

Université de Montréal

**Synthèse efficace d'hétérocycles azotés par activation d'amides
engendrée par l'anhydride trifluorométhanesulfonique**

par Sophie Régnier

Département de chimie, Université de Montréal

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en chimie

Août 2016

© Sophie Régnier, 2016

Résumé

Les hétérocycles azotés sont d'une importance considérable dans le domaine pharmaceutique. En effet, ces composés se retrouvent dans de nombreuses structures bioactives brevetées dans les dernières années. Malgré l'utilité de ces motifs, leur synthèse nécessite souvent plusieurs étapes ou encore l'utilisation de matériaux de départ fonctionnalisés. Le présent mémoire décrit de nouvelles méthodologies pour accéder à ces structures de façon douce, chimiosélective et efficace par l'activation d'amides avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique.

Dans un premier temps, une méthode en deux étapes pour accéder aux 3-aminoindazoles à partir des amides aromatiques correspondants a été développée. La séquence comprend l'activation de l'amide, suivie de l'addition d'une hydrazine protégée pour former un intermédiaire de type amino hydrazone. Cet intermédiaire peut ensuite être cyclisé dans une réaction de type amination de liens C-H en présence d'un catalyseur de palladium pour former le 3-aminoindazole désiré. Plusieurs 3-aminoindazoles ont été ainsi obtenus dans des rendements modérés à bons.

Ensuite, une nouvelle méthodologie pour la synthèse des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines a été étudiée. Des amides contenant un motif 2-aminopyridine ont été traités avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique afin d'obtenir l'hétérocycle désiré dans d'excellents rendements. Les produits ainsi obtenus ont pu être davantage fonctionnalisés en utilisant des réactions d'arylation de liens C-H catalysées par des composés de ruthénium et de palladium.

Mots-clés : amides, hétérocycles, anhydride trifluorométhanesulfonique, 3-aminoindazoles, 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines, activation C-H

Abstract

Nitrogen-containing heterocycles are of considerable importance in the pharmaceutical area. These types of compounds are indeed found in numerous bioactive structures patented in the last few years. Although these motives are useful, their synthesis often necessitates multiple steps or the use of highly functionalized starting materials. The present thesis describes new methodologies to access these synthetically challenging structures in a mild, chemoselective and step-economic fashion by amide activation using trifluoromethanesulfonic anhydride.

First, a two-step method to access 3-aminoindazoles from the corresponding aromatic amide has been developed. The sequence includes a one-pot trifluoromethanesulfonic anhydride-mediated amide activation to form the corresponding iminium trifluoromethanesulfonate, followed by the addition of a protected hydrazide to access the amino hydrazone intermediate. This intermediate can then undergo cyclization through a palladium-catalyzed C-H amination reaction to afford the desired 3-aminoindazole. Various 3-aminoindazoles could be obtained in moderate to good yields.

Moreover, a new methodology for the synthesis of 3-amino imidazo[1,2-a]pyridines was developed. 2-Aminopyridine-containing amides were treated with trifluoromethanesulfonic anhydride to afford the desired heterocycles in good to excellent yields. The products thus obtained could then be further functionalized using ruthenium and palladium catalyzed C-H arylation reactions.

Keywords : amides, heterocycles, trifluoromethanesulfonic anhydride, 3-aminoindazoles, 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines, C-H activation

Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des schémas.....	vii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xii
Chapitre 1 : Activation électrophile d'amides.....	1
1.1 Introduction.....	1
1.2 Méthodes d'activation électrophile des amides.....	2
1.3 Activation électrophile des amides par l'anhydride trifluorométhanesulfonique.....	4
1.4 Études mécanistiques.....	5
1.4.1 Amides secondaires.....	6
1.4.2 Amides tertiaires.....	7
Chapitre 2 : Les 3-aminoindazoles : Utilité et stratégies de synthèse.....	9
2.1 Les 3-aminoindazoles comme composés bioactifs.....	9
2.2 Stratégies de synthèse.....	10
2.2.1 Synthèse des 3-aminoindazoles non substitués.....	10
2.2.2 Synthèse des 3-aminoindazoles substitués.....	11
2.3 Synthèse des 3-aminoindazoles à partir des amides aromatiques correspondants.....	14
2.3.1 Amination directe de liens C-H.....	15
2.3.2 Mécanisme général.....	17
2.3.3 Conditions réactionnelles et applications.....	19
2.3.4 Conclusion.....	30
Chapitre 3 : Les 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines : Utilité et méthodes de synthèse.....	31
3.1 Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines.....	31
3.2 Synthèse des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines.....	33

3.2.1 Introduction.....	33
3.2.2 Synthèse des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines par activation électrophile d'amides.....	36
3.2.3 Post-fonctionnalisation des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines	49
3.2.3 Conclusion	53
Chapitre 4 : Conclusion générale.....	54
Partie expérimentale.....	55
Bibliographie.....	xvi
Annexe I : Partie expérimentale du chapitre 2.....	A-1
Caractérisation des hydrazonamides.....	A-2
Caractérisation des 3-aminoindazoles.....	A-13
¹ H RMN et ¹³ C RMN respectivement.....	A-22
Annexe II : Partie expérimentale du chapitre 3	A-62
Caractérisation des produits de départ	A-64
Caractérisation des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines	A-74
Post-fonctionnalisation des produits	A-83
Spectres ¹ H RMN et ¹³ C RMN respectivement	A-86

Liste des tableaux

Tableau I: Étude de l'étendue réactionnelle pour l'activation de l'amide	22
Tableau II: Effet de l'encombrement stérique sur la réaction d'activation de l'amide.....	25
Tableau III : Étude de l'étendue réactionnelle pour la réaction d'amination C-H	26
Tableau IV : Étude des limites de la réaction d'amination C-H	29
Tableau V: Première optimisation de la base	39
Tableau VI : Deuxième optimisation de la base.....	41
Tableau VII : Optimisation de la concentration	42
Tableau VIII : Optimisation de la température de réaction.....	43
Tableau IX : Optimisation du temps de la réaction.....	44
Tableau X : Optimisation du traitement de la réaction.....	45
Tableau XI : Étendue de la méthode de synthèse des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines.....	46

Liste des schémas

Schéma 1: Délocalisation électronique d'un lien amide.....	1
Schéma 2: Activation d'un amide primaire par le DMF	2
Schéma 3: Effet du trichlorure de phosphoryle sur un amide tertiaire.....	3
Schéma 4: Effet du trichlorure de phosphoryle sur un amide secondaire	3
Schéma 5: Réaction de Pictet-Hubert.....	3
Schéma 6: Clivage sélective d'un lien amide par le réactif de Meerwein	4
Schéma 7: Réaction générale d'un amide en présence d'anhydride triflique	5
Schéma 8 : Synthèse de triazoles substitués par activation d'amides engendrée par l'anhydride triflique.....	5
Schéma 9: Réaction de la pyridine avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique	6
Schéma 10: Réaction des amides secondaires avec l'anhydride triflique en présence de pyridine	7
Schéma 11: Réaction des amides tertiaires avec l'anhydride triflique en présence de pyridine	7
Schéma 12: Réaction des amides tertiaires portant des protons α énolesables avec l'anhydride triflique en présence de pyridine.....	8
Schéma 13: Synthèse d'un 3-aminoindazole substitué à partir du dérivé non substitué	11
Schéma 14 : Fonctionnalisation d'un indazole non-substitué	12
Schéma 15 : Synthèse d'un 3-aminoindazole à partir du thioamide correspondant.....	13
Schéma 16 : Synthèse d'un 3-aminoindazole à partir du 2-aminobenzonitrile correspondant.	13
Schéma 17 : Synthèse d'un 3-aminoindazole à partir de l'hydrazonamide correspondant.....	13
Schéma 18 : Synthèse du 3-aminoindazole 63 à partir de l'acide benzoïque correspondant ...	14
Schéma 19 : Synthèse possible d'un 3-aminoindazole à partir de l'amide aromatique correspondant.....	15
Schéma 20 : Couplage de type Buchwald-Hartwig en présence d'une amine libre	16
Schéma 21 : Stratégie pour l'amination directe de liens C-H.....	16
Schéma 22 : Mécanisme d'une réaction de C-H amination contrôlée par un groupement directeur	17
Schéma 23 : Ortho-amidation d'une cétone aromatique par le triflate de palladium (II).....	18
Schéma 24 : Formation de carbazoles par amination C-H de composés acétamidobiphényles	18

Schéma 25 : Formation de 3-arylindazoles par amination C-H de tosylhydrazones	19
Schéma 26 : Synthèse de 3-aminoindazoles à partir de l'amide aromatique correspondant	20
Schéma 27 : Conformations de la 2-méthoxypyridine.....	20
Schéma 28 : Mécanisme possible pour la réaction de C-H amination catalysée par le palladium.....	21
Schéma 29 : Stratégie générale pour la synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines	32
Schéma 30 : Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines par condensation à 3 composantes	33
Schéma 31 : Synthèse d'une 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine à partir du dérivé bromé	34
Schéma 32 : Synthèse d'une 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine par condensation de Groebke-Blackburn-Bienaymé	35
Schéma 33 : Formation d'une énamine entre la 2-aminopyridine et le formaldéhyde.....	36
Schéma 34 : Synthèse des imidazo[1,5-a]pyridines à partir de l'amide correspondant	36
Schéma 35 : Stratégie de synthèse des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines	37
Schéma 36 : Mécanisme plausible pour la formation des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines ...	37
Schéma 37 : Préparation non optimisée des précurseurs de 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines	38
Schéma 38 : Arylation directe des imidazo[1,5-a]pyridines de Murai	49
Schéma 39 : Arylations multiples d'une imidazo[1,5-a]pyridine par catalyse au ruthénium et au palladium.....	50
Schéma 40 : Mécanisme possible pour la réaction de C-H arylation directe catalysée par le ruthénium	51
Schéma 41 : Réaction d'arylation directe de Murai sur une imidazo[1,2-a]pyridine.....	52
Schéma 42 : Arylation directe catalysée par le ruthénium.....	53

Liste des figures

Figure 1: Structure de l'anhydride trifluorométhanesulfonique	4
Figure 2: Tautomères indazoles	9
Figure 3: Structures bioactives portant le motif 3-aminoindazole	10
Figure 4: Structure du motif imidazo[1,2-a]pyridine et 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine.....	31
Figure 5 : Exemples de composés commerciaux contenant le motif imidazo[1,2-a]pyridine.	31
Figure 6 : Exemples de composés commerciaux contenant le motif 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine	34
Figure 7 : Spectre ^1H RMN du mélange réactionnel pour l'entrée 4 du tableau V (A) comparé avec le spectre ^1H RMN du produit final (B) et celui du produit de départ (C).....	40
Figure 8 : Intermédiaire possible pour la réaction d'arylation directe catalysée au ruthénium	52

Liste des abréviations

°C :	degré Celsius
¹³ C NMR :	résonance magnétique nucléaire du carbone 13
¹ H NMR :	résonance magnétique nucléaire du proton
Ac :	acétyle
anh :	anhydre
aq :	aqueux
BINAP :	(±)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Boc :	tert-butoxycarbone
dba :	dibenzylidèneacétone
DCE :	1,2-dichloroéthane
DHP :	3,4-dihydropyrane
DMA :	N,N-Diméthylacétamide
DMAP :	N,N-diméthyl-4-aminopyridine
DMEDA :	N,N-diméthyléthylènediamine
DMF :	N,N-Diméthylformamide
equiv :	équivalent
Et :	éthyle
FTIR :	spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier
GD :	groupement directeur
GP :	groupe protecteur
HMDS :	bis(triméthylsilyl)amidure
HRMS :	spectrométrie de masse à haute résolution
<i>i</i> -Pr :	isopropyle
LG :	groupe partant
Me :	méthyle
Mes :	1,3,5-triméthylbenzène
min :	minute
mp :	point de fusion

MT :	métal de transition
NBS :	N-bromosuccinimide
o-tolyl :	2-méthylphényle
Ph :	phenyle
Piv :	pivaloyle
p-Ts :	<i>para</i> -toluènesulfonyle
Py :	pyridine
S _N 2 :	substitution nucléophile bimoléculaire
t-Bu :	tert-butyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA :	acide trifluoroacétique
THF :	tétrahydrofurane
THP :	tétrahydropyran-2-yle
tp :	température pièce
Ts :	<i>para</i> -toluènesulfonyle
Δ :	reflux
μW :	micro-ondes

Remerciements

Par souci d'humilité, j'aimerais présenter mes remerciements aux personnes sans l'aide desquelles les travaux décrits dans ce mémoire n'auraient pas pu voir le jour. D'abord, j'aimerais de toute évidence remercier le professeur André Charette de m'avoir accepté dans son groupe et ce, seulement quelques heures après que j'en aie fait la requête. Merci d'avoir vu en moi une potentielle chimiste de qualité et de m'avoir guidée dans mes différents projets lorsque j'avais des interrogations.

Sur une même note, je tiens à remercier Barbara Bessis. Il est impossible d'énumérer ici toutes les façons par lesquelles Barbara m'a aidée dans mon cheminement, autant d'un point de vue administratif que personnel, mais je tiens également à souligner à quel point la cohésion générale du groupe dépend beaucoup de son travail exemplaire et de son dévouement envers les différentes tâches qu'elle assume.

J'aimerais également remercier tous les membres du groupe qui ont été une présence précieuse autant d'un point de vue scientifique que social. Plus particulièrement j'aimerais remercier Patrick Cyr de m'avoir accueillie et impliquée dans son projet lors de mon arrivée dans le groupe. Pour les mêmes raisons, je tiens à remercier William pour qui j'ai volontiers sacrifié mon 31 décembre puisque j'y ai gagné un mentor appréciable ainsi qu'un ami.

Les autres membres du groupe méritent également une mention pour leur esprit critique et leur disponibilité lors des discussions que nous avons pu avoir sur les différents projets du groupe, mais surtout pour la dynamique sociale qu'ils ont amenée durant ces deux dernières années : Nico pour ton adorable exubérance, Pauline pour ton aspiration inspirante à la réussite, Guillaume pour ta cuisine et ton rire prenant, Éric pour ta curiosité inépuisable et ton humour douteux, Emmanuelle pour ton amour de Céline Dion, Sylvain pour ton support, Maxime pour ton humour pinçant et ton aptitude à la discussion, Carolyn pour avoir rendu les déjeuners continentaux une expérience mémorable, Saher pour ton support lors des interminables demandes de bourses, Morgane pour ton beau sourire et ton attitude positive lors des mauvais jours dans le lab A et J-B pour m'avoir initiée à Johnny Hallyday.

Puis, une mention spéciale à Mylène mérite d'être énoncée. Merci d'être ma personne et de m'aimer inconditionnellement malgré mes multiples erreurs de jugement. Depuis que nous sommes amies, j'ai toujours senti que tu étais là pour moi et que j'avais quelqu'un pour se préoccuper de mon bien-être et ce genre de sentiment est inestimable. J'espère que tu ne seras pas trop brutale en corrigeant mon mémoire mais même si c'est le cas, je sais que tu ne veux que mon bien et t'en remercie encore.

Enfin, j'aimerais remercier Minh sans qui je n'aurais jamais réalisé qu'il existait un gabarit pour la rédaction des mémoires et grâce à qui je ne suis pas encore en train d'essayer de démystifier les multiples fonctions de formatage de Microsoft Word.

Chapitre 1 : Activation électrophile d'amides

1.1 Introduction

La fonction amide est reconnue comme étant très stable chimiquement. En effet, la délocalisation des électrons de l'azote vers l'orbitale π anti-liante du carbonyle permet d'enrichir électroniquement le carbone de ce dernier (Schéma 1).¹ Cette délocalisation par résonance du lien amide en fait une espèce moins susceptible aux attaques nucléophiles que d'autres composés carbonylés comme les cétones ou les aldéhydes.

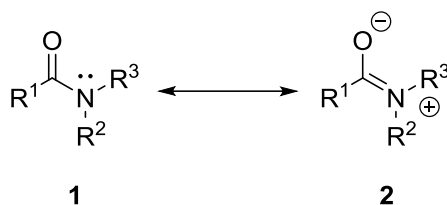


Schéma 1: Délocalisation électronique d'un lien amide

Cette stabilité fait donc des amides un choix peu intuitif comme levier synthétique, puisque des conditions rigoureuses devraient être nécessaires pour faire réagir une fonction aussi stable. En effet, le lien amide a été souvent utilisé comme groupement protecteur pour les fonctions acides carboxyliques puisqu'il est plus stable et plus facile à purifier.² Malheureusement, l'hydrolyse d'une telle fonction requiert des conditions très basiques³ ou des oxydants forts.² De nombreuses méthodes d'addition de réactifs organométalliques sur les amides ont aussi été développées pour obtenir l'aldéhyde, la cétone ou l'amine correspondant.⁴ Plus récemment, le groupe du professeur Garg a développé une méthode de clivage des amides catalysée par le nickel.⁵ Cependant, bien que cette méthode présente une première en termes de clivage catalytique d'un lien amide, elle ne peut être appliquée qu'à un nombre limité d'amides, soit des amides aromatiques portant des groupements électro attracteurs sur l'azote.

Depuis les 140 dernières années, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à l'activation chimiosélective des amides.⁶ L'intérêt de pouvoir activer les amides de façon

chimiosélective réside dans le fait que, si une telle transformation peut être effectuée, alors la fonction amide pourrait en effet être utilisée comme levier synthétique et installée tôt sur la molécule sans crainte de dégradation lors des autres étapes de la synthèse.

1.2 Méthodes d'activation électrophile des amides

Plusieurs méthodes d'activation électrophile des amides ont été développées au cours des années. Les amides primaires (non substitués) sont généralement plus réactifs et peuvent réagir, par exemple, avec des composés de brome électrophiles pour être convertis à l'amine correspondante par un réarrangement de Hofmann.⁷ L'absence de substituants sur l'azote des amides primaires permet également la formation d'une énamine avec les aldéhydes. Il est donc possible d'activer de tels substrats par des réactifs organiques tels que le *N,N*-diméthylformamide (DMF) ou le *N,N*-diméthylacétamide (DMA).⁸

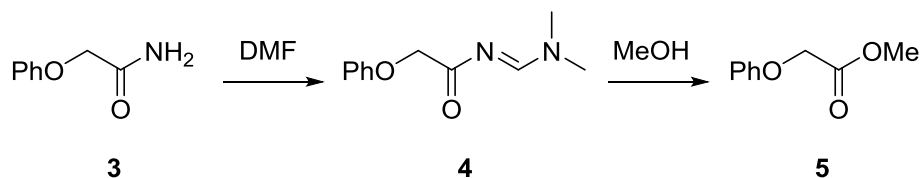


Schéma 2: Activation d'un amide primaire par le DMF

Les amides secondaires et tertiaires, quant à eux, sont moins réactifs au niveau de l'azote, mais possèdent néanmoins un oxygène dont la basicité de Lewis est accrue.¹ C'est cette basicité qui est exploitée lors du design des différents agents activateurs. Un réactif classique d'activation d'amides est le trichlorure de phosphoryle (POCl_3). La présence de plusieurs atomes électro-négatifs autour du phosphore central en fait un site électrophile adéquat pour l'activation d'amides (Schéma 3). Le POCl_3 est donc un réactif de choix pour activer les amides en vue de procéder à des réactions d'addition nucléophile sur l'iminium **8** formé, comme c'est le cas dans la réaction de Vilsmeier-Haak.⁹

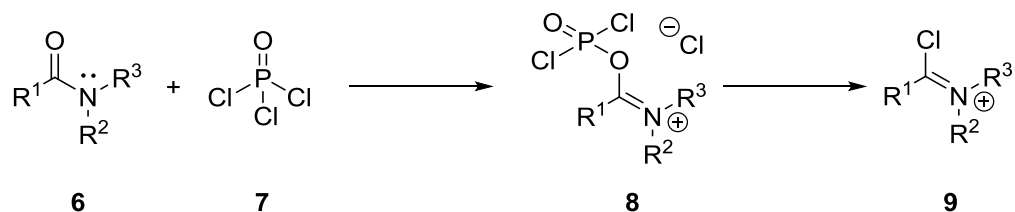


Schéma 3: Effet du trichlorure de phosphore sur un amide tertiaire

En présence d'amides secondaires, il est également possible d'observer la formation d'un ion nitrilium (Schéma 4, **12**). Cet intermédiaire peut également être exploité dans des réactions d'addition nucléophile par des cycles aromatiques riches tel qu'observé dans les réactions de Bischler-Napieralski¹⁰ ou de Morgan-Walls¹¹ ou encore dans des réarrangements de type rétro-Ritter.¹²

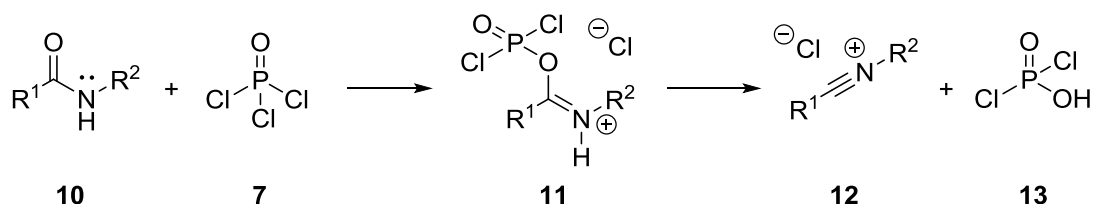


Schéma 4: Effet du trichlorure de phosphore sur un amide secondaire

Une autre variante de la réaction de Bischler-Napieralski, appelée réaction de Pictet-Hubert (Schéma 5), utilise le chlorure de zinc(II) comme acide de Lewis pour activer l'amide avant l'attaque nucléophile. Cette réaction nécessite cependant des conditions assez violentes et est peu applicable à des substrats sensibles en synthèse totale.¹³

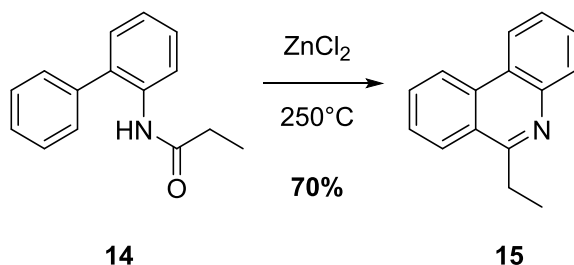


Schéma 5: Réaction de Pictet-Hubert

Le tétrafluoroborate de triéthylxonium, aussi appelé le réactif de Meerwein, a également été utilisé avec succès par le groupe du professeur Hanessian pour la déprotection sélective d'un acétamide en présence d'esters (Schéma 6).¹⁴

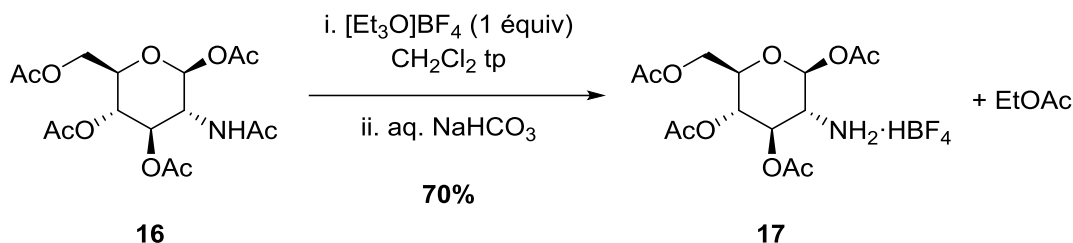
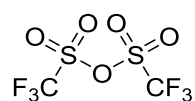


Schéma 6: Clivage sélectif d'un lien amide par le réactif de Meerwein

1.3 Activation électrophile des amides par l'anhydride trifluorométhanesulfonique

Depuis les 25 dernières années, l'anhydride trifluorométhanesulfonique, ou anhydride triflique, a attiré beaucoup d'attention comme agent activant pour les amides.¹⁵ En effet, on voit par sa structure (Figure 1) que l'anhydride triflique est un électrophile puissant au niveau des atomes de soufre. En présence d'un nucléophile même modeste, on observera une hydrolyse de l'anhydride, avec génération d'un ion triflate stable.



18

Figure 1: Structure de l'anhydride trifluorométhanesulfonique

Dans le cas des amides, puisqu'on observe une basicité de Lewis accrue au niveau de l'oxygène, le traitement d'un amide avec l'anhydride triflique résultera en la formation d'un triflate d'iminium (schéma 7, **20**). L'ajout d'un nucléophile permet ensuite d'obtenir l'imidate correspondant, qui peut ensuite être hydrolysé ou neutralisé dans différentes conditions dépendamment du produit désiré.

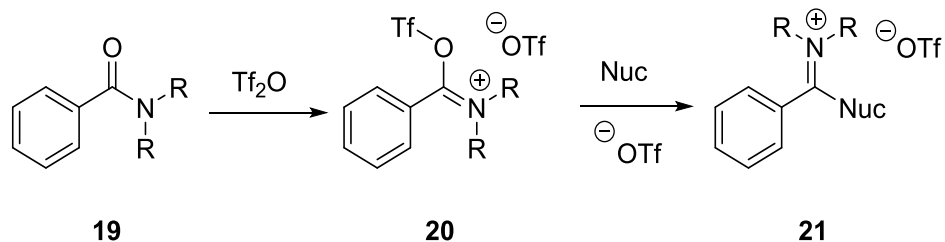


Schéma 7: Réaction générale d'un amide en présence d'anhydride triflique

Après s'être rendu compte de l'utilité synthétique de ce réactif pour l'activation d'amides, plusieurs groupes de recherche se sont penchés sur les mécanismes qui régissent ces transformations. À titre d'exemple, des travaux ont déjà été réalisés au sein de notre groupe pour effectuer la synthèse de triazoles trisubstitués à partir d'amides secondaires et d'hydrazines protégées. La méthode implique deux activations séquentielles suivies d'attaques nucléophiles pour former le produit cyclisé **24** dans d'excellents rendements.¹⁶

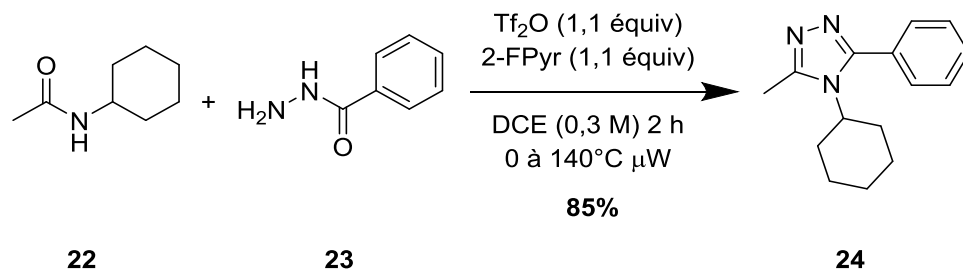


Schéma 8 : Synthèse de triazoles substitués par activation d'amides engendrée par l'anhydride triflique

1.4 Études mécanistiques

Comme mentionné plus haut, notre groupe de recherche s'est intéressé très tôt aux mécanismes qui régissent le comportement des amides en présence d'anhydride triflique. Dans une étude spectroscopique menée en 2001, Michel Grenon et le Pr. André Charette ont démontré la présence de différents intermédiaires générés lors de la réaction de l'anhydride triflique avec un amide secondaire ou tertiaire en présence de pyridine.¹⁷ La présence d'une base est généralement essentielle dans ce genre de système puisqu'une certaine quantité d'acide triflique est générée lors de l'hydrolyse de l'anhydride. Plusieurs fonctions chimiques

étant sensibles à un acide aussi fort, il est préférable d'assurer la capture du proton généré lors de la dissociation par une base. La base en question doit être de nature organique afin d'assurer sa solubilité dans le milieu réactionnel et autant que possible être un mauvais nucléophile, pour éviter des réactions parasites. Par exemple : les pyridines, la triéthylamine ou la *N,N*-diisopropyléthylamine sont des bases de prédilection lorsqu'on travaille dans ce genre de système.¹⁸ Les études mécanistiques de Michel Grenon ont montré que, lorsqu'on emploie la pyridine comme base, cette dernière réagit rapidement avec l'anhydride triflique pour former un *N*-(trifluorométhylsulfonyl)pyridinium (Schéma 9, **26**). La formation de cette espèce n'inhibe cependant pas l'activation de l'amide car elle peut également agir comme agent triflant, à condition que l'amide ne soit pas trop encombré.¹⁹

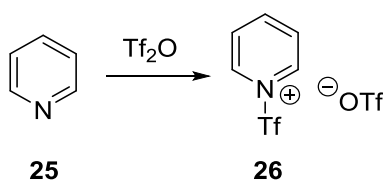


Schéma 9: Réaction de la pyridine avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique

Une façon d'éviter la formation de l'espèce **26** est d'utiliser des pyridines peu nucléophiles; c'est-à-dire des pyridines qui sont soit trop encombrées stériquement comme la 2,4,6-colidine ou la 2,6-di-*tert*-butylpyridine,⁶ ou encore des pyridines désactivées électroniquement comme les 2-halopyridines.^{19-20, 21}

1.4.1 Amides secondaires

La réaction d'un amide secondaire avec l'anhydride triflique (ou l'agent triflant en présence) mènera à la formation d'un triflate d'iminium qui peut réagir rapidement avec la pyridine pour former l'espèce **30** (Schéma 10) soit par un processus d'addition-élimination sur le triflate d'iminium, soit par attaque nucléophile de la pyridine sur le nitrilium **29**. Dans tous les cas, l'espèce obtenue sera l'intermédiaire **30**.¹⁷

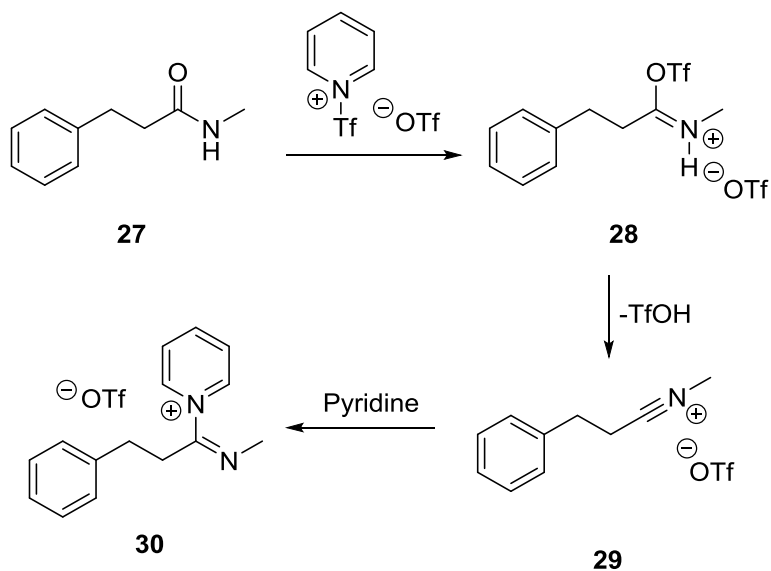


Schéma 10: Réaction des amides secondaires avec l'anhydride triflique en présence de pyridine

1.4.2 Amides tertiaires

Les amides tertiaires, quant à eux, réagissent d'une façon similaire à l'action de l'anhydride triflique. Deux cas peuvent être imaginés : un amide tertiaire dépourvu de proton α énoisable (schéma 11) réagira avec l'anhydride triflique pour former le triflate d'iminium **32** qui sera rapidement converti en l'espèce **33** en présence de pyridine, comme c'est le cas avec les amides secondaires. Cependant, il est ici impossible de former l'espèce nitrilium **29** comme on peut observer avec les amides secondaires.

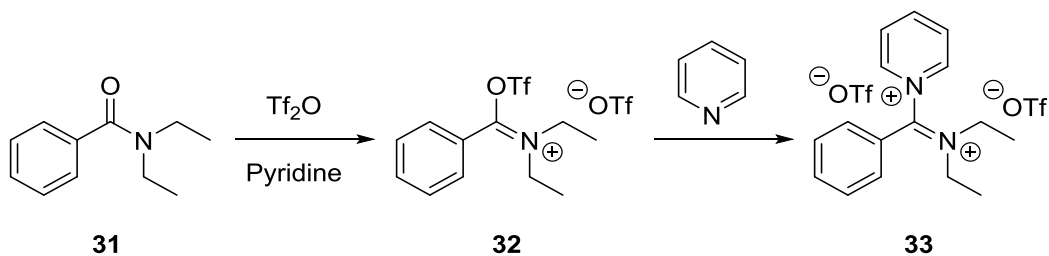


Schéma 11: Réaction des amides tertiaires avec l'anhydride triflique en présence de pyridine

L'autre cas concerne les amides tertiaires portant des protons α énoles et qui sont donc susceptibles de former des espèces de type kéténiminium **37** (schéma 12). Ces intermédiaires peuvent être piégés par des alcènes dans des réactions de cycloaddition [2+2], ce qui en fait des intermédiaires précieux et permet en même temps de confirmer leur présence dans le mécanisme d'activation des amides.²²

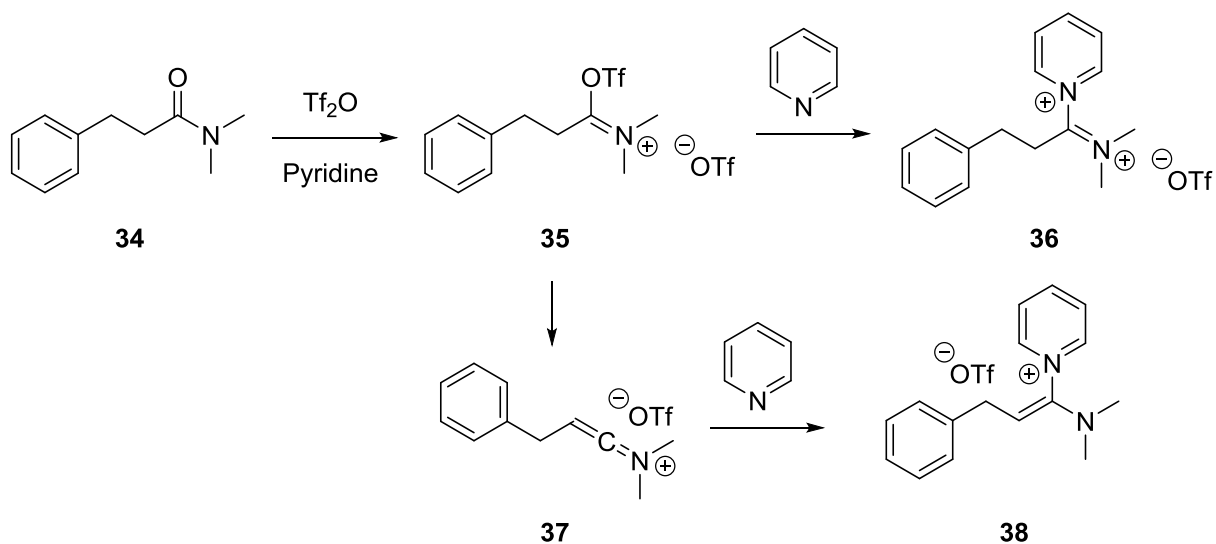


Schéma 12: Réaction des amides tertiaires portant des protons α énoles avec l'anhydride triflique en présence de pyridine

Chapitre 2 : Les 3-aminoindazoles : Utilité et stratégies de synthèse

2.1 Les 3-aminoindazoles comme composés bioactifs

Les indazoles sont une classe d'hétérocycles aromatiques constitués d'une unité benzène et d'une unité pyrazole. Ils sont présents sous la forme de différents tautomères, à savoir le 1*H*-indazole (figure 2, **39**), le 2*H*-indazole (figure 2, **40**) et le 3*H*-indazole (figure 2, **41**).²³

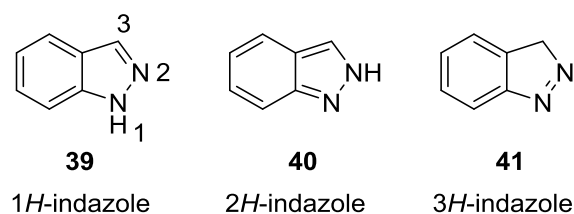


Figure 2: Tautomères indazoles

Les 1*H*-indazoles sont des structures intéressantes non seulement en chimie médicinale pour leur potentiel de liaison avec certains récepteurs enzymatiques clés comme les kinases,²⁴ mais présentent également des propriétés de complexation des métaux intéressantes;²⁵ ce qui en fait également de bons ligands pour des fins de catalyse.²⁶ Le présent mémoire s'intéresse aux stratégies de synthèse des 1*H*-indazoles et, plus particulièrement, les 1*H*-indazoles portant un substituant de type amino en position 3.

