

AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ
FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

**Synthèse et étude des relations structure-activité de
nouvelles 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines anti-kinétoplastidés**

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur en Sciences d'Aix-Marseille Université

Discipline : **Chimie Organique**

Présentée et soutenue publiquement par

Cyril FERSING

Né le 31 Juillet 1989 à Aix-en-Provence (13)

Le 11 Juillet 2018

JURY :

| | | |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Pr Nadine AZAS | Aix-Marseille Université | Examineur |
| Dr Ahlem BOUHLEL | Aix-Marseille Université | Examineur |
| Pr Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER | Université de Tours | Rapporteur |
| Pr Sylviane GIORGI-RENAULT | Université Paris Descartes | Rapporteur |
| Pr Vincent LISOWSKI | Université de Montpellier | Examineur |
| Pr Pascal RATHELOT | Aix-Marseille Université | Directeur de thèse |
| Pr Patrice VANELLE | Aix-Marseille Université | Examineur |
| Pr Pierre VERHAEGHE | Université Paul Sabatier | Co-directeur de thèse |

ANNÉE : 2018

Remerciements

Au terme de mon travail de thèse, réalisé à la Faculté de Pharmacie de Marseille, je tiens à exprimer mes remerciements à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la finalisation de ce dernier.

Je remercie tout d'abord le Professeur **Patrice Vanelle**, pour m'avoir permis, en sa qualité de directeur du Laboratoire de Pharmacochimie Radicalaire, de réaliser ce travail de thèse au sein du laboratoire. Attentif, disponible, et faisant preuve de grandes qualités humaines, je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance pour l'intérêt que vous avez porté au bon déroulement de ces 4 années.

Je remercie également le Professeur **Pascal Rathelot**, mon directeur de thèse, pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire et pour ses conseils aussi bien dans le domaine universitaire qu'hospitalier.

Un très grand merci au Professeur **Pierre Verhaeghe** de l'Université Paul Sabatier de Toulouse, mon co-directeur de thèse, pour son implication dans ce travail, pour ses nombreux conseils avisés, ainsi que pour tous les encouragements qu'il sait formuler à l'adresse de ses étudiants. J'ai énormément appris auprès de vous, aussi bien sur le plan de la recherche que de la pédagogie, et je vous suis immensément reconnaissant pour la bienveillance que vous avez témoignée à mon égard durant toutes ces années, depuis mon premier stage au LPCR en Juin 2010 jusqu'à la soutenance de cette thèse.

A Madame le Professeur **Cécile Enguehard-Gueiffier**, de l'Université de Tours, dont je suis très honoré qu'elle ait accepté d'être rapporteur de ce mémoire, j'adresse mes profonds remerciements, à la fois pour l'évaluation de ce travail et pour son déplacement à Marseille.

Qu'il me soit également permis de remercier Madame le Professeur **Sylviane Giorgi-Renault**, de l'Université Paris Descartes, pour avoir accepté d'être rapporteur de ce mémoire et de juger l'exposé oral de ce travail. Qu'elle trouve ici toute ma reconnaissance pour sa disponibilité et sa venue.

Merci à Madame le Professeur **Nadine Azas**, de l'Université d'Aix-Marseille, non seulement en sa qualité d'examineur de ce travail mais également de chef du service de Parasitologie de la Faculté de Pharmacie de Marseille. Qu'elle soit vivement remerciée d'avoir accepté d'examiner ce travail, au sein duquel son équipe et elle-même ont occupé une place essentielle.

Mes sincères remerciements vont à Madame le Docteur **Ahlem Bouhlel**, de l'Université d'Aix-Marseille, pour avoir accepté d'examiner ce travail. Qu'elle trouve ici toute ma reconnaissance pour sa gentillesse et sa disponibilité, en espérant une future collaboration dans le domaine de la radiochimie !

Je remercie enfin Monsieur le Professeur **Vincent Lisowski**, de l'Université de Montpellier, qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse en ayant accepté d'être examineur de ce travail. Qu'il trouve ici toute ma reconnaissance pour sa disponibilité et son déplacement à Marseille.

J'adresse mes remerciements à Monsieur le Docteur **Didier Gignes**, directeur de l'Institut de Chimie Radicalaire (ICR) qui m'a accueilli au sein de cette unité de recherche et qui s'est toujours montré disponible, notamment à l'occasion de mon Comité de Suivi de Thèse mais également tout au long de ce doctorat.

Je souhaite remercier vivement tous les membres du LPCR,

A commencer par le **Docteur Caroline Ducros**, pour sa présence et son implication dans ce travail, pour son aide au quotidien ainsi que pour ses judicieux conseils aussi bien théoriques que pratiques, et ce depuis mon stage de Master 2. Les nombreuses séances de PharmaFac que tu m'as permis d'assurer avec toi ont été autant de moments très agréables, passés à commenter toutes ces ordonnances !

A l'identique, un grand merci au Docteur **Nicolas Primas**, pour le regard critique très appréciable et instructif qu'il a su porter sur ce travail, ainsi que pour sa grande disponibilité, sa non moins grande implication, ses bons conseils et tout le secours qu'il a su m'apporter à la paillasse.

Je remercie Monsieur le Professeur **Maxime Crozet**, pour l'œil critique qu'il a su porter sur ce travail et pour avoir attisé, à travers un fameux cours de 2^{ème} année de Pharmacie, mon intérêt pour les couplages pallado-catalysés !

Mes remerciements vont également au Professeur **Thierry Terme** qui, grâce à ses enseignements, a sans nul doute joué un rôle essentiel dans ma volonté d'accomplir ce travail de thèse, en faisant s'éveiller en moi une passion pour la Chimie Organique dès la première année du cursus de Pharmacie.

Merci à Monsieur le Docteur **Marc Montana**, pour ces quelques semaines de collaboration hospitalière à OncoPharma Nord, ainsi que pour nos riches discussions universitaires, concernant notamment la préparation au concours de l'internat !

De même, je remercie le Docteur **Christophe Curti**, pour avoir été un très bon « premier chef hospitalier » à l'occasion de mon passage au Laboratoire de Contrôle de la Qualité, pour nos collaborations scientifiques « statistiquement significatives » et pour son sens de l'humour qui amène une ambiance si agréable au laboratoire.

Je tiens à remercier Monsieur le Docteur **Armand Gellis**, notamment pour ses nombreux TP de Chimie Organique que j'ai eu le plaisir de suivre durant mes études de Pharmacie et qui ont participé à me faire apprécier le travail du chimiste à la paillasse.

J'adresse également mes remerciements à Madame le Docteur **Manon Roche**, ma « voisine de palier », pour nos longues et nombreuses discussions sur le monde de la Chimie ou de la Pharmacie, ainsi que pour m'avoir tenu compagnie jusqu'à des horaires parfois très avancés au 6^{ème} étage de la Faculté !

Mes remerciements vont également à Madame le Docteur **Julie Broggi**, pour ses remarques pertinentes sur ce travail, formulées au cours des séminaires du LPCR, ainsi que pour m'avoir fait découvrir un aspect original de la Chimie à travers ses enseignements et TP d'Hydrologie.

Un grand merci au Docteur **Vincent Remusat**, pour tout le dévouement et l'implication dont il fait preuve au quotidien en veillant au bon fonctionnement du laboratoire : réalisation des spectres RMN, responsabilité de la chimiothèque, gestion des commandes, maintenance technique des appareils et, au-delà de toutes ces missions, ton intérêt pour le bon avancement de mon travail, dont je te suis très sincèrement reconnaissant.

Je tiens également à remercier le Docteur **Cédric Spitz**, pour sa bonne humeur et sa sérénité à toute épreuve.

Merci au Docteur **Sébastien Redon**, notamment pour les quelques séances de TP de Chimie Organique partagées qui m'ont confortées dans le désir de persévérer sur la voie de l'enseignement.

Mes sincères remerciements vont aussi au Docteur **Omar Khoumeri**, pour sa constante bonne humeur, son sens de l'humour et le regard critique très avisé qu'il a su porter sur certaines réactions présentées dans ce mémoire.

Je n'oublie pas non plus le Docteur **Youssef Kabri**, pour son calme et sa bonne humeur, ainsi que pour le secours qu'il m'a apporté à la paillasse, notamment pour arriver au bout de plusieurs synthèses quelques peu opiniâtres !

Je remercie également le Docteur **Gamal Giuglio-Tonolo**, pour sa sympathie et toute la sérénité dont il sait faire preuve.

Je ne manque pas de remercier les techniciens du laboratoire, qui contribuent à faire régner la bonne humeur au sein de la « grande famille du LPCR » : Monsieur **Gilles Lanzada**, pour son efficacité à la paillasse et son engouement communicatif pour les TP, ainsi que Madame **Mélanie Piednoel**, notamment pour son renfort lors de la synthèse de certains composés faisant partie de ce travail.

Je tiens aussi à remercier Madame **Thérèse Schembri** pour son implication dans le bon fonctionnement de ce merveilleux outil de travail qu'est la LC/MS.

Je remercie également les doctorants du laboratoire, à savoir **Fabien Grimaud**, à qui je souhaite tout le courage nécessaire pour mener de front ses activités hospitalières et universitaires, **Roly Obah Kosso** qui rencontrera, je l'espère, beaucoup de réussite sur la voie des dérivés organo-séléniés, **Guillaume Tintori**, dont la redoutable efficacité à la paillasse est tout à fait admirable, et **Yuxi Zhao**, pour qui les donneurs d'électrons organiques n'auront bientôt plus de secrets !

Un immense merci à Madame le Docteur **Fanny Mathias**, qui a partagé mon quotidien universitaire (et hospitalier !) durant 5 ans : co-majors de Master 2, co-doctorants, co-internes durant 2 semestres, acolytes d'Année Recherche, nous nous sommes soutenus mutuellement du début à la fin de cette aventure, et j'en ai été vraiment comblé. Ta joie de vivre communicative et ton dynamisme ont rythmé, à mon plus grand bonheur, nos journées au laboratoire qui sont maintenant autant de très beaux souvenirs. Je te souhaite la brillante carrière ainsi que le bonheur personnel que tu mérites, et espère que sur la base solide de notre amitié, naitront de toutes aussi solides (et nombreuses !) collaborations scientifiques !

Un merci non moins immense à Madame le Docteur **Laurène Da Costa** : après une brève cohabitation dans notre bureau du 6^{ème}, tu es rapidement devenu ma « Maman de la Chimie », n'ayant de cesse de te soucier du bon avancement de ce travail. Ton caractère si attachant et tes grandes qualités humaines font de toi une personne rare, que je suis heureux de compter parmi mes amis. J'espère que la concrétisation de cette thèse te rendra fière de « ton piou-piou » !
(Une pensée émue pour notre petit Mammouth, qui aura pendant quelques temps partagé un coin de ton bureau et toujours observé d'un œil attentif, depuis son bocal, nos (trop nombreuses) pauses goûter !)

Je remercie également les membres de l'équipe K du LCC,

Pour son accueil au sein de l'équipe K du Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse, un grand merci au Docteur **Geneviève Pratviel** : ces « deux fois 6 mois » passés dans ce laboratoire auront été une expérience à la fois agréable et très enrichissante.

Mes chaleureux remerciements vont à Monsieur le Docteur **Colin Bonduelle**, pour les suggestions originales formulées à l'égard de ce travail, pour nos nombreuses et riches discussions (de la chimie des polymères à la géographie de la lune !), pour son sens de l'espièglerie hors du commun et pour une certaine balade en montagne qui, avec le temps, devient peu à peu un bon souvenir... !

Merci à Monsieur le Docteur **Jean-Luc Stigliani**, pour son caractère apaisant et pour les nombreuses discussions que nous avons eues, particulièrement sur l'organisation Toulousaine des études de Pharmacie.

Mes remerciements vont également à Madame le Docteur **Céline Deraeve**, pour son accueil au sein de l'équipe K et pour l'intérêt, discret mais néanmoins sincère, qu'elle a porté à l'avancée de ce travail.

Une mention particulière va à Monsieur le Docteur **Michel Nguyen**, véritable orfèvre de la Chimie, pour qui aucune synthèse, purification ou réaction chimique périlleuse ne semble impossible ! Merci d'avoir joyeusement animé nos journées au LCC, bien que notre productivité en eût parfois été rudement impactée... !

Je n'oublie pas non plus le Docteur **Julie Laborde**, notre « Maman du LCC », qui n'a eu de cesse de nous faire profiter de son expertise du laboratoire, malgré les durs temps de rédaction qu'elle traversait.

Mes remerciements vont également à Madame le Docteur **Alix Sournia-Saquet** et Monsieur **Alain Moreau**, du service d'électrochimie du LCC, pour les mesures du potentiel de réduction de nombreux composés relatifs à ce travail.

Un grand (le mot est faible) merci à **Julien Pedron**, tout d'abord pour la réalisation des tests de cytotoxicité et d'activité antileishmanienne de certaines des molécules présentées dans ce manuscrit, mais également pour la joie de vivre (et c'est encore une fois peu dire !) qu'il a su apporter à notre routine de doctorants durant ces quelques mois passés à Toulouse, ainsi que pour son soutien à distance mais néanmoins quotidien par la suite.

Parmi les doctorants, un clin d'œil à **Alexandre Pocinho** de l'équipe F, en souvenir de nos discussions alambiquées sur le monde de la chimie ou autres, ainsi que de son exaspération à chacune de mes tentatives d'utilisation de cet antique « chromatoflash » ... !

Je remercie chaleureusement les étudiants, M1 ou M2, que j'ai croisés au LCC, notamment **Adrien Schahl** et son amour du métal (en chimie comme en musique !), **Antoine Tronnet** pour ses traits d'esprit toujours opportuns, ainsi que **Michèle Gumpelmeyer** pour sa profonde gentillesse. Sans oublier les étudiants de Pharmacie : Maryam, Lucas, Mansour, Ayoub et Kévin.

Une mention spéciale va à **Line Séguy** : tu as été une stagiaire de M1 hors-pairs et a su faire preuve à mon égard de qualités managériales tout à fait inattendues, notamment pour réaliser les analyses RMN de tes produits ! Je te suis donc reconnaissant pour ces très bons souvenirs et te souhaite tout le courage et la réussite possibles sur les sinueux sentiers de la Recherche !

Ce travail n'aurait pas été possible sans la participation active des membres du laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Pharmacie de Marseille.

A ce titre je remercie une nouvelle fois Madame le Professeur Nadine Azas ainsi que toute l'équipe du laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Pharmacie, à commencer par Monsieur **Sébastien Hutter**, pour son efficacité dans la réalisation des tests biologiques *in vitro* d'activité antileishmanienne et de cytotoxicité sur la plupart des molécules décrites dans ce mémoire.

Je remercie également Madame le Docteur **Michèle Laget** pour la coordination des campagnes de tests d'Ames, ainsi que pour son caractère naturel et entier qui fait d'elle une personne si agréable.

Merci à Madame le Docteur **Magali Casanova**, qui a mené à bien l'évaluation sur *Leishmania major* de certains composés présentés dans ce manuscrit.

Je n'oublie pas de remercier Madame le Docteur **Louise Basmaciyan**, avec qui j'ai partagé durant 2 ans ce projet commun et qui a entrepris l'évaluation biologique d'environ un quart des molécules relatives à ce travail.

Mes remerciements vont également à Madame le Docteur **Anita Cohen**, pour les tests qu'elle a effectués sur *Trichomonas vaginalis* et sur *Leishmania*.

Je remercie enfin Monsieur le Docteur **Aurélien Dumètre**, qui n'a jamais manqué de s'enquérir du bon avancement de cette thèse, aussi bien dans sa phase « synthétique » que rédactionnelle.

Je remercie également l'ensemble de nos partenaires :

Monsieur le Docteur **Bertrand Courtioux**, de l'Université de Limoges, qui nous a permis d'étudier le potentiel anti-*Trypanosoma* *in vitro* de nos composés. A ce titre, un merci tout particulier à **Clotilde Boudot**, pour la réalisation des tests d'activité sur trypanosomes de certaines des molécules présentées ici. Notre rencontre inattendue à Tours a finalement abouti à une très jolie collaboration, et j'espère que tu t'en réjouis autant que moi. Promis, j'essayerai de synthétiser des molécules plus hydrosolubles, désormais... !

Madame le Docteur **Susan Wyllie** et Monsieur le Professeur **Alan Fairlamb**, de l'Université de Dundee, pour la réalisation des études de bioactivation de nos composés par les nitroréductases parasitaires. Qu'il me soit permis de leur témoigner toute ma gratitude et ma reconnaissance pour avoir enrichi ce travail de leur expertise.

Madame le Docteur **Florence Leroux** et Madame **Catherine Piveteau**, de l'Université de Lille 2, pour avoir mené à bien les études du profil métabolique, de stabilité microsomale et de fixation aux protéines plasmatiques de plusieurs des molécules présentées dans ce mémoire.

Madame le Professeur **Élisa Boutet**, de l'Université Paul Sabatier, pour la réalisation des tests des comètes sur certains composés issus de ce travail.

Madame le Professeur **Auréli Malzert-Fréon**, de l'Université de Caen, pour sa contribution à travers la caractérisation des paramètres physicochimiques de nos molécules.

Le service d'analyses Spectropôle de la Faculté des Sciences et Techniques de Saint Jérôme, à savoir Monsieur le Docteur **Michel Giorgi** pour les études par diffraction de rayons X, Madame le Docteur **Valérie Monnier** et Monsieur le Docteur **Christophe Chendo** pour les analyses par spectrométrie de masse haute résolution, ainsi que Madame le Docteur **Roseline Rosas** pour la spectrométrie par RMN.

Abréviations

| | |
|------------------------|--|
| ADME | Absorption, distribution, métabolisme et élimination |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| ADP | Adénosine diphosphate |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| AMS | Assemblée mondiale de la santé |
| Ar | Aryle |
| ARA II | Antagoniste du récepteur à l'angiotensine II |
| BHE | Barrière hémato-encéphalique |
| BINAP | 2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle |
| Bn | Benzyle |
| CC₅₀ | Concentration cytotoxique à 50 % |
| CCM | Chromatographie sur couche mince |
| CERMN | Centre d'Etude et de Recherche du Médicament de Normandie |
| CFTR | <i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> (canal à chlorure régulateur des conductances transmembranaires dans la mucoviscidose) |
| CI₅₀ | Concentration inhibitrice à 50 % |
| CLHP | Chromatographie en phase liquide à haute performance |
| CNDO/2 | <i>Complete neglect of differential overlap</i> (méthode d'omission totale du recouvrement différentiel) |
| CYP3A4 | Cytochrome P450 3A4 |
| DALYs | <i>Disability-adjusted life years</i> (années de vie corrigées de l'incapacité) |
| DavePhos | 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(<i>N,N</i> -diméthylamino)biphényle |
| DDT | Dichlorodiphényltrichloroéthane |
| DNB | Dinitrobenzène |
| DNDi | <i>Drugs for Neglected Diseases initiative</i> |
| EGFr | <i>Epidermal growth factor receptor</i> (récepteur au facteur de croissance épidermique) |
| ENH | Électrode normale à hydrogène |
| Équiv. | Équivalent |
| ESI+ | <i>Positive electrospray ionization</i> (ionisation positive par électronébuliseur) |
| FAD | Flavine adénine dinucléotide |
| FMN | Flavine mononucléotide |
| HIF | <i>Hypoxia-inducible factor</i> (facteur induit par l'hypoxie) |
| HRMS | <i>High resolution mass spectrometry</i> (spectrométrie de masse haute résolution) |
| IM | Intramusculaire |
| IS | Index de sélectivité |

| | |
|--|--|
| JohnPhos | 2-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)biphényle |
| LC/MS | <i>Liquid chromatography/Mass spectrometry</i> (chromatographie liquide/spectrométrie de masse) |
| LCD | Leishmaniose cutanée diffuse |
| LCL | Leishmaniose cutanée localisée |
| LCM | Leishmaniose cutanéomuqueuse |
| LPCR | Laboratoire de Pharmacochimie Radicalaire |
| LV | Leishmaniose viscérale |
| MO | Micro-ondes |
| NADH | Nicotinamide adénine dinucléotide |
| NADPH | Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate |
| NS5A | <i>Nonstructural protein 5A</i> (phosphoprotéine du virus de l'hépatite C) |
| NTD | <i>Neglected tropical disease</i> (maladie tropicale négligée) |
| NTR | Nitroréductase |
| OMD | Objectifs du millénaire pour le développement |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| ONG | Organisation non-gouvernementale |
| PAMPA | <i>Parallel artificial membrane permeability assay</i> (test de perméabilité de membranes artificielles parallèles) |
| PCR | <i>Polymerase chain reaction</i> (réaction en chaîne par polymérase) |
| Pd(dppf)Cl₂ | (Diphénylphosphinoferrocène)dichloropalladium(II) |
| Pd(OAc)₂ | Acétate de palladium(II) |
| Pd(PPh₃)₄ | Palladium de tétrakis(triphénylphosphine) |
| Pd₂(dba)₃ | Tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) |
| PdCl₂(PPh₃)₂ | Bis(triphénylphosphine)dichloropalladium(II) |
| Rdt | Rendement |
| Réf. | Référence |
| RMN | Résonance magnétique nucléaire |
| RPE | Résonance paramagnétique électronique |
| RSA | Relations structure-activité |
| RuPhos | 2-Dicyclohexylphosphino-2', 6'-diisopropoxybiphényle |
| S_EAr | Substitution électrophile sur aromatique |
| S_N2 | Substitution nucléophile d'ordre 2 |
| S_NAr | Substitution nucléophile sur aromatique |
| S_{RN}1 | Substitution radicalaire nucléophile unimoléculaire |
| T.A. | Température ambiante |
| TAA | Trypanosomiase animale africaine |

| | |
|-----------------|---|
| TCNE | Traitement combiné par Nifurtimox et Éflornithine |
| TEMPO | 2,2,6,6-Tétraméthyl-1-pipéridinyloxy |
| THA | Trypanosomiase humaine africaine |
| TPP | <i>Target product profile</i> (profil du produit cible) |
| UDP | Uridine diphosphate |
| UGT | Uridine diphosphate glucuronyl transférase |
| VHC | Virus de l'hépatite C |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |
| VO | Voie orale |
| XantPhos | 4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène |
| XPhos | 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle |
| UV | Ultraviolet |

Table des matières

Introduction générale

Partie I - Recherche de nouvelles entités chimiques anti-kinétoplastidés : contexte pharmacochimique

Ch. 1 *Leishmanioses et trypanosomiasés : des maladies tropicales négligées*

| | |
|-------------|--|
| 1. | Généralités sur les maladies tropicales négligées |
| 1.1. | Définition |
| 1.2. | Épidémiologie et impact sanitaire des NTD |
| 1.3. | Politiques de lutte contre les NTD |
| 1.3.1. | Approches pour la réduction de l'impact des NTD |
| 1.3.1.1. | <i>Chimioprévention</i> |
| 1.3.1.2. | <i>Prise en charge intensifiée des cas</i> |
| 1.3.1.3. | <i>Lutte antivectorielle</i> |
| 1.3.1.4. | <i>Approvisionnement en eau potable, assainissement et hygiène</i> |
| 1.3.1.5. | <i>Aspect zoonotique des NTD</i> |
| 1.3.2. | Politiques et stratégies actuelles |
| 2. | Les kinétoplastidés responsables de NTD |
| 2.1. | Parasites du genre <i>Leishmania</i> |
| 2.1.1. | Les leishmanioses, maladies tropicales négligées |
| 2.1.1.1. | <i>Épidémiologie des leishmanioses</i> |
| 2.1.1.2. | <i>Cycle évolutif du parasite</i> |
| 2.1.2. | Espèces de <i>Leishmania</i> et formes cliniques associées |
| 2.1.2.1. | <i>La leishmaniose cutanée</i> |
| 2.1.2.2. | <i>La leishmaniose cutanéomuqueuse</i> |
| 2.1.2.3. | <i>La leishmaniose viscérale</i> |
| 2.2. | Parasites du genre <i>Trypanosoma</i> |
| 2.2.1. | Épidémiologie des trypanosomiasés |
| 2.2.1.1. | <i>Maladie de Chagas</i> |
| 2.2.1.2. | <i>Maladie du sommeil</i> |
| 2.2.2. | Physiopathologie de la trypanosomiasé humaine africaine |
| 2.2.3. | Physiopathologie de la maladie de Chagas |

Ch. 2 *Médicaments anti-kinétoplastidés et molécules en développement*

| | |
|-------------|---|
| 1. | Possibilités thérapeutiques actuelles dans la prise en charge des infections à <i>Leishmania</i> et <i>Trypanosoma</i> |
| 1.1. | Traitements de la leishmaniose viscérale |
| 1.1.1. | Stratégies globales de lutte antileishmanienne |
| 1.1.2. | Molécules curatives sur le marché |
| 1.1.2.1. | <i>Dérivés de l'antimoine</i> |
| 1.1.2.2. | <i>Amphotéricine B</i> |
| 1.1.2.3. | <i>Miltéfosine</i> |
| 1.1.2.4. | <i>Pentamidine</i> |
| 1.1.2.5. | <i>Paromomycine</i> |
| 1.1.3. | Résistances aux thérapeutiques actuelles |
| 1.2. | Stratégies de lutte contre les trypanosomiasés |

| | |
|-------------|--|
| 1.2.1. | Molécules trypanocides sur le marché |
| 1.2.1.1. | <i>Pentamidine</i> |
| 1.2.1.2. | <i>Suramine</i> |
| 1.2.1.3. | <i>Mélarosprol</i> |
| 1.2.1.4. | <i>Éflornithine</i> |
| 1.2.1.5. | <i>Nifurtimox</i> |
| 1.2.1.6. | <i>Benznidazole</i> |
| 1.2.2. | Résistances aux traitements actuels |
| 2. | Drug discovery à visée anti-kinétoplastidés |
| 2.1. | Processus d'innovation thérapeutique |
| 2.2. | Molécules en développement |
| 2.2.1. | Approches basées sur la cible |
| 2.2.2. | Approche phénotypique |
| 2.2.3. | Approche par repositionnement de composés |
| 2.3. | Molécules récemment ou actuellement en essais cliniques |
| 2.3.1. | Pafuramidine |
| 2.3.2. | Sitamaquine |
| 2.3.3. | Benzoxaboroles et SCYX-7158 |

Ch. 3 Les nitroréductases parasitaires : des cibles moléculaires d'intérêt

| | |
|-----------|---|
| 1. | Implication du groupement nitro dans l'activité antiparasitaire |
| 1.1. | Introduction sur les nitrohétérocycles anti-infectieux |
| 1.2. | Mécanisme d'action des nitrohétérocycles anti-infectieux |
| 1.3. | Généralités et mécanisme catalytique des nitroréductases parasitaires |
| 1.4. | Répartition des nitroréductases |
| 1.4.1. | Nitroréductases chez les procaryotes |
| 1.4.2. | Nitroréductases chez les pathogènes eucaryotes |
| 1.4.2.1. | <i>Nitroréductases identifiées chez Leishmania</i> |
| 1.4.2.2. | <i>Nitroréductases identifiées chez Trypanosoma</i> |
| 2. | Le féxinidazole, anti-infectieux substrat de NTR |
| 2.1. | Développement du féxinidazole et efficacité dans l'infection à <i>T. brucei</i> |
| 2.2. | Efficacité du féxinidazole dans l'infection à <i>T. cruzi</i> |
| 2.3. | Efficacité du féxinidazole dans l'infection à <i>Leishmania</i> |
| 3. | Mutagénicité des molécules comportant un groupement nitro |
| 4. | Pharmacochimie anti-kinétoplastidés au sein du Laboratoire de Pharmacochimie Radicalaire |
| 4.1. | Travaux préalables réalisés au laboratoire en série imidazo[1,2- σ]pyridine |
| 4.2. | Poursuite des travaux entrepris en série imidazo[1,2- σ]pyridine |
| 4.2.1. | Critères de définition d'une molécule lead antiprotozoaire |
| 4.2.2. | Objectifs du travail réalisé |
| 4.3. | Tests biologiques réalisés |

Partie II - Pharmacomodulation anti-kinétoplastidés en série imidazo[1,2- σ]pyridine

Ch. 4 Pharmacomodulation anti-kinétoplastidés en position 8 par réactions de couplage pallado-catalysées

| | |
|--------------|-------|
| Introduction | |
|--------------|-------|

| | |
|-------------|--|
| 1. | La réaction de couplage de Suzuki-Miyaura |
| 1.1. | Présentation de la réaction |
| 1.1.1. | Généralités |
| 1.1.1.1. | <i>Cycle catalytique de la réaction de Suzuki-Miyaura</i> |
| 1.1.1.2. | <i>Motif biaryle en chimie médicinale</i> |
| 1.1.2. | Réactions de couplage de Suzuki-Miyaura en série imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine |
| 1.1.2.1. | <i>Réactivité du noyau imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine</i> |
| 1.1.2.2. | <i>Fonctionnalisation du noyau imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine par couplage de Suzuki-Miyaura : revue de la littérature</i> |
| 1.1.2.3. | <i>Couplages de Suzuki-Miyaura en série imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine réalisés par le LPCR</i> |
| 1.2. | Réactions de Suzuki-Miyaura en position 8 de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyle)méthyl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine |
| 1.2.1. | Préparation du substrat des réactions de couplages pallado-catalysés |
| 1.2.1.1. | <i>Bromation en position 3 de la 2-amino-5-chloropyridine</i> |
| 1.2.1.2. | <i>Cyclocondensation avec la 1,3-dichloroacétone</i> |
| 1.2.1.3. | <i>Nitration en position 3 du noyau imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine</i> |
| 1.2.1.4. | <i>Introduction du motif phénylesulfonyleméthyle</i> |
| 1.2.2. | Premiers essais de couplage de Suzuki-Miyaura et mise au point des conditions réactionnelles |
| 1.2.2.1. | <i>Étude de l'influence du solvant</i> |
| 1.2.2.2. | <i>Étude de l'influence de la base</i> |
| 1.2.2.3. | <i>Étude de l'influence du catalyseur</i> |
| 1.2.2.4. | <i>Conditions réactionnelles retenues</i> |
| 1.2.3. | Extension des conditions de réaction de Suzuki-Miyaura à la synthèse d'une série de 20 molécules |
| 1.3. | Évaluation biologique de la série synthétisée |
| 1.3.1. | Détermination de la CC ₅₀ sur cellules HepG2 et criblage primaire sur forme amastigote axénique de <i>L. infantum</i> |
| 1.3.2. | Détermination de la Cl ₅₀ sur la forme trypomastigote de <i>T. brucei brucei</i> |
| 1.3.3. | Profil biologique du produit de couplage de Suzuki-Miyaura en position 6 et 8 (26) |
| 1.3.4. | Étude de l'activation par les nitroréductases parasitaires des molécules têtes de série |
| 1.3.5. | Étude de la mutagénicité des produits de couplage de Suzuki-Miyaura |
| 1.3.6. | Conclusion des résultats biologiques obtenus en série 8-(hétéro)arylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine ... |
| 2. | La réaction de couplage de Sonogashira |
| 2.1. | Présentation de la réaction |
| 2.1.1. | Généralités |
| 2.1.1.1. | <i>Cycle catalytique de la réaction de Sonogashira</i> |
| 2.1.1.2. | <i>Motif alcyne en Chimie Médicinale</i> |
| 2.1.2. | Réactions de couplage de Sonogashira en série imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine |
| 2.2. | Réaction de Sonogashira en position 8 de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyle)méthyl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine |
| 2.2.1. | Premiers essais et conditions retenues |
| 2.2.2. | Extension des conditions de réaction de Sonogashira à la synthèse d'une série de 20 molécules |
| 2.3. | Évaluation biologique de la série synthétisée |
| 2.3.1. | Détermination de la cytotoxicité sur cellules HepG2 et criblage primaire sur la forme promastigote de <i>L. donovani</i> |
| 2.3.2. | Détermination de la Cl ₅₀ sur la forme trypomastigote de <i>T. brucei</i> |
| 2.3.3. | Étude de l'activation par les NTR parasitaires des molécules têtes de série |
| 2.3.4. | Étude de la mutagénicité des produits de couplage de Sonogashira |
| 2.3.5. | Données préliminaires de pharmacocinétique <i>in vitro</i> |
| 2.3.5.1. | <i>Essai de perméabilité sur membranes artificielles</i> |
| 2.3.5.2. | <i>Pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques de la molécule (41)</i> |

| | |
|-----------|---|
| 2.3.5.3. | Stabilité microsomale <i>in vitro</i> de la molécule (41) |
| 2.3.6. | Conclusion des résultats biologiques obtenus en série 8-éthynylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine |
| 3. | Conclusions sur l'étude de l'influence des substituants introduits en position 8 par couplage pallado-catalysé |

Ch. 5 Pharmacomodulation anti-kinétoplastidés en position 8 par introduction de motifs thiophénol, aniline ou phénol

| | |
|-------------|---|
| | Introduction |
| 1. | Fonctionnalisation du cycle imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine en position 8 par des motifs thiophénol, aniline ou phénol |
| 1.1. | Précédents exemples rapportés dans la littérature |
| 1.1.1. | Introduction d'un groupement arylthioéther |
| 1.1.2. | Introduction d'un groupement arylamine |
| 1.1.3. | Introduction d'un groupement aryléther |
| 1.2. | Synthèse de 8-(phénylthio)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridines |
| 1.2.1. | Conditions réactionnelles employées et exemplification |
| 1.2.2. | Étude du mécanisme réactionnel mis en jeu |
| 1.2.2.1. | Généralités sur le mécanisme $S_{RN}1$ |
| 1.2.2.2. | Inhibiteurs et pièges à radicaux |
| 1.2.2.3. | Autres critères en faveur d'un mécanisme $S_{RN}1$ |
| 1.2.2.4. | Étude menée sur la réactivité du 4-chlorothiophénol vis-à-vis du composé (4) |
| 1.3. | Synthèse d'analogues en série 8-(anilino)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine |
| 1.3.1. | Présentation de la réaction |
| 1.3.2. | Étude des conditions de couplage de Buchwald-Hartwig |
| 1.4. | Tentatives de préparation d'analogues en série 8-(phénoxy)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine |
| 2. | Évaluation biologique des molécules synthétisées |
| 2.1. | Évaluation biologique des composés 8-(phénylthio)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine |
| 2.1.1. | Mesure de la CC_{50} sur la lignée HepG2 et criblage primaire sur la forme promastigote de <i>L. donovani</i> |
| 2.1.2. | Étude du potentiel antileishmanien des meilleures 8-(phénylthio)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridines |
| 2.1.3. | Activité biologique sur d'autres protozoaires |
| 2.1.4. | Étude de la mutagénicité et de la génotoxicité de la molécule (50) |
| 2.1.4.1. | Test d'Ames |
| 2.1.4.2. | Test des comètes |
| 2.1.5. | Données préliminaires de pharmacocinétique <i>in vitro</i> |
| 2.1.5.1. | Pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques pour la molécule (50) |
| 2.1.5.2. | Stabilité microsomale <i>in vitro</i> de la molécule (50) |
| 2.1.5.3. | Identification des métabolites de la molécule (50) |
| 2.1.6. | Étude de l'activation par les NTR parasitaires des molécules têtes de série |
| 2.1.7. | Conclusion sur les résultats biologiques obtenus en série 8-(phénylthio)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine .. |
| 2.2. | Évaluation biologique des molécules en série 8-(anilino)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine |
| 3. | Conclusion générale sur la pharmacomodulation en position 8 par introduction d'un lien hétéroatomique |

Ch. 6 Étude du pharmacophore anti-kinétoplastidés : Éléments de relations structure-activité portant sur les positions 2, 3, 6 et 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine

| | |
|-----------|--|
| | Introduction |
| 1. | Modulations entreprises sur le pharmacophore anti-kinétoplastidés |

| | |
|----------|--|
| 1.1. | Confirmation de la nécessité du groupement nitro en position 3 pour l'activité antiparasitaire |
| 1.2. | Étude de l'influence des combinaisons d'halogènes en C6 et C8 |
| 1.3. | Étude de l'influence du groupement en position 6 sur le pharmacophore |
| 1.4. | Modifications du groupement en position 2 du cycle imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine |
| 1.4.1. | Synthèse de nouvelles sulfones |
| 1.4.2. | Préparation d'autres dérivés diversement substitués en position 2 |
| 2. | Évaluation biologique des molécules synthétisées |
| 2.1. | Cytotoxicité et activité <i>in vitro</i> des imidazopyridines halogénées en positions 6 et 8 |
| 2.2. | Évaluation biologique des dérivés issus de la rétro-analyse du pharmacophore anti-kinétoplastidés |
| 2.2.1. | Molécules ne comportant pas de groupement nitro |
| 2.2.2. | Molécules diversement substituées en position 6 |
| 2.2.2.1. | <i>Analogues du hit initial</i> |
| 2.2.2.2. | <i>Analogues de la molécule tête de série 8-(arylthioéther) (50)</i> |
| 2.2.3. | Molécules diversement substituées en position 2 |
| 2.2.3.1. | <i>Dérivés sans motif sulfone en position 2</i> |
| 2.2.3.2. | <i>Dérivés avec un motif sulfone en position 2</i> |
| 2.3. | Criblage croisé sur forme amastigote axénique de <i>L. infantum</i> |
| 3. | Étude par voltampérométrie cyclique du potentiel de réduction des 3-nitroimidazopyridines anti-kinétoplastidés |
| 3.1. | Généralités sur la voltampérométrie cyclique |
| 3.1.1. | Principe |
| 3.1.2. | Montage expérimental |
| 3.2. | Description électrochimique du pharmacophore antileishmanien |
| 3.3. | Influence du motif en position 8 sur le potentiel de réduction du groupement nitro |
| 3.4. | Influence du motif en position 2 sur le potentiel de réduction du groupement nitro |
| 3.5. | Influence du motif en position 6 sur le potentiel de réduction du groupement nitro |
| 3.6. | Conclusion de l'étude électrochimique des dérivés 3-nitroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine |
| 4. | Conclusion sur l'étude des éléments de relations structure-activité portant sur les positions 2, 3, 6 et 8 du cycle imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine |
| | Conclusion générale |

Partie III - Données expérimentales

| | |
|----------|---|
| 1. | Données générales |
| 1.1. | Chromatographie sur couche mince |
| 1.2. | Points de fusion |
| 1.3. | Spectrométrie par RMN |
| 1.4. | Spectrométrie de masse haute résolution |
| 1.5. | Chromatographie liquide ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse |
| 1.6. | Réacteurs micro-ondes |
| 1.7. | Radiocristallographie |
| 1.8. | Mesure des potentiels de réduction |
| 2. | Synthèse organique |
| 2.1. | Partie expérimentale du Chapitre 4 |
| 2.1.1. | Obtention de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine |
| 2.1.1.1. | <i>Préparation de la 3-bromo-5-chloropyridin-2-amine (1)</i> |
| 2.1.1.2. | <i>Préparation de la 8-bromo-6-chloro-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine (2)</i> |

| | |
|-----------|---|
| 2.1.1.3. | Préparation de la 8-bromo-6-chloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-a]pyridine (3) |
| 2.1.1.4. | Préparation de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (4) |
| 2.1.2. | Réactions de couplage de Suzuki-Miyaura sur la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine |
| 2.1.2.1. | 6-Chloro-3-nitro-8-phényl-2-phénylesulfonyleméthylimidazo[1,2-a]pyridine (5) |
| 2.1.2.2. | 6-Chloro-8-(4-chlorophényl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (6) |
| 2.1.2.3. | 6-Chloro-8-(4-méthoxyphényl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (7) |
| 2.1.2.4. | 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)-N,N-diéthylaniline (8) |
| 2.1.2.5. | 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)benzonnitrile (9) |
| 2.1.2.6. | 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)benzaldéhyde (10) |
| 2.1.2.7. | 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)phénol (11) |
| 2.1.2.8. | {4-[6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]phényl}méthanol (12) |
| 2.1.2.9. | {3-[6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]phényl}méthanol (13) |
| 2.1.2.10. | {2-[6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]phényl}méthanol (14) |
| 2.1.2.11. | 6-Chloro-8-(4-fluorophényl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (15) |
| 2.1.2.12. | 6-Chloro-8-(3-fluorophényl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (16) |
| 2.1.2.13. | 6-Chloro-8-(2-fluorophényl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (17) |
| 2.1.2.14. | 6-Chloro-8-(2,4-difluorophényl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (18) |
| 2.1.2.15. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)-8-[4-(trifluorométhyl)phényl]imidazo[1,2-a]pyridine (19) |
| 2.1.2.16. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)-8-[3-(trifluorométhyl)phényl]imidazo[1,2-a]pyridine (20) |
| 2.1.2.17. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)-8-(2-trifluorométhylphényl)imidazo[1,2-a]pyridine (21) |
| 2.1.2.18. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)-8-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (22) |
| 2.1.2.19. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (23) |
| 2.1.2.20. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)-8-(thiophén-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (24) |
| 2.1.2.21. | 6-Chloro-8-(furan-2-yl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (25) |
| 2.1.2.22. | [(3-Nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine-6,8-diyl)bis(3,1-phénylène)]diméthanol (26) |
| 2.1.3. | Réactions de couplage de Sonogashira sur la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (4) |
| 2.1.3.1. | 6-Chloro-3-nitro-8-(phényléthynyl)-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (27) |
| 2.1.3.2. | 6-Chloro-8-(4-méthoxyphényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (28) |
| 2.1.3.3. | 6-Chloro-8-(3-méthoxyphényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (29) |
| 2.1.3.4. | 6-Chloro-8-(2-méthoxyphényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (30) |
| 2.1.3.5. | 6-Chloro-8-(4-fluorophényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (31) |
| 2.1.3.6. | 6-Chloro-8-(3-fluorophényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (32) |
| 2.1.3.7. | 6-Chloro-8-(2-fluorophényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (33) |
| 2.1.3.8. | 8-(4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)éthynylaniline (34) |
| 2.1.3.9. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)-8-(thiophén-2-yléthynyl)imidazo[1,2-a]pyridine (35) |
| 2.1.3.10. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)-8-(pyridin-3-yléthynyl)imidazo[1,2-a]pyridine (36) |
| 2.1.3.11. | 8-(Benzyloxyéthynyl)-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (37) |
| 2.1.3.12. | 6-Chloro-8-((4-hydroxyméthyl)phényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (38) |
| 2.1.3.13. | 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)-2-phénylbut-3-yn-2-ol (39) |
| 2.1.3.14. | 3-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)prop-2-yn-1-ol (40) |
| 2.1.3.15. | 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)but-3-yn-1-ol (41) |
| 2.1.3.16. | 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)but-3-yn-2-ol (42) |
| 2.1.3.17. | 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)-2-méthylbut-3-yn-2-ol (43) |
| 2.1.3.18. | 6-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)hex-5-yn-3-ol (44) |
| 2.1.3.19. | 1-((6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)éthynyl)cyclopentanol (45) |
| 2.1.3.20. | 1-[[6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]éthynyl)cyclohexanol (46) |
| 2.1.3.21. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)-8-(triméthylsilyléthynyl)imidazo[1,2-a]pyridine (47) |
| 2.2. | Partie expérimentale du Chapitre 5 |
| 2.2.1. | Introduction d'un motif thioéther en position 8 de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyleméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (4) |

| | |
|-----------|--|
| 2.2.1.1. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-phénylthioimidazo[1,2-a]pyridine (48) |
| 2.2.1.2. | 8-(4-Bromophényl)thio-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (49) .. |
| 2.2.1.3. | 6-Chloro-8-(4-chlorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (50) .. |
| 2.2.1.4. | 6-Chloro-8-(3-chlorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (51) .. |
| 2.2.1.5. | 6-Chloro-8-(2-chlorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (52) .. |
| 2.2.1.6. | 6-Chloro-8-(4-fluorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (53) ... |
| 2.2.1.7. | 6-Chloro-8-(3-fluorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (54) ... |
| 2.2.1.8. | 6-Chloro-8-(2-fluorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (55) ... |
| 2.2.1.9. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-[4-(trifluorométhylphényl)thio]imidazo[1,2-a]pyridine (56) |
| 2.2.1.10. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-[3-(trifluorométhylphényl)thio]imidazo[1,2-a]pyridine (57) |
| 2.2.1.11. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-[2-(trifluorométhylphényl)thio]imidazo[1,2-a]pyridine (58) |
| 2.2.1.12. | 6-Chloro-8-(4-méthoxyphényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (59) .. |
| 2.2.1.13. | 6-Chloro-8-(3-méthoxyphényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (60) .. |
| 2.2.1.14. | 6-Chloro-8-(2-méthoxyphényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (61) .. |
| 2.2.1.15. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-[(p-tolyl)thio]imidazo[1,2-a]pyridine (62) |
| 2.2.1.16. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-[(m-tolyl)thio]imidazo[1,2-a]pyridine (63) |
| 2.2.1.17. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-[(o-tolyl)thio]imidazo[1,2-a]pyridine (64) |
| 2.2.1.18. | 6-Chloro-8-(4-isopropylphényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (65) .. |
| 2.2.1.19. | 6-Chloro-8-(2,3-dichlorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (66) .. |
| 2.2.1.20. | 6-Chloro-8-(2,4-dichlorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (67) .. |
| 2.2.1.21. | 6-Chloro-8-(2,5-dichlorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (68) .. |
| 2.2.1.22. | Acide 2-(4-(6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)thiophényl)acétique (69) |
| 2.2.1.23. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-[(pyridin-4-yl)thio]imidazo[1,2-a]pyridine (70) |
| 2.2.1.24. | 6-Chloro-8-(4-(méthylthio)phénylthio)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (71) .. |
| 2.2.1.25. | 8-(Benzylthio)-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (72) |
| 2.2.1.26. | 8-(4-Bromobenzylthio)-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (73) .. |
| 2.2.1.27. | 6-Chloro-8-(4-chlorobenzylthio)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (74) .. |
| 2.2.1.28. | 6-Chloro-8-(4-méthoxybenzylthio)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (75) .. |
| 2.2.2. | Étude du mécanisme de la réaction permettant la synthèse de dérivés 8-(phénylthio)imidazo[1,2-a]pyridine |
| 2.2.2.1. | Préparation de la 3,5-dichloropyridin-2-amine (76) |
| 2.2.2.2. | Préparation de la 6,8-dichloro-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-a]pyridine (77) |
| 2.2.2.3. | Préparation de la 6,8-dichloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-a]pyridine (78) |
| 2.2.2.4. | Préparation de la 6,8-dichloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (79) |
| 2.2.2.5. | Préparation de la 8-bromo-6-chloro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (80) |
| 2.2.2.6. | Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (81) |
| 2.2.3. | Réactions de couplage de Buchwald-Hartwig en position 8 de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (4) |
| 2.2.3.1. | 6-Chloro-3-nitro-N-phényl-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine (82) |
| 2.2.3.2. | 6-Chloro-N-(4-chlorophényl)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine (83) .. |
| 2.2.3.3. | 6-Chloro-N-(4-méthoxyphényl)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine (84) .. |
| 2.2.3.4. | 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-N-(p-tolyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine (85) |
| 2.2.3.5. | 6-Chloro-N-cyclopentyl-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine (86) |
| 2.2.3.6. | 6-Chloro-N-cyclohexyl-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine (87) |
| 2.2.3.7. | Préparation de la N-[6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]benzamide (88) |
| 2.2.4. | Tentatives de préparation de dérivés 8-(phénoxy)imidazo[1,2-a]pyridine |
| 2.2.4.1. | Préparation de la 6,8-dichloro-2-méthylimidazo[1,2-a]pyridine (89) |
| 2.2.4.2. | Préparation de la 6,8-dichloro-2-méthyl-3-nitroimidazo[1,2-a]pyridine (90) |

| | | |
|-------------|--|--|
| 2.2.4.3. | Préparation de la 5-chloro-3-iodopyridin-2-amine (91) | |
| 2.2.4.4. | Préparation de la 6-chloro-2-chlorométhyl-8-iodoimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (92) | |
| 2.2.4.5. | Préparation de la 6-chloro-2-chlorométhyl-8-iodo-3-nitroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (93) | |
| 2.2.4.6. | Préparation de la 6-chloro-8-iodo-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (94) | |
| 2.2.4.7. | Préparation de la 3-(4-chlorophénoxy)-2-nitropyridine (95) | |
| 2.2.4.8. | Préparation de la 3-(4-chlorophénoxy)pyridin-2-amine (96) | |
| 2.2.4.9. | Préparation de la 5-chloro-3-(4-chlorophénoxy)pyridin-2-amine (97) | |
| 2.2.4.10. | Préparation de la 6-chloro-2-chlorométhyl-8-(4-chlorophénoxy)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (98) | |
| 2.2.5. | Synthèse des analogues S-oxydés de la molécule (50) | |
| 2.2.5.1. | 6-chloro-8-(4-chlorophénylsulfinyl)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (99) .. | |
| 2.2.5.2. | 6-chloro-8-(4-chlorophénylsulfonyl)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (100) ... | |
| 2.3. | Partie expérimentale du Chapitre 6 | |
| 2.3.1. | Préparation de la 8-bromo-6-chloro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-3-amine (101) | |
| 2.3.2. | Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-3-amine (102) | |
| 2.3.3. | Préparation de la 6-bromo-8-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (103). | |
| 2.3.4. | Préparation de la 8-bromo-2-(éthoxyméthyl)-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (104). | |
| 2.3.5. | Préparation de la 8-bromo-2-(éthoxyméthyl)-3-nitro-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (105) | |
| 2.3.6. | Préparation de la 8-bromo-2-chlorométhyl-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (106) ... | |
| 2.3.7. | Préparation de la 8-bromo-2-chlorométhyl-3-nitro-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (107) | |
| 2.3.8. | Préparation de la 8-Bromo-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (108) | |
| 2.3.9. | Préparation de la 8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (109) | |
| 2.3.10. | Préparation de la 8-bromo-2-chlorométhyl-6-méthylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (110) | |
| 2.3.11. | Préparation de la 8-bromo-2-chlorométhyl-6-méthyl-3-nitroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (111) | |
| 2.3.12. | Préparation de la 8-bromo-6-méthyl-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (112) | |
| 2.3.13. | Préparation de la 8-[4-(chlorophényl)thio]-6-méthyl-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (113) | |
| 2.3.14. | Préparation de la 3-bromopyridin-2-amine (114) | |
| 2.3.15. | Préparation de la 8-bromo-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (115) | |
| 2.3.16. | Préparation de la 8-bromo-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (116) | |
| 2.3.17. | Préparation de la 8-bromo-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (117) | |
| 2.3.18. | Préparation de la 8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (118) | |
| 2.3.19. | 6-bromo-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (119) .. | |
| 2.3.20. | Procédure générale pour la préparation de dérivés sulfones à partir de la 8-bromo-6-chloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (3) | |
| 2.3.20.1. | 8-Bromo-6-chloro-2-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (120) | |
| 2.3.20.2. | 8-Bromo-6-chloro-2-(cyclohexylsulfonylméthyl)-3-nitroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (121) | |
| 2.3.20.3. | 8-Bromo-6-chloro-3-nitro-2-(pyridin-3-ylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (122) | |
| 2.3.21. | Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (123) | |
| 2.3.22. | Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-(cyclohexylsulfonylméthyl)-3-nitroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (124) | |
| 2.3.23. | Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(pyridin-3-ylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (125) | |
| 2.3.24. | Préparation de la 8-bromo-6-chloroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (126) | |
| 2.3.25. | Préparation de la 8-bromo-6-chloro-3-nitroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (127) | |
| 2.3.26. | Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (128) | |
| 2.3.27. | Préparation de la 8-bromo-6-chloro-2-méthylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (129) | |
| 2.3.28. | Préparation de la 8-bromo-6-chloro-2-méthyl-3-nitroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (130) | |
| 2.3.29. | Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-méthyl-3-nitroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine (131) .. | |
| 2.3.30. | Préparation du (8-bromo-6-chloroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-2-yl)méthanol (132) | |

| | |
|---------|--|
| 2.3.31. | Préparation du (8-bromo-6-chloro-3-nitroimidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)méthanol (133) |
| 2.3.32. | Préparation du {6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitroimidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)méthanol (134) .. |
| 2.3.33 | Préparation de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylthiométhyl)imidazo[1,2- α]pyridine (135) ... |
| 2.3.34. | Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylthiométhyl)imidazo[1,2- α]pyridine (136) |

Introduction générale

Les maladies tropicales négligées sont définies comme un groupe de pathologies, fortement associées à la pauvreté, retrouvées essentiellement en zone tropicale et subtropicale. Ces maladies présentent des caractéristiques variées concernant leur biologie, leur physiopathologie et leur mode de transmission. Elles affectent majoritairement les populations des pays en voie de développement, ayant un accès restreint aux services de soin : près d'un milliard de personnes dans le monde sont ainsi atteint d'une de ces maladies.

Parmi les pathogènes responsables de maladies tropicales négligées, les kinétoplastidés sont une classe de parasites protozoaires flagellés pouvant causer des infections fatales en l'absence de traitement : par exemple, *Trypanosoma brucei ssp.* est le parasite responsable de la trypanosomiase humaine africaine et *Leishmania ssp.* l'agent pathogène responsable des leishmanioses. Aucun des médicaments actuellement disponibles pour traiter les maladies causées par ces trypanosomatidés n'est satisfaisant, du fait de protocoles d'administration complexes, d'une efficacité insuffisante, d'effets indésirables majeurs ou de la sélection de parasites résistants : de nouvelles alternatives sont donc nécessaires, en veillant à leur compatibilité avec des systèmes de soins ruraux aux ressources limitées.

Récemment, les molécules anti-infectieuses nitroaromatiques ont connu un regain d'intérêt important, essentiellement du fait de leur potentiel prometteur dans la prise en charge de maladies infectieuses sévères comme la tuberculose ou les maladies tropicales négligées causées par les kinétoplastidés : plusieurs dérivés nitroaromatiques en développement résultent de programmes de repositionnement, comme c'est le cas du féxinidazole. De telles molécules peuvent être considérées comme des promédicaments bioactivés suite à leur réduction enzymatique, assurée par des nitroréductases parasitaires, formant des espèces réactives toxiques pour le parasite.

La structure tridimensionnelle des nitroréductases parasitaires demeure inconnue à ce jour : seule leur séquence primaire en acides aminés, très différente de celle des nitroréductases bactériennes, a été caractérisée et ne permet pas d'entreprendre des études de docking. Afin de guider notre conception de substrats des nitroréductases parasitaires, d'autres éléments rationnels devront donc être utilisés.

En vue de contribuer à l'identification de nouvelles molécules anti-infectieuses permettant la prise en charge de ces maladies tropicales négligées, notre travail s'inscrit dans la continuité d'un des axes de recherche majeurs du Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire (LPCR) de la Faculté de Pharmacie de Marseille (Aix-Marseille Université, UMR CNRS 7273) : la synthèse et l'étude des propriétés biologiques de composés nitrohétérocycliques à potentiel anti-infectieux.

Ce travail de recherche sera présenté sous la forme d'un manuscrit en trois parties, les deux premières étant chacune divisée en 3 chapitres :

Dans le **Chapitre 1**, nous présenterons le concept de maladie tropicale négligée et les données d'épidémiologie y étant associées. L'impact sanitaire de ces pathologies ainsi que les différentes politiques de lutte mises en place contre ces affections seront également évoquées. Nous détaillerons par la suite les caractéristiques des parasites kinétoplastidés responsables de maladies tropicales négligées : les protozoaires du genre *Leishmania* et du genre *Trypanosoma*. La physiopathologie des différentes formes de leishmaniose et des trypanosomiasés sera elle aussi abordée.

Le **Chapitre 2** sera tout d'abord consacré aux stratégies thérapeutiques actuelles dans la prise en charge de la leishmaniose viscérale et des trypanosomiasés. Les différentes molécules curatives actuellement sur le marché seront exposées, en mettant en avant les limites d'utilisation et le risque d'apparition de résistances leur étant associés. Dans un second temps, les stratégies d'innovation thérapeutique à visée anti-kinétoplastidés seront exposées. Un récapitulatif des nouvelles entités chimiques actuellement en essais clinique conclura ce chapitre, en évoquant notamment les molécules de la famille des benzoxaboroles.

Au cours du **Chapitre 3**, l'intérêt que représentent les nitroréductases parasitaires en tant que cibles thérapeutiques sera illustré, en rappelant notamment la nature et le mécanisme catalytique de ces enzymes. Le mode d'action des nitrohétérocycles anti-infectieux sera ensuite détaillé, de même que le développement d'un 5-nitroimidazole anti-kinétoplastidés : le fexinidazole. Nous décrirons ensuite le contexte dans lequel s'inscrit le travail de pharmacomodulation anti-kinétoplastidés entrepris en série 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine, en dressant un bilan des travaux réalisés au sein du laboratoire au moment de l'initiation de ce travail de thèse.

Le **Chapitre 4** sera dédié à la poursuite des travaux débutés par notre laboratoire en 2013 qui, suite à la synthèse et au criblage de 41 dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridine, ont mis en évidence une molécule hit, bromée à la fois en position 6 et 8. Le groupement en C8 apparaissant comme un point critique de pharmacomodulation, l'influence d'un autre motif volumineux et lipophile en cette position a été étudiée. Suite à la synthèse d'un substrat spécifique ne présentant plus la symétrie d'halogènes de la molécule hit, la fonctionnalisation sélective de la position 8 par un groupement (hétéro)aryle ou alcynyle a été entreprise. Après l'optimisation de leurs conditions réactionnelles, des réactions de couplage pallado-catalysées de Suzuki-Miyaura et de Sonogashira ont permis d'aboutir à deux séries de 21 composés chacune, desquelles se dégageront plusieurs molécules hit : le meilleur composé en série 8-aryle est efficace à la fois contre *Leishmania* et contre *Trypanosoma brucei*, néanmoins son hydrosolubilité n'est que peu améliorée. Le composé tête de série 8-alcynyle n'est pas actif contre *Leishmania* mais présente une efficacité anti-*Trypanosoma* exacerbée associée à une hydrosolubilité

nettement améliorée. Sa stabilité microsomale ainsi que sa capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique ont été étudiées, faisant de ce composé un candidat prometteur pour de futures études *in vivo*.

Le **Chapitre 5** présentera la fonctionnalisation du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine en position 8 par des motifs thiophénol, aniline ou phénol, en étudiant plus particulièrement le mécanisme par S_NAr ou $S_{RN}1$ de la réaction permettant la synthèse de 8-(phénylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridines. Une évaluation biologique des 28 dérivés 8-arylthioéther a permis d'identifier une nouvelle molécule hit, active sur 3 espèces de *Leishmania* et présentant une bonne hydrosolubilité. Au contraire des molécules têtes de série présentées dans le Chapitre 4, ce nouveau hit n'est pas mutagène selon le test d'Ames. Il souffre néanmoins d'une faible stabilité microsomale, de nature à compromettre une future évaluation *in vivo*.

Enfin, le **Chapitre 6** sera consacré à l'établissement de nouveaux éléments de relations structure-activité portant sur les positions 2, 3, 6 et 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine en vue de concevoir, à travers diverses modulations du pharmacophore établi, des molécules ayant une meilleure stabilité microsomale. Ces molécules étant des substrats de nitroréductases parasitaires, une étude par voltampérométrie cyclique du potentiel de réduction des 3-nitroimidazopyridines anti-kinétoplastidés synthétisées viendra illustrer les RSA présentées : en rapprochant les valeurs de potentiels mesurées aux capacités catalytiques des nitroréductases (donc à l'efficacité des molécules testées), un intervalle de potentiels comprenant les imidazopyridines biologiquement actives a été délimité. Ce chapitre sera clôturé par un bilan de l'ensemble des données pharmacophoriques et biologiques établies en série 3-nitroimidazopyridine, confirmant le rôle clé du substituant en position 8 et suggérant une possibilité importante de modulation de la position 2, notamment en faveur d'une importante augmentation de l'efficacité anti-*Trypanosoma*.

Afin de parfaitement distinguer les molécules issues de ce travail de thèse de celles obtenues précédemment par notre équipe, seuls les composés synthétisés lors de ce travail de thèse seront ici numérotés (de **1** à **136**) et présentés dans la troisième partie de ce manuscrit, détaillant les données expérimentales correspondantes.

Ce travail de chimie médicinale étant par essence pluridisciplinaire, son organisation et son bon déroulement ont fait appel à l'expertise scientifique de plusieurs équipes de recherche, dans le cadre de collaborations étroites établies autour de ce projet de thèse.

La plupart des travaux de synthèse organique a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Radicalaire (UMR CNRS 7273), dans le Laboratoire de Pharmacochimie Radicalaire dirigé par le Pr Patrice Vanelle, à la Faculté de Pharmacie de Marseille, sous la direction du Pr Pascal Rathelot.

Une partie des composés présentés dans ce mémoire a été synthétisée au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) de Toulouse (UPR CNRS 8241), dans l'équipe K « Agents Anti-infectieux Moléculaires et Macromoléculaires » dirigée par le Pr Pierre Verhaeghe. L'étude par voltampérométrie cyclique a également été réalisée au LCC, par le Dr Alix Sournia-Saquet et M. Alain Moreau, au sein du service d'électrochimie.

Le criblage biologique sur la forme promastigote de *L. donovani* et sur la lignée HepG2, ainsi que l'évaluation des molécules hit sur la forme amastigote de *L. donovani* ou sur d'autres genres et espèces de parasites a été effectué au laboratoire de Parasitologie de l'UMR VITROME (IHU Méditerranée Infection), dirigé par le Pr Nadine Azas (Aix-Marseille Université), par M. Sébastien Hutter, le Dr Louise Basmaciyan, le Dr Anita Cohen, le Dr Michèle Laget et le Dr Magali Casanova.

L'évaluation des produits de couplage de Suzuki-Miyaura ainsi que de certaines molécules hit sur la forme amastigote axénique de *L. infantum* a été réalisée par M. Julien Pedron et le Dr Sandra Bourgeade-Delmas, dans l'équipe Biocid (UMR 152 IRD-UPS PHARMA-DEV), dirigée par le Pr Alexis Valentin, à la Faculté de Pharmacie, Université Paul Sabatier de Toulouse.

L'étude des propriétés anti-*Trypanosoma* a été conduite par Mme Clotilde Boudot au sein de l'équipe de Neuroépidémiologie Tropicale (UMR INSERM 1094), à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Limoges, sous la direction du Dr Bertrand Courtioux.

La bioactivation des molécules hit anti-trypanosomatidés par les nitroréductases parasitaires a été évaluée à la Division of Biological Chemistry and Drug Discovery (Wellcome Trust Building, School of Life Sciences) par le Dr Susan Wyllie, au sein de l'équipe du Pr Alan Fairlamb (University of Dundee, Écosse).

L'évaluation des propriétés génotoxiques de nos composés a été réalisée au sein de l'équipe « COMICS » de l'UMR 1331 TOXALIM (Université Paul Sabatier de Toulouse) par le Pr Élixa Boutet.

Les études du profil métabolique, de la stabilité microsomale et du pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques des molécules têtes de série identifiées lors de ce travail ont été effectuées par Mme Catherine Piveteau au sein de la plateforme de pharmacocinétique de l'Institut Pasteur de Lille.

Enfin, la caractérisation des paramètres physicochimiques ainsi que les tests de franchissement des membranes ont été réalisés par la plateforme « Screening et drugabilité » du Centre d'Étude et de Recherche du Médicament de Normandie (EA 4258), par Mme Sophie Corvaisier, le Dr Marc Since et le Pr Aurélie Malzert-Fréon.

Grâce à l'ensemble de ces acteurs, notre travail a conduit à la soumission de 3 publications :

- 1) Cyril Fersing, Clotilde Boudot, Julien Pedron, Sébastien Hutter, Nicolas Primas, Caroline Castera-Ducros, Sandra Bourgeade-Delmas, Alix Sournia-Saquet, Alain Moreau, Anita Cohen, Geneviève Pratviel, Maxime D. Crozet, Susan Wyllie, Alan Fairlamb, Alexis Valentin, Pascal Rathelot, Nadine Azas, Bertrand Courtioux, Pierre Verhaeghe, Patrice Vanelle.

8-Aryl-6-chloro-3-nitro-2-(phenylsulfonylmethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridines as potent anti-trypanosomatid molecules bioactivated by type 1 nitroreductases

Soumise au European Journal of Medicinal Chemistry.

- 2) Cyril Fersing, Clotilde Boudot, Sébastien Hutter, Nicolas Primas, Caroline Castera-Ducros, Julien Pedron, Line Seguy, Alain Moreau, Alix Sournia-Saquet, Alexis Valentin, Bertrand Courtioux, Susan Wyllie, Alan Fairlamb, Sophie Corvaisier, Aurélie Malzert Fréon, Pascal Rathelot, Pierre Verhaeghe, Patrice Vanelle, Nadine Azas.

Targeting nitroreductases in Trypanosomatidae parasites: synthesis and in vitro biological activity of new 8-alkynyl-6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines

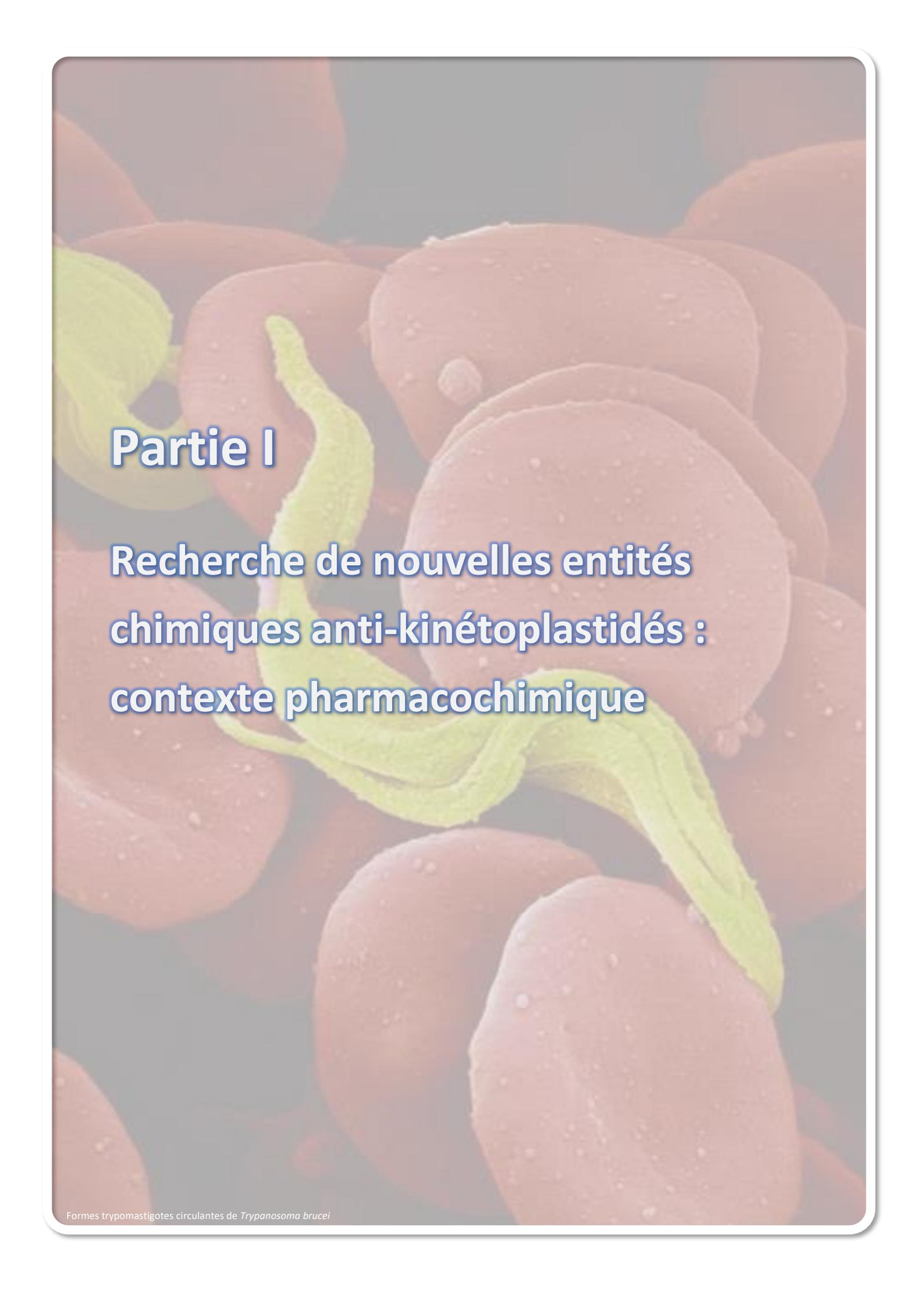
Soumise à ACS Infectious Diseases.

- 3) Cyril Fersing, Louise Basmaciyan, Clotilde Boudot, Caroline Castera-Ducros, Nicolas Primas, Anita Cohen, Sébastien Hutter, Michèle Laget, Magali Casanova, Julien Pedron, Sandra Bourgeade-Delmas, Alix Sournia-Saquet, Bertrand Courtioux, Élisabeth Boutet-Robinet, Marc Since, Aurélie Malzert-Fréon, Susan Wyllie, Alan Fairlamb, Alexis Valentin, Pascal Rathelot, Nadine Azas, Pierre Verhaeghe, Patrice Vanelle.

Novel antileishmanial lead compound in 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine series

Soumise à ACS Medicinal Chemistry Letters.

Une quatrième publication est enfin en préparation concernant les molécules présentées dans le chapitre 6 et pour lesquelles des travaux de synthèse et d'évaluation biologique sont toujours en cours.

The background of the slide is a scanning electron micrograph (SEM) of Trypanosoma brucei trypomastigotes. The organisms are shown in various stages of their life cycle, with some appearing as large, rounded, reddish-brown structures and others as more elongated, greenish-yellow structures. The overall appearance is that of a dense population of these parasites.

Partie I

**Recherche de nouvelles entités
chimiques anti-kinétoplastidés :
contexte pharmacochimique**

Chapitre 1. Leishmanioses et trypanosomioses : des maladies tropicales négligées

1. Généralités sur les maladies tropicales négligées

1.1. Définition

Formant un groupe hétérogène de pathologies transmissibles, les maladies tropicales négligées (*neglected tropical diseases* ou NTD) sévissent essentiellement dans les pays en développement¹ et sont étroitement liées à la pauvreté.² Les NTD ont, pour la plupart, progressivement disparu de parties du monde où elles étaient largement prévalentes par le passé, ceci proportionnellement à l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène (en particulier l'accès à l'eau potable³) ; néanmoins, les NTD affectent encore près d'un milliard de personnes dans le monde (dont la moitié sont des enfants), et mettent en péril la santé de plusieurs millions d'autres.⁴ Ces maladies pourront être causées par des pathogènes variés : bactéries, virus, mycètes, protozoaires, ou encore helminthes.

L'appellation de « Maladies tropicales négligées » a été introduite par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui, depuis sa fondation en 1948, coordonne des efforts communs pour protéger les populations des maladies infectieuses⁵ : avec l'intention de redéfinir les stratégies de prise en charge des pathologies jusqu'à désignées comme « autres maladies transmissibles », l'OMS créa en 2005 le Département des Maladies Tropicales Négligées. Cette nouvelle terminologie reflète précisément le changement d'approche désiré : abandonner la traditionnelle prise en charge centrée sur la maladie en faveur d'une réponse aux nécessités de santé spécifiques des populations touchées.⁶ L'appellation NTD a également permis à l'OMS de mieux faire connaître ces pathologies⁷ et par là de faciliter la mobilisation de ressources pour mettre en œuvre des démarches destinées à combattre voire éliminer ces maladies au niveau mondial.

Depuis le début des années 90, plusieurs listes de NTD ont pu être élaborées, évoluant en fonction des investigateurs⁸ ou au fil du temps. Depuis Mars 2017 et la 10^{ème} réunion du Groupe Consultatif Stratégique et Technique de l'OMS pour les NTD, 20 affections au total répondent à la définition proposée (**Tableau 1**).

¹ Organisation Mondiale de la Santé. The World Health report 2004: changing history, Genève, **2004**.

² D. H. Molyneux, L. Savioli, D. Engels, *Lancet*, **2017**, *389*, 312-325.

³ A. Prüss-Ustún, J. Bartram, T. Clasen, *et al*, *Trop. Med. Int. Health*, **2014**, *19*, 894-905.

⁴ A. K. Mitra, A. R. Mawson, *Trop. Med. Infect. Dis.* **2017**, *2*, 36.

⁵ Première Assemblée Mondiale de la Santé : les travaux. *Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé*, août-septembre **1948**, *2*, 193-194.

⁶ Organisation Mondiale de la Santé. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases, Genève, **2010**.

⁷ D. H. Molyneux, *Int. Health*, **2014**, *6*, 172-180.

⁸ [a] N. Feasey, M. Wansbrough-Jones, D. C. W. Mabey, A. W. Solomon, *Br. Med. Bull.* **2009**, *93*, 179-200. [b] A. Fenwick, *Public Health*, **2011**, *126*, 233-236.

| Groupe | Pathologie | Principal agent causal |
|-----------------------------|---|---|
| Maladies virales | Rage | <i>g. Lyssavirus</i> |
| | Dengue et autres arboviroses | <i>g. Flavivirus</i> (dengue) |
| Maladies bactériennes | Trachome | <i>Chlamydia trachomatis</i> |
| | Ulcère de Buruli | <i>Mycobacterium ulcerans</i> |
| | Tréponématoses endémiques | <i>Treponema pertenue</i> |
| | Lèpre | <i>Mycobacterium leprae</i> |
| Protozooses | Maladie de Chagas | <i>Trypanosoma cruzi</i> |
| | Trypanosomiase humaine africaine | <i>Trypanosoma brucei</i> |
| | Leishmanioses | <i>Leishmania infantum, Leishmania donovani</i> (formes viscérales) |
| Helminthiases | Cysticercoses | <i>Taenia saginata, Taenia solium, Hymenolepis nana, Diphyllbothrium latum</i> |
| | Hydatidose | <i>Ecchinococcus granulosus, Ecchinococcus multilocularis</i> |
| | Schistozomioses | <i>Schistosoma mansoni, S. japonicum, S. mekongi, S. intercalatum, S. haematobium</i> |
| | Onchocercose | <i>Onchocerca volvulus</i> |
| | Géohelminthiases | <i>Ascaris lumbricoides, Trichuris trichura, Necator americanus, Ancylostoma duodenale, Strongyloides stercoralis</i> |
| | Filariose lymphatique | <i>Wuchereria bancrofti</i> |
| | Fasciolose et trématodoses alimentaires | <i>Fasciola hepatica, Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini, g. Paragonimus, ...</i> |
| | Dracunculose | <i>Dracuncula medinensis</i> |
| Autres conditions négligées | Chromoblastomycose | <i>Fonsecaea pedrosoi, Cladophialophora carrionii</i> |
| | Gale et autres ectoparasitoses | <i>Sarcoptes scabiei</i> |
| | Morsures de serpent | Espèces rurales d'Afrique et d'Asie du Sud |

Tableau 1 : Liste de l'OMS des Maladies Tropicales Négligées, mise à jour en 2017 avec l'ajout des « Autres conditions négligées ».⁹

L'ensemble des NTD présente des caractéristiques communes qui permettent de les rassembler sous cette désignation :

- Les NTD sont associées à la pauvreté et à l'exclusion sociale.¹⁰ Dans les pays en développement, elles ont un impact notable sur les individus, familles et communautés en termes de morbidité, de dégradation de la qualité de vie, et d'aggravation de la pauvreté.¹¹ Coûtant très cher du fait des soins au long cours qu'elles nécessitent, les NTD constituent un obstacle majeur au développement socio-économique des populations atteintes.
- Les NTD touchent des groupes d'individus peu visibles, à faible poids politique, c'est-à-dire essentiellement les populations marginalisées,¹² et à revenu faible (vivant en milieu rural ou urbain).
- Les NTD sont circonscrites à certaines régions du monde, et ne menacent généralement pas les habitants des pays à revenu élevé (bien que les changements climatiques, l'augmentation des flux migratoires ou la modification de la répartition des vecteurs et des hôtes réservoirs puissent laisser

⁹ Organisation Mondiale de la Santé. Report of the Tenth Meeting of the WHO Strategic and Technical Advisory Group for Neglected Tropical Diseases, 29-30 Mars, Genève, 2017

¹⁰ [a] P. Hunter, *EMBO Rep.* **2014**, *15*, 347-350. [b] T. A. J. Houweling, H. E. Karim-Kos, M. C. Kulik, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2016**, *10*, e0004546.

¹¹ M. G. Weiss, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2008**, *2*, e237.

¹² P. J. Hotez, E. Ottesen, A. Fenwick, *et al*, *Adv. Exp. Med. Biol.* **2006**, *582*, 23-33.

craindre une globalisation de ces maladies, devenant une menace croissante pour la santé publique des pays tempérés¹³).

- Les NTD entraînent stigmatisation et discrimination, notamment pour les femmes, car responsables de lésions inesthétiques ou de handicaps.¹⁴ Certaines de ces maladies ont, par ailleurs, un effet défavorable sur l'issue d'une grossesse.¹⁵ Le retentissement social et psychosocial des NTD est également à rapprocher des conséquences économiques délétères qui lui sont liées.¹⁶
- Les NTD sont des facteurs importants d'augmentation de la morbidité¹⁷ et de la mortalité au sein des populations impactées. La charge imputable à chaque maladie est le plus souvent mesurée en années de vie corrigées de l'incapacité (*disability-adjusted life years* ou « DALYs »)¹⁸ ; néanmoins cette estimation connaît certaines limites dans le cas des NTD, notamment liées aux difficultés de recueil de données.¹⁹ La morbidité associée aux NTD est donc une composante majeure à inclure dans les programmes de prise en charge et de suivi de ces affections.²⁰
- Les NTD intéressent relativement peu la recherche,²¹ alors que la mise au point de nouveaux outils de diagnostic et de nouveaux médicaments font partie des nécessités urgentes dans la prise en charge globale de ces pathologies. En effet, malgré les investissements matériels et financiers de compagnies pharmaceutiques majeures, d'ONG et d'agences gouvernementales et académiques en vue de permettre l'élimination et/ou le contrôle effectif de ces NTD, la faible dynamique autour de la conception de molécules innovantes est peu propice à la commercialisation de nouveaux médicaments.²²
- Des solutions efficaces et réalistes existent pour combattre, prévenir, voire éliminer les NTD,²³ ceci grâce à des interventions stratégiques ciblées et pour un coût relativement faible.

¹³ [a] T. K. Mackey, B. A. Liang, R. Cuomo, *et al*, *Clin. Microbiol. Rev.* **2014**, *27*, 949-979. [b] F. F. Norman, A. P. de Ayala, J-A. Pérez-Molina, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e762.

¹⁴ [a] L. Manderson, J. Aagaard-Hansen, P. Allotey, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2009**, *3*, e332. [b] K. Hofstraat, W. H. van Brakel, *Int. Health*, **2016**, *8* (Suppl 1), i53-i70.

¹⁵ M. C. McDonald, « Neglected tropical and zoonotic diseases and their impact on women's and children's health », dans *The Causes and Impacts of Neglected Tropical and Zoonotic Diseases: Opportunities for Integrated Intervention Strategies*, National Academies Press, US, **2011**.

¹⁶ [a] P. J. Hotez, M. Alvarado, M-G. Basáñez, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2014**, *8*, e2865. [b] P. J. Hotez, A. Fenwick, L. Savioli L, D. H. Molyneux, *Lancet*, **2009**, *373*, 1570-1575.

¹⁷ E. Litt, M. C. Baker, D. Molyneux, *Trends Parasitol.* **2012**, *28*, 195-201.

¹⁸ GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, *Lancet*, **2015**, *386*, 2145-2191.

¹⁹ M. B. Quián, X. N. Zhou, *Lancet Infect. Dis.* **2016**, *16*, 1113-1114.

²⁰ K. Deribe, *Lancet Glob. Health*, **2015**, *3*, 596.

²¹ C. Willyard, *Nat. Med.* **2013**, *19*, 2.

²² G. F. Anderson, *Health Aff. (Millwood)*, **2009**, *28*, 1750-1759.

²³ Organisation Mondiale de la Santé. Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: a roadmap for implementation, Genève, **2012**.

1.2. Épidémiologie et impacts sanitaires des NTD

Les NTD sont endémiques dans 149 pays et territoires dont au moins 100 comptent 2 NTD endémiques ou plus, et 30 au moins 5 NTD endémiques (**Figure 1**). Avec la croissance de leur économie, certains de ces pays ont accédé au statut de pays à revenu intermédiaire (dont le revenu national brut par habitant se situe entre 1045 \$ US et 12 746 \$ US), or tous les habitants ne profitent pas des bienfaits sanitaires et sociaux de la croissance économique : environ 65 % des personnes qui ont besoin d'un traitement contre des NTD vivent dans des pays à revenu intermédiaire, tout comme la plupart des personnes qui ont besoin d'un traitement mais n'en bénéficient pas.

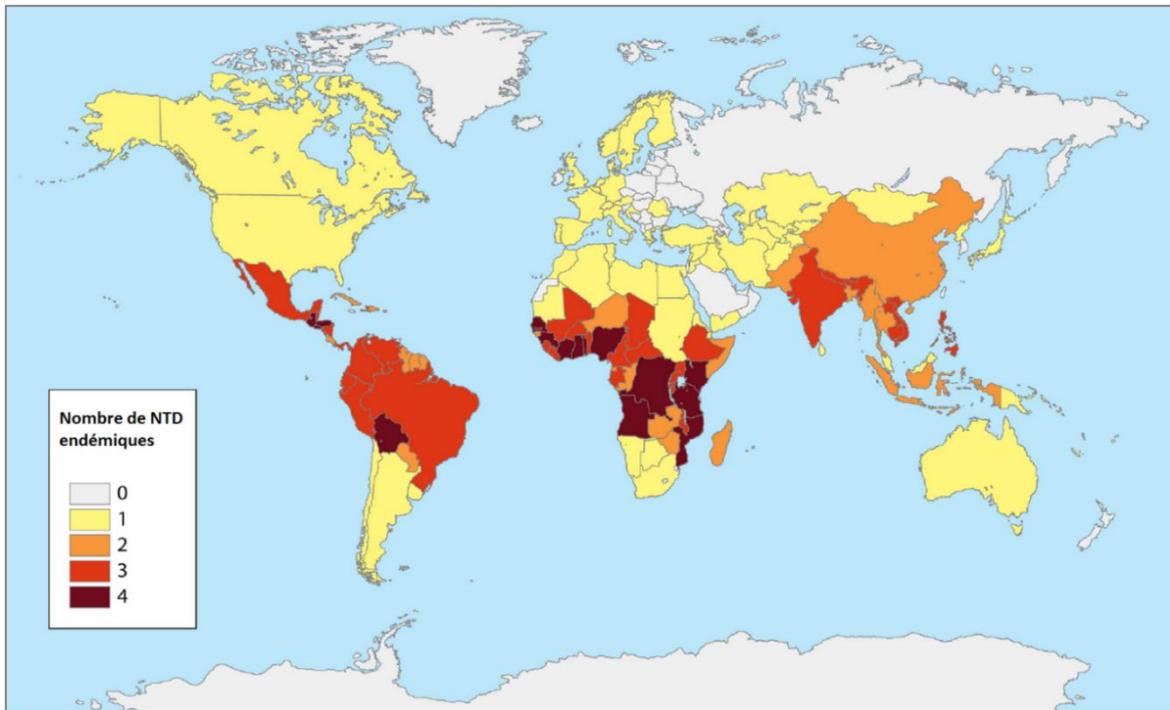


Figure 1 : Répartition et fréquence des NTD dans le monde. D'après T. K. Mackey, *et al.*^{13a}

Les NTD les plus communes sont les trois helminthiases intestinales majeures (ascaridiose, trichocéphalose et ankylostomose), les schistosomioses et la gale : chacune est responsable de plus d'une centaine de millions de cas, tandis qu'un à dix millions de personnes sont touchées respectivement par la maladie de Chagas, la leishmaniose, le trachome, la cysticercose ou l'échinococcose. La lèpre, la rage, la trypanosomiase humaine africaine ou l'infection à virus Ebola seront chacune responsables de plusieurs milliers (voire dizaines de milliers) de cas dans le monde. Grâce aux efforts engagés à l'encontre de ces maladies, il est possible de les grouper en fonction des progrès accomplis à travers leur prise en charge (**Tableau 2**).

| En voie d'élimination | Gains significatifs | Gains minimales | Prévalence inchangée |
|---|---|---|--|
| Dracunculose Maladie du sommeil Filariose lymphatique Trachome Pian | Rage Lèpre Onchocercose Ascarirose Schistosomiasés Cysticercoses | Trichocéphalose Ankylostomose Trématodosés d'origine alimentaire Échinococcose | Dengue et autres arbovirosés Leishmaniosés Maladie de Chagas |

Tableau 2 : Progrès accomplis dans la prise en charge des NTD. D'après P. Hotez.²⁴

L'impact des NTD en termes de morbidité a été évalué en 2013 à 27 millions de DALYs et traduit une certaine constance de ce retentissement.²⁵ Une étude de 2014^{16a} incluait d'autres affections ne figurant pas sur la liste des NTD de l'OMS et attribuait 47,9 millions de DALYs à toutes ces pathologies ; une autre étude en 2009^{16b} estimait l'impact des NTD à 56 millions de DALYs. Des atteintes telles que la cécité permanente, les atteintes cutanées graves, des défigurations et invalidités avec retentissement social, psychosocial et économique à long terme élèveraient grandement le total de DALYs mais ne sont pas comptabilisées, nécessitant une quantification indépendante.²⁶

La mortalité annuelle globale associée aux NTD a été estimée à environ 150 000 morts par an selon l'étude de la charge mondiale de morbidité menée par l'OMS.¹⁸ Néanmoins cette évaluation n'inclut pas les décès liés par exemple à la rage, aux morsures de serpent, ou à certaines autres NTD : en tenant compte d'une notable difficulté de recueil des données, ces paramètres laissent supposer une mortalité annuelle totale liée aux NTD en réalité proche de 350 000 décès.²⁷

Concernant uniquement les NTD causées par des protozoaires (leishmaniose, trypanosomiase humaine africaine, et maladie de Chagas), elles représenteraient 10 à 19 millions de cas dans le monde, pour un total moyen de 37 500 à 47 500 décès annuels.²⁸

²⁴ P. Hotez, S Aksoy, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2017**, *11*, e00053355.

²⁵ C. J. L. Murray, T. Vos, R. Lozano, *et al*, *Lancet*, **2012**, *380*, 2197-2223.

¹⁵ [a] P. J. Hotez, M. Alvarado, M-G. Basáñez, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2014**, *8*, e2865. [b] P. J. Hotez, A. Fenwick, L. Savioli, D. H. Molyneux, *Lancet*, **2009**, *373*, 1570-1575.

²⁶ T. Ton, C. D. Mackenzie, D. H. Molyneux, *Infect. Dis. Pov.* **2015**, *30*, 4-34.

¹⁸ GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, *Lancet*, **2015**, *386*, 2145-2191.

²⁷ A. S. Winkler, K. Klohe, V. Schmidt, *et al*, *Tidsskr. Nor. Laegeforen*, **2018**, DOI : 10.4045/tidsskr.17.0678

²⁸ [a] L. Gradoni, « A brief introduction to Leishmaniasis Epidemiology », dans *The Leishmaniasis: Old Neglected Tropical Diseases*, F. Bruschi, L. Gradoni, Springer, **2018**. [b] A. Moncayo, A. C. Sylveira, « Current epidemiological trends of Chagas disease in Latin America and future challenges: epidemiology, surveillance, and health policies », dans *American Trypanosomiasis Chagas Disease: One Hundred Years of Research*, J. Telleria, M. Tibayrenc, Elsevier, **2017**. [c] Organisation Mondiale de la Santé, « Human African trypanosomiasis: epidemiological situation. » [en ligne], **2017**, http://www.who.int/trypanosomiasis_african/country/en/ (consulté le 23/02/2018).

1.3. Politiques de lutte contre les NTD

1.3.1. Approches pour la réduction de l'impact des NTD

Parmi les différentes stratégies envisagées,²⁹ l'OMS a préconisé dès 2005 cinq mesures de santé publique en vue de prévenir et combattre les NTD : la chimioprévention, la prise en charge intensifiée des cas, la lutte antivectorielle, l'accès à une eau sans risque sanitaire ainsi qu'à des moyens d'assainissement et d'hygiène, et la mise en œuvre de mesures de santé publique vétérinaire. Bien qu'une seule de ces approches puisse être privilégiée pour lutter contre une maladie ou un groupe de maladies précis,³⁰ les données semblent indiquer que la lutte est plus efficace lorsque ces cinq stratégies sont associées et appliquées au niveau local. De nombreux pays d'endémie prévoient également dans leurs politiques et dans leurs budgets des activités destinées à prévenir et combattre les NTD, ce qui a permis de mettre au point des interventions adaptées aux systèmes de santé existants.

1.3.1.1. Chimioprévention

Aidée depuis 2007 par un engagement accru des états membres de l'OMS et de l'industrie pharmaceutique,³¹ la chimioprévention repose sur la distribution à grande échelle de médicaments efficaces, dont l'innocuité a été testée, de sorte qu'un diagnostic précis pour chaque individu dans les zones hyperendémiques ne soit pas justifié. En 2015, l'augmentation des dons de ces « médicaments essentiels » a permis l'accès au traitement pour près d'un milliard de personnes, principalement par chimiothérapie préventive, pour au moins une NTD.³² Depuis, la chimioprévention reste encore la principale intervention permettant de lutter contre la filariose lymphatique, l'onchocercose, la schistosomiase, les géohelminthiases, et également le trachome, l'anguillulose et la rage selon le médicament choisi.

De façon globale, les dons de médicaments destinés à la chimioprévention sont en augmentation (**Figure 2**) et ont permis en 2015 le traitement d'un milliard d'individus pour au moins une NTD (contre 668 millions en 2008). Des efforts continus restent néanmoins nécessaires concernant l'extension de cette couverture médicamenteuse (particulièrement pour les zones difficiles d'accès et les zones de conflit)³³ ainsi que l'égalité d'accès à ces traitements,³⁴ la surveillance et la prise en charge efficace de leurs effets indésirables,³⁵ la recherche de molécules alternatives en cas d'émergence de résistances, ou l'élaboration de programmes d'éducation sanitaire adaptés afin notamment de garantir une bonne adhésion aux traitements.³⁶

²⁹ J. M. Spiegel, S. Dharamsi, K. M. Wasan, *et al*, *PLoS Med.* **2010**, *5*, e1000255.

³⁰ J. D. Keenan, P. J. Hotez, A. Amza, *et al*. *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2013**, *7*, e2562.

³¹ Organisation Mondiale de la Santé. « 2007 – A turning point. Report of the Global Partners » Meeting on Neglected Tropical Diseases, Genève, **2007**.

³² Organisation Mondiale de la Santé, Update on the global status of the donation managed by WHO of the medicines for preventive chemotherapy (PC) [en ligne], **2017**, consulté le 22/12/2017.

http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/PC_medicines.pdf

³³ [a] J. Jacobson, S. Bush, *Trends Parasitol.* **2018**, *34*, 175-177. [b] T. Burki, *Lancet*, **2017**, *17*, 144-145.

³⁴ S. Theobald, E. MacPherson, L. Dean, *et al*, *BMJ Glob. Health*, **2017**, *2*, e000512.

³⁵ A. Caplan, A. Zink, *Clin. Ther.* **2014**, *36*, 421-424.

³⁶ L. Dyson, W. A. Stolk, S. H. Farrell, *et al*, *Epidemics*, **2017**, *18*, 56-66.

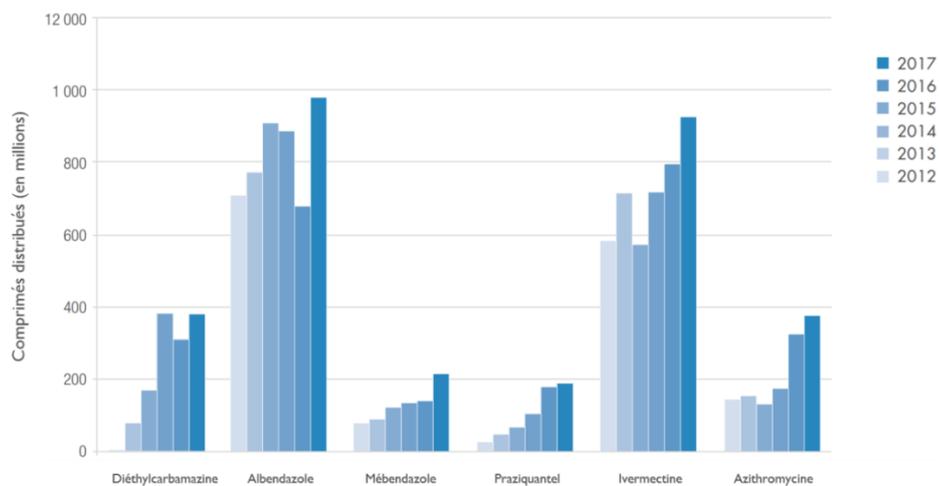


Figure 2 : Quantités de comprimés distribués dans le monde, dans le cadre de mesures de chimiothérapie préventive au cours des années 2012 à 2017.

Pour améliorer encore l'efficacité des mesures de chimioprévention ainsi que celle des autres stratégies préconisées par l'OMS, un renforcement local des systèmes de soins semble également être un facteur clé, aussi bien en termes de capacité logistique que diagnostique, thérapeutique, et même épidémiologique.³⁷

1.3.1.2. Prise en charge intensifiée des cas

Concernant plus particulièrement les personnes infectées et à risque, cette démarche vise tout d'abord à poser un diagnostic le plus précocement possible, puis à fournir un traitement pour réduire la morbidité, et enfin à prendre en charge les éventuelles complications liées à l'infection.

Alors que la chimioprévention cible avant tout les NTD pour lesquelles une stratégie globale de mise à disposition de traitements efficaces existe (filariose lymphatique, schistosomiasés et onchocercose principalement), la prise en charge intensifiée des cas trouvera un intérêt pour les NTD manquant actuellement de traitements utilisables à grande échelle : les maladies nécessitant une telle approche seront donc particulièrement difficiles et coûteuses à prendre en charge. C'est notamment le cas des NTD à trypanosomatidés : leishmaniose,³⁸ maladie du sommeil,³⁹ et maladie de Chagas.⁴⁰ Néanmoins, la plupart des NTD présenteront des spécificités justifiant à la fois une prévention (dans la mesure du possible) par chimiothérapie et une gestion des complications et comorbidités associées : la filariose lymphatique, par exemple, peut être prévenue par albendazole ou ivermectine, mais les patients ayant déjà contracté la maladie nécessiteront parfois un recours à la chirurgie,⁴¹ et des soins (essentiellement cutanés) au long cours.

³⁷ E. E. Macpherson, E. R. Adams, M. J. Bockarie, *et al*, *BMC Proceedings*, **2015**, 9 (Suppl 10), S7.

³⁸ R. Reithinger, J-C. Dujardin, H Louzir, *et al*, *Lancet Infect. Dis.* **2007**, 7, 581-596.

³⁹ R. Brun, J. Blum, F. Chappuis, C. Burri, *Lancet*, **2010**, 375, 148-159.

⁴⁰ A. Rassi Jr, A. Rassi, J. A. Marin-Neto, *Lancet*, **2010**, 375, 1388-1402.

⁴¹ V. Karun, P. J. Hotez, T. K. Rosengart, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2017**, 11, e0005563.

La prise en charge intensifiée des cas de NTD reste donc, avec la chimioprévention et également la lutte antivectorielle, une des approches complémentaires dans le contrôle des pathologies concernées.⁴²

Les stratégies privilégiées par l’OMS afin de renforcer la gestion innovante et intensifiée de ces maladies d’ici 2030 tiennent en quatre points :

- Assurer l’accès à un diagnostic précoce et à un traitement rapide,
- Améliorer la surveillance et l’intégrer au sein des systèmes de santé locaux,⁴³
- Accélérer les efforts d’élimination et d’éradication en intensifiant les interventions de base, telles que le renforcement de la lutte antivectorielle,
- La mise en œuvre de composantes de soutien, telles que de nouvelles collaborations industrielles⁴⁴ et un plus fort engagement communautaire.⁴⁵

1.3.1.3. Lutte antivectorielle

La plupart des NTD sont transmises par un vecteur, ou impliquent dans le cycle parasitaire du pathogène considéré un mollusque (trématodoses, schistosomiasés) ou un crustacé (dracunculose) comme hôte intermédiaire (**Tableau 3**) : le contrôle de ces espèces animales est donc une composante essentielle de la lutte contre les NTD concernées, et implique une collaboration étroite entre les secteurs de la santé, de l’agriculture, de l’irrigation et de l’environnement. Les mesures antivectorielles seront tout particulièrement pertinentes pour les 3 NTD appartenant au groupe des protozooses (leishmaniose,⁴⁶ maladie du sommeil⁴⁷ et maladie de Chagas⁴⁸).

| Pathologie | Vecteur | Classification |
|---------------------------|---|--|
| Dengue | <i>g. Aedes</i> | Diptère nématocère culicidé (moustique) |
| Filariose lymphatique | <i>g. Anopheles, g. Culex, g. Aedes</i> | |
| Leishmaniose | Phlébotomes | Diptères nématocères psychodidés (moucheron) |
| Onchocercose | <i>g. Simulium</i> | Diptère culicomorphe simulidé (moucheron) |
| Maladie du sommeil | <i>g. Glossina</i> | Diptère brachycère (mouche) |
| Maladie de Chagas | <i>g. Triatoma, g. Rhodnius</i> | Hémiptère hétéroptère (punaise) |
| Hôte intermédiaire | | |
| Schistosomiasés | Planorbes | Mollusques gastéropodes |
| Fasciolose | <i>Galba truncatula</i> (limnée) | |
| Dracunculose | <i>g. Cyclops</i> | Crustacé copépode |

Tableau 3 : NTD à transmission vectorielle et impliquant un mollusque ou un crustacé au sein de leur cycle parasitaire.

⁴² M. Rosenberg, J. Utzinger, D. G. Addiss, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2016**, *10*, e0004521.

⁴³ T. D. Hollingsworth, I. Langley, D. J. Nokes, *et al*, *BMC Proc.* **2015**, *9* (Suppl 10), S6.

⁴⁴ [a] P. Warner, Partnering with pharma to impact neglected diseases around the world. 254^{ème} ACS National Meeting & Exposition, Washington (USA), 20-24 août **2017**. [b] A. Starr, K. M. Graef, J. Dent, *Pharm. Pat. Anal.* **2016**, *5*, 395-404.

⁴⁵ D. T. Jamison, A. Alwan, C. N. Mock, *et al*, *Lancet*, **2018**, *391*, 1108-1120.

⁴⁶ P. A. Baites, J. Depaquit, E. A. B. Galati, *et al*, *Parasit. Vectors*, **2015**, *8*, 131.

⁴⁷ F. N. Wamwiri, R. E. Changasi, *Biomed. Res. Int.* **2016**, *2016*, 6201350.

⁴⁸ G. Mougabure-Cueto, M. I. Picollo, *Acta Trop.* **2015**, *149*, 70-85.

Les principales maladies à transmission vectorielle représentent près de 20 % de la charge mondiale estimée des maladies transmissibles et causent plus de 700 000 décès par an. Environ 80 % de la population mondiale vit dans une zone à risque pour au moins une maladie transmise par un vecteur, et malgré les récentes épidémies de dengue, chikungunya, et infection à virus Zika, la lutte antivectorielle demeure encore négligée. En plus des mesures classiques de prévention primaire, le Groupe Consultatif de Contrôle des Vecteurs, constitué par l'OMS en 2012, préconise donc la mise en place progressive de mesures visant à réduire efficacement la transmission des maladies vectorielles à l'homme⁴⁹ (Figure 3).

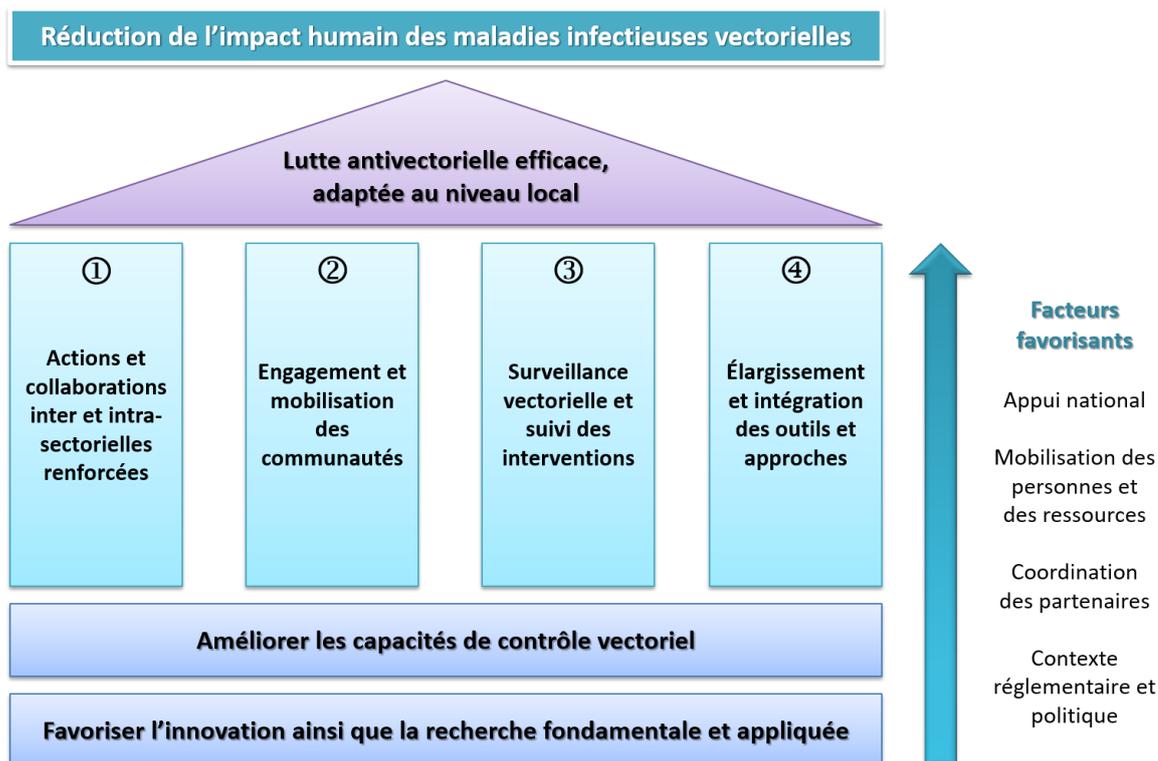


Figure 3 : Stratégie de lutte antivectorielle proposée par le Groupe Consultatif de Contrôle des Vecteurs de l'OMS. Quatre piliers d'action principaux reposent sur des fondements essentiels et permettent, à l'aide de plusieurs facteurs favorisants, une lutte antivectorielle efficace conduisant à la réduction de l'impact des maladies concernées.⁵⁰

La prévention des NTD vectorielles est donc de plus en plus basée sur des interventions synergiques,⁵¹ mais se heurte à une importante sélection de résistances, essentiellement chez les moustiques.⁵² Des campagnes de lutte contre le paludisme au cours des années 2000 ont notamment généré, en plus d'une forte diminution de l'incidence de la maladie en Afrique sub-saharienne,⁵³ une apparition massive de résistance au groupe d'insecticides jusqu'alors le plus efficace : les pyréthri-noïdes. De multiples mécanismes de résistance

⁴⁹ Editorial, *Nat. Microbiol.* **2017**, 2, 17111.

⁵⁰ Organisation Mondiale de la Santé, Global vector control response 2017-2030, Genève, **2017**.

⁵¹ N. Golding, A. L. Wilson, C. L. Moyes, *et al*, *BMC Med.* **2015**, 13, 249.

⁵² Organisation Mondiale de la Santé, Global plan for insecticide resistance management in malaria vectors (GPIRM), Genève, **2012**.

⁵³ S. Bhatt, D. J. Weiss, E. Cameron, *et al*, *Nature*, **2015**, 526, 207-211.

semblent impliqués et il est encore difficile de cerner lesquels jouent un rôle prépondérant,⁵⁴ alors qu'aucun nouvel insecticide efficace n'est attendu sur le marché pour les années à venir. En complément de méthodes innovantes⁵⁵ et d'approches intégrées,⁵⁶ des molécules originales ou de nouvelles associations d'insecticides seraient nécessaires et occuperaient une place d'importance parmi les stratégies antivectorielles globales.

1.3.1.4. Approvisionnement en eau potable, assainissement et hygiène

Malgré les progrès atteints ces dernières années dans certaines régions du globe, le nombre de personnes n'ayant toujours pas accès à une source d'eau potable améliorée (c'est-à-dire protégée, privée ou publique) à la fin de 2015 était estimé à 663 millions à l'échelle mondiale.⁵⁷ L'assainissement est lui aussi un déterminant environnemental essentiel à prendre en compte : en 2015, 2,3 milliards de personnes manquaient encore d'un service d'assainissement de base, or la charge de morbidité liée à certaines NTD telles que les géohelminthiases ou les schistosomioses est largement influencée par l'accès à l'eau potable, l'assainissement et l'hygiène.⁵⁸ A l'identique, des systèmes sanitaires déficients facilitent la prolifération de plusieurs genres de moustiques vecteurs (Figure 4).⁵⁹

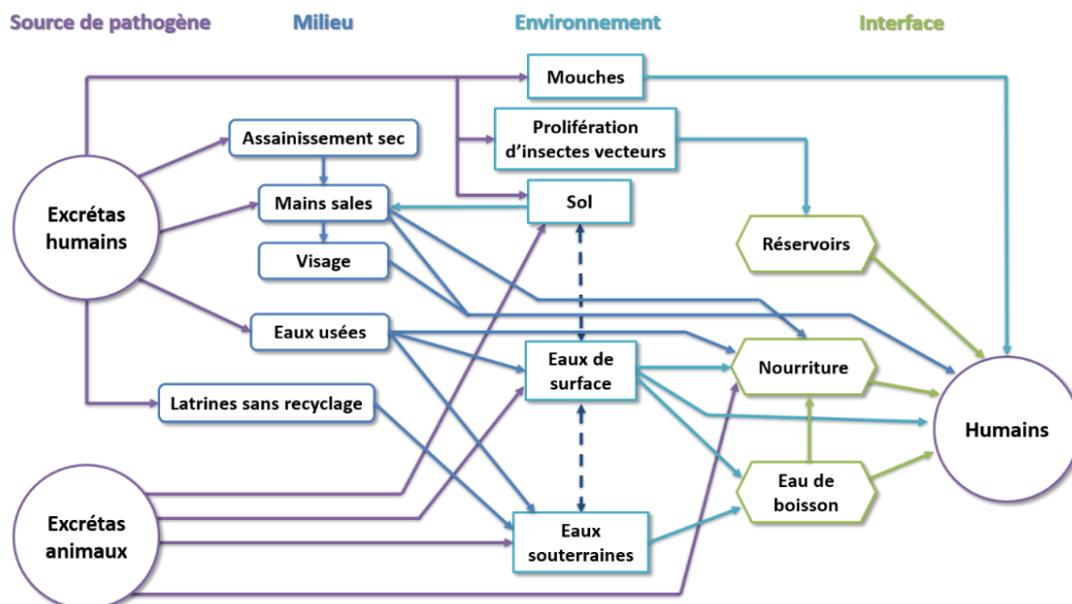


Figure 4 : Liens entre l'eau, l'assainissement et la transmission de NTD. D'après Prüss *et al.*⁶⁰

⁵⁴ N. Liu, *Annu. Rev. Entomol.* **2015**, *60*, 537-559.

⁵⁵ B. L. Dodson, G. L. Hughes, O. Paul, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2014**, *8*, e2965.

⁵⁶ J. Hemingway, *Science*, **2017**, *358*, 998-999.

⁵⁷ Organisation Mondiale de la Santé/UNICEF. Progress on sanitation and drinking water - 2015 update and MDG assessment, Genève, **2015**.

⁵⁸ [a] R. Bain, R. Cronk, J. Wright, *et al*, *PLoS Med.* **2014**, *11*, e101644. [b] S. J. Campbell, N-K. Biritwum, G. Woods, *et al*, *Trends Parasitol.* **2018**, *34*, 53-63.

⁵⁹ M. C. Castro, S. Kanamori, K. Kannady, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e693.

⁶⁰ A. Prüss, D. Kay, L. Fewtrell, J. Bartram, *Environ. Health Perspect.* **2002**, *110*, 537-542.

Ainsi, l'OMS a lancé en 2015 un plan d'action afin d'intégrer ces besoins parmi les autres interventions de santé publique visant à l'éradication des NTD.⁶¹ Tout comme les autres stratégies préconisées par l'OMS, la garantie d'accès à l'eau potable, l'assainissement et l'hygiène nécessitent de s'inscrire au sein de démarches transversales⁶² afin d'en maximiser l'efficacité.

Malgré les récents succès obtenus en matière d'assainissement et d'accès à l'eau potable ainsi que l'augmentation du nombre de programmes multidisciplinaires de ce type, des défis importants restent néanmoins à relever afin d'optimiser l'intégration de ces approches, améliorer les communications entre secteurs, et établir des indicateurs d'efficacité de ces mesures sur la réduction des NTD.⁶³

1.3.1.5. Aspects zoonotiques des NTD

Parmi les NTD identifiées par l'OMS en 2017, sept sont des maladies zoonotiques (transmissibles entre l'homme et l'animal, domestique ou sauvage) : la rage, la cysticerose, l'échinococcose, les trématodoses alimentaires, les schistosomioses, la trypanosomiase humaine africaine et la leishmaniose présentent ainsi un réservoir animal parfois important.

L'impact humain de ces maladies est d'autant plus lourd pour les populations en contact étroit avec des animaux.⁶⁴ Par ailleurs, la mortalité animale engendrée par ces zoonoses participe à la persistance de la pauvreté dans les régions où les animaux constituent une source de revenus et de productivité⁶⁵ : la plus grosse charge liée aux zoonoses endémiques va donc concerner le milliard d'éleveurs pauvres vivant en Afrique et en Asie.⁶⁶ Plusieurs mesures de santé publique vétérinaire ont été mises en place dans le but de contrôler ces maladies zoonotiques négligées, comprenant des approches de prévention à visée animale (campagnes de vaccination⁶⁷), la prise en charge de facteurs de risques associés (assainissement et hygiène essentiellement), le ciblage simultané de plusieurs infections, une optimisation de la prise en charge des cas humains, et une dynamisation de la recherche en vue de développer des traitements présentant un meilleur rapport coût/efficacité.

Bien que les espèces infectant les animaux ne soient pas toujours pathogènes pour l'homme, les zoonoses demeurent l'une des plus grandes contraintes à l'élevage productif au sein des pays d'endémie. Parmi les plus importantes, deux maladies impliquent des protozoaires :

⁶¹ Organisation Mondiale de la Santé. Water sanitation and hygiene for accelerating and sustaining progress on neglected tropical diseases: a global strategy 2015-2020, Genève, 2015.

⁶² [a] M. C. Freeman, S. Ogden, J. Jacobson, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* 2013, 7, e2439. [b] E. A. Johnston, J. Teague, J. P. Graham, *BMC Public Health*, 2015, 15, 547.

⁶³ R. C. Waite, Y. Velleman, G. Woods, *et al*, *Int. Health*, 2016, 8 (Suppl 1), i22-i27.

⁶⁴ One Health: history [website]. Atlanta (GA): United States Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/onehealth/basics/history/index.html>, consulté le 30 décembre 2017).

⁶⁵ J-P. Pradère, *Rev. Sci. Tech. OIE*, 2014, 33, 735-744.

⁶⁶ [a] D. Grace, J. Lindahl, F. Wanyoike, *et al*, *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2017, 372, 20160166. [b] D. Grace, F. Mutua, P. Ochungo, *et al*. Mapping of poverty and likely zoonoses hotspots [Zoonoses Project 4]. Report to the UK Department for international Development. Nairobi (Kenya): International Livestock Research Institute (<https://cgispace.cgiar.org/handle/10568/21161>).

⁶⁷ T. P. Monach, *Vaccine*, 2013, 21, 5321-5338.

- Leishmaniose zoonotique : cette maladie à transmission vectorielle est considérée comme la 3^{ème} pathologie la plus importante de ce genre, après le paludisme et la dengue.⁶⁸ La part zoonotique de sa transmission par les canidés (chiens domestiques, loups, renards)⁶⁹ et les petits rongeurs (rats et ratons laveurs essentiellement)⁷⁰ est importante, mais la propagation interhumaine de l'infection est également conséquente : en effet on notera qu'en parallèle des leishmanioses zoonotiques (essentiellement causées chez l'homme par *L. infantum*), des leishmanioses dont le réservoir principal est humain seront dites anthroponotiques (causées par *L. donovani* pour la forme viscérale, et *L. major* pour la forme cutanée).⁷¹

Chez l'animal, la période d'incubation de la leishmaniose viscérale est généralement longue (quelques mois à plusieurs années). En plus d'une splénomégalie et d'une anémie, l'évolution systémique liée à l'accumulation de macrophages infectés dans les tissus conduit à une réponse immune exacerbée, qui évolue le plus souvent en défaillance viscérale par dépôts massifs de complexes immuns, causant la mort de l'animal. Les agents pathogènes responsables de la leishmaniose cutanée pourront, quant à eux, entraîner chez l'animal des lésions identiques à celles rencontrées chez l'homme.

- Maladie du sommeil zoonotique : essentiellement causée par *Trypanosoma brucei rhodesiense* et d'autres espèces non pathogènes pour l'homme, cette forme de la maladie pourra affecter une large part de la faune sauvage⁷² ou des animaux domestiques.⁷³ Les troupeaux constituent le réservoir essentiel en Afrique centrale et de l'Est,⁷⁴ responsables de la propagation importante de la maladie dans plusieurs pays comme l'Ouganda.⁷⁵ Considérée comme la maladie du bétail ayant le plus grand impact sur la production agricole et l'élevage en Afrique, la trypanosomiase animale Africaine (TAA) cause des pertes annuelles qui s'élèvent à plusieurs milliards de dollars.⁷⁶ Dans les zones de répartition du vecteur, la glossine, 55 millions de bovins sont exposés au risque d'infection,⁷⁷ plus de 30 millions de moutons et 40 millions de chèvres. Parmi ces bovins, 3 millions meurent chaque année de TAA : la maladie a ainsi des effets dévastateurs sur les moyens de subsistance des agriculteurs locaux, pour qui le bétail représente non seulement une réserve de nourriture, mais aussi une force de trait, une source de fumier, et plus généralement un bien de valeur.

⁶⁸ R. C. Reiner Jr, T. A. Perkins, C. M. Barker, et al, *J. R. Soc. Interface*, **2013**, *10*, 20120921.

⁶⁹ [a] J. Dereure, M. Boni, F. Pratlong, et al, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2000**, *94*, 154-155. [b] I. Rohousova, D. Talmi-Frank, T. Kostalova, et al, *Parasit. Vectors*, **2015**, *8*, 360.

⁷⁰ A. L. Roque, A. M. Jansen, *Int. J. Parasitol. Parasites Wildl.* **2014**, *3*, 251-262.

⁷¹ [a] P. A. Bates, *Elsevier Int. J. Parasitol.* **2007**, *37*, 1097-1106. [b] F. Chappuis, S. Sundar, A. Hailu, et al, *Nat. Rev. Microbiol.* **2007**, *5*, 873-882.

⁷² N. E. Anderson, J. Mubanga, E. M. Fevre, et al, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2011**, *5*, e1211.

⁷³ D. Steverding, « Sleeping Sickness and Nagana Disease Caused by *Trypanosoma brucei* », dans *Arthropod Borne Diseases*, C. B. Marcondes, Springer, **2017**.

⁷⁴ G. Simo, J.-B. Rayaiesse, *Parasit. Vectors*, **2015**, *8*, 640.

⁷⁵ S. Menon, R. Rossi, L. Nshimyumukiza, K. Zinszer, *J. Public Health Pol.* **2016**, *37*, 51-67.

⁷⁶ A. P. M. Shaw, G. Cecchi, G. R. W. Wint, et al, *Prev. Med. Vet.* **2014**, *113*, 197-210.

⁷⁷ G. Cecchi, R. C. Mattioli, *Geospatial Datasets and Analyses for an Environmental Approach to African Trypanosomiasis*, PAAT Technical and Scientific Series No. 9, Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO), **2009**, Rome, Italy.

1.3.2. Politiques et stratégies actuelles

Les NTD ont constitué un sujet d'intérêt pour l'OMS dès sa création en 1948, lors de la publication par l'Assemblée Mondiale de la Santé (AMS, organe décisionnel de l'OMS) d'une résolution reconnaissant la nécessité d'une action internationale dans la lutte contre les maladies à transmission vectorielle.⁷⁸ Depuis lors, de nombreuses résolutions de l'AMS ont été adoptées concernant chacune des mesures évoquées précédemment. Cette politique de lutte contre les NTD a également profité de l'élan induit par l'adoption internationale des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD)⁷⁹ en 2000 (suivis par les Objectifs pour le Développement Durable en 2012)⁸⁰, engageant les états membres de l'ONU à atteindre des objectifs mondiaux de réduction de la pauvreté d'ici 2015.⁸¹ On retrouve la nécessité du contrôle des NTD derrière la plupart des cibles fixées par les OMD, que ce soit à travers l'amélioration des conditions socio-économiques, l'amélioration de la santé maternelle et infantile, ou l'assurance de la durabilité environnementale.⁸² L'adoption des OMD a donc été un des catalyseurs du regain international d'intérêt pour la prise en charge des NTD, suivie par de nouvelles actions de l'OMS en 2003⁸³ et 2005⁸⁴. Celles-ci ont conduit à la création du Département de Lutte contre les NTD de l'OMS, et à un premier « Plan mondial de lutte contre les NTD 2008 - 2015 »⁸⁵ formalisant la politique stratégique intégrée de lutte contre ces affections.

En parallèle de la publication d'une feuille de route rappelant les objectifs à atteindre en termes de contrôle des NTD entre 2015 et 2020,²³ l'OMS ratifie la Déclaration de Londres en Janvier 2012⁸⁶ : cette déclaration, réunissant notamment des gouvernements nationaux, des agences de Nations Unies (OMS et Banque Mondiale), des fondations privées et 13 firmes pharmaceutiques, définit de nouvelles stratégies de coopérations internationales et partenariats avec comme objectif de contrôler ou éliminer au moins 10 NTD d'ici 2020.⁸⁷ Cet engagement mondial fort, centré sur des actions transversales, des partenariats multiples et le renforcement des systèmes de santé locaux, a permis en 2015 le traitement par chimiothérapie préventive de près d'un milliard de personnes pour au moins une NTD.⁸⁸

²³ Organisation Mondiale de la Santé. Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: a roadmap for implementation, Genève, **2012**.

⁷⁸ Organisation Mondiale de la Santé. World Health Assembly (WHA) Resolutions on Neglected Tropical Diseases: 1948- 2013 [en ligne], consulté le 03/01/2018. http://www.who.int/neglected_diseases/mediacentre/resolutions/en/

⁷⁹ Organisation des Nations Unies. Millenium Development goals and beyond 2015: background [en ligne], consulté le 03/01/2018. <http://www.un.org/millenniumgoals/bkgd.shtml>

⁸⁰ J. D. Sachs, *Lancet*, **2012**, 379, 2206-2211.

⁸¹ D. Griggs, M. Stafford-Smith, O. Gaffney, *et al*, *Nature*, **2013**, 495, 305-307.

⁸² M. Bangert, D. H. Molyneux, S. W. Lindsay, *et al*, *Infect. Dis. Poverty*, **2017**, 6, 73.

⁸³ Organisation Mondiale de la Santé. Intensified Control of Neglected Diseases. Report of an International Workshop, Berlin, 10 -12 December 2003, Genève, **2004**.

⁸⁴ Organisation Mondiale de la Santé. Strategic and technical meeting on intensified control of neglected tropical diseases: a renewed effort to combat entrenched communicable diseases of the poor. Report of an international workshop, Berlin, 18-20 April 2005 [en ligne], **2006**, consulté le 03/01/2018. http://www.who.int/neglected_diseases/berlinrep.pdf

⁸⁵ Organisation Mondiale de la Santé. Global plan to combat neglected tropical diseases 2008-2015 [en ligne], **2007**, consulté le 03/01/2018. http://www.who.int/neglected_diseases/resources/who_cds_ntd_2007.3/en/

⁸⁶ London declaration on Neglected Tropical Diseases [en ligne], consulté le 03/01/2018. http://www.unitingtocombatntds.org/wp-content/uploads/2017/11/london_declaration_on_ntds.pdf

⁸⁷ P. J. Hotez, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2013**, 7, e2570.

⁸⁸ Organisation Mondiale de la Santé. Update on the global status of the donation managed by WHO of the medicines for preventive chemotherapy (PC) [en ligne], **2017**, consulté le 02/01/2018.

Afin d'adopter une approche encore plus globale face aux défis sociaux, sanitaires, zoonotiques et environnementaux sous-tendant la morbidité et la mortalité associées aux NTD, de nombreuses initiatives dites « One Health »,⁸⁹ encourageant les actions interdisciplinaires locales, nationales et mondiales dans les domaines de la santé animale et humaine, de l'agriculture ou de l'environnement, ont été approuvées et mises en œuvres par les réseaux précédemment évoqués.⁹⁰ Des défis se posent aujourd'hui quant à la gouvernance à mettre en œuvre pour des approches aussi transdisciplinaires.⁹¹

Les financements internationaux et les nombreux partenariats public-privé découlant de ces politiques ont, par ailleurs, favorisé la recherche et l'innovation,⁹² particulièrement dans le développement de nouvelles méthodes diagnostiques, approches de contrôle vectoriel, vaccins, et molécules curatives ; le développement de nouveaux médicaments humains et vétérinaires est particulièrement essentiel en vue de contourner les problèmes présentés par les traitements actuels, à savoir l'émergence de résistances, certains effets indésirables graves, ou des protocoles d'administration contraignants. Dans ce domaine, plusieurs organisations issues de partenariats public-privé ont pris une place prépondérante⁹³ : c'est le cas de la *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi),⁹⁴ organisation de recherche indépendante dont un des principaux objectifs est le développement de médicaments pour 7 NTD ciblées, et particulièrement celles causées par les parasites de la famille des kinétoplastidés.⁹⁵ En effet, le besoin d'identifier de nouvelles entités chimiques en tant que candidats médicaments est particulièrement marqué pour la maladie de Chagas, la trypanosomiose humaine africaine et la leishmaniose, dont les thérapeutiques actuelles présentent des limitations majeures.

http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/PC_medicines.pdf?ua=1

⁸⁹ R. M. Atlas, *Curr. Top. Microbiol.* **2012**, 365, 1-13.

⁹⁰ W. A. Gebreyes, J Dupouy-Camet, M. J. Newport, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2014**, 8, e3257.

⁹¹ K. Lee, Z. L. Brumme, *Health Policy Plann.* **2013**, 28, 778-785.

⁹² K. Buse, A. Waxman, *B. World Health Organ.* **2001**, 79, 748-754.

⁹³ G. Watts, *Lancet*, **2016**, 388, 16-18.

⁹⁴ E. Chatelain, J.-R. Ioset, *Drug Des. Dev. Ther.* **2011**, 5, 175-181.

⁹⁵ Drugs for Neglected Diseases initiative, Open Innovation - All kinetoplastids [en ligne], disponible sur : <https://www.dndi.org/category/open-innovation/openinnovation-all-kinetoplastids/> (consulté le 05/02/2018).

2. Les kinétoplastidés responsables de NTD

Les kinétoplastidés constituent une classe de protozoaires flagellés (**Figure 5**) qui se distinguent par la présence d'un organe appelé kinétoplaste, formé par un réseau d'ADN circulaire contenu dans une volumineuse mitochondrie. Situé à la base du flagelle, le kinétoplaste aura un rôle dans la production énergétique et la motilité du protiste. Au sein de la classe des kinétoplastidés, la famille des trypanosomatidés regroupe des parasites présentant une organisation génomique et des structures cellulaires similaires, mais pouvant être responsables de pathologies distinctes après transmission par différents insectes vecteurs : les deux représentants essentiels de cette famille sont les genres *Trypanosoma* et *Leishmania*.

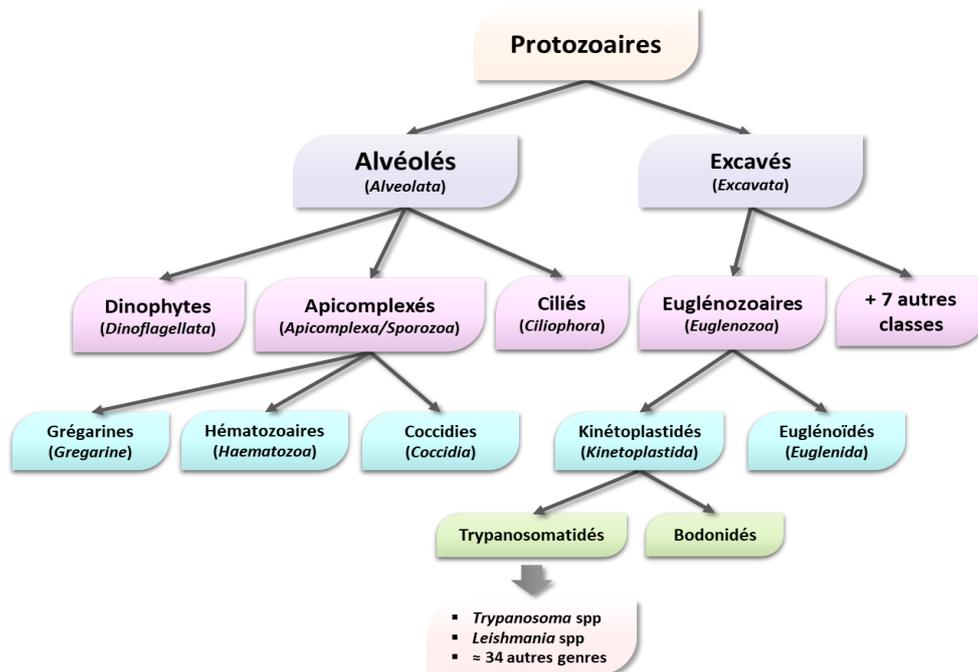


Figure 5 : Arbre phylogénétique simplifié situant les kinétoplastidés au sein du règne des protozoaires. D'après B. Ren et N. Gupta.⁹⁶

Les maladies humaines les plus fréquentes causées par des kinétoplastidés sont la trypanosomiase humaine africaine (THA ou maladie du sommeil, liée à une infection par deux des trois sous-espèces de *Trypanosoma brucei*), les diverses formes de leishmaniose (causées par plusieurs espèces de *Leishmania*), ainsi que la maladie de Chagas (conséquence d'une infection à *Trypanosoma cruzi*). Un demi-milliard de personnes, essentiellement en zone tropicale et subtropicale, sont à risque de contracter ces maladies. Le nombre d'individus infectés par les pathogènes concernés est estimé à près de 20 millions. Ces trois protozooses entraîneront jusqu'à 50 000 décès par an.²⁸ La compréhension des spécificités de ces parasites, au niveau génétique, moléculaire, et de leur cycle de vie, est nécessaire pour envisager de nouvelles approches dans le développement d'outils diagnostiques, thérapeutiques, ou préventifs aidant à combattre ces maladies.

⁹⁶ B. Ren, N. Gupta, *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2017**, 7, 292.

2.1. Parasites du genre *Leishmania*

2.1.1. Les leishmanioses, maladies tropicales négligées

2.1.1.1. Épidémiologie des leishmanioses

Les leishmanioses sont un groupe de maladies affectant l'homme ainsi que de nombreuses autres espèces de vertébrés. Très largement distribuées sur tous les continents (excepté l'Antarctique), ces pathologies sont responsables d'une charge de morbidité élevée dans les zones d'endémie : on estime à 1,5 million le nombre de nouveaux cas annuels, et à 350 millions le nombre d'individus à risque dans le monde. Elles frappent une centaine de pays, principalement en voie de développement, en zone intertropicale mais également en Europe du sud, au niveau du pourtour méditerranéen (**Figure 6**). Près de 90 % des cas se concentrent dans 6 pays, à savoir l'Inde, le Bangladesh, le Soudan, le Soudan du Sud, le Brésil et l'Éthiopie.⁹⁷

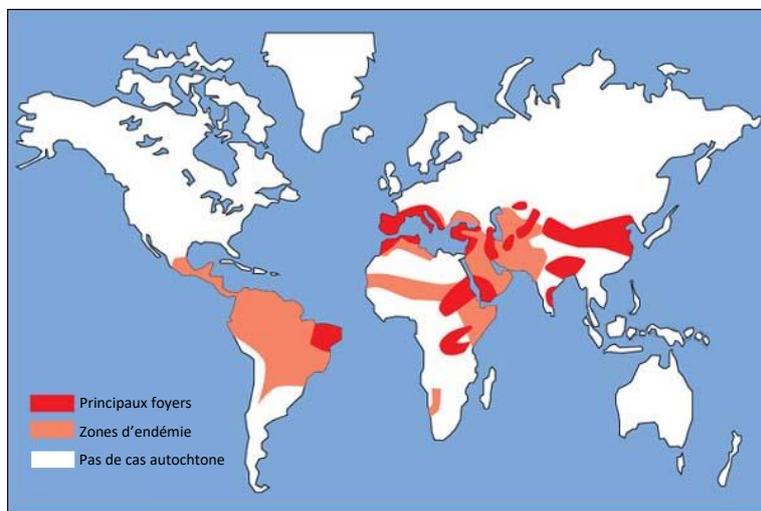


Figure 6 : Répartition géographique des cas de leishmaniose dans le monde.⁹⁸

2.1.1.2. Cycle évolutif du parasite

Leishmania est un parasite dimorphique pouvant adopter au cours de son cycle évolutif deux formes distinctes : amastigote (intracellulaire obligatoire) chez l'hôte, et promastigote (extracellulaire flagellé) chez le vecteur (**Figure 7**).

