$=*215,3 Hz*, $^{2}J_{CF}$=*14,9 Hz*, F_2-Ph-3), 149,4 (dd, C_F, $^{1}J_{CF}$=*213,4 Hz*, $^{2}J_{CF}$=*12,6 Hz*, F_2-Ph-2), 144,4 (C-8a), 139,3 (CF_3-Ph-2), 136,9 (C-2), 133,7 (C-8), 131,6 (C-5), 129,7 (CF_3-Ph-6), 128,8 (CF_3-Ph-1), 128,2 (CF_3-Ph-4), 127,8 (d, C_F, $^{4}J_{CF}$=*4,6 Hz*, CF_3-Ph-5), 125,9 (dd, C_F, $^{3}J_{CF}$=*6,9 Hz*, $^{4}J_{CF}$=*4,6 Hz*, F_2-Ph-5), 124,8 (d, C_F, $^{3}J_{CF}$=*9,2 Hz*, F_2-Ph-1), 124,5 (F_2-Ph-6), 123,6 (CF_3-Ph-3), 119,3 (C-6), 117,5 (C-7), 117,4 (d, C_F, $^{2}J_{CF}$=*17,3 Hz*, F_2-Ph-4), 115,4 (d, C_F, $^{2}J_{CF}$=*13,2 Hz*, C-3)
CF_3 non trouvé.

_N_-[2-(4-fluorophényl)-3-iodo-8-méthylimidazo[1,2-_a_]pyridin-6-yl]-3-méthoxybenzamide (29)



Dans un ballon, introduire **27** (300 mg, 0,83 mmol, 1 éq), la *N*-iodosuccinimide (318 mg, 1,41 mmol, 2,2 éq) et l'acétonitrile (5 mL). Agiter à TA pendant une nuit. Filtrer sur fritté et rincer le solide obtenu à l'éther diéthylique et au *n*-hexane puis purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2/MeOH (99:1)).

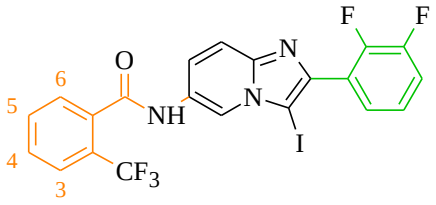
Solide jaune pâle
MM : 501,29 g/mol
T_f : 203,6°C
Rendement : 69%

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H, NH), 9,27 (d, 1H, ^3J=*1,20 Hz*, H-5), 8,09 (dd, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, ^3J=*5,70 Hz*, F-Ph-2,6), 7,62-7,42 (m, 4H, H-7, CH_3O-Ph-4,5,6), 7,35 (t, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, F-Ph-3,5), 7,18 (dd, 1H, ^3J=*8,10 Hz*, ^4J=*1,90 Hz*, CH_3O-Ph-2), 3,85 (s, 3H, CH_3O), 2,56 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 165,5 (C=O), 161,8 (d, C_F, ^1J=*243,5 Hz*, F-Ph-4), 159,2 (CH_3O-Ph-3), 145,3 (C-2), 145,2 (C-8a), 135,5 (C-7), 130,4 (d, C_F, ^4J=*3,5 Hz*, F-Ph-1), 129,9 (d, 2C_F, $^3J_{CF}$=*8,0 Hz*, F-Ph-2,6), 129,6 (C-5), 127,4 (C-8), 126,2 (CH_3O-Ph-5), 120,6 (C-6), 119,8 (CH_3O-Ph-6), 117,5 (CH_3O-Ph-1), 115,4 (CH_3O-Ph-4), 115,3 (d, 2C_F, $^2J_{CF}$=*21,2 Hz*, F-Ph-3,5), 112,9 (CH_3O-Ph-2, C-3), 55,3 (CH_3O), 16,1 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 96,49 %

_N_-[2-(2,3-difluorophényl)-3-iodoimidazo[1,2-_a_]pyridin-6-yl]-2-(trifluorométhyl)benzamide (30)



Dans un ballon, introduire **28** (200 mg, 0,48 mmol, 1 éq) et la *N*-iodosuccinimide (183 mg, 0,82 mmol, 1,7 éq) dans l'acétonitrile (3 mL) et chauffer à 30°C pendant une nuit. Ajouter de la *N*-iodosuccinimide (183 mg, 0,82 mmol, 1,7 éq) et laisser agiter à 30°C pendant une nuit. Filtrer sur fritté et rincer le solide obtenu au *n*-hexane et à l'éther diéthylique.

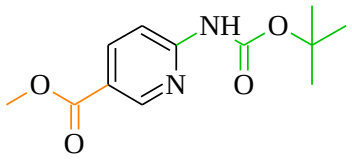
Solide blanc
MM : 543,23 g/mol
T_f : 212,8°C
Rendement : 50%

RMN ^{1}H (300 MHz, MeOD-d_4) δ 9,45 (d,1H, ^{4}J=*1,20 Hz*, H-5), 7,86 (d, 1H, ^{3}J=*7.55 Hz*, F_2-Ph-6), 7,83-7,68 (m, 3H, CF_3-Ph-4,5,6), 7,63 (d, 1H, ^{3}J=*9,63 Hz*, H-8), 7,48-7,25 (m, 4H, H-7, F_2-Ph-4,5, CF_3-Ph-3)

RMN ^{13}C (75 MHz, MeOD-d_4) 169,0 (C=O), 152,6 (dd, C_F, $^{1}J_{CF}$=*225,0 Hz*, $^{2}J_{CF}$=*12,7 Hz*, F_2-Ph-3), 149,4 (dd, C_F, $^{1}J_{CF}$=*218,9 Hz*, $^{2}J_{CF}$=*12 Hz*, F_2-Ph-2), 145,2 (C-8a), 136,8 (C-2), 133,7 (CF_3-Ph-5), 131,7 (CF_3-Ph-6), 129,8 (CF_3-Ph-4), 129,4 (CF_3-Ph-2), 128,8 (F_2-Ph-1), 128,4 (CF_3-Ph-3), 127,8 (dd, C_F, $^{3}J_{CF}$=*9,8 Hz*, $^{4}J_{CF}$=*4,9 Hz*, F_2-Ph-6), 127,2 (CF_3-Ph-1), 125,8 (dd, C_F, $^{3}J_{CF}$=*7,5 Hz*, $^{4}J_{CF}$=*4,9 Hz*, F_2-Ph-5), 125,3 (C-6), 123,6 (C-7), 119,5 (C-5), 119,0 (d, C_F, $^{2}J_{CF}$=*17,3 Hz*, F_2-Ph-4), 118,0 (C-8)
C-3 et CF_3 non trouvés.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 98,40 %

6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pyridine-3-carboxylate de méthyle (31)



Dans une solution de *tert*-butanol (18 mL), ajouter la méthyl-6-aminopyridine-3-carboxylate (1,5 g, 9,9 mmol, 1 éq) et le dicarboante de di-*tert*-butyle (2,37 g, 10,8 mmol, 1,1 éq). Agiter à 30°C pendant 24h. Filtrer le solide formé sur fritté et le rincer à l'éther diéthylique.

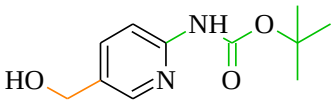
Solide blanc
MM : 252,27 g/mol
T_f : 172,4°C
Rendement : 95%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3177, 2989, 1711 (C=O), 1546

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H, H-2), 8,27 (dd, 1H, ^{3}J*=8,80 Hz*, ^{4}J*=2,25 Hz*, H-4), 8,09 (d, 1H, ^{3}J*=8,80 Hz*, H-5), 3,91 (s, 3H, CH_3), 1,57 (s, 9H, *t*-Bu-2,3,4)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165,5 (C=O), 155,7 (C=O amide), 152,3 (C-6), 149,7 (C-2), 139,8 (C-4), 120,4 (C-3), 111,6 (C-5), 81,8 (*t*-Bu-1), 52,0 (CH_3), 28,3 (*t*-Bu-2,3,4)

tert-butyl [5-(hydroxyméthyl)pyridin-2-yl]carbamate (32)



Dissoudre **31** (1 g, 4,0 mmol, 1 éq) dans le THF (18 mL) sous azote. Ajouter doucement l'aluminohydrure de lithium (225,5 mg, 5,9 mmol, 1,5 éq) à 0°C (réaction exothermique). A la fin de l'ajout, retirer le bain de glace et laisser agiter à TA pendant 1h. Si la réaction n'est pas finie ajouter un peu d'aluminohydrure de lithium jusqu'à disparition totale du produit de départ. Ajouter de l'eau à 0°C (réaction exothermique violente) et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2/MeOH (98:2)).

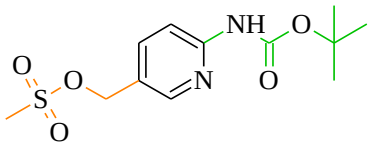
Solide blanc
MM : 224,26 g/mol
T_f : 127,5°C
Rendement : 77%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3210, 2979, 1722 (C=O), 1529

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s.l., 1H, NH), 8,23 (d, 1H, ^4J*=1,50 Hz*, H-6), 8,05 (d, 1H, ^3J*=8,80 Hz*, H-3), 7,77 (dd, 1H, ^3J*=8,80 Hz*, ^4J*=2,25 Hz*, H-4), 4,68 (s, 2H, CH_2), 1,54 (s, 9H, *t*-Bu-2,3,4)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152,6 (C=O), 151,9 (C-2), 142,3 (C-6), 137,8 (C-4), 130,6 (C-5), 112,3 (C-3), 81,1 (*t*-Bu-1), 62,4 (CH_2), 28,3 (*t*-Bu-2,3,4)

{6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}méthyl méthanesulfonate (33)



Mettre en suspension **32** (500 mg, 2,38 mmol, 1 éq) dans le CH_2Cl_2 (7 mL) puis ajouter la triéthylamine (0,9 mL, 5,94 mmol, 2,5 éq). Additionner à froid et au goutte à goutte le chlorure de mésyle (0,5 mL, 5,94 mmol, 2,5 éq). Agiter à 30°C pendant 4h. Evaporer à sec. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2/MeOH (95:5)).

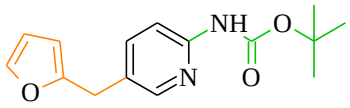
Huile jaune
MM : 302,35 g/mol
Rendement : 83%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3190, 2983, 1714 (C=O), 1529

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (s.l., 1H, NH), 8,32 (s, 1H, H-6), 8,03 (d, 1H, ^{3}J*=8,69 Hz*, H-3), 7,73 (dd, 1H, ^{3}J*=8,69 Hz*, ^{4}J*=2,46 Hz*, H-4), 4,55 (s, 2H, CH_2), 3,14 (s, 3H, CH_3), 1,56 (s, 9H, *t*-Bu-2,3,4)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152,3 (C=O), 147,0 (C-3), 139,2 (C-6), 127,6 (C-2), 112,4 (C-4, C-5), 81,4 (*t*-Bu-1), 43,0 (CH_2), 31,5 (CH_3), 28,3 (*t*-Bu-2,3,4)

tert-butyl [5-(furan-2-ylméthyl)pyridin-2-yl]carbamate (34)



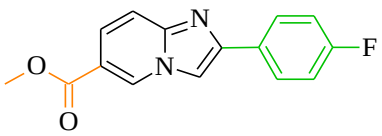
Dans un tube scellé sous azote, introduire **33** (300 mg, 1,04 mmol, 1 éq), le carbonate de sodium (220 mg, 2,07 mmol, 2 éq), l'acide fur-2-ylboronique (139 mg, 1,25 mmol 1,2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0,021 mmol, 2 mol%) puis le DME (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant 4h. Refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2) puis (silice, CH_2Cl_2).

Solide beige
MM : 274,32 g/mol
T_f : 126,5°C
Rendement : 36%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (s.l., 1H, NH), 8,25 (d, 1H, ^4J*=2,18 Hz*, H-6), 7,96 (d, 1H, ^3J*=8,69 Hz*, H-3), 7,56 (dd, 1H, ^3J*=8,69 Hz*, ^4J*=2,18 Hz*, H-4), 7,32 (dd, 1H, ^3J*=1,89 Hz*, ^4J*=0,76 Hz*, Fur-5), 6,29 (dd, 1H, ^3J*=3,21 Hz*, ^4J*=1,89 Hz*, Fur-4), 5,98 (dd, 1H, ^3J*=3,21 Hz*, ^4J*=0,76 Hz*, Fur-3), 3,90 (s, 2H, CH_2), 1,54 (s, 9H, *t*-Bu-2,3,4)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153,6 (C=O), 152,8 (C-2), 151,3 (Fur-2), 147,2 (Fur-5), 141,7 (C-6), 138,8 (C-4), 127,7 (C-5), 112,3 (Fur-4), 110,3 (Fur-3), 106,3 (C-3), 80,8 (*t*-Bu-1), 31,0 (CH_2), 28,3 (*t*-Bu-2,3,4)

Méthyl 2-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxylate (37)



Dissoudre la 6-aminopyridine-3-carboxylate de méthyle (1 g, 6,6 mmol, 1 éq) dans l'éthanol (20 mL) puis ajouter la 2-bromo-1-(4-fluorophenyl)éthanone (2,14 g, 9,9 mmol, 1,5 éq). Chauffer à reflux pendant une nuit. Un solide se forme. Evaporer l'éthanol à sec. Ajouter du CH_2Cl_2 et une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à pH basique. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2) ou par rinçage au *n*-hexane puis à l'éther diéthylique.

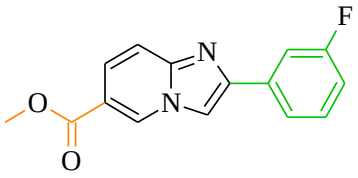
Solide blanc
MM : 270,26 g/mol
T_f : 189,5°C
Rendement : 93%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3127, 1709 (C=O), 1632, 1516

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (d, 1H, ^{4}J*=0,94 Hz*, H-5), 7,93 (dd, 2H, ^{3}J*=9,00 Hz*, ^{3}J*=5,4 Hz*, F-Ph-2,6), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,75-7,69 (m, 1H, H-7), 7,60 (dd, 1H, ^{3}J*=9,60 Hz*, ^{4}J*=0,75* Hz, H-8), 7,14 (t, 2H, ^{3}J*=8,7 Hz*, F-Ph-3,5), 3,96 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165,2 (C=O), 162,9 (d, C_F, $^{1}J_{CF}$*=246,0 Hz*, F-Ph-4), 146,7 (C-8a), 146,1 (C-2), 129,7 (C-8), 129,2 (d, C_F, $^{4}J_{CF}$*=3,0 Hz*, F-Ph-1), 127,9 (d, $2C_F$, $^{3}J_{CF}$*=7,5 Hz*, F-Ph-2,6), 124,5 (C-5), 116,6 (C-7), 116,5 (C-6), 115,8 (d, $2C_F$, $^{2}J_{CF}$*=21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 108,6 (C-3), 52,4 (CH_3)

Méthyl 2-(3-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxylate (38)



Première étape : Préparation de la 2-bromo-1-(3-fluorophényl)éthanone :

Ajouter la 3-fluoroacétophénone (1,8 mL, 14,48 mmol, 1 éq) à de l'éther diéthylique (25 mL). Additionner au goutte à goutte le dibrome (0,9 mL, 17,37 mmol, 1,2 éq). Laisser agiter à TA pendant 4h. Ajouter de l'eau jusqu'à disparition de la fumée blanche puis extraire à l'éther diéthylique. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide.

Deuxième étape :

Ajouter de l'éthanol (25 mL) à la cétone obtenue précédemment (5,0 g, 23,03 mmol, 1,5 éq). Additionner la 6-aminopyridine-3-carboxylate de méthyle (2,33 g, 15,35 mmol, 1 éq). Chauffer à reflux une nuit. Evaporer l'éthanol à sec puis ajouter du CH_2Cl_2 et une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à pH basique. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2).

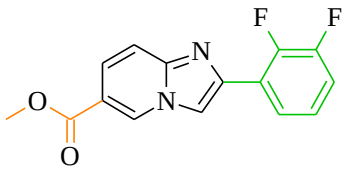
Solide jaune pâle
MM : 270,26 g/mol
T_f : 186,5°C
Rendement : 75%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3077, 1712 (C=O), 1584

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (dd, 1H, ^{4}J*=1,61 Hz*, ^{5}J*=1,04 Hz*, H-5), 7,91 (m, 1H, H-3), 7,77-7,59 (m, 4H, H-7, H-8, F-Ph-2,4), 7,40 (m, 1H, F-Ph-5), 7,05 (m, 1H, F-Ph-6), 3,96 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165,2 (C=O), 163,2 (d, C_F, $^{1}J_{CF}$*=244,8 Hz*, F-Ph-3), 146,4 (d, C_F, $^{4}J_{CF}$*=3,0 Hz*, C-2), 146,1 (C-8a), 135,3 (d, C_F, $^{3}J_{CF}$*=8,3 Hz*, F-Ph-1), 130,3 (d, C_F, $^{2}J_{CF}$*=9,0 Hz*, F-Ph-5), 129,8 (C-8), 124,6 (C-5), 121,7 (d, C_F, $^{4}J_{CF}$*=2,3 Hz*, F-Ph-6), 116,8 (C-3), 116,7 (C-6), 115,2 (d, C_F, $^{2}J_{CF}$*=21,8 Hz*, F-Ph-4), 113,0 (d, C_F, $^{2}J_{CF}$*=22,5 Hz*, F-Ph-2), 109,3 (C-7), 52,5 (CH_3)

Méthyl 2-(2,3-difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxylate (39)



Première étape : Préparation de la 2-bromo-1-(2,3-difluorophényl)éthanone :

Ajouter la 2,3-difluoroacétophénone (1,4 g, 8,97 mmol, 1 éq) à de l'éther diéthylique (25 mL). Additionner au goutte à goutte le dibrome (0,6 mL, 10,76 mmol, 1,2 éq). Laisser agiter à TA pendant 4h. Ajouter de l'eau jusqu'à disparition de la fumée blanche puis extraire à l'éther diéthylique. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide.

Deuxième étape :

Ajouter de l'éthanol (25 mL) à la cétone obtenue précédemment (2,11 g, 8,98 mmol, 1,5 éq). Additionner la 6-aminopyridine-3-carboxylate de méthyle (910 mg, 5,99 mmol, 1 éq). Chauffer à reflux une nuit. Evaporer l'éthanol à sec puis ajouter du CH_2Cl_2 et une solution saturée de carbonate de sodium jusqu'à pH basique. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2).

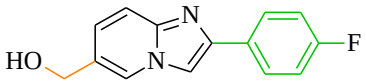
Solide jaune
MM : 288,25 g/mol
T_f : 188,7°C
Rendement : 66%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3044, 1708 (C=O), 1633

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (dd, 1H, ^4J*=1,70 Hz*, ^5J*=0,90 Hz*, H-5), 8,15 (dd, 1H, ^5J*=3,78 Hz*, ^6J*=0,57 Hz*, H-3), 8,09 (m, 1H, F_2-Ph-5), 7,78 (dd, 1H, ^3J*=9,47 Hz*, ^4J*=1,70 Hz*, H-7), 7,64 (ddd, 1H, ^3J*=9,47 Hz*, ^5J*=0,90 Hz*, ^5J*=0,80 Hz*, H-8), 7,25-7,09 (m, 2H, F_2-Ph-4,6), 3,98 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165,1 (C=O), 150,8 (dd, C_F, $^1J_{CF}$*=243,8 Hz*, $^2J_{CF}$*=11,3 Hz*, F_2-Ph-3), 148,5 (dd, C_F, $^1J_{CF}$*=248,6 Hz*, $^2J_{CF}$*=12,4 Hz*, F_2-Ph-2), 145,2 (C-8a), 140,0 (dd, C_F, $^3J_{CF}$*=3,8 Hz*, $^4J_{CF}$*=1,5 Hz*, C-2), 130,0 (C-8), 124,9 (C-5), 124,4 (dd, C_F, $^3J_{CF}$*=7,1 Hz*, $^4J_{CF}$*=4,9 Hz*, F_2-Ph-5), 123,4 (dd, C_F, $^3J_{CF}$*=6,0 Hz*, $^4J_{CF}$*=2,3 Hz*, F_2-Ph-6), 123,1 (d, C_F, $^3J_{CF}$*=9,8 Hz*, F_2-Ph-1), 116,7 (C-7), 116,5 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=17,3 Hz*, F_2-Ph-4), 113,1 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=15,0 Hz*, C-3), 52,5 (CH_3)
C-2 non trouvé.

[2-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]méthanol (40)



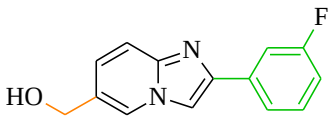
Mettre en suspension **37** (1,76 g, 6,52 mmol, 1 éq) dans le THF (15 mL) puis agiter et mettre sous argon. Refroidir à 0°C puis ajouter au goutte à goutte l'hydrure de diisobutylaluminium à 1,5M (17,4 mL, 26,07 mmol, 4 éq). Laisser revenir à TA et agiter pendant 1h à TA. Hydrolyser (réaction exothermique) et extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2/MeOH (98:2)).

Solide jaune
MM : 242,25 g/mol
T_f : >310°C
Rendement : 91%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H, H-5), 7,92 (dd, 2H, ^3J*=9,00 Hz*, ^3J*=6,00 Hz*, F-Ph-2,6), 7,75 (s, 1H, H-3), 7,54 (d, 1H, ^3J*=9,25 Hz*, H-8), 7,19-7,09 (m, 3H, H-7, F-Ph-3,5), 4,68 (s, 2H, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,8 (d, C_F, $^1J_{CF}$*=245,3 Hz*, F-Ph-4), 136,4 (C-8a), 129,7 (F-Ph-1), 127,6 (d, C_F, $^3J_{CF}$*=8,3 Hz*, F-Ph-2,6), 126,0 (C-2), 125,2 (C-8), 123,2 (C-5), 117,1 (C-7), 115,7 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 111,7 (C-6), 108,0 (C-3), 62,4 (CH_2)

[2-(3-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]méthanol (41)



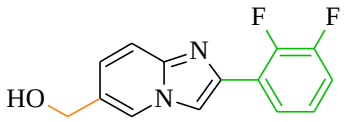
Mettre en suspension **38** (1,76 g, 6,52 mmol, 1 éq) dans le THF (15 mL) puis agiter et mettre sous argon. Refroidir à 0°C puis ajouter au goutte à goutte l'hydrure de diisobutylaluminium à 1,5M (17,4 mL, 26,07 mmol, 4 éq). Laisser revenir à TA et agiter pendant 1h à TA. Hydrolyser (réaction exothermique) et extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2/MeOH (98:2)).

Solide jaune clair brillant
MM : 242,25 g/mol
T_f : 169,2°C
Rendement : 75%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, 1H, ^5J=*0,6 Hz*, H-3), 8,41 (dd, 1H, ^4J=*1,5 Hz*, ^5J=*0,9 Hz*, H-5), 7,84-7,68 (m, 2H, F-Ph-2,6), 7,55 (d, 1H, ^3J=*9,25 Hz*, H-8), 7,47 (td, 1H, ^3J=*7,98 Hz*, ^4J=*6,14 Hz*, F-Ph-5), 7,22 (dd, 1H, ^3J=*9,25 Hz*, ^4J=*1,70 Hz*, H-7), 7,13 (m, 1H, F-Ph-4), 5,40 (t, 1H, ^3J=*5,34 Hz*, OH), 4,52 (d, 2H, ^3J=*5,34 Hz*, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*240,8 Hz*, F-Ph-3), 144,4 (C-8a), 143,1 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,0 Hz*, C-2), 136,6 (d, C_F, $^3J_{CF}$=*8,3 Hz*, F-Ph-1), 130,7 (d, C_F, $^3J_{CF}$=*9,0 Hz*, F-Ph-5), 127,1 (C-6), 125,7 (C-7), 123,6 (C-5), 121,5 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*2,3 Hz*, F-Ph-6), 116,3 (C-8), 114,2 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*21,8 Hz*, F-Ph-4), 111,9 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*22,5 Hz*, F-Ph-2), 110,1 (C-3), 60,4 (CH_2)

[2-(2,3-difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]méthanol (42)



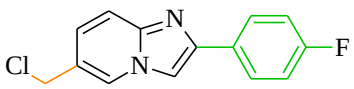
Mettre en suspension **39** (1,19 g, 4,12 mmol, 1 éq) dans le THF (9 mL) puis agiter et mettre sous argon. Refroidir à 0°C puis ajouter au goutte à goutte l'hydrure de diisobutylaluminium à 1,5M (11,0 mL, 16,58 mmol, 4 éq). Laisser revenir à TA et agiter pendant 1h à TA. Hydrolyser (réaction exothermique) et extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2/MeOH (98:2)).

Solide jaune
MM : 260,24 g/mol
T_f : >310°C
Rendement : 70%

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H, H-5), 8,40 (d, 1H, ^5J=*4,15 Hz*, H-3), 8,14-7,97 (m, 1H, F_2-Ph-5), 7,58 (d, 1H, ^3J=*9,25 Hz*, H-8), 7,47-7,16 (m, 3H, H-7, F_2-Ph-4,6), 5,41 (t, 1H, ^3J=*5,53 Hz*, OH), 4,51 (d, 2H, ^3J=*5,53 Hz*, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 150,4 (dd, C_F, $^1J_{CF}$=*218,2 Hz*, $^2J_{CF}$=*12,7 Hz*, F_2-Ph-3), 150,0 (dd, C_F, $^1J_{CF}$=*206,5 Hz*, $^2J_{CF}$=*10,0 Hz*, F_2-Ph-2), 145,7 (C-8a), 143,8 (F_2-Ph-1), 136,8 (dd, C_F, $^3J_{CF}$=*4,9 Hz*, $^4J_{CF}$=*2,6 Hz*, C-2), 127,2 (C-6), 126,2 (C-7), 125,0 (dd, C_F, $^3J_{CF}$=*7,1 Hz*, $^4J_{CF}$=*4,9 Hz*, F_2-Ph-6), 123,9 (C-5), 123,4 (dd, C_F, $^3J_{CF}$=*7,5 Hz*, $^4J_{CF}$=*3,0 Hz*, F_2-Ph-5), 116,3 (C-8), 115,9 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*17,3 Hz*, F_2-Ph-4), 113,0 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*14,3 Hz*, C-3), 60,4 (CH_2)

6-(chlorométhyl)-2-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (43)



Dans un tube scellé sous argon, introduire **40** (315 mg, 1,30 mmol, 1 éq), puis le CH_2Cl_2 anhydre (1,8 mL) et le chlorure de thionyle (0,19 mL, 2,6 mmol, 2 éq). Chauffer à 40°C pendant une nuit. Ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2 et une solution saturée de carbonate de sodium. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2).

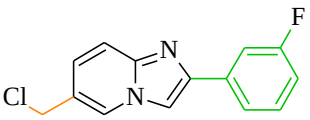
Solide blanc
MM : 260,69 g/mol
T_f : 137,4°C
Rendement : 24%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 2920, 1607, 1552, 1509

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (dd, 1H, ^{4}J*=1,70 Hz*, ^{5}J*=0,76 Hz*, H-5), 7,89 (dd, 2H, ^{3}J*=8,70 Hz*, ^{3}J*=5,25 Hz*, F-Ph-2,6), 7,76 (s, 1H, H-3), 7,61 (d, 1H, ^{3}J*=9,35 Hz*, H-8), 7,21 (dd, 1H, ^{3}J*=9,35 Hz*, ^{4}J*=1,70 Hz*, H-7), 7,11 (t, 2H, ^{3}J*=8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 4,59 (s, 2H, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7 (d, C_F, $^{1}J_{CF}$*=246,0 Hz*, F-Ph-4), 145,4 (C-8a), 144,9 (C-2), 129,5 (d, C_F, $^{4}J_{CF}$*=3,0 Hz*, F-Ph-1), 127,7 (d, C_F, $^{3}J_{CF}$*=7,5 Hz*, F-Ph-2,6), 125,9 (C-8), 124,7 (C-5), 122,8 (C-6), 117,6 (C-7), 115,7 (d, C_F, $^{2}J_{CF}$*=21,0 Hz*, F-Ph-3,5), 108,2 (C-3), 43,5 (CH_2)

6-(chlorométhyl)-2-(3-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (44)



Dans un tube scellé sous argon, introduire **41** (1,44 g, 5,97 mmol, 1 éq), puis le CH_2Cl_2 anhydre (7,2 mL) et le chlorure de thionyle (0,87 mL, 11,93 mmol, 2 éq). Chauffer à 40°C pendant une nuit. Ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2 et une solution saturée de carbonate de sodium. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2).

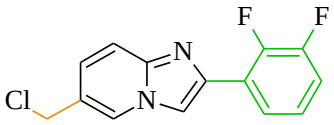
Solide jaune pâle
MM : 260,69 g/mol
T_f : 125,6°C
Rendement : 26%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3036, 1585, 1509

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (m, 1H, H-5), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,76-7,61 (m, 3H, H-8, F-Ph-2,6), 7.40 (td, 1H, ^3J*=7,98 Hz*, ^4J*=5,95 Hz*, F-Ph-5), 7,26 (dd, 1H, ^3J*=9,00 Hz*, ^4J*=3,00 Hz*, H-7), 7,04 (tdd, 1H, ^3J*=8,40 Hz*, ^3J*=8,40 Hz*, ^4J*=2,64 Hz*, ^4J*=0,94 Hz*, F-Ph-4), 4,61 (s, 2H, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163,2 (d, C_F, $^1J_{CF}$*=243,8 Hz*, F-Ph-3), 144,9 (d, C_F, $^4J_{CF}$*=3,0 Hz*, C-2), 144,7 (C-8a), 135,3 (d, C_F, $^3J_{CF}$*=8,3 Hz*, F-Ph-1), 130,3 (d, C_F, $^3J_{CF}$*=8,3 Hz*, F-Ph-5), 126,4 (C-5), 124,8 (C-7), 123,2 (C-6), 121,7 (d, C_F, $^4J_{CF}$*=3,0 Hz*, F-Ph-6), 117,7 (C-8), 115,1 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=21,0 Hz*, F-Ph-4), 112,9 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=21,8 Hz*, F-Ph-2), 109,0 (C-3), 43,4 (CH_2)

6-(chlorométhyl)-2-(2,3-difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (45)



Dans un tube scellé sous argon, introduire **42** (520 mg, 2,00 mmol, 1 éq), puis le CH_2Cl_2 anhydre (2,6 mL) et le chlorure de thionyle (0,58 mL, 8,00 mmol, 2 éq). Chauffer à 40°C pendant une nuit. Ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2 et une solution saturée de carbonate de sodium. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2).

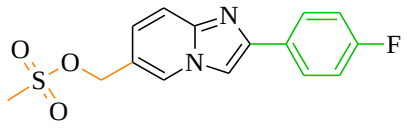
Solide jaune pâle
MM : 278,68 g/mol
T_f : 146,9°C
Rendement : 27%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 2952, 1629, 1485

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21-8,16 (m, 1H, H-5), 8,12-8,01 (m, 2H, H-3, F_2-Ph-5), 7,65 (d, 1H, ^3J=*9,28 Hz*, H-8), 7,25 (dd, 1H, ^3J=*9,28Hz*, ^4J=*1,50 Hz*, H-7), 7,22-7,06 (m, 2H, F_2-Ph-4,6), 4,61 (s, 2H, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152,5 (dd, C_F, $^1J_{CF}$=*243,8 Hz*, $^2J_{CF}$=*12,0 Hz*, F_2-Ph-3), 148,3 (dd, C_F, $^1J_{CF}$=*249,0 Hz*, $^2J_{CF}$=*13,5 Hz*, F_2-Ph-2), 144,1 (C-8a, F_2-Ph-1), 138,8 (dd, C_F, $^3J_{CF}$=*3,8 Hz*, $^4J_{CF}$=*1,5 Hz*, C-2), 126,4 (C-7), 124,9 (C-5), 124,3 0 (dd, C_F, $^3J_{CF}$=*7,1 Hz*, $^4J_{CF}$=*4,9 Hz*, F_2-Ph-6), 123,3 (dd, C_F, $^3J_{CF}$=*6,0 Hz*, $^4J_{CF}$=*3,0 Hz*, F_2-Ph-5), 123,0 (C-6), 117,7 (C-8), 116,2 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*17,3 Hz*, F_2-Ph-4), 112,7 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*15,0 Hz*, C-3), 43,4 (CH_2)

[2-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]méthyl méthanesulfonate (46)



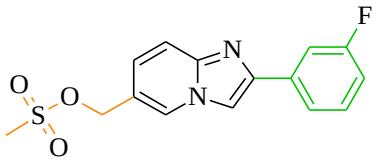
Mettre en suspension **40** (1,17 g, 4,84 mmol, 1 éq) dans le CH_2Cl_2 (16,5 mL), ajouter le chlorure de mésyle (1,12 mL, 14,50 mmol, 3 éq) au goutte à goutte puis la triéthylamine (1,68 mL, 12,10 mmol, 2,5 éq). Agiter 5h à 30°C. Hydrolyser et extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2).

Solide jaune
MM : 320,34 g/mol
T_f : 212,7°C
Rendement : 59%

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H, H-5), 8,67 (s, 1H, H-3), 8,07 (dd, 2H, ^3J=*8,40 Hz*, ^3J=*5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,85 (d, 1H, ^3J=*9,25 Hz*, H-8), 7,72 (d, 1H, ^3J=*9,25 Hz*, H-7), 7,40 (t, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 4,94 (s, 2H, CH_2), 2,08 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 162,6 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*245,3 Hz*, F-Ph-4), 141,4 (C-8a), 138,7 (C-2), 131,1 (F-Ph-1), 131,0 (C-7), 128,3 (d, C_F, $^3J_{CF}$=*8,6 Hz*, F-Ph-2,6), 127,3 (C-5), 125,6 (C-6), 116,2 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 114,2 (C-8), 110,8 (C-3), 42,9 (CH_2), 30,7 (CH_3)

[2-(3-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]méthyl méthanesulfonate (47)



Mettre en suspension **41** (1,17 g, 4,84 mmol, 1 éq) dans le CH_2Cl_2 (16,5 mL), ajouter le chlorure de mésyle (1,12 mL, 14,50 mmol, 3 éq) au goutte à goutte puis la triéthylamine (1,68 mL, 12,10 mmol, 2,5 éq). Agiter 5h à 30°C. Hydrolyser et extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2).

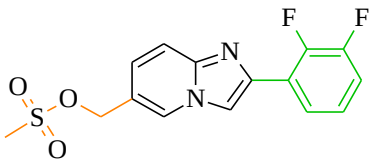
Solide blanc
MM : 320,34 g/mol
T_f : 158,3°C
Rendement : 64%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H, H-5), 8,58 (s, 1H, H-3), 8,13 (d, 1H, ^3J=*9,25 Hz*, H-8), 7,63 (d, 1H, ^3J=*7.93 Hz*, F-Ph-6), 7,58-7,46 (m, 2H, H-7, F-Ph-2), 7,36 (m, 1H, F-Ph-5), 7,03 (td, 1H, *J=8,26 Hz*, *J=1,98 Hz*, F-Ph-4), 4,59 (s, 2H, CH_2), 3,03 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,8 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*246,8 Hz*, F-Ph-3), 139,5 (C-8a), 135,6 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,0 Hz*, C-2), 133,5 (C-7), 131,2 (d, C_F, $^3J_{CF}$=*8,3 Hz*, F-Ph-5), 128,0 (C-6), 127,4 (C-5), 127,1 (d, C_F, $^3J_{CF}$=*8,3 Hz*, F-Ph-1), 122,1 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,0 Hz*, F-Ph-6), 117,6 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*21,8 Hz*, F-Ph-4), 113,3 (C-8), 113,3 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*24,8 Hz*, F-Ph-2), 111,6 (C-3), 41,7 (CH_2), 39,8 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 100 %

[2-(2,3-difluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl]méthyl méthanesulfonate (48)



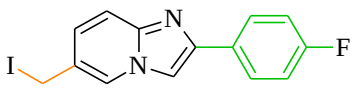
Mettre en suspension **42** (1,11 g, 4,26 mmol, 1 éq) dans le CH_2Cl_2 (14,5 mL), ajouter le chlorure de mésyle (1 mL, 12,78 mmol, 3 éq) au goutte à goutte puis la triéthylamine (1,5 mL, 10,64 mmol, 2,5 éq). Agiter 5h à 30°C. Hydrolyser et extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2).