Comme leurs analogues non-substitués, les 3-aminoindazoles présentent des propriétés biologiques intéressantes. En effet, on retrouve ce motif dans plusieurs structures brevetées dans les dernières années. La présence du motif 3-aminoindazole s'est avéré être une propriété structurelle avantageuse dans ces dites structures qui possèdent entre autres une activité anti-psoriasique (Figure 3, **42**),²⁷ anti-cancer (Figure 3, **43**)²⁸ et anti-inflammatoire (Figure 3, **44**).²⁹

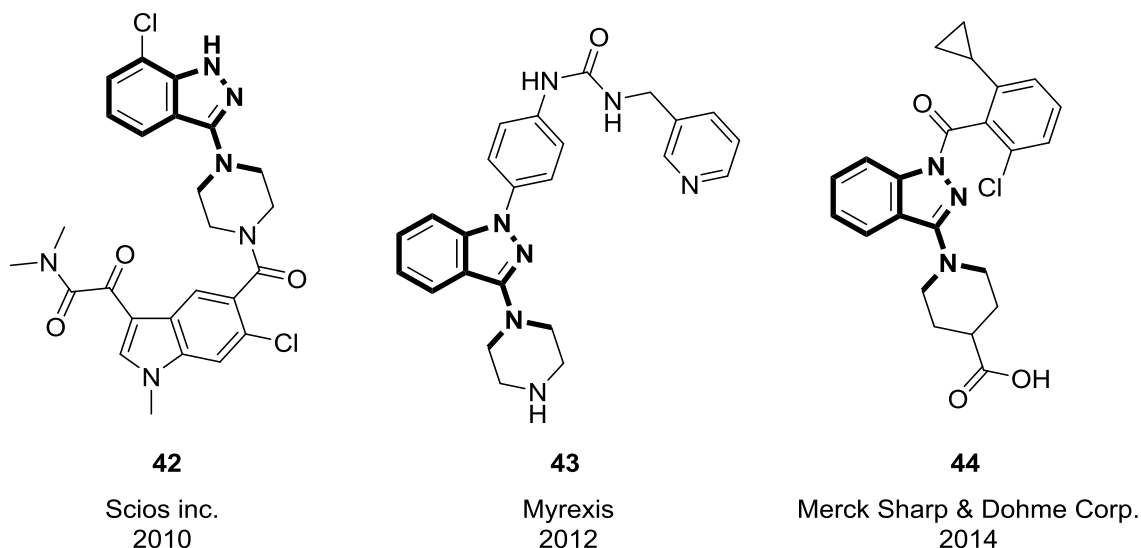


Figure 3: Structures bioactives portant le motif 3-aminoindazole

2.2 Stratégies de synthèse

Le motif 3-aminoindazole présente un défi synthétique de taille. En effet, la présence de trois atomes d'azote quasi-adjacents fait entrevoir une synthèse peu triviale et possiblement multi étapes. Plusieurs stratégies ont déjà été développées pour accéder à ce type de motif. Nous ferons dans les prochaines sections une revue sommaire de ces stratégies.

2.2.1 Synthèse des 3-aminoindazoles non substitués

Une façon classique de synthétiser les 3-aminoindazoles est de commencer avec le 2-bromobenzonitrile (schéma 12, **45**), ou un autre dérivé halogéné, et d'y coupler une hydrazine protégée par une amination de type Buchwald-Hartwig,³⁰ ou encore par une substitution nucléophile aromatique.^{31, 32} L'intermédiaire **47** ainsi obtenu peut ensuite être déprotégé au niveau de l'hydrazine et, en chauffant, on peut obtenir le 3-aminoindazole par condensation intramoléculaire avec le groupement nitrile. Cette même réaction a également été développée en version « one-pot » avec un catalyseur de cuivre, ce qui rend la synthèse un peu plus verte et plus rapide.³³

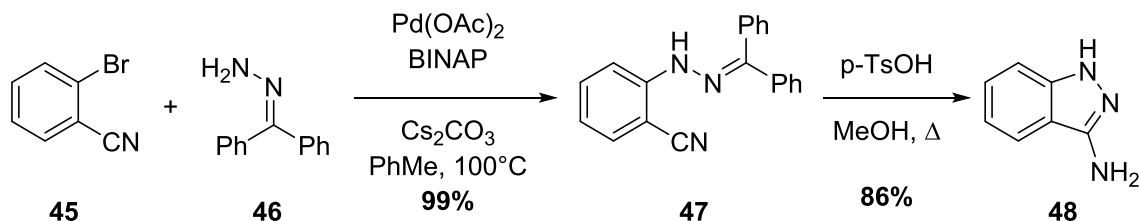


Schéma 12: Synthèse d'un 3-aminoindazole à partir du 2-bromobenzonitrile

Une particularité remarquable de cette méthode est les rendements élevés pour chaque étape. Malheureusement, cette méthode nécessite des produits de départ assez fonctionnalisés qui peuvent être onéreux, en plus de ne donner accès qu'au produit non-substitué.

2.2.2 Synthèse des 3-aminoindazoles substitués

Comme mentionné plus haut, l'accès aux 3-aminoindazoles non-substitués est possible par différentes voies de synthèse. Cependant, si on désire obtenir le produit substitué, une stratégie différente ou encore d'autres étapes synthétiques subséquentes seront nécessaires. À titre d'exemple, le schéma 13 montre la réaction d'un chlorure d'acyle avec un 3-aminoindazole non-substitué pour donner le produit substitué **51**.³⁴ Bien entendu, si on considère que les réactifs utilisés pour l'exemple du schéma 12 sont trop fonctionnalisés et dispendieux, il va de soi que la stratégie présentée ci-après souffre des mêmes tares. En effet, le 3-aminoindazole **49** est déjà un intermédiaire synthétique avancé et le but du présent chapitre est justement de décrire des nouvelles méthodes pour accéder à ces intermédiaires.

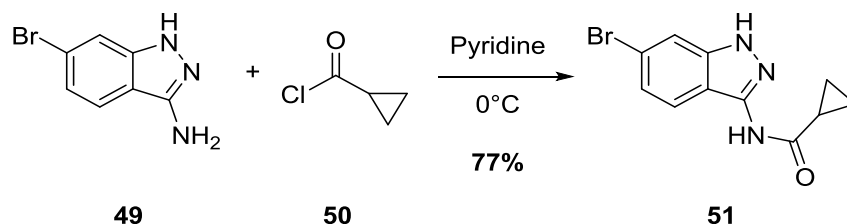


Schéma 13: Synthèse d'un 3-aminoindazole substitué à partir du dérivé non substitué

Il est également possible de repenser la synthèse au complet de façon à obtenir directement la substitution voulue sur le produit final. Un moyen trivial pour arriver à cette fin est de commencer la synthèse avec l'indazole non substitué en position 3 (schéma 14, **39**) et de le fonctionnaliser directement dans une réaction de bromination (Schéma 14).³⁵ En effet, il

s'avère que la position 3 de ce type d'hétérocycle est la plus nucléophile. Une simple réaction avec le brome permettra donc de fonctionnaliser sélectivement cette position. L'intermédiaire **52** peut ensuite être couplé avec l'amine désirée pour obtenir le 3-aminoindazole **53** par un couplage croisé, après avoir protégé l'azote en position 1 pour éviter des réactions parasites de dimérisation. Évidemment, bien que cette méthode soit directe et assez générale, il est nécessaire de commencer la synthèse avec l'indazole déjà assemblé; ce qui peut se révéler un problème si on cherche à produire des analogues substitués à différentes positions. De plus, l'utilisation du brome moléculaire est généralement peu pratique puisque c'est un réactif très toxique et que ce type de réactions sont souvent incomplètes et difficiles à purifier.³⁶ La méthodologie présentée au schéma 14 a donc peu de chances de trouver une application industrielle.

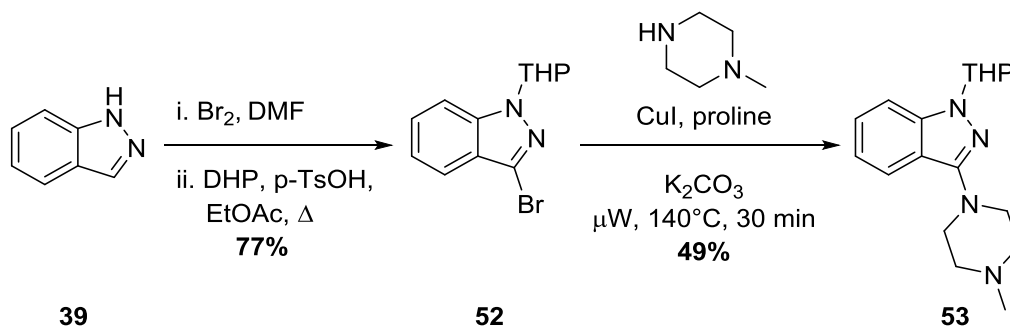


Schéma 14 : Fonctionnalisation d'un indazole non-substitué

Une méthode un peu plus extravagante d'obtenir le 3-aminoindazole substitué est de condenser le thioamide ortho fluoré correspondant avec l'hydrazine anhydre (Schéma 15).³⁷ Ici, l'hydrazine va d'abord condenser sur le thioamide pour former l'intermédiaire de type « hydrazonamide » et c'est cet intermédiaire qui ira cycliser en attaquant à la position du fluor par une réaction de substitution nucléophile aromatique. C'est d'ailleurs pourquoi la réaction nécessite un chauffage à 80°C . Le thioamide peut être obtenu à partir de l'amide correspondant en utilisant le réactif de Lawesson.

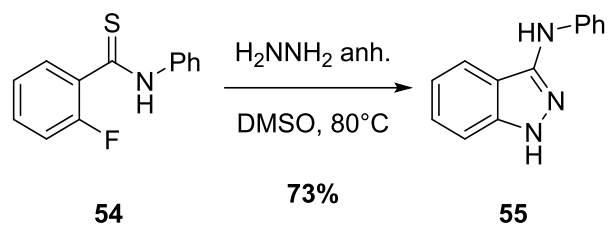


Schéma 15 : Synthèse d'un 3-aminoindazole à partir du thioamide correspondant

Une autre stratégie élégante a été développée par le groupe du professeur Jinho Lee et consiste en l'addition de l'hydroxylamine sur un 2-aminobenzonitrile afin de former le benzimidamide **57**. Cet intermédiaire peut ensuite être déprotoné par l'action de l'hydrure de sodium et réagir avec le phénylacétate d'éthyle pour former le 3-aminoindazole mono substitué **58** dans une réaction de cyclo-déshydratation.³⁸

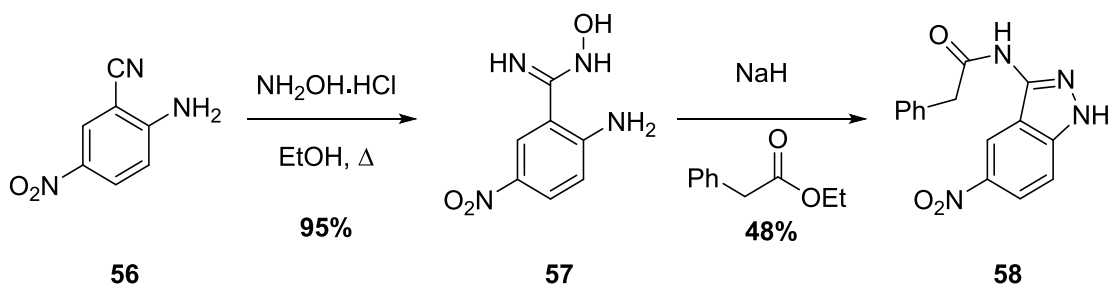


Schéma 16 : Synthèse d'un 3-aminoindazole à partir du 2-aminobenzonitrile correspondant

Enfin, une dernière tactique pour l'obtention des 3-aminoindazoles substitués est de passer par l'intermédiaire **59** de type « hydrazonamide », mentionné plus haut. Comme montré sur le schéma 17, le groupe du professeur Venkateswarlu utilise ces composés ortho halogénés comme produits de départ dans une réaction de couplage croisé intramoléculaire.³⁹

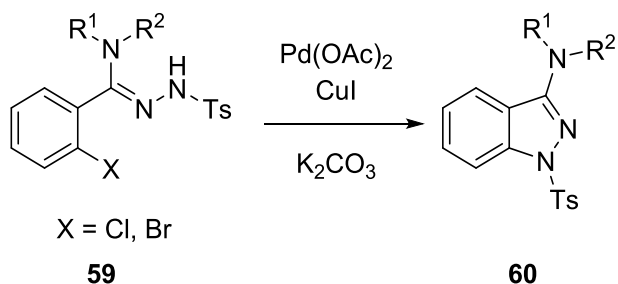


Schéma 17 : Synthèse d'un 3-aminoindazole à partir de l'hydrazonamide correspondant

Toutes les méthodes citées précédemment, bien qu'elles témoignent d'un savoir-faire et d'une originalité notables, souffrent de deux tares majeures : la nécessité d'utiliser des réactifs de départ très fonctionnalisés et de passer par de multiples étapes synthétiques. À titre d'exemple, la synthèse à grosse échelle développée pour le composé **63** (schéma 18) exige six étapes différentes et ce, à partir de l'acide benzoïque **61** qui est déjà très fonctionnalisé.⁴⁰

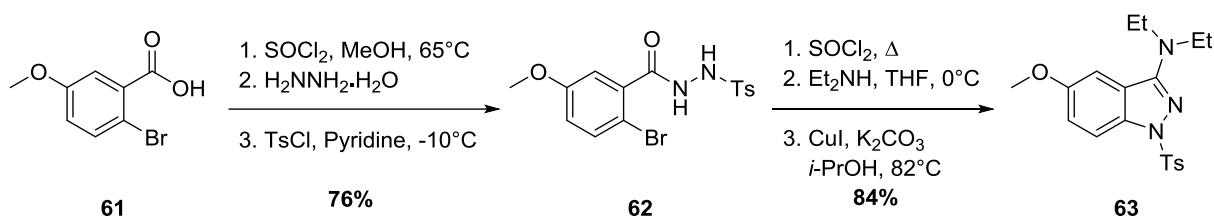


Schéma 18 : Synthèse du 3-aminoindazole **63** à partir de l'acide benzoïque correspondant

2.3 Synthèse des 3-aminoindazoles à partir des amides aromatiques correspondants

À la lumière de ses recherches sur la préparation des 3-aminoindazoles, Patrick Cyr, un ancien étudiant à la maîtrise dans le groupe du Pr. Charette, a imaginé une méthode qui permettrait d'obtenir le 3-aminoindazole à partir de l'amide aromatique correspondant en seulement 2 étapes. L'idée est d'exploiter la réactivité particulière des amides vis-à-vis l'anhydride triflique pour additionner une hydrazine protégée sur l'amide aromatique afin d'obtenir l'intermédiaire de type « hydrazonamide » **65** (schéma 19), comme celui utilisé par le groupe du Pr. Venkateswarlu mentionné précédemment. Cependant, à la différence de la méthode du Pr. Venkateswarlu, on pensait pouvoir tirer parti des méthodes d'activation C-H développées dans les dernières années afin de cycliser directement l'intermédiaire **65** en 3-aminoindazole, sans devoir utiliser un dérivé halogéné (schéma 19).⁴¹ Une telle méthode permettrait donc d'accéder aux 3-aminoindazoles à partir des amides correspondants, ce qui est très attirant du point de vue synthétique considérant la grande stabilité du groupement amide décrite plus haut. Il serait donc possible de planifier la formation du motif 3-aminoindazole en fin de synthèse lors de l'analyse rétrosynthétique d'une molécule complexe portant ce motif.

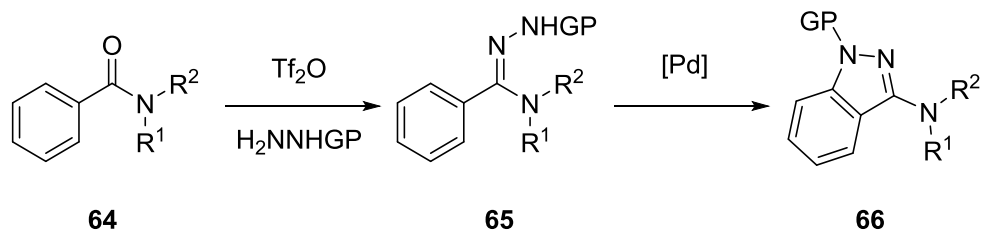


Schéma 19 : Synthèse possible d'un 3-aminoindazole à partir de l'amide aromatique correspondant

Avant d'entrer plus en détail dans les conditions nécessaires pour cette transformation, nous ferons un bref aperçu des méthodes existantes pour l'amination directe de liens C-H hybridés sp^2 .

2.3.1 Amination directe de liens C-H

La formation de liens C-N est un sujet chaud en synthèse organique depuis plusieurs années. Des travaux pionniers dans ce domaine ont été effectués par Ullmann au début du siècle dernier, qui a développé les premières conditions réactionnelles pour la *N*-arylation en présence d'un catalyseur de cuivre. Malheureusement, cette réaction nécessite des conditions assez violentes et l'étendue réactionnelle est limitée.⁴² Plus tard, ce sont les professeurs Stephen Buchwald et John Hartwig qui ont rapporté, presque simultanément, la formation de liens C-N en couplant un haloaryle avec un aminostannane généré *in situ*.⁴³ Cette nouvelle méthode de couplage, bien que très supérieure aux travaux initiaux d'Ullmann, nécessite cependant la manipulation d'organostannanes, ce qui est peu désirable. La méthode a été grandement améliorée depuis, et la formation du lien C-N peut maintenant être faite avec l'amine libre en présence d'un catalyseur de palladium (0).⁴⁴ Le couplage de Buchwald-Hartwig, bien qu'il représente une avancée spectaculaire au niveau de la formation de liens C-N, souffre quand même de plusieurs limitations. D'abord, on observera nécessairement la formation stœchiométrique de sels halogénés. De plus, un des deux partenaires de couplage doit être pré-fonctionnalisé, ce qui peut rendre la synthèse longue et coûteuse. Enfin, le couplage doit être fait dans des conditions très basiques car l'amine doit à un certain point être déprotonnée. Or les amines ne sont pas typiquement des espèces acides. L'utilisation d'une

base forte comme le *tert*-butoxide de potassium est donc recommandée (schéma 20), ce qui peut être au détriment de plusieurs fonctions chimiques sensibles.

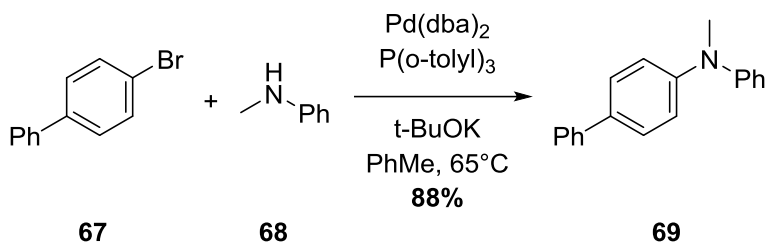


Schéma 20 : Couplage de type Buchwald-Hartwig en présence d'une amine libre

Pour esquiver les problèmes inhérents aux couplages de Buchwald-Hartwig, et plus particulièrement les problèmes de pré-fonctionnalisation des partenaires de couplage, les chimistes organiciens se sont tournés vers une stratégie d'amination directe de liens C-H. L'idée générale serait d'utiliser un métal du bloc d (schéma 21, « MT »), typiquement des composés dérivés du ruthénium,⁴⁵ du rhodium,⁴⁶ du palladium,⁴⁷ du cuivre⁴⁸ ou de l'iridium,⁴⁹ une amine et un cycle aromatique afin de les coupler ensemble, avec abstraction d'hydrogène.⁵⁰ Le schéma 21 montre la situation idéale dans laquelle le lien C-N serait formé simultanément avec perte d'hydrogène moléculaire. Cependant, il est plus plausible que la réalité se situe plutôt dans une abstraction séquentielle de chacun des hydrogènes par des espèces basiques en solution.

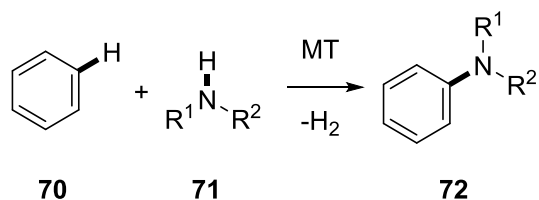


Schéma 21 : Stratégie pour l'amination directe de liens C-H

La réaction fictive présentée au schéma 21, bien qu'elle semble parfaite en termes d'efficacité et d'économie atomique, présente cependant plusieurs défis de taille pour réussir à l'exécuter avec succès. D'abord, il est évident qu'une telle réaction va souffrir de problèmes de régiosélectivité. En effet, si la pré-fonctionnalisation des partenaires de couplage est coûteuse et demande des étapes de synthèse supplémentaires, cette stratégie a pour avantage de contrôler efficacement la régiosélectivité du couplage. Si on effectue un couplage

directement sur le lien C-H non fonctionnalisé, alors il n'y a plus de biais sur la molécule pour diriger la réaction. Ensuite, l'abstraction des atomes d'hydrogène sur les deux substrats nécessitera des conditions oxydantes, ce qui peut être problématique pour certains groupes fonctionnels sensibles. Enfin, la fonction amine étant un bon nucléophile, si on utilise des catalyseurs à base de métaux électrophiles du bloc d, il y a possibilité de former des complexes non productifs avec l'amine et ainsi d'annihiler la réaction.⁵¹

2.3.2 Mécanisme général

Pour détourner le problème de régiosélectivité des réactions de C-H amination décrit plus haut, une stratégie largement utilisée est l'exploitation d'un groupement directeur (GD) pour rapprocher physiquement le catalyseur à l'endroit désiré sur la molécule. Les groupements directeurs sont généralement des groupements σ donneurs qui peuvent former des complexes avec le métal de transition présent de façon réversible. Le schéma 22 illustre le mécanisme général d'une réaction de C-H amination dont la régiosélectivité est gérée par un groupement directeur.⁵¹ Le catalyseur va d'abord se coordonner au groupe directeur, ce qui lui permettra d'être rapproché spatialement du site de réaction. Ensuite, la perte d'un hydrogène et l'insertion du catalyseur formera l'espèce **76** où l'amine pourra s'insérer pour former **78**. Enfin, une élimination réductrice permet de libérer le catalyseur tout en formant le produit d'amination **79** désiré.

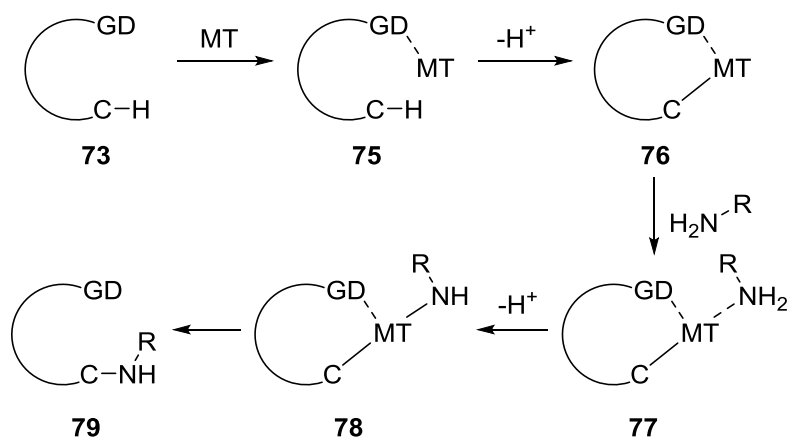


Schéma 22 : Mécanisme d'une réaction de C-H amination contrôlée par un groupement directeur

À titre d'exemple, le schéma 23 illustre bien l'utilisation de cette stratégie. Ici, le groupe du professeur Liu a exploité une cétone aromatique comme groupement directeur pour installer un sulfonamide sélectivement en position ortho, grâce à un catalyseur de palladium.⁵²

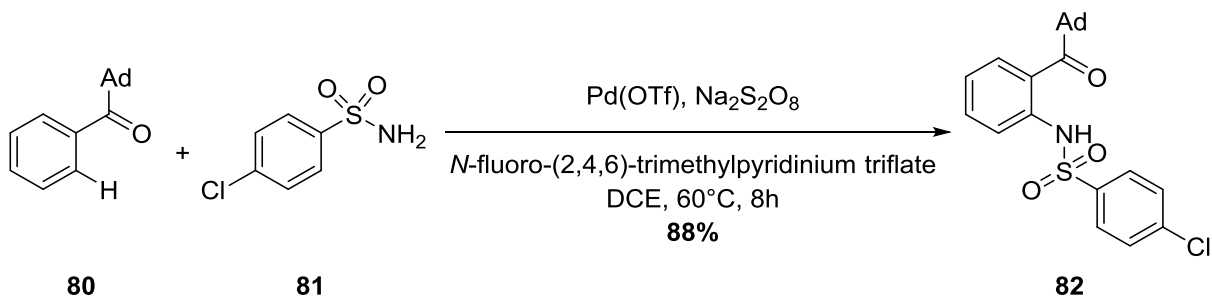


Schéma 23 : Ortho-amidation d'une cétone aromatique par le triflate de palladium (II)

Un autre exemple un peu plus pertinent en ce qui concerne ce mémoire est la formation de carbazoles par réaction d'amination C-H intramoléculaire de dérivés acétamidobiphényles, comme illustré au schéma 24. Ici, le groupe du professeur Buchwald utilise l'acétate de palladium (II) comme catalyseur et une combinaison d'acétate de cuivre (II) et d'oxygène moléculaire comme oxydants afin de régénérer le palladium (II) durant la réaction.⁴⁷

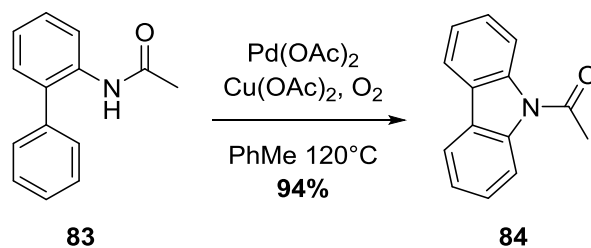


Schéma 24 : Formation de carbazoles par amination C-H de composés acétamidobiphényles

Enfin, en utilisant le même genre de système, le groupe du Professeur Inamoto a utilisé des tosylhydrazones dérivées de la benzophénone afin de former des 3-arylindazoles par amination C-H intramoléculaire (schéma 25).⁵³

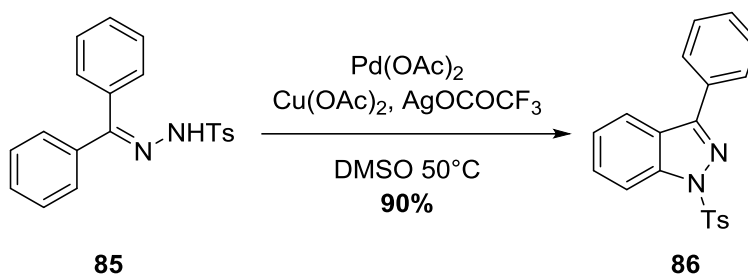


Schéma 25 : Formation de 3-arylindazoles par amination C-H de tosylhydrazones

Dans l'exemple décrit au schéma 25, la régiosélectivité de la réaction n'a pas d'impact sur le rendement puisque les deux groupements aromatiques sont identiques. Cependant, il est à noter que lorsque ces groupements diffèrent, on peut commencer à observer la formation de différents régioisomères dont la proportion n'est pas toujours évidente à prédire. Cette particularité démontre bien le problème de régiosélectivité inhérent aux réactions de C-H amination décrit précédemment.

2.3.3 Conditions réactionnelles et applications

Les conditions réactionnelles optimales pour l'obtention des 3-aminoindazoles à partir de l'amide aromatique correspondant ont été développées par Patrick Cyr et sont décrites en détail dans son mémoire. C'est pourquoi nous ne passerons pas ici en revue tous les détails de l'optimisation. Il s'est avéré que les meilleures conditions pour cette transformation sont celles présentées au schéma 26.⁴¹ L'amide est d'abord activé par l'action de l'anhydride triflique à 0°C pendant 10 minutes. Puis, on ajoute une hydrazine protégée par un groupement tosylé afin de former l'intermédiaire de type « aminohydrazone » **88**, après une attaque nucléophile sur le triflate d'iminium et élimination d'un ion triflate. L'intermédiaire **88** doit être isolé par chromatographie Flash avant de participer à la deuxième réaction de C-H amination. Cette dite seconde réaction nécessite un catalyseur de palladium (II), soit l'acétate de palladium (II), le pivalate de césium comme base et l'oxygène de l'air comme oxydant externe.

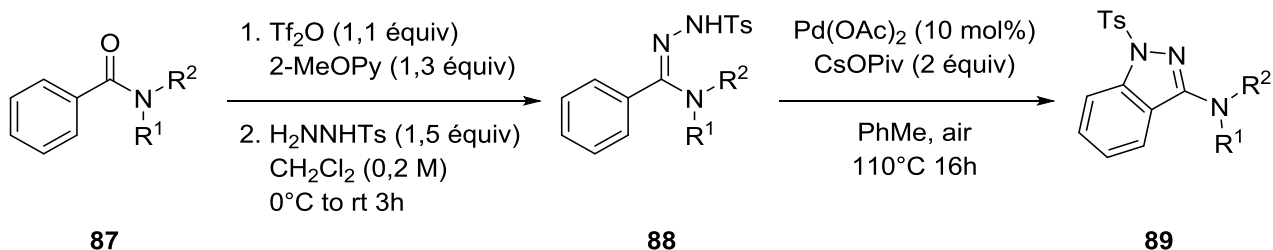


Schéma 26 : Synthèse de 3-aminoindazoles à partir de l'amide aromatique correspondant

La 2-méthoxypyridine a été déterminée comme base de choix pour la première étape. En effet, bien que les pyridines halogénées en position 2 soient généralement utilisées dans ce genre de système, on pense que la 2-méthoxypyridine serait désactivée par l'encombrement stérique du groupe méthoxy. Comme le montre le schéma 27, le groupement méthyle est plus probablement dans la conformation de droite, puisque cette dernière permet d'éviter une interaction pseudo 1,2-diaxiale avec l'hydrogène en position méta, en plus de permettre la minimisation des dipôles. Cette hypothèse est également confirmée par la valeur de son pKa par rapport à la pyridine (5.23 vs 3.06).⁵⁴

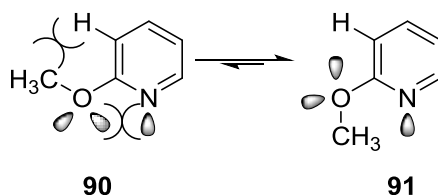


Schéma 27 : Conformations de la 2-méthoxypyridine

Ensuite, le dichlorométhane a été retenu comme solvant. Peu de solvants sont compatibles avec la chimie de l'anhydride triflique. En effet, même les solvants peu nucléophiles peuvent réagir et annihiler la réaction. C'est pourquoi les alcools, les carbonyles et même certains éthers ne sont pas compatibles avec ce genre de réaction. Le dichlorométhane représente un bon compromis entre l'inertie chimique vis-à-vis de l'anhydride triflique et une bonne capacité de solubilisation des molécules organiques. De plus, puisque la première étape ne nécessite pas de températures élevées, le fait d'utiliser un solvant volatil ne représente pas un problème appréciable.¹⁸

Enfin, le groupement tosylo a été retenu comme groupement protecteur principalement parce qu'il permettait de faciliter la deuxième réaction. Le schéma 28 montre un mécanisme possible pour cette transformation, en se basant sur des réactions similaires précédemment publiées.^{47, 53} L'espèce aminohydrazone **92** va d'abord interagir avec le palladium pour former le complexe **94**. Puis, aidé par un ligand acétate, le palladium sera inséré à la position acide la plus proche, soit celle en ortho sur le cycle aromatique, avec éjection d'acide acétique. Une autre déprotonation permet d'obtenir l'intermédiaire de type « métallacycle » **96** et enfin, une élimination réductrice permet de récupérer le produit désiré ainsi que le palladium (0) qui devra être oxydé en palladium (II) par l'oxygène. En considérant ce mécanisme, il est évident que le groupement protecteur sur l'hydrazine doit avoir un certain potentiel électroattracteur. Ainsi, cela facilite l'étape de déprotonation de l'amine pour accéder à l'intermédiaire **96**. Effectivement, les essais expérimentaux ont montré que lorsque le groupement protecteur de l'hydrazine est moins électroattracteur, par exemple avec un carbamate ou un mésyle, les rendements chutent rapidement.

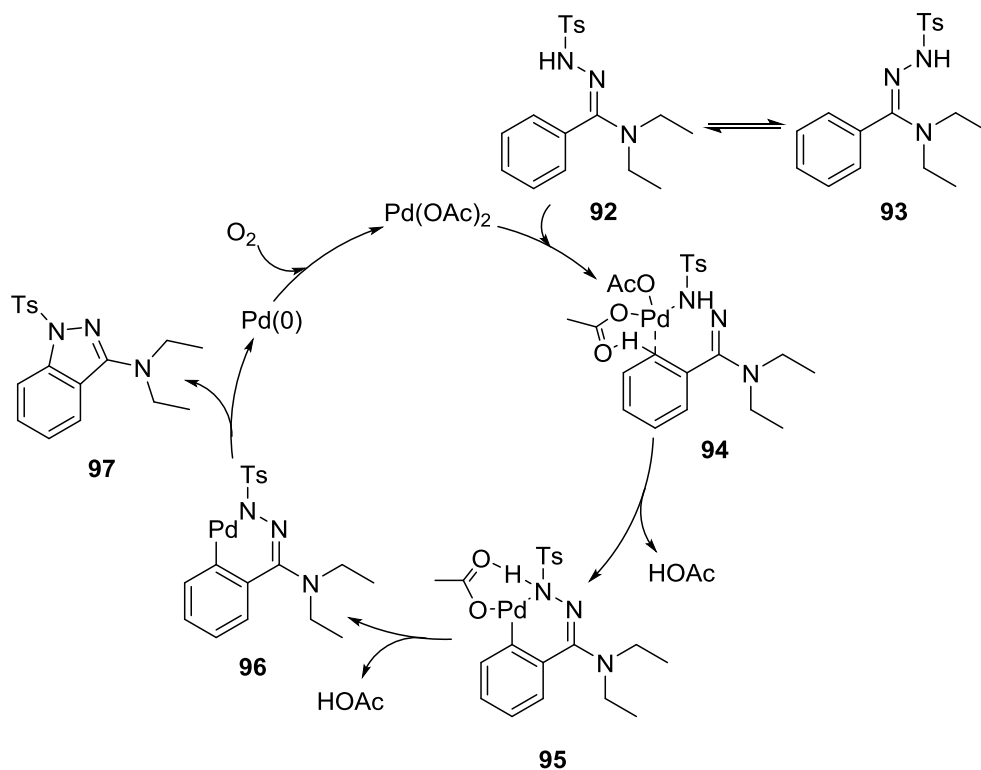
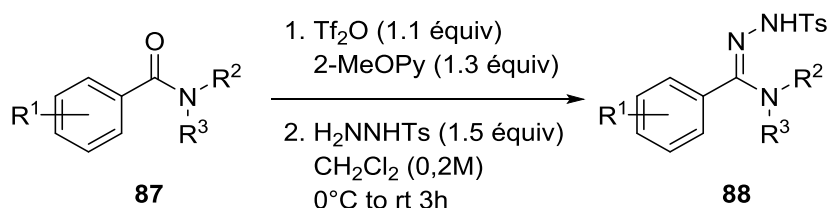


Schéma 28 : Mécanisme possible pour la réaction de C-H amination catalysée par le palladium

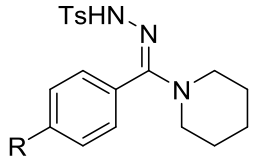
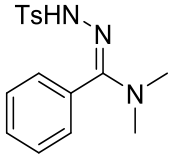
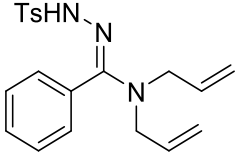
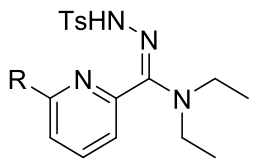
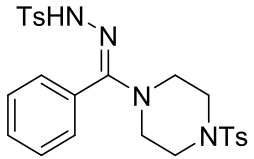
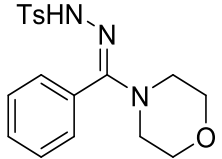
Une fois les conditions réactionnelles déterminées par Patrick Cyr, j'ai entrepris d'évaluer l'étendue de la méthode.^a Pour se faire, les conditions ont été testées sur divers amides qui se différencient au niveau de la substitution et de la densité électronique et dont les rendements sont rapportés au tableau I. Les produits rapportés au tableau I ont généralement bien toléré les conditions réactionnelles pour la première étape. Les amides portant des groupes fonctionnels un peu plus sensibles nous ont tout de même permis d'obtenir l'intermédiaire **88** dans des rendements raisonnables (entrées 6, 11, 12 et 19). Il s'est aussi avéré que cette réaction n'est pas tellement sensible aux effets électroniques. En effet, que l'amide porte un groupement électrodonneur (entrées 2, 7, 8, 19 et 20) ou un groupement électroattracteur (entrées 3, 4, 5, 10, 11 et 12), on voit que les rendements ne sont pas tellement affectés par les effets électroniques.

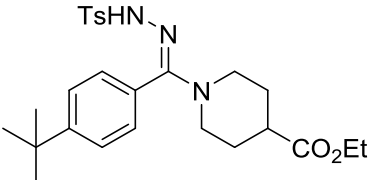
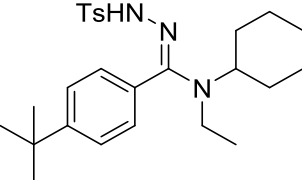
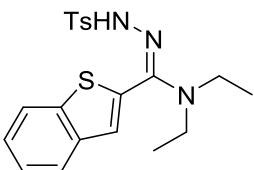
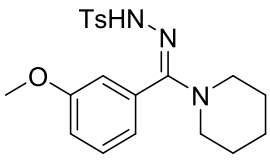
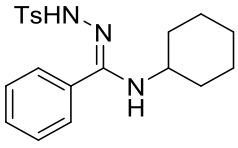
Tableau I: Étude de l'étendue réactionnelle pour l'activation de l'amide



Entrée	hydrazoneamide	R	Rendement (%)
1		H	90 (Patrick Cyr) ^a
2		Me	69
3		F	79
4	<p>98</p>	Cl	83
5		Br	82
6		CO ₂ Me	65
7		2-thiophenyl	67
8		OMe	74

^a À moins d'indication contraire, tous les résultats concernant l'étendue de la réaction pour le chapitre 2 ont été produits par Sophie Régner. Pour les résultats produits par d'autres personnes, le nom de l'auteur du résultat sera indiqué entre parenthèses.