²⁸ [a] L. Gradoni, « A brief introduction to Leishmaniasis Epidemiology », dans *The Leishmaniasis: Old Neglected Tropical Diseases*, F. Bruschi, L. Gradoni, Springer, **2018**. [b] A. Moncayo, A. C. Sylveira, « Current epidemiological trends of Chagas disease in Latin America and future challenges: epidemiology, surveillance, and health policies », dans *American Trypanosomiasis Chagas Disease: One Hundred Years of Research*, J. Telleria, M. Tibayrenc, Elsevier, **2017**. [c] Organisation Mondiale de la Santé, « Human African trypanosomiasis: epidemiological situation. » [en ligne], **2017**, http://www.who.int/trypanosomiasis_african/country/en/ (consulté le 23/02/2018).

⁹⁷ J. Alvar, I. D. Velez, C. Bern, *et al*, *PLoS ONE*, **2012**, 7, e35671.

⁹⁸ ANOFEL, <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/leishmanioses/site/html/cours.pdf>, page consultée en ligne le 20/02/2018.

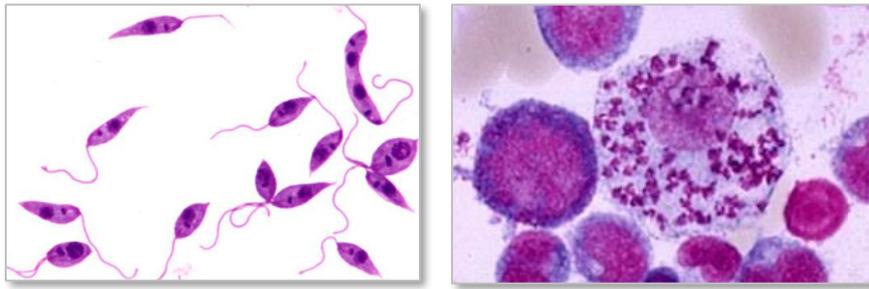


Figure 7 : *Leishmania* spp. : formes promastigotes (à gauche) et formes amastigotes intramacrophagiques (à droite) après coloration au Giemsa (x 1000).

La transmission des leishmanies est réalisée par la piqûre d'un diptère hématophage, le phlébotome femelle. Au cours d'un repas sanguin, cet insecte vecteur inocule les leishmanies promastigotes métacycliques à un hôte mammifère : ces formes mobiles extracellulaires sont les formes infectieuses de *Leishmania*. Une fois dans la circulation sanguine, elles vont être phagocytées par les macrophages circulants. Les promastigotes vont alors se différencier en amastigotes immobiles intracellulaires, qui pourront se multiplier par reproduction asexuée et mener à l'éclatement de la cellule hôte. Les amastigotes vont ensuite parasiter de nouveaux macrophages ou parfois rejoindre les organes lymphoïdes par dissémination sanguine : à cette occasion, un phlébotome sain pourra se parasiter lors d'un repas sanguin. Dans le tractus digestif du vecteur, les amastigotes pourront se différencier en deux types de formes promastigotes : ovalaires non infectieux ou métacycliques infectieux.

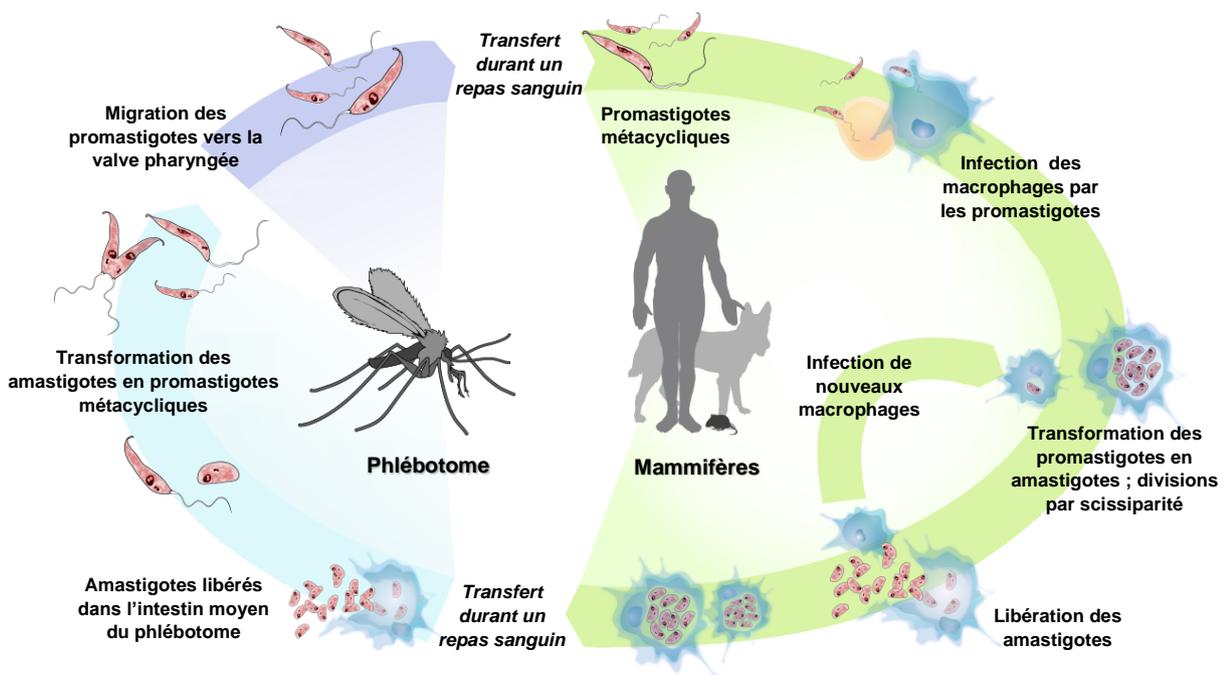


Figure 8 : Cycle de vie des parasites du genre *Leishmania*. D'après M. O. Harhay et al.⁹⁹

⁹⁹ M. O. Harhay, P. L. Olliaro, D. Lamounier Costa, et al, *Trends Parasitol.* 2011, 27, 403-409.

La destruction des macrophages dans plusieurs parties de l'organisme causera des atteintes particulières, et la peau, les muqueuses ou certains organes internes pourront être affectés selon l'espèce de *Leishmania* incriminée.

2.1.2. Espèces de *Leishmania*, et formes cliniques associées

Le genre *Leishmania* regroupe plus de 20 espèces différentes,¹⁰⁰ réparties en 2 sous-genres :

- *Leishmania*, retrouvé en Amérique, Europe, Asie et Afrique,
- *Viannia*, endémique uniquement en Afrique et Asie.

L'électrophorèse des isoenzymes est la méthode biochimique la plus largement employée pour distinguer les différentes espèces de leishmanies. Des techniques de biologie moléculaire récemment mises au point en diagnostic clinique pourront être particulièrement utiles dans les zones d'endémie où coexistent plusieurs espèces.

Une infection à *Leishmania* pourra s'exprimer de façon variable, pouvant être asymptomatique¹⁰¹ ou se manifester cliniquement,¹⁰² de façon localisée au niveau de la peau ou des muqueuses respiratoires hautes, ou de façon généralisée à tout l'organisme. Les formes animales de la maladie, concernant essentiellement le chien,¹⁰³ entraîneront chez les animaux des signes cliniques comparables aux humains. Les chiens étant le principal réservoir de la maladie, il existe un lien important entre les zones de forte séroprévalence de leishmaniose canine et la mortalité humaine imputable à la pathologie.¹⁰⁴ Chez l'homme, on distinguera donc plusieurs formes différentes de la maladie, selon l'espèce de *Leishmania* mise en cause :

- Forme cutanée localisée (LCL) pour *L. major*, *L. mexicana*, *L. tropica*
- Forme cutanée diffuse (LCD) pour *L. amazonensis*, *L. aethiopica*
- Forme cutanéomuqueuse (LCM) pour *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*
- Forme viscérale (LV) pour *L. donovani*, *L. infantum*

2.1.2.1. La leishmaniose cutanée

Dans la LCL, forme cutanée la plus courante, une papule rouge de petite taille se forme au niveau de la piqûre du phlébotome puis se rompt en quelques semaines pour former une plaque squameuse ou plus fréquemment un ulcère à croissance lente (**Figure 9**). Après une période d'incubation variant de 1 à 4 mois, une guérison spontanée est possible en plusieurs mois mais les lésions laissent derrière elles des cicatrices

¹⁰⁰ M. Akhoundi, T. Downing, J. Votýpka, et al, *Mol. Asp. Med.* **2017**, *57*, 1-29.

¹⁰¹ [a] G. Michel, C. Pomares, B. Ferrua, P. Marty, *Acta Trop.* **2011**, *119*, 69-75. [b] S. Hirve, M. Boelaert, G. Matlashewski, et al, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2016**, *10*, e0004896.

¹⁰² J. E. Bennett, R. Dolin, M. J. Blaser, et al, *Bennett's principles and practice of infectious diseases*, Vol. 2, 8^{ème} édition, Philadelphie, Elsevier, **2015**.

¹⁰³ G. Miró, C. Petersen, L. Cardoso, et al, *Trends Parasitol.* **2017**, *33*, 718-730.

¹⁰⁴ [a] P. D. Ready, *Clin. Epidemiol.* **2014**, *3*, 147-154. [b] D. Ontranto, F. Dantas-Torres, *Trends Parasitol.* **2013**, *29*, 339-345.

définitives. Plus rarement, une dissémination hémotogène ou lymphatique des parasites peut causer une LCD, provoquant des lésions de type lépromateuses, rebelles aux antileishmaniens classiques.



Figure 9 : a) Lésion cutanée causée par *L. major*¹⁰⁵ ; b) Lésion ulcéreuse au niveau du bras causée par *L. braziliensis*¹⁰⁶ ; c) Cicatrice de leishmaniose cutanée.¹⁰⁶

2.1.2.2. La leishmaniose cutanéomuqueuse

Dans le cas de la leishmaniose cutanéomuqueuse, des lésions de la muqueuse orale et du tractus respiratoire supérieur peuvent se former : leur gravité sera liée à la fois à des facteurs endogènes et de virulence du parasite.¹⁰⁷ Sous la forme de granulome infiltrant du cartilage nasal, ces atteintes risqueront d'entraîner une destruction de la paroi nasale (**Figure 10**) ainsi qu'un affaissement du massif facial. À l'origine d'une stigmatisation des malades, la LCM sera liée à une altération importante de leur qualité de vie.¹⁰⁸



Figure 10 : Destruction de la cloison nasale chez un patient atteint de leishmaniose cutanéomuqueuse à *L. braziliensis*.¹⁰⁶

2.1.2.3. La leishmaniose viscérale

La LV est causée par *L. donovani* en Afrique et en Inde (où cette affection est également connue sous l'appellation kala-azar), et *L. infantum* en Europe, Chine, Asie du Sud-est et Amérique. La maladie est caractérisée par le développement de formes amastigotes dans les macrophages viscéraux, essentiellement

¹⁰⁵ C. B. Marcondes, D. Otranto, F. Dantas-Torres, « Leishmaniasis », dans *Arthropod Borne Diseases*, C. B. Marcondes, Springer, 2017.

¹⁰⁶ H. Mehlhorn, G. Schaub, « Leishmaniasis, man », dans *Encyclopedia of Parasitology*, H. Mehlhorn, Springer, 2016.

¹⁰⁷ [a] M. M. Lessa, H. A. Lessa, T. W. N. Castro, *et al*, *Braz. J. Otorhinolar.* 2007, 73, 843-847. [b] P. Scott, *Parasite Immunol.* 1985, 7, 277-288.

¹⁰⁸ A. D. Bryceson, « Leishmaniasis », dans *Manson's tropical diseases*, 23rd edition, J. Farrar, P. J. Hotez, T. Junghanss, G. Kang, D. Lalloo, N. White, Saunders, 2013.

dans la rate, le foie, les ganglions lymphatiques et la muqueuse intestinale. Suite à l'inoculation des parasites par le vecteur, le temps d'incubation de la LV est variable et les manifestations peuvent apparaître entre 10 jours et plus d'un an après l'exposition. Deux groupes seront particulièrement à risque : les populations pédiatriques, représentant près de la moitié du total de cas recensés,¹⁰⁹ ainsi que les patients immunodéprimés (notamment séropositifs pour le VIH : en Éthiopie par exemple, 35 % des patients atteints de LV seront co-infectés par ce virus)¹¹⁰, chez qui la LV s'exprimera bruyamment sous la forme d'une triade symptomatique associant fièvre (irrégulière dans la journée et d'un jour à l'autre), pâleur cireuse (témoignant d'une anémie hémolytique), et splénomégalie (à l'origine d'une distension abdominale parfois importante, **Figure 11**). L'évolution de la LV est fatale en quelques mois en l'absence de traitement (par cachexie ou infections intercurrentes, conséquences de la leuconéutropénie).



Figure 11 : Splénomégalie et hépatomégalie importante chez une fillette souffrant de leishmaniose viscérale.¹¹¹

La malnutrition et l'immunodépression, notamment due à l'infection par le VIH, sont deux facteurs prédisposant à cette parasitose. Ainsi, l'infection par le VIH majore le risque de présenter une LV (le plus fréquemment à *L. infantum*,¹¹² espèce adoptant préférentiellement un caractère opportuniste) d'un facteur 100 à 2300 dans les zones d'endémie.¹¹³

2.2. Parasites du genre *Trypanosoma*

Deux espèces principales de trypanosomes sont responsables de pathologies chez l'homme :

- *Trypanosoma cruzi* est le trypanosomatidé responsable de la trypanosomiase humaine américaine, ou maladie de Chagas. Ce parasite est le seul trypanosome humain transmis par les déjections d'un vecteur

¹⁰⁹ E. Palumbo, *Minerva Pediatr.* **2010**, 62, 389-395.

¹¹⁰ J. A. Lindoso, M. A. Cunha, I. T. Queiroz, C. H. Moreira, *HIV AIDS (Auckl)*. **2016**, 8, 147-156.

¹¹¹ Organisation Mondiale de la Santé, « La leishmaniose : photos pour la journée mondiale de la santé 2014 », <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2014/photos/leishmaniasis/fr/>, page consultée en ligne le 24/02/2018.

¹¹² [a] J. Alvar, C. Cañavate, B. Gutiérrez-Solar, et al, *Clin. Microbiol. Rev.* **1997**, 10, 298-319. [b] P. Desjeux, J. Alvar, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **2003**, 97 (Suppl 1), 3-15.

¹¹³ Organisation Mondiale de la Santé, « Leishmaniasis and HIV coinfection », http://www.who.int/leishmaniasis/burden/hiv_coinfection/burden_hiv_coinfection/en/, page consultée en ligne le 25/02/2018.

invertébré (insectes hémiptères de la famille des réduvidés),¹¹⁴ en comparaison avec les autres espèces transmises par piqûre d'insecte vecteur.

○ *Trypanosoma brucei* est l'agent étiologique de la maladie du sommeil chez l'homme (ou trypanosomiase humaine africaine, THA) et de la TAA ou « nagana », équivalent animal de cette pathologie.¹¹⁵ Les sous-espèces *T. b. gambiense* et *T. b. rhodesiense*, présentant des répartitions géographiques spécifiques, seront pathogènes à la fois pour l'homme et l'animal, alors que la sous-espèce *T. b. brucei* est seulement infectieuse pour les animaux. Ces protozoaires sont transmis par la pique de diptères du genre *Glossina* (communément appelés « mouche tsé-tsé »).

Bien que présentant chacun des spécificités, *T. cruzi* et *T. brucei* partageront des similitudes dans leur cycle de vie et certaines de leurs formes évolutives, dont le stade trypomastigote extracellulaire (**Figure 12**).

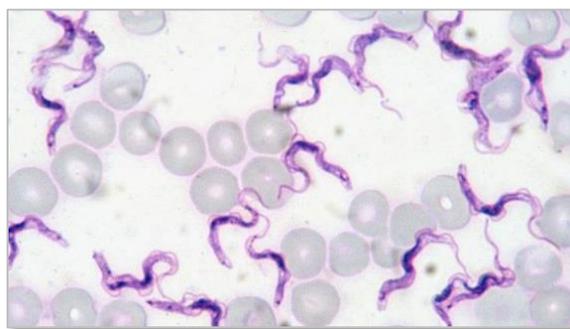


Figure 12 : Formes trypomastigotes circulantes de *Trypanosoma brucei*, après coloration au Giemsa (x 1000).

2.2.1. Épidémiologie des trypanosomiasés

2.2.1.1. Maladie de Chagas

La maladie de Chagas est endémique dans 21 pays d'Amérique latine, du sud des USA jusqu'au nord de l'Argentine et du Chili.¹¹⁶ Elle se localise traditionnellement dans les zones rurales pauvres d'Amérique centrale et du Sud. On estime la population à risque d'infection par *T. cruzi* à près de 70 millions de personnes, et à presque 6 millions le nombre de patients infectés. L'incidence de la maladie de Chagas en 2010 était évaluée à 38 000 cas, et la mortalité liée à cette pathologie de l'ordre de 12 000 décès par an.¹¹⁷

2.2.1.2. Maladie du sommeil

La THA est essentiellement causée par deux sous-espèces de *T. brucei*, induisant des formes légèrement différentes de la maladie (**Figure 13**).¹¹⁸ *Trypanosoma brucei gambiense* est retrouvé en Afrique de l'Ouest

¹¹⁴ S. F. Brenière, A. Villacis, C. Aznar, « Vector transmission: how it works, what transmits, where it occurs », dans American Trypanosomiasis, Chagas disease: one hundred years of research, J. Telleria, M. Tibayrenc, Elsevier, 2017.

¹¹⁵ J. R. Franco, P. P. Simarro, A. Diarra, et al, *Clin. Epidemiol.* 2014, 6, 257-275.

¹¹⁶ Organisation Mondiale de la Santé, *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2015, 90, 33-43.

¹¹⁷ J. A. Pérez-Molina, I. Molina, *Lancet*, 2018, 391, 82-94.

¹¹⁸ Organisation Mondiale de la Santé, « Control and Surveillance of Human African Trypanosomiasis. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 984. » OMS, Genève, 2013.

et représente 98 % des cas de maladie du sommeil déclarés. A tendance chronique, cette forme de la maladie peut évoluer pendant des mois voire des années de façon asymptomatique. *Trypanosoma brucei rhodesiense* est, quant à lui, localisé en Afrique de l'Est et n'est, à ce jour, responsable que de 2 % des infections à *T. brucei* recensées. Présentant un caractère plus aigu et sévère, cette infection évolue rapidement vers la mort, en 3 à 6 mois sans traitement.

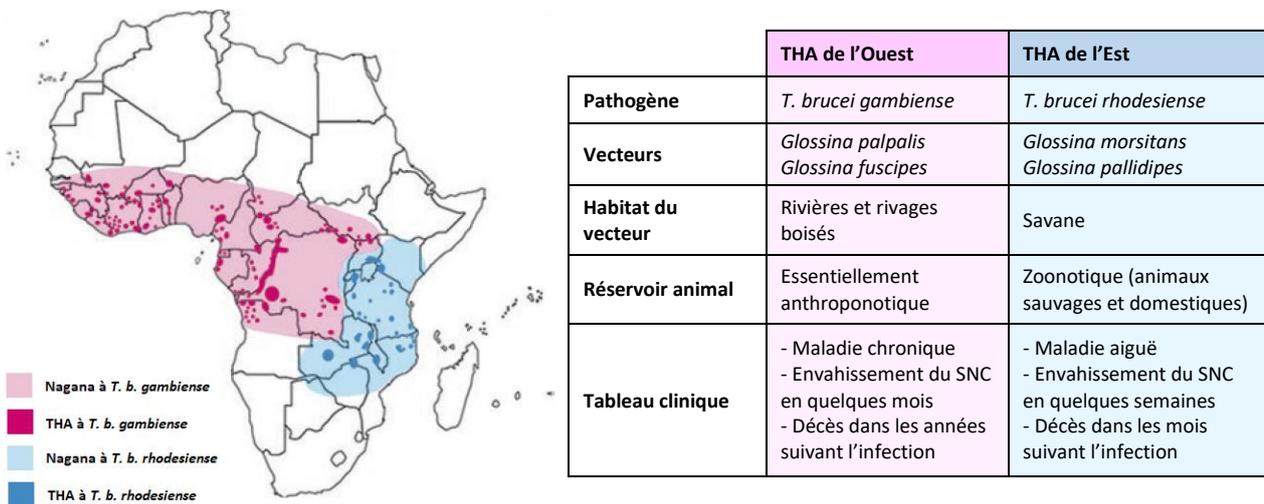


Figure 13 : Répartition africaine des sous-espèces *gambiense* et *rhodesiense* de *Trypanosoma brucei*, et spécificités de chaque infection.

La THA est endémique dans 36 pays, essentiellement en Afrique Sub-Saharienne,¹¹⁹ et plus particulièrement dans les zones rurales.¹²⁰ Les modifications climatiques¹²¹ ainsi que les déplacements de population¹²² sont les deux principaux facteurs de risque laissant craindre une propagation de la THA. L'OMS estime entre 60 et 70 millions le nombre de personnes à risque de contracter la maladie.¹²³

En 2015, 2804 cas de THA ont été recensés par l'OMS, parmi lesquels 2733 étaient imputables à *T. b. gambiense* et 71 à *T. b. rhodesiense*. Ce nombre inclut les cas diagnostiqués aussi bien en zone endémique que non-endémique. L'essentiel des cas de THA diagnostiqués se localise en République Démocratique du Congo (86 % des cas), suivie de la République Centrafricaine et du Tchad (5 % et 2 % respectivement). Par ailleurs, le sous-diagnostic avéré de nombreux cas de THA et la part de maladies non déclarées qui en découle doivent être pris en compte dans l'incidence de la pathologie : ainsi, la prévalence réelle de la maladie a été estimée à près de 300 000 personnes,¹²⁰ pour une incidence théorique de 20 000 nouveaux cas annuels.¹²⁴ Néanmoins au regard des récents succès dans le contrôle de la THA à *T. b. gambiense* (diminution du nombre

¹¹⁹ P. P. Simarro, A. Diarra, J. A. Ruiz Postigo, et al, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2011**, 5, e1007.

¹²⁰ Organisation Mondiale de la Santé, « Mapping the foci of human African trypanosomiasis », [en ligne] http://www.who.int/trypanosomiasis_african/country/foci_AFRO/en/index.html, consulté le 22/01/2018.

¹²¹ S. Moore, S. Shrestha, K. W. Tomlinson, H. Vuong, *J. R. Soc. Interface*, **2012**, 9, 817-830.

¹²² S. T. Stoddard, A. C. Morrison, G. M. Vazquez-Prokopec, et al, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2009**, 3, e481.

¹²³ P. P. Simarro, G. Cecchi, J. R. Franco, et al, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2012**, 6, e1859.

¹²⁴ J. R. Franco, P. P. Simarro, A. Diarra, et al, *Parasitology*, **2014**, 141, 748-760.

de cas déclarés de 70 % entre 1997 et 2006), l'OMS s'est fixé comme objectif de sa feuille de route pour les NTD l'élimination de la THA en tant que problème de santé publique d'ici 2020,²³ avec une interruption complète de la transmission de la maladie en Afrique envisagée pour 2030.¹²⁵ Il est malheureusement peu probable que ces perspectives soient atteintes dans les temps.¹²⁶

2.2.2. Physiopathologie de la trypanosomiase humaine africaine

Trypanosoma brucei présente un cycle parasitaire digénétique complexe entre un mammifère hôte et l'insecte vecteur (**Figure 14**) : au cours du repas sanguin d'une glossine infectée, environ 20 000 trypomastigotes métacycliques infestants sont injectés avec la salive de l'insecte dans le tissu conjonctif de la peau de l'hôte (pouvant former un chancre d'inoculation appelé trypanome). Au cours des 2 à 4 semaines suivantes, les parasites vont se disséminer dans le corps *via* la lymphe ou le sang (phase 1), et se reproduiront par divisions binaires. Après avoir atteint un pic de parasitémie, une part importante des trypomastigotes est prise en charge puis éliminée par le système immunitaire de l'hôte, entraînant une chute considérable du nombre de parasites sanguins. Néanmoins, certains trypanosomes échappent à la réponse immunitaire par variation antigénique (remplacement d'une glycoprotéine de surface par une autre, antigéniquement différente) et pourront provoquer de nouvelles vagues de parasitémie : ce phénomène explique la nature chronique de la maladie du sommeil. Au cours de leur circulation dans l'organisme hôte, les trypanosomes pourront franchir la barrière hémato-encéphalique selon un processus actif multi-étapes et envahir le système nerveux central (phase 2), entraînant des symptômes neurologiques.

En piquant un hôte contaminé, la glossine naïve s'infecte par des trypomastigotes sanguins. Ces derniers évoluent rapidement en forme procyclique et se divisent activement dans l'intestin du vecteur. Par la suite, les trypomastigotes procycliques quittent l'intestin et migrent vers les glandes salivaires où ils se transforment en épimastigotes. Après une brève étape de multiplication, ces derniers évoluent en trypomastigotes métacycliques infestants. Le cycle parasitaire chez le vecteur dure entre 2 et 3 semaines.

²³ Organisation Mondiale de la Santé. Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: a roadmap for implementation, Genève, 2012.

¹²⁵ Organisation Mondiale de la Santé, Report of a WHO meeting on elimination of African trypanosomiasis (*Trypanosoma brucei gambiense*), Genève, 3–5 Décembre 2012, OMS, 2013 [en ligne] (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79689/1/WHO_HTM_NTD_IDM_2013.4_eng.pdf, consulté le 22/01/2018).

¹²⁶ P. Büscher, J.-M. Bart, M. Boelart, et al, *Trends Parasitol.* 2018, 34, 197-207.

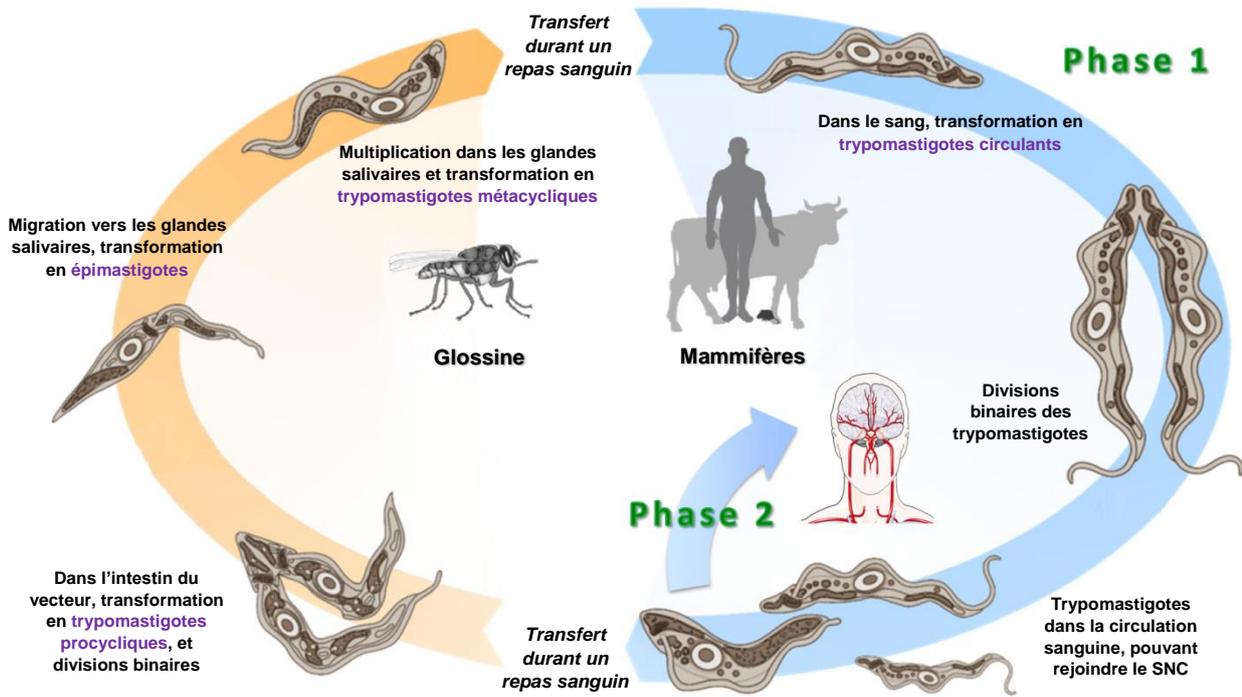


Figure 14 : Cycle parasitaire de *Trypanosoma brucei*.

La THA peut survenir sous 2 formes cliniques différentes en fonction de la sous-espèce impliquée : la forme d'Afrique de l'Ouest à *T. b. gambiense* représente la grande majorité des cas et entraîne une infection chronique, au cours de laquelle un patient peut être infecté pendant des mois ou des années avant que des symptômes n'apparaissent. La forme d'Afrique de l'Est à *T. b. rhodesiense* conduit à une forme aiguë de la maladie. Dans les deux cas, des symptômes précoces peuvent apparaître dans les semaines suivant l'infection, en lien avec la dissémination lymphatico-sanguine des parasites. Ils incluent des hyperthermies chroniques et intermittentes (synchrones avec les chutes de la parasitémie), céphalées, prurit, lymphadénopathies, anémie, douleurs musculosquelettiques, hépatomégalie, et des troubles cardiovasculaires (palpitations, précordialgies). Les signes tardifs de phase 2 apparaîtront en quelques semaines avec la forme d'Afrique de l'Est, et bien plus tard avec la forme d'Afrique de l'Ouest. Ce stade de la maladie est associé à des céphalées intenses, des troubles psychiques et sensitivomoteurs souvent marqués, ainsi que des troubles du sommeil donnant son nom à la maladie : ils consistent en une inversion du rythme circadien avec insomnies nocturnes et somnolence diurne, accompagnés d'épisodes de sommeil incontrôlables et de courte durée. Le patient évolue finalement vers un état terminal somnolent et cachectique : en l'absence de traitement, le malade sombre généralement dans un coma d'évolution fatale.

2.2.3. Physiopathologie de la maladie de Chagas

Entre 15 et 20 espèces de punaises, appartenant à la famille des réduvidés, seront en mesure de transmettre à l'homme *T. cruzi*, suivant un cycle hétéroxène proche de celui de *T. brucei* (Figure 15). Caractérisé par son

hématophagie (paramètre permettant d'ailleurs de définir la sous-famille des triatominiés), le vecteur va néanmoins ingérer des parasites sanguins circulants lors de la piqûre d'un mammifère infecté. Les formes trypomastigotes absorbées vont rejoindre l'intestin moyen de la réduve et évoluer en amastigotes intracellulaires, puis sphéromastigotes et enfin épimastigotes tout en se multipliant activement. Les épimastigotes ayant atteint l'intestin terminal subissent une transformation en trypomastigotes, dont la forme métacyclique infestante sera émise avec les déjections de l'insecte au moment de son repas sanguin : l'hôte vertébré est ainsi contaminé par les trypanosomes pouvant pénétrer au niveau de cette piqûre. Au moment de leur entrée dans l'organisme, les trypomastigotes vont se différencier en amastigotes intracellulaires, se multipliant et détruisant leurs cellules hôtes pour libérer de nouveau trypomastigotes. Ces derniers finiront par atteindre la circulation sanguine, pouvant disséminer et envahir de nouvelles cellules à distance.

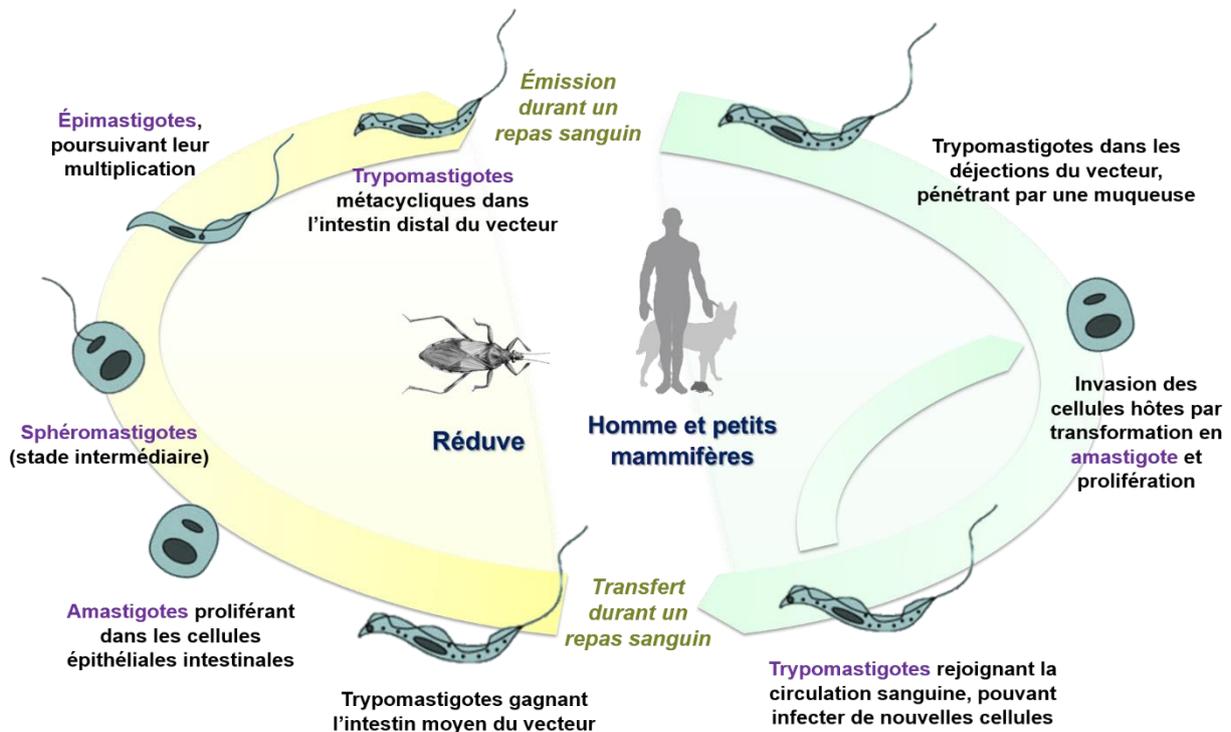


Figure 15 : Cycle de vie de *Trypanosoma cruzi*.

A noter qu'en plus de la voie vectorielle, d'autres modes d'infections par *T. cruzi* sont décrits tels que transfusionnel, congénital, et également oral.

Dans la phase aiguë de la maladie de Chagas, le nombre de trypomastigotes circulants et de cellules parasitées connaît une augmentation exponentielle. Une réponse immunitaire est peu à peu constituée contre ce processus, conduisant à une diminution progressive de la parasitémie et au début de la phase chronique de la maladie. La première phase est le plus souvent non détectée, n'associant qu'une fièvre modérée au long cours et une altération mineure de l'état général. Des signes inflammatoires au point

d'inoculation du parasite (chagomes) peuvent être identifiés, le plus évocateur étant le signe de Romaña, correspondant à un œdème palpébral unilatéral accompagné d'une adénopathie locale (**Figure 16**). La mortalité en phase aiguë de la maladie de Chagas varie entre 5 et 10 %, et concerne essentiellement les enfants chez qui l'expression clinique est plus intense (possible tachycardie, œdème généralisé, vomissements, diarrhées, myalgies, cardiopathie aiguë, hépatosplénomégalie).



Figure 16 : Chagome au niveau de la jambe (gauche), et signe de Romaña (droite).

La phase chronique de la maladie de Chagas est la forme la plus répandue de la maladie, présentant le plus grand enjeu de santé publique. Cette forme asymptomatique prolongée de la pathologie est caractérisée par une parasitémie extrêmement faible. Chaque année, entre 15 et 25 % des patients chroniques développeront une complication de la maladie, dont les trois principales sont :

- La myocardite chagastique : défaillance cardiaque progressive avec affaiblissement de la fonction contractile, troubles du rythme cardiaque, phénomènes thromboemboliques et cardiomégalie nécessitant souvent une médication symptomatique importante (antiarythmiques, vasodilatateurs, diurétiques, cardiotoniques).
- L'œsophagopathie chagastique : dilatation de l'œsophage entraînant une dysphagie et une inflammation locale. Les formes avancées de cette complication pourront requérir un traitement chirurgical.
- La colopathie chagastique : dilatation intestinale (mégacôlon) provoquant une constipation progressive avec risque de fécalome, voire de volvulus du sigmoïde potentiellement mortel.

Malgré ces manifestations souvent graves, des progrès dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Chagas ont mené à une amélioration de la condition des patients atteints de cette pathologie.

Chapitre 2 : Médicaments anti-kinétoplastidés et molécules en développement

1. Possibilités thérapeutiques actuelles dans la prise en charge des infections à *Leishmania* et *Trypanosoma*

1.1. Traitements de la leishmaniose viscérale

1.1.1. Stratégie globale de lutte antileishmanienne

En l'absence de vaccin humain et de chimioprophylaxie permettant de prévenir la transmission de la maladie chez l'homme, le contrôle des infections à *Leishmania* requiert l'association de plusieurs approches complémentaires pour limiter la morbidité et la mortalité qui leur sont associées. La détection efficace des cas humains et leur traitement seront donc essentiels, limitant également le réservoir de la maladie. Concernant les stratégies ciblant le vecteur, la pulvérisation d'insecticides tels que le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) au sein des habitations permet une diminution de l'incidence, mais des restrictions réglementaires d'utilisation de ce composé liées à sa toxicité ainsi que l'apparition de résistance chez les phlébotomes compliquent son utilisation. L'emploi de moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes comme la deltaméthrine (**Figure 17**) n'a qu'un retentissement modéré sur l'incidence de la maladie.

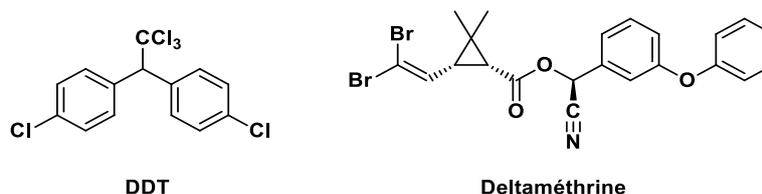


Figure 17 : Exemples d'insecticides utilisés dans la lutte antivectorielle.

La maîtrise du réservoir canin, particulièrement dans les foyers d'endémie de LV à *L. infantum*, demeure un enjeu vétérinaire et sanitaire majeur.¹²⁷ Les mesures préconisées par l'OMS à l'égard des chiens infectés sont le traitement (à base de molécules de seconde ligne à usage humain comme les antimoniés pentavalents ou la miltéfosine, associées à l'allopurinol)¹²⁸ ou l'abattage, bien que la révision de cette dernière stratégie semble urgemment nécessaire¹²⁹ : l'élimination des animaux malades a ainsi été pratiquée durant plus de 50 ans en Amérique, mais des arguments à la fois pratiques et scientifiques incitent à remplacer cette approche par des méthodes plus efficaces, comme par exemple la prévention par répulsifs topiques.¹³⁰ Dans ce contexte, différentes études ont montré l'intérêt des colliers diffusant des insecticides,¹³¹ mais l'application

¹²⁷ R. M. Requera, M. Morá, Y. Pérez-Pertejo, et al, *Vet. Parasitol.* **2016**, 227, 98-114.

¹²⁸ [a] G. Miró, L. Cardoso, M. G. Pennisi, et al, *Trends Parasitol.* **2008**, 24, 371-377. [b] L. Solano-Gallego, A. Koutinas, G. Miró, et al, *Vet. Parasitol.* **2009**, 168, 1-18. [c] G. Oliva, X. Roura, A. Crotti, et al, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2010**, 236, 1192-1198.

¹²⁹ B. L. Travi, A. Cordeiro-da-Silva, F. Dantas-Torres, G. Miró, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2018**, 12, e0006082.

¹³⁰ D. Otranto, F. Dantas-Torres, *Trends Parasitol.* **2013**, 29, 339-345.

¹³¹ D. Otranto, F. Dantas-Torres, D. de Caprariis, et al, *PLoS One*, **2013**, 8, e56374.

de ces stratégies à grande échelle présente des limites logistiques et économiques, particulièrement dans les pays en développement.

Le recours à la vaccination canine constitue une option supplémentaire pour la prévention de la leishmaniose animale.¹³² Seuls trois produits sont actuellement disponibles sur le marché : Leish-Tec® (Hertape Calier Saude Animal S.A.) et Leishmune® (Fort Dodge Saude Animal Ltd.) en Amérique latine, et CaniLeish® (Virbac S.A.) en Europe. Malheureusement, aucun de ces vaccins n'offre une protection absolue contre la maladie : sur la base des données publiées, la réduction globale du risque absolu de progression de l'infection pour ces vaccins varie de 0,2 à 0,54 et l'efficacité clinique est comprise entre 57 % et 80 %.¹³³

1.1.2. Molécules curatives sur le marché

A l'heure actuelle, la prise en charge des cas avérés de leishmaniose humaine repose uniquement sur le traitement médicamenteux. Avec un arsenal thérapeutique limité associé à l'apparition de parasites résistants, le traitement de la leishmaniose demeure difficile. Structurellement très diverses, les molécules antileishmaniennes disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) regrouperont essentiellement les dérivés de l'antimoine, l'amphotéricine B, la miltéfosine et la pentamidine.

1.1.2.1. Dérivés de l'antimoine

Les dérivés antimoniés pentavalents ont été commercialisés pour la première fois en 1945, et restent encore des molécules utilisables dans le traitement de toutes les formes de leishmaniose. Disponibles sous forme d'antimoniate de méglumine (Glucantime®) et de stibogluconate de sodium (Pentostam®) (**Figure 18**), ces médicaments sont administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire (de préférence, car très veinotoxiques).

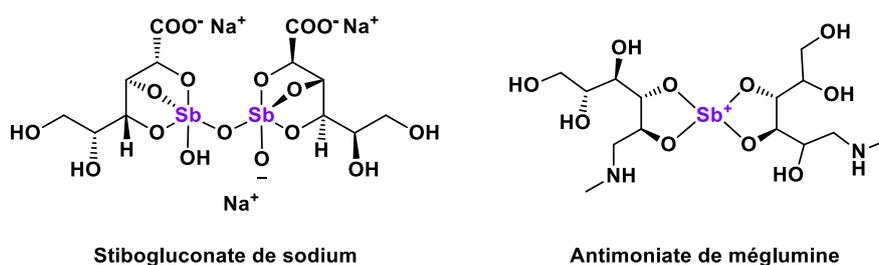


Figure 18 : Antimoniés pentavalents utilisés dans le traitement de la leishmaniose.

Le défaut majeur de ces molécules réside en leur toxicité élevée, se manifestant par des arthralgies, nausées, douleurs abdominales, pancréatites, et troubles cardiaques potentiellement mortels (allongement de

¹³² C. Noli, A. Fondati, « Vaccines for canine leishmaniasis », dans *Advances in veterinary dermatology*, S. M. F. Torres and P. Rudebush, Wiley, **2017**.

¹³³ [a] A. P. Fernandes, M. M. Silva Costa, E. A. Ferraz Coelho, *et al*, *Vaccine*, **2008**, *26*, 5888-5895. [b] V. Martin, I. Vouldoukis, J. Moreno, *et al*, *Vet. Res.* **2014**, *45*, 69. [c] G. P. Borja-Cabrera, N. N. Correia Pontes, V. O. da Silva, *et al*, *Vaccine*, **2002**, *20*, 3277-3284.

l'espace QT et arythmies ventriculaires).¹³⁴ L'administration parentérale de ces traitements requiert par ailleurs une hospitalisation de longue durée (3 à 4 semaines).

A ce jour, le mécanisme d'action précis des dérivés de l'antimoine reste mal connu (**Figure 19**) : il est généralement admis que le Sb(V) agit sur diverses cibles qui vont particulièrement altérer les voies métaboliques énergétiques du parasite, ceci par blocage de la glycolyse, inhibition de la β -oxydation des acides gras, ou diminution de la phosphorylation de l'ADP. Les propriétés antileishmaniennes du Sb(III) pourraient également être liées à l'induction d'un déséquilibre dans le métabolisme parasitaire des thiols, et à un abaissement de la capacité de réduction du parasite. Ce défaut pourrait induire un état de stress oxydant et provoquer le déclenchement de la mort du parasite par apoptose.

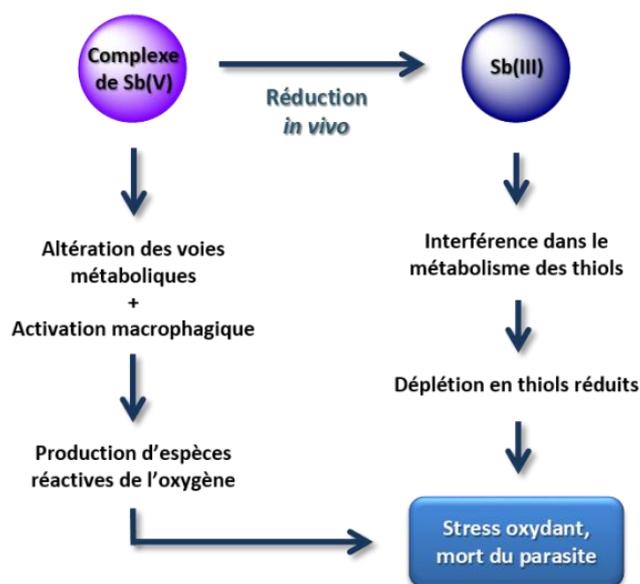


Figure 19 : Mécanisme d'action possible des antimoniés pentavalents contre *Leishmania*.

Bien que de moins en moins utilisés aujourd'hui (essentiellement pour traiter les LV d'Afrique de l'est¹³⁵), ces composés semblent présenter à nouveau un certain intérêt, *via* de nouvelles formulations liposomales ou nanoparticulaires moins toxiques.¹³⁶

1.1.2.2. Amphotéricine B

Isolée à partir de *Streptomyces nodus* en 1956, l'amphotéricine B est un macrolide lactonique polyénique (**Figure 20**), antifongique et antibiotique, dont l'activité antileishmanienne a été montrée pour la première fois au début des années 1960.

¹³⁴ S. Sundar, J. Chakravarty, *Expert. Opin. Pharmacother.* **2015**, *16*, 237-252.

¹³⁵ A. Musa, E. Khalil, A. Hailu, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2012**, *6*, e1674.

¹³⁶ A. M. Franco, I. Grafova, F. V. Soares, *et al*, *Int. J. Nanomed.* **2016**, *11*, 6771-6780.

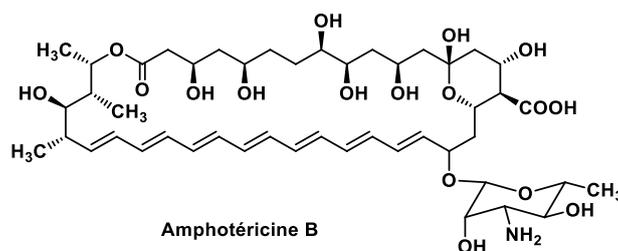


Figure 20 : Structure chimique de l'amphotéricine B.

Le mécanisme d'action de ce composé est lié à sa structure, comportant une face lipophile et une face hydrophile : par fixation à l'ergostérol puis incorporation dans la membrane du parasite, l'amphotéricine B entraîne la formation de pores membranaires. Il y a génération d'une perméabilité cellulaire avec fuite de protéines et de potassium, entraînant *in fine* la mort de la leishmanie (Figure 21).

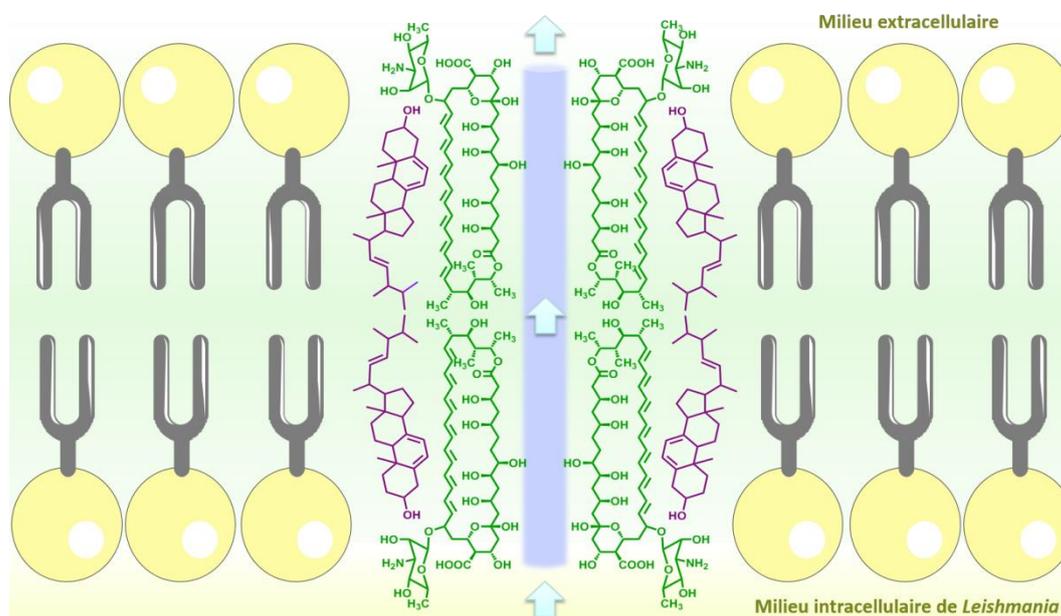


Figure 21 : Représentation schématique possible de l'interaction entre l'amphotéricine B (vert) et l'ergostérol (mauve) de la membrane parasitaire (jaune/vert), conduisant à la formation de pores (bleu).

Les principaux facteurs limitant l'utilisation de l'amphotéricine B sont la nécessité d'une administration par voie intraveineuse lente, la survenue très fréquente de réactions générales à l'injection (comprenant fièvre, frissons, et syndrome pseudo-grippal), et parfois des toxicités sévères telles qu'une myocardite ou une insuffisance rénale aiguë grave¹³⁷ pouvant être fatale : la conception et l'utilisation de formes galéniques particulières d'amphotéricine B, à savoir des complexes lipidiques (Abelcet®), des dispersions colloïdales (Amphocil® en Espagne et au Brésil, Amphotec® aux USA) et surtout une forme liposomale (AmBisome®) ont permis de diminuer significativement la néphrotoxicité de ce principe actif, sans pour autant s'en affranchir

¹³⁷ G. Deray, *J. Antimicrob. Chemother.* **2002**, 49 (Suppl 1), 37-41.

totalemment.¹³⁸ La nécessité de respecter la chaîne du froid dans l'acheminement et le stockage de l'AmBisome® a compliqué son utilisation, mais des études de stabilité ont étendu sa température limite de conservation à 25 °C.¹³⁹ Le coût élevé de cette formulation liposomale de l'amphotéricine B est lui aussi un frein majeur à son accessibilité, notamment dans les pays en voie de développement ; malgré cela de nouvelles adaptations galéniques d'amphotéricine B sont actuellement à l'étude.¹⁴⁰

1.1.2.3. Miltéfosine

Initialement développée comme molécule anticancéreuse, la miltéfosine constitue aujourd'hui le seul traitement par voie orale de la leishmaniose viscérale. Mise en évidence au milieu des années 1980, l'efficacité antileishmanienne de ce dérivé de l'hexadécylphosphocholine semble être liée à une altération du métabolisme lipidique du parasite et au déclenchement de son apoptose¹⁴¹ (Figure 22).

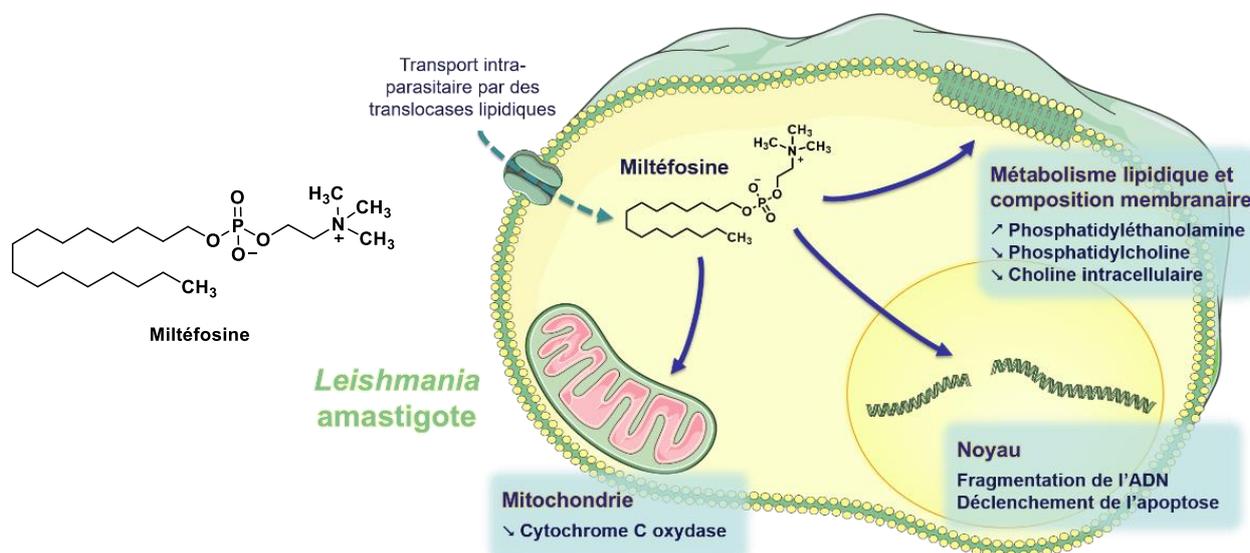


Figure 22 : Structure chimique de la miltéfosine, et représentation schématique de ses mécanismes d'action supposés sur *Leishmania*. D'après Dorlo *et al.*¹⁴¹

A posologie adaptée,¹⁴² le pourcentage de patients répondant au traitement par miltéfosine demeure notable, malgré une augmentation non négligeable des cas d'échec thérapeutique.¹⁴³ Les principaux effets indésirables de cette molécule sont des troubles digestifs parfois importants ainsi que des propriétés tératogènes et fœtotoxiques qui contre-indiquent son utilisation chez la femme enceinte et en âge de procréer.¹⁴⁴

¹³⁸ R. J. Hamill, *Drugs*, **2013**, *73*, 919-934.

¹³⁹ M. Balasegaram, K. Ritmeijer, M. A. Lima, *et al*, *Expert Opin. Emerg. Drugs*, **2012**, *17*, 493-510.

¹⁴⁰ [a] D. E. Ickowicz, S. Farber, E. Sionov, *et al*, *Biomacromolecules*, **2014**, *15*, 2079-2089. [b] T. G. Ribeiro, M. A. Chavez-Fumagalli, D. G. Valadares, *et al*, *Int. J. Nanomed.* **2014**, *9*, 877-890.

¹⁴¹ T. P. Dorlo, M. Balasegaram, J. H. Beijnen, *et al*, *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 2576-2597.

¹⁴² T. P. Dorlo, A. D. Huitema, J. H. Beijnen, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemoter.* **2012**, *56*, 3864-3872.

¹⁴³ S. Sundar, A. Singh, M. Rai, *et al*, *Clin. Infect. Dis.* **2012**, *55*, 543-550.

¹⁴⁴ [a] B. Zulfiqar, T. B. Shelper, V. M. Avery, *Drug Discov. Today*, **2017**, *22*, 1516-1531. [b] T. P. Dorlo, M. Balasegaram, M. A. Lima, *et al*, *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 1996-2004.

1.1.2.4. Pentamidine

Parfois utilisée dans des cas de LV résistante aux antimonisés, la pentamidine est une diamidine aromatique (**Figure 23**) agissant par interférence avec le métabolisme nucléaire (en s'intercalant dans la double-hélice d'ADN) et mitochondrial du parasite.

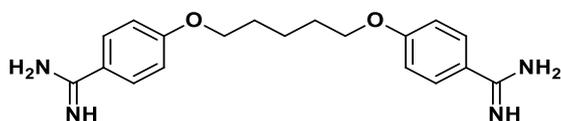


Figure 23 : Structure chimique de la pentamidine.

Son efficacité a néanmoins été présentée comme inférieure à l'amphotéricine B liposomale, et cette molécule peut provoquer des effets indésirables graves, notamment cardiaques¹⁴⁵ : à ce jour, le recours à la pentamidine est donc très peu fréquent, du fait de ses toxicités cardiaques et rénales marquées, son fort potentiel allergisant, et son risque important de rhabdomyolyse.

1.1.2.5. Paromomycine

Découverte au milieu du XX^{ème} siècle à partir de *Streptomyces krestomuceticus*, la paromomycine est un antibiotique aminoglycoside à 2-désoxystreptamine (**Figure 24**) utilisé par voie cutanée dans la LC et en intramusculaire pour traiter la LV. Elle agit en inhibant la synthèse protéique du parasite par interaction avec ses sous-unités ribosomiques.¹⁴⁶

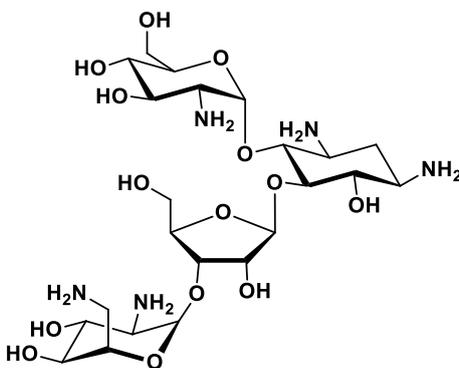


Figure 24 : Structure chimique de la paromomycine.

Utilisée en monothérapie pour la prise en charge des LV à *L. donovani* en Inde, la paromomycine est préférentiellement employée en association en Afrique de l'Est.¹⁴⁷ De par son faible coût et son efficacité, la paromomycine pourrait être envisagée comme alternative à l'amphotéricine B. Néanmoins, malgré des

¹⁴⁵ J. S. Cordes, Z. Sun, D. B. Lloyd, et al, *Brit. J. Pharmacol.* **2005**, *145*, 15–23.

¹⁴⁶ M. M. Fernandez, E. L. Malchiodi, I. D. Algranati, et al, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 86–93.

¹⁴⁷ R. N. Davidson, M. den Boer, K. Ritmeijer, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2009**, *103*, 653–660.

posologies augmentées,¹⁴⁸ des résistances par imperméabilité cellulaire à la paromomycine ont récemment émergé.¹⁴⁹ Son profil de tolérance est proche de celui des autres aminosides utilisés en thérapeutique, à savoir essentiellement une toxicité rénale et cochléaire.

1.1.3. Résistances aux thérapeutiques actuelles

Un nombre croissant de données expérimentales et cliniques font état, depuis le début des années 1980,¹⁵⁰ de l'apparition de souches de *Leishmania* résistantes aux différentes classes thérapeutiques disponibles. Cette perte de sensibilité des parasites tend à se généraliser, notamment dans certaines régions de l'Inde où cette problématique concerne plus de la moitié des cas traités par dérivés antimoniés¹⁵¹ : les mécanismes de résistance aux antimoniés semblent multiples et pourraient impliquer une diminution des concentrations intracellulaires en antimoine par efflux et une diminution de la conversion de Sb^V en Sb^{III} actif. A l'identique, l'apparition de résistances à la pentamidine en Inde a été mise en évidence dès 1980¹⁵² et a largement participé à l'abandon de cette molécule comme antileishmanien, même en seconde intention.

Des cas de résistance à la miltéfosine ont également été répertoriés récemment : en Inde et surtout au Népal, des taux de rechute entre 10 et 20 % respectivement à 6 et 12 mois ont été mesurés du fait de la sensibilité diminuée de certaines souches. Cette efficacité amoindrie pourrait être due à une diminution de l'absorption du principe actif par le parasite,¹⁵³ une augmentation de l'efflux, ou des modifications de la perméabilité membranaire. La longue demi-vie de la miltéfosine (150 h) est probablement à l'origine d'une exposition prolongée à des concentrations sub-thérapeutiques qui favoriserait cette sélection.

Les résistances ont été considérées comme faibles pour l'amphotéricine B, en partie du fait de leur relative rareté parmi les germes fongiques, malgré 70 ans d'utilisation¹⁵⁴ et bien que certaines occurrences aient pu être décrites.¹⁵⁵ Les premiers cas d'échec de traitement de la leishmaniose par l'amphotéricine B sont néanmoins déjà apparus en Inde.¹⁵⁶ En France, l'émergence de résistances à cette molécule lors de co-infections VIH-*Leishmania* ont été rapportées,¹⁵⁷ de même que l'absence de réponse à l'amphotéricine B chez un patient immunodéprimé en Suisse.¹⁵⁸ Il semblerait donc qu'une attention sérieuse doive être accordée au risque d'apparition de leishmanies résistantes à l'amphotéricine B.

¹⁴⁸ A. M. Musa, B. Younis, A. Fadlalla, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e855.

¹⁴⁹ A. Jhingran, B. Chawla, S. Saxena, *et al*, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2009**, *164*, 111-117.

¹⁵⁰ J. D. Berman, J. D. Chulay, L. D. Hendricks, C. N. Oster, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1982**, *31*, 459-465.

¹⁵¹ S. Sundar, D. K. More, M. K. Singh, *et al*, *Clin. Infect. Dis.* **2000**, *31*, 1104-1107.

¹⁵² [a] T. K. Jha, *T. Roy. Soc. Trop. Med. H.* **1983**, *77*, 167-170. [b] S. N. Jha, N. K. Singh, T. K. Jah, *J. Assoc. Physician I.* **1991**, *39*, 314-316.

¹⁵³ D. K. Deep, R. Singh, V. Bhandari, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2017**, *6*, e005641.

¹⁵⁴ H. A. Gallis, R. H. Drew, W. W. Pickard, *Rev. Infect. Dis.* **1990**, *12*, 308-329.

¹⁵⁵ [a] L. Y. Young, C. M. Hull, J. Heitman, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 2717-2724. [b] A. Forastiero, A. C. Mesa-Arango, A. Alastruey-Izquierdo, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 4769-4781. [c] G. Pereira, D. de Angelis, R. Brasil, *et al*, *Mycopathologia*, **2013**, *175*, 107-114. [d] J. Premkumar, P. Ramani, T. Chandrasekar, *et al*, *J. Nat. Sci. Biol. Med.* **2014**, *5*, 148-154.

¹⁵⁶ [a] P. Srivastava, V. K. Prajapati, M. Rai, S. Sundar, *J. Clin. Microbiol.* **2011**, *49*, 3088-3091. [b] B. Purkait, A. Kumar, N. Nandi, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 1031-1041.

¹⁵⁷ G. Morizot, R. Jouffroy, A. Faye, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2016**, *10*, e0004304.

¹⁵⁸ A. Eichenberger, A. E. Buechi, A. Neumayr, *et al*, *BMC Infect. Dis.* **2017**, *17*, 81.

Ainsi, ces phénomènes de résistance complexifient d'autant plus la prise en charge des patients atteints de leishmanioses et appellent au développement et à la mise à disposition de nouveaux médicaments antileishmaniens possédant un bon indice de sélectivité, actifs par voie orale, et permettant une durée de traitement courte à un coût abordable.

Le **Tableau 4** résume les traitements antileishmaniens actuellement commercialisés.

| DCI | Voie d'administration | Mécanisme d'action | Posologie | Effets indésirables principaux | Résistances | Coût pour un traitement complet ¹⁵⁹ |
|----------------------------|-----------------------|--|--|---|---|--|
| Antimoniote de méglumine | IV ou IM | Mal connu ; réduction du Sb ^V en Sb ^{III} par le parasite, altération des voies métaboliques parasitaires. | 20 mg/kg/j, IM 28 jours dans la LV | Dyspnée, rash, vertiges, céphalées, œdèmes, douleurs abdominales, augmentation des enzymes hépatiques, pancréatite. | > 60 % en Inde | 59,3 \$ US (LV) |
| Stibogluconate de sodium | | | 20 mg/kg/j, IV lente 28 jours dans la LV | Anaphylaxie, céphalées, vertiges, asthénie, douleurs musculaires et articulaires, nausées, vomissements, diarrhée, pancréatite, thrombose, veinotoxicité. | | 55,8 \$ US (LV) |
| Miltéfosine | VO | Induction de processus de mort cellulaire programmée par action au niveau du noyau, des mitochondries et du métabolisme lipidique. | 100 mg/jour, 28 jours | Nausées, vomissements, douleurs abdominales, hépatotoxicité et néphrotoxicité légères, tératogénicité. | > 20 % au Népal | 65 à 150 \$ US |
| Amphotéricine B liposomale | IV lente | Fixation à l'ergostérol de la membrane parasitaire et formation de pores, entraînant la mort du parasite. | 3 à 5 mg/kg/jour, 3 à 5 jours | Nausées, vomissements, rash, dyspnée, céphalées, vertiges, fièvre, frissons, tachycardie, hypokaliémie, néphrotoxicité. | Cas sporadiques décrits, inductibles en laboratoire | 252 \$ US |
| Paromomycine | IM | Aminoside à large spectre ; Inhibition de la synthèse protéique par fixation aux ARN ribosomiaux | 15 à 20 mg/kg/jour, 21 à 28 jours | Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs intestinales, élévation des enzymes hépatiques, ototoxicité, néphrotoxicité. | Cas sporadiques décrits, inductibles en laboratoire | 15 \$ US |
| Pentamidine | IV, IM | Interférence dans la synthèse de l'ADN de <i>Leishmania</i> , action sur le kinétoplaste, et sur la membrane mitochondriale. | 4 mg/kg/jour, 1 jour sur 2, pour 15 à 20 doses | Syncope, vertiges, rash, allergies sévères, cytopénies, troubles du bilan biologique, cardiotoxicité, néphrotoxicité, rhabdomyolyse. | Nombreuses ; traitement abandonné dans la LV | Gratuit (programmes de dons) |

Tableau 4 : Traitements utilisés dans la leishmaniose viscérale en 2018.

¹⁵⁹ Organisation Mondiale de la Santé, WHO Expert Committee on control of Leishmaniasis (Geneva); Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, « Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Genève, 22-26 Mars 2010 », OMS, Genève, 2010.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44412/1/WHO_TRS_949_eng.pdf

1.2. Stratégies de lutte contre les trypanosomiasés

Tout comme pour la leishmaniose, aucun vaccin ni prophylaxie primaire n'existent pour la THA : la maladie est uniquement contrôlée grâce à la détection précoce des cas, leur traitement, et en moindre mesure à la lutte antivectorielle. Pour *T. b. gambiense*, la stratégie de contrôle la plus efficace s'avère être le diagnostic et la prise en charge thérapeutique précoce,¹⁶⁰ qui réduit le réservoir humain et limite ainsi la transmission du parasite. Cette stratégie est néanmoins laborieuse et devient de moins en moins adaptée aux zones de basse prévalence de la maladie¹⁶¹ : une approche de surveillance passive intégrée et une focalisation sur les patients spontanés (se présentant d'eux-mêmes dans une structure de soin) est actuellement privilégiée¹²⁴ (pouvant par ailleurs déclencher des démarches rétroactives de dépistage dans l'environnement des cas avérés). Pour *T. b. rhodesiense*, le contrôle du réservoir que forment les animaux domestiques est essentiel : une couverture anti-infectieuse massive des troupeaux, l'utilisation de pièges à glossines imprégnés, ou l'application d'insecticides sur le bétail sont employés pour limiter les épidémies.¹⁶²

La lutte contre la maladie de Chagas est, quant à elle, essentiellement basée sur le dépistage des patients à risque (surtout lors de transfusion ou de transplantation d'organe)¹⁶³ et le traitement médicamenteux des cas avérés, y compris dans les pays non endémiques.¹⁶⁴ En l'absence de vaccin, le contrôle vectoriel prend lui aussi une place importante dans la prévention de la pathologie en Amérique latine, néanmoins l'étendue du réservoir animal de *T. cruzi* ne permet pas d'envisager l'éradication du parasite¹⁶⁵ : les objectifs fixés sont donc à terme d'éliminer la transmission de la maladie à l'homme, et d'assurer une prise en charge efficiente et précoce des cas avérés.^{28b}

1.2.1. Molécules trypanocides sur le marché

L'arsenal thérapeutique disponible pour traiter la maladie du sommeil ne compte à ce jour que 5 molécules commercialisées : pentamidine, suramine, mélarsoprol, éflornithine et nifurtimox, chacune ayant été développée il y a plus de 40 ans.¹⁶⁶ Ces traitements sont fournis par les laboratoires fabricants à l'OMS, qui garantit une distribution mondiale sans frais. Le type de molécule utilisé sera fonction d'une part de la sous-espèce de *Trypanosoma* incriminée, et d'autre part du stade de la maladie. Ces molécules nécessiteront une

¹⁶⁰ P. P. Simaro, G. Cecchi, J. R. Franco, *et al*, *Int. J. Health Geogr.* **2014**, *13*, 4.

¹⁶¹ [a] M. S. Kagbadouno, M. Camara, J. Rouamba, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2012**, *6*, e1949. [b] A. Mpanya, D. Hendrickx, M. Vuna, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2012**, *6*, e1467. [c] E. Hasker, P. Lutumba, F. Chappuis, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2012**, *6*, e1950.

¹²⁴ J. R. Franco, P. P. Simarro, A. Diarra A, *et al*, *Parasitology*, **2014**, *141*, 748-760.

¹⁶² [a] J. Fyfe, K. Picozzi, C. Waiswa, *et al*, *Acta Trop.* **2017**, *165*, 216-229. [b] L. Hamill, K. Picozzi, J. Fyfe, *et al*, *Infect. Dis. Poverty*, **2017**, *6*, 16. [c] M. J. Vreysen, M. T. Seck, B. Sall, J. Bouyer, *J. Invertebr. Pathol.* **2013**, *112* (Suppl 1), S15-25.

¹⁶³ A. Sáez-Alquezarn P. Albajar-Viñas, A. Valpassos Guimarães, J. Abol Corrêa, *EJIFCC*, **2015**, *26*, 278-285.

¹⁶⁴ M. Navarro, B. Monge-Maíllo, M. D. Flores-Chavez, R. López-Vélez, *Lancet*, **2017**, *390*, 724-726.

¹⁶⁵ [a] J. R. Coura, *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.* **2013**, *108*, 962-967. [b] S. Sosa-Estani, E. L. Segura, *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.* **2015**, *110*, 289-298.

²⁸ [b] A. Moncayo, A. C. Sylveira, « Current epidemiological trends of Chagas disease in Latin America and future challenges: epidemiology, surveillance, and health policies », dans *American Trypanosomiasis Chagas Disease: One Hundred Years of Research*, J. Telleria, M. Tibayrenc, Elsevier, **2017**.

¹⁶⁶ D. Steverding, *Parasit. Vectors*, **2010**, *3*, 15.

administration par voie parentérale (à l'exception du nifurtimox) ; elles pourront présenter des effets toxiques potentiellement graves, et parfois une absence d'efficacité.

Le traitement médicamenteux de la maladie de Chagas est actuellement basé sur deux molécules : le benznidazole et le nifurtimox. L'une et l'autre alternative permet d'atteindre un taux guérison compris entre 50 et 80 % en phase aiguë de la maladie et doit être instaurée au plus tôt, y compris en cas de pathologie congénitale, de réactivation, ou chez les patients chroniques sans cardiopathie avancée.¹⁶⁷

1.2.1.1. Pentamidine

La pentamidine est utilisée depuis plus de 60 ans dans le traitement de la phase lymphaticosanguine de la THA à *T. b. gambiense*. Ce parasite, au contraire des leishmanies responsables de LV, a conservé sa sensibilité à la pentamidine depuis lors. Molécule de première ligne dans cette indication, le mécanisme antitrypanosomal de la pentamidine reste mal connu mais pourrait passer par une fixation à l'ADN, l'induction d'un dysfonctionnement mitochondrial, et/ou la fixation à diverses enzymes.¹⁶⁸ L'iséthionate de pentamidine est le plus souvent administré par voie intramusculaire, à raison d'une injection par jour durant 7 jours. Son profil de tolérance sera identique à celui rencontré lors de son utilisation comme traitement antileishmanien (cf. pages 38 et 41). La pentamidine peut également être envisagée comme traitement alternatif de la phase précoce de la THA à *T. b. rhodesiense*.

1.2.1.2. Suramine

Bien qu'efficace dans la prise en charge de la première phase des deux formes de maladie du sommeil, la suramine sera plus particulièrement utilisée dans la forme d'Afrique de l'Est. Cette molécule volumineuse, polysulfonylée (**Figure 25**), est utilisée dans la prise en charge de la THA depuis 1922.¹⁶⁶ Son mécanisme d'action demeure non élucidé, mais pourrait être lié à une inhibition de la glycolyse, du métabolisme des folates,¹⁶⁹ et/ou de l'utilisation des nucléotides par le parasite.¹⁷⁰

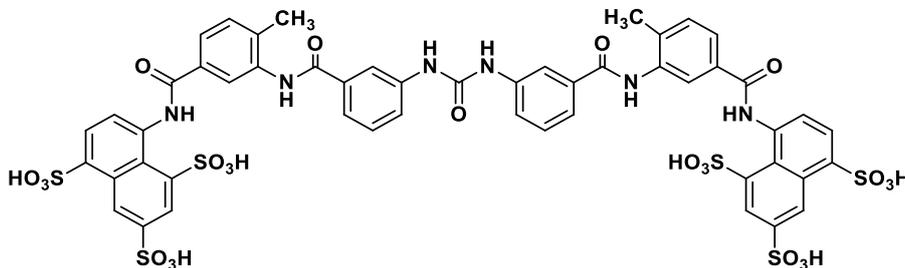


Figure 25 : Structure chimique de la suramine.

¹⁶⁷ P. A. Sales Junior, I. Molina, S. M. Fonseca Murta, et al, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2017**, 97, 1289-1303.

¹⁶⁶ D. Steverding, *Parasit. Vectors*, **2010**, 3, 15.

¹⁶⁸ S. R. Wilkinson, J. M. Kelly, *Expert Rev. Mol. Med.* **2009**, 11, e31.

¹⁶⁹ P. Babokhov, A. O. Sanyaolu, W. A. Oyibo, et al, *Pathog. Glob. Health*, **2013**, 107, 242-252.

¹⁷⁰ [a] N. K. Avliyakov, J. Lukes, A. V. Kajava, et al, *Eur. J. Biochem.* **2000**, 267, 1723-1731. [b] M. Brigotti, R. R. Alfieri, P. G. Petronini, D. Carnicelli, *Biochimie*, **2006**, 88, 497-503.

La suramine est administrée par voie intraveineuse lente, suivant des protocoles thérapeutiques souvent complexes et prolongés (1 mois). L'injection d'une dose test est recommandée avant traitement du fait du risque important d'hypersensibilité immédiate. D'autres effets indésirables peuvent survenir, tels qu'une défaillance rénale, des neuropathies périphériques, des rashes cutanés ou une toxicité médullaire.

1.2.1.3. Mélarsoprol

Le mélarsoprol est un dérivé mélaminophényle arsénié utilisé depuis 1949 en traitement de la phase tardive de la THA à *T. b. rhodesiense* et en troisième intention dans la phase 2 de l'infection à *T. b. gambiense*. Ce composé organoarsénié est un promédicament, rapidement converti *in vivo* en son métabolite actif, l'oxyde de mélarsène, hautement toxique mais responsable de l'activité antiparasitaire (**Figure 26**).

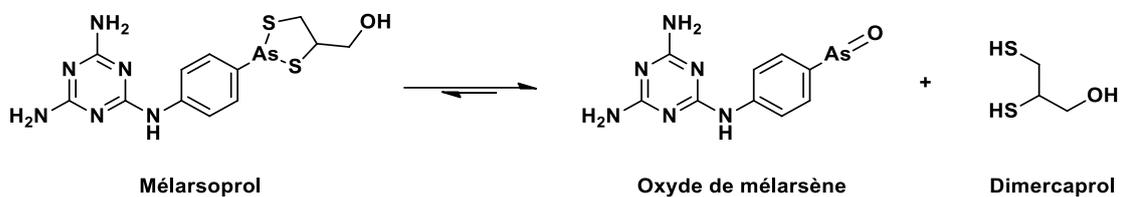


Figure 26 : Structure chimique et réaction d'activation métabolique du mélarsoprol.

Le mécanisme d'action du mélarsoprol n'est pas formellement caractérisé, mais il a été reconnu que la forme active de ce composé peut réagir avec de nombreux sites protéiques,¹⁷¹ parfois enzymatiques, au niveau de groupements thiol.¹⁷² Parmi ces cibles, la trypanothione¹⁷³ est un dithiol antioxydant essentiel aux trypanosomes : la réaction entre cette molécule et l'oxyde de mélarsène forme un adduit probablement toxique appelé MeIT¹⁷⁴ (**Figure 27**), entraînant une accumulation du dérivé arsénié au sein du parasite et une diminution de sa capacité de réponse au stress oxydant.¹⁷⁵

¹⁷¹ [a] A. H. Fairlamb, K. Smith, K. J. Hunter, *Mol. Biochem. Parasitol.* **1992**, *53*, 223-231. [b] S. Hanau, M. Rippha, M. Bertelli, *et al*, *Eur. J. Biochem.* **1996**, *240*, 592-599. [c] H. Denise, M. P. Barrett, *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *61*, 1-5. [d] L. Xiong, Y. Wang, *J. Prot. Res.* **2010**, *9*, 1129-1137.

¹⁷² L. S. Bernardes, C. L. Zani, I. Carvalho, *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*, 2673-2696.

¹⁷³ A. H. Fairlamb, P. Blackburn, P. Ulrich, *et al*, *Science*, **1985**, *227*, 1485-1487.

¹⁷⁴ A. H. Fairlamb, G. B. Henderson, A. Cerami, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1989**, *86*, 2607-2611.

¹⁷⁵ [a] M. L. Cunningham, M. J. Zvelebil, A. H. Fairlamb, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *221*, 285-295. [b] S. Krieger, W. Schwarz, M. R. Ariyanayagam, *et al*, *Mol. Microbiol.* **2000**, *35*, 542-552.

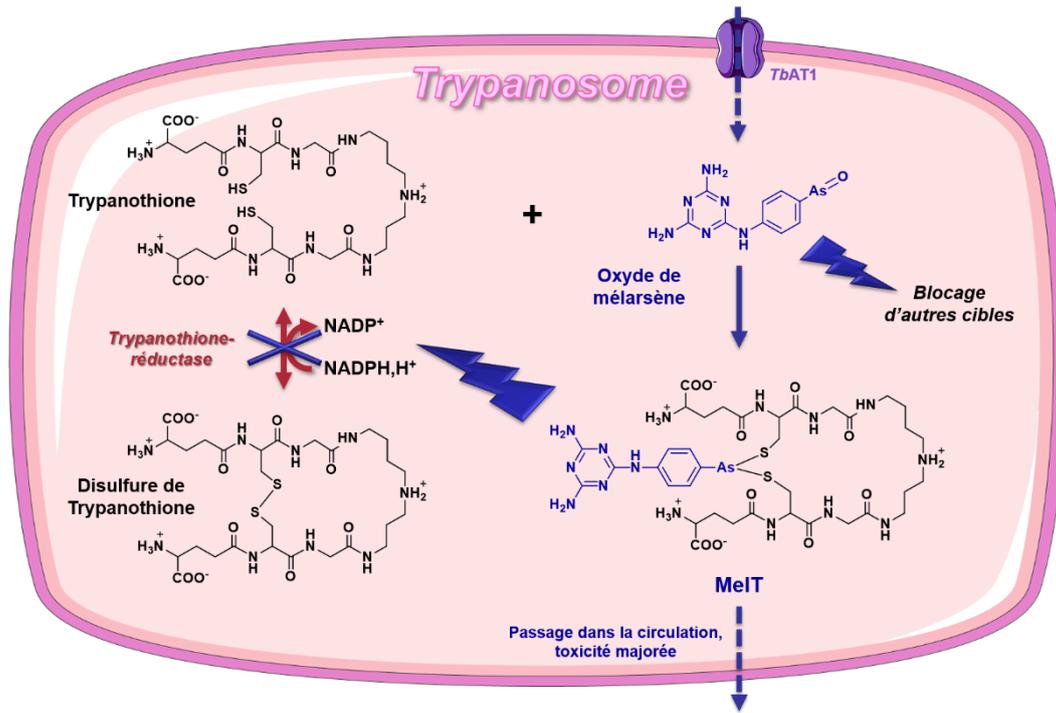


Figure 27 : Aspect mécanistique du méarsoprol impliquant la trypanothione parasitaire. D'après A. H. Fairlamb.¹⁷⁶

Ce médicament est associé à de nombreux effets indésirables, dont une hépatotoxicité, des neuropathies périphériques, des rashes cutanés ou des phlébites aiguës. La complication la plus grave liée au méarsoprol est une encéphalopathie réactionnelle apparaissant chez 5 à 18 % des patients et fatale pour 10 à 70 % d'entre eux.¹⁷⁷

1.2.1.4. Éflornithine

L'éflornithine (D,L- α -gem-difluorométhylornithine, **Figure 28**) est un « substrat suicide » spécifique et irréversible de l'ornithine décarboxylase (enzyme impliquée dans la voie de synthèse de la trypanothione). Initialement développée dans les années 1970 en tant que molécule anticancéreuse, l'éflornithine a été approuvée en 1990 dans le traitement de la phase tardive de la THA à *T. b. gambiense* ; une bithérapie avec le nifurtimox sera préférée en première intention.

¹⁷⁶ A. H. Fairlamb, *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 488-494.

¹⁷⁷ F. Chappuis, N. Udayraj, K. Stietenroth, et al, *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41*, 748-751. [b] C. Schmid, M. Richer, C. M. Bilenge, et al, *J. Infect. Dis.* **2005**, *191*, 1922-1931. [c] I. Kuepfer, C. Schmid, M. Allan, et al, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2012**, *6*, e1695.

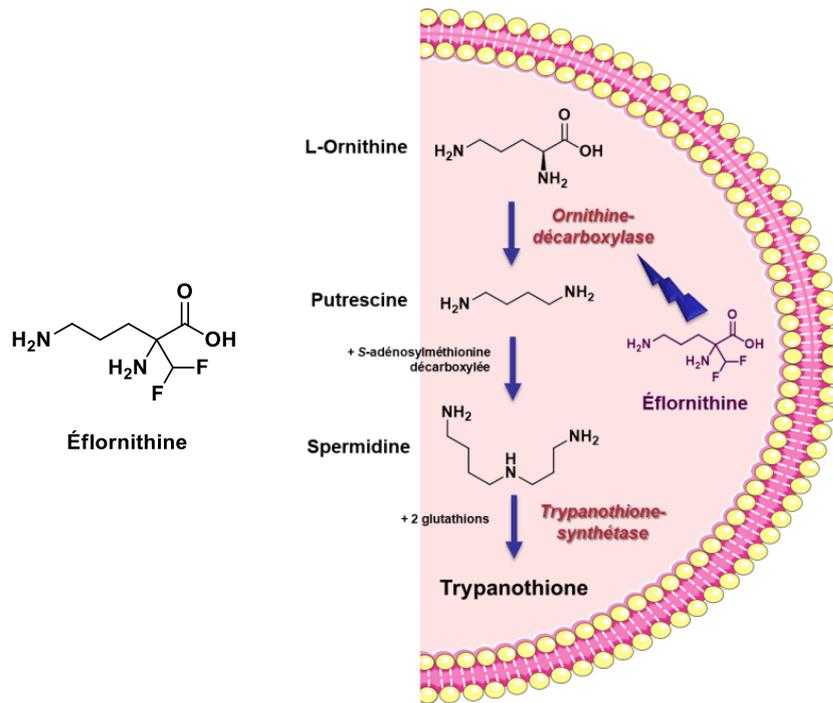


Figure 28 : Structure chimique et mécanisme antiparasitaire de l'éflornithine.

Le turn-over rapide de l'ornithine-décarboxylase de *T. b. rhodesiense* est une des raisons expliquant le manque d'efficacité de l'éflornithine pour cette sous-espèce.¹⁷⁸ L'inconvénient majeur de cette thérapeutique est son coût élevé¹⁷⁹ et la nécessité d'administrer des doses importantes par voie parentérale (au total 56 injections sur 14 jours).¹⁸⁰ En effet, l'éflornithine présente une puissance d'action inférieure à celle des autres traitements sur les formes circulantes de *T. brucei*.

1.2.1.5. Nifurtimox

Le nifurtimox est un 5-nitrofurane (**Figure 29**) initialement développé en tant que traitement de la maladie de Chagas à la fin des années 1960. A l'époque utilisée en monothérapie comme traitement compassionnel des patients atteints de THA à *T. b. gambiense* n'ayant pas répondu au méléarsoprol, cette molécule est désormais employée exclusivement en traitement combiné avec l'éflornithine (TCNE) en première intention dans la prise en charge de la phase tardive de la forme de l'Ouest de la THA. Cette association à effet synergique permet notamment de diminuer les doses d'éflornithine, réduisant le coût et la toxicité du traitement.

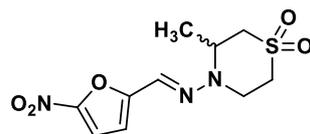


Figure 29 : Structure chimique du nifurtimox.

¹⁷⁸ M. Iten, H. Mett, A. Evans, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1922-1925.

¹⁷⁹ P. P. Simarro, J. Franco, A. Diarra, *et al*, *Parasitology*, **2012**, *139*, 842-846.

¹⁸⁰ D. Malvy, F. Chappuis, *Clin. Microbiol. Infec.* **2011**, *17*, 986-995.

En comparaison avec les monothérapies par mélarsoprol ou éflornithine, le TCNE offre de meilleurs taux de guérison, un taux de mortalité plus faible, une simplification du protocole thérapeutique et possiblement une moindre sélection de mutants résistants.¹⁸¹ Son administration par voie orale confère au nifurtimox une certaine facilité d'utilisation, néanmoins il pourra parfois provoquer des effets indésirables sévères.¹⁸² Du fait de son potentiel tératogène et génotoxique, cette molécule ne devrait pas être utilisée chez la femme enceinte.¹⁸³ Dans la maladie de Chagas, le nifurtimox est utilisé en monothérapie, administré en 3 à 4 doses journalières durant 60 à 90 jours et présentera le même profil de tolérance que dans le traitement de la THA, à savoir anorexie, perte de poids, troubles neurologiques, manifestations digestives, et parfois rash cutané.¹⁸⁴

1.2.1.6. Benznidazole

Développé il y a presque 50 ans,¹⁸⁵ le benznidazole est non seulement une molécule de choix pour le traitement de la maladie de Chagas (dont l'unique alternative est le nifurtimox),¹⁸⁶ mais également le seul médicament commercialisé dans cette indication en Amérique latine. Ce 2-nitroimidazole antiprotozoaire à motif benzylamine (**Figure 30**) semble présenter un profil de tolérance,¹⁸⁷ une pénétration tissulaire et possiblement une efficacité supérieure au nifurtimox dans l'infection à *T. cruzi*. Son efficacité est la plus importante au cours du stade précoce de la maladie : une séroconversion peut être espérée pour la totalité des patients atteints de maladie de Chagas congénitale traités dans la première année de vie,¹⁸⁸ et pour 76 % des malades en phase aiguë.¹⁸⁹ Au stade chronique, les taux de guérison sont moindres : 60 à 93 % chez les enfants jusqu'à 13 ans¹⁹⁰ et 2 à 40 % chez les adultes au stade avancé.¹⁹¹

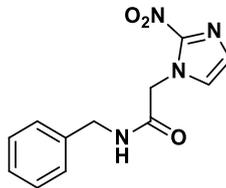


Figure 30 : Structure chimique du benznidazole.

¹⁸¹ [a] G. Priotto, S. Kasparian, W. Mutombo, *et al*, *Lancet*, **2009**, 374, 56-64. [b] J. R. Franco, P. P. Simaro, A. Diaz, *et al*, *Res. Rep. Trop. Med.* **2012**, 3, 93-101. [c] V. Lutje, J. Seixas, A. Kennedy, *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, CD006201. [d] E. Alriol, D. Schruppf, H. J. Amici, *et al*, *Clin. Infect. Dis.* **2013**, 56, 195-203.

¹⁸² L. Gaspar, C. B. L. H. Freitas-Junior, *et al*, *Curr. Med. Chem.* **2015**, 22, 4293-4312.

¹⁸³ A. Buschini, L. Ferrarini, S. Franzoni, *et al*, *J. Parasitol. Res.* **2009**, ID 463575.

¹⁸⁴ C. J. Forsyth, S. Hernandez, W. Olmedo, *et al*, *Clin. Infect. Dis.* **2016**, 63, 1056-1062.

¹⁸⁵ R. van Richle, *Prog. Med.* **1973**, 101, 282.

¹⁸⁶ [a] Organisation Mondiale de la Santé. Control of Chagas disease: second report of the WHO expert Committee. WHO technical report series, 905, Genève, **2002**. [b] C. Bern, S. P. Montgomery, B. L. Herwaldt, *et al*, *J. Am. Med. Assoc.* **2007**, 298, 2171-2181.

¹⁸⁷ [a] Y. Jackson, E. Alriol, L. Getaz, *et al*, *Clin. Infect. Dis.* **2010**, 51, e69-e75. [b] R. Viotti, C. Vigliano, B. Lococo, *et al*, *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2009**, 7, 157-163.

¹⁸⁸ [a] G. Russomando, M. M. de Tomassone, I. de Guillen, *et al*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1998**, 59, 487-491. [b] A. G. Schijman, J. Altcheh, J. M. Burgos, *et al*, *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, 52, 441-449.

¹⁸⁹ J. R. Cancado, *Mem. Inst. Oswaldo. Cruz.* **1999**, 94, 331-335.

¹⁹⁰ [a] A. L. de Andrade, F. Zicker, R. M. de Oliveira, *et al*, *Lancet*, **1996**, 348, 1407-1413. [b] S. Sosa-Estani, E. L. Segura, A. M. Ruiz, *et al*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1998**, 59, 526-529. [c] O. Yun, M. A. Lima, T. Ellman, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2009**, 3, e488.

¹⁹¹ [a] R. Viotti, C. Vigliano, B. Lococo, *et al*, *Ann. Intern. Med.* **2006**, 144, 724-734. [b] D. L. Fabbro, M. L. Steiger, E. D. Arias, *et al*, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2007**, 40, 1-10.

Les inconvénients majeurs du benznidazole sont son manque d'efficacité dans la phase chronique de la maladie, un protocole thérapeutique contraignant (généralement 3 à 5 comprimés par jour durant 60 jours), et une survenue importante d'effets indésirables : ces derniers, essentiellement dermatologiques (éruptions cutanées, urticaire) et digestifs, concerneront environ 30 % des patients. Un déficit neurologique sensitif et des cytopénies sanguines peuvent également survenir. Ces toxicités, bien que réversibles et rarement sévères, pourront nécessiter l'arrêt du traitement dans 9 à 29 % des cas¹⁹² au profit du nifurtimox.¹⁹³ Ce changement de thérapeutique ne permet néanmoins pas de s'affranchir des effets mutagènes et génotoxiques que présentent l'une et l'autre de ces molécules.¹⁸³

1.2.2. Résistances aux traitements actuels

En comparaison avec les trypanosomes exclusivement pathogènes pour le bétail, pour lesquels les résistances aux traitements sont très répandues, la situation est moins critique concernant le traitement des cas humains de trypanosomiase africaine. La suramine, par exemple, reste efficace dans le stade 1 de l'infection à *T. b. gambiense* malgré son utilisation depuis des dizaines d'années.¹⁹⁴ Au même titre, les échecs thérapeutiques par pentamidine sont rares, associés pour la plupart à des patients en début de phase 2. Des cas de rechute sous éflornithine en monothérapie ont été décrits,¹⁹⁵ mais le recours au TCNE permet à la fois d'augmenter les chances de succès du traitement et de limiter l'émergence de résistances. Aucune résistance au nifurtimox n'a pour l'instant été décrite chez les trypanosomes africains (seulement pour *T. cruzi*)¹⁹⁶ bien que le risque d'une perte d'efficacité du TCNE par prolifération de souches résistantes à l'éflornithine ne soit pas à écarter. La molécule associée au plus grand nombre d'échecs thérapeutiques et de rechutes est le mélarsoprol,¹⁹⁷ pour lequel le mécanisme de résistance principal serait une altération de son incorporation par le parasite.¹⁹⁸

En conclusion, bien qu'encore peu ressenti sur le plan clinique pour la plupart des molécules utilisées à ce jour, le risque de dissémination de souches de trypanosomes résistants doit être pris en compte. Cette perte de sensibilité étant très souvent liée à un défaut d'absorption parasitaire du médicament, ce paramètre doit être rapidement exploré lors du développement de nouvelles molécules antitrypanosomiales.

Le **Tableau 5** résume les alternatives thérapeutiques disponibles à ce jour dans la prise en charge des trypanosomiasés.

¹⁹² [a] M. J. Pinazo, J. Muñoz, E. Posada, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 4896-4899. [b] I. Molina, F. Salvador, A. Sanchez-Montalva, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 6125-6131. [c] C. A. Morillo, J. A. Marin-Neto, A. Avezum, *et al*, *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 1295-1306.

¹⁹³ J. A. Pérez-Molina, J. Soro-Dorado, F. F. Norman, *et al*, *Acta Trop.* **2013**, *127*, 101-104.

¹⁸³ A. Buschini, L. Ferrarini, S. Franzoni, *et al*, *J. Parasitol. Res.* **2009**, ID 463575.

¹⁹⁴ N. Wiedemar, F. E. Graf, M. Zwyrer, *et al*, *Mol. Microbiol.* **2018**, *107*, 57-67.

¹⁹⁵ [a] J. Pepin, N. Khonde, F. Maiso, *et al*, *Bull. World Health Organ.* **2000**, *78*, 1284-1295. [b] M. Balasegaram, S. Harris, F. Checchi, *et al*, *Bull. World Health Organ.* **2006**, *84*, 783-791.

¹⁹⁶ [a] L. S. Filardi, Z. Brener, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1987**, *81*, 755-759. [b] S. M. Murta, R. T. Gazzinelli, Z. Brener, A. J. Romanha, *Mol. Biochem. Parasitol.* **1998**, *93*, 203-214.

¹⁹⁷ [a] J. Pepin, F. Milford, A. Khonde, *et al*, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1994**, *88*, 447-452. [b] A. Stanghellini, T. Josenando, *Trop. Med. Int. Health*, **2001**, *6*, 330-334. [c] J. Robays, G. Nyamowala, C. Sese, *et al*, *Emerg. Infect. Dis.* **2008**, *14*, 966-967. [d] D. Mumba

Ngoyi, V. Lejon, P. Pyana, *et al*, *J. Infect. Dis.* **2010**, *201*, 453-463.

¹⁹⁸ [a] E. Matovu, F. Geiser, V. Schneider, *et al*, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2001**, *117*, 73-81. [b] A. J. Kazibwe, B. Nerima, H. P. de Koning, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2009**, *3*, e523. [c] J. C. Munday, A. A. Eze, N. Baker, *et al*, *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**, *69*, 651-663.

| DCI | Voie d'administration | Stade de la maladie | Mécanisme d'action | Posologie | Effets indésirables principaux | Résistances | Coût pour un traitement complet ¹⁹⁹ |
|--|-----------------------|---------------------|--|---|---|--|--|
| Infection à <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> | | | | | | | |
| Pentamidine | IM ou IV | 1 ^{er} | Mal connu ; possibles altérations de l'ADN, du métabolisme mitochondrial, et inhibition de certaines enzymes. | 4 mg/kg/jour, 7 à 10 jours | Hypoglycémie, néphrotoxicité, leucopénie, élévation des enzymes hépatiques, œdèmes, douleurs abdominales. | Inductibles en laboratoire | 25,61 \$ US |
| Éflornithine | IV | 2 nd | Inhibition compétitive irréversible de l'ornithine-décarboxylase trypanosomiale → Blocage de la synthèse des polyamines. | 100 mg/kg, 4 fois/jour, 14 jours | Myélotoxicité, troubles gastro-intestinaux, possibles convulsions. | Rares (si monothérapie) | 692 \$ US |
| Nifurtimox | VO | 2 nd | Réduction du groupement nitro → Formation d'espèces radicalaires et de métabolites toxiques. ²⁰⁰ | 15 mg/kg/jour, en 3 prises, 14 jours (bithérapie avec éflornithine) | Troubles digestifs, céphalées, arthralgies, myalgies, tératogénicité, mutagénicité. | Inductibles en laboratoire | 359,7 \$ US (nifurtimox + éflornithine) |
| Infection à <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> | | | | | | | |
| Suramine | IV lente | 1 ^{er} | Mal connu ; possible inhibition de voies métaboliques parasitaires des glucides, lipides et/ou purines. | 20 mg/kg/semaine, 5 semaines | Réactions d'anaphylaxie, rash, neuropathies, néphrotoxicité, myélotoxicité, anomalies du bilan glucidique et hépatique. | Inductibles en laboratoire | 33 \$ US |
| Mélarsozol | IV | 2 nd | Fixation aux thiols protéiques, dont ceux de la trypanothione → Déplétion, stress oxydant. | 2,2 mg/kg/jour, 10 jours | Prurit, éruptions cutanées, neuropathies périphériques sensitivomotrices, thrombophlébite, encéphalopathie. | Fréquentes, parfois > 50 % d'échec thérapeutique | 40 \$ US |
| Infection à <i>Trypanosoma cruzi</i> | | | | | | | |
| Benznidazole | VO | Aiguë et chronique | Mal connu ; réduction et possible génération de glyoxal + liaisons covalentes avec ADN et protéines. ²⁰¹ | 5 à 7,5 mg/kg/jour, 60 jours | Troubles digestifs, asthénie, myalgies, toxicités cutanée, médullaire et hépatique. | Inductibles en laboratoire, rares en clinique | 85,5 \$ US |
| Nifurtimox | VO | Aiguë et chronique | Cf. supra | 8 à 20 mg/kg/jour, 60 à 90 jours | Cf. supra | Inductibles en laboratoire | 94 \$ US |

Tableau 5 : Traitements utilisés dans les trypanosomiasés en 2018.

¹⁹⁹ J. Keating, J. O. Yukich, C. S. Sutherland, *et al*, *Acta Trop.* **2015**, *150*, 4-13.

²⁰⁰ H. Cerecetto, M. González, *Future Microbiol.* **2011**, *6*, 847-850.

²⁰¹ A. Trochine, D. J. Creek, P. Faral-Tello, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2014**, *8*, e2844.

2. Drug discovery à visée anti-kinétoplastidés

Dans la prise en charge des NTD impliquant des kinétoplastidés, des traitements à la fois efficaces, peu toxiques, administrables par voie orale et abordables pour les pays d'endémie font défaut. La recherche de nouvelles molécules anti-infectieuses ciblant ces parasites présente donc un intérêt mondial de santé publique, compte tenu aussi du risque d'émergence de résistances aux traitements actuels.

2.1. Processus d'innovation thérapeutique

Mener à bien les différentes étapes conduisant à la découverte d'un médicament original (**Figure 31**) est un processus pouvant le plus souvent durer de 10 à 15 ans et qui est associé à un fort taux d'échec : la richesse du pipeline de projets d'innovation thérapeutique est de ce fait primordiale, tout particulièrement concernant les molécules anti-trypanosomatidés (de par le petit nombre d'instituts spécialisés dans ce domaine) : le nombre de candidats médicaments atteignant la phase clinique est donc extrêmement faible.

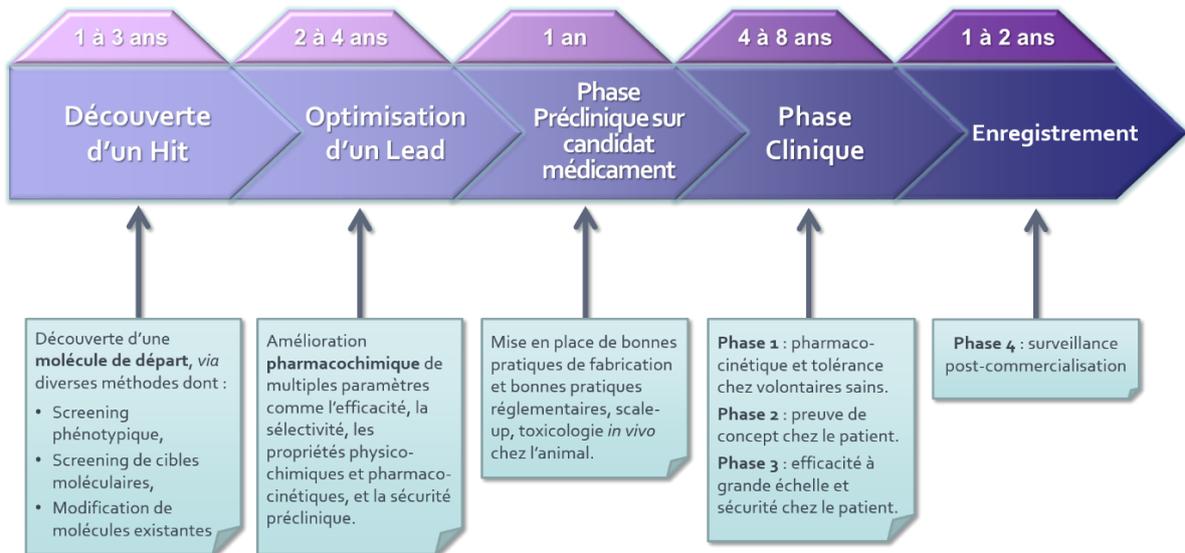


Figure 31 : Étapes du processus de *Drug Discovery*.

Le développement d'un nouveau médicament potentiel nécessite une étude préliminaire détaillée pour définir le « profil du produit cible » (TPP, pour *Target Product Profile*) rassemblant les propriétés requises pour une utilisation clinique de cette molécule.²⁰² Utile pour écarter le plus tôt possible les composés ne remplissant pas ces critères, le TPP comprend des facteurs comme le type de voie d'administration, le schéma posologique supposé, l'efficacité, la tolérance, ou la stabilité de la molécule considérée. La validation des critères les plus précoces sont la mesure de l'activité et de la toxicité *in vitro* des composés, l'évaluation de leurs propriétés

²⁰² [a] P. G. Wyatt, I. H. Gilbert, K. D. Read, A. H. Fairlamb, *Curr. Trop. Med. Chem.* **2011**, *11*, 1275-1283. [b] R. Don, J.-R. Ioset, *Parasitology*, **2014**, *141*, 140-146. [c] S. Nwaka, A. Hudson, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 941-955.

physico-chimiques et pharmacocinétiques, ainsi que leur stabilité métabolique. Certains critères plus spécifiques à la LV et la THA ont, par ailleurs, été définis par la *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi).²⁰³ Parmi les approches de chimie médicinale à disposition, trois démarches principales peuvent être adoptées dans la recherche de nouvelles entités chimiques anti-trypanosomatidés.²⁰⁴ L'approche fondée sur la cible (*target-based approach*), tout d'abord, impliquera le criblage d'inhibiteurs visant une protéine particulière : les molécules ainsi identifiées seront ensuite optimisées pour être efficaces sur modèle cellulaire, puis *in vivo*. La seconde approche, phénotypique, consiste en un criblage moléculaire directement sur le parasite intact, *in vitro*. Enfin, l'approche par repositionnement de composés²⁰⁵ repose sur l'évaluation en tant qu'anti-trypanosomatidés de molécules initialement développées pour une toute autre utilisation.

2.2. Molécules en développement

2.2.1. Approche basée sur la cible

Malgré le nombre important de cibles potentielles retrouvées chez les trypanosomatidés (**Figure 32**),²⁰⁶ cette stratégie est assez peu fructueuse, notamment au moment de la transition vers une première évaluation sur parasite *in vitro*, ou sur modèle animal *in vivo*.

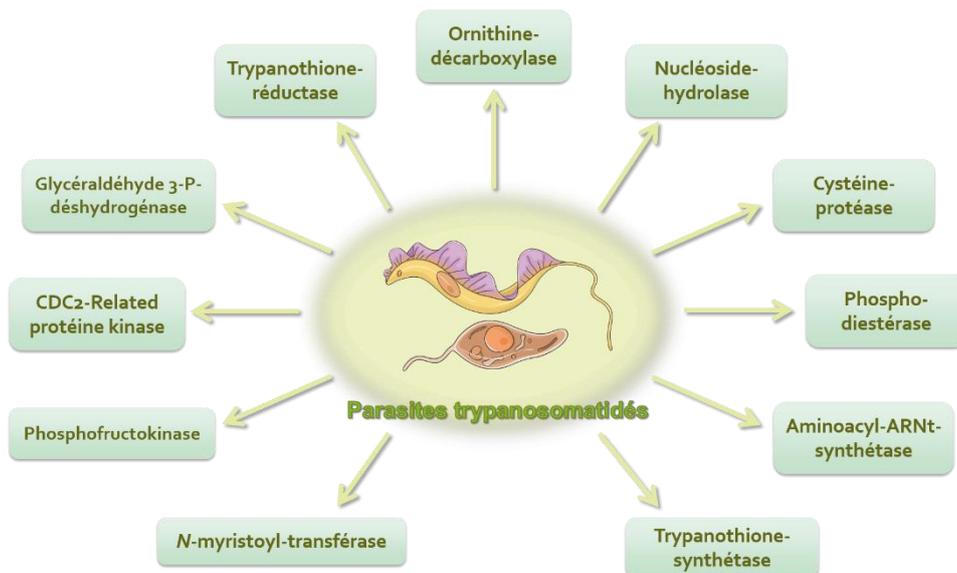


Figure 32 : Principales cibles moléculaires utilisées pour le screening de composés anti-kinétoplastidés.

La cible enzymatique la plus sûrement validée pour *T. brucei* est l'ornithine décarboxylase,²⁰⁷ enzyme inhibée par l'éflornithine. La *N*-myristoyl transférase est également une enzyme faisant partie des cibles moléculaires

²⁰³ A. S. Nagle, S. Khare, A. B. Kumar, *et al*, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11305-11347.

²⁰⁴ L. G. Ferreira, G. Oliva, A. D. Andricopulo, *An. Acad. Bras. Cienc.* **2018**, DOI : 10.1590/0001-3765201820170505.

²⁰⁵ N. Novac, *Trends Pharmacol. Sci.* **2013**, *34*, 267-272.

²⁰⁶ [a] M. G. Jones, C. M. C. Catta-Preta, A. P. C. A. Lima, J. C. Mottram, *ACS Infect. Dis.* **2018**, DOI: 10.1021/acsinfectdis.7b00244 [b] V. K. Prajapati, R. K. Pandey, « Recent advances in the chemotherapy of visceral leishmaniasis », dans *Drug design: principles and application*, Abhinav Grover, Springer, **2017**.

²⁰⁷ D. C. Smithson, Thèse de Chimie et Chimie Biologie, San Francisco, University of California, **2009**, 257 p.

privilegiées chez *Trypanosoma*²⁰⁸ mais également chez *Leishmania*.²⁰⁹ Certaines étapes du métabolisme énergétique des trypanosomatidés peuvent à l'identique constituer une cible potentielle : des composés inhibiteurs de la phosphofructokinase²¹⁰ ou de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase²¹¹ ont ainsi été développés, bien qu'il semblerait que l'obtention d'une activité trypanocide par ce mécanisme soit incertaine (notamment du fait d'une variabilité inter-espèces importante).²¹² Avec un profil d'inhibition différent entre hôte et parasite,²¹³ les kinases de *Leishmania* et *Trypanosoma* forment un vaste groupe d'enzymes dont certaines sont essentielles au protozoaire²¹⁴ ; néanmoins bien que plusieurs molécules prometteuses aient été identifiées par approche basée sur la cible, aucune n'a pu dépasser le stade préclinique.²¹⁵ Les mécanismes oxydo-réducteurs parasitaires sont eux aussi particulièrement étudiés : un des exemples en est la trypanothione, dont le système met notamment en jeu une synthétase²¹⁶ et une réductase²¹⁷ : leur caractère essentiel en fait une nouvelle fois des cibles de choix dans la conception de molécules à potentiel anti-kinétoplastidés.²¹⁸

2.2.2. Approche phénotypique

Pour pallier aux inconvénients liés à l'unique considération de la cible moléculaire, l'approche phénotypique est une technique largement employée, y compris en chimie médicinale anti-trypanosomatidés.²¹⁹ Les tests cellulaires *in vitro* disponibles permettent ainsi de cibler des stades parasitaires cliniquement pertinents (amastigote intramacrophagique pour *Leishmania*, par exemple), et d'observer pour les molécules évaluées un effet sur le parasite entier : une première estimation de la capacité de franchissement des membranes par le composé évalué est ici possible,²²⁰ de même que la distinction entre des effets cytostatiques et cytocides.²²¹ A ce jour, le criblage phénotypique a, par exemple, permis d'identifier les oxaboroles SCYX-7158 (acoziborole) et DNDi-6148 (ayant respectivement atteint les stades de développement clinique pour la THA et préclinique

²⁰⁸ [a] J. A. Frearson, S. Brand, S. P. McElroy, *et al*, *Nature*, **2010**, 464, 728-773. [b] S. Brand, L. A. Cleghorn, S. P. McElroy, *et al*, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 140-152. [c] S. Brand, N. R. Norcross, S. Thompson, *et al*, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 9855-9869.

²⁰⁹ D. Paape, A. S. Bell, W. P. Heal, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2014**, 8, e3363.

²¹⁰ K. R. Briacombe, M. J. Walsh, L. Liu, *et al*, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 12-17.

²¹¹ [a] T. G. Passalacqua, F. A. E. Torres, C. T. Nogueira, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 3564-3568. [b] F. C. Herrmann, M. Lenz, J. Jose, *et al*, *Molecules*, **2015**, 20, 16154-16169.

²¹² [a] R. Eissenthal, A. Cornish-Bowden, *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 5500-5505. [b] C. López, N. Chevalier, V. Hannaert, *et al*, *Eur. J. Biochem.* **2002**, 269, 3978-3989.

²¹³ M. D. Urbaniak, T. Mathieson, M. Bantscheff, *et al*, *ACS Chem. Biol.* **2012**, 7, 1858-1865.

²¹⁴ [a] S. Alsford, D. Turner, S. O. Obado, *et al*, *Genome Res.* **2011**, 21, 915-924. [b] N. G. Jones, E. Brown, N. J. Dickens, *et al*, *PLoS Pathog.* **2014**, 10, e1003886.

²¹⁵ [a] A. Woodland, R. Grimaldi, T. Luksch, *et al*, *ChemMedChem.* **2013**, 8, 1127-1137. [b] R. Urich, R. Grimaldi, T. Luksch, *et al*, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7536-7549.

²¹⁶ S. Wyllie, S. L. Oza, S. Patterson, *et al*, *Mol. Microbiol.* **2009**, 74, 529-540.

²¹⁷ S. Patterson, M. S. Alphey, D. C. Jones, *et al*, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6514-6530.

²¹⁸ [a] D. Spinks, L. S. Torrie, S. Thompson, *et al*, *ChemMedChem.* **2012**, 7, 95-106. [b] M. Beig, F. Oellien, R. L. Krauth Siegel, P. M. Selzer, « Screening approaches toward trypanothione-reductase », dans *Trypanosomatid diseases: molecular routes to drug discovery*, T. Jager, O. Koch, L. Flohe, Wiley, **2013**.

²¹⁹ [a] I. H. Gilbert, D. Leroy, J. A. Frearson, *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, 11, 1284-1291. [b] V. Yardley, M. Koniordou, « Drug Assay Methodology in *Leishmaniasis*: From the Microplate to Image Analysis », dans *Drug discovery for Leishmaniasis*, L. Rivas, C. Gil, The Royal Society of Chemistry, **2018**.

²²⁰ G. De Muylder, K. H. Ang, S. Chen, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2011**, 5, e1253.

²²¹ M. De Rycker, S. O'Neill, D. Joshi, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2012**, 6, e1932.

pour la LV), ou les nitrohétérocycles féxinidazole et DNDi-VL-2098. Cette dernière molécule a montré une bonne efficacité antileishmanienne sur modèle animal, néanmoins une toxicité testiculaire de ce composé a été identifiée, stoppant son développement.²²² Des candidats suppléants ont été proposés, comme la molécule DNDi-0690, la molécule back-up DNDi-8219 (en cas d'échec de DNDi-0690) ou l'antituberculeux délamanide, appartenant à des familles chimiques voisines.²²³

L'approche phénotypique peut malgré tout présenter des limites : contraintes et difficultés de culture parasitaire, pertinence clinique de l'espèce, de la souche, et de la forme parasitaire choisie, temps d'incubation parfois prolongé, ou incertitudes quant au mécanisme d'action des molécules évaluées.²²⁴

2.2.3. Approche par repositionnement de composés

Le recours à une molécule associée à une cible humaine spécifique en vue de toucher une nouvelle cible homologue est un concept assez largement utilisé dans diverses maladies,²²⁵ dont les NTD à protozoaires.²²⁶ Plusieurs médicaments utilisés à ce jour ont d'ailleurs été identifiés par cette voie : c'est le cas de l'amphotéricine B (antifongique), la miltéfosine (anticancéreux), ou la paromomycine (antibiotique).²²⁷ Plus récemment, le nifurtimox initialement développé pour la maladie de Chagas a été repositionné en combinaison avec l'éflornithine dans le traitement de la THA. Cette approche n'en est pas moins exempte d'inconvénients : les molécules considérées ayant été optimisées pour une cible définie, une partie de leur activité initiale peut devenir un effet indésirable après repositionnement. Certains composés ne remplissent également pas toujours le cahier des charges d'un traitement pour NTD (notamment en termes de coût, de sécurité d'emploi, de schéma thérapeutique ou de stabilité). Néanmoins, le repositionnement de composés reste une approche d'innovation thérapeutique essentielle, comme en témoigne l'arsenal thérapeutique anti-trypanosomatidés actuel.

La **Figure 17** présente certaines des molécules ayant atteint le stade de développement préclinique, et identifiées par l'une des trois approches présentées.

²²² [a] R. Mukkavilli, J. Pinjari, B. Patel, *et al*, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2014**, *65*, 147-155. [b] S. Gupta, V. Yardley, P. Vishwakarma, *et al*, *J. Antimicrob. Chemother.* **2015**, *70*, 518-527.

²²³ S. Patterson, S. Wyllie, S. Norval, *et al*, *eLife*, **2016**, *5*, e09744.

²²⁴ M. L. Sykes, V. M. Avery, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7727-7740.

²²⁵ N. C. Baker, S. Ekins, A. J. Williams, A. Tropsha, *Drug. Discov. Today*, **2018**, *23*, 661-672.

²²⁶ [a] M. P. Pollastri, R. K. Campbell, *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1307-1315. [b] V. V. Andrade-Neto, E. F. Cunha-Junior, V. Dos Santos Faioes, *et al*, *Front. Biosci-Landmark*. **2018**, *23*, 967-996.

²²⁷ C. R. Chong, « Repurposing drugs for tropical diseases: case studies and open-source screening initiatives », dans *Drug Repositioning: Bringing New Life to Shelved Assets and Existing Drugs*, M. J. Barratt, D. E. Frail, Wiley, **2012**.

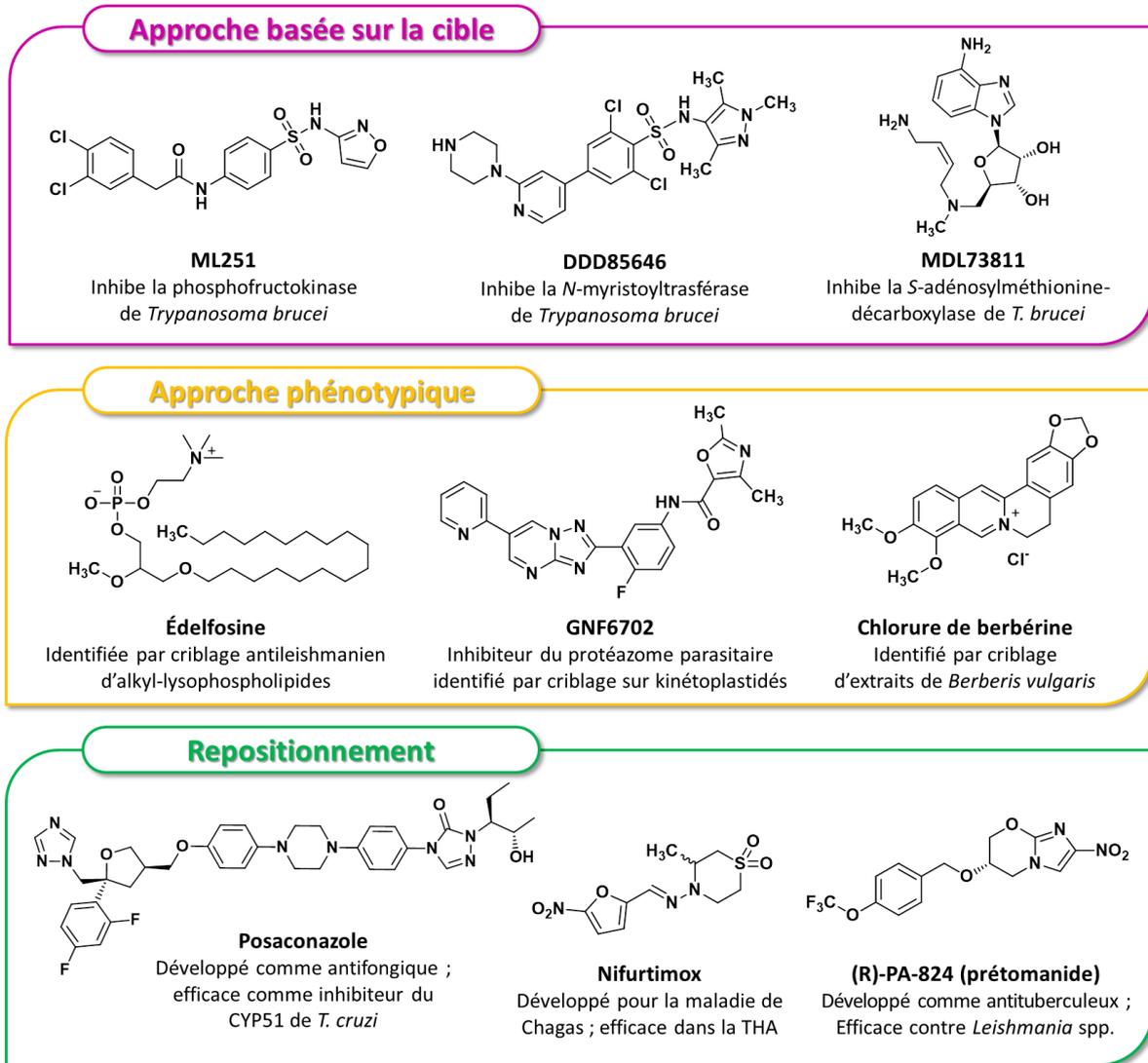


Figure 33 : Exemples de molécules anti-trypanosomatidés ayant atteint ou dépassé le stade de développement préclinique, selon leur approche d'identification.

2.3. Molécules récemment ou actuellement en essais cliniques

Très peu de molécules innovantes sont à ce jour en essais cliniques dans le traitement de la LV, de la THA ou de la maladie de Chagas. Plus de la moitié des essais actifs pour ces trois pathologies au début de l'année 2018 (la plupart soutenus par la DNDi, **Figure 34**) portent sur des associations de médicaments déjà commercialisés ou des optimisations de protocoles thérapeutiques pour ces mêmes traitements. Seules deux entités chimiques originales sont à ce jour activement évaluées chez l'homme, toutes deux dans la THA.²²⁸

²²⁸ Drugs for Neglected Diseases initiative, Clinical trials [en ligne], disponible sur <https://www.dndi.org/category/clinical-trials/> (consulté le 01/02/2018).

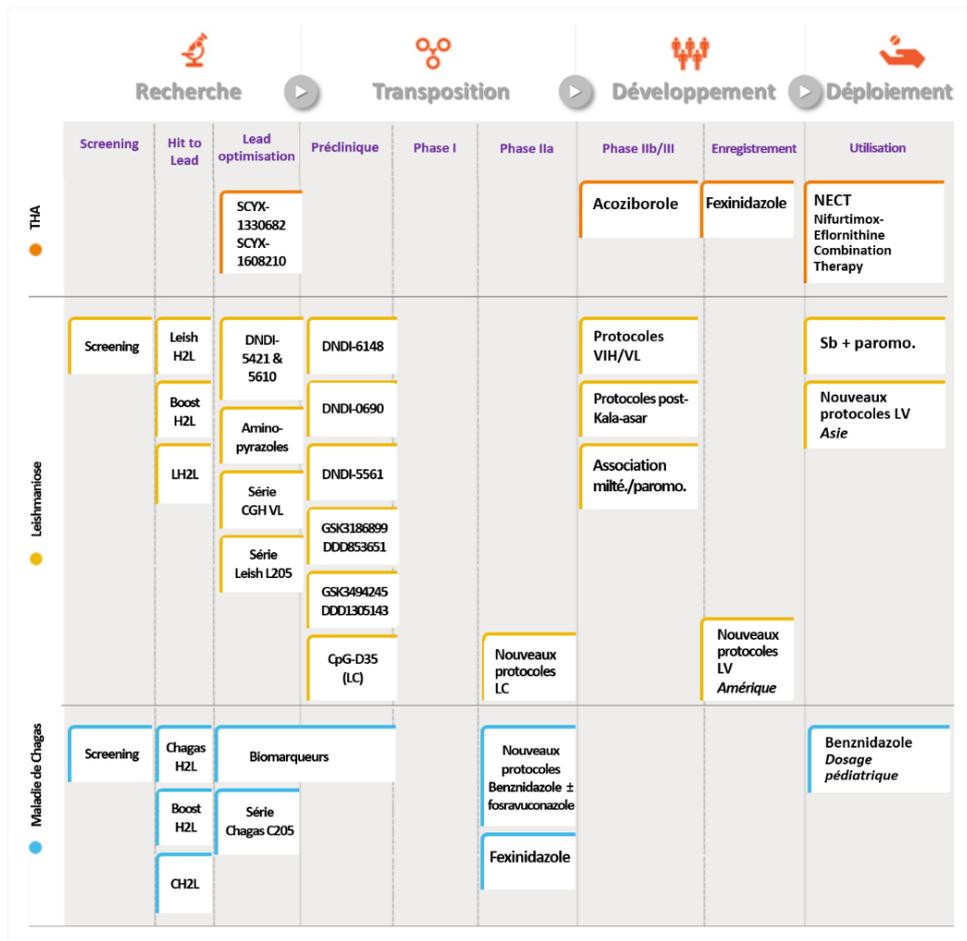


Figure 34 : Portfolio de la Drugs for Neglected Diseases initiative concernant les NTD à protozoaires en 2018 ; la majorité des composés originaux développés ne dépassent pas la phase préclinique et très peu d'entités chimiques nouvelles atteignent les essais cliniques.

2.3.1. Pafuramidine

La pafuramidine est une diamidine, prodrogue par voie orale de la furamidine (**Figure 35**). Beaucoup d'espoirs étaient placés en cette molécule au regard de son efficacité préclinique sur le stade précoce de la THA.²²⁹

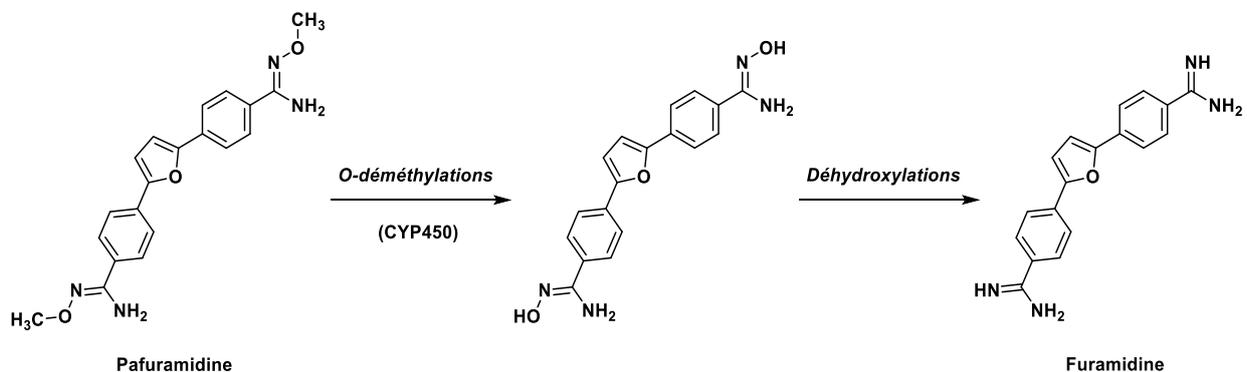


Figure 35 : Structure chimique et réaction d'activation de la pafuramidine.²³⁰

²²⁹ [a] J. K. Thuita, S. M. Karanja, T. Wenzler, *et al*, *Acta Trop.* **2008**, *108*, 6-10. [b] R. E. Mdachi, J. K. Thuita, J. M. Kagira, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 953-957.

²³⁰ [a] M. Z. Wang, J. Q. Wu, A. S. Bridges, *et al*, *Drug Metab. Dispos.* **2007**, *35*, 2067-2075. [b] J. Y. Saulter, J. R. Kurian, L. A. Trepanier, *et al*, *Drug Metab. Dispos.* **2005**, *33*, 1886-1893.

Néanmoins, même si ce composé a montré une efficacité clinique suffisante jusqu'en essai de phase III (d'abord dans le paludisme puis dans la THA),²³¹ son développement fut finalement stoppé du fait de toxicités hépatique et rénale retardées. Il est probable que le promédicament méthoxylé soit en partie responsable de ces effets à cause de sa forte lipophilie, entraînant une accumulation cellulaire et une activation locale en furamidine.²³² Malgré cet échec, la grande efficacité des diamidines encourage la poursuite du développement de molécules apparentées, en médecine humaine²³³ ou vétérinaire²³⁴.

2.3.2. Sitamaquine

La sitamaquine est une 8-aminoquinoléine (**Figure 36**) apparentée à certains antipaludéens de synthèse (primaquine, tafénoquine),²³⁵ développée grâce à la collaboration entre le Walter Reed Army Institute et le laboratoire GlaxoSmithKline.²³⁶

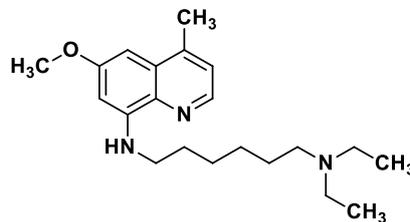


Figure 36 : Structure chimique de la sitamaquine.

Molécule utilisable par voie orale au même titre que la miltéfosine, la sitamaquine a suivi des études cliniques de phase 1²³⁷ à la fin des années 1980, puis de phase 2²³⁸ entre 1994 et 2011 comme traitement potentiel de la leishmaniose viscérale.²³⁹ Ces dernières ont démontré une bonne efficacité clinique de ce composé accompagnée d'effets indésirables modérés (vomissements, nausées et dyspepsies). Néanmoins, la survenue de toxicités plus importantes à type de méthémoglobinémie ou de syndrome néphrotique ont ralenti le développement clinique de la sitamaquine et rendu son futur très incertain. Le mécanisme de la sitamaquine, étudié en parallèle de son efficacité chez l'homme, semble tout d'abord passer par une interaction ionique

²³¹ [a] M. M. Nyunt, C. W. Hendrix, R. P. Bakshi, *et al*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2009**, *80*, 528-535. [b] C. Burri, P. D. Yeramian, J. L. Allen, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2016**, *10*, e0004362. [c] G. Pohligh, S. J. Bernhard, J. Blum, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2016**, *10*, e0004363.

²³² R. B. Goldsmith, Thèse de Sciences, University of North Carolina, Chapell Hill, **2011**.

²³³ [a] T. Wenzler, S. Yang, D. A. Patrick, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 4452-4463. [b] J. K. Thuita, K. K. Wolf, G. A. Murilla, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2015**, *9*, e0003409. [c] A. C. Joice, S. Yang, A. A. Farahat, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *62*, e01129-17.

²³⁴ [a] K. Gillingwater, *Parasitology*, **2017**, DOI : 10.1017/S0031182017002098. [b] K. Gillingwater, C. Kunz, C. Braghiroli, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61*, e02356-16.

²³⁵ B. L. Tekwani, L. A. Walker, *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2006**, *19*, 623-631.

²³⁶ C. Yeates, *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **2002**, *3*, 1446-1452.

²³⁷ A. D. Theoharides, M. M. Kim, R. W. Ashmore, L. A. Shipley, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **1987**, *46*, 865.

²³⁸ [a] J. A. Sherwood, G. S. Gashihi, R. K. Muiagi, *et al*, *Clin. Infect. Dis.* **1994**, *19*, 1034-1039. [b] R. Dietze, S. F. G. Carvalho, L. C. Valli, *et al*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2001**, *65*, 685-689. [c] M. K. Wasunna, J. R. Rhashid, J. Mbui, *et al*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2005**, *73*, 871-876. [d] T. K. Jha, S. Sundar, C. P. Thakur, *et al*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2005**, *73*, 1005-1011. [e] S. Sundar, P. K. Sinha, S. A. Dixon, *et al*, *Am J Trop. Med. Hyg.* **2011**, *84*, 892-900.

²³⁹ P. M. Loiseau, S. Cojean, J. Schrével, *Parasite*, **2011**, *18*, 115-119.

avec les phospholipides membranaires de *Leishmania*.²⁴⁰ Après franchissement de la membrane parasitaire, la sitamaquine s'accumule au niveau cytosolique²⁴¹ et inhiberait notamment la succinate-déhydrogénase du protozoaire, induisant un stress oxydatif et la mort parasitaire.²⁴² La sitamaquine présente un profil de résistance original²⁴³ non encore apparu au niveau clinique, mais des souches de sensibilité atténuée *in vitro* ont pu être développées en laboratoire.²⁴⁴

2.3.3. Benzoxaboroles et SCYX-7158

Classe chimique antitrypanosomiale la plus innovante en cours de développement clinique,²⁴⁵ les benzoxaboroles ont été mis en lumière grâce à une collaboration entre les laboratoires Anacor Pharmaceuticals (rachetés par Pfizer en 2016), SCYNEXIS, et la DNDi. Après des résultats préliminaires concluants chez l'animal,²⁴⁶ des travaux de pharmacomodulation supplémentaires permirent d'observer des propriétés curatives de ces composés sur des modèles animaux de trypanosomiase cérébrale.²⁴⁷ Les premiers paramètres pharmacocinétiques *in vivo* du candidat retenu, le SCYX-7158 ou acoziborole (**Figure 37**) furent établis,²⁴⁸ permettant à ce composé d'entrer en essai clinique de phase 1 début 2012 en tant que potentiel traitement par voie orale de la THA.²⁴⁹

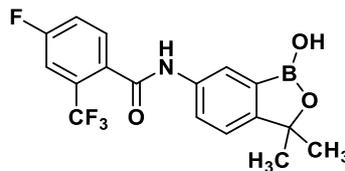


Figure 37 : Structure chimique du SCYX-7158 (acoziborole).