Solide blanc
MM : 338,33 g/mol
T_f : 148,5°C
Rendement : 55%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (m, 1H, H-5), 8,26 (d, 1H, ^5J=*3,21 Hz*, H-3), 8,21 (d, 1H, ^3J=*9,44 Hz*, H-8), 8,08 (m, 1H, F_2-Ph-5), 7,58 (dd, 1H, ^3J=*9,44 Hz*, ^4J=*1,70 Hz*, H-7), 7,35-7,15 (m, 2H, F_2-Ph-4,6), 4,68 (s, 2H, CH_2), 2,89 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150,9 (dd, C_F, $^1J_{CF}$=*217,5 Hz*, $^2J_{CF}$=*14,9 Hz*, F_2-Ph-3), 148,0 (dd, C_F, $^1J_{CF}$=*225,0 Hz*, $^2J_{CF}$=*16,7 Hz*, F_2-Ph-2), 141,3 (C-8a), 135,6 (C-2), 133,6 (d, C_F, $^3J_{CF}$=*4,1 Hz*, F_2-Ph-1), 131,3 (C-7), 126,5 (C-6), 126,0 (C-5), 125,3 (dd, C_F, $^3J_{CF}$=*6,9 Hz*, $^4J_{CF}$=*4,6 Hz*, F_2-Ph-6), 123,4 (dd, C_F, $^3J_{CF}$=*3,5 Hz*, $^4J_{CF}$=*1,1 Hz*, F_2-Ph-5), 118,3 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*16,7 Hz*, F_2-Ph-4), 115,5 (C-8), 113,3 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*15,5 Hz*, C-3), 42,3 (CH_2), 39,6 (CH_3)

2-(4-fluorophényl)-6-(iodométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (49)



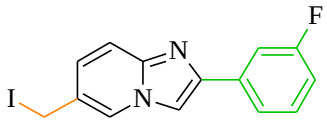
Dans un ballon, introduire **46** (484 mg, 1,51 mmol, 1 éq) dans l'acétone (31 mL) puis ajouter l'iodure de sodium (680 mg, 4,53 mmol, 3 éq). Chauffer à reflux pendant 4h. Laisser revenir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide jaune
MM : 352,15 g/mol
T_f : >310°C
Rendement : 65%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, 1H, ^4J*=0,90 Hz*, H-5), 7,90 (dd, 2H, ^3J*=8,88 Hz*, ^3J*=5,48 Hz*, F-Ph-2,6), 7,76 (s, 1H, H-3), 7,60 (d, 1H, ^3J*=9,30 Hz*, H-8), 7,20 (dd, 1H, ^3J*=9,30 Hz*, ^4J*=1,79 Hz*, H-7), 7.13 (t, 2H, ^3J*=8,69 Hz*, F-Ph-3,5), 4.44 (s, 2H, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,8 (d, C_F, $^1J_{CF}$*=245,9 Hz*, F-Ph-4), 145,7 (C-2), 129,5 (d, C_F, $^4J_{CF}$*=2,9 Hz*, F-Ph-1), 127,7 (d, C_F, $^3J_{CF}$*=8,0 Hz*, F-Ph-2,6), 126,9 (C-8), 124,6 (C-6), 123,6 (C-5), 117,7 (C-7), 115,7 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=21,8 Hz*, F-Ph-3,5), 108,0 (C-3), 1,7 (CH_2)
C-8a non trouvé.

2-(3-fluorophényl)-6-(iodométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (50)



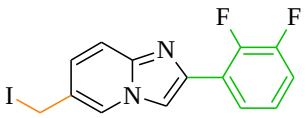
Dans un ballon, introduire **47** (100 mg, 0,31 mmol, 1 éq) dans l'acétone (6 mL) puis ajouter l'iodure de sodium (140 mg, 0,94 mmol, 3 éq). Chauffer à reflux pendant 4h. Laisser revenir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide jaune pâle
T_f : >310°C
Rendement : 88%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (m, 1H, H-5), 7,85-7,80 (d, 1H, ^5J*=0,6 Hz*, H-3), 7,76-7,60 (m, 3H, H-8, F-Ph-2,6), 7,41 (td, 1H, ^3J*=7,98 Hz*, ^4J*=5,95 Hz*, F-Ph-5), 7,23 (dd, 1H, ^3J*=9,25 Hz*, ^4J*=1,89 Hz*, H-7), 7,09-6,99 (m, 1H, F-Ph-4), 4,45 (s, 2H, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163,2 (d, C_F, $^1J_{CF}$*=244,1 Hz*, F-Ph-3), 145,0 (d, C_F, $^4J_{CF}$*=2,9 Hz*, C-2), 144,5 (C-8a), 130,3 (d, C_F, $^3J_{CF}$*=8,0 Hz*, F-Ph-5), 130,0 (F-Ph-1), 127,4 (C-7), 125,0 (C-6), 123,6 (C-5), 121,7 (d, C_F, $^4J_{CF}$*=2,9 Hz*, F-Ph-6), 117,7 (C-8), 115,1 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=21,2 Hz*, F-Ph-4), 112,9 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=23,0 Hz*, F-Ph-2), 108,8 (C-3), 1,4 (CH_2)

2-(2,3-difluorophényl)-6-(iodométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (51)



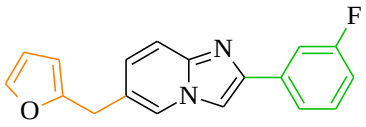
Dans un ballon, introduire **48** (500 mg, 1,48 mmol, 1 éq) dans l'acétone (27 mL) puis ajouter l'iodure de sodium (666 mg, 4,44 mmol, 3 éq). Chauffer à reflux pendant 4h. Laisser revenir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide jaune
MM : 370,14 g/mol
T_f : >310°C
Rendement : 68%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (dd, 1H, ^4J*=1,80 Hz*, ^5J*=1,00 Hz*, H-5), 8,10 (m, 1H, F_2-Ph-5), 8,04 (dd, 1H, ^3J*=3.8 Hz*, ^4J*=0.8 Hz*, H-3), 7,68 (d, 1H, ^3J*=9,50 Hz*, H-8), 7,32–7,10 (m, 3H, H-7, F_2-Ph-4,6), 4,46 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143,7 (C-8a), 138,7 (C-2), 133,3 (F_2-Ph-1) 127,7 (C-7), 125,0 (C-5), 124,4 (dd, C_F, $^3J_{CF}$*=6,8 Hz*, $^4J_{CF}$*=4,7 Hz*, F_2-Ph-6), 123,7 (C-6), 123,4 (t, C_F, $^4J_{CF}$*=2,9 Hz*, F_2-Ph-5), 117,6 (C-8), 116,4 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=17,3 Hz*, F_2-Ph-4), 112,5 (d, C_F, $^3J_{CF}$*=14,9 Hz*, C-3), 1,3 (CH_2)
F_2-Ph-2, F_2-Ph-3 non trouvés.

2-(3-fluorophényl)-6-(furan-2-ylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (52)



Dans un tube scellé, introduire **50** (100 mg, 0,29 mmol, 1 éq), le carbonate de sodium (61,5 mg, 0,59 mmol, 2 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0,015 mmol, 5 mol%), l'acide fur-2-ylboronique (32,4 mg, 0,29 mmol, 1 éq), le diméthoxyéthane (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant 4h. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide blanc
MM : 292,31 g/mol
T_f : 126,8°C
Rendement : 66%

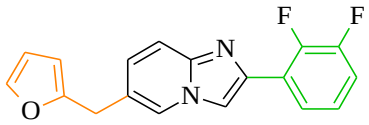
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3035, 1611, 1585, 1481

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H, H-5), 7,78 (s, 1H, H-3), 7,74-7,60 (m, 2H, F-Ph-2,6), 7,57 (d, 1H, ^3J=*9,25 Hz*, H-8), 7,43-7,32 (m, 2H, F-Ph-5, Fur-3), 7,10 (dd, 1H, ^3J=*9,25 Hz*, ^4J=*1,70 Hz*, H-7), 7,00 (m, 1H, F-Ph-4), 6,34 (dd, 1H, ^3J=*3,21 Hz*, ^3J=*1,89 Hz*, Fur-4), 6,10 (m, 1H, Fur-5), 3,94 (s, 2H, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163,2 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*243,6 Hz*, F-Ph-3), 152,6 (C-8a), 144,7 (Fur-3), 144,4 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*2,9 Hz*, C-2), 142,0 (Fur-2), 135,9 (d, C_F, $^3J_{CF}$=*8,1 Hz*, F-Ph-1), 130,2 (d, C_F, $^3J_{CF}$=*8,1 Hz*, F-Ph-5), 127,1 (C-7), 123,9 (C-5), 123,3 (C-6), 121,5 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*2,9 Hz*, F-Ph-6), 117,1 (C-8), 114,6 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*21,3 Hz*, F-Ph-4), 112,7 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*22,4 Hz*, F-Ph-2), 110,4 (Fur-4), 108,6 (C-3), 106,9 (Fur-5), 31,2 (CH_2)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 90,72 %

2-(2,3-difluorophényl)-6-(furan-2-ylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (53)



Dans un tube scellé, introduire **51** (100 mg, 0,27 mmol, 1 éq), le carbonate de sodium (60 mg, 0,54 mmol, 2 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,015 mmol, 5 mol%), l'acide fur-2-ylboronique (31 mg, 0,27 mmol, 1 éq), le diméthoxyéthane (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant 4h. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2/MeOH (99:1)).

Solide blanc
MM : 310,30 g/mol
T_f : 124,8°C
Rendement : 45%

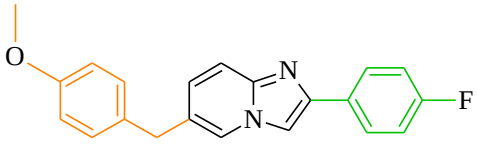
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3077, 1628, 1484

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (m, 1H, F_2-Ph-5), 8,06-7,97 (m, 2H, H-3, H-5), 7,71 (d, 1H, ^3J*=9,25 Hz*, H-8), 7,38 (dd, 1H, ^3J*=1,70 Hz*, ^4J*=0,76 Hz*, Fur-3), 7,25-7,08 (m, 3H, H-7, F_2-Ph-4,6), 6,35 (dd, 1H, ^3J*=3,02 Hz*, ^3J*=1,89 Hz*, Fur-4), 6,14 (dd, 1H, ^3J*=3,21 Hz*, ^4J*=0,76 Hz*, Fur-5), 3,99 (s, 2H, CH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152,3 (C-8a), 150,9 (dd, C_F, $^1J_{CF}$*=247,5 Hz*, $^2J_{CF}$*=12,0 Hz*, F_2-Ph-3), 148,3 (dd, C_F, $^1J_{CF}$*=255,0 Hz*, $^2J_{CF}$*=13,5 Hz*, F_2-Ph-2), 143,6 (Fur-3), 142,1 (Fur-2), 137,4 (F_2-Ph-1), 128,2 (C-8), 124,4 (dd, C_F, $^3J_{CF}$*=6,9 Hz*, $^4J_{CF}$*=4,6 Hz*, F_2-Ph-6), 124,2 (C-5), 124,0 (C-6), 123,4 (dd, C_F, $^3J_{CF}$*=5,7 Hz*, $^4J_{CF}$*=2,9 Hz*, F_2-Ph-5), 116,8 (C-7), 116,3 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=16,7 Hz*, F_2-Ph-4), 112,4 (d, C_F, $^2J_{CF}$*=14,9 Hz*, C-3), 110,5 (Fur-4), 107,1 (Fur-5), 31,2 (CH_2)
C-2 non trouvé.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 96,31 %

2-(4-fluorophényl)-6-(4-méthoxybenzyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (54)



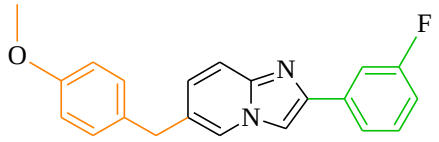
Dans un tube scellé, introduire **49** (100 mg, 0,28 mmol, 1 éq), le carbonate de sodium (60 mg, 0,54 mmol, 2 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,015 mmol, 5 mol%), l'acide fur-2-ylboronique (43 mg, 0,28 mmol, 1 éq), le diméthoxyéthane (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant 4h. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2/MeOH (99:1)).

Solide blanc
MM : 332,37 g/mol
T_f : 132,1°C
Rendement : 34%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (dd, 2H, ^3J=*8,88 Hz*, ^4J=*5,48 Hz*, F-Ph-2,6), 7,85 (s, 1H, H-5), 7,74 (s, 1H, H-3), 7,63 (d, 1H, ^3J=*9,25 Hz*, H-8), 7,19-7,06 (m, 5H, H-7, F-Ph-3,5, CH_3O-Ph-3,5), 6,89 (d, 2H, ^3J=*8,69 Hz*, CH_3O-Ph-2,6), 3,92 (s, 2H, CH_2), 3,81 (s, 3H, CH_3O)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,8 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*245,9 Hz*, F-Ph-4), 158,5 (CH_3O-Ph-4), 144,2 (C-8a), 143,8 (C-2), 132,7 (F-Ph-1), 130,9 (C-6), 129,9 (CH_3O-Ph-2,6), 128,2 (C-7), 127,7 (d, C_F, $^3J_{CF}$=*8,0 Hz*, F-Ph-2,6), 127,2 (CH_3O-Ph-1), 123,8 (C-5), 116,6 (C-8), 115,8 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*21,3 Hz*, F-Ph-3,5), 114,2 (CH_3O-Ph-3,5), 107,9 (C-3), 55,3 (CH_3O), 37,6 (CH_2)

2-(3-fluorophényl)-6-(4-méthoxybenzyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine



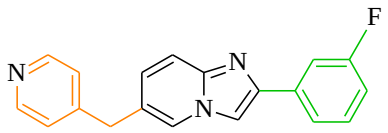
Dans un tube scellé, introduire **50** (100 mg, 0,28 mmol, 1 éq), le carbonate de sodium (60 mg, 0,54 mmol, 2 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,015 mmol, 5 mol%), l'acide fur-2-ylboronique (43 mg, 0,28 mmol, 1 éq), le diméthoxyéthane (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant 4h. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, CH_2Cl_2/MeOH (99:1)).

Solide jaune
MM : 332,37 g/mol
T_f : 169°C
Rendement : 23%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H, H-5), 7,79 (s, 1H, H-3), 7,74 (d, 1H, ^3J=*7,74 Hz*, H-8), 7,65 (m, 2H, F-Ph-2,6), 7,39 (m, 1H, F-Ph-5), 7,20-7,09 (m, 3H, H-7, CH_3O-Ph-3,5), 7,04 (m, 1H, F-Ph-4), 6,89 (d, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, CH_3O-Ph-2,6), 3,93 (s, 2H, CH_2), 3,81 (s, 3H, CH_3O)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163,2 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*243,3 Hz*, F-Ph-3), 158,5 (CH_3O-Ph-4), 144,0 (C-2), 130,8 (C-6), 130,4 (d, C_F, $^3J_{CF}$=*8,3 Hz*, F-Ph-5), 129,9 (CH_3O-Ph-3,5), 128,6 (C-7), 127,5 (CH_3O-Ph-1), 123,9 (C-5), 121,7 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*2,2 Hz*, F-Ph-6), 116,7 (C-8), 115,1 (d, C_F, ^2J=*20,8 Hz*, F-Ph-4), 114,2 (CH_3O-Ph-2,6), 112,9 (d, C_F, $^2J_{CF}$=*23,0 Hz*, F-Ph-2), 108,6 (C-3), 55,3 (CH_3O), 37,7 (CH_2)
C-8a et F-Ph-1 non trouvés.

2-(3-fluorophényl)-6-(pyridin-4-ylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

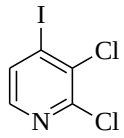


Dans un tube scellé, introduire **50** (100 mg, 0,28 mmol, 1 éq), le carbonate de sodium (60 mg, 0,54 mmol, 2 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,015 mmol, 5 mol%), l'acide pyridin-4-ylboronique (35 mg, 0,28 mmol, 1 éq), le diméthoxyéthane (2 mL) et l'eau (1 mL). Chauffer à 100°C pendant 4h. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, CH_2Cl_2/MeOH (99:1)).

Solide blanc
MM : 332,37 g/mol
T_f : 148,3°C
Rendement : 13%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (m, 2H, Pyr-2,6), 7,96 (dd, 1H, ^4J=*1,61 Hz*, ^5J=*0,85 Hz*, H-5), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,74 (m, 1H, F-Ph-4), 7,70-7,62 (m, 2H, H-8, F-Ph-2), 7,40 (m, 1H, F-Ph-5), 7,18 (d, 2H, ^3J=*5,10 Hz*, Pyr-3,5), 7,10-7,00 (m, 2H, H-7, F-Ph-6), 3,99 (s, 2H, CH_2)

2,3-dichloro-4-iodopyridine (57)



Refroidir une solution de *n*-butyllithium (27,6 mL, 69 mmol, 2,5M dans l'hexane) dans l'éther diéthylique anhydre (153 mL) à -78°C, ajouter la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (11,64 mL, 69 mmol) au goutte à goutte. Agiter à -78°C pendant 10 min et additionner au goutte à goutte une solution de 2,3-dichloropydirine (10 g, 67,57 mmol) dans le THF anhydre (75 mL). Agiter -78°C pendant 30 min et ajouter une solution de I_2 (25,38 g, 100 mmol) dans le THF anhydre (75 mL). Laisser revenir à TA toute la nuit et ajouter une solution saturée de thiosulfate de sodium. Extraire à l'EtOAc. Laver la phase organique avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

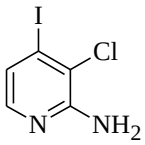
Solide crème
MM : 273,89 g/mol
T_f : 110,1°C
Rendement : 67%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3427, 1541, 1347

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, 1H, ^{3}J*=5,10 Hz*, H-6), 7,73 (d, 1H, ^{3}J*=5,10 Hz*, H-5)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148,5 (C-2), 146,6 (C-6), 135,4 (C-3), 134,0 (C-5), 111,2 (C-4)

2-amino-3-chloro-4-iodopyridine (58)



Chauffer en bombe de Parr à 129°C une suspension de **57** (4 g, 14,71 mmol) dans l'ammoniac aqueux (28%) (75 mL) pendant 16h. Laisser refroidir à TA et ajouter du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

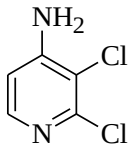
Solide blanc
MM : 254,46 g/mol
T_f : 110°C
Rendement : 38%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3454, 3267, 3142, 1615

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, 1H, ^3J*=5,30 Hz*, H-6), 7,08 (d, 1H, ^3J*=5,30 Hz*, H-5), 5,32 (s, 2H, NH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154,6 (C-2), 145,6 (C-6), 124,7 (C-5), 119,4 (C-3), 109,8 (C-4)

4-amino-2,3-dichloropyridine (59)



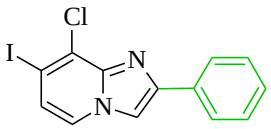
Solide blanc
MM : 163,00 g/mol
T_f : 153,5°C
Rendement : 24%

IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3461, 3297, 3114, 1641

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, 1H, *^{3}J=5,60 Hz*, H-6), 6,56 (d, 1H, *^{3}J=5,60 Hz*, H-5), 4,81 (s, 2H, NH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151,0 (C-2), 149,5 (C-4), 146,4 (C-6), 109,0 (C-5), 113,7 (C-3)

8-chloro-7-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine (60)



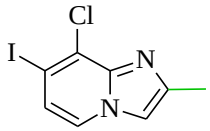
Dissoudre **58** (1 g, 3,94 mmol, 1 éq) dans l'éthanol (10 mL), ajouter la bromoacétophénone (1,56 g, 7,87 mmol, 2 éq). Chauffer à 65°C pendant une nuit. Laisser revenir à TA puis évaporer à sec la réaction. Reprendre le solide dans le CH_2Cl_2 et basifier avec une solution saturée de carbonate de sodium. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu par chromatographie flash (silice, cyclohexane/ EtOAc (7:3)).

Solide crème
MM : 354,57 g/mol
T_f : 101,3°C
Rendement : 93%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (dd, 2H, ^3J*=8,25 Hz*, ^4J*=1,35 Hz*, Ph-2,6), 7,88 (s, 1H, H-3), 7,80 (d, 1H, ^3J*=7,00 Hz*, H-5), 7,44 (m, 2H, Ph-3,5), 7,35 (m, 1H, Ph-4), 7,12 (d, 1H, ^3J*=7,00 Hz*, H-6)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 146,8 (C-8), 143,0 (C-2), 132,8 (Ph-1), 128,7 (Ph-3,5), 128,5 (C-6), 126,4 (Ph-2,6), 123,9 (Ph-4), 121,7 (C-5), 110,0 (C-3), 92,1 (C-7)
C-8a non trouvé.

8-chloro-7-iodo-2-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (61)



Dissoudre **58** (1 g, 3,94 mmol, 1 éq) dans de l'éthanol (5 mL), ajouter la chloroacétone (1,46 g, 15,75 mmol, 4 éq). Chauffer à 65°C pendant une nuit. Laisser revenir à TA et évaporer à sec. Reprendre le solide dans le CH_2Cl_2 et basifier le milieu avec une solution saturée de carbonate de sodium. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (silice, cyclohexane/ EtOAc (7:3)).

Solide rose
MM : 292,60 g/mol
T_f : 136,1°C
Rendement : quantitatif

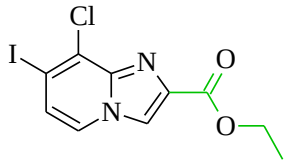
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3500, 3225, 1734, 1670

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, 1H, ^3J=*6,90 Hz*, H-5), 7,38 (d, 1H, ^4J=*0,60 Hz*, H-3), 7,07 (d, 1H, ^3J=*6,90 Hz*, H-6), 2,50 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 144,6 (C-8), 131,9 (C-8a), 127,5 (C-2), 123,6 (C-6), 121,1(C-5), 111,6 (C-3), 91,5 (C-7), 14,4 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 98,69%

Éthyl 8-chloro-7-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (62)



Dissoudre **58** (1 g, 3,94 mmol, 1 éq) dans le DME (18 mL), ajouter le bromoéthylpyruvate (1,16 g, 5,91 mmol, 1,5 éq). Agiter à TA toute la nuit. Evaporer à sec et ajouter de l'éthanol (18 mL). Chauffer à 78°C pendant 2h. Laisser refroidir à TA et évaporer à sec. Reprendre le solide dans le CH_2Cl_2 et basifier avec une solution saturée de carbonate de sodium. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Laver le solide obtenu à l'éther diéthylique et au *n*-hexane.

Solide crème
MM : 350,54 g/mol
T_f : 248,8°C
Rendement : 97%

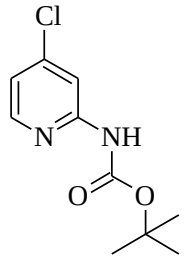
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3145, 3066, 1730 (C=O), 1613

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1H, H-3), 8,33 (d, 1H, ^{3}J*=6,90 Hz*, H-5), 7,41 (d, 1H, ^{3}J*=6,90 Hz*, H-6), 4,32 (q, 2H, ^{3}J*=7,20 Hz*, CH_2), 1,32 (t, 3H, ^{3}J*=7,20 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,6 (C=O), 142,3 (C-8), 136,1 (C-2), 127,1 (C-6), 123,0 (C-5), 120,8 (C-3), 97,4 (C-7), 61,0 (CH_2), 14,7 (CH_3)
C-8a non trouvé.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 99,55 %

tert-butyl (4-chloropyridin-2-yl)carbamate (63)



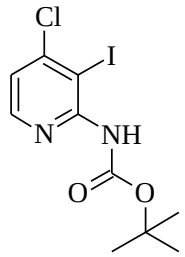
Dissoudre la 2-amino-4-chloropyridine (3 g, 23,34 mmol, 1 éq) dans du *tert*-butanol (43 mL) et ajouter le dicarbonate de di-tert-butyle (5,6 g, 25,67 mmol, 1,1 éq). Agiter à 30 °C pendant une nuit. Filtrer le solide obtenu sur fritté, le laver au *n*-hexane et à l'éther diéthylique.

Solide blanc
MM : 228,68 g/mol
T_f : 150,2°C
Rendement : 77%

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s.l., 1H, NH), 8,22 (d, 1H, ^{3}J=5,39 Hz, H-6), 7,88 (d, 1H, ^{3}J=1,89 Hz, H-3), 7,14 (dd, 1H, ^{3}J=5,39 Hz, ^{4}J=1,89 Hz, H-5), 1,47 (s, 9H, *t*-Bu-2,3,4)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 153,7 (C=O), 152,7 (C-2), 149,3 (C-4), 143,8 (C-6), 118,3 (C-5), 111,7 (C-3), 80,2 (*t*-Bu-1), 28,0 (*t*-Bu-2,3,4)

tert-butyl (4-chloro-3-iodopyridin-2-yl)carbamate (64)



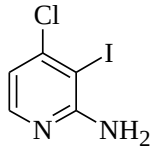
Dissoudre **63** (9 g, 39,5 mmol, 1 éq) dans du THF anhydre (250 mL), ajouter le TMEDA (14,4 mL) sous atmosphère inerte d'azote et refroidir à -70°C. Additionner le *n*-butyllithium à 2,5 M dans l'hexane (39,6 mL, 98 mmol, 2,5 éq) au goutte à goutte pendant 30 min. Agiter à -70 °C pendant 1h et ajouter au goutte à goutte une solution de I_2 (50 g, 198 mmol) dans le THF anhydre (30 mL) à -70°C. A la fin de l'ajout, agiter la réaction à -70°C pendant 30 min et laisser revenir à TA. Ajouter une solution saturée d'hydrogénosulfite et agiter pendant 30 min. Extraire à l'EtOAc. Laver la phase organique avec de la saumure, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le produit obtenu par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide blanc
MM : 354,57 g/mol
T_f : 183,1°C
Rendement : 75%

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (s, 1H, NH), 8,30 (d, 1H, ^3J*=5,10 Hz*, H-6), 7,47 (d, 1H, ^3J*=5,10 Hz*, H-5), 1,45 (s, 9H, *t*-Bu-2,3,4)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 154,9 (C=O), 152,6 (C-2), 149,0 (C-4), 148,4 (C-6), 122,0 (C-5), 99,2 (C-3), 79,4 (*t*-Bu-1), 28,1 (*t*-Bu-2,3,4)

4-chloro-3-iodopyridin-2-amine (65)



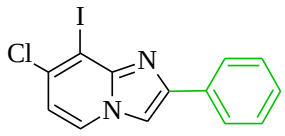
Chauffer une suspension de **64** (6 g, 23,5 mmol, 1 éq) dans l'acide bromhydrique à 48% (12 mL) à 100°C pendant 10 min pour obtenir une solution limpide. Refroidir la réaction, ajouter de la glace et basifier avec une solution de soude à 10 M. Filtrer le précipité sur fritté et le laver avec de l'eau.

Solide crème
MM : 254,46 g/mol
T_f : 111,4°C
Rendement : 97%

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, 1H, ^{3}J*=5,20 Hz*, H-6), 6,72 (d, 1H, ^{3}J*=5,20 Hz*, H-5), 6,44 (s.l., 2H, NH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 161,0 (C-2), 148,4 (C-6), 147,7 (C-4), 113,0 (C-5), 81,4 (C-3)

7-chloro-8-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine (66)



Dissoudre **65** (1 g, 3,94 mmol, 1 éq) dans l'éthanol (10 mL), ajouter la bromoacétophénone (1,56 g, 7,87 mmol, 2 éq). Chauffer à 65°C pendant une nuit. Laisser refroidir à TA et évaporer à sec. Reprendre le solide dans le CH_2Cl_2 et basifier avec une solution saturée de carbonate de sodium. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/ EtOAc (7:3)).

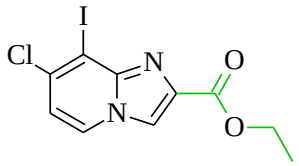
Solide crème
MM : 354,57 g/mol
T_f : 197,2°C
Rendement : 72 %

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03-7,94 (m, 4H, Ph-2,6, H-3, H-5), 7,44 (m, 2H, Ph-3,5), 7,36 (m, 1H, Ph-4), 6,84 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-6)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 145,5 (C-8a), 145,2 (C-8), 135,1 (Ph-1), 133,1 (C-2), 128,8 (Ph-3,5), 128,1 (C-6), 127,2 (Ph-4), 125,7 (Ph-2,6), 113,1 (C-5), 111,5 (C-3), 88,6 (C-7)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 99,69 %

Éthyl-7-chloro-8-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (67)



Dissoudre **65** (1 g, 3,94 mmol, 1 éq) dans le DME (18 mL), ajouter le bromoéthylpyruvate (1,16 g, 5,91 mmol, 1,5 éq). Agiter à TA pendant une nuit. Evaporer à sec et ajouter de l'éthanol (18 mL). Chauffer à 78°C pendant 2h. Laisser refroidir à TA et évaporer à sec. Reprendre le solide dans le CH_2Cl_2 et basifier le milieu avec une solution saturée de carbonate de sodium. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Laver le solide obtenu à l'éther diéthylique puis au *n*-hexane.

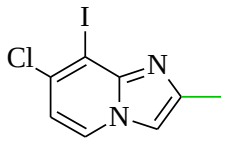
Solide crème
MM : 350,54 g/mol
T_f : 208,5°C
Rendement : 71%

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H, H-3), 8,55 (d, 1H, ^3J=*7,28 Hz*, H-5), 7,16 (d, 1H, ^3J=*7,28 Hz*, H-6), 4,33 (q, 2H, ^3J=*7,04 Hz*, CH_2), 1,32 (t, 3H, ^3J=*7,04 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 162,2 (C=O), 145,4 (C-8), 137,0 (C-8a), 136,2 (C-2), 127,9 (C-6), 120,4 (C-5), 114,5 (C-3), 89,9 (C-7), 60,5 (CH_2), 14,3 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 97,97 %

7-chloro-8-iodo-2-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (68)



Dissoudre **65** (1 g, 3,94 mmol, 1 éq) dans de l'éthanol (5 mL), ajouter la chloroacétone (1,46 g, 15,75 mmol, 4 éq). Chauffer à 65°C pendant 42h. Laisser revenir à TA et évaporer à sec. Reprendre le solide dans le CH_2Cl_2 et basifier le milieu avec une solution saturée de carbonate de sodium. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (silice, cyclohexane/ EtOAc (6:4)).

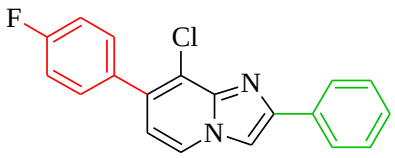
Solide pourpre
MM : 292,50 g/mol
T_f : °C
Rendement : 69%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, 1H, ^3J*=6,99 Hz*, H-5), 7,47 (d, 1H, ^4J*=0,85 Hz*, H-3), 6,78 (d, 1H, ^3J*=6,99 Hz*, H-6), 2,45 (d, 3H, ^4J*=0,85 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145,3 (C-8a), 144,6 (C-2), 135,8 (C-8), 124,9 (C-5), 113,0 (C-6), 111,7 (C-3), 86,9 (C-7), 14,3 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 95,57 %

8-chloro-7-(4-fluorophényl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine (69)



Mettre en suspension **60** (500 mg, 1,41 mmol, 1 éq) dans le THF (2,7 mL) et l'eau (0,3 mL) dans un tube scellé, ajouter l'acide 4-fluorophénylboronique (277 mg, 1,98 mmol, 1,4 éq), le carbonate de sodium (449 mg, 4,24 mmol, 3 éq) et le $PdCl_2$(dppf) (58 mg, 0,07 mmol, 5 mol%). Chauffer à 75°C pendant 1h30, ajouter de l'acide boronique (99 mg, 0,71 mmol, 0,5 éq) et un peu de $PdCl_2$(dppf). Chauffer à 75°C pendant une nuit. Laisser revenir à TA et ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2).

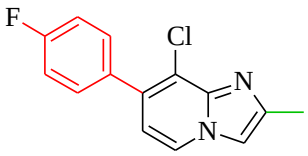
Solide blanc
MM : 322,76 g/mol
T_f : 211,2°C
Rendement : 90%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, 1H, ^3J=*6,90 Hz*, H-5), 8,02 (m, 2H, Ph-2,6), 7,92 (s, 1H, H-3), 7,52 (dd, 2H, ^3J=*8,85 Hz*, ^3J=*5,25 Hz*, F-Ph-2,6), 7,45 (m, 2H, Ph-3,5), 7,37 (m, 1H, Ph-4), 7,18 (t, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 6,80 (d, 1H, ^3J=*6,90 Hz*, H-6)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,6 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*246,9 Hz*, F-Ph-4), 147,1 (C-8), 134,6 (C-8a), 133,2 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,5 Hz*, F-Ph-1), 133,1 (Ph-1), 131,1 (d, 2C_F, $^3J_{CF}$=*8,2 Hz*, F-Ph-2,6), 128,7 (Ph-3,5), 128,3 (Ph-4), 126,4 (Ph-2,6), 123,4 (C-5), 115,5 (d, 2C_F, $^2J_{CF}$=*21,6 Hz*, F-Ph-3,5), 114,8 (C-3), 109,4 (C-7)
C-2 et C-6 non trouvés.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 95,13%

8-chloro-7-(4-fluorophényl)-2-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (70)



Mettre en suspension **61** (500 mg, 1,71 mmol, 1 éq) dans le THF (2,7 mL) et l'eau (0,3 mL) dans un tube scellé, ajouter l'acide 4-fluorophénylboronique (335 mg, 2,40 mmol, 1,4 éq), le carbonate de sodium (545 mg, 5,14 mmol, 3 éq) et le $PdCl_2$(dppf) (70 mg, 0,09 mmol, 5 mol%). Chauffer à 75°C pendant 1h30, ajouter de l'acide boronique (120 mg, 0,85 mmol, 0,5 éq) et un peu de catalyseur $PdCl_2$(dppf). Chauffer à 75°C pendant une nuit. Laisser revenir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2).

Solide rose
MM : 260,69 g/mol
T_f : 163,8°C
Rendement : 89%

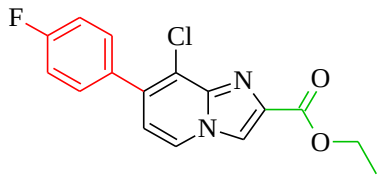
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3144, 3049, 2917, 1598

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, 1H, ^{3}J*=6,90 Hz*, H-5), 7,52 (dd, 2H, ^{3}J*=8,70 Hz*, ^{3}J*=5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,46 (d, 1H, ^{4}J*=0,90 Hz*, H-3), 7,19 (t, 2H, ^{3}J*=8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 6,81 (d, 1H, ^{3}J*=6,90 Hz*, H-6), 2,56 (d, 3H, ^{4}J*=0,90 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7 (d, C_F, $^{1}J_{CF}$ *= 247,2 Hz*, F-Ph-4), 144,0 (C-8), 133,0 (C-8a), 131,1 (d, 2 C_F, $^{3}J_{CF}$ *= 8,3 Hz*, F-Ph-2,6), 123,3 (F-Ph-1), 115,5 (d, 2 C_F, $^{2}J_{CF}$ *= 21,7 Hz*, F-Ph-3,5), 114,7(C-6), 111,1 (C-3), 14,13 (CH_3)
C-2, C-5 et C-7 non trouvés.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 98,78%

Éthyl-8-chloro-7-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (71)



Mettre en suspension **62** (500 mg, 1,43 mmol, 1 éq) dans le THF (2,7 mL) et l'eau (0,3 mL) dans un tube scellé, ajouter l'acide 4-fluorophénylboronique (280 mg, 1,99 mmol, 1,4 éq), le carbonate de sodium (454 mg, 4,38 mmol, 3 éq) et le $PdCl_2$(dppf) (58 mg, 0,07 mmol, 5 mol%). Chauffer à 75°C pendant 1h30, ajouter de l'acide boronique (100 mg, 0,71 mmol, 0,5 éq) et un peu de $PdCl_2$(dppf). Chauffer à 75°C pendant une nuit. Laisser refroidir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (alumine, CH_2Cl_2).