9	 <p style="text-align: center;">99</p>	H	71
10		CF ₃	73
11		COMe	56 ^b
12		CN	78
13	 <p style="text-align: center;">100</p>	-	82
14	 <p style="text-align: center;">101</p>	-	83
15	 <p style="text-align: center;">102</p>	Cl	93
16		F	99
17	 <p style="text-align: center;">103</p>	-	68
18	 <p style="text-align: center;">104</p>	-	88

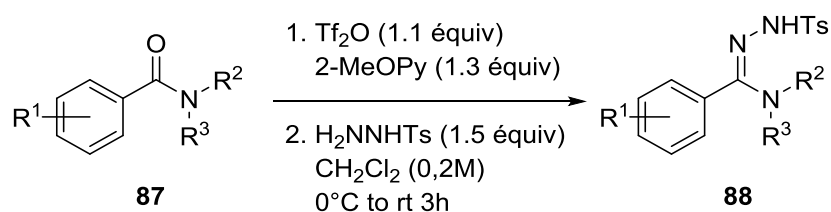
19	 105	-	76
20	 106	-	82
21	 107	-	86
22	 108		44 (Patrick Cyr)
23	 109		86

b 1.1 équivalent de tosylhydrazine a été utilisé

Si les effets électroniques ne représentent pas un problème pour cette réaction, il est rapidement devenu évident que les amides encombrés stériquement allaient présenter un défi de taille. En effet, le tableau II montre quelques exemples significatifs des limitations inhérentes à cette réaction lorsqu'elle est effectuée en présence d'amides encombrés. On peut voir que lorsque la partie aromatique porte un substituant en position ortho (entrées 2 et 3) ou pseudo-ortho (entrées 4 et 5), la réaction ne fonctionne pas du tout et ce, même en poussant les conditions réactionnelles par exemple en chauffant plus ou en ajoutant davantage

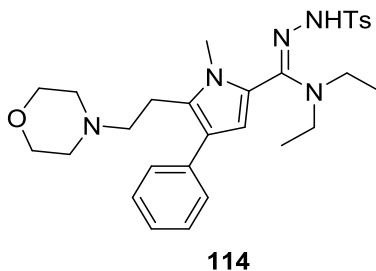
d'équivalents de tosylhydrazine. Il est également surprenant de constater que le dérivé 2-naphtylamide (entrée 1) ne produisait pas non plus l'aminohydrazone désirée, bien que le carbone électrophile participant à la réaction ne soit techniquement pas plus encombré que sur le *N,N*-diéthylbenzamide montré plus haut (tableau I, entrée 1). Un autre fait surprenant est que l'encombrement au niveau des substituants de l'amide ne semble pas affecter outre mesure le rendement de la réaction (tableau I, entrée 20).

Tableau II: Effet de l'encombrement stérique sur la réaction d'activation de l'amide



Entrée	hydrazoneamide	Rendement (%)
1	<p>110</p>	0
2	<p>111</p>	0
3	<p>112</p>	0
4	<p>113</p>	<15%

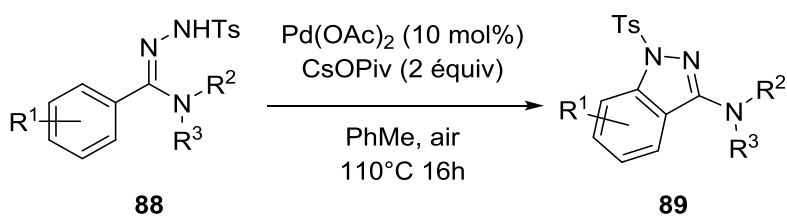
5



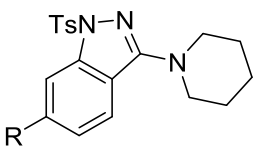
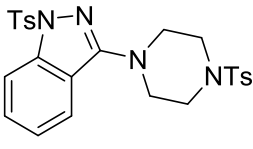
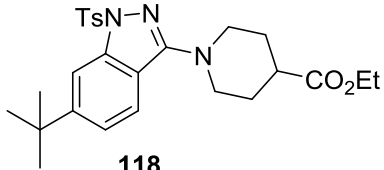
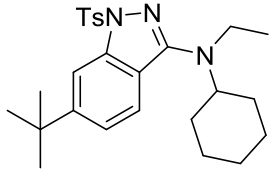
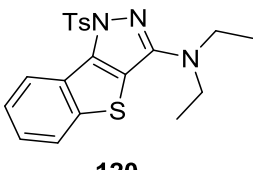
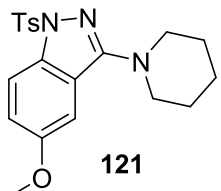
0

La deuxième étape de la méthode, quant à elle, a été plus problématique. Le tableau III dépeint l'ensemble des substrats qui ont relativement bien fonctionné pour cette étape. Ici, il est difficile de conclure une tendance générale sur l'issue de la réaction : les substrats possédant des groupements électroattracteurs (entrées 9, 10, 11), des groupements électrodonneurs (entrées 7, 13, 14) de même que les substrats non substitués (entrées 1, 8, 12) donnent de façon générale le produit dans des rendements modérés. Malgré ces rendements modérés, une gamme assez diverse de 3-aminoindazoles a pu être obtenue et ce, avec une bonne variété de structures et de groupements fonctionnels.

Tableau III : Étude de l'étendue réactionnelle pour la réaction d'amination C-H



Entrée	3-aminoindazole	R	Rendement (%)
1		H	65 (Patrick Cyr)
2		Me	70
3	<p style="text-align: center;">115</p>	F	55
4		Cl	27
5		CO ₂ Me	51
6		2-thiophényl	62
7		OMe	15

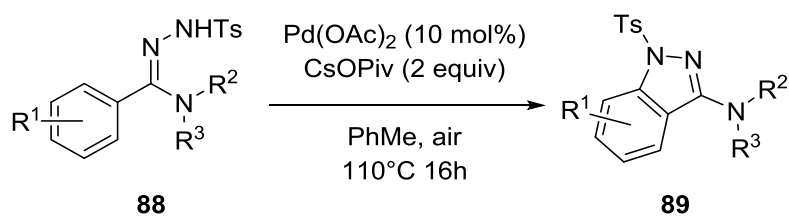
8	 <p style="text-align: center;">116</p>	H	67
9		CF ₃	35
10		COMe	38
11		CN	54
12	 <p style="text-align: center;">117</p>	-	41
13	 <p style="text-align: center;">118</p>	-	44
14	 <p style="text-align: center;">119</p>	-	59
15	 <p style="text-align: center;">120</p>	-	27
16	 <p style="text-align: center;">121</p>	-	30 ^a

a Un mélange 4 :1 de régioisomères a été observé. L'isomère majeur est illustré à l'entrée 16

Enfin, le tableau IV montre un peu plus significativement les limitations de la méthode. Ici, on voit que plusieurs substrats qui s'étaient bien comportés lors de la première étape se sont montrés plus problématiques lors de l'amination C-H (voir tableau IV). Dans certains cas, le résultat était attendu. Par exemple, l'hydrazonamide de l'entrée 3 réagit selon toute

probabilité au niveau du brome par une insertion oxydante du palladium, ce qui forme un complexe non productif pour notre réaction. De même, les substituants allyles sur l'amine de l'entrée 2 sont susceptibles de former des complexes π -allyles avec le palladium. On pense que les entrées 4, 5, 6 et 7 présentent le même genre de problème : une certaine complexation avec le palladium par l'atome le plus nucléophile en présence qui mène à la formation d'un complexe non-productif qui inhibe la réaction. Enfin, le résultat de l'entrée 1 reste un petit mystère. Bien que le substrat ne présente pas de biais stérique ou électronique, nous n'avons jamais réussi à obtenir un rendement supérieur à 20% pour le 3-aminoindazole et ce, même après avoir essayé de chauffer à des plus hautes températures ou plus longtemps. Seuls des produits de dégradation sont observés. On pense que l'équilibre *cis/trans* de l'aminohydrazone n'est pas assez biaisé vers l'isomère *trans* (voir schéma 28, intermédiaires **92** et **93**) puisque les substituants de l'amine sont moins volumineux que sur les autres substrats. Puisque c'est seulement l'isomère *trans* qui peut participer au reste de la réaction, si cet équilibre n'est pas assez efficace, alors cela affectera le rendement final. Cette hypothèse est cependant peu plausible, puisque les conditions réactionnelles sont assez costaudes (toluène à reflux) et l'interconversion devrait normalement être rapide.

Tableau IV : Étude des limites de la réaction d'amination C-H



Entrée	3-aminoindazole	R	Rendement (%)
1	<p style="text-align: center;">122</p>	-	<20
2	<p style="text-align: center;">123</p>	-	0
3	<p style="text-align: center;">124</p>	-	0
4	<p style="text-align: center;">125</p>	Cl	0
5	<p style="text-align: center;">125</p>	F	0
6	<p style="text-align: center;">126</p>	-	<15
7	<p style="text-align: center;">127</p>	-	0

2.3.4 Conclusion

Une méthode de synthèse des 3-aminoindazoles à partir des amides aromatiques correspondants a été développée. La méthode a pu être appliquée à une grande variété d'amides possédant différents groupes fonctionnels et propriétés électroniques. Les rendements obtenus n'ont malheureusement pas été à la hauteur des prédictions des auteurs et pour cette raison, il est peu probable que la méthode ait éventuellement des retombées industrielles. Cependant, du point de vue de la chimie médicinale, il est intéressant d'avoir à sa disposition une méthode pour accéder à ces intermédiaires en seulement deux étapes à partir de produits de départ peu dispendieux. Ainsi, si on doit construire une librairie d'analogues, cette méthode peut représenter une alternative intéressante aux autres méthodes plus laborieuses présentées plus tôt.

Chapitre 3 : Les 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines : Utilité et méthodes de synthèse

Le présent chapitre portera sur la préparation d'une autre classe d'hétérocycle azoté : les imidazo[1,2-a]pyridines. Plus particulièrement, les imidazo[1,2-a]pyridines portant un substituant de type amino en position 3 (figure 4) seront abordés.

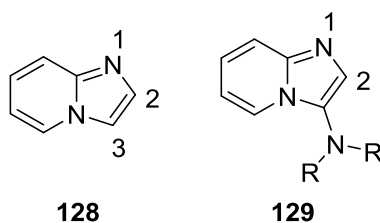


Figure 4: Structure du motif imidazo[1,2-a]pyridine et 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine

3.1 Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines

Les imidazo[1,2-a]pyridines sont connus depuis plusieurs années comme des agonistes des récepteurs GABAA alternatifs aux benzodiazépines. Ces composés sont donc connus pour leurs propriétés sédatives et anti-anxiété.⁵⁵ La figure 5 montre deux composés commercialisés par la compagnie française Sanofi-Aventis comme somnifères alternatifs aux benzodiazépines.⁵⁶

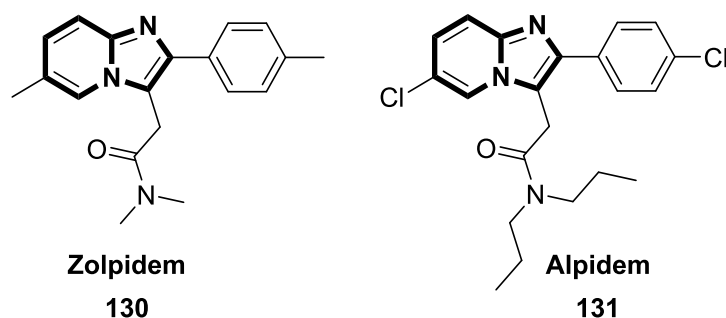


Figure 5 : Exemples de composés commerciaux contenant le motif imidazo[1,2-a]pyridine

La méthode classique pour préparer ce type d'hétérocycle date du début du siècle dernier et a été développée par le groupe du professeur Chichibabin. La stratégie consiste à condenser une 2-aminopyridine avec un composé carbonylé en présence d'une base pour

obtenir le produit cyclisé (schéma 29).⁵⁷ Dans le mécanisme de cette réaction, il y aura d'abord condensation de l'aminopyridine **132** avec le carbonyle **133** pour former l'énamine **134** représentée entre crochets. Puis, une attaque nucléophile intramoléculaire de la pyridine permettra la cyclisation et l'obtention du produit **135**, avec élimination du groupe partant (LG) prévu à cet effet.

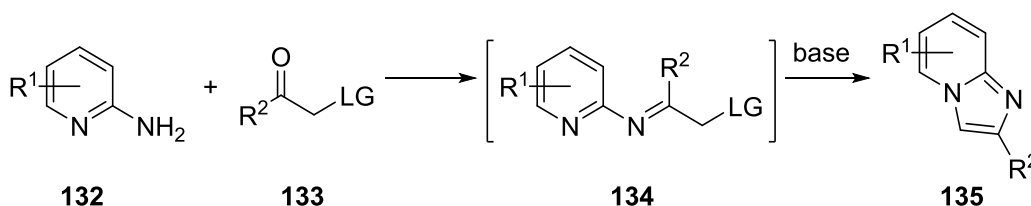


Schéma 29 : Stratégie générale pour la synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines

Depuis la découverte de cette réaction, plusieurs variations ont été essayées, notamment en changeant la nature du groupe partant. Dans la réaction originale de Chichibabin, le groupe partant utilisé est le brome, mais la réaction fonctionne également avec d'autres halogènes comme le chlore,⁵⁸ ou encore d'autres groupes partants de nature différente comme des tosylates⁵⁹ ou des sels de diazonium.⁶⁰

Une des limitations de la méthode de Chichibabin pour la synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines est que le mécanisme passe vraisemblablement par une substitution nucléophile bimoléculaire, ou S_N2 , au niveau du carbone portant le groupe partant. Or, si on souhaite obtenir par cette méthode le produit substitué en position 3, il est nécessaire d'attacher ledit substituant sur le carbone participant à la S_N2 . Malheureusement, les réactions de S_N2 sont considérablement ralenties en présence d'un carbone secondaire et cette simple transformation a généralement pour effet de faire chuter les rendements pour cette réaction. En réponse à ce problème, le groupe du professeur Gevorgyan a développé une méthode de synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines en utilisant une condensation à 3 composantes en présence d'un catalyseur de cuivre (schéma 30).⁶¹

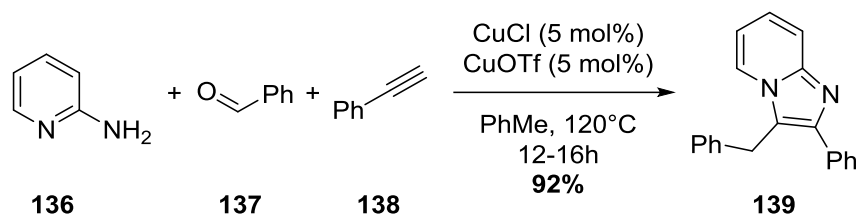


Schéma 30 : Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines par condensation à 3 composants

Ici, la réaction passe également par la formation d'une imine entre la 2-aminopyridine et l'aldéhyde. La différence est que le morceau alcyne, activé par le catalyseur de cuivre, va attaquer sur l'imine pour former un intermédiaire de type propargylamine contenant encore le motif pyridine. Après quoi, le produit peut être obtenu par attaque nucléophile de la pyridine sur le carbone sp et réaromatisation du système.^{62, 63} Malheureusement, cette méthode permet seulement d'installer des carbones primaires ou secondaires comme substituants en position 3 (schéma 30, **139**), puisque ce substituant est directement issu de l'alcyne de départ (schéma 30, **138**).

3.2 Synthèse des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines

3.2.1 Introduction

Les 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines sont des analogues des imidazo[1,2-a]pyridines possédant un substituant de type « amino » en position 3. L'incorporation de ce substituant amino peut être très intéressante, car elle permet de changer les propriétés pharmacocinétiques ainsi que la capacité de liaison aux récepteurs pour ce genre de molécules. La figure 6 présente des exemples de composés bioactifs brevetés dans les dernières années et portant ce motif.⁶⁴

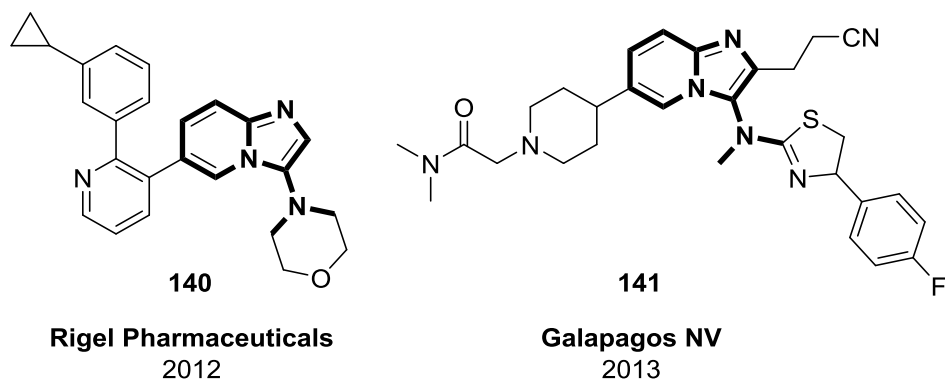


Figure 6 : Exemples de composés commerciaux contenant le motif 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine

Plusieurs méthodes permettent d'accéder à ce type d'hétérocycle. Une première méthode, triviale, est de passer par l'imidazo[1,2-a]pyridine déjà fonctionnalisée. Le schéma 31 montre un exemple de cette méthode : ici, on commence avec une imidazo[1,2-a]pyridine non substituée qu'on peut fonctionnaliser sélectivement en position 3, cette dernière étant la plus nucléophile. Ensuite, il est possible de faire réagir le dérivé bromo dans une réaction semblable à une amination de Buchwald-Hartwig. Dans l'exemple du schéma 31, les auteurs ont développé un système catalytique centré sur le cuivre pour obtenir le produit 3-amidoimidazo[1,2-a]pyridine.⁶⁵

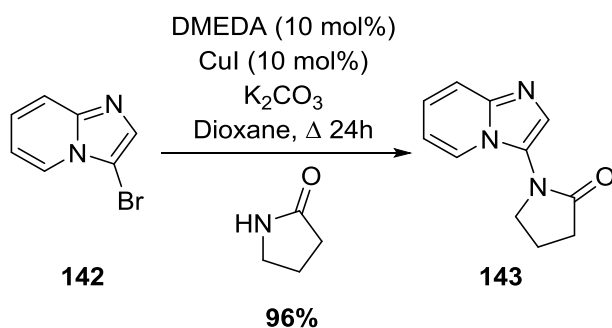


Schéma 31 : Synthèse d'une 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine à partir du dérivé bromé

Malheureusement, la méthode décrite ci-haut souffre des mêmes tares que les méthodes présentées précédemment pour la synthèse des 3-aminoindazoles : soit l'utilisation de produits de départ fonctionnalisés et la nécessité de plusieurs manipulations synthétiques. L'autre méthode la plus souvent utilisée pour la préparation de ces produits est une condensation à 3 composants nommée la réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé. Cette

réaction consiste à réunir une 2-aminopyridine, un aldéhyde ainsi qu'un isonitrile pour former le 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine (schéma 32).⁶⁶ Ici, de façon similaire à la réaction présentée au schéma 30, la condensation de Groebke-Blackburn-Bienaymé exploite la nucléophilie du carbone de l'isonitrile pour réagir sur l'imine par une attaque nucléophile. Le produit est ensuite obtenu par attaque de la pyridine sur le carbone sp et par réaromatisation du cycle.

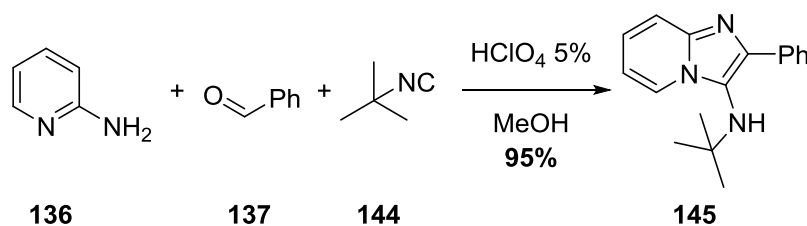


Schéma 32 : Synthèse d'une 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine par condensation de Groebke-Blackburn-Bienaymé

La réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé, bien que très puissante dans un contexte de chimie combinatoire, souffre également de certaines limitations. D'abord la manipulation d'isonitriles n'est pas des plus recommandées. En effet, ces composés, en plus d'être hautement toxiques, ont la particularité de sentir très mauvais. Dès leur découverte par Lieke en 1859, les composés de type isonitriles ont été décrits comme ayant « une odeur pénétrante, extrêmement désagréable. L'ouverture d'une flasque contenant un [isonitrile] est assez pour polluer l'air d'une pièce pendant plusieurs jours ».⁶⁷ De plus, puisque le mécanisme de cette condensation passe par la formation d'une énamine entre l'aldéhyde et la 2-aminopyridine, seuls les produits substitués par un groupement aromatique en position 2 sont obtenus dans des rendements adéquats. En effet, l'énamine formée par la 2-aminopyridine avec le formaldéhyde ou des aldéhydes d'alkyles n'est pas stable et l'équilibre est plutôt poussé vers les réactifs (schéma 33).⁶⁸ Enfin, comme beaucoup de condensations multicomposantes, la réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé peut parfois souffrir de problèmes de régiosélectivité et produire des mélanges d'isomères, ce qui affecte aussi le rendement à la baisse.

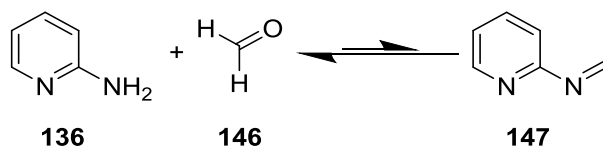


Schéma 33 : Formation d'une énamine entre la 2-aminopyridine et le formaldéhyde

3.2.2 Synthèse des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines par activation électrophile d'amides

Ayant pris connaissance des problèmes associés à la synthèse des 3-imidazo[1,2-a]pyridines, une méthode a été imaginée permettant d'accéder à ces molécules en exploitant la chimiosélectivité de l'anhydride triflique pour l'activation d'amides. Cette méthode a été inspirée par les travaux de Guillaume Pelletier, un ancien étudiant du groupe. Dans ses travaux, Guillaume Pelletier a synthétisé des imidazo[1,5-a]pyridines à partir des produits de départ de type amidopyridines **148** (schéma 34).⁶⁹ Le mécanisme de la transformation passe par la formation du triflate d'iminium abordé précédemment, puis une attaque nucléophile de la pyridine suivie d'une élimination permet d'obtenir le produit **149**.

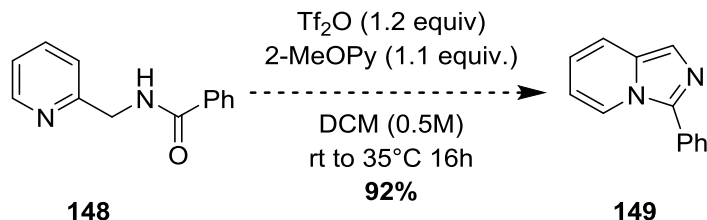


Schéma 34 : Synthèse des imidazo[1,5-a]pyridines à partir de l'amide correspondant

À partir de cette réaction, un procédé similaire a été conçu qui permettrait d'accéder aux hétérocycles concernés par ce mémoire, soit les 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines.⁷⁰ Le schéma 35 montre la stratégie générale sur laquelle les travaux d'exploration pour la synthèse de ces molécules ont été basés.

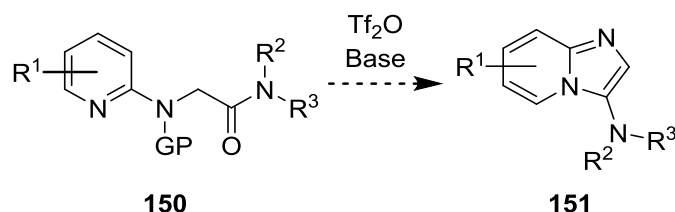


Schéma 35 : Stratégie de synthèse des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines

Avant d'entrer dans les détails de l'optimisation, jetons un coup d'œil sur le mécanisme possible de cette transformation. Le schéma 36 illustre un chemin possible pour cette transformation. Après la formation d'un triflate d'iminium par l'action de l'anhydride triflique, la partie « pyridine » de la molécule peut attaquer le carbone électrophile et générer l'intermédiaire **153** et éventuellement **154** après élimination d'un équivalent d'acide triflique. L'espèce **154** doit ensuite être déprotégée pour former la 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine neutre désirée. Il est probable que la présence d'un groupe protecteur soit nécessaire pour éviter des réactions de N-triflation compétitives. Ce même groupement protecteur devrait être facile à cliver, si on en croit ce mécanisme, car la déprotection mènera à la formation d'un composé neutre.

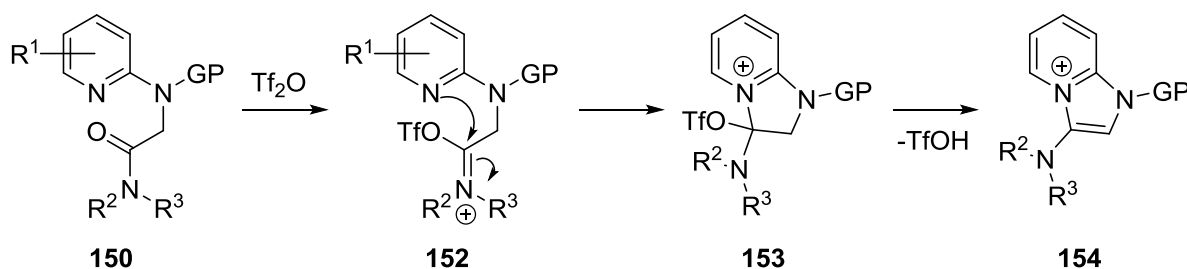


Schéma 36 : Mécanisme plausible pour la formation des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines

Le schéma 37 montre la voie de synthèse utilisée pour la préparation des matériaux de départ. Ici, l'accès au substrat d'optimisation est présenté, soit l'amide dérivé de la pipéridine et de la 2-aminopyridine. Cette synthèse non optimisée permet d'obtenir le produit de départ

facilement et à l'échelle du gramme. Avec ce produit en main, l'optimisation de la réaction du schéma 35 a été entreprise.

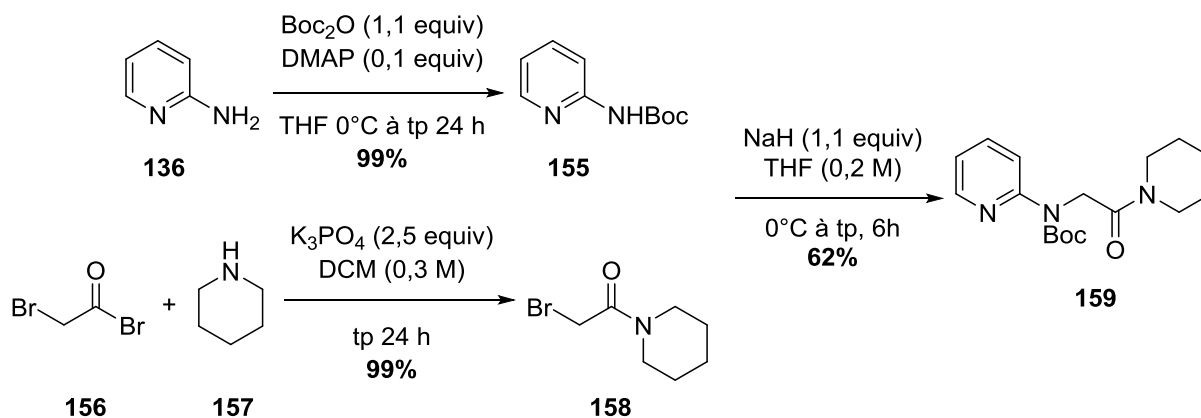
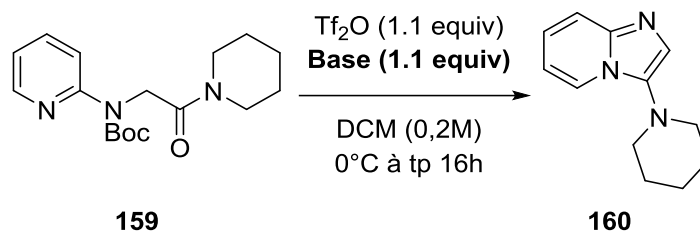


Schéma 37 : Préparation non optimisée des précurseurs de 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines

L'optimisation de cette réaction a débuté en utilisant comme point de départ les mêmes conditions d'activation de l'amide que celles utilisées pour la synthèse des 3-aminoindazoles décrite précédemment, c'est-à-dire 1.1 équivalent d'anhydride triflique dans le dichlorométhane à 0°C pour 10 minutes, puis à température pièce pour 16h. La première étape de l'optimisation a été de trouver une base adéquate. Comme le montre le tableau V, une série de pyridines « désactivées » a été testée et les rendements respectifs pour chaque base sont indiqués dans la colonne de droite. On voit que, encore une fois, la 2-méthoxypyridine semble le meilleur choix pour ce genre de système.

Tableau V: Première optimisation de la base



Entrée	Base	Rendement (%) ^a
1	2-Fluoropyridine	36
2	2-Chloropyridine	43
3	2,6-Dichloropyridine	53
4	2-Methoxypyridine	65
5	Pyridine	55
6	Aucune base	44

^a Rendements déterminés par analyse ¹H RMN en utilisant le triphénylméthane comme standard interne

À ce point, il semblait étrange que les rendements soient aussi bas alors que l'analyse RMN du mélange brut montrait la disparition complète du produit de départ. En effet, si on observe les spectres montrés à la figure 7, on voit que le singulet à 4,83 ppm qui correspondait au méthylène du produit de départ a disparu. Cela indique que non seulement l'amide a été activé efficacement, mais que la cyclisation a probablement aussi eu lieu. Le multiplet à 3,00 ppm indique également qu'une partie du produit désiré a été formée, puisque ce signal correspond aux protons en α de l'amine sur le produit final. C'est d'ailleurs en fonction de ce signal que le rendement de la réaction a été calculé. Enfin, le singulet à 1,73, correspondant normalement au signal du groupe Boc, est déblindé par rapport au signal analogue du produit de départ; ce qui nous indique que le groupe Boc n'a probablement pas été clivé complètement. Tous ces indices amènent à penser que l'espèce **154** montrée au schéma 36 est

probablement encore présente dans le mélange et donc que le groupe Boc ne se clive pas spontanément pour former le produit neutre dans les conditions réactionnelles, du moins le clivage est incomplet. Cette hypothèse a aussi été confirmée lorsque l'isolation du produit par chromatographie Flash a été tentée et que seule une partie de la masse a été récupérée. En supposant que le produit en présence soit effectivement le sel de pyridinium encore protégé, il est peu probable que cette espèce ait pu éluer sur une colonne de silice en phase normale.

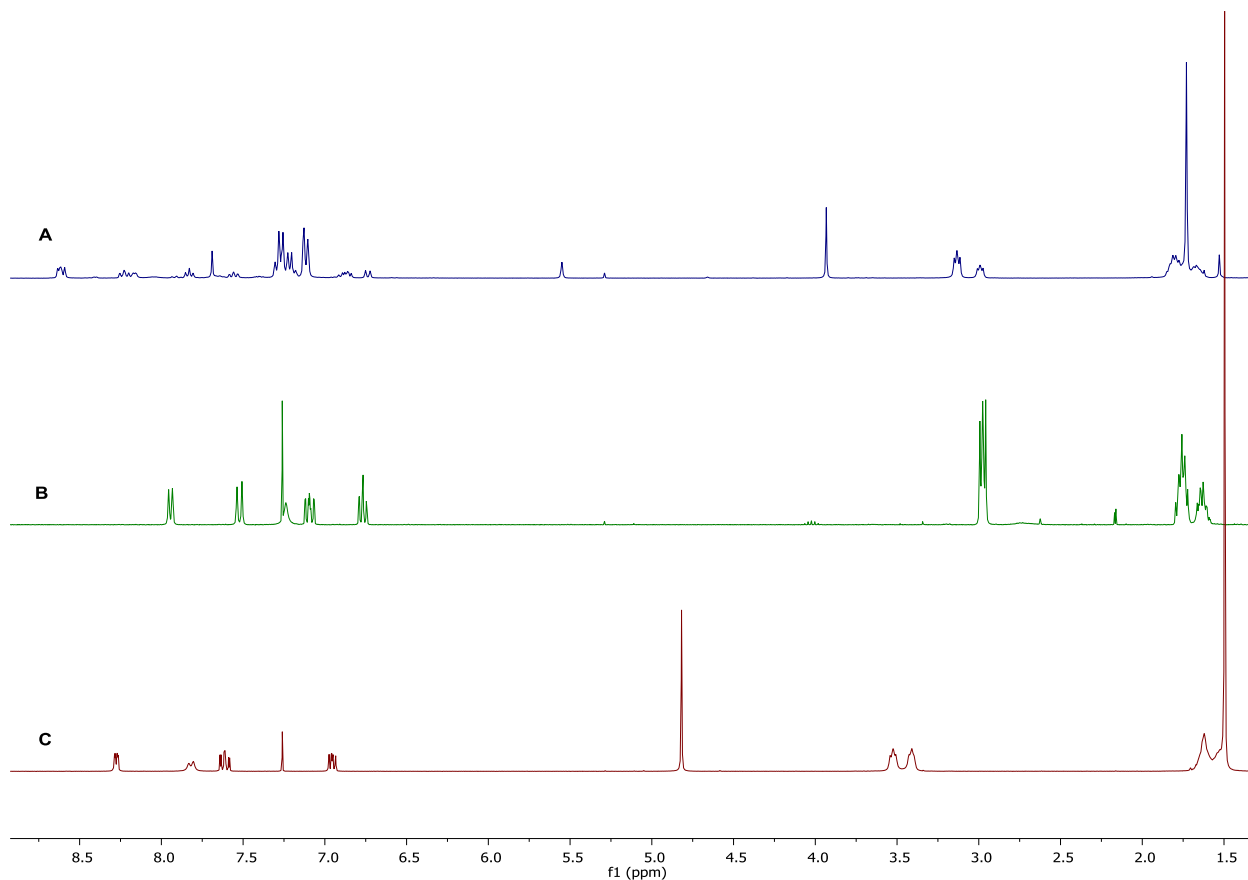
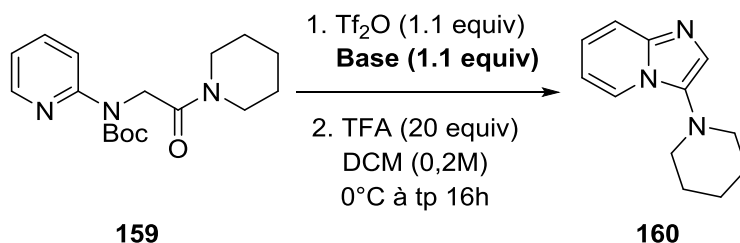


Figure 7 : Spectre ^1H RMN du mélange réactionnel pour l'entrée 4 du tableau V (A) comparé avec le spectre ^1H RMN du produit final (B) et celui du produit de départ (C)

Afin de confirmer l'hypothèse mentionnée ci-haut, l'optimisation décrite au tableau V a été refaite, mais cette fois en ajoutant de l'acide trifluoroacétique (TFA) au mélange réactionnel à la fin de la réaction afin de voir s'il était possible de cliver ce qui restait de groupe protecteur sur notre produit. Le TFA est connu pour déprotéger efficacement un groupement Boc et ce, sur des composés neutres.⁷¹ L'idée était d'être certain que le groupe

protecteur soit complètement déprotégé afin de bien évaluer l'efficacité des conditions d'optimisation. On voit d'office dans le tableau VI que les rendements RMN sont considérablement plus élevés que ceux rapportés au tableau V. Il est intéressant de noter que le rendement obtenu pour la réaction avec la pyridine est beaucoup moins élevé que ceux obtenus avec les pyridines « désactivées ». Cela confirme que cette réaction souffre probablement de sous réactions parasites de N-triflation de la pyridine. Pareillement, la réaction de contrôle sans base n'a pas donné un très bon rendement puisque l'étape d'élimination est considérablement ralentie si la seule espèce basique du milieu réactionnel est l'anion triflate.