L'étude complétée en 2015 a ouvert la voie en 2017 à un essai de phase 2b/3 portant sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'acoziborole.²⁵⁰ En parallèle, le « *scaffold* » benzoxaborole continue d'être étudié à travers la synthèse de nouveaux composés²⁵¹ et la recherche de leur mécanisme d'action.²⁵²

²⁴⁰ [a] A. M. Dueñas-Romero, P. M. Loiseau, M. Saint-Pierre-Chazalet, *BBA-Biomembranes*, **2007**, 1768, 246-252. [b] E. S. Coimbra, D. Libong, S. Cojean, *et al*, *J. Antimicrob. Chemother.* **2010**, 65, 2548-2555.

²⁴¹ [a] A. Vercesi, C. Rodrigues, R. Castisti, R. Docampo, *FEBS Letters*, **2000**, 473, 203-206. [b] C. López-Martín, J. M. Pérez-Victoria, L. Carvalho, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, 52, 4030-4036.

²⁴² L. Carvalho, J. R. Luque-Ortega, C. López-Martín, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, 55, 4204-4210.

²⁴³ J. M. Pérez-Victoria, B. I. Bavchvarov, I. R. Torrecillas, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, 55, 3838-3844.

²⁴⁴ C. Bories, S. Cojean, F. Huteau, P. M. Loiseau, *Biomed. Pharmacother.* **2008**, 62, 164-167.

²⁴⁵ R. T. Jacobs, J. J. Plattner, B. Nare, *et al*, *Future Med. Chem.* **2011**, 3, 1259-1278.

²⁴⁶ D. Ding, Y. Zhao, Q. Meng, *et al*, *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, 1, 165-169.

²⁴⁷ B. Nare, S. Wring, C. Bacchi, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, 54, 4379-4388.

²⁴⁸ [a] R. T. Jacobs, B. Nare, S. A. Wring, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2011**, 5, e1151. [b] S. Wring, E. Gaukel, B. Nare, *et al*, *Parasitology*, **2014**, 141, 104-118.

²⁴⁹ ClinicalTrials.gov. Human African Trypanosomiasis: First in Man Clinical Trial of a New Medicinal Product, the SCYX-7158. NCT01533961. [En ligne] 18 septembre 2015, [consulté le 28 Janvier 2018], <https://clinicaltrials.gov>.

²⁵⁰ ClinicalTrials.gov. Prospective Study on Efficacy and Safety of SCYX-7158 in Patients Infected by Human African Trypanosomiasis Due to *T.b. Gambiense*. NCT03087955. [En ligne] 4 décembre 2017, [consulté le 28 Janvier 2018], <https://clinicaltrials.gov>.

²⁵¹ [a] Y.-K. Zhang, J. J. Plattner, E. E. Earsom, *et al*, *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 5889-5908. [b] T. Akama, Y.-K. Zhang, Y. R. Freund, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 6-10.

²⁵² [a] D. C. Jones, B. J. Foth, M. D. Urbaniak, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2015**, 9, e0004299. [b] E. Sonoiki, A. Palencia, D. Guo, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, 60, 4886-4895. [c] A. Nocentini, R. Cadoni, P. Dumy, *et al*, *J. Enzym. Inhib. Med. Ch.* **2018**, 33, 286-289.

Chapitre 3. Les nitroréductases parasitaires : des cibles moléculaires d'intérêt

1. Implication du groupement nitro dans l'activité antiparasitaire

1.1. Introduction sur les nitrohétérocycles anti-infectieux

L'histoire des principaux nitrohétérocycles d'intérêt thérapeutique, les 5-nitroimidazoles, débute d'un point de vue pharmacologique en 1957, lorsque les laboratoires Rhône-Poulenc découvrent que ces dérivés synthétiques²⁵³ présentent une meilleure activité sur *Trichomonas vaginalis* que l'azomycine (**Figure 38**), molécule naturelle isolée pour la première fois en 1953²⁵⁴ et dont les propriétés trichomonacides ont été décrites en 1956.²⁵⁵ Après une première étude sur l'activité trichomonacide des 5-nitroimidazoles, le composé ayant le meilleur rapport activité/toxicité s'est avéré être le 2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)éthanol, plus connu sous le nom de métronidazole (**Figure 38**). Par la suite, le métronidazole a montré des activités antiparasitaires intéressantes contre *Entamoeba histolytica* en 1966²⁵⁶ et *Giardia lamblia* dans les années 70.²⁵⁷

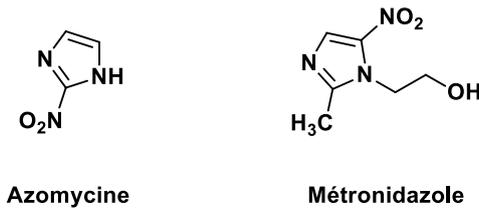


Figure 38 : Structures chimiques de l'azomycine et du métronidazole.

Les propriétés antibactériennes du métronidazole ont été découvertes par hasard dans les années 60 et depuis les années 70, il est utilisé pour traiter certaines infections causées par les bactéries anaérobies telles que *Bacteroides*, *Clostridium* ou le germe microaérophile *Helicobacter pylori*. Dès lors, de nombreux 5-nitroimidazoles ont été synthétisés et sont aujourd'hui couramment utilisés dans le domaine anti-infectieux, le plus largement employé restant le métronidazole, inscrit sur la liste des médicaments essentiels selon l'OMS.²⁵⁸

²⁵³ J. Samuelson, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1533-1541.

²⁵⁴ [a] S. Nakamura, *Pharm. Bull.* **1955**, *3*, 379-383. [b] K. Maeda, T. Osato, H. Umezawa, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1953**, *6*, 182.

²⁵⁵ [a] H. Horie, *J. Antibiot. (Tokyo)*, **1956**, *9*, 168. [b] R. Despois, S. Pinnert-Sindico, L. Ninet, J. Preud'homme, *G. Microbiol.* **1956**, *21*, 76-90.

²⁵⁶ J. I. Ravdin, *Clin. Infect. Dis.* **1995**, *20*, 1453-1464.

²⁵⁷ J. O. M. Zaat, T. G. Mank, W. J. Assendelft, *J. Trop. Med. Int. Health*, **1997**, *2*, 63-82.

²⁵⁸ Organisation Mondiale de la Santé. The Selection and Use of Essential Medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th Model List of Essential Medicines for Children), Genève, **2017**.

1.2. Mécanisme d'action des nitrohétérocycles anti-infectieux.

De façon générale, les nitrohétérocycles anti-infectieux agissent comme des promédicaments requérant la bioactivation de leur groupement nitro avant de présenter des propriétés antibactériennes ou antiparasitaires.²⁵⁹ Alors que ce groupement nitro est essentiel à l'activité de cette famille de molécules, des variations de substituants sur les autres positions du noyau hétérocyclique peuvent permettre des modulations du spectre d'activité et des paramètres physico-chimiques.²⁶⁰ Le mécanisme d'action admis pour les 5-nitroimidazoles implique tout d'abord une entrée dans la cellule cible par diffusion passive, puis la réduction du groupement nitro en espèces réactives oxygénées (dont certaines sont radicalaires),²⁶¹ et enfin la réaction de ces molécules avec les composants cellulaires tels que l'ADN ou les protéines pour former des adduits covalents.²⁶² La réduction des nitroimidazoles par les micro-organismes ciblés va à la fois dépendre du potentiel de réduction de la molécule nitrée et du nombre d'électrons engagés lors de la réduction.²⁶³ Les enzymes catalysant ce type de réaction sont appelées nitroréductases (NTR).

1.3. Généralités et mécanisme catalytique des nitroréductases parasitaires

Les NTR forment une famille de protéines dont les premiers membres ont été découverts chez les eubactéries, et ont été par la suite classés par similarités de séquence.²⁶⁴ Ces enzymes peuvent catalyser la réduction de molécules nitrées en recourant au flavine mononucléotide (FMN) ou au flavine adénine dinucléotide (FAD) comme groupement prosthétique, et au nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) ou au nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) comme agent réducteur.²⁶⁵ La fonction biologique des NTR est mal connue, très probablement liée à la réponse au stress oxydant.²⁶⁶

Au sein du groupement nitro, la liaison entre l'oxygène et l'azote est polarisée, du fait de la différence d'électronégativité entre les deux atomes : le pôle positif centré sur l'azote, appauvri en électrons, sera d'autant plus susceptible de subir une réduction. Les NTR pourront catalyser le transfert d'un seul ou de deux électrons du cofacteur vers le substrat : on distingue donc deux catégories de NTR selon ce paramètre :

- Les NTR de type 1, non-sensibles à l'oxygène, sont fréquemment retrouvées chez les bactéries mais sont rares parmi les eucaryotes (identifiées malgré tout chez *Leishmania* et *Trypanosoma*). Elles catalysent des transferts séquentiels de 2 électrons du NAD(P)H vers le groupement nitro de leur substrat, générant

²⁵⁹ R. J. Anderson, P. W. Groundwater, A. Todd, A. J. Worsley, « Nitroimidazole antibacterial agents », dans *Antibacterial agents: Chemistry, mode of action, mechanisms of resistance and clinical applications*, Wiley, **2012**.

²⁶⁰ P. Goldman, *J. Antimicrob. Chemother.* **1982**, *10*, 23-33.

²⁶¹ P. R. Race, A. L. Lovering, R. M. Green, *et al*, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 13256-13264.

²⁶² A. Azam, M. N. Peerzada, K. Ahmad, *Front. Microbiol.* **2015**, *6*, 1183.

²⁶³ [a] D. I. Edwards, *J. Antimicrob. Chemother.* **1993**, *31*, 9-20. [b] J. Spain, *Annu. Rev. Microbiol.* **1995**, *49*, 523-555.

²⁶⁴ D. Bryant, D. McCalla, M. Leeksa, P. Laneuville, *Can. J. Microbiol.* **1981**, *27*, 81-86.

²⁶⁵ C. Bryant, M. DeLuca, « Nitroreductases », dans *Chemistry and Biochemistry of Flavoenzymes*, Vol. 2, F. Muller, CRC Press, **1991**.

²⁶⁶ [a] R. T. Lightfoot, D. Shuman, H. Ischiropoulos, *Free Radic. Biol. Med.* **2000**, *28*, 1132-1136. [b] S. I. Liochev, A. Hausladen, I. Fridovich, *Procl. Nat. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*, 3537-3539. [c] H. M. Hassan, I. Fridovich, *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 8143-8148.

d'abord un intermédiaire nitroso^{267,250} puis un dérivé hydroxylamine responsable de l'activité biologique des nitroaromatiques anti-infectieux.²⁶⁸ Pour certaines molécules telles que les nitrofuranes, cette réduction pourra être poursuivie pour mener soit à la formation d'une amine, soit à un radical nitrénium, inducteur de cassures de l'ADN par formation d'adduits avec les bases azotées (**Figure 39**).²⁶⁹

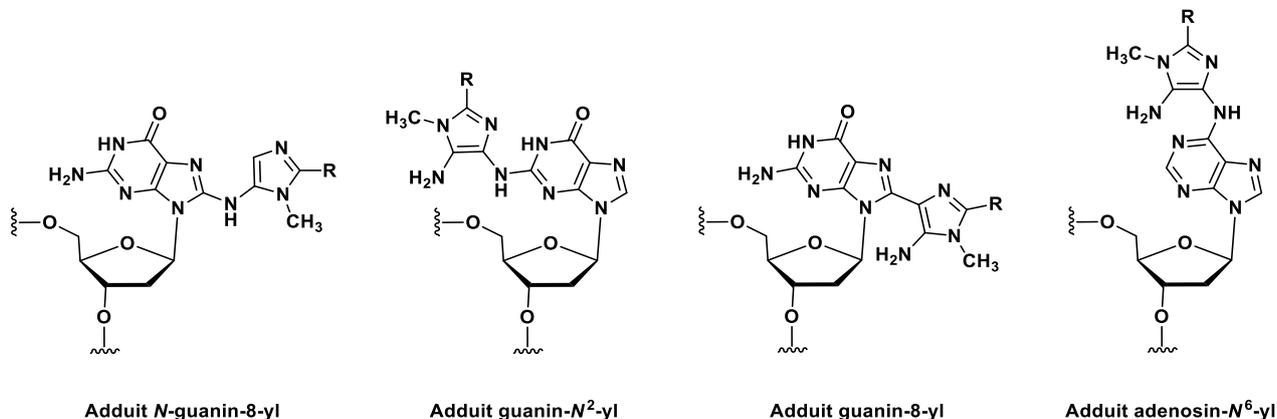


Figure 39 : Structures chimiques proposées d'adduits de 5-nitroimidazoles à l'ADN.²⁷⁰

- Les nitroréductases de type 2, à activité dépendante de l'oxygène, catalysent une réduction monoélectronique de leur substrat nitré, formant un radical anion nitro ($\text{NO}_2^{\bullet-}$). Ce dernier, en présence d'oxygène, pourra générer un anion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$) par sa conversion en molécule nitrée de départ : ce cycle dit « futile » provoque en se répétant un stress oxydatif par génération de quantités importantes de superoxydes. En l'absence d'oxygène, deux molécules radical anion peuvent réagir et former une molécule du nitroaromatique parent et un intermédiaire nitroso pouvant à son tour subir une réduction à 2 électrons catalysée par une NTR de type 1.²⁷¹

Les mécanismes de bioréduction catalysés par les NTR de type 1 et 2 sont illustrés dans la **Figure 40**.

²⁶⁷ R. L. Koder, C. A. Haynes, M. E. Rodgers, *et al*, *Biochemistry*, **2002**, *41*, 14197-14205.

²⁵⁰ P. R. Race, A. L. Lovering, R. M. Green, *et al*, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 13256-13264

²⁶⁸ G. F. Whitmore, A. J. Varghese, *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 97-103.

²⁶⁹ A. J. Streeter, B.-A. Hoener, *Pharm. Res.* **1988**, *5*, 434-436.

²⁷⁰ [a] G. L. Kedderis, L. S. Argenbright, G. T. Miwa, *Chem. Res. Toxicol.* **1989**, *2*, 146-149. [b] G. Gamboa da Costa, R. Singh, V. M. Arlt, *et al*, *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, *22*, 1860-1868.

²⁷¹ F. J. Peterson, R. P. Mason, J. Hovsepian, J. L. Holtzman, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 4009-4014.

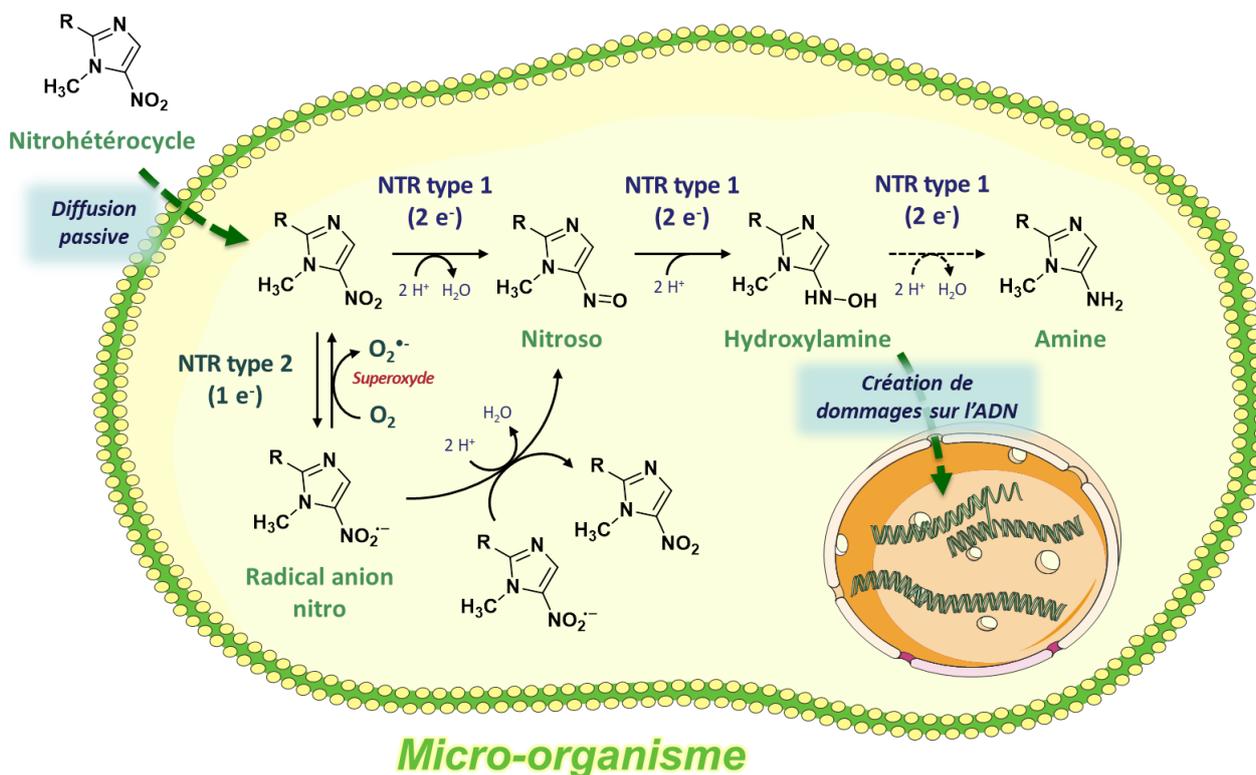


Figure 40 : Mécanismes de réduction des molécules nitroaromatiques, telles que les 5-nitroimidazoles anti-infectieux.

1.4. Répartition des nitroréductases

1.4.1. Nitroréductases chez les procaryotes

Les NTR sont des enzymes largement répandues chez les eubactéries,²⁷² certaines protéines « NTR-like » ayant également été identifiées au sein d'archéobactéries. Les NTR oxygène-dépendantes sont plus spécialement retrouvées chez *Escherichia coli*^{273,259} et plusieurs souches de *Clostridium*,²⁷⁴ alors que les NTR de type 1 sont plus couramment rencontrées et mieux étudiées. Ces dernières peuvent être classées en deux groupes selon leurs similitudes avec les NTR d'*Escherichia coli* NfsA (groupe A) ou NfsB (groupe B). Sur le plan structural, presque toutes les NTR de type 1 partagent les mêmes caractéristiques : ce sont des assemblages protéiques homodimériques d'environ 30 kDa et à faible spécificité de substrat (**Figure 41**).

²⁷² M. D. Roldán, E. Pérez-Reinado, F. Castillo, C. Moreno-Vivián, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 474-500.

²⁷³ R. P. Mason, J. L. Holtzman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1975**, *67*, 1267-1274

²⁵⁹ F. J. Peterson, R. P. Mason, J. Hovsepian, J. L. Holtzman, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 4009-4014.

²⁷⁴ L. Angermaier, H. Simon, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1983**, *364*, 1653-1663.

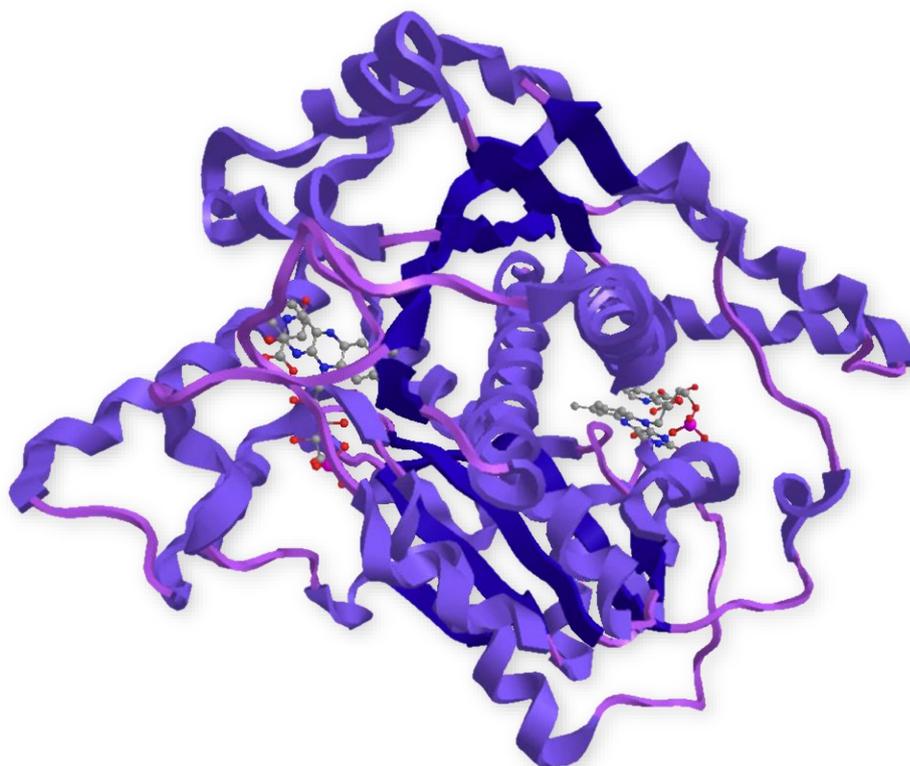


Figure 41 : Structure cristalline d'une NTR de type 1 de *Escherichia coli*, co-cristallisée avec deux molécules de NADH et de FMN.²⁷⁵

Les souches de *Salmonella typhimurium* utilisées lors d'un test d'Ames pour évaluer le caractère mutagène d'une substance expriment elles aussi des nitroréductases, notamment de type 1.²⁷⁶ Cela peut expliquer pourquoi les molécules nitrées sont généralement des mutagènes assez puissants selon ce test (alors que leur mutagénicité dans les cellules de mammifères n'est pas toujours avérée, rendant le test d'Ames peu prédictif pour cette classe de composés).

1.4.2. Nitroréductases des pathogènes eucaryotes

Très peu de NTR ont été décrites pour des organismes eucaryotes. Chez les mammifères, de rares enzymes peuvent être fonctionnellement apparentées aux NTR de type 1, telles que la NAD(P)H quinone réductase (DT diaphorase)²⁷⁷ ou la xanthine oxydase,²⁷⁸ mais ne présentent pas les mêmes caractéristiques (notamment de substrat) que les NTR bactériennes. Par ailleurs, des enzymes fonctionnellement proches des NTR de type 2 sont plus largement retrouvées chez des eucaryotes : c'est le cas de l'aldéhyde déshydrogénase, la cytochrome c oxydase (complexe IV de la chaîne respiratoire) ou de la NADPH-cytochrome P450 réductase.²⁷⁹

²⁷⁵ A. L. Lovering, E. I. Hyde, P. F. Searle, S. A. White, *J. Mol. Biol.* **2001**, *309*, 203-213.

²⁷⁶ [a] E. J. Rosenkranz, E. C. McCoy, R. Mermelstein, H. S. Rosenkranz, *Carcinogenesis*, **1982**, *3*, 121-123. [b] Y. Yanto, M. Hall, A. S. Bommarius, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1826-1832.

²⁷⁷ R. J. Knox, F. Friedlos, M. P. Boland, *Cancer Metast. Rev.* **1993**, *12*, 193-212.

²⁷⁸ O. Ueda, S. Kitamura, K. Ohashi, *et al*, *Drug Metab. Dispos.* **2003**, *31*, 367-372.

²⁷⁹ F. Peterson, R. Mason, J. Hovsepian, J. Holtzman, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 4009-4014.

Chez les eucaryotes unicellulaires comme les kinétoplastidés,²⁸⁰ plusieurs NTR essentielles ont été mises en évidence et justifient l'intérêt des molécules nitrohétérocycliques pour cibler ces agents infectieux sans affecter les cellules humaines. Le potentiel thérapeutique de ces composés dans le traitement des infections à kinétoplastidés est, en effet, connu depuis le milieu du XX^{ème} siècle avec la découverte de la nitrofurazone, un 5-nitrofurane ayant montré des propriétés curatives *in vivo* dans l'infection à *T. brucei*,²⁸¹ *T. cruzi*²⁸² et *Leishmania*²⁸³ chez la souris.

1.4.2.1. Nitroréductases identifiées chez *Leishmania*

Au cours d'études visant à préciser le mode d'activation intraparasitaire des nitrohétérocycles efficaces sur *Leishmania* (dont notamment le féxinidazole), une première NTR leishmanienne, de type 1 (NTR1), a été découverte.²⁸⁴ Le gène lui correspondant, *LmjF.05.0660*, a tout d'abord été amplifié par PCR à partir de *L. major* ; des séquences analogues (similaires entre 75 et 90 %) ont ensuite été détectées chez *L. mexicana*, *L. infantum* et *L. braziliensis*. Long de 979 nucléotides, ce gène code pour une enzyme de 34,7 kDa (323 acides aminés) pouvant catalyser la réduction d'une grande variété de substrats (avec malgré tout une préférence pour les structures quinoniques). Cette enzyme, NADH-déshydrogénase à FMN, est essentielle à la réplication du parasite et ne peut pas être expérimentalement réprimée. La génération d'une souche de parasite surexprimant cette NTR1 a, par contre, permis d'observer une augmentation de sensibilité à un 5-nitroimidazole, le féxinidazole, d'un facteur 15,²⁸⁵ confirmant son implication directe dans l'activation de cette famille de molécules.²⁸⁶

Après découverte du potentiel antileishmanien de la molécule PA-824 (prétomanide),²⁸⁷ une seconde nitroréductase leishmanienne, de type 2 (NTR2, protéine de 39,4 kDa soit 383 acides aminés, elle aussi essentielle au parasite), a été identifiée comme activant plus particulièrement les nitrohétérocycles bicycliques tels que le délamanide, le prétomanide, ou l'imidazooxazole DNDI-VL-2098.²⁸⁸ Une enzyme similaire mise en évidence chez *Mycobacterium tuberculosis* est d'ailleurs responsable de la sensibilité de cette mycobactérie aux nitroimidazooxazoles.²⁸⁹

Aucune structure cristallographique de nitroréductases de *Leishmania* (ni de *Trypanosoma*) ne sont disponibles à ce jour.

²⁸⁰ [a] D. Pal, S. Banerjee, J. Cui, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 458-464. [b] I. M. de Oliveira, J. A. Henriques, D. Bonatto, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, *355*, 919-925.

²⁸¹ [a] J. Williamson, *Exp Parasitol*, **1962**, *12*, 323-367. [b] E. Grunberg, E. H. Titworth, *Annu. Rev. Microbiol.* **1973**, *27*, 317-346.

²⁸² [a] A. Packchianian, *J. Parasitol*, **1952**, *38*, 38-40. [b] A. Packchianian, *Antibiot. Chemother.* **1957**, *7*, 13-23.

²⁸³ R. A. Neal, J. Van Bueren, *Annu. Rev. Trop. Med. Parasitol.* **1988**, *82*, 453-456.

²⁸⁴ A. A. Voak, V. Gopalakrishnapillai, K. Seifert, *et al*, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 28466-28476.

²⁸⁵ S. Wyllie, S. Patterson, L. Stojanovski, *et al*, *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4*, 119re1.

²⁸⁶ S. Wyllie, S. Patterson, A. H. Fairlamb, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2013**, *57*, 901-906.

²⁸⁷ S. Patterson, S. Wyllie, L. Stojanovski, *et al*, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2013**, *57*, 4699-4706.

²⁸⁸ S. Wyllie, A. J. Roberts, S. Norval, *et al*, *PLoS Pathog.* **2016**, *12*, e1005971.

²⁸⁹ [a] M. Gurumurthy, T. Mukherjee, C. S. Dowd, *et al*, *FEBS J.* **2012**, *279*, 113-125. [b] S. E. Cellitti, J. Shaffer, D. H. Jones, *et al*, *Structure*, **2012**, *20*, 101-112.

1.4.2.2. Nitroréductases identifiées chez *Trypanosoma*

L'intérêt porté aux nitrohétérocycles dans le traitement des trypanosomiasés a mené à la découverte du nifurtimox qui, malgré les inconvénients associés à son utilisation,²⁹⁰ a pris une place importante dans le traitement de la THA.¹⁸¹ Des études mécanistiques de ce 5-nitrofurane ont mené à la caractérisation d'une NTR trypanosomale de type 1,²⁹¹ à la fois chez *T. brucei* (gène *TbNTR* de 963 nucléotides, codant pour une enzyme d'environ 35 kDa soit 320 acides aminés) et *T. cruzi* (gène *TcNTR* de 939 nucléotides codant pour une protéine de 312 acides aminés). Cette enzyme essentielle est une NADH-déshydrogénase à FMN qui initie l'activation du nifurtimox de la même façon que celle du benznidazole,²⁹² par réduction à 2 électrons successives (**Figure 42**). La séquence génétique de cette protéine est similaire à celles de *Leishmania* de l'ordre de 50 %.

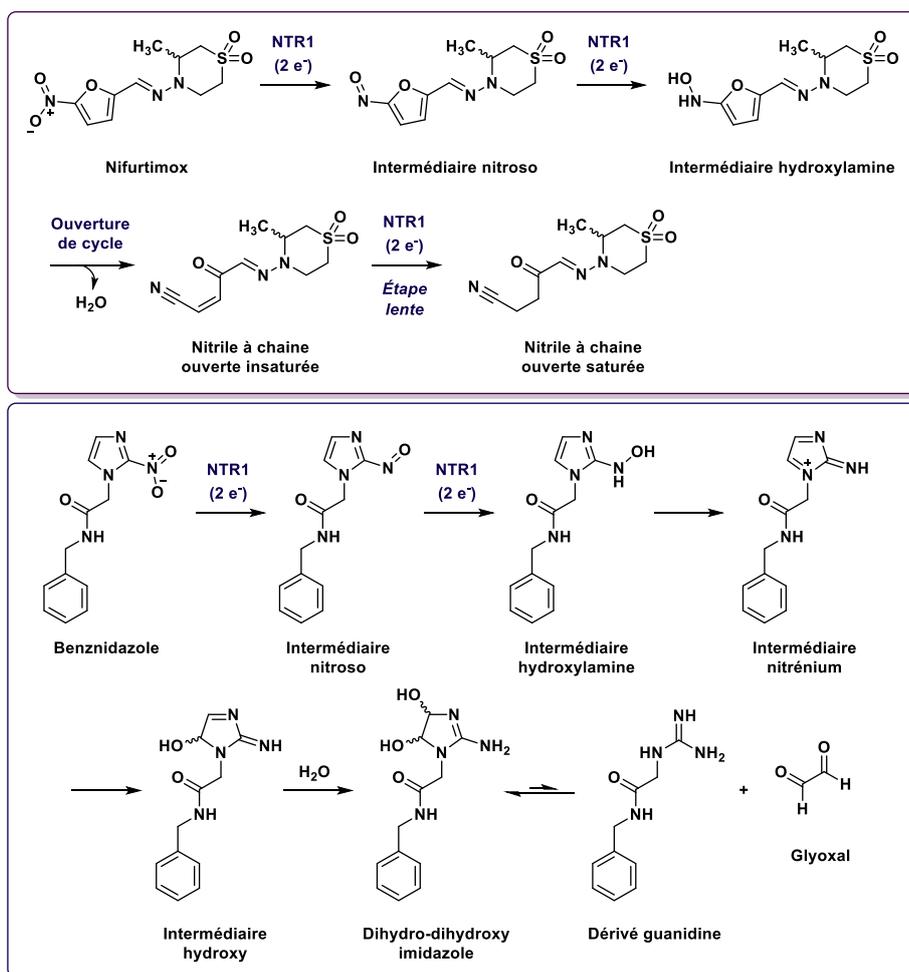


Figure 42 : Bioactivation du nifurtimox et du benznidazole catalysés par NTR1. D'après Patterson, *et al.*²⁹³

²⁹⁰ J. Pépin, F. Milord, F. Meurice, *et al*, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1992**, *86*, 254-256.

¹⁷⁸ [a] G. Priotto, S. Kasparian, W. Mutombo, *et al*, *Lancet*, **2009**, *374*, 56-64. [b] J. R. Franco, P. P. Simaro, A. Diaz, *et al*, *Res. Rep. Trop. Med.* **2012**, *3*, 93-101. [c] V. Lutje, J. Seixas, A. Kennedy, *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, CD006201. [d] E. Alirol, D. Schrupf, H. J. Amici, *et al*, *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *56*, 195-203.

²⁹¹ [a] S. R. Wilkinson, M. C. Taylor, D. Horn, *et al*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2008**, *105*, 5022-5027. [b] B. S. Hall, C. Bot, S. R. Wilkinson, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 13088-13095.

²⁹² [a] B. S. Hall, S. R. Wilkinson, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 115-123. [b] A. Trochine, D. J. Creek, P. Faral-Tello, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2014**, *22*, e2844.

²⁹³ S. Patterson, S. Wyllie, *Trends Parasitol.* **2014**, *30*, 289-298.

2. Le féxinidazole, anti-infectieux substrat de NTR

Le féxinidazole appartient à la famille chimique des 5-nitroimidazoles, connue pour d'autres composés pharmacologiquement actifs tels que le métronidazole, molécule chef de file et anti-infectieux le plus prescrit de cette classe.²⁹⁴ En effet, les 5-nitroimidazoles forment un groupe d'anti-infectieux à large spectre, actifs sur les bactéries gram-positif et négatif, des mycobactéries, des parasites,²⁹⁵ et dont certains représentants ont montré une efficacité sur les trypanosomatidés.²⁹⁶ La molécule à potentiel antitrypanosomal la plus connue de cette classe est le mégazole (**Figure 43**), dont le développement a malheureusement été arrêté du fait de son profil de toxicité.²⁹⁷

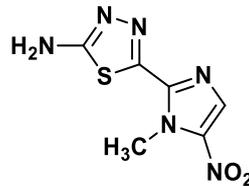


Figure 43 : Structure chimique du mégazole.

Néanmoins, d'autres membres de ce groupe sont des antiparasitaires présentant une bonne activité biologique associée à des effets indésirables modérés, comme c'est le cas pour le féxinidazole.

2.1. Développement du féxinidazole et efficacité dans l'infection à *T. brucei*

Décrit pour la première fois en 1983, le féxinidazole (développé en Allemagne par le groupe chimique et pharmaceutique Hoechst sous le code « Hoe 239 », **Figure 44**) était déjà présenté comme une molécule curative de l'infection à *T. brucei* chez la souris, en monothérapie par voie intrapéritonéale à raison de 4 doses de 250 mg/kg ou en association avec la suramine.²⁹⁸ Son efficacité sur les formes cérébrales d'infection à *T. brucei* suscitait l'intérêt du féxinidazole en tant que candidat-médicament des phases aiguë et tardive de l'infection.²⁹⁹ Bien que des résultats biologiques prometteurs aient également été obtenus sur des modèles murins d'infection à *T. cruzi*, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*³⁰⁰ et *Giardia intestinalis*,³⁰¹ ces premières études *in vivo* du féxinidazole n'ont à l'époque pas donné suite à un développement plus poussé.

²⁹⁴ A. Hitchings, D. Lonsdale, D. Burrage, E. Baker, « The top 100 drugs », dans *The Top 100 Drugs: Clinical Pharmacology and Practical Prescribing*, 1^{ère} édition, Churchill Livingstone, Elsevier, **2015**.

²⁹⁵ [a] C. K. Stover, P. Warren, D. R. VanDevanter, *et al*, *Nature*, **2000**, *405*, 962-966. [b] S. Löfmark, C. Edlund, C. E. Nord, *Clin. Infect. Dis.* **2010**, *50*, S16-S23.

²⁹⁶ [a] B. Enanga, M. R. Ariyanayagam, M. L. Stewart, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 3368-3370. [b] G. Chauvière, B. Bouteille, B. Enanga, *et al*, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 427-440.

²⁹⁷ [a] A. Marie-Daragon, M. C. Rouillard, B. Bouteille, *et al*, *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **1994**, *87*, 347-352. [b] B. Bouteille, A. Marie-Daragon, G. Chauvière, *et al*, *Acta Trop.* **1995**, *60*, 73-80.

²⁹⁸ F. W. Jennings, G. M. Urquhart, *Z. Parasitenkd.* **1983**, *69*, 577-581.

²⁹⁹ B. H. Raseroka, W. E. Ormerod, *T. Roy. Soc. Trop. Med. H.* **1986**, *80*, 634-641.

³⁰⁰ W. Raether, H. Seidenath, *Ann. Trop. Med. Parasit.* **1983**, *77*, 13-26.

³⁰¹ P. F. L. Boreham, R. E. Phillips, R. W. Shepherd, *J. Antimicrob. Chemother.* **1986**, *18*, 393-398.

| | |
|---|-------------------------|
| CMI sur <i>Trichomonas vaginalis</i> | 1,1 à 1,8 μM |
| CMI sur <i>Entamoeba histolytica</i> | 1,8 μM |
| Cl ₅₀ sur <i>T. brucei brucei</i> (souche B5221) | 2,4 μM |
| Cl ₅₀ sur <i>T. brucei gambiense</i> (souche STIB930) | 1,8 μM |
| Cl ₅₀ sur <i>T. brucei rhodesiense</i> (souche STIB900) | 2,2 μM |
| Cl ₅₀ sur <i>T. cruzi</i> (souche Y intramacrophagique) | > 50 μM |
| Cl ₅₀ sur <i>L. donovani</i> promastigote | 5,6 μM |
| Cl ₅₀ sur <i>L. donovani</i> amastigote axénique | 2,8 μM |
| Cl ₅₀ sur <i>L. donovani</i> amastigote intramacrophagique | > 50 μM |

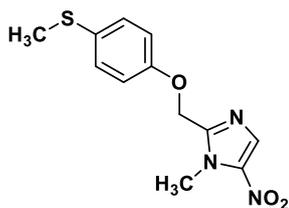
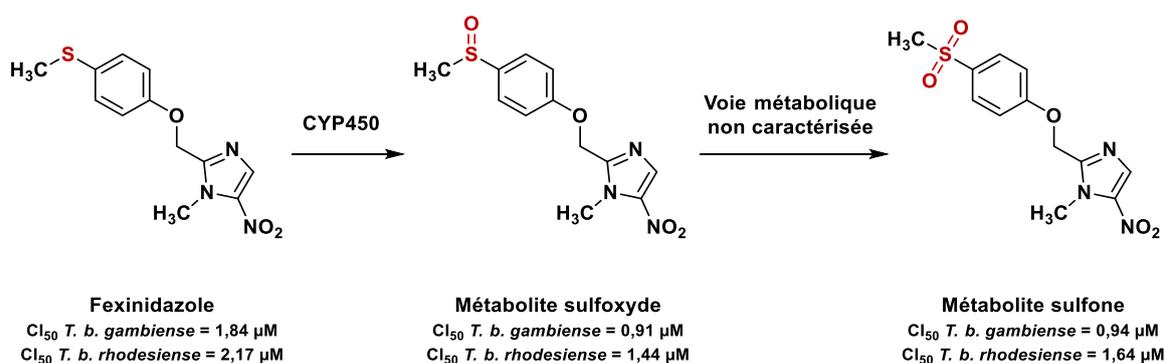


Figure 44 : Structure chimique et profil d'activité *in vitro* du féxinidazole.

Il fallut attendre 2005, et une campagne de criblage de près de 700 molécules nitrohétérocycliques entreprise par la DNDi, pour remettre en lumière le féxinidazole en tant que traitement potentiel de la THA.

Des études précliniques plus approfondies ont été menées à cette occasion,³⁰² confirmant l'efficacité du féxinidazole sur des modèles murins d'infection à *T. brucei*, aussi bien en phase sanguine que cérébrale, et après administration par voie orale sur 4 ou 5 jours. Sa bonne absorption digestive a été vérifiée par un test Caco-2 de perméabilité épithéliale intestinale, qui a montré une perméabilité apparente élevée. La diffusion importante du féxinidazole à travers la barrière hémato-encéphalique a été mesurée de façon analogue, *in vitro* sur modèle MDR1-MDCK et *in vivo* en imagerie par bioluminescence.³⁰³ Au niveau hépatique, le féxinidazole est rapidement et largement métabolisé par oxydation de l'atome de soufre, en dérivés sulfoxyde et sulfone, présentant eux aussi une activité biologique sur *Trypanosoma* (Figure 45).



Activité des molécules de référence sur *T. b. gambiense* : Mélarsoprol = 0,005 μM ; Éflornithine = 1,67 μM ; Nifurtimox = 1,08 μM
 Activité des molécules de référence sur *T. b. rhodesiense* : Mélarsoprol = 0,007 μM ; Éflornithine = 3,80 μM ; Nifurtimox = 1,44 μM

Figure 45 : Transformation du féxinidazole en métabolites sulfoxyde et sulfone.

D'après M. Kaiser *et al.*^{302b}

³⁰² [a] E. Torrelee, B. Bourdin Trunz, D. Tweats, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e923. [b] M. Kaiser, M. A. Bray, M. Cal, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 2602-5608.

³⁰³ H. Burrell-Saward, A. J. Harris, R. de LaFlor, *et al*, *Int. J. Antimicrob. Ag.* **2017**, *50*, 203-209.

Une autoradiographie corps entier après administration chez le rat de féxinidazole radiomarqué au carbone-14 (**Figure 46**)³⁰⁴ a montré que la molécule native ainsi que ses métabolites étaient largement distribués dans tous les organes et tissus, et éliminés essentiellement par voie extra-rénale.

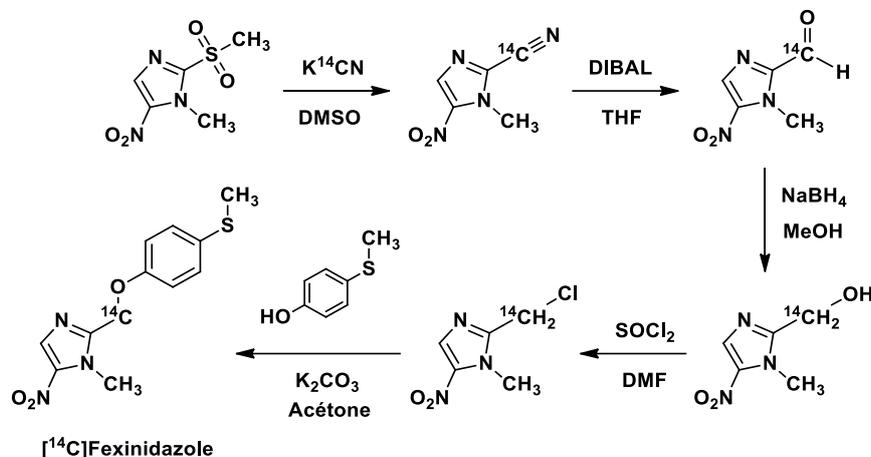


Figure 46 : Séquence de synthèse du féxinidazole marqué au ¹⁴C utilisé en pharmacocinétique préclinique.

Des études toxicologiques ont également été entreprises sur le féxinidazole : des administrations à doses répétées durant 4 semaines n'ont pas montré d'effets cardiovasculaires, respiratoires, ou généraux chez le chien et le rat. Le féxinidazole est positif au test d'Ames, test de référence international pour mesurer *in vitro* la mutagénicité d'une molécule.³⁰⁵ Néanmoins, ce résultat n'est pas une propriété inhérente du composé : en effet, le féxinidazole subissant une activation métabolique par les NTR de type 1 de *Salmonella* au cours du test, il apparaît difficile d'extrapoler son profil de génotoxicité chez l'homme. Un test du micronoyau sur cellules humaines n'a, par ailleurs, pas montré de potentiel génotoxique pour le féxinidazole.

Les études cliniques de phase I du féxinidazole ont débuté par la suite, en 2009, sur un total de 154 adultes sains.³⁰⁶ Elles ont permis d'observer la reproductibilité chez l'homme des paramètres pharmacocinétiques mesurés chez l'animal, ainsi que du profil de toxicité de la molécule : seuls des effets indésirables faibles à modérés, spontanément réversibles ont été observés. Il a également été montré que la prise alimentaire concomitante à l'administration de féxinidazole augmentait fortement son absorption digestive (de l'ordre de + 200 %). Au regard des concentrations plasmatiques mesurées,³⁰⁷ un schéma thérapeutique de 1800 mg/jour durant 4 jours puis 1200 mg/jour durant 6 jours a été retenu comme protocole efficace dans les stades 1 et 2 de la THA, par extrapolation à partir de l'efficacité préclinique du féxinidazole.

Une étude clinique de phase II/III a débuté en Octobre 2012 et s'est déroulée sur 4 ans, sous la forme d'un essai clinique randomisé de non-infériorité du féxinidazole en comparaison avec la bithérapie

³⁰⁴ E. Fontana, A. Pignatti, S. Venegoni, M. A. Bray, *J. Labelled Compd. Rad.* **2011**, *54*, 714-719.

³⁰⁵ [a] M. Maron, B.N. Ames, *Mutation Res.* **1983**, *113*, 173-215. [b] OECD guideline for testing of chemicals, Nr. 471, genetic toxicology: bacterial reverse mutation test, adoptées le 21 Juillet 1997.

³⁰⁶ A. Tarral, S. Blesson, O. V. Mordt, *et al*, *Clin. Pharmacokinet.* **2014**, *53*, 565-580.

³⁰⁷ A. Filali-Ansary, C. Augé, A. Abgrall, *et al*, *Bioanalysis*, **2016**, *8*, 2045-2063.

nifurtimox/éflornithine dans le traitement de la THA.³⁰⁸ Cette étude a confirmé la place essentielle que pouvait occuper le féxinidazole dans la prise en charge de la THA,³⁰⁹ et a donné lieu à un essai de phase IIIb (évaluant également la faisabilité d'un traitement à domicile) dont les conclusions sont attendues d'ici 2020.³¹⁰

2.2. Efficacité du féxinidazole dans l'infection à *T. cruzi*

L'intérêt du féxinidazole comme candidat-médicament dans la maladie de Chagas a fait suite à sa « redécouverte » en tant qu'agent anti-*Trypanosoma* potentiel. De nouvelles études *in vivo* ont ainsi montré une efficacité du féxinidazole dans la diminution de la parasitémie et la prévention de la mortalité des animaux infectés par *T. cruzi*, avec des taux de guérison identique à ceux obtenus avec le benznidazole³¹¹ y compris en traitement de la phase chronique de l'infection.³¹² Présentant un large spectre d'activité sur plusieurs génotypes de *T. cruzi*,³¹³ le féxinidazole est une nouvelle fois porteur d'une efficacité biologique essentiellement imputable à son métabolite sulfone.³¹⁴ Au regard de ces résultats, un premier essai clinique de phase II a été initié en 2014³¹⁵ : l'efficacité satisfaisante et la bonne tolérance présentées par le féxinidazole chez les patients atteints de trypanosomiase humaine américaine devrait donner lieu à la réalisation prochaine d'un nouvel essai de phase II.³¹⁶

2.3. Efficacité du féxinidazole dans l'infection à *Leishmania*

Du fait de son efficacité contre les autres infections à trypanosomatidés, le potentiel antileishmanien du féxinidazole a été évalué *in vitro* et *in vivo*²⁷² : les métabolites sulfoxide et sulfone ont montré une activité sur les formes amastigotes intramacrophagiques de *Leishmania donovani*, alors que la molécule parente est inactive sur ce stade parasitaire. Avec des résultats par voie orale comparables à ceux de la miltéfosine et de la pentamidine sur le modèle murin, le féxinidazole est rapidement entré en essai clinique de phase II afin d'évaluer son efficacité chez l'homme comme potentiel traitement de la leishmaniose viscérale. Néanmoins, cette étude a pris fin après 2 ans, concluant pour cette indication à une efficacité insuffisante du féxinidazole liée à des rechutes.³¹⁷

³⁰⁸ V. K. B. K. Mesu, W. M. Kalonji, C. Bardonneau, *et al*, *Lancet*, **2018**, *391*, 144-154.

³⁰⁹ [a] F. Chappuis, *Lancet*, **2018**, *391*, 100-102. [b] M. P. Pollastri, *Trends Parasitol.* **2018**, *34*, 178-179.

³¹⁰ [a] ClinicalTrials.gov. Fexinidazole in Human African Trypanosomiasis Due to *T. b. gambiense* at Any Stage [En ligne] 4 décembre 2017, [consulté le 04 Février 2018], <https://clinicaltrials.gov>. [b] C. S. Sutherland, C. M. Stone, P. Steinmann, *et al*, *Lancet Glob. Health*, **2017**, *5*, e69-79.

³¹¹ M. T. Bahia, I. M. de Andrade, T. A. Martins, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2012**, *6*, e1870.

³¹² A. F. Francisco, S. Jayawardhana, M. D. Lewis, *et al*, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 35351.

³¹³ C. B. Moraes, M. A. Giardini, H. Kim, *et al*, *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 4703.

³¹⁴ M. T. Bahia, A. F. S. Nascimento, A. L. Mazzeti, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 4362-4370.

³¹⁵ ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Fexinidazole Dosing Regimens for the Treatment of Adult Patients With Chagas Disease. NCT02498782. [En ligne] 15 juillet 2015, [consulté le 6 Février 2018], <https://clinicaltrials.gov>.

³¹⁶ Drugs for Neglected Diseases initiative, Portfolio, Fexinidazole (Chagas) [en ligne], disponible sur : <https://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/fexinidazole-chagas/> (consulté le 06/02/2018).

²⁷² S. Wyllie, S. Patterson, L. Stojanovski, *et al*, *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4*, 119re1.

³¹⁷ ClinicalTrials.gov. Trial to Determine Efficacy of Fexinidazole in Visceral Leishmaniasis Patients in Sudan. NCT01980199. [En ligne] 30 octobre 2015, [consulté le 6 Février 2018], <https://clinicaltrials.gov>.

3. Mutagénicité des molécules comportant un groupement nitro

En plus des nitroréductases, d'autres enzymes peuvent entraîner la formation de métabolites radicalaires réactifs à partir de molécules nitrées : cette bioréduction nécessite des systèmes de transfert d'électron à bas potentiel redox, typiquement retrouvés chez les micro-organismes anaérobies.³¹⁸ La réduction monoélectronique d'un nitrohétérocycle n'appartient généralement pas à l'intervalle de potentiels retrouvé dans l'espèce humaine. Si une telle réaction survient malgré tout, elle peut générer un intermédiaire hydroxylamine voire un radical anion nitro ($\text{NO}_2^{\bullet-}$)³¹⁹ : en présence d'oxygène, ces espèces peuvent conduire à la formation de radicaux superoxyde et de radicaux nitroso génotoxiques.³²⁰

La mutagénicité de nombreuses molécules nitrohétérocycliques vis-à-vis des bactéries ou parasites est connue de nombreuses années³²¹ : la réduction du nitro est essentielle à cette mutagénicité, comme l'a par exemple montré l'étude du niridazole dont l'activité est réduite d'un facteur 10 sur souche de *Salmonella* déficiente en nitroréductase.³²² Ainsi, au regard de l'intérêt thérapeutique de cette classe de molécules, il a été tenté de dissocier l'activité anti-infectieuse du caractère génotoxique,³²³ la difficulté étant liée au mécanisme anti-infectieux de ces composés conduisant à la formation de dérivés génotoxiques pour le parasite.

Pour le féxinidazole, une activité mutagène nitroréductase-dépendante a été observée dans le test d'Ames. Par contre, l'évaluation de sa génotoxicité par test des micronoyaux (*in vitro* sur cellules humaines et *in vivo* chez le rat) a été négative pour la molécule native ainsi que ses deux métabolites (sulfoxide et sulfone).³²⁴ Ce résultat laisse très fortement penser que la mutagénicité associée aux nitrohétérocycles n'est pas un paramètre intrinsèque de cette classe, et souligne l'intérêt du potentiel de réduction du groupement nitro comme un possible critère d'identification des propriétés mutagènes durant le processus de développement de médicaments.³²⁵

Des molécules apparentées au 4-nitroimidazole utilisées chez l'homme telles que le délamanide³²⁶ et le prétomanide³²⁷ ne présentent par ailleurs pas de génotoxicité (y compris dans le test d'Ames)^{311,328} et montrent ainsi la possibilité de concevoir des nitrohétérocycles anti-infectieux non mutagènes.

³¹⁸ W. J. Ehlhardt, B. B. Beaulieu Jr, P. Goldman, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 2603-2606.

³¹⁹ D. I. Edward, *J. Antimicrob. Chemother.* **1993**, *31*, 9-20.

³²⁰ A. Mital, *Sci. Pharm.* **2009**, *77*, 497-520.

³²¹ J. McCann, N. E. Spingarn, J. Kobori, B. N. Ames, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1973**, *72*, 979-983.

³²² [a] J. L. Blumer, A. Friedman, L. W. Meyer, *et al*, *Cancer Res.* **1980**, *40*, 4599-4605. [b] W. T. Speck, H. S. Carr, H. S. Rosenkranz, *Environ. Mutagen.* **1985**, *7*, 429-437.

³²³ [a] J. S. Walsh, R. Wand, E. Bagan, *et al*, *J. Med. Chem.* **1986**, *30*, 150-156. [b] M. De Meo, P. Vanelle, E. Bernadini, *et al*, *Environ. Mol. Mutagen.* **1992**, *19*, 167-181. [c] A. Buschini, F. Giordani, C. Northfleet de Albuquerque, *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 1537-1547. [d] M. D. Crozet, C. Botta, M. Gasquet, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 653-659.

³²⁴ D. Tweats, B. Bourdin Trunz, E. Torreele, *Mutagenesis*, **2012**, *27*, 532-512.

³²⁵ E. Hanaki, M. Hayashi, M. Matsumoto, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2017**, *84*, 1-8.

³²⁶ M. Matsumoto, H. Hashizume, T. Tomishige, *et al*, *PLoS Med.* **2006**, *3*, e466.

³²⁷ C. K. Stover, P. Warrenner, D. R. Van Devanter, *et al*, *Nature*, **2000**, *405*, 962-966.

³²⁸ [a] W. A. Denny, B. D. Palmer, *Future Med. Chem.* **2010**, *2*, 1295-1304. [b] A. M. Thompson, P. D. O'connor, A. J. Marshall, *et al*, *J. Med. Chem.* **2018**, DOI : 10.1021/acs.jmedchem.7b01581.

4. Pharmacochimie anti-kinétoplastidés au sein du Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire

4.1. Travaux préalables réalisés au laboratoire en série imidazo[1,2-*a*]pyridine

L'étude des propriétés chimiques et pharmacologiques de molécules hétérocycliques azotées en vue de concevoir des composés à potentiel pharmaceutique occupe une place prépondérante parmi les thématiques de recherche développées au sein de notre laboratoire.³²⁹ Des travaux ont notamment été menés sur la pharmacomodulation anti-infectieuse en série 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine : un criblage mené en collaboration avec le laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Pharmacie de Marseille (IHU Méditerranée Infection, UMR VITROME) en 2012 a permis d'identifier trois molécules porteuses d'activités (mesurées par la concentration inhibant la croissance de 50 % des parasites : CI_{50}) sur les stades promastigotes *Leishmania donovani* (souche MHOM/IN/00/DEVI ; **Tableau 6**). Ces composés ont également présenté une cytotoxicité faible (mesurée par la concentration cytotoxique pour 50 % des cellules : CC_{50}) sur des cellules de lignée hépatocytaire humaine (HepG2).

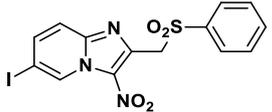
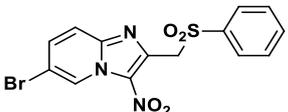
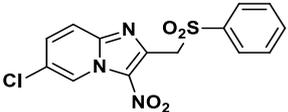
| | | CI_{50} (μ M) <i>L. dono.</i> promastigotes | CC_{50} (μ M) HepG2 |
|------|---|---|-------------------------------|
| |  | 12,6 | > 100 |
| |  | 14,0 | > 100 |
| |  | 18,2 | > 100 |
| Réf. | Pentamidine | 6 | 2,3 |
| | Miltéfosine | 3,1 | 50,3 |
| | Amphotéricine B | 0,1 | 8,8 |
| | Doxorubicine | - | 0,2 |

Tableau 6 : Structure et profil biologique des trois hits antileishmaniens initialement identifiés.

Ces 3 molécules, environ 5 fois moins actives que la miltéfosine sur forme promastigote, présentent néanmoins l'avantage de ne pas être cytotoxiques sur la lignée hépatocellulaire humaine HepG2. L'étude des premières relations structure-activité (RSA) se dégageant de ces résultats a montré que la présence d'un atome d'halogène en position 6, d'un groupement nitro en position 3, et d'un groupement phénylsulfonyle en

³²⁹ [a] L. Paloque, P. Verhaeghe, M. Casanova, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 75-86. [b] L. Paloque, A. Bouhlel, C. Curti, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2984-2991. [c] C. Kieffer, A. Cohen, P. Verhaeghe, *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2377-2386. [d] C. Kieffer, A. Cohen, P. Verhaeghe, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 282-294.

position 2 semblait nécessaire à l'activité antileishmanienne. L'importance de la position 8 vis-à-vis du profil d'activité biologique paraît majeure,³³⁰ une molécule hit ayant été identifiée suite à l'introduction d'un atome de brome sur cette position (**Figure 47**).

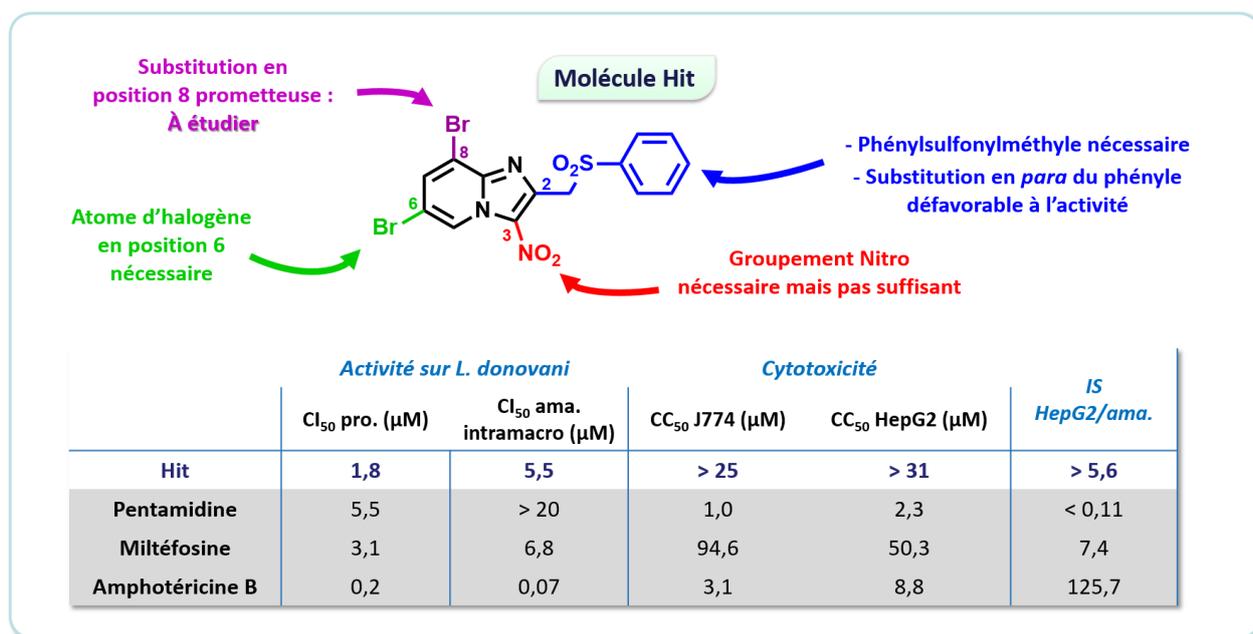


Figure 47 : Structure et profil biologique de la molécule hit précédemment identifiée au laboratoire, et RSA préliminaires.

Les Cl₅₀ de cette molécule sur les formes promastigotes et surtout amastigotes intramacrophagiques du parasite, comprises entre les valeurs de l'amphotéricine B et de la miltéfosine, démontrent une action intéressante sur les deux formes parasitaires. Le profil de toxicité de ce hit est, en outre, comparable à certains principes actifs commerciaux, justifiant son intérêt. Néanmoins, cette molécule présente un manque de solubilité notable dans les milieux biologiques, et malgré son profil biologique prometteur, celui-ci ne permet pas d'égaliser les propriétés de l'amphotéricine B, molécule de référence dans le traitement de la leishmaniose viscérale.

4.2. Poursuite des travaux entrepris en série imidazo[1,2-*a*]pyridine

4.2.1. Critères de définition d'une molécule lead antiprotozoaire

La fiabilité des molécules servant de point de départ à des projets d'innovation pharmaco-chimique est un facteur essentiel en vue de minimiser le risque d'attrition de ces composés au fil de leur avancée dans le processus de *drug discovery*.³³¹ La réponse aux critères de décision retenus pour considérer une molécule comme « Hit », puis « Lead », et enfin pour valider l'entrée du lead en phase d'optimisation augmente le taux

³³⁰ C. Castera-Ducros, L. Paloque, P. Verhaeghe *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7155-7164.

³³¹ [a] E. A. Martis, R. Radhakrishnan, R. R. Badve, *J. Appl. Pharma. Sci.* **2011**, *1*, 2-10. [b] I. Khanna, *Drug Discov. Today*, **2012**, *17*, 1088-1102.

de succès global et concentre les efforts sur des composés présentant une chance avérée de fournir un candidat préclinique prometteur.³³² Des critères spécifiques ont été proposés pour définir les molécules hit et lead pour des maladies infectieuses comme le paludisme,³³³ ou encore les maladies tropicales négligées telles que les leishmanioses et les trypanosomiasés.³³⁴ Dans l'idéal, un nouveau médicament destiné à traiter les infections à trypanosomatidés (trypanosomiase ou leishmaniose) doit être efficace, bien toléré, administrable par voie orale selon un schéma thérapeutique simple et court, facilement disponible pour les populations le nécessitant, et faiblement inducteur de résistances : les conditions de validation d'une molécule hit et d'une molécule lead incorporeront ces aspects en amont.

La définition d'un hit anti-kinétoplastidés se focalise notamment sur le caractère nouveau des séries moléculaires proposées,³³⁵ l'originalité de leur mécanisme d'action, la modulation chimique possible par le pharmacophore, et l'index de sélectivité pour le parasite ciblé (**Tableau 7**).^{202b,c} La phase de transition du hit au lead qui s'ensuit vise à optimiser l'efficacité, l'innocuité, ainsi que les paramètres physico-chimiques et ADME du composé retenu.³³⁶

Critères généraux de sélection d'un hit anti-kinétoplastidés

- Structure chimique formellement établie.
- Respect des règles de Lipinski souhaitable :
 - Groupements donneurs de liaison H < 5
 - Groupements accepteurs de liaison H < 10
 - Masse molaire < 500 g/mol
 - Coefficient de partition (logP) < 5
- Absence de fonctions chimiques hautement réactives ou instables au sein du pharmacophore.
- Connaissance de RSA préliminaires (par criblage d'une librairie de composés structurellement apparentés).
- Pureté de l'échantillon testé en criblage primaire > 90 %.
- Activité antiparasitaire *in vitro* : $CI_{50} < 10 \mu M$ sur forme intracellulaire du parasite.
- Spécificité pour une cible parasitaire.
- Index de sélectivité : $IS > 10$, pour une CC_{50} mesurée sur lignée cellulaire humaine.
- Absence de contrainte majeure de synthèse et de formulation (étapes de synthèse ≤ 5 , hydrosolubilité suffisante).

Tableau 7 : Critères de définition d'une molécule hit, adaptés pour les composés anti-kinétoplastidés.³³⁷

³³² S. Nwaka, A. Hudson, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 945-955.

³³³ [a] S. Nwaka, B. Ramirez, R. Bun, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2009**, *3*, e440. [b] J. N. Burrows, R. Hooft van Huijsduijnen, J. J. Möhrle, *et al*, *Malar. J.* **2013**, *12*, 187.

³³⁴ K. Katsuno, J. N. Burrows, K. Duncan, *et al*, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, *14*, 751-758.

³³⁵ [a] M. Keenan, P. W. Alexander, J. H. Chaplin, *et al*, *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 1733-1752. [b] I. Peña, M. Pilar Manzano, J. Cantizani, *et al*, *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 8771.

²⁰² [b] R. Don, J.-R. Ioset, *Parasitology*, **2014**, *141*, 140-146. [c] S. Nwaka, A. Hudson, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 941-955.

³³⁶ T. Wunberg, M. Hendrix, A. Hillisch, *et al*, *Drug Discov. Today*, **2006**, *11*, 175-180.

³³⁷ [a] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3-26. [b] I. H. Gilbert, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7719-7726.

Après l'établissement d'un profil biologique *in vitro* encourageant, une molécule sera considérée comme lead si elle est associée *in vivo* sur modèle animal à une exposition plasmatique suffisante (idéalement après administration orale) et à une réduction importante de la charge parasitaire au niveau des organes cibles du rongeur infecté (**Tableau 8**). Un tel composé peut alors être accepté en phase d'optimisation de lead.

Critères généraux de sélection d'un lead anti-kinétoplastidés

- Établissement de la pureté énantiomérique ou diastéréo-isomérique si nécessaire.
- Activité *in vitro* identique sur souches résistantes et sensibles.
- Stabilité métabolique, déterminée *in vitro* dans les microsomes de deux espèces (y compris l'homme).
- Profil d'inhibition des CYP450 acceptable.
- Données toxicologiques préliminaires, *in vitro* et chez l'animal : absence de mutagénicité, de génotoxicité, de toxicité d'organe.
- Activité *in vivo*, sur modèle murin ou de hamster, avec un effet observé pour 4 à 5 x 50 mg/kg en intrapéritonéal ou par voie orale, sans signe évident de toxicité.
 - *T. b. rhodesiense* : aparasitémie > 60 jours
 - *T. b. cruzi* : survie moyenne > 30 jours
 - *Leishmania infantum* : réduction de la charge parasitaire hépatique > 80 %

Tableau 8 : Critères de définition d'une molécule lead, adaptés pour les composés anti-kinétoplastidés.³³⁸

Les critères énoncés ici seront donc adoptés comme ligne directrice du travail de pharmacomodulation réalisé en série imidazo[1,2-*a*]pyridine.

4.2.2. Objectifs du travail réalisé

Dans un premier temps, nous avons poursuivi le travail de pharmacomodulation autour du hit antileishmanien, afin notamment d'étudier plus en détails l'influence du type de substituant en position 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine : à partir d'un intermédiaire clé, la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**Figure 48**), plusieurs types de réactions chimiques ont été réalisées afin d'introduire des groupements variés en position 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine. Pour ce faire, des réactions de couplages pallado-catalysés (Sonogashira, Suzuki-Miyaura) et des réactions de S_NAr impliquant notamment des thiophénols ont été utilisées. Plus de 70 molécules originales ont été synthétisées grâce à ces trois méthodologies, et leur profil biologique *in vitro* a ensuite été déterminé afin de pouvoir dégager de nouvelles données de RSA et identifier des composés « tête de série ». Des études physico-chimiques (mesure du logP,

³³⁸ [a] R. Pink, A. Hudson, M. A. Mouries, M. Bending, *Nat. Rev. Drug Disc.* **2005**, *4*, 727-740. [b] K. H. Bleicher, H. J. Bohm, K. Muller, A. I. Alanine, *Nat. Rev. Drug Disc.* **2003**, *2*, 369-378.

détermination de la structure tridimensionnelle par diffraction de rayons X), pharmacocinétiques préliminaires *in vitro* (pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques, stabilité microsomale), et mécanistiques (implication des nitroréductases dans la bioactivation de ces molécules) ont été entreprises en parallèle de premiers essais *in vivo* sur modèle murin infecté par *T. brucei*. Les résultats ainsi obtenus ont donné lieu à une étape d'optimisation de certains composés « tête de série », en vue à la fois d'améliorer leur profil biologique et pharmacocinétique, de recueillir des données de RSA supplémentaires, et de procéder à une rétro-validation du pharmacophore établi.

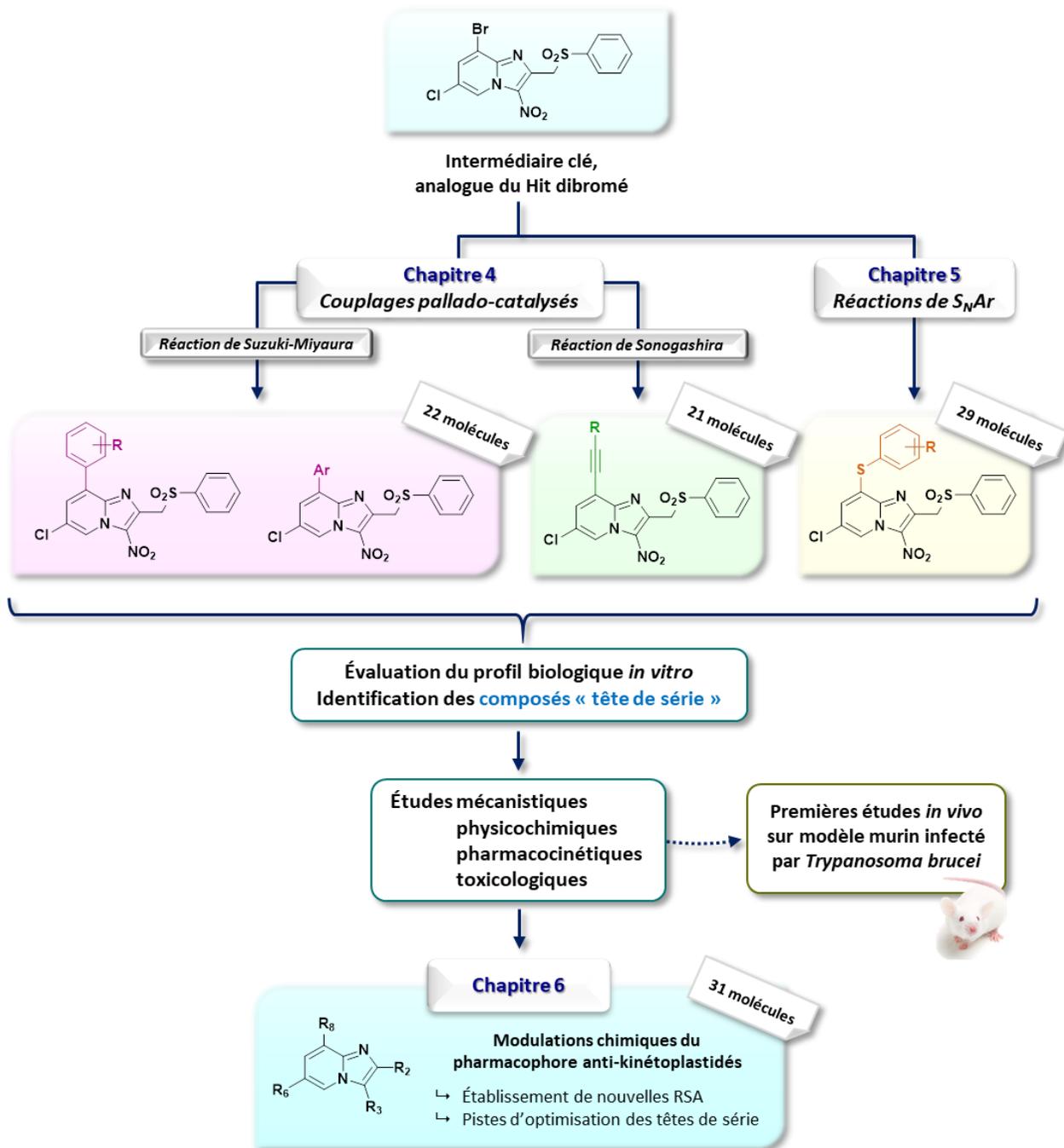


Figure 48 : Pharmacomodulations en position 8 du noyau 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine.

4.3. Tests biologiques réalisés

Le profil biologique de la plupart des molécules synthétisées a été évalué *in vitro* (Figure 49) : une mesure de la CC₅₀ de ces composés a tout d'abord été effectuée sur une lignée cellulaire d'hépatocarcinome humain HepG2. Cette première évaluation permet d'écartier rapidement les molécules trop toxiques ou dont le manque d'hydrosolubilité n'est pas compatible avec la réalisation d'autres tests biologiques. La lignée cellulaire HepG2 présente également l'intérêt d'exprimer certaines des enzymes hépatiques responsables du métabolisme : ainsi, outre la révélation du caractère cytotoxique éventuel d'une molécule testée, cette lignée permet de détecter l'influence d'éventuels métabolites toxiques (métabolisme toxifiant).

Un premier criblage a été ensuite réalisé sur la forme promastigote extracellulaire de *L. donovani* au sein du laboratoire de parasitologie de la Faculté de Pharmacie de Marseille, ou sur la forme amastigote de *Leishmania infantum* dans des conditions axéniques³³⁹ au sein du laboratoire de Pharmacochimie et Biologie pour le développement (PHARMA-DEV, UMR 152 IRD-UPS, équipe BIOCID) de Toulouse.

Pour cette étape de criblage primaire, visant à identifier rapidement les molécules les plus prometteuses, le choix de la forme parasitaire sur laquelle sont testés les composés est fondamental.

- Le recours aux formes promastigotes de *Leishmania* est souvent décrié car ce stade parasitaire n'est retrouvé que chez le phlébotome vecteur et en aucun cas chez l'homme ; toutefois certains points communs biologiques entre les formes promastigotes et amastigotes (plus de 90 % du génome et 70 % du protéome connu de *Leishmania* exprimés indistinctement du stade)³⁴⁰ ainsi que la facilité de réalisation de ce test peuvent justifier sa mise en place.³⁴¹
- L'utilisation de leishmanies amastigotes axéniques extracellulaires, plus pertinentes pour un criblage primaire, permet une évaluation sur les formes parasitaires humaines et une certaine facilité de culture par l'absence de cellules hôtes ; néanmoins cette technique n'est pas représentative des conditions d'infection réelles car elle ne traduit pas l'interaction existant entre le parasite et le macrophage hôte, ni des capacités de franchissement membranaire des molécules testées.³⁴²

Ainsi, afin de minimiser l'impact des limites présentées par chacune de ces techniques, le criblage primaire des composés synthétisés a été réparti sur l'une et l'autre forme de *Leishmania* (promastigote et amastigote axénique) en fonction des séries moléculaires testées. Les meilleures molécules de chaque série ont ensuite été évaluées de façon croisée selon l'autre technique de criblage primaire évoquée.

Dans un second temps, seules les molécules présentant les profils biologiques les plus intéressants ont subi un criblage secondaire sur les formes amastigotes intramacrophagiques de *L. donovani* (forme adoptée par les leishmanies chez l'homme). Beaucoup plus difficile à mettre en place, cette technique nécessite de nombreuses étapes dont la culture de lignées macrophagiques, la différenciation des parasites promastigotes

³³⁹ H. L. Callahan, A. C. Portal, R. Devereaux, M. Grogil, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 818-822.

³⁴⁰ K. Leifso, G. Cohen-Freue, N. Dogra, *et al*, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2007**, *152*, 35-46.

³⁴¹ M. Vermeersch, R. I. da Luz, K. Toté, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 3855-3859.

³⁴² M. De Rycker, I. Hallyburton, J. Thomas, *et al*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 2913-2922.

en amastigotes, l'infection des macrophages par les amastigotes, puis enfin la mise en contact des macrophages infectés avec différentes concentrations des molécules à tester, leur incubation, et la lecture. Elle reproduit néanmoins des conditions d'infection les plus proches de la réalité.

Pour les composés testés sur les formes amastigotes intracellulaires, leur cytotoxicité a également été évaluée *in vitro* sur une lignée de macrophages humains (THP1), type cellulaire servant également d'hôte aux amastigotes : cette mesure permet de s'assurer que la CI_{50} de ces molécules n'est pas imputable à une éventuelle toxicité vis-à-vis des macrophages.

L'activité contre *T. brucei* de certaines molécules a été évaluée au sein de l'Institut de Neurologie Tropicale (UMR Inserm 1094, unité « Neuroépidémiologie tropicale ») de la Faculté de Médecine de Limoges, sur la forme trypomastigote de la sous-espèce *T. brucei brucei*,³⁴³ normalement non-infectieuse pour l'homme.

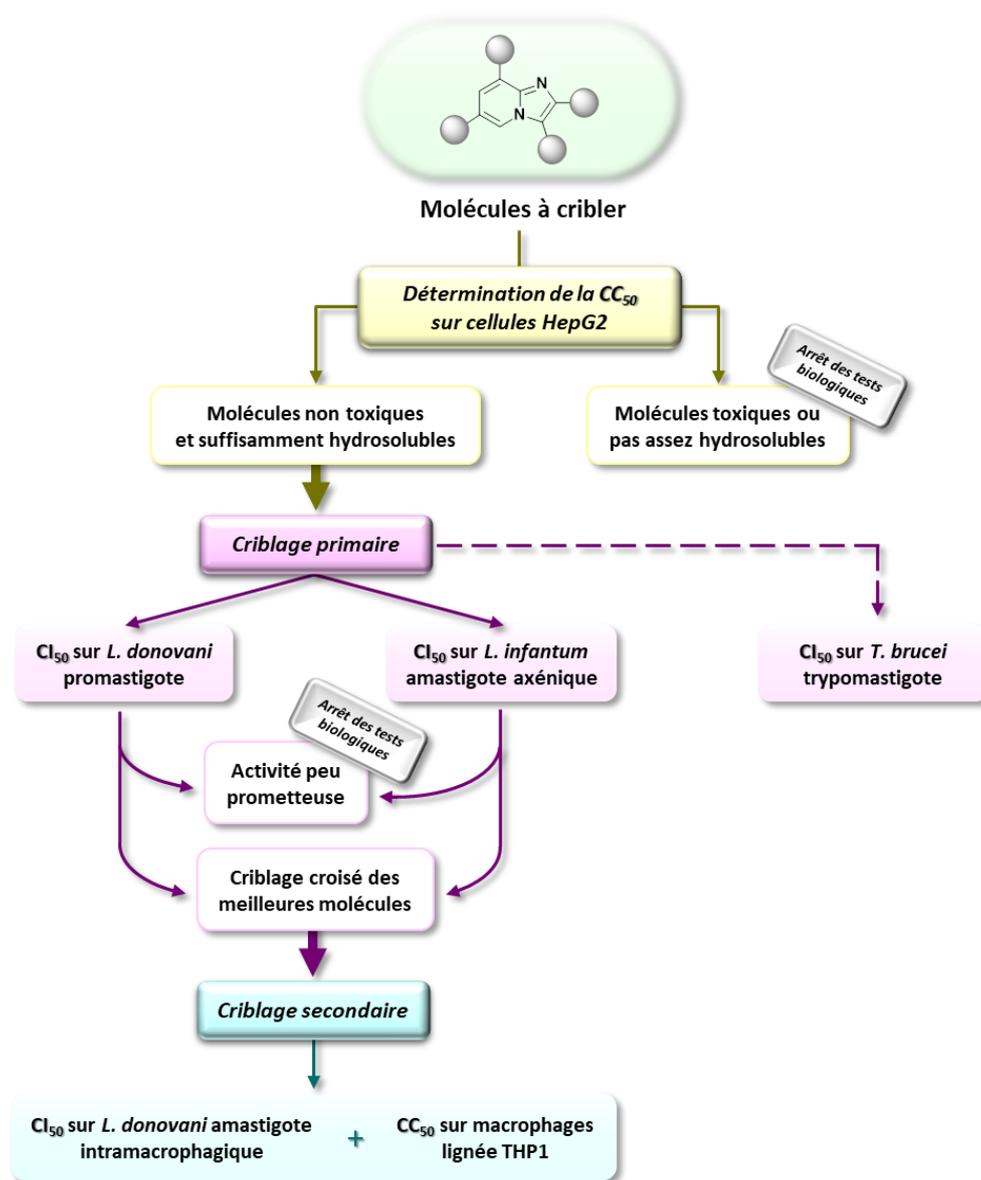


Figure 49 : Stratégie de criblage adoptée pour l'évaluation du profil biologique des molécules imidazo[1,2-a]pyridine.

³⁴³ A. J. Jones, V. M. Avery, *Expert Opin. Drug Discov.* **2013**, *8*, 495-507.

Partie II

Pharmacomodulation anti-kinétoplastidés en série imidazo[1,2-*a*]pyridine

Chapitre 4 - Pharmacomodulation anti-kinétoplastidés en position 8 par réactions de couplage pallado-catalysées

Introduction

Dès le début de leur utilisation en chimie à la fin des années 1960,³⁴⁴ les réactions de couplage de composés aryliques catalysées par le palladium se sont imposées comme un puissant outil de synthèse organique pour la formation de liaisons carbone-carbone.³⁴⁵ Ces réactions de couplage pallado-catalysées peuvent présenter de nombreux avantages : des conditions réactionnelles douces favorisant une bonne sélectivité, une tolérance à un grand nombre de groupements fonctionnels, ou la possibilité de finement moduler la réactivité grâce à la disponibilité d'une importante variété de ligands et de co-catalyseurs. Malgré le prix élevé du palladium et le risque de traces de métal résiduelles pouvant être problématique dans les produits pharmaceutiques (la teneur maximale en résidus de catalyseurs métalliques acceptée par la Pharmacopée Européenne dans ce contexte est de 10 ppm³⁴⁶), l'efficacité des catalyseurs palladiés minimise ces défauts. Le récent développement de catalyseurs au palladium en phase hétérogène³⁴⁷ permet, par ailleurs, une réutilisation du métal et limite efficacement les problèmes de purification. Le recours aux liquides ioniques, seuls ou mélangés à un solvant organique ou à l'eau,³⁴⁸ offre également des avantages.³⁴⁹

Il existe de nombreux types différents de couplages croisés catalysés par le palladium (**Figure 50**).³⁵⁰ Le substrat commun à ces réactions est souvent un halogénure, porté en général par un carbone sp^2 (sauf exception de certains couplages oxydatifs s'affranchissant des halogènes³⁵¹ mais présentant souvent des difficultés liées au rendement ou à la sélectivité), mis en présence d'un réactif de nature variée :³⁵² le protocole de réaction pallado-catalysée le plus exploité est certainement celui développé par Suzuki et Miyaura en 1979,³⁵³ employant des réactifs organoboroniques. La réaction de Sonogashira, décrite quelques années plus tôt,³⁵⁴ est elle aussi devenue un outil de synthèse extrêmement utile dans la préparation de produits naturels, agrochimiques, pharmaceutiques et polymériques en permettant le couplage d'alcynes terminaux avec des carbones d'hybridation sp^2 .

³⁴⁴ J. Tsuji, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3275-3276.

³⁴⁵ [a] T. Kohei, N. Miyaura, « Introduction to Cross-Coupling Reactions », dans *Cross-Coupling Reactions. Topics in Current Chemistry*, Vol. 219, N. Miyaura, Springer, **2002**. [b] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*, Wiley, **2004**. [c] A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd edition, Wiley-VCH, **2008**.

³⁴⁶ ICH Consensus Guideline, Q3D, Guideline for elemental impurities, **2014**.

³⁴⁷ Á. Molnár, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251-2320.

³⁴⁸ Y. Kohno, H. Ohno, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7119-7130.

³⁴⁹ V. I. Pârvulescu, C. Hardacre, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615-2665.

³⁵⁰ E. Negishi, G. Wang, H. Rao, Z. Xu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3151-3182.

³⁵¹ [a] J. Tsuji, H. Nagashima, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2699-2702. [b] M. D. K. Boele, G. P. F. Van Strijdonck, A. H. M. de Vries, *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586-1587. [c] T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, *et al*, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137-3139.

³⁵² J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651-2710.

³⁵³ [a] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866-867. [b] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440. [c] N. Miyaura, H. Sugimoto, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 127-130.

³⁵⁴ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

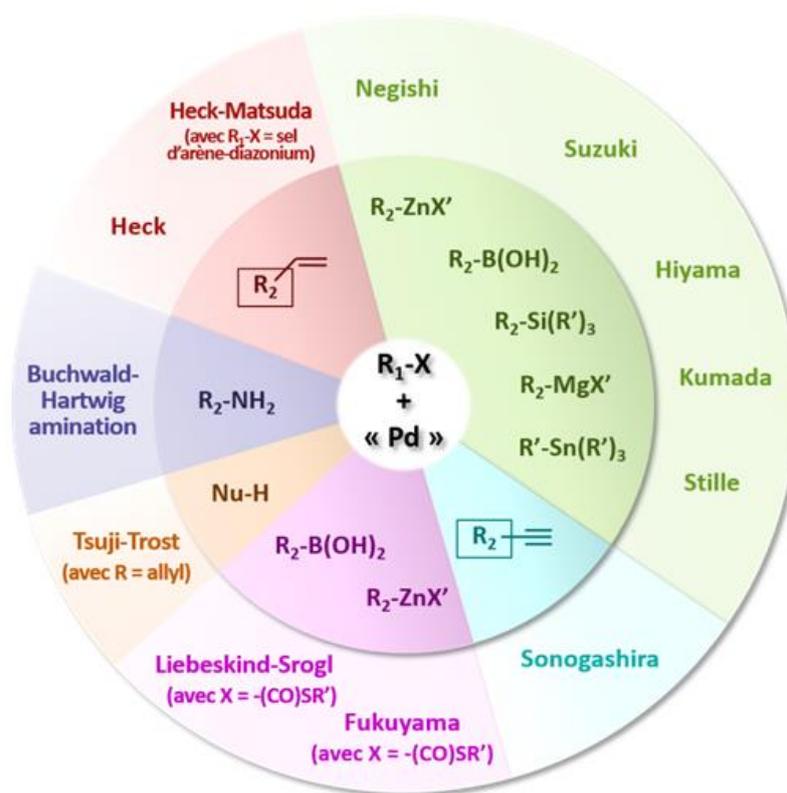


Figure 50 : Aperçu des principales réactions de couplage catalysées par le palladium. R désigne des groupements chimiques organiques, X un atome d'halogène ou un groupement pseudohalogène type triflate (CF_3SO_3^-), « Pd » le catalyseur palladié, et Nu un nucléophile type amine ou énolate.

1. La réaction de couplage de Suzuki-Miyaura

1.1. Présentation de la réaction

La réaction de couplage de Suzuki-Miyaura constitue le recours le plus fréquent pour former une liaison entre deux carbones sp^2 , ceci en vue d'obtenir un motif biaryle.³⁵⁵

1.1.1. Généralités

Le premier couplage palladocatalysé publié par Suzuki et Miyaura en 1979 décrit la réaction d'alcénylboranes ou de catécholates avec des halogénures d'aryle en présence d'une base, permettant l'obtention d'alcènes substitués (**Schéma 1**).

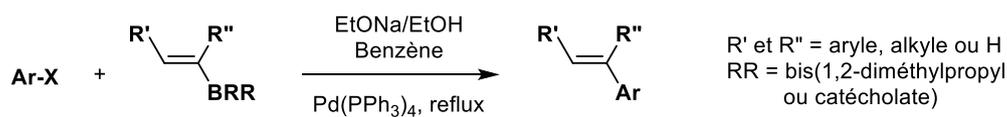
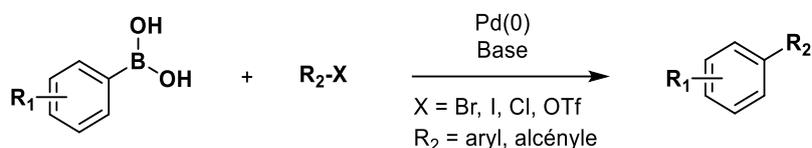


Schéma 1

³⁵⁵ [a] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519. [b] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. [c] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168. [d] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83-90.

Deux années plus tard, cette réaction fut élargie aux acides ou esters arylboroniques (**Schéma 2**) et a depuis prouvé son adaptabilité à des substrats variés, y compris ceux stériquement exigeants. Ce couplage est ainsi largement utilisé dans de nombreuses disciplines de recherche, notamment en pharmacochimie.³⁵⁶

Schéma 2³⁵⁷

1.1.1.1. Cycle catalytique de la réaction de Suzuki-Miyaura

Le mécanisme réactionnel du couplage de Suzuki-Miyaura, réalisé en milieu aqueux basique, implique trois étapes clés pouvant se répéter de façon cyclique (**Figure 51**) :

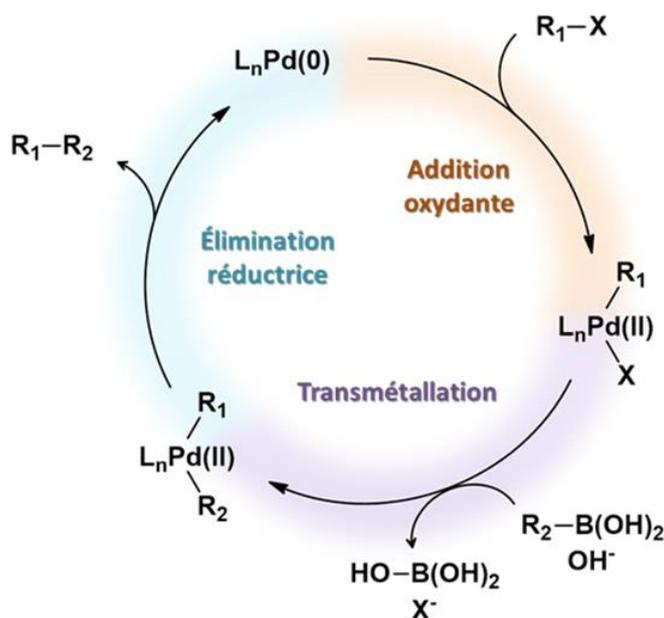


Figure 51 : Cycle catalytique standard pour les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura.

o Une addition oxydante : il s'agit d'une oxydation du palladium(0) (apporté sous forme $\text{L}_n\text{Pd}(0)$, où L désigne le ligand stabilisant le métal) en Pd(II) avec insertion de ce dernier au niveau de la liaison carbone sp^2 -halogène,³⁵⁸ formant ainsi un intermédiaire organopalladié.

Les complexes apportant directement du Pd(0) sont par exemple $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ou $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$; une alternative est d'utiliser du Pd(II) réduit *in situ*, ayant l'avantage d'être plus stable mais également moins réactif

³⁵⁶ [a] I. Maluenda, O. Navarro, *Molecules*, **2015**, *20*, 7528-7557. [b] W. P. Walters, J. Green, J. R. Weiss, M. A. Murcko, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6405-6416.

³⁵⁷ A. Suzuki, *Pure & Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422.

³⁵⁸ S. Inagaki, H. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2223-2225.

que le Pd(0). Nous pouvons citer comme exemple de complexes de Pd(II) le Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂ ou PdCl₂(PPh₃)₂, dont la réduction sera assurée par les phosphines ou l'excès d'acide boronique dans la réaction. La réalisation de l'addition oxydante est d'autant plus facile que la force de la liaison C-Halogène est modérée : l'ordre de réactivité généralement admis, pouvant être influencé par la nature du ligand, est Ar-I > Ar-Br ≥ Ar-OTf >> Ar-Cl ≈ Ar-OTs.³⁵⁹ Les groupements électroattracteurs sur l'halogénure d'aryle pourront, de plus, favoriser l'addition oxydante, alors que les groupements électro-donneurs la rendront plus difficile.³⁶⁰

o Une transmétallation : c'est une réaction organométallique avec transfert de substituant du dérivé boronique vers le complexe palladié. Le mécanisme exact de cette étape, sujet à controverse, nécessite dans tous les cas un excès de base : il est possible que cette dernière forme un borate réagissant avec l'espèce organopalladiée issue de l'addition oxydante.³⁶¹ Une autre possibilité serait la formation d'un pont hydroxyle entre l'organopalladié et l'acide boronique, leur permettant de réagir (**Schéma 3**).³⁶²

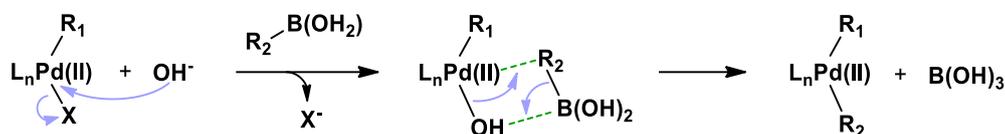


Schéma 3 : Mécanisme proposé de transmétallation, impliquant un pont hydroxyle.

Les bases les plus fréquemment utilisées, en plus des hydroxydes, sont le carbonate de sodium ou de potassium ainsi que les phosphates, en solution aqueuse ou en suspension dans un solvant aprotique tel que le DME, le DMF, le toluène ou le dioxane. La réactivité admise pour les bases est la suivante : TlOH > Tl₂CO₃ ≈ Ba(OH)₂ > NaOH > Cs₂CO₃ > K₃PO₄ > Na₂CO₃ > NaHCO₃. Les sels de thallium seront plus particulièrement utilisés pour les couplages impliquant des acides alkylboroniques mais présentent une grande toxicité. La présence d'eau est généralement favorable, permettant de faciliter la solubilisation de la base et d'accélérer la réaction.

o Une élimination réductrice : c'est l'étape finale comportant la formation du produit de couplage R₁-R₂ et l'élimination du catalyseur, régénéré par réduction de Pd(II) en Pd(0). Au même titre qu'ils facilitent la transmétallation, il a été montré que les anions hydroxyde permettent d'accélérer cette étape finale d'élimination réductrice.

1.1.1.2. Motif biaryle en Chimie Médicinale

Au cours des dernières décennies, la formation de liaisons carbone-carbone a été largement développée à travers de nombreuses réactions de couplage croisé palladocatalysées et beaucoup de ces méthodes ont été transposées avec succès dans l'industrie pharmaceutique pour produire à grande échelle de petites molécules

³⁵⁹ [a] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922. [b] G. Espino, A. Kurbangalieva, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2007**, *0*, 1742-1744.

³⁶⁰ C. Amatore, F. Pfluger, *Organometallics*, **1990**, *9*, 2276-2282.

³⁶¹ A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7362-7370.

³⁶² [a] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503. [b] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6616-6625.

médicamenteuses : le motif (hétéro)biaryle est ainsi devenu un châssis d'intérêt³⁶³ retrouvé dans un grand nombre de molécules commercialisées (**Figure 52**) ou candidats médicament, dans tous les domaines thérapeutiques.

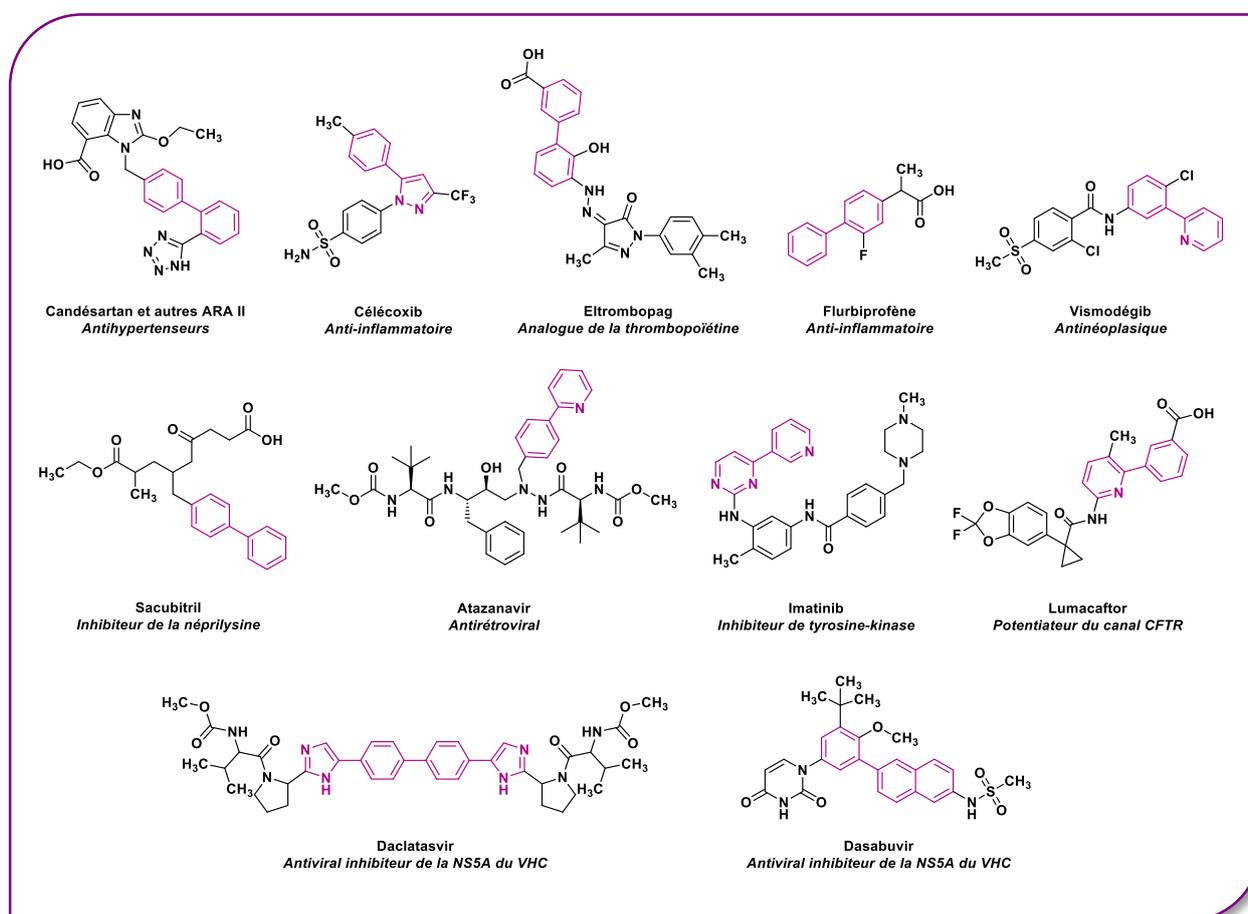


Figure 52 : Exemples de médicaments contenant un motif (hétéro)biaryle.

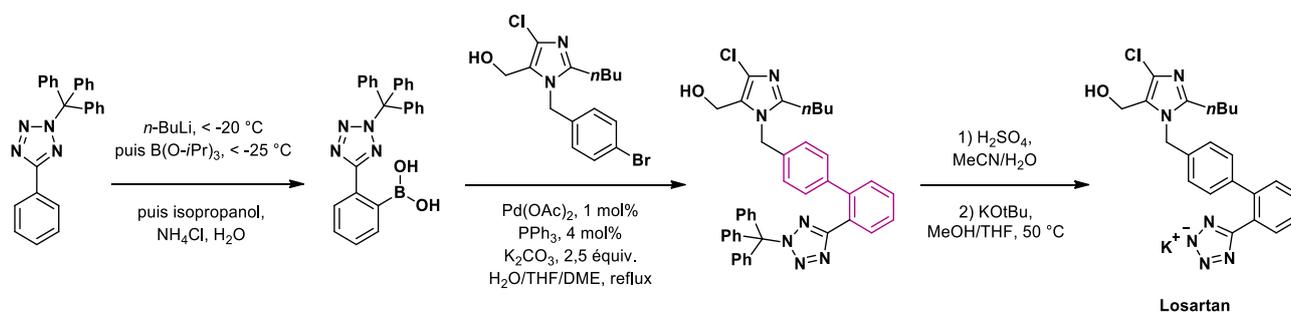
La réaction de Suzuki-Miyaura constitue le couplage le plus employé dans l'industrie pharmaceutique, ayant permis la découverte puis la production de substances actives médicamenteuses comportant une liaison entre carbones sp^2 (aryle ou vinyne), sp^2-sp^3 (aryl-alkyl), et même sp^3-sp^3 . Le type de réaction de Suzuki-Miyaura le plus souvent mis à profit est assurément le couplage aryl-aryl : en effet, une structure biaryle était retrouvée dans près de 5 % des molécules médicamenteuses commercialisées selon une étude du début des années 2000.³⁶⁴ L'intérêt majeur de ce motif dans les structures chimiques de composés à potentiel pharmacologique est de constituer un motif pouvant facilement interagir par liaisons hydrophobes ou interactions π avec de nombreux sites comportant des résidus hydrophobes ou aromatiques (poches hydrophobes).³⁶⁵

³⁶³ [a] D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893-930. [b] J. Hassan, M. Seignion, C. Gozzi, *et al*, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470.

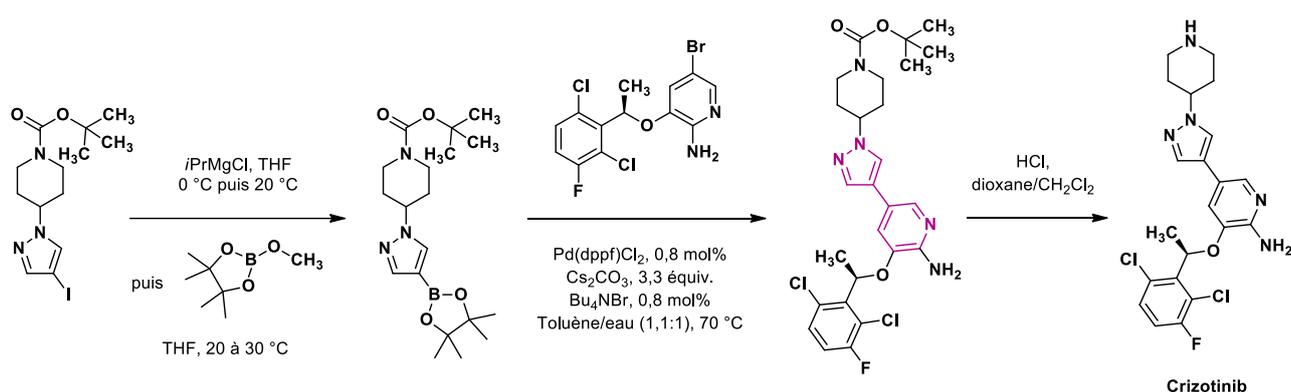
³⁶⁴ P. J. Hajduk, M. Bures, J. Praestgaard, S. W. Fesik, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3443-3447.

³⁶⁵ G. B. McGaughey, M. Gagne, A. K. Rappe, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 15458-15463.

Un des exemples les plus cités de couplage de Suzuki-Miyaura employé dans le domaine pharmaceutique est la synthèse du losartan (**Schéma 4**), antagoniste du récepteur ATI à l'angiotensine II découvert et commercialisé par les laboratoires Merck (aujourd'hui MSD).³⁶⁶ Il est intéressant de noter que l'acide boronique était préparé directement, par *ortho*-lithiation puis réaction avec le triisopropylborate et traitement aqueux. Le couplage de Suzuki-Miyaura ultérieur employait du Pd(0) généré *in situ* à partir de Pd(OAc)₂ et de triphénylphosphine.



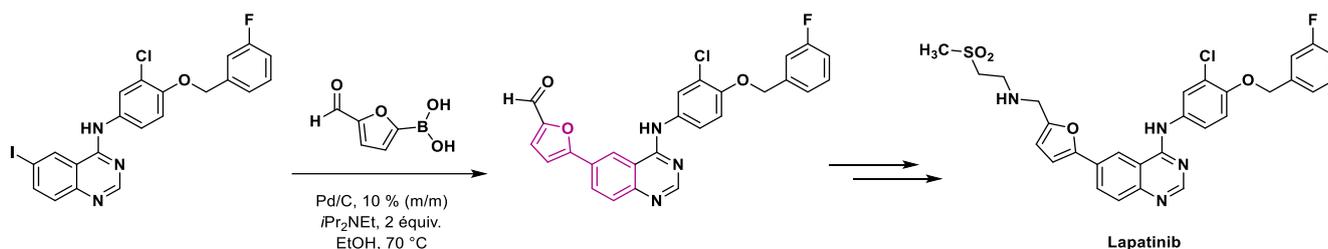
La compatibilité de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura avec la polyfonctionnalité (hétérocycles, groupements amides, ...) des substrats mis en jeu peut être illustrée par la synthèse du Crizotinib (Pfizer),³⁶⁷ thérapie ciblée par voie orale inhibant les tyrosine-kinases c-Met et ALK. Dans cette séquence réactionnelle (**Schéma 5**), un iodopyrazole est converti en ester pinacolique d'acide boronique par métallation avec du chlorure d'isopropylmagnésium, suivie par l'addition de l'ester monométhyle d'acide boronique protégé. Le couplage palladocatalysé utilise du Pd(dppf)Cl₂ en présence de carbonate de césium, dans un mélange eau/toluène. Remarquons la présence de bromure de tétrabutylammonium, utilisé en tant qu'agent de transfert de phase du fait du mélange de solvants employé.



³⁶⁶ R. D. Larsen, A. O. King, C. Y. Chen, *et al*, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391-6394.

³⁶⁷ P. D. de Koning, D. McAndrew, R. Moore, *et al*, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1018-1026.

La synthèse du lapatinib, inhibiteur de tyrosine-kinases développé par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK),³⁶⁸ nécessite le recours à un couplage de Suzuki-Miyaura impliquant un acide 2-furylboronique (**Schéma 6**).³⁶⁹ Cet exemple présente la particularité d'employer un catalyseur en phase hétérogène (le palladium sur charbon), et ne nécessite pas de ligand. La réaction peut, par ailleurs, être réalisée dans des conditions plus classiques avec par exemple du Pd(dppf)Cl₂, néanmoins l'utilisation du Pd/C minimise les traces résiduelles de métal présentes dans le produit final. Ces conditions sont également efficaces avec les iodures d'aryle appauvris en électrons, comme cela semble être le cas avec le substrat 4-aminoquinazoline concerné.³⁷⁰



Des conditions de couplage alternatives pour la synthèse du lapatinib ont été décrites,³⁷¹ visant essentiellement à limiter la déboronation à laquelle sont généralement sensibles les acides hétéroarylboroniques comme l'acide 2-furylboronique utilisé ici.³⁷²

1.1.2. Réactions de couplage de Suzuki-Miyaura en série imidazo[1,2-*a*]pyridine

Au cours des 15 dernières années, et grâce notamment au développement de méthodologies de couplages croisés, un grand nombre de stratégies de synthèse ont été appliquées à la préparation et à la fonctionnalisation de structures chimiques centrées sur un noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine. Les molécules ainsi obtenues peuvent présenter des activités pharmacologiques très diverses, comme en font état plusieurs revues de la littérature.³⁷³

³⁶⁸ [a] I. J. Dev, T. M. Gilmer, C. N. Rhodes, R. L. Tansik, *PCT Int. Appl.* WO2005/046678, **2005**. [b] S. Rubin, *PCT Int. Appl.* WO2006/066267, **2006**.

³⁶⁹ M. S. McClure, F. Roschangar, S. J. Hodson, *et al*, *Synthesis*, **2001**, 11, 1681-1685.

³⁷⁰ Y. Yamamoto, I. Shinkai, « Hetarenes and related ring systems, Product class 13: Quinazolines », dans *Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, Vol. 16, **2004**.

³⁷¹ [a] Y. Li, Z. Cai, Y. Shi, *et al*, *Chin. Pat.* CN102079759, **2009**. [b] S. Radl, M. Stefko, J. Cerny, *PCT Int. Appl.* WO2014059956, **2014**.

³⁷² [a] K. L. Billingsley, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3484-3488. [b] K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3358-3366. [c] C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3236-3244. [d] G. A. Molander, B. Canturk, L. E. Kennedy, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 973-980.

³⁷³ [a] C. Enguehard-Gueiffier, A. Gueiffier, *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 888-899. [b] T. L. Kishbaugh, *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 3274-3302. [c] N. Devi, D. Singh, R. K. Rawal, *et al*, *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 2963-2994. [d] R. Goel, V. Luxami, K. Paul, *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 3590-3616. [e] A. Deep, R. K. Bhatia, R. Kaur, *et al*, *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, 17, 238-250.

1.1.2.1. Réactivité du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine

Une imidazopyridine est un système bicyclique aromatique au sens de Hückel ($4n + 2$ électrons π), comportant un azote angulaire et résultant de la fusion d'une pyridine et d'un imidazole. Cette structure présente plusieurs formes limites mésomères qui montrent que les positions 2 et 3 mais également 5 et 7 présentent un certain caractère nucléophile (**Figure 53**).

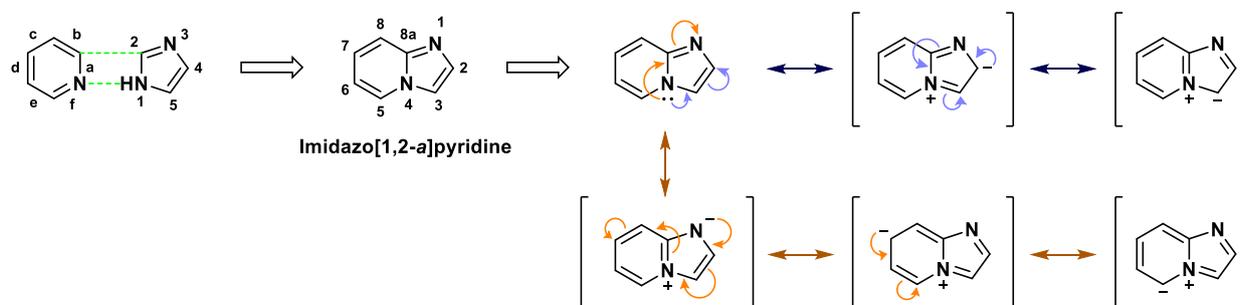


Figure 53 : Nomenclature et formes mésomères du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine.

Les calculs de densité électronique π effectués sur différentes imidazopyridines³⁷⁴ ont montré que la position 3 était susceptible de réagir préférentiellement lors d'une substitution électrophile. Ces résultats ont été confirmés par études de RMN montrant que la bromation, la chloration et la nitration se faisaient exclusivement en position 3. Il a également été montré qu'une substitution électrophile par le brome pouvait avoir lieu sur le carbone 5 si la position 3 était bloquée par un groupement méthyle, conduisant à la 5-bromo-3-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine. Ces conclusions ont été confirmées par modélisation et calculs selon la méthode d'omission totale du recouvrement différentiel (CNDO/2), montrant que la substitution électrophile par NO_2^+ a bien lieu sur les sites 3 et 5, mais également en 6 et 8 dans une moindre mesure (bien que la position 3 reste la plus réactive de toutes).³⁷⁵

Concernant la réactivité des imidazo[1,2-*a*]pyridines en conditions de couplage de Suzuki-Miyaura, il est possible de penser que les positions 6 et 8 seraient favorisées par leur caractère légèrement électrophile. Néanmoins, les deux paramètres fondamentaux conditionnant la facilité d'une telle réaction de couplage sur le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine sont la nature du groupement halogène ou « pseudohalogène » (dans l'ordre de réactivité : $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} > \text{Cl}$) et la présence de groupements électroattracteurs sur l'hétérocycle. Un groupement aryle ou hétéroaryle pourra donc être facilement introduit au niveau d'une position halogénée du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine, faisant de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura une méthode de fonctionnalisation efficace de cet hétérocycle.

³⁷⁴ W. W. Paudler, H. L. Blewitt, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4081-4084.

³⁷⁵ J.-C. Teulade, R. Escale, J. C. Rossi, *et al*, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 1761-1768.

1.1.2.2. Fonctionnalisation du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine par couplage de Suzuki-Miyaura : revue de la littérature

Des couplages de Suzuki-Miyaura sur des imidazopyridines pré-fonctionnalisées ont été décrits, ceci en différentes positions de cet hétérocycle.³⁷⁶ L'influence de la base et du solvant sur la réaction de couplage impliquant diverses 3-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines substituées en position 2 a notamment été étudiée par l'équipe de Gueiffier (**Schéma 7**),³⁷⁷ qui a montré que la réactivité de la position 3 était par ailleurs très largement influencée par la nature du substituent en C2 et dans une moindre mesure par la nature de l'acide boronique employé.

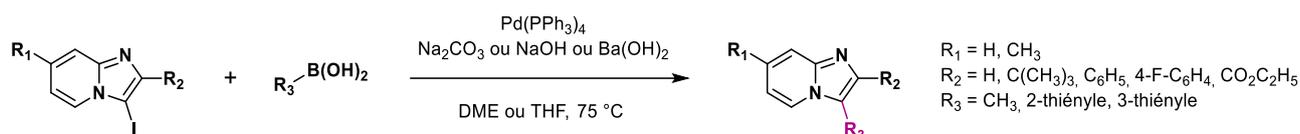


Schéma 7

En vue de synthétiser des molécules à potentiel agoniste GABAergique,³⁷⁸ une équipe de recherche des laboratoires Merck propose un couplage de Suzuki-Miyaura entre la 3-bromo-7-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine et l'acide 3-méthoxyphénylboronique, puis la transformation de cet intermédiaire en ester boronique, et enfin la réalisation d'un second couplage de Suzuki-Miyaura avec la 3-bromopyridine pour obtenir le composé désiré (**Schéma 8**).

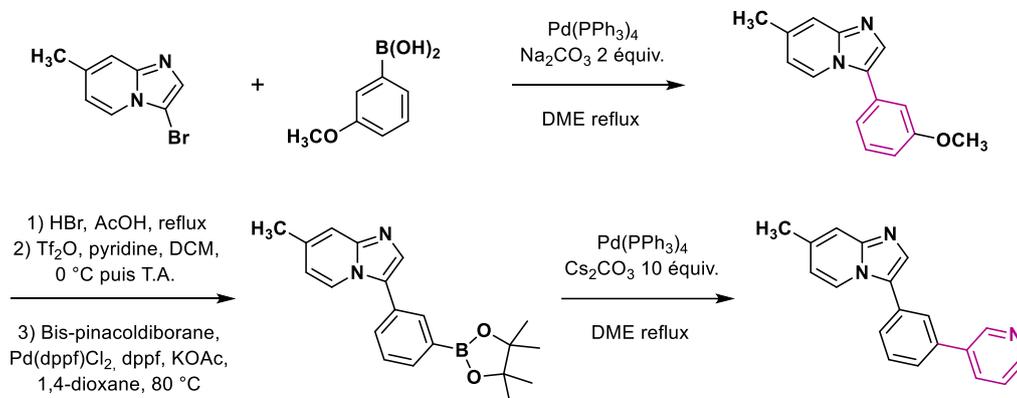


Schéma 8

Un noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine iodé en position 3 et fonctionnalisé en C7 est utilisé comme intermédiaire de synthèse par l'équipe de Hu (**Schéma 9**)³⁷⁹ pour obtenir, *via* un couplage de Suzuki-Miyaura, une série de molécules présentant une activité antitumorale *in vitro* et *in vivo* par inhibition de la kinase Nek2.

³⁷⁶ J.-H. Lee, S. Y. Park, A. Park, E. K. Yum, *J. Korean Chem. Soc.* **2017**, *61*, 299-303.

³⁷⁷ C. Enguehard, J.-L. Renou, V. Collot, *et al*, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6572-6575.

³⁷⁸ S. Goodacre, L. J. Street, D. J. Hallett, *et al*, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 35-38.

³⁷⁹ J. B. Xi, Y. F. Fang, B. Frett, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 1083-1106.

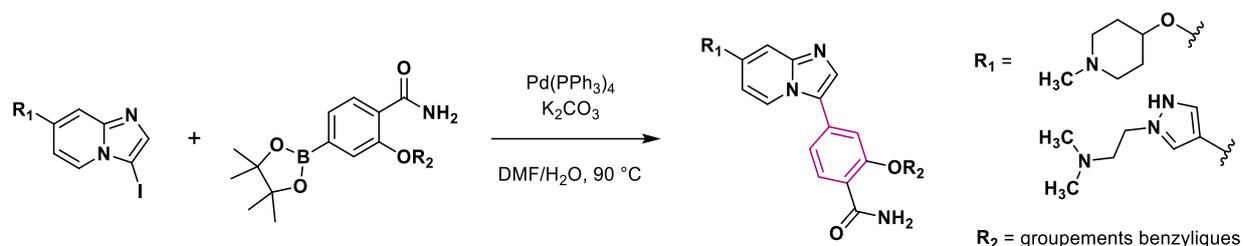


Schéma 9

Comme cela a été montré pour la position 3, les halogéno-imidazo[1,2-*a*]pyridines peuvent également être fonctionnalisées par un motif aryle en C5, comme le décrit l'équipe de Allouchi³⁸⁰ : un couplage de Suzuki-Miyaura sur un hétérocycle iodé en position 3 ou bromé en position 5 a permis d'obtenir les produits de couplage attendus avec des rendements respectivement de 64 % et 78 %.

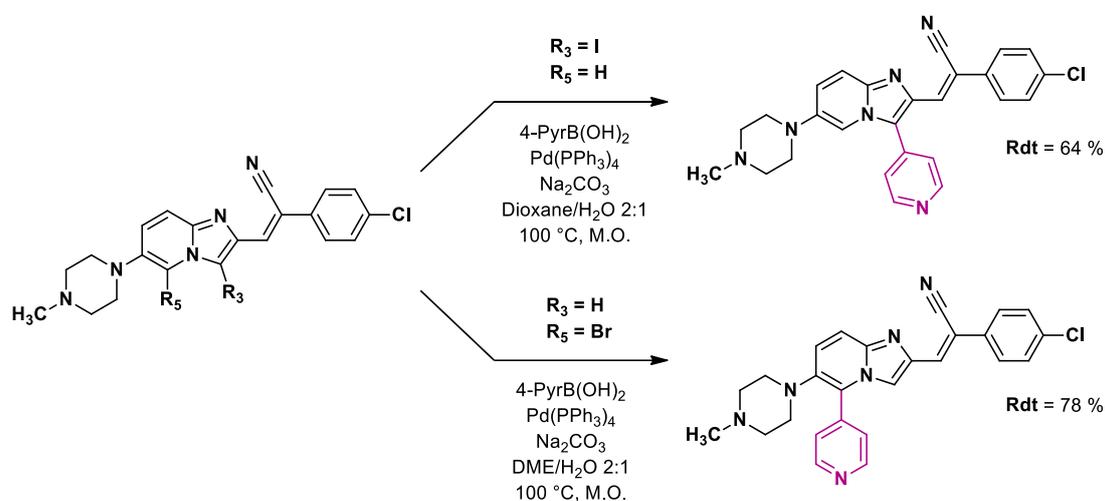


Schéma 10

De nombreuses autres conditions réactionnelles pour l'arylation en C3 d'halogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines par couplage de Suzuki-Miyaura ont été publiées par ailleurs, permettant l'accès à des molécules présentant des activités biologiques variés : antivirales,³⁸¹ antiparasitaires,³⁸² antitumorales,³⁸³ inhibitrices de tyrosine kinases³⁸⁴ ou encore antialdostérone.³⁸⁵

³⁸⁰ J. D. U. N'Guessan, P. O. Delaye, M. Pénichon, *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6695-6706.

³⁸¹ [a] J. R. Burgeson, A. L. Moore, D. N. Gharaibeh, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 750-756. [b] C. Enguehard-Gueiffier, S. Musiu, N. Henzy, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 448-463.

³⁸² [a] E. Moine, I. Dimier-Poisson, C. Enguehard-Gueiffier, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *105*, 80-105. [b] C. Le Manach, T. Paquet, C. Brunschwig, *et al*, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8713-8722. [c] B. Zou, A. Nagle, A. K. Chatterjee, *et al*, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 947-950.

³⁸³ [a] T. Hirayama, M. Okaniwa, H. Banno, *et al*, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8036-8053. [b] X. Yang, F. Li, K. D. Konze, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7617-7633. [c] R. Garamvölgyi, J. Dobos, A. Sipos, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 623-643. [d] P. V. Sri Ramya, L. Guntuku, S. Angapelly, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 216-231.

³⁸⁴ [a] I. Mejdrova, D. Chalupská, M. Kögler, *et al*, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3767-3793. [b] J. Weisner, R. Gontla, L. van der Westhuizen, *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10313-10316. [c] Y. Shin, J. Suchomel, M. Cardozot, *et al*, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 431-447.

³⁸⁵ B. R. Whitehead, M. M.-C. Lo, A. Ali, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 143-146.

Précisons également que la densité électronique π particulièrement importante en C3 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine³⁷⁵ permet de facilement mener à bien des réactions de C-H arylation en cette position de l'hétérocycle par l'utilisation d'halogénures d'aryle.³⁸⁶

Des couplages croisés peuvent également être réalisés sur des substrats imidazo[1,2-*a*]pyridines dihalogénés, de façon régiosélective en fonction de la nature des atomes d'halogène impliqués : dans l'exemple proposé (**Schéma 11**), la 3-bromo-6-iodo-2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine est tout d'abord fonctionnalisée en position 6 par un groupement aryle, puis par un groupement (hétéro)aryle en position 3 *via* des réactions de Suzuki-Miyaura monotopes séquentielles, avec de bons rendements globaux (69 % à 71 %).³⁸⁷

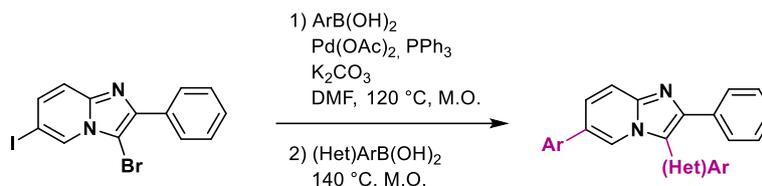


Schéma 11

Tout comme en position 3, l'arylation d'imidazo[1,2-*a*]pyridines en position 6 par réaction de Suzuki-Miyaura a souvent été rapportée³⁸⁸ : Warshakoon a, par exemple, décrit la synthèse d'une série de produits de couplage à partir d'une molécule portant un atome de brome en C6 (**Schéma 12**).³⁸⁹ Les composés obtenus ont révélé un certain potentiel anticancéreux par inhibition d'une enzyme impliquée dans la dégradation des facteurs induits par l'hypoxie (HIF).³⁹⁰

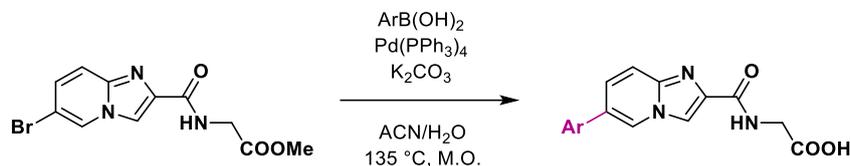


Schéma 12

De la même façon, Terrao et coll. ont publié un protocole d'arylation de dérivés 6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridines dans des conditions classiques de couplage de Suzuki-Miyaura (**Schéma 13**).³⁹¹ Les produits attendus ont été obtenus avec des rendements variant entre 67 % et 38 %, et ont montré une activité inhibitrice de la tyrosine kinase ASK1, servant à réguler les signaux apoptotiques.

³⁷⁵ J.-C. Teulade, R. Escalé, J. C. Rossi, *et al*, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 1761-1768.

³⁸⁶ [a] S. Kalari, D. A. Babar, U. B. Karale, *et al*, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2818-2821. [b] D. Nandi, S. S. Siwal, K. Mallick, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1747-1752. [c] P. Y. Choy, K. C. Luk, Y. Wu, *et al*, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1457-1463. [d] S. Wang, W. Liu, J. Cen, *et al*, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1589-1592. [e] S. Kona, R. S. Ravi, M. Chakravarty, V. N. R. Chava, *J. Chem. NY*, **2013**, 305934, 7 pp. [f] H. Cao, Y. Lin, H. Zhan, *et al*, *RSC Advances*, **2012**, *2*, 5972-5975.

³⁸⁷ A. El Akkaoui, I. Bassoude, J. Koubachi, *et al*, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 7128-7138.

³⁸⁸ [a] J. Koubachi, S. El Kazzouli, S. Berteina-Rabouin, *et al*, *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **2008**, *7*, 1-9. [b] S. Liu, H. Xi, J. Zhang, *et al*, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8807-8811.

³⁸⁹ N. C. Warshakoon, S. Wu, A. Boyer, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5598-5601.

³⁹⁰ [a] L. Schito, G. L. Semenza, *Trends Cancer.* **2016**, *2*, 758-770. [b] M. Mimeault, S. K. Batra, *J. Cell. Mol. Med.* **2013**, *17*, 30-54.

³⁹¹ Y. Terrao, H. Suzuki, M. Yoshikawa, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7326-7329.

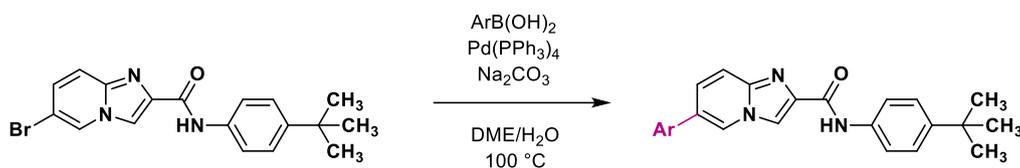


Schéma 13

A la suite d'un couplage de Suzuki-Miyaura en C6 de dérivés 6-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridines, il a été montré la possibilité de réaliser une C-H hétéroarylation de la position 3 de cet hétérocycle, selon une méthode monotopie séquentielle sous irradiation micro-onde (Schéma 14).³⁹² Après optimisation des conditions réactionnelles, une série de composés a été obtenue avec de bons rendements, entre 64 % et 75 %. La même équipe a également décrit des conditions de couplage de Suzuki-Miyaura pour l'arylation ou l'hétéroarylation en position 3 ou 6 d'imidazopyridines fixées sur support solide.³⁹³

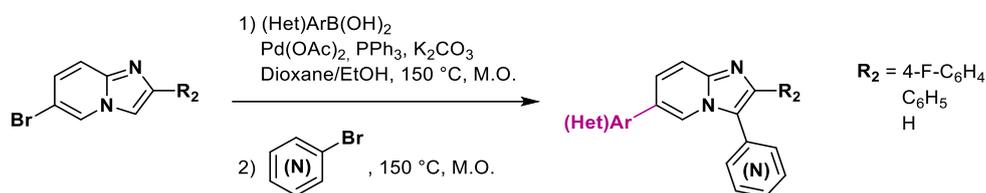


Schéma 14

Ainsi, la fonctionnalisation en position 6 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine par réaction de couplage de Suzuki-Miyaura a été particulièrement exploitée, ayant permis une nouvelle fois la conception de molécules à potentiel anti-infectieux,³⁹⁴ inhibiteur de kinases,³⁹⁵ ou inhibiteur d'autres cibles protéiques.³⁹⁶

L'arylation de la position 2 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine a également été rapportée.³⁹⁷ Dans l'exemple suivant (Schéma 15), l'intérêt de la présence d'un groupement très électroattracteur voisin de la position fonctionnalisée est également montré : l'arylation par couplage de Suzuki-Miyaura en position 2 d'une 2-halogénoimidazo[1,2-*a*]pyridine ne permet d'obtenir le produit attendu qu'avec des rendements modestes à

³⁹² J. Koubachi, S. El Kazzouli, S. Berteina-Raboin, *et al*, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7650-7655.

³⁹³ S. El Kazzouli, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib, G. Guillaumet, *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 118-127.

³⁹⁴ [a] M. A. Ismail, R. K. Arafa, T. Wenzler, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 683-691. [b] J. B. Shotwell, S. Baskaran, P. Chong, *et al*, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 565-569. [c] G. Jose, T. H. Suresha Kumar, G. Nagendrappa, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 616-627.

³⁹⁵ [a] Y. Lou, X. Han, A. Kuglstatler, *et al*, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 512-516. [b] M. M. Stec, K. L. Andrews, Y. Bo, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4136-4142. [c] W. Han, D. L. Menezes, Y. Xu, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 742-746. [d] J. Kim, S. Hong, S. Hong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6977-6981. [e] Y.-H. Fan, W. Li, D.-D. Liu, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *139*, 95-106. [f] Q. Li, M. Zhou, L. Han, *et al*, *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *86*, 849-856. [g] Y. Ma, G. Sun, D. Chen, *et al*, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2513-2529.

³⁹⁶ [a] Y. Jin, M.-C. Rho, K. Gajulapati, *et al*, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 1297-1304. [b] A. Kazmierczak, D. Kusy, S. P. Niinivehmas, *et al*, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 8781-8800. [c] A. Joncour, N. Desroy, C. Housseman, *et al*, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 7371-7392. [d] B. Metcalf, C. Chuang, K. Dufu, *et al*, *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 321-326.