Solide blanc
$C_{16}H_{12}ClFN_2O_2$
T_f : 199,5°C
Rendement : 87%

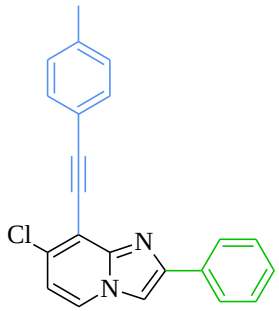
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3087, 2977, 1717 (C=O), 1603

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H, H-3), 8,15 (d, 1H, ^3J=*7,20 Hz*, H-5), 7,50 (dd, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, ^3J=*5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,17 (t, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 6,90 (d, 1H, ^3J=*7,20 Hz*, H-6), 4,46 (q, 2H, ^3J=*7,20 Hz*, CH_2), 1,42 (t, 3H, ^3J=*7,20 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*247,5 Hz*, F-Ph-4), 162,7 (C=O), 143,1 (C-8), 137,7 (C-8a), 136,0 (C-2), 132,6 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,5 Hz*, F-Ph-1), 131,1 (d, 2 C_F, $^3J_{CF}$=*8,2 Hz*, F-Ph-2,6), 124,1 (C-6), 121,5 (C-5), 118,3 (C-3), 116,4 (C-7), 115,5 (d, 2 C_F, $^2J_{CF}$=*21,6 Hz*, F-Ph-3,5), 61,3 (CH_2), 14,3 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 100 %

7-chloro-8-[(4-méthylphényl)éthynyl]-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine (72)



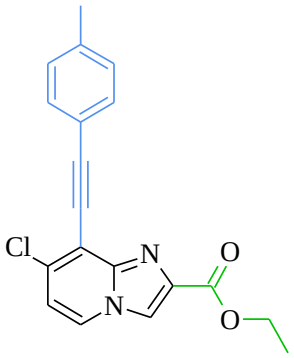
Dans un tube micro-onde, introduire **66** (250 mg, 0,71 mmol, 1 éq) dans le DMF (6 mL), ajouter dans l'ordre la triéthylamine (0,5 mL, 3,53 mmol, 5 éq), le PCy_3HBF_4 (78 mg, 0,21 mmol, 0,3 éq), le *p*-tolylacétylène (107 mg, 0,92 mmol, 1,3 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (81 mg, 0,07 mmol, 0,1 éq) et l'iodure de cuivre (25 mg, 0,13 mmol). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 90°C. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et de l'EtOAc. Extraire à l'EtOAc, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide jaune
MM : 342,82 g/mol
T_f : 118,4°C
Rendement : 60%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05-7,96 (m, 3H, H-5, Ph-2,6), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,62 (d, 2H, ^3J*=8,03 Hz*, CH_3-Ph-2,6), 7,44 (m, 2H, Ph-3,5), 7,34 (m, 1H, Ph-4), 7,20 (d, 2H, ^3J*=8,03 Hz*, CH_3-Ph-3,5), 6,85 (d, 1H, ^3J*=7,37 Hz*, H-6), 2,39 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 146,9 (C-8, C-8a), 139,3 (Ph-1), 133,1 (C-2), 132,1 (CH_3-Ph-2,6), 129,1 (CH_3-Ph-3,5), 128,9 (CH_3-Ph-4), 128,6 (Ph-3,5), 128,3 (C-6), 126,3 (Ph-2,6), 126,2 (Ph-4), 124,5 (CH_3-Ph-1), 119,6 (CC-1), 115,8 (C-5) 114,2 (C-3), 108,9 (C-7), 81,4 (CC-2), 21,6 (CH_3)

Ethyl 7-chloro-8-[(4-méthylphényl)éthynyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (73)



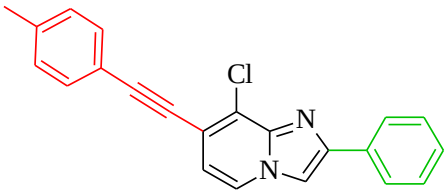
Dans un tube micro-onde, introduire **67** (250 mg, 0,71 mmol, 1 éq) dans le DMF (6 mL), ajouter dans l'ordre la triéthylamine (0,5 mL, 3,53 mmol, 5 éq), le PCy_3HBF_4 (78 mg, 0,21 mmol, 0,3 éq), le *p*-tolylacétylène (107 mg, 0,92 mmol, 1,3 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (81 mg, 0,07 mmol, 0,1 éq) et l'iodure de cuivre (25 mg, 0,13 mmol). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 90°C. Laisser refroidir à TA, ajouter de l'eau et de l'EtOAc. Extraire à l'EtOAc, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide jaune
MM : 338,79 g/mol
T_f : 175,1°C
Rendement : 50%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H, H-3), 8,10 (d, 1H, ^3J*=7,18 Hz*, H-5), 7,55 (d, 2H, ^3J*=8,03 Hz*, CH_3-Ph-2,6), 7,17 (d, 2H, ^3J*=8,03 Hz*, CH_3-Ph-3,5), 6,95 (d, 1H, ^3J*=7,18 Hz*, H-6), 4,44 (q, 2H, ^3J*=7,13 Hz*, CH_2), 2,37 (s, 3H, CH_3), 1,42 (t, 3H, ^3J*=7,13 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7 (C=O), 144,8 (C-8), 139,5 (C-8a), 137,6 (CH_3-Ph-4), 135,0 (C-2), 132,0 (CH_3-Ph-3,5), 129,0 (CH_3-Ph-2,6), 125,2 (C-6), 119,2 (CH_3-Ph-1), 118,0 (C-5), 115,9 (C-3), 113,8 (CC-1), 102,8 (C-7), 80,9 (CC-2), 61,3 (CH_2), 21,6 (CH_3), 14,3 (CH_3)

8-chloro-7-[(4-méthylphényl)éthynyl]-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine (74)



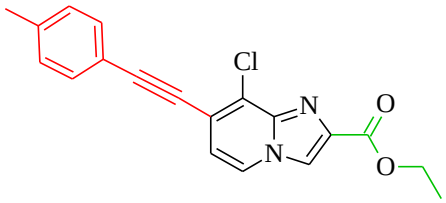
Dans un tube micro-onde, introduire **60** (500 mg, 1,41 mmol, 1 éq) dans le DMF (6 mL), ajouter dans l'ordre la triéthylamine (1 mL, 7,06 mmol, 5 éq), le PCy_3HBF_4 (156 mg, 0,42 mmol, 0,3 éq), le *p*-tolylacétylène (213 mg, 1,84 mmol, 1,3 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (163 mg, 0,14 mmol, 0,1 éq) et l'iodure de cuivre (50 mg, 0,26 mmol). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 90°C. Laisser refroidir à TA et ajouter de l'eau et de l'EtOAc . Extraire à l'EtOAc, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne de chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide jaune
MM : 342,82 g/mol
T_f : 176,5°C
Rendement : 71 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04-7,95 (m, 3H, Ph-2,6, H-5), 7,88 (s, 1H, H-3), 7,55-7,40 (m, 4H, Ph-3,5, CH_3-Ph-2,6), 7,35 (m, 1H, Ph-4), 7,20 (d, 2H, ^3J*=7,93 Hz*, CH_3-Ph-3,5), 6,90 (d, 1H, ^3J*=6,80 Hz*, H-6), 2,39 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 147,4 (C-8), 139,4 (Ph-1), 132,9 (C-2), 131,7 (CH_3-Ph-2,6), 129,2 (CH_3-Ph-3,5), 128,7 (Ph-3,5), 128,6 (CH_3-Ph-4), 128,4 (C-6), 126,4 (Ph-2,6), 123,2 (Ph-4), 119,3 (CH_3-Ph-1), 118,6 (CC-1), 115,0 (C-5), 110,2 (C-3), 98,1 (C-7), 84,6 (CC-2), 21,6 (CH_3)
C-8a non trouvé.

Éthyl-8-chloro-7-[(4-méthylphényl)éthynyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (75)



Dans un tube micro-onde, introduire **62** (500 mg, 1,43 mmol, 1 éq) dans le DMF (6 mL), ajouter dans l'ordre la triéthylamine (1 mL, 7,14 mmol, 5 éq), le PCy_3HBF_4 (158 mg, 0,43 mmol, 0,3 éq), le *p*-tolylacétylène (215 mg, 1,86 mmol, 1,3 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (165 mg, 0,14 mmol, 0,1 éq) et l'iodure de cuivre (50 mg, 0,26 mmol). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 90°C. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et de l'EtOAc. Extraire à l'EtOAc, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

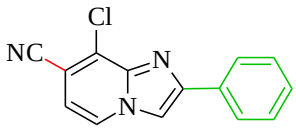
Solide jaune
MM : 338,79 g/mol
T_f : 211°C
Rendement : 77%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H, H-3), 8,04 (d, 1H, ^3J*=6,00 Hz*, H-5), 7,49 (d, 2H, ^3J*=9,00 Hz*, CH_3-Ph-2,6), 7,19 (d, 2H, ^3J*=9,00 Hz*, CH_3-Ph-3,5), 6,97 (d, 2H, ^3J*=6,00 Hz*, H-6), 4,46 (q, 2H, ^3J*=7,50 Hz*, CH_2), 2,39 (s, 3H, CH_3), 1,43 (t, 3H, ^3J*=7,50* Hz, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,5 (C=O), 142,7 (C-8), 139,8 (C-2), 137,7 (CH_3-Ph-4), 131,8 (CH_3-Ph-2,6), 129,3 (CH_3-Ph-3,5), 126,0 (C-6), 124,0 (C-5), 120,6 (C-3), 119,0 (CH_3-Ph-1), 116,5 (CC-1), 99,5 (C-7), 84,0 (CC-2), 61,4 (CH_2), 21,6 (CH_3), 14,3 (CH_3)
C-8a non trouvé.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 96,48 %

8-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-7-carbonitrile (76)



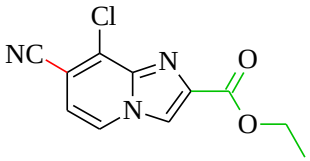
Dans un tube micro-onde, introduire **60** (400 mg, 1,13 mmol, 1 éq) dans le DMF (793 µL) et ajouter le CuCN (132 mg, 1,47 mmol, 1,3 éq). Faire le vide puis mettre le tube sous atmosphère inerte d'azote. Chauffer au micro-onde pendant 15 min à 200°C. Ajouter une solution d'ammoniac aqueux à 10% et laver la phase organique avec cette solution. Sécher la phase organique sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2).

Solide blanc
MM : 253,69 g/mol
T_f : 200,4°C
Rendement : 72%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H, H-3), 8,67 (d, 1H, ^3J*=7,00 Hz*, H-5), 8,01 (m, 2H, Ph-2,6), 7,48 (m, 2H, Ph-3,5), 7,43-7,35 (m, 1H, Ph-4), 7,30 (d, 1H, ^3J*=7,00 Hz*, H-6)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 147,4 (C-8), 140,7 (C-8a), 132,4 (C-2), 128,9 (Ph-3,5), 128,8 (Ph-4), 127,0 (Ph-1), 126,7 (C-6), 125,9 (Ph-2,6), 115,6 (CN), 113,6 (C-5), 112,6 (C-3), 106,2 (C-7)

Éthyl-8-chloro-7-cyanoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (77)



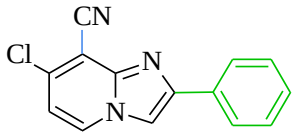
Dans un tube micro-onde, introduire **62** (400 mg, 1,14 mmol, 1 éq) dans le DMF (793 µL) et ajouter le CuCN (133 mg, 1,49 mmol, 1,3 éq). Faire le vide puis mettre le tube sous atmosphère inerte d'azote. Chauffer au micro-onde pendant 15 min à 200°C. Ajouter une solution d'ammoniac aqueux à 10% et laver la phase organique avec cette solution. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu par colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2).

Solide blanc
MM : 249,65 g/mol
T_f : 228,8°C
Rendement : 63%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35(s, 1H, H-3), 8,20 (d, 1H, ^3J*=6,00 Hz*, H-5), 7,05 (d, 1H, ^3J*=6,00 Hz*, H-6), 4,50 (q, 2H, ^3J*= 7,50 Hz*, CH_2), 1,45 (t, 3H, ^3J*=7,50 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161,9 (C=O), 141,3 (C-8), 139,8 (C-2), 131,4 (C-8a), 125,3 (C-6), 120,0 (C-5), 114,4 (CN), 114,0 (C-3), 109,3 (C-7), 61,8 (CH_2), 14,3 (CH_3)

7-chloro-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-8-carbonitrile (78)



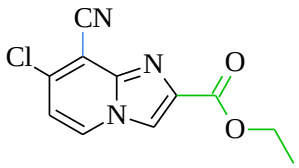
Dans un tube micro-onde, introduire **66** (300 mg, 0,85 mmol, 1 éq) dans le DMF (607 µL), ajouter le CuCN (99 mg, 1,10 mmol, 1,3 éq). Faire le vide puis mettre le tube sous atmosphère inerte d'azote. Chauffer au micro-onde pendant 15 min à 150°C. Ajouter une solution d'ammoniac aqueux à 10% et laver la phase organique avec cette solution. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2).

Solide blanc
MM : 253,69 g/mol
T_f : 197,3°C
Rendement : 69%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, 1H, ^3J=*7,18 Hz*, H-5), 7,98 (m, 2H, Ph-2,6), 7,91 (s, 1H, H-3), 7,45 (m, 2H, Ph-3,5), 7,37 (m, 1H, Ph-4), 6,90 (d, 1H, ^3J=*7,18 Hz*, H-6)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148,4 (C-8), 143,3 (C-8a), 137,3 (Ph-1), 132,2 (C-2), 129,0 (C-6), 128,8 (Ph-3,4,5), 126,4 (Ph-2,6), 113,5 (C-5), 112,6 (CN), 109,3 (C-3), 102,0 (C-7)

Éthyl-7-chloro-8-cyanoimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (79)



Dans un tube micro-onde, introduire **67** (500 mg, 1,43 mmol, 1 éq) dans le DMF (1 mL) puis ajouter le CuCN (166 mg, 1,86 mmol, 1,3 éq). Faire le vide puis mettre le tube sous atmosphère inerte d'azote. Chauffer au micro-onde pendant 15 min à 150°C. Ajouter une solution d'ammoniac aqueux à 10% et laver la phase organique avec cette solution. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le produit obtenu sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2).

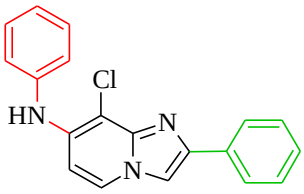
Solide blanc
MM : 249,65 g/mol
T_f : 226,9°C
Rendement : 46%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34-8,23 (m, 2H, H-5, H-3), 7,06 (d, 1H, ^3J*=7,37 Hz*, H-6), 4,48 (q, 2H, ^3J*=7,12 Hz*, CH_2), 1,45 (t, 3H, ^3J*=7,12 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,1 (C=O), 139,8 (C-8), 139,2 (C-2), 129,6 (C-6), 118,4 (C-5), 115,3 (C-3), 111,7 (C-7), 61,8 (CH_2), 14,3 (CH_3)
C-8a et CN non trouvés.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 95,49 %

8-chloro-*N*,2-diphénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-7-amine (80)



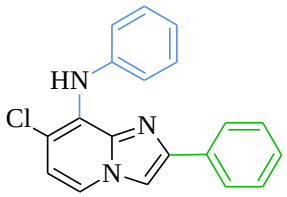
Dissoudre **60** (100 mg, 0,28 mmol, 1 éq) dans le DME (3 mL) sous atmosphère inerte d'azote, ajouter ensuite dans l'ordre le BINAP (53 mg, 0,085 mmol, 0,3 éq) et le *tert*-butylate de sodium (81 mg, 0,85 mmol, 3 éq) puis le $Pd(PPh_3)_4$ (33 mg, 0,03 mmol, 0,1 éq) et l'iodure de cuivre (10 mg, 0,053 mmol, 0,2 éq) et enfin l'aniline (77 µL, 0,85 mmol, 3 éq). Chauffer au micro-onde à 85°C pendant 45 min. Laisser refroidir à TA et ajouter de l'eau et de l'EtOAc. Extraire à l'EtOAc, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier le solide obtenu par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide blanc
MM : 319,79 g/mol
T_f : 169,9°C
Rendement : 48%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (m, 2H, Ph-2,6), 7,82 (d, 1H, ^3J=*7,37 Hz*, H-5), 7,67 (s, 1H, H-3), 7,47-7,28 (m, 5H, Ph-3,4,5, Ph-NH-3,5), 7,21-7,09 (m, 3H, Ph-NH-2,4,6), 6,75 (d, 1H, ^3J=*7,37 Hz*, H-6), 6,42 (s, 1H, NH)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 139,7 (C-8), 138,2 (C-2), 133,4 (Ph-NH-1), 129,7 (Ph-NH-3,5), 128,6 (Ph-3,5), 128,1 (Ph-4), 126,2 (Ph-2,6), 124,5 (C-5), 124,3 (Ph-NH-4), 121,9 (Ph-NH-2,6), 120,1 (C-7), 108,3 (C-3), 104,3 (C-6)
Ph-1 et C-8a non trouvés.

7-chloro-*N*,2-diphénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine (81)



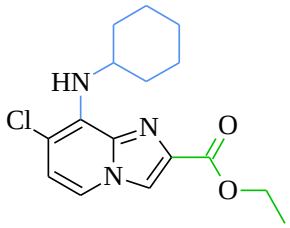
Dissoudre **66** (100 mg, 0,28 mmol, 1 éq) dans le DME (3 mL) sous atmosphère inerte d'azote, ajouter dans l'ordre le BINAP (53 mg, 0,085 mmol, 0,3 éq) et le *tert*-butylate de sodium (81 mg, 0,85 mmol, 3 éq) puis le $Pd(PPh_3)_4$ (33 mg, 0,03 mmol, 0,1 éq) et l'iodure de cuivre (10 mg, 0,053 mmol, 0,2 éq) et enfin l'aniline (77 µL, 0,85 mmol, 3 éq). Chauffer au micro-onde à 85°C pendant 45 min. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et de l'EtOAc. Extraire au EtOAc, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide blanc
MM : 319,79 g/mol
T_f : 167,3°C
Rendement : 51%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (m, 2H, Ph-2,6), 7,82 (s, 1H, H-3), 7,76 (d, 1H, ^{3}J*=7,18 Hz*, H-5), 7,42 (m, 2H, Ph-3,5), 7,38-7,28 (m, 3H, Ph-4, Ph-NH-3,5), 7,06-6,93 (m, 4H, Ph-NH-2,4,6, NH), 6,79 (d, 1H, ^{3}J*=7,18 Hz*, H-6)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145,3 (Ph-NH-1), 142,2 (C-8a), 141,6 (C-2), 133,2 (C-8), 128,7 (Ph-3,5), 128,6 (Ph-NH-3,5), 128,1 (Ph-4), 127,3 (Ph-1), 126,0 (Ph-2,6), 121,9 (Ph-NH-4), 119,4 (C-7), 119,2 (Ph-NH-2,6), 119,0 (C-5), 115,7 (C-6), 109,3 (C-3)

Éthyl-7-chloro-8-(cyclohexylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (82)



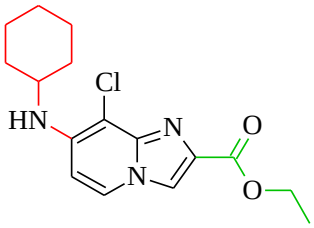
Dans un tube micro-onde, introduire **66** (100 mg, 0,29 mmol, 1 éq) dans le dioxane (3 mL), ajouter dans l'ordre le Pd_2dba_3 (11 mg, 0,01 mmol, 0,04 éq), le Xantphos (20 mg, 0,03 mmol, 0,12 éq), le K_2CO_3 (591 mg, 4,29 mmol, 15 éq) et la cyclohexylamine (0,42 mL, 3,71 mmol, 13 éq). Chauffer au micro-onde à 150°C pendant 2h. Laisser revenir à TA et ajouter de l'eau et de l'EtOAc. Extraire à l'EtOAc, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide marron
MM : 321,80 g/mol
T_f : 90,5°C
Rendement : 66%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H, H-3), 7,49 (d, 1H, ^3J=*7,18 Hz*, H-5), 6,77 (d, 1H, ^3J=*7,18 Hz*, H-6), 4,43 (q, 2H, ^3J=*7,05 Hz*, CH_2), 2,05 (m, 2H, CyHex-2), 1,77 (m, 2H, CyHex-6), 1,63 (m, 2H, NH, CyHex-1), 1,48-1,08 (m, 9H, CH_3, CyHex-3,4,5)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,0 (C=O), 157,0 (C-8), 144,9 (C-8a), 133,7 (C-2), 126,7 (C-7), 118,5 (C-6), 117,8 (C-5), 114,7 (C-3), 61,3 (CH_2), 53,2 (CyHex-1), 34,5 (CyHex-2,6), 25,6 (CyHex-4), 24,9 (CyHex-3,5), 14,3 (CH_3)

Éthyl-8-chloro-7-(cyclohexylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (83)



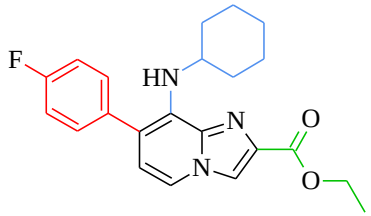
Dans un tube micro-onde, introduire **62** (100 mg, 0,29 mmol, 1 éq) dans le dioxane (3 mL), ajouter dans l'ordre le Pd_2dba_3 (11 mg, 0,01 mmol, 0,04 éq), le Xantphos (20 mg, 0,03 mmol, 0,12 éq), le carbonate de potassium (591 mg, 4,29 mmol, 15 éq) et la cyclohexylamine (0,42 mL, 3,71 mmol, 13 éq). Chauffer au micro-onde à 150°C pendant 1h15. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'EtOAc et de l'eau. Extraire à l'EtOAc, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide marron
MM : 321,80 g/mol
T_f : 176,1°C
Rendement : 40%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (s, 1H, H-3), 7,90 (d, 1H, ^3J=*7,55 Hz*, H-5), 6,56 (d, 1H, ^3J=*7,55 Hz*, H-6), 4,57 (m, 1H, NH), 4,41 (q, 2H, ^3J=*7,05 Hz*, CH_2), 3,37 (m, 1H, CyHex-1), 2,02 (m, 2H, CyHex-2), 1,80 (m, 2H, CyHex-6), 1,66 (m, 1H, CyHex-1), 1,43-1,21 (m, 9H, CH_3, CyHex-3,4,5)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163,3 (C=O), 144,7 (C-8a), 141,3 (C-8), 136,6 (C-2), 124,8 (C-6), 116,5 (C-5), 104,2 (C-3), 99,6 (C-7), 60,9 (CH_2), 51,8 (CyHex-1), 33,6 (CyHex-2,6), 25,4 (CyHex-4), 24,6 (CyHex-3,5), 14,4 (CH_3)

Ethyl 8-(cyclohexylamino)-7-(4-fluorophényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (85)

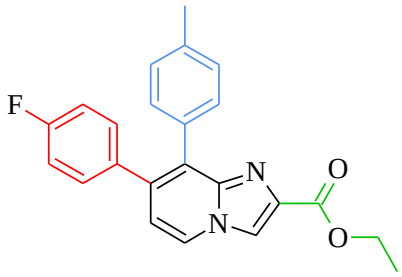


Dans un tube scellé sous atmosphère inerte, introduire **71** (100 mg, 0,31 mmol, 1 éq), le *rac*-BINAP (58 mg , 0,1 mmol, 0,3 éq), le carbonate de césium (202 mg , 0,62 mmol, 2 éq), le $Pd(OAc)_2$ (14 mg , 0,06 mmol, 0,2 éq) et la cyclohexylamine (0,2 mL , 1,71 mmol, 5,5 éq). Chauffer à 100°C pendant 18h. Laisser refroidir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau, extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Huile marron
MM : 381,44 g/mol
Rendement : 24%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1 H, H-3), 7,57 (d, 1H, ^3J*=6,90 Hz*, H-5), 7,43 (dd, 2H, ^3J*=8,78 Hz*, ^3J*=5.38 Hz*, F-Ph-2,6), 7,12 (t, 2H, ^3J*=8,78 Hz*, F-Ph-3,5), 6,63 (d, 1H, ^3J*=6,90 Hz*, H-6), 4,44 (q, 2H ^3J*=7,13 Hz*, CH_2), 2,94–2,79 (m, 1H, NH), 1,79-1,66 (m, 3H, CyHex), 1,43 (t, 3H, ^3J*=7,13 Hz*, CH_3), 1,15-0,76 (m, 8H, CyHex)

Ethyl-7-(4-fluorophényl)-8-(4-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (88)



Dans un tube micro-onde, introduire **71** (100 mg, 0,31 mmol, 1 éq) dans le dioxane (0,5 mL) et l'éthanol (0,3 mL), ajouter l'acide 4-tolylboronique (60 mg, 0,44 mmol, 1,4 éq), le carbonate de potassium (88 mg, 0,63 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg, 0,031 mmol, 0,1 éq). Chauffer au micro-onde pendant 15 min à 150°C. Laisser refroidir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau, extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2).

Solide blanc
MM : 374,41 g/mol
T_f : 241,2°C
Rendement : 95%

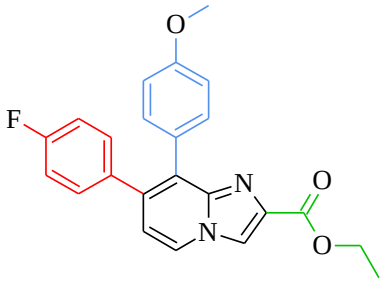
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3144, 2920, 1720 (C=O), 1511

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (s, 1H, H-3), 8,19 (d, 1H, ^3J*=7,20 Hz*, H-5), 7,22 (d, 2H, ^3J*= 7,95 Hz*, CH_3-Ph-2,6), 7,12 (dd, 2H, ^3J*=8,70 Hz*, ^3J*=5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,03 (d, 2H, ^3J*=7,95 Hz*, CH_3-Ph-3,5), 6,95-6,89 (m, 3H, F-Ph-3,5, H-6), 4,39 (q, 2H, ^3J*=7,20 Hz*, CH_2), 2,30 (s, 3H, CH_3), 1,38 (t, 3H, ^3J*=7,20 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163,1 (C=O), 161,9 (d, C_F, $^1J_{CF}$ *= 246,0 Hz*, F-Ph-4), 145,3 (C-8), 137,6 (C-8a), 137,2 (CH_3-Ph-4), 135,9 (C-2), 135,2 (C_F, $^4J_{CF}$ *= 3,4 Hz*, F-Ph-1), 131,3 (d, 2 C_F, $^3J_{CF}$ *= 8,1 Hz*, F-Ph-2,6), 131,0 (CH_3-Ph-3,5), 129,3 (CH_3-Ph-1), 128,7 (CH_3-Ph-2,6), 124,5 (C-5), 117,3 (C-3), 117,2 (C-7), 115,2 (d, 2 C_F, $^2J_{CF}$ *= 21,4 Hz*, F-Ph-3,5), 61,0 (CH_2), 21,2 (CH_3), 14,3 (CH_3)
C-6 non trouvé.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 94,73 %

Ethyl-7-(4-fluorophényl)-8-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (89)



Dans un tube micro-onde, introduire **71** (100 mg, 0,31 mmol, 1 éq) dans le dioxane (0,5 mL) et l'éthanol (0,3 mL), ajouter l'acide 4-méthoxyphénylboronique (96 mg, 0,63 mmol, 2 éq), le carbonate de potassium (88 mg, 0,63 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg, 0,031 mmol, 0,1 éq). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 150°C. Laisser refroidir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau, extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2).

Solide blanc
MM : 390,41 g/mol
T_f : 199°C
Rendement : 76%

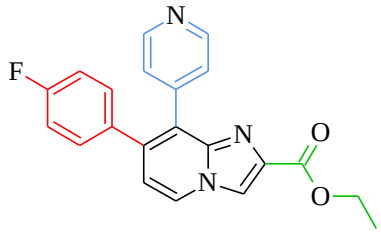
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3150, 2988, 1721 (C=O), 1609, 1510

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (s, 1H, H-3), 8,20 (d, 1H, ^3J=*7,20 Hz*, H-5), 7,28 (d, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, CH_3O-Ph-2,6), 7,12 (dd, 2H, ,^3J=*8,70 Hz*, ^3J=*5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 6,96-6,91 (m, 3H, H-6, F-Ph-3,5), 6,78 (d, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, CH_3O-Ph-3,5), 4,40 (q, 2H, ^3J=*7,20 Hz*, CH_2), 3,78 (s, 3H, CH_3O), 1,39 (t, 3H, ^3J=*7,20 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,6 (C=O), 161,9 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*246,3 Hz*, F-Ph-4), 159,1 (CH_3O-Ph-4), 144,9 (C-8), 136,6 (C-8a), 136,3 (C-2), 134,7 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,4 Hz*, F-Ph-1), 132,3 (CH_3O-Ph-2,6), 131,2 (d, 2 C_F, $^3J_{CF}$=*8,1 Hz*, F-Ph-2,6), 128,3 (C-6), 125,9 (CH_3O-Ph-1), 124,9 (C-5), 117,5 (C-3), 117,4 (C-7), 115,2 (d, 2 C_F, $^2J_{CF}$=*21,4 Hz*, F-Ph-3,5), 113,3 (CH_3O-Ph-3,5), 61,1 (CH_2), 55,2 (CH_3O), 14,3 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 97,94%

Ethyl 7-(4-fluorophényl)-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (90)



Dans un tube micro-onde, introduire **71** (100 mg, 0,31 mmol, 1 éq) dans le dioxane (0,5 mL) et l'éthanol (0,3 mL), ajouter l'acide pyridin-4-ylboronique (60 mg, 0,44 mmol, 1,4 éq), le carbonate de potassium (88 mg, 0,63 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg, 0,031 mmol, 0,1 éq). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 150°C. Laisser refroidir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau, extraire au CH_2Cl_2. Sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2).

Solide blanc
MM : 361,37 g/mol
T_f : 207,3°C
Rendement : 9%

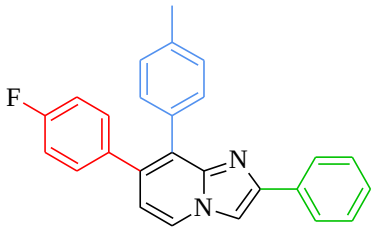
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3150, 2987, 1720 (C=O), 1598, 1511

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, 2H, ^3J*=5,40 Hz*, Pyr-2,6), 8,23 (s, 1H, H-3), 8,24 (d, 1H, ^3J*=7,20 Hz*, H-5), 7,36 (dd, 2H, ^3J*=4,65 Hz*, ^4J*=1,50 Hz*, Pyr-3,5), 7,12 (dd, 2H, ^3J*=9,00 Hz*, ^3J*=5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,00-6,93 (m, 3H, F-Ph-3,5, H-6), 4,40 (q, 2H, ^3J*=7,20 Hz*, CH_2), 1,39 (t, 3H, ^3J*=7,20 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,9 (C=O), 162,4 (d, C_F, $^1J_{CF}$*=247,7 Hz*, F-Ph-4), 148,3 (Pyr-2,6), 148,2 (Pyr-4), 144,1 (C-8), 137,8 (C-8a), 137,0 (C-2), 133,9 (d, C_F, $^4J_{CF}$*=3,3 Hz*, F-Ph-1), 131,3 (d, $2C_F$, $^3J_{CF}$*=8,2 Hz*, F-Ph-2,6), 126,5 (C-6), 126,0 (Pyr-3,5), 125,8 (C-5), 117,5 (C-3), 117,0 (C-7), 115,7 (d, $2C_F$, $^2J_{CF}$*=21,6 Hz*, F-Ph-3,5), 61,2 (CH_2), 14,3 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 92,86 %

7-(4-fluorophényl)-8-(4-méthylphényl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine (91)



Premier mode opératoire :

Dans un tube micro-onde, introduire **69** (100 mg, 0,31 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide 4-tolylboronique (84 mg, 0,62 mmol, 2 éq), le carbonate de sodium (66 mg, 0,62 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (18 mg, 0,016 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 120°C. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2).

Deuxième mode opératoire :

Dans un tube micro-onde, introduire **60** (100 mg, 0,28 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide 4-fluorophénylboronique (40 mg, 0,28 mmol, 1 éq), le carbonate de sodium (90 mg, 0,85 mmol, 3 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,014 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 95°C. Ajouter l'acide *p*-tolylboronique (54 mg, 0,40 mmol, 1,4 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,014 mmol, 5mol%). Irradier au micro-onde pendant 30 min à 120°C. Laisser revenir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (99:1).

Solide blanc
MM : 378,44 g/mol
T_f : 222°C
Rendement : 90%

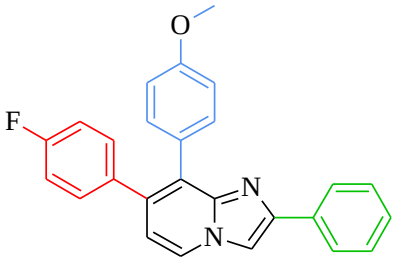
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3123, 3029, 1599, 1509

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, 1H, ^3J*=6,90 Hz*, H-5), 7,95 (m, 2H, Ph-2,6), 7,91 (s, 1H, H-3), 7,42-7,28 (m, 5H, CH_3-Ph-2,6, Ph-3,4,5), 7,17-7,11 (m, 4H, F-Ph-2,6, CH_3-Ph-3,5), 6,94 (t, 2H, ^3J*=8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 6,85 (d, 1H, ^3J*=6,90 Hz*, H-6), 2,36 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161,8 (d, C_F, $^1J_{CF}$*=245,3 Hz*, F-Ph-4), 146,3 (C-8), 145,4 (CH_3-Ph-4), 137,3 (CH_3-Ph-1), 135,9 (d, C_F, $^4J_{CF}$*=3,2 Hz*, F-Ph-1), 134,6 (C-8a), 133,7 (Ph-1), 131,7 (C-2), 131,4 (d, 2 C_F, $^3J_{CF}$*=8,0 Hz*, F-Ph-2,6), 131,3 (CH_3-Ph-3,5), 128,6 (CH_3-Ph-2,6), 128,5 (Ph-3,5), 127,8 (Ph-4), 126,3 (Ph-2,6), 123,9 (C-5), 115,7 (C-6), 115,1 (d, 2 C_F, $^2J_{CF}$*=21,4 Hz*, F-Ph-3,5), 108,3 (C-3), 21,3 (CH_3)
C-7 non trouvé.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 92,08 %

7-(4-fluorophényl)-8-(4-méthoxyphényl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine (92)



Dans un tube micro-onde, introduire **69** (100 mg, 0,31 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide 4-méthoxyphénylboronique (94 mg, 0,62 mmol, 2 éq), le carbonate de sodium (66 mg, 0,62 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (18 mg, 0,016 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 120°C. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2).

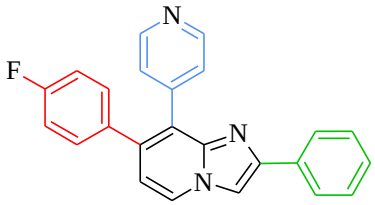
Solide blanc
MM : 394,44 g/mol
T_f : 201,4°C
Rendement : 82%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, 1H, ^3J*=6,99 Hz*, H-5), 7,99-7,89 (m, 3H, Ph-2,6, H-3), 7,43-7,27 (m, 5H, Ph-3,4,5, CH_3O-Ph-2,6), 7,12 (dd, 2H, ^3J*=9,00 Hz*, ^3J*=5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 6,94 (t, 2H, ^3J*=8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 6,89-6,78 (m, 3H, CH_3O-Ph-3,5, H-6), 3,81 (s, 3H, CH_3O)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161,9 (d, C_F, $^1J_{CF}$*=245,5 Hz*, F-Ph-4), 159,0 (CH_3O-Ph-4), 146,0 (C-8), 145,3 (C-8a), 135,9 (d, C_F, $^4J_{CF}$*=3,4 Hz*, F-Ph-1), 134,8 (C-2), 133,5 (Ph-1), 132,7 (CH_3O-Ph-2,6), 131,4 (d, 2 C_F, $^3J_{CF}$*=8,0 Hz*, F-Ph-2,6), 128,6 (Ph-3,5), 127,9 (Ph-4), 126,9 (CH_3O-Ph-1), 126,3 (Ph-2,6), 124,0 (C-5), 115,8 (C-3), 115,2 (d, 2 C_F, $^2J_{CF}$*=21,3 Hz*, F-Ph-3,5), 113,4 (CH_3O-Ph-3,5), 108,5 (C-6), 55,2 (CH_3O)
C-7 non trouvé.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 98,95 %

7-(4-fluorophényl)-2-phényl-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (93)



Dans un tube micro-onde, introduire **69** (100 mg, 0,31 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide pyridin-4-ylboronique (87 mg, 0,62 mmol, 2 éq), le carbonate de sodium (66 mg, 0,62 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (18 mg, 0,016 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 120°C. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier sur colonne chromatographique (silice, CH_2Cl_2).

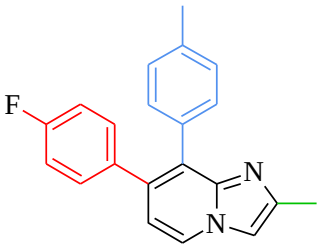
Solide jaune
MM : 365,40 g/mol
T_f : 280,4°C
Rendement : 71 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-5), 8,61-8,48 (m, 3H, H-3, Pyr-3,5), 7,90 (d, 2H, ^3J=*7,18 Hz*, Pyr-2,6), 7,42 (m, 2H, Ph-3,5), 7,38-7,28 (m, 3H, Ph-2,4,6), 7,24 (dd, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, ^3J=*5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 7,15 (t, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, F-Ph-3,5), 7,04 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-6)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149,1 (Pyr-3,5), 145,3 (C-8), 143,8 (C-8a), 143,4 (C-2), 135,0 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,0 Hz*, F-Ph-1), 134,8 (Pyr-4), 133,6 (Ph-1), 131,7 (d, $2C_F$, $^3J_{CF}$=*8,3 Hz*, F-Ph-2,6), 128,7 (Ph-3,5), 127,9 (Ph-4), 126,5 (C-5), 126,1 (Ph-2,6), 125,7 (Pyr-2,6), 124,2 (C-7), 115,3 (C-6), 115,2 (d, $2C_F$, $^2J_{CF}$=*21,0 Hz*, F-Ph-3,5), 109,7 (C-3)
F-Ph-4 non trouvé.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 100 %

7-(4-fluorophényl)-2-méthyl-8-(4-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (94)



Dans un tube micro-onde, introduire **70** (100 mg, 0,38 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide 4-tolylboronique (104 mg, 0,77 mmol, 2 éq), le carbonate de sodium (82 mg, 077 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde pendant 60 min à 120°C. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, CH_2Cl_2/MeOH (99:1)).

Solide rose
MM : 316,37 g/mol
T_f : 195,4°C
Rendement : 84%

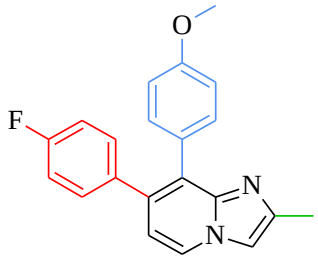
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3036, 2918, 1599, 1512

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, 1H, ^3J*=7,20 Hz*, H-5), 7,45 (s, 1H, H-3), 7,18 (d, 2H, ^3J*=8,10 Hz*, CH_3-Ph-2,6), 7,11-7,08 (m, 4H, F-Ph-2,6, CH_3-Ph-3,5), 6,90 (t, 2H, ^3J*=8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 6,82 (d, 1H, ^3J*=7,20 Hz*, H-6), 2,44 (s, 3H, CH_3), 2,29 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161,7 (d, C_F, $^1J_{CF}$*=245,3 Hz*, F-Ph-4), 144,6 (C-8), 143,7 (C-8a), 137,1 (CH_3-Ph-4), 135,7 (d, C_F, $^4J_{CF}$*=3,4 Hz*, F-Ph-1), 134,3 (C-5), 131,8 (C-6), 131,3 (d, 2 C_F, $^3J_{CF}$*=8,0 Hz*, F-Ph-2,6), 130,7 (CH_3-Ph-3,5), 128,7 (CH_3-Ph-2,6), 127,3 (CH_3-Ph-1), 123,7 (C-2), 114,9 (d, 2 C_F, $^2J_{CF}$*=21,3 Hz*, F-Ph-3,5), 114,9 (C-3), 109,9 (C-7), 21,2 (CH_3), 14,4 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 96,71 %

7-(4-fluorophényl)-8-(4-méthoxyphényl)-2-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (95)



Dans un tube micro-onde, introduire **70** (100 mg, 0,38 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide 4-méthoxyphénylboronique (117 mg, 0,77 mmol, 2 éq), le carbonate de sodium (82 mg, 077 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde pendant 60 min à 120°C. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, CH_2Cl_2/MeOH (99:1)).