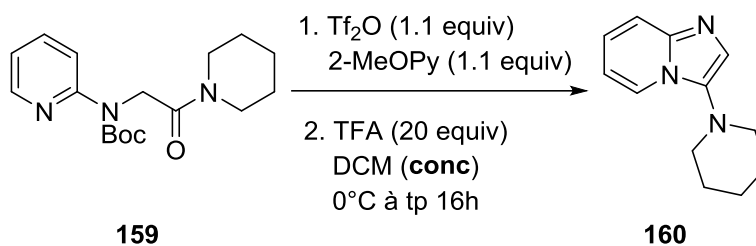
Tableau VI : Deuxième optimisation de la base



Entrée	Base	Rendement (%)
1	2-Fluoropyridine	83
2	2-Chloropyridine	82
3	2,6-Dichloropyridine	52
4	2-Methoxypyridine	87
5	3-Cyanopyridine	82
6	Pyridine	50
7	Aucune base	56

À la lumière des résultats du tableau VI, la 2-méthoxypyridine a été gardée comme base pour cette réaction. Il a ensuite été entrepris de trouver la concentration optimale pour cette réaction. Le tableau VII montre que la concentration optimale pour la réaction s'est avérée être fixée à 0,6 M. En effet, la différence de rendements entre les entrées 2, 5 et 6 est incluse dans l'erreur expérimentale et par souci de développer une réaction aussi verte que possible, une concentration élevée est désirable.

Tableau VII : Optimisation de la concentration

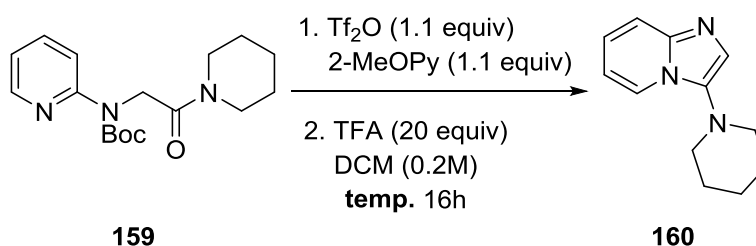


Entrée	Concentration (M)	Rendement (%)
1	0,1	40
2	0,2	77
3	0,3	67
4	0,4	54
5	0,5	77
6	0,6	75
7	0,8	32

Une fois la concentration optimale déterminée, différentes températures pour l'activation de l'amide ainsi que pour le reste de la cyclisation ont été testées. La température d'activation optimale a été déterminée en testant la réaction à différentes températures au moment de l'ajout de l'anhydride triflique. Une fois ce dernier ajouté, la température est

maintenue pour un minimum de 10 minutes car il a été démontré dans le passé que c'est le temps nécessaire pour l'activation d'amides par l'anhydride triflique.⁷² Une fois l'amide activé, la réaction est laissée à la température de cyclisation voulue (tableau VIII, 3^e colonne). Le tableau VIII permet de conclure que la température d'activation optimale pour ce système est à -78°C. Quant à la température de cyclisation, on peut voir qu'il n'y a à peu près pas de différence entre les différentes températures testées. Puisque faire la réaction à 25°C ne demande pas de manipulations supplémentaires et que le rendement obtenu est sensiblement le même que lorsqu'on fournit beaucoup d'énergie à la réaction (entrée 6), l'optimisation a été poursuivie à cette température.

Tableau VIII : Optimisation de la température de réaction

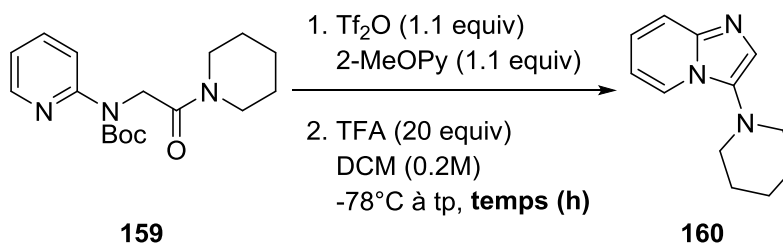


Entrée	Temp. activation (°C)	Temp. cyclisation (°C)	Rendement (%)
1	-78	25	85
2	0	25	80
3	25	25	75
4	-78	35	82
5	-78	50	79
6	-78	100	80

Une fois la température optimale déterminée, il restait à définir le temps réel que prenait la réaction avant d'être complète. Ce fut une agréable surprise que de constater que la réaction semble complète après seulement 20 minutes d'agitation à 25°C. Le fait de laisser la

réaction toute la nuit à la température de la pièce ne semble pas avoir d'effets néfastes sur le rendement final, mais il est intéressant de savoir que le produit peut être obtenu aussi rapidement (voir tableau IX).

Tableau IX : Optimisation du temps de la réaction

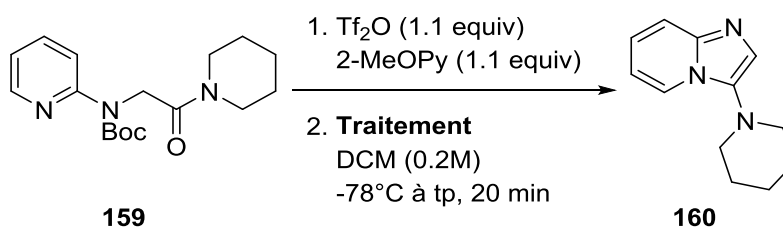


Entrée	Temps (h)	Rendement (%)
1	0.33	78
1	2	86
2	4	83
3	6	90
4	8	83
5	10	82
6	16	80

Après avoir optimisé le temps de la réaction, il est apparu étrange que les rendements n'arrivaient jamais plus haut que 85-90% alors qu'on ne voyait plus de traces du matériel de départ ni de produits de décomposition dans les spectres RMN. Il a été postulé qu'une partie de la masse pouvait être perdue lors du lavage au bicarbonate de sodium aqueux à la fin de la réaction. Ce lavage était effectué afin de neutraliser l'acide trifluoroacétique utilisé pour cliver le groupement Boc. Or, il s'avère que le produit **160** est en partie soluble dans l'eau. Il se peut

donc qu'une partie de la masse ait été perdue lors de ces lavages aqueux. De plus, il nous importait de trouver un moyen moins violent que l'acide trifluoroacétique pour cliver le Boc afin de rendre la méthode plus générale. Le tableau X montre les différentes méthodes de traitement de la réaction qui ont été testées. On voit qu'il ne s'agit pas de méthodes classiques de clivage d'un groupe Boc. En effet, comme mentionné précédemment et illustré dans le mécanisme du schéma 36, l'intermédiaire qui porte encore le groupe protecteur est une espèce cationique et la déprotection mène à la formation d'un produit neutre. Ainsi, il serait possible d'utiliser des conditions plus douces comme celles énumérées au tableau X pour accéder au produit.

Tableau X : Optimisation du traitement de la réaction

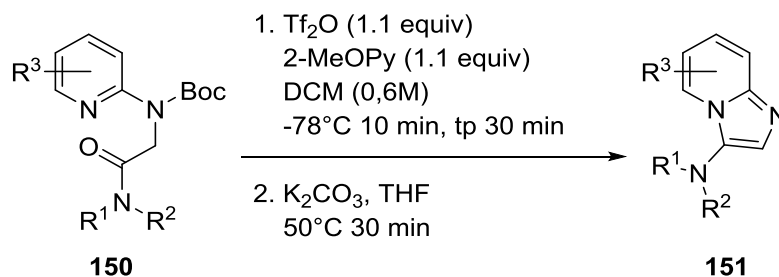


Entrée	Traitement	Produit désiré (%)	Pyridinium (%)
1	45°C dans CH ₂ Cl ₂ 30 min	55	25
2	HCl 1M tp 30 min	20	63
3	100°C dans H ₂ O 30 min	71	0
4	100°C dans NaHCO ₃ saturé 30 min	86	0
5	TBAF dans THF tp 30 min	82	0
6	K ₂ CO ₃ dans MeOH 65°C 30 min	85	0
7	K ₂ CO ₃ dans THF 50°C 30 min ^a	99	0

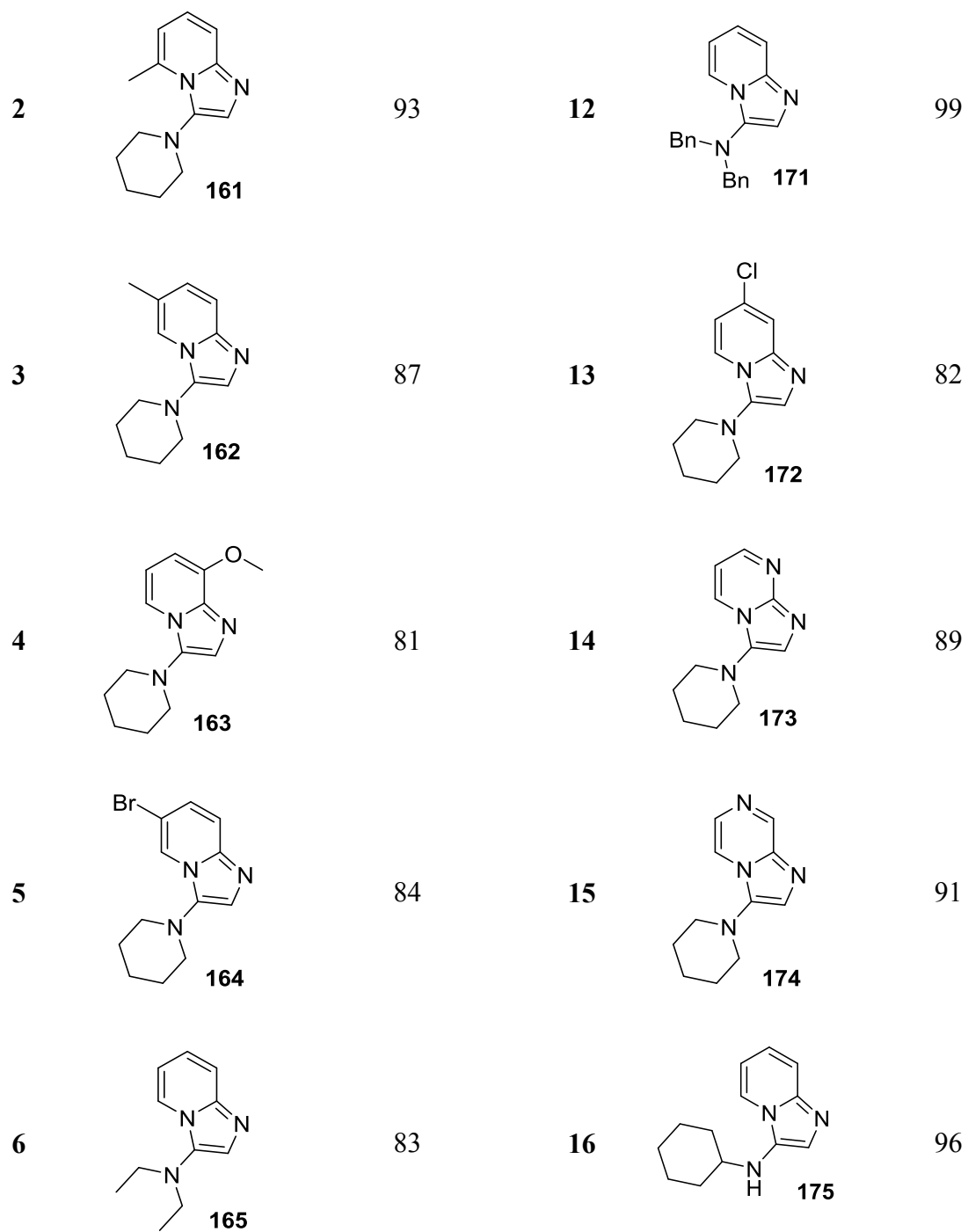
^a Le produit a été isolé sans extraction aqueuse; le carbonate de potassium a été filtré sur célite et le résidu purifié par chromatographie Flash

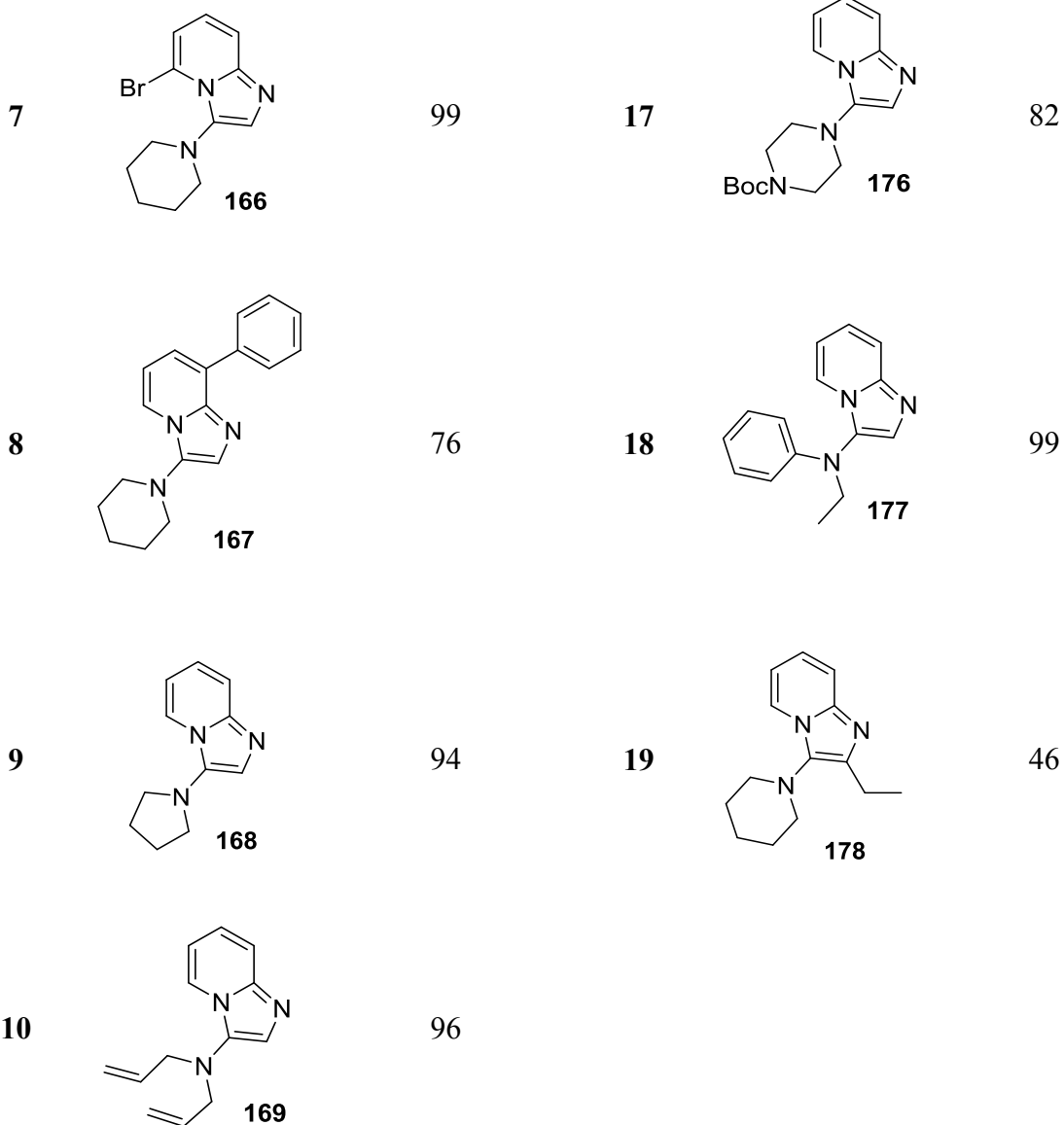
Les conditions optimales se sont avérées être le carbonate de potassium dans le THF à 50°C pendant 30 min. Après quoi, le carbonate de potassium peut être filtré sur célite et le résidu peut être purifié par chromatographie Flash afin de retirer la pyridine et les produits de dégradation possibles. Cette méthode a permis d'obtenir le produit cyclisé dans un rendement quantitatif. Il était donc temps de poursuivre avec l'étude de l'étendue de la méthode. Le tableau XI montre les différents amides sur lesquels la méthode a été testée. On peut constater tout de suite que les rendements sont pour la plupart excellents. Divers motifs de substitution au niveau de la pyridine ou de l'amide sont possibles (entrées 1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 16 et 18). De plus, l'efficacité de la réaction n'est pas biaisée par les effets électroniques sur le centre aromatique (entrées 4, 5, 7 et 13). Ici, il est aussi intéressant de noter que les amides substitués par des groupements aromatiques sont très bien tolérés (entrées 11 et 18). Enfin, le produit de l'entrée 17 a été préparé afin de montrer que la méthode de clivage du groupement Boc était assez douce et sélective, puisqu'un autre groupement Boc sur le produit est demeuré intact.

Tableau XI : Étendue de la méthode de synthèse des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines



Entrée	Produit	Rendement (%)	Entrée	Produit	Rendement (%)
1		99	11		99





La principale limitation de notre méthode est mise en évidence par l'entrée **19**. En effet, les produits substitués en position 2 sont obtenus dans des rendements moyens et dépendent de la disponibilité des réactifs de départ pour la synthèse. On pense que le bas rendement pourrait être expliqué par un blocage stérique du groupement éthyle qui empêcherait la pyridine d'attaquer efficacement le centre électrophile.

3.2.3 Post-fonctionnalisation des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines

Après avoir constaté l'étendue de la réaction, le problème de l'entrée 19 a été étudié : est-il possible d'accéder au produit 2-substitué par une autre méthode? Pour aborder ce problème, une exploration de ce qu'il existait dans la chimie de type C-H arylation directe pour des substrats similaires a été effectuée. Notamment, le groupe du professeur Murai a développé une méthode d'arylation directe des imidazo[1,5-a]pyridines à partir d'un système catalysé par un complexe de palladium cationique (schéma 38).⁷³ Ici, l'arylation a lieu sélectivement sur le carbone le plus nucléophile; un peu comme une réaction de type Friedel-Crafts.

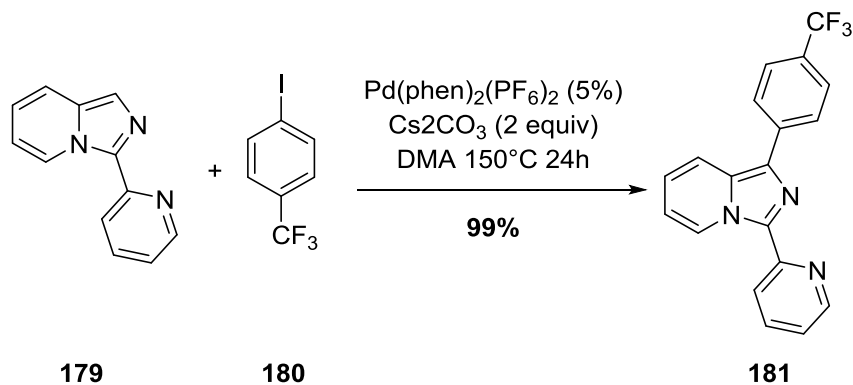


Schéma 38 : Arylation directe des imidazo[1,5-a]pyridines de Murai

Inspirée par ces travaux, Daniela Sustac Roman, une ancienne étudiante du groupe du Pr. Charette, a voulu voir s'il était possible d'effectuer de multiples réactions d'arylation directe sur un même substrat, tout en conservant la sélectivité réactionnelle. Elle a donc développé des conditions qui permettaient d'aryler séquentiellement la position 1, puis la position ortho d'un groupement aromatique en position 3 d'une imidazo[1,5-a]pyridine (schéma 39).⁷⁴

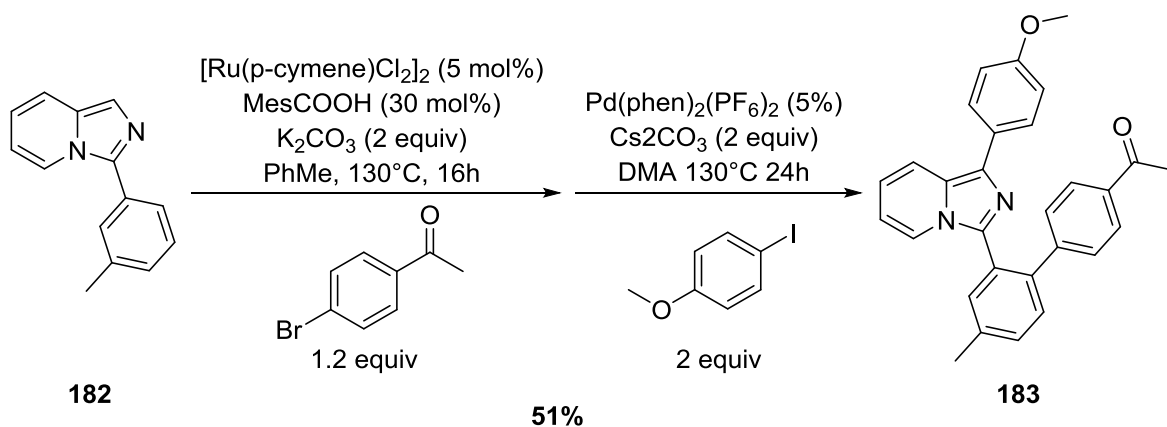


Schéma 39 : Arylations multiples d'une imidazo[1,5-a]pyridine par catalyse au ruthénium et au palladium

La première réaction du schéma 39 exploite la basicité de Lewis de l'azote en position 2 afin de coordonner le ruthénium et de servir ainsi de groupe directeur. Le schéma 40 montre un mécanisme plausible pour cette transformation, basé sur les études mécanistiques effectuées par Daniela Sustac Roman, ainsi que sur la chimie du groupe du professeur Ackerman.⁷⁵ L'imidazo[1,5-a]pyridine peut d'abord coordonner le ruthénium pour former l'espèce **184**. L'emploi de groupement de type carboxylate comme ligands permet ensuite de favoriser l'insertion C-H du ruthénium pour former le métallacycle à 5 membres **185**. Puis, une insertion oxydante du bromure d'aryle permet d'obtenir l'intermédiaire **186**, où le ruthénium a un état d'oxydation de 4. Enfin, une élimination réductrice permet à la fois de libérer le produit de C-H arylation et de régénérer le ruthénium II afin de recommencer le cycle catalytique.

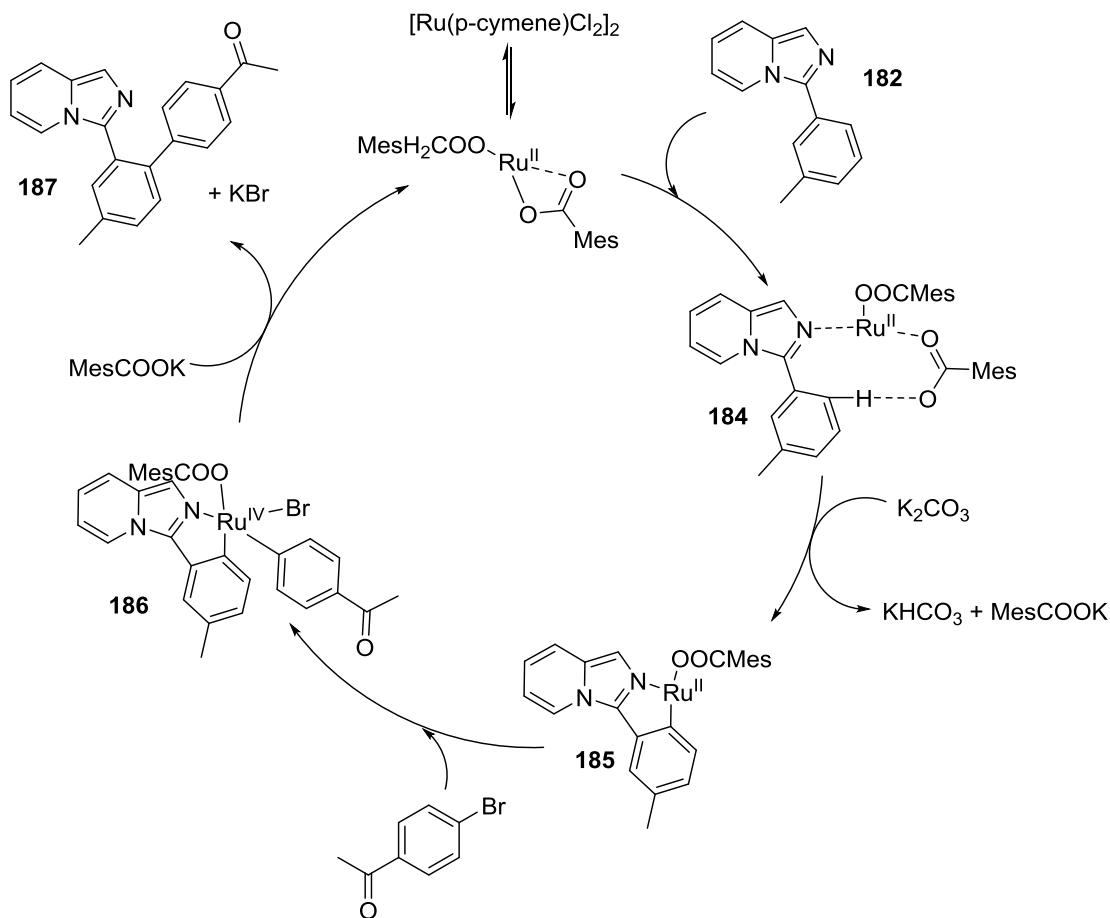


Schéma 40 : Mécanisme possible pour la réaction de C-H arylation directe catalysée par le ruthénium

La formation d'un métallacycle à 5 membres aidée par l'azote en position 1 permet d'expliquer la régiosélectivité de cette réaction. En effet, hormis l'autre position ortho du même cycle aromatique, aucune autre position sur le substrat ne permet de produire un tel métallacycle. Puis, la deuxième étape de cette réaction « one-pot » exploite plutôt un mécanisme de type Friedel-Crafts pour accéder au produit arylé en position 1, qui se trouve à être la position la plus nucléophile du cycle.

À la lumière de ces résultats, il a été entrepris de procéder à une fonctionnalisation plus poussée des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines obtenus par la méthode développée plus haut. D'abord, la réaction d'arylation directe de Murai a été testée sur le substrat d'optimisation. Étonnamment, la réaction a fourni le produit désiré dans des rendements adéquats lorsqu'un groupement électrodonneur était utilisé et des rendements légèrement meilleurs pour les

substrats portant un groupement électroattracteur (schéma 41). Bien que les rendements ne soient pas spectaculaires, ce résultat nous permet de régler en partie le problème de substitution en position 2 mentionné précédemment.

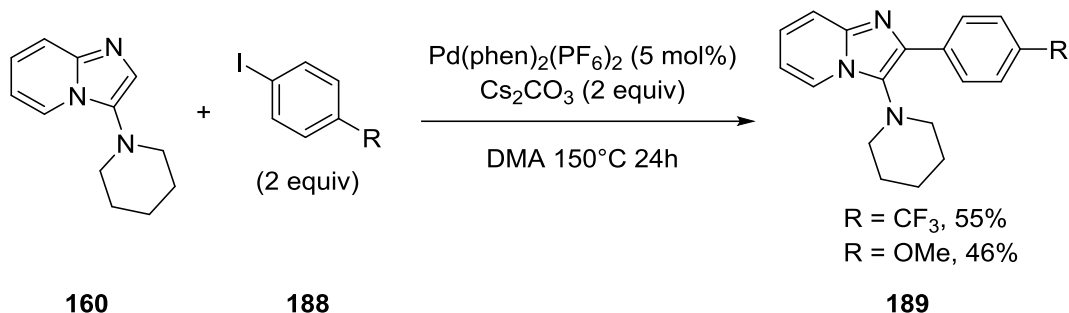


Schéma 41 : Réaction d'arylation directe de Murai sur une imidazo[1,2-a]pyridine

La réaction du schéma 41 ayant bien fonctionné, les conditions développées par Daniela Sustac Roman ont été testées sur le substrat **167** (tableau XI, entrée 8). Ici, l'idée était d'exploiter le caractère nucléophile de l'azote en position 1 afin de diriger le ruthénium pour éventuellement former un métallacycle à 6 membres comme illustré à la figure 8.

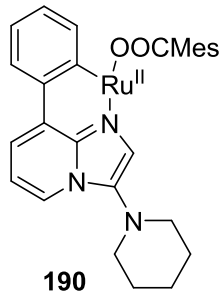


Figure 8 : Intermédiaire possible pour la réaction d'arylation directe catalysée au ruthénium

Remarquablement, les conditions développées par Daniela Sustac Roman ont également fourni le produit attendu. Le schéma 42 montre les conditions non-optimisées qui ont permis d'obtenir le produit d'arylation dans un rendement notable de 90%. Le reste de la masse est contenu dans le produit de double arylation, soit seulement 10%. Il est probable que la double arylation est plus difficile à réaliser en raison de l'encombrement stérique autour de l'azote une fois le premier équivalent de 4-bromoacétophénone rentré.

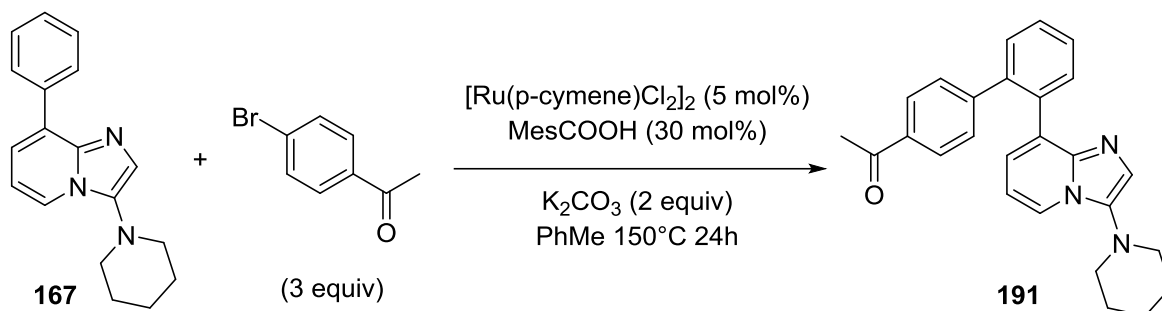


Schéma 42 : Arylation directe catalysée par le ruthénium

3.2.3 Conclusion

Une méthode de synthèse efficace des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines a été développée. Les produits peuvent être obtenus rapidement dans des rendements excellents et dans des conditions réactionnelles douces et chimiosélectives. Les produits obtenus ont pu être d'avantage fonctionnalisés par des méthodes de C-H arylation directe catalysées par le palladium et le ruthénium. La principale limitation de la méthode demeure l'obtention de produits substitués en position 2. Cependant, puisque ce problème est déjà réglé par la méthode de Groebke-Blackburn-Bienaymé, cette méthode représente plutôt une alternative complémentaire aux méthodes existantes pour la synthèse de ces hétérocycles.

Chapitre 4 : Conclusion générale

L'objet de ce mémoire portait principalement sur l'activation électrophile d'amides par l'anhydride triflique dans le but de préparer des hétérocycles azotés d'intérêt pharmaceutique. En premier lieu, une méthodologie a été développée pour accéder aux 3-aminoindazoles à partir des amides aromatiques correspondants. La dite méthode repose sur 2 étapes importantes : d'abord l'activation de l'amide par l'anhydride triflique suivie par l'attaque nucléophile d'une hydrazine protégée afin d'obtenir le dérivé « aminohydrazone ». Puis, l'intermédiaire aminohydrazone peut être isolé afin de participer à une réaction de C-H amination intramoléculaire catalysée par le palladium afin de fournir le 3-aminoindazole désiré. La méthode a pu être appliquée à une vaste gamme de substrats pour donner l'hétérocycle désiré dans des rendements moyens à bons.

En second lieu, une méthodologie de synthèse des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines à partir d'amides contenant un motif pyridine a été développée. La séquence comprend une cyclisation-déshydratation suivie d'une réaromatisation et est engendrée par activation électrophile par l'anhydride triflique. Une grande variété de substrats divergents en substitutions et en effets électroniques est tolérée et les produits sont obtenus presque sans exception dans des rendements quasi-quantitatifs. Les produits obtenus ont ensuite pu être fonctionnalisés par des réactions de C-H arylation directes catalysées par le palladium et le ruthénium. Ces réactions de post-fonctionnalisation permettent d'accéder rapidement à des produits de haute complexité.

Partie expérimentale

À moins d'avis contraire, toute la verrerie a été séchée dans une étuve au moins 24h et à la flamme et refroidie sous un flux d'argon avant usage.⁷⁶ Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon. Toutes les flasques sont restées fermées par un septum le temps de la réaction. Les solvants anhydres ont été obtenus par filtration dans des colonnes asséchantes sur un système GlassContour (Irvine, CA) (THF, DCM, DMF, CH₃CN, toluène), par distillation sur hydrure de calcium (MeOH), oxide de baryum (DMA) ou sodium métallique (1,4-dioxane). L'éthanol et l'acide acétique anhydre ont été utilisés directement de la bouteille commerciale. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été faites sur des plaques de verres couvertes d'une couche de gel de silice (Merck 60 F254). La visualisation des chromatogrammes a été faite par absorbance UV (254 nm), fluorescence UV (350 nm) ou permanganate de potassium aqueux (KMnO₄). Les chromatographies Flash ont été faites sur un système de purification automatique Teledyne Isco Combiflash® Companion. Des colonnes de gel de silice pré-remplies en phase normale (12g, 24g, 40g, 80g, et 120g) obtenues de Teledyne Isco (RediSep® Rf High Performance Gold). Les points de fusion ont été enregistrés sur un appareil à points de fusion Buchi et ne sont pas corrigés. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (¹H RMN, ¹³C RMN, ¹⁹F RMN et ³¹P RMN) ont été enregistrés sur trois spectromètres Avance AV300 MHz, AV400 MHz et AV500 MHz. Les déplacements chimiques pour les spectres ¹H RMN sont enregistrés en parties par million par rapport au tétraméthylsilane (TMS) en utilisant le pic central du chloroforme deutéré (CDCl₃) (δ = 7.26 ppm) comme standard interne. Les déplacements chimiques pour les spectres ¹³C RMN sont enregistrés en parties par million par rapport au tétraméthylsilane en utilisant le pic central du chloroforme deutéré (δ = 77.23 ppm) comme standard interne. Tous les spectres ¹³C RMN ont été enregistrés avec découplage proton complet. Les données RMN sont rapportées comme suit : déplacement chimique, multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, sx = sextuplet, sp = septuplet, m = multiplet et br. = large), constante de couplage en Hz et intégration. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Bruker Vertex Series FTIR (sec) et sont rapportés en centimètres réciproques (cm⁻¹). Les spectres de masse à haute résolution ont été enregistrés par le Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal.

À moins d'avis contraire, tous les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification. L'anhydride trifluorométhanesulfonique a été préparé en mélangeant de l'acide triflique (TfOH) et du P_4O_{10} et en distillant le mélange. L'anhydride trifluorométhanesulfonique a été conservé sous argon dans une flasque de Schlenk avant usage. La 2-méthoxypyridine a été distillée sur de l'hydrure de calcium et conservée sous argon avant usage. Le $[Pd(phen)_2][PF_6]_2$ a été synthétisé en se fiant aux procédures rapportées dans la littérature.⁷⁷

Bibliographie

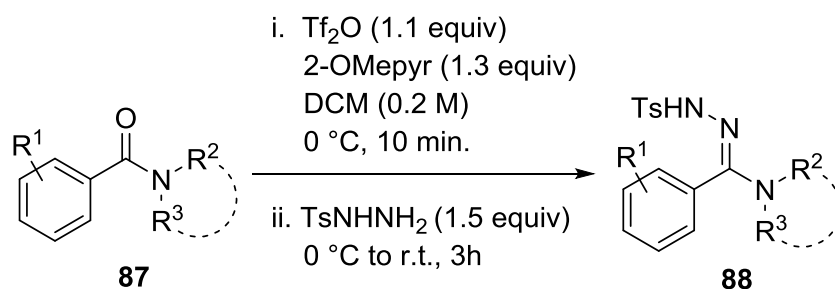
1. Ruider, S. A.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (47), 13856-13858.
2. Evans, D. A.; Carter, P. H.; Dinsmore, C. J.; Barrow, J. C.; Katz, J. L.; Kung, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (26), 4535-4538.
3. Tsunoda, T.; Sasaki, O.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (5), 731-734.
4. (a) Braude, E. A.; Evans, E. A. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1955**, (0), 3334-3337; (b) Meyers, A. I.; Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19* (52), 5179-5182; (c) Olah, G. A.; Surya Prakash, G. K.; Arvanaghi, M. *Synthesis* **1984**, *1984* (03), 228-230; (d) Pace, V.; Holzer, W.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356* (18), 3697-3736.
5. Hie, L.; Fine Nathel, N. F.; Shah, T. K.; Baker, E. L.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Liu, P.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *Nature* **2015**, *524* (7563), 79-83.
6. Kaiser, D.; Maulide, N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (11), 4421-4428.
7. Hofmann, A. W. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1881**, *14* (2), 2725-2736.
8. Anelli, P. L.; Brocchetta, M.; Palano, D.; Visigalli, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (13), 2367-2368.
9. Vilsmeier, A.; Haack, A. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1927**, *60* (1), 119-122.
10. Bischler, A.; Napieralski, B. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1893**, *26* (2), 1903-1908.
11. Morgan, G. T.; Walls, L. P. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1931**, (0), 2447-2456.
12. Ketcha, D. M.; Gribble, G. W. *The J. Org. Chem.* **1985**, *50* (26), 5451-5457.
13. Pictet, A.; Hubert, A. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1896**, *29* (2), 1182-1189.
14. Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8* (16), 1549-1552.
15. Thomas, E. W. *Synthesis* **1993**, *1993* (08), 767-768.
16. Bechara, W. S.; Khazhieva, I. S.; Rodriguez, E.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2015**, *17* (5), 1184-1187.
17. Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79* (11), 1694-1703.
18. Martínez, A. G.; Subramanian, L. R.; Hanack, M.; Williams, S. J. Trifluoromethanesulfonic Anhydride. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd: 2001.
19. White, K. L.; Mewald, M.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (15), 7403-7411.
20. Medley, J. W.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (3), 1341-1344.
21. Peng, B.; Geerdink, D.; Farès, C.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (21), 5462-5466.
22. (a) Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2000**, *56* (20), 3077-3119; (b) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1988**, *88* (5), 793-811.
23. Schmidt, A.; Beutler, A.; Snovydovych, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008* (24), 4073-4095.
24. Iwakubo, M.; Takami, A.; Okada, Y.; Kawata, T.; Tagami, Y.; Ohashi, H.; Sato, M.; Sugiyama, T.; Fukushima, K.; Iijima, H. *Biorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (1), 350-364.