³⁹⁷ [a] S. Marhadour, M.-A. Bazin, P. Marchand, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 297-300. [b] J. G. Kettle, S. Brown, C. Crafter, *et al*, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1261-1273. [c] Y. Gao, M. Yin, W. Wu, *et al*, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2263-2273. [d] D. Dheer, K. R. Reddy, S. K. Rath, *et al*, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 38033-38036. [e] Y. Liu, W. Wang, J. Han, J. Sun, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9311-9318.

moyens. Les mêmes conditions réactionnelles appliquées à la 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine halogénée en C2 permettent, par contre, l'obtention du produit de couplage avec des rendements allant jusqu'à 97 %.³⁹⁸

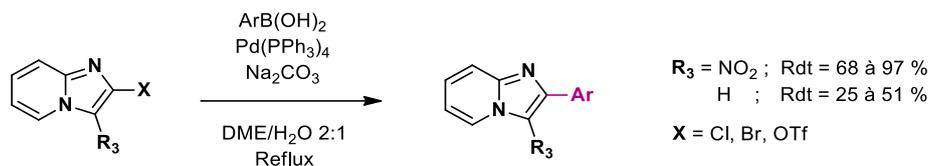


Schéma 15

L'équipe de Gueiffier a par ailleurs entrepris des couplages de Suzuki-Miyaura en position 2 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine, selon une méthode monotope séquentielle avec un second couplage similaire, cette fois-ci arylant la position 3 de l'hétérocycle.³⁹⁹ Les conditions réactionnelles retenues sont compatibles avec l'utilisation d'acides aryl- et hétéroarylboroniques, mais l'emploi d'acides alkylboroniques pour la fonctionnalisation en C2 ne permet pas de poursuivre avec l'arylation en position 3. Une approche comparable a également été proposée pour une fonctionnalisation en C7 et C8 par couplage de Suzuki ou de Sonogashira.⁴⁰⁰

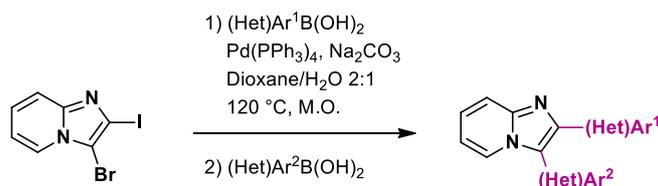


Schéma 16

La même équipe a également effectué différents couplages de Suzuki-Miyaura sur des 8-halogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines.^{377,401} Pour un acide (hétéro)arylboronique donné, il n'a pas été mis en évidence de différence de rendement de la réaction de couplage selon que le substituant en C2 de l'imidazopyridine était un méthyle ou un 4-fluorophényle. Seule la nature de l'halogène en position 8 a permis d'observer une amélioration des rendements, avec de meilleurs résultats pour l'hétérocycle iodé que pour le bromé. Une telle étude sur l'influence du groupement en C2 a également été menée pour des réactions de couplage croisé réalisées en position 6.⁴⁰²

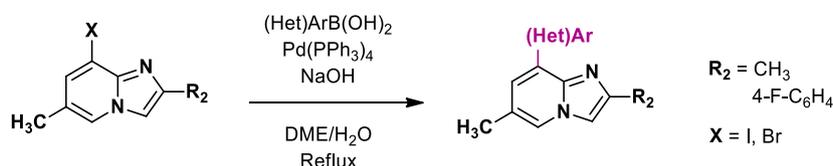


Schéma 17

³⁹⁸ M.-A. Bazin, S. Marhadour, A. Tonnerre, P. Marchand, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5378-5382.

³⁹⁹ P.-O. Delaye, M. Pénichon, H. Allouchi, *et al.*, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4199-4204.

⁴⁰⁰ E. Marie, S. Bouclé, C. Enguehard-Gueiffier, A. Gueiffier, *Molecules*, **2012**, *17*, 10683-10707.

³⁷⁷ C. Enguehard, J.-L. Renou, V. Collot, *et al.*, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6572-6575.

⁴⁰¹ J.-Y. Kazock, C. Enguehard-Gueiffier, I. Théry, A. Gueiffier, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 154-159.

⁴⁰² C. Enguehard, M. Hervet, I. Thery, *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3610-3615.

Plusieurs autres conditions réactionnelles visant à insérer un groupement aryle en C8 d'une 8-halogénoimidazo[1,2-*a*]pyridine peuvent être retrouvées dans la littérature, permettant l'obtention de molécules à potentiel antiviral,⁴⁰³ antichimiotactique,⁴⁰⁴ ou inhibiteur de la synthèse des sphingolipides.⁴⁰⁵

En conclusion, la réaction de Suzuki-Miyaura se positionne parmi les couplages pallado-catalysés les plus employés dans la conception de nouvelles molécules à potentialités pharmacologiques. Les avantages de cette méthodologie sont multiples : nombre important d'acides boroniques commerciaux, conditions réactionnelles douces, tolérance de la réaction vis-à-vis de nombreux groupements chimiques, et faible toxicité du bore par rapport à d'autres métaux comme l'étain. La grande diversité des catalyseurs et des ligands disponibles permet d'influencer la régiosélectivité de la réaction et d'améliorer les rendements de couplage, autorisant également l'emploi de substrats peu réactifs tels que les chlorures d'aryle. De nombreuses conditions de réaction de couplage de Suzuki-Miyaura ont été décrites en série imidazo[1,2-*a*]pyridine, permettant la fonctionnalisation d'une ou plusieurs positions de l'hétérocycle de façon sélective.

1.1.2.3. Couplages de Suzuki-Miyaura en série imidazo[1,2-*a*]pyridine réalisés par le LPCR

Les premiers travaux au sein du laboratoire sur la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura ont été effectués en 2005 et ont permis, à partir d'une molécule bromée en position 6, la synthèse de nouvelles imidazo[1,2-*a*]pyridines (**Schéma 18**) en utilisant la technologie micro-ondes en milieu aqueux.⁴⁰⁶

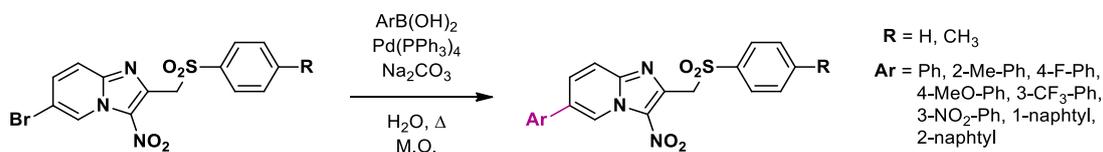


Schéma 18

Par la suite, de nouvelles imidazo[1,2-*a*]pyridines ont été obtenues par double couplage de Suzuki-Miyaura sous irradiation micro-ondes, réalisé sur un substrat 6,8-dibromé (**Schéma 19**).⁴⁰⁷

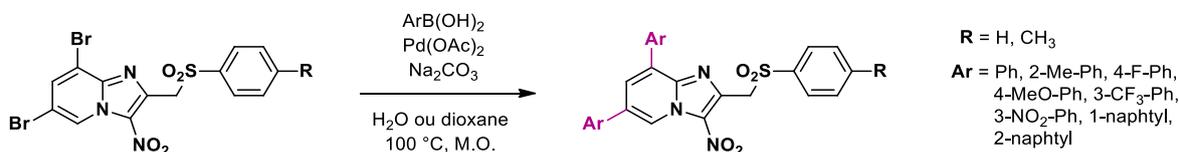


Schéma 19

⁴⁰³ [a] J.-B. Véron, C. Enguehard-Gueiffier, R. Snoeck, *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7209-7219. [b] J.-B. Véron, H. Allouchi, C. Enguehard-Gueiffier, *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9536-9545.

⁴⁰⁴ J. A. Alonso, M. Andrés, M. Bravo, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5118-5122.

⁴⁰⁵ M. J. Genin, I. C. Valcarcel, W. G. Holloway, *et al*, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 5904-5910.

⁴⁰⁶ [a] C. Castera, M. D. Crozet, P. Vanelle, *Heterocycles*, **2005**, *65*, 2979-2989. [b] M. D. Crozet, C. Castera-Ducros, P. Vanelle, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7061-7065.

⁴⁰⁷ R. Szabo, M. D. Crozet, P. Vanelle, *Synthesis*, **2008**, *16*, 127-135.

En 2013, au laboratoire de parasitologie de la Faculté de Pharmacie de Marseille, le criblage *in vitro* d'une chimiothèque de 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines synthétisées au sein de notre équipe sur la forme promastigote de *L. donovani* a permis l'identification de trois 6-halogéno-3-nitroimidazopyridines présentant un profil biologique prometteur, ainsi que d'un hit antileishmanien correspondant à la 6,8-dibromo-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**Tableau 9**).³³⁰ Celle-ci possède à la fois une bonne activité *in vitro* sur la forme amastigote intracellulaire de *L. donovani* et un indice de sélectivité (IS) comparables à celui de la miltéfosine.

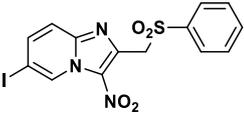
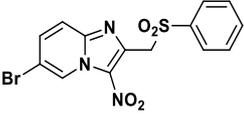
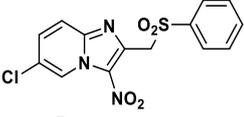
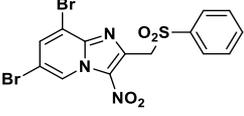
| | Activité : Cl ₅₀ en μM | | | Cytotoxicité : CC ₅₀ en μM | |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| | <i>L. dono.</i> pro. | <i>L. dono.</i> ama. intramacro. | <i>L. infantum</i> ama. axé. | HepG2 | THP1 |
|  | 12,6 | - | - | > 100 | 27 |
|  | 14,0 | > 25 | - | > 100 | 34,3 |
|  | 18,2 | - | - | > 100 | > 100 |
|  | 1,8 | 5,5 | 4,4 | > 31 | > 25 |
| Miltéfosine | 3,1 | 4,3 | 0,8 | 85 | > 40 |
| Amphotéricine B | 0,07 | 0,4 | 0,06 | 8,8 | 3,6 |

Tableau 9

L'influence de la nature de l'halogène en position 6 semble modérée au regard des Cl₅₀ sur la forme promastigote de *L. donovani* mesurées pour les 3 molécules testées : ces valeurs varient de façon peu significative d'un composé à l'autre, entre 12,6 et 18,2 μM. La présence en position 8 d'un halogène relativement encombrant et lipophile tel que le brome améliore, par contre, d'un facteur 10 l'activité antileishmanienne sur la forme promastigote de *L. donovani* et confère également des propriétés antileishmaniennes sur la forme amastigote. Dans ce contexte, nous avons souhaité conduire un travail de pharmacochimie en série 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine visant à enrichir les données de relations structure-activité préliminaires établies suite à ce criblage *in vitro*. Afin d'étudier l'influence sur le pharmacophore antileishmanien du remplacement de l'atome de brome en position 8 par un autre groupement lipophile et stériquement encombrant tel qu'un cycle aromatique, une série de produits de couplage de Suzuki-Miyaura a tout d'abord été synthétisée puis testée *in vitro*. Cette évaluation biologique a également été étendue à la forme trypomastigote de *Trypanosoma brucei brucei*, autre parasite de la famille des kinétoplastidés.

³³⁰ C. Castera-Ducros, L. Paloque, P. Verhaeghe et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7155-7164.

1.2. Réactions de Suzuki-Miyaura en position 8 de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

Comme montré précédemment par notre équipe, la réalisation d'un couplage de Suzuki-Miyaura sur une imidazo[1,2-*a*]pyridine bromée en positions 6 et 8, à l'identique de la molécule hit, conduit à la double arylation de l'hétérocycle.⁴⁰⁷ En vue de fonctionnaliser sélectivement la position 8 de ce noyau, et en considérant la faible influence de la nature de l'halogène en position 6 sur le pharmacophore antileishmanien, nous avons tout d'abord entrepris la synthèse d'un homologue 8-bromé-6-chloré de la molécule hit, afin de pouvoir réaliser des réactions de couplage spécifique de la position 8.

1.2.1. Préparation du substrat des réactions de couplages pallado-catalysés

La synthèse de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine, molécule comportant le pharmacophore antileishmanien précédemment identifié, est réalisée en 4 étapes (Schéma 20) selon une séquence réactionnelle adaptée de travaux de notre équipe⁴⁰⁸ : halogénéation de la 5-chloro-2-aminopyridine, cyclocondensation avec la 1,3-dichloroacétone, nitration et substitution nucléophile d'ordre 2 avec un anion sulfinate.

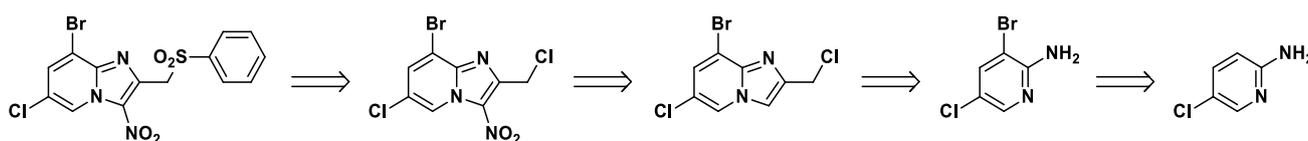


Schéma 20 : Rétrosynthèse de l'analogue 8-bromé-6-chloré de la molécule hit.

1.2.1.1. Bromation en position 3 de la 2-amino-5-chloropyridine

Dans le but d'obtenir la 2-amino-3-bromo-5-chloropyridine, une réaction de bromation a été réalisée sur la 2-amino-5-chloropyridine en employant le *N*-bromosuccinimide (NBS) comme agent halogénant. Les conditions réactionnelles utilisées (solvant polaire aprotique et chauffage à 80 °C) ont été choisies afin de favoriser le mécanisme de substitution électrophile sur aromatique (S_EAr).⁴⁰⁹

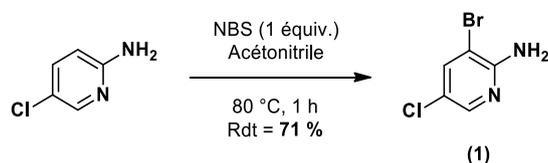


Schéma 21

La sélectivité de l'halogénéation pour la position 3 de la pyridine est explicable par le caractère *ortho-para* orienteur du substituant amino et les formes de résonance qui en découlent. Sur le plan mécanistique, l'étape

⁴⁰⁷ R. Szabo, M. D. Crozet, P. Vanelle, *Synthesis*, **2008**, 16, 127-135.

⁴⁰⁸ M. D. Crozet, C. Castera, M. Kaafarani, *et al. Arkivoc*, **2003**, 10, 273-282.

⁴⁰⁹ M. Carmen-Careño, J. L. Garcia-Ruano, G. Sanz *et al. J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5328-5331.

cinétique de la réaction consiste en l'addition de l'halogène électrophile sur la position 3 de la pyridine (formant un intermédiaire chargé positivement), suivie d'un retour à l'aromaticité par élimination du proton en 3. Ce dernier est capté par l'anion succinimide.

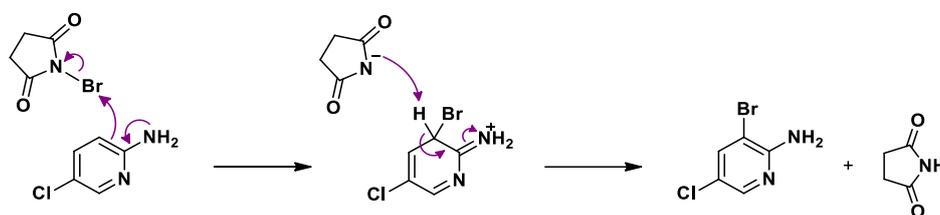


Schéma 22

Une réaction d'halogénéation dans le chloroforme de la 2-amino-5-chloropyridine en utilisant du dibrome additionné goutte à goutte à température ambiante a également été essayée : l'aminopyridine dihalogénée a pu être isolée mais avec un rendement faible de 25 %, confirmant l'intérêt du NBS pour cette étape de synthèse.

1.2.1.2. Cyclocondensation avec la 1,3-dichloroacétone

Les méthodes d'obtention d'imidazo[1,2-*a*]pyridines diversement fonctionnalisées sont nombreuses. Une variation de la réaction de Ugi impliquant une 2-aminopyridine, un aldéhyde et un isonitrile ou un nitrile (voire un groupement nitro) peut constituer une voie de synthèse efficace de ce type de molécule hétérocyclique.⁴¹⁰ L'adaptation de ces conditions réactionnelles, en remplaçant par exemple l'aldéhyde par un halogénure de benzyle⁴¹¹ ou le nitrile par un acide arylboronique,⁴¹² permet également de synthétiser un noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine fonctionnalisé. La réaction entre une 2-aminopyridine et un alcyne peut elle aussi conduire à cet hétérocycle,⁴¹³ mais c'est probablement la cyclocondensation d'une aminopyridine avec un composé carbonylé qui constitue la stratégie de synthèse la plus étudiée : pouvant mettre en jeu une méthylcétone,⁴¹⁴

⁴¹⁰ [a] G. Marandi, L. Saghatforoush, R. Mendoza-Meroño, S. García-Granda, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3052-3054. [b] A. H. Shinde, M. Srilaxmi, B. Satpathi, S. Sharada, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5915-5920. [c] H. Yan, Y. Wang, C. Pan, *et al*, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2754-2763. [d] K. G. Kishore, U. M. V. Basavanag, A. Islas-Jácome, R. Gámez-Montagño, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 155-158.

⁴¹¹ M. Adib, E. Sheikhi, N. Rezaei, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3191-3194.

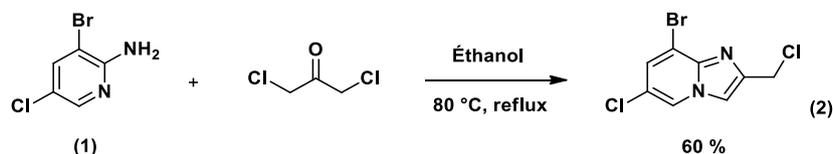
⁴¹² Y. Wang, B. Saha, F. Li, *et al*, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1281-1284.

⁴¹³ [a] J. Zeng, Y. J. Tan, M. L. Leow, X.-W. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4386-4389. [b] C. He, J. Hao, H. Xu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11073-11075. [c] Réf. **397c** : Y. Gao, M. Yin, W. Wu, *et al*, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2263-2273. [d] H. Zhang, L. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2777-2779. [e] L. I. Dixon, M. A. Carroll, T. J. Gregson, *et al*, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5877-5884. [f] D. Kour, R. Khajuria, K. K. Kapoor, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4464-4467.

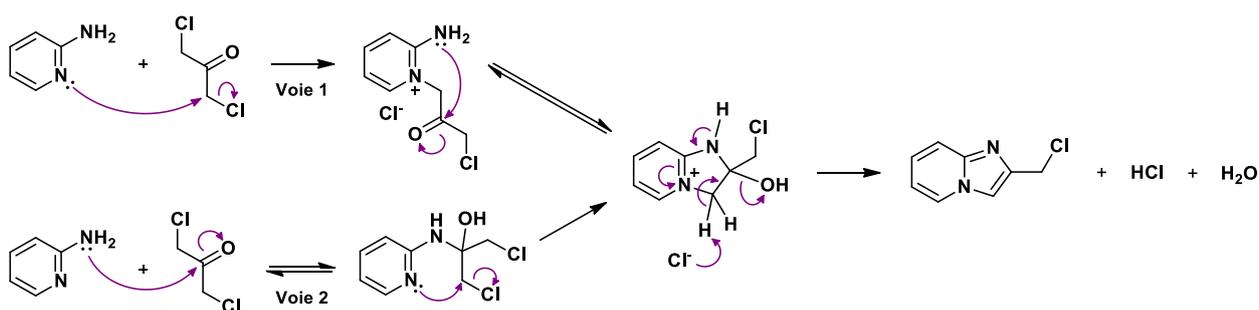
⁴¹⁴ [a] A. J. Stasyuk, M. Banasiewicz, M. K. Cyrański, D. T. Gryko, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5552-5558. [b] D. C. Mohan, R. R. Donthiri, S. N. Rao, S. Adimurthy, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2217-2221. [c] X. Xiao, Y. Xie, S. Bai, *et al*, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3998-4001. [d] Q. Wen, P. Lu, Y. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15378-15381. [e] Réf. **388b** : S. Liu, H. Xi, J. Zhang, *et al*, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8807-8811. [f] S. Mukhopadhyay, S. U. Dighe, S. Kolle, *et al*, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3836-3844.

un β -cétoester⁴¹⁵ ou d'autres réactifs du même type,⁴¹⁶ tels que des α -halogénocétone,⁴¹⁷ cette technique permet l'obtention d'imidazo[1,2-*a*]pyridines fonctionnalisées en position 2 et/ou 3.

La 8-bromo-6-chloro-2-chlorométhylimidazo[1,2-*a*]pyridine est ainsi préparée par condensation puis cyclisation de l'aminopyridine dihalogénée précédemment préparée avec la 1,3-dichloroacétone (**Schéma 23**). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux dans l'éthanol pendant 96 h plutôt que dans le diméthoxyéthane, comme cela avait précédemment été décrit par notre équipe.⁴¹⁸



Étudié et décrit par le passé,⁴¹⁹ le mécanisme de ces réactions peut suivre deux voies (**Schéma 24**) dont la première, débutant par une alkylation sur l'azote de la pyridine, semble être la plus probable. En effet, le doublet de cet atome est non conjugué, donc plus nucléophile et plus susceptible de réagir avec le carbone en position α du carbonyle selon un mécanisme de substitution nucléophile.



1.2.1.3. Nitration en position 3 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine

Comme exposé précédemment, des calculs de densité électronique π réalisés sur différentes imidazopyridines ont montré la plus grande susceptibilité réactionnelle de la position 3 lors d'une substitution électrophile.³⁷⁵ Ainsi, la nitration sélective en position 3 de la molécule (**2**) est réalisée dans un mélange sulfonitrique durant

⁴¹⁵ [a] L. Ma, X. Wang, W. Yu, B. Han, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11333-11335. [b] R. Aggarwal, G. Singh, D. Sanz, *et al*, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 3832-3838. [c] C. Huo, J. Tang, H. Xie, *et al*, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1016-1019.

⁴¹⁶ [a] C. Yu, X. Chen, R. Wu, *et al*, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2037-2043. [b] X. Han, C. Maa, Z. Wu, G. Huang, *Synthesis*, **2016**, 48, 351-356. [c] I. I. Roslan, K.-H. Ng, J.-E. Wu, *et al*, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9167-9174.

⁴¹⁷ [a] C. Burkholder, W. R. Dolbier Jr, M. Medebielle, S. Ait-Mohand, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3077-3080. [b] H. S. Patel, J. A. Linn, D. H. Drewry, *et al*, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4077-4080. [c] E. Kianmehr, M. Ghanbari, M. N. Niri, R. Faramarzi, *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 41-44. [d] M. Adib, A. Mohamadi, E. Sheikhi, *et al*, *Synlett.* **2010**, 1606-1608. [e] V. M. Bangade, B. C. Reddy, P. B. Thakur, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4767-4771. [f] L.-H. Li, Z.-Y. Wu, Z.-R. Li, *et al*, *Heterocycles*, **2015**, 91, 2087-2096.

⁴¹⁸ [a] P. Vanelle, J. Maldonado, N. Madadi, *et al*, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3013-3016. [b] P. Vanelle, N. Madadi, C. Roubad, *et al*, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5173-5184.

⁴¹⁹ E. S. Hand, W. W. Paudler, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 49-56.

³⁷⁵ J.-C. Teulade, R. Escalé, J. C. Rossi, *et al*, *Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 1761-1768.

1 h, permettant l'obtention du produit nitré attendu (**Schéma 25**). L'addition de l'acide sulfurique et de l'acide nitrique se fait à basse température, le milieu réactionnel étant ensuite agité à température ambiante.

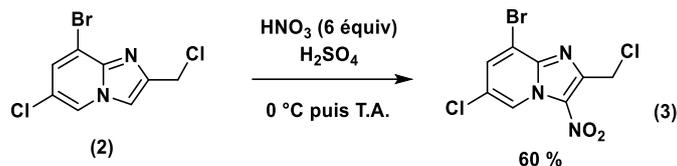


Schéma 25

Le mécanisme classiquement décrit de la nitration correspond à une substitution électrophile sur aromatique débutant par la formation d'un cation nitronium par action de l'acide sulfurique sur l'acide nitrique (**Schéma 26**). La réaction de cet électrophile avec le cycle aromatique entraîne la formation d'un ion nitroarénium conduisant à l'hétérocycle nitré après départ d'un proton.

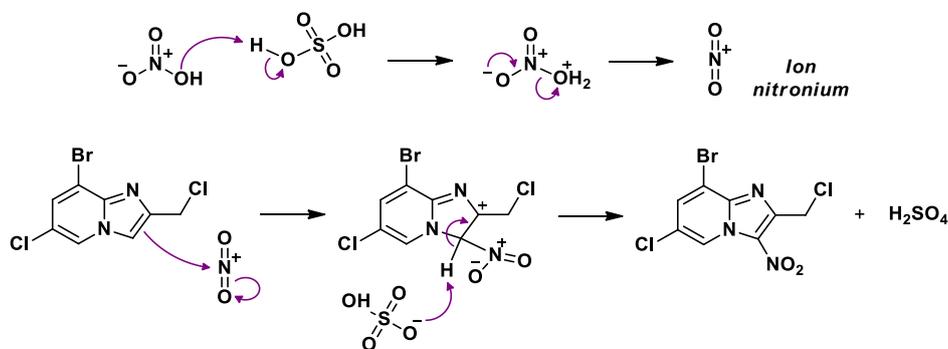


Schéma 26

1.2.1.4. Introduction du motif phénylsulfonylméthyle

Le phénylsulfinate de sodium est un anion fortement nucléophile dont la charge négative est centrée sur l'atome de soufre. En présence de la 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**3**) précédemment synthétisée et pourvue d'un substituant chlorométhyle en position 2, ce réactif permet la synthèse de l'intermédiaire clé (**4**) désiré (**Schéma 27**), portant en C2 un groupement phénylsulfonylméthyle.

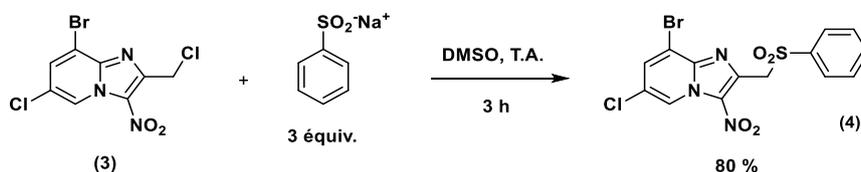


Schéma 27

La réaction entre l'anion phénylsulfinate et certains substrats en série aromatique a été caractérisée comme adoptant un mécanisme de type transfert monoélectronique ($S_{RN}1$). Néanmoins, cette même réaction avec une 2-chlorométhylimidazo[1,2-*a*]pyridine en présence de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyde (TEMPO) n'a

montré aucune diminution des rendements réactionnels,⁴²⁰ laissant plutôt penser que ce type de sulfonation se déroulerait selon un mécanisme de substitution nucléophile de type 2 (**Schéma 28**). Celui-ci impliquerait une étape réactionnelle bimoléculaire et serait effectivement favorisé par le diméthylsulfoxyde, solvant aprotique polaire capable de solvater le contre-ion positif du phénylesulfinate. La réaction est réalisée à température ambiante.

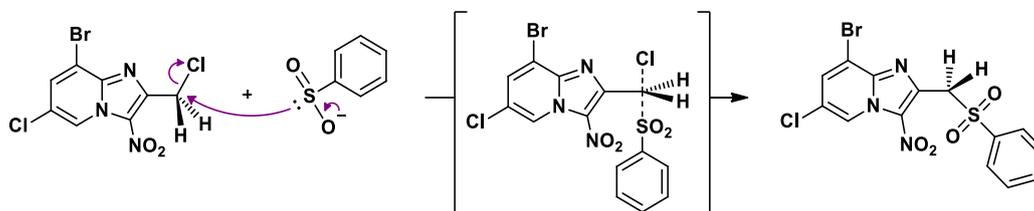


Schéma 28

La 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyle)méthylimidazo[1,2-a]pyridine est ensuite engagée dans une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura en position 8 du noyau imidazo[1,2-a]pyridine.

1.2.2. Premiers essais de couplage de Suzuki-Miyaura et mise au point des conditions réactionnelles

Différentes conditions réactionnelles de couplage de Suzuki-Miyaura ont été exploitées au sein de notre laboratoire, en série 5-nitroimidazole,⁴²¹ imidazo[2,1-*b*]oxazole,⁴²² quinazoline,⁴²³ quinolénone,^{329c} ou sur d'autres hétérocycles.⁴²⁴ Un premier essai de couplage entre la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonyle)méthylimidazo[1,2-a]pyridine et l'acide phénylboronique a donc été entrepris (**Schéma 29**) en employant des conditions proches de celles utilisées pour l'arylation en C6 de la 6-bromo-3-nitro-2-(phénylesulfonyle)méthylimidazo[1,2-a]pyridine.⁴⁰⁶

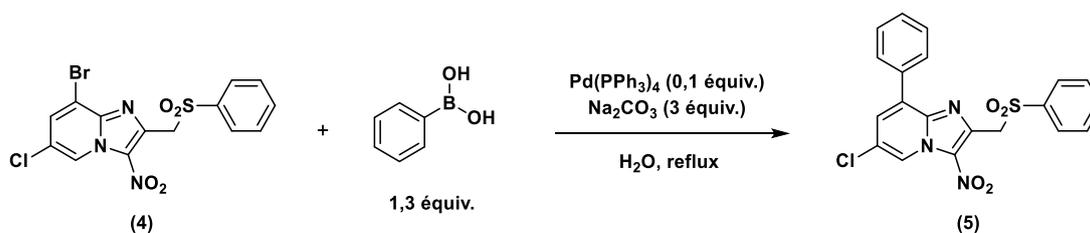


Schéma 29

⁴²⁰ C. Castera-Ducros, Synthèse et réactivité de nouveau azahétérocycles polycycliques à visée thérapeutique. Thèse de doctorat d'université, Marseille, Université d'Aix-Marseille II, **2005**, 284 p.

⁴²¹ [a] F. Mathias, Y. Kabri, L. Okdah, *et al*, *Molecules*, **2017**, *22*, 1278. [b] L. Zink, K. Neilde, M. D. Crozet, P. Vanelle, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *23*, 5393-5397. [c] M. D. Crozet, L. Zink, V. Remusat, *et al*, *Synthesis*, **2009**, *18*, 3150-3156.

⁴²² F. Mathias, Y. Kabri, M. D. Crozet, P. Vanelle, *Synthesis*, **2017**, *49*, 2775-2785.

⁴²³ [a] Y. Kabri, M. D. Crozet, T. Terme, P. Vanelle, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3806-3817. [b] Y. Kabri, M. D. Crozet, S. Redon, P. Vanelle, *Synthesis*, **2014**, *46*, 1613-1620. [c] J.-P. Reboul, P. Verhaeghe, D. Siri, *et al*, *Curr. Chem. Biol.* **2013**, *7*, 139-150. [d] Y. Kabri, P. Verhaeghe, A. Gellis, P. Vanelle, *Molecules*, **2010**, *15*, 2949-2961. [e] Y. Kabri, A. Gellis, P. Vanelle, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4059-4066. [f] P. Verhaeghe, N. Azas, M. Gasquet, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 396-401.

^{329c} C. Kieffer, A. Cohen, P. Verhaeghe, *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2377-2386.

⁴²⁴ [a] Y. Kabri, M. D. Crozet, N. Primas, P. Vanelle, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5595-5604. [b] Y. Kabri, M. D. Crozet, R. Szabo, P. Vanelle, *Synthesis*, **2011**, 3115-3122. [c] C. Castera-Ducros, M. D. Crozet, P. Vanelle, *Synthesis*, **2006**, 2777-2783. [d] A. Cohen, M. D. Crozet, P. Rathelot, P. Vanelle, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1736-1742.

⁴⁰⁶ [a] C. Castera, M. D. Crozet, P. Vanelle, *Heterocycles*, **2005**, *65*, 2979-2989. [b] M. D. Crozet, C. Castera-Ducros, P. Vanelle, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7061-7065.

La conversion complète de l'imidazopyridine de départ en produit de couplage n'a pu être observée après 24 heures de réaction. Une analyse par LC/MS du mélange réactionnel à 24 h (**Figure 54**) a, néanmoins, confirmé la formation d'un produit de monocouplage (masse exacte = 427 uma) contenant un atome de chlore et pas d'atome de brome (aspect caractéristique de l'amas isotopique observé sur le spectre de masse associé). Plusieurs autres composants du mélange réactionnel ont pu être déduits à l'aide des informations tirées du spectre de masse correspondant, mais n'ont pas été isolés :

- tr = 1,57 min → Substrat de départ (**4**) déhalogéné en position 8 (m/z = 351,84/353,00/354,62)
- tr = 1,81 min → Adduit ammonium du substrat de départ (**4**) déhalogéné en position 8 et dont le groupement nitro a été réduit (m/z = 339,26/340,36)
- tr = 2,20 min → Substrat (**4**) non consommé (m/z = 431,76/432,96/433,95)
- tr = 2,75 min → Oxyde de triphénylphosphine (m/z = 279,32)
- tr = 3,44 min → Dimère de composé de départ, reliés en C8 (m/z = 700,73/702,37/703,33)
- tr = 3,61 min → Produit de monocouplage en C8 attendu (**5**) (m/z = 427,96/423,13/430,00)

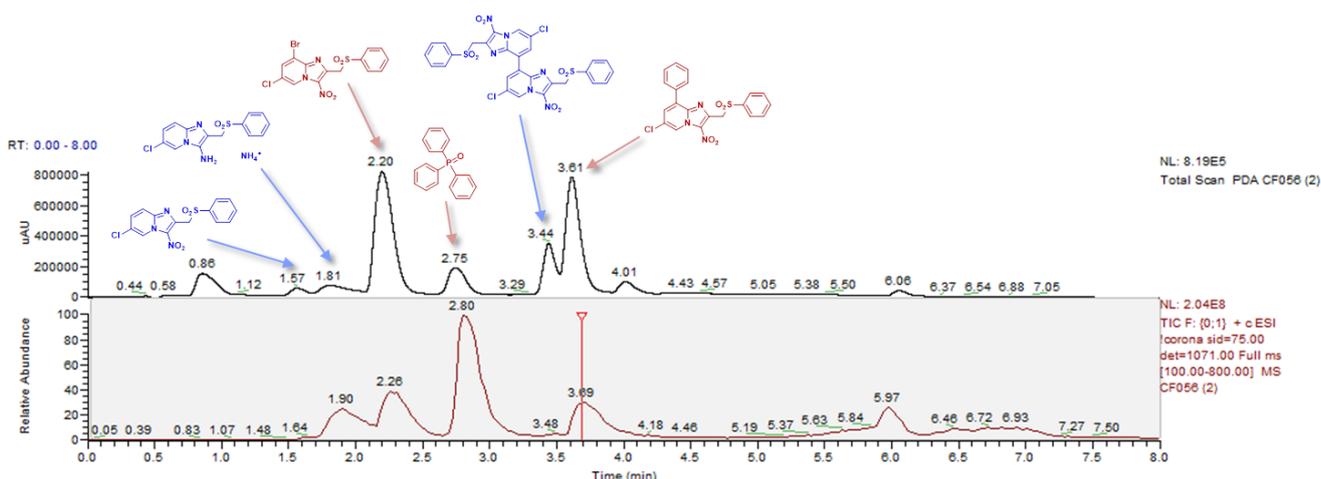


Figure 54 : Chromatogramme obtenu à t = 24 h dans les conditions de couplage de Suzuki-Miyaura initialement décrites, avec identification de chaque pic en fonction du spectre de masse associé.

Ainsi, devant le grand nombre de produits secondaires obtenus lors de ce premier essai, nous avons voulu orienter l'issue de la réaction vers l'obtention exclusive du produit de couplage attendu, en étudiant l'influence respective des différents paramètres réactionnels. Nous avons donc, tout d'abord, cherché à définir les meilleures conditions opératoires pour l'obtention du composé (**5**), avant de généraliser la réaction à d'autres acides aryl- ou hétéroarylboroniques. Pour la plupart des conditions de couplage impliquant un chauffage sous irradiation micro-ondes, un temps de réaction maximal de 3 h a été fixé. L'avancement de la réaction a fait l'objet d'un suivi par CCM au cours de cette démarche d'optimisation.

1.2.2.1. Étude de l'influence du solvant

L'optimisation des conditions réactionnelles de couplage de Suzuki-Miyaura a débuté par l'utilisation de différents solvants ou mélanges de solvants afin d'apprécier l'influence de ce paramètre sur la formation du produit attendu. Les principaux essais réalisés sont résumés dans le **Tableau 10**.

S'il est possible d'envisager des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura dans l'eau seule, de telles conditions sont plus particulièrement adaptées à des composés présentant une hydrosolubilité suffisante (acides carboxyliques, phénols ou amines par exemple) et ne sont pas compatibles avec tous les catalyseurs.⁴²⁵ En commençant par remplacer l'eau par le dioxane puis le diméthoxyéthane (essais n° **1** et **2**), il a été rapidement observé que la consommation totale du substrat de départ nécessitait d'engager 5 équivalents de base dans la réaction (essais n° **3** et **4**).

Dans le but de favoriser la réaction de couplage, nous avons utilisé un agent de transfert de phase (le bromure de tétrabutylammonium, TBABr) selon une méthode introduite par Leadbeater⁴²⁶, sous irradiation micro-ondes (essai n° **5**). En effet, l'ion ammonium joue un rôle catalytique en activant l'acide arylboronique par la formation d'un complexe boronate de type $[\text{ArB}(\text{OH})_3][\text{Bu}_4\text{N}]^+$ et facilite la solvataion des substrats dans le milieu. Malheureusement, la conversion du substrat n'était une nouvelle fois que partielle après 3 h de réaction.

| Essai n° | Solvant | Base | Catalyseur | T° (°C) | Durée (h) | Rendement# (%) |
|----------|----------------|--|--|---------|-----------|----------------|
| 1* | Dioxane | Na ₂ CO ₃ , 3 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 120 | 24 | - |
| 2* | DME | Na ₂ CO ₃ , 3 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 2 | - |
| 3 | Dioxane | Na ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 120 | 24 | 47 |
| 4 | DME | Na ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 2 | 49 |
| 5* | Eau + TBABr | Na ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 100, MO | 3 | - |
| 6* | Eau/EtOH (8:2) | Na ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 90, MO | 3 | - |
| 7 | Eau/EtOH (5:5) | Na ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 90, MO | 3 | 40 |
| 8* | THF | Na ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 70, MO | 3 | - |
| 9* | DME/Eau (9:1) | Na ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 3 | - |

* : consommation partielle du composé de départ après le temps de réaction indiqué.

: rendements calculés à partir de la masse de produit de couplage isolé après purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice.

■ : meilleures conditions réactionnelles.

Tableau 10

⁴²⁵ [a] A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324-4330. [b] K. H. Shaughnessy, R. S. Booth, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2757-2759. [c] C. Nájera, J. Gil-Moltó, S. Karlström, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1798-1811. [d] K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6329-6333. [e] R. Huang, K. H. Shaughnessy, *Organometallics*, **2006**, *25*, 4105-4112.

⁴²⁶ [a] N. E. Leadbeater, M. Marco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2973-2976. [b] L. Botella, C. Nájera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 179-181. [c] N. E. Leadbeater, M. Marco, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407-1409. [d] N. E. Leadbeater, M. Marco, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5660-5667.

Un mélange d'eau et d'éthanol a également été essayé (essais n° 6 et 7) et seule une proportion équivalente des deux solvants a mené à la consommation totale du composé de départ, le produit de couplage étant isolé avec un rendement de 40 %.

D'autres solvants communément employés pour ce type de réaction ont été utilisés, tels que le THF ou un mélange DME/eau, néanmoins c'est le DME seul, chauffé à 85 °C sous irradiation micro-ondes durant 2 h, qui a conduit au meilleur rendement (49 %, essai n° 4) et a été retenu pour la suite de l'optimisation des conditions de couplage.

1.2.2.2. Étude de l'influence de la base

Plusieurs bases peuvent classiquement être utilisées dans les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura ; le carbonate de sodium est probablement la plus fréquemment rencontrée. Des bases plus fortes favorisent parfois l'étape de transmétallation, particulièrement pour les substrats stériquement exigeants.⁴²⁷ Certains travaux montrent également qu'une base adaptée peut promouvoir l'étape d'élimination réductrice et donc faciliter la réaction.³⁶² Des bases de force moyenne telles que le carbonate de césium ou le phosphate de potassium peuvent également être efficaces mais n'ont, dans notre cas, permis l'obtention du composé de couplage désiré qu'avec de faibles rendements, respectivement de 25 et 20 % (**Tableau 11**). Le carbonate de potassium semble donc être la base convenant le mieux.

| Essai n° | Solvant | Base | Catalyseur | T° (°C) | Durée (h) | Rendement# (%) |
|----------|---------|--|--|---------|-----------|----------------|
| 10 | DME | Cs ₂ CO ₃ , 3 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 1.5 | 25 |
| 11 | DME | K ₃ PO ₄ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 3 | 20 |
| 12* | DME | CsF, 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 3 | - |
| 13* | DME | K ₂ CO ₃ , 3 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 3 | - |
| 14* | DME | K ₂ CO ₃ , 4 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 3 | - |
| 15 | DME | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 3 | 64 |

* : consommation partielle du composé de départ après le temps de réaction indiqué.

: rendements calculés à partir de la masse de produit de couplage isolé après purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice.

■ : meilleures conditions réactionnelles.

Tableau 11

Les conditions réactionnelles n°15 sont adoptées pour évaluer les effets du catalyseur sur le déroulement du couplage.

⁴²⁷ [a] T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett*, **1992**, 207-210. [b] H. Zhang, K. S. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 37, 1043-1044.

³⁶² [a] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2492-2503. [b] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6616-6625.

1.2.2.3. Étude de l'influence du catalyseur

Une grande variété de ligands peut être employée dans les couplages pallado-catalysés : leur nature peut, en effet, avoir un impact important sur la réactivité, à travers leur influence sur l'addition oxydante, la transmétallation et/ou l'élimination réductrice.

Le catalyseur à base de Pd(0) le plus fréquemment utilisé est le palladium de tétrakis(triphénylphosphine) Pd(PPh₃)₄. Étant peu stable, il est préférable de le conserver à froid sous atmosphère inerte. Il conduit à l'espèce catalytique par perte successive de ligand phosphine. Des études cinétiques ont montré qu'en solution, le Pd(PPh₃)₄ se trouvait essentiellement sous forme de Pd(PPh₃)₃ et que l'espèce catalytique Pd⁰L₂ résultant de la perte d'une deuxième molécule de ligand, n'était présente qu'en très faible quantité.⁴²⁸ En effet, le fort caractère exothermique de la deuxième étape fait que le véritable catalyseur n'est souvent présent qu'à l'état de traces, ce qui réduit la vitesse de la réaction catalysée. Le Pd(PPh₃)₄ est également connu pour sa mauvaise réactivité avec les chlorures d'aryle, propriété jouant ici en notre faveur.

En remplaçant le Pd(PPh₃)₄ par d'autres complexes de palladium préformés tels que le Pd(dppf)Cl₂ ou le PdCl₂(PPh₃)₂, une diminution d'environ 10 % du rendement en produit de couplage isolé a été observée (**Tableau 12**). L'emploi d'acétate de palladium sans ajout d'autre ligand n'entraîne pas de variation importante du rendement, laissant supposer une faible influence de la nature du catalyseur sur le couplage de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine avec l'acide phénylboronique.

| Essai n° | Solvant | Base | Catalyseur | T° (°C) | Durée (h) | Rendement# (%) |
|----------|---------|---|---|---------|-----------|----------------|
| 15 | DME | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 3 | 64 |
| 16 | DME | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(dppf)Cl ₂ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 3 | 53 |
| 17 | DME | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 3 | 51 |
| 18 | DME | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(OAc) ₂ ; 0,1 équiv. | 85, MO | 3 | 58 |

: rendements calculés à partir de la masse de produit de couplage isolé après purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice.

■ : meilleures conditions réactionnelles.

Tableau 12

Le palladium de tétrakis(triphénylphosphine) est donc choisi comme catalyseur. Les conditions réactionnelles de ce couplage restant encore perfectibles, une rétro-validation de certains paramètres établis tels que le solvant ou le mode de chauffage a été débutée à partir des conditions de l'essai n°15.

1.2.2.4. Conditions réactionnelles retenues

Après avoir étudié les effets de plusieurs solvants, bases et catalyseurs, l'intérêt d'un chauffage sous irradiation micro-ondes a également été étudié (**Tableau 13**) concernant à la fois le temps de réaction et la quantité de

⁴²⁸ C. Amatore, A. Jutand, F. Khalil, *et al*, *Organometallics*, **1993**, *12*, 3168-3178.

produit obtenu (essai n° **19**). Un chauffage au-delà de la température d'ébullition du DME, en réacteur scellé, semble par contre raccourcir le temps de réaction.

Le recours à un autre éther en tant que solvant, le THF, a ensuite permis, par chauffage au reflux durant 36 h, d'améliorer le rendement d'obtention du composé désiré, passant de 64 % (essai n° **15**) à 73 % (essai n° **21**). Un chauffage sous irradiation micro-onde en réacteur scellé à 90 °C durant 5 h (conditions n° **23**) et à 120 °C durant 1 h (essai n° **24**) a permis d'isoler la 6-chloro-3-nitro-8-phényl-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine avec un rendement de 90 %.

En adoptant les conditions réactionnelles de l'essai **24**, il a été tenté de diviser par deux les quantités de catalyseur, ce qui a malheureusement conduit à une forte diminution de formation du produit de couplage attendu. La tolérance à d'autres acides arylboroniques a, par contre, été confirmée, avec des rendements en produit isolé de 84 % et 87 % pour les molécules issues du couplage de (**4**) avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique et l'acide 4-trifluorométhylphénylboronique respectivement.

| Essai n° | Réactif (1,3 équiv.) | Solvant | Base | Catalyseur | T° (°C) | Durée (h) | Rendement# (%) |
|------------|---|---------|--|---|---------|-----------|----------------|
| 19 | Ph-B(OH) ₂ | DME | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 85 | 6 | 49 |
| 20 | Ph-B(OH) ₂ | DME | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 95, MO | 2 | 58 |
| 21 | Ph-B(OH) ₂ | THF | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 70 | 36 | 73 |
| 22* | Ph-B(OH) ₂ | THF | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 70, MO | - | - |
| 23 | Ph-B(OH) ₂ | THF | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 90, MO | 5 | 90 |
| 24 | Ph-B(OH) ₂ | THF | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 120, MO | 1 | 90 |
| 25 | Ph-B(OH) ₂ | THF | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,05 équiv. | 120, MO | 1 | 36 |
| 26 | 4-CH ₃ O-Ph-B(OH) ₂ | THF | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 120, MO | 2 | 84 |
| 27 | 4-CF ₃ -Ph-B(OH) ₂ | THF | K ₂ CO ₃ , 5 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | 120, MO | 2 | 87 |

* : consommation partielle du composé de départ après le temps de réaction indiqué.

: rendements calculés à partir de la masse de produit de couplage isolé après purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice.

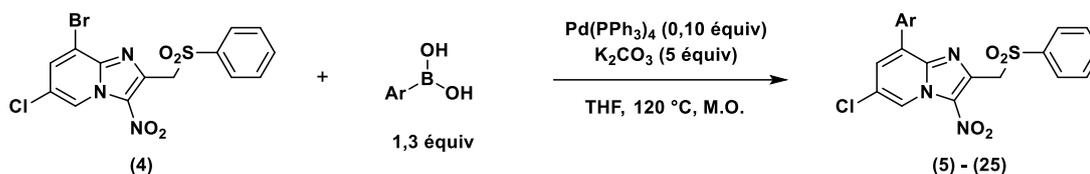
■ : meilleures conditions réactionnelles.

Tableau 13

Ainsi au terme de cette optimisation, les conditions réactionnelles de l'essai **24** ont été retenues pour une extension à d'autres acides aryl- et hétéroarylboroniques.

1.2.3. Extension des conditions de réaction de Suzuki-Miyaura à la synthèse d'une série de 20 molécules

Dans un but de pharmacomodulation anti-kinétoplastidés, après optimisation des conditions réactionnelles, nous avons étendu le couplage de Suzuki-Miyaura à différents acides aryl- et hétéroarylboroniques afin d'obtenir une série homogène de 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines portant un groupement phénylesulfonyle en position 2, un chlore en position 6, ainsi qu'un groupement aryle ou hétéroaryle en position 8. Au total, 21 acides boroniques aromatiques supplémentaires, différant par la nature et la position du substituant porté par le cycle, ont été engagés dans une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura avec l'intermédiaire **(4)**. Les résultats obtenus sont résumés dans le **Tableau 14**.



| Composé n° | R | Rendement | Composé n° | R | Rendement |
|------------|---|-----------|------------|---|-----------|
| 5 | | 90 % | 16 | | 63 % |
| 6 | | 74 % | 17 | | 71 % |
| 7 | | 84 % | 18 | | 61 % |
| 8 | | 50 % | 19 | | 87 % |
| 9 | | 65 % | 20 | | 59 % |
| 10 | | 62 % | 21 | | 41 % |
| 11 | | 66 % | 22 | | 53 % |
| 12 | | 54 % | 23 | | 51 % |
| 13 | | 52 % | 24 | | 60 % |
| 14 | | 62 % | 25 | | 53 % |
| 15 | | 64 % | | | |

Tableau 14

Ces molécules ont été obtenues avec des rendements variant entre 41 % et 90 %, sans pouvoir identifier d'influence évidente de la nature et de la position des substituants de l'acide (hétéro)arylboronique utilisé sur ce paramètre. Concernant les molécules **(15)** à **(21)**, l'emploi d'acides arylboroniques portant des atomes de fluor ou un groupement trifluorométhyle électroattracteur était associé à la formation de produit de double couplage en C6 et C8 après 1 h de chauffage à 120 °C sous irradiation micro-ondes (**Figure 55**). Le raccourcissement de la durée de réaction à 30 min pour ces 7 acides boroniques a permis de limiter le couplage à la position 8. Cette observation n'a pas été faite avec les autres acides arylboroniques utilisés dans les conditions réactionnelles retenues. Un essai mettant en jeu 3 équivalents d'acide 3-hydroxyméthylphénylboronique avec un chauffage de la réaction à 120 °C durant 3 h sous irradiation micro-ondes (**Schéma 30**) a permis d'isoler le dérivé dicouplé **(26)** avec un rendement de 57 %.

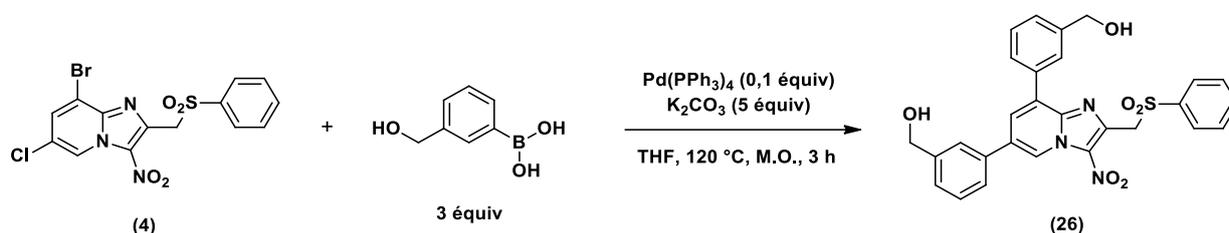


Schéma 30

Quatre acides hétéroarylboroniques ont été utilisés pour obtenir les produits de couplage en C8 correspondants, avec des rendements compris entre 51 % et 60 %, malgré la sensibilité particulière de ces réactifs à la déboronation.⁴²⁹ Le remplacement du $\text{Pd(PPh}_3)_4$ par le $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, connu pour être particulièrement adapté aux acides hétéroarylboroniques riches en électrons³⁷² a été essayé avec l'acide pyridin-3-yl-boronique mais n'a pas influencé l'issue de la réaction (produit de couplage isolé avec un rendement de 49 % au lieu de 53 %).

⁴²⁹ B. Abarca, R. Ballesteros, F. Blanco, *et al. Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4887-4893.

³⁷² [a] K. L. Billingsley, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3484-3488. [b] K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358-3366. [c] C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3236-3244. [d] G. A. Molander, B. Canturk, L. E. Kennedy, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 973-980.

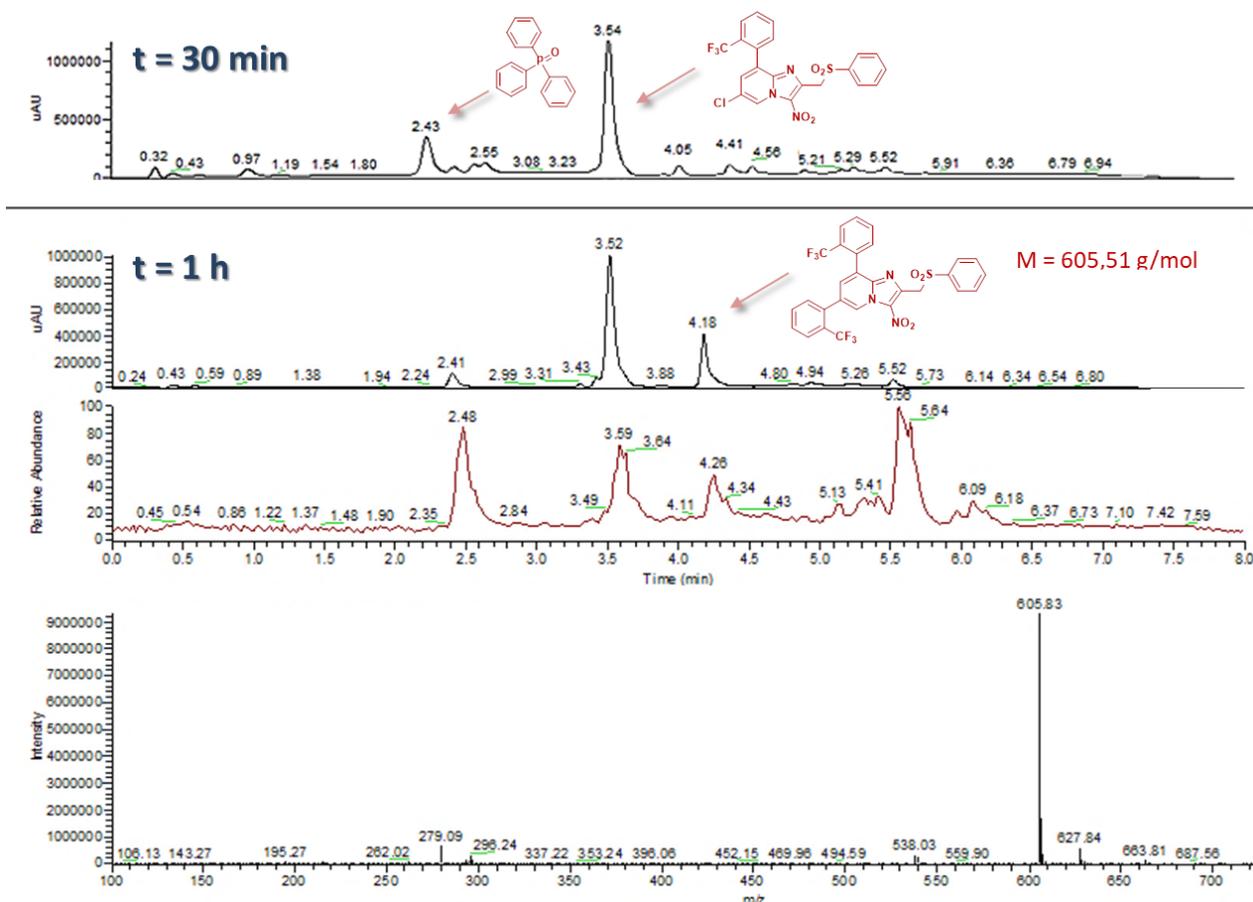


Figure 55 : Chromatogramme du mélange réactionnel lors de la préparation de la molécule **(21)**, à t = 30 min puis à t = 1 h et spectre de masse associé à tr = 4,18 min.

Des images de diffraction des rayons X ont été obtenues respectivement à partir de cristaux de la molécule **(5)** et de la molécule **(14)**. Elles montrent que le carbone sp^3 du groupement sulfonyle en position 2 autorise un positionnement du phényle en arrière ou en avant du plan du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine, les deux plans formant un angle d'environ 40°. Le cycle aromatique en position 8 et le cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine forment un angle dièdre de 60°, dont l'agencement est stabilisé par une liaison hydrogène entre le proton de l'hydroxyle et le doublet de l'azote cyclique voisin dans le cas de la molécule **(14)**.

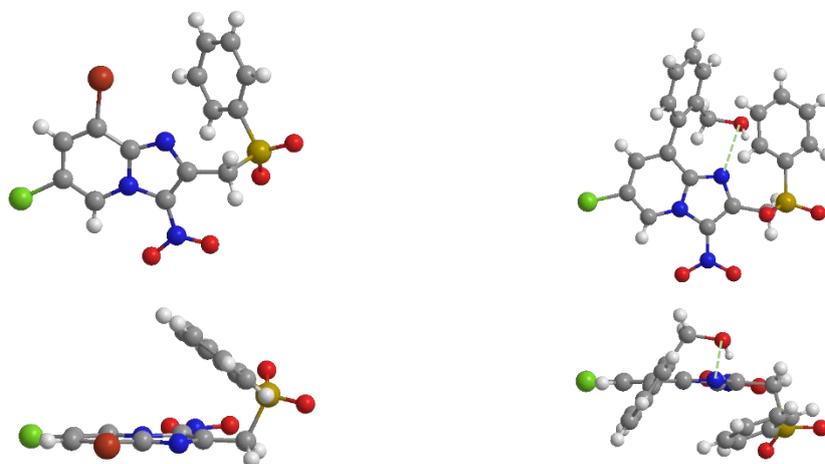


Figure 56 : Diffraction des rayons X des composés **(4)** à gauche et **(14)** à droite.

1.3. Évaluation biologique de la série synthétisée

1.3.1. Détermination de la CC₅₀ sur cellules HepG2 et criblage primaire sur forme amastigote axénique de *L. infantum*

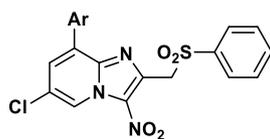
Les 21 produits de couplage synthétisés ont tout d'abord été évalués *in vitro* sur culture cellulaire HepG2, puis sur cultures de *Leishmania infantum* amastigotes axéniques et *Trypanosoma brucei brucei* trypomastigotes (**Tableau 15**). L'activité antileishmanienne et antitrypanosomale *in vitro* des molécules **(6)**, **(7)**, **(9)**, **(17)**, **(18)**, **(19)**, **(24)** et **(25)**, présentant une trop faible solubilité dans les milieux biologiques, n'a pas pu être déterminée. Les composés les plus actifs sur *Leishmania* (IS > 15 et CI₅₀ ≤ 3 μM) et *Trypanosoma* (IS > 100 et CI₅₀ ≤ 0,25) présentés dans le **Tableau 15** sont respectivement colorés en vert et en mauve.

Pour 8 produits de couplage parmi les 21 présentés ici, leur trop forte liposolubilité n'a pas permis de réaliser de mesures de cytotoxicité au-delà de 3,9 μM, rendant donc impossible toute évaluation biologique *in vitro* ultérieure. Sept autres molécules obtenues par réaction de Suzuki-Miyaura ont présenté une solubilité en milieu biologique restreinte, de l'ordre de 15 μM. Une valeur finie de CC₅₀ sur lignée cellulaire HepG2 a été obtenue pour 3 molécules : **(12)** à 13,1 μM, **(14)** à 88 μM et **(21)** à 22,7 μM. Les composés **(22)** et **(23)**, portant respectivement un groupement pyridin-3-yle et pyridin-4-yle ont montré une hydrosolubilité égale ou supérieure à la molécule hit. Le remplacement d'un groupement phényle par un hétérocycle comme la pyridine constitue, en effet, un moyen simple de réduire le logP d'un composé⁴³⁰ (cette approche est, d'ailleurs, employée au cours du développement de molécules médicamenteuses, comme par exemple certains antirétroviraux inhibiteurs de la protéase du VIH⁴³¹).

Parmi les 13 produits de couplage testés sur *Leishmania infantum* amastigote axénique, seul le composé **(14)** n'a pas montré une activité antileishmanienne *in vitro* améliorée comparativement à celle de la molécule hit. Les 12 autres molécules testées ont, par contre, présenté des CI₅₀ inférieures aux valeurs obtenues pour le hit, variant entre 1,1 et 3,8 μM. Onze de ces douze composés ont un index de sélectivité plus élevé que celui de la molécule hit et sept dérivés présentent un index de sélectivité supérieur à 10 avec des CI₅₀ proches de celles de la miltéfosine et du féxinidazole.

⁴³⁰ [a] M. Ishikawa, Y. Hashimoto, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1539-1554. [b] C. G. Wermuth, *MedChemComm*, **2011**, *2*, 935-941.

⁴³¹ [a] J. Erickson, D. J. Neidhart, J. Vandrie, *et al*, *Science*, **1990**, *249*, 527-533. [b] D. J. Kempf, L. Codacovi, X. C. Wang, *et al*, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 320-330.



| Composé n° | Ar | CC ₅₀ HepG2 (μM) | Cl ₅₀ <i>L. infantum</i> ama. axé. (μM) | IS | Cl ₅₀ <i>T. brucei</i> brucei trypo. (μM) | IS |
|------------|-----------------|-----------------------------|--|--------|--|---------|
| 5 | | > 15,6 | 1,6 | > 10 | 0,61 | > 25,6 |
| 6 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 7 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 8 | | > 15,6 | 2,5 | > 6,2 | 0,43 | > 36 |
| 9 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 10 | | > 31,2 | 3,8 | > 8,2 | 0,08 | > 390 |
| 11 | | > 12,5 | 3 | > 4,2 | 0,41 | > 31 |
| 12 | | 13,1 | 1,5 | 8,7 | 0,09 | 146 |
| 13 | | > 25 | 1,4 | > 17,9 | 0,15 | > 167 |
| 14 | | 88 | > 6,25 | < 14,1 | 0,16 | 550 |
| 15 | | > 15,6 | 1,3 | > 12 | 0,31 | > 50 |
| 16 | | > 12,5 | 1,7 | > 7,4 | 0,20 | > 63 |
| 17 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 18 | | > 7,8 | - | - | - | - |
| 19 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 20 | | > 12,5 | 1,1 | > 11,4 | 0,04 | > 313 |
| 21 | | 22,7 | 1,6 | 14,2 | 0,07 | 324 |
| 22 | | > 31,3 | 2 | > 15,7 | 0,23 | > 136 |
| 23 | | > 50 | 3 | > 16,7 | 0,25 | > 200 |
| 24 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 25 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| Réf. 1 | Hit | > 31 | 4,4 | > 7,1 | 2,9 | > 10,7 |
| Réf. 2 | Doxorubicine | 0,2 | - | - | - | - |
| Réf. 3 | Miltéfosine | 50,3 | 0,8 | 62,9 | - | - |
| Réf. 4 | Amphotéricine B | 8,8 | 0,06 | 146,7 | - | - |
| Réf. 5 | Féxinidazole | > 250 | 3,4 | > 73,5 | 0,56 | > 446,4 |
| Réf. 6 | Éflornithine | > 100 | - | - | 13,59 | 7,4 |
| Réf. 7 | Suramine | > 100 | - | - | 0,03 | > 3333 |

Tableau 15

Une évaluation biologique *in vitro* des produits **(13)** et **(23)**, possédant les meilleurs index de sélectivité pour *L. infantum* amastigotes axéniques, a donc été réalisée sur *Leishmania donovani* promastigotes et amastigotes intramacrophagiques (**Tableau 16**). Les CI_{50} sur la forme promastigote de *L. donovani* déterminées pour les composés **(13)** et **(23)** sont comparables à celle de la molécule hit dibromée. Par contre, sur forme amastigote intramacrophagique, la molécule **(13)** n'a pas présenté d'activité significative, possiblement du fait de difficultés à franchir les membranes du macrophage et/ou du parasite. La même activité pour le composé **(23)** a, à l'inverse, été améliorée comparativement à la molécule hit ainsi qu'à la miltéfosine. La molécule **(23)** s'est de plus révélée non toxique pour les monocytes de la lignée THP1 à moins de 15 μ M, concentration maximale ayant pu être testée.

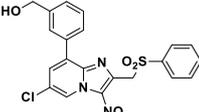
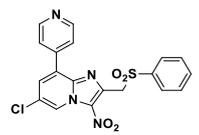
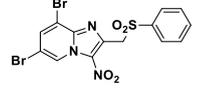
| Composé n° | Structure | Activité antileishmanienne (μ M) | | | Cytotoxicité (μ M) | |
|---------------|---|---|---|---|-------------------------|-----------------------|
| | | CI_{50} <i>L. dono.</i> pro. et <i>IS</i> HepG2 | CI_{50} <i>L. dono.</i> ama. intramacro. et <i>IS</i> HepG2 | CI_{50} <i>L. inf.</i> ama. axé. et <i>IS</i> HepG2 | CC ₅₀ HepG2 | CC ₅₀ THP1 |
| 13 |  | 1,3 > 19,2 | > 10 - | 1,4 > 17,9 | > 25 | > 15 |
| 23 |  | 1,2 > 41,7 | 2,3 > 21,7 | 3,0 > 16,7 | > 50 | > 25 |
| Hit |  | 1,8 > 17,2 | 5,5 > 5,6 | 4,4 > 7,0 | > 31 | > 25 |
| Réf. 1 | Doxorubicine | - | - | - | 0,2 | 1,4 |
| Réf. 2 | Féxinidazole | 1,2 > 166,7 | > 50 - | 3,4 > 58,8 | > 200 | > 62,5 |
| Réf. 3 | Miltéfosine | 3,1 27,4 | 4,3 19,8 | 0,8 106,3 | 85 | > 40 |
| Réf. 4 | Amphotéricine B | 0,07 > 125,7 | 0,4 22 | 0,06 146,7 | 8,8 | 3,6 |

Tableau 16

Au regard de ces différents résultats, comparativement aux 3 premiers hits non substitués en C8 et du hit dibromé, la substitution de la position 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine par un groupement volumineux tel qu'un cycle aromatique favorise légèrement l'activité antileishmanienne.

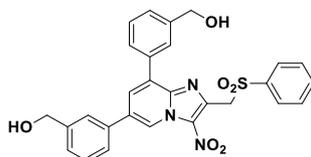
1.3.2. Détermination de la CI_{50} sur la forme trypomastigote de *T. brucei brucei*

Les 13 produits de couplage dont la solubilité le permettait ont également été testés *in vitro* sur la forme trypomastigote de *T. brucei brucei*. Les CI_{50} mesurées sont toutes inférieures au micromolaire, traduisant une

amélioration importante du potentiel antitrypanosomal *in vitro* de ces composés par la présence d'un groupement aromatique en position 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine. Les molécules les plus prometteuses sont caractérisées par un index de sélectivité supérieur à 300 pour **(20)** et **(21)**, allant jusqu'à 550 pour **(14)** (qui n'a, par contre, pas montré d'activité antileishmanienne *in vitro*). Le produit de couplage **(10)**, comportant un motif benzaldéhyde, présente un index de sélectivité pour *T. brucei* supérieur à 390 mais son étude ne sera pas poursuivie : en effet, la fonction aldéhyde est particulièrement électrophile et pourrait facilement réagir de façon non spécifique avec des chaînes latérales d'acides aminés (cystéine ou lysine, par exemple) pour former des adduits covalents. Cette propriété est souvent associée à un risque de résultat biologique *in vitro* faussement positif⁴³² pouvant biaiser les valeurs obtenues pour la molécule **(10)**.

1.3.3. Profil biologique du produit de couplage de Suzuki-Miyaura en position 6 et 8 (**26**)

Afin d'étudier l'influence d'un groupement aryle porté par le cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine à la fois en position 6 et en position 8, la molécule **(26)**, bisubstituée par un groupement 3-hydroxyméthylphényle en C6 et C8, a été testée *in vitro*. L'hydrosolubilité limitée de ce composé n'a pas permis de mesurer sa CC₅₀ sur les cellules HepG2 au-delà de 12,5 µM ; il en a été de même pour sa CI₅₀, aussi bien sur la forme amastigote axénique de *L. infantum* que sur la forme trypomastigote de *T. brucei*. Comparativement aux autres valeurs obtenues dans cette série, l'activité de la molécule **(26)** sur *L. infantum* et *T. brucei* a été approximativement réduite d'un facteur 10 et d'un facteur 100 respectivement. La double arylation en position 6 et 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine semble donc défavorable sur le plan biologique, attestant de l'importance pour le pharmacophore anti-kinétoplastidés d'un atome d'halogène en position 6 de l'hétérocycle.



| Composé n° | CI ₅₀ (µM) | | CC ₅₀ HepG2 (µM) |
|---------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| | <i>L. inf.</i> ama. axé. | <i>T. brucei</i> trypo. | |
| 26 | > 12,5 | 12,5 | > 12,5 |

Tableau 17

1.3.4. Étude de l'activation par les nitroréductases parasitaires des molécules têtes de série

Afin d'évaluer si cette série de molécules est un substrat pour les nitroréductases parasitaires, les CI₅₀ des molécules **(13)** et **(23)**, composés les plus actifs sur *Leishmania*, ont été déterminées sur 3 souches de *L.*

⁴³² J. L. Dahlin, J. Baell, M. A. Walters, « Assay interference by chemical reactivity », dans Assay Guidance Manual [Internet], G. Sitta Sittampalam, Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences, 2004-, disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326709/>

donovani promastigotes : une souche sauvage, une souche génétiquement modifiée surexprimant une NTR de type 1 (NTR1) et une souche surexprimant une NTR de type 2 (NTR2). De la même façon, les molécules **(14)** et **(20)** montrant le meilleur potentiel antitrypanosomal ont été testées sur une souche sauvage de *T. brucei brucei* trypomastigote et sur une souche surexprimant une NTR de type 1. Les résultats obtenus sont synthétisés dans le **Tableau 18**.

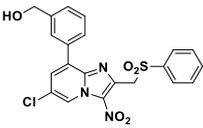
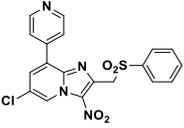
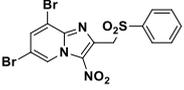
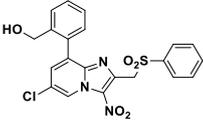
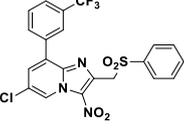
| Composé n° | Structure | <i>L. donovani</i> promastigote : Cl ₅₀ [μM] | | |
|-------------|---|---|---------------------------|---------------------------|
| | | Souche sauvage | Souche NTR1 ^{OE} | Souche NTR2 ^{OE} |
| 13 |  | 1,4 | 0,07 | 1,9 |
| 23 |  | 1,5 | 0,04 | 2,0 |
| Hit |  | 1,9 | 0,07 | 3,0 |
| | | <i>T. brucei</i> trypomastigote : Cl ₅₀ [nM] | | |
| | | Souche sauvage | Souche NTR1 ^{OE} | |
| 14 |  | 391,8 | 187,1 | |
| 20 |  | 91,5 | 39,5 | |
| Réf. | Nifurtimox | 1870 | 600 | |

Tableau 18

Les résultats obtenus sur *L. donovani*, aussi bien pour le hit que pour les deux produits de couplage **(13)** et **(23)**, permet de conclure à une bioactivation de ces molécules par NTR1 (à l'identique du féxinidazole) : en effet, les Cl₅₀ de ces composés sur une souche parasitaire surexprimant NTR1 sont diminuées d'un facteur allant jusqu'à 27 pour la molécule hit.

Sur *T. brucei brucei*, comparativement aux mesures sur une souche sauvage, les Cl₅₀ de **(14)** et **(20)** ont été réduites d'un facteur 2 sur la souche surexprimant une NTR de type 1 : cette sensibilité accrue des parasites mutés pour ce type d'enzyme traduit une nouvelle fois la bioactivation parasitaire de nos molécules 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines selon une réduction à 2 électrons catalysée par une NTR de type 1, à la fois chez

Leishmania et *Trypanosoma*. Il est intéressant de remarquer qu'en comparaison du nifurtimox, utilisé comme molécule de référence dans ce test, les deux composés testés **(14)** et **(20)** présentent des CI_{50} 5 et 20 fois plus faibles respectivement.

1.3.5. Étude de la mutagénicité des produits de couplage de Suzuki-Miyaura

Un test d'Ames a été réalisé sur le composé **(23)** ainsi que sur la molécule hit, à deux concentrations (2,5 mM et 25 mM) en conditions métabolisantes (avec ajout de S9mix, extrait de foie de rat simulant l'effet du métabolisme).⁴³³ Les souches de *Salmonella typhimurium* employées sont TA97a, TA98, TA100 et TA102, chacune porteuse d'une mutation spécifique His⁻ sur l'opéron histidine permettant ainsi de tester une variété importante d'agents mutagènes par observation de mutations réverses His⁺.^{305b} Les résultats de ce test d'Ames sont résumés dans le **Tableau 19**.

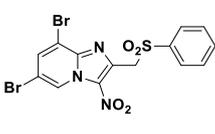
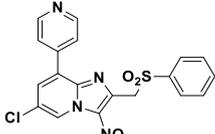
| | |  Hit | |  (23) | |
|---------|---------------|---|-------|--|---------|
| | | 2,5 mM | 25 mM | 2,5 mM | 25 mM |
| Souches | TA97a + S9mix | + | + | + | + |
| | TA98 + S9mix | - | - | - | Toxique |
| | TA100 + S9mix | - | - | + | + |
| | TA102 + S9mix | - | - | - | - |

Tableau 19

Pour la molécule hit, seule la souche TA97a additionnée de S9mix met en évidence un potentiel mutagène pour ce composé aux deux concentrations étudiées. La molécule **(23)** semble elle aussi mutagène pour la même souche mais également pour TA100 en conditions métabolisantes, à 2,5 mM et à 25 mM. De plus, un effet cytotoxique indépendant d'éventuelles propriétés mutagènes a été observé sur les salmonelles de souche TA98 à une concentration de 25 mM. Ainsi selon le test d'Ames, l'introduction d'un hétérocycle en position 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine n'est pas en faveur d'une amélioration du profil de mutagénicité de nos composés. Néanmoins, considérant une nouvelle fois que *Salmonella* exprime des NTR,²⁷⁶ il est normal que le test d'Ames soit en général positif lors de l'évaluation de molécules nitrées sans réel caractère prédictif d'une action similaire

⁴³³ M. De Méo, M. Laget, C. Di Giorgio, *et al. Mutat. Res.* **1996**, *340*, 51-65.

³⁰⁵ [b] OECD guideline for testing of chemicals, Nr. 471, genetic toxicology: bacterial reverse mutation test, adoptées le 21 Juillet 1997.

²⁷⁶ [a] E. J. Rosenkranz, E. C. McCoy, R. Mermelstein, H. S. Rosenkranz, *Carcinogenesis*, **1982**, *3*, 121-123. [b] Y. Yanto, M. Hall, A. S. Bommarius, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1826-1832.

chez l'homme⁴³⁴ : cela est d'ailleurs le cas pour le féxinidazole, le nifurtimox ou le métronidazole. Un test des comètes serait donc préférable pour d'évaluer le potentiel génotoxique de ce type de composés.

1.3.6. Conclusion des résultats biologiques obtenus en série 8-(hétéro)arylimidazo[1,2-*a*]pyridine

L'introduction d'un motif aryle ou hétéroaryle sélectivement en position 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine permet, comparativement à la molécule hit 6,8-dibromée, d'atteindre de meilleurs niveaux d'activité sur la forme amastigote axénique de *Leishmania infantum*. Une bonne activité sur forme promastigote de *Leishmania donovani* est conservée, et la CI_{50} sur forme amastigote intramacrophagique est diminuée de moitié pour la molécule **(23)**, comparativement au composé hit. Nous observons également, pour cette série de produits de couplage, une très forte potentialisation de l'activité antitrypanosomiale, évaluée sur la forme trypomastigote de *Trypanosoma brucei brucei*. En effet, la CI_{50} des meilleures molécules de cette série a été divisée par 70, comparativement à celle de la molécule hit. Ces produits de couplage sont peu cytotoxiques, avec un manque d'hydrosolubilité global sur l'ensemble de la série, le recours à des acides hétéroarylboroniques azotés ne limitant pas suffisamment cette problématique. Une arylation en C8 n'altère pas le mécanisme de ces composés par rapport au hit : leur mode d'action est probablement analogue à celui du féxinidazole, avec une réduction en nitroso puis hydroxylamine par une NTR parasitaire de type 1. Par contre, cette modification en position 8 n'améliore pas le profil de mutagénicité de ces imidazopyridines selon le test d'Ames, même si ces résultats doivent être pondérés par une évaluation sur des cellules eucaryotes (test des comètes ou test des micronoyaux), qui n'apporterait probablement pas une conclusion allant dans le même sens.

Ainsi, compte tenu des améliorations importantes apportées par l'introduction d'une liaison entre carbones sp^2 en position 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine sur lequel est centré notre pharmacophore anti-kinétoplastidés, il a été décidé de compléter nos travaux de pharmacomodulation en étudiant l'influence d'un autre type de liaison C-C en cette même position : entre carbone sp^2 et carbone sp via la réalisation de couplages de Sonogashira.

⁴³⁴ V. Purohit, A. K. Basu, *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, *13*, 673-692.

2. La réaction de couplage de Sonogashira

La réaction de Sonogashira est un couplage pallado-catalysé qui constitue une excellente méthode pour introduire une insaturation au sein d'une molécule, ceci grâce à des conditions réactionnelles douces et souvent très sélectives.

2.1. Présentation de la réaction

Décrite pour la première fois en 1975,³⁵⁴ la réaction de Sonogashira permet de créer des liaisons carbone-carbone par couplage direct entre le carbone *sp* d'un alcyne vrai et le carbone *sp*² d'un halogénure d'aryle ou de vinyle, *via* une catalyse croisée au palladium et au cuivre. Le catalyseur utilisé est donc un complexe de Pd (0 ou II) associé à de l'iodure de cuivre(I), ce dernier jouant le rôle de co-catalyseur. La réaction se fait en milieu basique en utilisant généralement une amine en excès et doit le plus souvent être réalisée en l'absence d'oxygène, sous atmosphère inerte. Les conditions standard décrites par Sonogashira en 2002 (Schéma 31) sont les suivantes⁴³⁵ :

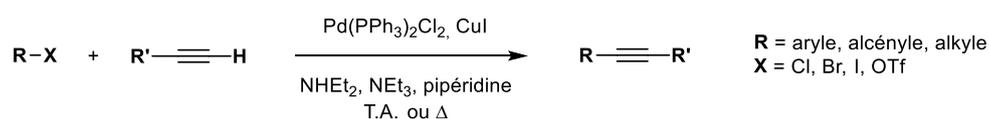


Schéma 31

Depuis sa découverte, des centaines d'exemples de conditions alternatives de couplage de Sonogashira ont été publiés, à tel point que cette stratégie de synthèse est devenue aujourd'hui la troisième réaction pallado-catalysée la plus employée (après les couplages de Suzuki-Miyaura et de Heck) pour former une liaison C-C.⁴³⁶ En général, cette triple liaison est à son tour engagée dans une réaction, mais parfois l'alcyne est considéré comme produit final.⁴³⁷

2.1.1. Généralités

Le couplage de Sonogashira peut être mené à bien dans des conditions réactionnelles douces, lui conférant une grande tolérance vis-à-vis d'une large variété de groupements fonctionnels. La réaction n'est, malgré tout, pas exempte de limites : la présence d'oxygène aura, par exemple, tendance à provoquer un homocouplage de l'alcyne catalysé par le cuivre, connu sous le nom de réaction de Glaser-Hay.⁴³⁸ La formation de ces produits

³⁵⁴ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

⁴³⁵ K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49.

⁴³⁶ [a] T. J. Colacot, *Platinum Met. Rev.* **2011**, *55*, 84-90. [b] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085.

⁴³⁷ R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121.

⁴³⁸ [a] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422-424. [b] C. Glaser, *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *154*, 137-171. [c] A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320-3321.

secondaires d'homocouplage conduira au développement de variantes de la réaction s'affranchissant du cuivre, permettant ainsi d'éviter cette réaction parasite.^{437,439}

2.1.1.1. Cycle catalytique de la réaction de Sonogashira

La présence de deux espèces métalliques distinctes au cours d'un couplage de Sonogashira complexifie d'autant son mécanisme. Il est admis que chacun des métaux agit selon des cycles catalytiques indépendants (Figure 57) :

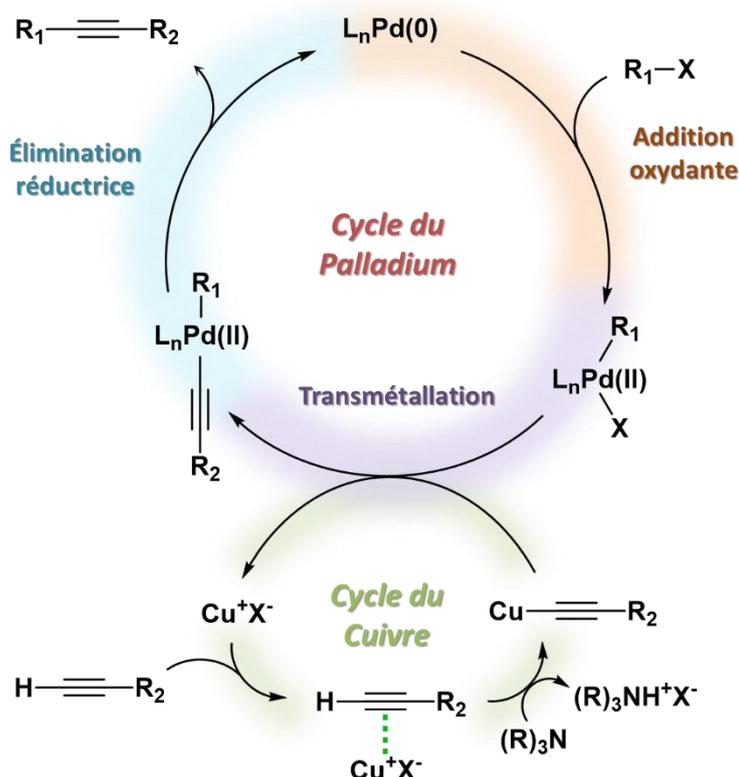


Figure 57 : Cycle catalytique standard des réactions de couplage de Sonogashira.

o Le cycle du palladium est supposé très similaire de celui proposé pour le couplage de Suzuki-Miyaura et débute par l'addition oxydante du catalyseur palladié (dont le métal doit être au degré d'oxydation zéro) au niveau de la liaison carbone-halogène de l'halogénure d'aryle ou de vinyle engagé dans la réaction : l'addition oxydante est généralement considérée comme l'étape limitante du couplage de Sonogashira.⁴⁴⁰ S'ensuit la transmétallation d'un alcynure de cuivre, liant cet anion ainsi que le groupement aryle du substrat de départ au palladium. L'isomérisation de position des ligands ainsi que l'élimination réductrice du palladium, régénérant du Pd(0), conduit au dérivé acétylénique désiré.

⁴³⁷ R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121.

⁴³⁹ [a] A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murray, *et al*, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191-4194. [b] R. C. Domier, J. N. Moore, K. H. Shaughnessy, R. L. Hartman, *Org. Proc. Res. Dev.* **2013**, *17*, 1262-1271. [c] D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993-5996. [d] V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679-3681.

⁴⁴⁰ C. Gottardo, T. M. Kraft, M. S. Hossain, *et al*, *Can. J. Chem.* **2008**, *14*, 410-415.

o Le cycle du cuivre, plus difficile à étudier, va tout d'abord conduire à la formation d'un complexe π intermédiaire cuivre-alcyne : le cuivre(I), apporté dans la réaction sous forme de sel, va ainsi augmenter l'acidité du proton terminal de l'alcyne. Ceci facilitera la déprotonation par action d'une base, puis la formation d'un alcynure de cuivre qui pourra subir la transmétallation : le cuivre(I) libéré est réengagé dans son cycle catalytique.

Le rôle de la base, généralement une amine secondaire ou tertiaire, est plus complexe que précédemment exposé, avec un éventuel remplacement des ligands du palladium lors de l'addition oxydante. Cette amine peut être employée en quantité stœchiométrique ou servir de solvant à la réaction. Des exemples la remplaçant par du carbonate de sodium ou de césium ont par ailleurs été rapportés.⁴⁴¹

2.1.1.2. Motif alcyne en Chimie Médicinale

Relativement peu de médicaments contenant un motif acétylénique sont commercialisés à ce jour. Seules quelques molécules comportent tout d'abord un alcyne vrai (**Figure 58**) : les exemples les plus notables sont l'éthinylestradiol (contraceptif oral dont l'oxydation en estrone est bloquée par le groupement éthynyle, lui évitant les effets d'un premier passage hépatique et lui conférant une meilleure biodisponibilité par voie orale ainsi qu'une plus longue demi-vie), l'erlotinib (antinéoplasique inhibiteur de tyrosine kinases bloquant l'action du récepteur au facteur de croissance épidermique) et des molécules antiparkinsoniennes bloquant la dégradation de la dopamine par inhibition de la monoamine oxydase B.

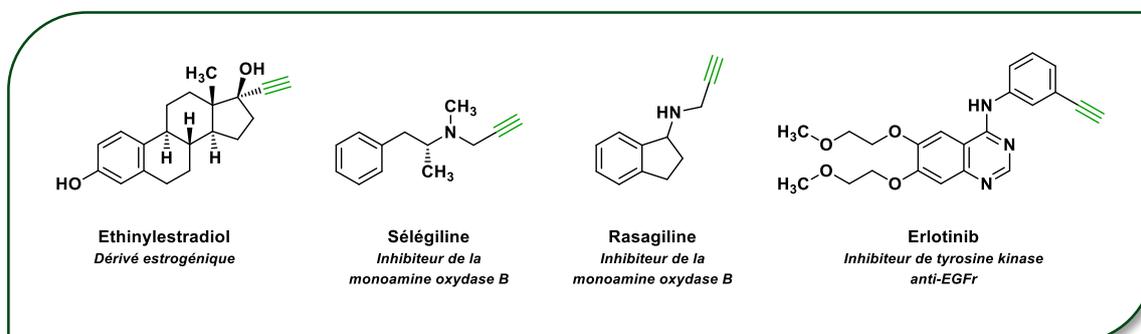


Figure 58 : Exemples de substances actives médicamenteuses contenant un alcyne vrai.

Outre les précédents exemples, la mise à profit de la réaction de Sonogashira en chimie médicinale peut présenter divers avantages : possibilité de fonctionnalisation d'un alcyne vrai par des halogénures d'aryles complexes, géométrie axiale de la liaison formée, réactions de cyclisation possibles sur la triple-liaison, modulation pharmacocinétique (un alcyne disubstitué présentera une certaine inertie d'un point de vue métabolique, comparativement à un analogue éthylénique, par exemple), ou encore introduction d'originalité structurale et contournement de brevets. Ainsi, quelques médicaments comportent, dans leur structure

⁴⁴¹ [a] C. Torborg, J. Huang, T. Schulz, *et al*, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1329-1336. [b] X. Pu, H. Li, T. J. Colacot, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 568-581.

chimique, un alcyne disubstitué (**Figure 59**), mais ce type d'insaturation est le plus souvent rencontré au sein d'intermédiaires de synthèse.

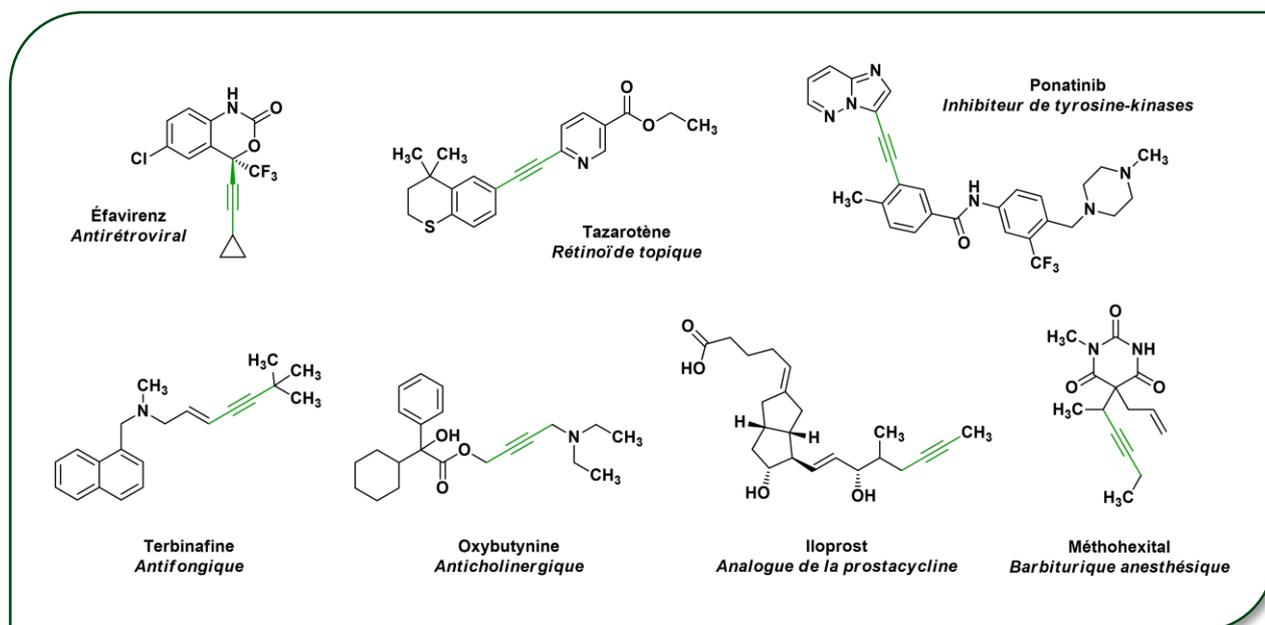


Figure 59 : Exemples de substances actives médicamenteuses contenant un alcyne bisubstitué.

Les alcynes peuvent constituer des synthons d'une grande variété et sont parfois utilisés en recherche industrielle à travers l'application de mêmes conditions de couplage à un halogénure d'aryle en vue de générer des bibliothèques de composés pour l'établissement de RSA. Des stratégies de synthèse convergente utilisant la réaction de couplage de Sonogashira permettent, quant à elles, la conception de structures complexes. Une telle approche a par exemple été appliquée à la synthèse du ponatinib (**Schéma 32**),⁴⁴² thérapie ciblée anticancéreuse par voie orale indiquée en traitement de la leucémie myéloïde chronique : un couplage de Sonogashira est utilisé à deux reprises pour associer une imidazo[1,2-*b*]pyridazine à un dérivé benzamide obtenu en 3 étapes de synthèse.

Le groupement éthyne présente également un intérêt notable dans la réaction de cycloaddition de Huisgen avec un azoture,⁴⁴³ formant un cycle 1,2,3-triazole. Cette réaction de « chimie click »⁴⁴⁴ ainsi que le noyau hétéroatomique qu'elle génère ont l'un et l'autre montré des fonctionnalités intéressantes en chimie médicinale.⁴⁴⁵

⁴⁴² W.-S. Huang, C. A. Metcalf, R. Sundaramoorthi, *et al*, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4701-4719.

⁴⁴³ [a] R. Huisgen, S. Guenter, M. Leander, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494-2507. [b] R. Huisgen, « 1,3-Dipolar cycloadditions - Introduction, survey, mechanism », dans *1,3-Dipolar cycloaddition chemistry*, A. Padwa, Wiley, **1984**, p 1-176.

⁴⁴⁴ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2004-2021.

⁴⁴⁵ [a] P. H. Wender, S. T. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind.* **1997**, *19*, 765-768. [b] M. Whiting, J. Muldoon, Y. C. Lin, *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1435-1439. [c] I. S. Bennet, G. Brooks, N. J. P. Broom, *et al.* *J. Antibiotic* **1991**, *44*, 969-977. [d] R. Alonso, M. J. Camarasa, G. Alonso, F. G. De Las Heras, *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, *15*, 105-109. [e] H. J. Wadsworth, S. M. Jenkins, B. S. Orlek, *et al.* *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1280-1290. [f] E. K. Moltzen, H. Pedersen, K. P. Bogeso, *et al.* *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4085-4099. [g] D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30-54. [h] N. M. Meghani, H. H. Amin, B.-J. Lee, *Drug Discov. Today*, **2017**, *22*, 1604-1619.

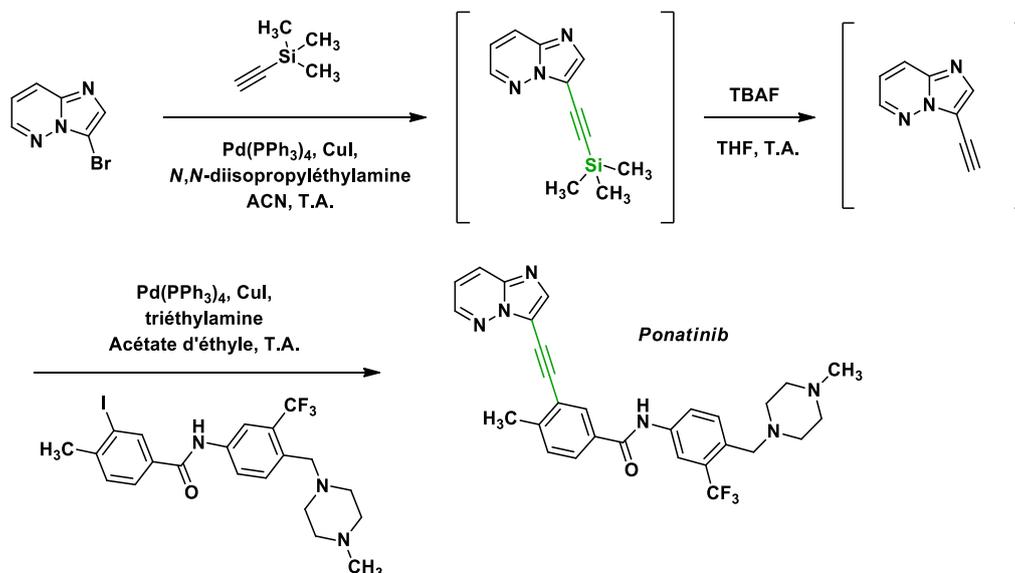


Schéma 32

La réaction de Sonogashira peut également être utile à la synthèse de dérivés naturels à potentiel pharmacologique⁴⁴⁶ : c'est par exemple le cas de la calichéamicine, dont le motif ènediène nécessite de réaliser un couplage inter- puis intramoléculaire pour aboutir à la structure désirée (**Schéma 33**).⁴⁴⁷ Ces réactions, réalisées dans des conditions douces et à basse température, préservent l'intégrité des groupements protecteurs ainsi que la conformation Z de l'alcène utilisé comme réactif.

L'ozogamicine, dérivé hémisynthétique de la calichéamicine, est un antibiotique fortement cytotoxique utilisé en thérapeutique sous forme immunoconjuguée à l'inotuzumab (anticorps monoclonal anti-CD22) dans la prise en charge de certaines leucémies aiguës lymphoblastiques.

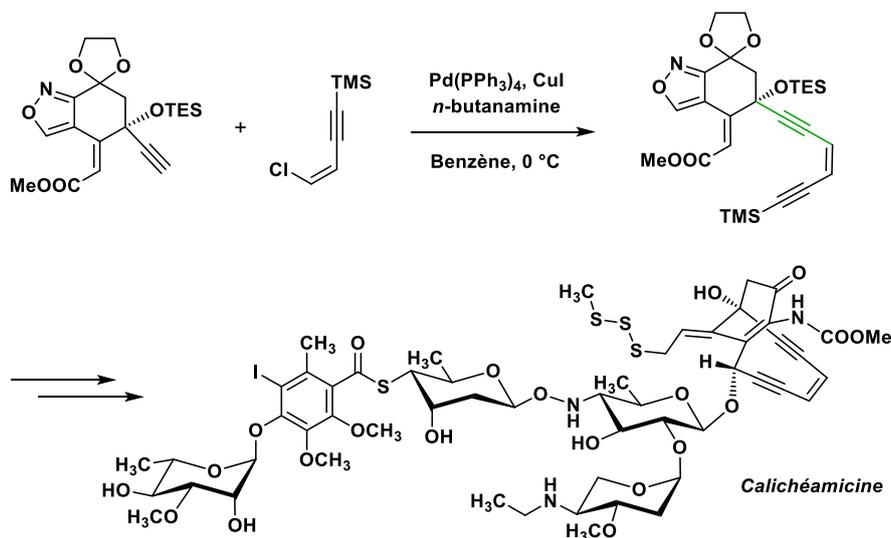
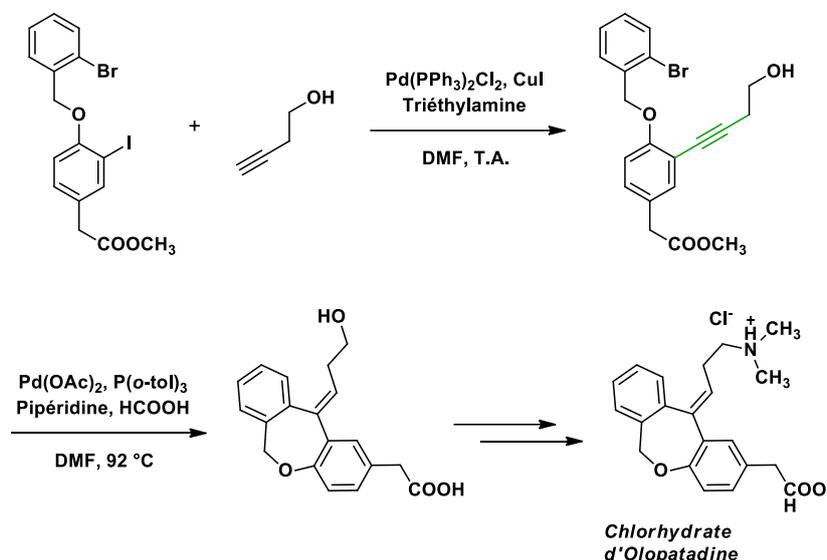


Schéma 33

⁴⁴⁶ [a] I. Paterson, R. D. M. Davies, R. Marquez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 603-607. [b] I. Paterson, T. Paquet, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2158-2161. [c] B. Vaz, L. Otero, R. Álvarez, Á. R. de Lera, *J. Eur. Chem.* **2013**, *19*, 13065-13074. [d] A. G. Myers, P. C. Hogan, A. R. Hurd, S. D. Goldberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1062-1067. [e] Y. Koyama, M. J. Lear, F. Yoshimura, *et al*, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 267-270.

⁴⁴⁷ K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, E. N. Pitsinos, *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10082-10084.

Comme mentionné précédemment, des groupements acétyléniques sont parfois ajoutés à une molécule pour être à leur tour engagés dans des réactions ultérieures : un exemple en est la synthèse de l'olopatadine (**Schéma 34**),⁴⁴⁸ un médicament antiallergique antihistaminique formulé en collyre. Sa préparation passe par le couplage sélectif entre un iodure d'aryle et le but-3-yn-1-ol, puis par une cyclisation intramoléculaire pallado-catalysée pour former un cycle à 7 sommets.



La réaction de couplage de Sonogashira constitue donc une méthodologie de synthèse largement employée, y compris dans l'industrie pharmaceutique.⁴⁴⁹ Les récentes améliorations apportées aux conditions de cette réaction, à travers notamment la mise au point de protocoles s'affranchissant du cuivre ou l'introduction de nouveaux ligands permettant une application à de nombreux substrats, ne font que confirmer son intérêt en chimie médicinale.

2.1.2. Réactions de couplage de Sonogashira en série imidazo[1,2-*a*]pyridine

Contrairement aux produits de couplage de Suzuki-Miyaura, assez peu d'imidazopyridines fonctionnalisées par réaction de Sonogashira sont retrouvées dans la littérature. Les conditions de couplage employées sont généralement classiques et démontrent la facilité de fonctionnalisation de cet hétérocycle selon une telle méthodologie.

⁴⁴⁸ K. Nishimura, M. Kinugawa, *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 225-231.

⁴⁴⁹ [a] N. A. Magnus, W. D. Diseroad, R. Nevill, J. P. Wepsiec, *Org. Process. Res. Dev.* **2006**, *10*, 556-560. [b] R. L. Dorow, P. M. Herrinton, R. A. Hohler, et al, *Org. Process. Res. Dev.* **2006**, *10*, 493-499. [c] Y.-M. Pu, T. Grieme, A. Gupta, et al, *Org. Process. Res. Dev.* **2005**, *9*, 45-50. [d] U. Beutler, J. Mazacek, G. Penn, et al, *Chimia*, **1996**, *50*, 154-156. [e] P. Nussbaumer, I. Leitner, K. Mraz, A. Stütz, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1831-1836. [f] J. W. B. Cooke, R. Bright, M. J. Coleman, K. P. Jenkins, *Org. Process. Res. Dev.* **2001**, *5*, 383-386.

³⁹⁷ [c] Y. Gao, M. Yin, W. Wu, et al, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2263-2273. [d] D. Dheer, K. R. Reddy, S. K. Rath, et al, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 38033-38036.

La possibilité d'introduire un groupement phénylacétylène en C2 de 2-halogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines avec d'excellents rendements, de 90 %^{397c} à 95 %^{397d} (Schéma 35) a, par exemple, été décrite.

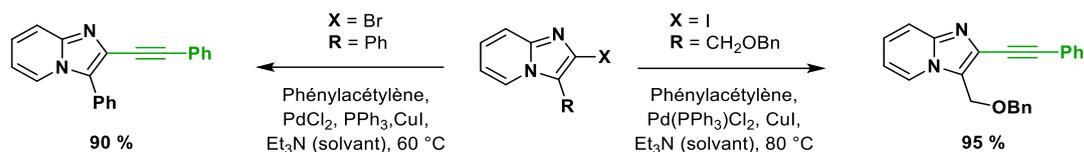


Schéma 35

Une sélectivité du couplage de Sonogashira est également possible en fonction de la nature des halogènes impliqués, comme dans l'exemple suivant avec une fonctionnalisation sélective successive des positions 2 et 3 par deux alcynes différents.⁴⁵⁰

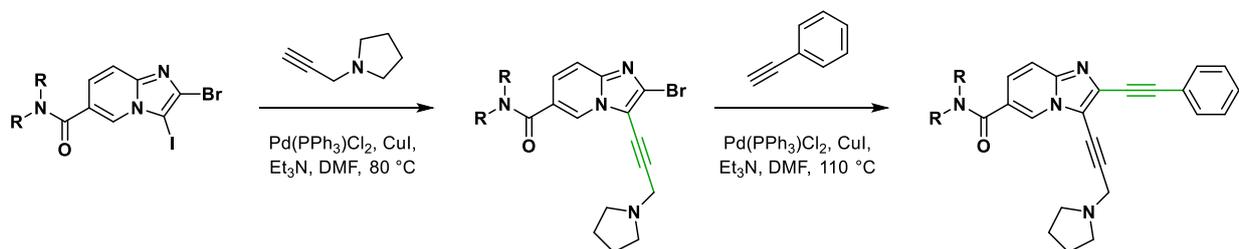


Schéma 36

De la même façon, une imidazo[1,2-*a*]pyridine halogénée en C3 peut former, par réaction de Sonogashira avec un composé acétylénique, le produit de couplage attendu.^{399,451} Remarquons qu'il est aussi possible de fonctionnaliser cette position en l'absence d'halogène,⁴⁵² tout comme cela a été rapporté en conditions de couplage de Suzuki-Miyaura.

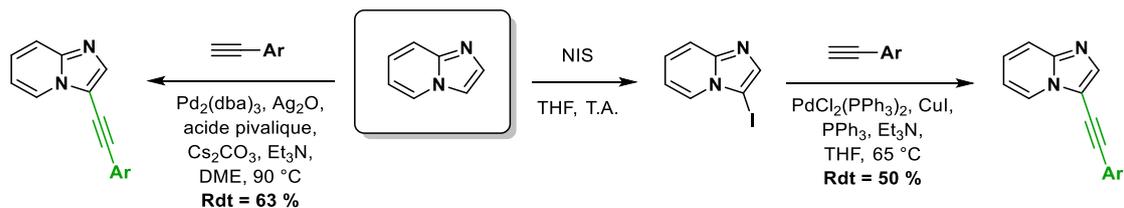


Schéma 37

Par analogie avec le ponatinib, plusieurs équipes de recherche ont travaillé à l'introduction d'un alcyne vrai en position 3 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine en vue d'engager cet intermédiaire de synthèse dans une

⁴⁵⁰ M. Terinek, S. Nordhoff, M. Soeberdt, *et al*, *PCT Int. Appl.* WO2010034500 A1 20100401, **2010**.

³⁹⁹ P.-O. Delaye, M. Pénichon, H. Allouchi, *et al*, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4199-4204.

⁴⁵¹ C. Zhao, C. Huang, S. Yang, *et al*, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 848-850.

⁴⁵² X. Jie, Y. Shang, P. Hu, W. Su, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3630-3633.

réaction de couplage de Sonogashira avec des halogénures d'aryle fonctionnalisés. Les molécules ainsi obtenues ont présenté des propriétés inhibitrices de Bcr-Abl⁴⁵³ ou d'autres kinases.⁴⁵⁴

Enfin, comme le montrent Feng et coll. (**Schéma 38**),⁴⁵⁵ la réduction d'un produit de couplage de Sonogashira en position 3 d'une imidazo[1,2-*a*]pyridine est un moyen efficace d'obtenir un analogue alkylé en C3.

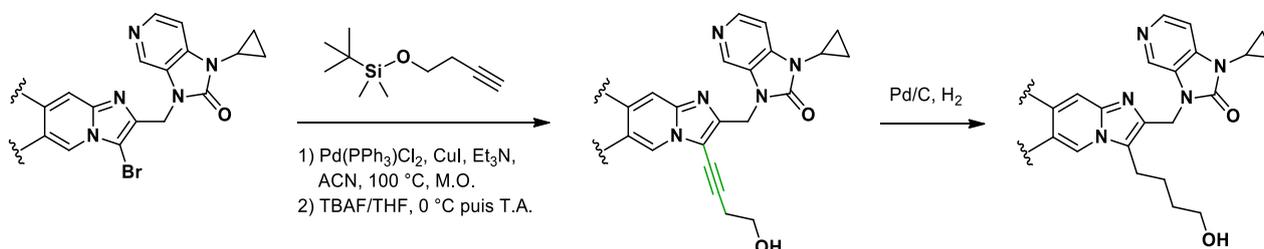


Schéma 38

Peu de réactions de Sonogashira en position 6 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine ont été rapportées. Elles décrivent néanmoins l'introduction d'un motif acétylénique en C6 de l'hétérocycle avec d'excellents rendements.⁴⁵⁶

Les couplages de Sonogashira entre divers alcynes et des imidazopyridines halogénées en position 8 ont été d'avantage étudiés,⁴⁵⁷ faisant parfois état d'une cyclisation intramoléculaire avec une amine en C7⁴⁵⁸ ou d'une régiosélectivité qui est une nouvelle fois fonction de la nature des atomes d'halogène portés par le cycle.⁴⁰⁰

Enfin, l'équipe de Gueiffier a mené une étude sur la réalisation de plusieurs couplages catalysés par le palladium en C3, C6 et C8 de dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridines (**Schéma 39**),⁴⁵⁹ soulignant la simplicité de mise en œuvre et le haut degré de flexibilité des conditions de réaction de Sonogashira, bien que celles-ci nécessitent parfois une adaptation en fonction des substituants du cycle imidazopyridine.

⁴⁵³ [a] Y. Li, M. Shen, Z. Zhang, *et al*, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10033-10046. [b] B. Desai, K. Dixon, E. Farrant, *et al*, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3033-3047.

⁴⁵⁴ [a] Y. Sato, Y. Onozaki, T. Sugimoto, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4673-4678. [b] M. Najjar, C. Suebsuwong, S. S. Ray, *et al*, *Cell Reports*, **2015**, *10*, 1850-1860.

⁴⁵⁵ S. Feng, D. Hong, B. Wang, *et al*, *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 359-362.

⁴⁵⁶ [a] S. El Kazzouli, A. Berthault, S. Berteina-Raboin, *et al*, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 184-187. [b] D. Firmansyah, A. I. Ciuciu, V. Hugues, *et al*, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1279-1294.

⁴⁵⁷ [a] J. Neyts, J. Paeshuyse, O. Chavignon, *et al*, *PCT Int. Appl.* WO2008070937 A2 20080619, **2008**. [b] K. Aso, M. Mochizuki, S. Miura, *et al*, *PCT Int. Appl.* WO2011036889 A1 20110331, **2011**. [c] M. Henrich, U. Abel, S. Muller, *et al*, *PCT Int. Appl.* WO2012052451 A1 20120426, **2012**. [d] T. Hirayama, T. Ishikawa, M. Okaniwa, *et al*, *PCT Int. Appl.* WO2012008508 A1 20120119, **2012**.

⁴⁵⁸ V. Gaumet, E. Moreau, A. Taleb, *et al*, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6082-6085.

⁴⁰⁰ E. Marie, S. Bouclé, C. Enguehard-Gueiffier, A. Gueiffier, *Molecules*, **2012**, *17*, 10683-10707.

⁴⁵⁹ C. Enguehard-Gueiffier, C. Croix, M. Hervet, *et al*, *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 2349-2367.

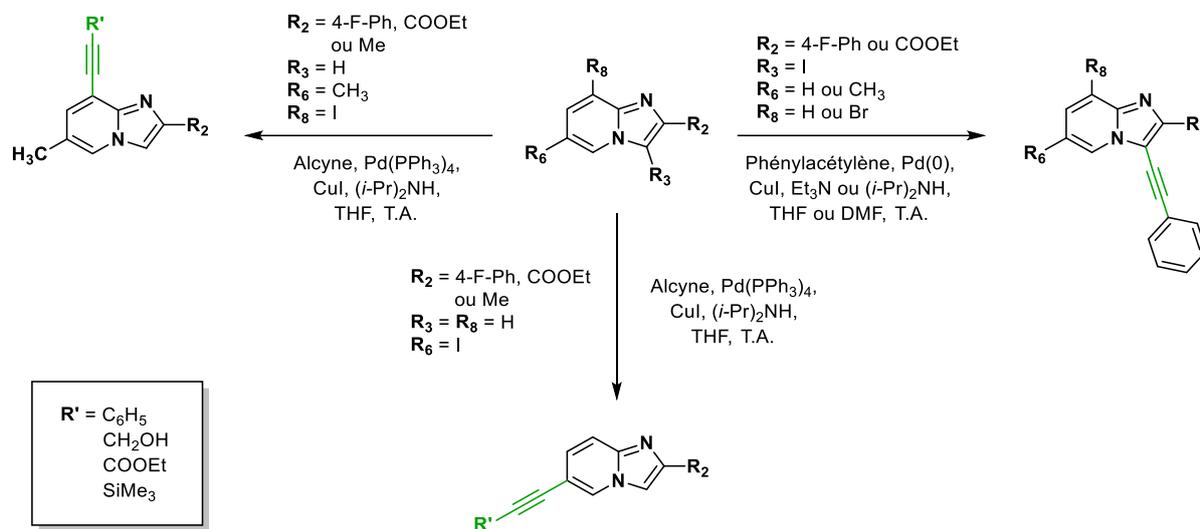


Schéma 39

Au sein de notre laboratoire, le couplage de Sonogashira a été étudié et employé sur diverses séries de composés hétérocycliques : 5-nitroimidazoles et apparentés,^{421a,422,460} quinoléin-2-ones,^{329c} ou quinazolines.⁴⁶¹ Une librairie de petites molécules 3-alcynylimidazo[1,2-*a*]pyridines a également été synthétisée par réaction de Sonogashira (Schéma 40).⁴⁶²

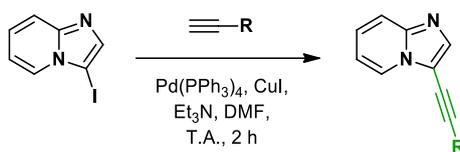


Schéma 40

2.2. Réaction de Sonogashira en position 8 de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

Suite aux bons résultats biologiques *in vitro* observés avec les produits de couplage de Suzuki-Miyaura en position 8 de nos composés imidazo[1,2-*a*]pyridines anti-kinétoplastidés, la fonctionnalisation de cette même position, cette fois par réaction de couplage de Sonogashira, a été étudiée.

⁴²¹ [a] F. Mathias, Y. Kabri, L. Okdah, *et al*, *Molecules*, **2017**, *22*, 1278.

⁴²² F. Mathias, Y. Kabri, M. D. Crozet, P. Vanelle, *Synthesis*, **2017**, *49*, 2775-2785.

⁴⁶⁰ K. Neilde, M. D. Crozet, T. Terme, P. Vanelle, *Synthesis*, **2013**, *45*, 1349-1356.

³²⁹ [c] C. Kieffer, A. Cohen, P. Verhaeghe, *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2377-2386.

⁴⁶¹ C. Kieffer, P. Verhaeghe, N. Primas, *et al*, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 2987-2995.

⁴⁶² C. Castera-Ducros, H. El-Kashef, M. Piednoel, *et al*, *Lett. Org. Chem.* **2016**, *13*, 519-525.

2.2.1. Premiers essais et conditions retenues

L'analyse bibliographique générale des réactions de couplage de Sonogashira nous a, tout d'abord, permis de noter que certains paramètres réactionnels sont retrouvés dans une très grande majorité de publications et donc considérés comme « classiques » : parmi ceux-ci, l'usage du tétrahydrofurane (THF) comme solvant, de la triéthylamine (TEA) comme base et de l'iodure cuivreux (CuI) comme co-catalyseur. Afin de réaliser le premier essai réactionnel, nous avons donc conservé ces 3 paramètres auxquels nous avons choisi d'associer le tétrakis-triphénylphosphine de palladium comme catalyseur, les travaux d'optimisation de la réaction de Suzuki-Miyaura réalisés sur le même substrat ayant permis d'obtenir les meilleurs rendements de couplage. Cet essai, comme tous les suivants, est réalisé sous atmosphère inerte (azote ou argon) pour limiter la réaction de Glaser. Le couplage décrit dans le **Schéma 41**, entre la molécule **(4)** et le phénylacétylène, a conduit à l'obtention du produit de couplage en position 8 avec un rendement modeste de 44 %.

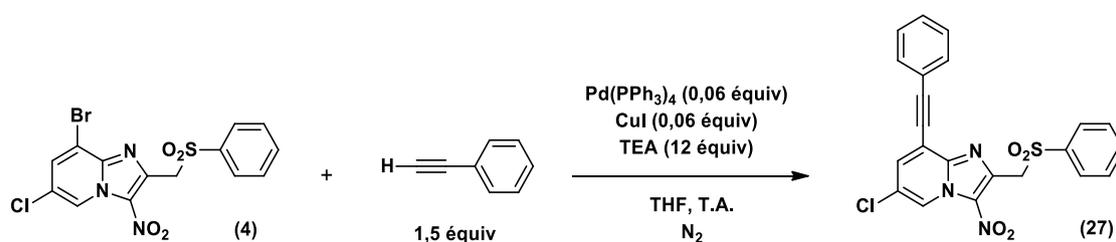


Schéma 41

Afin d'améliorer l'efficacité de cette réaction, plusieurs autres conditions de couplage ont été essayées (**Tableau 20**). La triéthylamine a tout d'abord été remplacée par la diisopropylamine, retrouvée dans la littérature pour la réalisation de réactions de Sonogashira en position 8 d'imidazopyridines⁴⁵⁹ : l'emploi de cette base a permis une amélioration du rendement en produit de couplage isolé de + 8 %. Un chauffage du milieu réactionnel ne semble, au contraire, pas en faveur du bon déroulement du couplage. L'influence du catalyseur a également été étudiée en remplaçant le $\text{Pd(PPh}_3)_4$ par d'autres complexes palladiés ou en doublant les quantités de ce dernier : en employant le $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, aucun avancement de la réaction n'a été observé après 24 heures ; le $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ semble bien adapté à ce couplage, néanmoins c'est l'augmentation des quantités en $\text{Pd(PPh}_3)_4$ de 0,05 à 0,1 équivalent qui a donné les meilleurs résultats, avec un rendement maximum de 80 %. Le doublement de la quantité de co-catalyseur n'apportant pas d'amélioration, les conditions de réaction **(6)** ont été validées pour être étendues à d'autres alcynes.

⁴⁵⁹ C. Enguehard-Gueiffier, C. Croix, M. Hervet, *et al*, *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 2349-2367.

| Essai n° | Base | Catalyseur | Co-catalyseur | T° | Rdt# |
|----------|-------------------------------------|---|---------------------|-------|------|
| 1 | TEA ; 12 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,05 équiv. | CuI ; 0,1 équiv. | T.A. | 44 % |
| 2 | (iProp) ₂ NH ; 12 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,05 équiv. | CuI ; 0,1 équiv. | T.A. | 52 % |
| 3 | (iProp) ₂ NH ; 12 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,05 équiv. | CuI ; 0,1 équiv. | 50 °C | 35 % |
| 4* | (iProp) ₂ NH ; 12 équiv. | Pd ₂ (dba) ₃ ; 0,05 équiv. | CuI ; 0,1 équiv. | T.A. | - |
| 5 | (iProp) ₂ NH ; 12 équiv. | Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ ; 0,05 équiv. | CuI ; 0,1 équiv. | T.A. | 62 % |
| 6 | (iProp) ₂ NH ; 12 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | CuI ; 0,1 équiv. | T.A. | 80 % |
| 7 | (iProp) ₂ NH ; 12 équiv. | Pd(PPh ₃) ₄ ; 0,1 équiv. | CuI ; 0,2 équiv. | T.A. | 70 % |

* : consommation partielle du composé de départ après le temps de réaction indiqué.

: rendements calculés à partir de la masse de produit de couplage isolé après purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice.

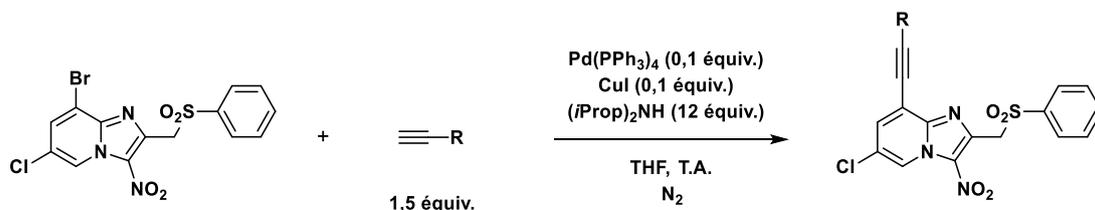
■ : meilleures conditions réactionnelles.

Tableau 20

2.2.2. Extension des conditions de réaction de Sonogashira à la synthèse d'une série de 20 molécules

Suite à ces quelques essais réactionnels, les conditions de réaction de couplage de Sonogashira retenues ont été appliquées à une série de 21 alcynes aromatiques, hétéroaromatiques ou aliphatiques. La série de produits de couplage en résultant est présentée dans le **Tableau 21**.

Ces molécules ont été obtenues avec des rendements moyens à bons, variant entre 47 % et 80 %, excepté pour les composés **(32)**, **(36)** et **(47)** pour lesquels ce rendement est plus faible, entre 30 et 38 %. La nature de l'alcyne employé au cours du couplage ne semble pas avoir d'influence sur ce dernier, bien que les rendements obtenus avec les alcynes aliphatiques soient plus homogènes qu'avec les alcynes aromatiques.



| Composé n° | R | Rendement | Composé n° | R | Rendement |
|------------|---|-----------|------------|---|-----------|
| 27 | | 80 % | 38 | | 68 % |
| 28 | | 51 % | 39 | | 72 % |
| 29 | | 47 % | 40 | | 60 % |
| 30 | | 67 % | 41 | | 67 % |
| 31 | | 49 % | 42 | | 67 % |
| 32 | | 38 % | 43 | | 78 % |
| 33 | | 65 % | 44 | | 60 % |
| 34 | | 72 % | 45 | | 61 % |
| 35 | | 65 % | 46 | | 77 % |
| 36 | | 36 % | 47 | | 30 % |
| 37 | | 74 % | | | |

Tableau 21

La molécule (**47**), comportant un groupement triméthylsilylacétylène en position 8, a été synthétisée en vue d'être ultérieurement déprotégée afin de former une imidazopyridine fonctionnalisée par un groupement éthyne. Ce composé pourra lui-même être le point de départ de réactions de chimie click⁴⁶³ de type cycloaddition de Huisgen, dans l'optique d'obtenir des dérivés 1,2,3-triazole 4-substitués (**Schéma 42**).⁴⁶⁴

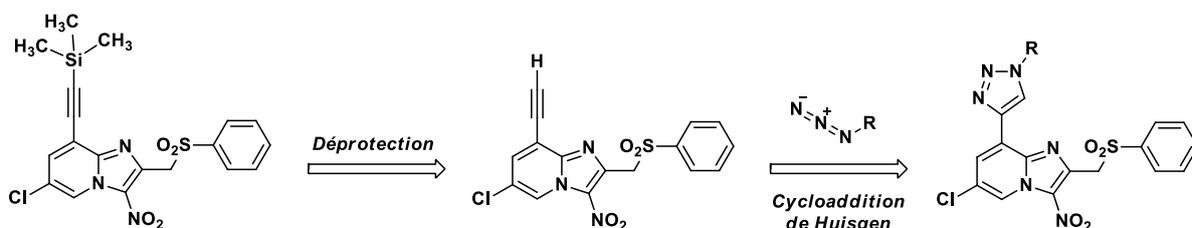


Schéma 42

⁴⁶³ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.

⁴⁶⁴ C. Spiteri, J. E. Moses, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 31-33.

Une analyse par diffraction aux rayons X de la molécule (**44**) a été réalisée, et met en évidence un désordre sur la chaîne latérale impliquant la présence de deux conformères en proportions égales (50/50) dans le cristal (**Figure 60**).

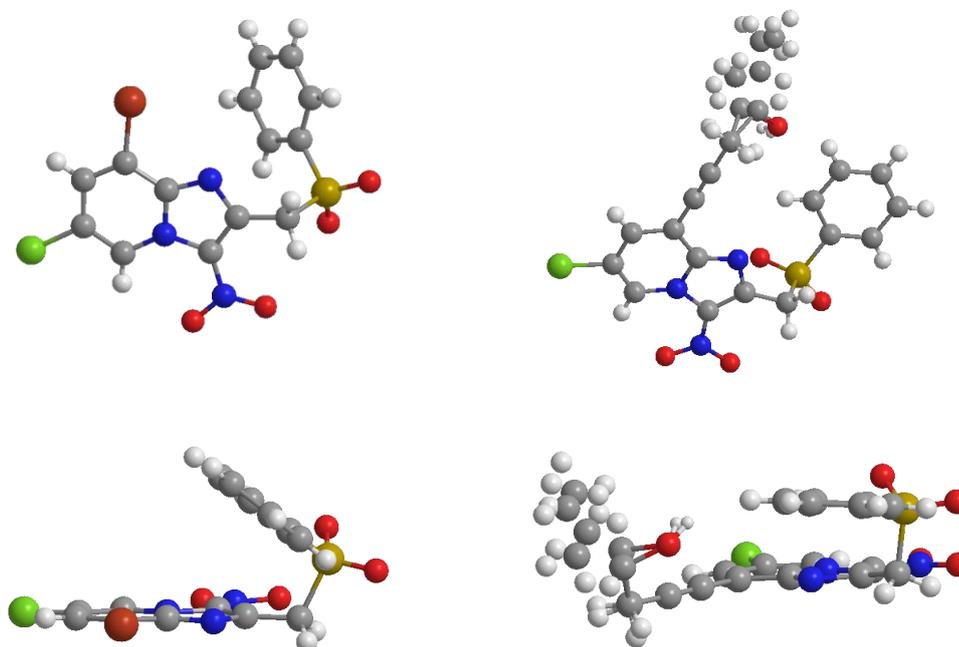
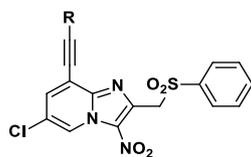


Figure 60 : Diffraction des rayons X des composés (**4**) (gauche) et (**44**) (droite).

2.3. Évaluation biologique de la série synthétisée

2.3.1. Détermination de la cytotoxicité sur cellules HepG2 et criblage primaire sur la forme promastigote de *L. donovani*

Les 21 produits de couplage de Sonogashira précédemment décrits ont été évalués *in vitro*, tout d'abord sur lignée cellulaire HepG2 afin de déterminer leur CC_{50} . L'activité des molécules présentant une solubilité suffisante a ensuite été mesurée sur la forme promastigote de *Leishmania donovani* et sur la forme trypomastigote de *Trypanosoma brucei brucei*. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 22** ; les composés les plus actifs sur *Leishmania* ($IS > 15$ et $CI_{50} \leq 3 \mu M$) et *Trypanosoma* ($IS > 300$ et $CI_{50} \leq 0,12 \mu M$) sont colorés en vert et en mauve respectivement.



| Composé n° | R | CC ₅₀ HepG2 (μM) | Cl ₅₀ <i>L. donovani</i> pro. (μM) | IS | Cl ₅₀ <i>T. brucei brucei</i> trypto. (μM) | IS |
|------------|-----------------|-----------------------------|---|---------|---|--------|
| 27 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 28 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 29 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 30 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 31 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 32 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 33 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 34 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 35 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 36 | | > 3,9 | - | - | - | - |
| 37 | | 8,4 | 1,35 | 6,2 | 0,16 | 52,5 |
| 38 | | > 15,6 | 1,6 | > 10 | 0,16 | > 98 |
| 39 | | 18,8 | 1,0 | 18,8 | 0,13 | 145 |
| 40 | | 10,1 | 3,9 | 2,58 | 0,12 | 84 |
| 41 | | > 125 | 7,4 | > 17 | 0,07 | > 1894 |
| 42 | | 44,2 | 4,7 | 9,31 | 0,04 | 1028 |
| 43 | | > 62,5 | 3,0 | > 21 | 0,12 | > 521 |
| 44 | | > 62,5 | 2,1 | > 29 | 0,04 | > 1563 |
| 45 | | > 31,3 | 1,7 | > 17,7 | 0,10 | > 313 |
| 46 | | > 25 | 1,2 | > 22 | 0,10 | > 250 |
| 47 | | 3,7 | - | - | - | - |
| Réf. 1 | Hit | > 31 | 1,8 | > 17,2 | 2,9 | > 10,7 |
| Réf. 2 | Doxorubicine | 0,2 | - | - | - | - |
| Réf. 3 | Miltéfosine | 85 | 3,1 | 27,4 | - | - |
| Réf. 4 | Amphotéricine B | 8,8 | 0,07 | 125,7 | - | - |
| Réf. 5 | Féxinidazole | > 200 | 1,2 | > 166,7 | 0,6 | > 333 |
| Réf. 6 | Éflornithine | > 100 | - | - | 13,3 | > 7,5 |
| Réf. 7 | Suramine | > 100 | - | - | 0,03 | > 3333 |

Tableau 22

Dix produits pour lesquels un réactif aryl- ou hétéroarylacétylène était impliqué dans le couplage ne présentent pas une solubilité suffisante dans les milieux biologiques pour pouvoir être testés *in vitro*. Ce sont essentiellement les molécules comportant à la fois un groupement aliphatique (donc moins contraint) et hydroxylé (donneur et accepteur de liaisons hydrogène) qui ont présenté la meilleure hydrosolubilité. Ces composés présentent une faible cytotoxicité sur la lignée cellulaire HepG2, sauf pour 4 composés dont les valeurs de CC₅₀ mesurées sont inférieures à 20 µM.

Les CI₅₀ des 10 produits de couplage de Sonogashira criblés sur forme promastigote de *Leishmania donovani* varient entre 1 µM et 7,4 µM, traduisant pour ces composés une activité biologique comparable à celle de la molécule hit. Ces activités sont également très proches de celles du féxinidazole et de la miltéfosine, respectivement de 1,2 µM et 3,1 µM. Les valeurs de CC₅₀ plus élevées au sein de cette série, du fait d'une meilleure hydrosolubilité des molécules hydroxylées, permettent l'obtention d'index de sélectivité plus importants (y compris en comparaison des produits de couplage de Suzuki), comme par exemple avec les composés **(46)** et **(44)** (l'IS de ce dernier étant supérieur à celui de la miltéfosine).

Parmi les 10 molécules testées, une tendance à l'élévation des CI₅₀ sur la forme promastigote de *L. donovani* pour les composés les plus hydrosolubles (au regard des concentrations maximales ayant pu être testées en CC₅₀) semble se dégager. Pour confirmer cette remarque, le logP des composés testés a été calculé à l'aide du programme ALOGPS 2.1⁴⁶⁵ : il est effectivement corrélé de façon statistiquement significative avec l'activité sur *L. donovani* promastigote (**Figure 61**) : plus le logP calculé augmente, plus la CI₅₀ diminue pour ces produits de couplage de Sonogashira, ce qui souligne l'importance d'un bon équilibre entre hydrophilie et lipophilie afin que ces composés puissent être à la fois testables *in vitro* et actifs.

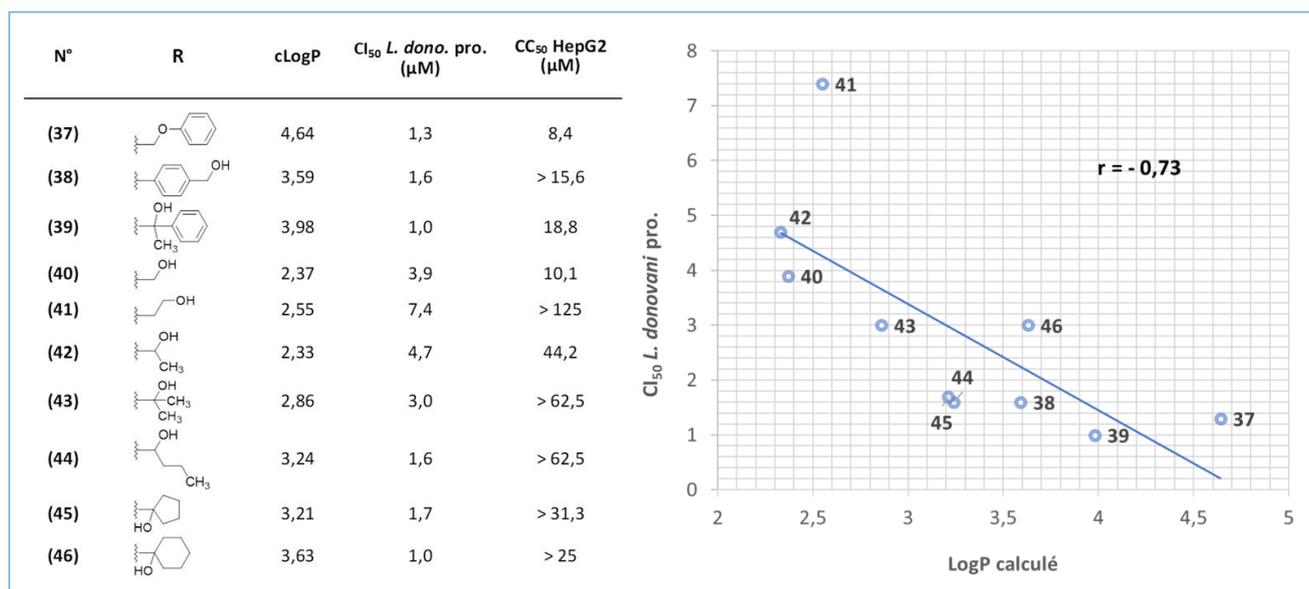


Figure 61 : Corrélation entre le logP calculé et l'activité sur *L. donovani* promastigote.