Solide rose
MM : 332,37 g/mol
T_f : 151,5°C
Rendement : 88%

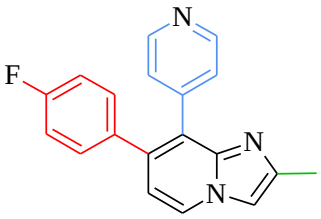
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 2923, 1718, 1598, 1512

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, 1H, ^3J*=6,90 Hz*, H-5), 7,46 (s, 1H, H-3), 7,22 d, 2H, ^3J*=9,00 Hz*, CH_3O-Ph-2,6), 7,07 (dd, 2H, ^3J*=9,00 Hz*, ^3J*=5,10 Hz*, F-Ph-2,6), 6,92 (t, 2H, ^3J*=8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 6,86 (dd, 1H, ^3J*=6,90 Hz*, ^4J*=1,20 Hz*, H-6), 6,80 (d, 2H, ^3J*=9,00 Hz*, CH_3O-Ph-3,5), 3,78 (s, 3H, CH_3O), 2,46 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161,9 (d, C_F, $^1J_{CF}$*=245,9 Hz*, F-Ph-4), 159,1 (CH_3O-Ph-4), 143,9 (C-8), 142,6 (C-8a), 135,5 (d, C_F, $^4J_{CF}$*=2,3 Hz*, F-Ph-1), 132,1 (CH_3O-Ph-1,2,6), 131,3 (d, 2 C_F, $^3J_{CF}$*=8,0 Hz*, F-Ph-2,6), 126,6 (C-6), 126,4 (C-5), 123,9 (C-2), 115,7 (C-3), 115,1 (d, 2 C_F, $^2J_{CF}$*=21,3 Hz*, F-Ph-3,5), 113,7 (CH_3O-Ph-3,5), 110,2 (C-7), 55,2 (CH_3O), 13,9 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 96,96 %

7-(4-fluorophényl)-2-éthyl-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (96)



Dans un tube micro-onde, introduire **70** (100 mg, 0,38 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide 4-pyridin-4-ylboronique (76 mg, 0,54 mmol, 1,4 éq), le carbonate de sodium (82 mg, 077 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde pendant 60 min à 120°C. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, CH_2Cl_2/MeOH (99:1)).

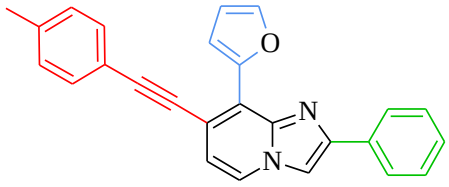
Solide rose
MM : 303,33 g/mol
T_f : 187,9°C
Rendement : 80%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, 2H, ^3J=*6,00 Hz*, Pyr-2,6), 8,15 (d, 1H, ^3J=*6,90 Hz*, H-5), 7,46 (d, 1H, ^4J=*0,90 Hz*, H-3), 7,31 (dd, 2H, ^3J=*4,50 Hz*, ^4J=*1,50 Hz*, Pyr-3,5), 7,08 (dd, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, ^3J=*5,40 Hz*, F-Ph-2,6), 6,94 (t, 2H, ^3J=*8,70 Hz*, F-Ph-3,5), 6,87 (d, 1H, ^3J=*6,90 Hz*, H-6), 2,47 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,2 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*247,0 Hz*, F-Ph-4), 148,9 (Pyr-2,4,6), 144,1 (C-8), 143,2 (C-8a), 135,7 (C-6), 134,4 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,4 Hz*, F-Ph-1), 131,3 (d, 2C_F, $^3J_{CF}$=*8,1 Hz*, F-Ph-2,6), 126,2 (C-5), 125,0 (C-2), 124,0 (Pyr-3,5), 115,7 (C-3), 115,5 (d, 2C_F, $^2J_{CF}$=*21,5 Hz*, F-Ph-3,5), 110,3 (C-7), 14,2 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 99,55 %

8-(furan-2-yl)-7-[(4-méthylphényl)éthynyl]-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine (97)



Dans un tube micro-onde, introduire **74** (100 mg, 0,29 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide fur-2-ylboronique (69 mg, 0,61 mmol, 2,1 éq), le carbonate de sodium (62 mg, 0,58 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0,02 mmol, 5 mol%). Chauffer à 120°C pendant 1h15. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

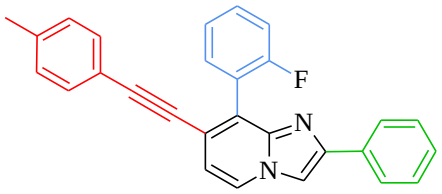
Solide jaune
MM : 374,43 g/mol
T_f : >300°C
Rendement : 19%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08-7,96 (m, 4H, H-5, Ph-2,6, Fur-3), 7,91 (s, 1H, H-3) 7,74 (d, 1H, ^4J*=0,94 Hz*, Fur-5), 7,53-7,40 (m, 4H, Ph-3,5, CH_3-Ph-2,6), 7,35 (m, 1H, Ph-4), 7,21 (d, 2H, ^3J*=7,93 Hz*, CH_3-Ph-3,5), 6,98 (d, 1H, ^3J*=6,80 Hz*, H-6), 6,70 (dd, 1H, ^3J*=3,40 Hz*, ^4J*=1,70 Hz*, Fur-4), 2,41 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148,6 (C-8), 145,8 (C-2), 143,0 (Fur-3), 139,0 (Ph-1), 133,0 (CH_3-Ph-4), 131,5 (CH_3-Ph-2,6), 129,2 (CH_3-Ph-3,5), 128,7 (Ph-3,5), 128,2 (Ph-4), 126,2 (Ph-2,6), 123,0 (Fur-5), 120,5 (CH_3-Ph-1), 120,2 (Fur-2), 117,2 (C-6), 115,2 (C-5), 114,5 (CC-1), 111,9 (Fur-4), 109,4 (C-3), 96,0 (C-7), 88,5 (CC-2), 21,6 (CH_3)
C-8a non trouvé.

Puretél CLHP (λ=254 nm) : 99,46 %

8-(2-fluorophényl)-7-[(4-méthylphényl)éthynyl]-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine (98)



Dans un tube micro-onde, introduire **74** (100 mg, 0,29 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide 2-fluorophénylboronique (86 mg, 0,61 mmol, 2,1 éq), le carbonate de sodium (62 mg, 0,58 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0,02 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde à 120°C pendant 1h. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

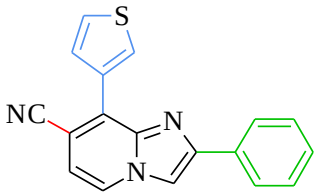
Solide marron
MM : 402,46 g/mol
T_f : 152,5°C
Rendement : 33 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, 1H, ^3J=*6,90 Hz*, H-5), 8,04-7,88 (m, 3H, Ph-2,6, H-3), 7,71 (td, 1H, ^3J=*7,36 Hz*, ^4J=*1,70 Hz*, F-Ph-4), 7,50 (m, 1H, F-Ph-3), 7,43-7,21 (m, 5H, Ph-3,4,5, CH_3-Ph-2,6), 7,17 (d, 2H, ^3J=*6,00 Hz*, F-Ph-5,6), 7,11 (d, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, CH_3-Ph-3,5), 7,02 (d, 1H, ^3J=*6,90 Hz*, H-6), 2,35 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160,4 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*247,5 Hz*, F-Ph-2), 146,0 (C-2), 143,7 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,0 Hz*, C-8), 139,1 (Ph-1), 132,7 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,0 Hz*, F-Ph-6), 131,5 (CH_3-Ph-2,6), 130,7 (d, $2C_F$, $^3J_{CF}$=*9,0 Hz*, F-Ph-4), 129,1 (CH_3-Ph-3,5), 128,7 (Ph-3,5), 128,4 (C-6), 126,5 (Ph-2,6), 124,8 (Ph-4), 123,7 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,0 Hz*, F-Ph-5), 122,6 (CH_3-Ph-1), 119,5 (CC-1), 116,0 (d, $2C_F$, $^2J_{CF}$=*21,8 Hz*, F-Ph-1,3), 115,8 (C-5), 109,5 (C-3), 96,0 (C-7), 86,7 (CC-2), 21,6 (CH_3)
C-8a et CH_3-Ph-4 non trouvés.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 94 %

2-phényl-8-(thiophèn-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-7-carbonitrile (99)



Dans un tube micro-onde, introduire **76** (100 mg, 0,40 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide 3-thiophèneboronique (71 mg, 0,55 mmol, 1,4 éq), le carbonate de sodium (84 mg, 0,79 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde pendant 15 min à 120°C. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, EP/EtOAc (100:0) jusqu'à (20:80)).

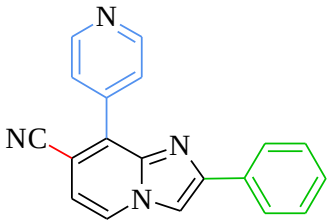
Solide blanc
MM : 301,37 g/mol
T_f : 192,7°C
Rendement : 71 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (dd, 1H, ^3J=*3,02 Hz*, ^4J=*1,32 Hz*, Th-2), 8,11 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-5), 8,05 (dd, 1H, ^3J=*5,10 Hz*, ^4J=*1,32 Hz*, Th-4), 7,99 (m, 3H, H-3, Ph-2,6), 7,52 (dd, 1H, ^3J=*5,10 Hz*, ^4J=*3,02 Hz*, Th-5), 7,45 (m, 2H, Ph-3,5), 7,37 (m, 1H, Ph-4), 7,01 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-6)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148,3 (C-8), 142,7 (C-8a), 132,7 (C-2), 132,5 (Ph-1), 130,8 (Th-3), 129,7 (Th-5), 129,0 (Th-2), 128,8 (Ph-3,5), 128,7 (Th-4), 126,3 (Ph-2,6), 125,3 (Ph-4), 124,0 (C-6), 118,6 (CN), 114,3 (C-3), 110,6 (C-5), 103,2 (C-7)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 100 %

2-phényl-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-7-carbonitrile (100)



Dans un tube micro-onde, introduire **76** (100 mg, 0,39 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide pyridin-4-ylboronique (78 mg, 0,55 mmol, 1,4 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol, 5 mol%) et le carbonate de sodium (84 mg, 0,79 mmol, 2 éq). Chauffer au micro-onde à 120°C pendant 15 min. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

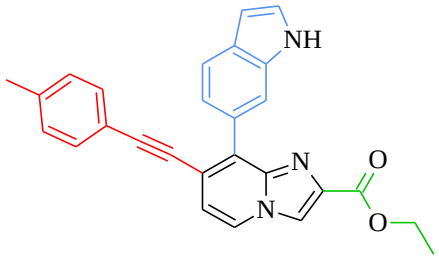
Solide blanc
MM :296,33 g/mol
T_f : 277,9°C
Rendement : 42%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (d, 2H, ^3J=*5,85 Hz*, Pyr-2,6), 8,78 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-5), 8,74 (s, 1H, H-3), 8,02-7,90 (m, 2H, Ph-2,6), 7,79 (m, 2H, Pyr-3,5), 7,47 (m, 2H, Ph-3,5), 7,42-7,30 (m, 2H, H-6, Ph-4)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149,8 (Pyr-2,6), 147,5 (C-8), 141,8 (C-8a), 140,7 (Pyr-4), 132,6 (C-2), 132,4 (Ph-1), 128,9 (Ph-3,5), 128,6 (C-6), 127,8 (Ph-4), 126,0 (Ph-2,6), 124,7 (Pyr-3,5), 117,4 (CN), 113,3 (C-5), 112,5 (C-3), 104,9 (C-7)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 100 %

Ethyl 8-(1*H*-indol-6-yl)-7-[2-(*p*-tolyl)éthynyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (101)



Dans un tube micro-onde, introduire **75** (100 mg, 0,3 mmol, 1 éq) dans le dioxane (0,5 mL) et l'Éthanol (0,3 mL), ajouter l'acide indole-5-boronique (100 mg, 0,62 mmol, 2,1 éq), le carbonate de potassium (83 mg, 0,59 mmol, 2éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0,03 mmol, 0,1 éq). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 150°C. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

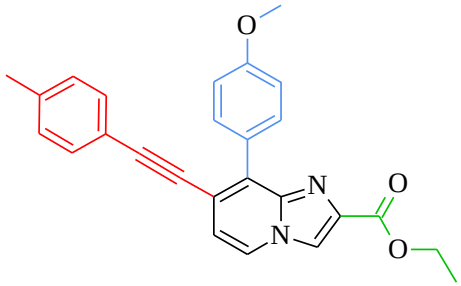
Solide jaune
MM : 419,47 g/mol
T_f : 242,3°C
Rendement : 35 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,17 (s.l., 1H, NH), 8,17-8,09 (m, 2H, H-5, H-3), 7,78 (s, 1H, Indol-7), 7,39 (d, 1H, ^3J=*8,12 Hz*, Indol-4*), 7,24 (d, 1H, ^3J=*8,12 Hz*, Indol-5*), 7,19-6,92 (m, 6H, H-6, CH_3-Ph-2,3,5,6, Indol-2), 6,33 (s, 1H, Indol-3), 4,27 (q, 2H, ^3J=*7,10 Hz*, CH_2), 2,27 (s, 3H, CH_3), 1,14 (t, 3H, ^3J=*7,10 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161,6 (C=O), 143,7 (C-8), 139,2 (C-2), 135,4 (Indol-7a), 134,6 (C-8a), 133,5 (CH_3-Ph-4), 131,6 (CH_3-Ph-2,6), 129,1 (CH_3-Ph-3,5), 128,1 (Indol-3a), 126,2 (Indol-2), 125,6 (Indol-6), 124,5 (C-5), 121,2 (Indol-5), 119,2 (CH_3-Ph-1), 119,0 (Indol-4), 118,6 (C-6), 118,0 (C-3), 114,0 (Indol-7), 101,1 (Indol-3), 97,0 (C-7), 87,0 (CC-2), 61,5 (CH_2), 21,5 (CH_3), 14,0 (CH_3)
CC-1 non trouvé.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 90,23 %

Ethyl 8-(4-méthoxyphényl)-7-[2-(*p*-tolyl)éthynyl]-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (102)



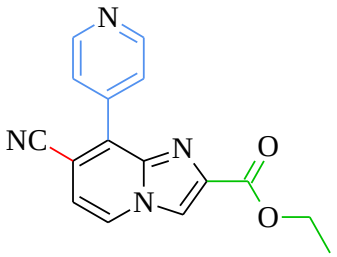
Dans un tube micro-onde, introduire **75** (100 mg, 0,3 mmol, 1 éq) dans le dioxane (0,5 mL) et l'Éthanol (0,3 mL), ajouter l'acide 4-méthoxyphénylboronique (94 mg, 0,62 mmol, 2,1 éq), le carbonate de potassium (83 mg, 0,59 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0,03 mmol, 0,1 éq). Chauffer au micro-onde à 150 °C pendant 30 min. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide blanc
MM : 410,46 g/mol
T_f : 182,7°C
Rendement : 28%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (s, 1H, H-3), 8,13 (d, 1H, ^3J=*6,80 Hz*, H-5), 7,87 (d, 2H, ^3J=*8,88 Hz*, CH_3O-Ph-2,6), 7,24 (d, 2H, ^3J=*7,93 Hz*, CH_3-Ph-2,6), 7,12 (d, 2H, ^3J=*7,93 Hz*, CH_3-Ph-3,5), 7,07 (d, 1H, ^3J=*6,80 Hz*, H-6), 6,98 (d, 2H, ^3J=*8,88 Hz*, CH_3O-Ph-3,5), 4,42 (q, 2H, ^3J=*7,11 Hz*, CH_2), 3,88 (s, 3H, CH_3O), 2,35 (s, 3H, CH_3), 1,40 (t, 3H, ^3J=*7,08 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,8 (C=O), 159,9 (CH_3O-Ph-4), 144,5 (C-8), 139,1 (C-8a), 137,1 (CH_3-Ph-4), 133,0 (C-2), 132,1 (CH_3O-Ph-2,6), 131,4 (CH_3-Ph-2,6), 129,1 (CH_3-Ph-3,5), 126,2 (CH_3O-Ph-1), 124,0 (C-5), 119,5 (CH_3-Ph-1), 118,6 (CC-1), 118,1 (C-3), 117,7 (C-6), 113,2 (CH_3O-Ph-3,5), 95,6 (C-7), 87,4 (CC-2), 61,2 (CH_2), 55,4 (CH_3O), 21,6 (CH_3), 14,3 (CH_3)

Ethyl 7-cyano-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (103)



Dans un tube micro-onde, introduire **77** (100 mg, 0,4 mmol, 1 éq) dans le dioxane (0,5 mL) et l'Éthanol (0,3 mL), ajouter l'acide pyridin-4-ylboronique (80 mg, 0,56 mmol, 1,4 éq), le carbonate de potassium (112 mg, 0,8 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (46 mg, 0,04 mmol, 0,1 éq). Chauffer au micro-onde pendant 15 min à 150°C. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (100:0) jusqu'à (10:90)).

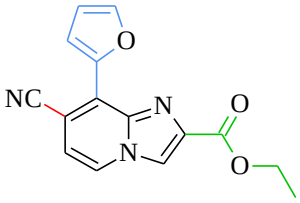
Solide blanc
MM : 292,29 g/mol
T_f : 184,6°C
Rendement : 31%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, 2H, ^3J=*5,85 Hz*, Pyr-2,6), 8,40 (s, 1H, H-3), 8,35 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-5), 7,91 (d, 2H, ^3J=*5,85 Hz*, Pyr-3,5), 7,19 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-6), 4,45 (q, 2H, ^3J=7,07 Hz, CH_2), 1,41 (t, 3H, ^3J=7,07 Hz, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,2 (C=O), 149,9 (Pyr-2,6), 142,2 (C-8), 139,9 (C-8a), 126,8 (C-5), 124,6 (Pyr-3,5), 119,3 (C-3), 116,4 (Pyr-4), 115,0 (C-6), 107,5 (C-7), 61,7 (CH_2), 14,3 (CH_3)
C-2 et CN non trouvés.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 99,30 %

Ethyl 7-cyano-8-(furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (104)



Dans un tube micro-onde, introduire **77** (100 mg, 0,4 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide fur-2-ylboronique (63 mg, 0,56 mmol, 1,4 éq), le carbonate de potassium (85 mg, 0,8 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde pendant 15 min à 120°C. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide blanc
MM : 281,27 g/mol
T_f : 184,7°C
Rendement : 34 %

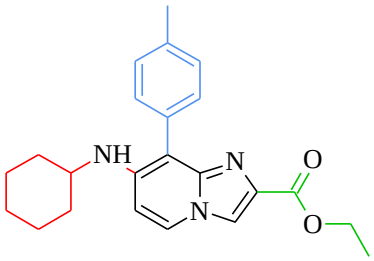
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3137, 2927, 2225, 2204, 1731 (C=O), 1709

RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29-8,22 (m, 2H, H-3, Fur-3), 8,07 (d, 1H, ^3J*=7,18 Hz*, H-5), 7,78 (dd, 1H, ^3J*=1,70 Hz*, ^4J*=0,76 Hz*, Fur-5), 7,08 (d, 1H, ^3J*=7,18 Hz*, H-6), 6,71 (dd, 1H, ^3J*=3,59 Hz*, ^4J*=1,70 Hz*, Fur-4), 4,48 (q, 2H, ^3J*=7,18 Hz*, CH_2), 1,46 (t, 3H, ^3J*=7,18 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,4 (C=O), 148,8 (C-8), 145,3 (Fur-5), 140,1 (C-2), 138,5 (Fur-2), 123,7 (C-5), 122,2 (C-7), 119,3 (Fur-3), 118,9 (C-3), 117,9 (CN), 116,2 (C-6), 113,0 (Fur-4), 61,5 (CH_2), 14,3 (CH_3)
C-8a non trouvé.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 81,50 %

Ethyl 7-(cyclohexylamino)-8-(*p*-tolyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (105)



Dans un tube micro-onde, introduire **83** (100 mg, 0,31 mmol, 1 éq) dans le dioxane (0,5 mL) et l'Éthanol (0,3 mL), ajouter l'acide 4-tolylboronique (212 mg, 1,56 mmol, 5 éq), le carbonate de potassium (86 mg, 0,63 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg, 0,03 mmol, 0,1 éq). Chauffer au micro-onde pendant 15 min à 150°C. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

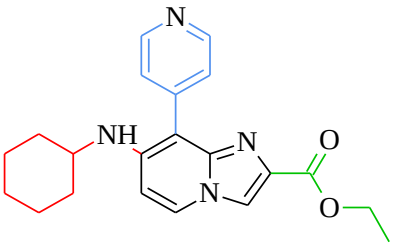
Solide blanc
MM : 377,48 g/mol
T_f : 168,7°C
Rendement : 27%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 1H, ^3J*=7,46 Hz*, H-5), 8,00 (s, 1H, H-3), 7,35 (d, 2H, ^3J*=8,03 Hz*, CH_3-Ph-2,6), 7,25 (d, 2H, ^3J*=8,03 Hz*, CH_3-Ph-3,5), 6,65 (d, 1H, ^3J*=7,46 Hz*, H-6), 4,34 (q, 2H, ^3J*=7,05 Hz*, CH_2), 4,15 (m, 1H, NH), 3.32 (m, 1H, CyHex-1), 2,39 (s, 3H, CH_3), 2,01-1,86 (m, 2H, CyHex-2,6), 1,75-1,53 (m, 3H, CyHex-3,4,5), 1,38-1,01 (m, 8H, CH_3, CyHex-2,3,4,5,6)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163,4 (C=O), 146,9 (C-8a), 142,5 (C-8), 137,7 (CH_3-Ph-4), 135,8 (C-2), 130,4 (CH_3-Ph-2,6), 129,9 (CH_3-Ph-3,5), 129,6 (CH_3-Ph-1), 125,6 (C-5), 115,7 (C-3), 108,4 (C-7), 105,3 (C-6), 60,7 (CH_2), 52,1 (CyHex-1), 33,6 (CyHex-2,6), 25,5 (CyHex-4), 24,7 (CyHex-3,5), 21,3 (CH_3), 14,3 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 99,79 %

Ethyl 7-(cyclohexylamino)-8-(4-pyridinyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (106)



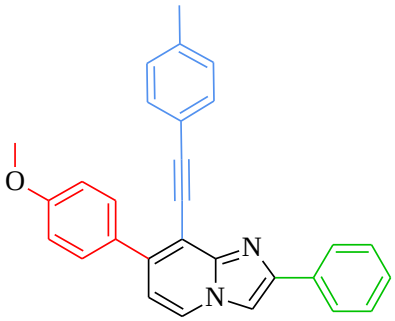
Dans un tube micro-onde, introduire **83** (100 mg, 0,31 mmol, 1 éq) dans le dioxane (0,5 mL) et l'Éthanol (0,3 mL), ajouter l'acide pyridine-4-ylboronique (220 mg, 1,56 mmol, 5 éq), le carbonate de potassium (86 mg, 0,63 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg, 0,03 mmol, 0,1 éq). Chauffer au micro-onde pendant 15 min à 150°C. Laisser revenir à TA et ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (6:4)).

Solide jaune
MM : 364,44 g/mol
T_f : 182,2°C
Rendement : 28%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, 2H, ^3J=*5,10 Hz*, Pyr-2,6), 7,98 (m, 2H, H-5, H-3), 7,57 (d, 2H, ^3J=*5,10 Hz*, Pyr-3,5), 6,65 (d, 1H, ^3J=*7,74 Hz*, H-6), 4,35 (q, 2H, ^3J=*7,05 Hz*, CH_2), 4,26 (m, 1H, NH), 3,35 (m, 1H, CyHex-1), 2,02-1,89 (m, 2H, CyHex-2,6), 1,79-1,56 (m, 3H, CyHex-3,4,5), 1,40-1,05 (m, 8H, CH_3, CyHex-2,3,4,5,6)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163,4 (C=O), 150,6 (Pyr-2,6), 149,9 (C-8a), 146,0 (C-8), 142,3 (C-2), 136,4 (Pyr-4), 126,6 (C-5), 125,8 (Pyr-3,5), 121,4 (C-7), 115,9 (C-3), 105,0 (C-6), 60,9 (CH_2), 52,0 (CyHex-1), 33,5 (CyHex-2,6), 25,4 (CyHex-4), 24,7 (CyHex-3,5), 14,3 (CH_3)

7-(4-méthoxyphényl)-2-phényl-8-[2-(*p*-méthylphényl)éthynyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (107)



Dans un tube micro-onde, introduire **72** (100 mg, 0,29 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide 4-méthoxyphénylboronique (80 mg, 0,53 mmol, 1,8 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0,02 mmol, 5 mol%) et le carbonate de sodium (62 mg, 0,58 mmol, 2 éq). Chauffer au micro-onde à 120°C pendant 30 min. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

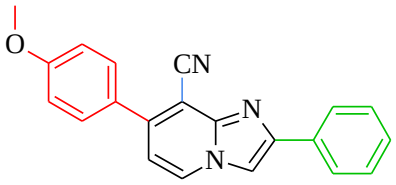
Solide blanc
MM : 414,50 g/mol
T_f : 84°C
Rendement : 56 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12-8,01 (m, 3H, H-5, Ph-2,6), 7,87 (s, 1H, H-3), 7,75 (m, 2H, CH_3O-Ph-2,6), 7,50-7,41 (m, 4H, Ph-3,5, CH_3-Ph-2,6), 7,34 (m, 1H, Ph-4), 7,16 (d, 2H, ^3J*=7,74 Hz*, CH_3-Ph-3,5), 7,04 (m, 2H, CH_3O-Ph-3,5), 6,89 (d, 1H, ^3J*=6,99 Hz*, H-6), 3,89 (s, 3H, CH_3O), 2,38 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159,7 (CH_3O-Ph-4), 146,3 (C-8), 145,8 (C-8a), 140,2 (Ph-1), 138,7 (C-2), 133,5 (CH_3-Ph-1), 131,7 (CH_3-Ph-2,6), 131,0 (CH_3-Ph-4), 130,5 (CH_3O-Ph-2,6), 129,0 (CH_3-Ph-3,5), 128,6 (Ph-3,5), 128,0 (Ph-4), 126,3 (Ph-2,6), 124,4 (C-5), 120,2 (CH_3O-Ph-1), 114,5 (C-6), 113,6 (CH_3O-Ph-3,5), 109,6 (CC-1), 108,4 (C-3), 98,6 (C-7), 84,3 (CC-2), 55,4 (CH_3O), 21,6 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 98,72 %

7-(4-méthoxyphényl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-8-carbonitrile (108)



Dans un tube micro-onde, introduire **78** (100 mg, 0,40 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 ml), ajouter l'acide 4-méthoxyphénylboronique (84 mg, 0,55 mmol, 1,4 éq), le carbonate de sodium (84 mg, 0,79 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde à 120°C pendant 15 min. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

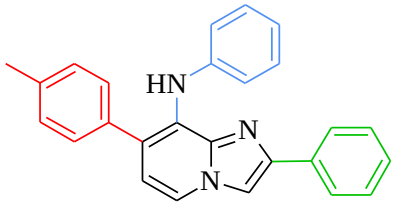
Solide blanc
MM : 325,36 g/mol
T_f : 184,6°C
Rendement : 61 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-5), 8,00 (m, 2H, Ph-2,6), 7,88 (s, 1H, H-3), 7,62 (d, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, CH_3O-Ph-2,6), 7,44 (m, 2H, Ph-3,5), 7,35 (m, 1H, Ph-4), 7,02 (d, 2H, ^3J=*9,00 Hz*, CH_3O-Ph-3,5), 6,90 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-6), 3,86 (3 H, s, CH_3O)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160,8 (CH_3O-Ph-4), 147,5 (C-8), 144,6 (C-2), 144,1 (C-8a), 132,7 (CH_3O-Ph-1), 130,0 (Ph-2,6), 128,7 (Ph-3,5), 128,5 (C-5), 128,4 (Ph-4), 128,3 (Ph-1), 126,3 (CH_3O-Ph-2,6), 115,5 (CN), 114,4 (CH_3O-Ph-3,5), 113,5 (C-6), 108,8 (C-3), 98,1 (C-7), 55,4 (CH_3O)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 97,83 %

7-(4-méthylphényl)-*N*,2-diphénylimidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine (109)



Dans un tube micro-onde, introduire **81** (170 mg, 0,53 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide 4-tolylboronique (362 mg, 2,66 mmol, 5 éq), le carbonate de sodium (113 mg, 1,06 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0,03 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde pendant 15 min à 120°C. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

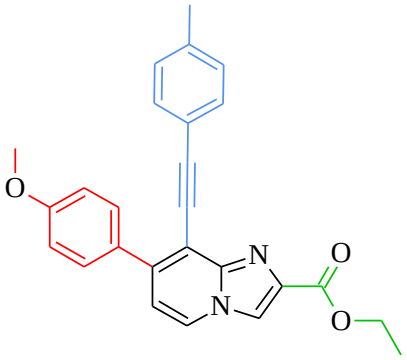
Solide blanc
MM : 375,47 g/mol
T_f : 209,3°C
Rendement : 66 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02-7,93 (m, 2H, Ph-3,5), 7,89-7,81 (m, 2H, H-5, H-3), 7,45 (m, 2H, Ph-2,6), 7,38-7,29 (m, 3H, Ph-4, CH_3-Ph-2,6), 7,05-6,93 (m, 4H, Ph-NH-3,5, CH_3-Ph-3,5), 6,88 (d, 1H, ^3J=6,99 *Hz*, H-6), 6,76-6,67 (m, 3H, Ph-NH-2,4,6), 2,27 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141,8 (Ph-NH-1), 136,9 (C-2), 135,4 (C-8), 131,3 (C-8a), 130,0 (Ph-1), 129,6 (CH_3-Ph-4), 128,9 (Ph-NH-2,6), 128,7 (Ph-3,5), 128,5 (CH_3-Ph-1), 128,1 (CH_3-Ph-2,6), 127,9 (Ph-NH-3,5), 127,7 (Ph-4), 126,1 (Ph-2,6), 120,7 (Ph-NH-4), 118,6 (C-5), 118,2 (CH_3-Ph-3,5), 116,8 (C-6), 115,1 (C-7), 108,8 (C-3), 21,1 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 98,74 %

Ethyl-7-(4-méthoxyphényl)-8-[2-(*p*-méthylphényl)éthynyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (110)



Dans un tube micro-onde, ajouter **73** (100 mg, 0,30 mmol, 1 éq) dans le dioxane (0,5 mL) et l'Éthanol (0,3 mL), ajouter l'acide 4-methoxyphenylboronique (81 mg, 0,53 mmol, 1,8 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0,02 mmol, 5 mol%) et le carbonate de sodium (63 mg, 0,59 mmol, 2 éq). Chauffer au micro-onde à 150°C pendant 30 min. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

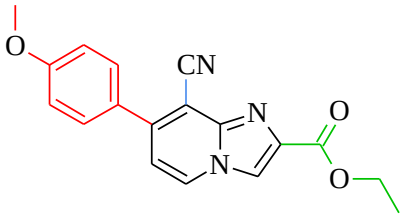
Solide blanc
MM : 410,46 g/mol
T_f : 240,4°C
Rendement : 69%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1H, H-3), 8,13 (d, 1H, ^3J=*7,18 Hz*, H-5), 7,80-7,70 (m, 2H, CH_3O-Ph-2,6), 7,41 (d, 2H, ^3J=*8,12 Hz*, CH_3-Ph-2,6), 7,12 (d, 2H, ^3J=*7,93 Hz*, CH_3O-Ph-3,5), 7,08-6,98 (m, 3H, H-6, CH_3-Ph-3,5), 4,47 (q, 2H, ^3J=*7,18 Hz*, CH_2), 3,89 (s, 1H, CH_3O), 2,35 (s, 3H, CH_3), 1,46 (t, 3H, ^3J=*7,18 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163,0 (C=O), 160,0 (CH_3O-Ph-4), 145,5 (C-8), 141,8 (C-8a), 138,9 (C-2), 137,1 (CH_3-Ph-1), 131,8 (CH_3-Ph-2,6), 130,6 (CH_3O-Ph-2,6), 130,4 (CH_3-Ph-4), 129,0 (CH_3O-Ph-3,5), 124,8 (C-5), 119,9 (CH_3O-Ph-1), 117,6 (C-3), 116,3 (C-6), 113,7 (CH_3-Ph-3,5), 110,9 (CC-1), 99,6 (C-7), 83,6 (CC-2), 61,3 (CH_2), 55,4 (CH_3O), 21,6 (CH_3), 14,4 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 97,74 %

Ethyl-8-cyano-7-(4-méthoxyphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (111)



Dans un tube micro-onde, introduire **79** (100 mg, 0,40 mmol, 1 éq) dans le dioxane (0,5 mL) et l'éthanol (0,3 ml), ajouter l'acide 4-méthoxyphénylboronique (85 mg, 0,56 mmol, 1,4 éq), le carbonate de potassium (112 mg, 0,80 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (46 mg, 0,04 mmol, 0,1 éq). Chauffer au micro-onde à 150°C pendant 15 min. Laisser revenir à TA puis ajouter de l'eau et du CH_2Cl_2. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

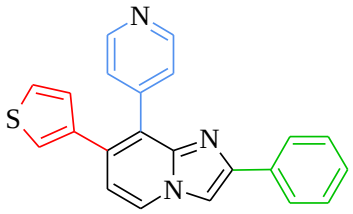
Solide blanc
MM : 321,33 g/mol
T_f : 216,8°C
Rendement : 11%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, 1H, ^3J=*7,18 Hz*, H-5), 8,27 (s, 1H, H-3), 7,70-7,60 (m, 2H, CH_3O-Ph-2,6), 7,12-7,01 (m, 3H, H-6, CH_3O-Ph-3,5), 4,48 (q, 2H, ^3J=*7,12 Hz*, CH_2), 3,89 (s, 3H, CH_3O), 1,46 (t, 3H, ^3J=*7,12 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,6 (C=O), 161,3 (CH_3O-Ph-4), 156,6 (C-8), 146,7 (C-8a), 138,6 (C-2), 130,1 (CH_3O-Ph-2,6), 128,9 (C-5), 127,8 (C-6), 125,9 (CH_3O-Ph-1), 117,8 (CN), 115,4 (C-3), 114,6 (CH_3O-Ph-3,5), 99,8 (C-7), 61,5 (CH_2), 55,5 (CH_3O), 14,3 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 98,14 %

2-phényl-8-(pyridin-4-yl)-7-(thiophèn-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (112)



Mettre en solution **60** (100 mg, 0,28 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide thiophèn-3-ylboronique (36 mg, 0,28 mmol, 1 éq), le carbonate de sodium (90 mg, 0,85 mmol, 3 éq) et le *tétrakis*(triphénylphosphine)palladium (16 mg, 0,014 mmol, 5 mol%). Irradier au micro-onde pendant 30 min à 95°C. Ajouter l'acide pyridin-4-ylboronique (56 mg, 0,40 mmol, 1,4 éq) et le *tétrakis*(triphénylphosphine)palladium (16 mg, 0,014 mmol, 5mol%). Chauffer sous irradiation micro-onde pendant 30 min à 120°C. Laisser revenir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (99:1)).

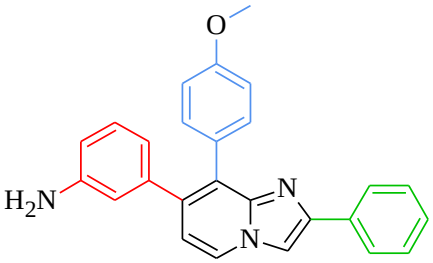
Solide blanc
MM : 353,44 g/mol
T_f : 273,4°C
Rendement : 43%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (dd, 2H, ^3J=*4,50 Hz*, ^4J=*1,50 Hz*, Pyr-2,6), 8,16 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-5), 7,92 (m, 3H, H-3, Ph-3,5), 7,49 (dd, 2H, ^3J=*4,50 Hz*, ^4J=*1,50 Hz*, Pyr-3,5), 7,40 (m, 2H, Ph-2,6), 7,32 (m, 1H, Ph-4), 7,21 (dd, 1H, ^3J=*5,05 Hz*, ^4J=*2,93 Hz*, Th-5), 7,09 (dd, 1H, ^3J=*2,93 Hz*, ^4J=*1,42 Hz*, Th-2), 6,97 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-6), 6,76 (dd, 1H, ^3J=*5,05 Hz*, ^4J=*1,32 Hz*, Th-4)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149,0 (Pyr-2,6), 146,9 (C-8), 144,6 (C-8a), 144,3 (C-2), 139,1 (Pyr-4), 133,5 (C-7), 130,9 (Ph-1), 128,6 (Ph-2,6), 128,5 (Th-4), 128,1 (Ph-4), 126,2 (Pyr-3,5, Ph-3,5), 125,8 (Th-5), 125,0 (C-5), 124,6 (Th-2), 124,5 (Th-3), 115,2 (C-6), 108,5 (C-3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 100 %

3-[8-(4-méthoxyphényl)-2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-7-yl]aniline (113)



Dans un tube micro-onde, introduire **60** (100 mg, 0,28 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide 3-aminophénylboronique (39 mg, 0,28 mmol, 1 éq), le carbonate de sodium (90 mg, 0,85 mmol, 3 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,014 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde pendant 30 min à 95°C. Ajouter l'acide 4-méthoxyphénylboronique (60 mg, 0,40 mmol, 1,4 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,014 mmol, 5 mol%). Irradier au micro-onde pendant 30 min à 120°C. Laisser revenir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (alumine, CH_2Cl_2).