25. Hartmann, M.; Sommer, M. E.; Keppler, B. K.; Kratz, F.; Einhäuser, T. J. *J. Inorg. Biochem.* **1995**, *59* (2), 214.
26. Ferrer, I.; Fontrodona, X.; Rodriguez, M.; Romero, I. *Dalton Trans.* **2016**, *45* (7), 3163-3174.
27. Tan, X.; Tester, R. W.; Luedtke, G. R.; Chakravarty, S.; Mavunkel, B. J.; Perumattam, J. J.; Lu, Q.; Nashashibi, I.; Jung, J.; Hu, J.; Liclican, A.; Almirez, R.; Tabora, J.; Tran, V.; Laney, M.; Levy, D. E.; Dugar, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (3), 828-831.
28. Kumar, D. V.; Slattum, P. M.; Yager, K. M.; Shenderovich, M. D.; Tangallapally, R.; Kim, S. H. Compounds and therapeutic uses thereof. Google Patents: 2012.
29. Barr, K. J.; Maclean, J.; Zhang, H.; Beresis, R. T. Composés 3-aminocycloalkyl utilisés en tant qu'inhibiteurs de rorgammat et utilisations de ceux-ci. Google Patents: 2014.
30. Lefebvre, V.; Cailly, T.; Fabis, F.; Rault, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (8), 2730-2732.
31. Candiani, I.; D'Arasmo, G.; Heidempergher, F.; Tomasi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13* (3), 456-462.
32. Rodgers, J. D.; Johnson, B. L.; Wang, H.; Erickson-Viitanen, S.; Klabe, R. M.; Bacheler, L.; Cordova, B. C.; Chang, C.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8* (7), 715-720.
33. Xu, L.; Peng, Y.; Pan, Q.; Jiang, Y.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (7), 3400-3404.
34. Deng, X.; Zhou, W.; Weisberg, E.; Wang, J.; Zhang, J.; Sasaki, T.; Nelson, E.; Griffin, J. D.; Jänne, P. A.; Gray, N. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (14), 4579-4584.
35. Lohou, E.; Collot, V.; Stiebing, S.; Rault, S. *Synthesis* **2011**, (16), 2651-2663.
36. Roy, S. C.; Guin, C.; Rana, K. K.; Maiti, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (39), 6941-6942.
37. Burke, M. J.; Trantow, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (31), 4579-4581.
38. Lee, J.; Choi, H.; Kim, K.-H.; Jeong, S.; Park, J.-W.; Baek, C.-S.; Lee, S.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (7), 2292-2295.
39. Suryakiran, N.; Prabhakar, P.; Venkateswarlu, Y. *Chem. Lett.* **2007**, *36* (11), 1370-1371.
40. Watson, T. J.; Ayers, T. A.; Shah, N.; Wenstrup, D.; Webster, M.; Freund, D.; Horgan, S.; Carey, J. P. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7* (4), 521-532.
41. Cyr, P.; Regnier, S.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2015**, *17* (14), 3386-3389.
42. Ullmann, F. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1903**, *36* (2), 2382-2384.
43. (a) Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (17), 7901-7902; (b) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (13), 5969-5970.
44. (a) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (21), 3609-3612; (b) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34* (12), 1348-1350.
45. Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (18), 3465-3468.
46. Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (47), 15378-15379.
47. Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (42), 14560-14561.
48. (a) Chen, X.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (21), 6790-6791; (b) Chatani, N.; Uemura, T.; Imoto, S. *Chem. Lett.* **2006**, *35* (8), 842-843.

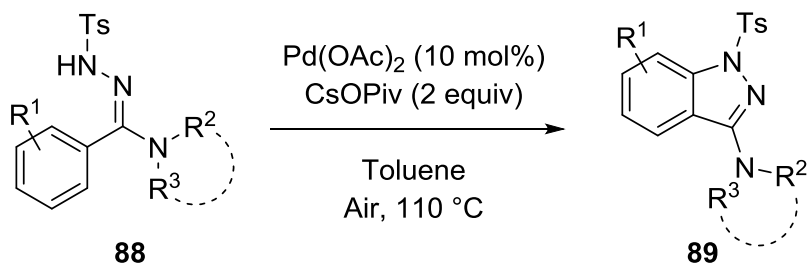
49. (a) Li, L.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (37), 12414-12419; (b) Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Al-Duaij, O.; Macgregor, S. A.; Pölleth, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (13), 4210-4211.
50. Louillat, M.-L.; Patureau, F. W. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (3), 901-910.
51. Kim, H.; Chang, S. *ACS Catal.* **2016**, *6* (4), 2341-2351.
52. Xiao, B.; Gong, T.-J.; Xu, J.; Liu, Z.-J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (5), 1466-1474.
53. Inamoto, K.; Saito, T.; Katsuno, M.; Sakamoto, T.; Hiroya, K. *Org. Lett.* **2007**, *9* (15), 2931-2934.
54. Murphy, R. A.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2012**, *14* (2), 632-635.
55. Lemmer, B. *Physiol. Behav.* **2007**, *90* (2-3), 285-293.
56. Kaplan, J. P.; George, P. Imidazo[1,2-a] pyridine derivatives and their application as pharmaceuticals. Google Patents: 1983.
57. Tschitschibabin, A. E. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1925**, *58* (8), 1704-1706.
58. Cai, L.; Brouwer, C.; Sinclair, K.; Cuevas, J.; Pike, V. W. *Synthesis* **2006**, *2006* (01), 133-145.
59. Xie, Y.-Y.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G. *Synthesis* **2002**, *2002* (11), 1505-1508.
60. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Gopal Rao, Y.; Srinivas, M.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (43), 7717-7720.
61. Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (15), 2743-2746.
62. Patil, M. K.; Keller, M.; Reddy, B. M.; Pale, P.; Sommer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008* (26), 4440-4445.
63. Zani, L.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2006**, (41), 4263-4275.
64. (a) Desroy, N.; Heckmann, B.; Brys, R. C. X.; Joncour, A.; Peixoto, C.; Bock, X. Compounds and pharmaceutical compositions thereof for the treatment of inflammatory disorders. Google Patents: 2014; (b) Fries, J.; von, B. M. Procédés de diagnostic et de différenciation des oncocytomes et des carcinomes rénaux nocifs, ainsi que les produits et utilisations associés. Google Patents: 2014.
65. Wang, M.; Zhang, Z.; Xie, F.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (24), 3163-3165.
66. (a) Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (16), 2234-2237; (b) Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (22), 3635-3638; (c) Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, *1998* (06), 661-663.
67. Lieke, W. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1859**, *112* (3), 316-321.
68. Shaaban, S.; Abdel-Wahab, B. F. *Mol. Diversity* **2016**, *20* (1), 233-254.
69. Pelletier, G.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2013**, *15* (9), 2290-2293.
70. Régnier, S.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2016**.
71. Greene, T. *Protective Groups in Organic Chemistry*. John Wiley & Sons: 1981; p 349.
72. Xiao, K.-J.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (33), 8314-8317.
73. Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (14), 2471-2473.
74. Sustac Roman, D.; Poiret, V.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (1), 67-71.
75. Diers, E.; Phani Kumar, N. Y.; Mejuch, T.; Marek, I.; Ackermann, L. *Tetrahedron* **2013**, *69* (22), 4445-4453.

76. Shriver, D. F. e. D., M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*. 2nd Edition ed.; New York, 1986.
77. Milani, B.; Anzilutti, A.; Vicentini, L.; Sessanta o Santi, A.; Zangrando, E.; Geremia, S.; Mestroni, G. *Organometallics* **1997**, *16* (23), 5064-5075.

Annexe I : Partie expérimentale du chapitre 2

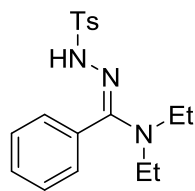


Dans un ballon à fond rond séché à la flamme et équipé d'un agitateur magnétique, l'amide **87** (0,564 mmol) a été solubilisé dans 2,8 mL [0,2 M] de DCM anhydre, puis la 2-méthoxyypyridine (0,73 mmol; 1,3 equiv) a été ajoutée, le tout sous un flux continu d'argon. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 0°C (par un bain d'eau et de glace) et agité pendant 2 min. Puis, l'anhydride trifluorométhanesulfonyl (0,621 mmol; 1,1 equiv) est ajouté goutte à goutte par le biais d'une seringue, toujours à 0°C et la réaction est ensuite agitée à cette même température pour 10 min. Après quoi, l'hydrazine 4-méthylbenzènesulfonyl (0,846 mmol; 1,3 equiv) est ajoutée en une portion et la solution est agitée à 0°C pour un autre 10 min. Le bain de glace est ensuite retiré et la réaction est réchauffée jusqu'à la température de la pièce et agitée à cette température pour 3 h. Une solution de NaHCO₃ saturée (40 mL) et du DCM (20 mL) sont ajoutés et le tout est transféré dans une ampoule à décanter pour extraire la phase organique. La phase aqueuse est extraite deux autres fois avec du DCM (20 mL). Les phases organiques sont combinées et lavées à la saumure, puis séchées par du Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice

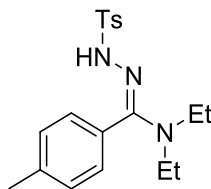


Dans un ballon à fond rond séché à la flamme et équipé d'un agitateur magnétique et de l'hydrazonamide **88** (0,29 mmol), on ajoute, dans la boîte à gants et sous atmosphère d'argon, le CsOPiv (0,579 mmol, 2 equiv) et le Pd(OAc)₂ (0,029 mmol; 0,1 equiv). Puis, 2,9 mL [0,1 M] de toluène anhydre sont ajoutés et on fait barboter de l'ar sec dans le mélange réactionnel pour 2 min. Une colonne vigreux séchée préalablement à la flamme est ensuite ajoutée au montage et un ballon contenant de l'air sec est ajouté sur le dessus de la colonne. Le mélange est ensuite agité et chauffé à 110°C pour 16h. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi jusqu'à la température de la pièce puis les solvants sont retirés sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice.

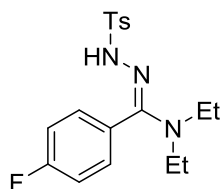
Caractérisation des hydrazonamides



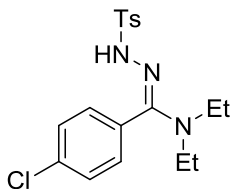
N,N-Diethyl-N'-tosylbenzohydrazonamide (98a) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **98a** a été isolé sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.30 (20% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.75 (dt, 2H, *J* = 8.2, 1.7 Hz), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.09 (q, 4H, *J* = 7.0 Hz), 2.44 (s, 3H), 0.97 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 159.5, 143.5, 135.7, 130.8, 129.9, 129.5, 129.3, 128.4, 128.0, 42.2, 21.8, 13.3; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₈H₂₄N₃O₂S [M+H]⁺ : 346.15979 *m/z*, exp: 346.15837 *m/z*; **mp** : 117-118 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3113, 2980, 2937, 1541, 1330, 1159, 1087.



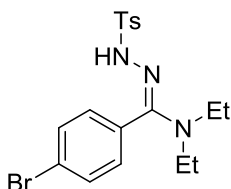
***N,N*-Diethyl-4-methyl-*N'*-tosylbenzohydrazonamide (98b)** : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **98b** a été isolé sous la forme d'un solide blanc; **R_f** = 0.33 (30% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.70 - 7.81 (m, 2 H), 7.30 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 7.23 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.87 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 6.09 (s, 1 H), 3.10 (q, J=6.8 Hz, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 159.8, 143.3, 140.0, 135.4, 130.0, 129.1, 128.9, 128.5, 128.2, 127.7, 126.3, 126.0, 42.3, 21.6, 21.3, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos) : calculé pour C₁₉H₂₆N₃O₂S [M+H]⁺ : 360,17402 *m/z*, exp : 360,1751 *m/z*; **mp** : 98-100 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) : 3195, 2973, 2931, 2870, 1321, 1158, 813, 708, 554.



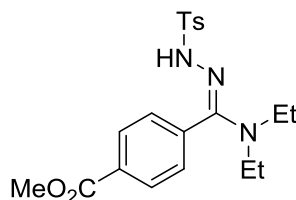
***N,N*-Diethyl-*N'*-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-4-methylbenzohydrazonamide (98c)** : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **98c** a été isolé sous la forme d'un solide blanc; **R_f** = 0.30 (30% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300MHz): δ 7.68 - 7.84 (m, 2 H), 7.31 (m, 2 H), 7.02 - 7.20 (m, 4 H), 6.04 (br. s., 1 H), 3.12 (q, J=6.9 Hz, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 1.00 (t, J=7.1 Hz, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 164.2, 162.2, 143.5, 135.4, 130.0, 129.2, 128.3, 126.7, 116.6, 42.3, 21.6, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos) : calculé pour C₁₈H₂₃FN₃O₂S [M+H]⁺ : 364.14895 *m/z*, exp: 364.15005 *m/z*; **mp** : 106-108 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) : 3204, 2976, 2935, 2871, 1327, 1160, 710, 551, 542.



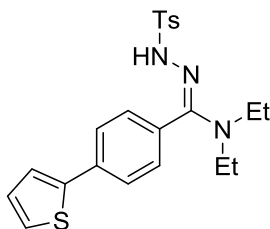
4-Chloro-N,N-diethyl-N'-(4-methylphenyl)sulfonylbenzenecarbohydrazonamide (98d) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 30% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **98d** a été isolé sous la forme d'un solide jaune pâle; **Rf**: 0.28 (30% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.65 - 7.88 (m, 2 H), 7.38 - 7.47 (m, 2 H), 7.30 (dd, J=8.6, 0.6 Hz, 2 H), 6.93 - 7.08 (m, 2 H), 5.96 (br. s., 1 H), 3.11 (d, J=6.6 Hz, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 1.00 (t, J=7.1 Hz, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 160.2, 143.4, 135.8, 135.5, 129.6, 129.4, 129.4, 129.2, 128.3, 42.3, 21.6, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₈H₂₃ClN₃O₂S [M+H]⁺: 380.11940 *m/z*, exp: 380.12116 *m/z*; **mp**: 112-114 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3196, 2971, 2925, 2867, 1582, 1361, 1161, 697, 543.



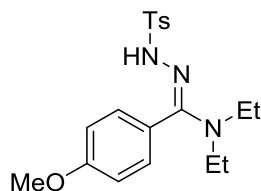
4-bromo-N,N-diethyl-N'-(4-methylphenyl)sulfonylbenzenecarbohydrazonamide (98e) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 30% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **98e** a été isolé sous la forme d'un solide jaune pâle; **¹H NMR** (CDCl₃, 400MHz): δ 7.77 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 5.92 (s, 1 H), 3.11 (d, J=6.6 Hz, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 6 H).



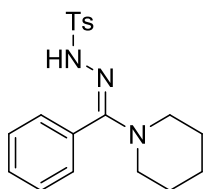
Methyl-4-(*N,N*-diethyl-*N'*-tosylcarbamohydrazonoyl)benzoate (98f) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 30% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **98f** a été isolé sous la forme d'un solide jaune pâle; **Rf**: 0.46 (30% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.08 - 8.16 (m, 2 H), 7.72 - 7.80 (m, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 5.99 (br. s., 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.12 (br. s., 4 H), 2.45 (s, 3 H), 1.01 (t, J=7.1 Hz, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 166.2, 143.5, 135.4, 131.3, 130.3, 129.8, 129.2, 128.3, 128.1, 126.3, 52.4, 42.4, 21.6, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₀H₂₆N₃O₄S [M+H]⁺: 404.16385 *m/z*, exp: 404.16583 *m/z*; **mp**: 142-146 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3205, 2966, 1716, 1575, 1329, 1270, 1162, 1095, 547.



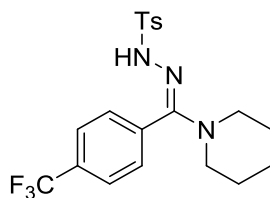
***N,N*-Diethyl-4-(thiophen-2-yl)-*N'*-tosylbenzohydrazonamide (98g)** : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **98g** a été isolé sous la forme d'un solide jaune pâle; **Rf**: 0,24 (30% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.77 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.67 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.37 (ddd, J=11.8, 4.3, 1.1 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.13 (dd, J=5.0, 3.6 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=7.7 Hz, 2 H), 6.17 (br. s., 1 H), 3.17 (br. s., 4 H), 2.46 (s, 3 H), 1.03 (t, J=6.7 Hz, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 159.8, 155.8, 143.4, 142.9, 135.8, 135.5, 129.3, 129.1, 128.5, 128.2, 126.6, 125.8, 124.0, 42.3, 21.6, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₂H₂₆N₃O₂S₂ [M+H]⁺: 428.14609 *m/z*, exp: 428.14739 *m/z*; **mp**: 144-146 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3180, 3095, 2969, 2929, 1315, 1158, 704, 557, 544.



(E)-N,N-diethyl-4-methoxy-N'-tosylbenzohydrazonamide (98h) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **98h** a été isolé sous la forme d'un solide jaune pâle; **Rf**: 0.26 (40% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300MHz): δ 7.86 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 6.96 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.14 (d, J=5.4 Hz, 4 H), 2.44 (s, 3 H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 155.8, 144.0, 130.0, 129.5, 129.2, 128.3, 128.1, 114.8, 113.6, 55.4, 25.3, 21.6, 16.7; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₉H₂₆N₃O₃S [M+H]⁺: 376.16894 *m/z*, exp: 376.17196 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3220, 2971, 2933, 1250, 1162, 812, 666, 583, 555.

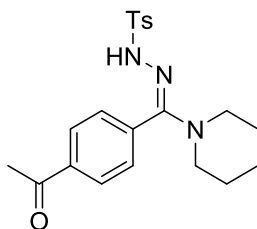


4-Methyl-N'-(phenyl(piperidin-1-yl)methylene)benzenesulfonohydrazide (99a) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 20 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **99a** a été isolé sous la forme d'un solide jaune pâle; **Rf** = 0.33 (30% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.74 - 7.80 (m, 2 H), 7.40 - 7.46 (m, 3 H), 7.31 (m, 2 H), 7.01 - 7.07 (m, 2 H), 6.22 (s, 1 H), 3.04 - 3.12 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 1.57 (m, 3 H), 1.42 - 1.51 (m, 3 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 159.7, 143.4, 135.4, 130.3, 130.0, 129.5, 129.2, 128.2, 128.1, 47.2, 25.4, 24.6, 21.6; **HRMS** (ESI, Pos) : calculé pour C₁₉H₂₄N₃O₂S [M+H]⁺ : 358.15837 *m/z*, exp : 358,15945 *m/z*; **mp** : 142-144 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) : 3067, 2944, 2852, 1332, 1160, 745, 654, 565, 543.

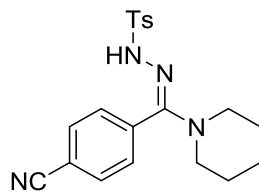


4-Methyl-N'-(piperidin-1-yl)(4-

(trifluoromethyl)phenyl)methylene)benzenesulfonohydrazide (**99b**) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **99b** a été isolé sous la forme d'un solide blanc; **Rf**: 0,31 (30% Acétone/Hexanes); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H), 7.28 - 7.35 (m, 4 H), 3.15 (br. s., 4 H), 2.46 (s, 3 H), 1.47 - 1.67 (m, 6 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 161.3, 143.7, 135.2, 134.6 (q, $J = 0.8$ Hz, $J_{\text{C-F}}$), 131.8 (q, $J = 32.3$ Hz, $J_{\text{C-F}}$), 129.3, 128.8, 128.2, 126.2 (q, $J = 3.8$ Hz, $J_{\text{C-F}}$), 123.6 (q, $J = 270.8$ Hz, $J_{\text{C-F}}$), 47.4, 25.4, 24.4, 21.6; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426.14576 m/z , exp: 426.14662 m/z ; **mp**: 142-144 °C; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3181, 2934, 2855, 1318, 1158, 1129, 704, 589, 545.

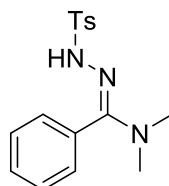


N'-((4-acetylphenyl)(piperidin-1-yl)methylene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide (**99c**) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **99c** a été isolé sous la forme d'un solide jaune pâle; **Rf**: 0.20 (30% Acétone/Hexanes); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 7.96 - 8.08 (m, 2 H), 7.67 - 7.83 (m, 2 H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 6.14 (br. s., 1 H), 3.02 - 3.20 (m, 4 H), 2.64 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 1.41 - 1.66 (m, 6 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126MHz): δ 197.2, 143.6, 138.0, 135.2, 129.2, 129.1, 128.5, 128.5, 128.2, 127.0, 47.3, 26.7, 25.4, 24.4, 21.6; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.16894 m/z , exp: 400.16993 m/z ; **mp**: 128-132 °C; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3188, 2934, 2849, 1686, 1331, 1259, 1158, 673, 586, 545.

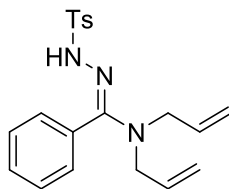


N'-((4-Cyanophenyl)(piperidin-1-yl)methylene)-4-methylbenzenesulfonylhydrazide (99d)

: Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 30% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **99d** a été isolé sous la forme d'un solide jaune pâle; **Rf**: 0.24 (30% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.65 - 7.89 (m, 4 H), 7.28 - 7.35 (m, 4 H), 5.94 (s, 1 H), 2.95 - 3.21 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 1.41 - 1.68 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 162.6, 143.7, 136.2, 135.2, 132.8, 129.3, 129.2, 128.3, 118.0, 113.6, 47.4, 25.4, 24.4, 21.6 ppm; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₀H₂₃N₄O₂S [M+H]⁺: 383,15362 *m/z*, exp: 383.15506 *m/z*; **mp**: 164-168°C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3244, 2945, 2923, 2849, 2230, 1323, 1160, 721, 547.

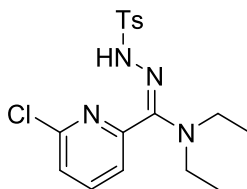


N,N-dimethyl-N'-[(4-methylphenyl)sulfonyl]benzenecarbohydrazonamide (100) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 30% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **100** a été isolé sous la forme d'un solide blanc; **Rf**: 0.22 (30% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ (ppm) 7.77 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.40 - 7.47 (m, 3 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 6.99 - 7.08 (m, 2 H), 6.19 (br. s., 1 H), 2.71 (s, 6 H), 2.45 (s, 3 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ (ppm) 160.8, 143.4, 135.2, 130.2, 130.0, 129.4, 129.2, 128.2, 128.0, 38.5, 21.6; **HRMS** (ESI, Pos) : calculé pour C₁₆H₂₀N₃O₂S [M+H]⁺ : 318.12707 *m/z*, exp: 318.12793 *m/z*; **mp**: 176-178 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) : 3107, 2935, 1548, 1331, 1159, 740, 651, 557, 544.



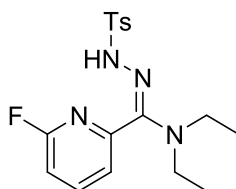
N'-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-N,N-di(prop-2-en-1-yl)benzenecarbohydrazonamide

(101) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 30% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **101** a été isolé sous la forme d'un solide jaune pâle; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.66 - 7.93 (m, 2 H), 7.36 - 7.56 (m, 3 H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 6.94 - 7.05 (m, 2 H), 5.56 - 5.79 (m, 2 H), 4.93 - 5.22 (m, 4 H), 3.67 (d, $J=5.4$ Hz, 4 H), 2.46 (s, 3 H).



6-chloro-N,N-diethyl-N'-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pyridine-2-carbohydrazonamide

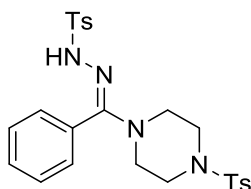
(102a) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 30% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **102a** a été isolé sous la forme d'un solide blanc; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 7.79 (d, $J=7.9$ Hz, 3 H), 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 3.17 (d, $J=6.1$ Hz, 4 H), 2.44 (s, 3 H), 1.09 (t, $J=7.0$ Hz, 6 H).



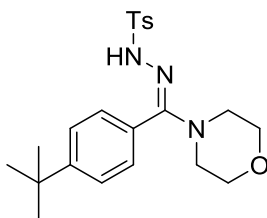
N,N-diethyl-6-fluoro-N'-[(4-methylphenyl)sulfonyl]pyridine-2-carbohydrazonamide

(102b) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 30% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **102b** a été isolé sous la forme d'un solide blanc; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.92 (q, $J=7.7$ Hz, 1 H),

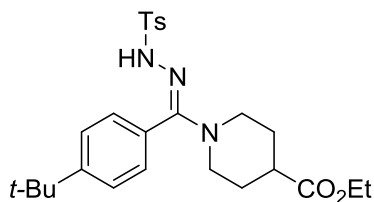
7.76 - 7.85 (m, 2 H), 7.23 - 7.35 (m, 3 H), 6.99 (dd, J=8.2, 2.6 Hz, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 3.11 (q, J=7.0 Hz, 4 H), 2.44 (s, 3 H), 1.04 (t, J=7.0 Hz, 6 H).



4-Methyl-N'-(phenyl(4-tosylpiperazin-1-yl)methylene)benzenesulfonohydrazide (103) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 0 à 80% EtOAc/Hexanes. L'hydrazonamide **103** a été isolé sous la forme d'un solide jaune; R_f : 0.60 (50% EtOAc/Hexanes); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.73-7.69 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.24-3.11 (m, 4H), 2.98-2.91 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 144.0, 143.8, 135.0, 132.6, 130.7, 129.9, 129.8, 129.4, 128.7, 128.1, 127.8, 45.7, 45.4, 21.6, 21.6; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 513.1625 m/z , exp: 513.1636 m/z ; **mp**: 77-78 $^\circ\text{C}$; **FTIR** (cm^{-1}) (neat) 2966, 2937, 1327, 1158, 1056, 1017, 724, 578, 546.

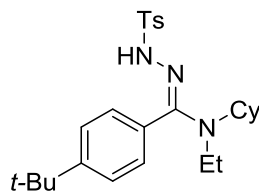


4-methyl-N'-(morpholin-4-yl(-4-tert-butylphenyl)methylidene)benzenesulfonohydrazide (104) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 0 à 80% EtOAc/Hexanes. L'hydrazonamide **104** a été isolé sous la forme d'un solide jaune; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.77 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.05 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 3.59 - 3.69 (m, 4 H), 3.10 (br. s., 4 H), 2.46 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H).

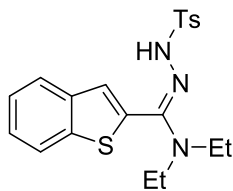


Ethyl 1-((4-(tert-butyl)phenyl)(2-tosylhydrazono)methyl)piperidine-4-carboxylate (105) :

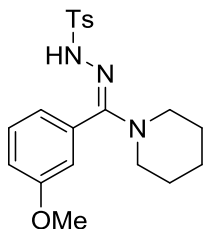
Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 20 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **105** a été isolé sous la forme d'un solide blanc; **R_f** = 0.33 (30% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.76 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 6.41 (br. s., 1 H), 4.14 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 3.42 - 3.61 (m, 2 H), 2.71 (t, J=11.4 Hz, 2 H), 2.36 - 2.51 (m, 4 H), 1.73 - 1.89 (m, 2 H), 1.53 - 1.67 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 174.5, 153.6, 143.5, 135.3, 129.2, 128.1, 127.8, 126.5, 126.4, 65.8, 60.5, 45.7, 41.2, 34.9, 31.2, 27.6, 21.6, 14.2; **HRMS** (ESI, Pos) : calculé pour C₂₆H₃₆N₃O₄S [M+H]⁺ : 486,2421 *m/z*, exp: 486,24398 *m/z*; **mp** : 118-120 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3082, 2953, 2853, 1724, 1317, 1157, 741, 727, 562



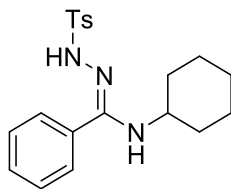
4-(tert-Butyl)-N-cyclohexyl-N-ethyl-N'-tosylbenzohydrazonamide (106) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **106** a été isolé sous la forme d'un solide blanc; **R_f**: 0.44 (30% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.72 - 7.81 (m, 2 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 6.86 - 6.98 (m, 2 H), 6.11 (s, 1 H), 3.14 (q, J=6.7 Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.48 - 1.79 (m, 5 H), 1.22 - 1.45 (m, 13 H), 0.97 - 1.10 (m, 2 H), 0.93 (t, J=7.0 Hz, 3 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 155.4, 152.6, 144.5, 144.1, 133.8, 129.0, 127.7, 121.7, 121.5, 118.5, 111.3, 58.3, 38.7, 35.2, 31.4, 30.8, 26.0, 25.7, 21.5, 15.5; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₆H₃₈N₃O₂S [M+H]⁺: 456.26792 *m/z*, exp: 456.26935 *m/z*; **mp**: 130-132 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) : 3197, 2928, 2856, 1325, 1160, 1090, 685, 566, 543.



***N,N*-Diethyl-*N'*-tosylbenzo[*b*]thiophene-2-carbohydrazonamide (107)** : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **107** a été isolé sous la forme d'un solide jaune pâle; **Rf**: 0.26 (30% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.81 - 7.89 (m, 2 H), 7.76 - 7.80 (m, 2 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.31 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 6.57 (br. s., 1 H), 3.20 (q, J=7.0 Hz, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 1.05 ppm (t, J=7.0 Hz, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 161.9, 144.1, 137.6, 137.1, 131.8, 130.0, 129.3, 129.2, 127.8, 125.4, 121.1, 72.3, 51.8, 43.1, 21.6, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₀H₂₄N₃O₂S₂ [M+H]⁺: 402.13044 *m/z*, exp: 402.13196 *m/z*; **mp**: 150-154 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3188, 2966, 2931, 2868, 1324, 1157, 712, 564, 540.

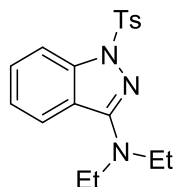


***N'*-((3-Methoxyphenyl)(piperidin-1-yl)methylene)-4-methylbenzenesulfonylhydrazide (108)** : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **108** a été isolé sous la forme d'un solide jaune pâle; **Rf**: 0.26 (30% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.68 - 7.85 (m, 2 H), 7.28 - 7.42 (m, 3 H), 6.96 (ddd, J=8.4, 2.6, 1.0 Hz, 1 H), 6.52 - 6.67 (m, 2 H), 6.33 (br. s., 1 H), 3.71 - 3.88 (m, 3 H), 2.98 - 3.21 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 1.36 - 1.70 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 160.3, 159.5, 143.4, 135.3, 131.3, 130.7, 129.2, 128.2, 120.0, 115.7, 113.3, 55.4, 47.3, 25.5, 24.6, 21.6; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₀H₂₆N₃O₃S [M+H]⁺: 388.16894 *m/z*, exp: 388.1705 *m/z*; **mp**: 140-142 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3187, 2933, 2858, 1328, 1289, 1163, 698, 554, 543.

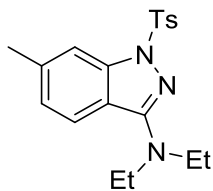


N-cyclohexyl-N'-[(4-methylphenyl)sulfonyl]benzenecarbohydrazonamide (109) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% Acétone/Hexanes. L'hydrazonamide **109** a été isolé sous la forme d'un solide blanc contenant un mélange de rotamères (4:1); **Rf**: 0,35 (40% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.67 - 7.97 (m, 2 H), 7.11 - 7.55 (m, 7 H), 6.25 (br. s., 1 H), 3.45 - 4.14 (m, 1 H), 3.13 (t, J=10.3 Hz, 1 H), 2.28 - 2.56 (m, 3 H), 0.95 - 1.89 (m, 10 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 166.1, 143.5, 135.6, 132.2, 130.3, 129.4, 128.5, 128.1, 128.0, 53.0, 34.4, 25.1, 24.7, 21.5; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₀H₂₆N₃O₂S [M+H]⁺: 372,17402 *m/z*, exp: 372.17525 *m/z*; **mp**: 74-78 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2927, 2852, 1595, 1157, 1087, 770, 699, 668, 550.

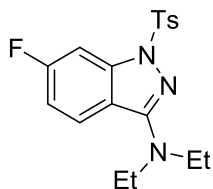
Caractérisation des 3-aminoindazoles



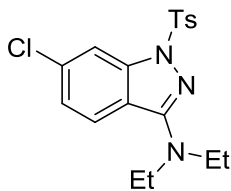
N,N-Diethyl-1-tosyl-1H-indazol-3-amine (115a) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 5 à 15% EtOAc/Hexanes. L'indazole **115a** a été isolé sous la forme d'un solide jaune pâle; **Rf** = 0.30 (10% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.17 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.70 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.12 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 3.54 (q, 4H, J = 7.1 Hz), 2.31 (s, 3H), 1.18 (t, 6H, J = 7.1 Hz); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 155.6, 144.4, 143.9, 133.9, 129.3, 128.8, 127.8, 123.7, 122.1, 120.5, 114.9, 44.6, 21.7, 13.3; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₈H₂₂N₃O₂S [M+H]⁺ : 344.14272 *m/z*, exp: 344.14400 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3233, 3189, 3059, 2971, 2932, 1552, 1366, 1161.



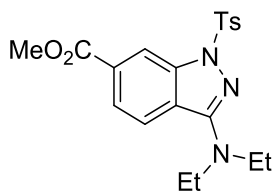
***N,N*-Diethyl-6-methyl-1-tosyl-1*H*-indazol-3-amine (115b)** : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 30% EtOAc/Hexanes. L'indazole **115b** a été isolé sous la forme d'un solide brun; **R_f** = 0.34 (20% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.98 (dt, J=1.5, 0.7 Hz, 1 H), 7.69 - 7.74 (m, 2 H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=8.6, 0.6 Hz, 2 H), 7.01 - 7.06 (m, 1 H), 3.53 (q, J=7.0 Hz, 4 H), 2.50 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 155.4, 144.4, 144.2, 139.3, 133.9, 129.1, 127.6, 125.3, 121.5, 118.3, 114.6, 44.4, 21.8, 21.5, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos) : calculé pour C₁₉H₂₄N₃O₂S [M+H]⁺ : 358,15837 *m/z*, exp: 358,15926 *m/z*; **mp**: 84-86 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2968, 2928, 2865, 1555, 1366, 1173, 800, 575, 541.



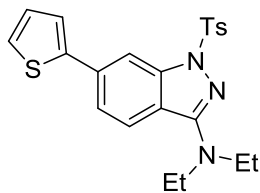
***N,N*-Diethyl-6-fluoro-1-tosyl-1*H*-indazol-3-amine (115c)** : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 30% EtOAc/Hexanes. L'indazole **115c** a été isolé sous la forme d'un solide blanc; **R_f** = 0.34 (20% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.86 (dd, J=9.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.70 - 7.79 (m, 2 H), 7.54 (dd, J=8.9, 5.0 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.96 (td, J=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.52 (q, J=7.1 Hz, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 1.11 - 1.25 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 164.1, 162.1, 154.8, 144.6, 133.7, 129.3, 127.7, 123.3, 116.7, 112.4, 101.6, 44.5, 21.6, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos) : calculé pour C₁₈H₂₁FN₃O₂S [M+H]⁺ : 362,1333 *m/z*, exp: 362,13434 *m/z*; **mp**: 136-138 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) : 2971, 2932, 2874, 1367, 1172, 665, 606, 578, 544.



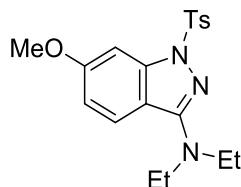
6-Chloro-N,N-diethyl-1-tosyl-1H-indazol-3-amine (115d) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 15 à 30% EtOAc/Hexanes. L'indazole **115d** a été isolé sous la forme d'un solide brun; **Rf**: 0.26 (20% Et₂O/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.14 - 8.31 (m, 1 H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.11 - 7.23 (m, 3 H), 3.52 (q, J=7.1 Hz, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 1.18 (t, J=7.1 Hz, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 154.7, 144.6, 144.1, 135.2, 133.7, 129.3, 127.7, 124.2, 122.7, 118.7, 114.6, 44.5, 21.6, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₈H₂₁ClN₃O₂S [M+H]⁺: 378.10375 *m/z*, exp: 378.10414 *m/z*; **mp**: 110-112 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2984, 2969, 2931, 2870, 1580, 1365, 1171, 666, 541.