⁴⁶⁵ [a] I. V. Tetko, V. Y. Tanchuk, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, *42*, 1136-45. [b] I. V. Tetko, P. Bruneau, *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 3103-3110.

Afin de compléter l'étude des propriétés antileishmaniennes de ces dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridines, une mesure de la Cl_{50} des molécules **(44)** et **(46)** a été réalisée sur les formes amastigote axénique de *L. infantum* et amastigote intramacrophagique de *L. donovani* (Tableau 23).

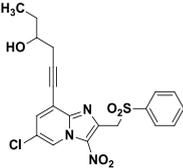
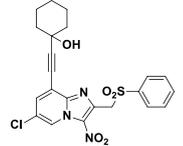
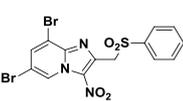
| Composés n° | Structure | Activité antileishmanienne [μ M] | | | Cytotoxicité [μ M] | |
|----------------|---|---------------------------------------|--|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| | | Cl_{50} <i>L. dono.</i> pro. | Cl_{50} <i>L. dono.</i> ama. intramacro. | Cl_{50} <i>L. inf.</i> ama. axé. | CC ₅₀ HepG2 | CC ₅₀ THP1 |
| 44 |  | 2,1 | > 10 | 5,3 | > 62,5 | > 62,5 |
| 46 |  | 1,2 | > 10 | 1,2 | > 25 | > 25 |
| Hit |  | 1,8 | 5,5 | 4,4 | > 31 | > 21 |
| Réf. 1 | Féxinidazole | 1,2 | > 50 | 3,4 | > 200 | > 62,5 |
| Réf. 2 | Miltéfosine | 3,1 | 4,3 | 0,8 | > 40 | 21,9 |
| Réf. 3 | Amphotéricine B | 0,1 | 0,4 | 0,06 | 8,8 | 31,4 |

Tableau 23

A l'identique du féxinidazole, aucune des deux molécules évaluées n'a montré d'activité sur la forme amastigote intramacrophagique de *Leishmania donovani* à une concentration inférieure à 10 μ M. Les composés **(44)** et **(46)** ainsi que le féxinidazole présentent néanmoins une activité sur la forme amastigote axénique de *Leishmania infantum* (avec des Cl_{50} de 5,3 μ M, 1,2 μ M et 4,4 μ M respectivement) : on peut donc penser que l'inefficacité des produits de couplage de Sonogashira sur la forme intracellulaire du parasite soit liée à un défaut de pénétration à l'intérieur du macrophage. D'ailleurs, il est intéressant de rappeler que le produit de couplage de Suzuki **(13)**, lui aussi inactif sur la forme intracellulaire de *L. donovani*, portait également une fonction alcool, sous la forme d'un groupement hydroxyméthyle.

Les molécules **(44)** et **(46)** ne sont, par ailleurs, pas cytotoxiques vis-à-vis de cette lignée cellulaire THP1.

2.3.2. Détermination de la Cl_{50} sur la forme trypomastigote de *T. brucei*

Le potentiel antitrypanosomal *in vitro* des dix mêmes molécules criblées sur la forme promastigote de *Leishmania donovani* a été évalué sur la forme trypomastigote de *Trypanosoma brucei brucei* : les Cl_{50} mesurées sont une nouvelle fois grandement améliorées comparativement à la molécule hit et sont toutes inférieures à celle du féxinidazole. Les CC₅₀ plus élevées permettent d'atteindre des index de sélectivité très

prometteurs, respectivement supérieurs à 1563 et 1894 pour les molécules **(44)** et **(41)**, soit 4 à 5 fois plus élevés que celui du féxinidazole : ces deux composés constituent donc les deux têtes de série antitrypanosomales, la molécule **(44)** présentant également le meilleur index de sélectivité sur la forme promastigote de *L. donovani*.

2.3.3. Étude de l'activation par les NTR parasites des molécules têtes de série

Pour évaluer une nouvelle fois le rôle des NTR dans la bioactivation des imidazo[1,2-*a*]pyridines synthétisées, les composés **(44)** et **(41)** ont tous deux été testés sur une souche de *L. donovani* surexprimant NTR1 ou NTR2, ainsi que sur une souche de *T. brucei* surexprimant une NTR de type 1. Les résultats obtenus, rassemblés dans le **Tableau 24**, montrent tout comme pour les produits de couplage de Suzuki-Miyaura une diminution des CI_{50} sur les lignées parasitaires mutées pour une NTR de type 1. La nature du substituant en C8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine sur lequel est centré le pharmacophore anti-kinétoplastidés ne semble donc pas influencer la voie de bioactivation de ces composés.

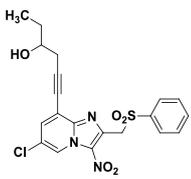
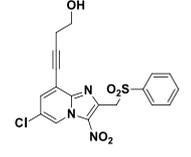
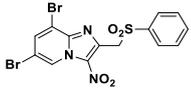
| Composé n° | Structure | <i>L. donovani</i> promastigote : CI_{50} [μ M] | | | <i>T. brucei</i> trypomastigote : CI_{50} [nM] | |
|-------------------|---|--|---------------------------|---------------------------|--|---------------------------|
| | | Souche sauvage | Souche NTR1 ^{OE} | Souche NTR2 ^{OE} | Souche sauvage | Souche NTR1 ^{OE} |
| 44 |  | 7,3 | 0,4 | 8,5 | 200 | 66,3 |
| 41 |  | 21,4 | 0,5 | 24,5 | 124 | 26,5 |
| Hit |  | 1,9 | 0,07 | 3,0 | - | - |
| Nifurtimox | | - | - | - | 1870 | 600 |

Tableau 24

2.3.4. Étude de la mutagénicité des produits de couplage de Sonogashira

Un test d'Ames a été entrepris sur la molécule **(41)** en vue de comparer son profil de mutagénicité à celui de la molécule hit (**Tableau 25**). Le produit de couplage de Sonogashira a présenté un potentiel mutagène pour les souches TA97a et TA100 de *Salmonella* additionnées de S9mix, à l'identique de la 8-(pyridin-4-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridine **(23)** précédemment évaluée. En revanche, la molécule **(41)** ne présente pas d'effet cytotoxique à 25 mM sur les *Salmonella* de souche TA98, comme c'était le cas pour le composé **(23)**. Selon le

test d'Ames, les produits de couplage de Sonogashira ne présentent donc pas d'amélioration de leur potentiel mutagène comparativement à la molécule hit.

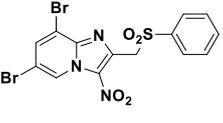
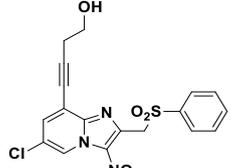
| | |  Molécule Hit | |  (41) | |
|---------|---------------|--|-------|--|-------|
| | | 2,5 mM | 25 mM | 2,5 mM | 25 mM |
| Souches | TA97a + S9mix | + | + | + | + |
| | TA98 + S9mix | - | - | - | - |
| | TA100 + S9mix | - | - | + | + |
| | TA102 + S9mix | - | - | - | - |

Tableau 25

Ces résultats devraient une nouvelle fois être comparés à ceux fournis par des tests analogues *in vitro* sur cellules de mammifères ou des tests de génotoxicité (test du micronoyau, test des comètes), réalisés sur cellules eucaryotes et s'affranchissant donc des NTR exprimées par les *Salmonella* du test d'Ames.

2.3.5. Données préliminaires de pharmacocinétique *in vitro*

2.1.5.1. Essai de perméabilité sur membranes artificielles

Les causes majeures d'attrition au cours du développement de candidats médicaments en voie d'atteindre le stade préclinique sont de mauvaises propriétés biopharmaceutiques, comme par exemple une trop faible hydrosolubilité ou une perméabilité intestinale insuffisante. Des techniques *in vitro* existent pour déterminer les propriétés physicochimiques des molécules concernées ou leur capacité de franchissement des barrières biologiques, occupant une place de plus en plus importante dans le processus de *drug discovery*.

Les principales barrières physiologiques que doivent traverser les médicaments sont les épithélia, et plus particulièrement la muqueuse gastro-intestinale pour les molécules administrées par voie orale. Des modèles *in vitro* basés sur des cultures cellulaires existent pour étudier le franchissement des épithélia, tels que les modèles Caco-2,⁴⁶⁶ MDCK⁴⁶⁷ ou LLC-PK1⁴⁶⁸; une alternative biomimétique à ces techniques est le test de perméabilité de membranes artificielles parallèles (*parallel artificial membrane permeability assay*, ou PAMPA).⁴⁶⁹ De façon générale, le PAMPA est composé d'un compartiment donneur qui contient la molécule

⁴⁶⁶ [a] P. Artursson, K. Palm, K. Luthman, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1996**, *22*, 67-84. [b] S. Yee, *Pharm. Res.* **1997**, *14*, 763-766.

⁴⁶⁷ [a] M. D. Ribadeneira, B. J. Aungst, C. J. Eyermann, S. M. Huang, *Pharm. Res.* **1996**, *13*, 227-233. [b] P. V. Balimane, S. Chong, *Drug Discov. Today*, **2005**, *10*, 335-343.

⁴⁶⁸ [a] E. K. Anderberg, C. Nystrom, P. Artursson, *J. Pharm. Sci.* **1991**, *81*, 879-887. [b] D. T. Thwaites, B. H. Hirst, N. L. Simmons, *Pharm. Res.* **1993**, *10*, 674-681. [c] T. Terada, H. Saito, M. Mukai, K. I. Inui, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **1997**, *273*, 706-711.

⁴⁶⁹ M. Kansy, F. Senner, K. Gubernator, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1007-1010.

d'intérêt en solution et d'un compartiment receveur vers lequel diffusera le médicament. La membrane se trouvant entre les deux compartiments est un filtre imbibé d'une solution de lipides dissous dans un solvant organique (**Figure 62**). La perméabilité des molécules au travers de cette membrane est calculée pour une période de temps et pour une surface de diffusion définies.⁴⁷⁰

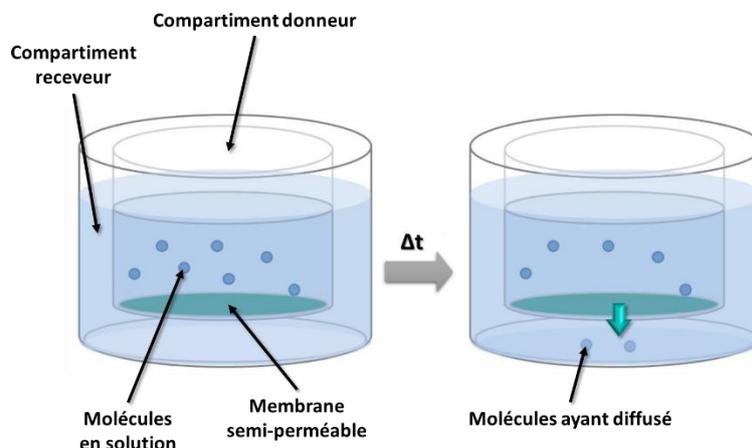


Figure 62 : Principe du test PAMPA.

Plusieurs types de bicouches lipidiques peuvent être mimés par des PAMPA,⁴⁷¹ néanmoins ces modèles ne traduisent que les phénomènes de diffusion passive sans tenir compte de l'influence de transporteurs, d'enzymes ou de passage paracellulaire.

Concernant plus particulièrement le franchissement de la barrière hémato-encéphalique (BHE), certains points clés dérivés des règles de Lipinski⁴⁷² et conditionnant le bon passage d'une molécule à travers cette barrière ont été établis⁴⁷³ : ils comprennent un poids moléculaire assez faible (préférentiellement inférieur à 400 g/mol⁴⁷⁴), une surface polaire modérée, peu de groupements donneurs de liaisons hydrogène et une rigidité suffisante de la structure.⁴⁷⁵ Il a également été montrée une relation linéaire entre la capacité de franchissement de la BHE et la lipophilie d'une molécule.⁴⁷⁶

⁴⁷⁰ M. Kohlmann, « Absorption: In vitro tests - Non Cell Based », dans *Drug Discovery and Evaluation: Safety and Pharmacokinetic Assays*, H. G. Vogel, J. Maas, F. J. Hock, D. Mayer, Springer, **2013**.

⁴⁷¹ [a] C. Zhu, L. Jiang, T.-M. Chen, K.-K. Hwang, *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 399-407. [b] A. Avdeef, M. Strafford, E. Block, *et al*, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *14*, 271-280. [c] F. Wohnsland, B. Faller, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 923-930. [d] K. Sugano, H. Hamada, M. Machida, *et al*, *Int. J. Pharm.* **2001**, *228*, 181-188. [e] L. Di, E. H. Kerns, K. Fan, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 223-232. [f] O. Tsinman, K. Tsinman, N. Sun, A. Avdeef, *Pharm. Res.* **2011**, *28*, 337-363. [g] A. Avdeef, « High - throughput measurements of permeability profiles », dans *Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability*, H. van de Waterbeemd, H. Lennernäs, P. Artursson, Wiley, **2002**.

⁴⁷² C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3-25.

⁴⁷³ [a] W. M. Pardridge, *J. Neurochem.* **1998**, *70*, 1781-1792. [b] M. Friden, S. Winiwarer, G. Jerndal, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6233-6243. [c] P. Naik, L. Cucullo, *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101*, 1337-1354.

⁴⁷⁴ H. Van de Waterbeemd, G. Camenisch, G. Folkers, *et al*. *J. Drug Target*, **1998**, *6*, 151-165.

⁴⁷⁵ [a] H. Pajouhesh, G. R. Lenz, *NeuroRx*, **2005**, *2*, 541-553. [b] K. M. M. Doan, J. E. Humphreys, L. O. Webster, *et al*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *303*, 1029-1037.

⁴⁷⁶ [a] V. A. Levin, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 682-684. [b] S. G. Summerfield, K. Read, D. J. Begley, *et al*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *322*, 205-213.

Un PAMPA mesurant le taux de franchissement de la BHE a donc été réalisé sur le composé **(41)** afin d'évaluer son possible intérêt dans la THA de stade 2, par analogie avec le nifurtimox.⁴⁷⁷ Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 26**.

| Nom du produit | Concentration (μM) | LogP _e | P _e (10^{-6} cm/s) | Interprétation |
|----------------|---------------------------------|-------------------|----------------------------------|----------------|
| (41) | 100 | -4,47 | 34,61 | Diffuse |
| Théophylline | 250 | -6,26 | 0,55 | Ne diffuse pas |
| Corticostérone | 100 | -4,86 | 13,86 | Diffuse |

Tableau 26

La mesure des concentrations en molécule **(41)** dans les compartiments donneur et receveur après 4 h d'incubation a permis de calculer son coefficient de partage, comparé à celui de deux molécules de référence : la théophylline (ne diffusant pas à travers la BHE) et la corticostérone (franchissant la BHE). Avec un P_e de $34,61 \cdot 10^{-6}$ cm/s, soit 2,5 fois plus élevé que celui de la corticostérone, le composé **(41)** a montré sa capacité à diffuser à travers la BHE. Nous pouvons donc supposer qu'un poids moléculaire avoisinant 420 g/mol ainsi qu'une certaine hydrophilie (clogP pour **(41)** = 2,55) sont des paramètres compatibles avec un franchissement de la BHE par nos dérivés 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines.

2.3.5.1. Pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques de la molécule **(41)**

Parmi les critères admis pour la sélection de molécules en tant que candidats à une évaluation préclinique, figurent certains paramètres pharmacocinétiques⁴⁷⁸ dont le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques : cette donnée peut, en effet, affecter à la fois la distribution et l'élimination de la molécule considérée.⁴⁷⁹ Des méthodes de mesure de la fixation aux protéines sériques, précises mais difficiles à mettre en œuvre, ont été développées par le passé, utilisant des techniques de dialyse à l'équilibre et d'ultrafiltration afin de mesurer des constantes de dissociation.⁴⁸⁰ Néanmoins, les méthodes chromatographiques de mesure de la fixation à l'albumine et aux protéines sériques sont de plus en plus employées en tant qu'outils pour la sélection de molécules susceptibles de présenter un profil ADME adapté en phase préclinique.⁴⁸¹

Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques de la molécule **(41)** a donc été mesuré après incubation en présence de plasma humain, par méthode chromatographique liquide couplée à la spectrométrie de masse, puis comparé à plusieurs médicaments de référence (**Tableau 27**).

⁴⁷⁷ [a] S. Jeganathan, L. Sanderson, M. Dogruel, *et al*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2011**, 336, 506-515. [b] G. N. Sekhar, C. P. Watson, M. Fidanboyly, *et al*, *Adv. Pharmacol.* **2014**, 71, 245-275.

⁴⁷⁸ P. J. Eddershaw, A. P. Beresford, M. K. Bayliss, *Drug Discov. Today* **2000**, 5, 409-414.

⁴⁷⁹ [a] T. Bohnert, L. S. Gan, *J. Pharm. Sci.* **2013**, 102, 2953-2994. [b] X. Liu, M. Wright, C. E. Hop, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 8238-8248.

⁴⁸⁰ [a] W. Z. Zhang, W. Cosolo, J. Zalcborg, *Pharmacol.* **1997**, 55, 279-284. [b] O. Borga, B. J. Borga, *Pharmacokinetic. Biopharm.* **1997**, 25, 63-77.

⁴⁸¹ M. J. Banker, T. H. Clark, *Curr. Drug Metab.* **2008**, 9, 854-859.

| Molécule | % lié | Fraction libre (f _u) | Log(f _u) |
|---------------|---------|----------------------------------|----------------------|
| (41) | 98,52 % | 0,0148 | -1,83 |
| Carbamazépine | 72,5 % | 0,2752 | -0,56 |
| Oxazépam | 95,7 % | 0,0431 | -1,37 |
| Warfarine | 99,35 % | 0,0065 | -2,19 |
| Diclofénac | 99,81 % | 0,0019 | -2,72 |

Tableau 27

Le pourcentage de fixation est à rapprocher de la lipophilie de la molécule considérée : le LogP calculé de la molécule **(41)** est de 2,55, ce qui est cohérent avec cette fixation importante aux protéines plasmatiques. En comparaison, le LogP calculé du féxinidazole est de 2,5 pour une liaison aux protéines plasmatiques de 95 %. On peut donc imaginer un volume de distribution *in vivo* relativement restreint pour la molécule **(41)**, avec possiblement une atteinte du compartiment intracellulaire dans des proportions suboptimales.⁴⁸²

2.3.5.2. Stabilité microsomale *in vitro* de la molécule **(41)**

De façon générale, le métabolisme d'un médicament peut impliquer des réactions de phase 1, au cours desquelles les molécules non polaires sont fonctionnalisées et rendues plus hydrosolubles, et/ou des réactions de phase 2 avec l'addition de groupements acide glucuronique, sulfate, glycine, méthyle ou acétyle sur la molécule métabolisée.⁴⁸³ Ces réactions ont essentiellement lieu dans le foie, organe riche en hémoprotéines jouant un rôle majeur notamment dans les réactions d'oxydation de phase 1. Des tests *in vitro* utilisant des systèmes dérivés du foie représente donc une approche efficace pour prédire le devenir métabolique *in vivo* d'un médicament.⁴⁸⁴ Une des méthodes les plus employées est l'incubation en présence de microsomes hépatiques.

Les microsomes hépatiques constituent une fraction subcellulaire issue du réticulum endoplasmique des cellules du foie⁴⁸⁵ et sont obtenus par homogénéisation puis centrifugation différentielle.⁴⁸⁶ Cette fraction est riche en plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques telles que les cytochromes (CYP) P450, des flavine-monooxygénases, des carboxylestérases, des époxyde-hydrolases et des UDP glucuronyl-transférases (UGT)⁴⁸⁷ : les microsomes sont ainsi largement utilisés comme modèle *in vitro* pour étudier la stabilité métabolique de molécules à potentiel pharmacologique en développement.⁴⁸⁸

⁴⁸² D. Gonzalez, S. Schmidt, H. Derendorf, *Clin. Microbiol. Rev.* **2013**, *26*, 274-288.

⁴⁸³ P. D. Josephy, F. P. Guengerich, J. O. Miners, *Drug Metab. Rev.* **2005**, *37*, 575-580.

⁴⁸⁴ A. P. Li, *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 701-706.

⁴⁸⁵ A. P. Li, *Drug Discov. Today Technol.* **2005**, *2*, 179-185.

⁴⁸⁶ O. Pelkonen, E. H. Kaltiala, T. K. Larmi, N. T. Karki, *Chem.-Biol. Interactions*, **1974**, *9*, 205-216.

⁴⁸⁷ S. Asha, M. Vidyavathi, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2010**, *160*, 1699-1722.

⁴⁸⁸ [a] D. J. Birkett, P. I. Mackenzie, M. E. Veronese, J. O. Miners, *Trends Pharmacol. Sci.* **1993**, *14*, 292-294. [b] M. Eichelbaum, O. Burk, *Nat. Med.* **2001**, *7*, 285-287. [c] K. M. Knights, D. M. Stresser, J. O. Miners, C. L. Crespi, *Curr. Protoc. Pharmacol.* **2016**, *74*, 7.8.1-7.8.24.

La question du métabolisme d'une molécule est à considérer le plus tôt possible au cours de son développement,⁴⁸⁹ une demi-vie métabolique suffisante faisant également partie des prérequis nécessaire à un composé lead en prévision d'une éventuelle optimisation et d'une première administration *in vivo*.⁴⁹⁰ Afin de mesurer ce paramètre pour la molécule **(41)**, cette dernière a été incubée en présence de microsomes hépatiques de souris femelle, contenant les principales enzymes catalysant des réactions métaboliques des xénobiotiques, à savoir notamment les CYP et les UGT.⁴⁹¹ La diminution de concentration en composé **(41)** au cours du temps a été mesurée par LC-MS et est illustrée par la **Figure 63** ; le temps de demi-vie métabolique qui en découle est de 16 min, associé à une clairance intrinsèque de 66 $\mu\text{L}/\text{min}$ par mg de microsomes.

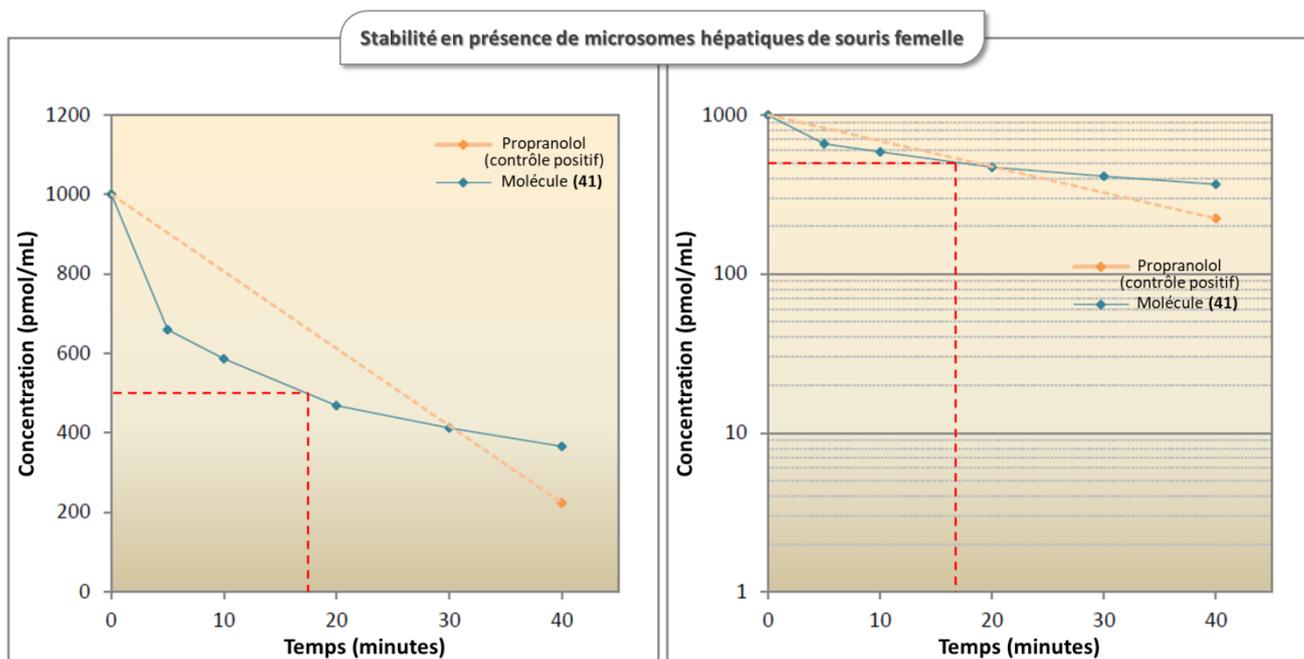


Figure 63 : Concentration en molécule **(41)** au cours du temps après incubation en présence de microsomes hépatiques.

Le propranolol, utilisé comme contrôle positif lors du test, est métabolisé à 78 % après 40 min au contact des microsomes hépatiques ; la molécule **(41)** est légèrement moins transformée, avec 63 % de métabolisation à 40 min. Une clairance intrinsèque comprise entre 20 et 100 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ permet de prédire une extraction hépatique moyenne pour le composé **(41)**, associée à une demi-vie plasmatique compatible avec une administration *in vivo*. Une plus grande stabilité métabolique sur microsomes hépatiques est, néanmoins, généralement recherchée au cours de la conception de nouvelles molécules lead anti-kinétoplastidés⁴⁹² : pour

⁴⁸⁹ [a] L. Di, E. H. Kerns, Y. Hong, T. A. Kleintrop, *et al*, *J. Biomol. Screen.* **2003**, *8*, 453-462. [b] W. Klopf, P. Worboys, *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2010**, *13*, 159-169.

⁴⁹⁰ [a] R. S. Obach, J. G. Baxter, T. E. Liston, *et al*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *283*, 46-58. [b] S. E. Clarke, P. Jeffrey, *Xenobiotica*, **2001**, *31*, 591-598.

⁴⁹¹ [a] E. F. A. Brandon, C. D. Raap, I. Meijerman, *et al*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2003**, *189*, 233-246. [b] N. Plant, *DDT*, **2004**, *9*, 328-336.

⁴⁹² [a] M. V. Papadopoulou, W. D. Bloomer, H. S. Rosenzweig, *et al*, *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 1763-1776. [b] L. A. T. Cleghorn, S. Albrecht, L. Stojanovski, *et al*, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7695-7706.

²⁴⁵ R. T. Jacobs, J. J. Plattner, B. Nare, *et al*, *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1259-1278.

exemple, la demi-vie métabolique sur microsomes hépatiques de souris pour la molécule AN3520 et l'acoziborole, développés en tant que trypanocides actifs par voie orale, est supérieure à 350 min pour une clairance intrinsèque inférieure à 5 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$.^{245,247}

2.3.6. Conclusion des résultats biologiques obtenus en série 8-éthynylimidazo[1,2-*a*]pyridine

La fonctionnalisation du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine par un groupement aryl- ou hétéroarylacétylène rend impossible l'évaluation biologique de ces molécules du fait d'un manque important d'hydrosolubilité. L'utilisation d'alcynes comportant un groupement hydroxyle a néanmoins permis de pallier à ce problème en permettant une mesure de CC_{50} des produits de couplage correspondant à de plus hautes concentrations, conduisant à de meilleurs index de sélectivité sur forme promastigote de *L. donovani* que la molécule hit. Les deux composés évalués sur la forme amastigote intramacrophagique de *L. donovani* n'ont pas montré d'activité sur ce stade parasitaire, laissant supposer une mauvaise pénétration cellulaire compte tenu de leur efficacité sur la forme amastigote axénique.

Sur *Trypanosoma brucei brucei*, les faibles CI_{50} obtenues avec certains produits de couplage de Sonogashira ainsi que l'amélioration de l'hydrosolubilité conduisent à des index de sélectivité sur ce parasite près de 180 fois meilleurs que celui du hit. L'introduction de fonctions chimiques favorisant une moindre lipophilie des molécules synthétisées (groupements hydroxyle pouvant former des liaisons hydrogène, diminution du degré d'aromaticité grâce à des substituants aliphatiques) semble donc être en faveur d'un meilleur profil biologique anti-*Trypanosoma* mais pas antileishmanien.

3. Conclusions sur l'étude de l'influence des substituants introduits en position 8 par couplage pallado-catalysé

Au total, 42 molécules originales ont été synthétisées au cours de la première partie de ce travail de pharmacomodulation : 21 produits de couplage de Suzuki-Miyaura et 21 produits de couplage de Sonogashira. Après mesure de leur cytotoxicité sur la lignée cellulaire HepG2, l'évaluation de l'activité de ces composés sur *Leishmania* a permis d'identifier la molécule (**23**) comme tête de série antileishmanienne parmi les produits de couplage de Suzuki-Miyaura. Le **Tableau 28** résume les propriétés biologiques étudiées pour ce composé, comparativement au hit 6,8-dibromé.

²⁴⁷ B. Nare, S. Wring, C. Bacchi, et al, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 4379-4388.

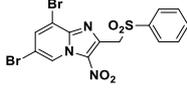
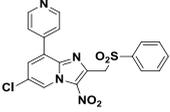
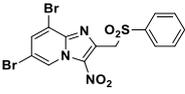
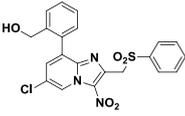
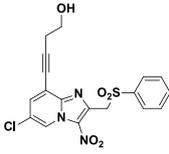
| |  Molécule Hit |  (23) |
|---|--|--|
| CC ₅₀ HepG2 (μM) | > 31 | > 50 |
| CC ₅₀ THP1 (μM) | > 25 | > 15 |
| Cl ₅₀ <i>L. dono.</i> pro. (μM) Index de sélectivité* | 1,8 > 17,2 | 1,2 > 41,7 |
| Cl ₅₀ <i>L. dono.</i> ama. intramacro. (μM) Index de sélectivité* | 5,5 > 5,6 | 2,3 > 21,7 |
| Cl ₅₀ <i>L. inf.</i> ama. axé. (μM) Index de sélectivité* | 4,4 > 7,1 | 3,0 > 16,7 |
| Bioactivation chez <i>L. donovani</i> | NTR1 | NTR1 |
| Test d'Ames | Positif | Positif |
| Test des comètes | Négatif | - |

Tableau 28 : Comparaison à la molécule hit du meilleur composé antileishmanien obtenu par couplage pallado-catalysé.

L'introduction en position 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine d'un cycle aromatique semble donc en faveur d'une amélioration importante des index de sélectivité antileishmaniens, aussi bien sur les formes promastigotes et amastigotes intramacrophagiques de *L. donovani* que sur celles amastigote axéniques de *L. infantum*. Un groupement de type alcyne aliphatique hydroxylé remplaçant l'atome de brome en C8 permet à la fois une augmentation notable de l'hydrosolubilité (qui a tendance à faire défaut aux produits de couplage de Suzuki-Miyaura) et l'obtention de Cl₅₀ sur la forme promastigote de *L. donovani* comparables à celle du hit. Par contre, l'introduction de ce motif chimique provoque une perte d'activité sur la forme amastigote intracellulaire de *L. donovani*, et par là-même une perte d'intérêt de ces produits de couplage de Sonogashira en tant que molécules à potentiel antileishmanien.

La mesure de l'activité antitrypanosomale de ces composés sur la forme trypomastigote de *T. brucei brucei* a conduit à l'identification de **(14)** et **(41)** en tant que meilleures molécules, respectivement en série Suzuki-Miyaura et Sonogashira. L'ensemble des résultats biologiques obtenus pour ces deux composés sont rassemblés dans le **Tableau 29** : l'introduction d'un groupement 2-hydroxyméthylphényle en position 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine *via* un couplage de Suzuki-Miyaura permet de multiplier l'index de sélectivité antitrypanosomal par environ 50 et le remplacement de l'atome de brome en C8 par un motif but-3-yn-1-ol par plus de 170. Une triple liaison entre deux carbones *sp* portée par la position 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine semble donc être plus particulièrement favorable à un bon potentiel antitrypanosomal.

| |  Molécule Hit |  (14) |  (41) |
|--|--|---|--|
| CC ₅₀ HepG2 (μM) | > 31 | 88 | > 125 |
| Cl ₅₀ <i>T. brucei. brucei. trypo.</i> (μM) | 2,9 | 0,16 | 0,07 |
| Index de sélectivité* | > 10,7 | 550 | > 1894 |
| Bioactivation chez <i>T. brucei</i> | - | NTR1 | NTR1 |
| Test d'Ames | Positif | - | Positif |
| Test des comètes | Négatif | - | - |
| Demi-vie microsomale | - | - | 13 min |
| Taux de fixation aux protéines plasmatiques | - | - | 98,52 % |
| Test PAMPA BHE | - | - | Positif |

*Les index de sélectivité sont calculés selon le rapport CC₅₀ HepG2 / Cl₅₀ concernée

Tableau 29 : Comparaison des meilleurs composés antitrypanosomaux obtenus par couplages pallado-catalysés avec la molécule hit.

Les deux produits de couplage **(23)** et **(41)** dont le potentiel mutagène a été testé s'avèrent positifs au test d'Ames, à l'identique de la molécule hit. Afin de les comparer à la molécule hit, un test des comètes devra être réalisé afin de vérifier l'absence de génotoxicité attendue pour ces composés.

Une étude préliminaire de la stabilité microsomale et du taux de fixation aux protéines plasmatiques de la molécule **(41)** met en perspective une première évaluation *in vivo* de ce composé sur un modèle murin d'infection à *Trypanosoma brucei*.

Chapitre 5 - Pharmacomodulation anti-kinétoplastidés en position 8 par introduction de motifs thiophénol, aniline ou phénol

Introduction

L'évaluation biologique de certaines de nos molécules sur des souches de *Leishmania* ou de *Trypanosoma* surexprimant des NTRs a montré l'implication de nitroréductases de type 1 dans la bioactivation de ces composés par l'un et l'autre parasite. Il semblerait qu'une bonne complémentarité structurale entre les imidazopyridines étudiées et le site catalytique des NTR1, *via* notamment l'encombrement et/ou la géométrie du substituant en position 8, puisse être à l'origine des bonnes activités obtenues avec les produits de couplage pallado-catalysés. Or, la structure tridimensionnelle des NTR1 de *Leishmania* et *Trypanosoma* n'est pas connue à ce jour : ces enzymes n'ayant jamais été cristallisées ou co-cristallisées, l'exploration de l'influence du groupement en C8 sur l'activité de notre pharmacophore anti-trypanosomatidés ne peut donc être guidée par les méthodes usuelles appliquées en drug design tel que le docking.

Ainsi, après avoir introduit des groupements à géométrie « axiale » (aryle et alcynyle) en position 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine, dans le but de poursuivre notre démarche de pharmacomodulation, l'ajout d'un « pont hétéroatomique » entre le cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine et un groupement arylique ou hétéroarylique en position 8 a été envisagée, afin de former des molécules pouvant adopter une géométrie « coudée » et juger de leur affinité pour les NTR1 (**Figure 64**). Pour ce faire, nous avons opté pour l'introduction de motifs thiophénol, aniline ou phénol, ces deux derniers présentant également un caractère donneur (aniline) ou accepteur (phénol) de liaison hydrogène, de nature à influencer sur leur fixation au sein du site catalytique des NTR1, au-delà du seul critère stéréochimique.

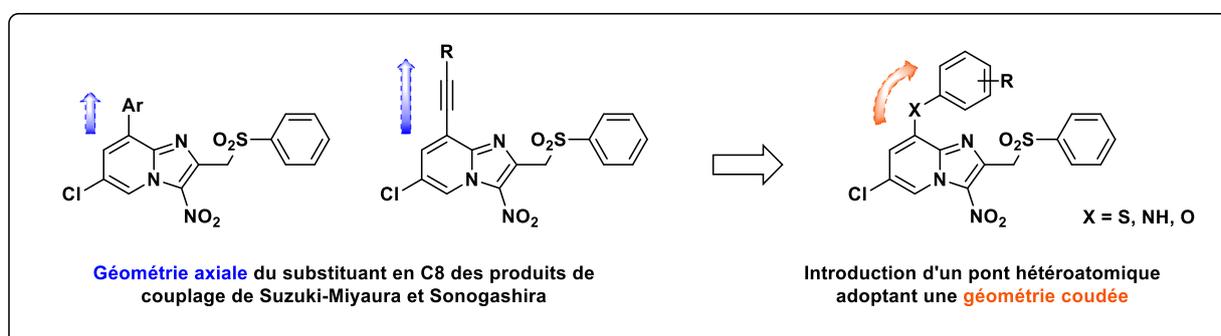


Figure 64

1. Fonctionnalisation du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine en position 8 par des motifs thiophénol, aniline ou phénol

1.1. Précédents exemples rapportés dans la littérature

1.1.1. Introduction d'un groupement arylthioéther

Peu de publications décrivent la fonctionnalisation en position 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine par un groupement alkyl- ou arylthioéther. Véron et coll.^{403b} rapportent tout d'abord la synthèse de deux dérivés 8-(phénylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridine obtenus par couplage cupro-catalysé de type Ullmann, dont le rendement semble notablement influencé par la nature du réactif thiophénol utilisé. Notre équipe a, quant à elle, décrit la possibilité de réactions de type S_{RN}1 entre un thiophénolate et une 8-bromoimidazo[1,2-*a*]pyridine.⁴⁹³ Le **Schéma 43** illustre ces deux références.

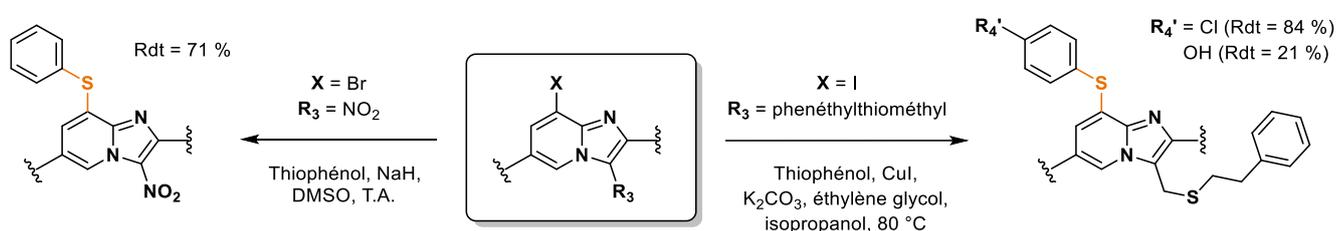


Schéma 43

1.1.2. Introduction d'un groupement arylamine

La fonctionnalisation du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine en C8 par formation d'une liaison carbone–azote est décrite exclusivement *via* un couplage de Buchwald-Hartwig. Pouvant engager des amines aliphatiques linéaires ou cycliques,^{384a,494} des benzylamines⁴⁹⁵ ou des anilines, ce type de réaction pallado-catalysée a, par exemple, été employée par E. Marie et coll.⁴⁰⁰ pour la synthèse de 8-(anilino)imidazo[1,2-*a*]pyridines (**Schéma 44**). Une autre équipe décrit des conditions réactionnelles identiques, non plus dans le diméthoxyéthane mais dans le toluène.⁴⁹⁶ Ce type de couplage peut également s'appliquer à des réactifs de type aminopyridine.⁴⁹⁷

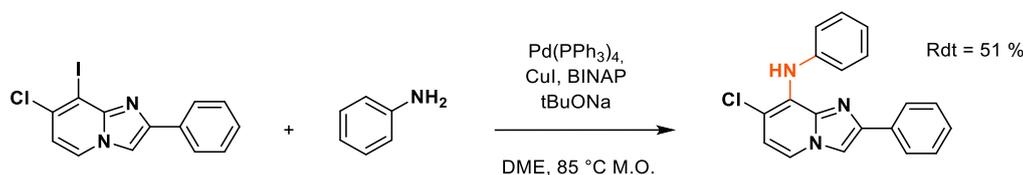


Schéma 44

⁴⁰³ [b] J.-B. Véron, H. Allouchi, C. Enguehard-Gueiffier, *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9536-9545.

⁴⁹³ R. Szabo, M. D. Crozet, P. Vanelle, *Heterocycles*, **2008**, *9*, 2263-2274.

³⁸⁴ [a] I. Mejdrova, D. Chalupská, M. Kögler, *et al*, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3767-3793.

⁴⁹⁴ K. S. Gudmundsson, B. A. Johns, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1369-1372.

⁴⁹⁵ [a] N. Bailey, M. J. Bamford, D. Brissy, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3602-3606. [b] J.-Y. Kazock, I. Théry, J.-M. Chezal, *et al*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 775-779.

⁴⁰⁰ E. Marie, S. Bouclé, C. Enguehard-Gueiffier, A. Gueiffier, *Molecules*, **2012**, *17*, 10683-10707.

⁴⁹⁶ F. Bischoff, D. Berthelot, M. De Cleyn, *et al*, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9089-9106.

⁴⁹⁷ F. Lovering, C. Aevazelis, J. Chang, *et al*, *ChemMedChem*, **2016**, *11*, 217-233.

1.1.3. Introduction d'un groupement aryléther

A ce jour, aucun protocole expérimental ne décrit de réaction entre une imidazo[1,2-*a*]pyridine et un phénol qui permettrait l'introduction d'un groupement phénoxy en position 8 de l'hétérocycle.

1.2. Synthèse de 8-(phénylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridines

1.2.1. Conditions réactionnelles employées et exemplification

La fonctionnalisation d'azahétérocycles par un motif thiophényle avait déjà fait l'objet de travaux de pharmacomodulation antiplasmodiale en série 2-trichlorométhylquinazoline⁴⁹⁸ et nitroquinolénone^{329d} au sein de notre laboratoire. Des conditions réactionnelles identiques ont donc été appliquées au substrat 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**4**) (Schéma 45) : l'anion thiophénolate, généré *in situ* par action d'hydrure de sodium (NaH) sur le thiophénol dans le DMSO, est ensuite mis en présence de la molécule (**4**) à température ambiante sous atmosphère inerte, pour donner le composé (**48**) après 30 min de réaction.

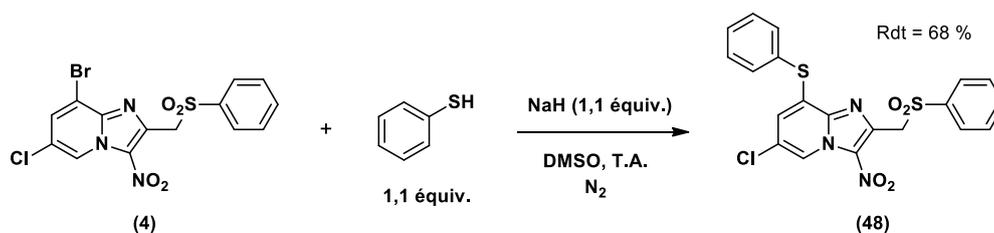


Schéma 45

La molécule (**48**) ayant été obtenue avec un rendement de 68 %, ces conditions ont été conservées et étendues à d'autres thiophénols pour synthétiser une série de 24 composés 8-(phénylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridines.

Quatre molécules de type 8-(benzylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridine complètent cette série, et ont été obtenues selon la même réaction (Schéma 46).

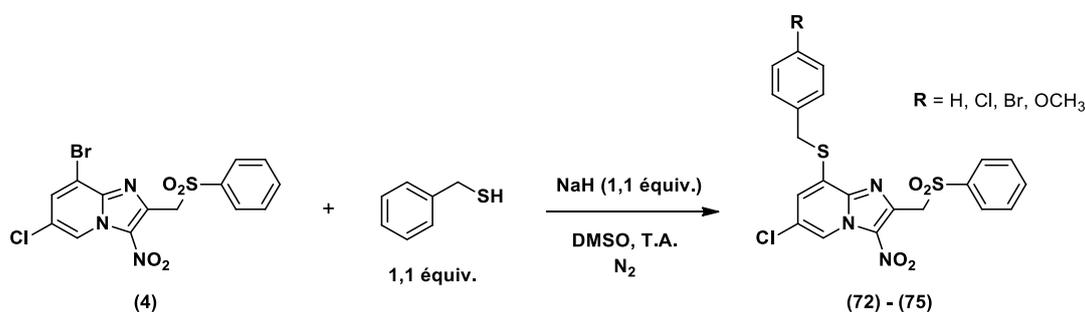
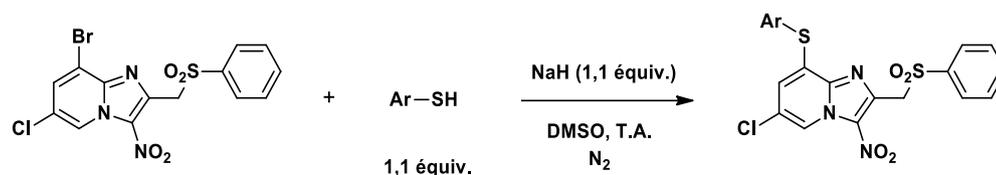


Schéma 46

Les rendements obtenus lors de la préparation de ces composés sont présentés dans le **Tableau 30**.

⁴⁹⁸ P. Verhaeghe, A. Dumètre, C. Castera-Ducros, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6003-6006.

³²⁹ [d] C. Kieffer, A. Cohen, P. Verhaeghe, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 282-294.



| Composé n° | Ar | Rendement | Composé n° | Ar | Rendement |
|------------|----|-----------|------------|----|-----------|
| 48 | | 68 % | 62 | | 86 % |
| 49 | | 87 % | 63 | | 91 % |
| 50 | | 82 % | 64 | | 68 % |
| 51 | | 94 % | 65 | | 85 % |
| 52 | | 90 % | 66 | | 63 % |
| 53 | | 95 % | 67 | | 31 % |
| 54 | | 79 % | 68 | | 31 % |
| 55 | | 78 % | 69 | | 32 % |
| 56 | | 84 % | 70 | | 46 % |
| 57 | | 71 % | 71 | | 85 % |
| 58 | | 72 % | 72 | | 90 % |
| 59 | | 66 % | 73 | | 72 % |
| 60 | | 30 % | 74 | | 80 % |
| 61 | | 65 % | 75 | | 58 % |

Tableau 30

Les composés (48) à (75) ont été obtenus avec des rendements compris entre 30 % et 95 %. Les plus hauts rendements sont observés pour les produits de substitution dont le phényle comporte un substituant halogéné (chlore, fluor, trifluorométhyle) ou de type alkyle (méthyle, isopropyle). L'emploi de thiophénols méthoxylés, dichlorés ou hétérocycliques implique également des rendements moindres, compris entre 31 % et 66 %. Le

thiophénol utilisé pour la synthèse de la molécule (**71**) a été choisi en vue de conférer à ce composé une analogie structurale avec le féxinidazole, à travers un groupement 4-méthylthiophényle.

La structure de la molécule (**50**) a été étudiée par diffraction des rayons X (**Figure 65**) : le groupement phénylsulfonylméthyle en C2 se positionne en avant du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine, ce dernier formant, avec le cycle benzénique du groupement thiophénol, un angle dièdre de 105°.

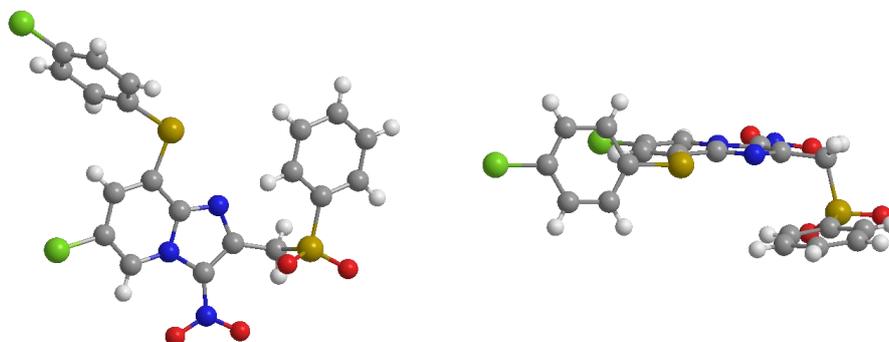


Figure 65 : Diffraction des rayons X de la molécule (**50**).

1.2.2. Étude du mécanisme réactionnel mis en jeu

La substitution nucléophile de l'atome de brome en position 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine peut théoriquement suivre un mécanisme de S_N1 , de S_N2 , ou de substitution radicalaire nucléophile d'ordre 1⁴⁹⁹ ($S_{RN}1$) si nous ne considérons pas les contraintes de stéréochimie.⁵⁰⁰ Une réaction de type $S_{RN}1$ ayant déjà été étudiée par notre équipe sur un substrat très similaire (**Schéma 47**),⁴⁷⁶ un possible mécanisme radicalaire conduisant à la formation de la liaison C–S a été recherché.

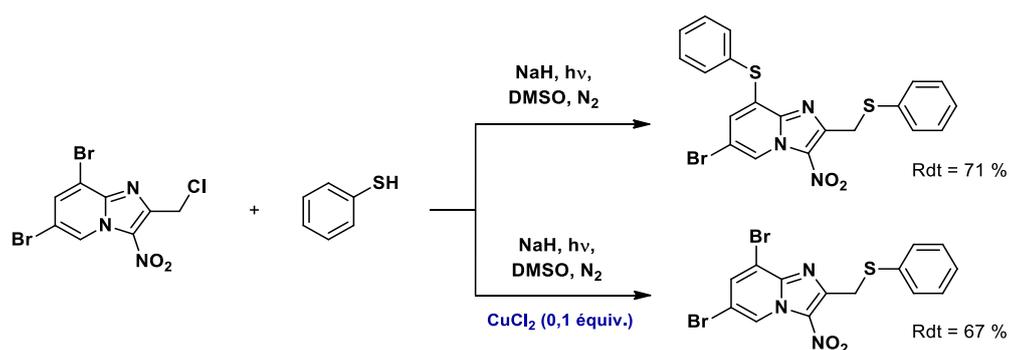


Schéma 47

⁴⁹⁹ [a] C. Amatore, J. Pinson, J.-M. Savéant, A. Thiébaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 817-826. [b] J. A. Zoltewicz, G. A. Locko, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4214-4219. [c] M. Novi, G. Garbarino, G. Petrillo, C. Dell'Erba, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5382-5386. [d] C. Amatore, C. Combellas, N.-E. Lebbar, *et al.*, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 18-26. [e] R. K. Norris, J. A. McMahon, *Arkivoc*, **2003**, (x), 139-155.

⁵⁰⁰ J. Senn-Bilfinger, W. Buhr, P. Zimmermann, *PCT Int. Appl.* **2001**, WO 200172748.

1.2.2.1. Généralités sur le mécanisme $S_{RN}1$

La substitution radicalaire nucléophile unimoléculaire est une réaction en chaîne qui fait intervenir des molécules neutres, des radicaux, des radicaux anions et des anions, comme le montre la **Figure 66** dans laquelle R représente un groupement possédant un carbone sp^3 ou sp^2 aromatique, X un nucléofuge convenable et Nu^- un nucléophile pouvant être un thiophénolate.⁵⁰¹

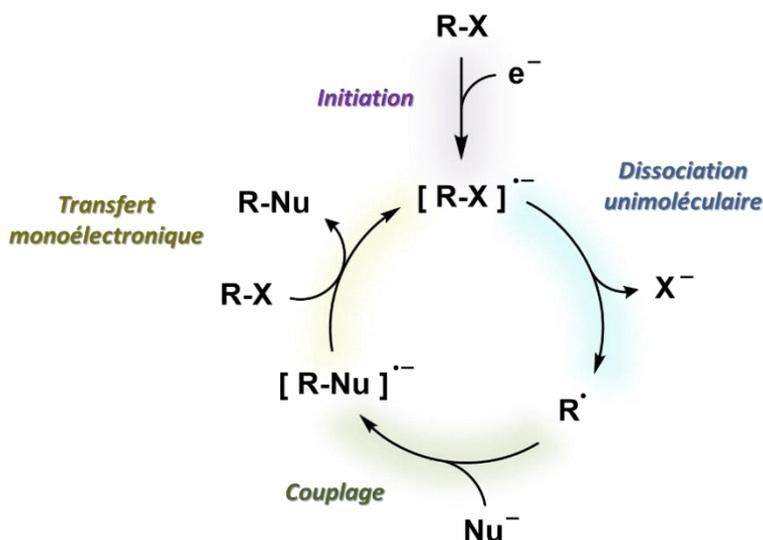


Figure 66

Ce mécanisme a lieu en 4 étapes :

- o Initiation ou amorçage : il s'agit d'une réduction monoélectronique du substrat RX qui se comporte donc en accepteur d'électron ou oxydant, formant le radical anion $RX^{\cdot-}$. Le transfert d'électron peut être spontané, la source d'électron étant le nucléophile lui-même, ou réalisé sous l'action d'une électrode (réduction cathodique), d'électrons solvatés (métaux alcalins, par exemple), de sels inorganiques, ou encore photochimique (photoréduction), thermique ou sonique.⁵⁰²

- o Dissociation unimoléculaire du radical anion $RX^{\cdot-}$ en anion X^- (nucléofuge) et en radical R^\cdot . Le radical R^\cdot ainsi formé devient le réactif électrophile, dans la suite de la réaction, préférentiellement au substrat RX.

- o Couplage du radical R^\cdot avec le nucléophile Nu^- conduisant au radical anion $RNu^{\cdot-}$. Cette étape est l'étape clé de ce mécanisme⁵⁰³ : peu sensible à l'encombrement stérique (contrairement à la S_N2), cette étape procure à la $S_{RN}1$ tout son intérêt et permet, selon le nucléophile utilisé, l'obtention de molécules possiblement très ramifiées dans des conditions de réactions douces.

⁵⁰¹ [a] M. Julliard, M. Chanon, *J. Photochem.* **1986**, *34*, 231-243. [b] S. Kondo, M. Nakanishi, K. Tsuda, *Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 1243-1244. [c] A. B. Peñéñory, R. A. Rossi, *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 266-272. [d] J. A. Zoltewicz, T. M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6863-6864. [e] J. A. Zoltewicz, G. A. Locko, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4214-4219. [f] M. Novi, G. Garbarino, G. Petrillo, C. Dell'Erba, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5382-5386.

⁵⁰² [a] J. M. Saveant, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, *26*, 1-130. [b] C. P. Andrieux, P. Hapiot, J. M. Saveant, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 723-738. [c] N. Alam, C. Amatore, C. Combellas, *et al.*, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6347-6356. [d] J. Pinson, J. M. Saveant, dans *Electroorg. Synth. [Manuel M. Baizer Meml. Symp.]*, Dekker, **1991**, pp. 29-44. [e] M. J. Dickens, J.-L. Luche, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4709-4712. [f] J. M. Saveant, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 131-150.

⁵⁰³ W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* **1942**, *0*, 266-270.

o Oxydation du radical anion $\text{RNU}^{\bullet-}$ en produit final RNU : cette oxydation pourra être réalisée par un accepteur d'électron présent dans le milieu, ou une électrode, ou plus généralement par le substrat RX qui est réduit en radical anion $\text{RX}^{\bullet-}$, ce qui va permettre à la réaction en chaîne de se poursuivre.

Ces quatre étapes du mécanisme de la substitution par transfert monoélectronique montrent que la réaction est catalytique en électrons dans une situation idéale. Ceci n'est pas réalisé dans la majorité des cas et différentes réactions secondaires sont parfois observées, telles que la formation du produit de réduction RH , la dissociation des radicaux anions ou l'apparition de produits de dimérisation.

La mise en évidence d'un mécanisme radicalaire en chaîne au cours d'une réaction chimique donnée passe par divers critères expérimentaux prouvant l'existence d'intermédiaires radicalaires (radicaux libres et radicaux anions) lors du déroulement de cette réaction : l'observation directe d'un radical libre par des méthodes physiques telles que l'électrochimie, la résonance paramagnétique électronique (RPE)⁵⁰⁴ et la polarisation nucléaire induite chimiquement donne de précieux renseignements sur la structure et les réactions éventuelles des intermédiaires paramagnétiques d'une réaction mais peut être complexe à mettre en œuvre. D'autres méthodes chimiques existent, par ailleurs, et permettent, par des réactions chimiques caractéristiques, de montrer la présence de radicaux ou d'un transfert d'électron. Les critères les plus couramment étudiés pour la mise en évidence d'un mécanisme $\text{S}_{\text{RN}}1$ sont la mise en évidence d'une catalyse par la lumière et l'inhibition de la formation des produits par des quantités catalytiques de pièges à radicaux ou d'accepteurs d'électron puissants.⁵⁰⁵

1.2.2.2. Inhibiteurs et pièges à radicaux

La $\text{S}_{\text{RN}}1$ étant une réaction radicalaire en chaîne faisant intervenir des radicaux et des radicaux anions, elle peut facilement être inhibée par des « pièges à électrons » (composés fortement accepteurs d'électrons) et des pièges à radicaux. Ainsi, les transferts d'électron ne se font plus sur le substrat entraînant la chaîne, mais sur les substances inhibitrices plus facilement réductibles. Différentes molécules (**Figure 67**) pourront être utilisées dans ce but, parmi lesquelles :

o *Méta*- et *para*-dinitrobenzène : ces cycles aromatiques dinitrés pourront retarder le transfert d'électron de la $\text{S}_{\text{RN}}1$ pour des radicaux-anions intermédiaires présentant un potentiel de réduction moindre.⁵⁰⁶ L'efficacité d'inhibition décroît dans l'ordre $p\text{-DNB} > m\text{-DNB} > \text{Ph-NO}_2$, en corrélation avec la facilité de réduction de ces composés.⁵⁰⁷

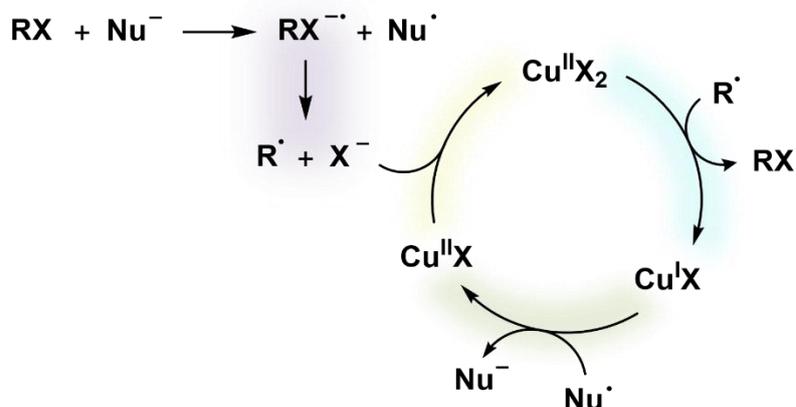
⁵⁰⁴ [a] R. C. Kerber, G. W. Urry, N. Kornblum, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3904. [b] R. C. Kerber, G. W. Urry, N. Kornblum, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4520. [c] G. A. Russel, W. C. Danen, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 347-353.

⁵⁰⁵ M. Chanon, M. L. Tobe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 1-23.

⁵⁰⁶ [a] N. Kornblum, T. M. Davies, G. W. Earl, *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 725-727. [b] N. Kornblum, T. M. Davies, G. W. Earl, *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5714-5715. [c] A. T. O. M. Adebayo, W. R. Bowman, W. G. Salt, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1943-1946.

⁵⁰⁷ A. H. Maki, D. H. Geske, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1852-1860.

o Sels de cuivre : le chlorure cuivrique, et dans une moindre mesure le sulfate de cuivre(II), ont montré des propriétés inhibitrices du mécanisme de $S_{RN}1$.⁵⁰⁸ L'efficacité de l'inhibition par $CuCl_2$ a conféré à ce sel un rôle de « critère » quasi-obligatoire pour la mise en évidence des réactions de substitution par transfert monoélectronique. En quantité catalytique, l'effet d'inhibition du $CuCl_2$ peut être attribué au cycle catalytique suivant :



o Radicaux oxyde stables : des molécules radicalaires stables telles que le di-*tert*-butylnitroxyle⁵⁰⁹ ou le galvinoxyle sont également des pièges à radicaux efficaces,⁵¹⁰ formant des produits de *O*-alkylation.⁵¹¹ Le 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy (TEMPO) est également couramment utilisé comme inhibiteur de réactions $S_{RN}1$.

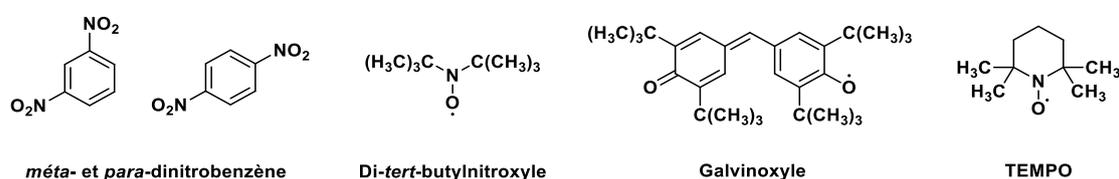


Figure 67 : Structure chimique des principaux inhibiteurs de radicaux utilisés.

1.2.2.3. Autres critères en faveur d'un mécanisme $S_{RN}1$

La première étape de la $S_{RN}1$ (capture d'un électron par le substrat RX) est souvent initiée ou accélérée par photoinduction à l'aide de lumière visible ou proche ultraviolet. De par l'effet catalytique de la lumière sur la plupart des réactions $S_{RN}1$, se pose également la question de la photoinitiation : parmi les hypothèses énoncées, la plus raisonnable semble être que le transfert d'électron se fasse par l'intermédiaire d'un complexe de transfert de charge entre le nucléophile et le substrat.⁵¹²

⁵⁰⁸ N. Kornblum, R. E. Michel, R. C. Kerber, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5660-5662.

⁵⁰⁹ A. K. Hoffmann, A. M. Feldman, E. Gelbum, W. G. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 639-646.

⁵¹⁰ N. Kornblum, S. D. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5784-5785.

⁵¹¹ T. Terme, M. P. Crozet, J. Maldonado, P. Vanelle, *Research Signpost*, **2002**, p. 1-42.

⁵¹² [a] P. A. Wade, H. A. Morrison, N. Kornblum, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3102-3107. [b] M. Julliard, M. Chanon, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 425-506. [c] R. Tamura, K. Yamawaki, N. Azuma, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5743-5745.

L'oxygène de l'air a également une influence négative sur la réactivité par transfert monoélectronique,⁵¹³ l'oxygène moléculaire agissant lui-même comme un piège de radical pour former notamment des intermédiaires de type radical peroxy, selon l'équation $R^\bullet + O_2 \rightarrow ROO^\bullet$.⁵¹⁴

Pour les réactions de $S_{RN}1$ en série aromatique, la présence sur le cycle d'un groupement électroattracteur comme le nitro est indispensable à ce mécanisme, néanmoins sa position par rapport au groupement partant a un rôle notable : sur un cycle benzénique, il est préférable d'avoir un groupement nitro en position *para* pour obtenir de meilleurs rendements en réaction radicalaire $S_{RN}1$.⁵¹⁵

1.2.2.4. Étude menée sur la réactivité du 4-chlorothiophénol vis-à-vis du composé (4)

Au regard des différents critères précédemment énoncés, permettant de différencier une substitution nucléophile sur aromatique classique d'un mécanisme radicalaire, plusieurs essais réactionnels ont été entrepris afin de tester une possible $S_{RN}1$ lors de la synthèse du composé (50). Les conditions étudiées sont rassemblées dans le **Tableau 31**. Afin de pouvoir comparer ces résultats, les temps de réaction sont identiques avec ou sans inhibiteur.

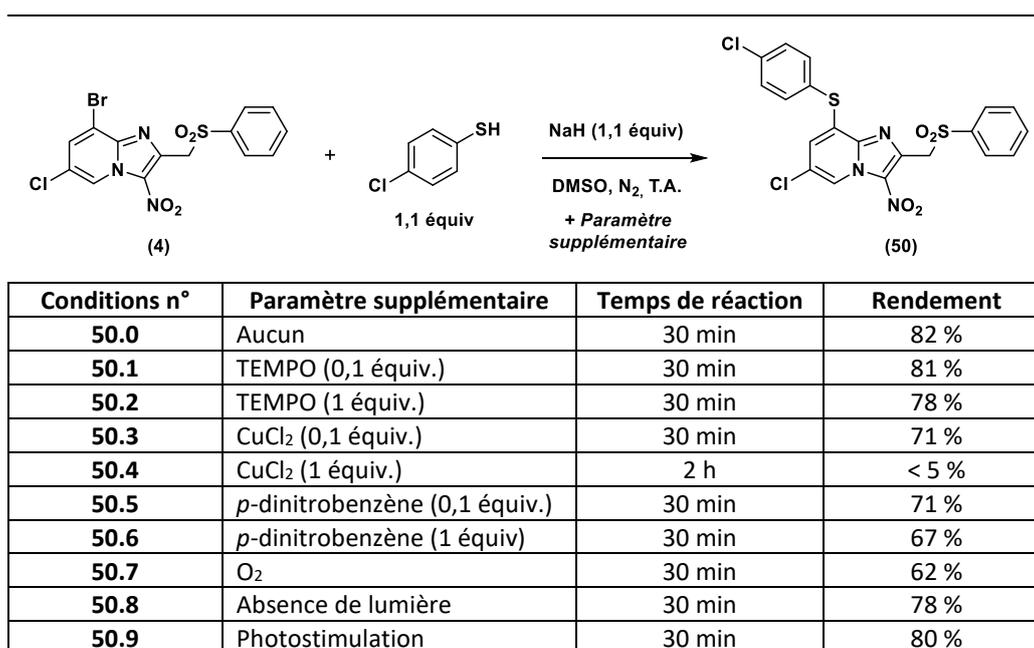


Tableau 31

Dans des conditions d'inhibition par le TEMPO, le thioéther (50) est isolé avec des rendements sensiblement identiques à ceux obtenus en l'absence d'inhibiteur, que ce soit en présence de 0,1 équivalent ou d'un

⁵¹³ [a] G. A. Russel, W. C. Danen, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5663-5665. [b] G. A. Russel, R. K. Norris, E. J. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5839-5845.

⁵¹⁴ N. Kornblum, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 734-745.

⁵¹⁵ [a] H. B. Hass, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1767-1769. [b] D. H. Geske, J. L. Ragle, M. A. Bambeneck, A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 987-1002.

équivalent de TEMPO : ce premier essai ne semble donc pas en faveur d'un mécanisme de type $S_{RN}1$ pour cette réaction.

Lors de l'addition d'une quantité catalytique de $CuCl_2$ dans le milieu réactionnel, les rendements de la réaction diminuent de 11 %. En revanche, en additionnant 1 équivalent de $CuCl_2$, la formation du composé **(50)** n'est pas obtenue : l'apparition de nombreux produits secondaires non caractérisés est par contre observée, en plus d'une majorité du substrat **(4)** n'ayant pas réagi. A l'inverse, ces résultats suggèrent donc l'intervention d'une composante radicalaire, possiblement non-catalytique, dans le mécanisme de cette réaction.

En présence de *para*-dinitrobenzène (*p*-DNB) en quantités catalytique ou stœchiométrique, une diminution modérée du rendement a été observée, de - 11 % et - 15 % respectivement. Le potentiel de réduction du *p*-DNB rapporté dans la littérature est de - 0,353 V par rapport à l'électrode normale à hydrogène (ENH).⁵¹⁶ Le même paramètre pour le réactif **(4)** a été mesuré dans des conditions analogues (sur une solution à 0,1 mM dans le DMSO contenant 0,1 M d'un sel de tétrabutylammonium, à l'aide d'une électrode de carbone vitreux et d'une contre-électrode de platine, et avec comme référence une électrode saturée au calomel) et vaut - 0,64 V par rapport à l'ENH : le *p*-DNB a donc un caractère oxydant plus marqué que l'imidazopyridine engagée dans la réaction et est donc à même de mieux capter (donc piéger) les électrons radicalaires que **(4)**, en faisant un inhibiteur compatible avec ce substrat malgré l'effet modéré observé.

Après 30 min de réaction en faisant barboter du dioxygène dans le milieu réactionnel, une faible part du substrat **(4)** n'a pas été consommée dans la réaction. La formation de produits secondaires non caractérisés a également participé à la diminution de 20 % du rendement en produit de substitution, isolé à 62 %.

L'influence de la lumière n'est, elle non plus, pas significative : l'absence de lumière et l'irradiation lumineuse sont associées à une diminution de rendement de 4 % et 2 % respectivement, n'orientant pas vers un rôle de la photoinduction dans cette réaction.

Au regard de ces résultats contradictoires observés avec les inhibiteurs employés, d'autres substrats semblables à la molécule **(4)** ont été synthétisés dans le but de poursuivre l'étude de la réactivité des anions thiophénolate sur le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine : un analogue de **(4)** portant un atome de chlore à la fois en C6 et C8 a tout d'abord été obtenu selon une séquence de 4 étapes, puis a été engagée dans une réaction de substitution avec le *p*-chlorothiophénolate (**Schéma 48**).

⁵¹⁶ Y.-C. Liu, K.-D. Zhang, J.-M. Lü, et al, *Chinese J. Chem.* **2002**, 20, 1453-456.

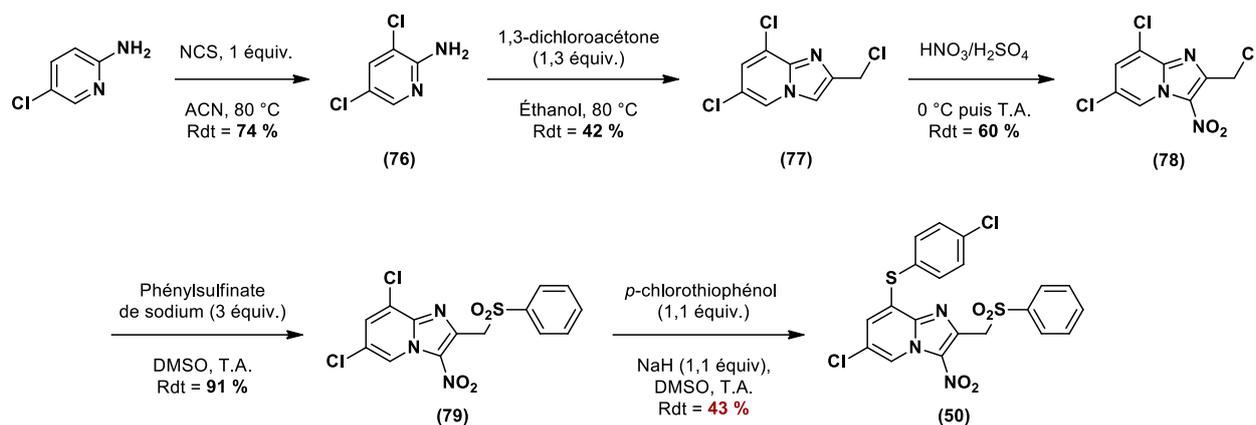


Schéma 48

Le rendement en produit de substitution isolé est environ réduit de moitié lorsque l'atome de brome en position 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine est remplacé par un chlore. Cette observation va dans le sens d'un mécanisme par transfert monoélectronique : en effet, dans le cas de substrats aromatiques, il existe une corrélation entre le potentiel de réduction et la réactivité, l'ordre établi pour les halogénures d'aryle étant $\text{PhI} > \text{PhBr} > \text{PhCl} > \text{PhF}$.⁵¹⁷ L'électronégativité du groupement partant facilitant au contraire la réactivité dans le cas d'une S_NAr, le rendement observé en employant (79) comme substrat n'est donc pas en faveur de ce mécanisme.

Les cycles aromatiques ne portant pas de groupement électroattracteur, très peu réactifs par S_NAr, peuvent néanmoins être sujets à une réactivité par transfert monoélectronique. La réaction de formation du composé (50) a donc été réalisée sur un substrat non-nitré, synthétisé selon le Schéma 49.

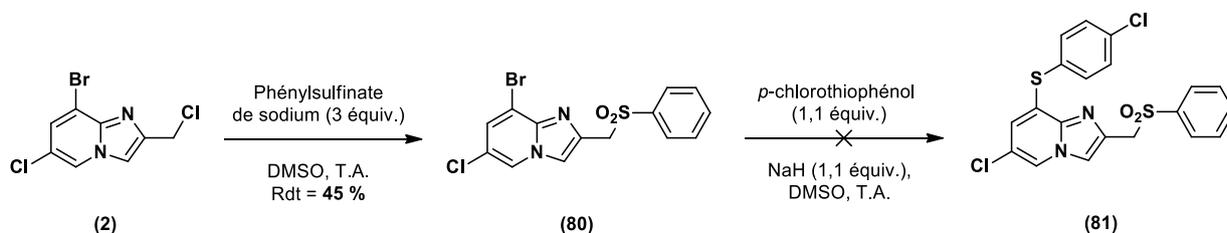


Schéma 49

L'obtention du composé (81) n'a pas été possible à partir du substrat (80) dans les conditions réactionnelles précédemment décrites. D'autres essais à température ambiante avec un large excès de *para*-chlorothiophénoles et d'hydrure de sodium (5 équivalents puis 10 équivalents) ont fourni le même résultat ; seul un chauffage à 100 °C sous irradiation micro-ondes du mélange réactionnel (Schéma 50) a permis l'obtention du produit de substitution (81), avec un rendement modeste de 40 %.

⁵¹⁷ [a] C. Amatore, J. Pinson, J.-M. Savéant, A. Thiébaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6930-6937. [b] C. Amatore, M. Oturan, J. Pinson, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6318-6321.

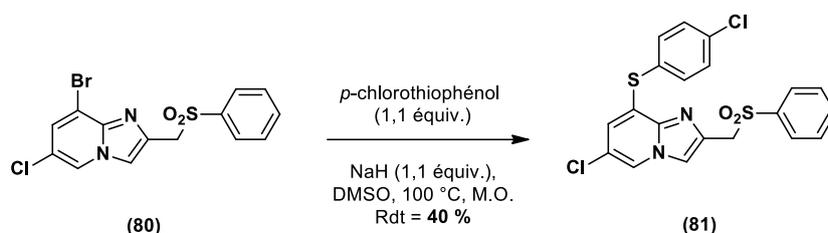


Schéma 50

Ainsi au regard des nombreux essais réactionnels entrepris, il est probable que le mécanisme de substitution d'un thiophénolate en position 8 de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine ne soit que partiellement radicalaire. En effet l'absence d'influence de la lumière et du TEMPO de même que le caractère inhibiteur modeste du *p*-dinitrobenzène et du dioxygène sont en faveur d'une réactivité mixte $S_{RN}1$ et S_NAr . Seul le chlorure cuivrique en quantité stœchiométrique empêche totalement la réaction de substitution.

1.3. Synthèse d'analogues en série 8-(anilino)imidazo[1,2-*a*]pyridine

Au regard des stratégies de synthèse rapportées dans la littérature, le recours à une méthode de couplage de type Buchwald-Hartwig a été envisagée dans le but de fonctionnaliser la position 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine par un motif aniline.

1.3.1. Présentation de la réaction

Les couplages pallado-catalysés permettant la formation de liaisons C-N pour la synthèse d'aryl- ou hétéroarylamines forment un groupe de réactions largement utilisées dans l'industrie pharmaceutique et en drug discovery.⁵¹⁸ Ce type de réaction suit un cycle catalytique analogue à celui évoqué, par exemple, pour le couplage de Suzuki-Miyaura : addition oxydante du catalyseur palladié au niveau d'une liaison carbone-halogène, fixation puis déprotonation de l'amine, et élimination réductrice conduisant au produit de couplage aminé et à la régénération du catalyseur (**Figure 68**).

⁵¹⁸ [a] J. Witherington, L. Abberley, M. A. Briggs, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2203-2205. [b] S. Yu, A. Haight, B. Kotecki, *et al*, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9539-9542. [c] D. J. Wallace, K. R. Campos, C. S. Shultz, *et al*, *Org. Process. Res. Dev.* **2009**, *13*, 84-90. [d] W. E. Childers Jr., L. M. Havran, M. Asselin, *et al*, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4066-4084. [e] F. Xu, E. Corley, M. Zacuto, *et al*, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1343-1353. [f] P. C. Ting, R. Kuang, H. Wua, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1819-1822. [g] F. G.-L. De Turiso, Y. Shin, M. Brown, *et al*, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7667-7685.

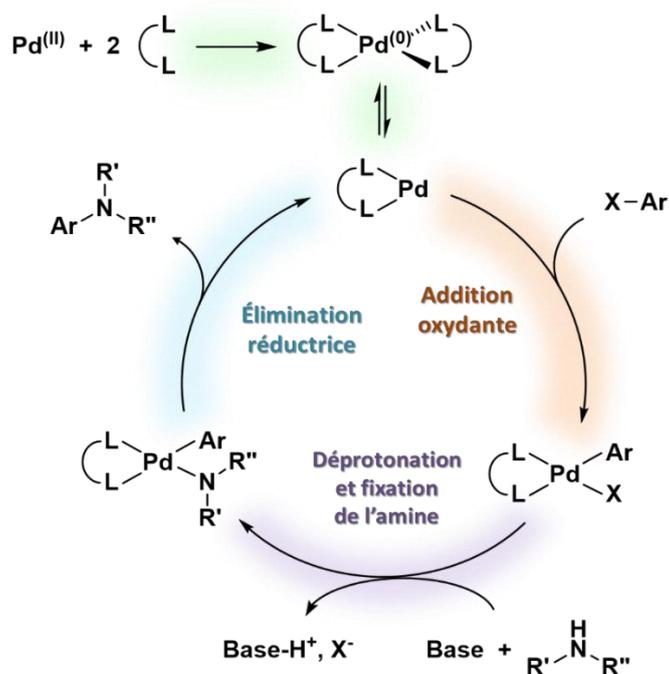


Figure 68 : Cycle catalytique généralisé pour une réaction de couplage croisé C-N, utilisant une source de palladium(II) et un ligand type BINAP.

Tout d'abord limitées à une faible variété de substrats au début de leur développement,⁵¹⁹ les réactions de couplage carbone-azote ont ensuite été rendues plus versatiles, notamment grâce à la conception de plusieurs classes de ligands tels que les biarylphosphines⁵²⁰ : après le développement du JohnPhos⁵²¹ et du DavePhos⁵²² adaptés à l'amination pallado-catalysée d'halogénures d'aryle simples avec des amines primaires et secondaires, des études supplémentaires sur l'impact de ces ligands ont conduit à la mise au point de nouveaux représentants tels que le XPhos⁵²³ ou le RuPhos,⁵²⁴ présentant une réactivité améliorée notamment vis-à-vis des anilines. D'autres phosphines bidentates apparentées, telles que le BINAP⁵²⁵ et le XantPhos (**Figure 69**),⁵²⁶ sont elles aussi très fréquemment utilisées.

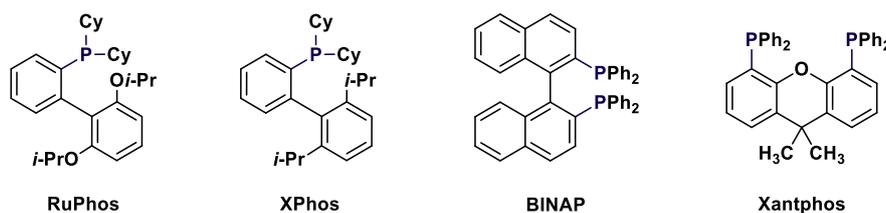


Figure 69

⁵¹⁹ [a] M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 927-928. [b] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970. [c] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-3612. [d] A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901-7902. [e] A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-1350.

⁵²⁰ [a] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361. [b] S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27-50.

⁵²¹ [a] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413. [b] J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, *et al*, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.

⁵²² D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.

⁵²³ X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653-6655.

⁵²⁴ M. D. Charles, P. Schultz, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3965-3968.

⁵²⁵ [a] J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216. [b] M. C. Harris, O. Geis, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6019-6022.

⁵²⁶ [a] Y. Guari, D. S. van Es, J. N. H. Reek, *et al*, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3789-3790. [b] J. Yin, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101-1104. [c] J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043-6048.

Les conditions de réaction de couplage de Buchwald-Hartwig, applicables à une grande variété de composés substitués avec différents groupements, permettent ainsi d'activer des amines peu réactives telles que des anilines, de réduire considérablement la température de certaines réactions difficiles, ainsi que d'accélérer la cinétique de réaction.

1.3.2. Étude des conditions de couplage de Buchwald-Hartwig

Un premier essai réactionnel a été réalisé, mettant en jeu le tris(dibenzylidèneacétone) de dipalladium comme catalyseur, le BINAP comme ligand, le tertbutoxyde de sodium en tant que base, en présence de la molécule **(4)** et de 1,2 équivalent d'aniline, dans le toluène anhydre, sous atmosphère d'azote.⁵²⁷ La réaction a été chauffée à 100 °C durant 12 h mais n'a pas conduit à la formation du produit de couplage attendu (**Schéma 51**).

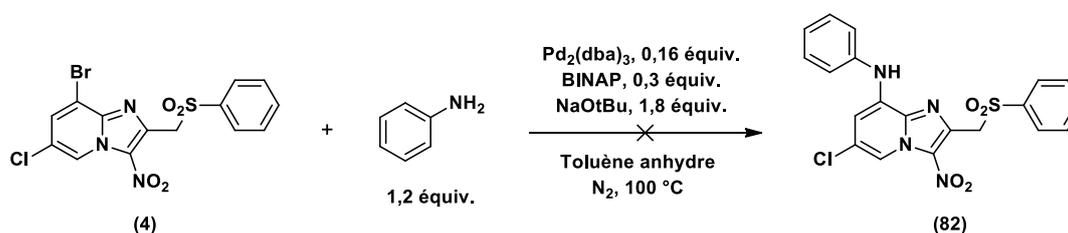


Schéma 51

L'étude de ces conditions de réaction a donc été entreprise. Les principaux essais réalisés pour cette mise au point sont exposés dans le **Tableau 32**, en fonction du paramètre étudié.

La nature de la base employée a tout d'abord été modifiée, ce paramètre étant souvent très dépendant des propriétés électroniques de l'halogénure d'aryle mis en jeu.⁵²⁸ Tout comme pour les conditions de couplage de Suzuki-Miyaura retenues, l'utilisation de carbonate de potassium a permis d'obtenir le produit de couplage attendu avec néanmoins un rendement modeste de 33 %.

Le remplacement du $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ par du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, lui aussi fréquemment utilisé pour les couplages de type Buchwald-Hartwig,⁵²⁹ a permis d'améliorer le rendement en produit isolé de + 17 %.

Le recours à d'autres solvants⁵³⁰ tels que le DMF anhydre ou le 1,4-dioxane anhydre n'ont pas été en faveur d'une amélioration du couplage, de même que l'emploi d'un excès d'aniline. Les mêmes paramètres réactionnels en conditions non anhydres ne sont, par contre, pas associés à une diminution significative de rendement (de 50 % à 47 %) : le toluène non anhydre est donc validé en tant que solvant.

Le remplacement du BINAP par d'autres types de ligands mono- ou bidentates s'est avéré peu concluant ; la diminution des quantités de phosphine et de catalyseur d'un facteur 2 a, par ailleurs, montré une diminution modérée du rendement (- 4%, essai n°14) pour un temps de réaction multiplié par 3. Un chauffage à 140 °C

⁵²⁷ [a] V. Bavetsias, S. Crumpler, C. Sun, *et al*, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8721-8734. [b] C. K. Shepper, R. J. Moreau, B. A. Appleton, *et al*, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3325-3349.

⁵²⁸ [a] S. Shekhar, J. F. Hartwig, *Organometallics*, **2007**, *26*, 340-351. [b] Y. Sunesson, E. Limé, S. O. Nilsson Lill, *et al*, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11961-11969.

⁵²⁹ [a] J. P. Sadighi, M. C. Harris, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5327-5330. [b] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144-1157.

⁵³⁰ [a] R. Kuwano, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *4*, 2885-2888. [b] J. Yin, M. M. Zhao, M. A. Huffman, J. M. McNamara, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3481-3484.

sous irradiation micro-ondes dans ces mêmes conditions réactionnelles permet néanmoins de diminuer le temps de réaction à 45 min (essai n°15) tout en atteignant un rendement de 50 %. Une quantité plus importante de Pd(OAc)₂ et de BINAP n'augmentant pas la quantité de produit de couplage isolé, les conditions n°15 sont retenues pour la synthèse de quelques dérivés 8-(anilino)imidazo[1,2-*a*]pyridines.

| Essai n° | Solvant | Catalyseur | Ligand | Base | T° | Durée | Rendement# |
|----------|-----------------|---|--------------------------|---|--------------|--------|------------|
| 1 | Toluène anhydre | Pd ₂ (dba) ₃ ; 0,16 équiv. | BINAP ; 0,3 équiv. | NaOtBu ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | -* |
| 2 | Toluène anhydre | Pd ₂ (dba) ₃ ; 0,16 équiv. | BINAP ; 0,3 équiv. | KOtBu ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | -* |
| 3 | Toluène anhydre | Pd ₂ (dba) ₃ ; 0,16 équiv. | BINAP ; 0,3 équiv. | Cs ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | -* |
| 4 | Toluène anhydre | Pd ₂ (dba) ₃ ; 0,16 équiv. | BINAP ; 0,3 équiv. | K ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | 33 % |
| 5 | Toluène anhydre | Pd ₂ (dba) ₃ ; 0,16 équiv. | BINAP ; 0,3 équiv. | Na ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | 21 % |
| 6 | Toluène anhydre | Pd(OAc) ₂ ; 0,16 équiv. | BINAP ; 0,3 équiv. | K ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | 50 % |
| 7 | Toluène | Pd(OAc) ₂ ; 0,16 équiv. | BINAP ; 0,3 équiv. | K ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | 47 % |
| 8 | DMF anhydre | Pd(OAc) ₂ ; 0,16 équiv. | BINAP ; 0,3 équiv. | K ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | -* |
| 9 | Dioxane anhydre | Pd(OAc) ₂ ; 0,16 équiv. | BINAP ; 0,3 équiv. | K ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | -* |
| 10 | Excès d'aniline | Pd(OAc) ₂ ; 0,16 équiv. | BINAP ; 0,3 équiv. | K ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | 30 % |
| 11 | Toluène | Pd(OAc) ₂ ; 0,16 équiv. | tBuXPhos ; 0,3 équiv. | K ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | -* |
| 12 | Toluène | Pd(OAc) ₂ ; 0,16 équiv. | XantPhos ; 0,3 équiv. | K ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | -* |
| 13 | Toluène | Pd(OAc) ₂ ; 0,16 équiv. | RuPhos ; 0,3 équiv. | K ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 100 °C | 12 h | -* |
| 14 | Toluène | Pd(OAc) ₂ ; 0,08 équiv. | BINAP ; 0,15 équiv. | K ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 100 °C | 36 h | 43 % |
| 15 | Toluène | Pd(OAc) ₂ ; 0,08 équiv. | BINAP ; 0,15 équiv. | K ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 140 °C, M.O. | 45 min | 50 % |
| 16 | Toluène | Pd(OAc) ₂ ; 0,16 équiv. | BINAP ; 0,3 équiv. | K ₂ CO ₃ ; 1,8 équiv. | 140 °C, M.O. | 45 min | 50 % |

* : consommation partielle du substrat après le temps de réaction indiqué

: rendements calculés à partir de la masse de produit de couplage isolé après purification par chromatographie sur colonne sur gel de silice

■ : meilleures conditions réactionnelles.

Tableau 32

Ainsi, bien qu'associées à une conversion totale et exclusive du substrat (**4**) en produit de couplage, comme le montre la Figure 70 concernant la synthèse du composé (**83**), les conditions réactionnelles retenues ne donnent lieu qu'à un rendement moyen en produit de couplage isolé : cela est essentiellement dû à des difficultés rencontrées au cours de la purification par chromatographie sur gel de silice faisant suite à la réaction. La neutralisation de la silice par de la triéthylamine ou son remplacement par de l'alumine neutre

n'ont pas permis de passer outre cette complication, de même que le recours à d'autres techniques de purification telles que la recristallisation ou la précipitation.

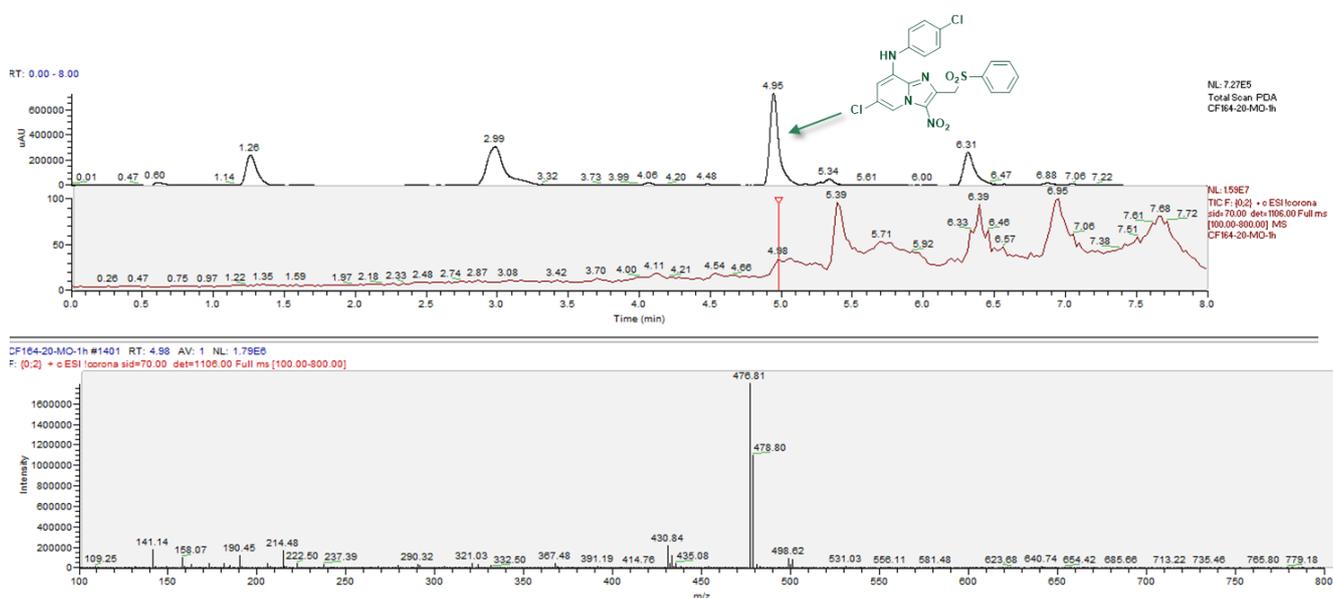


Figure 70 : LCMS du brut réactionnel de **(83)** (masse nominale du produit de couplage = 476).

Cette réaction de couplage a été étendue à une série restreinte de 4 anilines (**Tableau 33**), isolées avec des rendements allant de 42 % à 52 %. Bien que non adaptées aux amines aliphatiques, ces conditions opératoires ont, néanmoins, permis l'obtention des produits de couplage entre la molécule **(4)** et la cyclopentylamine ainsi que la cyclohexylamine, avec des rendements de 28 % et 34 % respectivement.

| Molécule n° | R | Rendement |
|-------------|---|-----------|
| 82 | | 50 % |
| 83 | | 52 % |
| 84 | | 42 % |
| 85 | | 45 % |
| 86 | | 28 % |
| 87 | | 34 % |

Tableau 33

Afin d'introduire un motif benzamide en position 8 du substrat (**4**), nous avons tout d'abord essayé d'appliquer les conditions de réaction précédemment décrites, sans succès. Le couplage entre la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**4**) et le benzamide a nécessité l'utilisation de Pd₂(dba)₃ en tant que catalyseur, le XantPhos comme ligand, le phosphate de potassium comme base, dans le dioxane chauffé à 120 °C durant 24 h (Schéma 52). La molécule (**88**) a été isolée avec un rendement modeste de 30 %.

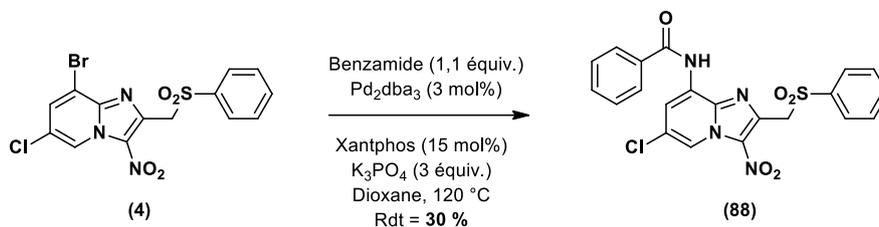


Schéma 52

La faisabilité de ce type de couplage étant établie, les résultats biologiques obtenus pour la molécule (**88**) pourront donner lieu à l'étendue de cette réaction à d'autres amides.

1.4. Tentatives de préparation d'analogues en série 8-(phénoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine

Les premiers essais de *O*-arylation en position 8 du pharmacophore imidazo[1,2-*a*]pyridine ont été entrepris avec des conditions réactionnelles proches de celles utilisées pour la synthèse des dérivés arylthioéther.^{493,498} Néanmoins, la réaction entre un phénolate et la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**4**) n'a pas conduit à la formation du produit de substitution attendu. Le remplacement de l'hydrure de sodium par du carbonate de potassium⁵³¹ n'a pas permis la réalisation de la réaction, de même que le recours à une catalyse par la 4-diméthylaminopyridine.⁵³² Des conditions de couplage métallo-catalysées de type Buchwald ou Ullman ont également été essayées mais n'ont permis d'observer en LCMS que la formation de traces du composé *O*-arylé. Le Schéma 53 résume l'ensemble des essais entrepris sur la molécule (**4**).

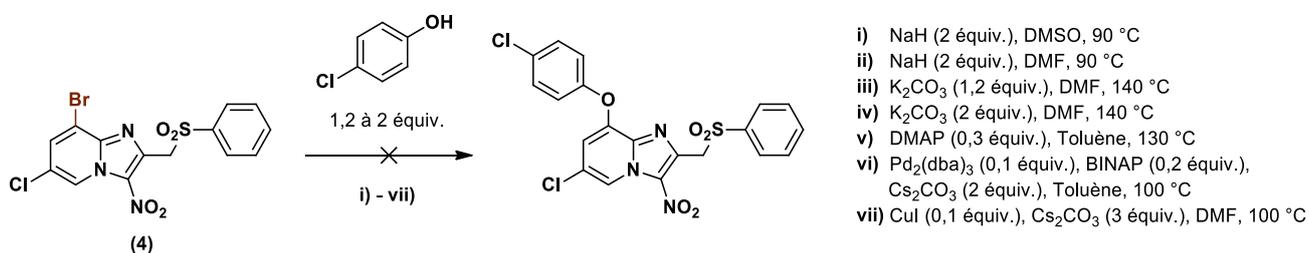


Schéma 53

⁴⁹³ R. Szabo, M. D. Crozet, P. Vanelle, *Heterocycles*, **2008**, *9*, 2263-2274.

⁴⁹⁸ P. Verhaeghe, A. Dumètre, C. Castera-Ducros, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6003-6006.

⁵³¹ B. Huang, X. Liang, C. Li, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 330-337.

⁵³² A. Gellis, N. Primas, S. Hutter, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *119*, 34-44.

Pour tenter de répondre au manque de réactivité entre le substrat **(4)** et un phénolate, deux stratégies ont été envisagées, reposant l'une et l'autre sur la nature de l'halogène en position 8 du cycle imidazopyridine : le remplacement de l'atome de brome par un chlore pourrait permettre de favoriser une S_NAr , alors que le recours à un substrat 8-iodé serait en faveur d'un couplage métallo-catalysé.

Dans le but de favoriser une possible réactivité de type S_NAr , il a donc été envisagé de remplacer le substrat bromé **(4)** par son analogue chloré **(79)**. Des conditions réactionnelles similaires à celles précédemment essayées ont été employées (**Schéma 54**) mais n'ont, une nouvelle fois, pas permis la formation de la 8-(4-chlorophénoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine attendue en quantités suffisantes pour être isolée.

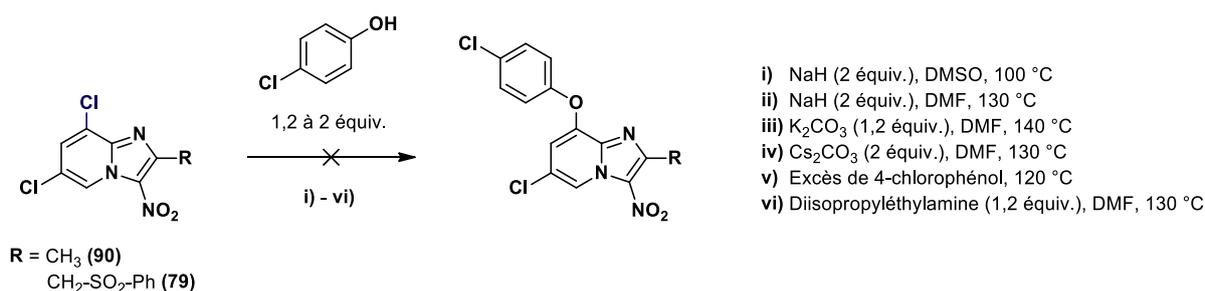


Schéma 54

Un substrat 6,8-dichloré portant un méthyle en position 2 à la place du groupement phénylsulfonylméthyle a également été engagé dans les mêmes essais réactionnels que **(79)** afin d'étudier la réactivité d'un substrat moins fonctionnalisé. Néanmoins, le recours à ce composé n'a pas amélioré la réactivité du phénol sur la position 8 de l'imidazopyridine. La 6,8-dichloro-2-méthyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **(90)** a été synthétisée selon la séquence de réactions décrite dans le **Schéma 55**.

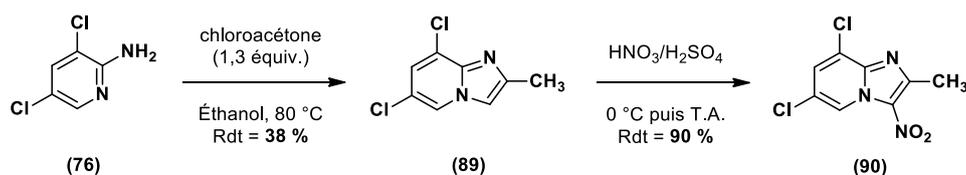


Schéma 55

Enfin, pour tenter de favoriser une réactivité par catalyse métallique à l'aide d'un meilleur groupement partant, un analogue 8-iodé du substrat **(4)** a été obtenu par la voie de synthèse précédemment décrite aux pages 93 à 97. La molécule **(94)** n'a, cependant, pas rendue possible la synthèse du dérivé 8-phénoxyimidazo[1,2-*a*]pyridine (**Schéma 56**).

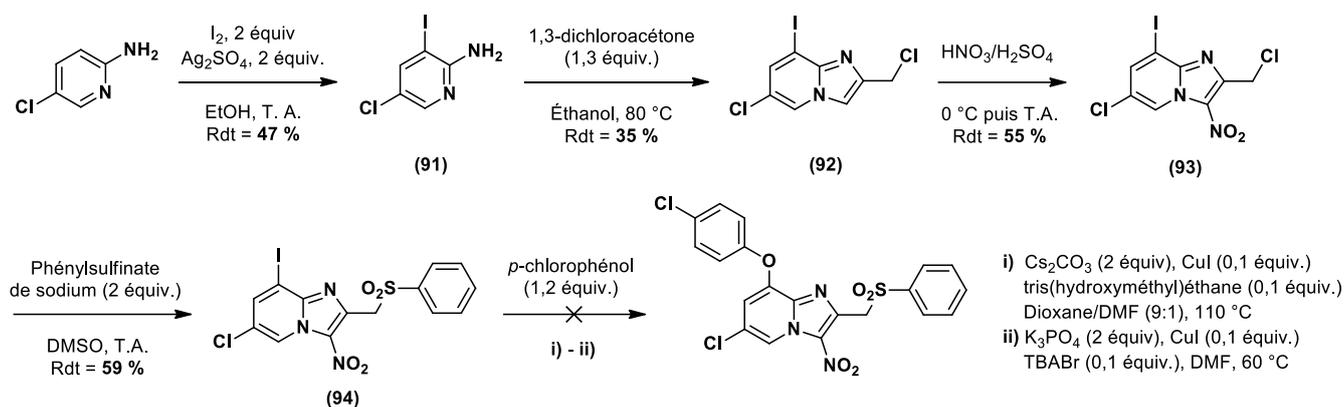


Schéma 56

Devant les échecs rencontrés en tentant de faire réagir un phénol sur la position 8 de ces différentes 8-halogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines, une dernière séquence de synthèse a été envisagée. La substitution de l'halogène de la 3-fluoro-2-nitropyridine par le 4-chlorophénolate de sodium, suivie de la réduction du nitro et de l'halogénéation en position 5 de la pyridine permettent, par contre, d'obtenir une 2-amino-5-chloropyridine fonctionnalisée en C3 par le motif 4-chlorophénoxy. La formation du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine par réaction de cyclocondensation avec la 1,3-dichloroacétone conduit à l'obtention du produit **(99)** avec un rendement de 50 % mais, au cours de l'étape de synthèse suivante, la molécule **(99)** subit une double nitration (**Schéma 57**) :

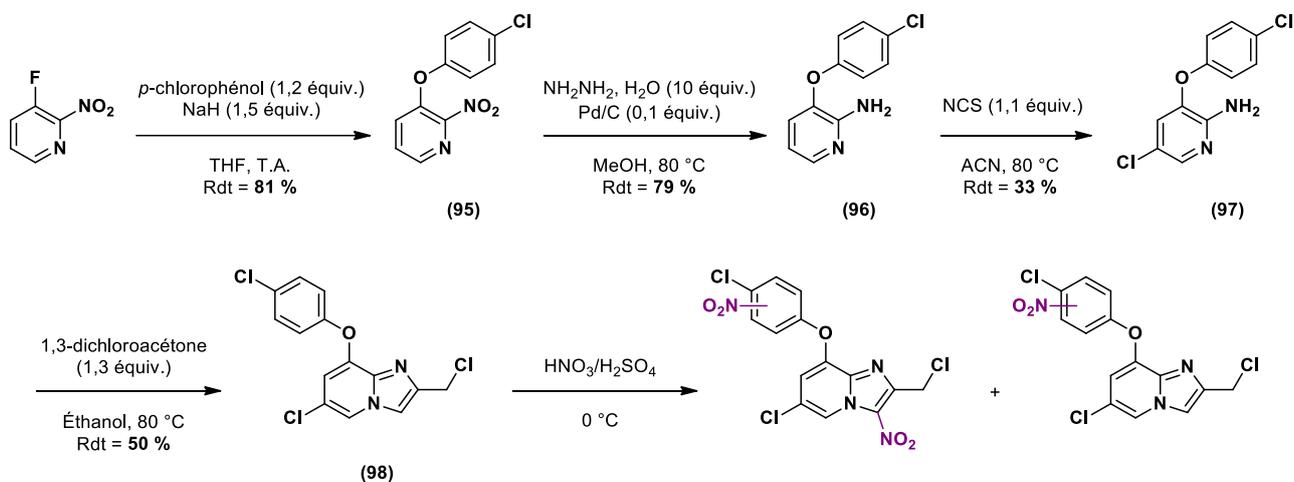


Schéma 57

Pour éviter une nitration non sélective de la position 3 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine, une cyclocondensation entre la 2-aminopyridine **(97)** et un nitroalcène pourrait être envisagée afin de former directement l'hétérocycle nitré en C3. Une voie de synthèse exploitant cette méthodologie⁵³³ est exposée dans le **Schéma 58**.

⁵³³ [a] L. An, X. Sun, M. Lv, *et al*, *Z. Naturforsch.* **2016**, *71*, 141-147. [b] Y. Takishawa, Y. Nagasawa, S. Furuhashi, *et al*, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 9591-9593. [c] X. Xu, P. Hu, W. Yu, *et al*, *Synlett* **2014**, *25*, 718-720. [d] L. Pan, N. Hang, C. Zhang, *et al*, **2017**, *22*, 213/1-213/14.

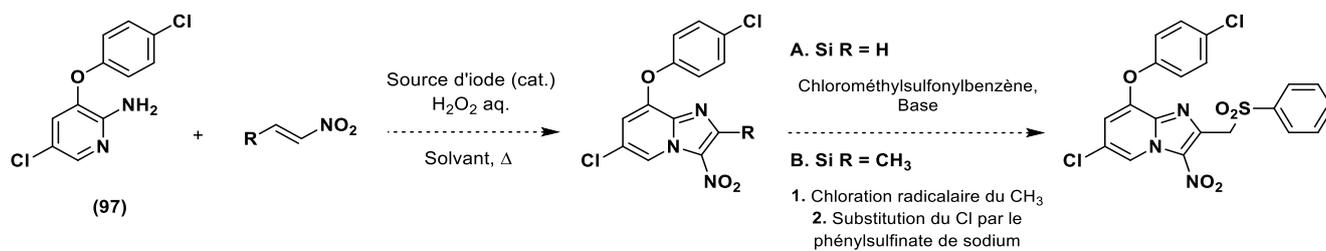


Schéma 58

Les difficultés rencontrés lors de ces tentatives d'introduction d'un motif phénoxy en position 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine sont à rapprocher de l'absence de protocole décrivant ce type de réaction dans la littérature. Des stratégies de synthèse alternatives devront donc être envisagées pour parvenir à l'obtention de 8-(phénoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridines.

2. Évaluation biologique des molécules synthétisées

2.1. Évaluation biologique des composés 8-(phénylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridine

2.1.1. Mesure de la CC₅₀ sur la lignée HepG2 et criblage primaire sur la forme promastigote de *L. donovani*

La série de 28 molécules portant un groupement thioéther en position 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine a été testée sur la lignée cellulaire HepG2 afin d'obtenir une valeur de CC₅₀ pour chaque composé : les résultats obtenus sont récapitulés dans le **Tableau 34**.

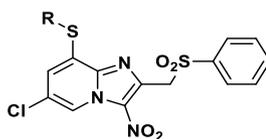
Près de deux tiers des composés testés, soit 18 molécules, ont présenté une trop faible hydrosolubilité pour pouvoir être évalués au-delà de 5 µM. C'est notamment le cas des 4 dérivés benzylthioéthers (**72**) à (**75**) : l'introduction d'un maillon méthylènesulfure en C8 n'est donc pas en faveur d'une bonne hydrosolubilité. Trois composés ont montré une solubilité modérée, ayant pu être testés à des concentrations maximales allant de 15,6 µM à 25 µM ; sept autres molécules ont présenté des valeurs satisfaisantes de CC₅₀ supérieures à 50 µM, dont 6 substituées en position *para*.

L'activité des composés ayant montré une CC₅₀ suffisamment élevée a ensuite été évaluée sur la forme promastigote de *L. donovani*. Sur les 10 molécules testées, seul le composé (**69**) s'est avéré dénué d'activité antileishmanienne, peut-être du fait de la prédominance d'une forme chargée à pH physiologique (pKa proche de 4⁵³⁴), ce qui laisse supposer le caractère défavorable d'une fonction ionisée pour le développement d'une activité antileishmanienne. Les 9 molécules actives présentent des CI₅₀ comprises entre 0,7 et 2,3 µM (soit légèrement inférieures à celle du féxinidazole) conduisant à des index de sélectivité nettement améliorés, comparativement à ceux de la molécule hit initiale d'une part, et des meilleurs composés antileishmaniens obtenus en séries Sonogashira ou Suzuki-Miyaura d'autre part : cinq molécules sont particulièrement prometteuses, avec des index de sélectivité compris entre > 41,7 et > 100. Nous remarquerons que ces cinq dérivés aryl- ou hétéroarylthioéther (en vert dans le **Tableau 34**) sont tous fonctionnalisés en position *para*, suggérant un intérêt particulier de cette position dans l'obtention de 8-(phénylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridines efficaces sur la forme promastigote de *L. donovani* et présentant une hydrosolubilité satisfaisante.

L'activité *in vitro* de 4 composés a été évaluée sur la forme trypomastigote de *Trypanosoma brucei brucei* : avec des CI₅₀ comprises entre 5 µM et 0,18 µM, trois de ces molécules montrent une activité *anti-Trypanosoma* augmentée comparativement au hit initial, et même meilleure que celle du féxinidazole pour les composés (**59**) et (**71**). L'index de sélectivité de (**71**) atteint une valeur de > 347,2 mais n'égale pas les résultats obtenus en série Sonogashira.

Ainsi la molécule (**50**), portant un groupement *p*-chlorophénylthioéther en C8 du pharmacophore imidazo[1,2-*a*]pyridine et présentant le plus haut index de sélectivité vis-à-vis de *L. donovani* promastigote (> 100) a été désignée comme composé antileishmanien tête de série et a fait l'objet d'études biologiques plus poussées.

⁵³⁴ J. A. Dean, Lange's Handbook of Chemistry, 13th ed. New York, McGraw-Hill Book Co. 1985, p. 5-53



| Composé n° | R | CC ₅₀ HepG2 (μM) | CI ₅₀ <i>L. donovani</i> pro. (μM) | IS | CI ₅₀ <i>T. brucei brucei</i> trypano. (μM) | IS |
|------------|-------------------------------|-----------------------------|---|--------|--|---------|
| 48 | Ph- | > 3,9 | - | - | - | - |
| 49 | 4-Br-Ph- | > 62,5 | 1,0 | > 62,5 | 3,8 | > 16,5 |
| 50 | 4-Cl-Ph- | > 100 | 1,0 | > 100 | 1,3 | > 76,9 |
| 51 | 3-Cl-Ph- | > 3,9 | - | - | - | - |
| 52 | 2-Cl-Ph- | > 5 | - | - | - | - |
| 53 | 4-F-Ph- | > 5 | - | - | - | - |
| 54 | 3-F-Ph- | > 3,9 | - | - | - | - |
| 55 | 2-F-Ph- | > 5 | - | - | - | - |
| 56 | 4-CF ₃ -Ph- | > 3,9 | - | - | - | - |
| 57 | 3-CF ₃ -Ph- | > 3,9 | - | - | - | - |
| 58 | 2-CF ₃ -Ph- | > 4,1 | - | - | - | - |
| 59 | 4-CH ₃ O-Ph- | > 62,5 | 1,5 | > 41,7 | 0,27 | > 231,5 |
| 60 | 3-CH ₃ O-Ph- | > 15,6 | 2,3 | > 6,8 | - | - |
| 61 | 2-CH ₃ O-Ph- | > 50 | 2,3 | > 21,7 | - | - |
| 62 | 4-CH ₃ -Ph- | > 3,9 | - | - | - | - |
| 63 | 3-CH ₃ -Ph- | > 5,6 | - | - | - | - |
| 64 | 2-CH ₃ -Ph- | > 3,9 | - | - | - | - |
| 65 | 4-(iProp)-Ph- | > 15,6 | 1,6 | > 9,8 | - | - |
| 66 | 2,3-diCl-Ph- | > 25 | 2,0 | > 12,5 | - | - |
| 67 | 2,4-diCl-Ph- | > 3,9 | - | - | - | - |
| 68 | 2,5-diCl-Ph- | > 3,9 | - | - | - | - |
| 69 | 4-(HOOC-CH ₂)-Ph- | > 62,5 | 65,6 | > 1 | - | - |
| 70 | Pyridin-4-yl | > 62,5 | 0,9 | > 69,4 | - | - |
| 71 | 4-(CH ₃ -S)-Ph- | > 62,5 | 0,7 | > 89,3 | 0,18 | > 347,2 |
| 72 | Bn- | > 3,9 | - | - | - | - |
| 73 | 4-Br-Bn- | > 3,9 | - | - | - | - |
| 74 | 4-Cl-Bn- | > 3,9 | - | - | - | - |
| 75 | 4-CH ₃ O-Bn- | > 3,9 | - | - | - | - |
| Réf. 1 | Hit initial | > 31 | 1,8 | > 17,2 | 2,9 | > 10,7 |
| Réf. 2 | Doxorubicine | 0,2 | - | - | - | - |
| Réf. 3 | Miltéfosine | 50,3 | 0,8 | 62,9 | - | - |
| Réf. 4 | Amphotéricine B | 8,8 | 0,06 | 146,7 | - | - |
| Réf. 5 | Féxinidazole | > 200 | 3,4 | > 58,8 | 0,56 | > 357,1 |
| Réf. 6 | Éflornithine | > 100 | - | - | 13,59 | 7,4 |
| Réf. 7 | Suramine | > 100 | - | - | 0,03 | > 3333 |

Tableau 34

2.1.2. Étude du potentiel antileishmanien des meilleures 8-(phénylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridines

L'activité antileishmanienne de la molécule **(50)** ainsi que des composés **(49)** et **(59)** a été évaluée sur la forme amastigote intramacrophagique de *L. donovani* après avoir vérifié que ces molécules n'étaient pas cytotoxiques sur les macrophages de la lignée THP1, ainsi que sur deux autres espèces de leishmanies : *L. infantum* (forme amastigote axénique) et *L. major* (forme promastigote et amastigote intracellulaire). La CC₅₀ de ces molécules sur la lignée macrophagique THP1 a également été déterminée. Les résultats biologiques obtenus sont résumés dans le **Tableau 35**.

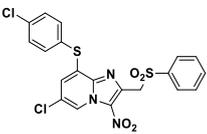
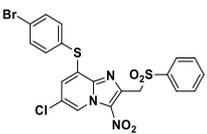
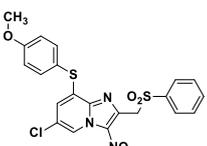
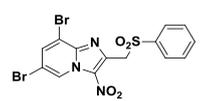
| Composé n° | Structure | Cl ₅₀ (μM) | | | | | Cytotoxicité (μM) | |
|---------------|---|-----------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------------------|------------------------|-----------------------|
| | | <i>L. dono.</i> pro. | <i>L. dono.</i> ama. intramacro. | <i>L. inf.</i> ama. axé. | <i>L. major</i> pro. | <i>L. major</i> ama. intramacro. | CC ₅₀ HepG2 | CC ₅₀ THP1 |
| (50) |  | 1,0 | 1,3 | 1,7 | 1,3 | 2,1 | > 100 | > 62,5 |
| (49) |  | 1,0 | 3,5 | 9,0 | 1,4 | > 5 | > 62,5 | > 62,5 |
| (59) |  | 1,5 | 6,3 | 1,2 | 1,4 | 2,1 | > 62,5 | > 62,5 |
| Hit |  | 1,8 | 5,5 | 4,4 | - | - | > 31 | > 25 |
| Réf. 1 | Féxinidazole | 1,2 | > 50 | 3,4 | - | - | > 200 | > 62,5 |
| Réf. 2 | Miltéfosine | 3,1 | 4,3 | 0,8 | - | - | > 40 | 21,9 |
| Réf. 3 | Amphotéricine B | 0,1 | 0,4 | 0,06 | 0,6 | 0,2 | 8,8 | 31,4 |

Tableau 35

Concernant tout d'abord les mesures de CC₅₀ sur la lignée monocyttaire humaine THP1, aucune des 3 molécules évaluées n'a montré d'effets cytotoxiques jusqu'à la concentration maximale testable de 62,5 μM.

Parmi ces 3 composés, la molécule **(50)** présente la meilleure activité sur la forme amastigote intramacrophagique de *L. donovani*, plus de quatre fois supérieure à celle du composé hit. Les molécules **(49)** et **(59)** sont elles aussi actives sur cette forme parasitaire, malgré une Cl₅₀ plus élevée (de l'ordre de celle de la miltéfosine). Sur la forme amastigote axénique de *L. infantum*, **(50)** et **(59)** conservent des Cl₅₀ de l'ordre du micromolaire, soit près de deux fois plus basse que la valeur du féxinidazole. Celle de **(49)** a, par contre, été mesurée à 9 μM. L'activité des molécules **(49)**, **(50)** et **(59)** sur la forme promastigote de *L. major* (agent

pathogène responsable de leishmanioses cutanées) est très homogène ; cette activité est conservée sur forme amastigote de *L. major* pour les composés **(50)** et **(59)** mais pas pour **(49)**.

Ces résultats complémentaires confirment le statut de tête de série antileishmanienne pour la molécule **(50)**.

2.1.3. Activité biologique sur d'autres protozoaires

Une mesure des CI_{50} sur la forme trypomastigote de *T. brucei brucei* a été entreprise sur quatre dérivés 8-(phénylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridines. Les activités antitrypanosomales de ces molécules sont de l'ordre du micromolaire pour trois d'entre elles et de 0,18 μ M pour **(71)**. Bien que permettant la conservation d'une efficacité sur *T. brucei brucei*, l'introduction d'un groupement arylthioéther en position 8 du pharmacophore est moins favorable qu'un groupement aryle ou éthynyle à l'obtention de faibles index de sélectivité sur *Trypanosoma*.

Afin d'évaluer la sélectivité du composé tête de série vis-à-vis des kinétoplastidés, l'activité biologique *in vitro* de celui-ci a été déterminée sur d'autres protozoaires parasites (**Tableau 36**) : *Trichomonas vaginalis* (protozoaire flagellé responsable de la trichomonose urogénitale) et *Plasmodium falciparum* (protozoaire du groupe des apicomplexés responsable du paludisme).

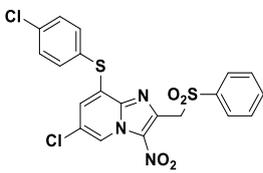
| Composé n° | Structure | CI_{50} (μ M) | | Cytotoxicité (μ M) |
|---------------|---|----------------------|---|-------------------------|
| | | <i>T. vaginalis</i> | <i>P. falciparum</i> souche K1 (chloroquino-résistante) | CC ₅₀ HepG2 |
| (50) |  | 5,0 | 19 | > 100 |
| Réf. 1 | Métronidazole | 4,2 | - | > 146 |
| Réf. 2 | Atovaquone | - | 0,001 | > 15,6 |

Tableau 36

La molécule **(50)** est porteuse d'une activité trichomonacide comparable à celle de l'anti-infectieux pris comme référence : le métronidazole. Cette activité est également retrouvée pour les composés **(49)** et **(59)**, dont les CI_{50} sur *T. vaginalis* sont respectivement de 4,6 μ M et 5,9 μ M. Cette efficacité sur *Trichomonas*, également retrouvée dans le cas du féxinidazole,³⁰⁰ s'explique par le mode d'activation similaire de ces molécules et leur bioactivation par des nitroréductases parasitaires de type 1.⁵³⁵

Comparativement à l'atovaquone, l'activité antiplasmodiale du composé **(50)** est négligeable, laissant supposer une sélectivité d'action pour les parasites exprimant des nitroréductases.

³⁰⁰ W. Raether, H. Seidenath, *Ann. Trop. Med. Parasit.* **1983**, 77, 13-26.

⁵³⁵ D. Leitsch, D. Kolarich, M. Binder, *et al*, *Mol. Microbiol.* **2009**, 72, 518-536.

2.1.4. Étude de la mutagénicité et de la génotoxicité de la molécule (50)

2.1.4.1. Test d'Ames

De façon analogue aux meilleurs représentants des séries Suzuki-Miyaura et Sonogashira, le potentiel mutagène de la molécule (50) a été évalué par un test d'Ames et comparé à celui de la molécule hit initiale. Lors de ce test, l'apparition de mutants pour les quatre souches de *Salmonella* utilisées a été mesurée avec et sans ajout de S9 mix, à deux concentrations. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau 37** :

| | | Molécule hit initiale | | (50) | |
|---------|---------------|-----------------------|-------|--------|-------|
| | | 2,5 mM | 25 mM | 2,5 mM | 25 mM |
| Souches | TA97a | + | + | - | - |
| | TA97a + S9mix | + | + | - | - |
| | TA98 | + | + | - | - |
| | TA98 + S9mix | - | - | - | - |
| | TA100 | + | + | - | - |
| | TA100 + S9mix | - | - | - | - |
| | TA102 | + | + | - | - |
| | TA102 + S9mix | - | - | - | - |

Tableau 37

La molécule hit initiale, qui avait déjà montré des propriétés mutagènes sur la souche TA97a en conditions métabolisantes, présente ici un potentiel mutagène en l'absence de S9mix sur chacune des souches de *Salmonella typhimurium* utilisées. Par contre, aucune des 4 souches de *Salmonella* mise en contact avec la molécule (50) à 2,5 mM ou 25 mM n'a conduit à l'apparition de révertants de manière significative, et ce en l'absence ou en présence de S9 mix. Ce composé n'est donc pas mutagène selon le test d'Ames, ce qui constitue une amélioration notable en comparaison du hit initial ainsi que des molécules (23) et (41) en série Suzuki-Miyaura et Sonogashira respectivement. La présence d'un groupement *p*-chlorophénylthioéther en position 8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine semble donc favorable à une diminution importante des propriétés mutagènes de ces composés.

2.1.4.2. Test des comètes

Pour s'affranchir de la présence de nitroréductases bactériennes, exprimées par les souches de *Salmonella* employées dans le test d'Ames, une étude de la génotoxicité des composés hit initial et (50) a été réalisée à travers un test des comètes.

Le test des comètes⁵³⁶ permet de quantifier par électrophorèse les cassures double-brin et simple-brin de l'ADN cellulaire ayant lieu de façon directe ou indirecte suite à l'action d'une molécule potentiellement génotoxique.⁵³⁷ Pouvant être adapté à de nombreux types cellulaires (notamment aux cellules de mammifères n'exprimant pas de NTR), le test des comètes est couramment utilisé comme évaluation de référence⁵³⁸ des propriétés génotoxiques des candidats médicaments au cours de leur développement.⁵³⁹ Un test des comètes a donc été réalisé sur les molécules hit et **(50)** à trois concentrations (1 μ M, 10 μ M et 20 μ M) afin de compléter l'étude de toxicité *in vitro* débutée avec le test d'Ames.

Les cellules employées sont issues de la lignée HepG2 et ont été incubées avec **(50)** durant un temps bref (2 h) ou prolongé (72 h). Ces cellules ont ensuite été décollées de leur boîte de pétri, englobées dans un gel d'agarose et déposées sur une lame de microscope. Par action d'un agent alcalin, les cellules ont été lysées et leur noyau dénaturé par un tampon d'électrophorèse basique. L'ADN ainsi relâché a été soumis à une électrophorèse puis a été révélé par addition d'un intercalant fluorescent (le SYBR Gold®)⁵⁴⁰ : l'ADN n'ayant pas été altéré apparaît sous forme d'un point compact ; l'ADN endommagé migre, par contre, de façon diffuse en formant un halo s'étirant en direction de l'anode en rappelant la queue d'une comète (**Figure 71**). Le degré de génotoxicité du composé testé est ici quantifié par le pourcentage d'ADN de queue,⁵⁴¹ rapport entre l'intensité de la queue de la comète et l'intensité moyenne de la comète entière.⁵⁴²

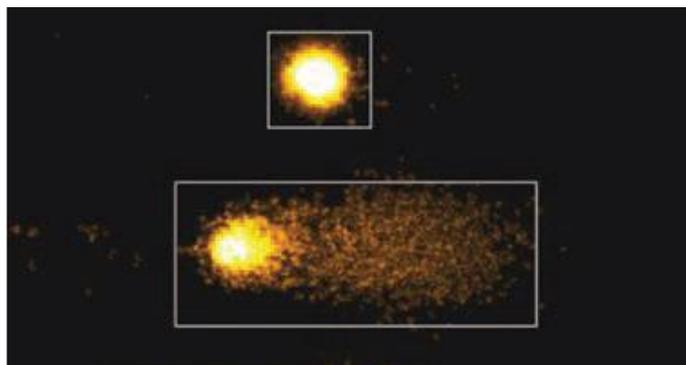


Figure 71 : Exemples d'aspects pouvant être visualisés lors d'un test des comètes. En haut, un noyau intact ; en bas, un noyau fortement endommagé avec sur sa droite une queue franche.

La **Figure 72** illustre les mesures effectuées pour le composé hit et la molécule **(50)**, pour les trois concentrations et les deux temps d'incubation étudiés.

⁵³⁶ O. Ostling, K. J. Johanson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, *123*, 291-298.

⁵³⁷ [a] N. P. Singh, M. T. McCoy, R. R. Tice, E. L. Schneider, *Exp. Cell Res.* **1988**, *175*, 184-191. [b] A. Azqueta and A. R. Collins, *Arch. Toxicol.* **2013**, *87*, 949-968. [c] G. Speit, A. Rothfuss, *Methods Mol. Biol.* **2012**, *920*, 79-90.

⁵³⁸ R. P. Araldi, T. C. deMelo, T. B. Mendes, *et al, Biomed. Pharmacother.* **2015**, *72*, 74-82.

⁵³⁹ [a] I. Witte, U. Plappert, H. de Wall, A. Hartmann, *Toxicol. Sci.*, **2007**, *97*, 21-26. [b] A. M. Lynch, P. J. Guzzie, D. Bauer, *et al, Mutat. Res.* **2011**, *723*, 91-100.

⁵⁴⁰ R. S. Tuma, M. P. Beaudet, X. Jin, *et al, Anal. Biochem.* **1999**, *268*, 278-288.

⁵⁴¹ [a] OCDE, Reports of the JaCVAM initiative international pre-validation and validation studies of the *in vivo* rodent alkaline comet assay for the detection of genotoxic carcinogens, Series on Testing and Assessment, N°195 et 196, OCDE Publishing, Paris, **2014**. [b] T. S. Kumaravel, A. N. Jha, *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* **2006**, *605*, 7-16. [c] B. Burlinson, R. R. Tice, G. Speit, *et al, Mutat. Res.* **2007**, *627*, 31-35. [d] T. S. Kumaravel, B. Vilhar, S. P. Faux, *et al, Cell. Biol. Toxicol.* **2009**, *25*, 53-64.

⁵⁴² P. L. Olive, J. P. Banath, R. E. Durand, *Radiat. Res.* **1990**, *122*, 86-94.

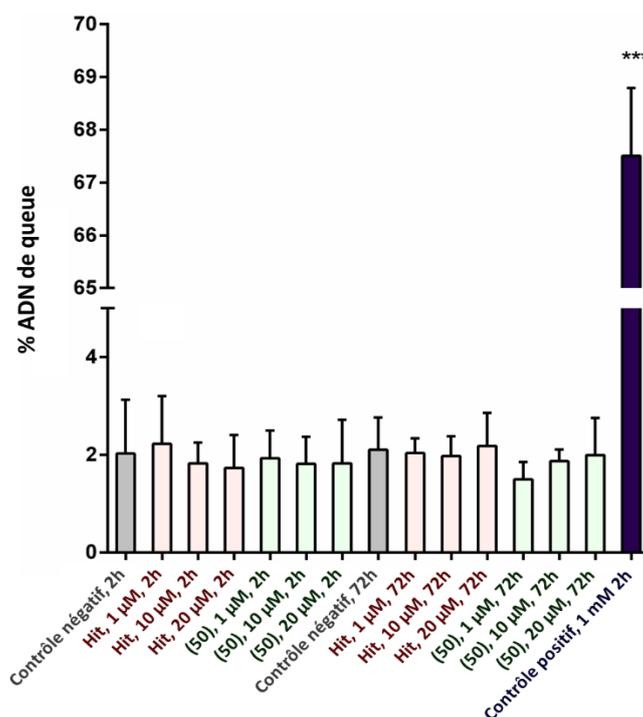


Figure 72

Comparativement aux mesures des témoins négatifs à 2 h et à 72 h, il n'a pas été observé d'augmentation du pourcentage d'ADN de queue pour les composés hit et (50), ceci aux trois concentrations étudiées : ces deux molécules ne sont donc pas génotoxiques selon ce test. Ces résultats révèlent pour la molécule hit un profil identique à celui du féxinidazole^{302a} ou du métronidazole,¹⁸³ c'est-à-dire un caractère mutagène montré par le test d'Ames et une absence de propriétés génotoxiques objectivée sur cellules de mammifères, ce qui témoigne du manque de prédictivité du test d'Ames pour l'homme.⁴³⁴ Ainsi, nous pouvons considérer un test d'Ames négatif comme suffisant à l'évaluation du potentiel mutagène d'un nitrohétérocycle, alors que la réalisation d'un test des comètes peut être envisagée en seconde intention, en cas de test d'Ames positif.

2.1.5. Données préliminaires de pharmacocinétique *in vitro*

2.1.5.1. Pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques pour la molécule (50)

De la même façon que pour le composé (41), le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques de la molécule (50) a été mesuré par LCMS, après incubation en présence de plasma humain et comparé à plusieurs médicaments de référence (Tableau 38).

| Molécule | % lié | Fraction libre (f_u) | Log(f_u) |
|---------------|---------|--------------------------|--------------|
| (50) | 99,95 % | 0,0005 | -3,28 |
| Carbamazépine | 72,5 % | 0,2752 | -0,56 |
| Oxazépam | 95,7 % | 0,0431 | -1,37 |
| Warfarine | 99,35 % | 0,0065 | -2,19 |
| Diclofénac | 99,81 % | 0,0019 | -2,72 |

Tableau 38

³⁰² [a] E. Torreele, B. Bourdin Trunz, D. Tweats, *et al*, *PLoS Neglect. Trop. Dis.* **2010**, 4, e923.

¹⁸³ A. Buschini, L. Ferrarini, S. Franzoni, *et al*, *J. Parasitol. Res.* **2009**, ID 463575.

⁴³⁴ V. Purohit, A. K. Basu, *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, 13, 673-692.

Le composé **(50)** est donc fortement lié aux protéines plasmatiques. Une fixation si importante pourrait présenter un frein à la bonne distribution de cette molécule dans l'organisme. Ce paramètre risque donc de constituer une limitation à l'efficacité *in vivo* d'un tel composé, bien que d'autres molécules comme la suramine, très largement liée aux protéines plasmatiques,⁵⁴³ soient malgré tout utilisés comme anti-infectieux. Le logD à pH 7,4 de **(50)**, mesuré par CLHP⁵⁴⁴ au Centre d'Étude et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN) à Caen est de 4,26 et concorde avec cette forte fixation aux protéines plasmatiques.