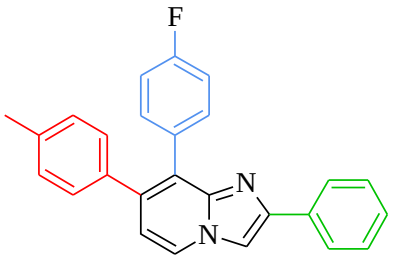
Solide jaune
MM : 391,46 g/mol
T_f : 230°C
Rendement : 44%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-5), 7,94 (m, 3H, H-3, Ph-3,5), 7,42 (m, 4H, Ph-2,6, CH_3O-Ph-2,6), 7,31 (m, 1H, Ph-4), 7,02 (t, 1H, ^3J=*7,74 Hz*, H_2N-Ph-5), 6,86 (m, 3H, H-6, CH_3O-Ph-3,5), 6,55 (m, 3H, H_2N-Ph-4,6,2), 3,81 (s, 3H, CH_3O), 3,23 (s.l., 2H, NH_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158,8 (CH_3O-Ph-4), 146,1 (H_2N-Ph-3), 146,0 (C-8), 145,5 (C-8a), 141,0 (C-2), 135,8 (C-7), 133,7 (H_2N-Ph-1), 132,6 (CH_3O-Ph-2,6), 130,6 (Ph-1), 128,9 (H_2N-Ph-5), 128,5 (Ph-2,6), 127,8 (Ph-4), 127,3 (CH_3O-Ph-1), 126,2 (Ph-3,5), 123,6 (C-5), 120,3 (H_2N-Ph-6), 116,4 (H_2N-Ph-4), 115,9 (C-6), 113,8 (H_2N-Ph-2), 113,2 (CH_3O-Ph-3,5), 108,2 (C-3), 55,1 (CH_3O)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 94,32 %

8-(4-fluorophényl)-7-(4-méthylphényl)-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine (114)



Dans un tube micro-onde, introduire **66** (100 mg, 0,28 mmol, 1 éq) dans le DME (2 mL) et l'eau (1 mL), ajouter l'acide 4-fluorophénylboronique (79 mg, 0,56 mmol, 2 éq), le carbonate de sodium (90 mg, 0,85 mmol, 3 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,014 mmol, 5 mol%). Chauffer au micro-onde pendant 1h30 à 95°C. Ajouter l'acide *p*-tolylboronique (77 mg, 0,56 mmol, 2 éq) et le $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,014 mmol, 5 mol%). Irradier au micro-onde pendant 30 min à 120°C. Laisser revenir à TA puis ajouter du CH_2Cl_2 et de l'eau. Extraire au CH_2Cl_2, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (99:1)).

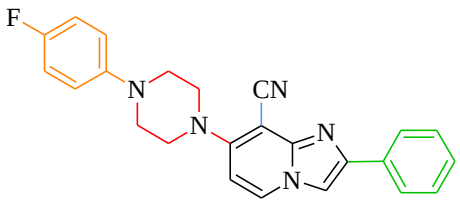
Solide blanc
MM : 378,44 g/mol
T_f : 215,3°C
Rendement : 47%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-5), 7,98-7,90 (m, 3H, H-3, Ph-3,5), 7,50-7,37 (m, 4H, Ph-2,6, F-Ph-3,5), 7,32 (m, 1H, Ph-4), 7,11-6,95 (m, 6H, F-Ph-2,6, CH_3-Ph-2,3,5,6), 6,92 (d, 1H, ^3J=*6,99 Hz*, H-6), 2,35 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,1 (d, C_F, $^1J_{CF}$=*245,3 Hz*, F-Ph-4), 146,3 (C-8), 145,4 (C-8a), 136,9 (CH_3-Ph-4), 136,5 (C-2), 133,7 (Ph-1), 133,2 (d, $2C_F$, $^2J_{CF}$=*8,0 Hz*, F-Ph-2,6), 131,0 (d, C_F, $^4J_{CF}$=*3,5 Hz*, F-Ph-1), 129,8 (CH_3-Ph-1), 129,6 (CH_3-Ph-3,5), 128,9 (CH_3-Ph-2,6), 128,5 (Ph-3,5), 127,9 (C-5), 126,2 (Ph-2,6), 124,1 (Ph-4), 115,9 (C-6), 115,1 (C-7), 114,8 (d, $2C_F$, $^3J_{CF}$=*21,2 Hz*, F-Ph-3,5), 108,3 (C-3), 21,1 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 89,87 %

7-[4-(4-fluorophényl)pipérazin-1-yl]-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-8-carbonitrile (115)



Dans un tube micro-onde, introduire **66** (100 mg, 0,29 mmol, 1 éq) dans le DMF (3 mL) et ajouter le CuCN (31 mg, 0,34 mmol, 1,2 éq).Chauffer au micro-onde à 90°C pendant 4h. Puis ajouter la DIPEA (0,1 mL, 0,57 mmol, 2 éq) et la 4-fluorophénylpipéridine (98 mg, 0,57 mmol, 2 éq). Chauffer au micro-onde à 130°C pendant 1h. Laisser revenir à TA puis ajouter une solution d'ammoniac aqueux à 10% et de l'EtOAc. Extraire à l'EtOAc, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

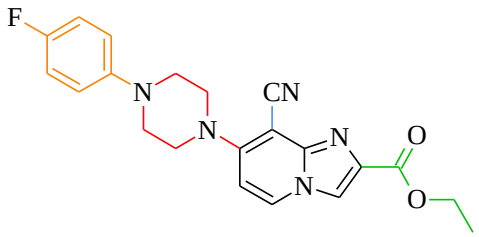
Solide jaune
MM : 397,45 g/mol
T_f : 224,1°C
Rendement : 67 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, 1H, ^{3}J=*7,55 Hz*, H-5), 7,97 (m, 2H, Ph-2,6), 7,71 (s, 1H, H-3), 7,42 (m, 2H, Ph-3,5), 7,33 (m, 1H, Ph-4), 7,06-6,89 (m, 4H, F-Ph), 6,55 (d, 1H, ^{3}J=*7,55 Hz*, H-6), 3,74 (m, 4H, Pip-2,4), 3,31 (m, 4H, Pip-3,6)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157,7 (d, C_F, $^{1}J_{CF}$=*238,5 Hz*, F-Ph-4), 154,0 (C-8), 147,2 (C-8a), 146,6 (C-2), 145,4 (Ph-1), 133,0 (F-Ph-1), 129,1 (Ph-4), 128,7 (Ph-3,5), 128,2 (C-5), 126,2 (Ph-2,6), 118,5 (d, 2C_F, $^{2}J_{CF}$=*8,3 Hz*, F-Ph-2,6), 116,0 (CN), 115,8 (d, 2C_F, $^{3}J_{CF}$=*22,5 Hz*, F-Ph-3,5), 107,6 (C-6), 105,3 (C-3), 85,3 (C-7), 50,5 (Pip-3,5), 50,2 (Pip-2,6)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 98,34 %

Ethyl-8-cyano-7-[4-(4-fluorophényl)pipérazin-1-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (116)



Dans un tube micro-onde, ajouter **67** (100 mg, 0,29 mmol, 1 éq) dans le DMF (3 mL) ajouter le CuCN (31 mg, 0,34 mmol, 1,2 éq). Chauffer au micro-onde à 90°C pendant 4h. Puis additionner la DIPEA (0,1 mL, 0,57 mmol, 2 éq) et la 4-fluorophénylpipéridine (98 mg, 0,57 mmol, 2 éq). Chauffer à nouveau au micro-onde à 130°C pendant 1h. Laisser refroidir à TA puis ajouter de l'EtOAc et une solution d'ammoniac aqueux à 10%. Extraire à l'EtOAc, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

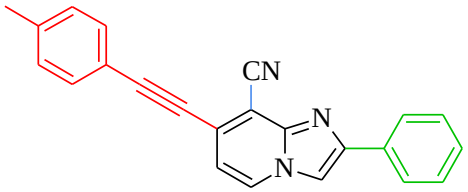
Solide blanc
MM : 393,41 g/mol
T_f : 193°C
Rendement : 54%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20-7,91 (m, 2H, H-3, H-5), 7,07-6,88 (m, 4H, F-Ph), 6,67 (d, 1H, ^{3}J=*6,99 Hz*, H-6), 4,43 (q, 2H, ^{3}J=*7,04 Hz*, CH_2), 3,83 (s.l., 4H, Pip-2,6), 3,33 (s.l., 4H, Pip-3,5), 1,42 (t, 3H, ^{3}J=*7,04 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,8 (C=O), 157,9 (d, C_F, $^{1}J_{CF}$=*245,3 Hz*, F-Ph-4), 154,4 (C-8), 145,3 (C-8a), 137,5 (C-2), 132,5 (d, 2C_F, $^{2}J_{CF}$=*8,3 Hz*, F-Ph-2,6), 129,5 (F-Ph-1), 123,6 (C-5), 118,7 (C-6), 117,2 (CN), 115,9 (d, 2C_F, $^{3}J_{CF}$=*22,5 Hz*, F-Ph-3,5), 107,4 (C-3), 84,5 (C-7), 61,3 (CH_2), 50,7 (Pip-3,5), 49,9 (Pip-2,6), 14,3 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 100 %

7-[(4-méthylphényl)éthynyl]-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine-8-carbonitrile (117)



Dans un tube micro-onde, introduire **66** (100 mg, 0,28 mmol, 1 éq) dans le DMF (3 mL) et ajouter le CuCN (31 mg, 0,34 mmol, 1,2 éq). Chauffer au micro-onde à 90°C pendant 4h. Puis ajouter le (4-méthylphényl)éthynyl (47 µL, 0,37 mmol, 1,3 éq), la triéthylamine (198 µL, 1,41 mmol, 5 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (33 mg, 0,03 mmol, 0,1 éq), le PCy_3HBF_4 (31 mg, 0,08 mmol, 0,3 éq) et le CuI (10 mg, 0,05 mmol). Chauffer à nouveau au micro-onde à 130 °C pendant 1h. Laisser revenir à TA puis ajouter une solution d'ammoniac aqueux à 10% et de l'EtOAc. Laver la phase organique avec la solution d'ammoniac aqueux à 10%, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

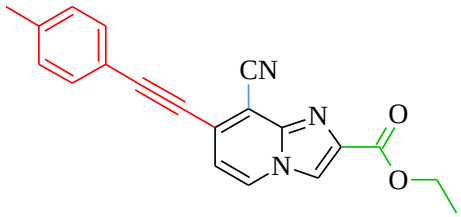
Solide jaune
MM : 333,39 g/mol
T_f : 214,3°C
Rendement : 32 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, 1H, ^3J=*7,00 Hz*, H-5), 8,02 (m, 2H, Ph-2,6), 7,94 (s, 1H, H-3), 7,55 (m, 2H, CH_3-Ph-2,6), 7,47 (m, 2H, Ph-3,5), 7,39 (m, 1H, Ph-4), 7,21 (d, 2H, ^3J=*7,93 Hz*, CH_3-Ph-3,5), 6,95 (d, 1H, ^3J=*7,00 Hz*, H-6), 2,41 (s, 3H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148,5 (C-8), 140,4 (C-8a), 132,4 (Ph-1), 132,2 (CH_3-Ph-2,6), 129,3 (CH_3-Ph-3,5), 128,8 (CH_3-Ph-4), 128,8 (Ph-3,5), 128,7 (C-2), 128,0 (C-6), 127,7 (CC-1), 126,5 (Ph-2,6), 125,2 (Ph-4), 118,3 (CH_3-Ph-1), 114,4 (CN), 114,2 (C-5), 109,7 (C-3), 100,5 (C-7), 84,8 (CC-2), 21,7 (CH_3)

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 99 %

Ethyl-8-cyano-7-[(4-méthylphényl)éthynyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (118)



Dans un tube micro-onde, introduire **67** (100 mg, 0,29 mmol, 1 éq) dans le DMF (3 mL) puis ajouter le CuCN (31 mg, 0,34 mmol, 1,2 éq). Chauffer au micro-onde à 90°C pendant 4h. Puis additionner le (4-méthylphényl)éthynyl (47 µL, 0,37 mmol, 1,3 éq), la triéthylamine (0,2 mL, 1,43 mmol, 5 éq), le $Pd(PPh_3)_4$ (33 mg, 0,03 mmol, 0,1 éq), le PCy_3HBF_4 (32 mg, 0,09 mmol, 0,3 éq) et l'iodure de cuivre (10 mg, 0,05 mmol). Chauffer à nouveau au micro-onde à 130 °C pendant 1h. Laisser revenir à TA puis ajouter une solution d'ammoniac aqueux à 10% et de l'EtOAc. Laver la phase organique avec la solution d'ammoniac aqueux à 10%, sécher sur du sulfate de magnésium et évaporer sous vide. Purifier par chromatographie flash (silice, cyclohexane/EtOAc (7:3)).

Solide blanc
MM : 329,35 g/mol
T_f : 192,7°C
Rendement : 43%

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1H, H-3), 8,12 (d, 1H, ^3J=*7,18 Hz*, H-5), 7,54 (d, 2H, ^3J=*8,12 Hz*, CH_3-Ph-2,6), 7,17 (d, 2H, ^3J=*7,93 Hz*, CH_3-Ph-3,5), 6,96 (d, 1H, ^3J=*7,18 Hz*, H-6), 4,44 (q, 2H, ^3J=*7,18 Hz*, CH_2), 2,38 (s, 3H, CH_3), 1,42 (t, 3H, ^3J=*7,18 Hz*, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,6 (C=O), 144,6 (C-8a), 139,6 (CH_3-Ph-1), 137,3 (C-2), 135,3 (C-8), 132,0 (CH_3-Ph-2,6), 129,0 (CH_3-Ph-3,5), 125,3 (C-5), 119,1 (CH_3-Ph-4), 118,1 (C-3), 116,0 (C-6), 113,7 (C-7), 102,9 (CC-1), 80,8 (CC-2), 61,4 (CH_2), 21,6 (CH_3), 14,3 (CH_3)
CN non trouvé.

Pureté CLHP (λ=254 nm) : 97,72 %

Notes et références bibliographiques

1. a) Wang, H., Wang, Y., Liang, D., Liu, L., Zhang, J., Zhu, Q., Copper-Catalyzed Intramolecular Dehydrogenative Aminooxygenation : Direct Access to Formyl-Substituted Aromatic *N*-Heterocycles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5678-5681, b) Zhu, D.-J., Chen, J.-X., Liu, M.-C., Ding, J.-C., Wu, H.-Y., Catalyst- and Solvent-free Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridines, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*(3), 482-487, c) Husinec, S., Markovic, R., Petkovic, M., Nasufovic, V., Savic, V., A Base Promoted Cyclization of *N*-Propargylaminopyridines. Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives, *Org. Lett*., **2011**, *13*(9), 2286-2289, d) Koubachi, J., El Kazzouli, S., Berteina-Raboin, S., Mouaddib, A., Guillaumet, G., Synthesis of Polysubstituted imidazo[1,2-*a*]pyridines via Microwave-Assisted One-Pot Cyclization/Suzuki Coupling/Palladium-Catalyzed Heteroarylation, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 7650-7655.

2. Chichibabin, A.E., Tautomerism of α-aminopyridine. IV. A method of preparation of pyrimidazole and its homologs, *Ber.*, **1925**, *58B*, 1704-1706.

3. Paolini, J.P., Robins, R.K., Aromaticity in Heterocyclic Systems. IV. Substitution Reactions of Imidazo[1,2-a]pyridine and Related Methyl Derivatives., *J. Org. Chem*., **1965**, *30*, 4085-4090.

4. Nordqvist, A., Nilsson, M.T., Lagerlund, O., Muthas, D., Gising, J., Yahiaoui, S., Odell, L.R., Srinivasa, B.R., Larhed, M., Mowbray, S.L., Karlén, A., Synthesis, biological evaluation and X-ray crystallographic studies of imidazo[1,2-a]pyridine-based Mycobacterium tuberculosis glutamine synthetase inhibitors, *Med. Chem. Comm*., **2012**, *3*(5), 620-626.

5. Ah-Tel, T.H., Al-Qawamesh, R.A., Post Groebke-Blackburn multicomponent protocol : Synthesis of new polyfunctional imidazo[1,2-a]pyridine and imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents, *Eur. J. Med. Chem*., **2010**, *45*, 5848-5855.

6. Moraski, G.C., Markley, L.D., Hipskind, P.A., Boshoff, H., Cho, S., Franzblau, S.G., Miller, M.J., Advent of imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamides with potent multi- and extended drug resistant antituberculosis activity, *Med. Chem. Lett*., **2011**, *2*, 456-470.

7. Hieke, M., Rödl, C.B., Wisniewska, J.M., La Buscató, E., Stark, H., Schubert-Zsilavecz, M., Steinhilber, D., Hofman, B., Proschak, E., SAR-study on a new class of imidazo[1,2-a]pyridine-based inhibitors of 5-lipoxygenase, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2012**, *22*, 1969-1975.

8. Dahan-Farkas, N., Langley, C., Rousseau, A. L., Yadav, D.B., Davids, H., de Koning, C.B., 6-substituted imidazo[1,2-a]pyridines : Synthesis and biological activity against colon cancer cell lines HT-29 and Caco-2, *Eur. J. Med. Chem*., **2011**, *46*, 4573-4583.

9. López-Martinez, M., Salgado-Zamora, H., Campos-Aldrete, M.E., Trujillo-Ferrara, J.G., Correa-Basurto, J., Mexica-Ochoa, C., Effect of the lipophilic parameter (log P) on the anti-parasitic activity of imidazo[1,2-a]pyridine derivatives, *Med. Chem. Res*., **2012**, *21*, 415-420.

10. Berson, A., Descatoire, V., Sutton, A., Fau, D., Maulny, B., Vadrot, N., Feldmann, G., Berthon, B., Tordjmann, T., Pessayre, D., Toxicity of Alpidem, a Peripherical Benzodiazepine Receptor Ligand, but Not Zolpidem, in Rat Hepatocytes : Role of Mitochondrial Permeability Transition and Metabolic Activation, *J. Pharm. Exp. Therap*., **2001**, *299*, 793-800.

11. Gordien, E., Virus de l'hépatite C : dynamique, réplication intracellulaire, dans : Dény, P., Roulot, D. (éd), Virus de l'hépatite C, Paris : Elsevier, **2003**, 190 p.

12. Chaillon, A., Diversité et modes de transmission du virus de l'hépatite C. Signes cliniques et évolution de l'infection, *Actualité pharmaceutique*, **2008**, *480*, 10-13.

13. Cosset, F.-L., Entrée cellulaire du virus de l'hépatite C, *Virologie*, **2006**, *10*, 179-191.

14. Bartosch, B., Dubuisson, J., Recent Advances in Hepatitis C Virus Cell Entry, *Viruses*, **2010**, *2*, 692-709.

15. Wong-Staal, F., Syder, A.J., McKelvy, J.F., Targetting HCV Entry For Development of Therapeutics, *Viruses*, **2010**, *2*, 1718-1733.

16. La clathrine est un complexe protéique à trois jambes (triskèle) qui constitue le composant majeur de l'enveloppe permettant la formation de la vésicule d'endocytose. Les triskèles s'assemblent spontanément pour former un réseau hexagonal plan. Des pentagones permettent la courbure du réseau afin de former une « cage » qui aboutira à une vésicule une fois qu'elle sera complètement fermée. La clathrine n'interagit pas directement avec les récepteurs membranaires.

17. Helle, F., Cocquerel, L., L'entrée du virus de l'hépatite C dans ses cellules cibles, *Virologie*, **2008**, *12*(2), 105-116.

18. Marcellin, P., Hépatite C : la guérison, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **2009**, *33*, 819-829.

19. http://bvdobservatoire.fr/etiologie.asp?ws=6-2

20. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index1.html

21. Gravitz, L., Introduction : A smouldering public-health crisis, *Nature*, **2011**, *474*, S2-S4.

22. Legrand-Abravanel, F., Sandres-Sauné, K., Pasquier, C., Barange, K., Alric, L., Izopet, J., Le génotype 5 du virus de l'hépatite C, *Hépato-Gastro*, **2005**, *12*(6), 409-412.

23. Broutin, S., Bouton, V., Sinègre, M., Marcellin, P., Histoire naturelle et diagnostic de l'hépatite C, *J. Pharm. Clin*., **2006**, *25*(1), 49-56.

24. http://www.cdc.gov/hepatitis/Resources/Professionals/PDFs/ABCTable.pdf

25. Grando-Lemaire, V., Trinchet, J.-C., Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C, dans : Dény, P., Roulot, D. (éd), Virus de l'hépatite C, Paris : Elsevier, **2003**, 190 p.

26. Marcellin, P., Asselah, T., Boyer, N., Histoire naturelle de l'hépatite C, dans : Pawlotsky, J.-M., Dhumeaux, D. (éd), Hépatite C, Paris : EDK, **2004**, 480p.

27. La stéatose est une surcharge en graisse des hépatocytes.

28. Dény, P., Le Pendeven, C., Barin, F., Approches virologiques du diagnostic et du suivi thérapeutique de l'infection virale C, dans : Dény, P., Roulot, D. (éd), Virus de l'hépatite C, Paris : Elsevier, **2003**, 190 p.

29. Roudot-Thoraval, F., Epidémiologie de l'hépatite C, dans : Pawlotsky, J.-M., Dhumeaux, D. (éd), Hépatite C, Paris : EDK, **2004**, 480p.

30. Asselah, T., Bouton, V., Boyer, N., Marcellin, P., Traitement de l'hépatite chronique C, *J. Pharm. Clin.*, **2006**, *25*(1), 57-65.

31. Chaillon, A., Lecoq, A.-L., Schnepf, N., Faure, S., Le traitement de l'hépatite C chronique, *Actualités pharmaceutiques*, **2008**, *480*, 16-20.

32. Paeshuyse, J., Dallmeier, K., Neyts, J., Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection : a review of the proposed mechanisms of action, *Curr. Opin. Virol*., **2011**, *1*(6), 590-598.

33. Brillanti, S., Mazzella, G., Roda, E., Ribavirin for chronic hépatitis C : And the mystery goes on, *Digest. Liver Dis*., **2011**, *43*, 425-430.

34. Jeulin, H., Kedzierewicz, F., Grancher, N., Venard, V., Quel avenir pour la ribavirine en dehors de l'hépatite C ?, *Virologie*, **2009**, *13*(2), 83-92.

35. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Conférence de consensus : Traitement de l'hépatite C, **2002**, Maison de la Chimie, Paris.

36. Chevaliez, S., Tests virologiques dans les hépatites B et C, *Hépato-Gastro*, **2008**, *15*(5), 345-353.

37. Tellinghuisen, T.L., Evans, M.J., von Hahn, T., You, S., Rice, C.M., Studying Hepatitis C Virus : Making the best of a Bad Virus, *J. Virol*., **2007**, *81*(17), 8853-8867.

38. Gordon, C.P., Keller, P.A., Control of Hepatitis C : A Medicinal Chemistry Perspective, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*(1), 1-20.

39. Pawlotsky, J.-M., Cocquerel, L., Durantel, D., Lavillette, D., Lerat, H., Pécheur, E.-I., Polyak, S.J., Tautz, N., Thimme, R., HCV Research 20 Years After Discovery : A Summary of the 16th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, *Gastroenterology*, **2010**, *138*, 6-12.

40. Yang, P.L., Gao, M., Lin, K., Liu, Q., Villareal, V.A., Anti-VHC drugs in the pipeline, *Curr. Opin. Virol.*, **2011**, *1*, 607-616.

41. Imbert, I., Dimitrova, M., Wolf, M., Schuster, C., Réplication du virus de l'hépatite C : systèmes d'étude, avantages et limites, *Virologie*, **2004**, *8*(4), 281-295.

42. Lukavsky, P.J., Structure and function of HCV IRES domains, *Virus Res*., **2009**, *139*, 166-171.

43. Hoffman, B., Liu, Q., Hepatitis C viral protein translation : mechanisms and implications in developing antivirals, *Liver Int*., **2011**, *31*(10), 1449-1467.

44. Cette enzyme reconnait spécifiquement le complexe ADN-ARN.

45. Gonzalez, M.E., Carrasco, L., Viroporins, *FEBS Letters*, **2003**, *552*, 28-34.

46. Luik, P., Chew, C., Aittoniemi, J., Chang, J., Wentworth Jr, P., Dwek, R.A., Biggin, P.C., Vénien-Bryan, C., Zitzmann, N., The 3-dimensional structure of a hepatitis C virus p7 ion channel by electron microscopy, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*., **2009**, *106*(31), 12712-12716.

47. Sakai, A., Claire, M.St., Faulk, K., Govindarajan, S., Emerson, S.U., Purcell, R.H., Bukh, J., The p7 polypeptide of hepatitis C virus is critical for infectivity and contains functionnaly important genotype-specific sequences., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, **2003**, *100*(20), 11646-11651.

48. Griffin, S., StGelais, C., Owsianka, A.M., Patel, A.H., Rowlands, D., Harris, M., Genotype-Dependent Sensitivity of Hepatitis C Virus to Inhibitors of the p7 Ion Channel, *Hepatology*, **2008**, *48*(6), 1779-1790.

49. McHutchison, J.G., Patel, K., Futur Therapy of Hepatitis C, *Hepatology*, **2002**, *36*(5), S245-S252.

50. Griffin, S.D.C., Beales, L.P., Clarke, D.S., Worsfold, O., Evans, S.D., Jaeger, J., Harris, M.P.G., Rowlands, D.J., The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, Amantadine, *FEBS Lett*., **2003**, *535*, 34-38.

51. Choukhi, A., Ung, S., Wychowski, C., Dubuisson, J., Involvement of Endoplasmic Reticulum Chaperones in the folding of Hepatitis C Virus Glycoproteins, *J. Virol*., **1998**, *72*(5), 3851-3858.

52. Pavlovic, D., Neville, D.C.A., Argaud, O., Blumberg, B., Dwek, R.A., Fischer, W.B., Zitzmann, N., The hepatitis C virus p7 protein forms an ion channel that is inhibited by long-alkyl-chain iminosugar derivatives., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2003**, *100*(10), 6104-6108.

53. Steinmann, E., Whitfield, T., Kallis, S., Dwek, R.A., Zitzmann, N., Pietschmann, T., Bartenschlager, R., Antiviral Effects of Amantadine and Iminosugar Derivatives against Hepatitis C Virus, *Hepatology*, **2007**, *46*(2), 330-338.

54. Luscombe, C.A., Huang, Z., Murray, M.G., Miller, M., A novel Hepatitis C virus p7 ion channel inhibitor, BIT225, inhibits bovine viral diarrhea virus in vitro and shows synergism with recombinant interferon-α-2b and nucleoside analogues, *Antiviral Res.*, **2010**, *86*, 144-153.

55. Kwong, A.D., Kim, J.L., Rao, G., Lipovsek, D., Raybuck, S.A., Hepatitis C virus NS3/4A protease, *Antiviral Res.*, **1998**, *40*, 1-18.

56. Weiser, B.M., Tellinghuisen, T.L., Structural biology of the hepatitis C virus proteins, *Drug Discov. Today : Technologies*, **2011**, article in press.

57. Chen, K.X., Njoroge, F.G., NS3 Protease Covalent Inhibitors, dans : Tan, S-L, He, Y. (éd.), Hepatitis C, Norfolk : Caister Academic Press, **2011**, 406p.

58. Ede, N.J., Eagle, S.N., Wickham, G., Bray, A.M., Warne, B., Shoemaker, K., Rosenberg, S., Solid Phase Synthesis of peptide aldehyde protease inhibitors. Probing the proteolytic sites of hepatitis C virus prolyprotein, *J. Pept. Sci.*, **2000**, *6*, 11-18.

59. La CE_{50} est la concentration efficace qui entraîne 50% de réduction de la réplication virale.

60. Buckman, B.O., Kossen, K., Nicholas, J.B., Seiwert, S.D., NS3 Protease Non-Covalent Inhibitors, dans : Tan, S-L, He, Y. (éd.), Hepatitis C, Norfolk : Caister Academic Press, **2011**, 406p.

61. La CC_{50} représente la concentration qui inhibe la prolifération des cellules de 50%.

62. Lamarre, D., Anderson, P.C., Bailey, M., Beaulieu, P., Bolger, G., Bonneau, P., Bös, M., Cameron, D.R., Carrtier, M., Cordingley, M.G., et al., An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus, *Nature*, **2003**, *426*, 186-189.

63. Randolph, J.T., Zhang, X., Huang, P.P., Klein, L.L., Kurtz, K.A., Konstantinidis, A.K., He, W., Kati, W.M., Kempf, D.J., Synthesis, antiviral activity, and conformational studies of a P3 aza-peptide analog of a potent macrocyclic tripeptide HCV protease inhibitor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 2745-2750.

64. Vendeville, S., Nilsson, M., de Kock, H., Lin, T.-I., Antonov, D., Classon, B., Ayesa, S., Ivanov, V., Johansson, P.-O., Kahnberg, P., Eneroth, A., Wikstrom, K., Vrang, L., Edlung, M., Lindström, S., Van de Vreken, W., McGowan, D., Tahri, A., Hu, L., Lenz, O., et al., Discovery

of novel, potent and bioavailable proline-urea based macrocyclic HCV NS3/4A protease inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 6189-6193.

65. Li, X., Zhang, S., Zhang, Y.-K., Liu, Y., Ding, C.Z., Zhou, Y., Plattner, J.J., Baker, S.J., Bu, W., Liu, L., Kazmierski, W.M., Duan, M., Grimes, R.M., Wright, L.L., Smith, G.K., Jarvest, R.L., Ji, J.-J., Cooper, J.P., Tallant, M.D., Crosby, R.M., et al., Synthesis and SAR of acyclic HCV NS3 protease inhibitors with novel P4-benzoxaborole moieties, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2011**, *21*(7), 2048-2054.

66. Macdonaldt, A., Harris, M., Hepatitis C virus NS5A : tales of promiscuous protein, *J. Gen. Virol*., **2004**, *85*, 2485-2502.

67. Najarro, P., Mathews, N., Cockerill, S., NS5A Inhibitors, dans : Tan, S-L, He, Y. (éd.), Hepatitis C, Norfolk : Caister Academic Press, **2011**, 406p.

68. De Francesco, R., Tomei, L., Altamura, S., Summa, V., Migliaccio, G., Approaching a new era for hepatitis C virus therapy : inhibitors of the NS3-4A serine protease and the NS5B RNA-dependent RNA polymerase, *Antiviral Res*., **2003**, *58*(1), 1-16.

69. Betzi, S., Eydoux, C., Bussetta, C., Blemont, M., Leyssen, P., Debarnot, C., Ben-Rahou, M., Haiech, J., Hibert, M., Gueritte, F., Grierson, D.S., Romette, J.-L., Guillemot, J.-C., Neyts, J., Alvarez, K., Morelli, X., Dutartre, H., Canard, B., Identification of allosteric inhibitors blocking the hepatitis C virus polymerase NS5B in the RNA synthesis initiation step, *Antiviral Res*., **2009**, *84*, 48-59.

70. Klumpp, K., Smith, M., Nucleoside Inhibitors of Hepatitis C Virus, dans : Tan, S-L, He, Y. (éd.), Hepatitis C, Norfolk : Caister Academic Press, **2011**, 406p.

71. Fenaux, M., Mo, H., NS5B Polymerase Non-Nucleoside Inhibitors, dans : Tan, S-L, He, Y. (éd.), Hepatitis C, Norfolk : Caister Academic Press, **2011**, 406p.

72. Un site allostérique est un site de fixation différent du site actif. Il change de structure spatiale lorsqu'il est lié à un ligand ce qui induit une modification de son activité.

73. Buckwold, V.E., Beer, B.E., Donis, R.O., Bovine viral diarrhea virus as a surrogate model of hepatitis C virus for the evaluation of antiviral agents, *Antiviral Res*., **2003**, *60*(1), 1-15.

74. Akari, H., Iwasaki, Y., Yoshida, T., Iijima, S., Non-human primate surrogate model of hepatitis C virus infection, *Microbiol. Immunol*., **2009**, *53*, 53-57.

75. Il est possible, par co-infection dans la même cellule ou par co-transfection, de créer des virus qui présentent à leur surface membranaire des glycoprotéines virales issus d'autres virus. Ces particules pseudotypées acquièrent alors le tropisme de l'autre (ou des deux) virus. C'est une méthode artificielle de créer des vecteurs viraux avec un tropisme modifié.

76. Tani, H., Komoda, Y., Matsuo, E., Suzuki, K., Hamamoto, I., Yamashita, T., Moriishi, K., Fujiyama, K., Kanto, T., Hayashi, N., Owsianka, A., Patel, A.H., Whitt, M.A., Matsuura, Y., Replication-competent recombinant vesicular stomatitis virus encoding hepatitis C virus envelope proteins, *J. Virol*., **2007**, *81*(16), 8601-8612.

77. Hsu, M., Zhang, J., Flint, M., Logvinoff, C., Cheng-Mayer, C., Rice, C.M., McKeating, J.A., Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles, *Proc. Natl. Atl. Sci. U.S.A*., **2003**, *100*(12), 7271-7276.

78. Zhong, J., Gastaminza, P., Cheng, G., Kapadia, S., Kato, T., Burton, D.R., Wieland, S.F., Uprichard, S.L., Wakita, T., Chisari, F.V., Robust hepatitis C virus infection in vitro, *Proc. Natl. Atl. Sci. U.S.A*., **2005**, *102*(26), 9294-9299.

79. Conte, I., Giuliano, C., Ercolani, C., Narjes, F., Koch, U., Rowley, M., Altamura, S., De Francesco, R., Neddermann, P., Migliaccio, G., Stansfield, I., Synthesis and SAR of piperazinyl-N-phenylbenzamides as inhibitors of hepatitis C virus RNA replication in cell culture, *Bioorg. Med. Chem*., **2009**, *19*, 1779-1783.

80. Cheng, C.C., Shipps Jr, G.W., Yang, Z., Kawahata, N., Lesburg, C.A., Duca, J.S., Bandouveres, J., Bracken, J.D., Jiang, C.-K., Agrawal, S., Ferrarri, E., Inhibitors of hepatitis C virus polymerase : synthesis and characterization of novel 2-oxy-6-fluoro-N-((S)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)benzamides, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2010**, *20*, 2119-2124.

81. L'index thérapeutique I est calculé par le rapport entre la CE_{50} et la CC_{50}.

82. Magidson, O., Menshikow, Iodination of α-aminopyridine, *Chem. Ber*., **1925**, *58B*, 113-118.

83. Varala, R., Nuvula, S., Adapa, S.R., Molecular Iodine-Catalyzed facile procedure for N-Boc protection of amines, *J. Org. Chem*., **2006**, *71*, 8283-8286.

84. Enguehard-Gueiffier, C., Thery, I., Gueiffier, A., Buchwald, S.L., A general and efficient method for the copper-catalyzed cross-coupling of amides and thiophenols with 6-halogenoimidazo[1,2-a]pyridines, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6042-6049.

85. a) Ramajayam, R., Giridhar, R., Yadav, M.R., Synthesis of novel substituted diaryl-1,4-diazepines, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2006, 42, 7, 901-906, b) Ramajayam, R., Giridhar, R., Yadav, M.R., Balaraman, R., Djaballah, H., Shum, D., Radu, C., Synthesis, antileukemic and antiplatelet activities of 2,3-diaryl-6,7-dihydro-5H-1,4-diazepines, *Eur. J. Med. Chem*., **2008**, *43*, 2004-2010.

86. a) Nagano, T., Triphenylethylene derivatives, *J. Org. Chem*., **1957**, *22*, 817-818, b) Bender, P.E., Hill, D.T., Offen, P.H., Razgaitis, K., Lavanchy, P., Stringer, O.D., Sutton, B.M., Griswold, D.E., DiMartino, M., Walz, D.T., Lantos, I., Ladd, C.B., 5,6-diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles : A new class of immunoregulatory antiinflammatory agents, *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1169-1177.

87. Lange, J.H.M., Hofmeyer, L.J.F., Hout, F.A.S., Osnabrug, S.J.M., Verveer, P.C., Kruse, C.G., Feenstra, R.W., Microwave-enhanced Goldberg reaction : a novel route to N-arylpiperazinediones, *Tetrahedron Lett*., **2002**, *43*, 1101-1104.

88. Puerstinger, G., Paeshuyse, J., De Clercq, E., Neyts, J., Antiviral 2,5-disubstituted imidazo[4,5-c]pyridines : from anti-pestivirus to anti-hepatitis C virus activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2007**, *17*, 390-393.

89. Puerstinger, G., Paeshuyse, J., Heinrich, S., Mohr, J., Schraffl, N., De Clercq, E., Neyts, J., Antiviral 2,5-disubstituted imidazo[4,5-c]pyridines : Further optimization of anti-hepatitis C virus activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2007**, *17*, 5111-5114.

90. Vliegen, I., Paeshuyse, J., De Burghgraeve, T., Lehman, L.S., Paulson, M., Shih, I-H., Mabery, E., Boddeker, N., De Clercq, E., Reiser, H., Oare, D., Lee, W.A., Zhong, W., Bondy, S., Pürstinger, G., Neyts, J., Substituted imidazopyridines as potent inhibitors of HCV replication, *J. Hepatol*., **2009**, *50*, 999-1009.

91. Polla, M.O., Tottie, L., Nordén, C., Linschoten, M., Müsil, D., Trumpp-Kallmeyer, S., Aukrust, I.R., Ringom, R., Holm, K.H., Neset, S.M., Sandberg, M., Thurmond, J., Yu, P., Hategan, G., Anderson, H., Design and synthesis of potent, orally active, inhibitors of carboxypeptidase U (TAFIa), *Bioorg. Med. Chem*., **2004**, *12*, 1151-1175.

92. Garegg, J., Some aspects of regio-, stereo-, and chemoselective reactions in carbohydrate chemistry, *Pure & Appl. Chem*., **1984**, *56*(7), 845-858.

93. Kuroda, J., Inamoto, K., Hiroya, K., Doi, T., N-heterocyclic carbene derived nickel-pincer complexes : efficient and applicable catalysts for Suzuki-Miyaura coupling reactions of aryl/alkenyl tosylates and mesylates, *Eur. J. Org. Chem*., **2009**, *14*, 2251-2261.

94. Fan, X.-H., Yang, L.-M., Room-Temperature Nickel-catalysed Suzuki-Miyaura Reactions of aryl sulfonates/halides with arylboronic acids, *Eur. J. Org. Chem*., **2011**, *2011*(8), 1467-1471.

95. So, C. M., Lau, C. P., Kwong, F.Y., A general palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of aryl mesylates, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2008**, *47*, 8059-8063.

96. Bhayana, B., Fors, B. P., Buchwald, S.L., A versatile catalyst system for Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of C(sp2)-tosylates and mesylates, *Org. Lett*., **2009**, *11*(17), 3954-3957.