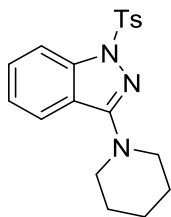
Methyl 3-(diethylamino)-1-tosyl-1H-indazole-6-carboxylate (115e) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 15 à 30% EtOAc/Hexanes. L'indazole **115e** a été isolé sous la forme d'un solide brun; **Rf**: 0.24 (20% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.82 (dd, J=1.4, 0.6 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 2 H), 7.65 (dd, J=8.5, 0.5 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.55 (q, J=7.0 Hz, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 1.20 (t, J=7.1 Hz, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 166.6, 154.7, 144.6, 143.3, 133.7, 130.4, 129.3, 127.7, 124.4, 122.9, 121.9, 116.0, 52.5, 44.6, 21.6, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₀H₂₄N₃O₄S [M+H]⁺: 402.1482 *m/z*, exp: 402.14963 *m/z*; **mp**: 132-134 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2973, 2934, 1714, 1374, 1287, 1174, 735, 667, 541.



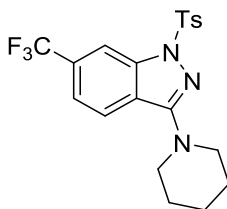
N,N-Diethyl-6-(thiophen-2-yl)-1-tosyl-1H-indazol-3-amine (115f) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% EtOAc/Hexanes. L'indazole **115f** a été isolé sous la forme d'un solide jaune; **Rf**: 0,30 (20% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.41 (dd, J=1.5, 0.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.38 (dd, J=5.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 3 H), 3.55 (q, J=7.2 Hz, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 155.0, 144.5, 144.4, 143.4, 135.1, 133.8, 129.3, 128.3, 127.7, 126.0, 124.5, 122.4, 122.1, 119.3, 111.2, 44.6, 21.6, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₂H₂₄N₃O₂S₂ [M+H]⁺: 426.13044 *m/z*, exp: 426.13162 *m/z*; **mp**: 108-110 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3075, 2971, 2929, 1170, 733, 668, 598, 570, 542.



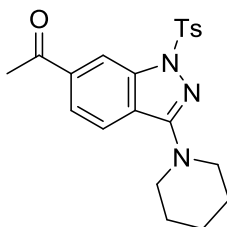
N,N-Diethyl-6-methoxy-1-tosyl-1H-indazol-3-amine (115g) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 0 à 20% EtOAc/Hexanes. L'indazole **115g** a été isolé sous la forme d'une huile brune; **Rf**: 0.23 (20% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.64 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 6.82 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.51 (q, J=7.1 Hz, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 1.17 (t, J=7.1 Hz, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 160.7, 155.3, 145.7, 144.3, 133.8, 129.2, 127.6, 122.6, 114.1, 113.9, 97.2, 55.7, 44.4, 21.6, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos): calcd for C₁₉H₂₄N₃O₃S [M+H]⁺: 374.15329 *m/z*, found: 374.15378 *m/z*; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2962, 2926, 2850, 1170, 1020, 790, 661, 576, 542.



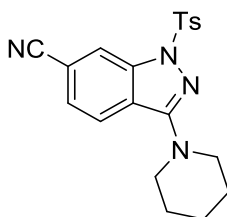
3-(Piperidin-1-yl)-1-tosyl-1H-indazole (116a) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 30% EtOAc/Hexanes. L'indazole **116a** a été isolé sous la forme d'un solide brun; **Rf** = 0.41 (20% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.17 (dt, J=8.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 2 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.48 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, J=8.1, 7.2, 0.9 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.6, 0.6 Hz, 2 H), 3.41 - 3.48 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 1.59 - 1.75 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 157.9, 144.5, 143.4, 133.9, 129.3, 128.8, 127.5, 123.5, 121.6, 120.6, 114.5, 49.8, 25.3, 24.4, 21.5; **HRMS** (ESI, Pos) : calculé pour C₁₉H₂₂N₃O₂S [M+H]⁺ : 356,14272 *m/z*, exp: 356,14377 *m/z*; **mp**: 116-118 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2925, 2850, 2828, 1528, 1369, 1172, 751, 663, 538.



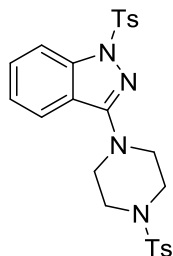
3-(Piperidin-1-yl)-1-tosyl-6-(trifluoromethyl)-1H-indazole (116b) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 5 à 20% EtOAc/Hexanes. L'indazole **116b** a été isolé sous la forme d'un solide jaune; **Rf**: 0,47 (20% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.46 (s, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 3 H), 7.46 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 3.40 - 3.51 (m, 4 H), 2.36 (s, 3 H), 1.61 - 1.78 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 157.0, 145.0, 142.4, 133.7, 130.9 (q, *J* = 33.8 Hz, *J*_{C-F}), 129.5, 127.5, 123.8 (q, *J* = 275.3 Hz, *J*_{C-F}), 122.4 (2), 119.9 (q, *J* = 2.5 Hz, *J*_{C-F}), 111.8 (q, *J* = 5.0 Hz, *J*_{C-F}), 49.8, 25.2, 24.2, 21.6; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₀H₂₁F₃N₃O₂S [M+H]⁺: 424.13011 *m/z*, exp: 424.13076 *m/z*; **mp**: 132-134 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2939, 2855, 1329, 1170, 1123, 670, 602, 572, 549.



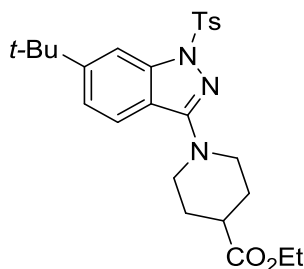
1-(3-(Piperidin-1-yl)-1-tosyl-1H-indazol-6-yl)ethan-1-one (116c) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 40% EtOAc/Hexanes. L'indazole **116c** a été isolé sous la forme d'un solide jaune; **Rf**: 0.31 (30% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.71 (d, J=0.7 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 3.39 - 3.49 (m, 4 H), 2.74 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.61 - 1.76 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 197.6, 157.2, 144.9, 143.1, 137.3, 133.8, 129.5, 127.5, 123.1, 122.8, 121.9, 114.9, 49.8, 27.0, 25.3, 24.2, 21.6; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₁H₂₄N₃O₃S [M+H]⁺: 398.15329 *m/z*, exp: 398.15518 *m/z*; **mp**: 164-166 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2918, 2849, 1367, 1257, 1173, 661, 577, 547, 530.



3-(Piperidin-1-yl)-1-tosyl-1H-indazole-6-carbonitrile (116d) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 15 à 30% EtOAc/Hexanes. L'indazole **116d** a été isolé sous la forme d'un solide brun; **Rf**: 0.3 (20% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.51 (dd, J=1.3, 0.7 Hz, 1 H), 7.66 - 7.87 (m, 3 H), 7.46 (dd, J=8.3, 1.4 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=8.6, 0.6 Hz, 2 H), 3.28 - 3.55 (m, 4 H), 2.37 (s, 3 H), 1.62 - 1.85 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 156.8, 145.2, 141.9, 133.6, 129.7, 127.6, 125.8, 122.9, 122.6, 118.7, 118.4, 112.2, 49.9, 25.2, 24.2, 21.6; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₀H₂₁N₄O₂S [M+H]⁺: 381,13797 *m/z*, exp: 381.13766 *m/z*; **mp**: 188-190 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2934, 2850, 2228, 1523, 1372, 1181, 671, 600, 540.

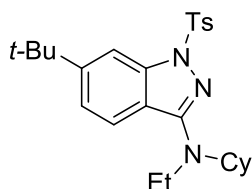


1-Tosyl-3-(4-tosylpiperazin-1-yl)-1H-indazole (117): Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. L'indazole **117** a été isolé sous la forme d'un solide blanc; **R_f**: 0.70 (50% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.17-8.12 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 4H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 4H), 3.21-3.13 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz): δ 156.2, 144.8, 144.0, 143.3, 133.8, 132.6, 129.8, 129.4, 129.3, 127.8, 127.4, 123.7, 120.9, 119.6, 114.6, 48.0, 45.4, 21.6; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₅H₂₇N₄O₄S₂ [M+H]⁺: 511.1468 *m/z*, exp: 511.1479 *m/z*; **mp**: 212-214 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) 2921, 1349, 1162, 1054, 727, 673, 651, 564, 535.

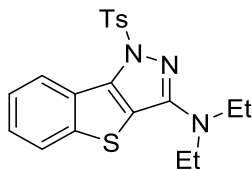


Ethyl 1-(6-(tert-butyl)-1-tosyl-1H-indazol-3-yl)piperidine-4-carboxylate (118) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 10 à 30% EtOAc/Hexanes. L'indazole **118** a été isolé sous la forme d'une huile brune; **R_f** = 0.24 (20% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.17 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 2 H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 3.96 (dt, J=13.1, 3.3 Hz, 2 H), 2.99 - 3.10 (m, 2 H), 2.51 (tt, J=11.1, 3.9 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.01 (dd, J=13.6, 3.5 Hz, 2 H), 1.78 - 1.91 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126 MHz): δ 174.5, 157.2, 153.1, 144.4, 144.0, 133.8, 129.3, 127.5, 121.9, 120.8, 118.2, 111.0, 60.5, 48.2, 41.0, 35.4, 31.4, 27.5, 21.5,

14.2; **HRMS** (ESI, Pos) : calculé pour $C_{26}H_{34}N_3O_4S$ $[M+H]^+$: 484,22645 m/z , exp: 484,2278 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2960, 2867, 1727, 1371, 1171, 1040, 667, 577, 544.

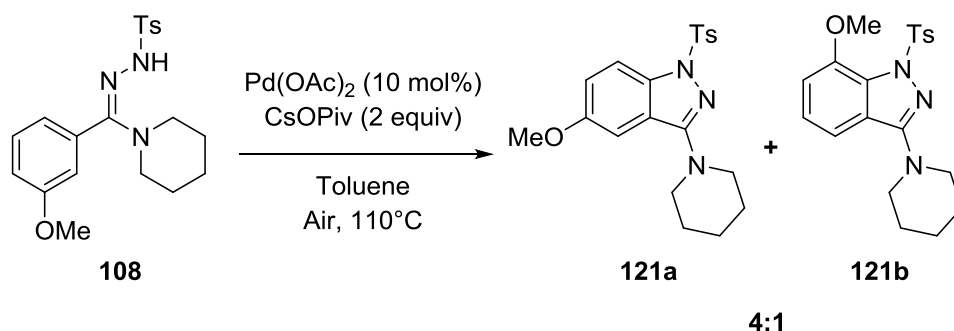


6-(tert-Butyl)-N-cyclohexyl-N-ethyl-1-tosyl-1H-indazol-3-amine (119) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 5 à 20% EtOAc/Hexanes. L'indazole **119** a été isolé sous la forme d'une huile brune; **Rf**: 0.52 (20% EtOAc/Hexanes); **1H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 8.19 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 2 H), 7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 4.03 (tt, $J=11.5, 3.3$ Hz, 1 H), 3.47 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.82 (t, $J=15.7$ Hz, 4 H), 1.70 (d, $J=13.0$ Hz, 1 H), 1.31 - 1.51 (m, 13 H), 1.08 - 1.19 (m, 4 H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 126 MHz): δ 155.4, 152.6, 144.5, 144.1, 133.8, 129.0, 127.7, 121.7, 121.5, 118.5, 111.3, 58.3, 38.7, 35.2, 31.4, 30.8, 26.0, 25.7, 21.5, 15.5; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $C_{26}H_{36}N_3O_2S$ $[M+H]^+$: 454.25227 m/z , exp: 454.2539 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat) : 2962, 2930, 2856, 1535, 1369, 1172, 669, 577, 544.



N,N-Diethyl-1-tosyl-1H-benzo[4,5]thieno[2,3-c]pyrazol-3-amine (120) : Suivant la procédure générale, le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 20 à 40% EtOAc/Hexanes. L'indazole **120** a été isolé sous la forme d'une huile brune; **Rf**: 0.40 (20% EtOAc/Hexanes); **1H NMR** ($CDCl_3$, 500MHz): δ 8.82 - 8.91 (m, 1 H), 7.73 - 7.80 (m, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 2 H), 7.54 (ddd, $J=8.3, 7.2, 1.1$ Hz, 1 H), 7.46 (ddd, $J=8.2, 7.1, 1.3$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J=8.6, 0.6$ Hz, 2 H), 3.44 (q, $J=7.1$ Hz, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 6 H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 126 MHz): δ 154.2, 146.1, 145.4, 144.5, 133.4, 129.2, 127.9, 126.3, 125.7, 125.5, 124.6, 123.8, 43.7, 30.9, 21.6, 13.4; **HRMS** (ESI, Pos):

calculé pour $C_{20}H_{22}N_3O_2S_2$ $[M+H]^+$: 400.11479 m/z , exp: 400.11531 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2966, 2928, 2871, 1562, 1366, 727, 662, 588, 545.

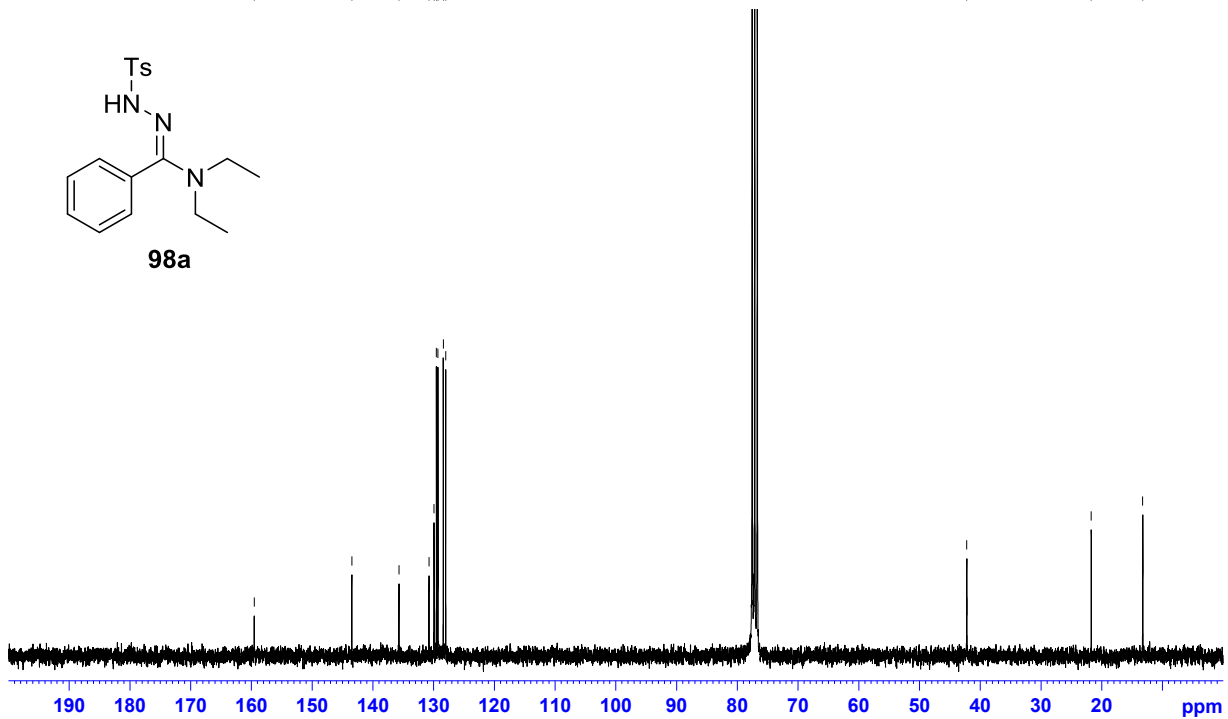
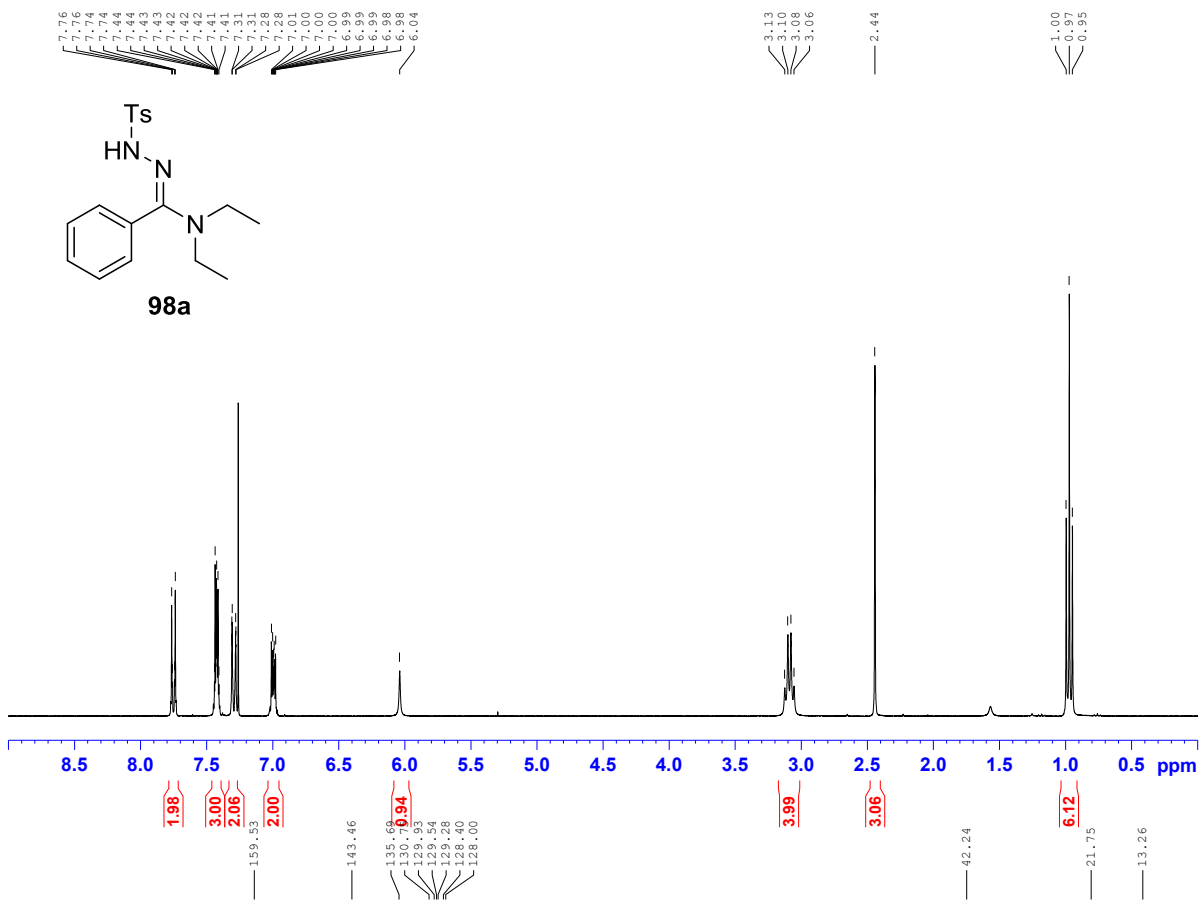


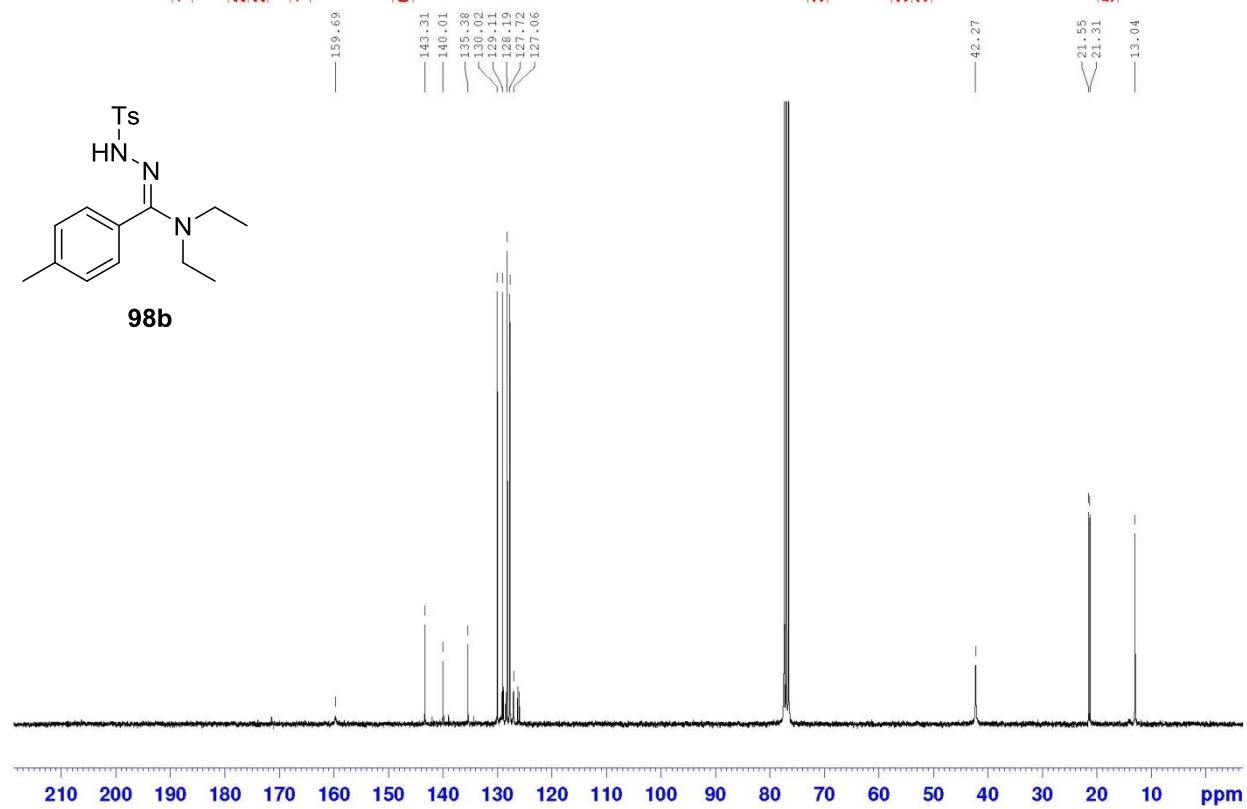
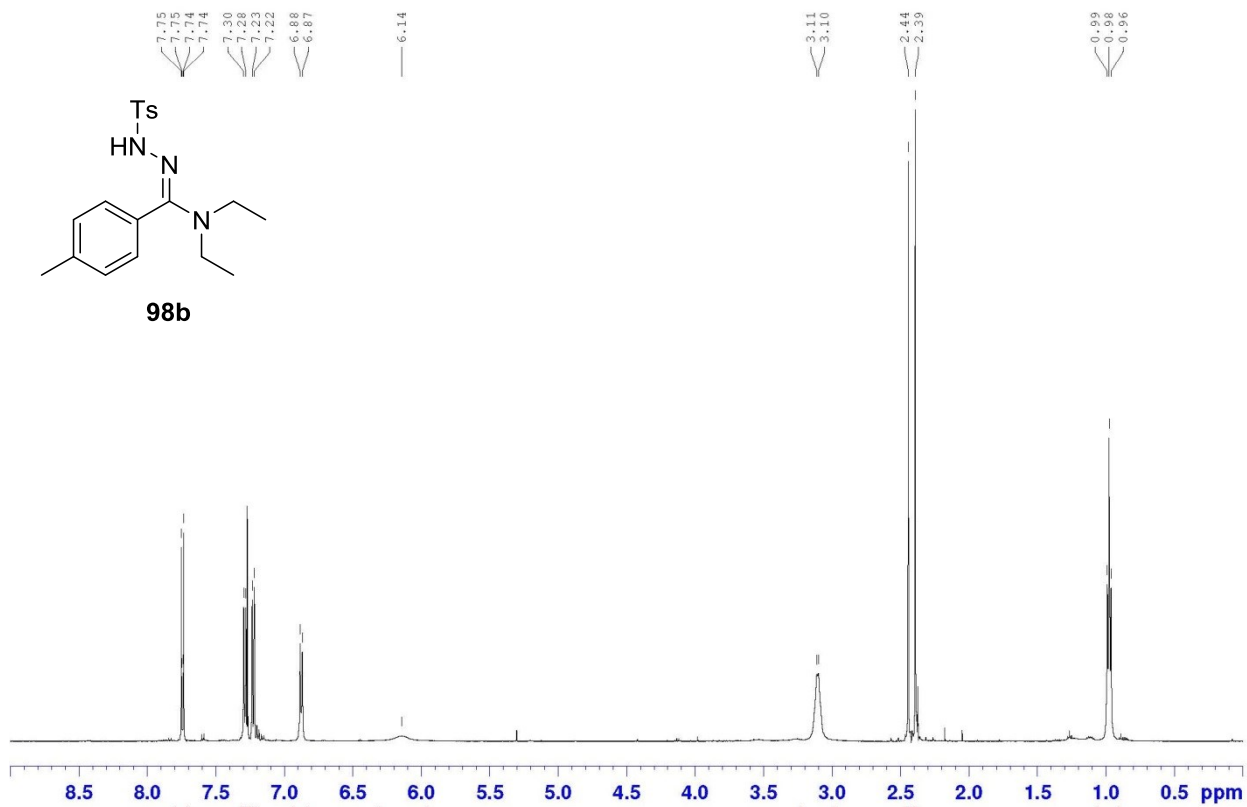
Suivant la procédure générale, un mélange de régioisomères séparables 121a et 121b ont été obtenus dans un ratio de 4:1

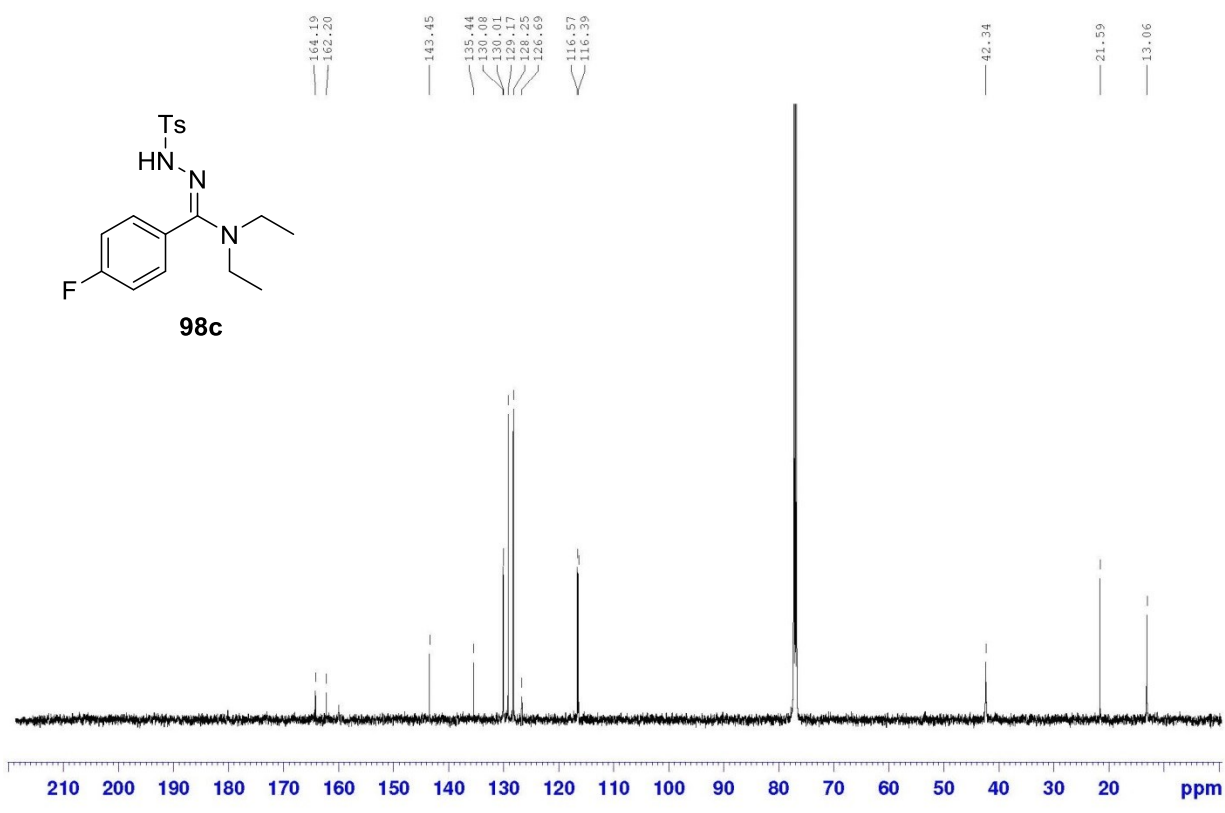
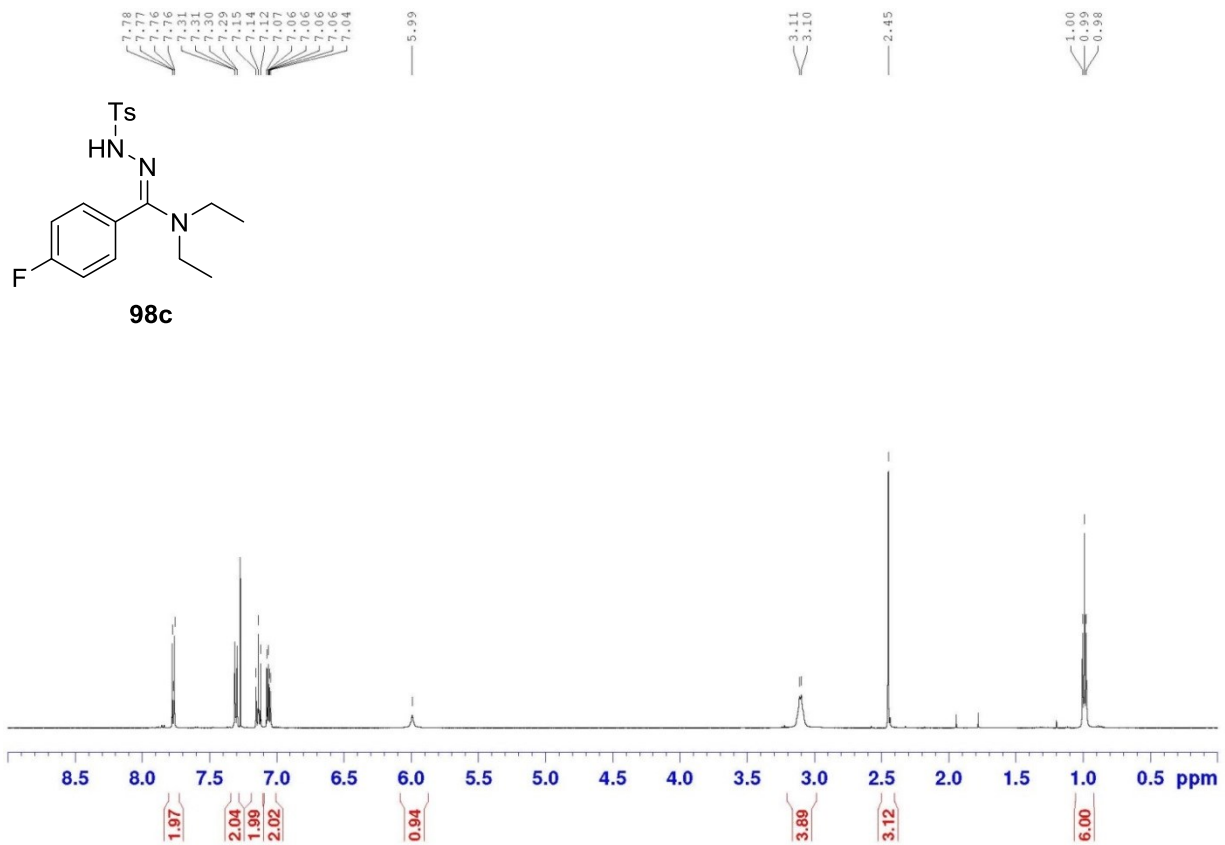
5-Methoxy-3-(piperidin-1-yl)-1-tosyl-1H-indazole (121a) : Le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 15 à 30% EtOAc/Hexanes. Le régioisomère majeur **121a** a été isolé sous la forme d'une huile brune; **Rf**: 0.25 (20% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 8.06 (dd, $J=9.2, 0.6$ Hz, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 2 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.11 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.33 - 3.44 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 1.59 - 1.78 ppm (m, 6 H); **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 126 MHz): δ 156.4, 144.4, 138.5, 133.5, 129.2, 127.5, 121.6, 118.4, 115.6, 103.3, 55.8, 50.0, 25.3, 24.3, 21.5; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $C_{20}H_{24}N_3O_3S$ $[M+H]^+$: 386.15329 m/z , exp: 386.15399 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2923, 2857, 2823, 1365, 1171, 1033, 666, 577, 548.

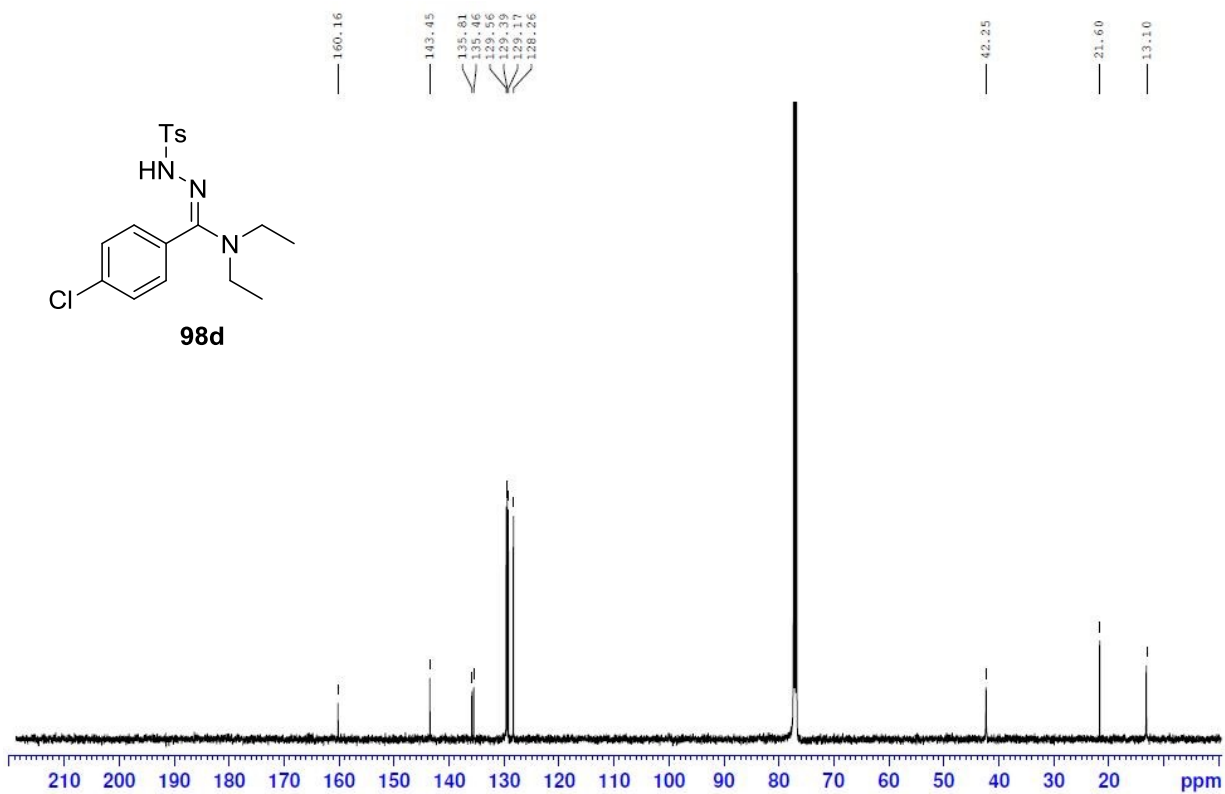
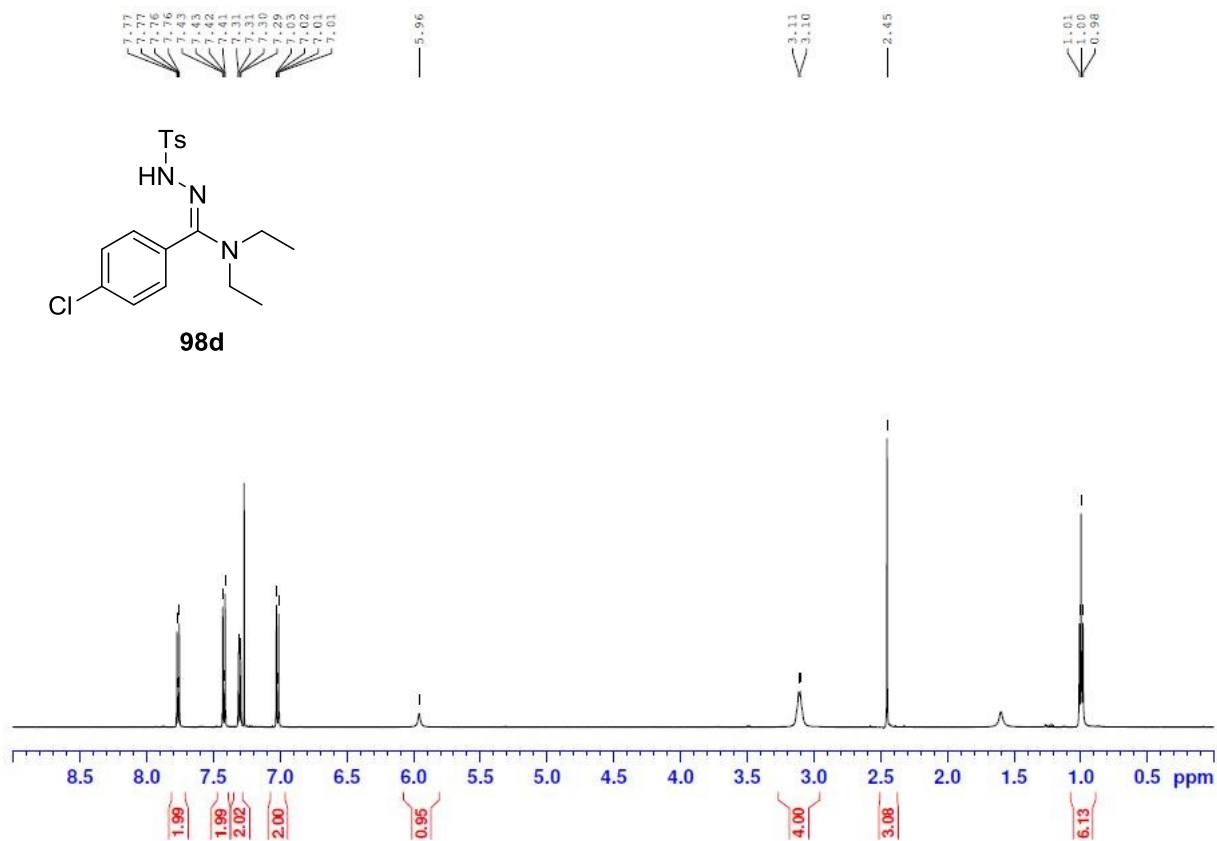
7-Methoxy-3-(piperidin-1-yl)-1-tosyl-1H-indazole (121b) : Le brut réactionnel a été purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 15 à 30% EtOAc/Hexanes. Le régioisomère mineur **121b** a été isolé sous la forme d'une huile brune; **Rf**: 0.21 (20% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** ($CDCl_3$, 500MHz): δ 7.67 - 7.80 (m, 2 H), 7.54 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.22 (m, 3 H), 6.90 (dd, $J=7.8, 0.6$ Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.37 - 3.46 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 1.59 - 1.80 (m, 6 H); **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 126 MHz): δ 148.3, 144.0, 135.2, 132.5, 130.9, 129.1, 128.8, 127.8, 124.8, 113.5, 110.9, 56.2, 50.4, 31.6, 22.7, 14.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $C_{20}H_{24}N_3O_3S$ $[M+H]^+$: 386.15329 m/z , exp: 386.15369 m/z ; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2923, 2857, 2823, 1365, 1171, 1033, 666, 577, 548.