2.1.5.3. Stabilité microsomale *in vitro* de la molécule **(50)**

La stabilité métabolique du composé **(50)** a été mesurée *in vitro* par CLHP, une nouvelle fois au sein de l'unité U1177 (Inserm - Université de Lille - Institut Pasteur de Lille), après incubation en présence de microsomes hépatiques de souris femelle. Les résultats de ce test, illustrés par la **Figure 73**, traduisent une métabolisation rapide de cette molécule : sa demi-vie métabolique est d'environ 3 minutes selon l'étude effectuée. Avec une clairance intrinsèque de 732 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$, le composé **(50)** présente une instabilité importante.

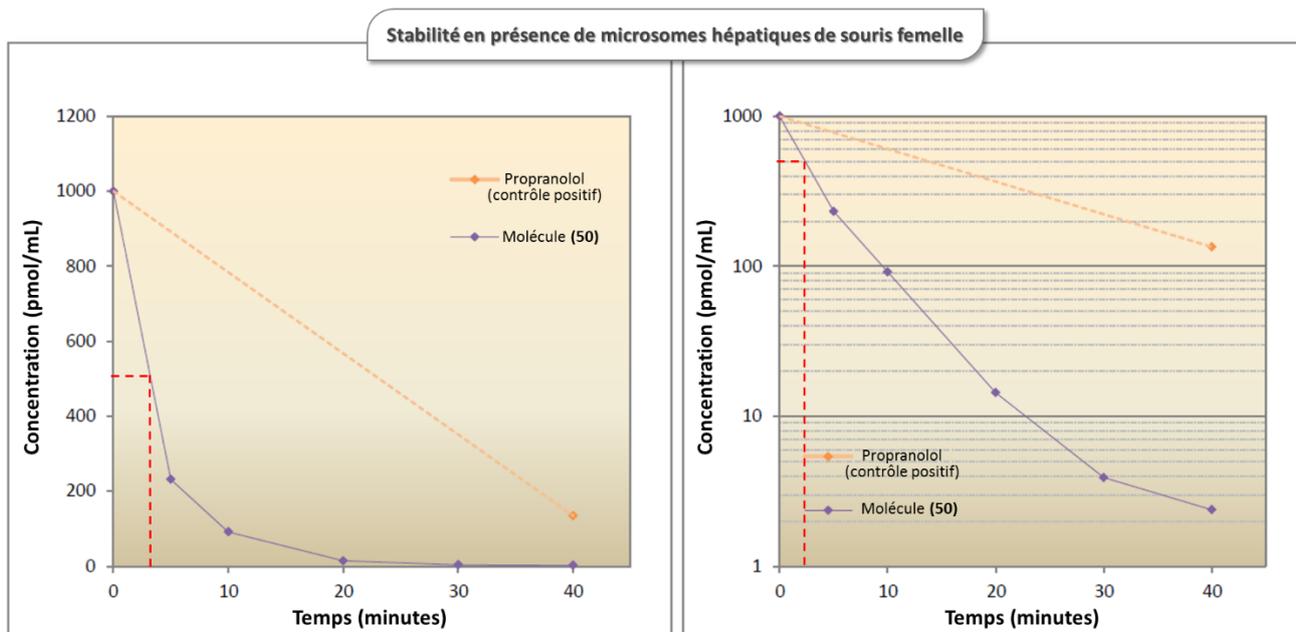


Figure 73 : Évolution de la concentration en molécule **(50)** au cours du temps après incubation en présence de microsomes hépatiques.

Par comparaison à celle de la molécule **(41)** (portant un motif but-3-yn-1-ol en C8 et dont la $t_{1/2}$ en présence de microsomes hépatiques de souris avoisinait 16 min), la courte demi-vie métabolique du composé **(50)** est probablement liée au groupement porté par le cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine en position 8, avec une implication plausible de l'atome de soufre. En effet, plusieurs autres molécules anti-infectieuses contenant une fonction

⁵⁴³ J. M. Collins, R. W. Klecker, R. Yarchoan, *et al*, *J. Clin. Pharmacol.* **1986**, *26*, 22-26.

⁵⁴⁴ [a] K. Valkó, C. Bevan, D. Reynolds, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 2022-2029. [b] J. M. Cabot, X. Subirats, E. Fuguet, M. Rosés, *ADMET & DMPK* **2014**, *2*, 98-106.

thioéther sont connues pour être métabolisées par oxydation d'un motif sulfure, de façon analogue au féxinidazole : le triclabendazole, antiparasitaire anthelminthique à spectre étroit (réservé au traitement de la fasciolose à *Fasciola hepatica* ou *Fasciola gigantica*),⁵⁴⁵ porte un groupement méthylthioéther en position 2 du cycle benzimidazole qui subira *in vivo* une oxydation rapide en métabolites actifs méthylsulfoxyde puis méthylsulfone.⁵⁴⁶ Il en est de même pour l'albendazole, benzimidazole substitué en C6 par une chaîne propylthioéther dont l'atome de soufre subit lui aussi une oxydation métabolique pour former les dérivés sulfoxyde et sulfone actifs (**Figure 74**).⁵⁴⁷

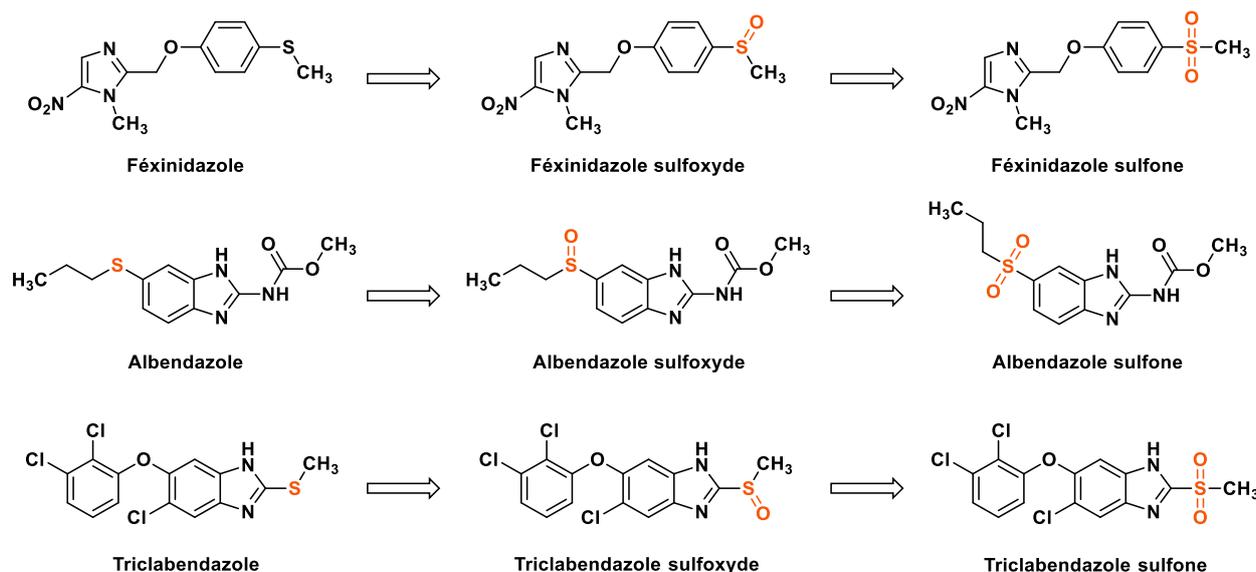


Figure 74 : Oxydation du féxinidazole, de l'albendazole et du triclabendazole formant des métabolites sulfoxyde et sulfone actifs.

L'oxydation des trois molécules citées comme exemples conduit à la formation de métabolites actifs, efficaces contre le ou les parasite(s) initialement ciblé(s) par le composé parent. Par analogie, il pourrait en être de même pour nos 8-(phénylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridines : dans le cas où la faible stabilité métabolique du composé (**50**) soit liée à la formation d'analogues sulfoxyde et sulfone actifs, sa courte demi-vie métabolique ne serait pas problématique (tout comme dans le cas du féxinidazole). Ainsi dans le but d'étudier l'activité anti-kinétoplastidés des hypothétiques métabolites de S-oxydation de la molécule (**50**), ces derniers ont été synthétisés.

⁵⁴⁵ K. B. Lipkowitz, R. O. McCracken, *J. Parasitol.* **1991**, *77*, 998-1005.

⁵⁴⁶ [a] L. Mottier, G. Virkel, H. Solana, *et al, Xenobiotica*, **2004**, *34*, 1043-1057. [b] L. Halferty, G. P. Brennan, A. Trudgett, *et al, Vet. Parasitol.* **2009**, *159*, 126-138.

⁵⁴⁷ A. D. Dayan, *Acta Trop.* **2003**, *86*, 141-159.

Afin de transformer en sulfoxyde la liaison thioéther du composé **(50)**, plusieurs conditions réactionnelles ont été essayées (**Schéma 58**) : le recours au peroxyde d'hydrogène ou à l'hypochlorite de sodium en tant qu'agents oxydants n'a pas été concluant (pas d'avancement de la réaction observable). Par contre, la réaction avec un équivalent d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA)⁵⁴⁸ dans le dichlorométhane à basse température durant 3 h a pu conduire à l'obtention du dérivé sulfoxyde avec un rendement de 42 % (conditions **iii**).

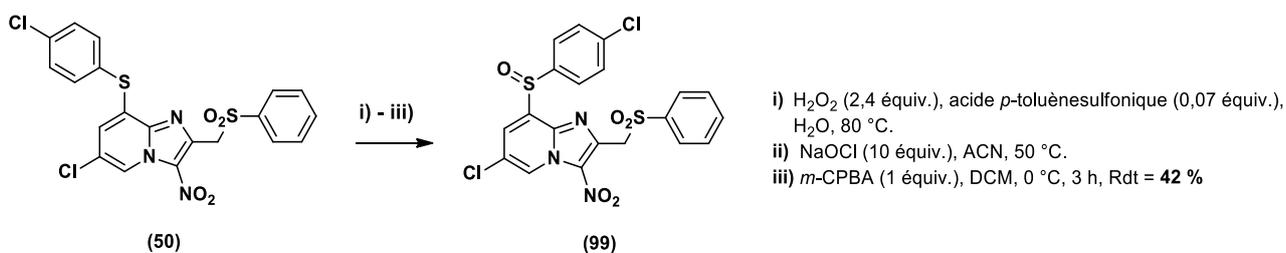


Schéma 58

De façon similaire, le dérivé sulfone a été synthétisé par réaction de 2 équivalents de *m*-CPBA⁵⁴⁹ avec la molécule **(50)** dans le dichlorométhane à température ambiante durant 24 h (**Schéma 59**).

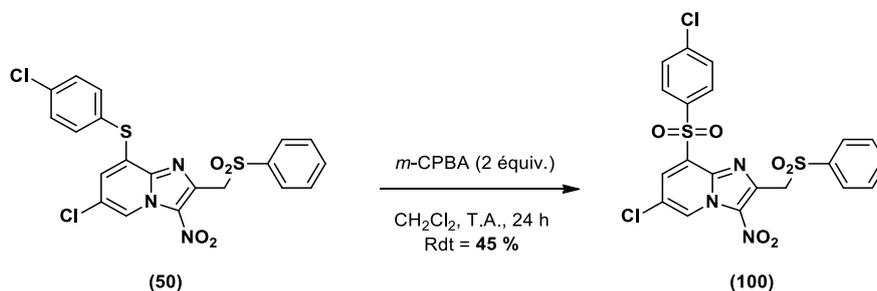


Schéma 59

L'activité des deux composés **(99)** et **(100)** a ensuite été évaluée *in vitro* sur *Leishmania* et *Trypanosoma*, ainsi que leur CC₅₀ sur les lignées HepG2 et THP1. Les résultats biologiques obtenus sont résumés dans le **Tableau 39**.

⁵⁴⁸ A. Carta, M. Loriga, G. Paglietti, *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 195-203.

⁵⁴⁹ [a] R. Silvestri, G. De Martino, G. La Regina, *et al*, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2482-2493. [b] X. Zheng, P. Bauer, T. Baumeister, *et al*, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4921-4937.

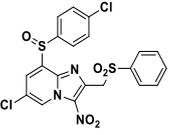
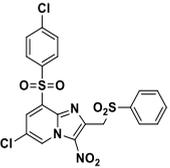
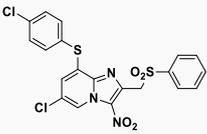
| Composé n° | Structure | Cl ₅₀ (μM) | | | | Cytotoxicité (μM) | |
|------------|---|-----------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------|
| | | <i>L. dono.</i> pro. | <i>L. dono.</i> ama. intramacro. | <i>L. inf.</i> ama. axé. | <i>T. brucei brucei</i> trypo. | CC ₅₀ HepG2 | CC ₅₀ THP1 |
| (99) |  | 1,3 | > 12,5 | 1,6 | 0,6 | > 12,5 | > 12,5 |
| (100) |  | 1,3 | > 12,5 | 3,7 | 1,0 | > 12,5 | > 12,5 |
| (50) |  | 1,0 | 1,3 | 1,7 | 1,3 | > 100 | > 62,5 |
| Réf. 1 | Féxinidazole | 1,2 | > 50 | 3,4 | 0,56 | > 200 | > 62,5 |
| Réf. 2 | Miltéfosine | 3,1 | 4,3 | 0,8 | - | > 40 | 21,9 |
| Réf. 3 | Amphotéricine B | 0,07 | 0,4 | 0,06 | - | 8,8 | 3,6 |
| Réf. 4 | Éflornithine | - | - | - | 13,59 | > 100 | - |
| Réf. 5 | Suramine | - | - | - | 0,03 | > 100 | - |

Tableau 39

L'activité antileishmanienne de ces molécules est conservée sur la forme promastigote de *L. donovani* ainsi que sur la forme amastigote axénique de *L. infantum*, aussi bien pour le sulfoxyde que pour la sulfone ; il en est de même pour l'activité antitrypanosomale. Ces deux hypothétiques métabolites du composé (50) ne sont, par contre, pas efficaces sur forme amastigote intramacrophagique de *L. donovani* : à l'identique des produits de couplage de Sonogashira, nous pouvons donc penser que l'inefficacité des produits *S*-oxydés sur la forme intracellulaire du parasite est liée à un défaut de pénétration à l'intérieur du macrophage. Ce résultat s'oppose donc à celui du féxinidazole, inactif sur les formes amastigotes intramacrophagiques de *Leishmania* mais biotransformé en dérivés sulfoxyde et sulfone efficaces sur ce même stade parasitaire. Comparativement à la molécule (50), les composés (99) et (100) présentent également une hydrosolubilité moindre, leur CC₅₀ sur la lignée HepG2 n'ayant pu être évaluée au-delà de 12,5 μM.

Les propriétés pharmacocinétiques *in vitro* du supposé métabolite sulfone ont à leur tour été étudiées : la molécule (100) est légèrement moins liée aux protéines plasmatiques que (50), à hauteur de 99,0 %. La demi-vie métabolique de (100) a également été mesurée et s'avère être du même ordre de grandeur que celle de (50), indiquant que si le motif thioéther des molécules étudiées est bien oxydé en sulfoxyde puis en sulfone, cette dernière n'est pas un métabolite terminal et subit encore une ou plusieurs transformations.

2.1.5.4. Identification des métabolites de la molécule (50)

Afin de confirmer l'hypothèse de la transformation du composé (50) en dérivés sulfoxyde et sulfone, une étude de son profil métabolique a été entreprise au sein de l'unité U1177 (Inserm - Université de Lille - Institut Pasteur de Lille). Après incubation durant 15 min en présence de microsomes hépatiques de souris femelle, une première analyse par LC-MS avec détection UV confirme la disparition significative de la molécule (50) au cours du temps d'incubation. En parallèle, l'apparition d'un nouveau pic UV majoritaire ainsi que de 5 autres signaux d'intensité moindre a été observée (Figure 75).

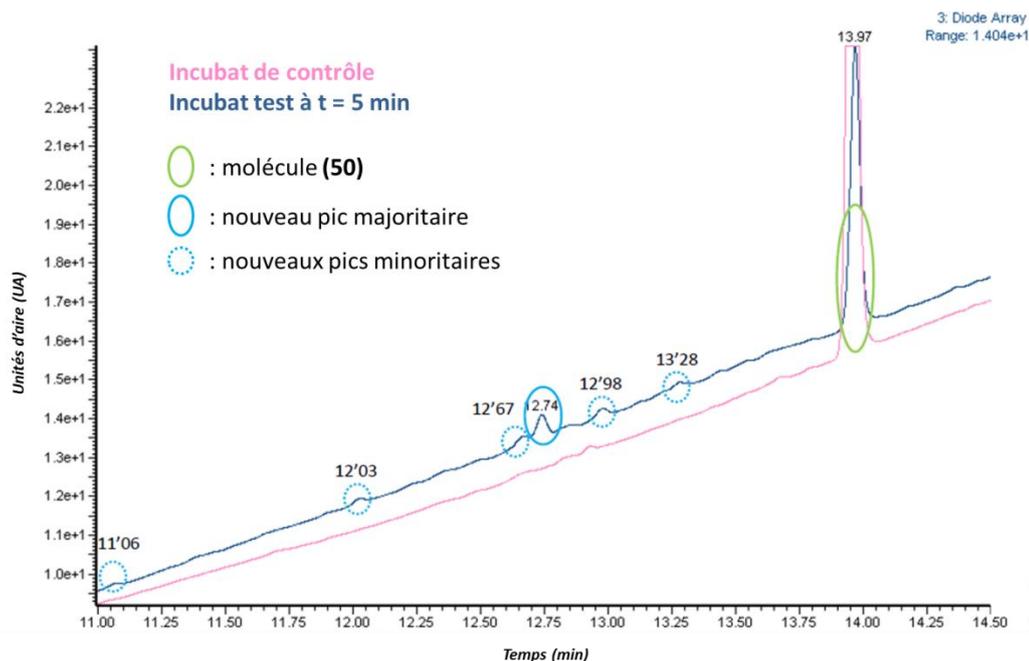


Figure 75 : Profils UV de l'incubation contrôlée et de l'incubation test à t = 5 min.

Le spectre de masse du métabolite principal montre un profil isotopique caractéristique de la présence d'atomes de chlore, avec des pics de rapport m/z égal à 510/512 (ESI+) pouvant correspondre à la molécule (50) (masse nominale = 493) comportant un atome d'oxygène supplémentaire (masse nominale = 493 + 18 = 511) (Figure 76). Une analyse HRMS du pic à m/z = 510 (ESI+) confirme cette hypothèse et propose pour l'ion $[M+H]^+$ du métabolite majoritaire la formule brute $C_{20}H_{14}N_3O_5S_2Cl_2$ (la formule brute de (50) étant $C_{20}H_{13}N_3O_4S_2Cl_2$) : ce dernier pourrait donc correspondre au sulfoxyde (99) ou à un analogue hydroxylé de (50), très probablement en position *para* du phényle porté par le groupement méthylsulfone.

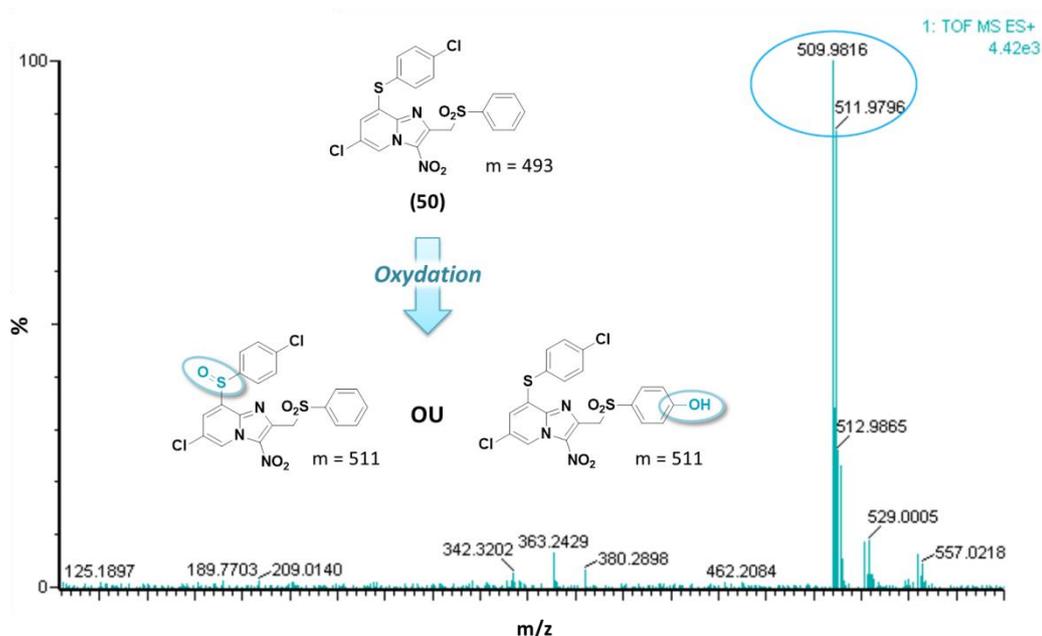


Figure 76 : Spectre de masse correspondant au pic de métabolite majoritaire.

L'étude des métabolites secondaires observés en proportion minoritaire n'a pas permis d'aboutir à une conclusion formelle quant à leur nature. Parmi les 5 signaux observés pour ces produits (Figure 75), ceux à 12,03 min ($m/z = 542$, ESI+) et 12,98 min ($m/z = 526$, ESI+) pourraient correspondre respectivement à un produit de double oxydation et de triple oxydation de (50). La Figure 77 récapitule les différents métabolites envisageables au regard des résultats de cette étude.

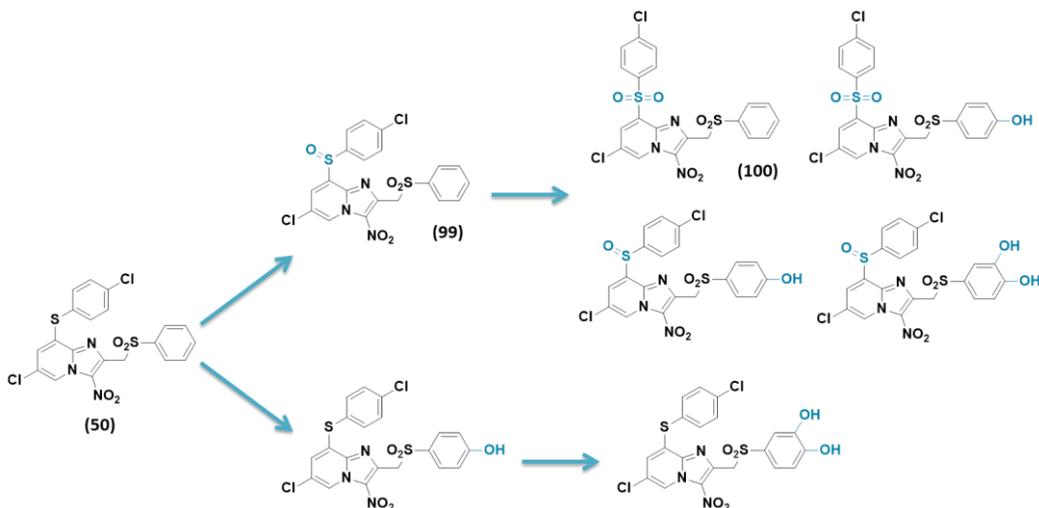


Figure 77 : Structure des produits d'oxydation possibles pour la molécule (50).

2.1.6. Étude de l'activation par les NTR parasites des molécules têtes de série

Le composé (50) ainsi que son analogue sulfone (100) ont été testés sur des souches de *L. donovani* surexprimant NTR1 ou NTR2. Les résultats obtenus, rassemblés dans le Tableau 40, montrent tout comme pour les produits de couplage pallado-catalysés évalués, une diminution des CI_{50} de ces 2 molécules sur la

lignée de *Leishmania* surexprimant la NTR de type 1. Le degré d'oxydation de l'atome de soufre en C8 du noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine n'influence donc pas la voie de bioactivation de ces composés.

| Entrée | Structure | <i>L. donovani</i> promastigote : Cl_{50} [μ M] | | |
|--------|-----------|--|---------------------------|---------------------------|
| | | Souche sauvage | Souche NTR1 ^{OE} | Souche NTR2 ^{OE} |
| (50) | | 0,26 | 0,033 | 0,3 |
| (100) | | 0,6 | 0,08 | 0,7 |
| Hit | | 1,9 | 0,07 | 3,0 |

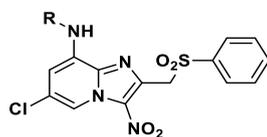
Tableau 40

2.1.7. Conclusion sur les résultats biologiques obtenus en série 8-(phénylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridine

En considérant l'ensemble de l'étude menée sur les molécules synthétisées, l'introduction d'un substituant « coudé » de type arylthioéther en position 8 du pharmacophore anti-trypanosomatidés imidazo[1,2-*a*]pyridine a permis une amélioration de l'activité antileishmanienne (notamment sur la forme amastigote de *L. donovani*) en comparaison avec la molécule hit initiale mais aussi avec les meilleurs dérivés issus des couplages de Suzuki-Miyaura et Sonogashira. Ce progrès se fait néanmoins au détriment de l'hydrosolubilité qui avait été obtenue avec les produits de couplage de Sonogashira hydroxylés : en effet, la molécule tête de série (50) présente une activité antileishmanienne *in vitro* prometteuse sur 3 espèces de *Leishmania*, néanmoins son logD égal à 4,26 est à corrélérer avec une forte fixation aux protéines plasmatiques et une courte demi-vie métabolique. Ce composé a montré une Cl_{50} sur la forme trypomastigote de *T. brucei brucei* de l'ordre du micromolaire ainsi qu'une certaine sélectivité pour les kinétoplastidés. De façon analogue aux précédents dérivés synthétisés, la molécule (50) est bioactivée par les NTR1 de *L. donovani* et *T. brucei*. Au contraire du hit initial et des têtes de série issues des couplages de Suzuki-Miyaura et Sonogashira, le composé (50) n'a pas montré de propriétés mutagènes au test d'Ames.

2.2. Évaluation biologique des molécules en série 8-(anilino)imidazo[1,2-*a*]pyridine

Les six produits de couplage de Buchwald-Hartwig synthétisés ont été testés *in vitro* sur lignée HepG2 afin d'établir leur CC₅₀ sur ce type cellulaire. Néanmoins, leur détermination à des concentrations supérieures à 3,9 μM n'a pas été possible du fait d'un manque important d'hydrosolubilité dans le milieu biologique utilisé.



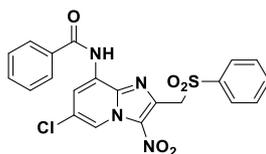
| Composé n° | R | CC ₅₀ HepG2 (μM) |
|------------|------------------------|-----------------------------|
| 82 | Ph- | > 3,9 |
| 83 | 4-Cl-Ph- | > 3,9 |
| 84 | 4-MeO-Ph- | > 3,9 |
| 85 | 3-CH ₃ -Ph- | > 3,9 |
| 86 | Cyclopentyl- | > 3,9 |
| 87 | Cyclohexyl- | > 3,9 |

Tableau 41

Du fait de la délocalisation du doublet non-liant de l'azote de l'aniline possible à la fois sur le phényle et l'imidazopyridine, la valeur du pKa de ce groupement est probablement proche de 0,8 et ne permet donc pas à pH physiologique l'existence de la molécule sous forme protonée⁵⁵⁰ : les anilines, et à plus forte raison les deux amines aliphatiques utilisées ici n'apportent aucun gain d'hydrophilie au produit de couplage. Toutefois, les conditions réactionnelles de couplage de Buchwald-Hartwig optimisées pour le substrat 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine pourront être employées pour former une liaison C–N avec des aminohétérocycles, des anilines portant des fonctions polaires type alcool, ou des amines non aromatiques type *N*-méthylpipéridine.

Le dérivé benzamide (**88**) a également été évalué *in vitro* : la cytotoxicité de cette molécule n'a pu être testée au-delà de 15,63 μM, traduisant une hydrosolubilité modeste mais néanmoins meilleure que celle des composés 8-(anilino)imidazo[1,2-*a*]pyridine. La CI₅₀ de (**88**) sur forme promastigote de *L. donovani* a été mesurée à 7,8 μM (Tableau 42) : ce résultat, relativement plus élevé que ceux obtenus dans les séries précédentes, n'a pas donné lieu à la synthèse d'autres dérivés portant un motif benzamide en C8.

⁵⁵⁰ J. Sangster, *J. Phys. Chem.* **1989**, *18*, 1111-1230.



| Composé n° | Cl ₅₀ (μM) | | CC ₅₀ HepG2 (μM) | IS |
|---------------|-------------------------|--|-----------------------------|-----|
| | <i>L. donovani</i> pro. | | | |
| 88 | 7,9 | | > 15,63 | > 2 |

Tableau 42

3. Conclusion générale sur la pharmacomodulation en position 8 par introduction d'un lien hétéroatomique

L'introduction en position 8 du pharmacophore imidazo[1,2-*a*]pyridine d'un substituant de type « aryl-hétéroatome » a été réalisée par la formation d'une liaison carbone-azote ou carbone-soufre : respectivement 7 produits de couplage de Buchwald et 28 dérivés thioéthers ont été synthétisés et évalués *in vitro*. Les composés 8-(phénylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridines ont montré une hydrosolubilité insuffisante pour pouvoir être évalués. Toutes les molécules 8-(phénylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridine testées sur la forme promastigote de *L. donovani* sont porteuses d'Cl₅₀ de l'ordre du micromolaire, une évaluation secondaire sur la forme amastigote intramacrophagique du même parasite ayant permis d'identifier la molécule (**50**) comme tête de série antileishmanienne. Ce composé a montré des activités comparables à celles du féxinidazole et meilleures que celles de la miltéfosine sur 3 espèces de *Leishmania*, à la fois sur leur forme promastigote qu'amastigote. Également évalués sur la forme trypomastigote de *T. brucei brucei*, les dérivés thioéther testés ont présenté un potentiel anti-*Trypanosoma* comparable à celui du féxinidazole pour les meilleurs composés.

La molécule (**50**), bioactivée par NTR1 chez *L. donovani*, a fourni des résultats négatifs à la fois pour le test d'Ames et le test des comètes, ce qui en fait un composé au profil toxicologique *in vitro* amélioré comparativement à la fois à la molécule hit et au féxinidazole (non génotoxiques mais mutagènes selon le test d'Ames).

L'étude des paramètres physicochimiques du composé (**50**) a confirmé le caractère lipophile important de cette molécule, avec un logD mesuré à 4,26. L'évaluation de certaines données de pharmacocinétique *in vitro* de la molécule (**50**) a mis en lumière une fixation importante de ce composé aux protéines plasmatiques ainsi que sa faible stabilité métabolique en présence de microsomes hépatiques. La synthèse des hypothétiques métabolites de S-oxydation de (**50**) a permis de démontrer leur activité antileishmanienne *in vitro* sur la forme promastigote de *L. donovani*, mais pas sur sa forme amastigote intracellulaire. Par ailleurs, la courte demi-vie métabolique du supposé métabolite sulfone implique d'autres voies de biotransformation. La probable

hydroxylation du cycle aromatique inclus dans le motif phénylsulfonylméthyle en position 2 a été évoquée suite à l'étude du profil métabolique de **(50)**.

Les inconvénients liés au profil physicochimique et aux paramètres de pharmacocinétique *in vitro* établis pour le composé **(50)** incitent à poursuivre le travail de pharmacomodulation anti-kinétoplastidés entrepris dans le but de synthétiser des dérivés présentant une balance hydrophilie/lipophilie plus équilibrée (en vue de conserver l'activité biologique tout en optimisant les étapes d'ADME) et s'affranchissant des sites de faiblesse métabolique (afin d'augmenter la stabilité microsomale de ces composés).

Ces conclusions mettent également en perspective la nécessité d'étudier l'absorption digestive de la molécule **(50)**, afin de pouvoir envisager une première administration *in vivo* en cas de résultats positifs. Afin de compléter l'étude du potentiel anti-*Trypanosoma* du composé **(50)**, sa capacité de franchissement de la barrière hémato-encéphalique devra également être mesurée, d'autant plus du fait de son poids moléculaire élevé (494,36 g/mol) qui pourrait être un frein au passage de la BHE.

La **Figure 78** résume les données biologiques, physicochimiques et pharmacocinétiques *in vitro* obtenues pour la molécule tête de série **(50)** et les compare à celles obtenues pour les meilleurs composés en série Suzuki-Miyaura et Sonogashira.

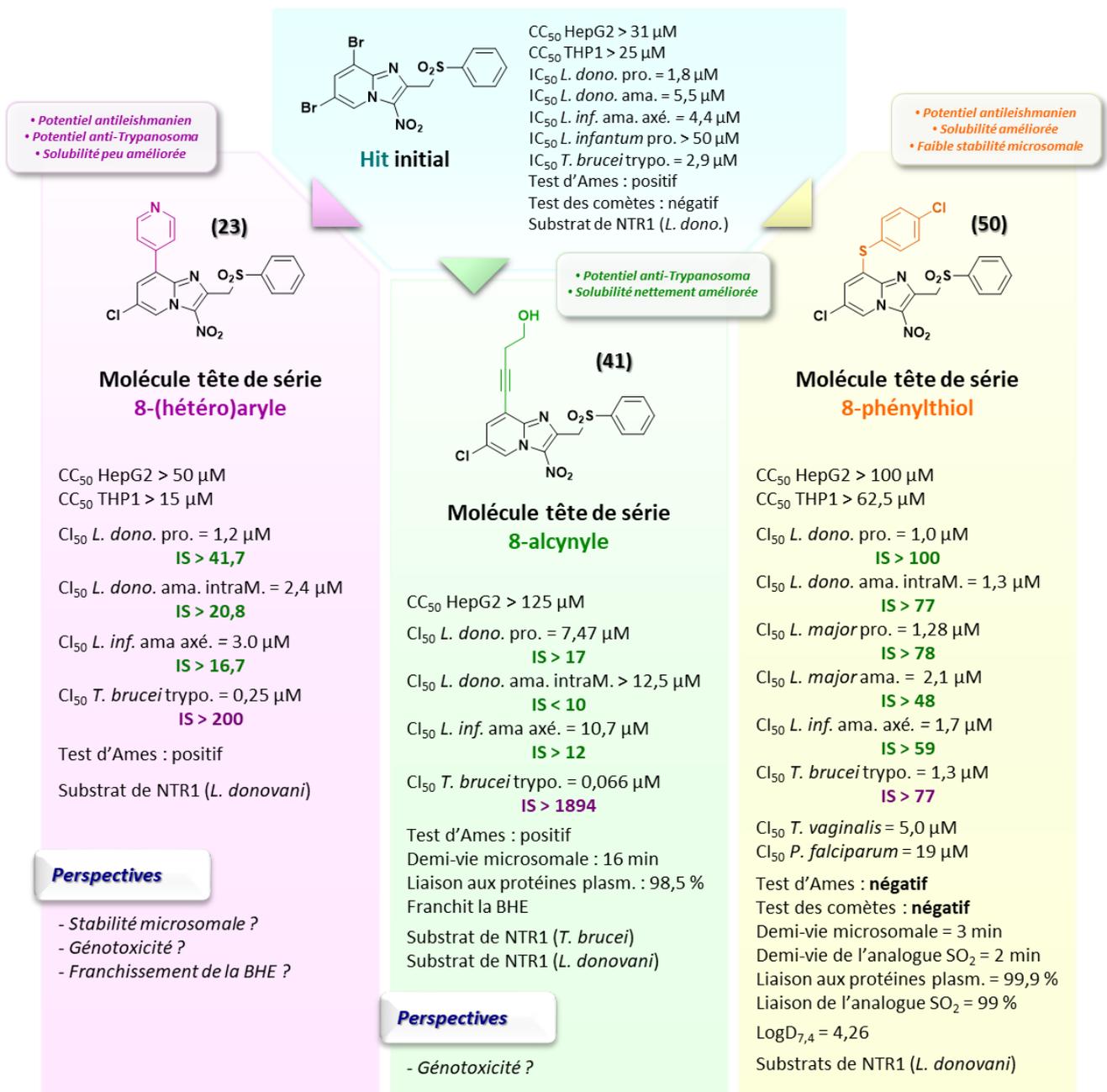


Figure 78

Chapitre 6 - Étude du pharmacophore anti-kinétoplastidés : Éléments de relations structure-activité portant sur les positions 2, 3, 6 et 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine

Introduction

Les activités *in vitro* antileishmaniennes et anti-*Trypanosoma* prometteuses de nos meilleurs composés dans les séries précédemment étudiées ont confirmé l'intérêt de l'introduction d'un substituant en position 8 du pharmacophore imidazo[1,2-*a*]pyridine. Le dérivé arylthioéther (**50**) s'est par ailleurs avéré non mutagène selon le test d'Ames, au contraire des produits de couplage pallado-catalysés (**23**) et (**41**), suggérant une influence de la nature du substituant en C8 sur le plan biologique. En outre certaines des molécules précédemment présentées ont montré un manque d'hydrosolubilité et de stabilité métabolique, qui invite à des modifications structurales au niveau des autres positions du pharmacophore pour tenter d'être résolues. Après l'obtention des données biologiques relatives aux 70 nouvelles imidazopyridines substituées en position 8 synthétisées, une rétro-analyse du pharmacophore anti-kinétoplastidés ainsi qu'un approfondissement des relations structure-activité établies en 2013³³⁰ concernant les positions 2, 3, 6 et 8 a semblé nécessaire. Ce travail est mené dans le but de concevoir, dans l'avenir, des molécules plus hydrosolubles, non mutagènes, et avec une meilleure stabilité microsomale. Par ailleurs, le mécanisme d'action de ces nitrohétérocycles, basé sur leur bioactivation par des nitroréductases parasitaires, nous a poussés à entreprendre une étude du potentiel de réduction de certains dérivés imidazo[1,2-*a*]pyridine par voltampérométrie cyclique, dans le but de rechercher une éventuelle corrélation entre potentiel et activité et de définir la zone de potentiel incluant les molécules actives.

1. Modulations entreprises sur le pharmacophore anti-kinétoplastidés

Une première étude réalisée en 2013 avait établi certaines données de relations structure-activité préliminaires suite au criblage de 41 composés (cf. **Figure 47**, page 71), à savoir :

- La présence d'un groupement nitro en position 3, nécessaire mais pas suffisant à l'activité antiparasitaire,
- Un atome d'halogène en position 6, nécessaire à l'action antiparasitaire,
- Un groupement phénylesulfonyle en position 2 nécessaire à l'activité, une substitution en *para* de ce phényle la défavorisant.

Une exploration du pharmacophore découlant de ces RSA a donc été entreprise, en étudiant plus en détail chacune de ces observations.

³³⁰ C. Castera-Ducros, L. Paloque, P. Verhaeghe *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7155-7164.

1.1. Confirmation de la nécessité du groupement nitro en position 3 pour l'activité antiparasitaire

L'importance du groupement nitro dans l'action anti-kinétoplastidés des dérivés imidazo[1,2-a]pyridines présentés a déjà été démontrée avec leur évaluation biologique sur des souches de *L. donovani* et *T. brucei brucei* surexprimant la nitroréductase de type 1 : une diminution des Cl_{50} d'un facteur 10 à 50 sur la souche mutée de *Leishmania* et d'un facteur 2 à 5 sur la souche mutée de *Trypanosoma* confirme l'implication de la NTR1 correspondante et donc du groupement nitro des molécules testées dans leur activité antiparasitaire. Afin de compléter l'étude du rôle du groupement nitro dans le potentiel anti-kinétoplastidés de ces composés, des analogues de la molécule **(4)** et de la molécule tête de série 8-arylthioéther **(50)**, portant un groupement amino en position 3, ont été synthétisés (**Schéma 60**). Les composés nitrés correspondants sont mis en présence de poudre de fer, dans de l'acide acétique chauffé au reflux durant 40 min pour former les molécules **(101)** et **(102)**.

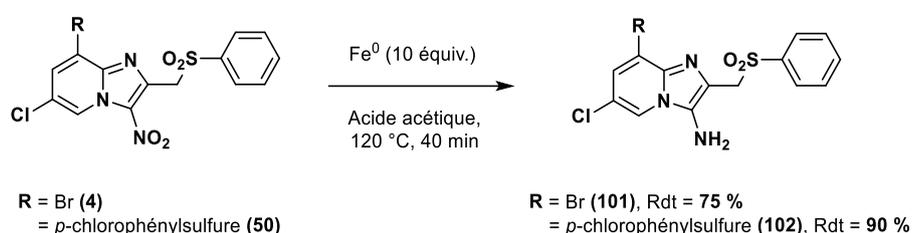
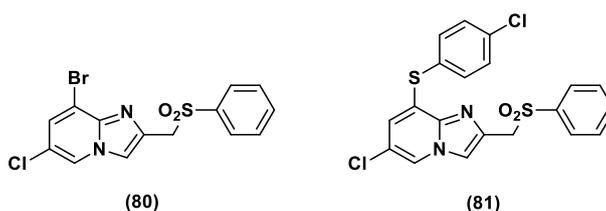


Schéma 60

De plus, les analogues non-substitués en position 3 des composés nitrés **(4)** et **(50)**, à savoir **(80)** et **(81)** (**Figure 79**), avaient déjà été synthétisés au cours de l'étude du mécanisme de la réaction de substitution par un thiophénolate en position 8 (cf. pages 148-149) : l'activité *in vitro* de ces deux dérivés sera donc elle aussi comparée à celle des 3-nitroimidazo[1,2-a]pyridines correspondantes.

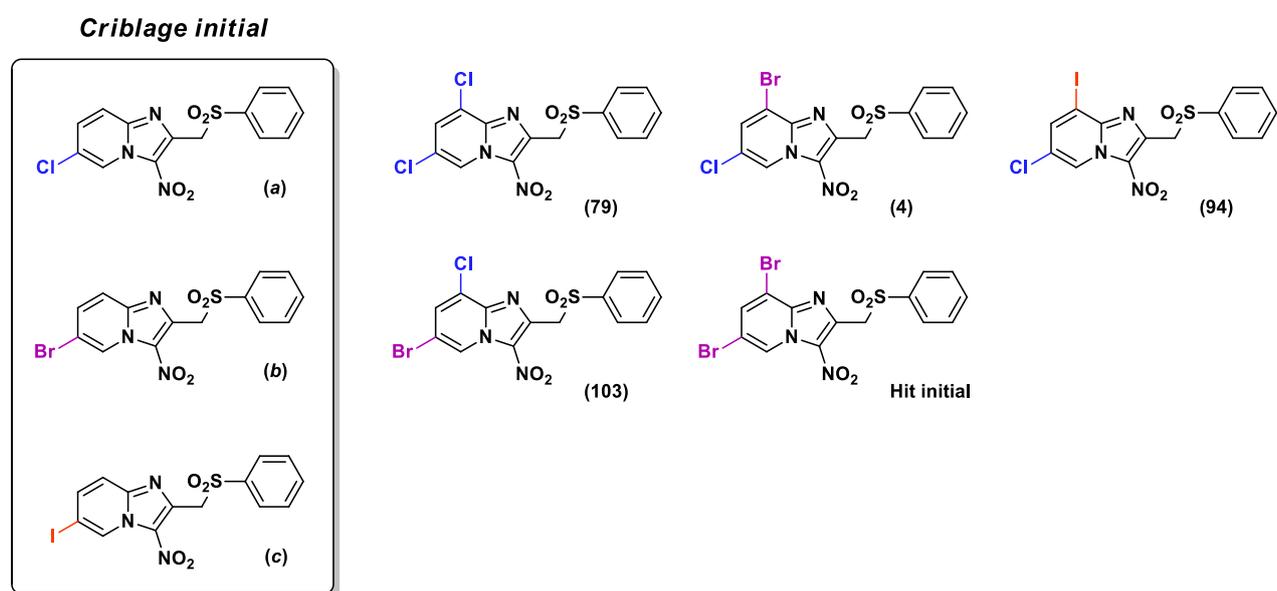
Figure 79 : Structure chimique des molécules **(80)** et **(81)**, analogues non nitrés de molécules hit.

1.2. Étude de l'influence des combinaisons d'halogènes en C6 et C8

Lors du criblage ayant mis en lumière la molécule hit initiale, trois autres composés, halogénés uniquement en position 6, étaient eux aussi porteurs d'une activité *in vitro* sur la forme promastigote de *L. donovani* (cf. **Tableau 6** page 70). La molécule hit, 6,8-dibromée, avait néanmoins présenté de meilleurs résultats

biologiques. L'influence de la nature de l'atome d'halogène à la fois en position 6 et en position 8 du pharmacophore a donc été étudiée plus en détails.

Sur le modèle de la molécule hit initiale, bromée en C6 et C8, plusieurs 3-nitro-2-phénylsulfonylméthyl imidazo[1,2-*a*]pyridine dihalogénées en positions 6 et 8 ont été synthétisées en vue d'étudier diverses combinaisons d'halogènes dans ces deux positions. La plupart de ces composés, exposés dans la **Figure 80**, ont été présentés précédemment : la molécule **(4)** servant de point de départ aux réactions de pharmacomodulation en position 8 (cf. page 96), ainsi que les composés **(79)** et **(94)** (cf. pages 148 et 156) ayant été employés comme substrats en vue d'obtenir des dérivés 8-phénoxy. La molécule **(103)**, portant un atome de brome en C6 et un atome de chlore en C8, a été obtenue par la même voie de synthèse que décrite précédemment (cf. pages 93-97) sans que les intermédiaires de synthèse ne soient caractérisés.



1.3. Étude de l'influence du groupement en position 6 sur le pharmacophore

Le mode de bioactivation des nitrohétérocycles anti-infectieux repose sur la réduction du groupement nitro par des NTR parasites. Ce mécanisme d'action implique une bonne compréhension ainsi qu'une maîtrise des effets électroniques mis en jeu au sein des molécules antiparasitaires considérées afin de pouvoir en moduler l'activité biologique. Par ailleurs, la modulation de la polarité des molécules impacte fortement leur hydrosolubilité.

L'atome d'halogène en C6 du pharmacophore imidazo[1,2-*a*]pyridine, nécessaire à l'activité antiparasitaire, appauvrit le cycle en électrons : dans le but d'étudier l'influence des propriétés électroniques du substituant en position 6 sur l'activité antiparasitaire *in vitro*, des analogues du hit initial et du composé **(50)** ont été synthétisés : des dérivés non substitués en position 6, portant un groupement méthyle (électrodonneur), ou

enfin trifluorométhyle (électroattracteur pur à encombrement stérique voisin de celui d'un atome de chlore) en position 6 du pharmacophore.

Dans le but d'obtenir tout d'abord un dérivé portant un groupement trifluorométhyle en C6, une réaction de cyclocondensation entre la 2-amino-3-bromo-5-(trifluorométhyl)pyridine et la 1,3-dichloroacétone dans l'éthanol a été effectuée mais n'a pas permis d'isoler l'imidazo[1,2-*a*]pyridine chlorométhylée en position 2 attendue. En effet, même si cette dernière se forme dans le milieu réactionnel, les propriétés électroattractrices du groupement trifluorométhyle semblent favoriser la réactivité du groupement chlorométhyle dont l'halogène est directement substitué par une molécule d'éthanol du solvant, formant l'éther **(104)** (Schéma 61). Cette molécule, bien que ne correspondant pas au produit de cyclocondensation désiré, a néanmoins été engagée dans une réaction de nitration pour former le composé **(105)**, dont le profil *in vitro* pourra être évalué pour étudier ultérieurement les RSA en position 2.

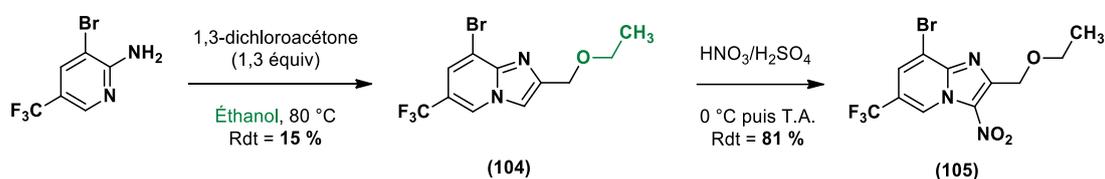


Schéma 61

Afin d'éviter la réaction du groupement chlorométhyle avec une molécule d'éthanol, la même réaction de cyclocondensation a été réalisée dans le 1,2-diméthoxyéthane (Schéma 62). Le composé **(106)** a été directement engagé dans la suite de la séquence réactionnelle, pour aboutir *in fine* à la molécule **(109)**, analogue de **(50)** portant un groupement trifluorométhyle en C6.

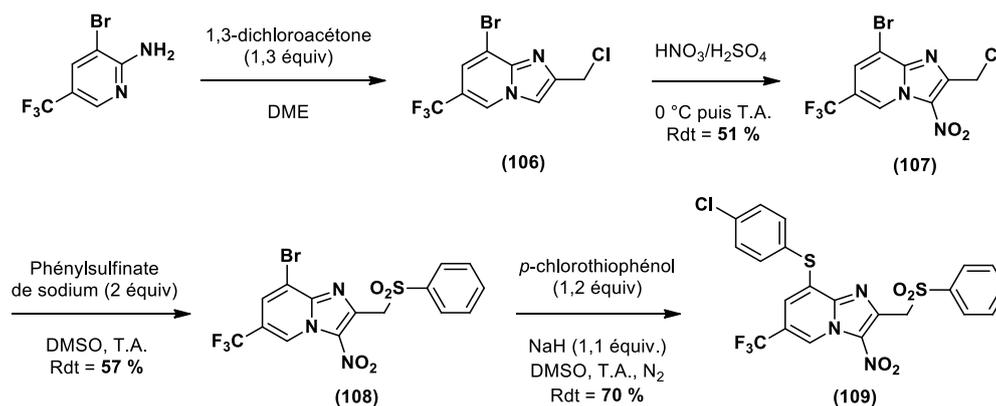


Schéma 62

Selon un schéma de préparation similaire (Schéma 63), les dérivés 6-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine **(112)** et **(113)**, respectivement analogues du hit initial et de la molécule tête de série **(50)** ont été synthétisés.

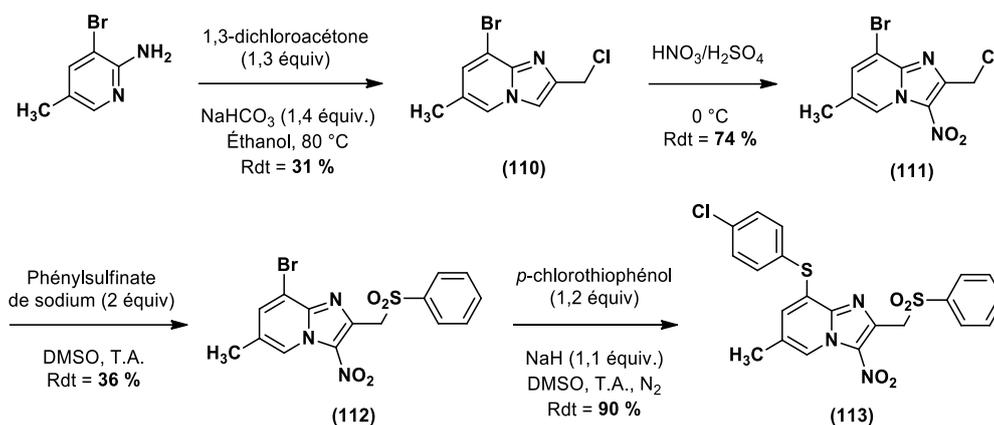


Schéma 63

En employant la même séquence de réactions (Schéma 64), les molécules (117) et (118) ont été synthétisées dans le but d'étudier les effets de l'absence de substituant en position 6 du pharmacophore.

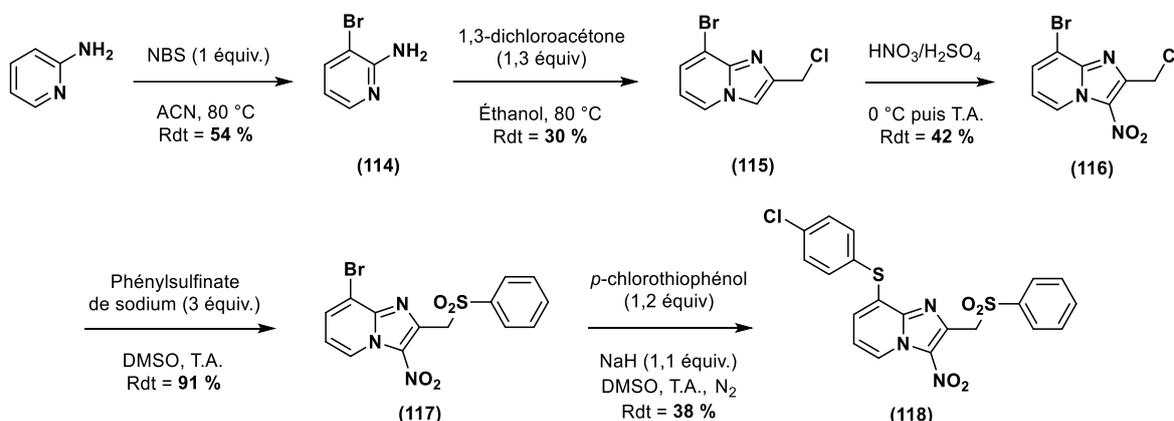


Schéma 64

En vue d'observer l'influence du type d'halogène en position 6 en présence d'un substituant arylthioéther en C8, un analogue bromé en position 6 de la molécule (50) a été obtenu par réaction du 4-chlorothiophénolate avec la molécule hit dibromée (Schéma 65). La synthèse du composé (119) a, par ailleurs, permis d'observer la sélectivité de cette réaction de substitution pour la position 8 du cycle imidazo[1,2-a]pyridine malgré la présence de deux halogènes identiques en C6 et C8 : en effet, après 2 h de réaction, la formation exclusive de (119) a été observée, sans traces de produit de double substitution.

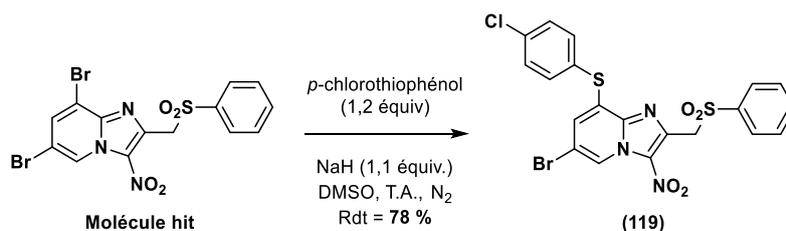


Schéma 65

1.4. Modifications du groupement en position 2 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine

L'étude du profil métabolique de la molécule (**50**) a indiqué une probable oxydation du cycle aromatique du groupement phénylsulfonylméthyle porté par la position 2 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine, responsable d'une courte demi-vie en présence de microsomes. Les premières données de relations structure-activité concluaient, en outre, au caractère nécessaire à l'activité antileishmanienne de ce motif phénylsulfonylméthyle (non substitué). Ainsi, l'affinement des RSA concernant cette position du pharmacophore anti-kinétoplastidés semble donc essentielle afin de confirmer en quelle mesure, en présence d'un groupement phénylthioéther en C8, cette partie du châssis imidazo[1,2-*a*]pyridine serait modulable sans perte d'efficacité biologique, afin de tenter d'améliorer la stabilité métabolique et également de concevoir des molécules de moindre poids moléculaire, plus susceptibles de franchir la BHE.

1.4.1. Synthèse de nouvelles sulfones

Dans le but d'étudier l'influence d'un substituant autre que phényle au niveau du groupement sulfonylméthyle en position 2, la molécule (**3**) a été engagée dans des réactions avec plusieurs chlorures d'acides sulfoniques (Schéma 66). Trois dérivés portant respectivement un groupement méthyl-, cyclohexyl- et pyridin-3-ylsulfonylméthyle en C2 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine ont ainsi été synthétisés selon un protocole décrit par notre laboratoire.⁵⁵¹ Ces composés permettront d'observer les effets du remplacement du groupement phényle porté par la fonction sulfone, respectivement par un groupement acyclique (analogue non aromatique), un groupement aliphatique à chaîne courte (analogue moins lipophile) et un groupement hétéroarylique (analogue plus polaire et hydrophile).

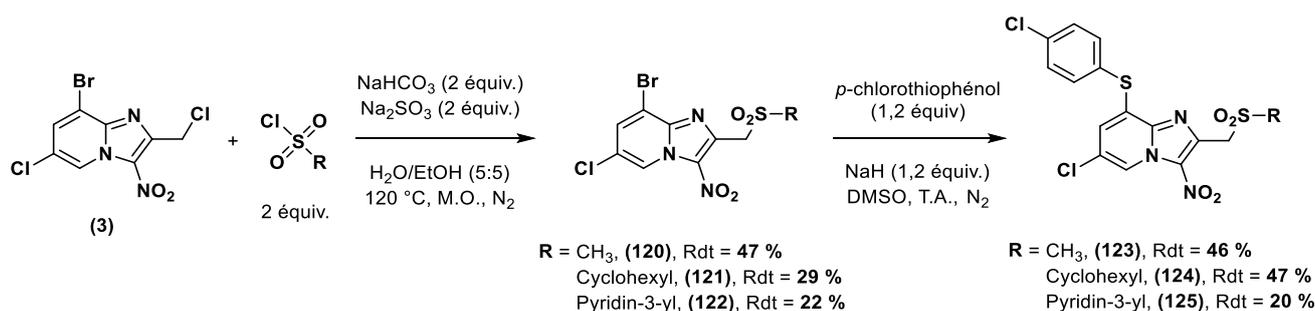


Schéma 66

Le mécanisme de cette réaction, mettant en jeu du sulfite de sodium et de l'hydrogénocarbonate de sodium dans un milieu aqueux, est rappelé dans le Schéma 67.

⁵⁵¹ [a] Y. Kabri, A. Gellis, P. Vanelle, *Green Chem.* **2009**, *11*, 201-208. [b] A. Cohen, M. D. Crozet, P. Rathelot, N. Azas, P. Vanelle, *Molecules*, **2013**, *18*, 97-113.

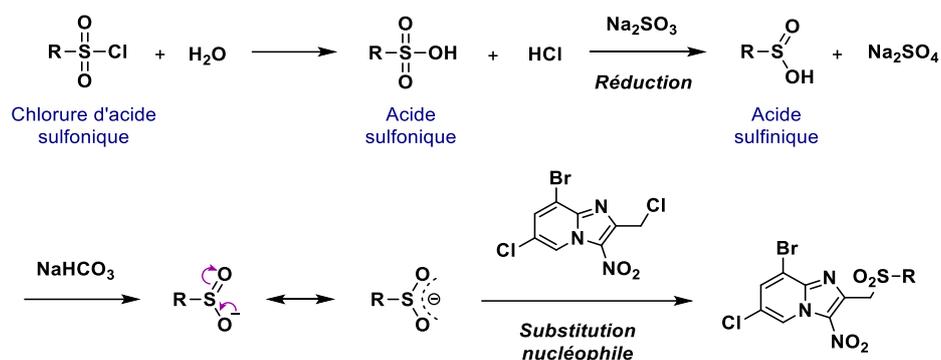


Schéma 67

1.4.2. Préparation d'autres dérivés diversement substitués en position 2

Des analogues des molécules hit initial et **(50)** ne comportant pas de motif phénylsulfonylméthyle en position 2 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine ont également été synthétisés afin d'étudier la nécessité de ce motif pour l'activité anti-infectieuse de ces composés.

Un dérivé non-substitué en C2 a tout d'abord été obtenu grâce à une séquence réactionnelle débutant par la cyclocondensation de la 2-amino-3-bromo-5-chloropyridine **(1)** avec le chloroacétaldéhyde. Contrairement à la même réaction utilisant la 1,3-dichloroacétone, celle-ci a nécessité l'emploi de 2 équivalents d'hydrogénocarbonate de sodium pour permettre d'isoler l'imidazopyridine **(126)** avec un rendement modeste de 31 %. Cette dernière a ensuite été engagée dans une réaction de nitration puis fonctionnalisée en position 8 par réaction avec le *para*-chlorothiophénol (**Schéma 68**).

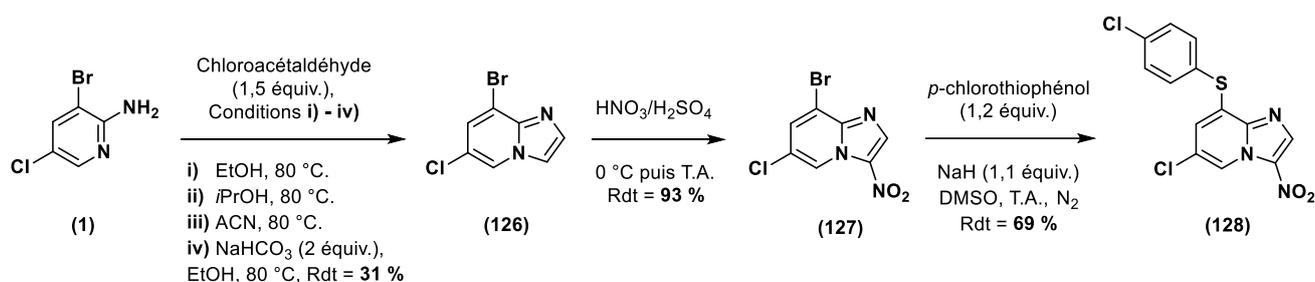


Schéma 68

Un analogue méthylé en C2 a ensuite été préparé par déhalogénéation de la molécule **(2)** (**Schéma 69**). Parmi les différentes conditions réactionnelles essayées, la mise en présence de **(2)** avec 5 équivalents de borohydrure de sodium dans le DMSO à température ambiante durant 72 h a permis d'obtenir la 8-bromo-6-chloro-2-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine **(129)** avec un rendement de 63 %. La nitration en position 3 de cette molécule et la substitution de l'atome de brome en C8 ont conduit au composé 8-phénylthioéther **(131)**.

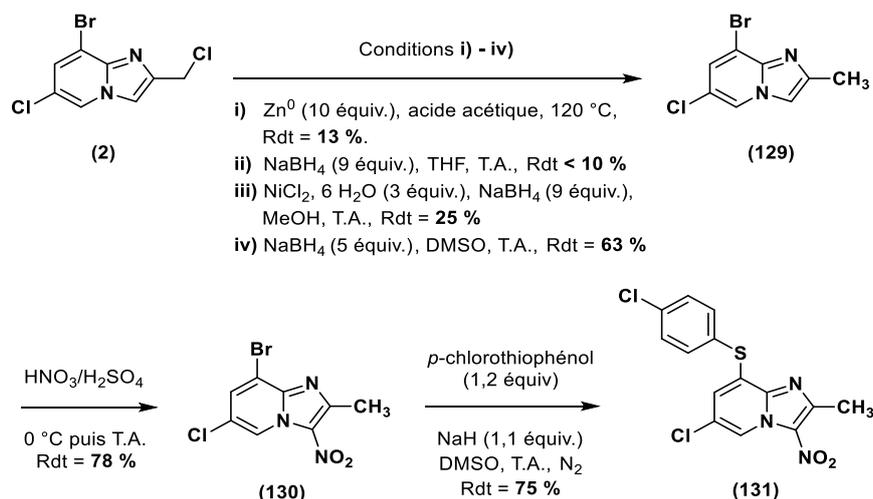


Schéma 69

A partir de la molécule **(2)**, la synthèse d'une imidazopyridine portant un groupement hydroxyméthyle en position 2 a également été envisagée : la mise en présence de **(2)** avec du carbonate de potassium dans de l'eau, chauffée à 100 °C durant 8 h, conduit à l'obtention du dérivé 2-hydroxyméthylé **(132)** avec un rendement quasiment quantitatif (**Schéma 70**). Néanmoins, la nitration de la molécule **(132)** dans le mélange sulfonitrique a conduit à la formation de multiples produits secondaires mais pas à celle du composé attendu, nitré en position 3.

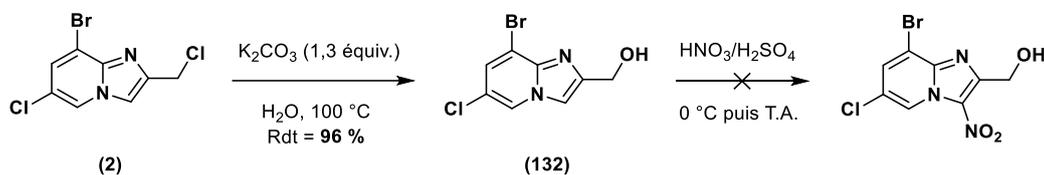


Schéma 70

La molécule **(3)**, déjà nitrée, a donc été utilisée comme substrat mais l'obtention du dérivé hydroxyméthylé en position 2 **(133)** a nécessité l'emploi de conditions réactionnelles différentes (**Schéma 71**) : la mise en présence de **(3)** avec 1 équivalent de sulfate de cuivre(II) dans un mélange d'eau et de DMSO chauffé à 100 °C durant 24 h.⁵⁵² La 8-[4-(chlorophényl)thio]imidazo[1,2-a]pyridine correspondante est ensuite synthétisée et isolée avec un rendement de 39 % (conditions iv). Les autres protocoles essayés n'ont pas conduit à la formation de la molécule attendue.

⁵⁵² L. G. Menchikov, A. V. Vorogushin, O. S. Korneva, O. M. Nefedov, *Mendeleev Commun.* **1995**, 5, 223-224.

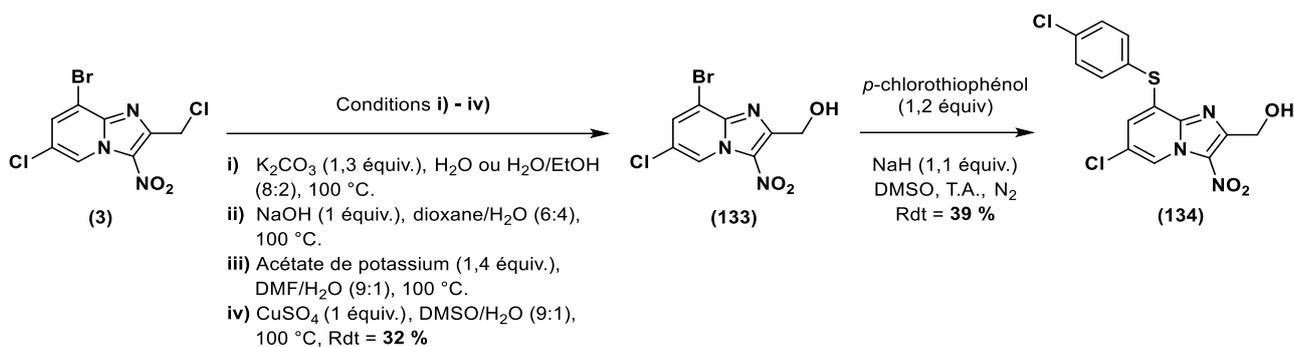


Schéma 71

Enfin, un dérivé 2-phénylthiométhyle a été obtenu à partir de la molécule (3) par substitution de l'atome de chlore du groupement chlorométhyle par un thiophénolate, dans le DMSO à température ambiante (Schéma 72).

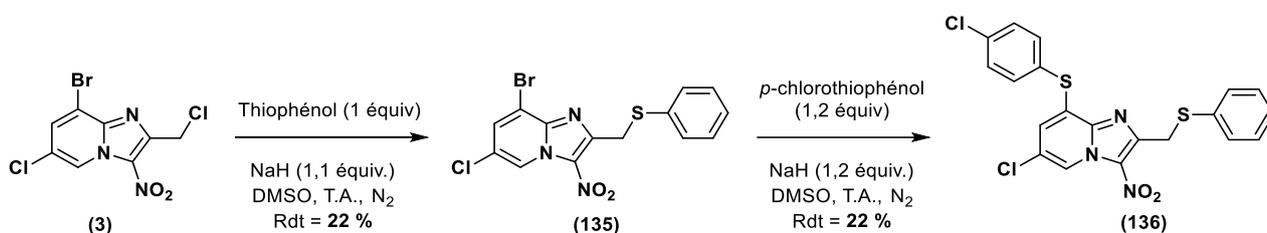


Schéma 72

Les molécules (135) et (136) permettront d'étudier l'influence du degré d'oxydation de l'atome de soufre porté par cette position : leur profil biologique sera comparé à celui d'une 3-nitroimidazopyridine précédemment synthétisée par notre équipe, portant un groupement phénylthiométhyle en position 2 et un atome de brome en position 6, qui avait montré une cytotoxicité importante sur la lignée cellulaire HepG2 ($CC_{50} = 0,53 \mu M$). Cette nouvelle étude du pharmacophore anti-trypanosomatidés centré sur le cycle imidazo[1,2-a]pyridine a conduit à la synthèse de 25 composés récapitulés dans le Tableau 43, destinés à être évalués *in vitro*.

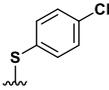
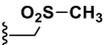
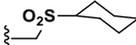
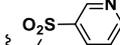
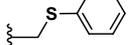
| | | N° et Rendements | |
|--|---|--|---|
| | | $R_8 =$  | $R_8 =$  |
|  | | | |
| Modulations en position 3 | | | |
|  $R_2 =$ phénylsulfonylméthyle $R_6 =$ Cl | $R_3 =$  | (80) 45 % | (81) 40 % |
| | $R_3 =$  | (101) 75 % | (102) 90 % |
| Modulations en position 6 | | | |
|  $R_2 =$ phénylsulfonylméthyle $R_3 =$ NO ₂ | $R_6 =$  | (117) 90 % | (118) 38 % |
| | $R_6 =$  | (112) 36 % | (113) 90 % |
| | $R_6 =$  | (108) 57 % | (109) 70 % |
| | $R_6 =$  | Molécule hit | (119) 78 % |
| Modulations en position 2 | | | |
|  $R_3 =$ NO ₂ $R_6 =$ Cl | $R_2 =$  | (120) 47 % | (123) 46 % |
| | $R_2 =$  | (121) 29 % | (124) 47 % |
| | $R_2 =$  | (122) 21 % | (125) 20 % |
| | $R_2 =$  | (127) 93 % | (128) 69 % |
| | $R_2 =$  | (130) 78 % | (131) 75 % |
| $R_2 =$  | (133) 32 % | (134) 40 % | |
| $R_2 =$  | (135) 28 % | (136) 21 % | |

Tableau 43

2. Évaluation biologique des molécules synthétisées

Les 25 molécules précédentes ainsi que les 4 imidazo[1,2-*a*]pyridines halogénées à la fois en position 6 et 8 ont été testées *in vitro* sur la lignée HepG2 afin d'évaluer leur cytotoxicité. Ces mêmes composés ont subi un criblage primaire sur la forme promastigote de *L. donovani* pour établir leur potentiel antileishmanien.

2.1. Cytotoxicité et activité *in vitro* des imidazopyridines halogénées en positions 6 et 8.

Les molécules **(4)**, **(79)**, **(94)** et **(103)**, portant différents atomes d'halogène en positions 6 et 8, ont été testées *in vitro* ; leur profil biologique a ensuite été comparé à celui de composés précédemment synthétisés par notre équipe, à savoir les dérivés **(a)** à **(c)** halogénés uniquement en C6 et non substitués en C8, ainsi que la molécule **(d)**, non fonctionnalisée sur sa partie pyridine. Les CC₅₀ et Cl₅₀ obtenues pour ces composés sont rassemblées dans le **Tableau 44** :



| Molécule N° | R ₆ | R ₈ | CC ₅₀ HepG2 (μM) | Cl ₅₀ <i>L. dono. pro.</i> (μM) | Index de sélectivité |
|---------------|-----------------|----------------|-----------------------------|--|----------------------|
| (d) | H | H | > 62,5 | > 50 | < 1,25 |
| (a) | Cl | H | > 100 | 18,2 | > 5,5 |
| (79) | Cl | Cl | > 62,5 | 6,6 | > 9,5 |
| (4) | Cl | Br | > 15,6 | 5,3 | > 2,9 |
| (94) | Cl | I | > 50 | 1,3 | > 38,5 |
| (b) | Br | H | > 100 | 14,0 | > 7,1 |
| (103) | Br | Cl | > 15,6 | 5,8 | > 2,7 |
| Hit | Br | Br | > 31 | 1,8 | > 17,2 |
| (c) | I | H | > 100 | 12,6 | > 7,9 |
| Réf. 1 | Doxorubicine | | 0,2 | - | - |
| Réf. 2 | Miltéfosine | | 50,3 | 0,8 | 62,9 |
| Réf. 3 | Amphotéricine B | | 8,8 | 0,06 | 146,7 |
| Réf. 4 | Féxinidazole | | > 200 | 3,4 | > 58,8 |

Tableau 44

Aucune des molécules évaluées ne s'est montrée cytotoxique sur la lignée hépatocellulaire HepG2. Les dérivés halogénés seulement en position 6 ont pu être testés jusqu'à une concentration de 100 μM alors que certaines molécules dihalogénées ont atteint leur limite de solubilité à partir de 15,6 μM.

La 3-nitro-2-phénylsulfonylméthylimidazo[1,2-*a*]pyridine **(d)**, avec une Cl₅₀ > 50 μM, n'est pas active sur la forme promastigote de *L. donovani*. Les 3 dérivés halogénés en C6 **(a)** à **(c)** présentent, quant à eux, une

activité antileishmanienne modérée avec des CI_{50} comprises entre 12,6 μM et 18,2 μM . Enfin, les molécules halogénées à la fois en C6 et C8 présentent un potentiel antileishmanien marqué, à travers des CI_{50} comprises entre 1,3 et 6,6 μM . Cette remarque confirme l'intérêt d'un atome d'halogène en position 6 du pharmacophore, en association avec un substituant en position 8, halogéné ou non.

En comparant entre elles les CI_{50} obtenues pour les 4 molécules portant un atome de chlore en C6, nous pouvons remarquer que l'activité antileishmanienne tend à augmenter proportionnellement à la taille de l'atome d'halogène en C8 : le composé **(94)**, chloré en position 6 et iodé en position 8, présente d'ailleurs un profil biologique prometteur avec un index de sélectivité $> 38,5$ et une activité *in vitro* meilleure que celle du féxinidazole. La même relation entre la taille de l'halogène en position 8 et les CI_{50} peut être faite pour les dérivés portant un atome de brome en C6, bien que le dérivé 6-bromo-8-iodoimidazo[1,2-a]pyridine doive être synthétisé et évalué *in vitro* pour confirmer cette interprétation.

A l'inverse, en comparant les 4 molécules halogénées uniquement en position 6, nous pouvons observer que la nature de l'halogène en C6 n'a pas d'influence notable sur l'activité (avec des CI_{50} comprises entre 12,6 μM et 18,2 μM). La même remarque peut être faite en comparant deux à deux **(79)** à **(103)** et dans une moindre mesure **(4)** à la molécule hit.

Compte tenu des données précédentes, nous pouvons donc conclure qu'un atome d'halogène en C6 est effectivement favorable à l'activité antileishmanienne, sans influence importante de la nature de cet halogène. La présence d'un second atome d'halogène en C8 améliore également l'activité antileishmanienne (d'autant plus que cet halogène est volumineux) mais n'a pas de caractère essentiel, cet atome pouvant être remplacé par un autre groupement, comme cela a été montré à travers les séries de molécules précédemment présentées.

2.2. Évaluation biologique des dérivés issus de la rétro-analyse du pharmacophore anti-kinétoplastidés

Les composés visant à étudier la nécessité du groupement nitro en position 3, l'influence d'un substituant non halogéné en position 6 et la possibilité de s'affranchir du motif phénylsulfonylméthyle en position 2 ont également été évalués *in vitro* : leur CC_{50} sur la lignée cellulaire HepG2 ainsi que leur CI_{50} sur la forme promastigote de *L. donovani* et trypomastigote de *T. brucei brucei* sont données dans le **Tableau 45** :

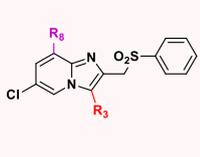
| | | $R_8 = \text{Br}$ | | | $R_8 = \text{4-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-S}$ | | | | |
|---|---|-------------------|-----------------------------|--|--|-------|-----------------------------|--|---|
| | | N° | CC ₅₀ HepG2 (μM) | Cl ₅₀ <i>L. dono.</i> pro. (μM) | Cl ₅₀ <i>T. b.</i> trypo. (μM) | N° | CC ₅₀ HepG2 (μM) | Cl ₅₀ <i>L. dono.</i> pro. (μM) | Cl ₅₀ <i>T. b.</i> trypo. (μM) |
|  | $R_3 = \text{H}$ | (80) | 184 | 54,5 | - | (81) | > 15,63 | 28,7 | 25,5 |
| | $R_3 = \text{NH}_2$ | (101) | > 34 | 83 | - | (102) | > 62,5 | 106,4 | 10,6 |
|  | $R_6 = \text{H}$ | (117) | > 15,63 | 25,7 | - | (118) | > 3,9 | 1,7 | - |
| | $R_6 = \text{H}_3\text{C}$ | (112) | > 31,2 | 5,6 | 1,2 | (113) | > 62,5 | 2,6 | 1,8 |
| | $R_6 = \text{F}_3\text{C}$ | (108) | > 15,6 | 6,2 | 4,0 | (109) | > 7,8 | 1,9 | - |
| | $R_6 = \text{Br}$ | Hit | > 31 | 1,8 | 2,9 | (119) | 34,3 | 3,3 | - |
|  | $R_2 = \text{O}_2\text{S-CH}_3$ | (120) | > 62,5 | 5,7 | 0,009 | (123) | > 31,2 | 1,2 | - |
| | $R_2 = \text{O}_2\text{S-Cyclohexyl}$ | (121) | > 15,6 | 0,9 | - | (124) | > 31,2 | 1,9 | 1,5 |
| | $R_2 = \text{O}_2\text{S-Pyridin-2-yl}$ | (122) | > 62,5 | 0,8 | 0,017 | (125) | > 31,2 | 0,5 | - |
| | $R_2 = \text{H}$ | (127) | 16,2 | 9,3 | 0,4 | (128) | > 7,8 | 2,5 | 0,087 |
| | $R_2 = \text{CH}_3$ | (130) | >125 | > 12,5 | - | (131) | > 7,8 | > 12,5 | - |
| | $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$ | (133) | > 250 | > 12,5 | - | (134) | > 15,6 | 4,0 | > 50 |
| | $R_2 = \text{CH}_2\text{S-C}_6\text{H}_5$ | (135) | > 31,2 | 17,4 | > 50 | (136) | > 15,6 | 7,4 | > 50 |
| Doxorubicine | | | 0,2 | - | - | | 0,2 | - | - |
| Miltéfosine | | | 50,3 | 0,8 | - | | 50,3 | 0,8 | - |
| Amphotéricine B | | | 8,8 | 0,06 | - | | 8,8 | 0,06 | - |
| Féxinidazole | | | > 200 | 3,4 | 0,56 | | > 200 | 3,4 | 0,56 |
| Éflornithine | | | > 100 | - | 13,59 | | > 100 | - | 13,59 |
| Suramine | | | > 100 | - | 0,03 | | > 100 | - | 0,03 |

Tableau 45 : Activité *in vitro* sur la forme promastigote de *L. donovani* et la forme trypomastigote de *T. brucei brucei* des 25 composés synthétisés.

2.2.1. Molécules ne comportant pas de groupement nitro

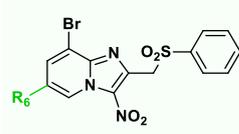
| | | $R_8 = \text{Br}$ | | $R_8 = \text{S-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ | | | | |
|---|---------------------|-----------------------------|--|--|-----------------------------|--|---|------|
| | | CC ₅₀ HepG2 (μM) | Cl ₅₀ <i>L. dono.</i> pro. (μM) | N° | CC ₅₀ HepG2 (μM) | Cl ₅₀ <i>L. dono.</i> pro. (μM) | Cl ₅₀ <i>T. b. trypo.</i> (μM) | |
|  | $R_3 = \text{H}$ | (80) | 184 | 54,5 | (81) | > 15,63 | 28,7 | 25,5 |
| | $R_3 = \text{NH}_2$ | (101) | > 34 | 83 | (102) | > 62,5 | 106,4 | 10,6 |

Les deux imidazo[1,2-*a*]pyridines **(80)** et **(81)** non fonctionnalisées en position 3 montrent des Cl₅₀ élevées sur la forme promastigote de *L. donovani*, égales à 28,7 μM et 54,5 μM selon que le composé porte en position 8 un groupement *p*-chlorophénylsulfure ou un atome de brome respectivement. Il en est de même pour les deux dérivés de réduction du groupement nitro en amino, **(101)** et **(102)**, dont les Cl₅₀ sont respectivement de 83 μM et 106,4 μM. Ces résultats confirment le caractère essentiel du groupement nitro à l'activité antileishmanienne.

Les analogues réduits et non substitués en C3 du composé 8-(aryltioéther) tête de série **(50)** ont également été évalués *in vitro* sur la forme trypomastigote de *T. brucei brucei* et ont à nouveau montré de hautes Cl₅₀, 20 à 45 fois plus élevées que celle du féxinidazole, démontrant encore une fois la nécessité du groupement nitro pour l'activité anti-*Trypanosoma*.

2.2.2. Molécules diversement substituées en position 6

2.2.2.1. Analogues du hit initial

| | | N° | CC ₅₀ HepG2 (μM) | Cl ₅₀ <i>L. dono.</i> pro. (μM) | Cl ₅₀ <i>T. b. trypo.</i> (μM) |
|---|----------------------------|-------|-----------------------------|--|---|
|  | $R_6 = \text{H}$ | (117) | > 15,63 | 25,7 | - |
| | $R_6 = \text{H}_3\text{C}$ | (112) | > 31,2 | 5,6 | 1,2 |
| | $R_6 = \text{F}_3\text{C}$ | (108) | > 15,6 | 6,2 | 4,0 |
| | $R_6 = \text{Br}$ | Hit | > 31 | 1,8 | 2,9 |

Trois imidazo[1,2-*a*]pyridines portant un atome de brome en C8 et ne portant soit aucun substituant, soit un groupement méthyle ou trifluorométhyle en C6 ont été évaluées *in vitro*. Présentant une hydrosolubilité modérée, ces trois composés n'ont pas montré de cytotoxicité vis-à-vis des cellules de la lignée HepG2 dans les gammes de concentration testées. La molécule **(117)**, non fonctionnalisée en position 6, présente une Cl₅₀ sur la forme promastigote de *L. donovani* égale à 25,7 μM : ce composé n'est donc pas porteur d'activité sur *L. donovani*, et confirme une nouvelle fois le caractère favorable à l'action antileishmanienne d'un halogène

en C6. Par contre, les dérivés **(108)** et **(112)**, portant respectivement un groupement trifluorométhyle et méthyle en position 6, sont efficaces sur la forme promastigote du parasite, avec des CI_{50} proches de $6 \mu M$ (comparables aux CI_{50} des dérivés halogénés à la fois en C6 et C8 tels que **(4)** ou **(103)**). Cette observation nous conduit à modifier les relations structure-activité énoncées au sujet de la nature du substituant en position 6 : un atome d'halogène est effectivement en faveur d'une meilleure activité antileishmanienne, mais un groupement de nature différente, par exemple de type méthyle ou trifluorométhyle, est également favorable à cet effet. Ce groupement ne doit néanmoins pas compromettre l'hydrosolubilité de la molécule, à la façon de certains dérivés synthétisés par notre équipe et portant un groupement phényle en C6 (**Figure 81**).³³⁰

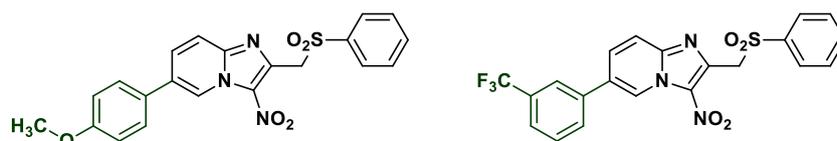


Figure 81 : Exemple de deux imidazopyridines fonctionnalisées par un groupement phényle en position 6 et dont le profil biologique n'avait pu être évalué par manque d'hydrosolubilité.

Les molécules **(108)** et **(112)** présentent une activité anti-*Trypanosoma* comparable à celle de la molécule hit initiale, suggérant une faible influence du groupement en position 6 sur ce paramètre biologique pour les molécules bromées en position 8.

2.2.2.2. Analogues de la molécule tête de série 8-(arylthioéther) **(50)**

| | N° | CC_{50} HepG2 (μM) | CI_{50} <i>L. dono.</i> pro. (μM) | CI_{50} <i>T. b. trypo.</i> (μM) | |
|--|--------------|-----------------------------|--|---|-----|
| | $R_6 = H$ | (118) | > 3,9 | 1,7 | - |
| | $R_6 = H_3C$ | (113) | > 62,5 | 2,6 | 1,8 |
| | $R_6 = F_3C$ | (109) | > 7,8 | 1,9 | - |
| | $R_6 = Br$ | (119) | 34,3 | 3,3 | - |

Quatre dérivés de la meilleure molécule obtenue en série 8-(arylthioéther) ont été testées *in vitro*. Concernant la molécule **(118)**, non substituée en C6, nous remarquons par comparaison avec son analogue bromé en C8 et dépourvu d'activité antileishmanienne que la fonctionnalisation de la position 8 par un motif 4-chlorophénylesulfure diminue d'un facteur 15 la CI_{50} et rétablit le potentiel antileishmanien. Le substituant en position 6 ne semble avoir qu'une influence limitée sur l'activité antileishmanienne tant que la position 8 est fonctionnalisée par un groupement arylthioéther. La molécule **(118)** souffre, par contre, d'un important défaut d'hydrosolubilité qui empêche une bonne évaluation de sa cytotoxicité : s'il est bien choisi, le groupement en C6 semble donc servir la solubilité dans cette série.

³³⁰ C. Castera-Ducros, L. Paloque, P. Verhaeghe et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7155-7164.

Les composés **(113)** et **(109)** sont tous deux actifs sur la forme promastigote de *L. donovani*, avec une Cl_{50} 2 à 3 fois plus basse que celle de leur analogue portant un atome de brome en position 8.

Concernant la molécule **(119)**, analogue de **(50)** portant un atome de brome en C6, un index de sélectivité modéré de 10,4 confirme le plus grand intérêt d'un chlore en position 6, permettant d'atteindre avec le composé **(50)** un IS > 100.

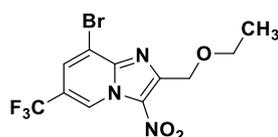
Seule la molécule **(113)**, ayant montré une hydrosolubilité importante, a été évaluée sur la forme trypomastigote de *T. brucei brucei* : sa Cl_{50} , de 1,8 μM , demeure comparable à celle de la molécule hit initiale.

2.2.3. Molécules diversement substituées en position 2

2.2.3.1. Dérivés sans motif sulfone en position 2

| N° | $R_8 = \text{Br}$ | | | $R_8 = \text{S-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ | | | | | |
|--|---|--|---|--|-----------------------------------|--|---|--------|-------|
| | CC_{50} HepG2 (μM) | Cl_{50} <i>L. dono.</i> pro. (μM) | Cl_{50} <i>T. b.</i> trypo. (μM) | N° | CC_{50} HepG2 (μM) | Cl_{50} <i>L. dono.</i> pro. (μM) | Cl_{50} <i>T. b.</i> trypo. (μM) | | |
|  | $R_2 = \text{H}$ | (127) | 16,2 | 9,3 | 0,4 | (128) | > 7,8 | 2,5 | 0,087 |
| | $R_2 = \text{CH}_3$ | (130) | >125 | > 12,5 | - | (131) | > 7,8 | > 12,5 | - |
| | $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$ | (133) | > 250 | > 12,5 | - | (134) | > 15,6 | 4,0 | > 50 |
| | $R_2 = \text{CH}_2\text{S-C}_6\text{H}_5$ | (135) | > 31,2 | 17,4 | > 50 | (136) | > 15,6 | 7,4 | > 50 |

Parmi les 4 molécules analogues au hit initial ne comportant pas de motif sulfone en position 2, trois n'ont montré qu'une faible activité antileishmanienne, à savoir **(130)**, **(133)** et **(135)**. Le composé **(127)**, non substitué en position 2, présente une activité modérée sur la forme promastigote de *L. donovani* mais également une certaine cytotoxicité sur la lignée cellulaire HepG2. En se basant sur ces premières observations, il semblerait que le motif phénylsulfonylméthyle en C2 soit effectivement nécessaire à l'activité antileishmanienne, comme le criblage ayant mis en évidence la molécule hit initiale le laissait penser. L'évaluation biologique de l'éther **(105)** (Tableau 46), bien que ne portant pas d'atome de chlore en position 6 comme les précédents dérivés, semble également aller dans ce sens.



| Entrée n° | Cl_{50} (μM) | | CC_{50} HepG2 (μM) |
|-----------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| | <i>L. dono.</i> pro. | <i>T. brucei</i> trypo. | |
| (105) | 16,2 | 7,6 | > 62,5 |

Tableau 46 : Profil biologique *in vitro* de la molécule **(105)**.

En analysant les résultats biologiques obtenus avec les 4 analogues fonctionnalisés par un motif 8- (arylthioéther), nous pouvons néanmoins observer une diminution des Cl_{50} (en moyenne d'un facteur 3) comparativement aux mêmes composés portant un atome de brome en position 8. Le substituant en C8 semble donc moduler l'influence du groupement en C2 : si le cycle imidazo[1,2-a]pyridine porte un atome de brome en position 8, un substituant différent du motif phénylsulfonylméthyle en position 2 est associé à une absence d'activité antileishmanienne ; si, par contre, l'hétérocycle est fonctionnalisé par un motif 4-chlorophénylthioéther en position 8, la nature du groupement en position 2 n'a plus qu'une faible influence sur l'action antileishmanienne. Cette remarque ne s'applique cependant pas aux composés **(130)** et **(131)**, dont la Cl_{50} reste $> 12,5 \mu\text{M}$ indépendamment du substituant en C8.

Concernant l'activité *in vitro* de ces molécules sur *T. brucei brucei*, nous pouvons remarquer que les dérivés non substitués en position 2 sont actifs, d'autant plus en cas de fonctionnalisation de la position 8 par un motif arylthioéther (molécule **(128)**, avec une Cl_{50} de 87 nM). Il est également intéressant de relever que les deux composés portant un motif phénylthiométhyle en position 2 ne sont pas actifs sur *T. brucei* : cette observation est en faveur d'une influence importante du groupement en position 2 sur le potentiel anti-*Trypanosoma*. Il serait intéressant d'étudier, dans l'avenir, l'influence d'autres groupements comme par exemple un sulfoxyde (**Figure 82**).

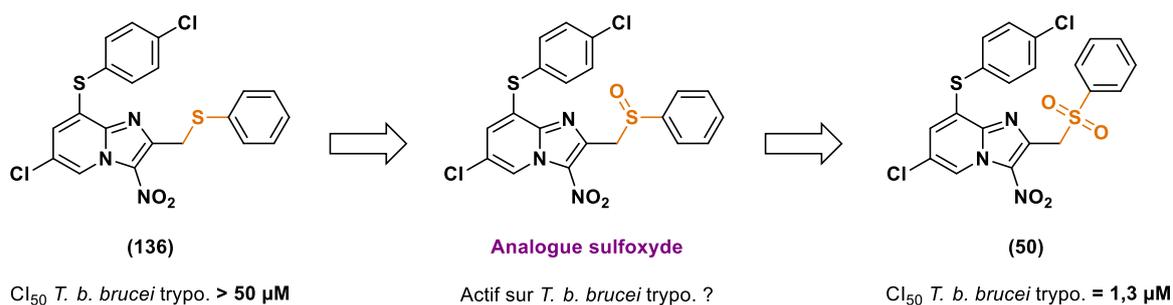


Figure 82 : Perspective d'étude de l'influence du degré d'oxydation du soufre en position 2 sur l'activité anti-*Trypanosoma*.

2.2.3.2. Dérivés avec un motif sulfone en position 2

| | | $R_8 = \text{Br}$ | | | $R_8 = \text{4-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-S-}$ | | | | |
|--|--|-------------------|-----------------------------------|--|---|-------|-----------------------------------|--|---|
| | | N° | CC_{50} HepG2 (μM) | Cl_{50} <i>L. dono.</i> pro. (μM) | Cl_{50} <i>T. b.</i> trypo. (μM) | N° | CC_{50} HepG2 (μM) | Cl_{50} <i>L. dono.</i> pro. (μM) | Cl_{50} <i>T. b.</i> trypo. (μM) |
| | $R_2 = \text{O}_2\text{S-CH}_3$ | (120) | $> 62,5$ | 5,7 | 0,009 | (123) | $> 31,2$ | 1,2 | - |
| | $R_2 = \text{O}_2\text{S-}$ (cyclohexyl) | (121) | $> 15,6$ | 0,9 | - | (124) | $> 31,2$ | 1,9 | 1,5 |
| | $R_2 = \text{O}_2\text{S-}$ (pyridyl) | (122) | $> 62,5$ | 0,8 | 0,017 | (125) | $> 31,2$ | 0,5 | - |
| | $R_2 = \text{O}_2\text{S-}$ (phenyl) | (4) | $> 15,6$ | 5,3 | - | (50) | > 100 | 1,0 | 1,3 |

Trois dérivés de la molécule hit initiale fonctionnalisés par un motif sulfonyleméthyle en position 2 ont été évalués *in vitro* et ont présenté de bonnes activités sur la forme promastigote de *L. donovani* : les composés **(121)** et **(122)**, portant respectivement un motif cyclohexylsulfonyleméthyle et pyridin-3-ylsulfonyleméthyle en C2, atteignent d'ailleurs des Cl_{50} submicromolaires. Avec un index de sélectivité > 78 , le profil biologique prometteur de la molécule **(122)** suggère l'intérêt d'un motif hétéroarylsulfonyleméthyle en position 2.

Cette tendance est d'ailleurs confirmée à travers les résultats fournis par les trois dérivés analogues de la molécule tête de série 8-(arylthioéther) : le composé **(125)** a ainsi montré une Cl_{50} de 500 nM sur la forme parasitaire de *L. donovani* employée pour le criblage. Un certain manque d'hydrosolubilité empêche cependant de calculer un index de sélectivité au-delà de 62,4 ; ces observations appuient néanmoins l'intérêt d'un groupement sulfonyleméthyle en C2, indépendamment de la nature du substituant en C8. La fonction sulfone peut porter un groupement carboné aliphatique, carbocyclique saturé ou aromatique, ou encore hétérocyclique aromatique. Cette tolérance peut permettre, si nécessaire, de diminuer le poids moléculaire du composé cible (comme c'est le cas pour le dérivé méthylsulfonyleméthyle **(123)**) en vue de faciliter son franchissement de l'épithélium digestif ou de la BHE, par exemple.^{474,477b}

Sur la forme trypomastigote de *T. brucei brucei*, les molécules **(120)** et **(122)**, portant toutes deux un atome de brome en position 8 et respectivement un motif méthylsulfonyleméthyle et pyridin-3-ylsulfonyleméthyle en position 2 présentent d'excellents résultats, avec des IC_{50} de 9 nM et 17 nM, associés à des index de sélectivité de > 6944 et > 3677 : l'intérêt d'un groupement sulfonyleméthyle en C2 est également confirmé pour l'amélioration du profil d'activité sur *T. brucei*. Afin de mieux étudier le rôle du substituant en C8, les composés **(123)** et **(125)** devront être resynthétisés et eux aussi testés *in vitro*.

2.3. Criblage croisé sur la forme amastigote axénique de *L. infantum*

Une évaluation biologique *in vitro* des molécules porteuses des meilleures Cl_{50} sur la forme promastigote de *L. donovani* a été menée sur la forme amastigote axénique de *L. infantum* (**Tableau 47**).

Les molécules **(94)** (portant un atome d'iode en C8) et **(113)** (dérivé 8-arylthioéther méthylé en C6) présentent des activités comparables sur l'une et l'autre forme parasitaire ; par rapport à sa Cl_{50} sur la forme promastigote de *L. donovani*, le composé **(123)** voit son potentiel antileishmanien diminué d'un facteur 9 sur la forme amastigote axénique de *L. infantum*, observation en faveur d'une tolérance tout compte fait limitée de la modification du sulfonyleméthyle en position 2.

⁴⁷⁴ H. Van de Waterbeemd, G. Camenisch, G. Folkers, *et al.* *J. Drug Target*, **1998**, *6*, 151-165.

⁴⁷⁷ [b] G. N. Sekhar, C. P. Watson, M. Fidanboyly, *et al.* *Adv. Pharmacol.* **2014**, *71*, 245-275.

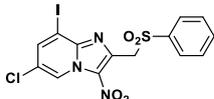
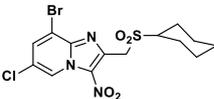
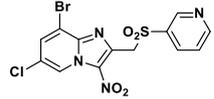
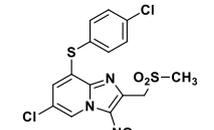
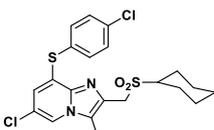
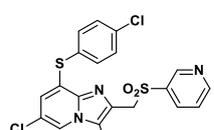
| Entrée | Structure | Activité antileishmanienne (µM) | | Cytotoxicité (µM) |
|--------|---|---|---|------------------------|
| | | Cl ₅₀ <i>L. dono. pro.</i> et IS _{HepG2} | Cl ₅₀ <i>L. inf. ama. axé.</i> et IS _{HepG2} | CC ₅₀ HepG2 |
| (94) |  | 1,3 > 39 | 2,3 > 22 | > 50 |
| (121) |  | 0,9 > 17 | > 100 < 0,2 | > 15,6 |
| (122) |  | 0,8 > 78 | 77,8 < 0,8 | > 62,5 |
| (113) |  | 2,6 > 24 | 5,0 > 13 | > 62,5 |
| (123) |  | 1,2 > 26 | 10,3 > 3 | > 31,2 |
| (124) |  | 1,9 > 16 | 1,6 > 20 | > 31,2 |
| (125) |  | 0,5 > 62 | 0,8 > 39 | > 31,2 |
| Réf. 1 | Doxorubicine | - | - | 0,2 |
| Réf. 2 | Féxinidazole | 1,2 > 166,7 | 3,4 > 58,8 | > 200 |
| Réf. 3 | Miltéfosine | 3,1 27,4 | 0,8 106,3 | 85 |
| Réf. 4 | Amphotéricine B | 0,07 > 125,7 | 0,06 146,7 | 8,8 |

Tableau 47

Les dérivés **(121)** et **(122)**, portant un atome de brome en position 8 et respectivement un motif cyclohexylsulfonyleméthyle et pyridin-3-ylsulfonyleméthyle en position 2, ne montrent aucune activité antiparasitaire sur la forme amastigote axénique de *L. infantum* (Cl₅₀ respectives > 100 et 77,8 µM), alors que tous deux présentaient des activités submicromolaires sur la forme promastigote de *L. donovani*. Ces résultats divergents, par contre, ne se répètent pas pour les molécules **(124)** et **(125)**, analogues 8-(arythioéther) des composés précédents : cette considération nécessite de pondérer les conclusions

précédemment données sur le motif sulfonylméthyle en C2. Afin de conserver une activité à la fois sur la forme promastigote et amastigote axénique de *Leishmania*, la modulation du substituant porté par la fonction sulfone est possible, dans une certaine mesure, mais uniquement si un motif arylthioéther est présent en position 8 (**Figure 83**). Cette dernière observation incite à étudier, dans l'avenir, l'influence d'un groupement différent en C8 (aryle, alcynyle) sur l'activité *in vitro* de molécules portant divers groupements sulfonylméthyles en position 2 et souligne également le rôle clé du substituant en position 8 au sein du pharmacophore antileishmanien. La stabilité microsomale de ces composés sera également un paramètre essentiel à étudier.

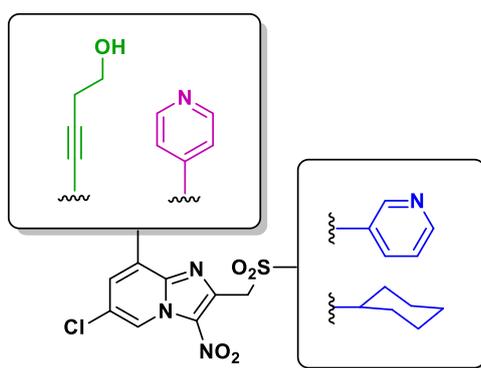


Figure 83 : Exemple de dérivés 2-sulfonylméthylimidazo[1,2-a]pyridine utiles pour la finalisation de l'étude des RSA présentées.

3. Étude par voltampérométrie cyclique du potentiel de réduction des 3-nitroimidazopyridines anti-kinétoplastidés

Les parasites tels que les kinétoplastidés possèdent des systèmes enzymatiques de transfert d'électron à faible potentiel rédox : des nitroréductases, capables de réduire les groupements nitro et de générer des métabolites toxiques.⁵⁵³ Les potentiels de réduction des nitrohétérocycles se situent le plus souvent en dehors de la gamme de potentiels couverte par les systèmes mammifères.³¹⁸ Néanmoins, certains dérivés tels que le nifurtimox et le benznidazole ont montré des propriétés génotoxiques, à la fois sur des bactéries et sur des cellules de mammifères.^{183, 554} Les propriétés associées au risque mutagène et carcinogène d'un nitrohétérocycle comme le métronidazole prêtent, quant à elles, toujours à controverse.⁵⁵⁵ Certaines molécules nitrées en développement, telles que le délamanide et le

⁵⁵³ B. S. Hall, X. Wu, L. Hu, S. R. Wilkinson, *Antmicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 1193-1199.

³¹⁸ W. J. Ehlhardt, B. B. Beaulieu Jr, P. Goldman, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 2603-2606.

¹⁸³ A. Buschini, L. Ferrarini, S. Franzoni, *et al*, *J. Parasitol. Res.* **2009**, ID 463575.

⁵⁵⁴ [a] V. S. Issa, E. A. Bocchi, *Lancet*, **2010**, *376*, 768 ; Author reply 768-769. [b] M. M. Lopez Nigro, M. A. Carballo, *Toxicol. Lett.* **2008**, *180*, 46-52.

⁵⁵⁵ [a] W. Raether, H. Hanel, *Parasitol. Res.* **2003**, *90* (Suppl. 2), s19-s39. [b] G. D. Friedman, S. F. Jiang, N. Udaltsova, *et al*, *Int. J. Cancer*, **2009**, *125*, 2173-2178.

prétomanide, ont par ailleurs montré la possibilité de concevoir des composés nitrés dénués d'activité mutagène^{325,556} ; la molécule tête de série arylthioéther (**50**) que nous avons présentée précédemment est également dans ce cas. Ainsi, afin d'examiner l'influence des différents substituants portés par le cycle imidazopyridine sur le potentiel de réduction du groupement nitro, une étude par voltampérométrie cyclique du potentiel de réduction de 3-nitroimidazopyridines synthétisées au cours de ce travail a été entreprise afin de rechercher un lien entre leurs propriétés rédox et leur activité biologique, et/ou leur caractère mutagène et de délimiter la zone de potentiel dans laquelle les molécules de la série étudiée doivent se trouver pour pouvoir être substrats des NTR1 parasites.

3.1. Généralités sur la voltampérométrie cyclique

3.1.1. Principe

L'électrochimie constitue un outil utile à l'étude des réactions mettant en jeu des transferts d'électron : elle permet de relier les déplacements d'électrons aux transformations chimiques, ces dernières prenant le plus souvent la forme d'une oxydation ou d'une réduction (d'un complexe métallique en chimie inorganique ou d'une espèce moléculaire en chimie organique). Plusieurs méthodes peuvent être employées pour l'étude de systèmes électrochimiques, comme la voltampérométrie cyclique⁵⁵⁷ : dans ce type de technique, une tension E est imposée au système pour permettre l'étude de l'évolution temporelle du courant I qui le traverse. Son utilisation la plus fréquente consiste à effectuer deux balayages linéaires, le premier dit "aller" et le second dit "retour" en sens inverse de façon à revenir au potentiel de départ, après avoir donc effectué un cycle.⁵⁵⁸ L'évolution en fonction du temps du courant I qui traverse le système électrochimique au cours de la voltampérométrie, représentée sur un graphe en fonction de la valeur de E , porte le nom de voltammogramme ou voltampérogramme ou aussi courbe de polarisation. Dans le cas de la voltammétrie cyclique, le sens du balayage est indiqué par des flèches. La **Figure 84** représente l'allure générale d'un voltampérogramme $I = f(E)$.

³²⁵ E. Hanaki, M. Hayashi, M. Matsumoto, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2017**, *84*, 1-8.

⁵⁵⁶ C. E. Barry 3rd, H. I. Boshoff, C. S. Dowd, *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3239-3262.

⁵⁵⁷ P. T. Kissinger, W. R. Heineman, *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 702-706.

⁵⁵⁸ [a] G. A. Mabbott, *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 697-702. [b] K. Izutsu, *Electrochemistry in Nonaqueous Solutions*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2003**. [c] P. T. Kissinger, W. R. Heineman, *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 702-706.

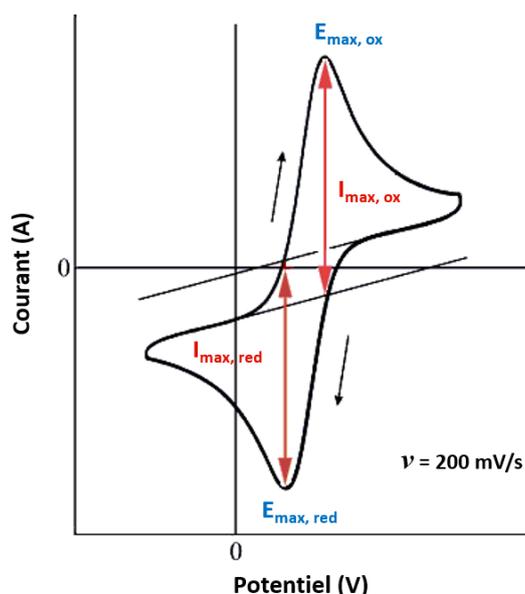


Figure 84 : Aspect général d'un voltampérogramme cyclique.

Lorsqu'une réaction de transfert de charge a lieu, le voltammogramme présente un pic, positif dans le cas d'une oxydation, négatif pour une réduction. Les caractéristiques du pic, c'est-à-dire sa position (E_{\max}) et son intensité (I_{\max}), permettent de distinguer les cas simples de transfert de charge réversible ou irréversible : si deux signaux symétriques sont observés, le produit de la réaction rédox est stable pendant le temps de la mesure. On parle alors d'un système réversible. Par contre, si le produit initialement formé à l'électrode de travail se décompose avant le retour du balayage de potentiel, il n'y a pas de vague retour, ou encore elle est observée à un autre potentiel. Il s'agit alors d'un système irréversible.

3.1.2. Montage expérimental

Les éléments nécessaires à une mesure par voltampérométrie cyclique comprennent tout d'abord la cellule voltammétrique thermostatée, qui comprend un système conventionnel à trois électrodes (**Figure 85**) :

- l'électrode de travail (E.T.), ici en carbone vitreux,
- la contre-électrode (C.E.) en platine massif qui permet le passage du courant dans le milieu,
- l'électrode de référence (E.R.) qui, dans le cas présent, est une électrode saturée au calomel.

La cellule comprend également un système de désoxygénation à l'azote. Les mesures électrochimiques sur molécules organiques sont réalisées dans un solvant polaire aprotique, ici le DMSO, qui reste stable dans l'intervalle de potentiels appliqué et permet de solubiliser l'analyte en quantité suffisante. Un électrolyte complémentaire, tel que l'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium, est également nécessaire en quantités importantes (environ 100 fois supérieures à celles en analyte) afin de contrebalancer la réaction d'oxydoréduction ayant lieu au niveau de l'électrode, d'équilibrer les charges et de compléter le circuit

électrique.⁵⁵⁹ Ce système est agencé dans une cage de Faraday afin de le protéger des nuisances électriques lors de l'enregistrement.

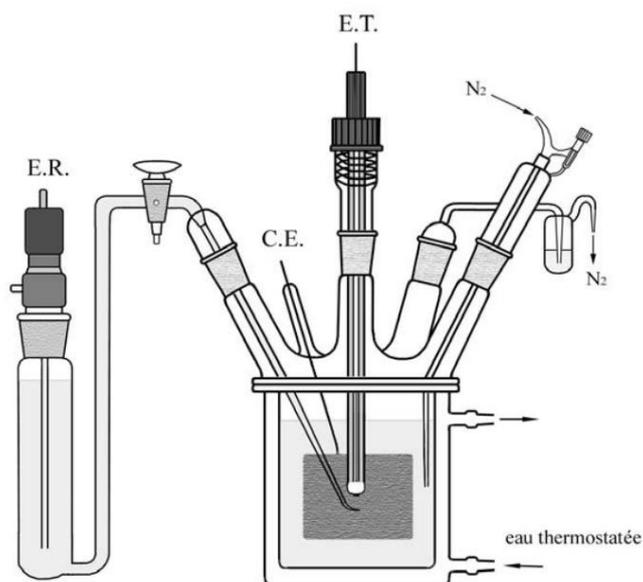


Figure 85 : Montage expérimental pour une mesure de voltampérométrie cyclique.

Concernant les conditions expérimentales, un des paramètres essentiels est le taux de balayage⁵⁶⁰ : valant 200 mV/s dans les mesures effectuées sur nos molécules, il indique que, durant l'analyse, le potentiel appliqué au système a varié linéairement à la vitesse de 200 mV par seconde.

Les potentiels de réduction présentés ci-après sont mesurés par rapport à l'électrode standard au calomel (ESC), dont le potentiel est de + 241 mV par rapport à l'électrode normale à hydrogène (ENH), prise comme référence : les potentiels mesurés pour nos composés sont donc corrigés de ce facteur pour être comparables à l'ENH.

3.2. Description électrochimique du pharmacophore antileishmanien

Les effets sur le potentiel de réduction du groupement nitro des différents éléments constituant le pharmacophore antileishmanien sur lequel est basée la molécule hit initiale ont tout d'abord été étudiés, en choisissant comme point de départ deux molécules de référence : le métronidazole et la 3-nitroimidazo[1,2-a]pyridine (**e**). Ces composés ont un potentiel de réduction bas, valant respectivement - 0,88 V et - 0,87 V et sont dénués d'activité antileishmanienne (**Figure 86**) : l'accolement d'une pyridine à l'imidazole n'affecte donc pas le potentiel. La fonctionnalisation de la 3-nitroimidazo[1,2-a]pyridine (**e**) par un motif phénylesulfonylméthyle en position 2 (molécule (**d**)) élève le potentiel de réduction de 60 mV ; le 5-nitroimidazole (**f**) comportant un motif identique présente également un potentiel de réduction de 100 mV plus élevé que celui du métronidazole, sans que ni (**d**) ni (**f**) ne soient actives sur la forme promastigote de *L.*

⁵⁵⁹ C. G. Zoski, Handbook of Electrochemistry, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2006.

⁵⁶⁰ [a] A. J. Bard, L. R. Faulkner, Electrochemical Methods: Fundamental and Applications, 2nd ed., John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2001. [b] J.-M. Savéant, Elements of Molecular and Biomolecular Electrochemistry, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2006.

donovani. L'ajout d'un atome de chlore en position 6 du composé **(d)** aboutit à l'imidazopyridine **(a)**, pour laquelle une activité antileishmanienne modérée peut être identifiée : son potentiel de réduction, valant -0,74 V, pourrait constituer un seuil à partir duquel les dérivés 3-nitroimidazo[1,2-a]pyridine sont efficaces sur *Leishmania*. Un atome de brome en position 6 conduit à la molécule **(b)**, ayant un potentiel de réduction comparable (-0,71 V) : la nature de l'atome d'halogène en position 6 n'a donc qu'une faible influence sur le potentiel de réduction. Enfin, la fonctionnalisation des composés **(a)** et **(b)** par un atome d'halogène en position 8 conduit une nouvelle fois à une élévation du potentiel de réduction : +100 mV entre la molécule **(a)** et l'imidazopyridine **(79)** et +120 mV entre le dérivé **(b)** et la molécule hit initiale, ceci grâce à la présence d'un atome d'halogène en position 8. Compte tenu de ces observations, la zone de potentiel comprenant les molécules actives paraît comprise entre -0,59 V et -0,74 V, soit sur une amplitude de 150 mV. Nous remarquons également que pour les 4 molécules appartenant à cet intervalle, une corrélation existe entre les valeurs de Cl_{50} sur la forme promastigote de *L. donovani* et les valeurs de potentiel de réduction du groupement nitro.

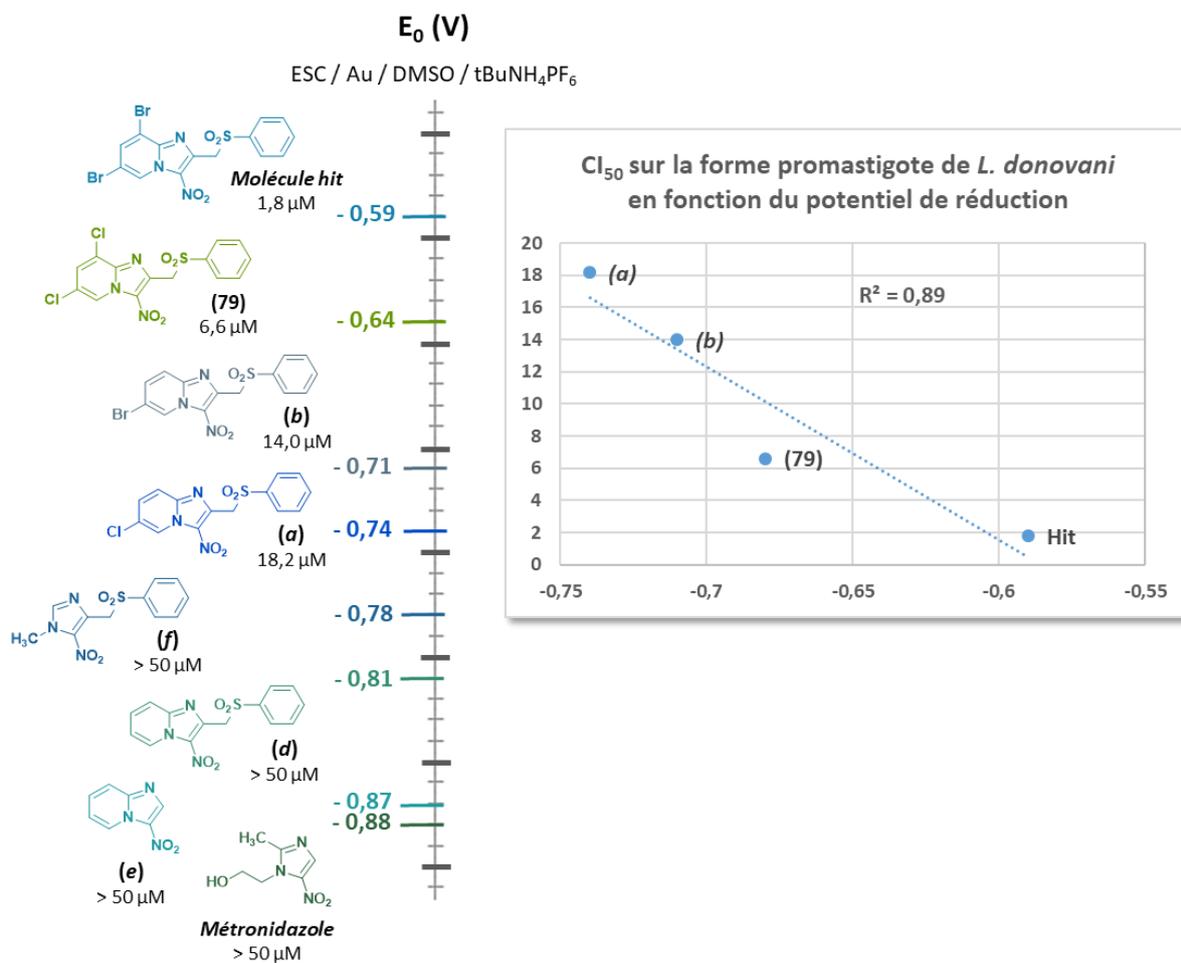


Figure 86 : Potentiels de réduction de plusieurs molécules nitrohétérocycliques ; les concentrations données sont les Cl_{50} de chaque molécule sur la forme promastigote de *L. donovani*.

3.3. Influence du motif en position 8 sur le potentiel de réduction du groupement nitro

Le potentiel de réduction de dérivés issus des séries précédemment présentées, diversement fonctionnalisés en position 8, a été mesuré : les données recueillies sont résumées dans la **Figure 87**. Sur le côté gauche de l'axe des potentiels, sont rassemblées les molécules halogénées (ou non substituées dans le cas de **(a)**) en C8, et sur la droite, les composés portant un groupement aryle, alcynyle, arylamino, ou arylthioéther et apparentés.

Concernant tout d'abord les composés portant un atome d'halogène en position 8, nous pouvons remarquer que la nature de ce substituant, dont la taille semblait liée à une augmentation de l'activité antileishmanienne, n'influence pas le potentiel de réduction : en effet ceux des molécules **(79)**, **(4)** et **(94)**, respectivement substituées en C8 par un atome de chlore, de brome et d'iode, sont compris entre -0,64 V et -0,66 V.

Les autres molécules fonctionnalisées en position 8 se répartissent, malgré leur variété structurale assez importante, sur un intervalle de potentiel relativement étroit, entre -0,59 V et -0,70 V (soit une différence de 110 mV, se superposant à la zone déjà identifiée sur la **Figure 86**).

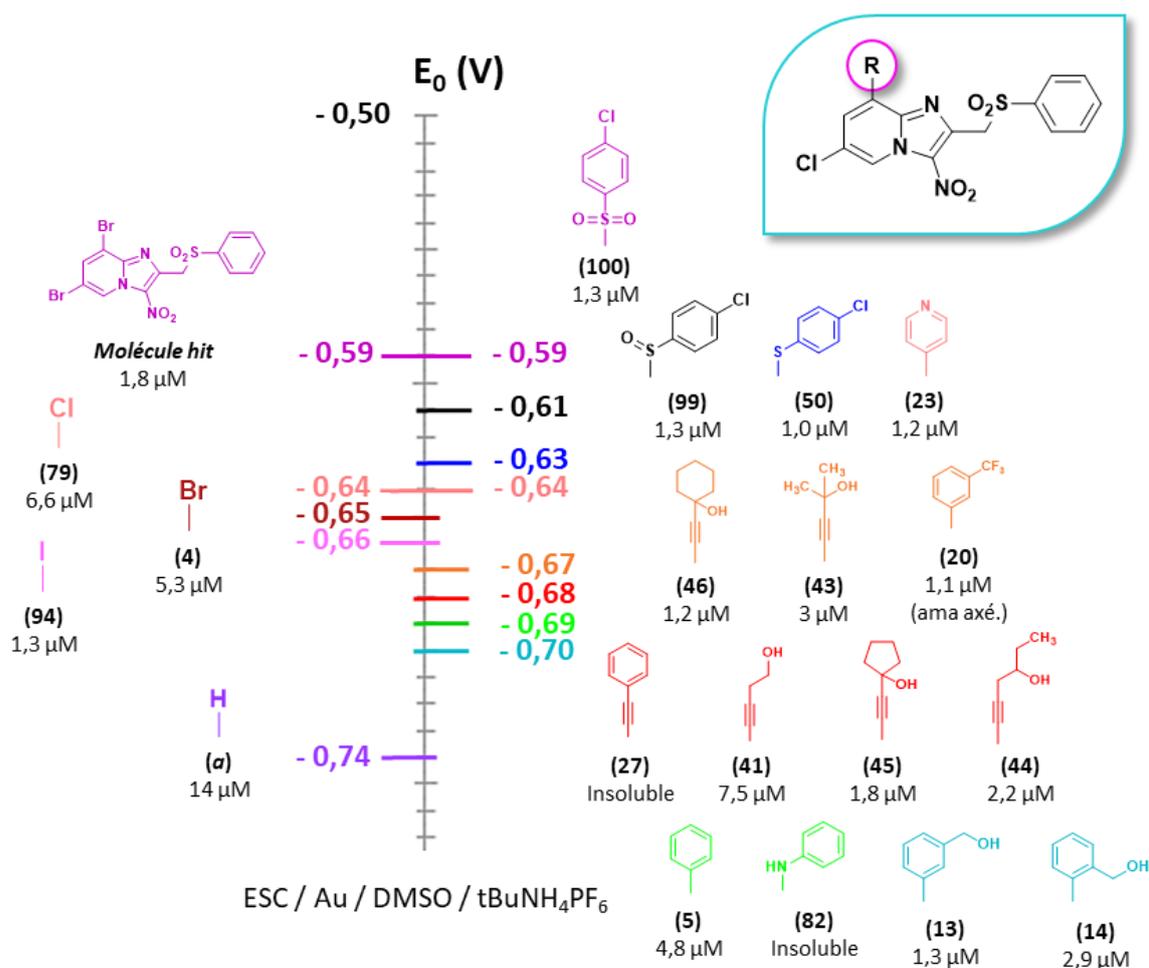


Figure 87 : Potentiels de réduction d'imidazo[1,2-a]pyridines diversement substituées en position 8.

Le potentiel de réduction des produits de couplage de Sonogashira présente tout d'abord une grande homogénéité avec, pour chacune des 6 molécules testées, une valeur de - 0,67 V ou - 0,68 V : la nature du motif porté par la triple liaison, qu'il soit carbocyclique aromatique, carbocyclique saturé ou aliphatique, n'est pas associé à une variation du potentiel de réduction du groupement nitro.

Les produits de couplage de Suzuki-Miyaura occupent un intervalle de potentiels plus large, compris entre - 0,64 V (molécule **(23)**, pour laquelle s'exprime l'effet électroattracteur de l'azote de la pyridine) et - 0,70 V (composés **(13)** et **(14)** portant un groupement hydroxyméthylphényle en C8). Les 5 molécules de ce groupe présentent néanmoins des Cl_{50} très comparables et ne permettent pas de mettre en relation leur activité avec leurs propriétés électrochimiques.

Les 3 composés portant un atome de soufre en position 8 sont les dérivés ayant les potentiels de réduction les plus hauts (entre - 0,59 V et - 0,63 V), d'autant plus que l'atome de soufre est oxydé.

Concernant le type de groupement en C8, ce dernier n'aura donc qu'une influence modérée sur le potentiel redox des molécules considérées, sans qu'une corrélation entre données électrochimiques et biologiques puisse être mise en évidence.

3.4. Influence du motif en position 2 sur le potentiel de réduction du groupement nitro

L'évaluation par voltampérométrie cyclique des molécules présentées dans la **Figure 88**, diversement substituées en position 2, montrent l'impact de cette partie du pharmacophore sur le potentiel de réduction du groupement nitro. Le remplacement du motif phénylsulfonylméthyle par un motif phénylthiométhyle (composé **(136)**) entraîne une diminution importante du potentiel de réduction de 110 mV pour les composés portant un atome de brome en C8 (de - 0,59 mV à - 0,70 mV) et de 90 mV pour les molécules 8-arylthioéther (de - 0,63 mV à - 0,72 mV).

L'absence de substituant en C2, comme c'est le cas pour la molécule **(128)** est associée à un potentiel de réduction de - 0,74 V, proche de la limite inférieure de l'intervalle précédemment établi contenant les molécules ayant une activité antileishmanienne. Un groupement méthyle, enrichissant le cycle imidazopyridine en électrons (dérivé **(131)**) conduit à un potentiel de réduction de - 0,79 V (donc en dehors des bornes estimées) et à une molécule inactive sur la forme promastigote de *L. donovani*. Cette observation est en faveur de l'existence d'un potentiel de réduction seuil, entre - 0,76 V et - 0,79 V, au-dessous duquel l'activité antileishmanienne est perdue.

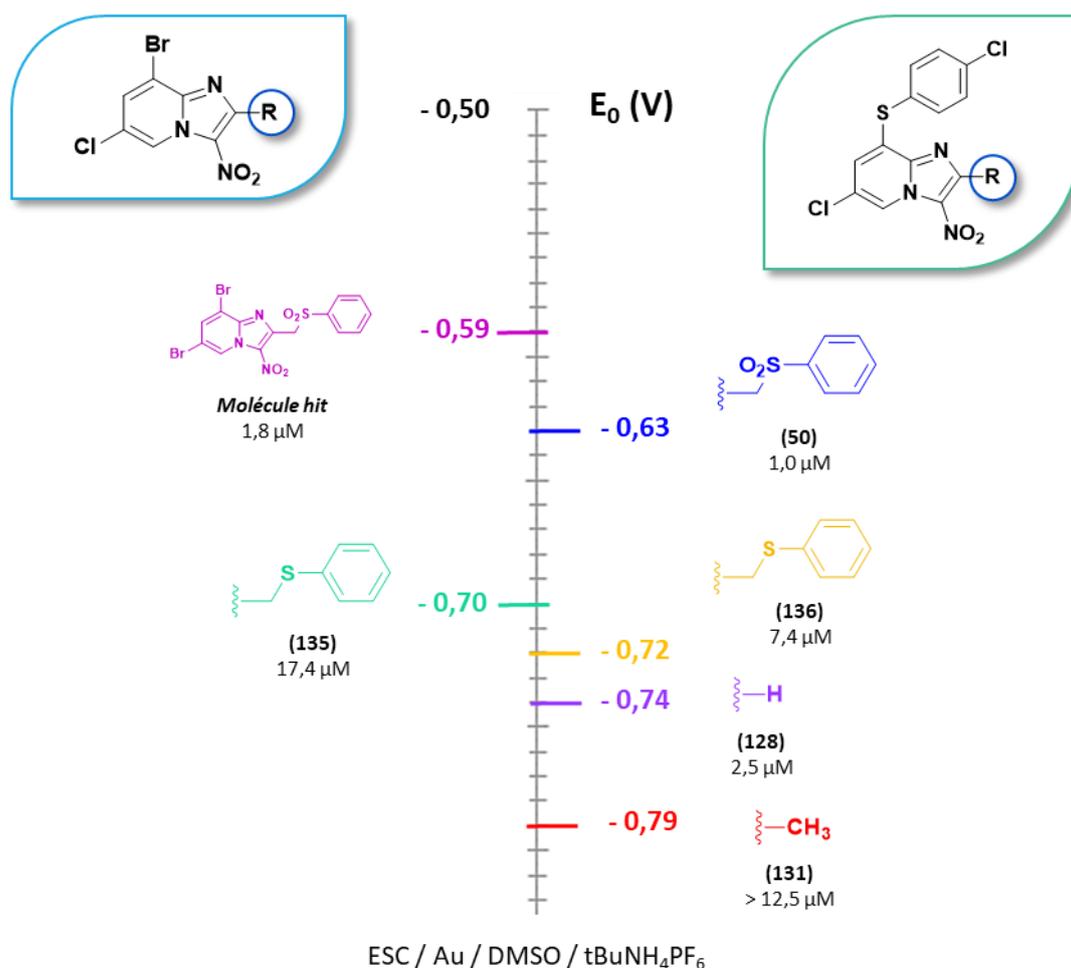


Figure 88 : Potentiels de réduction d'imidazo[1,2-a]pyridines diversement substituées en position 2.

3.5. Influence du motif en position 6 sur le potentiel de réduction du groupement nitro

Cinq analogues de la molécule hit initiale et autant de dérivés du composé tête de série 8-(arylthioéther) diversement fonctionnalisés en position 6 ont été étudiés par voltampérométrie cyclique (Figure 89). Ces composés, présentant tous une activité antileishmanienne, permettent d'élargir légèrement l'intervalle de potentiels mis en évidence sur la Figure 86 et comprenant les composés actifs : ses bornes supérieure et inférieure s'étendent de 10 mV, lui conférant une étendue de 180 mV (entre - 0,58 V et - 0,76 V).

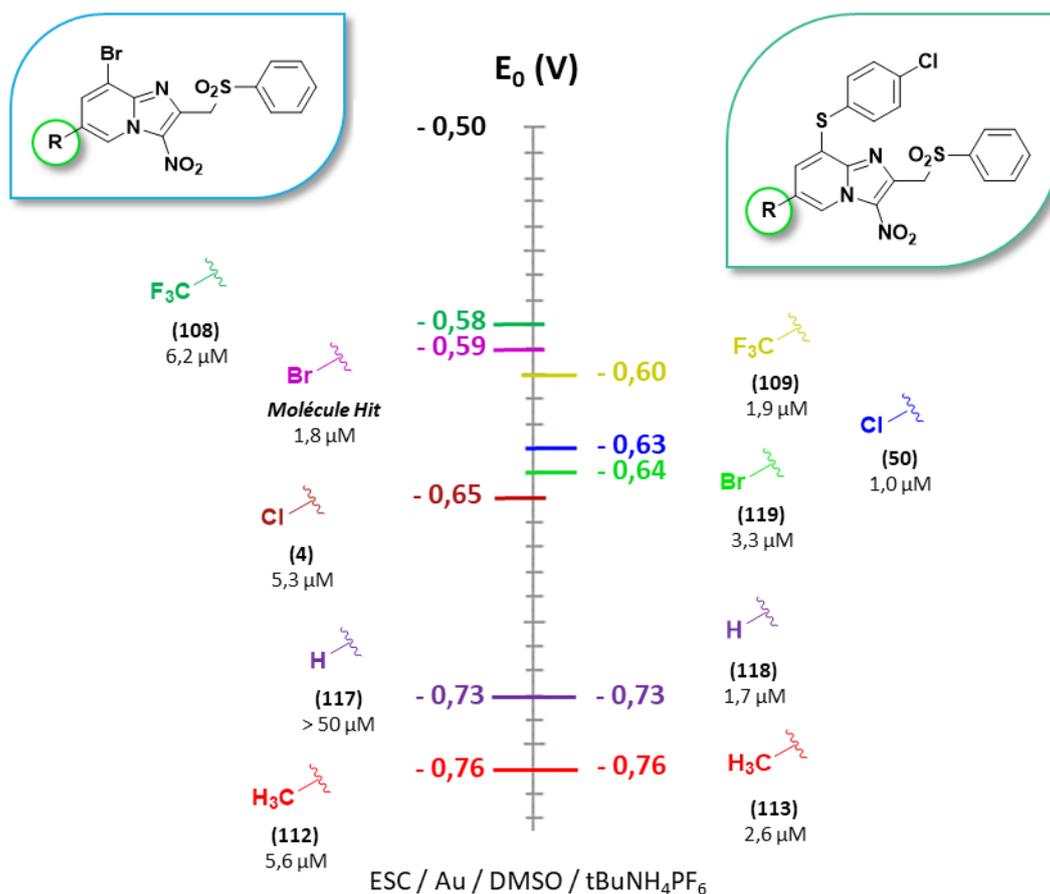


Figure 89

Nous pouvons également remarquer que les dérivés non substitués **(117)** et **(118)** ou comportant un groupement méthyle **(112)** et **(113)** en position 6 montrent des valeurs de potentiel de réduction identiques deux à deux, indépendamment de leur substituant en C8 (atome de brome ou motif 4-chlorophénylthioéther). Cette observation atteste à la fois de l'influence très modérée du groupement en position 8 ainsi que des effets plus marqués de celui en position 6 sur le potentiel de réduction de ces 3-nitroimidazo[1,2-a]pyridines. Il n'est une nouvelle fois pas possible d'établir de lien entre l'activité sur la forme promastigote de *L. donovani* et le potentiel de réduction pour ces 10 composés, néanmoins l'ordre logique des potentiels mesurés en fonction du groupement en C6 (-CH₃ < -H < -X < -CF₃) permet un large balayage de l'axe à la recherche de seuils. Il sera important de réaliser, dans le futur, un test d'Ames sur le composé **(113)** afin d'observer si la conception de molécules actives ayant un potentiel de réduction bas conduit effectivement à des dérivés non mutagènes.