97. Hajipour, A.R., Falahati, A.R., Ruoho, A.E., Iodination of alcohols using triphénylphosphine/iodine under solvent-free conditions using microwave irradiation, *Tetrahedron Lett*., **2006**, *47*, 4191-4196.

98. Klein, S.M., Zhang, C., Jiang, Y.L., Simple synthesis of fresh alkyl iodides using alcohols and hydriodic acid, *Tetrahedron Lett*., **2008**, *49*, 2638-2641.

99. Suhara, Y., Wada, A., Tachibana, Y., Watanabe, M., Nakamura, K., Nakagawa, K., Okano, T., Structure-activity relationship in the conversion of vitamin K analogues into menaquinone-4. Substrates essential to the synthesis of menaquinone-4 in cultured human cell lines, *Bioorg. Med. Chem*., **2010**, *18*, 3116-3124.

100. Kettle, J. G., Brown, S., Crafter, C., Davies, B. R., Dudley, P., Fairley, G., Faulder, P., Fillery, S., Greenwood, H., Hawkins, J., et al., Diverse Heterocyclic Scaffolds as Allosteric Inhibitors of AKT, *J. Med. Chem*., **2012**, *55*, 1261-1273.

101. Trabanco, A.A., Tresadern, G., MacDonald, G.J., Vega, J.A., de Lucas, A.I., Matesanz, E., Garcia, A., Linares, M.L., Alonso de Diego, S.A., Alonso, J.M., Oehlrich, D., Ahnaou, A., Drinkenburg, W., Mackie, C., Andrès, J.I., Lavreysen, H., Cid, J.M., Imidazo[1,2-a]pyridines : orally positive allosteric modulators of the metabotropic glutamate 2 receptor, *J. Med. Chem*., **2012**, *55*(6), 2688-2701.

102. a) Tresadern, G., Cid, J. M., MacDonald, G. J., Vega, J. A., de Lucas, A. I., Garcia, A., Matesanz, E., Linares, M. L., Oehlrich, D., Lavreysen, H., et al., Scaffold hopping from pyridones to imidazo[1,2-a]pyridines. New positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 2 receptor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 175-179, b) Cid-Nunez, J. M., Trabanco-Suarez, A. A., MacDonald, G. J., Indole and Benzoxazine Derivatives as modulators of metabotropic glutamate receptors, *PCT Int. Appl.*, *WO 2010060589*, **2010**, c) Barrio, J. R., Petric, A. J., Satyamurthy, N., Methods for binding agents to β-amyloid plaques, *PCT Int. Appl.*, *WO 2005040337*, **2005**.

103. Sun, C., Sher, P.M., Wu, G., Ewing, W.R., Huang, Y., Lee, T., Murugesan, N., Sulsky, R., Triazolopyridine derivatives as cannabinoid receptor 1 antagonists, *PCT Int. Appl.*, *WO2006138695*, **2006**.

104. Smith, N., Bonnefous, C., Govek, S.P., Wu, D., Pinkerton, A.B., Kahraman, M., Cook, T., Noble, S.A., Borchardt, A.J., Prins, T., Heterocyclic modulators of GPR119 for treatment of disease, *PCT Int. Appl.*, *WO2009117421*, **2009**.

105. Trabanco-Suarez, A.A., Tresadern, G.J., Vega Ramiro, J., Cid-Nunez, J.M., Imidazo[1,2-a]pyridine derivatives and their use as positive allosteric modulators of MGLUR2 receptors, *PCT Int. Appl.*, *WO2009062676*, **2009**.

106. a) Cid-Nunez, J.M., De Lucas Olivares, A.I., Trabanco-Suarez, A.A., MacDonald, G.J., 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine derivatives and their use as positive allosteric modulators of MGLUR2 receptors, *PCT Int. Appl.*, *WO2010130422*, **2010**, b) Cid-Nunez, J.M., De Lucas Olivares, A.I., Trabanco-Suarez, A.A., MacDonald, G.J., 7-aryl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine derivatives and their use as positive allosteric modulators of MGLUR2 receptors, *PCT Int. Appl.*, *WO2010130423*, **2010**, c) Cid-Nunez, J.M., Oehlrich, D., Trabanco-Suarez, A.A., Tresadern, G.J., Vega Ramiro, J.A., MacDonald, G.J., 1,2,3-triazolo[4,3-a]pyridine derivatives and their use for the treatment or prevention of neurological and psychiatric disorders, *PCT Int. Appl.*, *WO2010130424*, **2010**, d) Cid-Nunez, J.M., Trabanco-Suarez, A.A., MacDonald, G.J., Indole and benzoxazine derivatives as modulators of metabotropic glutamate receptors, *PCT Int. Appl.*, *WO2010060589*, **2010**, e) Andrès-Gil, J.I., Alcazar-Vaca, M.J., Cid-Nunez, J.M., Trabanco-Suarez, A.A., Bormans, G.M.R., Celen, S.J.L., Koole, M., Radiolabelled MGLUR2 PET ligands, *PCT Int. Appl.*, *WO2012062752*, **2012**, f) Cid-Nunez, J.M., Trabanco-Suarez, A.A., Oehlrich, D., Tresadern, G.J., MacDonald, G.J., Vega Ramiro, J.A., 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine derivatives and their use as positive allosteric modulators of MGLUR2 receptors, *PCT Int. Appl.*, *WO2012062750*, **2012**.

107. Snégaroff, K., Nguyen, T.T., Marquise, N., Halauko, Y.S., Harford, P.J., Roisnel, T., Matulis, V.E., Ivashkevich, O.A., Chevallier, F., Wheatley, A.E.H., Gros, P.C., Mongin, F., Deprotonative metalation of chloro- and bromopyridines using amido-based bimetallic species and regioselectivity-computed CH activity relationships, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*(47), 13284-13297.

108. Gaumet, V., Moreau, E., Taleb, A., Leal, F., Neyts, J., Paeshuyse, J., Lartigue, C., Chavignon, O., Gueiffier, A., Teulade, J.-C., Métin, J., Chezal, J.-M., Short and efficient access to imidazo[1,2-a]pyrrolo[3,2-c]pyridine derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 6082-6085.

109. Schroeder, G.M., An, Y., Cai, Z.-W., Chen, X.-T., Clark, C., Cornelius, L.A.M., Dai, J., Gullo-Brown, J., Gupta, A., Henley, B., Hunt, J.T., Jeyaseelan, R., Kamath, A., Kim, K., Lippy, J., Lombardo, L.J., Manne, V., Oppenheimer, S., Sack, J.S., Schmidt, R.J., Shen, G., Stefanski, K., Tokarski, J.S., Trainor, G.L., Wautlet, B.S., Wei, D., Williams, D.K., Zhang, Y., Zhang, Y., Fargnoli, J., Borzilleri, R.M., Discovery of N-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide (BMS-777607), a selective and orally efficacious inhibitor of the Met Kinase Superfamily, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 1251-1254.

110. Ince, S., Haegebarth, A., Politz, O., Neuhaus, R., Bömer, U., Scott, W., Imidazopyrimidine and imidazopyridine derivatives as inhibitors of the PI3K/Akt pathway and their preparation and use for the treatment of diseases, *PCT Int. Appl.*, *WO2012007345*, 2012.

111. Enguehard, C., Allouchi, H., Gueiffier, A., Buchwald, S.L., Easy access to novel substituted 6-aminoimidazo[1,2-a]pyridines using palladium- and copper-catalyzed aminations, *J. Org., Chem.*, **2003**, *68*, 4367-4370.

112. Pearson, N.R., Lardie, T.S., Highly efficient preparation of carbon-14 labeled, auxin herbicide 4-amino-3,5,6-trichloropicolinic acid, *J. Label. Compd Radiopharm.*, **2006**, *49*, 965-972.

113. Wang, X., Zhi, B., Baum, J., Chen, Y., Crockett, R., Huang, L., Eisenberg, S., Ng, J., Larsen, R., Martinelli, M., Reider, P., A practical synthesis of 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-yl)methylamino)-5-fluoronicotinic acid, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4021-4023.

114. Zanon, J., Klapars, A., Buchwald, S.L., Copper-catalyzed domino halide exchange-cyanation of aryl bromides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2890-2891.

115. Gudmundsson, K.S., Johns, B.A., Imidazo[1,2-a]pyridines with potent activity against herpesviruses, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2007**, *17*, 2735-2739.

116. Coulson, D.R., Satek, L.C., Grim, S., Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), *Inorg. Synth*., **1971**, *13*, 121-124.

117. Ming, L., Guilong, Z., Lirong, W., Huazheng, Y., Hypervalent iodine in synthesis : a novel two step procedure for the synthesis of new derivatives of 1H-imidazo[1,2-b]pyrazole by the cyclocondensation between 5-amino-4-cyano-3-phenyl-1H-pyrazole and α-tosyloxyacetophenones or α-haloacetophenones, *Synth. Commun*., **2005**, *35*(4), 493-501.

Annexes

Annexe 1 : Publication dans Molécules

Molecules **2012**, *17*, 10683-10707; doi:10.3390/molecules170910683

OPEN ACCESS

molecules

ISSN 1420-3049

www.mdpi.com/journal/molecules

Article

Regiocontrolled Microwave Assisted Bifunctionalization of 7,8-Dihalogenated Imidazo[1,2-*a*]pyridines: A One Pot Double-Coupling Approach

Emilie Marie, Sébastien Bouclé, Cécile Enguehard-Gueiffier * and Alain Gueiffier

Recherche et Innovation en Chimie Médicinale, UMR INRA 1282 Infectiologie et Santé Publique, Université F. Rabelais, 31 avenue Monge, F-37200 Tours, France;
E-Mails: emilie.marie-2@etu.univ-tours.fr (E.M.); s.boucle@hotmail.fr (S.B.); alain.gueiffier@univ-tours.fr (A.G.)

***** Author to whom correspondence should be addressed;
E-Mail: cecile.enguehard-gueiffier@univ-tours.fr; Tel.: +33-247-367-172; Fax: +33-247-367-288.

Received: 27 July 2012; in revised form: 31 August 2012 / Accepted: 3 September 2012 / Published: 6 September 2012

Abstract: The reactivity of the 7-chloro-8-iodo- and 8-chloro-7-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines **1a**–**e** diversely substituted on the 2 position, towards Suzuki-Miyaura, Sonogashira, and Buchwald-Hartwig cross-coupling reactions as well as cyanation was evaluated. Various methodologies are proposed to introduce aryl, heteroaryl, alkyne, amine or cyano groups in the two positions depending on the nature of the substituent present in position 2. In both series, the substitution of

the iodine atom was totally regioselective and the difficulty was to substitute the chlorine atom in a second step. Until now, only hetero(aryl) groups could be introduced though Suzuki-Miyaura cross-coupling. We overcame this problem evaluating both regioisomers in parallel. The double coupling approach was also studied allowing the one pot Suzuki/Suzuki, cyanation/Sonogashira and cyanation/Buchwald reactions leading to polyfunctionnalized imidazo[1,2-*a*]pyridines.

Keywords: imidazo[1,2-*a*]pyridine; metallo-catalyzed cross-coupling reaction; microwave irradiation; Suzuki-Miyaura cross-coupling; Sonogashira cross-coupling; cyanation; Buchwald-Hartwig cross-coupling

1. Introduction

Over the last decades, the imidazo[1,2-*a*]pyridine ring has been considered an important scaffold for biomolecules in medicinal chemistry, with a broad spectrum of potential therapeutic properties such as, for example, antibacterial [1], HIV inhibitory [2], anti-inflammatory [3] and anticancer [4] properties. Moreover, several drug formulations containing imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives, are marketed in the anxiolytic/hypnotic area (zolpidem, alpidem) and GDR/peptic ulcer therapy (zolimidine). Therefore, convergent, rapid, and easy to implement functionalization routes are still needed to introduce various modulations on this skeleton, in order to complete the putative biological activities evaluation of these series of compounds.

In the course of our work evaluating the chemical and pharmacological properties of the imidazo[1,2-*a*]pyridine series, we further pursued investigations on methods of functionalization which would allow the rapid preparation of a number of structural variants. We thus became interested in the regiocontrolled substitution of 7,8-dihalogenated imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives. The introduction of various substituents such as aryl, heteroaryl, cyano and amino groups was studied and our results in this area are the subject of this manuscript. Analogous works on double-coupling approach in positions 3 and 6, or positions 6 and 8 of this scaffold were already presented by other groups [5,6].

Recently in the literature, a few pharmacomodulation studies of the imidazo[1,2-*a*]pyridine scaffold required this type of 7,8-disubstitution pattern for their purposes. Kettle *et al.* described a two-step introduction of aryl groups in these 7 and 8 positions [7]. In our work, we

propose an alternative one-step procedure. Moreover, Trabanco *et al.* synthesized 7-aryl-8-cyano or 7-aryl-8-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives starting from the convenient 7,8-dihalogenated starting material [8]. Concerning older publications [9–11], authors usually introduced the cyano group on the pyridine ring before cyclisation, increasing the number of synthetic steps.

2. Results and Discussion

In order to control the regioselectivity of the disubstitution pattern in positions 7 and 8 of the imidazo[1,2-*a*]pyridine scaffold, we chosen as starting materials the 7-chloro-8-iodo- and 8-chloro-7-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines **1a**–**e** diversely substituted on the 2 position. Both series were studied concomitantly in order to offer the largest scope of functionalization. To our knowledge, the analogous 7-bromo-8-iodo- and 8-bromo-7-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines are still not described in the literature.

Compounds **1a**–**e** were obtained in 71–100% yields by condensation of 2-amino-3-chloro-4-iodopyridine or 2-amino-4-chloro-3-iodopyridine, with the corresponding α-halogenoketones. Different groups (phenyl, ethyl carboxylate, methyl) were considered in position 2 to overview the influence of this position on the reactivity of the 7 and 8 positions of the imidazo[1,2-*a*]pyridine series towards various cross-coupling reactions. Indeed, such an influence of the 2-substituent on the reactivity of not only position 3 [12], but also of position 6 [13], was previously noticed by our group.

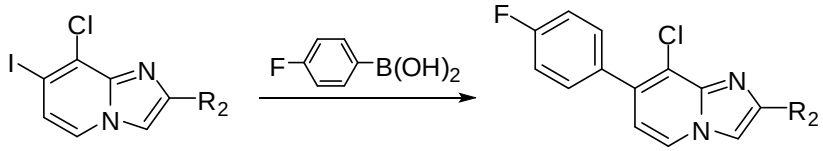
2.1. Regioselective Substitution of the Iodine Atom of Compounds **1a**–**e**

Initial work focused on the regioselective substitution of iodine atom of compounds **1a**–**e**. Three classical cross-coupling reactions were studied: Suzuki-Miyaura, Sonogashira and Buchwald-Hartwig reactions, as well as cyanation reactions (Schemes 1–4).

2.1.1. Suzuki Cross-Coupling on Compounds **1a**–**c**

Suzuki cross-coupling standard conditions were first applied to **1a**–**c** using 4-fluorophenylboronic acid (2 equiv.), $PdCl_2$(dppf) (0.05 equiv.), Na_2CO_3 (3 equiv.) in a mixture of THF-H_2O at 75 °C overnight leading to compounds **2**–**4** in 87%–90% yields (Scheme 1). Total conversion and regioselectivity were observed. No influence of the 2 position was noticed.

Scheme 1. Suzuki cross-coupling reaction on position 7 of compounds **1a**–**c** (isolated yields).



1a R_2 = Phenyl
1b R_2 = CO_2Et
1c R_2 = CH_3

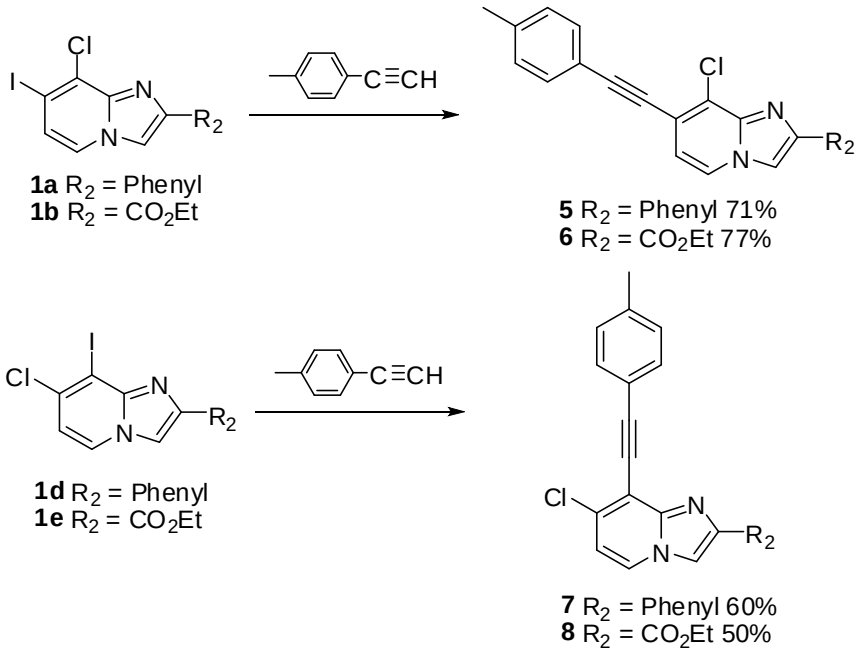
2 R_2 = Phenyl 90%
3 R_2 = CO_2Et 87%
4 R_2 = CH_3 89%

Reaction conditions: 4-fluorophenylboronic acid (2 equiv.), $PdCl_2$(dppf) (0.05 equiv.), Na_2CO_3 (3 equiv.), THF/H_2O, 75 °C, overnight, sealed tube.

2.1.2. Sonogashira Cross-Coupling on Compounds **1a**–**e**

Optimization of Sonogashira cross-coupling conditions was conducted in position 8 of compound **1d** using 4-ethynyltoluene (3 equiv.), $PdCl_2$(dppf) (0.05 equiv.), TEA (5 equiv.) and CuI (0.1 equiv.) in DMF at 90 °C for 1 h under microwave irradiation [14]. A partial conversion was observed (NMR yield of 29%) and a large amount of starting material was recovered, that could not be separated from the attempted product. A methodology developed in our laboratory using 4-ethynyltoluene (1.3 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), PCy_3HBF_4 (0.3 equiv.) in the presence of *t*-BuONa (3 equiv.) and CuI (0.4 equiv.) in DMF at 100 °C for 20 min under microwave irradiation was then tested. A total dehalogenation occurred in position 8. Thus, we decided to work at lower temperature (90 °C), to change the base to Et_3N (5 equiv.) and to lower the amount of CuI (0.2 equiv.). Under these conditions, a total conversion was observed allowing the purification of the attempted compounds **7** and **8** in moderate yields (60 and 50%, respectively) (Scheme 2). The position 7 appeared to be more reactive towards these Sonogashira conditions than position 8, leading to compounds **5** and **6** in 71% and 77% yields respectively (Scheme 2). The presence of N_1 in close vicinity of position 8 may explain its lower reactivity. Moreover, the 2-ester function seems to lower the reactivity of the 8 position towards the Sonogashira cross-coupling.

Scheme 2. Sonogashira cross-coupling reaction on compounds **1a**, **1b**, **1d**, **1e** (isolated yields).

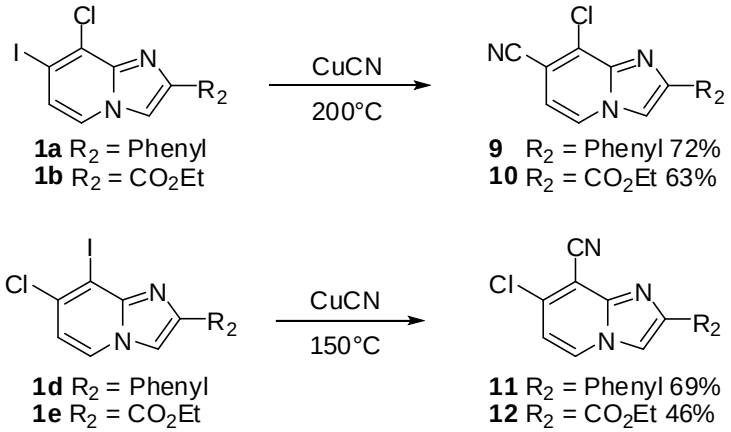


Reaction conditions: 4-ethynyltoluene (1.3 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), PCy_3HBF_4 (0.3 equiv.), Et_3N (5 equiv.), CuI (0.2 equiv.), DMF, 90 °C, 30 min, MW.

2.1.3. Cyanation on Compounds **1a**–**e**

Then, we considered the cyanation of compounds **1** (Scheme 3). According to a literature procedure, reaction of **1a** with CuCN (1.6 equiv.) in acetonitrile at 160 °C for 30 min under microwaves irradiation led to **9** in 32% yield [8]. We then changed the solvent to DMF and reaction of **1a** or **1b** with CuCN (1.3 equiv.) at 200 °C for 15 min under microwave irradiation, afforded **9** and **10** in respective yields of 72 and 63%. Applying the same conditions to compounds **1d**–**e** led to formation of dehalogenated compounds. The 8-cyano compounds **11** and **12** were obtained after reaction at 150 °C for 15 min in 69% and 46% yields, respectively. Again, the 2-ester function seems to lower the reactivity of the 8 position towards the cyanation reaction.

Scheme 3. Cyanation on compounds **1a**, **1b**, **1d**, **1e** (isolated yields).

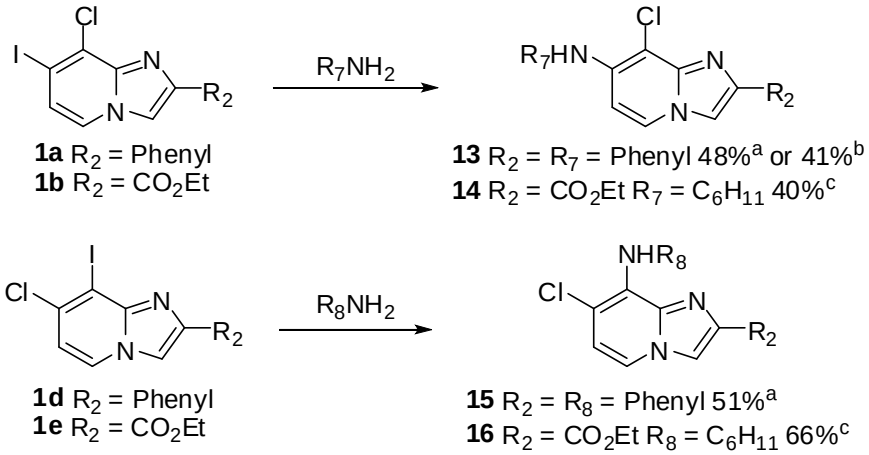


Reaction conditions: CuCN (1.3 equiv.), 200 °C or 150 °C, 15 min, MW.

2.1.4. Buchwald-Hartwig Cross-Coupling on Compounds **1a**–**e**

Finally, we carried out a short study of Buchwald-Hartwig amination to optimize the aniline cross-coupling conditions, depending on the substituent present in position 2 of the imidazo[1,2-*a*]pyridine ring (Scheme 4). A nucleophilic substitution was first attempted following the procedure described by Tresadern *et al.* for the coupling of alkylpiperazine to 7-iodo-8-cyanoimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives [9]. Treatment of **1a** with *N*-methylpiperazine (3 equiv.), DIPEA (4 equiv.) in acetonitrile at 180 °C for 1 h under microwave irradiation led exclusively to a mixture of starting material and deiodinated compound. The 8-cyano group appears to greatly increase the reactivity of the adjacent position, allowing a nucleophilic substitution.

Scheme 4. Buchwald-Hartwig cross-coupling on compounds **1a**, **1b**, **1d**, **1e** (isolated yields).



Reaction conditions: [a] aniline (3 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), *rac*-BINAP (0.3 equiv.), *t*-BuONa (3 equiv.), CuI (0.2 equiv.), DME, 85 °C, 45 min, MW; [b] aniline (1.1 equiv.), Pd_2dba_3 (0.05 equiv.), *rac*-BINAP (0.1 equiv.), *t*-BuONa (3 equiv.), dioxane, 80 °C, 30 min, MW; [c] cyclohexylamine (13 equiv.), Pd_2dba_3 (0.04 equiv.), Xantphos (0.12 equiv.), K_2CO_3 (15 equiv.), dioxane, 150 °C, 1 h 15 min, MW.

In view to study one-pot heterogeneous double-coupling of aryl and amine groups in positions 7 and 8, $Pd(PPh_3)_4$ was preferred as catalyst in a first attempt. Thus, the reaction was achieved using aniline (1 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), Xantphos (0.3 equiv.), K_2CO_3 (10 equiv.) in dioxane, but only starting material was recovered after 90 min at 100 °C under microwave irradiation. In the same way, only traces of the attempted compounds **13** were obtained using the following conditions: aniline (3 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), *rac*-BINAP (0.3 equiv.), *t*-BuONa (3 equiv.) in DME at 85 °C after 2 h 30 min under microwave irradiation. Therefore, we attempted these last conditions but with a catalytic amount of CuI (0.2 equiv.). We noticed that the reaction was completed after 45 min at 85 °C under microwaves and we obtained **13** in 48% yield. Under the same conditions, we synthesized **15** in 51% yield (Scheme 4).

Several metallo-catalyzed procedures commonly used for aminations were also applied to compound **1a**. Only traces of the attempted compounds **13** were obtained using the following conditions: aniline (1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (0.1 equiv.), *rac*-BINAP (0.3 equiv.), *t*-BuONa (3 equiv.) in toluene for 90 min at 90 °C under microwave irradiation. Nevertheless, compound **13** was afforded in 41% yield using aniline (1.1 equiv.), Pd_2dba_3 (0.05 equiv.), *rac*-BINAP (0.1 equiv.), *t*-BuONa (3 equiv.) in dioxane at 80 °C for 30 min in a microwave apparatus. Thus,

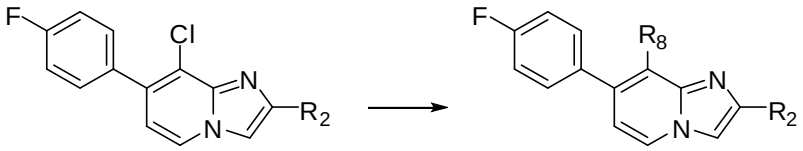
amination in positions 7 and 8 may be achieved through different methodologies with similar yields of around 40%–50%.

The presence of the ester group in compounds **1b** and **1e** prevented us from using *t*-BuONa as base for the amination reaction. The different approaches evaluated to introduce the aniline were unsuccessful. We then decided to work with cyclohexylamine. The coupling reaction was first conducted on **1b** using cyclohexylamine (2 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), Xantphos (0.2 equiv.), K_2CO_3 (15 equiv.) in DMF at 160 °C during 1 h under microwave irradiation. This reaction did not afford the expected product **14**. The reaction was then attempted on **1e** using cyclohexylamine (13 equiv.), Pd_2dba_3 (0.04 equiv.), Xantphos (0.12 equiv.), K_2CO_3 (15 equiv.) in dioxane for 1 h 15 min at 150 °C under microwaves, leading to **16** in 66% yield (Table 2). These last conditions applied to **1b** led to **14** in 40% yield (Scheme 4).

2.2. Substitution of the Chlorine Atom in Position 8 of Compounds **2**–**6**, **9**–**10**, **14**

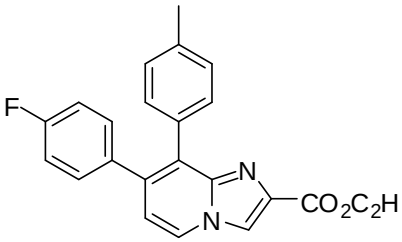
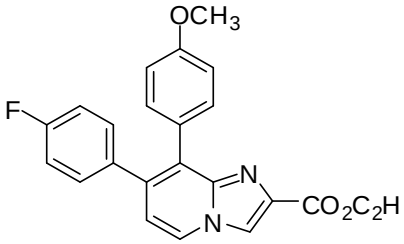
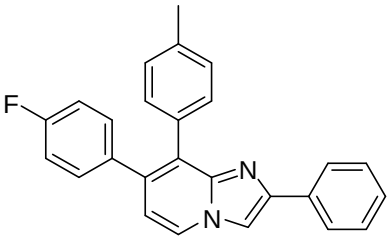
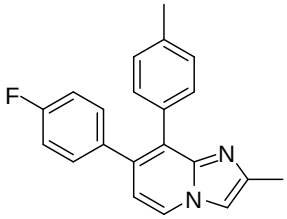
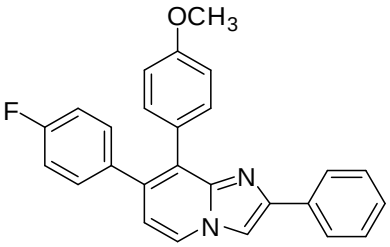
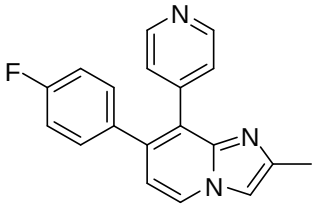
In a second part, we focused on the substitution of the chlorine atom in position 8 of the 7-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines **2**–**6**, **9**–**10**, **14**. The reactivity of this position was evaluated towards the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction (Table 1). In a first attempt, the reaction was performed on the ester compound **3** using 4-tolylboronic acid (1.8 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv.), Na_2CO_3 (1.5 equiv.), in DME/H_2O at 75 °C in a sealed tube, leading to the target compound **17** in 53% yield. Nevertheless, a reaction time of 22 h was required, and addition of amounts of 4-tolylboronic acid to the reaction mixture until 2.5 equivalents of 4-tolylboronic acid were used. A higher temperature was incompatible with the ester group. These conditions were greatly improved using 4-tolylboronic acid (1.4 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), K_2CO_3 (2 equiv.) in dioxane/EtOH for 15 min at 150 °C under microwave irradiation, leading to **17** in 95% yield. In the same conditions, **18** was obtained in 76% yield. Starting from the 2-phenyl or 2-methyl compounds **2** or **4**, compounds **19**–**20** and **21**–**22** were obtained using classical conditions (boronic acid (1.4 or 2 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv.), Na_2CO_3 (2 equiv.), DME/H_2O at 120 °C under microwave irradiation) in good yields (80 to 90%). In these conditions, no influence of the nature of the 2-substituent was noticed on the reactivity of the 8 position.

Table 1. Functionalization in position 8 of compounds **2**–**4**.



2-4 **17-22**

Table 1. *Cont.*

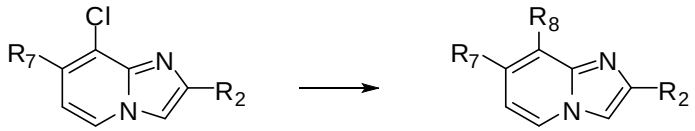
S.M.	Product	Isolated Yield (%)	S.M.	Product	Isolated Yield (%)
3	 **17**	95 [a]	**3**	 **18**	76 [a]
2	 **19**	90 [b]	**4**	 **20**	84 [b]
2	 **21**	82 [b]	**4**	 **22**	80 [b]

Reaction conditions: [a] $RB(OH)_2$ (1.4 equiv.), K_2CO_3 (2 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), dioxane/EtOH, 150 °C, MW or [b] $RB(OH)_2$ (1.4 or 2 equiv.), Na_2CO_3 (2 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv.), DME/H_2O, 120 °C, MW.

The Suzuki coupling reaction was then extended to the diversely 7-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines **5**–**6**, **9**–**10**, **14** (Table 2). As previously described, two synthetic

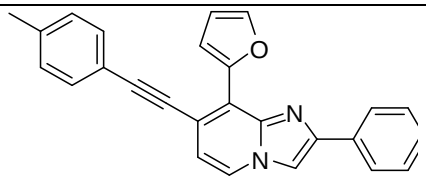
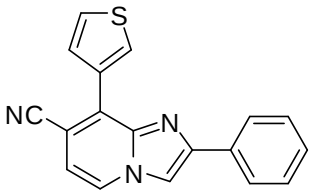
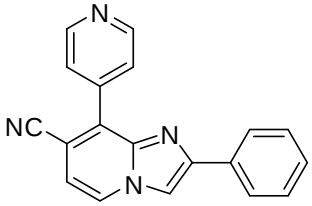
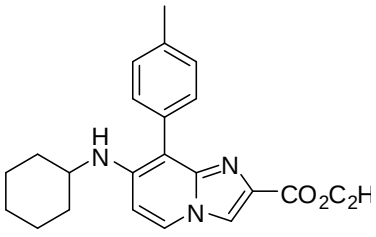
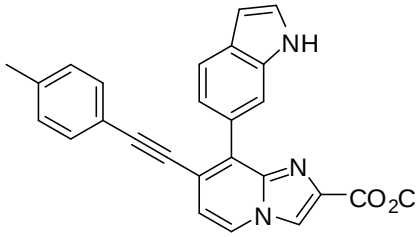
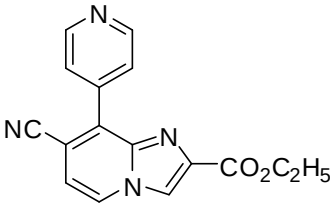
routes were applied depending on the 2-substituent. Reaction of **5** or **9** with various (hetero)arylboronic acids (1.4 or 2 equiv.) in the presence of $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv.), Na_2CO_3 (2 equiv.) in DME/H_2O at 120 °C under microwaves irradiation gave **23** to **25** in moderate to good yields (19%–71%). Reaction of the ester compounds **6**, **10**, **14** with (hetero)arylboronic acids (1.4 or 2 equiv.) in the presence of $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), K_2CO_3 (2 equiv.) in dioxane/EtOH at 150 °C under microwave irradiation led to 27 to 35% of compounds **26**–**30**.

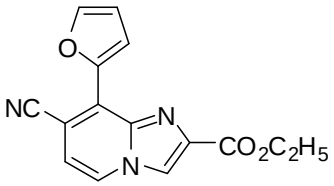
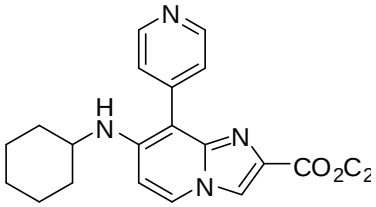
Table 2. Functionalization in position 8 of compounds **5**–**6**, **9**–**10**, **14**.



5-6, 9-10, 14 **23-30**

Table 2. *Cont.*

S.M.	Products	Isolated Yield (%)	S.M.	Products	Isolated Yield (%)
5	 **23**	19 [a]	**9**	 **24**	71 [a]
9	 **25**	42 [a]	**14**	 **26**	27 [b]
6	 **27**	35 [b]	**10**	 **28**	31 [b]

10	 **29**	34 [b]	**14**	 **30**	28 [b]

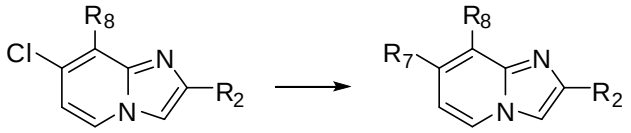
Reaction conditions: [a] $RB(OH)_2$ (1.4 or 2 equiv.), Na_2CO_3 (2 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv.), DME/H_2O, 120 °C, MW; [b] $RB(OH)_2$ (1.4 or 2 equiv.), K_2CO_3 (2 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), dioxane/EtOH, 150 °C, MW.

Due to the lower reactivity of the chlorine atom in position 8 of the imidazo[1,2-*a*]pyridines **2**–**6**, **9**–**10**, **14**, only 8-(hetero)aryl-7-substituted compounds could be obtained through Suzuki cross-coupling reactions. No cyanation, Sonogashira or amination reaction could be achieved at this position. Nevertheless, the problem of chlorine reactivity could be solved starting from the regioisomers **7**–**8**, **11**, **15** iodinated in position 8.

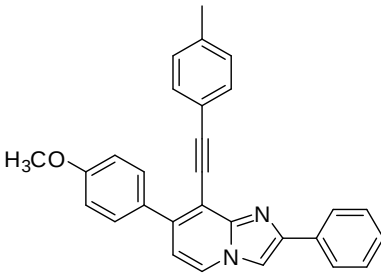
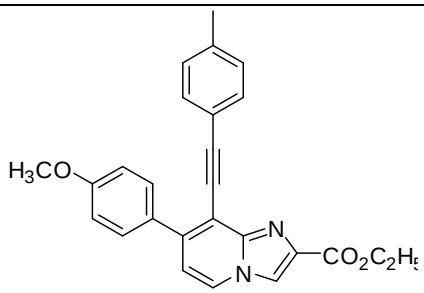
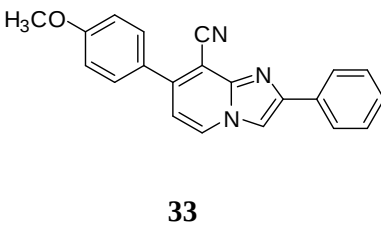
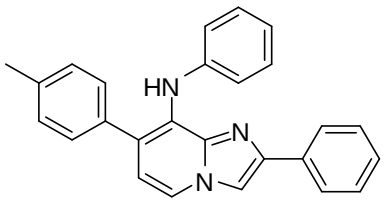
2.3. Substitution of the Chlorine Atom in Position 7 of Compounds **7**–**8**, **11**, **15**

Using the previously established experimental conditions, four examples of 7-arylimidazo[1,2-*a*]pyridines **31**–**34** were obtained presenting an alkyne, cyano or amino group in position 8 (44 to 69% yields) (Table 3). For compound **34**, we noticed the formation of a dehalogenated compound during the Suzuki cross-coupling reaction, and a higher amount of boronic acid was then required to complete the reaction.

Table 3. Functionalization in position 7 of compounds **7**–**8**, **11**, **15**.