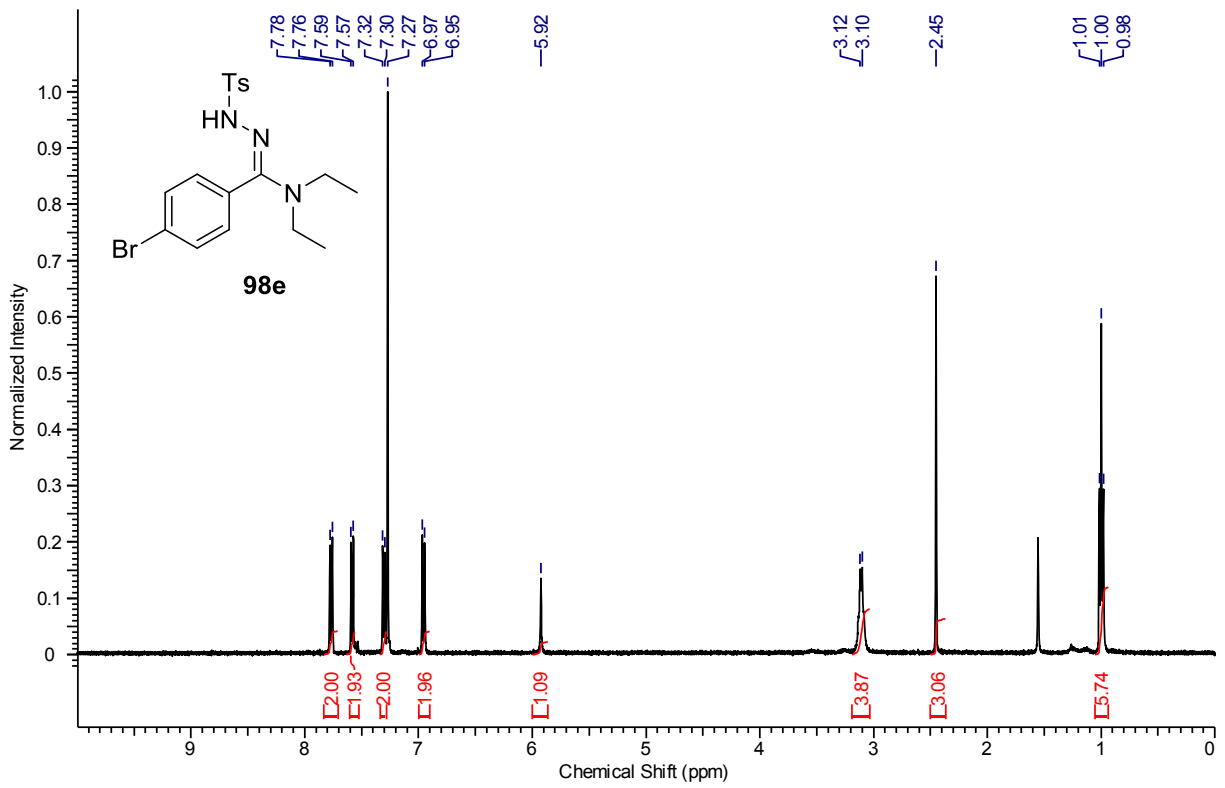
^1H RMN et ^{13}C RMN respectivement

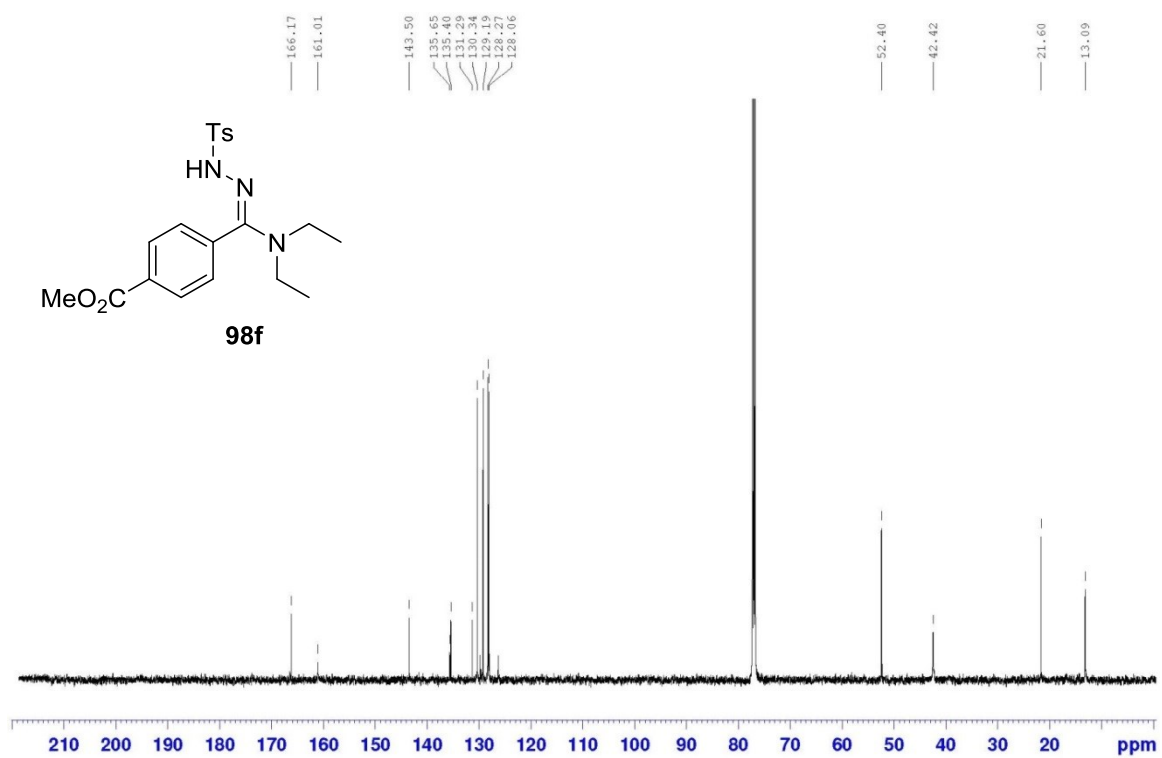
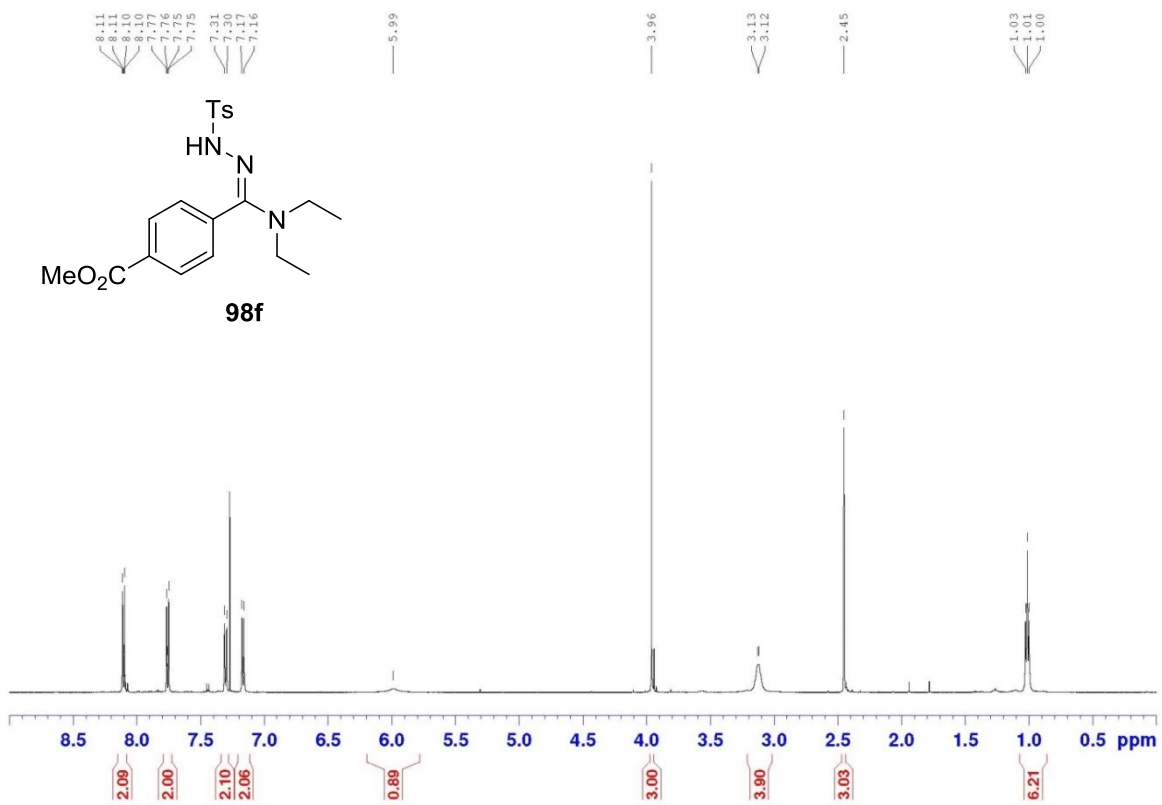


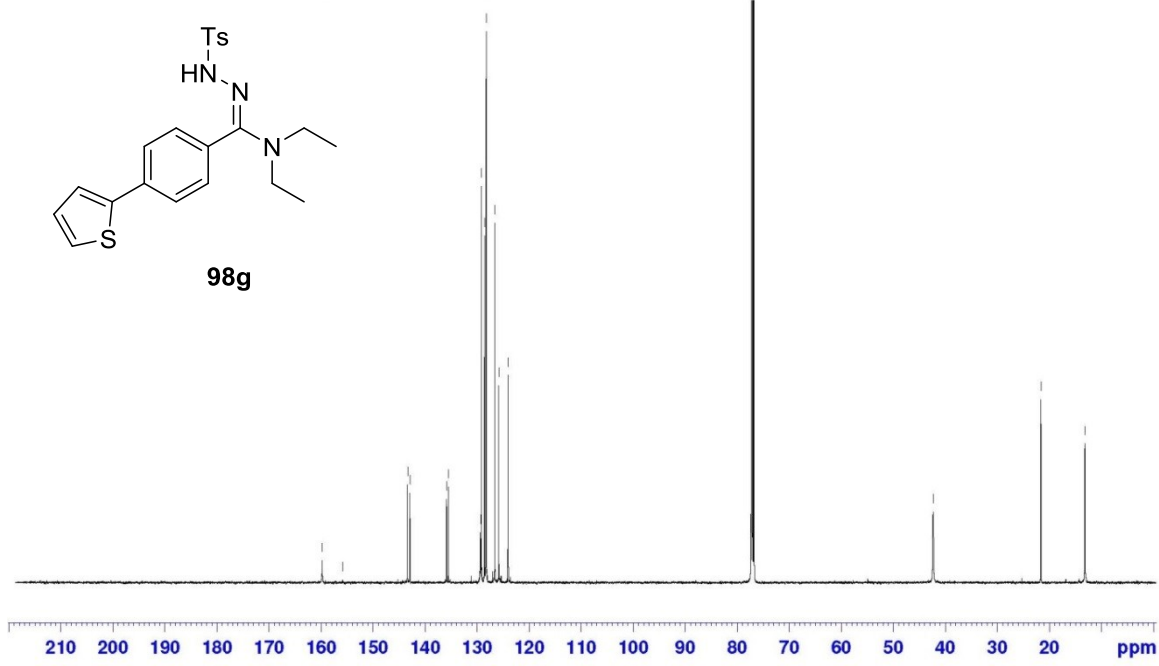
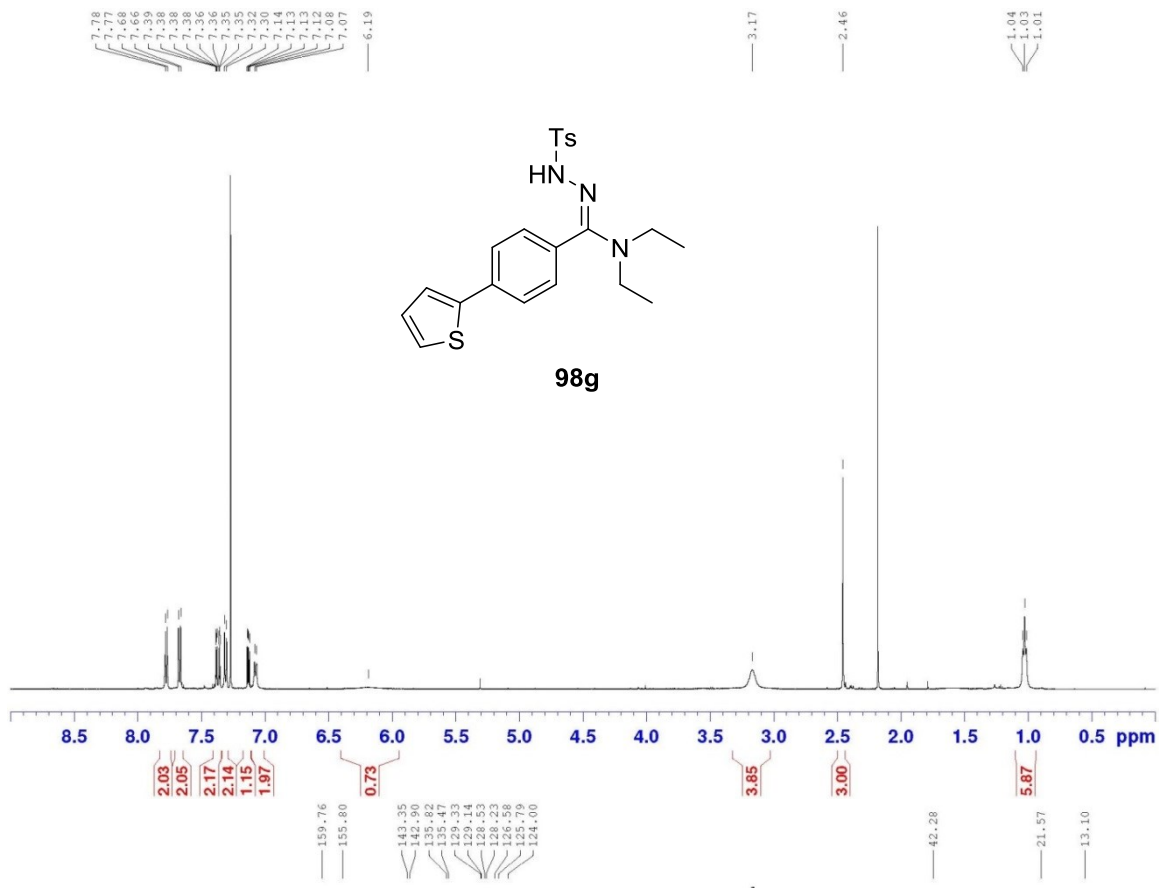


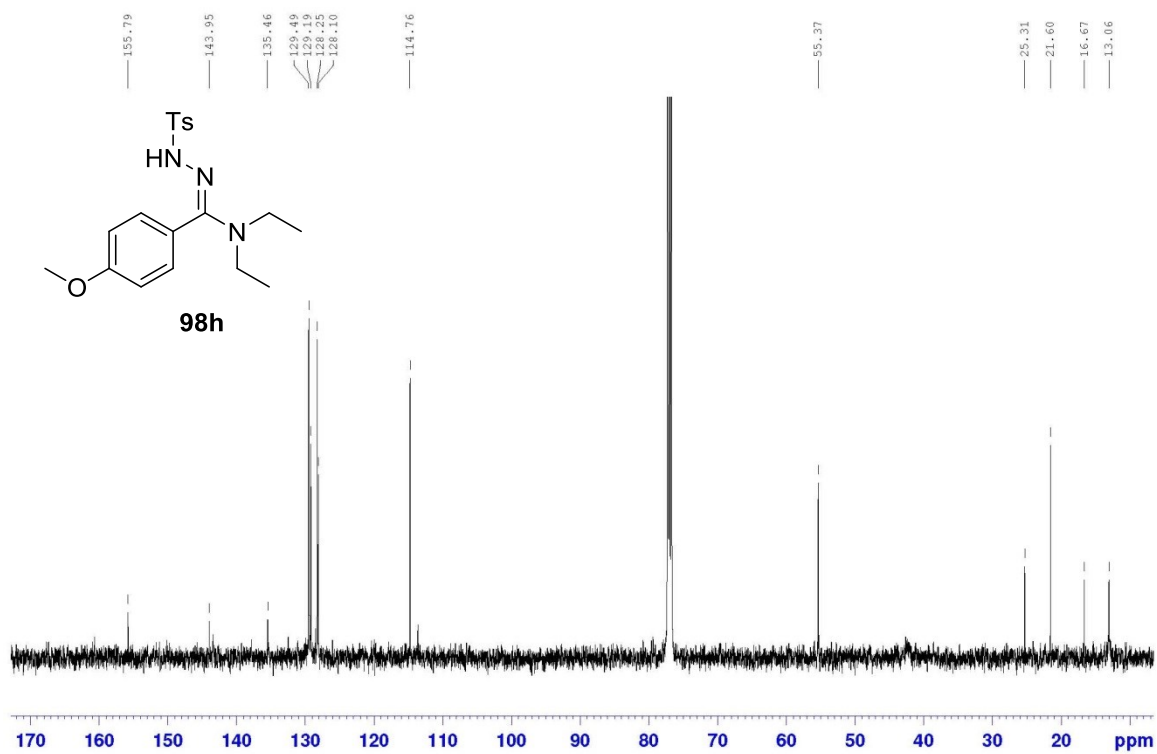
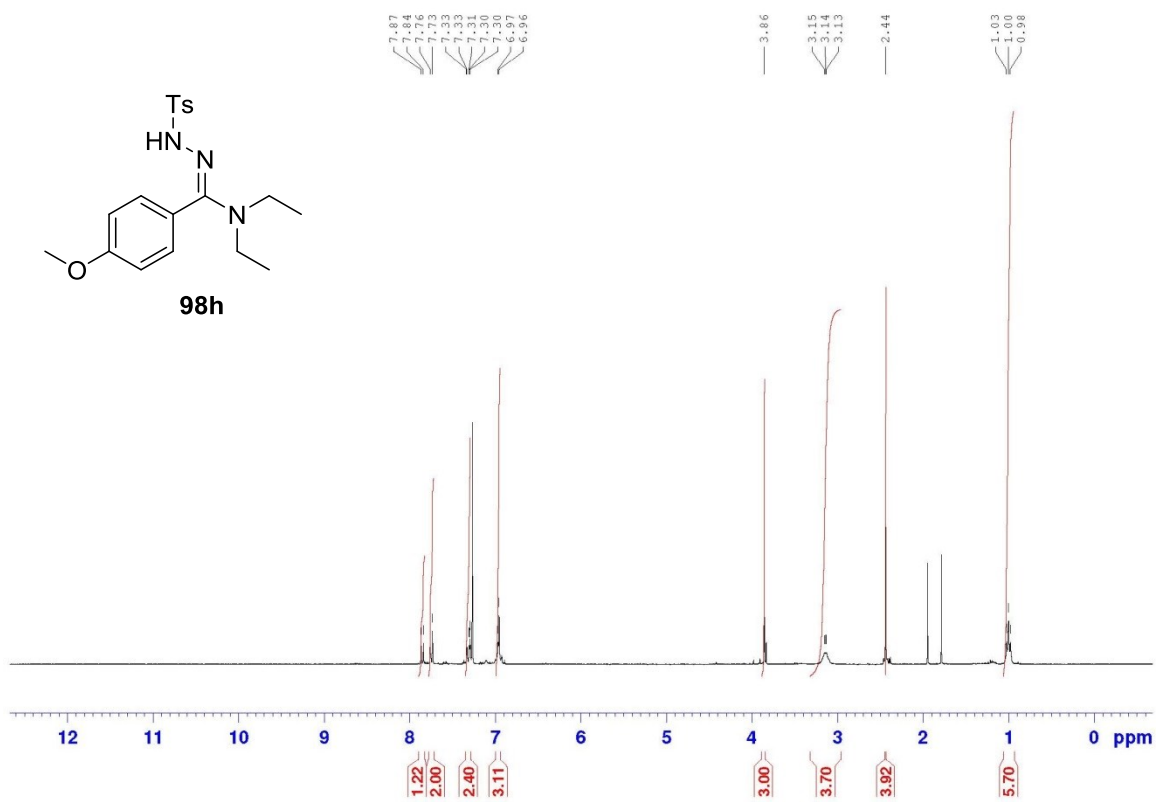


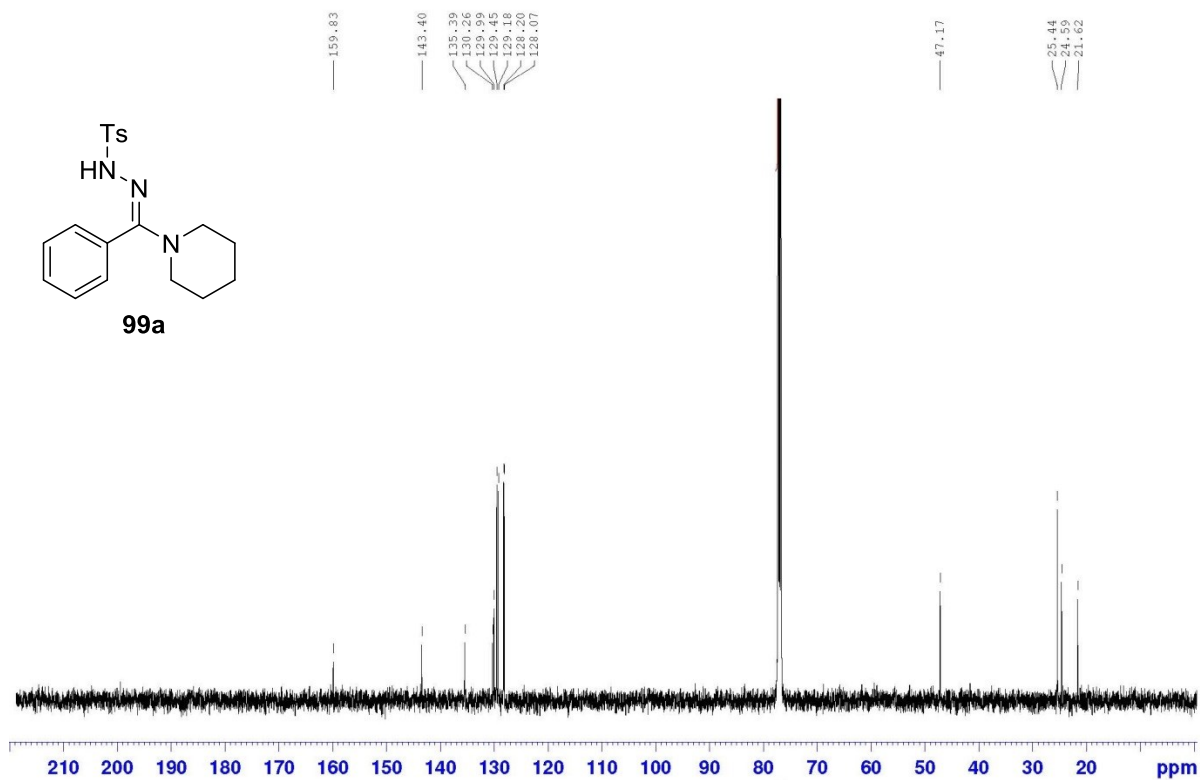
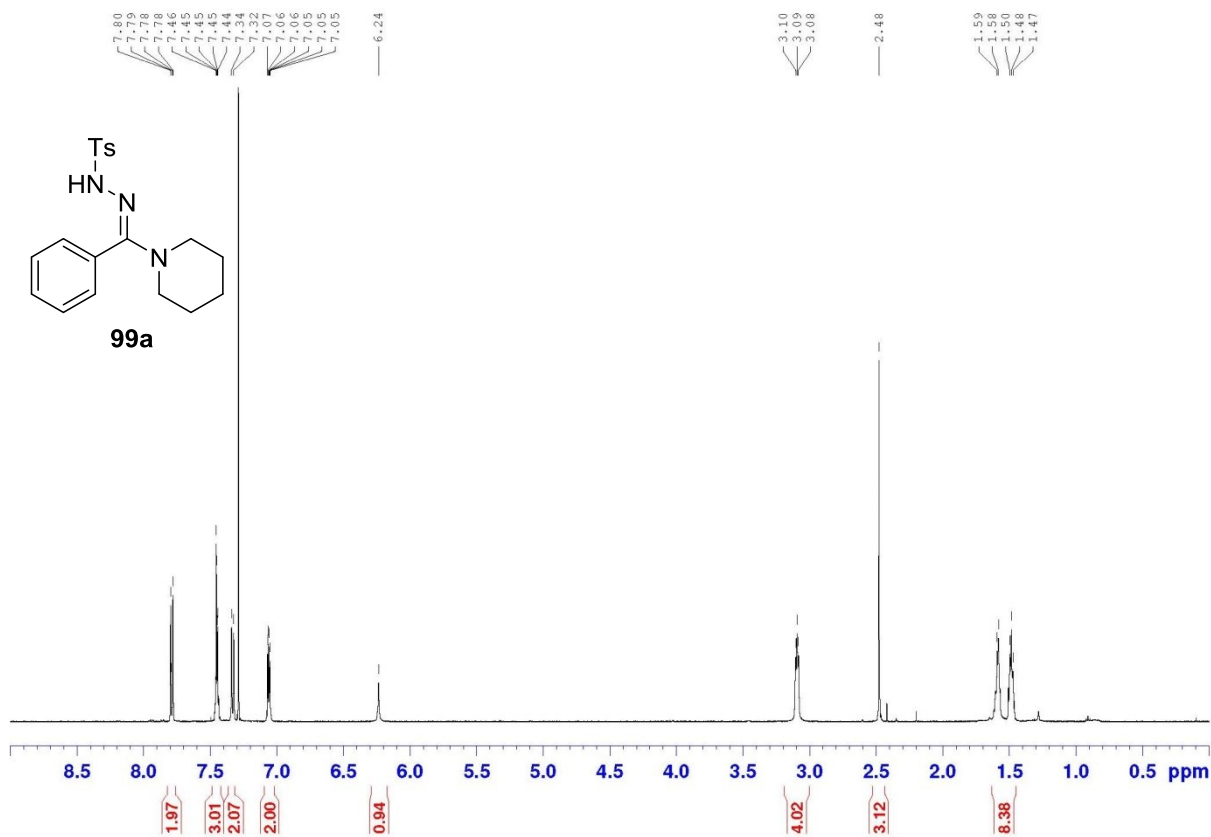


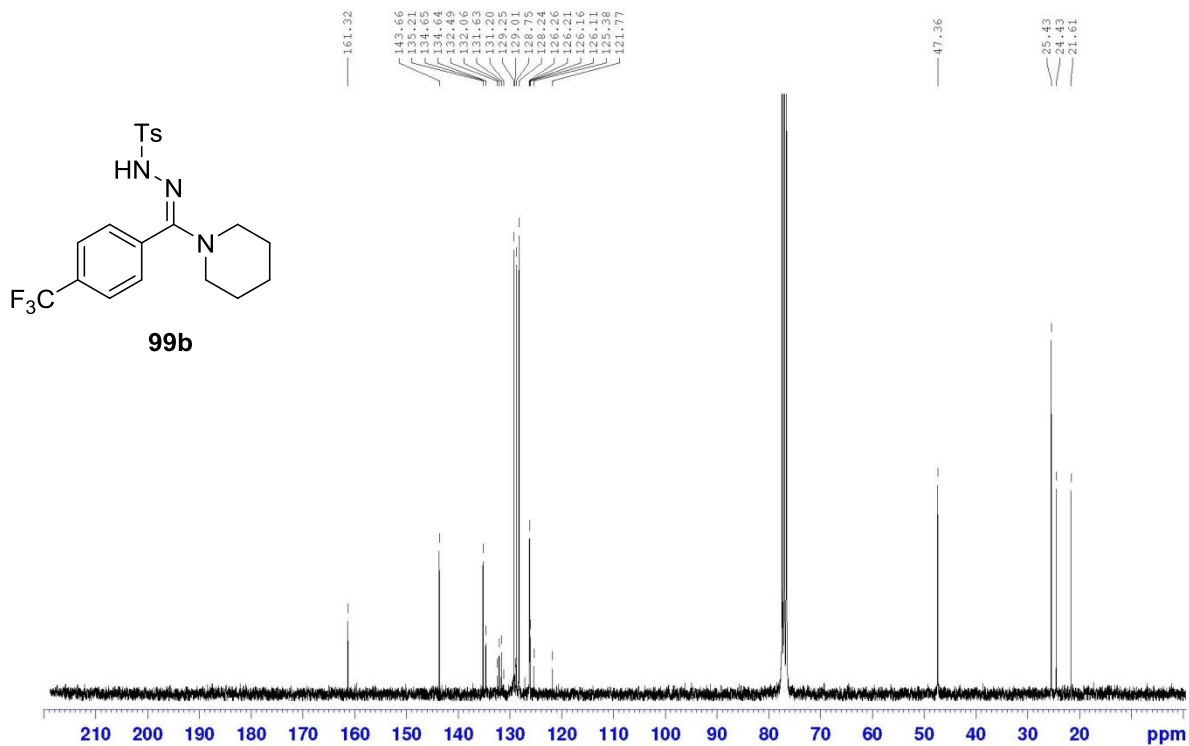
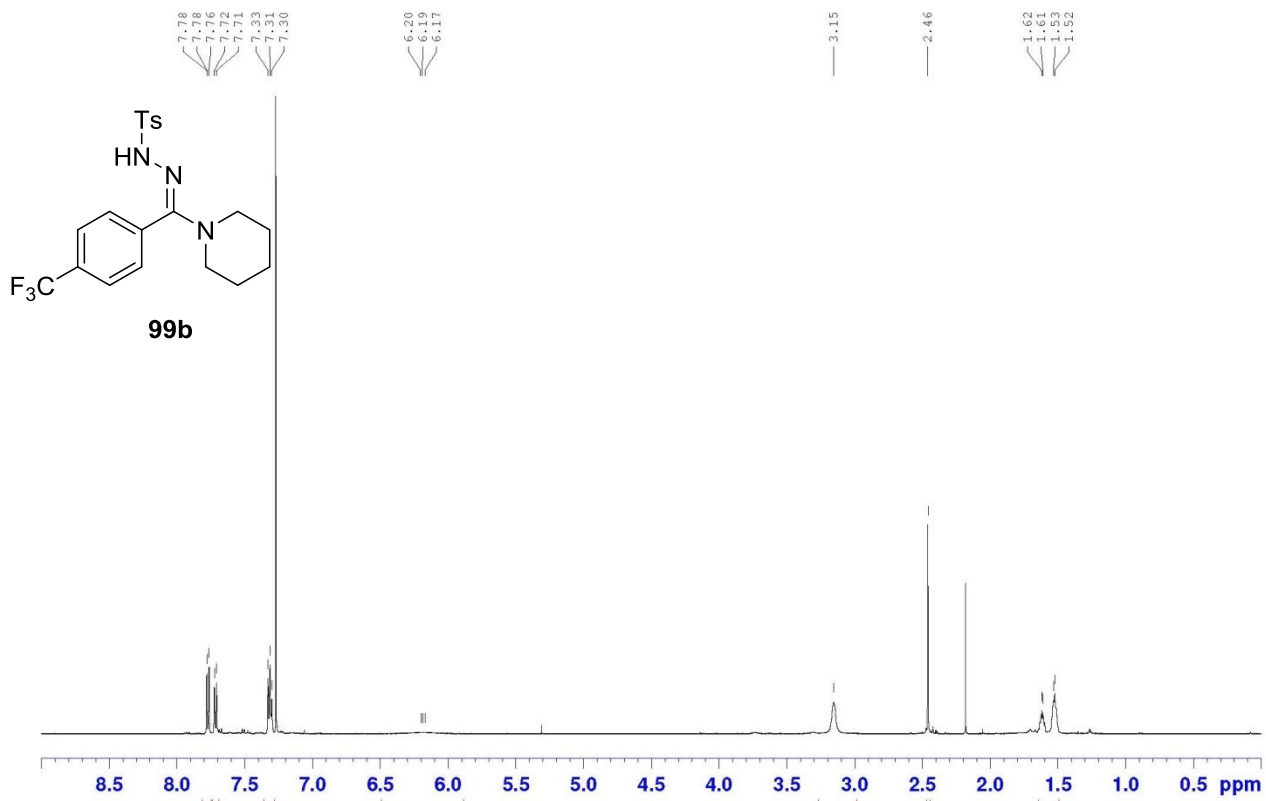