3.6. Conclusion de l'étude électrochimique des dérivés 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine

Cette étude par voltampérométrie cyclique du potentiel de réduction du groupement nitro en fonction des différents substituants du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine a permis de mettre en évidence l'implication des modifications structurales entreprises. Le groupement en C8 permet une certaine modulation de celui en C2, ce qui permet de s'affranchir du site de faiblesse métabolique que constituait le groupement phényle. Cette possibilité de modulation pourra également être exploitée pour l'introduction en C2 de groupements peu volumineux favorisant l'hydrosolubilité, afin de concevoir des composés franchissant d'autant mieux les membranes.

Seule une corrélation limitée entre le potentiel de réduction et l'activité antileishmanienne a pu être mise en évidence : il est probable que pour nos composés, une composante stérique (possiblement supportée par le groupement en position 8) soit également à prendre en compte pour expliquer leur profil d'activité biologique *in vitro*.

4. Conclusion générale du chapitre 6

A travers la synthèse et l'évaluation de 25 nouvelles 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines, la rétro-analyse du pharmacophore anti-kinétoplastidés, les relations structure-activité relatives à ces dérivés ont pu être affinées, mettant notamment en avant le rôle essentiel du substituant en position 8 sur les possibilités de modulation des autres groupements portés par le cycle imidazopyridine. Cette étude, ayant montré la possibilité de modifications profondes du motif porté en position 2 des dérivés 8-(phénylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridine, a permis d'identifier des molécules antileishmaniennes de $CI_{50} < 1 \mu M$ et appelle à être poursuivie dans le but de concevoir des composés également plus hydrosolubles, avec une meilleure stabilité microsomale. Les résultats de l'étude par voltampérométrie cyclique du potentiel de réduction de certains de nos composés ont permis de délimiter un intervalle incluant les dérivés actifs, entre - 0,58 V et -0,76 V, incitant à prendre en considération ce paramètre dans la perspective de synthétiser des molécules à bas potentiel de réduction, donc possiblement moins mutagènes.

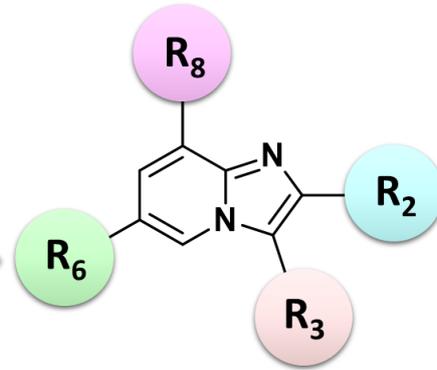
La **Figure 90** résume les dernières RSA établies en série 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine.

Position 8 :

- **Halogène** compatible avec une activité antileishmanienne : I > Br > Cl > H
- **(Hétéro)aryle** : ↗ modérément l'activité mais limite l'hydrosolubilité
- **Alcynyle** : ↗↗ activité anti-*Trypanosoma* mais perte de l'activité antileishmanienne sur *L. donovani* amastigote intramacro. ↗ hydrosolubilité si hydroxylé ; passage de la BHE ; stabilité métabolique modérée ($t_{1/2}$ = 13 min)
- **Arylamino** : ↘↘ hydrosolubilité, évaluation biologique impossible
- **Arylthioéther** : ↗↗ activité antileishmanienne, sur forme promastigote et amastigote (axénique et intramacro.)
Pas de propriétés mutagènes (test d'Ames), mauvaise stabilité métabolique (S-oxydation → $t_{1/2}$ = 3 min)

Position 6 :

- Atome d'**halogène** favorable à l'activité
- **Cycle aromatique** ↘↘ l'hydrosolubilité (évaluation bio. impossible)
- **-H** ↘ l'hydrosolubilité
- **-CH₃** ou **-CF₃** tolérés, quel que soit le groupement en C8 (Br ou arylthioéther)
- * Si arylthioéther en C8 *
- R6 = H → Activité maintenue
- * Si Br en C8 *
- R6 = H → Perte de l'activité



Position 2 :

- **Phénylsulfonylméthyle** en faveur d'une bonne activité
- Substitution en *para* du phényle défavorable à l'activité
- Phényle = site de faiblesse métabolique → Hydroxylation en *para*
- * Si arylthioéther en C8 *
- **Hétéroarylsulfonylméthyle** ou **(cyclo)alkylsulfonylméthyle** possibles
- Motif sulfonylméthyle non essentiel : CH₂OH, CH₂-S-Ph
- * Si Br en C8 *
- Phénylsulfonylméthyle essentiel pour activité sur *L. infantum* amastigote axénique

Position 3 :

- Groupement **nitro** nécessaire mais pas suffisant à l'activité
- Dérivés -H et -NH₂ inactifs
- Bioactivation sélective par les NTR1

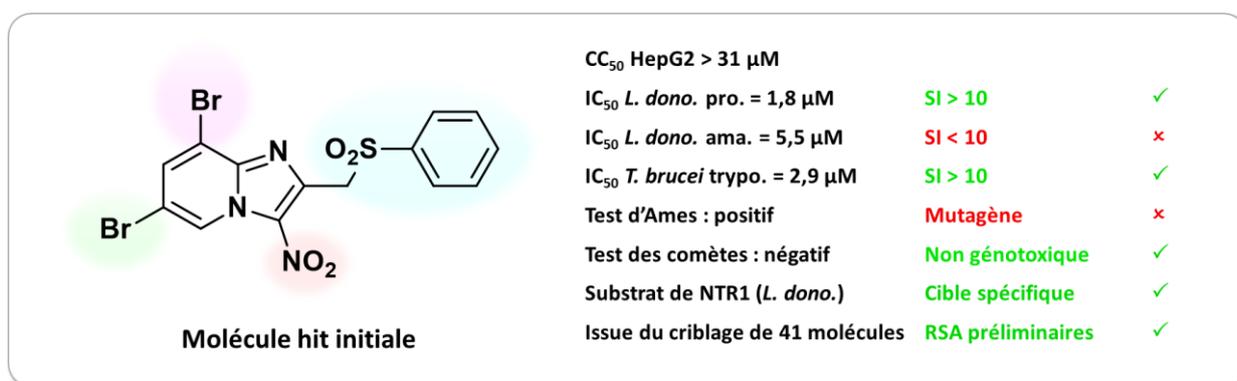
Figure 90 : RSA établies à partir du pharmacophore imidazo[1,2-a]pyridine.

Conclusion générale

La leishmaniose viscérale et la trypanosomiase humaine africaine sont deux maladies tropicales négligées causées par des protozoaires kinétoplastidés. Près d'un demi-milliard de personnes dans le monde sont menacées par ces pathologies, qui entraînent chaque année jusqu'à 50 000 décès. Compte tenu des limites liées à la toxicité, au coût prohibitif ou aux schémas thérapeutiques complexes des actuels traitements de ces maladies, la recherche de nouvelles molécules anti-kinétoplastidés représente donc un intérêt mondial de santé publique, compte tenu, qui plus est, du risque d'émergence de résistances aux traitements actuels.

Afin de minimiser le taux d'échec rencontré au cours du développement de nouvelles molécules antiparasitaires, plusieurs critères devront être pris en compte dans la caractérisation d'un candidat médicament : Ce dernier devra notamment présenter une $CI_{50} < 10 \mu\text{M}$, un index de sélectivité > 10 , une spécificité importante pour une cible parasitaire et des connaissances de RSA préliminaires pour être considéré comme une molécule hit. Une bonne stabilité métabolique ainsi que l'absence de propriétés génotoxiques et mutagènes, en plus de données préliminaires d'activité *in vivo*, définiront une molécule lead.

Le travail de chimie médicinale anti-infectieuse réalisé au cours de cette thèse prend comme point de départ la découverte d'une molécule hit antileishmanienne, identifiée en série 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine suite au criblage d'une petite chimiothèque de composés synthétisés au Laboratoire de Pharmacochimie Radicalaire.

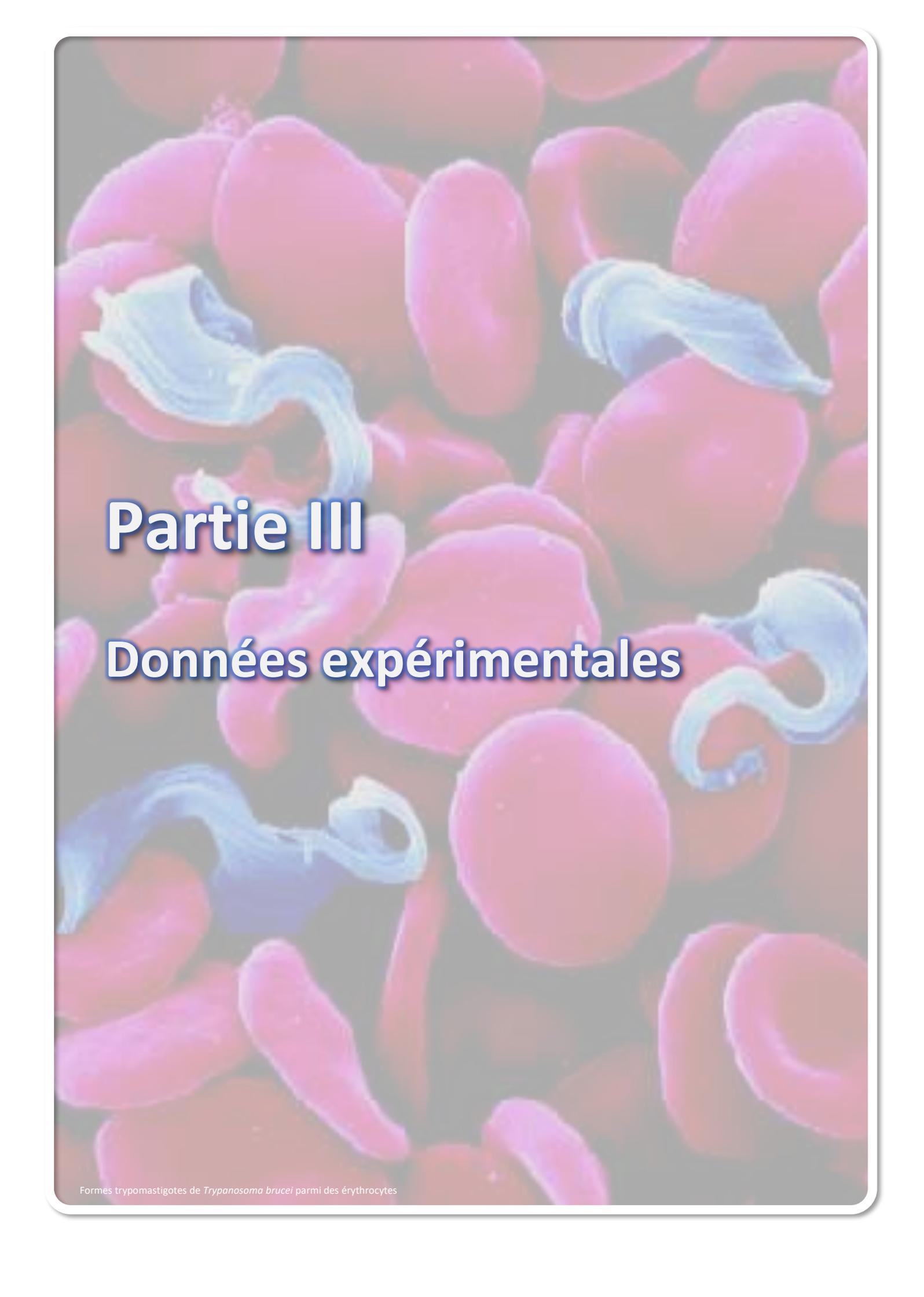


Ce composé présente une bonne activité sur la forme promastigote de *L. donovani* mais une efficacité insuffisante sur la forme amastigote intramacrophagique de ce parasite ainsi qu'un test d'Ames positif : ces paramètres nécessitent donc d'être améliorés. Des relations structure activité préliminaires avaient pu être établies, mais peu de données étudiaient l'influence du groupement en position 8 sur le profil biologique de ces composés : ceci a donc donné lieu à un nouveau travail de pharmacomodulation en série 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine.

Nous nous sommes tout d'abord intéressé au remplacement de l'atome de brome en position 8 par un autre motif stériquement encombrant et lipophile : afin d'assurer la sélectivité de cette fonctionnalisation, un analogue de la molécule hit, portant un atome de chlore en position 6 et un atome de brome en position 8, a

tout d'abord été synthétisé. Puis, après optimisation des conditions réactionnelles ayant donné lieu à une trentaine d'essais, une méthode de couplage palladocatalysée de Suzuki-Miyaura a été appliquée à ce substrat, permettant la synthèse d'une série de 21 composés 8-arylimidazo[1,2-*a*]pyridine avec de bons rendements, *via* l'emploi de la technologie micro-ondes. L'évaluation biologique de ces produits de couplage a mis en avant 8 hit antileishmaniens (IS compris entre 10 et 17,9) et 13 hit anti-*Trypanosoma* (IS compris entre 31 et 550), la majorité présentant un niveau d'activité *in vitro* supérieur à celui du féxinidazole. La molécule tête de série antileishmanienne (**23**), portant un groupement pyridin-4-yl en position 8, a montré une activité sur la forme amastigote intramacrophagique de *L. donovani* deux fois supérieure au composé hit initial ainsi qu'une hydrosolubilité légèrement améliorée. Ce composé demeure mutagène selon le test d'Ames ; l'étude de son potentiel génotoxique et de sa stabilité microsomale pourra être envisagée.

Le travail de pharmacomodulation en position 8 du châssis 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine a été poursuivi par l'introduction d'un motif acétylénique grâce à la réaction de couplage de Sonogashira. Après une dizaine d'essais optimisation réactionnelle, 21 produits de couplage ont été synthétisés et testés *in vitro* : cette évaluation a mis en évidence le bénéfice d'un groupement hydroxyalkyléthynyle en position 8, permettant un gain d'hydrosolubilité important.

A scanning electron micrograph showing numerous pinkish-red, oval-shaped erythrocytes. Interspersed among them are several blue, elongated, and curved trypomastigotes of Trypanosoma brucei. The trypomastigotes have a distinct flagellum extending from one end, giving them a whip-like appearance.

Partie III

Données expérimentales

1. Données générales

1.1. Chromatographie sur couche mince

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur silice 60 avec indicateur de fluorescence F254, d'épaisseur 0,2 mm, déposée sur feuille d'aluminium (Merck®). La révélation s'effectue sous lampe à ultraviolets à une longueur d'onde de 254 nm.

1.2. Points de fusion

Les points de fusion (F) des produits cristallisés ont été déterminés en tubes capillaires sur un appareil Büchi® (B-540) ou un appareil Stuart® (SMP3) et ne sont pas corrigés.

1.3. Spectrométrie par RMN

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker Avance® 250 MHz au service de RMN de la Faculté de Pharmacie de Marseille, sur un spectromètre Bruker Avance® 300 MHz ou 400 MHz à la Faculté des Sciences et Techniques de St Jérôme à Marseille, ou sur un spectromètre Bruker Avance® 300 MHz ou 400 MHz au Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : (s) singulet, (sl) singulet large, (d) doublet, (dd) doublet de doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet.

1.4. Spectrométrie de masse à haute résolution

Ces analyses ont été réalisées au sein du Spectropôle de la Faculté des Sciences et Techniques de St Jérôme à Marseille sur un spectromètre de masse Q-STAR® Elite (AB Sciex) doté d'un analyseur à temps de vol.

1.5. Chromatographie liquide ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse

Les analyses LC/MS ont été réalisées à la Faculté de Pharmacie de Marseille avec une chaîne Thermo U-HPLC de type Accela High Speed LC System® couplée à un spectromètre de masse Thermo MSQ Plus® simple quadripôle. La colonne chromatographique utilisée est une Kinetex Phenomenex® 20 x 2,1 mm (silice greffée C_{18}), avec des particules de diamètre égal à 2,6 μm . Le volume d'échantillon injecté sur la colonne est de 1 μL . L'analyse chromatographique, d'une durée de 8 min, est effectuée avec le gradient de solvants suivant :

- t = 0 : eau/méthanol (50/50).

- t = 0 à t = 4 minutes : augmentation linéaire de la proportion d'eau jusqu'à un ratio eau/méthanol de 95/5.

- t = 4 à t = 6 minutes : eau/méthanol 95/5.

- t = 6 à t = 7 minutes, diminution linéaire de la proportion en eau jusqu'à retour à un ratio 50/50 eau/méthanol.

- t = 7 à t = 8 minutes : eau/méthanol 50/50

L'eau utilisée contient de l'acétate d'ammonium à une concentration de 5 mM.

Les temps de rétention (t_R) des molécules analysées sont indiqués en min.

1.6. Réacteurs micro-ondes

Les réacteurs micro-onde utilisés sont de type réacteur mono-mode Biotage Initiator® (Faculté de Pharmacie de Marseille), et CEM Explorer® (Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse).

1.7. Radiocristallographie

Les mesures de diffraction des rayons X ont été réalisées au Spectropôle de la Faculté des Sciences et Techniques de Saint Jérôme sur un diffractomètre double-source SuperNova® (Agilent Technologies) à 223 °K. Les structures ont été résolues par utilisation du programme SIR92 et les calculs d'ajustement basés sur F^2 ont été réalisés sur SHELXL-97.

1.8. Mesure des potentiels de réduction

Les mesures de voltampérométrie cyclique ont été réalisées par un potentiostat Autolab PGSTAT100 (ECO Chemie, Pays-Bas) contrôlé par le logiciel GPES 4.09. Les expériences sont réalisées à température ambiante dans une cellule hermétique à 3 électrodes, connectée à une voie vide/argon. L'électrode de référence utilisée est une électrode saturée au calomel (ESC) séparée de la solution par un compartiment pontant. La contre-électrode est une électrode de platine de 1 cm² de surface apparente. L'électrode de travail est une électrode de carbone vitreux de 1,0 mm de diamètre (Biologic SAS). L'électrolyte secondaire (du $(n\text{Bu}_4\text{N})[\text{PF}_6]$, Fluka, 99% puriss electrochemical grade) et le solvant (DMSO, Sigma-Aldrich puriss p.a. dried <0.02% water) sont utilisés tels quels et simplement dégazés sous argon. La solution utilisée lors de la mesure du potentiel de réduction contient 10⁻³ M d'analyte et 0,1 M d'électrolyte secondaire. Avant chaque mesure, de l'argon est mis à barboter dans les solutions et l'électrode de travail est polie sur une machine à polir (Presi P230). Dans ces conditions expérimentales, le potentiel de demi-vague ($E_{1/2}$) du ferrocène (couple Fc^+/Fc) dans le DMSO est de $E_{1/2} = 0,45 \text{ V/ESC}$. Les pics de potentiels expérimentaux ont été mesurés par rapport à l'ESC et convertis par rapport à l'électrode normale à hydrogène (ENH) en ajoutant 0,241 V.

2. Synthèse organique

2.1. Partie expérimentale du Chapitre 4

2.1.1. Obtention de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

2.1.1.1. Préparation de la 3-bromo-5-chloropyridin-2-amine (1)

1 équivalent ($3,89 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,5 g) de 5-chloropyridin-2-amine est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et contenant 30 mL d'acétonitrile. 1 équivalent de *N*-bromosuccinimide est ensuite ajouté ($3,89 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,69 g). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (80/20). Le composé **(1)** est isolé sous la forme d'un solide orange avec un rendement de 71 %.

3-Bromo-5-chloropyridin-2-amine **(1)**

Formule brute : $C_5H_4BrClN_2$

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide orange

Rdt : 71 %

Masse molaire : 207,46 g/mol

Masse nominale : 206

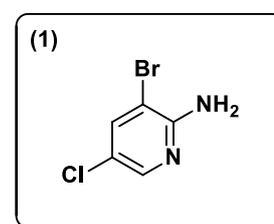
$t_R = 2,55$ min

MS (ESI+) = $m/z = 207,2/209,2/211,2$ ($[M+H]^+$).

F = 82 °C (lit. : 83-84 °C)⁵⁶¹

RMN 1H (250 MHz ; $CDCl_3$) : δ 4,95 (sl, 2H) ; 7,66 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H) ; 7,97 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; $CDCl_3$) : δ 104,1 (C) ; 120,2 (C) ; 139,6 (CH) ; 145 (CH) ; 154,1 (C).



2.1.1.2. Préparation de la 8-bromo-6-chloro-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (2)

1 équivalent ($2,41 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,5 g) de 3-bromo-5-chloropyridin-2-amine **(1)** est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et contenant 40 mL d'éthanol. 1,1 équivalent de 1,3-dichloroacétone est ensuite ajouté ($2,65 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,334 g). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 96 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Le composé **(2)** est isolé sous la forme d'un solide orange avec un rendement de 60 %.

8-Bromo-6-chloro-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **(2)**

Formule brute : $C_8H_5BrCl_2N_2$

Recristallisation dans l'éther diéthylique

Solide orange

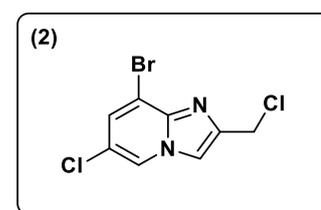
Rdt : 60 %

Masse molaire : 279,95 g/mol

Masse nominale : 278

$t_R = 1,77$ min

MS (ESI+) = $m/z = 277/278,9/280,9/282,9$ ($[M+H]^+$).



⁵⁶¹ P. George, J. Allen, G. Jaurand, Imidazopyridine derivatives, their preparation and their application as therapeutics, Brevet FR2612927 (A1). 30-09-1988.

F = 161 °C

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ 4,79 (s, 2H) ; 7,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H) ; 7,71 (s, 1H) ; 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ 39,1 (CH₂) ; 113 (CH) ; 116 (C) ; 120,1 (C) ; 122,4 (CH) ; 125,4 (C) ; 137,7 (CH) ; 142 (C).

HRMS (+ESI) : 280,9064 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₈H₅BrCl₂N₂ : 280,9062.

2.1.1.3. Préparation de la 8-bromo-6-chloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (3)

1 équivalent (1,08.10⁻³ mol ; 0,3 g) de 8-bromo-6-chloro-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (2) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et dissous dans 5 mL d'acide sulfurique à 96 % refroidis dans un bain d'eau glacée. 6 équivalents (soit environ 600 µL) d'acide nitrique à 65 % sont ensuite ajoutés goutte à goutte. La réaction se fait à température ambiante pendant 1 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace, alcalinisé au moyen de carbonate de sodium, puis extrait par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Le composé (3) est isolé sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 60 %.

8-Bromo-6-chloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (3)

Formule brute : C₈H₄BrCl₂N₃O₂

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide jaune

Rdt : 60 %

Masse molaire : 324,95 g/mol

Masse nominale : 323

Tr = 2,51 min

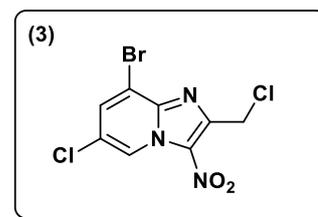
MS (ESI+) = m/z = 323,8/325,9/328 ([M+H]⁺).

F = 165 °C

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ 5,08 (s, 2H) ; 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H) ; 9,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ 38,2 (CH₂) ; 113,2 (C) ; 124,7 (CH) ; 125,2 (C) ; 129,9 (C) ; 134,07 (CH) ; 140,9 (C) ; 147,7 (C).

HRMS (+ESI) : 323,8938 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₈H₄BrCl₂N₃O₂ : 323,8937.



2.1.1.4. Préparation de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (4)

1 équivalent (6,46.10⁻⁴ mol ; 0,21 g) de 8-bromo-6-chloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (3) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL contenant 20 mL de diméthylsulfoxyde. 3 équivalents de phénylsulfinate de sodium (1,9.10⁻³ mol ; 0,318 g) sont ensuite ajoutés. La réaction se fait à température ambiante pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace avec ajout de chlorure de sodium et le produit précipite. Après filtration sous vide, le produit (4) est isolé sous la forme d'un solide beige clair avec un rendement de 80 %.

8-Bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (4)

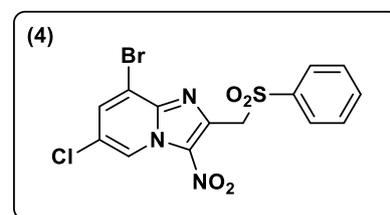
Formule brute : C₁₄H₉BrClN₃O₄S

Recristallisé dans l'acétonitrile

Solide beige clair

Rdt : 80 %

Masse molaire : 430,66 g/mol



Masse nominale : 429

Tr = 2,17 min

MS (ESI+) = m/z = 429,8/431,7/433,8 ([M+H]⁺).

F = 196 °C

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ 5,16 (s, 2H) ; 7,52–7,73 (m, 3H) ; 7,87–7,91 (m, 3H) ; 9,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ 56,7 (CH₂) ; 113,2 (C) ; 124,7 (CH) ; 125,3 (C) ; 128,5 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,8 (C), 134,1 (CH) ; 134,3 (CH) ; 139,1 (C) ; 139,7 (C) ; 141,1 (C).

HRMS (+ESI) : 431,9236 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₄H₉BrClN₃O₄S : 431,9236.

2.1.2. Réactions de couplage de Suzuki-Miyaura sur la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2- α]pyridine (**4**)

Procédure générale

1 équivalent (9,29.10⁻⁴ mol ; 0,4 g) de 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2- α]pyridine (**4**), 0,1 équivalent (9,29.10⁻⁵ mol ; 0,107 g) de tétrakis(triphénylphosphine) de palladium, 5 équivalents (4,64.10⁻³ mol ; 0,642 g) de carbonate de potassium et 1,3 équivalent (1,21.10⁻³ mol) de l'acide boronique approprié sont introduits dans un réacteur de 20 mL contenant 15 mL de THF. Le réacteur est scellé, placé sous atmosphère d'azote et chauffé à 120 °C sous irradiation micro-ondes jusqu'à disparition complète du composé de départ. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée, et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec une phase mobile appropriée et recristallisé dans le solvant adéquat pour obtenir les composés (**5**) à (**25**).

2.1.2.1. 6-Chloro-3-nitro-8-phényl-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2- α]pyridine (**5**)

Formule brute : C₂₀H₁₄ClN₃O₄S

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (6,5/3/0,5)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 90 %

Masse molaire : 427,86 g/mol

Masse nominale : 427

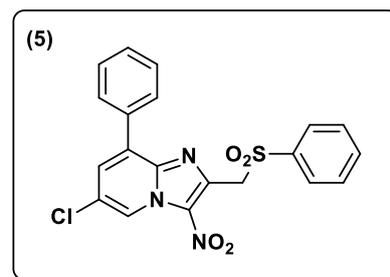
Tr = 3,64 min

MS (ESI+) = m/z = 427,98/429,98 ([M+H]⁺)

F = 198 °C

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ 5,20 (s, 2H) ; 7,44–7,59 (m, 5H) ; 7,65–7,74 (m, 4H) ; 7,87–7,91 (m, 2H) ; 9,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H)

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ 56,6 (CH₂) ; 124,1 (CH) ; 126,0 (C) ; 128,6 (2CH) ; 128,8 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 129,9 (CH) ; 130,3 (C) ; 131,2 (C), 131,9 (CH) ; 132,9 (C) ; 133,9 (C) ; 139,2 (CH) ; 139,51 (C) ; 141,7 (C).



2.1.2.2. 6-Chloro-8-(4-chlorophényl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2- α]pyridine (**6**)

Formule brute : C₂₀H₁₃Cl₂N₃O₄S

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (6,5/3/0,5)

Solide jaune pâle

Rdt : 74 %

Masse molaire : 462,30 g/mol

Masse nominale : 462

$t_R = 3,99$ min

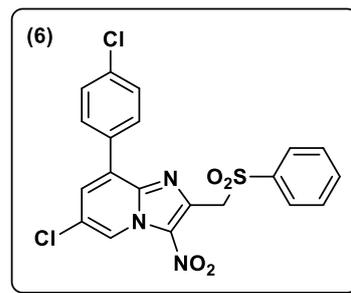
MS (ESI+) = $m/z = 461,89/463,84$ ($[M+H]^+$)

F = 250 °C

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6) : δ 5,29 (s, 2H) ; 7,48–7,50 (m, 2H) ; 7,62–7,69 (m, 4H) ; 7,80–7,87 (m, 3H) ; 8,13 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H) ; 9,37 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; DMSO- d_6) : δ 55,6 (CH₂) ; 124,4 (C) ; 125,1 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 128,4 (2CH) ; 128,8 (C) ; 129,4 (2CH) ; 130,4 (CH) ; 131,2 (2CH) ; 131,7 (C) ; 132,6 (C) ; 134,2 (CH) ; 134,4 (C) ; 138,6 (C) ; 139,4 (C) ; 140,9 (C).

HRMS (+ESI) : 462,0074 $[M+H]^+$; Calculé pour C₂₀H₁₃N₃O₄SCl₂ : 462,0077.



2.1.2.3. 6-Chloro-8-(4-méthoxyphényl)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- α]pyridine (7)

Formule brute : C₂₁H₁₆N₃O₅SCl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (5,5/4/0,5)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 84 %

Masse molaire : 457,89 g/mol

Masse nominale : 457

$t_R = 3,76$ min

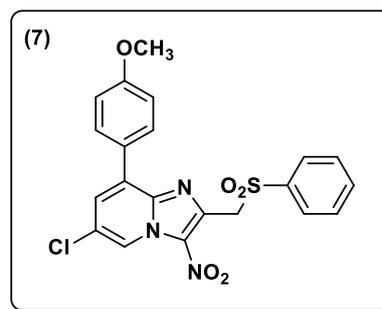
MS (ESI+) = $m/z = 457,94/459,96$ ($[M+H]^+$)

F = 246 °C

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6) : δ 3,85 (s, 3H) ; 5,30 (s, 2H) ; 6,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H) ; 7,63–7,69 (m, 4H) ; 7,82–7,86 (m, 3H) ; 8,4 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H) ; 9,31 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; DMSO- d_6) : δ 55,3 (CH₃) ; 55,6 (CH₂) ; 113,8 (2CH) ; 123,9 (CH) ; 124,5 (C) ; 125,0 (C) ; 128,3 (2CH) ; 129,2 (CH) ; 129,3 (2CH) ; 129,8 (C) ; 130,8 (2CH) ; 131,0 (C) ; 134,1 (CH) ; 138,7 (C) ; 139,2 (C) ; 141,1 (C) ; 160,2 (C).

HRMS (+ESI) : 458,0569 $[M+H]^+$; Calculé pour C₂₁H₁₆N₃O₅SCl : 458,0572.



2.1.2.4. 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- α]pyridin-8-yl)-*N,N*-diétylaniline (8)

Formule brute : C₂₄H₂₃N₄O₄SCl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (4,5/5/0,5)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide rouge

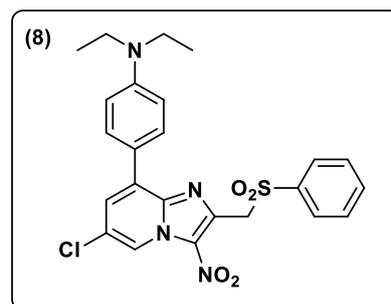
Rdt : 50 %

Masse molaire : 498,98 g/mol

Masse nominale : 499

$t_R = 4,72$ min

MS (ESI+) = $m/z = 498,85/500,91$ ($[M+H]^+$)



F = 188 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 1,14 (t, *J* = 6 Hz, 6H) ; 3,40–3,44 (m, 4H) ; 5,30 (s, 2H) ; 6,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H) ; 7,61–7,68 (m, 4H) ; 7,80–7,94 (m, 4H) ; 9,19–9,21 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 12,5 (2CH₃) ; 43,7 (2CH₂) ; 55,7 (CH₂) ; 110,8 (2CH) ; 118,5 (C) ; 122,4 (CH) ; 124,7 (C) ; 127,2 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 130,4 (C) ; 130,5 (2CH) ; 130,8 (C) ; 134,0 (CH) ; 138,8 (C) ; 138,9 (C) ; 141,1 (C) ; 148,1 (C).

HRMS (+ESI) : 499,1204 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₄H₂₃N₄O₄SCl : 499,1201.

2.1.2.5. 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)benzonitrile (9)

Formule brute : C₂₁H₁₃N₄O₄SCl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (5,5/3,5/1)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide beige

Rdt : 65 %

Masse molaire : 452,87 g/mol

Masse nominale : 453

t_R = 2,79 min

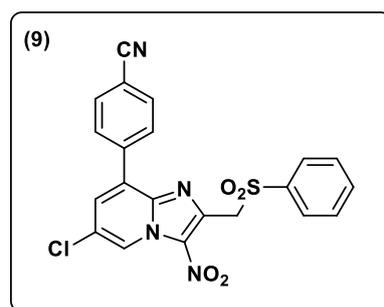
MS (ESI+) = *m/z* = 453,08/454,90 ([M+H]⁺)

F = 258 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,30 (s, 2H) ; 7,63–7,67 (m, 2H) ; 7,81–7,86 (m, 4H) ; 7,88–7,92 (m, 3H) ; 8,21–8,23 (m, 1H) ; 9,41–9,43 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,5 (CH₂) ; 111,9 (C) ; 118,5 (C) ; 124,3 (C) ; 125,8 (CH) ; 128,1 (C) ; 128,4 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 130,2 (2CH) ; 131,2 (CH) ; 131,8 (C) ; 132,1 (2CH) ; 134,2 (CH) ; 137,4 (C) ; 138,5 (C) ; 139,4 (C) ; 140,8 (C).

HRMS (+ESI) : 453,0418 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₃N₄O₄SCl : 453,0419.



2.1.2.6. 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)benzaldéhyde (10)

Formule brute : C₂₁H₁₄N₃O₅SCl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (5/4/1)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 62 %

Masse molaire : 455,87 g/mol

Masse nominale : 455

t_R = 2,90 min

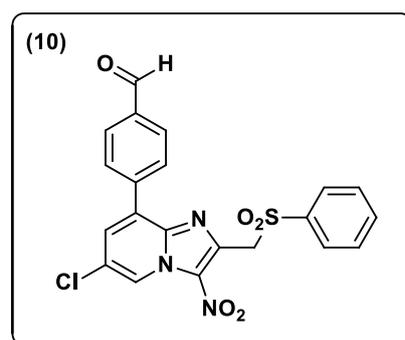
MS (ESI+) = *m/z* = 455,81/457,85 ([M+H]⁺)

F = 221 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,31 (s, 2H) ; 7,64–7,67 (m, 2H) ; 7,82–7,87 (m, 5H) ; 7,93–7,95 (m, 2H) ; 8,22 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) ; 9,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) ; 10,10 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,6 (CH₂) ; 124,3 (C) ; 125,6 (CH) ; 128,4 (2CH) ; 128,8 (C) ; 129,2 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 130,1 (2CH) ; 131,0 (CH) ; 131,1 (C) ; 134,1 (CH) ; 136,2 (C) ; 138,4 (C) ; 138,6 (C) ; 139,4 (C) ; 140,9 (C) ; 192,8 (C).

HRMS (+ESI) : 456,0417 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₄N₃O₅SCl : 456,0415.



2.1.2.7. 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)phénol (11)Formule brute : C₂₀H₁₄N₃O₅SCl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (5/3/2)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

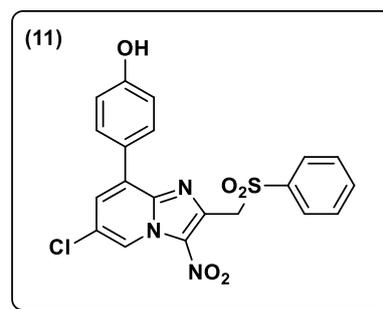
Rdt : 66 %

Masse molaire : 443,86 g/mol

Masse nominale : 443

t_R = 3,02 minMS (ESI+) = m/z = 443,87/445,82 ([M+H]⁺)

F = 267 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,30 (s, 2H) ; 6,76–6,79 (m, 2H) ; 7,52–7,55 (m, 2H) ; 7,61–7,67 (m, 2H) ; 7,81–7,84 (m, 3H) ; 7,97 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H) ; 9,28 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H) ; 9,92 (s, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,6 (CH₂) ; 115,2 (2CH) ; 123,4 (C) ; 123,6 (CH) ; 124,6 (C) ; 128,4 (2CH) ; 128,8 (CH) ; 129,3 (2CH) ; 130,2 (C) ; 130,9 (2CH) ; 131,0 (C) ; 134,0 (CH) ; 138,7 (C) ; 139,15 (C) ; 141,1 (C) ; 158,8 (C).HRMS (+ESI) : 444,0412 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₄N₃O₅SCl : 444,0415.**2.1.2.8. {4-[6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]phényl}méthanol (12)**Formule brute : C₂₁H₁₆N₃O₅SCl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (4,5/4,5/1)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

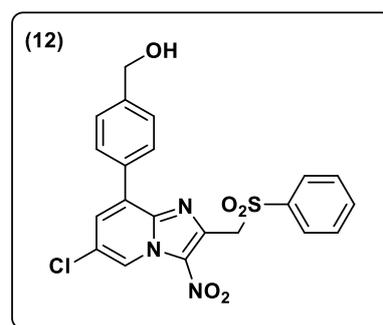
Rdt : 54 %

Masse molaire : 457,89 g/mol

Masse nominale : 457

t_R = 2,62 minMS (ESI+) = m/z = 457,84/459,89 ([M+H]⁺)

F = 244 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 4,57 (s, 2H) ; 4,66 (sl, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 7,33–7,37 (m, 2H) ; 7,59–7,67 (m, 4H) ; 7,81–7,85 (m, 3H) ; 8,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H) ; 9,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,7 (CH₂) ; 62,5 (CH₂) ; 124,4 (C) ; 124,5 (CH) ; 126,3 (2CH) ; 128,4 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 129,9 (CH) ; 130,2 (C) ; 131,0 (C) ; 131,1 (C) ; 134,1 (CH) ; 138,7 (C) ; 139,3 (C) ; 141,2 (C) ; 144,0 (C).HRMS (+ESI) : 458,0571 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₆N₃O₅SCl : 458,0572.**2.1.2.9. {3-[6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]phényl}méthanol (13)**Formule brute : C₂₁H₁₆N₃O₅SCl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (6/2/2)

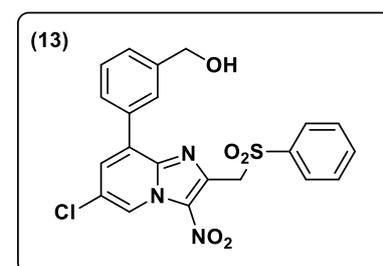
Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 52 %

Masse molaire : 457,89 g/mol

Masse nominale : 457



$t_R = 2,78$ min

MS (ESI+) = $m/z = 474,97/476,89$ ([M+NH₄]⁺)

F = 210 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 4,54 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H) ; 5,29 (s, 3H) ; 7,34–7,50 (m, 3H) ; 7,60–7,66 (m, 3H) ; 7,79–7,82 (m, 3H) ; 8,05–8,07 (m, 1H) ; 9,36–9,38 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,8 (CH₂) ; 62,7 (CH₂) ; 124,4 (C) ; 124,7 (CH) ; 127,1 (CH) ; 127,5 (CH) ; 128,0 (CH) ; 128,1 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 130,2 (CH) ; 130,5 (C) ; 131,1 (C) ; 132,7 (C) ; 134,2 (CH) ; 138,7 (C) ; 139,4 (C) ; 141,2 (C) ; 143,0 (C).

HRMS (+ESI) : 458,0572 [M+H]⁺; Calculé pour C₂₁H₁₆N₃O₅SCl : 458,0572.

2.1.2.10. {2-[6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl]phényl}méthanol (14)

Formule brute : C₂₁H₁₆N₃O₅SCl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (8/1/1)

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide jaune

Rdt : 62 %

Masse molaire : 457,89 g/mol

Masse nominale : 457

$t_R = 2,48$ min

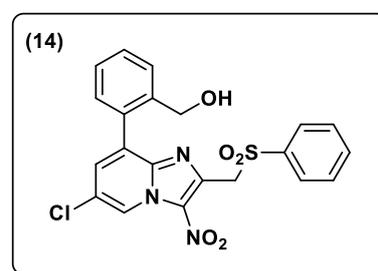
MS (ESI+) = $m/z = 457,98/459,89$ ([M+H]⁺)

F = 170 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 4,31 (s, 2H) ; 5,03 (s, 1H) ; 5,22 (s, 2H) ; 7,18–7,20 (m, 1H) ; 7,31–7,36 (m, 1H) ; 7,45–7,50 (m, 1H) ; 7,54–7,59 (m, 3H) ; 7,72–7,75 (m, 3H) ; 7,90–9,82 (m, 1H) ; 9,38–9,40 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,7 (CH₂) ; 60,9 (CH₂) ; 123,9 (C) ; 125,0 (CH) ; 126,5 (CH) ; 127,8 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 128,8 (CH) ; 129,2 (2CH) ; 130,4 (CH) ; 130,8 (CH) ; 130,9 (C) ; 131,8 (C) ; 131,9 (C) ; 134,0 (CH) ; 138,7 (C) ; 139,4 (C) ; 140,7 (C) ; 141,7 (C).

HRMS (+ESI) : 458,0575 [M+H]⁺; Calculé pour C₂₁H₁₆N₃O₅SCl : 458,0572.



2.1.2.11. 6-Chloro-8-(4-fluorophényl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (15)

Formule brute : C₂₀H₁₃N₃O₄SFCl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (5,5/4/0,5)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 54 %

Masse molaire : 445,85 g/mol

Masse nominale : 445

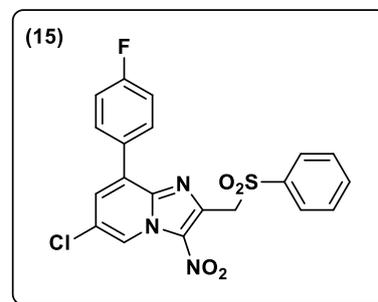
$t_R = 3,58$ min

MS (ESI+) = $m/z = 445,76/446,82$ ([M+H]⁺)

F = 211 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,30 (s, 2H) ; 7,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H) ; 7,63–7,72 (m, 4H) ; 7,81–7,87 (m, 3H) ; 8,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) ; 9,35 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,5 (CH₂) ; 115,3 (d, *J* = 21,6 Hz, 2CH) ; 124,4 (C) ; 124,7 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 129,0 (C) ; 129,2 (d, *J* = 3,1 Hz, C) ; 129,3 (2CH) ; 130,2 (CH) ; 131,0 (C) ; 131,6 (d, *J* = 8,5 Hz, 2CH) ; 134,1 (CH) ; 138,6 (C) ; 139,3 (C) ; 141,0 (C) ; 162,7 (d, *J* = 247,7 Hz, C).



HRMS (+ESI): 446,0372 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₃N₃O₄SFCl : 446,0372.

2.1.2.12. 6-Chloro-8-(3-fluorophényl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (16)

Formule brute : C₂₀H₁₃N₃O₄SFCl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (6/3,5/0,5)

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide jaune

Rdt : 63 %

Masse molaire : 445,85 g/mol

Masse nominale : 445

t_R = 3,47 min

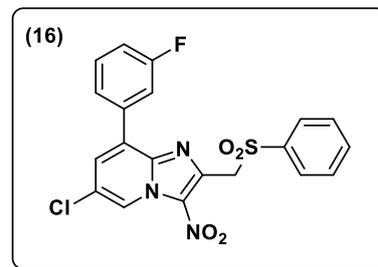
MS (ESI+) = m/z = 445,89/447,85 ([M+H]⁺)

F = 192 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,30 (s, 2H) ; 7,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H) ; 7,44–7,63 (m, 5H) ; 7,75–7,82 (m, 3H) ; 8,15–8,17 (m, 1H) ; 9,37–9,39 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,6 (CH₂) ; 116,0 (d, *J* = 3,6 Hz, CH) ; 116,3 (C) ; 124,3 (C) ; 125,1 (CH) ; 125,5 (d, *J* = 2,8 Hz, CH) ; 128,2 (2CH) ; 128,6 (d, *J* = 2,4 Hz, C) ; 129,2 (2CH) ; 130,3 (d, *J* = 8,4 Hz, CH) ; 130,6 (CH) ; 131,1 (C) ; 134,1 (CH) ; 134,9 (d, *J* = 8,6 Hz, CH) ; 138,6 (C) ; 139,3 (C) ; 140,9 (C) ; 161,8 (d, *J* = 243,5 Hz, C).

HRMS (+ESI) : 446,0370 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₃N₃O₄SFCl : 446,0372.



2.1.2.13. 6-Chloro-8-(2-fluorophényl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (17)

Formule brute : C₂₀H₁₃N₃O₄SFCl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (4,7/5/0,3)

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide jaune

Rdt : 71 %

Masse molaire : 445,85 g/mol

Masse nominale : 445

t_R = 3,35 min

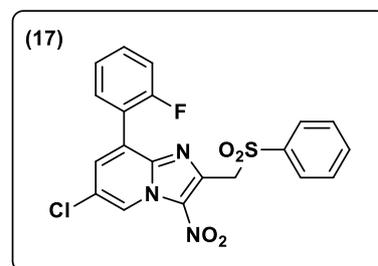
MS (ESI+) = m/z = 445,80/447,16 ([M+H]⁺)

F = 220 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,26 (s, 2H) ; 7,26–7,42 (m, 3H) ; 7,53–7,61 (m, 3H) ; 7,76–7,78 (m, 3H) ; 8,04–8,06 (m, 1H) ; 9,40–9,42 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,7 (CH₂) ; 115,9 (d, *J* = 21,6 Hz, CH) ; 120,8 (d, *J* = 14,0 Hz, C) ; 123,8 (C) ; 124,3 (d, *J* = 3,5 Hz, CH) ; 125,3 (C) ; 125,6 (CH) ; 128,2 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 131,1 (C) ; 131,5 (d, *J* = 8,5 Hz, CH) ; 132,2 (d, *J* = 2,1 Hz, CH) ; 132,3 (d, *J* = 2,9 Hz, CH) ; 134,0 (CH) ; 138,7 (C) ; 139,5 (C) ; 141,2 (C) ; 159,2 (d, *J* = 248,5 Hz, C).

HRMS (+ESI) : 446,0369 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₃N₃O₄SFCl : 446,0372.



2.1.2.14. 6-Chloro-8-(2,4-difluorophényl)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (18)Formule brute : C₂₀H₁₂N₃O₄SF₂Cl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (4,5/5/0,5)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Recristallisation dans l'acétonitrile

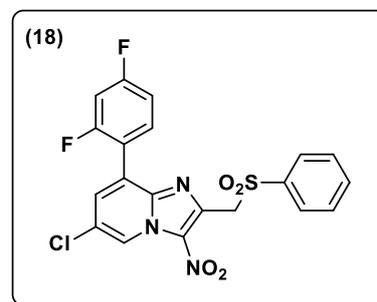
Rdt : 61 %

Masse molaire : 463,84 g/mol

Masse nominale : 463

t_R = 3,47 minMS (ESI+) = $m/z = 463,79/465,82$ ([M+H]⁺)

F = 232 °C

RMN ¹H (300 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,25 (s, 2H) ; 7,16–7,23 (td, *J* = 2,2 Hz et 8,5 Hz, 1H) ; 7,41–7,50 (m, 2H) ; 7,57–7,62 (m, 2H) ; 7,76–7,81 (m, 3H) ; 8,05–8,07 (m, 1H) ; 9,41 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).RMN ¹³C (75 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,6 (CH₂) ; 104,4 (t, *J* = 26,5 Hz, CH) ; 111,5 (dd, *J* = 3,7 Hz et 21,4 Hz, CH) ; 117,4 (dd, *J* = 3,7 Hz et 14,3 Hz, C) ; 123,8 (C) ; 124,4 (C) ; 125,7 (CH) ; 128,2 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 131,1 (C) ; 132,3 (d, *J* = 3,3 Hz, CH) ; 133,4 (dd, *J* = 3,8 Hz et 10,2 Hz, CH) ; 134,0 (CH) ; 139,1 (d, *J* = 62,6 Hz, C) ; 141,1 (C) ; 157,9 (d, *J* = 12,8 Hz, C) ; 161,2 (d, *J* = 14,7 Hz, C) ; 164,5 (d, *J* = 12,5 Hz, C).HRMS (+ESI) : 464,0280 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₂N₃O₄SF₂Cl : 464,0278.**2.1.2.15. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-[4-(trifluorométhyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (19)**Formule brute : C₂₁H₁₃N₃O₄SF₃Cl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (5/4,5/0,5)

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide jaune

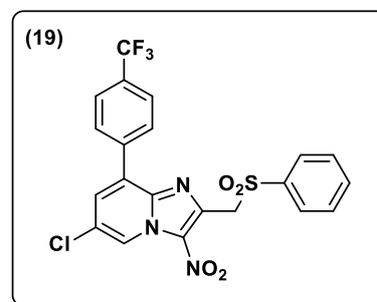
Rdt : 87 %

Masse molaire : 495,86 g/mol

Masse nominale : 495

t_R = 3,98 minMS (ESI+) = $m/z = 495,82/498,00$ ([M+H]⁺)

F = 231 °C

RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,29 (s, 2H) ; 7,61–7,67 (m, 2H) ; 7,75–7,86 (m, 7H) ; 8,19 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H) ; 9,40 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).RMN ¹³C (75 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,6 (CH₂) ; 124,0 (q, *J* = 272,4 Hz, CF₃) ; 124,4 (C) ; 125,1 (q, *J* = 3,7 Hz, 2CH) ; 125,6 (CH) ; 128,4 (2CH) ; 128,6 (C) ; 129,3 (2CH) ; 129,5 (q, *J* = 32 Hz, C) ; 130,2 (2CH) ; 131,0 (CH) ; 131,1 (C) ; 134,1 (CH) ; 136,9 (C) ; 138,6 (C) ; 139,5 (C) ; 140,9 (C).HRMS (+ESI) : 496,0342 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₃N₃O₄SF₃Cl : 496,0340.

2.1.2.16. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-8-[3-(trifluorométhyl)phényl]imidazo[1,2-*a*]pyridine (20)Formule brute : C₂₁H₁₃N₃O₄SF₃Cl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (5,5/4/0,5)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

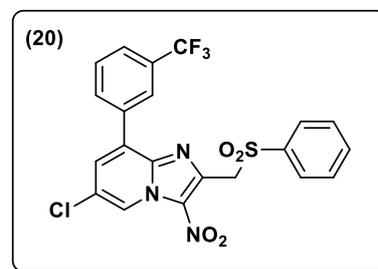
Rdt : 59 %

Masse molaire : 495,86 g/mol

Masse nominale : 495

t_R = 3,86 minMS (ESI+) = m/z = 494,75/497,86 ([M+H]⁺)

F = 182 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,28 (s, 2H) ; 7,32–7,39 (m, 1H) ; 7,56–7,70 (m, 3H) ; 7,74–7,86 (m, 3H) ; 7,93–7,96 (m, 1H) ; 8,20–8,27 (m, 2H) ; 9,40–9,42 (m, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,7 (CH₂) ; 124,0 (q, J = 272,4 Hz, CF₃) ; 124,4 (C) ; 125,4 (CH) ; 125,9 (q, J = 3,9 Hz, 2CH) ; 128,2 (2CH) ; 128,5 (C) ; 129,2 (2CH) ; 129,3 (CH) ; 129,4 (q, J = 32 Hz, C) ; 131,0 (CH) ; 131,1 (C) ; 133,6 (CH) ; 133,9 (C) ; 134,1 (CH) ; 138,7 (C) ; 139,4 (C) ; 141,0 (C).HRMS (+ESI) : 496,0340 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₃N₃O₄SF₃Cl : 496,0340.**2.1.2.17. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-8-(2-trifluorométhylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (21)**Formule brute : C₂₁H₁₃N₃O₄SF₃Cl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (5/4,5/0,5)

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide jaune

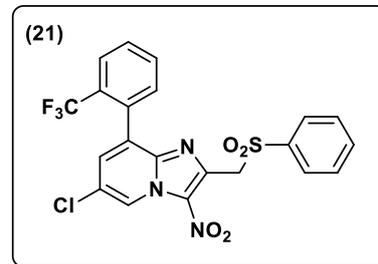
Rdt : 41 %

Masse molaire : 495,86 g/mol

Masse nominale : 495

t_R = 3,52 minMS (ESI+) = m/z = 495,81/497,90 ([M+H]⁺)

F = 189 °C

RMN ¹H (300 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,21 (s, 2H) ; 7,37–7,39 (m, 1H) ; 7,51–7,55 (m, 2H) ; 7,65–7,67 (m, 2H) ; 7,70–7,79 (m, 3H) ; 7,88–7,89 (m, 1H) ; 7,91–7,93 (m, 1H) ; 9,43–9,45 (m, 1H).RMN ¹³C (75 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,6 (CH₂) ; 123,4 (C) ; 123,7 (q, J = 274,3 Hz, CF₃) ; 125,8 (CH) ; 126,2 (q, J = 4,9 Hz, CH) ; 127,6 (q, J = 29,8 Hz, C) ; 128,3 (2CH) ; 128,8 (C) ; 129,0 (2CH) ; 129,6 (CH) ; 131,1 (C) ; 131,7 (d, J = 2,1 Hz, C) ; 131,9 (d, J = 1,3 Hz, CH) ; 132,1 (CH) ; 132,6 (CH) ; 134,0 (CH) ; 138,5 (C) ; 139,5 (C) ; 141,8 (C).HRMS (+ESI) : 496,0341 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₃N₃O₄SF₃Cl : 496,0340.**2.1.2.18. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-8-(pyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (22)**Formule brute : C₁₉H₁₃N₄O₄SCl

Éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune pâle

Rdt : 53 %

Masse molaire : 428,85 g/mol

Masse nominale : 428

$t_R = 2,24$ min

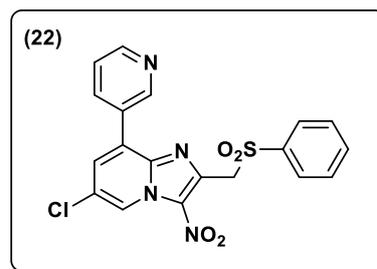
MS (ESI+) = $m/z = 428,91/430,92$ ([M+H]⁺)

F = 215 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,30 (s, 2H) ; 7,44–7,50 (m, 1H) ; 7,59–7,65 (m, 2H) ; 7,77–7,83 (m, 3H) ; 7,99–8,02 (m, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,66 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H) ; 8,91–8,93 (m, 1H) ; 9,39–9,41 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,6 (CH₂) ; 123,2 (CH) ; 124,4 (C) ; 125,4 (CH) ; 127,2 (C) ; 128,3 (2CH) ; 128,9 (C) ; 129,3 (2CH) ; 130,6 (CH) ; 131,1 (C) ; 134,2 (CH) ; 136,8 (CH) ; 138,6 (C) ; 139,4 (C) ; 141,0 (C) ; 149,6 (CH) ; 150,1 (CH).

HRMS (+ESI) : 429,0418 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₉H₁₃N₄O₄SCl : 429,0419.



2.1.2.19. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (23)

Formule brute : C₁₉H₁₃N₄O₄SCl

Éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune pâle

Rdt : 51 %

Masse molaire : 428,85 g/mol

Masse nominale : 428

$t_R = 3,64$ min

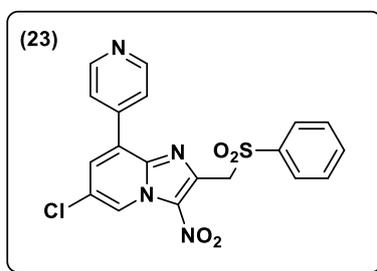
MS (ESI+) = $m/z = 428,91/430,92$ ([M+H]⁺)

F = 230 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 5,18 (s, 2H) ; 7,52–7,58 (m, 2H) ; 7,67–7,74 (m, 3H) ; 7,82–7,89 (m, 3H) ; 8,73 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H) ; 9,54–9,55 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 56,6 (CH₂) ; 123,6 (2CH) ; 125,7 (C) ; 126,0 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 128,8 (C) ; 129,4 (2CH) ; 130,8 (CH) ; 131,3 (C) ; 134,3 (CH) ; 139,4 (C) ; 139,8 (C) ; 140,8 (C) ; 141,2 (C) ; 150,3 (2CH).

HRMS (+ESI) : 429,0417 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₉H₁₃N₄O₄SCl : 429,0419.



2.1.2.20. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-(thiophén-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (24)

Formule brute : C₁₈H₁₂ClN₃O₄S₂

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (5,5/4/0,5)

Solide jaune

Rdt : 60 %

Masse molaire : 433,88 g/mol

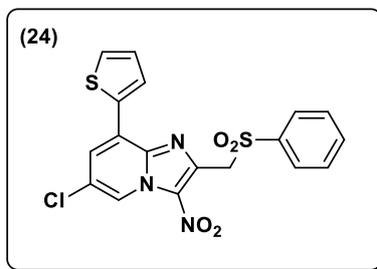
Masse nominale : 433

$t_R = 3,59$ min

MS (ESI+) = $m/z = 433,82/435,87$ ([M+H]⁺)

F = 255 °C

RMN ¹H (300 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,3 (s, 2H) ; 7,20–7,22 (m, 1H) ; 7,61–7,99 (m, 7H) ; 8,29–8,31 (m, 1H) ; 9,26–9,27 (m, 1H).



RMN ^{13}C (75 MHz ; DMSO- d_6) : δ 55,7 (CH₂) ; 123,8 (CH) ; 123,9 (C) ; 124,4 (C) ; 126,9 (CH) ; 127,8 (CH) ; 128,2 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 129,7 (CH) ; 130,6 (CH) ; 131,6 (C) ; 133,8 (C) ; 134,2 (CH) ; 138,8 (C) ; 138,9 (C) ; 141,1 (C).

HRMS (+ESI) : 434,0050 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₈H₁₂ClN₃O₄S₂ : 434,0031.

2.1.2.21. 6-Chloro-8-(furan-2-yl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2- σ]pyridine (25)

Formule brute : C₁₈H₁₂ClN₃O₅S

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (4/5,5/0,5)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 53 %

Masse molaire : 417,82 g/mol

Masse nominale : 417

t_R = 3,62 min

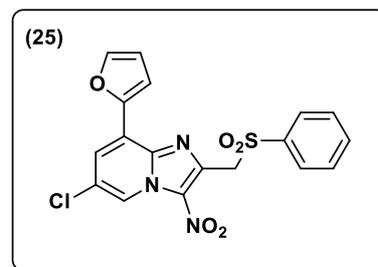
MS (ESI+) = m/z = 416,75/419,81 ([M+H]⁺)

F = 236 °C

RMN ^1H (400 MHz ; DMSO- d_6) : δ 5,34 (s, 2H) ; 6,69–6,71 (m, 1H) ; 7,10 (d, J = 3,1 Hz, 1H) ; 7,57–7,62 (m, 2H) ; 7,75 (tt, J = 1,2 Hz et 7,5 Hz, 1H) ; 7,81–7,84 (m, 2H) ; 7,97 (dd, J = 0,6 Hz et 1,7 Hz, 1H) ; 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H) ; 9,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; DMSO- d_6) : δ 55,6 (CH₂) ; 112,7 (CH) ; 114,9 (CH) ; 119,6 (C) ; 123,7 (CH) ; 124,2 (C) ; 124,3 (CH) ; 128,2 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 131,2 (C) ; 134,1 (CH) ; 138,3 (C) ; 138,8 (C) ; 139,0 (C) ; 145,5 (C) ; 145,6 (CH).

HRMS (+ESI) : 418,0254 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₈H₁₂N₃O₅SCl : 418,0259.



2.1.2.22. [(3-Nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2- σ]pyridine-6,8-diyl)bis(3,1-phénylène)]diméthanol (26)

Formule brute : C₂₈H₂₃N₃O₆S

Éluant : dichlorométhane/méthanol (9,8/0,2)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 57 %

Masse molaire : 529,57 g/mol

Masse nominale : 529

t_R = 2,88 min

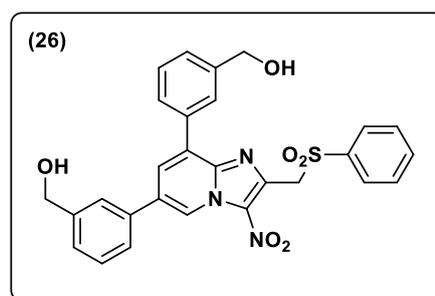
MS (ESI+) = m/z = 529,99/531,04 ([M+H]⁺)

F = 226 °C

RMN ^1H (300 MHz ; DMSO- d_6) : δ 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 2H) ; 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H) ; 5,29 (t, J = 5,7 Hz, 1H) ; 5,33 (s, 2H) ; 5,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H) ; 7,36–7,45 (m, 3H) ; 7,51–7,57 (m, 2H) ; 7,62–7,68 (m, 2H) ; 7,74–7,76 (m, 2H) ; 7,80–7,86 (m, 4H) ; 8,18–8,19 (m, 1H) ; 9,50–9,51 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; DMSO- d_6) : δ 56,0 (CH₂) ; 62,7 (CH₂) ; 62,8 (CH₂) ; 123,8 (CH) ; 125,2 (CH) ; 125,7 (CH) ; 126,3 (CH) ; 126,9 (CH) ; 127,1 (CH) ; 128,0 (CH) ; 128,1 (CH) ; 128,2 (2CH) ; 128,3 (C) ; 129,2 (CH) ; 129,3 (2CH) ; 129,7 (CH) ; 130,6 (C) ; 131,2 (C) ; 133,7 (C) ; 134,1 (CH) ; 135,4 (C) ; 138,9 (C) ; 139,6 (C) ; 141,9 (C) ; 142,9 (C) ; 143,8 (C).

HRMS (+ESI) : 530,1385 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₈H₂₃N₃O₆S : 530,1380.



2.1.3. Réactions de couplage de Sonogashira sur la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (4)

Procédure générale

1 équivalent ($9,29 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,4 g) de 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (4), 0,1 équivalent ($9,29 \cdot 10^{-5}$ mol ; 0,107 g) de tétrakis(triphénylphosphine) de palladium, 0,1 équivalent ($9,29 \cdot 10^{-5}$ mol ; 0,018 g) d'iodure cuivreux, 12 équivalents ($1,11 \cdot 10^{-2}$ mol, 1,57 mL) de diisopropylamine et 1,5 équivalent ($1,39 \cdot 10^{-3}$ mol) de l'alcyne approprié sont introduits dans un réacteur de 20 mL contenant 15 mL de THF. Le réacteur est scellé, placé sous atmosphère d'azote puis le mélange est agité à température ambiante jusqu'à disparition complète du composé de départ. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec une phase mobile appropriée et recristallisé dans le solvant adéquat pour obtenir les composés (27) à (47).

2.1.3.1. 6-Chloro-3-nitro-8-(phényléthynyl)-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (27)

Formule brute : $C_{22}H_{14}N_3O_4SCl$

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (6,9/3/0,1)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 80 %

Masse molaire : 451,88 g/mol

Masse nominale : 451

$t_R = 3,99$ min

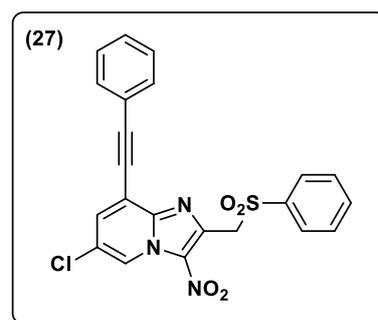
MS (ESI+) = $m/z = 451,83/453,84$ ($[M+H]^+$)

F = 228 °C

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$) : δ 5,19 (s, 2H) ; 7,40–7,47 (m, 3H) ; 7,50–7,54 (m, 2H) ; 7,59–7,63 (m, 3H) ; 7,79 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H) ; 7,88–7,91 (m, 2H) ; 9,41 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$) : δ 56,9 (CH₂) ; 81,5 (C) ; 99,8 (C) ; 115,7 (C) ; 121,6 (C) ; 124,9 (CH) ; 125,5 (C) ; 128,7 (2CH) ; 128,8 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 130,0 (CH) ; 131,3 (C) ; 132,4 (2CH) ; 134,2 (CH) ; 134,5 (CH) ; 139,3 (C) ; 139,8 (C) ; 143,0 (C).

HRMS (+ESI) : 452,0462 $[M+H]^+$; Calculé pour $C_{22}H_{14}N_3O_4SCl$: 452,0466.



2.1.3.2. 6-Chloro-8-(4-méthoxyphényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (28)

Formule brute : $C_{23}H_{16}N_3O_5SCl$

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane (9/1)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 51 %

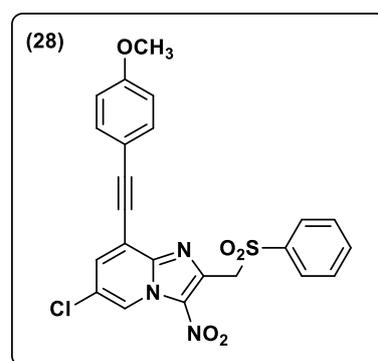
Masse molaire : 481,91 g/mol

Masse nominale : 481

$t_R = 4,09$ min

MS (ESI+) = $m/z = 480,61/483,87$ ($[M+H]^+$)

F = 210 °C



RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3) : δ 3,88 (s, 3H) ; 5,19 (s, 2H) ; 6,92–6,94 (m, 2H) ; 7,50–7,55 (m, 4H) ; 7,60–7,64 (m, 1H) ; 7,74 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H) ; 7,88–7,91 (m, 2H) ; 9,37 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3) : δ 55,6 (CH_3) ; 56,9 (CH_2) ; 80,7 (C) ; 100,4 (C) ; 113,6 (C) ; 114,3 (2CH) ; 116,1 (C) ; 124,5 (CH) ; 125,5 (C) ; 128,8 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,3 (C) ; 134,0 (CH) ; 134,1 (2CH) ; 134,2 (CH) ; 139,3 (C) ; 139,8 (C) ; 143,0 (C) ; 161,0 (C).

HRMS (+ESI) : 482,0569 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$: 482,0572.

2.1.3.3. 6-Chloro-8-(3-méthoxyphényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (29)

Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$

Éluant : chloroforme/éther diéthylique (9,9/0,1)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 47 %

Masse molaire : 481,91 g/mol

Masse nominale : 481

$t_R = 4,09$ min

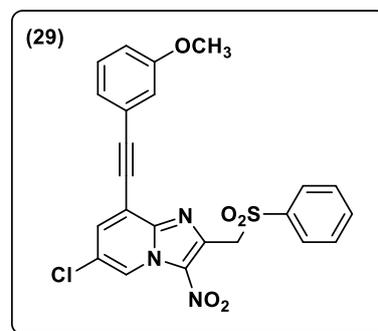
MS (ESI+) = $m/z = 480,70/483,65$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

F = 171 °C

RMN ^1H (400 MHz ; Acétone- d_6) : δ 3,89 (s, 3H) ; 5,22 (s, 2H) ; 7,08–7,12 (m, 2H) ; 7,17–7,19 (m, 1H) ; 7,40–7,44 (m, 1H) ; 7,58–7,62 (m, 2H) ; 7,69–7,73 (m, 1H) ; 7,84–7,86 (m, 2H) ; 8,04 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H) ; 9,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; Acétone- d_6) : δ 54,9 (CH_3) ; 56,1 (CH_2) ; 81,5 (C) ; 97,9 (C) ; 114,5 (C) ; 116,1 (CH) ; 116,6 (CH) ; 122,6 (C) ; 124,1 (C) ; 124,2 (CH) ; 125,6 (CH) ; 128,5 (2CH) ; 129,0 (2CH) ; 129,84 (CH) ; 131,5 (C) ; 133,9 (CH) ; 134,1 (CH) ; 139,5 (C) ; 139,7 (C) ; 142,7 (C) ; 159,7 (C).

HRMS (+ESI) : 482,0569 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$: 482,0572.



2.1.3.4. 6-Chloro-8-(2-méthoxyphényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (30)

Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (6,9/3/0,1)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 67 %

Masse molaire : 481,91 g/mol

Masse nominale : 481

$t_R = 3,86$ min

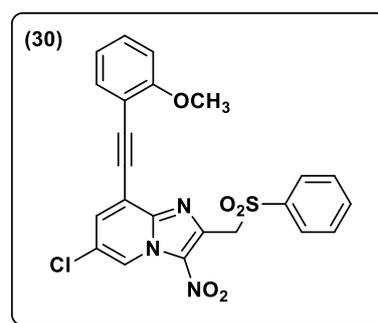
MS (ESI+) = $m/z = 480,62/483,88$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

F = 204 °C

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3) : δ 3,96 (s, 3H) ; 5,19 (s, 2H) ; 6,94–7,01 (m, 2H) ; 7,39–7,44 (m, 1H) ; 7,49–7,54 (m, 3H) ; 7,58–7,62 (m, 1H) ; 7,80 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H) ; 7,89–7,91 (m, 2H) ; 9,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $\text{DMSO}-d_6$) : δ 56,3 (CH_3) ; 56,4 (CH_2) ; 86,0 (C) ; 95,4 (C) ; 110,4 (C) ; 112,1 (CH) ; 114,4 (C) ; 121,1 (CH) ; 124,2 (C) ; 126,3 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,7 (2CH) ; 131,7 (C) ; 132,2 (CH) ; 134,0 (CH) ; 134,6 (CH) ; 134,9 (CH) ; 139,2 (C) ; 139,8 (C) ; 142,9 (C) ; 160,5 (C).

HRMS (+ESI) : 482,0570 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$: 482,0572.



2.1.3.5. 6-Chloro-8-(4-fluorophényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (31)

Formule brute : $C_{22}H_{13}N_3O_4SFCI$

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane (7/3)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 49 %

Masse molaire : 469,87 g/mol

Masse nominale : 469

$t_R = 4,01$ min

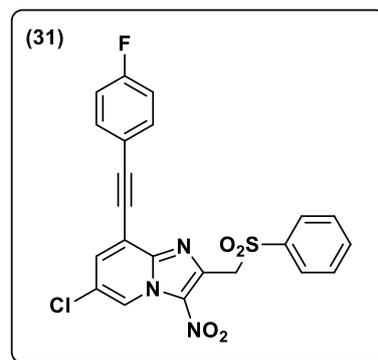
MS (ESI+) = $m/z = 469,70/471,23$ ([M+H]⁺)

F = 245 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,31 (s, 2H) ; 7,36–7,43 (m, 2H) ; 7,57–7,67 (m, 4H) ; 7,70–7,73 (m, 1H) ; 7,76–7,81 (m, 2H) ; 8,25–8,27 (m, 1H) ; 9,35–9,36 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMF-*d*₇) : δ 56,7 (CH₂) ; 82,3 (C) ; 97,1 (C) ; 114,4 (C) ; 116,7 (d, *J* = 22,6 Hz, 2CH) ; 118,3 (d, *J* = 3,3 Hz, C) ; 124,5 (C) ; 126,5 (CH) ; 128,9 (2CH) ; 129,7 (2CH) ; 132,1 (C) ; 134,6 (CH) ; 134,8 (d, *J* = 8,9 Hz, 2CH) ; 135,0 (CH) ; 139,8 (C) ; 140,1 (C) ; 143,2 (C) ; 164,9 (C).

HRMS (+ESI) : 470,0371 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_{22}H_{13}N_3O_4SFCI$: 470,0372.



2.1.3.6. 6-Chloro-8-(3-fluorophényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (32)

Formule brute : $C_{22}H_{13}N_3O_4SFCI$

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (6,8/3/0,2)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 38 %

Masse molaire : 469,87 g/mol

Masse nominale : 469

$t_R = 4,03$ min

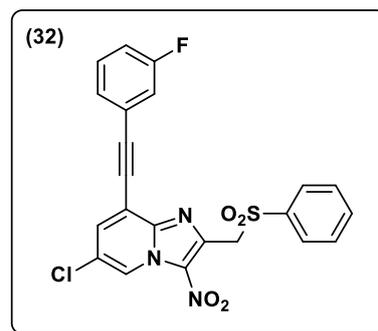
MS (ESI+) = $m/z = 469,85/471,98$ ([M+H]⁺)

F = 240 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 5,19 (s, 2H) ; 7,16–7,18 (m, 1H) ; 7,28–7,65 (m, 6H) ; 7,79 (s, 1H) ; 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H) ; 9,41–9,42 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 56,8 (CH₂) ; 82,2 (C) ; 98,1 (C) ; 115,2 (C) ; 117,4 (d, *J* = 21,2 Hz, CH) ; 119,1 (d, *J* = 23,0 Hz, CH) ; 123,3 (d, *J* = 9,4 Hz, C) ; 125,3 (CH) ; 125,4 (C) ; 128,2 (d, *J* = 3,2 Hz, CH) ; 128,2 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 130,3 (d, *J* = 8,5 Hz, CH) ; 131,3 (C) ; 134,3 (CH) ; 134,6 (CH) ; 139,3 (C) ; 139,9 (C) ; 142,9 (C) ; 162,5 (d, *J* = 247,6 Hz, C).

HRMS (+ESI) : 470,0372 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_{22}H_{13}N_3O_4SFCI$: 470,0372.



2.1.3.7. 6-Chloro-8-(2-fluorophényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (33)

Formule brute : $C_{22}H_{13}N_3O_4SFCI$

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane (8/2)

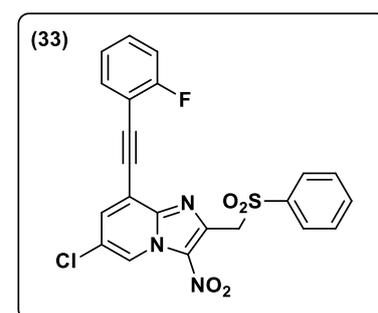
Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 65 %

Masse molaire : 469,87 g/mol

Masse nominale : 469



$t_R = 3,95$ min

MS (ESI+) = $m/z = 469,83/471,49$ ([M+H]⁺)

F = 229 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,30 (s, 2H) ; 7,35–7,45 (m, 2H) ; 7,56–7,72 (m, 5H) ; 7,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H) ; 8,28 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H) ; 9,36 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,8 (CH₂) ; 86,7 (C) ; 90,7 (C) ; 109,4 (d, *J* = 15,4 Hz, C) ; 112,9 (C) ; 116,0 (d, *J* = 20,2 Hz, CH) ; 123,6 (C) ; 125,1 (d, *J* = 3,6 Hz, CH) ; 126,4 (CH) ; 128,2 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 131,3 (C) ; 132,5 (d, *J* = 8,3 Hz, CH) ; 133,8 (CH) ; 134,1 (CH) ; 135,1 (CH) ; 138,7 (C) ; 139,4 (C) ; 142,3 (C) ; 161,9 (d, *J* = 251,5 Hz, C).

HRMS (+ESI) : 470,0371 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₂H₁₃N₃O₄SFCl : 470,0372.

2.1.3.8. 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)éthynylaniline (34)

Formule brute : C₂₂H₁₅N₄O₄SFCl

Lavage du brut réactionnel à l'acétone

Solide orange

Rdt : 72 %

Masse molaire : 466,90 g/mol

Masse nominale : 466

$t_R = 3,28$ min

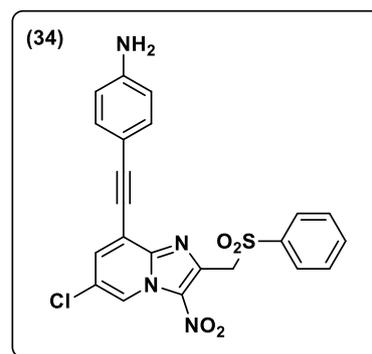
MS (ESI+) = $m/z = 466,80/468,68$ ([M+H]⁺)

F = 255 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,29 (s, 2H) ; 5,90 (sl, 2H) ; 6,62–6,64 (m, 2H) ; 7,21–7,23 (m, 2H) ; 7,60–7,81 (m, 5H) ; 8,05–8,06 (m, 1H) ; 9,24–9,25 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,8 (CH₂) ; 80,2 (C) ; 101,1 (C) ; 106,2 (C) ; 113,6 (2CH) ; 114,8 (C) ; 123,8 (C) ; 124,6 (CH) ; 128,2 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 131,2 (C) ; 133,1 (CH) ; 133,2 (2CH) ; 134,1 (CH) ; 138,7 (C) ; 139,2 (C) ; 142,4 (C) ; 150,8 (C).

HRMS (+ESI) : 467,0572 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₂H₁₅N₄O₄SFCl : 467,0575.



2.1.3.9. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-(thiophén-2-yléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (35)

Formule brute : C₂₀H₁₂N₃O₄S₂Cl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (5/4,5/0,5)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 65 %

Masse molaire : 457,90 g/mol

Masse nominale : 457

$t_R = 3,79$ min

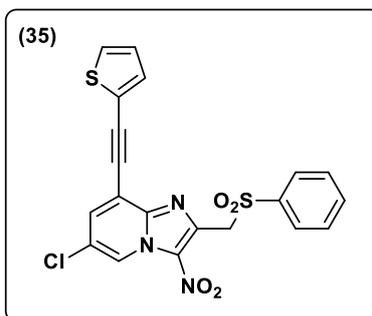
MS (ESI+) = $m/z = 457,72/459,88$ ([M+H]⁺)

F = 220 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 5,19 (s, 2H) ; 7,08–7,11 (m, 1H) ; 7,44–7,66 (m, 5H) ; 7,77 (s, 1H) ; 7,89 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H) ; 9,39–9,40 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 56,8 (CH₂) ; 85,3 (C) ; 93,2 (C) ; 115,4 (C) ; 121,4 (C) ; 124,9 (CH) ; 125,5 (C) ; 127,6 (CH) ; 128,8 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 129,8 (CH) ; 131,3 (C) ; 134,2 (CH) ; 134,3 (CH) ; 134,5 (CH) ; 139,2 (C) ; 139,8 (C) ; 142,6 (C).

HRMS (+ESI) : 458,0031 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₂N₃O₄S₂Cl : 458,0031.



2.1.3.10. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-(pyridin-3-yléthynyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (36)Formule brute : C₂₁H₁₃N₄O₄SCl

Éluant : chloroforme/éther diéthylique (8/2)

Solide jaune

Rdt : 36 %

Masse molaire : 452,87 g/mol

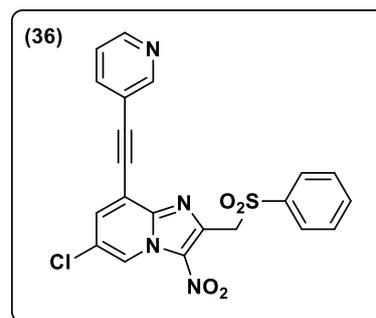
Masse nominale : 452

t_R = 2,99 minMS (ESI+) = *m/z* = 452,77/454,84 ([M+H]⁺)

F = 240 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,31 (s, 2H) ; 7,56–7,61 (m, 3H) ; 7,68–7,72 (m, 1H) ; 7,79–7,81 (m, 2H) ; 7,99–8,02 (m, 1H) ; 8,30 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H) ; 8,70 (dd, *J* = 1,6 Hz et 4,9 Hz, 1H) ; 8,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H) ; 9,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,8 (CH₂) ; 85,0 (C) ; 94,2 (C) ; 112,8 (C) ; 118,2 (C) ; 123,6 (C) ; 123,9 (CH) ; 126,5 (CH) ; 128,3 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 131,3 (C) ; 134,1 (CH) ; 135,1 (CH) ; 138,7 (C) ; 138,9 (CH) ; 139,4 (C) ; 142,2 (C) ; 150,1 (CH) ; 151,8 (CH).

HRMS (+ESI) : 453,0417 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₃N₄O₄SCl : 453,0419.**2.1.3.11. 8-(Benzyloxyéthynyl)-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (37)**Formule brute : C₂₃H₁₆N₃O₅SCl

Éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle (9,8/0,2)

Solide bleu sombre

Rdt : 74 %

Masse molaire : 481,91 g/mol

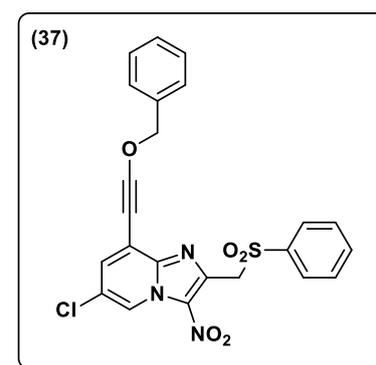
Masse nominale : 481

t_R = 3,73 minMS (ESI+) = *m/z* = 480,60/483,76 ([M+H]⁺)

F = 72 °C

RMN ¹H (250 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,17 (s, 2H) ; 5,27 (s, 2H) ; 6,98–7,09 (m, 2H) ; 7,32–7,39 (m, 3H) ; 7,56–7,62 (m, 2H) ; 7,70–7,80 (m, 3H) ; 8,16 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) ; 9,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,8 (CH₂) ; 56,0 (CH₂) ; 79,0 (C) ; 93,8 (C) ; 112,6 (C) ; 114,9 (2CH) ; 121,4 (CH) ; 123,5 (C) ; 126,3 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 129,5 (2CH) ; 131,2 (C) ; 134,1 (CH) ; 135,2 (CH) ; 138,7 (C) ; 139,2 (C) ; 142,5 (C) ; 157,3 (C).

HRMS (+ESI) : 482,0572 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₃H₁₆N₃O₅SCl : 482,0572.

2.1.3.12. 6-Chloro-8-((4-hydroxyméthyl)phényléthynyl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (38)Formule brute : C₂₃H₁₆N₃O₅SCl

Éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1)

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide jaune

Rdt : 68 %

Masse molaire : 481,91 g/mol

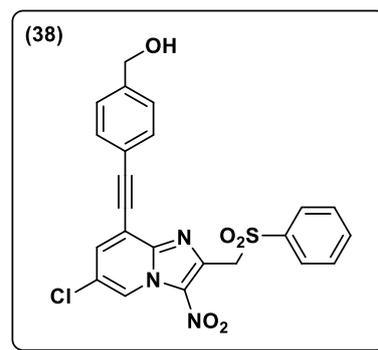
Masse nominale : 481

t_R = 3,29 minMS (ESI+) = m/z = 480,61/483,75 ([M+H]⁺)

F = 187 °C

RMN ¹H (250 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 4,58 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H) ; 5,31 (s, 2H) ; 5,38 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H) ; 7,44–7,48 (m, 2H) ; 7,52–7,63 (m, 4H) ; 7,70–7,75 (m, 1H) ; 7,79–7,82 (m, 2H) ; 8,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) ; 9,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (62,5 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,8 (CH₂) ; 62,4 (CH₂) ; 81,7 (C) ; 98,0 (C) ; 113,6 (C) ; 119,0 (C) ; 123,6 (C) ; 125,8 (CH) ; 126,7 (2CH) ; 128,2 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 131,2 (C) ; 131,5 (2CH) ; 134,1 (CH) ; 134,5 (CH) ; 138,7 (C) ; 139,3 (C) ; 142,3 (C) ; 144,8 (C).

HRMS (+ESI): 482,0571 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₃H₁₆N₃O₅SCl: 482,0572.**2.1.3.13. 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)-2-phénylbut-3-yn-2-ol (39)**Formule brute : C₂₄H₁₈N₃O₅SCl

Éluant : dichlorométhane/méthanol (9,8/0,2)

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide jaune

Rdt : 76 %

Masse molaire : 495,93 g/mol

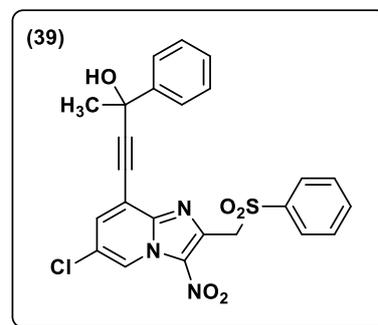
Masse nominale : 495

t_R = 3,66 minMS (ESI+) = m/z = 511,53/512,76/514,32 ([M+NH₄]⁺)

F = 160 °C

RMN ¹H (250 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 1,77 (s, 3H) ; 5,30 (s, 2H) ; 6,48 (s, 1H) ; 7,31–7,46 (m, 3H) ; 7,56–7,62 (m, 2H) ; 7,70–7,75 (m, 3H) ; 7,81–7,84 (m, 2H) ; 8,18–8,19 (m, 1H) ; 9,35–9,36 (m, 1H).

RMN ¹³C (62,5 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 33,5 (CH₃) ; 56,0 (CH₂) ; 68,7 (C) ; 76,0 (C) ; 103,4 (C) ; 113,5 (C) ; 123,6 (C) ; 125,0 (2CH) ; 125,8 (CH) ; 127,2 (CH) ; 128,0 (2CH) ; 128,1 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 131,2 (C) ; 134,1 (CH) ; 134,7 (CH) ; 138,8 (C) ; 139,3 (C) ; 142,5 (C) ; 145,8 (C).

HRMS (+ESI) : 518,0547 [M+Na]⁺ ; Calculé pour C₂₄H₁₈N₃O₅SClNa⁺ : 518,0548.**2.1.3.14. 3-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)prop-2-yn-1-ol (40)**Formule brute : C₁₇H₁₂N₃O₅SCl

Éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1)

Solide blanc

Rdt : 60 %

Masse molaire : 405,81 g/mol

Masse nominale : 405

$t_R = 3,99$ min

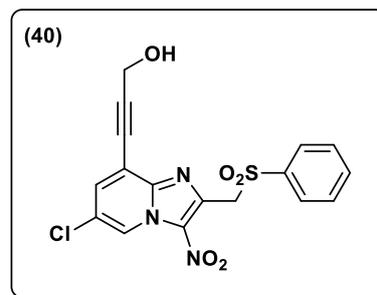
MS (ESI+) = $m/z = 422,88/425,02$ ($[M+NH_4]^+$)

F = 225 °C

RMN 1H (300 MHz ; DMSO- d_6) : δ 4,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H) ; 5,56 (s, 2H) ; 5,58 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H) ; 7,58–7,63 (m, 2H) ; 7,74–7,80 (m, 3H) ; 8,11–8,12 (m, 1H) ; 9,30–9,31 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; DMSO- d_6) : δ 49,6 (CH₂) ; 55,9 (CH₂) ; 76,4 (C) ; 99,0 (C) ; 113,5 (C) ; 123,6 (C) ; 125,9 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,2 (C) ; 134,2 (CH) ; 134,8 (CH) ; 138,7 (C) ; 139,1 (C) ; 142,6 (C).

HRMS (+ESI) : 406,0259 $[M+H]^+$; Calculé pour C₁₇H₁₂N₃O₅SCl : 406,0259.



2.1.3.15. 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)but-3-yn-1-ol (41)

Formule brute : C₁₈H₁₄N₃O₅SCl

Éluant : dichlorométhane/méthanol (9,5/0,5)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide beige

Rdt : 67 %

Masse molaire : 419,84 g/mol

Masse nominale : 419

$t_R = 2,13$ min

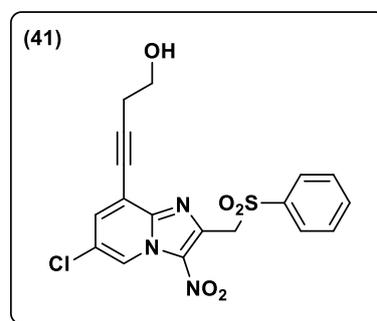
MS (ESI+) = $m/z = 419,81/421,93$ ($[M+H]^+$)

F = 185 °C

RMN 1H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 2,78–2,86 (m, 3H) ; 3,89 (s, 2H) ; 5,15 (s, 2H) ; 7,55–7,67 (m, 4H) ; 7,87–7,90 (m, 2H) ; 9,37–9,38 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 24,6 (CH₂) ; 56,8 (CH₂) ; 60,7 (CH₂) ; 75,1 (C) ; 100,1 (C) ; 115,8 (C) ; 124,7 (CH) ; 125,6 (C) ; 128,6 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 131,3 (C) ; 134,1 (CH) ; 134,3 (CH) ; 139,3 (C) ; 139,4 (C) ; 143,6 (C).

HRMS (+ESI) : 420,0416 $[M+H]^+$; Calculé pour C₁₈H₁₄N₃O₅SCl : 420,0415.



2.1.3.16. 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)but-3-yn-2-ol (42)

Formule brute : C₁₈H₁₄N₃O₅SCl

Éluant : dichlorométhane/méthanol (9,8/0,2)

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide beige

Rdt : 67 %

Masse molaire : 419,84 g/mol

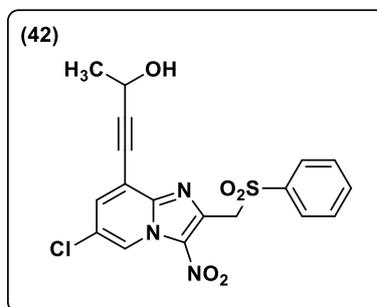
Masse nominale : 419

$t_R = 2,28$ min

MS (ESI+) = $m/z = 436,88/438,9$ ($[M+NH_4]^+$)

F = 196 °C

RMN 1H (300 MHz ; CDCl₃) : δ 1,60 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H) ; 3,62 (s, 1H) ; 4,88 (sl, 1H) ; 5,18 (s, 2H) ; 7,51–7,56 (m, 2H) ; 7,64–7,70 (m, 2H) ; 7,85–7,87 (m, 2H) ; 9,36 (s, 1H).



RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) : δ 23,6 (CH_3) ; 56,6 (CH_2) ; 58,5 (CH) ; 75,9 (C) ; 102,3 (C) ; 114,8 (C) ; 125,0 (CH) ; 125,3 (C) ; 128,4 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,1 (C) ; 134,2 (CH) ; 134,7 (CH) ; 139,0 (C) ; 139,4 (C) ; 142,9 (C).

HRMS (+ESI) : 420,0418 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$: 420,0415.

2.1.3.17. 4-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)-2-méthylbut-3-yn-2-ol (43)

Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$

Éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1)

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide jaune pâle

Rdt : 78 %

Masse molaire : 433,86 g/mol

Masse nominale : 433

$t_R = 2,73$ min

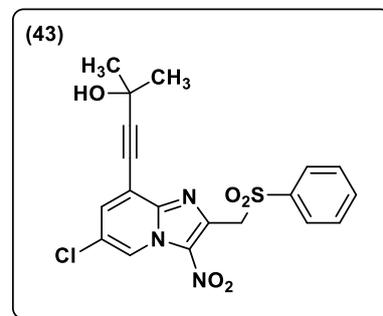
MS (ESI+) = $m/z = 450,37/452,80$ ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$)

F = 193 °C

RMN ^1H (400 MHz ; $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1,50 (s, 6H) ; 5,27 (s, 2H) ; 5,71 (s, 1H) ; 7,58–7,64 (m, 2H) ; 7,72–7,81 (m, 3H) ; 8,04 (s, 1H) ; 9,30 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $\text{DMSO}-d_6$) : δ 31,2 (2 CH_3) ; 55,9 (CH_2) ; 63,8 (C) ; 73,5 (C) ; 105,0 (C) ; 113,8 (C) ; 123,6 (C) ; 125,6 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 131,2 (C) ; 134,2 (CH) ; 134,8 (CH) ; 138,8 (C) ; 139,2 (C) ; 142,4 (C).

HRMS (+ESI) : 434,0571 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$: 434,0572.



2.1.3.18. 6-(6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)hex-5-yn-3-ol (44)

Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$

Éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane (5/4)

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide beige

Rdt : 60 %

Masse molaire : 447,89 g/mol

Masse nominale : 447

$t_R = 2,88$ min

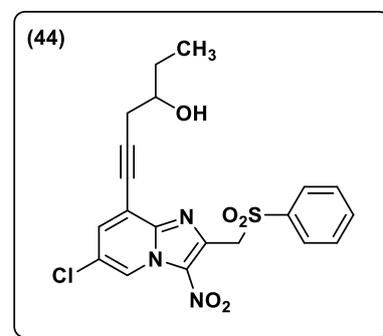
MS (ESI+) = $m/z = 447,51/448,78/450,54$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

F = 154 °C

RMN ^1H (400 MHz ; $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H) ; 1,39–1,70 (m, 2H) ; 2,63 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H) ; 3,59–3,69 (m, 1H) ; 4,91 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,58–7,63 (m, 2H) ; 7,73–7,79 (m, 3H) ; 8,04 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,28 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10,0 (CH_3) ; 27,9 (CH_2) ; 28,9 (CH_2) ; 55,9 (CH_2) ; 69,9 (CH) ; 74,5 (C) ; 98,7 (C) ; 114,4 (C) ; 123,6 (C) ; 125,3 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,1 (C) ; 134,2 (CH) ; 134,6 (CH) ; 138,8 (C) ; 139,1 (C) ; 142,8 (C).

HRMS (+ESI) : 448,0728 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$: 448,0728.



2.1.3.19. 1-((6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)éthynyl)cyclopentanol (45)

Formule brute : $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$

Éluant : dichlorométhane/méthanol (9,8/0,2)

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide blanc

Rdt : 61 %

Masse molaire : 459,90 g/mol

Masse nominale : 459

$t_R = 3,35$ min

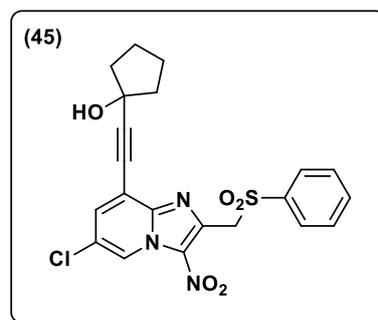
MS (ESI+) = $m/z = 476,91/478,71$ ($[M+NH_4]^+$)

F = 214 °C

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6) : δ 1,68–1,81 (m, 4H) ; 1,87–1,99 (m, 4H) ; 5,27 (s, 2H) ; 5,55 (sl, 1H) ; 7,59–7,63 (m, 2H) ; 7,73–7,80 (m, 3H) ; 8,05 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H) ; 9,30 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; DMSO- d_6) : δ 23,1 (2CH $_2$) ; 41,9 (2CH $_2$) ; 55,9 (CH $_2$) ; 72,9 (C) ; 74,4 (C) ; 104,3 (C) ; 113,9 (C) ; 123,6 (C) ; 125,6 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,2 (C) ; 134,2 (CH) ; 134,7 (CH) ; 138,8 (C) ; 139,2 (C) ; 142,5 (C).

HRMS (+ESI) : 460,0727 $[M+H]^+$; Calculé pour C $_{21}H_{18}N_3O_5S$ Cl : 460,0728.



2.1.3.20. 1-[[6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]éthynyl]cyclohexanol (46)

Formule brute : C $_{22}H_{20}N_3O_5S$ Cl

Éluant : dichlorométhane/méthanol (9,6/0,4)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide blanc

Rdt : 77 %

Masse molaire : 473,93 g/mol

Masse nominale : 473

$t_R = 3,58$ min

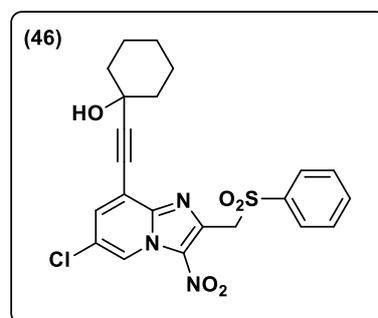
MS (ESI+) = $m/z = 490,94/492,91$ ($[M+NH_4]^+$)

F = 232 °C

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6) : δ 1,26 (sl, 1H) ; 1,49–1,65 (m, 8H) ; 1,84–1,90 (m, 2H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,56–7,63 (m, 2H) ; 7,71–7,80 (m, 3H) ; 8,07 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 9,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; DMSO- d_6) : δ 22,6 (2CH $_2$) ; 24,8 (CH $_2$) ; 39,4 (2CH $_2$) ; 56,0 (CH $_2$) ; 67,3 (C) ; 75,7 (C) ; 104,2 (C) ; 113,9 (C) ; 123,6 (C) ; 125,6 (CH) ; 128,0 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 131,2 (C) ; 134,1 (CH) ; 134,6 (CH) ; 138,8 (C) ; 139,3 (C) ; 142,5 (C).

HRMS (+ESI) : 474,0887 $[M+H]^+$; Calculé pour C $_{22}H_{20}N_3O_5S$ Cl : 474,0885.



2.1.3.21. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-(triméthylsilyléthynyl)imidazo[1,2-a]pyridine (47)

Formule brute : C $_{19}H_{18}N_3O_4Si$ Cl

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (6/3/1)

Solide beige

Rdt : 30 %

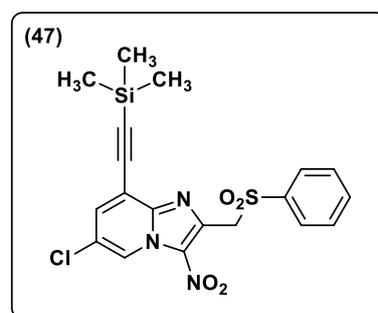
Masse molaire : 447,97 g/mol

Masse nominale : 447

$t_R = 4,23$ min

MS (ESI+) = $m/z = 448,62/450,40$ ($[M+H]^+$)

F = 182 °C



RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3) : δ 0,31 (s, 9H) ; 5,17 (s, 2H) ; 7,52–7,56 (m, 2H) ; 7,64–7,74 (m, 2H) ; 7,85–7,88 (m, 2H) ; 9,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3) : δ 0,2 (3 CH_3) ; 56,9 (CH_2) ; 96,9 (C) ; 106,9 (C) ; 115,3 (C) ; 125,2 (CH) ; 125,3 (C) ; 128,7 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,3 (C) ; 134,2 (CH) ; 135,6 (CH) ; 139,4 (C) ; 139,9 (C) ; 143,0 (C).

HRMS (+ESI) : 448,0550 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{SiCl}$: 448,0549.

2.2. Partie expérimentale du Chapitre 5

2.2.1. Introduction d'un motif thioéther en position 8 de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

Procédure générale

1 équivalent ($9,29 \cdot 10^{-4}$ mol) du thiophénol approprié est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1 équivalent de NaH (37,2 mg, $9,29 \cdot 10^{-4}$ mol) en solution dans du DMSO (2 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**4**) (0,4 g, $9,29 \cdot 10^{-4}$ mol) en solution dans du DMSO (10 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique à température ambiante jusqu'à disparition complète du composé de départ. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane puis la phase organique est lavée 3 fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec une phase mobile appropriée et recristallisé dans le solvant adéquat pour obtenir les composés (**48**) à (**75**).

2.2.1.1. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-8-phénylthioimidazo[1,2-*a*]pyridine (**48**)

Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl}$

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 60 %

Masse molaire : 459,92 g/mol

Masse nominale : 459

$t_R = 3,84$ min

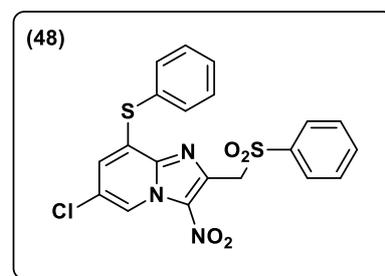
MS (ESI+) = $m/z = 459,85/461,90$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

F = 210 °C

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3) : δ 5,17 (s, 2H) ; 6,71 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H) ; 7,53–7,73 (m, 8H) ; 7,88–7,93 (m, 2H) ; 9,14 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3) : δ 56,8 (CH_2) ; 121,5 (CH) ; 125,8 (CH) ; 126,1 (C) ; 127,5 (C) ; 128,7 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 130,7 (2CH) ; 130,9 (CH) ; 131,4 (C) ; 134,0 (C) ; 134,3 (CH) ; 136,0 (2CH) ; 138,9 (C) ; 139,5 (C) ; 140,0 (C).

HRMS (+ESI) : 460,0186 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl}$: 460,0187.



2.2.1.2. 8-(4-Bromophényl)thio-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (49)Formule brute : $C_{20}H_{13}N_3O_4S_2BrCl$

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

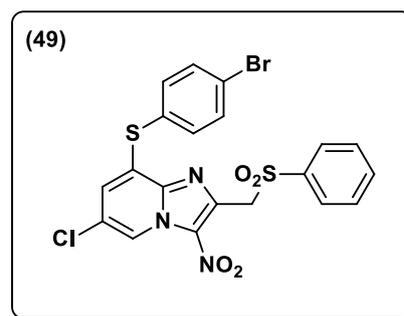
Rdt : 87 %

Masse molaire : 538,82 g/mol

Masse nominale : 537

 $t_R = 4,41$ minMS (ESI+) = $m/z = 537,69/539,63$ ([M+H]⁺)

F = 193 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 5,14 (s, 2H) ; 6,77 (s, 1H) ; 7,48–7,58 (m, 4H) ; 7,65–7,70 (m, 3H) ; 7,88–7,90 (m, 2H) ; 9,16 (s, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 56,8 (CH₂) ; 121,8 (CH) ; 125,7 (C) ; 126,0 (C) ; 126,1 (CH) ; 126,7 (C) ; 128,6 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,3 (C) ; 132,9 (C) ; 133,9 (2CH) ; 134,3 (CH) ; 137,3 (2CH) ; 138,9 (C) ; 139,3 (C) ; 139,9 (C).HRMS (+ESI) : 537,9294 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_{20}H_{13}N_3O_4S_2BrCl$: 537,9292.**2.2.1.3. 6-Chloro-8-(4-chlorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (50)**Formule brute : $C_{20}H_{13}N_3O_4S_2Cl_2$

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

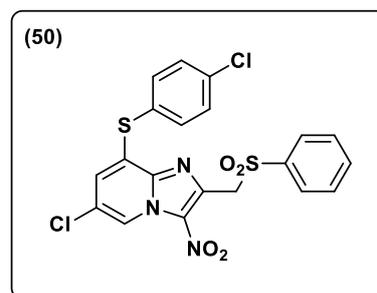
Rdt : 82 %

Masse molaire : 494,36 g/mol

Masse nominale : 493

 $t_R = 4,82$ minMS (ESI+) = $m/z = 493,64/495,61$ ([M+H]⁺)

F = 210 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 5,15 (s, 2H) ; 6,76 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H) ; 7,51–7,58 (m, 6H) ; 7,67–7,71 (m, 1H) ; 7,89–7,91 (m, 2H) ; 9,17 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 56,8 (CH₂) ; 121,8 (CH) ; 125,9 (C) ; 126,0 (C) ; 126,1 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 130,9 (2CH) ; 131,4 (C) ; 133,2 (C) ; 134,3 (CH) ; 137,2 (2CH) ; 137,5 (C) ; 138,9 (C) ; 139,4 (C) ; 139,9 (C).HRMS (+ESI) : 493,9804 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_{20}H_{13}N_3O_4S_2Cl_2$: 493,9797.**2.2.1.4. 6-Chloro-8-(3-chlorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (51)**Formule brute : $C_{20}H_{13}N_3O_4S_2Cl_2$

Éluant : dichlorométhane

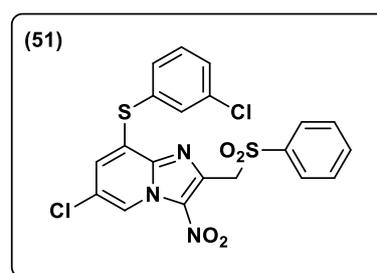
Recristallisation dans le propan-1-ol

Solide jaune

Rdt : 94 %

Masse molaire : 494,36 g/mol

Masse nominale : 493



$t_R = 4,29$ min

MS (ESI+) = $m/z = 493,75/495,63$ ([M+H]⁺)

F = 235 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,26 (s, 2H) ; 7,18 (s, 1H) ; 7,55–7,62 (m, 5H) ; 7,69–7,79 (m, 4H) ; 9,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,8 (CH₂) ; 123,6 (CH) ; 123,9 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 128,7 (C) ; 128,8 (C) ; 129,2 (2CH) ; 129,8 (CH) ; 131,1 (C) ; 131,3 (C) ; 131,8 (CH) ; 132,2 (CH) ; 132,8 (CH) ; 134,2 (CH) ; 134,4 (C) ; 138,7 (C) ; 138,8 (C) ; 140,1 (C).

HRMS (+ESI) : 493,9798 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₃N₃O₄S₂Cl₂ : 493,9797.

2.2.1.5. 6-Chloro-8-(2-chlorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (52)

Formule brute : C₂₀H₁₃N₃O₄S₂Cl₂

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétone

Solide jaune

Rdt : 90 %

Masse molaire : 494,36 g/mol

Masse nominale : 493

$t_R = 4,04$ min

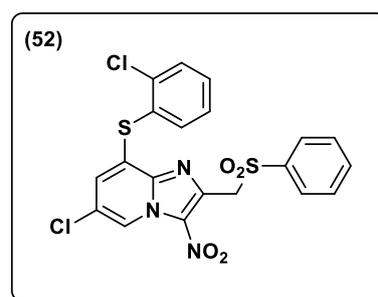
MS (ESI+) = $m/z = 493,71/495,68$ ([M+H]⁺)

F = 210 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 5,16 (s, 2H) ; 6,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) ; 7,39–7,45 (m, 1H) ; 7,49–7,59 (m, 3H) ; 7,63–7,73 (m, 3H) ; 7,88–7,91 (m, 2H) ; 9,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 56,8 (CH₂) ; 121,9 (CH) ; 126,0 (C) ; 126,1 (CH) ; 126,8 (C) ; 128,6 (CH) ; 128,8 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,2 (C) ; 131,3 (CH) ; 131,6 (C) ; 132,5 (CH) ; 134,3 (CH) ; 138,0 (CH) ; 139,0 (C) ; 139,3 (C) ; 139,9 (C) ; 140,0 (C).

HRMS (+ESI) : 493,9799 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₃N₃O₄S₂Cl₂ : 493,9797.



2.2.1.6. 6-Chloro-8-(4-fluorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (53)

Formule brute : C₂₀H₁₃N₃O₄S₂ClF

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 95 %

Masse molaire : 477,91 g/mol

Masse nominale : 477

$t_R = 3,93$ min

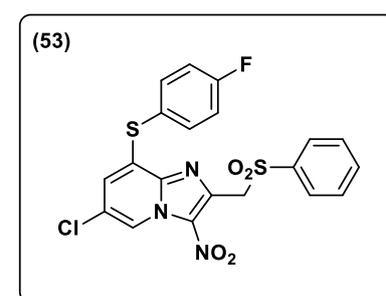
MS (ESI+) = $m/z = 477,71/479,07$ ([M+H]⁺)

F = 235 °C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ 5,16 (s, 2H) ; 6,68 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H) ; 7,21–7,28 (m, 2H) ; 7,54–7,69 (m, 5H) ; 7,89–7,92 (m, 2H) ; 9,15 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,82 (CH₂) ; 117,7 (d, *J* = 22,2 Hz, 2CH) ; 122,6 (CH) ; 123,0 (d, *J* = 3,2 Hz, C) ; 124,0 (CH) ; 125,9 (C) ; 128,2 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,3 (C) ; 131,4 (C) ; 134,3 (CH) ; 137,7 (d, *J* = 8,9 Hz, 2CH) ; 138,5 (C) ; 138,8 (C) ; 139,4 (C) ; 162,2 (d, *J* = 248,8 Hz, C).

HRMS (+ESI) : 478,0090 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₃N₃O₄S₂ClF : 478,0093.



2.2.1.7. 6-Chloro-8-(3-fluorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (54)Formule brute : C₂₀H₁₃N₃O₄S₂ClF

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

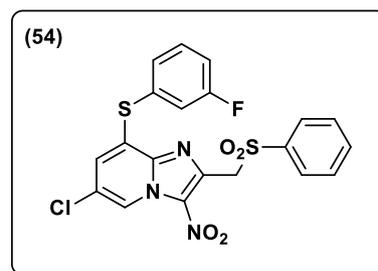
Rdt : 79 %

Masse molaire : 477,91 g/mol

Masse nominale : 477

t_R = 3,91 minMS (ESI+) = $m/z = 477,73/479,43$ ([M+H]⁺)

F = 234 °C

RMN ¹H (300 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,26 (s, 2H) ; 7,18 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) ; 7,36–7,52 (m, 3H) ; 7,56–7,63 (m, 3H) ; 7,72–7,80 (m, 3H) ; 9,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).RMN ¹³C (75 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,8 (CH₂) ; 116,8 (d, *J* = 20,9 Hz, CH) ; 120,1 (d, *J* = 22,7 Hz, CH) ; 123,6 (CH) ; 124,0 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 128,5 (C) ; 128,9 (C) ; 129,3 (2CH) ; 129,7 (d, *J* = 3,1 Hz, CH) ; 130,9 (d, *J* = 8,2 Hz, C) ; 131,4 (C) ; 132,0 (d, *J* = 8,7 Hz, CH) ; 134,2 (CH) ; 138,7 (C) ; 138,8 (C) ; 140,1 (C) ; 160,9 (d, *J* = 248,1 Hz, C).HRMS (+ESI) : 478,0095 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₃N₃O₄S₂ClF : 478,0093.**2.2.1.8. 6-Chloro-8-(2-fluorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (55)**Formule brute : C₂₀H₁₃N₃O₄S₂ClF

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

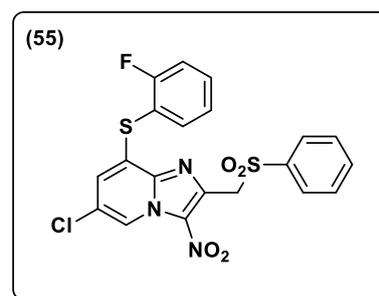
Rdt : 78 %

Masse molaire : 477,91 g/mol

Masse nominale : 477

t_R = 3,79 minMS (ESI+) = $m/z = 477,69/479,59$ ([M+H]⁺)

F = 187 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 5,16 (s, 2H) ; 6,73 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H) ; 7,27–7,36 (m, 2H) ; 7,53–7,72 (m, 5H) ; 7,88–7,91 (m, 2H) ; 9,18 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 55,8 (CH₂) ; 114,3 (d, *J* = 18,0 Hz, CH) ; 116,9 (d, *J* = 22,0 Hz, CH) ; 122,9 (d, *J* = 27,6 Hz, CH) ; 123,9 (C) ; 126,0 (CH) ; 126,4 (d, *J* = 3,7 Hz, CH) ; 128,2 (2CH) ; 128,9 (C) ; 129,3 (2CH) ; 131,4 (C) ; 133,6 (d, *J* = 8,2 Hz, C) ; 134,2 (CH) ; 137,0 (CH) ; 138,6 (C) ; 138,7 (C) ; 139,5 (C) ; 160,6 (d, *J* = 247,9 Hz, C).HRMS (+ESI) : 478,0096 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₃N₃O₄S₂ClF : 478,0093.

2.2.1.9. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-8-[4-(trifluorométhylphényl)thio]imidazo[1,2-*a*]pyridine (56)Formule brute : C₂₁H₁₃N₃O₄S₂ClF₃

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

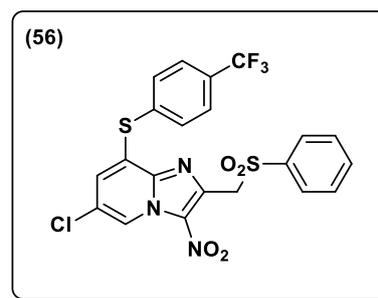
Rdt : 84 %

Masse molaire : 527,92 g/mol

Masse nominale : 527

t_R = 4,68 minMS (ESI+) = m/z = 527,70/529,75 ([M+H]⁺)

F = 216 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 5,15 (s, 2H) ; 6,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H) ; 7,53–7,59 (m, 2H) ; 7,66–7,79 (m, 5H) ; 7,87–7,91 (m, 2H) ; 9,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 56,8 (CH₂) ; 122,6 (CH) ; 123,7 (q, J = 273 Hz, CF₃) ; 125,9 (CH) ; 127,32 (q, J = 3,7 Hz, 2CH) ; 127,5 (C) ; 128,6 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 131,4 (C) ; 131,5 (C) ; 132,5 (q, J = 33,1 Hz, C) ; 133,3 (C) ; 134,3 (CH) ; 135,3 (2CH) ; 139,0 (C) ; 139,4 (C) ; 140,3 (C).HRMS (+ESI) : 528,0063 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₃N₃O₄S₂ClF₃ : 528,0061.**2.2.1.10. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-8-[3-(trifluorométhylphényl)thio]imidazo[1,2-*a*]pyridine (57)**Formule brute : C₂₁H₁₃N₃O₄S₂ClF₃

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétate d'éthyle

Solide jaune

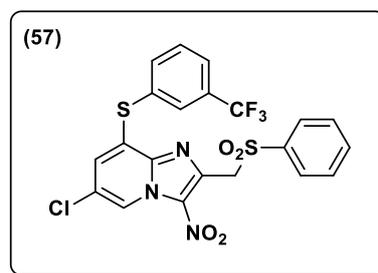
Rdt : 71 %

Masse molaire : 527,92 g/mol

Masse nominale : 527

t_R = 4,25 minMS (ESI+) = m/z = 527,69/529,78 ([M+H]⁺)

F = 185 °C

RMN ¹H (300 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,26 (s, 2H) ; 7,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H) ; 7,56–7,61 (m, 2H) ; 7,71–7,78 (m, 4H) ; 7,85–7,90 (m, 2H) ; 7,76–7,78 (m, 1H) ; 9,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 55,8 (CH₂) ; 123,5 (q, J = 272 Hz, CF₃) ; 123,8 (CH) ; 123,9 (CH) ; 126,5 (q, J = 3,7 Hz, CH) ; 128,1 (2CH) ; 128,4 (C) ; 129,1 (C) ; 129,2 (2CH) ; 129,7 (q, J = 3,7 Hz, CH) ; 130,5 (C) ; 130,9 (CH) ; 131,23 (CH) ; 131,3 (C) ; 132,2 (q, J = 29 Hz, C) ; 134,1 (CH) ; 137,4 (C) ; 138,8 (C) ; 140,2 (C).HRMS (+ESI) : 528,0061 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₃N₃O₄S₂ClF₃ : 528,0061.**2.2.1.11. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-8-[2-(trifluorométhylphényl)thio]imidazo[1,2-*a*]pyridine (58)**Formule brute : C₂₁H₁₃N₃O₄S₂ClF₃

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétate d'éthyle

Solide jaune

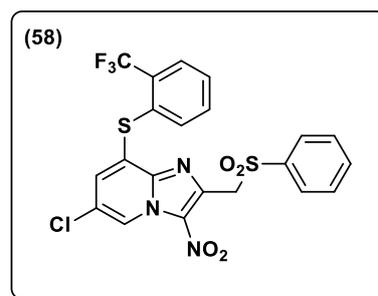
Rdt : 72 %

Masse molaire : 527,92 g/mol

Masse nominale : 527

 $t_R = 4,11$ minMS (ESI+) = $m/z = 527,72/529,72$ ([M+H]⁺)

F = 202 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 5,16 (s, 2H) ; 6,55–6,56 (m, 1H) ; 7,53–7,59 (m, 2H), 7,66–7,80 (m, 4H) ; 7,86–7,96 (m, 3H) ; 9,18 (s, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 56,8 (CH₂) ; 122,0 (CH) ; 123,2 (q, $J = 273$ Hz, CF₃) ; 125,9 (CH) ; 126,4 (CH) ; 126,7 (C) ; 128,3 (q, $J = 5,4$ Hz, CH) ; 128,8 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,2 (CH) ; 131,4 (C) ; 132,8 (C) ; 133,7 (CH) ; 134,3 (CH) ; 134,9 (q, $J = 30,4$ Hz, C) ; 139,1 (C) ; 139,3 (C) ; 139,5 (C) ; 139,9 (C).HRMS (+ESI) : 528,0055 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₃N₃O₄S₂ClF₃ : 528,0061.**2.2.1.12. 6-Chloro-8-(4-méthoxyphényl)thio-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (59)**Formule brute : C₂₁H₁₆N₃O₅S₂Cl

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

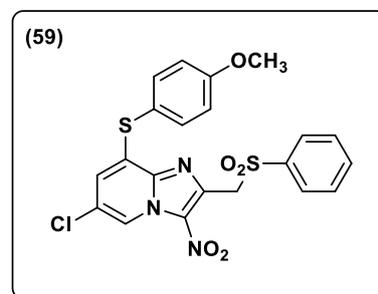
Rdt : 66 %

Masse molaire : 489,95 g/mol

Masse nominale : 489

 $t_R = 3,95$ minMS (ESI+) = $m/z = 489,76/491,57$ ([M+H]⁺)

F = 186 °C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ 3,90 (s, 3H) ; 5,16 (s, 2H) ; 6,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 7,04–7,08 (m, 2H) ; 7,52–7,59 (m, 4H) ; 7,66–7,71 (m, 1H) ; 7,88–7,92 (m, 2H) ; 9,11 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ 55,7 (CH₃) ; 56,8 (CH₂) ; 116,3 (2CH) ; 117,2 (C) ; 121,1 (CH) ; 125,2 (CH) ; 126,2 (C) ; 128,7 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,3 (C) ; 134,3 (CH) ; 135,1 (C) ; 137,9 (2CH) ; 138,8 (C) ; 139,3 (C) ; 139,8 (C) ; 161,8 (C).HRMS (+ESI) : 490,0293 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₆N₃O₅S₂Cl : 490,0293.**2.2.1.13. 6-Chloro-8-(3-méthoxyphényl)thio-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (60)**Formule brute : C₂₁H₁₆N₃O₅S₂Cl

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

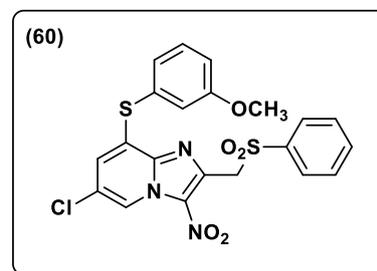
Rdt : 30 %

Masse molaire : 489,95 g/mol

Masse nominale : 489

 $t_R = 4,47$ minMS (ESI+) = $m/z = 489,68/491,77$ ([M+H]⁺)

F = 189 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 3,86 (s, 3H) ; 5,16 (s, 2H) ; 6,77 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H) ; 7,08–7,22 (m, 3H) ; 7,42–7,49 (m, 1H) ; 7,53–7,59 (m, 2H) ; 7,66–7,72 (m, 1H) ; 7,89–7,92 (m, 2H) ; 9,15 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3) : δ 55,7 (CH_3) ; 56,8 (CH_2) ; 116,7 (CH) ; 120,9 (CH) ; 121,5 (CH) ; 126,0 (CH) ; 126,1 (C) ; 127,9 (CH) ; 128,4 (C) ; 128,7 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,3 (C) ; 131,4 (CH) ; 133,8 (C) ; 134,3 (CH) ; 138,9 (C) ; 139,4 (C) ; 140,0 (C) ; 161,0 (C).

HRMS (+ESI) : 490,0293 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}$: 490,0293.

2.2.1.14. 6-Chloro-8-(2-méthoxyphényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- α]pyridine (61)

Formule brute : $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}$

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 65 %

Masse molaire : 489,95 g/mol

Masse nominale : 489

t_R = 3,82 min

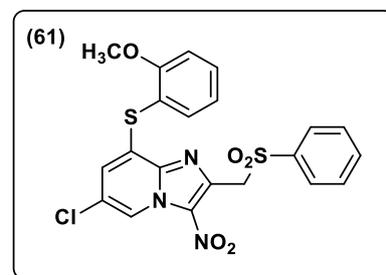
MS (ESI+) = m/z = 489,72/491,52 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

F = 171 °C

RMN ^1H (300 MHz ; $\text{DMSO}-d_6$) : δ 3,83 (s, 3H) ; 5,27 (s, 2H) ; 6,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H) ; 7,11–7,16 (td, J = 1,1 Hz et 7,5 Hz, 1H) ; 7,28–7,31 (dd, J = 1,1 Hz et 8,4 Hz, 1H) ; 7,56–7,65 (m, 4H) ; 7,82–7,84 (m, 3H) ; 9,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) : δ 55,9 (CH_3) ; 56,1 (CH_2) ; 112,8 (CH) ; 114,1 (C) ; 122,0 (CH) ; 122,1 (CH) ; 124,0 (CH) ; 125,0 (C) ; 128,1 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 130,3 (C) ; 131,4 (C) ; 133,0 (CH) ; 134,2 (CH) ; 136,7 (CH) ; 138,5 (C) ; 138,8 (C) ; 139,5 (C) ; 159,5 (C).

HRMS (+ESI) : 490,0287 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}$: 490,0293.



2.2.1.15. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)-8-[(*p*-tolyl)thio]imidazo[1,2- α]pyridine (62)

Formule brute : $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl}$

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 86 %

Masse molaire : 473,95 g/mol

Masse nominale : 473

t_R = 4,33 min

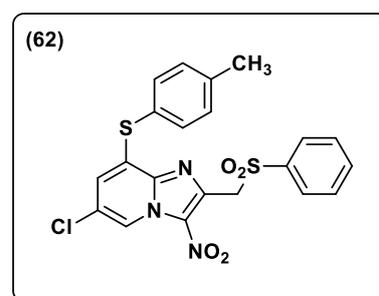
MS (ESI+) = m/z = 473,82/475,64 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

F = 199 °C

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3) : δ 2,46 (s, 3H) ; 5,16 (s, 2H) ; 6,69–6,73 (m, 1H) ; 7,33–7,41 (m, 2H) ; 7,49–7,58 (m, 4H) ; 7,66–7,70 (m, 1H) ; 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 9,12 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $\text{DMSO}-d_6$) : δ 20,8 (CH_3) ; 55,8 (CH_2) ; 122,1 (C) ; 123,5 (C) ; 124,0 (CH) ; 125,2 (C) ; 128,1 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,2 (2CH) ; 131,3 (C) ; 132,1 (CH) ; 134,2 (CH) ; 135,2 (2CH) ; 138,5 (C) ; 138,8 (C) ; 139,3 (C) ; 140,7 (C).

HRMS (+ESI) : 474,0344 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl}$: 474,0344.



2.2.1.16. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-8-[(*m*-tolyl)thio]imidazo[1,2-*a*]pyridine (63)Formule brute : C₂₁H₁₆N₃O₄S₂Cl

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

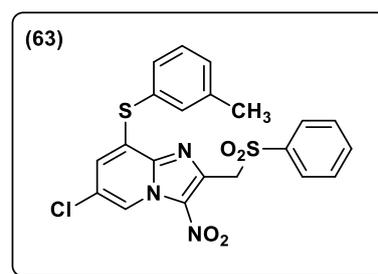
Rdt : 91 %

Masse molaire : 473,95 g/mol

Masse nominale : 473

t_R = 4,30 minMS (ESI+) = $m/z = 473,83/475,85$ ([M+H]⁺)

F = 196 °C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ 2,43 (s, 3H) ; 5,16 (s, 2H) ; 6,72 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) ; 7,35–7,45 (m, 4H) ; 7,53–7,59 (m, 2H) ; 7,66–7,71 (m, 1H) ; 7,88–7,92 (m, 2H) ; 9,13 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ 21,5 (CH₃) ; 56,8 (CH₂) ; 121,3 (CH) ; 125,7 (CH) ; 126,1 (C) ; 127,0 (C) ; 128,7 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 130,45 (CH) ; 131,1 (C) ; 131,7 (CH) ; 133,0 (CH) ; 134,2 (C) ; 134,3 (CH) ; 136,4 (CH) ; 138,9 (C) ; 139,4 (C) ; 139,9 (C) ; 140,8 (C).HRMS (+ESI) : 474,0345 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₆N₃O₄S₂Cl : 474,0344.**2.2.1.17. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-8-[(*o*-tolyl)thio]imidazo[1,2-*a*]pyridine (64)**Formule brute : C₂₁H₁₆N₃O₄S₂Cl

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

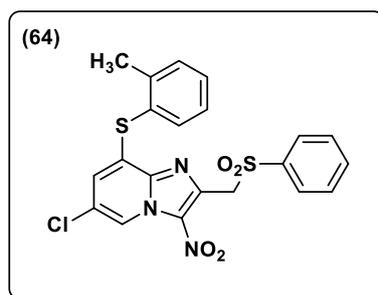
Rdt : 68 %

Masse molaire : 473,95 g/mol

Masse nominale : 473

t_R = 4,18 minMS (ESI+) = $m/z = 473,77/475,81$ ([M+H]⁺)

F = 226 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 2,42 (s, 3H) ; 5,17 (s, 2H) ; 6,50–6,51 (m, 1H) ; 7,33–7,37 (m, 1H) ; 7,44–7,49 (m, 2H) ; 7,54–7,61 (m, 3H) ; 7,67–7,71 (m, 1H) ; 7,89–7,92 (m, 2H) ; 9,13–9,14 (m, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 20,7 (CH₃) ; 56,8 (CH₂) ; 121,2 (CH) ; 124,8 (CH) ; 126,1 (C) ; 126,2 (C) ; 128,1 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,3 (C) ; 131,5 (CH) ; 131,9 (CH) ; 133,2 (C) ; 134,3 (CH) ; 137,3 (CH) ; 138,8 (C) ; 139,3 (C) ; 140,0 (C) ; 143,5 (C).HRMS (+ESI) : 474,0343 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₆N₃O₄S₂Cl : 474,0344.**2.2.1.18. 6-Chloro-8-(4-isopropylphényl)thio-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (65)**Formule brute : C₂₃H₂₀N₃O₄S₂Cl

Éluant : dichlorométhane

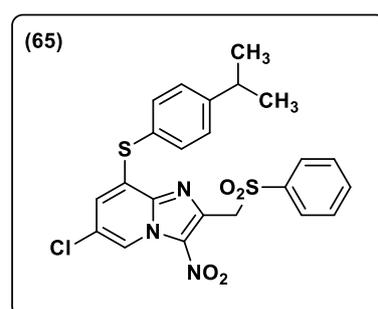
Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide jaune

Rdt : 85 %

Masse molaire : 502,00 g/mol

Masse nominale : 501



$t_R = 4,86$ min

MS (ESI+) = $m/z = 501,85/503,76$ ([M+H]⁺)

F = 171 °C

RMN ¹H (300 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 1,24 (s, 6H) ; 3,35–3,36 (m, 1H) ; 5,27 (s, 2H) ; 6,73–6,74 (m, 1H) ; 7,45–7,82 (m, 9H) ; 9,07–9,09 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 12,5 (2CH₃) ; 33,2 (CH) ; 55,9 (CH₂) ; 122,2 (C) ; 123,9 (C) ; 124,0 (CH) ; 125,3 (C) ; 128,1 (2CH) ; 128,6 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,3 (C) ; 131,9 (CH) ; 134,2 (CH) ; 135,2 (2CH) ; 138,5 (C) ; 138,8 (C) ; 139,3 (C) ; 151,2 (C).

HRMS (+ESI) : 502,0655 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₃H₂₀N₃O₄S₂Cl : 502,0657.

2.2.1.19. 6-Chloro-8-(2,3-dichlorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (66)

Formule brute : C₂₀H₁₂N₃O₄S₂Cl₃

Éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (7/3)

Recristallisation dans le dichlorométhane

Solide jaune

Rdt : 61 %

Masse molaire : 528,80 g/mol

Masse nominale : 527

$t_R = 4,68$ min

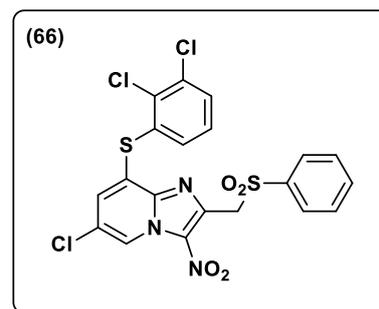
MS (ESI+) = $m/z = 527,66/529,59$ ([M+H]⁺)

F = 215 °C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : δ 5,27 (s, 2H) ; 7,36–7,42 (m, 2H) ; 7,52–7,57 (m, 3H) ; 7,69–7,75 (m, 4H) ; 9,29–9,30 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,8 (CH₂) ; 123,9 (CH) ; 125,1 (CH) ; 125,2 (C) ; 128,1 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 129,3 (CH) ; 130,9 (CH) ; 131,4 (C) ; 131,5 (C) ; 132,2 (C) ; 132,3 (CH) ; 132,4 (C) ; 133,0 (C) ; 134,1 (CH) ; 138,8 (C) ; 139,0 (C) ; 140,7 (C).

HRMS (+ESI) : 527,9410 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₂N₃O₄S₂Cl₃ : 527,9408.