7-8, 11, 15 **31-34**

S.M.	Products	Isolated Yield (%)	S.M.	Products	Isolated Yield (%)
7	 **31**	56 [a]	**8**	 **32**	69 [b]
11	 **33**	61 [a]	**15**	 **34**	44 [a]

Reaction conditions: [a] $RB(OH)_2$ (1.4 or 2 or 5 equiv.), Na_2CO_3 (2 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv.), DME/H_2O, 120 °C, MW; [b] $RB(OH)_2$ (1.4 equiv.), K_2CO_3 (2 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), dioxane/EtOH, 150 °C, MW.

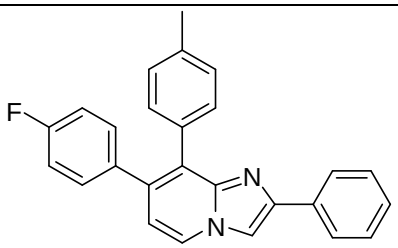
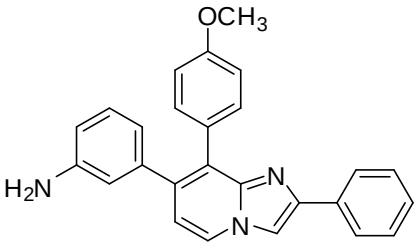
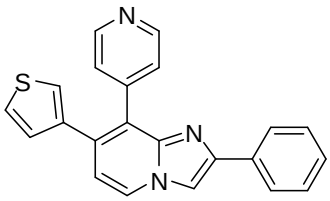
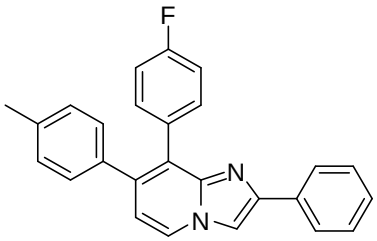
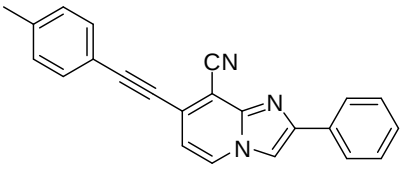
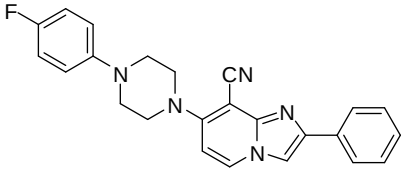
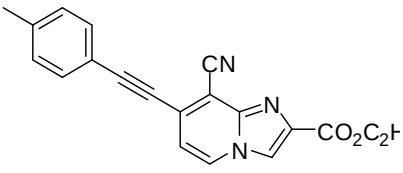
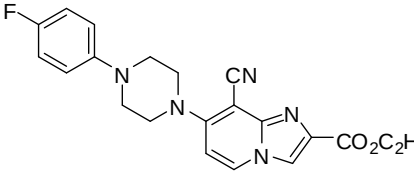
2.4. Double Coupling Approach

Finally, the 7,8-diarylation of the imidazo[1,2-*a*]pyridine scaffold in a one-pot approach was evaluated (Table 4). Starting from compound **1a**, optimization of the Suzuki double coupling led to the following conditions: first boronic acid (1 equiv.), Na_2CO_3 (3 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv.) in a mixture DME/H_2O for 30 min at 95 °C under microwave irradiation, then second boronic acid (1.4 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv.) for 30 min at 120 °C under microwave irradiation. Compounds **18**, **35** and **36** were obtained in 43 to 72% yields. Starting from the regioisomer **1d**, 2 equivalents of both boronic acids were required.

One pot cyanation/Sonogashira and cyanation/Buchwald double couplings could be performed starting from compounds **1d**–**e** leading to compounds **38**–**41** in 32 to 67% yields. After optimization, the one pot cyanation/Sonogashira conditions required CuCN (1.2 equiv.)

in DMF at 90 °C for 4 h under microwave irradiation, then 4-ethynyltoluene (1.3 equiv.), Et_3N (5 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), PCy_3HBF_4 (0.3 equiv.), CuI (0.2 equiv.) at 130 °C for 1 h under microwave irradiation. The one pot cyanation/Buchwald double coupling was performed using CuCN (1.2 equiv.) in DMF at 90 °C for 4 h under microwave irradiation, then DIPEA (2 equiv.), 4-fluorophenylpiperidine (2 equiv.) at 130 °C for 1 h under microwave irradiation. These results encouraged us to study other heterogeneous double couplings.

Table 4. One pot double-coupling approach applied to compounds **1a**, **1d** and **1e**.

S.M.	Products	Isolated Yield (%)	S.M.	Products	Isolated Yield (%)
1a	 **18**	72 [a]	**1a**	 **35**	44 [a]
1a	 **36**	43 [a]	**1d**	 **37**	47 [b]
1d	 **38**	32 [c]	**1d**	 **39**	67 [d]
1e	 **40**	43 [c]	**1e**	 **41**	54 [d]

Reaction conditions: [a] $R_1B(OH)_2$ (1 equiv.), Na_2CO_3 (3 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv.), DME/H_2O, 95 °C, 30 min, MW then $R_2B(OH)_2$ (1.4 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv.), 120 °C, 30 min, MW; [b] $R_1B(OH)_2$ (2 equiv.), Na_2CO_3 (3 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv.), DME/H_2O, 95 °C, 1 h 30 min, MW then $R_2B(OH)_2$ (2 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv.),

120 °C, 30 min, MW; [c] CuCN (1.2 equiv.), DMF, 90 °C, 4 h, MW then 4-ethynyltoluene (1.3 equiv.), Et_3N (5 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv.), PCy_3HBF_4 (0.3 equiv.), CuI (0.2 equiv.), 130 °C, 1 h, MW; [d] CuCN (1.2 equiv.), DMF, 90 °C, 4 h, MW then DIPEA (2 equiv.), 4-fluorophenylpiperidine (2 equiv.), 130 °C, 1 h, MW.

3. Experimental

3.1. General

Commercial reagents were used as received without additional purification. The microwave experiments were performed with a CEM Discover SP® equipped with an Explorer hybrid unit, only the set point temperature was adjusted (set point pressure: 17 bar, set point power: 200 W). The compounds were purified on a Flashsmart® flash chromatography system and columns from AIT® and Macherey-Nagel® were used. ^1H and ^{13}C-NMR spectra were recorded on a Brüker 300 MHz spectrometer in $CDCl_3$ or in DMSO-d_6. The possible inversion of two values in the NMR spectra is expressed by an asterisk. The melting points were determined in a capillary apparatus Stuart® SMP3 and are uncorrected.

3.2. Synthesis

3.2.1. Obtention of the Aminochloroiodopyridines

2,3-Dichloro-4-iodopyridine [8,15]. To a solution of *n*-butyllithium (27.6 mL, 69 mmol, 2.5 M in hexanes) in dry Et_2O (153 mL) cooled at −78 °C, was added dropwise 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (11.64 mL, 69 mmol). The mixture was stirred at −78 °C for 10 min and a solution of 2,3-dichloropyridine (10 g, 67.57 mmol) in dry THF (75 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at −78 °C for 30 min and a solution of I_2 (25.38 g, 100 mmol) in dry THF (75 mL) was added. The reaction was cooled to room temperature overnight, quenched with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ and extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated *in vacuo*. The residue was purified on column chromatography [silica gel, cyclohexane/EtOAc (7:3)] to give a pale cream solid. M.p. = 110 °C (Ref. [8] 113 °C). 67% yield. ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.89 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, H-6), 7.73 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, H-5). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 148.5, 146.6, 135.4, 134.0, 111.2.

2-Amino-3-chloro-4-iodopyridine [8]. A mixture of 2,3-dichloro-4-iodopyridine (4 g, 14.71 mmol) in NH_4OH 28% (75 mL) was heated in a Parr bomb at 129 °C for 16 h. The reaction

was cooled to room temperature and CH_2Cl_2 (100 mL) was added. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 100 mL), dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography [silica gel, cyclohexane/EtOAc (7:3)] and a white solid was obtained. M.p. = 110 °C. 38% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.54 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H-6), 7.08 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H-5), 5.32 (s, 2H, NH_2). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 154.6, 145.6, 124.7, 119.4, 109.8.

t-Butyl-(4-chloropyridin-2-yl)carbamate [16,17]. To a solution of 2-amino-4-chloropyridine (3 g, 23.34 mmol) in *t*-BuOH (43 mL), di-*t*-butyl dicarbonate (5.6 g, 25.67 mmol) was added. The mixture was stirred at 30 °C overnight. A solid appeared and was filtered off, washed with *n*-hexane and diethyl ether to give a white solid. M.p. = 150 °C. 77% yield. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 10.14 (bs, 1H, NH), 8.22 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, H-6), 7.88 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H-3), 7.14 (dd, 1H, *J* = 5.4–1.9 Hz, H-5), 1.47 (s, 9H, CH_3). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 153.69, 152.66, 149.34, 143.84, 118.29, 111.65, 80.15, 27.95.

t-Butyl-(4-chloro-3-iodopyridin-2-yl)carbamate [17]. To a solution of *t*-butyl-(4-chloropyridin-2-yl)carbamate (9 g, 39.5 mmol) in anhydrous THF (250 mL), TMEDA (14.4 mL) was added under nitrogen atmosphere and cooled to −70 °C. To the mixture, 2.5 M in hexane *n*-BuLi (39.6 mL, 98 mmol) was added dropwise over a period of 30 min. The mixture was stirred at −70 °C for 1 h and then treated dropwise with a solution of I_2 (50 g, 198 mmol) in anhydrous THF (30 mL) at −70 °C. After the addition was complete, the reaction was stirred at −70 °C for 30 min and then allowed to warm to room temperature. The mixture was treated with an aqueous saturated solution of $Na_2S_2O_3$ and stirred for 30 min. The solution was extracted with EtOAc (3 × 200 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduce pressure. The product was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)] to give a white solid. M.p. = 183 °C. 75% yield. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H, NH), 8.30 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, H-6), 7.47 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, H-5), 1.45 (s, 9H, CH_3). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 154.9, 152.6, 149.0, 148.4, 122.0, 99.2, 79.4, 28.1.

2-Amino-4-chloro-3-iodopyridine [7,8,17]. A suspension of *t*-butyl-(4-chloro-3-iodopyridin-2-yl)carbamate (6 g, 23.5 mmol) in 48% hydrobromic acid (12 mL) was heated at 100 °C for 10 min to give a clear solution. The mixture was cooled, treated with ice and made basic with 10 M NaOH solution. The precipitated product was filtered off, washed with H_2O to give a

cream solid. M.p. = 111 °C. 97% yield. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7.84 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H-6), 6.72 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H-5), 6.44 (bs, 2H, NH_2). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) δ 161.0, 148.4, 147.7, 113.0, 81.4.

3.2.2. General Procedure for Cyclization

8-Chloro-7-iodo-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine (**1a**). Method A. To a solution of 2-amino-3-chloro-4-iodopyridine (1 g, 3.94 mmol) in EtOH (10 mL), was added bromoacetophenone (1.56 g, 7.87 mmol). The mixture was stirred at 65 °C overnight. The solution was then evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL) and the resulting solution made basic by the addition of a saturated aqueous solution of Na_2CO_3. The solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 100 mL), the combined organic layers were dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography [silica gel, cyclohexane/EtOAc (7:3)]. M.p. = 101 °C. 97% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.96 (dd, 2H, *J* = 8.2–1.3 Hz, Ph-2,6), 7.88 (s, 1H, H-3), 7.80 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-5), 7.44 (m, 2H, Ph-3,5), 7.35 (m, 1H, Ph-4), 7.12 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 146.8, 143.0, 132.8, 128.7, 128.5, 126.4, 123.9, 121.7, 110.0, 92.1(1C not found).

Ethyl 8-chloro-7-iodoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**1b**). Method B. To a solution of 2-amino-3-chloro-4-iodopyridine (1 g, 3,94 mmol) in DME (18 mL), was added ethyl bromopyruvate (1.16 g, 5.91 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was evaporated *in vacuo* to dryness and EtOH (18 mL) was added. The mixture was stirred at 78 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the solution was evaporated to dryness *under vacuum*. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL) and the resulting solution made basic by the addition of a saturated solution of Na_2CO_3. The solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 100 mL), the combined organic layers were dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude product was washed with diethyl ether and *n*-hexane to give a pale cream solid. M.p. = 249 °C. 95% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H, H-3), 8.33 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-5), 7.41 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-6), 4.32 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.6, 142.3, 136.1, 127.1, 123.0, 120.8, 97.4, 61.0, 14.7 (1C not found).

8-Chloro-7-iodo-2-methylimidazo[1,2-a]pyridine (**1c**). Method A. 2-Amino-3-chloro-4-iodopyridine (1 g, 3.94 mmol) and chloroacetone (1.46 g, 15.75 mmol) were used. M.p. = 136 °C. Quantitative yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.72 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-5), 7.38 (s, 1H, H-3),

7.07 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-6), 2.48 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 144.6, 131.9, 127.5, 123.6, 121.1, 111.6, 91.5, 14.4.

7-Chloro-8-iodo-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine (**1d**). Method A. 2-Amino-4-chloro-3-iodopyridine (1 g, 3.94 mmol) and bromoacetophenone (1.56 g, 7.87 mmol) were used. M.p. = 197 °C. 72% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.03–7.94 (m, 4H, Ph-2,6, H-3, H-5), 7.44 (m, 2H, Ph-3,5), 7.36 (m, 1H, Ph-4), 6.84 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6). ^{13}C-NMR (DMSO-*d*$_6$) δ 145.5, 145.2, 135.1, 133.1, 128.8, 128.1, 127.2, 125.7, 113.1, 111.5, 88.6.

Ethyl 7-chloro-8-iodoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**1e**). Method B. 2-Amino-4-chloro-3-iodopyridine (1 g, 3.94 mmol) was used as starting material. M.p. = 208 °C. 71% yield. ^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$) δ 8.71 (s, 1H, H-3), 8.55 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-5), 7.16 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-6), 4.33 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH_2), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR (DMSO-*d*$_6$) δ 162.2, 145.4, 137.0, 136.2, 127.9, 120.4, 114.5, 89.9, 60.5, 14.3.

3.2.3. Suzuki Cross-Coupling on Compounds **1a**–**c**

8-Chloro-7-(4-fluorophenyl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine (**2**). Method C. To a solution of **1a** (500 mg, 1.41 mmol) in a mixture of THF (2.7 mL) and water (0.3 mL) in a sealed tube, were added 4-fluorophenylboronic acid (296 mg, 2.11 mmol), Na_2CO_3 (449 mg, 4.24 mmol) and $PdCl_2$(dppf) (58 mg, 0.07 mmol, 5 mol%). The mixture was stirred at 75 °C for 1 h 30 min, 4-fluorophenylboronic acid (99 mg, 0.5 equiv.) and a few amount of $PdCl_2$(dppf) were added. After overnight stirring at 75 °C and cooling to room temperature, CH_2Cl_2 (50 mL) and water (50 mL) were added and the solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). The combined organic layer was dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude residues were purified by column chromatography (alumina, CH_2Cl_2). M.p. = 211 °C. 90% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.09 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-5), 8.02 (m, 2H, Ph-2,6), 7.92 (s, 1H, H-3), 7.52 (dd, 2H, *J* = 8.8–5.2 Hz, F-Ph-2,6), 7.45 (m, 2H, Ph-3,5), 7.37 (m, 1H, Ph-4), 7.18 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz, F-Ph-3,5), 6.80 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-6). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.6, 147.1, 134.6, 133.2, 133.1, 131.1, 128.7, 128.3, 126.4, 123.4, 115.5, 114.8, 109.4. (2C not found) Anal. Calcd for $C_{19}H_{12}ClFN_2$: C, 70.70; H, 3.75; N, 8.68. Found: C, 70.94; H, 3.67; N, 8.73.

Ethyl 8-chloro-7-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**3**). Method C: **1b** (500 mg, 1.43 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (300 mg, 2.14 mmol then 100 mg, 0.71 mmol), Na_2CO_3 (454 mg, 4.38 mmol) and $PdCl_2$(dppf) (58 mg, 0.07 mmol, 5 mol%) were

used. M.p. = 199 °C. 87% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H, H-3), 8.15 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 7.50 (dd, 2H, *J* = 8.7–5.4 Hz, F-Ph-2,6), 7.17 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, F-Ph-3,5), 6.90 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-6), 4.46 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 1.42 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.7, 162.7, 143.1, 137.7, 136.0, 132.6, 131.1, 124.1, 121.5, 118.3, 116.4, 115.5, 61.3, 14.3. Anal. Calcd for $C_{16}H_{12}ClFN_2O_2$: C, 60.29; H, 3.79; N, 8.79. Found: C, 60.51; H, 3.57; N, 8.81.

8-Chloro-7-(4-fluorophenyl)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridine (**4**). Method C. **1c** (500 mg, 1.71 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (359 mg, 2.56 mmol then 120 mg, 0.85 mmol), Na_2CO_3 (545 mg, 5.14 mmol) and $PdCl_2$(dppf) (70 mg, 0.09 mmol, 5 mol%) were used. M.p. = 164 °C. 89% Yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.06 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-5), 7.52 (dd, 2H, *J* = 8.7–5.5 Hz, F-Ph-2,6), 7.46 (s, 1H, H-3), 7.19 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, F-Ph-3,5), 6.81 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-6), 2.56 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.7, 144.0, 133.0, 131.1, 123.3, 115.5, 114.7, 111.1, 14.13. (3C not found) Anal. Calcd for $C_{14}H_{10}ClFN_2$: C, 64.50; H, 3.87; N, 10.75. Found: C, 64.36; H, 3.91; N, 10.83.

3.2.4. General Procedure for Sonogashira Cross-Coupling Reaction

8-Chloro-7-(p-tolylethynyl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine (**5**). Method D. To a solution of **1a** (500 mg, 1.41 mmol) in DMF (6 mL), were added Et_3N ((1 mL, 7.06 mmol), PCy_3HBF_4 (156 mg, 0.42 mmol), *p*-tolylacetylene (213 mg, 1.84 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (163 mg, 0.14 mmol) and CuI (50 mg, 0.26 mmol). The mixture was heated at 90 °C by microwave irradiation for 30 min. After cooling to room temperature, water (50 mL) was added and the solution was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude residues were purified by flash chromatography (silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)). M.p. = 176 °C. 71% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.04–7.95 (m, 3H, Ph-2,6, H-5), 7.88 (s, 1H, H-3), 7.55–7.40 (m, 4H, Ph-3,5, CH_3-Ph-2,6), 7.35 (m, 1H, Ph-4), 7.20 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, CH_3-Ph-3,5), 6.90 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H-6), 2.39 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 147.4, 139.4, 132.9, 131.7, 129.2, 128.7, 128.6, 128.4, 126.4, 123.2, 119.3, 118.6, 115.0, 110.2, 98.1, 84.6, 21.6 (1C not found). Anal. Calcd for $C_{22}H_{15}ClN_2$: C, 77.08; H, 4.41; N, 8.17. Found: C, 77.24; H, 4.46; N, 8.07.

Ethyl 8-chloro-7-(p-tolylethynyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**6**). Method D. **1b** (500 mg, 1.43 mmol), Et_3N (1 mL, 7.14 mmol), PCy_3HBF_4 (158 mg, 0.43 mmol), *p*-tolylacetylene (215 mg, 1.86 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (165 mg, 0.14 mmol) and CuI (50 mg, 0.26

mmol) were used. M.p. = 211 °C. 77% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H, H-3), 8.04 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, CH_3-Ph-2,6), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, CH_3-Ph-3,5), 6.97 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-6), 4.46 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 1.43 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.5, 142.7, 139.8, 137.7, 131.8, 129.3, 126.0, 124.0, 120.6, 119.0, 116.5, 99.5, 84.0, 61.4, 21.6, 14.32 (1C not found). Anal. Calcd for $C_{19}H_{15}ClN_2O_2$: C, 67.36; H, 4.46; N, 8.27. Found: C, 67.49; H, 4.41; N, 8.38.

7-Chloro-8-(p-tolylethynyl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine (**7**). Method D. **1d** (250 mg, 0.71 mmol), Et_3N (0.5 mL, 3.53 mmol), PCy_3HBF_4 (78 mg, 0.21 mmol), *p*-tolylacetylene (107 mg, 0.92 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (81 mg, 0.07 mmol) and CuI (25 mg, 0.13 mmol) were used. M.p. = 118 °C. 60% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.00 (m, 3H, H-5, Ph-2,6), 7.84 (s, 1H, H-3), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_3-Ph-2,6), 7.44 (m, 2H, Ph-3,5), 7.34 (m, 1H, Ph-4), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_3-Ph-3,5), 6.85 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-6), 2.39 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 146.9, 139.3, 133.1, 132.1, 129.1, 128.9, 128.6, 128.3, 126.3, 126.2, 124.5, 119.6, 115.8, 114.2, 108.9, 81.4, 21.6 (1C not found). Anal. Calcd for $C_{22}H_{15}ClN_2$: C, 77.08; H, 4.41; N, 8.17. Found: C, 77.25; H, 4.43; N, 8.19.

Ethyl 7-chloro-8-(p-tolylethynyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**8**). Method D. **1e** (250 mg, 0.71 mmol), Et_3N (0.5 mL, 3.53 mmol), PCy_3HBF_4 (78 mg, 0.21 mmol), *p*-tolylacetylene (107 mg, 0.92 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (81 mg, 0.07 mmol) and CuI (25 mg, 0.13 mmol) were added. M.p. = 175 °C. 50% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H, H-3), 8.10 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_3-Ph-2,6), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_3-Ph-3,5), 6.95 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-6), 4.44 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3), 1.42 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.7, 144.8, 139.5, 137.6, 135.0, 132.0, 129.0, 125.2, 119.2, 118.0, 115.9, 113.8, 102.8, 80.9, 61.3, 21.6, 14.3. Anal. Calcd for $C_{19}H_{15}ClN_2O_2$: C, 67.36; H, 4.46; N, 8.27. Found: C, 67.21; H, 4.47; N, 8.46.

3.2.5. General Procedure for Cyanation Reaction

8-Chloro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine-7-carbonitrile (**9**). Method E. To a solution of **1a** (400 mg, 1.13 mmol) in DMF (793 µL), CuCN (132 mg, 1.47 mmol) was added. The tube was evacuated and back filled with nitrogen. Then the reaction mixture was heated at 150 °C or 200 °C by microwave irradiation for 15 min. After cooling to room temperature, an aqueous solution of NH_4OH 10% (50 mL) and CH_2Cl_2 (50 mL) were added and the organic layer was washed with an aqueous solution of NH_4OH (3 × 50 mL), dried with anhydrous

$MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude residues were purified on column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2). The reaction mixture was heated at 200 °C by microwave irradiation. M.p. = 200 °C. 72% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H, H-3), 8.67 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-5), 8.01 (m, 2H, Ph-2,6), 7.48 (m, 2H, Ph-3,5), 7.39 (m, 1H, Ph-4), 7.30 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 147.4, 140.7, 132.4, 128.9, 128.8, 127.0, 126.7, 125.9, 115.6, 113.6, 112.6, 106.2. Anal. Calcd for $C_{14}H_8ClN_3$: C, 66.28; H, 3.18; N, 16.56. Found: C, 65.94; H, 3.33; N, 16.72.

Ethyl 8-chloro-7-cyanoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**10**). Method E. **1b** (400 mg, 1.14 mmol) was used as starting material. The reaction mixture was heated at 200 °C by microwave irradiation. M.p. = 229 °C. 63% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H, H-3), 8.20 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-5), 7.05 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6), 4.50 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 1.45 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 161.9, 141.3, 139.8, 131.4, 125.3, 120.0, 114.4, 114.0, 109.3, 61.8, 14.3. Anal. Calcd for $C_{11}H_8ClN_3O_2$: C, 52.92; H, 3.23; N, 16.83. Found: C, 53.16; H, 3.48; N, 16.97.

7-Chloro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile (**11**). Method E. **1d** (400 mg, 1.13 mmol) was used as starting material. The reaction mixture was heated at 150 °C by microwave irradiation. M.p. = 197 °C. 69% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.22 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 7.96 (m, 2H, Ph-2,6), 7.91 (s, 1H, H-3), 7.45 (m, 2H, Ph-3,5), 7.37 (m, 1H, Ph-4), 6.90 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-6). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 148.4, 143.3, 137.3, 132.2, 129.0, 128.8, 126.4, 113.5, 112.6, 109.3, 102.0 (1 C not found). Anal. Calcd for $C_{14}H_8ClN_3$: C, 66.28; H, 3.18; N, 16.56. Found: C, 66.34; H, 3.35; N, 16.51.

Ethyl 7-chloro-8-cyanoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**12**). Method E. **1e** (400 mg, 1.14 mmol) was used as starting material. The reaction mixture was heated at 150 °C by microwave irradiation. M.p. = 227 °C. 46% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.31 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 8.28 (s, 1H, H-3), 7.06 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-6), 4.48 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH_2), 1.45 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.1, 139.8, 139.2, 129.6, 118.4, 115.3, 111.7, 61.8, 14.3 (2C not found). Anal. Calcd for $C_{11}H_8ClN_3O_2$: C, 52.92; H, 3.23; N, 16.83. Found: C, 53.17; H, 3.32; N, 16.79.

3.2.6. General Procedure for Buchwald-Hartwig Cross-Coupling Reaction

N-(8-Chloro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)aniline (**13**). Method F. To a solution of **1a** (100 mg, 0.28 mmol) in DME (3 mL) under argon, were added successively *rac*-BINAP (53

mg, 0.085 mmol), *t*-BuONa (81 mg, 0.85 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (33 mg, 0.03 mmol), CuI (10 mg, 0.053 mmol) and aniline (77 µL, 0.85 mmol). The mixture was heated at 85 °C by microwave irradiation for 45 min. After cooling to room temperature, water (50 mL) was added and the solution was extracted with EtOAc (3 × 50 mL), dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude residues were purified by flash chromatography (silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)). M.p. = 170 °C. 48% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (m, 2H, Ph-2,6), 7.82 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-5), 7.67 (s, 1H, H-3), 7.47–7.28 (m, 5H, Ph-3,4,5, Ph-NH-3,5), 7.15 (m, 3H, Ph-NH-2,4,6), 6.75 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-6), 6.42 (s, 1H, NH). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 139.7, 138.2, 133.4, 129.7, 128.6, 128.1, 126.2, 124.5, 124.3, 121.9, 120.1, 108.3, 104.3 (2C not found). Anal. Calcd for $C_{19}H_{14}ClN_3$: C, 71.36; H, 4.41; N, 13.14. Found: C, 71.55; H, 4.39; N, 13.26.

Ethyl 8-chloro-7-(cyclohexylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**14**). Method G. To a solution of **1b** (100 mg, 0.29 mmol) in dioxane (3 mL), were added Pd_2dba_3 (11 mg, 0.01 mmol), Xantphos (20 mg, 0.03 mmol), K_2CO_3 (591 mg, 4.29 mmol) and cyclohexylamine (0.42 mL, 3.71 mmol). The mixture was irradiated under microwaves at 150 °C during 1 h 15 min. After cooling to room temperature, EtOAc (50 mL) and water (50 mL) were added. The solution was extracted with EtOAc (3 × 50 mL), dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude residues were purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)]. M.p. = 176 °C. 40% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H, H-3), 7.90 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-5), 6.56 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-6), 4.57 (m, 1H, NH), 4.41 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH_2), 3.37 (m, 1H, CyHex), 2.02 (m, 2H, CyHex), 1.80 (m, 2H, CyHex), 1.66 (m, 1H, CyHex), 1.32 (m, 9H, CH_3, CyHex). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 163.3, 144.7, 141.3, 136.6, 124.8, 116.5, 104.2, 99.6, 60.9, 51.8, 33.6, 25.4, 24.6, 14.4. Anal. Calcd for $C_{16}H_{20}ClN_3O_2$: C, 59.72; H, 6.26; N, 13.06. Found: C, 59.88; H, 6.23; N, 12.97.

N-(7-Chloro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)aniline (**15**). Method F. **1d** (100 mg, 0.28 mmol) was used as starting material. M.p. = 167 °C. 51% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (m, 2H, Ph-2,6), 7.82 (s, 1H, H-3), 7.76 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 7.43 (m, 2H, Ph-3,5), 7.32 (m, 3H, Ph-4, Ph-NH-3,5), 7.00 (m, 4H, Ph-NH-2,6,4, NH), 6.79 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-6). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 145.3, 142.2, 141.6, 133.2, 128.7, 128.6, 128.1, 127.3, 126.0, 121.9, 119.4, 119.2, 119.0, 115.7, 109.3. Anal. Calcd for $C_{16}H_{20}ClN_3O_2$: C, 59.72; H, 6.26; N, 13.06. Found: C, 59.88; H, 6.23; N, 12.97.

Ethyl 7-chloro-8-(cyclohexylamino)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**16**). Method G. **1e** (100 mg, 0.29 mmol) was used as starting material. M.p. = 90 °C. 66% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H, H-3), 7.49 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 6.77 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-6), 4.43 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH_2), 2.05 (m, 2H, CyHex), 1.77 (m, 2H, CyHex), 1.63 (m, 2H, NH, CyHex), 1.28 (m, 9H, CH_3, CyHex). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.0, 157.0, 144.9, 133.7, 126.7, 118.5, 117.8, 114.7, 61.3, 53.2, 34.5, 25.6, 24.9, 14.3. Anal. Calcd for $C_{16}H_{20}ClN_3O_2$: C, 59.72; H, 6.26; N, 13.06. Found: C, 59.95; H, 6.32; N, 13.01.

3.2.7. Substitution of the Chlorine Atom in Position 8 of Compounds **2**–**6**, **9**–**10**, **14**

Ethyl 7-(4-fluorophenyl)-8-(p-tolyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**17**). Method H. To a solution of **3** (100 mg, 0.31 mmol) in a mixture of dioxane (0.5 mL) and ethanol (0.3 mL), were added *p*-tolylboronic acid (60 mg, 0.44 mmol), K_2CO_3 (88 mg, 0.63 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (36 mg, 0.031 mmol). The mixture was heated at 150 °C by microwave irradiation for 15 min. After cooling to room temperature, water (50 mL) was added and the solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). The organic layer was dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2). M.p. = 241 °C. 95% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H, H-3), 8.19 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 7.22 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, CH_3-Ph-2,6), 7.12 (dd, *J* = 8.7–5.4 Hz, 2H, F-Ph-2,6), 7.03 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, CH_3-Ph-3,5), 6.92 (m, 3H, F-Ph-3,5, H-6), 4.39 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 2.30 (s, 3H, CH_3), 1.38 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 163.1, 161.9, 145.3, 137.6, 137.2, 135.9, 135.2, 131.3, 131.0, 129.3, 128.7, 124.5, 117.3, 117.2, 115.2, 61.0, 21.2, 14.3. (1C not found) Anal. Calcd for $C_{23}H_{19}FN_2O_2$: C, 73.78; H, 5.11; N, 7.48. Found: C, 74.03; H, 5.08; N, 7.56.

Ethyl 7-(4-fluorophenyl)-8-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**18**). Method H. 4-Methoxyphenylboronic acid (96 mg, 0.63 mmol) was used. The crude residue was purified by column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2). M.p. = 199 °C. 76% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H, H-3), 8.20 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, CH_3O-Ph-2,6), 7.12 (dd, 2H, *J* = 8.7–5.4 Hz, F-Ph-2,6), 6.96–6.91 (m, 3H, H-6, F-Ph-3,5), 6.78 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, CH_3O-Ph-3,5), 4.40 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3O), 1.39 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.6, 161.9, 159.1, 144.9, 136.6, 136.3, 134.7, 132.3, 131.2, 128.3, 125.9, 124.9, 117.5, 117.4, 115.2, 113.3, 61.1, 55.2, 14.3. Anal. Calcd for $C_{23}H_{19}FN_2O_3$: C, 70.76; H, 4.91; N, 7.18. Found: C, 70.84; H, 5.11; N, 7.01.

7-(4-Fluorophenyl)-8-(p-tolyl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine (**19**). Method I. To a solution of **2** (100 mg, 0.31 mmol) in a mixture of DME (2 mL) and water (1 mL), were added *p*-tolylboronic acid (84 mg, 0.62 mmol), Na_2CO_3 (66 mg, 0.62 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (18 mg, 0.016 mmol, 5 mol%). The mixture was heated at 120 °C for 30 min by microwave irradiation. After cooling to room temperature, water (50 mL) was added and the solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). The organic layer was dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2). M.p. = 222 °C. 90% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.11 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-5), 7.95 (m, 2H, Ph-2,6), 7.91 (s, 1H, H-3), 7.42–7.28 (m, 5H, CH_3-Ph-2,6, Ph-3,4,5), 7.17–7.11 (m, 4H, F-Ph-2,6, CH_3-Ph-3,5), 6.94 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, F-Ph-3,5), 6.85 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz, H-6), 2.36 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 161.8, 146.3, 145.4, 137.3, 135.9, 134.6, 133.7, 131.7, 131.4, 131.3, 128.6, 128.5, 127.8, 126.3, 123.9, 115.7, 115.1, 108.3, 21.3 (1C not found). Anal. Calcd for $C_{26}H_{19}FN_2$: C, 82.52; H, 5.06; N, 7.40. Found: C, 82.77; H, 5.39; N, 7.28.

7-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-8-(p-tolyl)imidazo[1,2-a]pyridine (**20**). Method I. **4** (100 mg, 0.38 mmol), *p*-tolylboronic acid (104 mg, 0.77 mmol), Na_2CO_3 (82 mg, 0.77 mmol, 2 eq) and $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) were used. The mixture was heated for 60 min. The crude residue was purified by flash chromatography (silica, CH_2Cl_2/MeOH (99:1)). M.p. = 195 °C. 84% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.11 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 7.45 (s, 1H, H-3), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, CH_3-Ph-2,6), 7.11–7.08 (m, 4H, F-Ph-2,6, CH_3-Ph-3,5), 6.90 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, F-Ph-3,5), 6.82 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-6), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 161.7, 144.6, 143.7, 137.1, 135.7, 134.3, 131.8, 131.3, 130.7, 128.7, 127.3, 123.7, 114.9, 114.9, 109.9, 21.2, 14.4. Anal. Calcd for $C_{21}H_{17}FN_2$: C, 79.72; H, 5.42; N, 8.85. Found: C, 79.95; H, 5.48; N, 8.75.

7-(4-Fluorophenyl)-8-(4-methoxyphenyl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine (**21**). Method I. **2** (100 mg, 0.31 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid (94 mg, 0.62 mmol) were used. The mixture was heated for 30 min. The crude residue was purified by column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2). M.p. = 201 °C. 82% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.15 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-5), 7.99–7.89 (m, 3H, Ph-2,6, H-3), 7.43–7.27 (m, 5H, Ph-3,4,5, CH_3O-Ph-2,6), 7.12 (dd, 2H, *J* = 9–5.4 Hz, F-Ph-2,6), 6.94 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, F-Ph-3,5), 6.89–6.78 (m, 3H, CH_3O-Ph-3,5, H-6), 3.81 (s, 3H, CH_3O). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 161.9, 159.0, 146.0, 145.3, 135.9, 134.8, 133.5, 132.7, 131.4, 128.6, 127.9, 126.9, 126.3, 124.0, 115.8, 115.2, 113.4, 108.5, 55.2 (1 C not

found). Anal. Calcd for $C_{26}H_{19}FN_2O$: C, 79.17; H, 4.86; N, 7.10. Found: C, 79.35; H, 5.91; N, 7.24.

7-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (**22**). Method I. **4** (100 mg, 0.38 mmol), pyridin-4-ylboronic acid (76 mg, 0.54 mmol), Na_2CO_3 (82 mg, 0.77 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) were used. The mixture was heated for 60 min. The crude residue was purified by flash chromatography (silica, CH_2Cl_2/MeOH (99:1)). M.p. = 188 °C. 80% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.54 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, Pyr-2,6), 8.15 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-5), 7.46 (s, 1H, H-3), 7.31 (dd, 2H, *J* = 6.0 Hz, Pyr-3,5), 7.08 (dd, 2H, *J* = 8.7–5.4 Hz, F-Ph-2,6), 6.94 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, F-Ph-3,5), 6.87 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-6), 2.47 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.2, 148.9, 144.1, 143.2, 135.7, 134.4, 131.3, 126.2, 125.0, 124.0, 115.7, 115.5, 110.3, 14.2 (1C not found). Anal. Calcd for $C_{19}H_{14}FN_3$: C, 75.23; H, 4.65; N, 13.85. Found: C, 75.52; H, 4.56; N, 13.98.

8-(Fur-2-yl)-7-(p-tolylethynyl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine (**23**). Method I. **5** (100 mg, 0.29 mmol), fur-2-ylboronic acid (65 mg, 0.58 mmol), Na_2CO_3 (62 mg, 0.58 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) were used. The mixture was heated for 75 min. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)]. M.p. > 300 °C. 19% yield. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08–7.96 (m, 4H, H-5, Ph-2,6, Fur-3), 7.91 (s, 1H, H-3) 7.74 (d, 1H, *J* = 1.7–0.9 Hz, Fur-5), 7.53–7.40 (m, 4H, Ph-3,5, CH_3-Ph-2,6), 7.34 (m, 1H, Ph-4), 7.21 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, CH_3-Ph-3,5), 6.98 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H-6), 6.70 (dd, 1H, *J* = 3.4–1.7 Hz, Fur-4), 2.41 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 148.6, 145.8, 143.0, 139.0, 133.0, 131.5, 129.2, 128.7, 128.2, 126.2, 123.0, 120.5, 120.2, 117.2, 115.2, 114.5, 111.9, 109.4, 96.0, 88.5, 21.6 (1C not found). Anal. Calcd for $C_{26}H_{18}N_2O$: C, 83.40; H, 4.85; N, 7.48. Found: C, 83.56; H, 4.91; N, 7.34.

2-Phenyl-8-(thien-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-7-carbonitrile (**24**). Method I. **9** (100 mg, 0.40 mmol), thien-3-ylboronic acid (71 mg, 0.55 mmol), Na_2CO_3 (84 mg, 0.79 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) were used. The mixture was heated for 15 min. The crude residue was purified by flash chromatography (silica, petroleum ether/EtOAc (100:0) to (20:80)). M.p. = 193 °C. 71% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.48 (dd, 1H, *J* = 3.0–1.3 Hz, Th-2), 8.11 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-5), 8.05 (dd, 1H, *J* = 5.1–1.3 Hz, Th-4), 7.99 (m, 3H, H-3, Ph-2,6), 7.52 (dd, 1H, *J* = 5.1–3.0 Hz, Th-5), 7.45 (m, 2H, Ph-3,5), 7.37 (m, 1H, Ph-4), 7.01 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 148.3, 142.7, 132.7, 132.5, 130.8, 129.7, 129.0, 128.8,

128.7, 126.3, 125.3, 124.0, 118.6, 114.3, 110.6, 103.2. Anal. Calcd for $C_{18}H_{11}N_3S$: C, 71.74; H, 3.68; N, 13.94. Found: C, 71.62; H, 3.77; N, 14.05.

2-Phenyl-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-7-carbonitrile (**25**). Method I. **9** (100 mg, 0.40 mmol), pyridin-4-ylboronic acid (78 mg, 0.55 mmol), Na_2CO_3 (84 mg, 0.79 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) were used. The mixture was heated for 15 min. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)]. M.p. = 278 °C. 42% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.84 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, Pyr-2,6), 8.78 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-5), 8.74 (s, 1H, H-3), 7.96 (m, 2H, Ph-2,6), 7.84 (m, 2H, Pyr-3,5), 7.47 (m, 2H, Ph-3,5), 7.36 (m, 2H, H-6, Ph-4). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 149.8, 147.5, 141.8, 140.7, 132.6, 132.4, 128.9, 128.6, 127.8, 126.0, 124.7, 117.4, 113.3, 112.5, 104.9. Anal. Calcd for $C_{19}H_{12}N_4$: C, 77.01; H, 4.08; N, 18.91. Found: C, 77.12; H, 3.97; N, 18.89.

Ethyl 7-(cyclohexylamino)-8-(p-tolyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**26**). Method H. **14** (100 mg, 0.31 mmol), *p*-tolylboronic acid (84.3 mg, 0.62 mmol) were used. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)]. M.p. = 169 °C. 27% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.04 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-5), 8.00 (s, 1H, H-3), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_3-Ph-2,6), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_3-Ph-3,5), 6.65 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-6), 4.34 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH_2), 4.15 (s, 1H, NH), 3.32 (m, 1H, CyHex), 2.39 (s, 3H, CH_3), 1.94 (m, 2H, CyHex), 1.64 (m, 3H, CyHex), 1.20 (m, 8H, CH_3, CyHex). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 163.4, 146.9, 142.5, 137.7, 135.8, 130.4, 129.9, 129.6, 125.6, 115.7, 108.4, 105.3, 60.7, 52.1, 33.6, 25.5, 24.7, 21.3, 14.3. Anal. Calcd for $C_{23}H_{27}FN_3O_2$: C, 73.18; H, 7.21; N, 11.13. Found: C, 73.39; H, 7.18; N, 11.09.

Ethyl 8-(1H-indol-6-yl)-7-(p-tolylethynyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**27**). Method H. **6** (100 mg, 0.3 mmol), indol-6-ylboronic acid (96.6 mg, 0.6 mmol), K_2CO_3 (83 mg, 0.59 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0.03 mmol) were used. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)]. M.p. = 242 °C. 35% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 10.17 (bs, 1H, NH), 8.17–8.09 (m, 2H, H-5, H-3), 7.78 (s, 1H, Indol-7), 7.39 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Indol-4*), 7.24 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Indol-5*), 7.19–6.92 (m, 6H, H-6, CH_3-Ph, Indol-2), 6.33 (s, 1H, Indol-3), 4.27 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH_2), 2.27 (s, 3H, CH_3), 1.14 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 161.6, 143.7, 139.2, 135.4, 134.6, 133.5, 131.6, 129.1, 128.1, 126.2, 125.6, 124.5, 121.2, 119.2, 119.0, 118.6, 118.0, 114.0, 101.1, 97.0, 87.0, 61.5, 21.5, 14.0. (1 C not found) Anal. Calcd for $C_{27}H_{21}N_3O_2$: C, 77.31; H, 5.05; N, 10.02. Found: C, 77.47; H, 4.98; N, 10.13.

Ethyl 7-cyano-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**28**). Method H. **10** (100 mg, 0.4 mmol), pyridin-4-ylboronic acid (80 mg, 0.56 mmol), K_2CO_3 (112 mg, 0.8 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (46 mg, 0.04 mmol) were used. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (100:0) to (10:90)]. M.p. = 185 °C. 31% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.86 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, Pyr-2,6), 8.40 (s, 1H, H-3), 8.35 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-5), 7.91 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, Pyr-3,5), 7.19 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6), 4.45 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH_2), 1.41 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.2, 149.9, 142.2, 139.9, 126.8, 124.6, 119.3, 116.4, 115.0, 107.5, 61.7, 14.3. (2C not found) Anal. Calcd for $C_{16}H_{12}N_4O_2$: C, 65.75; H, 4.14; N, 19.17. Found: C, 65.92; H, 4.28; N, 19.04.

Ethyl 7-cyano-8-(fur-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**29**). Method H. **10** (100 mg, 0.4 mmol), fur-2-ylboronic acid (63 mg, 0.56 mmol), K_2CO_3 (112 mg, 0.8 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (46 mg, 0.04 mmol) were used. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)]. M.p. = 185 °C. 34% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.29–8.22 (m, 2H, H-3, Fur-3), 8.07 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 7.78 (dd, 1H, *J* = 1.7–0.8 Hz, Fur-5), 7.08 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-6), 6.71 (dd, 1H, *J* = 3.6–1.7 Hz, Fur-4), 4.48 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 1.46 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.4, 148.8, 145.3, 140.1, 138.5, 123.7, 122.2, 119.3, 118.9, 117.9, 116.2, 113.0, 61.5, 14.3. (1 C not found) Anal. Calcd for $C_{15}H_{11}N_3O_3$: C, 64.05; H, 3.94; N, 14.94. Found: C, 63.92; H, 4.08; N, 15.02.

Ethyl 7-(cyclohexylamino)-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**30**). Method H. **14** (100 mg, 0.31 mmol), pyridin-4-ylboronic acid (76.2 mg, 0.62 mmol) were used. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (6:4)]. M.p. = 182 °C. 28% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.72 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz, Pyr-2,6), 7.98 (m, 2H, H-5, H-3), 7.57 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz, Pyr-3,5), 6.65 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-6), 4.35 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH_2), 4.26 (m, 1H, NH), 3.35 (m, 1H, CyHex), 1.91 (m, 2H, CyHex), 1.66 (m, 3H, CyHex), 1.40–1.05 (m, 8H, CH_3, CyHex). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 163.4, 150.6, 149.9, 146.0, 142.3, 136.4, 126.6, 125.8, 121.4, 115.9, 105.0, 60.9, 52.0, 33.5, 25.4, 24.7, 14.3. Anal. Calcd for $C_{21}H_{24}N_4O_2$: C, 69.21; H, 6.64; N, 15.37. Found: C, 69.38; H, 6.71; N, 15.24.

7-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-8-(p-tolylethynyl)imidazo[1,2-a]pyridine (**31**). Method I. **7** (100 mg, 0.29 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid (88 mg, 0.58 mmol), Na_2CO_3 (62 mg, 0.58 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (17 mg, 0.014 mmol, 5 mol%) were used. The mixture was heated for 30 min. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)]. M.p. = 84 °C. 56% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.12–8.01 (m, 3H, H-5, Ph-2,6), 7.87 (s,

1H, H-3), 7.75 (m, 2H, CH_3O-Ph-2,6), 7.46 (m, 4H, Ph-3,5, CH_3-Ph-2,6), 7.34 (m, 1H, Ph-4), 7.16 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, CH_3-Ph-3,5), 7.03 (m, 2H, CH_3O-Ph-3,5), 6.89 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6), 3.89 (s, 3H, CH_3O), 2.38 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 159.7, 146.3, 145.8, 140.2, 138.7, 133.5, 131.7, 131.0, 130.5, 129.0, 128.6, 128.0, 126.3, 124.4, 120.2, 114.5, 113.6, 109.6, 108.4, 98.6, 84.3, 55.4, 21.6. Anal. Calcd for $C_{29}H_{22}N_2O$: C, 84.03; H, 5.35; N, 6.76. Found: C, 84.13; H, 5.34; N, 6.81.

Ethyl 7-(4-methoxyphenyl)-8-(p-tolylethynyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**32**). Method H. **8** (100 mg, 0.30 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid (65 mg, 0.42 mmol) were used. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)]. M.p. = 240 °C. 69% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H, H-3), 8.13 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 7.75 (d, 2H, *J* = 9 Hz, CH_3O-Ph-2,6), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, CH_3-Ph-2,6), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, CH_3O-Ph-3,5), 7.08–6.98 (m, 3H, H-6, CH_3-Ph-3,5), 4.47 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 3.89 (s, 3H, CH_3O), 2.35 (s, 3H, CH_3), 1.46 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 163.0, 160.0, 145.5, 141.8, 138.9, 137.1, 131.8, 130.6, 130.4, 129.0, 124.8, 119.9, 117.6, 116.3, 113.7, 110.9, 99.6, 83.6, 61.3, 55.4, 21.6, 14.4. Anal. Calcd for $C_{26}H_{22}N_2O_3$: C, 76.08; H, 5.40; N, 6.82. Found: C, 76.24; H, 5.29; N, 6.64.

7-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile (**33**). Method I. **11** (100 mg, 0.40 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid (84 mg, 0.55 mmol), Na_2CO_3 (84 mg, 0.79 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) were used. The mixture was heated for 15 min. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)]. M.p. = 185 °C. 61% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.26 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-5), 8.00 (m, 2H, Ph-2,6), 7.88 (s, 1H, H-3), 7.62 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, CH_3O-Ph-2,6), 7.44 (m, 2H, Ph-3,5), 7.35 (m, 1H, Ph-4), 7.02 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, CH_3O-Ph-3,5), 6.90 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6), 3.86 (s, 3 H, CH_3O). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 160.8, 147.5, 144.6, 144.1, 132.7, 130.0, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 126.3, 115.5, 114.4, 113.5, 108.8, 98.1, 55.4. Anal. Calcd for $C_{21}H_{15}N_3O$: C, 77.52; H, 4.65; N, 12.91. Found: C, 77.68; H, 4.53; N, 12.94.

7-(4-Methylphenyl)-N,2-diphenylimidazo[1,2-a]pyridin-8-amine (**34**). Method I. **15** (100 mg, 0.53 mmol), *p*-tolylboronic acid (362 mg, 2.66 mmol), Na_2CO_3 (112.4 mg, 1.06 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (30.6 mg, 0.03 mmol, 5 mol%) were used. The mixture was heated for 30 min. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (70:30)] to give a white solid. M.p. = 237 °C. 44% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.98 (m, 2H, Ph-3,5), 7.87

(m, 2H, H-3, H-5), 7.45 (m, 2H, Ph-2,6), 7.34 (m, 3H, Ph-4, CH_3-Ph-2,6), 7.00 (m, 4H, CH_3-Ph-3,5, Ph-NH-3,5), 6.88 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6), 6.72 (m, 3H, Ph-NH-2,4,6), 2.27 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 141.8, 136.9, 135.4, 131.3, 130.0, 129.6, 128.9, 128.7, 128.5, 128.1, 127.9, 126.1, 120.7, 118.6, 118.2, 116.8, 108.8, 21.1 (2C not found). Anal. Calcd for $C_{26}H_{21}N_3$: C, 83.17; H, 5.64; N, 11.19. Found: C, 83.34; H, 5.77; N, 11.18.

3.2.8. General Procedures for Double-Coupling Approach

3-[8-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl]aniline (**35**). Method J. To a solution of **1a** (100 mg, 0.28 mmol) in DME (2 mL) and water (1 mL), were added 3-aminophenylboronic acid (39 mg, 0.28 mmol), Na_2CO_3 (90 mg, 0.85 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol). After irradiation under microwaves for 30 min at 95 °C, 4-methoxyphenylboronic acid (60 mg, 0.40 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol) were added. The mixture was irradiated under microwaves during 30 min at 120 °C. After cooling to room temperature, CH_2Cl_2 (50 mL) and water (50 mL) were added and the solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). The combined organic layer was dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (alumina, CH_2Cl_2) to give a yellow solid. M.p. = 230 °C. 44% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.10 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-5), 7.94 (m, 3H, H-3, Ph-3,5), 7.42 (m, 4H, Ph-2,6, CH_3O-Ph-2,6), 7.31 (m, 1H, Ph-4), 7.02 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_2N-Ph-5), 6.86 (m, 3H, H-6, CH_3O-Ph-3,5), 6.55 (m, 3H, H_2N-Ph-4,6,2), 3.81 (s, 3H, CH_3O), 3.23 (bs, 2H, NH_2). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 158.8, 146.1, 146.0, 145.5, 141.0, 135.8, 133.7, 132.6, 130.6, 128.9, 128.5, 127.8, 127.3, 126.2, 123.6, 120.3, 116.4, 115.9, 113.8, 113.2, 108.2, 55.1. Anal. Calcd for $C_{26}H_{21}N_3O$: C, 79.77; H, 5.41; N, 10.73. Found: C, 79.92; H, 5.38; N, 10.63.

2-Phenyl-8-(pyridin-4-yl)-7-(thien-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (**36**). Method J. Thien-3-ylboronic acid (36 mg, 0.28 mmol, 1 eq) and pyridin-4-ylboronic acid (56 mg, 0.40 mmol, 1.4 eq) were used. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (99:1)] to give a white solid. M.p. = 273 °C. 43% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.62 (dd, 2 H, *J* = 4.5–1.5 Hz, Pyr-2,6), 8.16 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-5), 7.92 (m, 3 H, H-3, Ph-3,5), 7.49 (dd, 2 H, *J* = 4.5–1.5 Hz, Pyr-3,5), 7.40 (m, 2 H, Ph-2,6), 7.32 (m, 1 H, Ph-4), 7.21 (dd, 1H, *J* = 5.0–2.9 Hz, Th-5), 7.09 (dd, 1H, *J* = 2.9–1.4 Hz, Th-2), 6.97 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6), 6.76 (dd, 1H, *J* = 5.0–1.4 Hz, Th-4). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 149.0, 146.9, 144.6, 144.3, 139.1, 133.5, 130.9, 128.6, 128.5, 128.1, 126.2, 125.8, 125.0, 124.6, 124.5, 115.2,

108.5 (1C not found). Anal. Calcd for $C_{22}H_{15}N_3S$: C, 74.76; H, 4.28; N, 11.89. Found: C, 74.89; H, 4.21; N, 11.78.

8-(4-Fluorophenyl)-2-phenyl-7-(p-tolyl)imidazo[1,2-a]pyridine (**37**). Method K. To a solution of **1d** (100 mg, 0.28 mmol) in DME (2 mL) and water (1 mL), were added 4-fluorophenylboronic acid (79 mg, 0.56 mmol), Na_2CO_3 (90 mg, 0.85 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol). After irradiation under microwaves for 1 h 30 min at 95 °C, *p*-tolylboronic acid (77 mg, 0.56 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol) were added. The mixture was irradiated under microwaves for 30 min at 120 °C. After cooling to room temperature, CH_2Cl_2 (50 mL) and water (50 mL) were added and the solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). The organic layer was dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (99:1)] to give a white solid. M.p. = 215 °C. 47% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.14 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-5), 7.98–7.90 (m, 3H, H-3, Ph-3,5), 7.50–7.37 (m, 4H, Ph-2,6, F-Ph-3,5), 7.32 (m, 1H, Ph-4), 7.11–6.95 (m, 6H, F-Ph-2,6, CH_3-Ph-2,3,5,6), 6.92 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6), 2.35 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.1, 146.3, 145.4, 136.9, 136.5, 133.7, 133.2, 131.0, 129.8, 129.6, 128.9, 128.5, 127.9, 126.2, 124.1, 115.9, 115.1, 114.8, 108.3, 21.1.

2-Phenyl-7-(p-tolylethynyl)imidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile (**38**). Method L. To a solution of **1d** (100 mg, 0.28 mmol) in DMF (3 mL), was added CuCN (31 mg, 0.34 mmol). The mixture was irradiated under microwaves at 90 °C during 4 h. Then, 4-ethynyltoluene (47 µL, 0.37 mmol), Et_3N (198 µL, 1.41 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (33 mg, 0.03 mmol), PCy_3HBF_4 (31 mg, 0.08 mmol) and CuI (11 mg, 0.056 mmol) were added. The mixture was irradiated under microwaves at 130 °C during 1 h. After cooling to room temperature, a solution of NH_4OH 10% (50 mL) and EtOAc (50 mL) were added. The organic layer was washed with the solution of NH_4OH (3 × 50 mL), dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude residues were purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)]. M.p. = 214 °C. 32% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-5), 8.02 (m, 2H, Ph-2,6), 7.94 (s, 1H, H-3), 7.55 (m, 2H, CH_3-Ph-2,6), 7.46 (m, 2H, Ph-3,5), 7.38 (m, 1H, Ph-4), 7.21 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, CH_3-Ph-3,5), 6.95 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6), 2.41 (s, 3H, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 148.5, 140.4, 132.4, 132.2, 129.3, 128.8, 128.8, 128.7, 128.0, 127.7, 126.5, 125.2, 118.3, 114.4, 114.2, 109.7, 100.5, 84.8, 21.7. Anal. Calcd for $C_{23}H_{15}N_3$: C, 82.86; H, 4.54; N, 12.60. Found: C, 82.97; H, 4.56; N, 12.68.

7-[4-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl]-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile (**39**). Method M. To a solution of **1d** (100 mg, 0.28 mmol) in DMF (3 mL), CuCN (31 mg, 0.34 mmol) was added. The mixture was stirred at 90 °C during 4 h under microwave irradiation. Then DIPEA (0.1 mL, 0.57 mmol) and 4-fluorophenylpiperidine (98 mg, 0.57 mmol) were added. The mixture was heated at 130 °C during 1 h under microwaves irradiation. After cooling to room temperature, EtOAc (50 mL) and a solution of NH_4OH 10% (50 mL) were added. The solution was extracted with EtOAc (3 × 50 mL), dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography [silica, cyclohexane/EtOAc (7:3)]. M.p. = 224 °C. 67% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.06 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-5), 7.97 (m, 2H, Ph-2,6), 7.71 (s, 1H, H-3), 7.42 (m, 2H, Ph-3,5), 7.33 (m, 1H, Ph-4), 7.06–6.89 (m, 4H, F-Ph), 6.55 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-6), 3.79–3.69 (m, 4H, pip), 3.36–3.27 (m, 4H, pip). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 157.7, 154.0, 147.2, 146.6, 145.4, 133.0, 129.1, 128.7, 128.2, 126.2, 118.5, 116.0, 115.8, 107.6, 105.3, 85.3, 50.5, 50.2. Anal. Calcd for $C_{24}H_{20}FN_5$: C, 72.53; H, 5.07; N, 17.62. Found: C, 72.49; H, 5.01; N, 18.73.

Ethyl 8-cyano-7-(p-tolylethynyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**40**). Method L. **1e** (100 mg, 0.29 mmol) was used as starting material. M.p. = 93 °C. 43% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H, H-3), 8.12 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_3-Ph-2,6), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_3-Ph-3,5), 6.96 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H-6), 4.44 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3), 1.42 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.6, 144.6, 139.6, 137.3, 135.3, 132.0, 129.0, 125.3, 119.1, 118.1, 116.0, 113.7, 102.9, 80.8, 61.4, 21.6, 14.3 (1 C not found). Anal. Calcd for $C_{20}H_{15}N_3O_2$: C, 72.94; H, 4.59; N, 12.76. Found: C, 73.27; H, 4.68; N, 12.81.

Ethyl 8-cyano-7-[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (**41**). Method M. **1e** (100 mg, 0.29 mmol) was used as starting material. M.p. = 193 °C. 54% yield. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.20–7.91 (m, 2H, H-3, H-5), 7.07–6.88 (m, 4H, F-Ph), 6.67 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-6), 4.43 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH_2), 3.83 (bs, 4H, pip), 3.33 (bs, 4H, H-pip), 1.42 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH_3). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 162.8, 157.9, 154.4, 145.3, 137.5, 132.5, 129.5, 123.6, 118.7, 117.2, 115.9, 107.4, 84.5, 61.3, 50.7, 49.9, 14.3. Anal. Calcd for $C_{21}H_{20}FN_5O_2$: C, 64.11; H, 5.12; N, 17.80. Found: C, 64.49; H, 5.08; N, 17.94.

4. Conclusions

The reactivity of the 7-chloro-8-iodo- and 8-chloro-7-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines **1a**–**e** variously substituted on the 2 position, towards Suzuki-Miyaura, Sonogashira, and Buchwald-Hartwig cross-coupling reactions as well as cyanation was evaluated. Various methodologies are proposed to introduce aryl, heteroaryl, alkyne, amine or cyano groups in the two positions depending on the nature of the substituent present in position 2. The sensitivity of the 2-ester group obliged us to adapt the reaction conditions, notably when a base was required. Moreover, the presence of the 2-ester seemed to lower the reactivity of the 8 position towards the Sonogashira and the cyanation reactions.

In both series, the substitution was totally regioselective due to the differences in reactivity between the iodine and chlorine atoms. Nevertheless, the difficulty in our cases was to substitute the chlorine atom in the second step. Until now, only hetero(aryl) groups could be introduced though Suzuki-Miyaura cross-coupling. We overcame this problem evaluating the both regioisomers in parallel.

The double coupling approach was also studied allowing the one pot Suzuki/Suzuki, cyanation/Sonogashira and cyanation/Buchwald reactions leading to polyfunctionalized imidazo[1,2-*a*]pyridines. New heterogeneous double coupling approaches are under investigations.

Acknowledgments

The authors thank Frédéric Montigny from the SAVIT, Tours (France) for NMR spectrometry.

References

1. Nordqvist, A.; Nilsson, M.T.; Lagerlund, O.; Muthas, D.; Gising, J.; Yahiaoui, S.; Odell, L.R.; Srinivasa, B.R.; Larhed, M.; Mowbray, S.L.; *et al*. Synthesis, biological evaluation and X-ray crystallographic studies of imidazo[1,2-*a*]pyridine-based *Mycobacterium tuberculosis* glutamine synthetase inhibitors. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 620–626.
2. Bode, M.L.; Gravestock, D.; Moleele, S.S.; van der Westhuyzen, C.W.; Pelly, S.C.; Steenkamp, P.A.; Hoppe, H.C.; Khan, T.; Nkabinde, L.A. Imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amines as potential HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4227–4237.

3. Hieke, M.; Rödl, C.B.; Wisniewska, J.M.; la Buscato, E.; Stark, H.; Schubert-Zsilavecz, M.; Steinhilber, D.; Hofmann, B.; Proschak, E. SAR-study on a new class of imidazo[1,2-*a*]pyridine-based inhibitors of 5-lipoxygenase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1969–1975.
4. Dahan-Farkas, N.; Langley, C.; Rousseau, A.L.; Yadav, D.B.; Davids, H.; de Koning, C.B. 6-Substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines: Synthesis and biological activity against colon cancer cell lines HT-29 and Caco-2. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4573–4583.
5. El Akkaoui, A.; Bassoude, I.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. Pd-catalyzed regiocontrolled Sonogashira and Suzuki cross-coupling reaction of 3,6-dihalogenoimidazo[1,2-*a*]pyridines: One-pot double-coupling approach. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7128–7138.
6. Szabo, R.; Crozet, M.D.; Vanelle, P. Microwave assisted double Suzuki-Miyaura cross-coupling in the 6,8-dibromoimidazo[1,2-*a*]pyridine series. *Synthesis* **2008**, *1*, 127–135.
7. Kettle, J.G.; Brown, S.; Crafter, C.; Davies, B.R.; Dudley, P.; Fairley, G.; Faulder, P.; Fillery, S.; Greenwood, H.; Hawkins, J.; *et al*. Diverse Heterocyclic Scaffolds as Allosteric Inhibitors of AKT. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1261–1273.
8. Trabanco, A.A.; Tresadern, G.; Macdonald, G.J.; Vega, J.A.; de Lucas, A.I.; Matesanz, E.; Garcia, A.; Linares, M.L.; Alonso de Diego, S.A.; Alonso, J.M.; *et al*. Imidazo[1,2-*a*]pyridines: Orally Active Positive Allosteric Modulators of the Metabotropic Glutamate 2 Receptor. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2688–2701.
9. Tresadern, G.; Cid, J.M.; Macdonald, G.J.; Vega, J.A.; de Lucas, A.I.; Garcia, A.; Matesanz, E.; Linares, M.L.; Oehlrich, D.; Lavreysen, H.; *et al*. Scaffold hopping from pyridones to imidazo[1,2-*a*]pyridines. New positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 2 receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 175–179.
10. Cid-Nunez, J.M.; Trabanco-Suarez, A.A.; Macdonald, G.J. Indole and Benzoxazine Derivatives As Modulators of Metabotropic Glutamate Receptors. PCT Int. Appl. WO 2010060589, 2010.
11. Barrio, J.R.; Petric, A.J.; Satyamurthy, N. Methods for Binding Agents to β-Amyloid Plaques. PCT Int. Appl. WO 2005040337, 2005.
12. Enguehard, C.; Renou, J.-L.; Collot, V.; Hervet, M.; Rault, S.; Gueiffier, A. Reactivity of 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines using a Suzuki-Type cross-coupling reaction. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6572–6575.
13. Enguehard, C.; Hervet, M.; Théry, I.; Renou, J.-L.; Fauvelle, F.; Gueiffier, A. (Hetero)arylation of 6-helogenoimidazo[1,2-*a*]pyridines differently substituted at C(2):

Influence of the 2-substituent on the Suzuki cross-coupling reaction. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3610–3615.

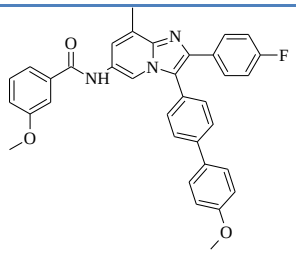
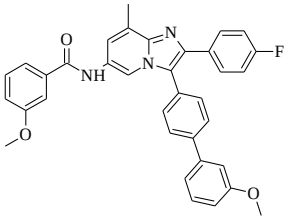
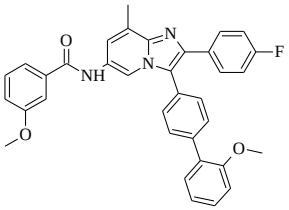
14. Ince, S.; Haegebarth, A.; Politz, O.; Neuhaus, R.; Bömer, U.; Scott, W. Imidazopyrimidine and Imidazopyridine Derivatives As Inhibitors of the PI3K/Akt Pathway and Their Preparation and Use for the Treatment of Diseases. PCT Int. Appl. WO 2012007345, 2012.
15. Snégaroff, K.; Nguyen, T.T.; Marquise, N.; Halauko, Y.S.; Harford, P.J.; Roisnel, T.; Matulis, V.E.; Ivashkevich, O.A.; Chevallier, F.; Wheatley, A.E.H.; *et al*. Deprotonative metalation of chloro- and bromopyridines using amido-based bimetallic species and regioselectivity-computed CH acidity relationships. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13284–13297.
16. Blum, C.A.; Caldwell, T.; Zheng, X.; Bakthavatchalam, R.; Capistoti, S.; Brielmann, H.; de Lombaert, S.; Kershaw, M.T.; Matson, D.; Krause, J.E.; *et al*. Discovery of novel 6,6-heterocycles as transient receptor potential vanilloid (TRPV1) antagonists. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3330–3348.
17. Schroeder, G.M.; An, Y.; Cai, Z.-W.; Chen, X.-T.; Clark, C.; Cornelius, L.A.M.; Dai, J.; Gullo-Brown, J.; Gupta, A.; Henley, B.; *et al*. Discovery of *N*-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide (BMS-777607), a selective and orally efficacious inhibitor of the Met Kinase Superfamily. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1251–1254.

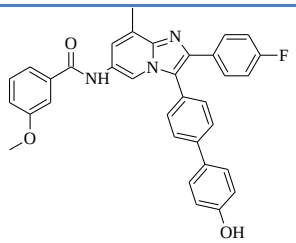
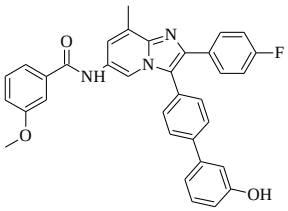
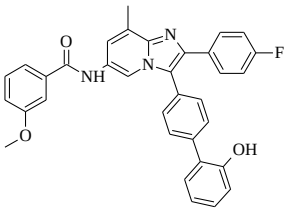
Sample Availability: Samples of all compounds are available from the authors.

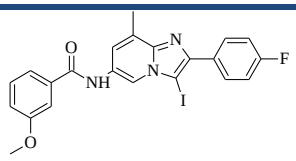
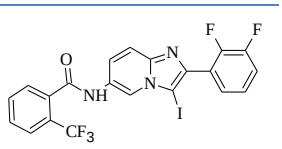
© 2012 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

Annexe 2 : Tableaux récapitulatifs de l'évaluation biologique des TTOU à l'encontre du VHC

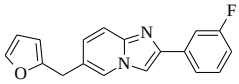
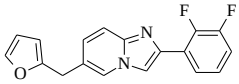
Série des 6-benzamidoimidazo[1,2-*a*]pyridines substituées en position 3 :

Structures			
TTOU	**307**	**308**	**309**
CE_{50}	146	>179	43,7
CC_{50}	>179	>179	>179
I	>1,23	-	>4,11

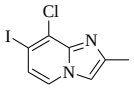
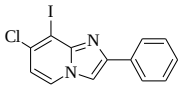
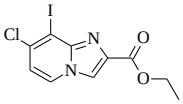
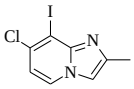
Structures			
TTOU	**312**	**310**	**311**
CE_{50}	<1,44	>184	>184
CC_{50}	>184	>184	>184
I	>127,8	-	-

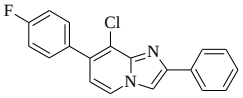
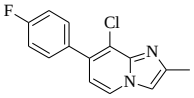
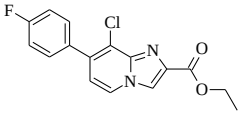
Structures		
TTOU	**344**	**345**
CE_{50}	0,42	4,89
CC_{50}	6,01	1,22
I	14,5	4,02

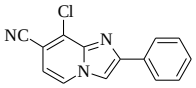
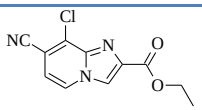
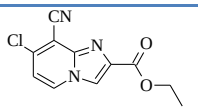
Série des analogues du BPIP :

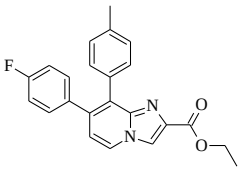
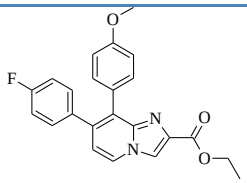
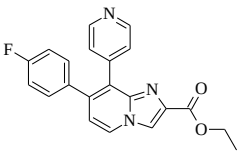
Structures		
TTOU	**305**	**306**
CE_{50}	14,4	5,19
CC_{50}	>342	>322
I	>23,8	>62

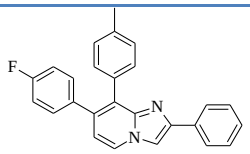
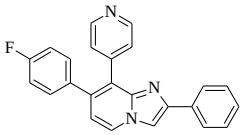
Série bifonctionnalisée en positions 7 et 8 :

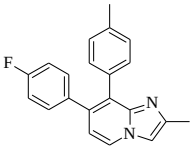
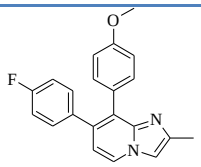
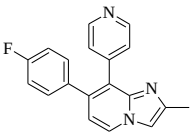
Structures				
TTOU	**323**	**328**	**329**	**330**
CE_{50}	138	>282	>285	41,5
CC_{50}	>171	>282	>285	255
I	>1,24	-	-	6,16

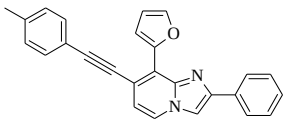
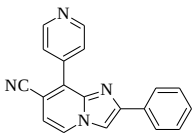
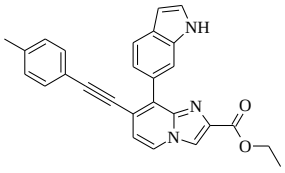
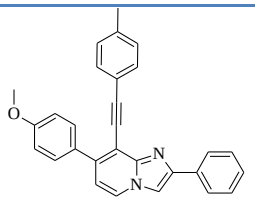
Structures			
TTOU	**324**	**321**	**322**
CE_{50}	23,4	38,8	101
CC_{50}	>155	70	>157
I	>6,62	1,8	>1,55

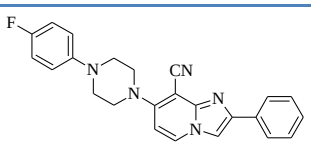
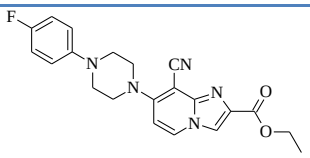
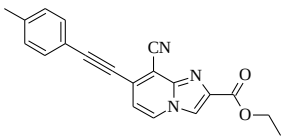
Structures			
TTOU	**320**	**325**	**327**
CE_{50}	>197	>200	31,8
CC_{50}	>197	>200	>307
I	-	-	>9,67

Structures			
TTOU	**314**	**316**	**319**
CE_{50}	22,9	13,8	>138
CC_{50}	>134	>128	>138
I	>5,83	>9,25	-

Structures		
TTOU	**315**	**334**
CE_{50}	-	122
CC_{50}	>264	>274
I	-	>2,24

Structures			
TTOU	**317**	**318**	**338**
CE_{50}	15,3	43,3	147
CC_{50}	106	79	304
I	6,95	1,83	2,07

Structures				
TTOU	**337**	**331**	**332**	**339**
CE_{50}	21,5	43,4	25	5,98
CC_{50}	42,1	>337	38,5	>241
I	1,96	>7,78	1,54	>40,3

Structures			
TTOU	**335**	**336**	**333**
CE_{50}	15	26,4	112
CC_{50}	>252	>254	>304
I	>16,8	>9,61	>2,71

Emilie MARIE

Synthèse d'imidazo[1,2-*a*]pyridines à activité antivirale à l'encontre des virus de l'hépatite C et de la diarrhée virale bovine

Résumé

L'hépatite C est une maladie silencieuse, souvent asymptomatique, mais qui entraîne des lésions du foie et peut évoluer vers une cirrhose et, dans certains cas, vers un cancer. Le carcinome hépatocellulaire engendré par l'hépatite C constitue la première cause de transplantation hépatique. Les virus de l'hépatite C (VHC) et de la diarrhée virale bovine (VDVB) sont deux pestivirus possédant un ARN monocaténaire, de la famille des Flaviviridae. Bien qu'ayant des génomes différents, ils présentent une organisation structurelle et des processus de développement de l'enveloppe cellulaire comparables.

Le screening de la chimiothèque du laboratoire a permis d'identifier cinq composés chefs de files, actifs à l'encontre du virus de l'hépatite C. Deux de ces composés de la série imidazo[1,2-a]pyridine ont fait l'objet d'un travail de pharmacomodulation dans le cadre des thèses de Jean-Baptiste Véron et Nicolas Henry.

La première partie de mon travail de recherche a donc consisté à poursuivre ces travaux de pharmacomodulation afin de tenter d'améliorer l'activité de cette série chimique à l'égard du VHC ainsi que son index thérapeutique. La synthèse convergente de ces molécules a été effectuée grâce à des couplages métallo-catalysés.

La seconde partie de mon projet de recherche a porté sur l'étude de la bifonctionnalisation des positions 7 et 8 du noyau imidazo[1,2-a]pyridine. Ces travaux ont permis de développer de nouvelles méthodologies pour introduire une diversité fonctionnelle sur ces positions. Ces molécules ont également été évaluées à l'encontre du VHC et l'une d'entre elle a montré une activité intéressante à l'encontre de ce virus.

L'activité à l'encontre du VHC et l'index thérapeutique ont été améliorés pour deux molécules, analogues du BPIP.

Mots clés : hépatite C, VHC, VDVB, imidazo[1,2-a]pyridine, pharmacomodulation, bifonctionnalisation, couplages métallo-catalysés, évaluation biologique

Summary

Hepatitis C is a silent disease, often asymptomatic, responsible for hepatic lesions which may lead to cirrhosis and in some cases, to cancer. Hepatocellular carcinoma caused by hepatitis C virus is the leading cause of liver transplantation. Bovine viral diarrhoea (BVDV) and hepatitis C (HCV) viruses are two pestiviruses from the Flaviviridae family that have a single-stranded RNA. Despite having different genomes, they present a similar structural organization and processes of development of the cell envelope.

The laboratory's chemical library screening has identified five hits, active against the HCV. Two of these compounds from the imidazo[1,2-a]pyridine serie were pharmacomodulated as part of the Ph.D. thesis of Jean-Baptiste Véron and Nicolas Henry.

The first part of my research work was therefore to continue the pharmacomodulation study of these chemical series to improve their activity against HCV and their therapeutic index. To do so, the convergent synthesis of these molecules was performed using metal-catalyzed couplings.

The second part of my project has focused on the study of the difunctionalization of positions 7 and 8 of the imidazo[1,2-a]pyridine nucleus. This work helped to develop new methodologies for introducing a functional diversity on these positions. The antiviral activity of these molecules was also assessed against HCV and one of them has shown interesting activity against this virus.

In conclusion, activity against HCV and therapeutic index have been improved for two molecules, analogues of BPIP.

Key words: hepatitis C, HCV, BVDV, imidazo [1,2-a]pyridine, pharmacomodulation, bifunctionalization, metallo-catalyzed cross-coupling, biological evaluation