2.2.1.20. 6-Chloro-8-(2,4-dichlorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (67)

Formule brute : C₂₀H₁₂N₃O₄S₂Cl₃

Éluant : dichlorométhane

Solide jaune

Rdt : 31 %

Masse molaire : 528,80 g/mol

Masse nominale : 527

$t_R = 4,59$ min

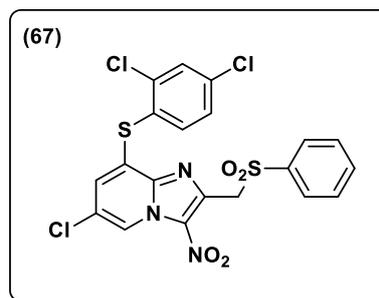
MS (ESI+) = $m/z = 527,71/529,67$ ([M+H]⁺)

F = 251 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 5,15 (s, 2H) ; 6,72 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H) ; 7,41 (dd, *J* = 2,2 et 8,3 Hz, 1H) ; 7,54–7,58 (m, 2H) ; 7,64–7,69 (m, 3H) ; 7,88–7,90 (m, 2H) ; 9,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 56,8 (CH₂) ; 122,3 (CH) ; 125,6 (C) ; 126,0 (C) ; 126,4 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,0 (CH) ; 129,4 (2CH) ; 130,4 (C) ; 131,3 (CH) ; 131,5 (C) ; 134,4 (CH) ; 138,2 (C) ; 138,5 (CH) ; 139,0 (C) ; 139,3 (C) ; 140,0 (C) ; 140,5 (C).

HRMS (+ESI) : 527,9409 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₂N₃O₄S₂Cl₃ : 527,9408.



2.2.1.21. 6-Chloro-8-(2,5-dichlorophényl)thio-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (68)Formule brute : C₂₀H₁₂N₃O₄S₂Cl₃

Éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1)

Recristallisation dans l'éthanol

Solide jaune

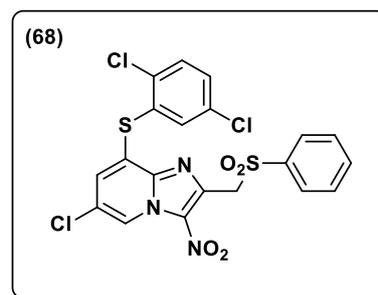
Rdt : 31 %

Masse molaire : 528,80 g/mol

Masse nominale : 527

t_R = 4,43 minMS (ESI+) = *m/z* = 527,65/529,66 ([M+H]⁺)

F = 218 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,27 (s, 2H) ; 7,51–7,58 (m, 5H) ; 7,68–7,76 (m, 4H) ; 9,29 (s, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,8 (CH₂) ; 123,9 (C) ; 124,9 (CH) ; 125,0 (C) ; 128,1 (2CH) ; 129,1 (2CH) ; 130,6 (CH) ; 131,2 (CH) ; 131,3 (C) ; 131,4 (C) ; 131,8 (CH) ; 132,9 (C) ; 133,0 (CH) ; 133,5 (C) ; 134,1 (CH) ; 138,8 (C) ; 139,0 (C) ; 140,6 (C).HRMS (+ESI) : 527,9402 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₂N₃O₄S₂Cl₃ : 527,9408.**2.2.1.22. Acide 2-(4-(6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)thiophényl) acétique (69)**Formule brute : C₂₂H₁₆N₃O₆S₂Cl

Éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle (8/2)

Recristallisation dans le toluène

Solide jaune

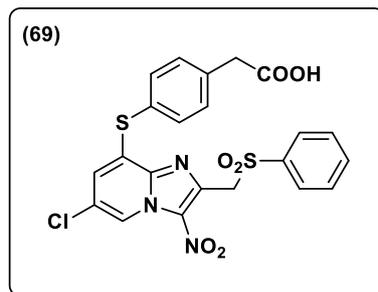
Rdt : 32 %

Masse molaire : 517,96 g/mol

Masse nominale : 517

t_R = 1,60 minMS (ESI+) = *m/z* = 517,70/519,79 ([M+H]⁺)

F = 192 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 3,66 (s, 2H) ; 5,28 (s, 2H) ; 6,77–6,78 (m, 1H) ; 7,46–7,50 (m, 2H) ; 7,58–7,65 (m, 4H) ; 7,74–7,81 (m, 3H) ; 9,11 (s, 1H). L'hydrogène de la fonction acide carboxylique n'est pas visible dans ces conditions analytiques.RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 29,9 (CH₂) ; 56,8 (CH₂) ; 122,6 (CH) ; 125,9 (C) ; 127,0 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,0 (C) ; 129,3 (2CH) ; 129,7 (C) ; 131,4 (C) ; 132,1 (CH) ; 132,3 (CH) ; 134,0 (CH) ; 134,4 (CH) ; 136,8 (CH) ; 137,7 (C) ; 139,1 (C) ; 139,2 (C) ; 140,1 (C). Le carbone de la fonction acide carboxylique n'est pas visible dans ces conditions analytiques.HRMS (+ESI) : 518,0240 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₂H₁₆N₃O₆S₂Cl : 518,0242.**2.2.1.23. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-8-[(pyridin-4-yl)thio]imidazo[1,2-*a*]pyridine (70)**Formule brute : C₁₉H₁₃ClN₄O₄S₂

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétone

Solide jaune

Rdt : 46 %

Masse molaire : 460,91 g/mol

Masse nominale : 460

$t_R = 2,19$ min

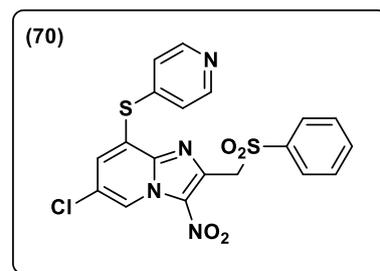
MS (ESI+) = $m/z = 460,80/462,94$ ([M+H]⁺)

F = 182 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,27 (s, 2H) ; 6,76 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) ; 7,47–7,49 (m, 2H) ; 7,58–7,64 (m, 4H) ; 7,75–7,81 (m, 3H) ; 9,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 56,3 (CH₂) ; 122,8 (CH), 124,5 (C) ; 125,9 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 129,1 (2CH) ; 129,8 (2CH) ; 130,9 (C) ; 131,8 (C) ; 132,3 (C) ; 134,7 (CH) ; 135,7 (2CH) ; 139,0 (C) ; 139,2 (C) ; 139,9 (C).

HRMS (+ESI) : 460,0074 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₉H₁₃ClN₄O₄S₂ : 460,0071.



2.2.1.24. 6-Chloro-8-(4-(méthylthio)phénylthio)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (71)

Formule brute : C₂₁H₁₆ClN₃O₄S₃

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (5/4,8/0,2)

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 85 %

Masse molaire : 506,01 g/mol

Masse nominale : 505

$t_R = 4,19$ min

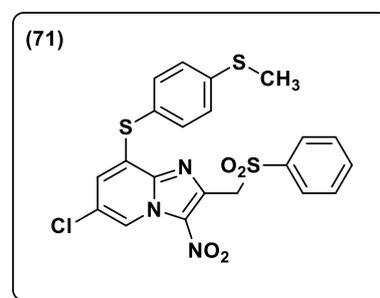
MS (ESI+) = $m/z = 505,69/507,77$ ([M+H]⁺)

F = 203 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : δ 2,56 (s, 3H) ; 5,16 (s, 2H) ; 6,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H) ; 7,34–7,38 (m, 1H) ; 7,50–7,60 (m, 4H) ; 7,66–7,79 (m, 2H) ; 7,89–7,92 (m, 2H) ; 9,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 15,2 (CH₃) ; 56,8 (CH₂) ; 121,4 (CH) ; 122,5 (C) ; 125,6 (CH) ; 126,1 (C) ; 127,5 (2CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,4 (C) ; 134,2 (C) ; 134,3 (CH) ; 136,3 (2CH) ; 138,9 (C) ; 139,4 (C) ; 139,9 (C) ; 143,3 (C).

HRMS (+ESI) : 506,0067 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₆ClN₃O₄S₃ : 506,0064.



2.2.1.25. 8-(Benzylthio)-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (72)

Formule brute : C₂₁H₁₆N₃O₄S₂Cl

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 90 %

Masse molaire : 473,95 g/mol

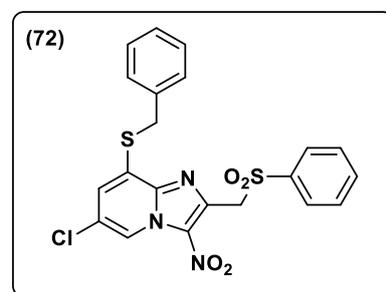
Masse nominale : 473

$t_R = 4,24$ min

MS (ESI+) = $m/z = 473,83/475,80$ ([M+H]⁺)

F = 212 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 4,48 (s, 2H) ; 5,24 (s, 2H) ; 7,26–7,30 (m, 1H) ; 7,33–7,37 (m, 2H) ; 7,43–7,45 (m, 2H) ; 7,55–7,59 (m, 2H) ; 7,70–7,78 (m, 4H) ; 9,07 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).



RMN ^{13}C (100 MHz ; DMSO- d_6) : δ 34,4 (CH₂) ; 55,81 (CH₂) ; 122,0 (CH) ; 124,1 (C) ; 126,5 (CH) ; 127,5 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 128,6 (2CH) ; 128,9 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 129,9 (C) ; 131,2 (C) ; 134,2 (CH) ; 135,8 (C) ; 138,3 (C) ; 138,7 (C) ; 139,9 (C).

HRMS (+ESI) : 474,0341 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₆ClN₃O₄S₂ : 474,0344.

2.2.1.26. 8-(4-Bromobenzylthio)-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (73)

Formule brute : C₂₁H₁₅BrClN₃O₄S₂

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 72 %

Masse molaire : 552,84 g/mol

Masse nominale : 551

t_R = 4,15 min

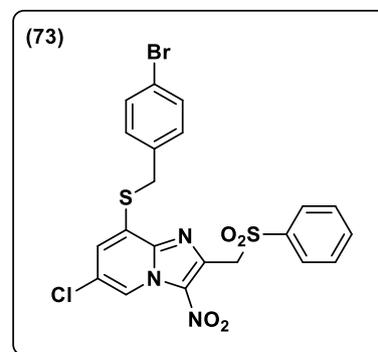
MS (ESI+) = m/z = 551,74/553,86/555,86 ([M+H]⁺)

F = 222 °C

RMN ^1H (400 MHz ; DMSO- d_6) : δ 4,47 (s, 2H) ; 5,24 (s, 2H) ; 7,38–7,40 (m, 2H) ; 7,53–7,59 (m, 4H) ; 7,70–7,78 (m, 4H) ; 9,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; DMSO- d_6) : δ 33,6 (CH₂) ; 55,8 (CH₂) ; 120,7 (C) ; 122,2 (CH) ; 124,0 (C) ; 126,8 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 129,3 (C) ; 131,1 (2CH) ; 131,2 (C) ; 131,5 (2CH) ; 134,2 (CH) ; 135,5 (C) ; 138,3 (C) ; 138,7 (C) ; 140,0 (C).

HRMS (+ESI) : 551,9450 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₅BrClN₃O₄S₂ : 551,9449.



2.2.1.27. 6-Chloro-8-(4-chlorobenzylthio)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (74)

Formule brute : C₂₁H₁₅Cl₂N₃O₄S₂

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 85 %

Masse molaire : 508,39 g/mol

Masse nominale : 507

t_R = 4,56 min

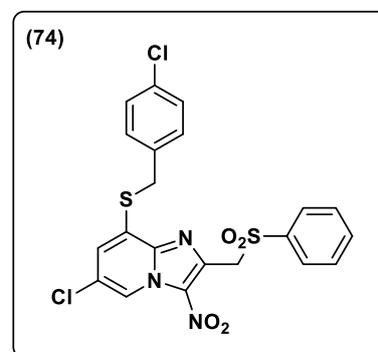
MS (ESI+) = m/z = 507,68/609,74 ([M+H]⁺)

F = 224 °C

RMN ^1H (400 MHz ; DMSO- d_6) : δ 4,48 (s, 2H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,35–7,46 (m, 4H) ; 7,55–7,59 (m, 2H) ; 7,70–7,78 (m, 4H) ; 9,08 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; DMSO- d_6) : δ 33,5 (CH₂) ; 55,8 (CH₂) ; 122,2 (CH) ; 124,0 (C) ; 126,8 (CH) ; 128,1 (2CH) ; 128,3 (C) ; 128,6 (2CH) ; 129,2 (2CH) ; 130,0 (C) ; 130,8 (2CH) ; 132,2 (C) ; 134,2 (CH) ; 135,1 (C) ; 138,3 (C) ; 138,7 (C) ; 139,9 (C).

HRMS (+ESI) : 507,9955 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₅Cl₂N₃O₄S₂ : 507,9954.



2.2.1.28. 6-Chloro-8-(4-méthoxybenzylthio)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (75)

Formule brute : C₂₂H₁₈ClN₃O₅S₂

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 58 %

Masse molaire : 503,97 g/mol

Masse nominale : 503

$t_R = 3,67$ min

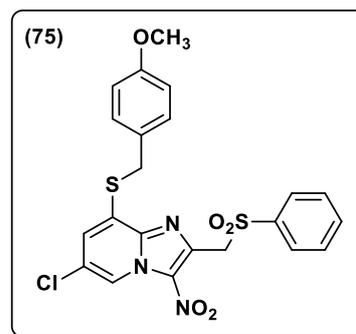
MS (ESI+) = $m/z = 504,03/505,88$ ($[M+H]^+$)

F = 238 °C

RMN 1H (400 MHz ; DMSO- d_6) : δ 3,74 (s, 3H) ; 4,42 (s, 2H) ; 5,24 (s, 2H) ; 6,90–6,92 (m, 2H) ; 7,34–7,36 (m, 2H) ; 7,56–7,60 (m, 2H) ; 7,70–7,77 (m, 4H) ; 9,08–9,09 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; DMSO- d_6) : δ 34,0 (CH₂) ; 55,1 (CH₃) ; 55,8 (CH₂) ; 114,0 (2CH) ; 121,9 (CH) ; 124,1 (C) ; 126,5 (CH) ; 127,3 (C) ; 128,1 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 130,1 (C) ; 130,2 (2CH) ; 131,2 (C) ; 134,2 (CH) ; 138,3 (C) ; 138,7 (C) ; 140,0 (C) ; 158,7 (C).

HRMS (+ESI) : 504,0453 $[M+H]^+$; Calculé pour C₂₂H₁₈ClN₃O₅S₂ : 504,0449.



2.2.2. Étude du mécanisme de la réaction permettant la synthèse de dérivés 8-(phénylthio)imidazo[1,2- α]pyridine

2.2.2.1. Préparation de la 3,5-dichloropyridin-2-amine⁵⁶² (76)

1 équivalent (3,89.10⁻³ mol ; 0,5 g) de 5-chloropyridin-2-amine est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et contenant 30 mL d'acétonitrile. 1 équivalent de *N*-chlorosuccinimide est ensuite ajouté (3,89.10⁻³ mol ; 0,52 g). Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique et est chauffé au reflux à 80 °C pendant 16 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, et le produit purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange ternaire dichlorométhane/éther de pétrole/acétate d'éthyle (5/4,4/0,6). Le composé (76) est isolé sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 74 %.

3,5-dichloropyridin-2-amine (76)

Formule brute : C₅H₄Cl₂N₂

Solide jaune

Rdt : 74 %

Masse molaire : 163,0 g/mol

Masse nominale : 162

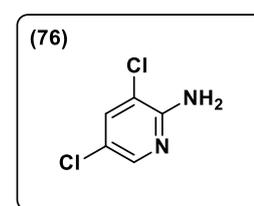
$t_R = 1,75$ min

MS (ESI+) = $m/z = 163/164,9/167$ ($[M+H]^+$).

F = 80 °C (lit. : 88 °C)

RMN 1H (200 MHz ; CDCl₃) : δ 4,79 (sl, 2H) ; 7,51 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H) ; 7,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl₃) : δ 115,2 (C) ; 120,3 (C) ; 136,7 (CH) ; 144,1 (CH) ; 153,2 (C).



⁵⁶² Y. Kabri, M. D. Crozet, N. Primas and P. Vanelle, *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 5595-5604.

2.2.2.2. Préparation de la 6,8-dichloro-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine⁵⁶³ (77)

1 équivalent ($2,47 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,4 g) de 2-amino-3,5-dichloropyridine (**76**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et contenant environ 40 mL d'éthanol. 1,1 équivalent de 1,3-dichloroacétone est ensuite ajouté ($2,72 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,342 g). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 48 h. La réaction est ensuite arrêtée et le mélange réactionnel est versé dans un bain de glace puis alcalinisé par du carbonate de sodium. Le produit cyclocondensé précipite sous forme d'un solide beige et est filtré sous vide.

6,8-Dichloro-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (77)

Formule brute : $C_8H_5Cl_3N_2$

Solide beige

Rdt : 42 %

Masse molaire : 235,5 g/mol

Masse nominale : 234

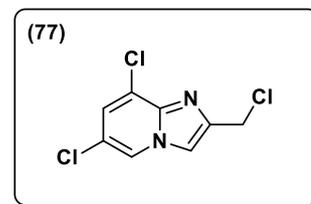
$t_R = 1,86$ min

MS (ESI+) = $m/z = 235,1/237,1/239,1$ ($[M+H]^+$).

F = 151 °C

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ 4,79 (s, 2H) ; 7,31 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H) ; 7,69 (s, 1H) ; 8,10 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ 56,9 (CH₂) ; 113,9 (CH) ; 120,2 (C) ; 122,5 (CH) ; 123,66 (C) ; 125,6 (CH) ; 141,1 (C) ; 144,7 (C).

**2.2.2.3. Préparation de la 6,8-dichloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (78)**

1 équivalent ($1,02 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,24 g) de 6,8-dichloro-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**77**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et dissous dans 5 mL d'acide sulfurique à 96 % refroidis dans un bain d'eau glacée. 6 équivalents (soit environ 600 μ L) d'acide nitrique à 65 % sont ensuite ajoutés goutte à goutte. La réaction se fait à température ambiante pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace, alcalinisé au moyen de carbonate de sodium. Le composé nitré précipite sous la forme d'un solide jaune et est obtenu avec un rendement de 85 %.

6,8-Dichloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (78)

Formule brute : $C_8H_4Cl_3N_3O_2$

Solide jaune

Rdt : 85 %

Masse molaire : 280,5 g/mol

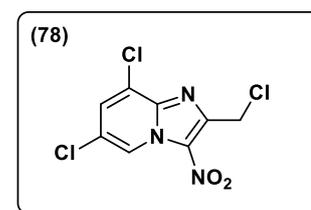
Masse nominale : 279

$t_R = 2,41$ min

MS (ESI+) = $m/z = 279,96/281,98/283,9$ ($[M+H]^+$).

F = 126 °C

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ 5,11 (s, 2H) ; 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H) ; 9,46 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).



⁵⁶³ R.E. Tenbrink. [Preparation of imidazo\[1,2-*a*\]pyridines dopamine D4-receptor antagonist cardiovascular and CNS agents](#). Brevet WO 9625414 (A1). 22-08-1996.

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) : δ 38,3 (CH_2) ; 124,3 (CH) ; 125,2 (C) ; 125,3 (C) ; 131,0 (CH) ; 131,1 (C) ; 140,5 (C) ; 147,7 (C).

HRMS (+ESI) : 279,9443 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_3$: 279,9442.

2.2.2.4. Préparation de la 6,8-dichloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (79)

1 équivalent ($8,56 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,24 g) de 6,8-dichloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**78**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL contenant 20 mL de diméthylsulfoxyde. 3 équivalents de phénylsulfinate de sodium ($2,57 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,42 g) sont ensuite ajoutés. La réaction se fait à température ambiante pendant 4 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace avec ajout de chlorure de sodium, permettant au produit de précipiter. Le composé (**79**) est filtré sous vide et est isolé sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 90 %.

6,8-Dichloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**79**)

Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

Solide beige

Rdt : 90 %

Masse molaire : 386,21 g/mol

Masse nominale : 385

$t_R = 2,09$ min

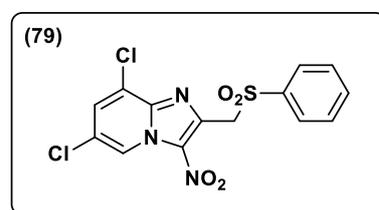
MS (ESI+) = $m/z = 384,7/387,9/390,0$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

F = 198 °C

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3) : δ 5,15 (s, 2H) ; 7,54–7,57 (m, 2H) ; 7,67–7,73 (m, 1H) ; 7,72 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 7,87–7,89 (m, 2H) ; 9,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3) : δ 56,8 (CH_2) ; 124,3 (CH) ; 125,2 (C) ; 125,3 (C) ; 128,6 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 131,0 (CH) ; 131,8 (C) ; 134,4 (CH) ; 139,2 (C) ; 139,6 (C) ; 140,6 (C).

HRMS (+ESI) : 385,9763 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{SCl}_2$: 385,9764.



2.2.2.5. Préparation de la 8-bromo-6-chloro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (80)

1 équivalent ($3,57 \cdot 10^{-3}$ mol, 1 g) de 8-bromo-6-chloro-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**2**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL contenant 20 mL de diméthylsulfoxyde. 3 équivalents de phénylsulfinate de sodium ($1,07 \cdot 10^{-2}$ mol ; 1,73 g) sont ensuite ajoutés. La réaction se fait à température ambiante pendant 10 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace avec ajout de chlorure de sodium puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée à trois reprises à l'aide d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (9/1) puis recristallisé dans le propan-2-ol pour obtenir le composé (**80**) avec un rendement de 45 %.

8-Bromo-6-chloro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**80**)

Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrClN}_2\text{O}_2\text{S}$

Solide blanc

Rdt : 45 %

Masse molaire : 385,66 g/mol

Masse nominale : 384

$t_R = 2,17$ min

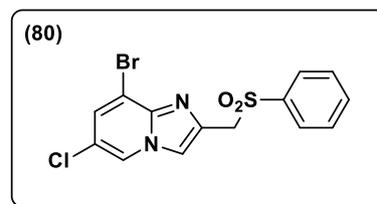
MS (ESI+) = $m/z = 383,65/386,28$ ([M+H]⁺).

F = 140 °C

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ 4,64 (s, 2H) ; 7,42–7,52 (m, 3H) ; 7,60–7,65 (m, 1H) ; 7,77–7,80 (m, 2H) ; 7,85–7,87 (m, 1H) ; 8,15–8,16 (m, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : δ 57,1 (CH₂) ; 112,1 (C) ; 115,2 (CH) ; 120,8 (C) ; 123,0 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 128,7 (CH) ; 129,2 (2CH) ; 134,0 (CH) ; 136,3 (C) ; 139,2 (C) ; 141,8 (C).

HRMS (+ESI) : 384,9402 [M+H]⁺. Calculé pour C₁₄H₁₀N₂O₂SClBr : 384,9408.



2.2.2.6. Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (81)

1 équivalent (1,04.10⁻³ mol, 150 mg) de 4-chlorothiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1 équivalent de NaH (1,04.10⁻³ mol) en solution dans du DMSO (2 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 8-bromo-6-chloro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**80**) (0,4 g, 1,04.10⁻³ mol) en solution dans du DMSO (10 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique et chauffé à 100 °C sous irradiation micro-ondes durant 1 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace et extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane, puis la phase organique est lavée 3 fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (6/4) pour obtenir le composé (**81**) avec un rendement de 40 %.

6-Chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**81**)

Formule brute : C₂₀H₁₄Cl₂N₂O₂S₂

Solide blanc

Rdt : 40 %

Masse molaire : 449,36 g/mol

Masse nominale : 448

$t_R = 4,30$ min

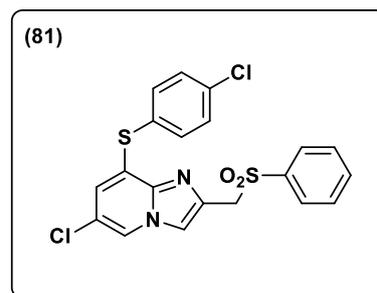
MS (ESI+) = $m/z = 447.83/450.17$ ([M+H]⁺).

F = 177 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 4,88 (s, 2H) ; 6,47 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H) ; 7,58–7,63 (m, 6H) ; 7,70–7,79 (m, 1H) ; 7,81 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H) ; 7,89–7,90 (m, 1H) ; 8,73 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 55,4 (CH₂) ; 115,0 (CH) ; 118,8 (CH) ; 121,7 (C) ; 122,4 (CH) ; 123,8 (C) ; 127,3 (C) ; 127,8 (2CH) ; 128,4 (C) ; 128,8 (2CH) ; 129,8 (2CH) ; 133,5 (CH) ; 134,2 (CH) ; 134,7 (C) ; 135,3 (CH) ; 138,9 (C) ; 139,9 (C).

HRMS (+ESI) : 448,9948 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₄N₂O₂S₂Cl₂ : 448,9947.



2.2.3. Réactions de couplage de Buchwald-Hartwig en position 8 de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine

Procédure générale

1 équivalent ($9,29 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,4 g) de 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-phénylesulfonylméthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (**4**), 0,08 équivalent ($7,43 \cdot 10^{-5}$ mol ; 0,017 g) d'acétate de palladium, 1,8 équivalent ($1,67 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,231 g) de carbonate de potassium, 0,15 équivalent ($1,39 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,087 g) de BINAP et 1,2 équivalent ($1,11 \cdot 10^{-3}$ mol) de l'amine adéquate sont introduit dans un réacteur de 20 mL contenant 15 mL de toluène. Le réacteur est scellé, placé sous atmosphère d'azote et chauffé à 140 °C sous irradiation micro-ondes jusqu'à disparition complète du composé de départ. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec une phase mobile appropriée et recristallisé dans le solvant adéquat pour obtenir les composés (**82**) à (**87**).

2.2.3.1. 6-Chloro-3-nitro-*N*-phényl-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine (**82**)

Formule brute : $C_{20}H_{15}ClN_4O_4S$

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane (7/3) + 0,5 % de triéthylamine

Solide orange

Rdt : 50 %

Masse molaire : 442,87 g/mol

Masse nominale : 442

$t_R = 4,08$ min

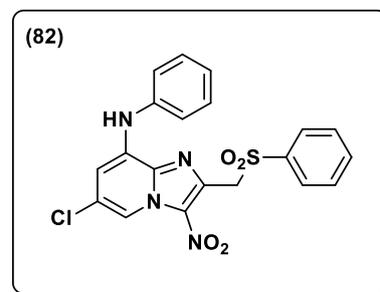
MS (ESI+) = $m/z = 442,91-444,90$ ($[M+H]^+$)

F = 254 °C

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$) : δ 5,18 (s, 2H) ; 7,12–7,16 (m, 2H) ; 7,40–7,42 (m, 4H) ; 7,60–7,64 (m, 2H) ; 7,74–7,80 (m, 3H) ; 8,72 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 9,09 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$) : δ 56,4 (CH₂) ; 107,6 (CH) ; 114,6 (CH) ; 121,9 (2CH) ; 124,0 (CH) ; 125,6 (C) ; 128,0 (2CH) ; 129,4 (4CH) ; 131,5 (C) ; 134,3 (CH) ; 134,5 (C) ; 136,3 (C) ; 136,9 (C) ; 138,8 (C) ; 139,4 (C).

HRMS (+ESI) : 443,0577 $[M+H]^+$; Calculé pour $C_{20}H_{15}ClN_4O_4S$: 443,0575.



2.2.3.2. 6-Chloro-*N*-(4-chlorophényl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine (**83**)

Formule brute : $C_{20}H_{14}Cl_2N_4O_4S$

Éluant : dichlorométhane + 0,5 % triéthylamine

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide orange

Rdt : 52 %

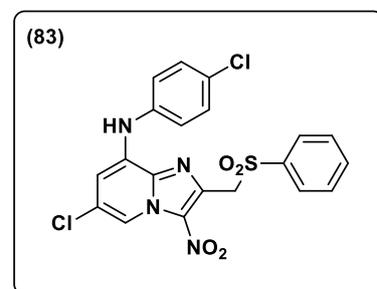
Masse molaire : 477,32 g/mol

Masse nominale : 476

$t_R = 4,99$ min

MS (ESI+) = $m/z = 476,69/478,6$ ($[M+H]^+$)

F = 255 °C



RMN ^1H (250 MHz ; CDCl_3) : δ 5,12 (s, 2H) ; 7,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H) ; 7,22–7,27 (m, 2H) ; 7,39–7,44 (m, 2H) ; 7,53–7,59 (m, 2H) ; 7,66–7,72 (m, 1H) ; 7,87–7,91 (m, 2H) ; 8,82 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $\text{DMSO}-d_6$) : δ 56,4 (CH_2) ; 108,5 (CH) ; 115,2 (CH) ; 123,1 (2CH) ; 125,5 (C) ; 127,3 (C) ; 128,0 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 131,5 (C) ; 134,0 (C) ; 134,3 (CH) ; 137,0 (C) ; 138,7 (C) ; 138,8 (C).

HRMS (+ESI) : 477,0186 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 477,0186.

2.2.3.3. 6-Chloro-*N*-(4-méthoxyphényl)-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine (84)

Formule brute : $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane (9/1) + 0,5 % triéthylamine

Solide rouge

Rdt : 42 %

Masse molaire : 472,90 g/mol

Masse nominale : 472

$t_R = 4,62$ min

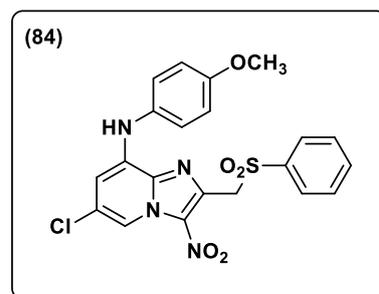
MS (ESI+) = $m/z = 472,88/474,74$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

F = 228 °C

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3) : δ 3,78 (s, 3H) ; 5,17 (s, 2H) ; 6,81 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H) ; 6,99–7,01 (m, 2H) ; 7,30–7,32 (m, 2H) ; 7,60–7,64 (m, 2H) ; 7,74–7,80 (m, 3H) ; 8,64 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H) ; 8,93 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3) : δ 55,3 (CH_3) ; 56,4 (CH_2) ; 106,0 (CH) ; 113,6 (CH) ; 114,7 (2CH) ; 125,0 (2CH) ; 125,8 (C) ; 128,0 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 131,4 (C) ; 131,7 (C) ; 134,3 (CH) ; 135,9 (C) ; 136,0 (C) ; 136,8 (C) ; 138,8 (C) ; 156,5 (C).

HRMS (+ESI) : 473,0680 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: 473,0681.



2.2.3.4. 6-Chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-*N*-(*p*-tolyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine (85)

Formule brute : $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$

Éluant : éther de pétrole/dichlorométhane (5/5) + 0,5 % triéthylamine

Lavage à l'acétate d'éthyle

Solide rouge

Rdt : 45 %

Masse molaire : 456,90 g/mol

Masse nominale : 456

$t_R = 4,11$ min

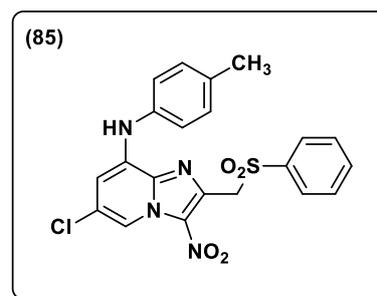
MS (ESI+) = $m/z = 456,94/458,77$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

F = 232 °C

RMN ^1H (400 MHz ; $\text{DMSO}-d_6$) : δ 2,72 (s, 3H) ; 5,15 (s, 2H) ; 6,31–7,00 (m, 4H) ; 7,17–7,40 (m, 2H) ; 7,60–7,78 (m, 4H) ; 8,64 (s, 1H) ; 8,92 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $\text{DMSO}-d_6$) : δ 21,4 (CH_3) ; 56,5 (CH_2) ; 106,1 (CH) ; 113,7 (CH) ; 114,8 (2CH) ; 125,1 (2CH) ; 125,9 (C) ; 128,0 (2CH) ; 129,5 (2CH) ; 131,5 (C) ; 131,8 (C) ; 134,4 (CH) ; 136,0 (C) ; 136,1 (C) ; 136,9 (C) ; 138,9 (C) ; 156,6 (C).

HRMS (+ESI) : 457,0731 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 457,0732



2.2.3.5. 6-Chloro-*N*-cyclopentyl-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine (86)Formule brute : C₁₉H₁₉ClN₄O₄S

Éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (6,5/3,5) + 0,5 % triéthylamine

Solide jaune

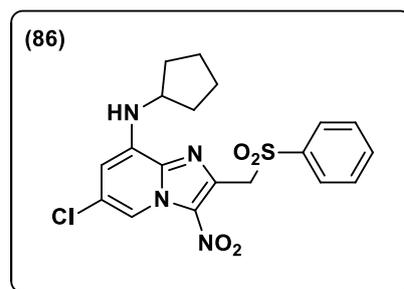
Rdt : 28 %

Masse molaire : 434,90 g/mol

Masse nominale : 434

t_R = 4,31 minMS (ESI+) = $m/z = 434,96/437,03$ ([M+H]⁺)

F = 208 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 1,58-1,70 (m, 7H) ; 1,98-2,01 (m, 2H) ; 3,97 (sl, 1H) ; 5,14 (s, 2H) ; 6,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H) ; 6,79-6,80 (m, 1H) ; 7,61-7,77 (m, 4H) ; 8,54-8,55 (m, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 23,6 (2CH₂) ; 31,8 (2CH₂) ; 53,7 (CH) ; 56,1 (CH) ; 105,3 (CH) ; 111,9 (CH) ; 126,3 (C) ; 128,1 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 130,9 (C) ; 134,2 (CH) ; 135,5 (C) ; 136,5 (C) ; 137,0 (C) ; 138,7 (C).HRMS (+ESI) : 435,0885 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₉H₁₉ClN₄O₄S : 435,0888.**2.2.3.6. 6-Chloro-*N*-cyclohexyl-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine (87)**Formule brute : C₂₀H₂₁ClN₄O₄S

Éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle/méthanol (8/1,6/0,4) + 0,5 % triéthylamine

Solide orange

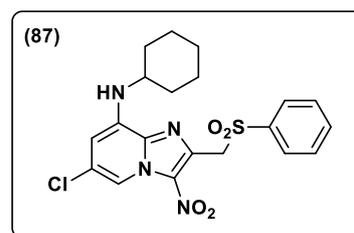
Rdt : 34 %

Masse molaire : 448,92 g/mol

Masse nominale : 448

t_R = 4,59 minMS (ESI+) = $m/z = 449,10/450,97$ ([M+H]⁺)

F = 175 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 1,16-1,30 (m, 1H) ; 1,33-1,44 (m, 4H) ; 1,60-1,72 (m, 4H) ; 1,89-1,92 (m, 2H) ; 3,53 (sl, 1H) ; 5,15 s, 2H) ; 6,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H) ; 6,86 (s, 1H) ; 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H) ; 7,74-7,77 (m, 2H) ; 8,51 (s, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 24,4 (2CH₂) ; 25,1 (CH₂) ; 31,6 (2CH₂) ; 50,5 (CH) ; 56,1 (CH₂) ; 104,9 (CH) ; 111,7 (CH) ; 126,5 (C) ; 128,1 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,3 (C) ; 134,2 (CH) ; 135,4 (C) ; 136,3 (C) ; 136,5 (C) ; 138,7 (C).HRMS (+ESI) : 449,1047 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₂₁ClN₄O₄S : 449,1045.**2.2.3.7. Préparation de la *N*-[6-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl]benzamide (88)**

1 équivalent (9,29.10⁻⁴ mol ; 0,4 g) de 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-phénylesulfonylméthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (**4**), 0,03 équivalent (2,79.10⁻⁵ mol ; 0,026 g) de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0), 3 équivalents (2,79.10⁻³ mol ; 0,591 g) de phosphate de potassium, 0,15 équivalent (1,39.10⁻⁴ mol ; 0,081 g) de XantPhos et 1,1 équivalent (1,02.10⁻³ mol) de benzamide sont introduit dans un réacteur de 20 mL contenant 15 mL de dioxane. Le réacteur est scellé, placé sous atmosphère d'azote et chauffé à 120 °C durant 24 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée

et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (9/1) pour permettre d'isoler le composé **(88)** sous la forme d'un solide beige clair avec un rendement de 30 %.

N-[6-Chloro-3-nitro-2-phénylsulfonylméthylimidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl]benzamide **(88)**

Formule brute : C₂₁H₁₅ClN₄O₅S

Solide beige clair

Rdt : 30 %

Masse molaire : 470,89 g/mol

Masse nominale : 470

t_R = 3,83 min

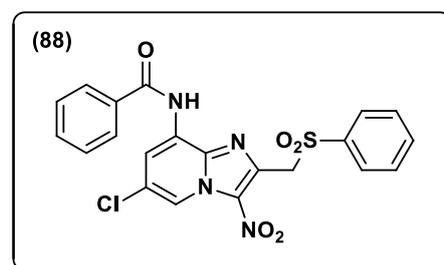
MS (ESI+) = m/z = 471,23/472,86 ([M+H]⁺)

F = 236 °C

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : δ 5,17 (s, 2H) ; 7,56–7,70 (m, 6H) ; 7,89–7,97 (m, 4H) ; 8,84–8,88 (m, 1H) ; 9,11–9,15 (m, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : 53,3 (CH₂) ; 113,1 (C) ; 121,1 (CH) ; 127,7 (2CH) ; 128,0 (2CH) ; 128,6 (2CH) ; 128,9 (CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,2 (C) ; 131,4 (CH) ; 133,4 (C) ; 134,8 (CH) ; 136,1 (C) ; 137,5 (C) ; 137,7 (C) ; 139,0 (C), 157,6 (C).

HRMS (+ESI) : 471,0526 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₅ClN₄O₅S : 471,0524.



2.2.4. Tentatives de préparation de dérivés 8-(phénoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine

2.2.4.1. Préparation de la 6,8-dichloro-2-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine **(89)**

1 équivalent (3,07.10⁻³ mol ; 0,5 g) de 2-amino-3,5-dichloropyridine **(76)** est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et contenant 40 mL d'éthanol. 1,3 équivalent de chloroacétone (3,99.10⁻³ mol ; 0,369 g) est ensuite ajouté. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 24 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Le composé **(89)** est isolé sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 38 %.

6,8-Dichloro-2-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine **(89)**

Formule brute : C₈H₆Cl₂N₂

Solide beige

Rdt : 38 %

Masse molaire : 201,05 g/mol

Masse nominale : 200

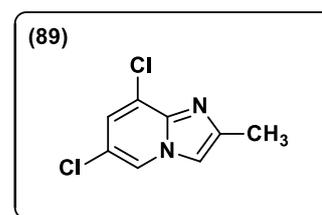
t_R = 1,68 min

MS (ESI+) = m/z = 201,25/203,19 ([M+H]⁺)

RMN ¹H (250 MHz ; CDCl₃) : δ 2,52 (s, 3H) ; 7,25 (d, J = 1,7 Hz, 1H) ; 7,43 (s, 1H) ; 8,08 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

RMN ¹³C (62,5 MHz ; CDCl₃) : 14,6 (CH₃) ; 111,8 (CH) ; 119,2 (C) ; 122,0 (CH) ; 122,9 (C) ; 124,2 (CH) ; 141,1 (C) ; 145,26 (C).

HRMS (+ESI) : 200,9981 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₈H₆Cl₂N₂ : 200,9981



2.2.4.2. Préparation de la 6,8-dichloro-2-méthyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (90)

1 équivalent ($1,49 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,3 g) de 6,8-dichloro-2-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (**89**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et dissous dans 5 mL d'acide sulfurique à 96 % refroidis dans un bain d'eau glacée. 6 équivalents (soit environ 600 μ L) d'acide nitrique à 65 % sont ensuite ajoutés goutte à goutte. La réaction se fait à température ambiante pendant 1 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace avec ajout de chlorure de sodium et le produit précipite. Après filtration sous vide, le produit (**90**) est isolé sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 90 %.

6,8-Dichloro-2-méthyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**90**)

Formule brute : $C_8H_5Cl_2N_3O_2$

Solide jaune

Rdt : 90 %

Masse molaire : 246,05 g/mol

Masse nominale : 245

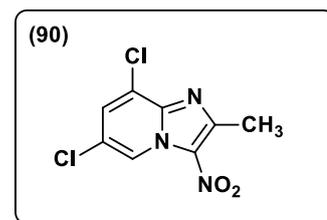
$t_R = 1,88$ min

MS (ESI+) = $m/z = 246,03/248,03$ ([M+H]⁺)

RMN ¹H (250 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 2,73 (s, 3H) ; 8,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H) ; 9,28 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (62,5 MHz ; DMSO-*d*₆) : 17,0 (CH₃) ; 122,4 (C) ; 122,5 (C) ; 124,9 (CH) ; 130,5 (CH) ; 131,0 (C) ; 140,0 (C) ; 150,0 (C).

HRMS (+ESI) : 245,9829 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_8H_5Cl_2N_3O_2$: 245,9832



2.2.4.3. Préparation de la 5-chloro-3-iodopyridin-2-amine (91)

1 équivalent ($7,78 \cdot 10^{-3}$ mol ; 1 g) de 2-amino-5-chloropyridine est introduit dans un ballon bicol de 250 mL muni d'un réfrigérant et contenant 120 mL d'éthanol. 2 équivalents de diiode ($1,56 \cdot 10^{-2}$ mol ; 3,95 g) et 2 équivalents de sulfate d'argent ($1,56 \cdot 10^{-2}$ mol ; 4,85 g) sont ensuite ajoutés. Le milieu réactionnel placé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 12 h. Le mélange réactionnel est ensuite filtré pour en extraire le précipité d'iodure d'argent, puis le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est repris dans 300 mL de dichlorométhane pour être lavé à 3 reprises par une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium anhydre et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Le composé (**91**) est isolé sous la forme d'un solide orange avec un rendement de 47 %.

5-Chloro-3-iodopyridin-2-amine (**91**)

Formule brute : $C_5H_4ClIN_2$

Solide orange

Rdt : 47 %

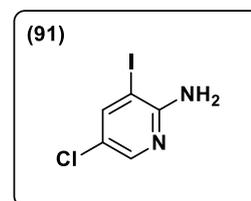
Masse molaire : 254,46 g/mol

Masse nominale : 254

$t_R = 1,79$ min

MS (ESI+) = $m/z = 254,86/255,93$ ([M+H]⁺).

F = 88 °C (lit. : 88 °C)⁵⁶⁴



⁵⁶⁴ Fernandes, Manuel A.; Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online 2012, V68(8), Po2346 CAPLUS.

RMN ^1H (250 MHz ; CDCl_3) : δ 7,97 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H) ; 7,84 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H) ; 4,95 (sl, 2H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz ; CDCl_3) : δ 90,1 (C) ; 117,2 (CH) ; 128,8 (CH) ; 132,6 (C) ; 138,7 (CH) ; 146,6 (C).

2.2.4.4. Préparation de la 6-chloro-2-chlorométhyl-8-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine (92)

1 équivalent ($1,97 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,5 g) de 5-chloro-3-iodopyridin-2-amine (91) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et contenant 40 mL d'éthanol. 1,1 équivalent de 1,3-dichloroacétone est ensuite ajouté ($2,55 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,324 g). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 24 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Le composé (92) est isolé sous la forme d'un solide orange avec un rendement de 35 %.

6-Chloro-2-(chlorométhyl)-8-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine (92)

Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_5\text{Cl}_2\text{IN}_2$

Solide orange

Rdt : 35 %

Masse molaire : 326,95 g/mol

Masse nominale : 326

$t_R = 1,98$ min

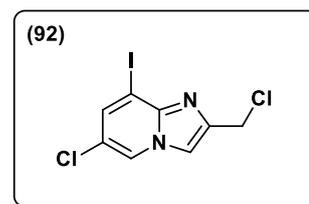
MS (ESI+) = $m/z = 326,79/327,82$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

F = 137 °C

RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) : δ 4,76 (s, 2H) ; 7,65 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H) ; 7,74 (s, 1H) ; 8,12 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl_3) : δ 39,4 (CH_2) ; 84,0 (C) ; 113,5 (C) ; 120,8 (CH) ; 123,8 (CH) ; 135,3 (C) ; 143,4 (CH) ; 145,0 (C).

HRMS (+ESI) : 326,8942 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_5\text{Cl}_2\text{IN}_2$: 326,8947.



2.2.4.5. Préparation de la 6-chloro-2-chlorométhyl-8-iodo-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (93)

1 équivalent ($9,18 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,3 g) de 6-chloro-2-(chlorométhyl)-8-iodoimidazo[1,2-*a*]pyridine (92) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et dissous dans 5 mL d'acide sulfurique à 96 % refroidis dans un bain d'eau glacée. 6 équivalents (soit environ 300 μL) d'acide nitrique à 65 % sont ensuite ajoutés goutte à goutte. La réaction se fait à température ambiante pendant 1 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace, alcalinisé au moyen de carbonate de sodium, puis extrait par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Le composé (93) est isolé sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 55 %.

6-Chloro-2-(chlorométhyl)-8-iodo-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (93)

Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{O}_2$

Solide jaune

Rdt : 55 %

Masse molaire : 371,94 g/mol

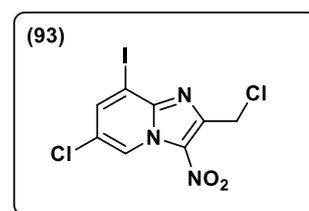
Masse nominale : 371

$t_R = 2,76$ min

MS (ESI+) = $m/z = 371,88/373,90/375,86$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

F = 175 °C

RMN ^1H (250 MHz ; $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9,35 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H) ; 8,50 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H) ; 5,12 (s, 2H).



RMN ^{13}C (62,5 MHz ; DMSO- d_6) : δ 87,41 (CH₂) ; 123,90 (C) ; 125,75 (CH) ; 130,26 (C) ; 131,2 (C) ; 140,06 (CH) ; 142,37 (C) ; 146,73 (C).

HRMS (+ESI) : 371,8799 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₈H₄Cl₂IN₃O₂ : 371,8798.

2.2.4.6. Préparation de la 6-chloro-8-iodo-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (94)

1 équivalent (7,38.10⁻⁴ mol ; 0,2 g) de 6-chloro-2-(chlorométhyl)-8-iodo-3-nitroimidazo[1,2-a]pyridine (**93**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL contenant 20 mL de diméthylsulfoxyde. 2 équivalents de phénylsulfinate de sodium (1,08.10⁻³ mol ; 0,177 g) sont ensuite ajoutés. La réaction se fait à température ambiante pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace avec ajout de chlorure de sodium et le produit précipite. Après filtration sous vide puis lavage dans l'isopropanol et l'éther diéthylique, le produit (**94**) est isolé sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 59 %.

6-Chloro-8-iodo-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-a]pyridine (**94**)

Formule brute : C₁₄H₉ClIN₃O₄S

Recristallisation dans le propan-2-ol

Solide beige

Rdt : 59 %

Masse molaire : 477,66 g/mol

Masse nominale : 477

t_R = 2,45 min

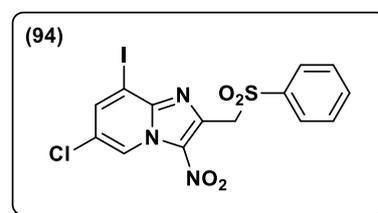
MS (ESI+) = m/z = 477,69/479,58/480,95 ([M+H]⁺).

F = 237 °C

RMN ^1H (250 MHz ; CDCl₃) : δ 5,27 (s, 2H) ; 7,64–7,57 (m, 2H) ; 7,80–7,77 (m, 3H) ; 8,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H) ; 9,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz ; CDCl₃) : δ 55,9 (CH₂) ; 87,3 (C) ; 123,9 (CH) ; 125,8 (C) ; 128,3 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,9 (C) ; 134,2 (CH) ; 138,7 (CH) ; 139,4 (C) ; 140,1 (C) ; 142,52 (C).

HRMS (+ESI) : 477,9121 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₄H₉ClIN₃O₄S : 477,9120.



2.2.4.7. Préparation de la 3-(4-chlorophénoxy)-2-nitropyridine (95)

1,2 équivalent (1,09 g, 8,45.10⁻³ mol) de 4-chlorophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1,5 équivalent de NaH (0,42 g, 1,06.10⁻² mol) en solution dans du THF (5 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 3-fluoro-2-nitropyridine (1 g, 7,04.10⁻³ mol) en solution dans du THF (10 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 12 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit (**95**) est obtenu sous la forme d'une huile orange avec un rendement de 81 %.

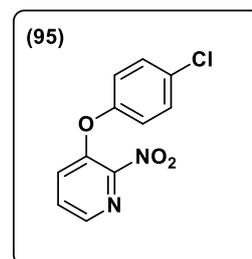
3-(4-Chlorophénoxy)-2-nitropyridine (**95**)

Formule brute : C₁₁H₇ClN₂O₃

Huile orange

Rdt : 81 %

Masse molaire : 250,64 g/mol



Masse nominale : 250

$t_R = 2,59$ min

MS (ESI+) = $m/z = 251,02/253,11$ ([M+H]⁺).

RMN ¹H (250 MHz ; CDCl₃) : δ 7,07–7,15 (m, 4H) ; 7,37 (m, 1H) ; 7,49 (m, 1H), 8,23–8,25 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ 114,5 (CH) ; 119,4 (2CH) ; 123,3 (CH) ; 129,4 (C) ; 130,6 (2CH) ; 148,3 (CH) ; 153,0 (C) ; 153,2 (C) ; 155,6 (C).

HRMS (+ESI) : 251,0220 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₁H₇ClN₂O₃ : 251,0223.

2.2.4.8. Préparation de la 3-(4-chlorophénoxy)pyridin-2-amine (96)

1 équivalent (1 g, 3,99.10⁻³ mol) de 3-(4-chlorophénoxy)-2-nitropyridine (95) est additionné dans un ballon bicol de 100 mL contenant 10 équivalents (2 g, 3,99.10⁻² mol) d'hydrate d'hydrazine et 0,1 équivalent de palladium sur charbon (0,042 g, 3,99.10⁻⁴ mol) dans du méthanol (60 mL). Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique et chauffé à 80 °C durant 10 min. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur celite rincée par du méthanol. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Le composé (96) est isolé sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 79 %.

3-(4-Chlorophénoxy)pyridin-2-amine (96)

Formule brute : C₁₁H₉ClN₂O

Solide jaune

Rdt : 79 %

Masse molaire : 220,66 g/mol

Masse nominale : 220

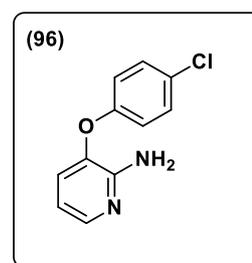
$t_R = 2,45$ min

MS (ESI+) = $m/z = 221,25/223,24$ ([M+H]⁺).

RMN ¹H (250 MHz ; CDCl₃) : δ 6,76 (sl, 2H) ; 6,61–6,67 (m, 1H) ; 6,91–6,96 (m, 2H) ; 7,01–7,05 (m, 1H) ; 7,28–7,34 (m, 2H) ; 7,83–7,85 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ 114,8 (CH) ; 119,3 (2CH) ; 123,2 (CH) ; 129,4 (C) ; 130,5 (2CH) ; 148,4 (CH) ; 150,4 (C) ; 153,3 (C) ; 155,7 (C).

HRMS (+ESI) : 221,0482 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₁H₉ClN₂O : 221,0482.



2.2.4.9. Préparation de la 5-chloro-3-(4-chlorophénoxy)pyridin-2-amine (97)

1 équivalent (2,27.10⁻³ mol ; 0,5 g) de 3-(4-chlorophénoxy)pyridin-2-amine (96) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et contenant 30 mL d'acétonitrile. 1 équivalent de *N*-chlorosuccinimide (2,27.10⁻³ mol ; 0,30 g) est ensuite ajouté. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 12 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (9/1). Le composé (97) est isolé sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 33 %.

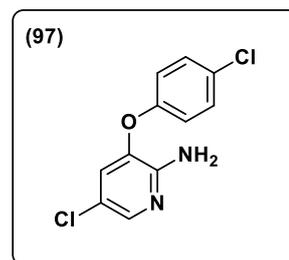
5-Chloro-3-(4-chlorophénoxy)pyridin-2-amine (97)

Formule brute : C₁₁H₈Cl₂N₂O

Solide jaune

Rdt : 33 %

Masse molaire : 255,10 g/mol



Masse nominale : 254

$t_R = 3,49$ min

MS (ESI+) = $m/z = 255,13/257,15$ ([M+H]⁺).

F = 135 °C

RMN ¹H (250 MHz ; CDCl₃) : δ 4,70 (sl, 2H) ; 6,92–6,97 (m, 3H) ; 7,31–7,35 (m, 2H) ; 7,79 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ 120,0 (C) ; 120,1 (2CH) ; 124,2 (CH) ; 129,8 (C) ; 130,3 (2CH) ; 139,5 (C) ; 140,5 (CH) ; 149,6 (C) ; 153,9 (C).

HRMS (+ESI) : 255,0083 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₁H₈Cl₂N₂O : 255,0086

2.2.4.10. Préparation de la 6-chloro-2-chlorométhyl-8-(4-chlorophénoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**98**)

1 équivalent (1,96.10⁻³ mol ; 0,5 g) de 5-chloro-3-(4-chlorophénoxy)pyridin-2-amine (**97**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et contenant 40 mL d'éthanol. 1,1 équivalent de 1,3-dichloroacétone est ensuite ajouté (2,16.10⁻³ mol ; 0,273 g). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 24 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Le composé (**98**) est isolé sous la forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 50 %.

6-Chloro-2-(chlorométhyl)-8-(4-chlorophénoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**98**)

Formule brute : C₁₄H₉Cl₃N₂O

Solide jaune pâle

Rdt : 50 %

Masse molaire : 327,59 g/mol

Masse nominale : 326

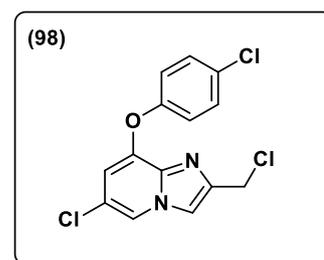
$t_R = 3,72$ min

MS (ESI+) = $m/z = 327,05/327,11$ ([M+H]⁺).

RMN ¹H (250 MHz ; CDCl₃) : δ 4,77 (s, 2H) ; 6,32 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H) ; 7,12–7,16 (m, 2H) ; 7,38–7,42 (m, 2H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,87 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ 39,3 (CH₂) ; 108,6 (CH) ; 112,7 (C) ; 118,3 (CH) ; 120,8 (CH) ; 122,3 (2CH) ; 130,4 (2CH) ; 131,2 (C) ; 138,1 (C) ; 143,7 (C) ; 147,4 (C) ; 152,6 (C).

HRMS (+ESI) : 326,9855 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₄H₉Cl₃N₂O : 326,9853.



2.2.5. Synthèse des analogues 5-oxydés de la molécule (**50**)

2.2.5.1. 6-chloro-8-(4-chlorophénylsulfinyl)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**99**)

1 équivalent (1,01.10⁻³ mol ; 0,5 g) de 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**50**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL contenant 40 mL de dichlorométhane refroidis dans un bain d'eau glacée. 1 équivalent d'acide *m*-chloroperbenzoïque (1,01.10⁻³ mol ; 0,175 g) est ensuite ajouté. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique durant 3 h à 0 °C. Ce dernier est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (8/2). Le composé (**99**) est isolé sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 42 %.

6-Chloro-8-(4-chlorophénylsulfonyl)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (99)Formule brute : C₂₀H₁₃Cl₂N₃O₅S₂

Solide blanc

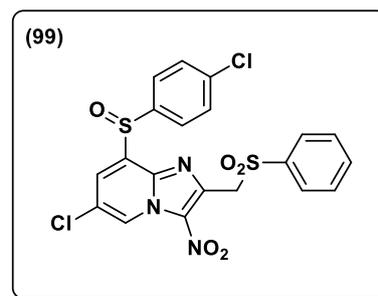
Rdt : 42 %

Masse molaire : 510,36 g/mol

Masse nominale : 509

t_R = 3,34 minMS (ESI+) = *m/z* = 509,77/511,85 ([M+H]⁺).

F = 234 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : δ 5,27 (m, 2H) ; 7,54–7,61 (m, 4H) ; 7,73–7,78 (m, 3H) ; 7,86–7,90 (m, 2H) ; 8,14 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H) ; 9,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : δ 55,6 (CH₂) ; 124,1 (C) ; 126,4 (CH) ; 127,1 (2CH) ; 127,9 (CH) ; 128,0 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 129,5 (2CH) ; 131,5 (C) ; 134,3 (CH) ; 135,2 (C) ; 136,8 (C) ; 137,7 (C) ; 138,7 (C) ; 139,1 (C) ; 141,6 (C).HRMS (+ESI) : 509,9743 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₃Cl₂N₃O₅S₂ : 509,9746.**2.2.5.2. 6-chloro-8-(4-chlorophénylsulfonyl)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (100)**

1 équivalent (1,01.10⁻³ mol ; 0,5 g) de 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**50**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL contenant 40 mL de dichlorométhane. 2 équivalents d'acide *m*-chloroperbenzoïque (2,02.10⁻³ mol ; 0,350 g) sont ensuite ajoutés. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique durant 24 h à température ambiante. Il est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Le composé (**100**) est isolé sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 45 %.

6-Chloro-8-(4-chlorophénylsulfonyl)-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (100)Formule brute : C₂₀H₁₃Cl₂N₃O₆S₂

Solide beige

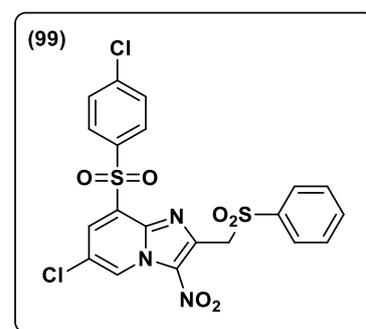
Rdt : 45 %

Masse molaire : 526,36 g/mol

Masse nominale : 525

t_R = 3,27 minMS (ESI+) = *m/z* = 542,93/544,92 ([M+NH₄]⁺).

F = 221 °C

RMN ¹H (250 MHz ; CDCl₃) : δ 5,15 (s, 2H) ; 7,51–7,53 (m, 2H) ; 7,57–7,61 (m, 2H) ; 7,70–7,73 (m, 1H) ; 7,90–7,92 (m, 2H) ; 8,26–8,28 (m, 2H) ; 8,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H) ; 9,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : δ 56,6 (CH₂) ; 125,0 (C) ; 128,4 (2CH) ; 129,6 (CH) ; 129,7 (2CH) ; 129,8 (2CH) ; 130,3 (C) ; 131,5 (C) ; 131,6 (2CH) ; 133,0 (CH) ; 134,5 (CH) ; 136,7 (C) ; 138,3 (C) ; 139,4 (C) ; 140,0 (C) ; 142,0 (C).HRMS (+ESI) : 525,9789 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₃Cl₂N₃O₆S₂ : 525,9701.

2.3. Partie expérimentale du Chapitre 6

2.3.1. Préparation de la 8-bromo-6-chloro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine (101)

1 équivalent ($1,39 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,6 g) de 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo [1,2-*a*]pyridine (**4**) est introduit dans un ballon bicol de 250 mL muni d'un réfrigérant et contenant 100 mL d'acide acétique. 10 équivalents de fer ($1,39 \cdot 10^{-2}$ mol ; 0,78 g) sont ensuite ajoutés. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé au reflux durant 30 min. Le mélange réactionnel est filtré sur celite et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1) puis isolé sous la forme de cristaux bruns avec un rendement de 75 %.

8-Bromo-6-chloro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine (**101**)

Formule brute : $C_{14}H_{11}BrClN_3O_2S$

Solide brun

Rdt : 75 %

Masse molaire : 400,68 g/mol

Masse nominale : 400

$t_R = 2,11$ min

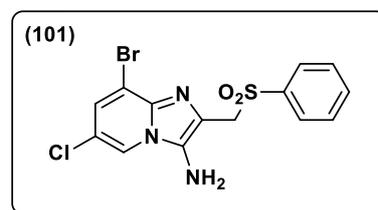
MS (ESI+) = $m/z = 400,01/401,97/403,94$ ($[M+H]^+$)

F = 201 °C

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : δ 4,66 (sl, 2H) ; 5,30 (s, 2H) ; 7,27–7,31 (m, 1H) ; 7,43–7,50 (m, 2H) ; 7,59–7,63 (m, 1H) ; 7,71–7,74 (m, 2H) ; 8,04–8,05 (m, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : 56,38 (CH_2) ; 111,53 (C) ; 119,53 (CH) ; 119,89 (C) ; 123,20 (C) ; 126,68 (CH) ; 128,25 (2CH) ; 129,07 (2CH) ; 129,44 (C) ; 133,97 (CH) ; 136,69 (C) ; 138,06 (C).

HRMS (+ESI) : 398,9440 $[M+H]^+$; Calculé pour $C_{14}H_{11}BrClN_3O_2S$: 398,9444.



2.3.2. Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine (102)

1 équivalent ($6,07 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,3 g) de 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**50**) est introduit dans un ballon bicol de 250 mL muni d'un réfrigérant et contenant 50 mL d'acide acétique. 10 équivalents de fer ($6,07 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,34 g) sont ensuite ajoutés. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé au reflux durant 40 min. Le mélange réactionnel est filtré sur celite et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (7/3) puis isolé sous la forme de cristaux marrons avec un rendement de 90 %.

6-Chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-amine (**102**)

Formule brute : $C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_2S_2$

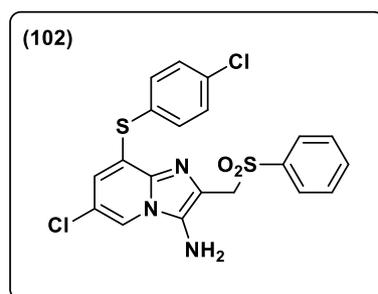
Solide brun

Rdt : 90 %

Masse molaire : 464,38 g/mol

Masse nominale : 463

$t_R = 4,49$ min



MS (ESI+) = $m/z = 463,93/465,85$ ($[M+H]^+$)

F = 174 °C

RMN ^1H (300 MHz ; DMSO- d_6) : 4,79 (sl, 2H) ; 5,38 (sl, 2H) ; 6,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H) ; 7,55–7,60 (m, 6H) ; 7,68–7,79 (m, 3H) ; 8,11 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz ; CDCl_3) : 56,6 (CH_2) ; 117,5 (CH) ; 120,7 (C) ; 120,8 (CH) ; 122,6 (C) ; 128,3 (C) ; 128,5 (2CH) ; 128,7 (C) ; 129,2 (2CH) ; 129,6 (C) ; 130,2 (2CH) ; 134,1 (CH) ; 136,0 (C) ; 136,1 (2CH) ; 136,5 (C) ; 138,4 (C).

HRMS (+ESI) : 464,0056 $[M+H]^+$; Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$: 464,0056.

2.3.3. Préparation de la 6-bromo-8-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2- α]pyridine (103)

1 équivalent ($5,39 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,175 g) de 6-bromo-8-chloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2- α]pyridine est introduit dans un ballon bicol de 100 mL contenant 20 mL de diméthylsulfoxyde. 3 équivalents de phénylesulfinate de sodium ($1,62 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,265 g) sont ensuite ajoutés. La réaction se fait à température ambiante pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 50 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée, puis évaporée sous pression réduite. Le produit final est enfin purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2) puis isolé sous la forme d'un solide beige clair avec un rendement de 86 %.

6-Bromo-8-chloro-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2- α]pyridine (101)

Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrClN}_3\text{O}_4\text{S}$

Solide beige clair

Rdt : 86 %

Masse molaire : 430,66 g/mol

Masse nominale : 429

$t_R = 2,18$ min

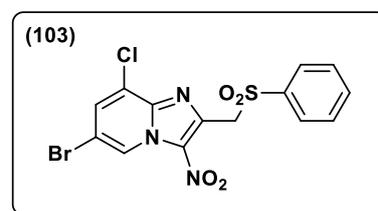
MS (ESI+) = $m/z = 429,79/431,9/433,84$ ($[M+H]^+$)

F = 202 °C

RMN ^1H (200 MHz ; CDCl_3) : 5,16 (s, 2H) ; 7,55–7,59 (m, 2H) ; 7,68–7,72 (m, 1H) ; 7,84 – 7,85 (m, 1H) ; 7,89–7,91 (m, 2H) ; 9,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; CDCl_3) : 56,7 (CH_2) ; 111,2 (C) ; 125,2 (C) ; 126,2 (C) ; 128,5 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,2 (C) ; 132,9 (CH) ; 134,3 (CH) ; 139,1 (C) ; 139,3 (CH) ; 140,6 (C).

HRMS (+ESI) : 428,9186 $[M+H]^+$; Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 428,9186.



2.3.4. Préparation de la 8-bromo-2-(éthoxyméthyl)-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2- α]pyridine (104)

1 équivalent ($2,08 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,5 g) de 2-amino-3-bromo-5-(trifluorométhyl)pyridine est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et contenant 40 mL d'éthanol. 1,1 équivalent de 1,3-dichloroacétone est ensuite ajouté ($2,28 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,29 g). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 48 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de

gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, cyclohexane et éther diéthylique (5/4/1). Le composé (**104**) est isolé sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 15 %.

8-Bromo-2-(éthoxyméthyl)-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**104**)

Formule brute : C₁₁H₁₀BrF₃N₂O

Solide blanc

Rdt : 15 %

Masse molaire : 323,11 g/mol

Masse nominale : 322

t_R = 2,42 min

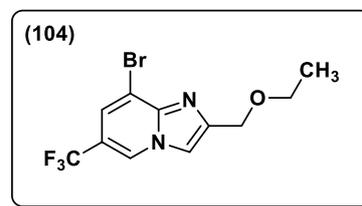
MS (ESI+) = *m/z* = 323,08/323,11/325,08 ([M+H]⁺)

F = 98 °C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : 1,27 (t, *J* = 7 Hz, 3H) ; 3,67 (q, *J* = 7 Hz, 2H) ; 4,75 (s, 2H) ; 7,58 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H) ; 7,76 (s, 1H) ; 8,44 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : 15,3 (CH₃) ; 66,8 (CH₂) ; 67,3 (CH₂) ; 112,4 (C) ; 113,4 (CH) ; 117,1 (q, *J* = 34,7 Hz, C) ; 122,9 (q, *J* = 2,4 Hz, CH) ; 123,0 (q, *J* = 271,5 Hz, CF₃) ; 124,0 (q, *J* = 5,5 Hz, CH) ; 143,0 (C) ; 147,8 (C).

HRMS (+ESI) : 323,0006 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₁H₁₀BrF₃N₂O : 323,0001.



2.3.5. Préparation de la 8-bromo-2-(éthoxyméthyl)-3-nitro-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**105**)

1 équivalent (3,10.10⁻⁴ mol ; 0,1 g) de 8-Bromo-2-(éthoxyméthyl)-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**104**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et dissous dans 3 mL d'acide sulfurique à 96 % refroidis dans un bain d'eau glacée. 6 équivalents (soit environ 100 μL) d'acide nitrique à 65 % sont ensuite ajoutés goutte à goutte. La réaction se fait à température ambiante pendant 2 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace et le produit précipite. Après filtration sous vide, le produit (**105**) est isolé sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 82 %.

8-Bromo-2-(éthoxyméthyl)-3-nitro-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**105**)

Formule brute : C₁₁H₉BrF₃N₃O₃

Solide blanc

Rdt : 82 %

Masse molaire : 368,11 g/mol

Masse nominale : 367

t_R = 2,79 min

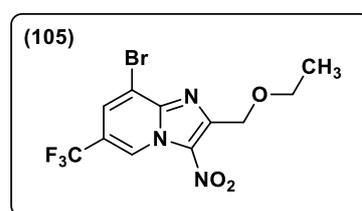
MS (ESI+) = *m/z* = 367,93/368,93/370,11 ([M+H]⁺)

F = 165 °C

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : 1,32 (t, *J* = 7 Hz, 3H) ; 3,78 (q, *J* = 7 Hz, 2H) ; 5,08 (s, 2H) ; 8,02 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H) ; 9,77 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : 15,2 (CH₃) ; 66,5 (CH₂) ; 67,7 (CH₂) ; 114,1 (C) ; 121,1 (q, *J* = 35,4 Hz, C) ; 122,3 (q, *J* = 271,5 Hz, CF₃) ; 125,4 (q, *J* = 5,5 Hz, CH) ; 128,8 (q, *J* = 2,4 Hz, CH) ; 130,9 (C) ; 142,8 (C) ; 151,2 (C).

HRMS (+ESI) : 367,9856 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₁H₉BrF₃N₃O₃ : 367,9852.



2.3.6. Préparation de la 8-bromo-2-chlorométhyl-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (106)

1 équivalent ($4,15 \cdot 10^{-3}$ mol ; 1 g) de 2-amino-3-bromo-5-trifluorométhylpyridine est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et contenant 60 mL de diméthoxyéthane. 1,1 équivalent de 1,3-dichloroacétone est ensuite ajouté ($4,56 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,58 g). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 84 °C pendant 72 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit **(106)** est engagé directement dans l'étape suivante de synthèse, sans être isolé.

8-Bromo-2-chlorométhyl-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **(106)**

Formule brute : $C_9H_5BrClF_3N_2$

Solide blanc

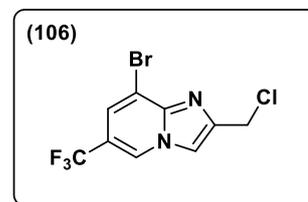
Masse molaire : 313,50 g/mol

Masse nominale : 312

$t_R = 2,49$ min

MS (ESI+) = $m/z = 312,9/314,99/316,93$ ($[M+H]^+$)

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : 5,55 (s, 2H) ; 7,62–7,71 (m, 1H) ; 7,84–7,95 (m, 1H) ; 8,22–8,32 (m, 1H).

**2.3.7. Préparation de la 8-bromo-2-chlorométhyl-3-nitro-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (107)**

1 équivalent ($3,19 \cdot 10^{-3}$ mol ; 1 g) de 8-bromo-2-(chlorométhyl)-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **(106)** est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et dissous dans 12 mL d'acide sulfurique à 96 % refroidis dans un bain d'eau glacée. 6 équivalents (soit environ 1 mL) d'acide nitrique à 65 % sont ensuite ajoutés goutte à goutte. La réaction se fait à température ambiante pendant 1 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace, alcalinisé au moyen de carbonate de sodium, puis extrait par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Le composé **(107)** est isolé sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 51 %.

8-Bromo-2-chlorométhyl-3-nitro-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **(107)**

Formule brute : $C_9H_4BrClF_3N_3O_2$

Solide blanc

Rdt : 51 %

Masse molaire : 358,50 g/mol

Masse nominale : 357

$t_R = 2,83$ min

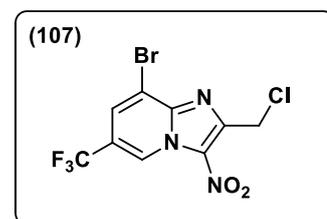
MS (ESI+) = $m/z = 357,97/358,95$ ($[M+H]^+$)

F = 143 °C

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : 5,11 (s, 2H) ; 8,06 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H) ; 9,75–9,77 (m, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : 38,1 (CH_2) ; 114,3 (C) ; 121,6 (q, $J = 35,5$ Hz, C) ; 122,1 (q, $J = 272,9$ Hz, C) ; 125,6 (q, $J = 5,5$ Hz, CH), 129,13 (d, $J = 2,6$ Hz, CH) ; 130,5 (C) ; 142,5 (C) ; 148,8 (C).

HRMS (+ESI) : 357,9202 $[M+H]^+$; Calculé pour $C_9H_4BrClF_3N_3O_2$: 357,9200.



2.3.8. Préparation de la 8-bromo-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**108**)

1 équivalent ($1,40 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,5 g) de 8-bromo-2-(chlorométhyl)-3-nitro-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**107**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL contenant 40 mL de diméthylsulfoxyde. 3 équivalents de phénylesulfinate de sodium ($4,18 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,687 g) sont ensuite ajoutés. La réaction se fait à température ambiante pendant 2 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 5 fois 30 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré dans l'acétonitrile jusqu'à obtenir le composé (**108**) pur sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 57 %.

8-Bromo-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**108**)

Formule brute : $C_{15}H_9BrF_3N_3O_4S$

Solide blanc

Rdt : 57 %

Masse molaire : 464,21 g/mol

Masse nominale : 463

$t_R = 2,76$ min

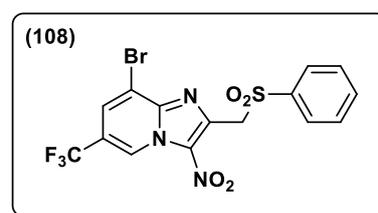
MS (ESI+) = $m/z = 463,74/465,78/468,23$ ([M+H]⁺)

F = 210 °C

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : 5,20 (s, 2H) ; 7,55–7,62 (m, 2H) ; 7,68–7,72 (m, 1H) ; 7,88–7,93 (m, 2H) ; 8,05–8,06 (m, 1H) ; 9,74–9,75 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : 56,6 (CH₂) ; 114,1 (C) ; 121,5 (q, $J = 35,5$ Hz, C) ; 122,1 (q, $J = 273,4$ Hz, C) ; 125,3 (q, $J = 5,4$ Hz, CH) ; 128,5 (2CH) ; 129,1 (d, $J = 2,5$ Hz, CH) ; 129,3 (2CH) ; 132,5 (C) ; 134,4 (CH) ; 139,0 (C) ; 140,6 (C) ; 142,4 (C).

HRMS (+ESI) : 465,9499 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_{15}H_9BrF_3N_3O_4S$: 465,9502.



2.3.9. Préparation de la 8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**109**)

1 équivalent ($6,46 \cdot 10^{-4}$ mol ; 93,5 mg) de 4-chlorothiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1 équivalent de NaH ($6,46 \cdot 10^{-4}$ mol ; 26 mg) en solution dans du DMSO (3 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 8-bromo-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**108**) ($6,46 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,3 g) en solution dans du DMSO (10 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane puis la phase organique est lavée 5 fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée, et évaporée sous pression réduite, puis le solide obtenu est trituré dans l'isopropanol jusqu'à obtenir le composé (**109**) pur sous la forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 70 %.

8-[4-(Chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**109**)

Formule brute : $C_{21}H_{13}ClF_3N_3O_4S_2$

Solide jaune pâle

Rdt : 70 %

Masse molaire : 527,92 g/mol

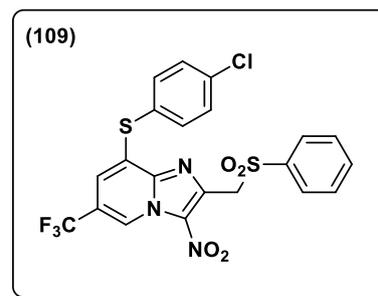
Masse nominale : 527

 $t_R = 4,24$ minMS (ESI+) = $m/z = 528,11/529,15$ ([M+H]⁺)

F = 191 °C

RMN ¹H (250 MHz ; CDCl₃) : 5,18 (s, 2H) ; 6,91 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H) ; 7,47–7,63 (m, 6H) ; 7,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H) ; 7,90 (dd, $J = 1,4$ et 7,2 Hz, 2H) ; 9,44 (s, 1H).

RMN ¹³C (62,5 MHz ; CDCl₃) : 56,7 (CH₂) ; 120,5 (d, $J = 2,7$ Hz, CH) ; 121,6 (q, $J = 34,8$ Hz, C) ; 122,5 (d, $J = 5,6$ Hz, CH) ; 122,5 (q, $J = 272,8$ Hz, C) ; 125,6 (CH) ; 128,6 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 131,0 (C) ; 132,0 (2CH) ; 134,0 (C) ; 134,5 (C) ; 137,1 (2CH) ; 137,58 (C) ; 139,2 (C) ; 139,9 (C) ; 141,4 (C).

HRMS (+ESI) : 528,00614 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₁H₁₃ClF₃N₃O₄S₂ 528,0061.

2.3.10. Préparation de la 8-bromo-2-chlorométhyl-6-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (110)

1 équivalent (5,35.10⁻³ mol ; 1 g) de 2-amino-3-bromo-5-méthylpyridine est introduit dans un ballon bicol de 250 mL muni d'un réfrigérant et contenant 80 mL d'éthanol. 1,1 équivalent de 1,3-dichloroacétone est ensuite ajouté (5,88.10⁻³ mol ; 0,73 g). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 72 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (6,5/3,5). Le composé (110) est isolé sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 31 %.

8-Bromo-2-chlorométhyl-6-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (110)

Formule brute : C₉H₈BrClN₂

Solide beige

Rdt : 31 %

Masse molaire : 259,53 g/mol

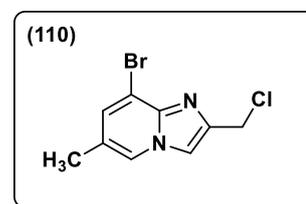
Masse nominale : 258

 $t_R = 1,43$ minMS (ESI+) = $m/z = 259,08/261,09/263,12$ ([M+H]⁺)

F = 151 °C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : 2,31 (s, 3H) ; 4,79 (s, 2H) ; 7,33 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H) ; 7,63 (s, 1H) ; 7,84 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (62,5 MHz ; CDCl₃) : 18,0 (CH₃) ; 39,7 (CH₂) ; 111,0 (C) ; 112,53 (CH) ; 122,9 (C) ; 123,0 (CH) ; 130,7 (CH) ; 142,4 (C) ; 143,9 (C).

HRMS (+ESI) : 260,9609 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₉H₈BrClN₂ : 260,9610.

2.3.11. Préparation de la 8-bromo-2-chlorométhyl-6-méthyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (111)

1 équivalent (1,93.10⁻³ mol ; 0,5 g) de 8-bromo-2-chlorométhyl-6-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (110) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et dissous dans 5 mL d'acide sulfurique à 96 % refroidis dans un bain d'eau glacée. 6 équivalents (soit environ 600 µL) d'acide

nitrique à 65 % sont ensuite ajoutés goutte à goutte. La réaction se fait à température ambiante pendant 1 h Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace avec ajout de chlorure de sodium et le produit précipite. Après filtration sous vide, le produit **(111)** est isolé sous la forme d'un solide beige clair avec un rendement de 85 %.

8-Bromo-2-chlorométhyl-6-méthyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **(111)**

Formule brute : $C_9H_7BrClN_3O_2$

Solide brun

Rdt : 85 %

Masse molaire : 304,53 g/mol

Masse nominale : 303

$t_R = 2,04$ min

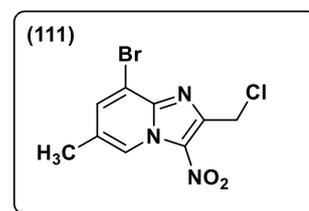
MS (ESI+) = $m/z = 304,44/305,80/307,06$ ([M+H]⁺)

F = 179 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : 2,51 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H) ; 5,10 (s, 2H) ; 7,79 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H) ; 9,24–9,25 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : 17,6 (CH₃) ; 31,1 (CH₂) ; 110,8 (C) ; 125,4 (CH) ; 126,1 (C) ; 128,0 (C) ; 136,5 (CH) ; 140,8 (C) ; 146,5 (C).

HRMS (+ESI) : 305,9461 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_9H_7BrClN_3O_2$: 305,9461.



2.3.12. Préparation de la 8-bromo-6-méthyl-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **(112)**

1 équivalent ($1,64 \cdot 10^{-3}$ mol, 0,5 g) de 8-bromo-2-(chlorométhyl)-6-méthyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **(111)** est introduit dans un ballon bicol de 100 mL contenant 30 mL de diméthylsulfoxyde. 3 équivalents de phénylsulfinate de sodium ($4,93 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,809 g) sont ensuite ajoutés. La réaction se fait à température ambiante pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace avec ajout de chlorure de sodium et le produit précipite. Après filtration sous vide, le produit **(112)** est isolé sous la forme d'un solide beige clair avec un rendement de 89 %.

8-Bromo-6-méthyl-3-nitro-2-(phénylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **(112)**

Formule brute : $C_{15}H_{12}BrN_3O_4S$

Solide jaune

Rdt : 89 %

Masse molaire : 410,24 g/mol

Masse nominale : 409

$t_R = 1,81$ min

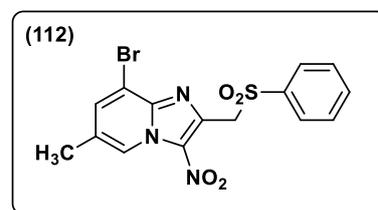
MS (ESI+) = $m/z = 409,90/411,89/412,98$ ([M+H]⁺)

F = 202 °C

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : 2,50 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H) ; 5,17 (s, 2H) ; 7,52–7,57 (m, 2H) ; 7,67 (tt, $J = 1,3$ et 7,4 Hz, 1H) ; 7,76 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H) ; 7,86–7,89 (m, 2H) ; 9,19–9,20 (m, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : 18,6 (CH₃) ; 57,0 (CH₂) ; 112,4 (C) ; 124,9 (CH) ; 128,0 (C) ; 128,7 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 131,7 (C) ; 134,3 (CH) ; 136,1 (CH) ; 139,3 (C) ; 139,4 (C) ; 141,7 (C).

HRMS (+ESI) : 411,975 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_{15}H_{12}BrN_3O_4S$: 411,9785.



2.3.13. Préparation de la 8-[4-(chlorophényl)thio]-6-méthyl-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**113**)

1 équivalent ($7,31 \cdot 10^{-4}$ mol, 106 mg) de 4-chlorothiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1 équivalent de NaH (29,3 mg, $7,31 \cdot 10^{-4}$ mol) en solution dans du DMSO (2 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 8-bromo-6-méthyl-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**112**) (0,3 g, $7,31 \cdot 10^{-4}$ mol) en solution dans du DMSO (10 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 2 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL d'acétate d'éthyle, puis la phase organique est lavée 5 fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée, et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (7/3) pour obtenir le composé (**113**) avec un rendement de 90 %.

8-[4-(Chlorophényl)thio]-6-méthyl-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**113**)

Formule brute : $C_{21}H_{16}ClN_3O_4S_2$

Solide jaune

Rdt : 90 %

Masse molaire : 473,95 g/mol

Masse nominale : 473

$t_R = 3,80$ min

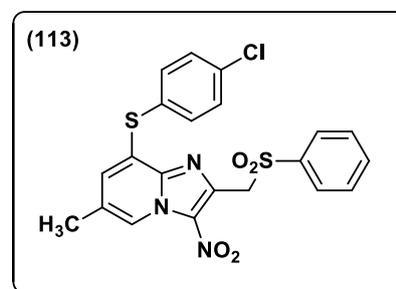
MS (ESI+) = $m/z = 473,83/475,84$ ($[M+H]^+$)

F = 184 °C

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : 2,34 (s, 3H) ; 5,17 (s, 2H) ; 6,77 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H) ; 7,44–7,48 (m, 2H) ; 7,51–7,57 (m, 4H) ; 7,64–7,70 (m, 1H) ; 7,87–7,90 (m, 2H) ; 8,96–8,97 (m, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : 19,0 (CH₃) ; 56,9 (CH₂) ; 122,7 (C) ; 127,5 (C) ; 127,8 (CH) ; 128,7 (2CH) ; 129,2 (C) ; 129,3 (2CH) ; 130,5 (CH) ; 130,6 (2CH) ; 131,1 (C) ; 134,2 (CH) ; 136,6 (C) ; 136,7 (2CH) ; 138,7 (C) ; 139,4 (C) ; 141,0 (C).

HRMS (+ESI) : 474,0340 $[M+H]^+$; Calculé pour $C_{21}H_{16}ClN_3O_4S_2$: 474,0344.



2.3.14. Préparation de la 3-bromopyridin-2-amine (**114**)

1 équivalent ($1,06 \cdot 10^{-2}$ mol ; 1 g) de pyridin-2-amine est introduit dans un ballon bicol de 250 mL muni d'un réfrigérant et contenant 50 mL d'acétonitrile. 1 équivalent de *N*-bromosuccinimide est ensuite ajouté ($1,06 \cdot 10^{-2}$ mol ; 1,25 g). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 1 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (8/2). Le composé (**114**) est isolé sous la forme d'un solide orange avec un rendement de 55 %.

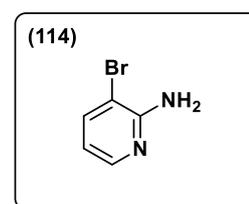
3-bromopyridin-2-amine (**114**)

Formule brute : $C_5H_5BrN_2$

Solide brun

Rdt : 55 %

Masse molaire : 173,01 g/mol



Masse nominale : 172

$t_R = 0,71$ min

MS (ESI+) = $m/z = 172,81/174,55$ ($[M+H]^+$)

F = 65 °C

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : 5,08 (sl, 2H) ; 6,48–6,54 (m, 1H) ; 7,60–7,65 (dt, $J = 2,2$ et 7,7 Hz, 1H), 7,98–8,00 (m, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : 104,6 (C), 115,0 (CH), 140,5 (CH), 146,9 (CH), 155,7 (C).

2.3.15. Préparation de la 8-bromo-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**115**)

1 équivalent ($2,89 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,5 g) de 3-bromopyridin-2-amine (**114**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et contenant 40 mL d'éthanol. 1,1 équivalent de 1,3-dichloroacétone sont ensuite ajoutés ($3,18 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,40 g). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 72 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace avec ajout de chlorure de sodium, puis extrait par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre puis évaporée sous pression réduite. Le produit (**115**) est enfin purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (7/3) puis isolé sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 30 %.

8-Bromo-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**115**)

Formule brute : $C_8H_6BrClN_2$

Solide beige

Rdt : 30 %

Masse molaire : 245,50 g/mol

Masse nominale : 244

$t_R = 1,50$ min

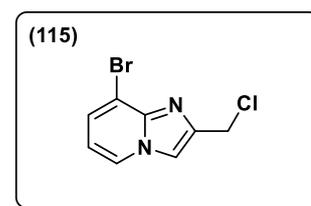
MS (ESI+) = $m/z = 241,2/245,1/247,1$ ($[M+H]^+$)

F = 152 °C

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : 4,79 (s, 2H) ; 6,68 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H) ; 7,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H) ; 7,71 (s, 1H) ; 8,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : 39,5 (CH_2) ; 111,5 (C) ; 112,9 (CH) ; 113,0 (CH) ; 125,3 (CH) ; 127,8 (CH) ; 143,2 (C) ; 143,9 (C).

HRMS (+ESI) : 244,9475 $[M+H]^+$; Calculé pour $C_8H_6N_2ClBr$: 244,9476.



2.3.16. Préparation de la 8-bromo-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**116**)

1 équivalent ($1,22 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,3 g) de 8-bromo-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**115**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et dissous dans 10 mL d'acide sulfurique à 96 % refroidis dans un bain d'eau glacée. 6 équivalents (soit environ 300 μ L) d'acide nitrique à 65 % sont ensuite ajoutés goutte à goutte. La réaction se fait à température ambiante pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace et alcalinisé au moyen de carbonate de sodium, ce qui provoque la précipitation du produit. Le précipité, correspondant au produit nitré, est finalement filtré sous vide. Le produit (**116**) est obtenu sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 40 %.

8-Bromo-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (116)Formule brute : C₈H₅BrClN₃O₂

Solide beige

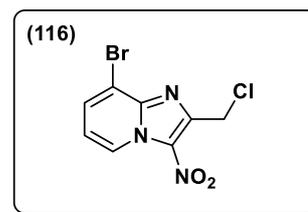
Rdt : 40 %

Masse molaire : 290,50 g/mol

Masse nominale : 289

t_R = 1,50 minMS (ESI+) = *m/z* = 289,63/290,73/291,69 ([M+H]⁺)

F = 136 °C

RMN ¹H (200 MHz ; CDCl₃) : 5,12 (s, 2H) ; 7,16–7,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H) ; 7,90–7,94 (dd, *J* = 0,9 et 7,6 Hz, 1H) ; 9,42–9,46 (dd, *J* = 0,9 et 7,0 Hz, 1H).RMN ¹³C (50 MHz ; CDCl₃) : 38,5 (CH₂) ; 113,2 (C) ; 117,2 (CH) ; 126,9 (C) ; 129,9 (C) ; 133,4 (CH) ; 142,5 (C) ; 147,6 (C).HRMS (+ESI) : 289,9328 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₈H₅N₃O₂BrCl : 289,9326.**2.3.17. Préparation de la 8-bromo-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (117)**

1 équivalent (5,16.10⁻⁴ mol ; 0,15 g) de 8-bromo-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**116**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL contenant 20 mL de diméthylsulfoxyde. 3 équivalents de phénylesulfinate de sodium (1,55.10⁻³ mol ; 0,25 g) sont ensuite ajoutés. La réaction se fait à température ambiante pendant 90 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace avec ajout de chlorure de sodium et le produit précipite. Le composé (**117**) est filtré sous vide et est isolé sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 90 %.

8-Bromo-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (117)Formule brute : C₁₄H₁₀BrN₃O₄S

Solide beige

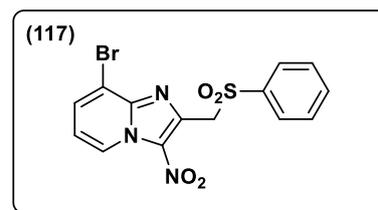
Rdt : 90 %

Masse molaire : 396,22 g/mol

Masse nominale : 395

t_R = 1,18 minMS (ESI+) = *m/z* = 395,95/397,94 ([M+H]⁺)

F = 218 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : 5,19 (s, 2H) ; 7,17–7,20 (m, 1H) ; 7,53–7,57 (m, 2H) ; 7,66–7,70 (m, 1H) ; 7,89 (m, 3H) ; 9,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H).RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : 56,9 (CH₂) ; 113,2 (C) ; 117,2 (CH) ; 126,9 (C) ; 128,7 (2CH) ; 129,4 (2CH) ; 131,5 (C) ; 133,4 (CH) ; 134,3 (CH) ; 139,3 (C) ; 139,6 (C) ; 142,7 (C).HRMS (+ESI) : 395,9648 [M+H]⁺. Calculé pour C₁₄H₁₀N₃O₄SBr : 395,9648.

2.3.18. Préparation de la 8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**118**)

1 équivalent ($5,05 \cdot 10^{-4}$ mol ; 73 mg) de 4-chlorothiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1 équivalent de NaH ($5,05 \cdot 10^{-4}$ mol ; 20,2 mg) en solution dans du DMSO (2 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 8-bromo-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**117**) ($5,05 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,2 g) en solution dans du DMSO (10 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique et chauffé à 50 °C durant 24 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL d'acétate d'éthyle, puis la phase organique est lavée 5 fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée, et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane pour obtenir le composé (**118**) avec un rendement de 38 %.

8-[4-(Chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**118**)

Formule brute : $C_{20}H_{14}ClN_3O_4S_2$

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 38 %

Masse molaire : 459,92 g/mol

Masse nominale : 459

$t_R = 3,45$ min

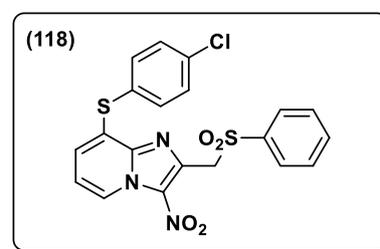
MS (ESI+) = $m/z = 459,81/461,13/462,65$ ([M+H]⁺)

F = 234 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : 5,19 (s, 2H) ; 6,92 (dd, $J = 1,0$ et 7,5 Hz, 1H) ; 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,45–7,48 (m, 2H) ; 7,53–7,57 (m, 4H) ; 7,68 (tt, $J = 1,3$ et 6,93 Hz, 1H) ; 7,89–7,93 (m, 2H) ; 9,15 (dd, $J = 1,0$ et 6,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : 56,9 (CH₂) ; 117,1 (CH) ; 124,3 (CH) ; 126,3 (CH) ; 127,4 (C) ; 128,7 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 130,6 (2CH) ; 131,5 (C) ; 131,6 (C) ; 134,2 (CH) ; 136,8 (C) ; 136,9 (2CH) ; 138,9 (C) ; 139,5 (C) ; 141,8 (C).

HRMS (+ESI) : 460,0186 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_{20}H_{14}ClN_3O_4S_2$: 460,0187



2.3.19. Préparation de la 6-bromo-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**119**)

1 équivalent ($8,42 \cdot 10^{-4}$ mol ; 121 mg) de 4-chlorothiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1 équivalent de NaH ($8,42 \cdot 10^{-4}$ mol ; 37,2 mg) en solution dans du DMSO (2 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 6,8-dibromo-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine ($8,42 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,4 g) en solution dans du DMSO (10 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 2 h. Il est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane puis la phase organique est lavée 3 fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis elle est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée, et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie

sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle (7/3) pour obtenir le composé **(119)** sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 78 %.

6-Bromo-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylesulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **(119)**

Formule brute : $C_{20}H_{13}BrClN_3O_4S_2$

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 78 %

Masse molaire : 538,82 g/mol

Masse nominale : 537

$t_R = 4,51$ min

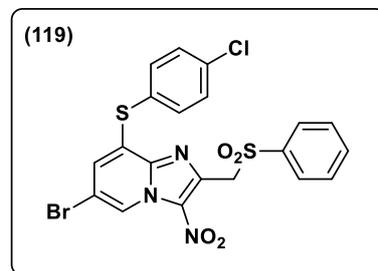
MS (ESI+) = $m/z = 537,65/539,65/541,77$ ([M+H]⁺)

F = 207 °C

RMN ¹H (300 MHz ; DMSO-*d*₆) : 5,26 (s, 2H) ; 7,10 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H) ; 7,57–7,67 (m, 6H) ; 7,73–7,79 (m, 3H) ; 9,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (62,5 MHz ; CDCl₃) : 55,8 (CH₂) ; 111,0 (CH) ; 125,0 (CH) ; 127,2 (C) ; 128,2 (2CH) ; 129,3 (2CH) ; 129,5 (C) ; 130,0 (C) ; 130,4 (2CH) ; 131,2 (C) ; 134,2 (CH) ; 135,1 (C) ; 136,1 (2CH) ; 138,5 (C) ; 138,8 (C) ; 139,9 (C).

HRMS (+ESI) : 537,9293 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_{20}H_{13}BrClN_3O_4S_2$: 537,9292.



2.3.20. Procédure générale pour la préparation de dérivés sulfones à partir de la 8-bromo-6-chloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **(3)** :

1 équivalent de 8-bromo-6-chloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **(3)** ($1,23 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,4 g), 2 équivalents d'hydrogénocarbonate de sodium ($2,46 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,21 g), 2 équivalents de sulfite de sodium ($2,46 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,31 g) et 2 équivalents du chlorure de sulfonyle correspondant ($2,46 \cdot 10^{-3}$ mol) sont introduits dans un réacteur de 20 mL contenant 6 mL d'eau et 6 mL d'éthanol. Le réacteur est scellé et le mélange réactionnel est chauffé sous irradiation micro-ondes à 120 °C jusqu'à disparition du composé **(3)** (environs 2 h), suivie par CCM ou LC/MS. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec une phase mobile approprié puis recristallisé dans le solvant adéquat pour obtenir les composés **(120)** à **(122)**.

2.3.20.1. 8-Bromo-6-chloro-2-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **(120)**

Formule brute : $C_9H_7BrClN_3O_4S$

Éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1)

Solide brun

Rdt : 47 %

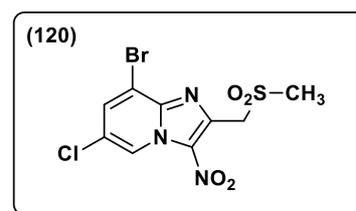
Masse molaire : 368,59 g/mol

Masse nominale : 367

$t_R = 0,86$ min

MS (ESI+) = $m/z = 367,76/369,89/370,94$ ([M+H]⁺)

F = 233 °C



RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3) : 3,20 (t, $J = 0,9$ Hz, 3H) ; 5,09 (q, $J = 0,9$ Hz, 2H) ; 7,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 9,51 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3) : 41,9 (CH_3) ; 54,9 (CH_2) ; 113,3 (C) ; 125,0 (CH) ; 125,6 (C) ; 131,1 (C) ; 134,5 (CH) ; 140,3 (C) ; 141,3 (C).

HRMS (+ESI) : 369,9077 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 369,9079.

2.3.20.2. 8-Bromo-6-chloro-2-(cyclohexylsulfonylméthyl)-3-nitroimidazo[1,2- α]pyridine (121)

Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrClN}_3\text{O}_4\text{S}$

Éluant : dichlorométhane

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 29 %

Masse molaire : 436,71 g/mol

Masse nominale : 435

$t_R = 2,92$ min

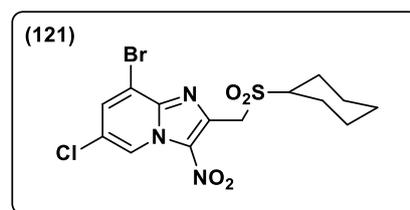
MS (ESI+) = $m/z = 435,79/437,85/437$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

F = 214 °C

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3) : 1,22–1,40 (m, 3H) ; 1,60–1,77 (m, 3H) ; 1,96–2,01 (m, 2H) ; 2,29–2,33 (m, 2H) ; 3,28 (tt, $J = 3,4$ et $12,2$ Hz, 1H) ; 5,02 (s, 2H) ; 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 9,47 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3) : 25,1 (2CH_2) ; 25,2 (CH_2) ; 25,3 (2CH_2) ; 50,1 (CH_2) ; 61,8 (CH) ; 113,2 (C) ; 125,0 (CH) ; 125,4 (C) ; 127,0 (C) ; 134,3 (CH) ; 140,5 (C) ; 141,2 (C).

HRMS (+ESI) : 435,9723 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrClN}_3\text{O}_4\text{S}$: 435,9728.



2.3.20.3. 8-Bromo-6-chloro-3-nitro-2-(pyridin-3-ylsulfonylméthyl)imidazo[1,2- α]pyridine (122)

Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrClN}_4\text{O}_4\text{S}$

Éluant : dichlorométhane/cyclohexane/éther diéthylique (5/3/2)

Solide jaune

Rdt : 21 %

Masse molaire : 431,65 g/mol

Masse nominale : 430

$t_R = 1,21$ min

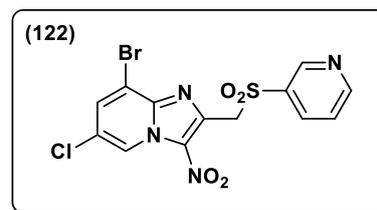
MS (ESI+) = $m/z = 430,61/432,29/433,31$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

F = 220 °C

RMN ^1H (400 MHz ; CDCl_3) : 5,21 (s, 2H) ; 7,53–7,56 (m, 1H) ; 7,91 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 8,21 (dt, $J = 1,7$ et $8,1$ Hz, 1H) ; 8,90 (bd, $J = 3,9$ Hz, 1H) ; 9,01 (sl, 1H) ; 9,45 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; CDCl_3) : 56,9 (CH_2) ; 113,4 (C) ; 124,0 (CH) ; 124,9 (CH) ; 125,8 (C) ; 128,3 (C) ; 134,5 (CH) ; 135,8 (C) ; 136,9 (CH) ; 139,3 (C) ; 141,2 (C) ; 149,7 (CH) ; 154,6 (CH).

HRMS (+ESI) : 430,9210 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 430,9211.



2.3.21. Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**123**)

1 équivalent ($5,43 \cdot 10^{-4}$ mol ; 78 mg) de 4-chlorothiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1 équivalent de NaH ($5,43 \cdot 10^{-4}$ mol ; 21,7 mg) en solution dans du DMSO (2 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 8-Bromo-6-chloro-2-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**120**) ($5,43 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,2 g) en solution dans du DMSO (5 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 24 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace et le produit précipite. Le composé (**123**) est filtré sous vide et est isolé sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 46 %.

6-Chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**123**)

Formule brute : $C_{15}H_{11}Cl_2N_3O_4S_2$

Recristallisation dans l'acétonitrile

Solide beige

Rdt : 46 %

Masse molaire : 432,29 g/mol

Masse nominale : 431

$t_R = 3,42$ min

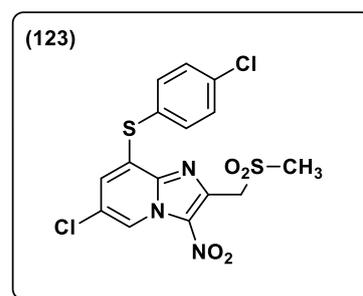
MS (ESI+) = $m/z = 432,70/433,72/434,89$ ([M+H]⁺)

F = 213 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : 3,07 (s, 3H) ; 5,11 (q, $J = 0,8$ Hz, 2H) ; 7,18 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 7,58–7,67 (m, 4H) ; 9,22 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : 40,9 (CH₃) ; 54,1 (CH₂) ; 123,5 (CH) ; 123,9 (C) ; 127,5 (C) ; 128,0 (CH) ; 129,3 (C) ; 130,3 (2CH) ; 131,5 (C) ; 134,9 (C) ; 135,7 (2CH) ; 139,4 (C) ; 140,0 (C).

HRMS (+ESI) : 431,9640 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_{15}H_{11}Cl_2N_3O_4S_2$: 431,9641.



2.3.22. Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-(cyclohexylsulfonylméthyl)-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**124**)

1 équivalent ($4,58 \cdot 10^{-4}$ mol ; 66 mg) de 4-chlorothiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1 équivalent de NaH ($4,58 \cdot 10^{-4}$ mol ; 18,3 mg) en solution dans du DMSO (2 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 8-Bromo-6-chloro-2-(cyclohexylsulfonylméthyl)-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**121**) ($4,58 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,2 g) en solution dans du DMSO (5 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 24 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace et le produit précipite. Le composé (**124**) est filtré sous vide et est isolé sous la forme d'un solide brun avec un rendement de 47 %.

6-Chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-(cyclohexylsulfonylméthyl)-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**124**)

Formule brute : $C_{20}H_{19}Cl_2N_3O_4S_2$

Recristallisation dans le cyclohexane

Solide brun

Rdt : 47 %

Masse molaire : 500,41 g/mol

Masse nominale : 499

$t_R = 4,57$ min

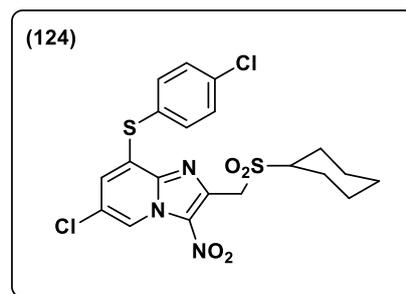
MS (ESI+) = $m/z = 499,81/501,85/503,88$ ([M+H]⁺)

F = 82 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : 1,21–1,39 (m, 3H) ; 1,61–1,78 (m, 3H) ; 1,97–2,01 (m, 2H) ; 2,31–2,34 (m, 2H) ; 3,31 (tt, $J = 3,4$ et 12,1 Hz, 1H) ; 5,02 (s, 2H) ; 6,79 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 7,50–7,59 (m, 4H) ; 9,22 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : 25,1 (2CH₂) ; 25,2 (CH₂) ; 25,3 (2CH₂) ; 50,0 (CH₂) ; 61,6 (CH) ; 113,1 (C) ; 122,0 (CH) ; 126,0 (C) ; 126,3 (CH) ; 130,1 (C) ; 131,0 (2CH) ; 132,8 (C) ; 137,0 (2CH) ; 137,5 (C) ; 139,5 (C) ; 140,0 (C).

HRMS (+ESI) : 500,0271 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₂₀H₁₉Cl₂N₃O₄S₂ : 500,0267.



2.3.23. Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(pyridin-3-ylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (125)

1 équivalent (4,63.10⁻⁴ mol ; 67 mg) de 4-chlorothiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1 équivalent de NaH (4,63.10⁻⁴ mol ; 18,5 mg) en solution dans du DMSO (2 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(pyridin-3-ylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**122**) (4,63.10⁻⁴ mol ; 0,2 g) en solution dans du DMSO (5 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est alors placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 24 h. Il est ensuite versé dans un bain de glace et extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane, puis la phase organique est lavée avec 5 fois 20 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Elle est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée, et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane pour isoler le produit (**125**) sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 20 %.

6-Chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(pyridin-3-ylsulfonylméthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**125**)

Formule brute : C₁₉H₁₂Cl₂N₄O₄S₂

Solide jaune

Rdt : 20 %

Masse molaire : 495,35 g/mol

Masse nominale : 494

$t_R = 3,63$ min

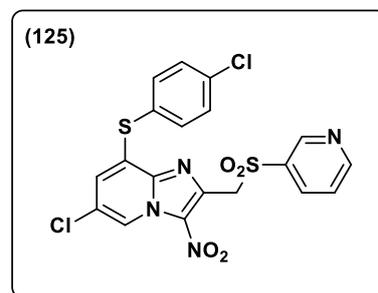
MS (ESI+) = $m/z = 494,77/496,71$ ([M+H]⁺)

F = 176 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : 5,21 (s, 2H) ; 6,74 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H) ; 7,50–7,59 (m, 5H) ; 8,23 (dt, $J = 1,7$ et 7,9 Hz, 1H) ; 8,91 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H) ; 9,01 (s, 1H) ; 9,17 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : 56,9 (CH₂) ; 121,8 (CH) ; 123,9 (CH) ; 125,6 (C) ; 126,1 (CH) ; 126,4 (C) ; 131,0 (2CH) ; 132,0 (C) ; 133,4 (C) ; 135,8 (C) ; 136,8 (CH) ; 137,2 (2CH) ; 137,6 (C) ; 138,4 (C) ; 139,9 (C) ; 149,8 (CH) ; 154,8 (CH).

HRMS (+ESI) : 494,9750 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₉H₁₂Cl₂N₄O₄S₂ : 494,9750.



2.3.24. Préparation de la 8-bromo-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine (126)

1 équivalent ($4,82 \cdot 10^{-2}$ mol ; 10 g) de 3-bromo-5-chloropyridin-2-amine (**1**) est introduit dans un ballon bicol de 500 mL muni d'un réfrigérant et contenant 150 mL d'éthanol. 1,5 équivalent de chloroacétone ($7,23 \cdot 10^{-2}$ mol ; 6,69 g) ainsi que 2 équivalents d'hydrogénocarbonate de sodium ($8,16 \cdot 10^{-2}$ mol ; 6,86 g) sont ensuite ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 80 °C pendant 96 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite puis le brut réactionnel est repris dans 300 mL de dichlorométhane et lavé par 3 fois 100 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane pour isoler le produit (**126**) sous la forme d'un solide beige clair avec un rendement de 31 %.

8-Bromo-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine (126)Formule brute : $C_7H_4BrClN_2$

Solide beige clair

Rdt : 31 %

Masse molaire : 231,48 g/mol

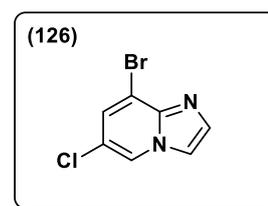
Masse nominale : 230

 $t_R = 1,21$ minMS (ESI+) = $m/z = 231,09/233,09/235,10$ ([M+H]⁺)

F = 131 °C

RMN ¹H (300 MHz ; DMSO-*d*₆) : 7,68 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H) ; 7,74 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 8,05 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H) ; 8,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz ; DMSO-*d*₆) : 110,9 (C) ; 111,8 (C) ; 116,0 (CH) ; 118,3 (C) ; 124,8 (CH) ; 127,3 (CH) ; 134,4 (CH).

HRMS (+ESI) : 232,9300 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_7H_4BrClN_2$: 232,9297.**2.3.25. Préparation de la 8-bromo-6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (127)**

1 équivalent ($2,16 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,5 g) de 8-bromo-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**126**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et dissous dans 5 mL d'acide sulfurique à 96 % refroidis dans un bain d'eau glacée. 6 équivalents (soit environ 500 μL) d'acide nitrique à 65 % sont ensuite ajoutés goutte à goutte. La réaction se fait à température ambiante pendant 1 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace, alcalinisé au moyen de carbonate de potassium, puis extrait par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. Le composé (**127**) est isolé sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 93 %.

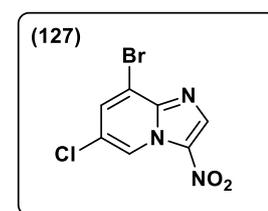
8-Bromo-6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (127)Formule brute : $C_7H_3BrClN_3O_2$

Solide beige

Rdt : 93 %

Masse molaire : 276,47 g/mol

Masse nominale : 275



$t_R = 1,42$ min

MS (ESI+) = $m/z = 275,98/276,96/277,58$ ([M+H]⁺)

F = 145 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : 7,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 8,65 (s, 1H) ; 9,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : 113,4 (C) ; 124,3 (CH) ; 125,0 (C) ; 130,2 (C) ; 133,4 (CH) ; 138,1 (CH) ; 148,0 (C).

HRMS (+ESI) : 277,9149 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₇H₃BrClN₃O₂ : 277,9148.

2.3.26. Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**128**)

1 équivalent (1,45.10⁻³ mol ; 0,21 g) de 4-chlorothiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1 équivalent de NaH (1,45.10⁻³ mol ; 58 mg) en solution dans du DMSO (3 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 8-bromo-6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**127**) (1,45.10⁻³ mol ; 0,4 g) en solution dans du DMSO (10 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est alors placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 2 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane puis la phase organique est lavée avec 5 fois 30 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (7/3) pour isoler le produit (**128**) sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 69 %.

6-Chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**128**)

Formule brute : C₁₃H₇Cl₂N₃O₂S

Solide jaune

Rdt : 69 %

Masse molaire : 340,18 g/mol

Masse nominale : 339

$t_R = 4,10$ min

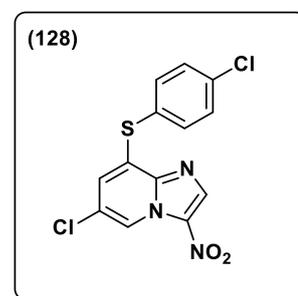
MS (ESI+) = $m/z = 340,10/341,11/342,08$ ([M+H]⁺)

F = 192 °C

RMN ¹H (400 MHz ; CDCl₃) : 6,78 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 7,49–7,53 (m, 2H) ; 7,57–7,60 (m, 2H) ; 8,59 (s, 1H) ; 9,20 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; CDCl₃) : 121,6 (CH) ; 125,7 (CH) ; 125,8 (C) ; 126,2 (C) ; 130,9 (2CH) ; 133,0 (C) ; 133,3 (C) ; 137,0 (2CH) ; 137,4 (C) ; 137,5 (CH) ; 142,1 (C).

HRMS (+ESI) : 339,9705 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₃H₇Cl₂N₃O₂S : 339,9709.



2.3.27. Préparation de la 8-bromo-6-chloro-2-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (**129**)

1 équivalent (1,79.10⁻³ mol ; 0,5 g) de 8-Bromo-6-chloro-2-chlorométhylimidazo[1,2-*a*]pyridine (**2**) est additionné dans un ballon bicol de 250 mL contenant 1 équivalent (1,79.10⁻³ mol ; 0,068 g) de tétrahydruroborate de sodium dans 60 mL de DMSO. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 72 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un

bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane puis la phase organique est lavée avec 5 fois 30 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Elle est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, de cyclohexane et d'éther diéthylique (7/2,5/0,5). Le produit (**129**) est isolé sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 63 %.

8-Bromo-6-chloro-2-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (**129**)

Formule brute : $C_8H_6BrClN_2$

Solide brun

Rdt : 63 %

Masse molaire : 245,50 g/mol

Masse nominale : 244

$t_R = 1,71$ min

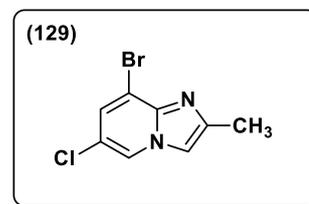
MS (ESI+) = $m/z = 245,05/247,04/249,07$ ([M+H]⁺)

F = 140 °C

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) : 2,48 (s, 3H) ; 7,39–7,41 (m, 2H) ; 8,7 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz ; CDCl₃) : 14,7 (CH₃) ; 111,1 (C) ; 112,0 (CH) ; 119,5 (C) ; 122,5 (CH) ; 127,5 (CH) ; 141,8 (C) ; 145,5 (C).

HRMS (+ESI) : 246,9453 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_8H_6BrClN_2$: 246,9453.



2.3.28. Préparation de la 8-bromo-6-chloro-2-méthyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**130**)

1 équivalent ($1,22 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,3 g) de 8-bromo-6-chloro-2-méthylimidazo[1,2-*a*]pyridine (**129**) est introduit dans un ballon bicol de 100 mL muni d'un réfrigérant et dissous dans 5 mL d'acide sulfurique à 96 % refroidis dans un bain d'eau glacée. 6 équivalents (soit environ 500 µL) d'acide nitrique à 65 % sont ensuite ajoutés goutte à goutte. La réaction se fait à température ambiante pendant 30 min. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace et le produit précipite. Le composé (**130**) est filtré sous vide et est isolé sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 78 %.

8-Bromo-6-chloro-2-méthyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**130**)

Formule brute : $C_8H_5BrClN_3O_2$

Recristallisé dans l'acétonitrile

Solide jaune

Rdt : 78 %

Masse molaire : 290,50 g/mol

Masse nominale : 289

$t_R = 2,13$ min

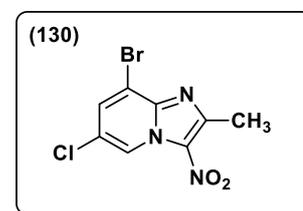
MS (ESI+) = $m/z = 289,90/291,90/293,90$ ([M+H]⁺)

F = 192 °C

RMN ¹H (300 MHz ; DMSO-*d*₆) : 2,74 (s, 3H) ; 8,36 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 9,34 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz ; DMSO-*d*₆) : 14,0 (CH₃) ; 111,3 (C) ; 122,6 (C) ; 125,2 (CH) ; 131,2 (C) ; 133,5 (CH) ; 140,7 (C) ; 150,1 (C).

HRMS (+ESI) : 291,9302 [M+H]⁺ ; Calculé pour $C_8H_5BrClN_3O_2$: 291,9304.



2.3.29. Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-méthyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**131**)

1 équivalent ($6,89 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,1 g) de 4-chlorothiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1 équivalent de NaH ($6,89 \cdot 10^{-4}$ mol ; 28 mg) en solution dans du DMSO (3 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 8-bromo-6-chloro-2-méthyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**130**) ($6,89 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,2 g) en solution dans du DMSO (6 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est alors placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 3 h. Il est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane, puis la phase organique est lavée avec 5 fois 30 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane pour isoler le produit (**131**) sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 75 %.

6-Chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-2-méthyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**131**)

Formule brute : $C_{14}H_9Cl_2N_3O_2S$

Solide jaune

Rdt : 75 %

Masse molaire : 354,21 g/mol

Masse nominale : 353

$t_R = 4,50$ min

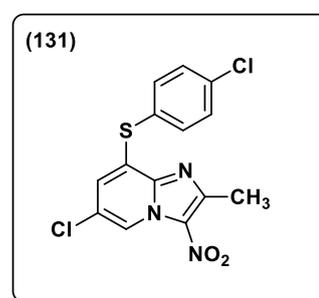
MS (ESI+) = $m/z = 354,08/355,19/356,31$ ($[M+H]^+$)

F = 199 °C

RMN 1H (400 MHz ; $CDCl_3$) : 2,89 (s, 3H) ; 6,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 7,48–7,60 (m, 4H) ; 9,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz ; $CDCl_3$) : 17,5 (CH₃) ; 122,2 (CH) ; 124,8 (C) ; 125,9 (CH) ; 126,4 (C) ; 130,9 (2CH) ; 131,2 (C) ; 131,6 (C) ; 137,0 (2CH) ; 137,3 (C) ; 140,0 (C) ; 150,5 (C).

HRMS (+ESI) : 353,9864 $[M+H]^+$; Calculé pour $C_{14}H_9Cl_2N_3O_2S$: 353,9865.



2.3.30. Préparation du (8-bromo-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanol (**132**)

1 équivalent ($1,25 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,35 g) de 8-bromo-6-chloro-2-(chlorométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**2**) est ajouté dans un ballon bicol de 100 mL surmonté d'un réfrigérant et contenant 1,3 équivalent ($1,63 \cdot 10^{-3}$ mol ; 0,23 mg) de carbonate de potassium dans 60 mL d'eau. Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique et chauffé au reflux durant 8 h. Le mélange réactionnel est ramené progressivement à température ambiante, puis la phase solide est filtrée sous vide. Le composé (**132**) est obtenu après recristallisation dans l'acétonitrile sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 96 %.

(8-Bromo-6-chloroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanol (**132**)

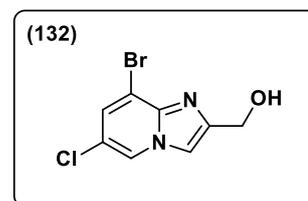
Formule brute : $C_8H_6BrClN_2O$

Solide blanc

Rdt : 96 %

Masse molaire : 261,50 g/mol

Masse nominale : 260



$t_R = 0,98$ min

MS (ESI+) = $m/z = 260,99/263,00/265,01$ ([M+H]⁺)

F = 184 °C

RMN ¹H (200 MHz ; DMSO-*d*₆) : 4,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H) ; 5,32 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H) ; 7,70–7,71 (m, 1H) ; 7,91–7,92 (m, 1H) ; 8,85–8,86 (m, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz ; DMSO-*d*₆) : 58,1 (CH₂) ; 110,1 (C) ; 112,6 (CH) ; 117,8 (C) ; 124,6 (CH) ; 127,0 (CH) ; 140,7 (C) ; 149,4 (C).

HRMS (+ESI) : 262,9397 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₈H₆BrClN₂O : 262,9402.

2.3.31. Préparation du (8-bromo-6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanol (**133**)

1 équivalent (3,82.10⁻⁴ mol ; 1 g) de 8-bromo-6-chloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine (**3**) est additionné dans un ballon bicol de 250 mL contenant 1 équivalent de sulfate de cuivre (3,82.10⁻⁴ mol ; 0,49 g) dans 80 mL d'un mélange de DMSO et d'eau (7,5/2,5). Le milieu réactionnel est placé sous agitation magnétique et chauffé à 100 °C durant 24 h. Il est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane, puis la phase organique est lavée avec 5 fois 30 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Elle est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (9,5/0,5). Le composé (**133**) est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 32 %.

(8-Bromo-6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanol (**133**)

Formule brute : C₈H₅BrClN₃O₃

Solide jaune pâle

Rdt : 32 %

Masse molaire : 306,50 g/mol

Masse nominale : 305

$t_R = 1,01$ min

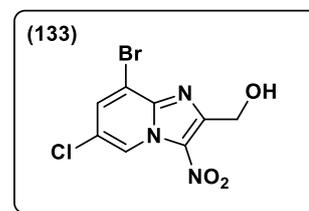
MS (ESI+) = $m/z = 305,84/307,83/309,91$ ([M+H]⁺)

F = 202 °C

RMN ¹H (300 MHz ; DMSO-*d*₆) : 4,92 (d, $J = 6,25$ Hz, 2H) ; 5,57 (t, $J = 6,25$ Hz, 1H) ; 8,38 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 9,36 (d, $J = 1,8$ Hz).

RMN ¹³C (75 MHz ; DMSO-*d*₆) : 58,3 (CH₂) ; 111,9 (C) ; 122,9 (C) ; 125,2 (CH) ; 129,7 (C) ; 133,6 (C) ; 141 (C) ; 153,2 (C).

HRMS (+ESI) : 307,9255 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₈H₅BrClN₃O₃ : 307,9253.



2.3.32. Préparation du {6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanol (**134**)

1 équivalent (9,79.10⁻⁴ mol ; 0,14 g) de 4-chlorothiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1 équivalent de NaH (9,79.10⁻⁴ mol ; 39 mg) en solution dans du DMSO (3 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de (8-bromo-6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)méthanol (**133**) (0,3 g, 9,79.10⁻⁴ mol) en solution dans du DMSO (6 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est alors

placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 45 min. Ce dernier est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane, puis la phase organique est lavée avec 5 fois 30 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (9,8/0,2) pour isoler le produit **(134)** sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 39 %.

{6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl}méthanol **(134)**

Formule brute : C₁₄H₉Cl₂N₃O₃S

Solide jaune pâle

Rdt : 40 %

Masse molaire : 370,20 g/mol

Masse nominale : 369

t_R = 3,68 min

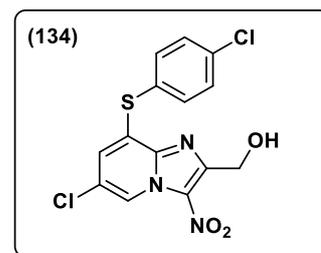
MS (ESI+) = m/z = 369,86/371,12/372,06 ([M+H]⁺)

F = 227 °C

RMN ¹H (400 MHz ; DMSO-*d*₆) : 4,92 (s, 2H) ; 5,54 (sl, 1H) ; 6,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H) ; 7,61–7,68 (m, 4H) ; 9,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz ; DMSO-*d*₆) : 58,2 (CH₂) ; 122,9 (CH) ; 123,3 (C) ; 126,6 (CH) ; 127,2 (C) ; 129,4 (C) ; 129,7 (C) ; 130,5 (2CH) ; 135,1 (C) ; 136,2 (2CH) ; 140,0 (C) ; 152,5 (C).

HRMS (+ESI) : 369,9811 [M+H]⁺ ; Calculé pour C₁₄H₉Cl₂N₃O₃S : 369,9814.



2.3.33. Préparation de la 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylthiométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **(135)**

1 équivalent (1,54.10⁻³ mol ; 0,17 g) de thiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1,1 équivalent de NaH (9,79.10⁻⁴ mol ; 68 mg) en solution dans du DMSO (3 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 8-bromo-6-chloro-2-chlorométhyl-3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **(3)** (0,5 g ; 1,54.10⁻³ mol) en solution dans du DMSO (6 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est alors placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 45 min. Il est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane puis la phase organique est lavée avec 4 fois 30 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Elle est ensuite séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (6/4) pour isoler le produit **(135)** sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 28 %.

8-Bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylthiométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **(135)**

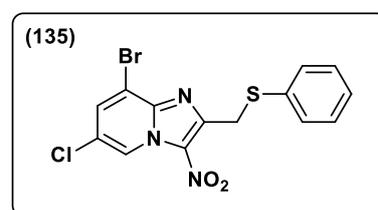
Formule brute : C₁₄H₉BrClN₃O₂S

Solide jaune

Rdt : 28 %

Masse molaire : 398,66 g/mol

Masse nominale : 397



$t_R = 4,01$ min

MS (ESI+) = $m/z = 398,81/399,84$ ($[M+H]^+$)

F = 136 °C

RMN 1H (250 MHz ; $CDCl_3$) : 4,66 (s, 2H) ; 7,19–7,31 (m, 3H) ; 7,45–7,48 (m, 2H) ; 7,86 (d, $J = 1,7$ Hz) ; 9,46 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz ; $CDCl_3$) : 33,4 (CH_2) ; 112,9 (C) ; 124,7 (C) ; 124,9 (CH) ; 127,3 (CH) ; 129,1 (2CH) ; 131,0 (2CH) ; 131,9 (C) ; 133,9 (CH) ; 134,8 (C) ; 141,0 (C) ; 150,5 (C).

HRMS (+ESI) : 399,9336 $[M+H]^+$; Calculé pour $C_{14}H_9BrClN_3O_2S$: 399,9338

2.3.34. Préparation de la 6-chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylthiométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**136**)

1,2 équivalent ($6,02 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,09 g) de 4-chlorothiophénol est additionné dans un réacteur scellé de 20 mL contenant 1,2 équivalent de NaH ($9,79 \cdot 10^{-4}$ mol ; 24 mg) en solution dans du DMSO (2 mL), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 30 min, puis 1 équivalent de 8-bromo-6-chloro-3-nitro-2-(phénylthiométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**135**) ($5,02 \cdot 10^{-4}$ mol ; 0,2 g) en solution dans du DMSO (4 mL) est injecté dans le réacteur. Le mélange réactionnel est alors placé sous agitation magnétique à température ambiante durant 12 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un bain de glace puis extrait par 3 fois 30 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 4 fois 30 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole et de dichlorométhane (5,5/4,5) pour isoler le produit (**136**) sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 21 %.

6-Chloro-8-[4-(chlorophényl)thio]-3-nitro-2-(phénylthiométhyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine (**136**)

Formule brute : $C_{20}H_{13}Cl_2N_3O_2S_2$

Solide jaune

Rdt : 21 %

Masse molaire : 462,36 g/mol

Masse nominale : 431

$t_R = 5,36$ min

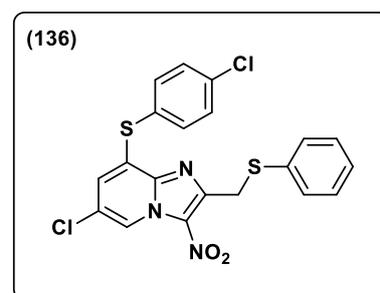
MS (ESI+) = $m/z = 461,81/463,92$ ($[M+H]^+$)

F = 142 °C

RMN 1H (200 MHz ; $CDCl_3$) : 4,67 (s, 2H) ; 6,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H) ; 7,22–7,25 (m, 1H) ; 7,29–7,33 (m, 1H) ; 7,48–7,58 (m, 7H) ; 9,21 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz ; $CDCl_3$) : 33,3 (CH_2) ; 122,1 (C) ; 125,4 (C) ; 126,2 (CH) ; 126,3 (C) ; 127,1 (CH) ; 129,1 (2CH) ; 130,6 (2CH) ; 130,9 (2CH) ; 132,3 (C) ; 135,2 (C) ; 135,9 (CH) ; 137,0 (2CH) ; 137,3 (C) ; 139,8 (C) ; 149,6 (C).

HRMS (+ESI) : 461,9897 $[M+H]^+$; Calculé pour $C_{20}H_{13}Cl_2N_3O_2S_2$: 461,9899.



Synthèse et étude des relations structure-activité de nouvelles 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines anti-kinétoplastidés

Résumé : Les maladies tropicales négligées causées par les protozoaires kinétoplastidés du genre *Leishmania* et *Trypanosoma* représentent une menace pour près d'un demi-milliard de personnes en zone intertropicale, entraînant jusqu'à 50 000 décès par an. Parmi les molécules en développement clinique pour traiter ces pathologies, le fexinidazole est une prodrogue appartenant à la famille des 5-nitroimidazoles et qui exerce son action anti-infectieuse *via* une étape de bioactivation catalysée par des nitroréductases (NTR) parasitaires, enzymes dont le co-facteur est une flavine. Afin d'identifier de nouveaux nitrohétérocycles antiparasitaires substrats des NTR, une petite chimiothèque d'imidazo[1,2-*a*]pyridines synthétisées au laboratoire a subi un criblage *in vitro* ayant conduit à l'identification d'une molécule Hit, à la fois active sur *Leishmania donovani* et *Trypanosoma brucei brucei*. Ce composé a servi de point de départ à un travail de pharmacomodulation, dans un premier temps en position 8 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine : l'introduction de groupements variés à l'aide de réactions de couplage pallado-catalysées de Suzuki-Miyaura, Sonogashira et Buchwald-Hartwig ou des réactions de S_NAr, a permis de mettre en lumière plusieurs composés « tête de série » au profil biologique nettement amélioré. Dans un second temps, le travail de pharmacomodulation entrepris a été étendu aux positions 2, 3 et 6 du cycle imidazo[1,2-*a*]pyridine en vue de compléter les données de relations structure-activité, d'étudier en particulier l'impact du potentiel rédox et d'optimiser les paramètres physico-chimiques et pharmacocinétiques *in vitro* des meilleurs composés en vue d'initier l'étude de leur activité *in vivo* sur un modèle murin de trypanosomiase.

Mots-clé : pharmacomodulation anti-kinétoplastidés, nitrohétérocycles, nitroréductases, imidazo[1,2-*a*]pyridine, couplages pallado-catalysés, relations structure-activité, *Leishmania sp*, *Trypanosoma sp*.

Synthesis and structure-activity relationships study of new anti-kinetoplastid 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridines

Summary: The kinetoplastids of the *Leishmania* and *Trypanosoma* genus are the causative agents of neglected tropical diseases that threaten nearly half a billion people in the intertropical zone, resulting in 50 000 deaths per year. Among the molecules in clinical development to treat these pathologies, fexinidazole is a prodrug belonging to the 5-nitroimidazoles family, which exerts its anti-infectious action *via* a bioactivation step catalyzed by parasitic nitroreductases (NTR), enzymes whose cofactor is a flavin. In order to identify novel nitroheterocycles as parasitic NTR substrates, a small chemical library of imidazo[1,2-*a*]pyridines synthesized by our laboratory was screened *in vitro*, leading to the identification of a Hit molecule active both on *Leishmania donovani* and *Trypanosoma brucei brucei*. This compound served as a starting point for a pharmacomodulation work, initially in position 8 of the imidazo[1,2-*a*]pyridine ring: the introduction of various chemical groups using the pallado-catalyzed coupling reactions of Suzuki-Miyaura, Sonogashira and Buchwald-Hartwig, or S_NAr reactions, highlighted several "lead" compounds with a significantly improved biological profile. In a second step, the pharmacomodulation work was extended to positions 2, 3 and 6 of the imidazo[1,2-*a*]pyridine ring in order to complete the structure-activity relationship data, to study in particular the impact of the redox potential and to optimize the physicochemical and *in vitro* pharmacokinetic parameters of the best compounds in order to initiate the study of their *in vivo* activity on a trypanosomiasis mouse model.

Keywords: anti-kinetoplastids pharmacomodulation, nitroheterocycles, nitroreductases, imidazo[1,2-*a*]pyridine, palladium-catalyzed cross-coupling reactions, structure-activity relationships, *Leishmania spp*, *Trypanosoma spp*.

Discipline : Chimie Organique

Laboratoire de PharmacoChimie Radicalaire, UMR CNRS 7273

Faculte de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille CEDEX 05, France.