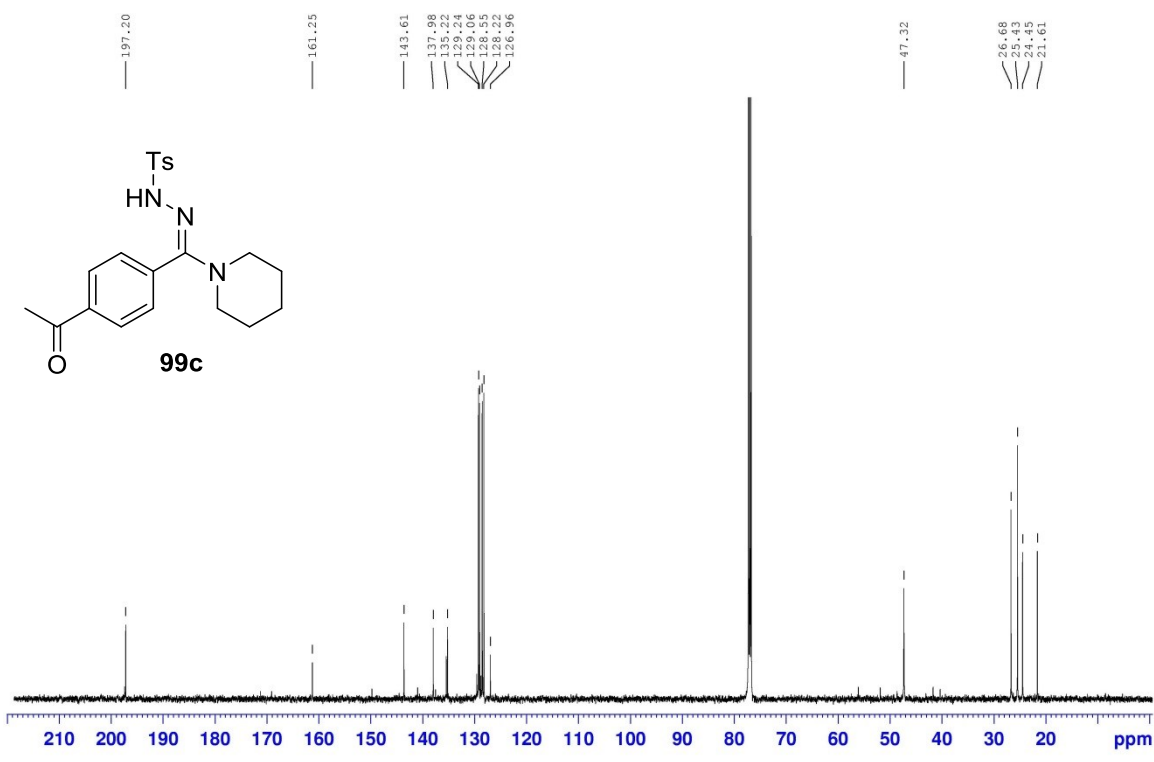
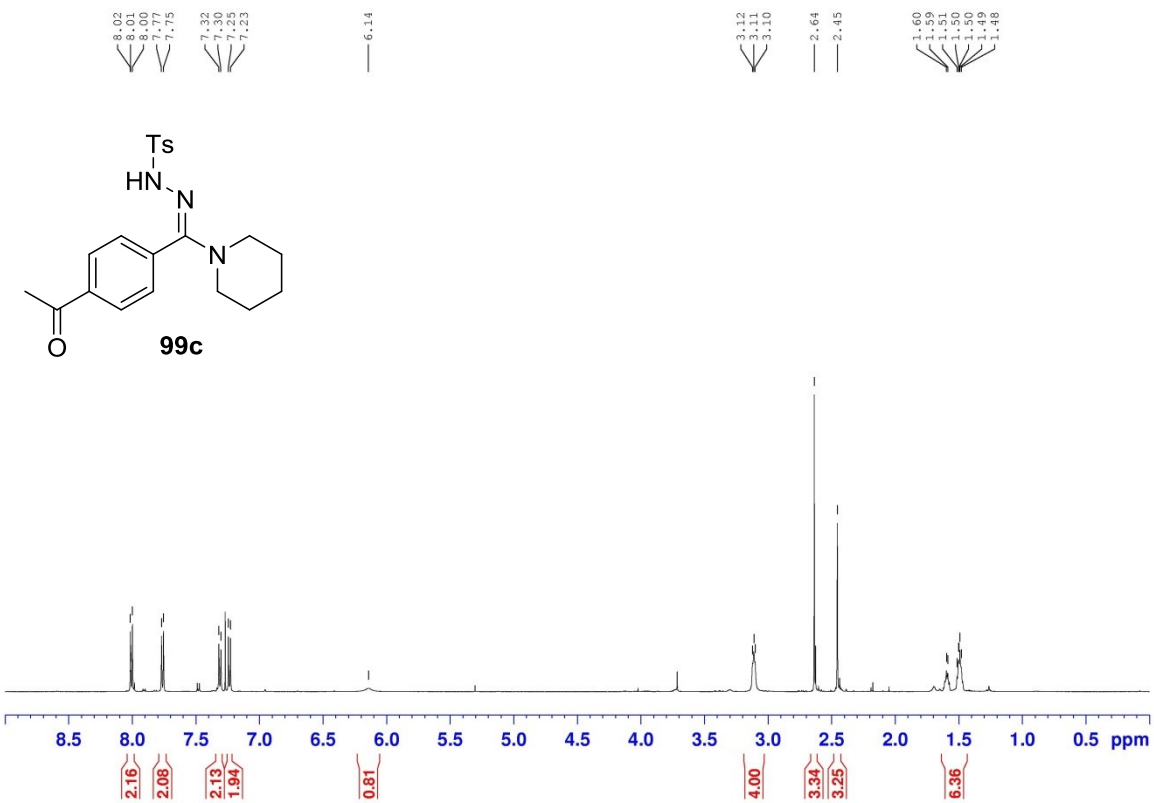


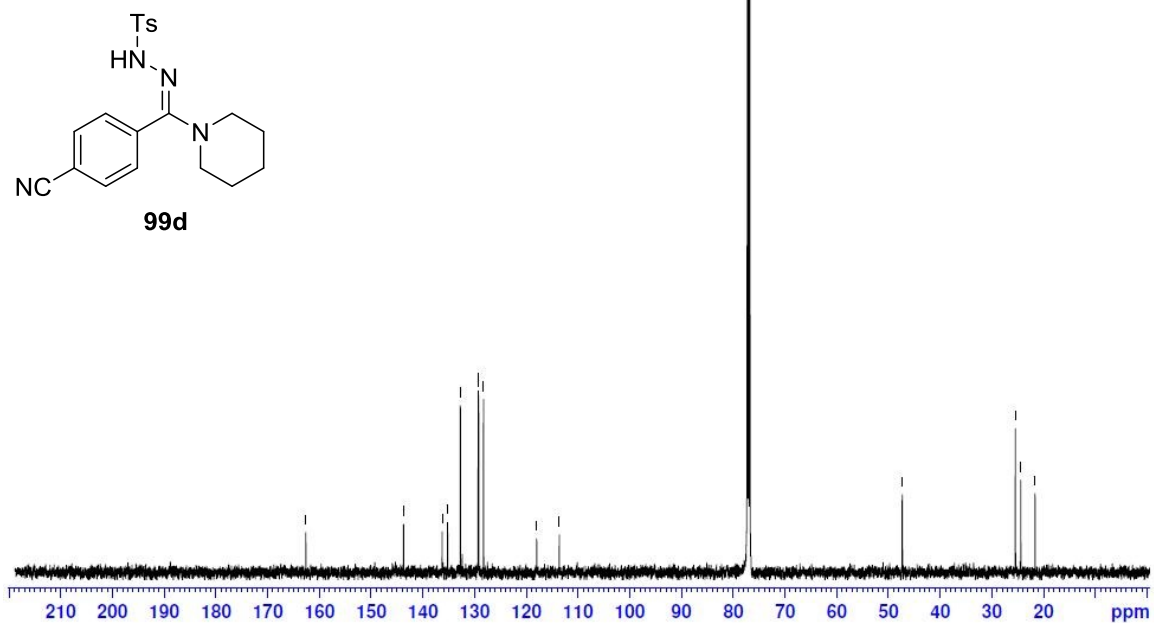
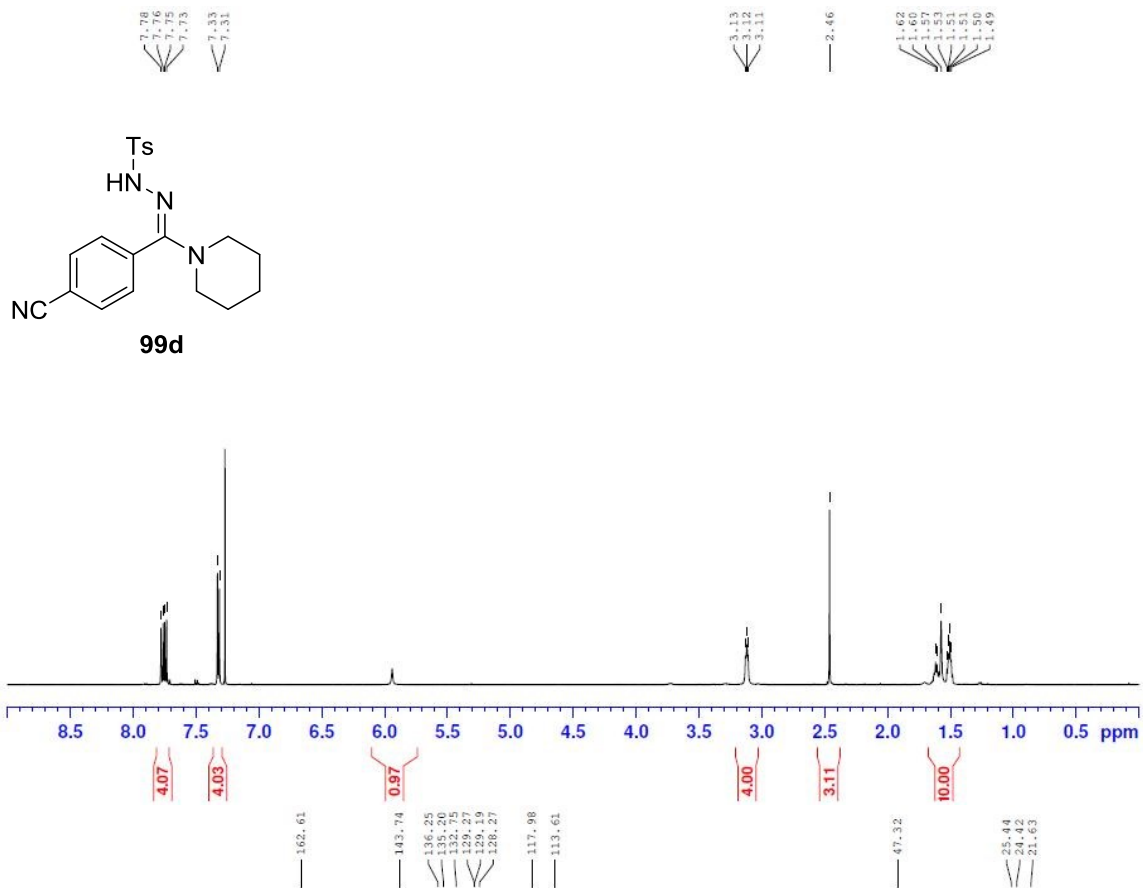


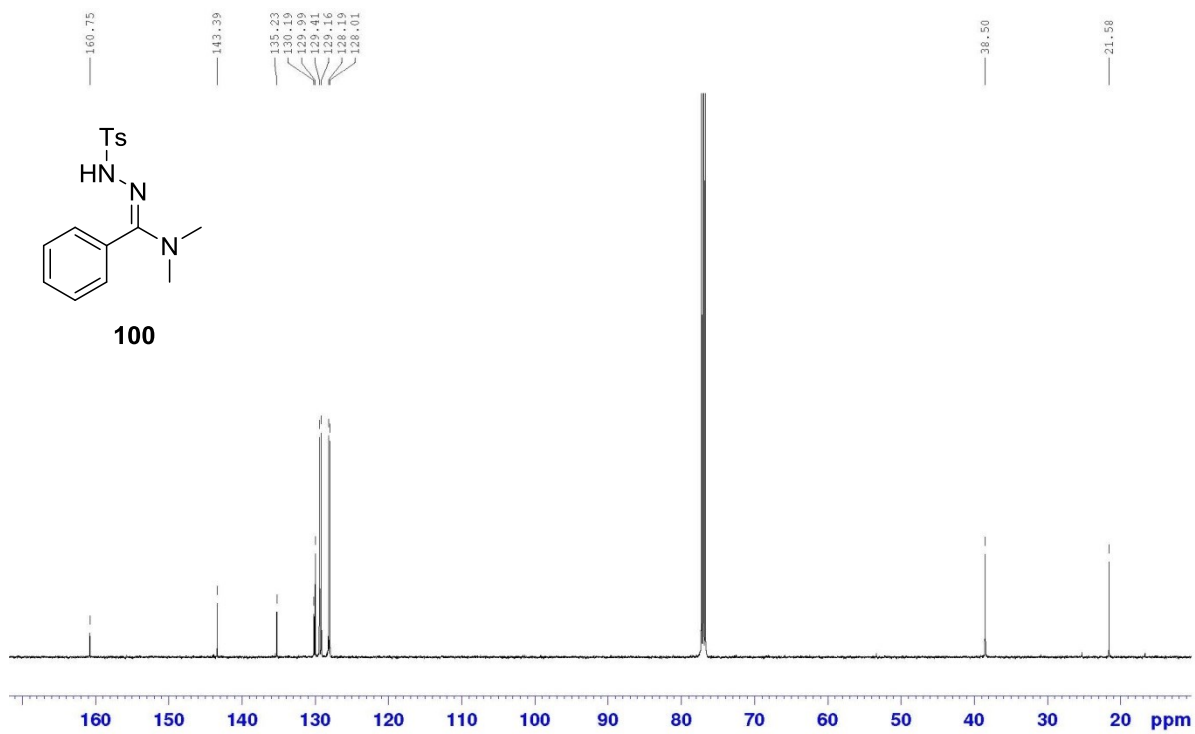
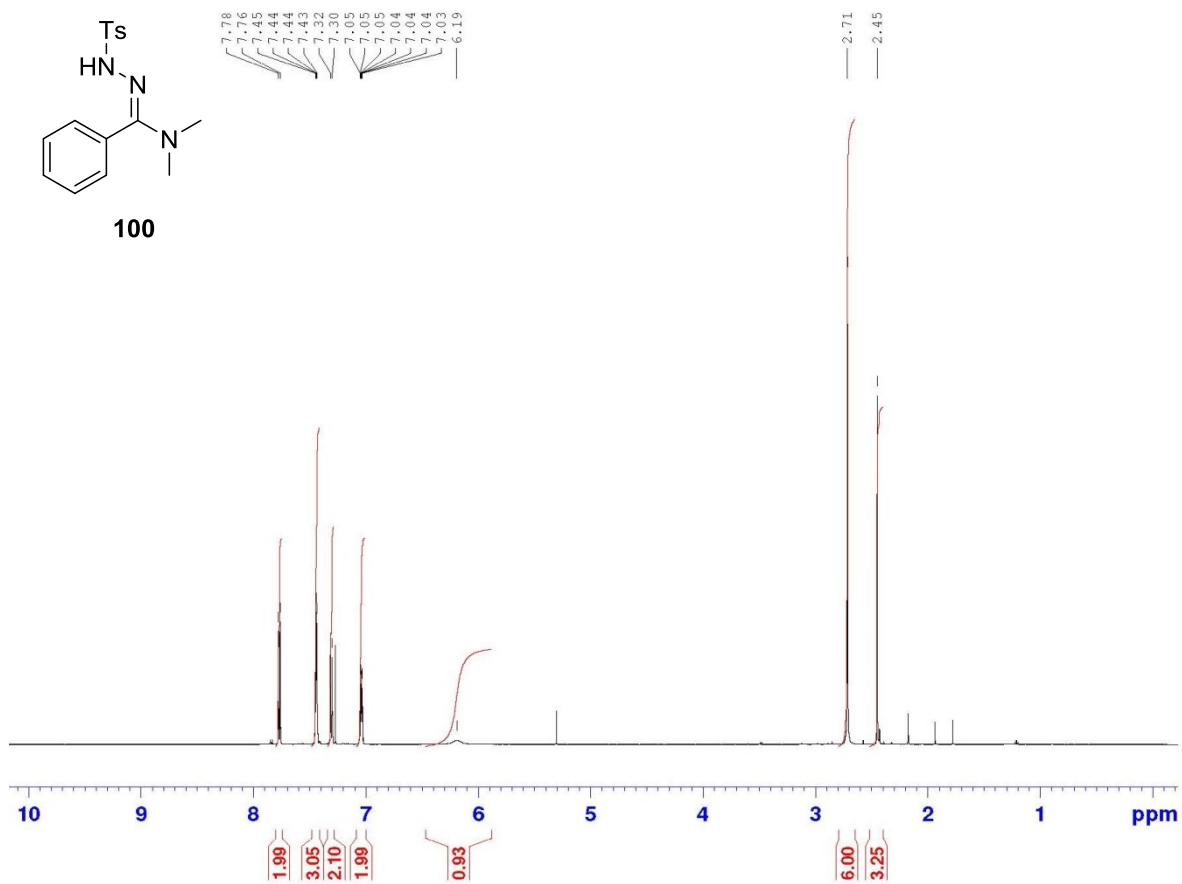


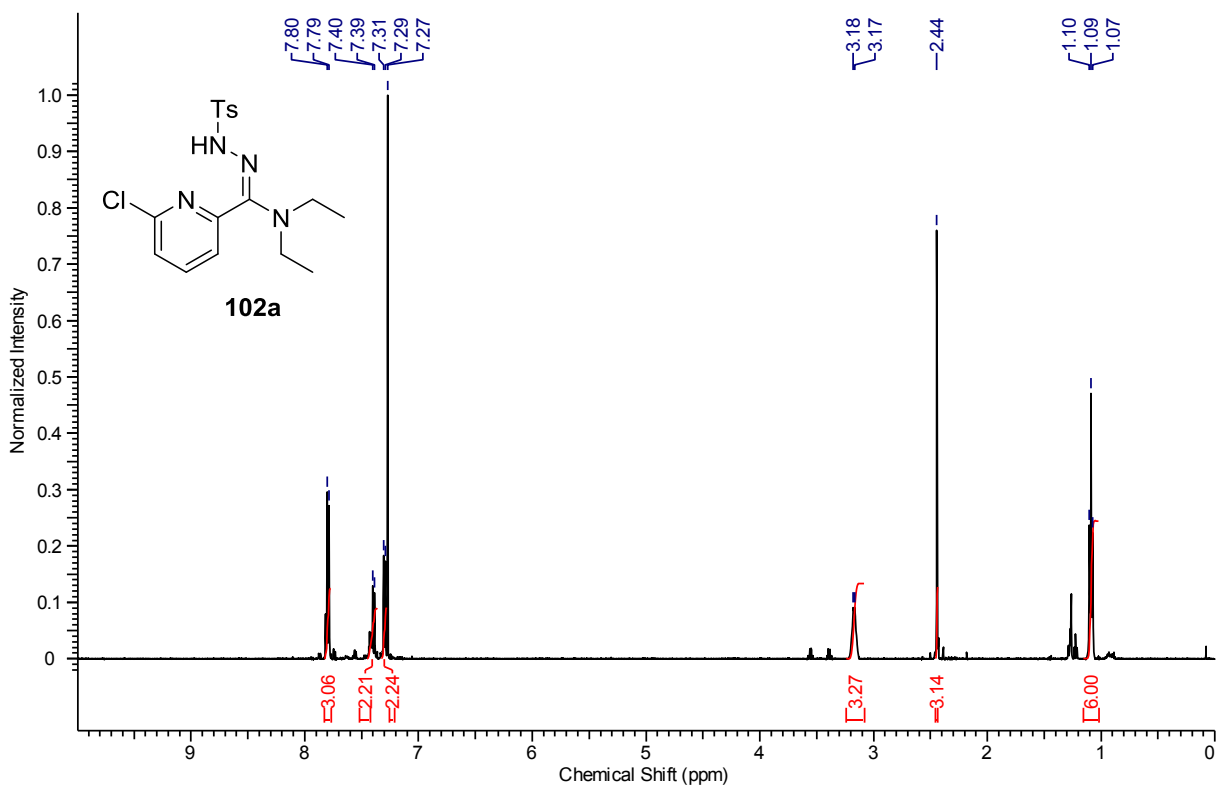
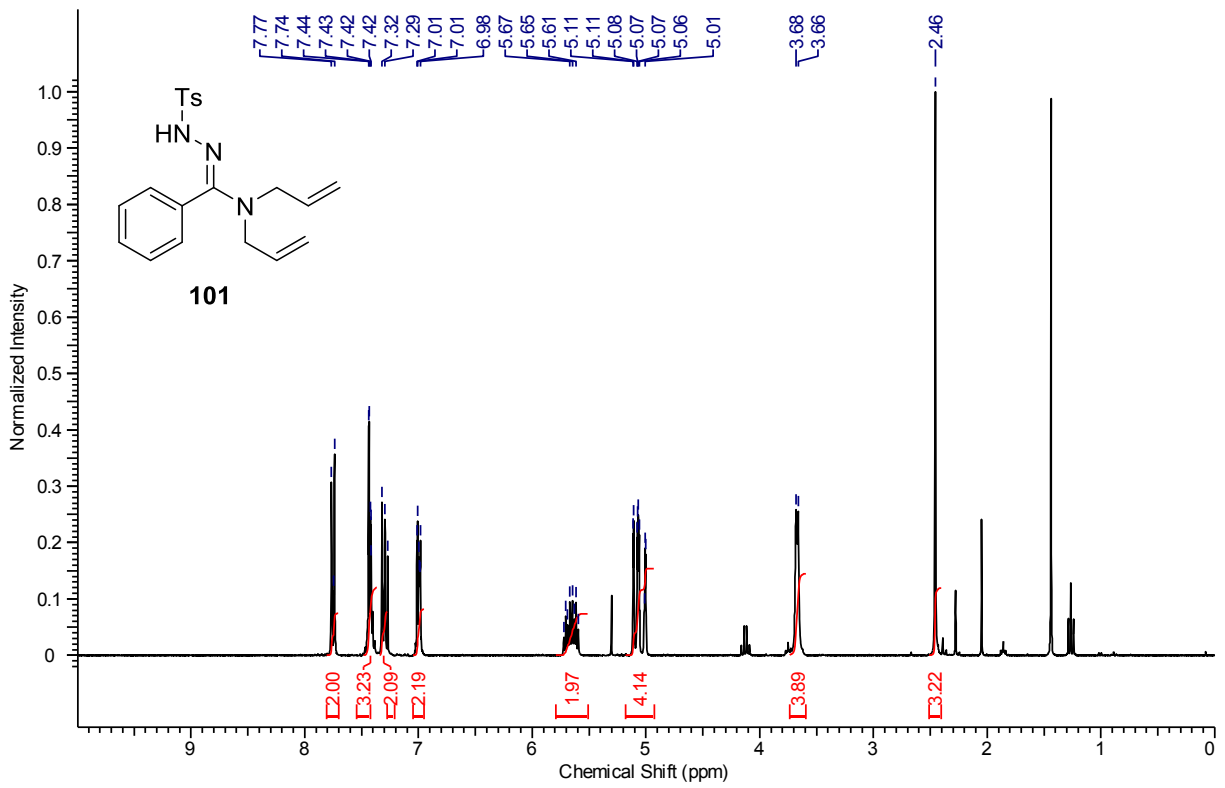


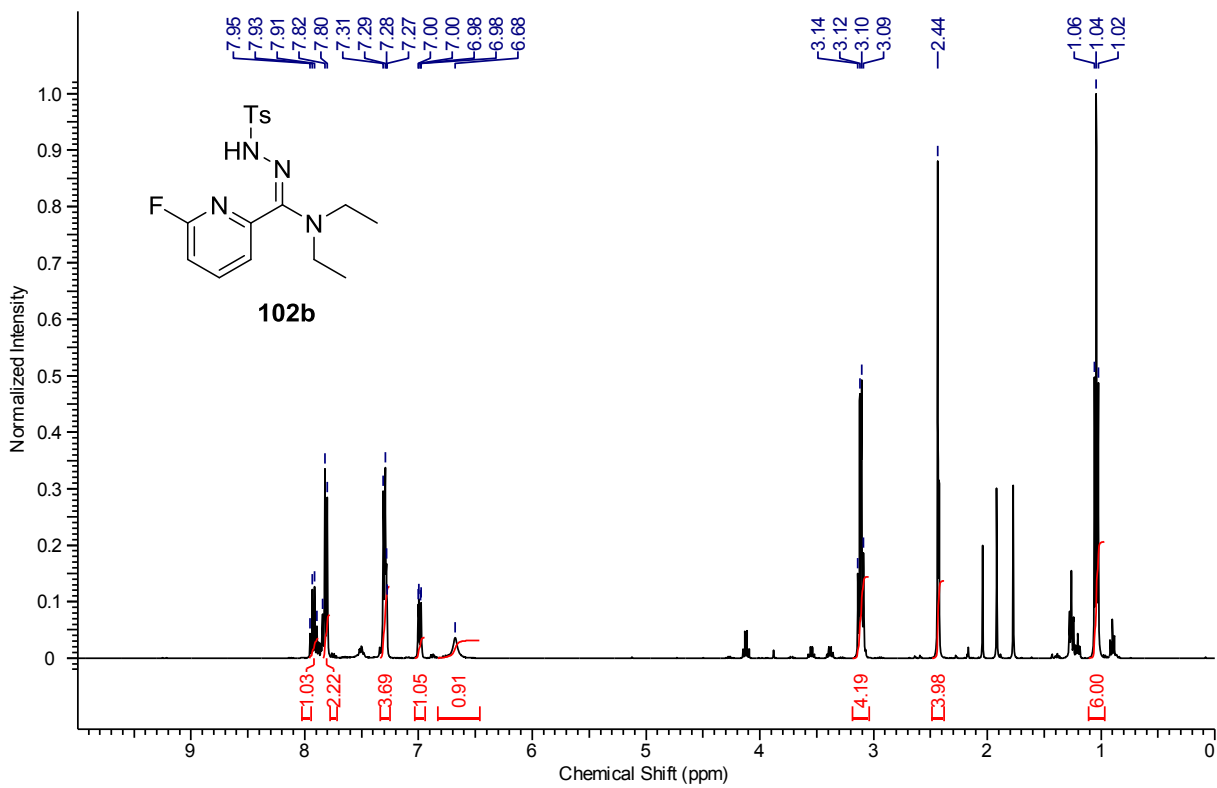


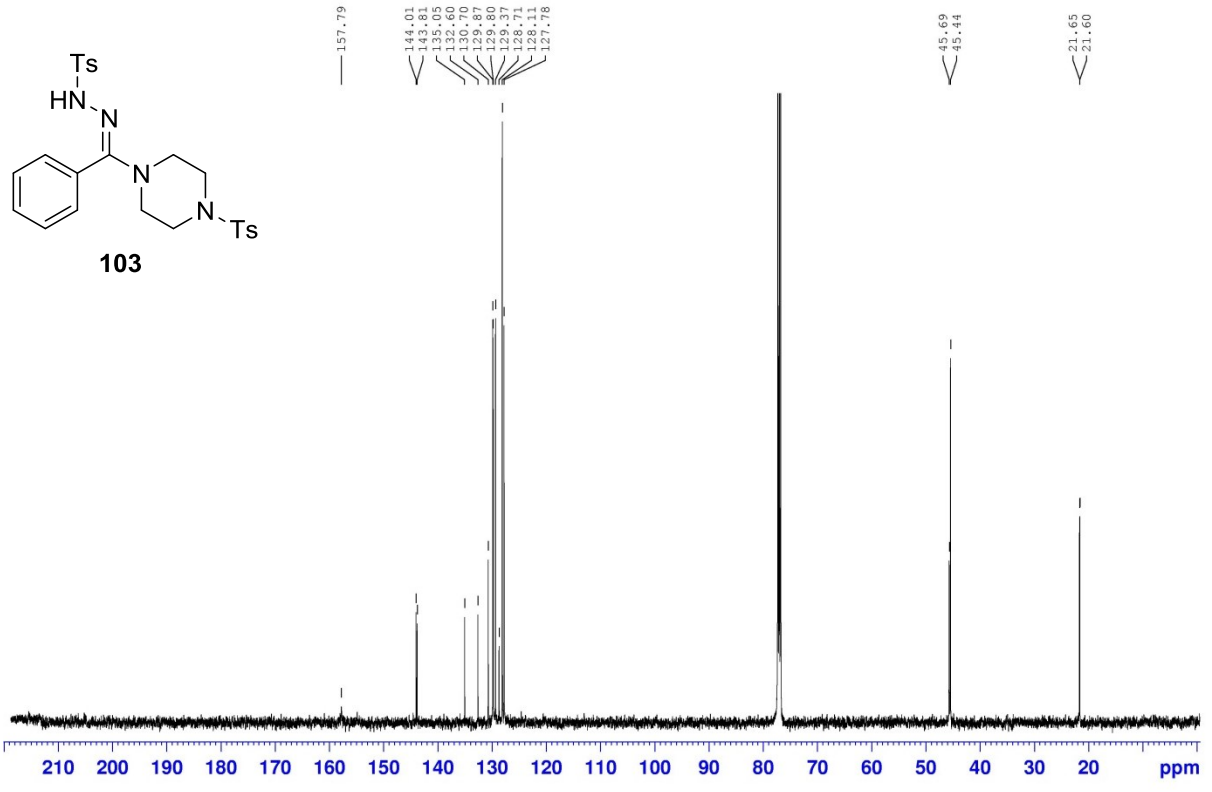
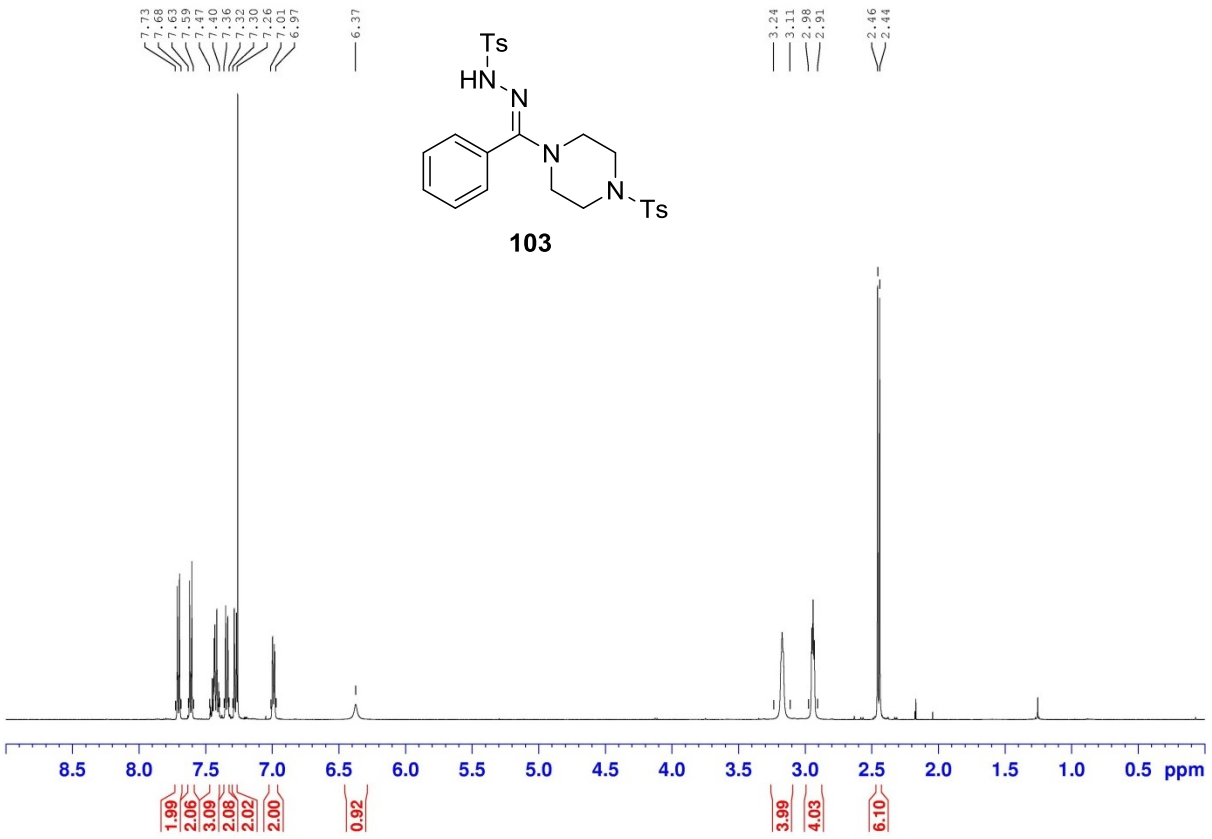


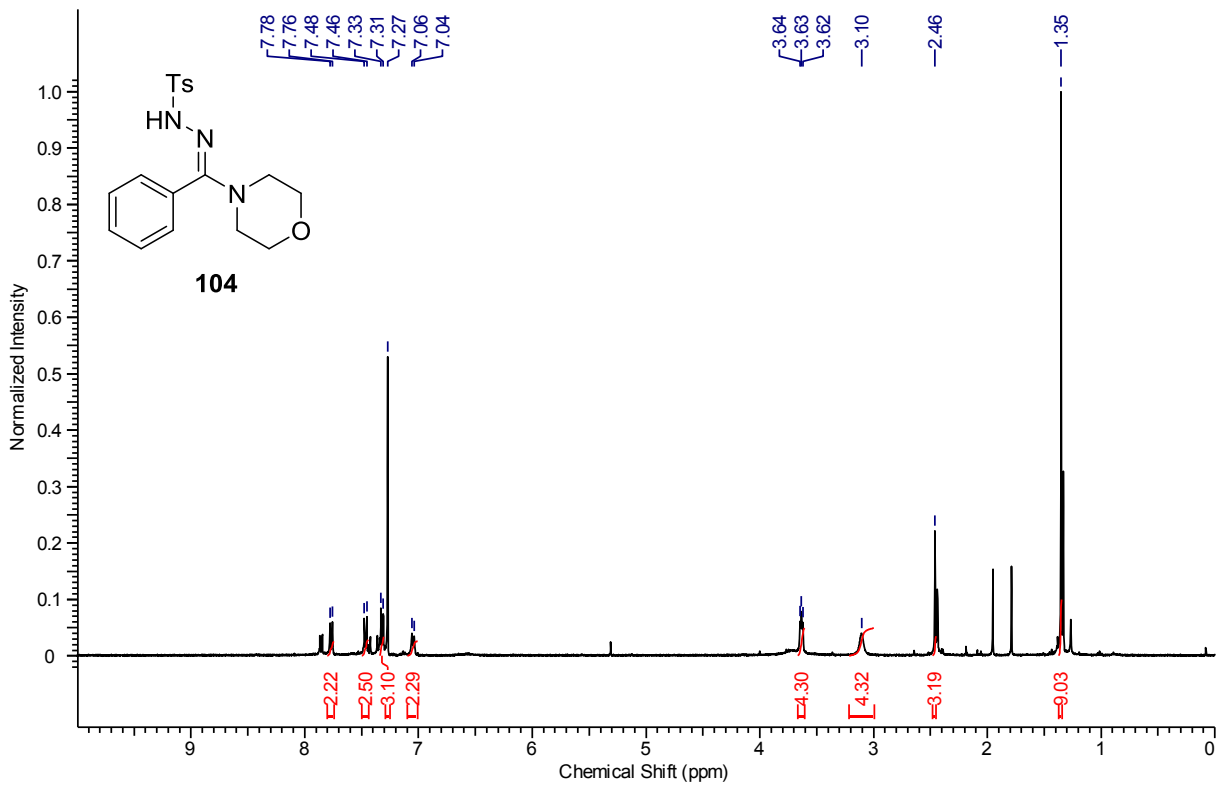


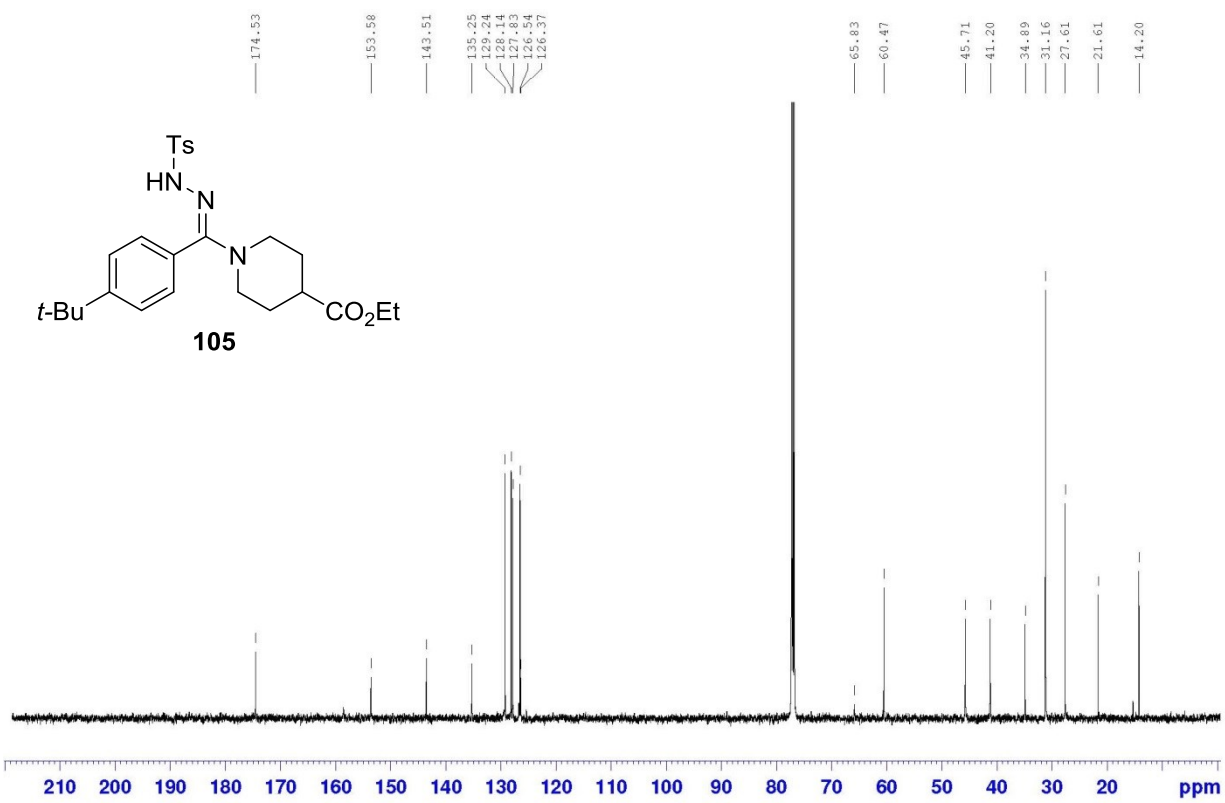
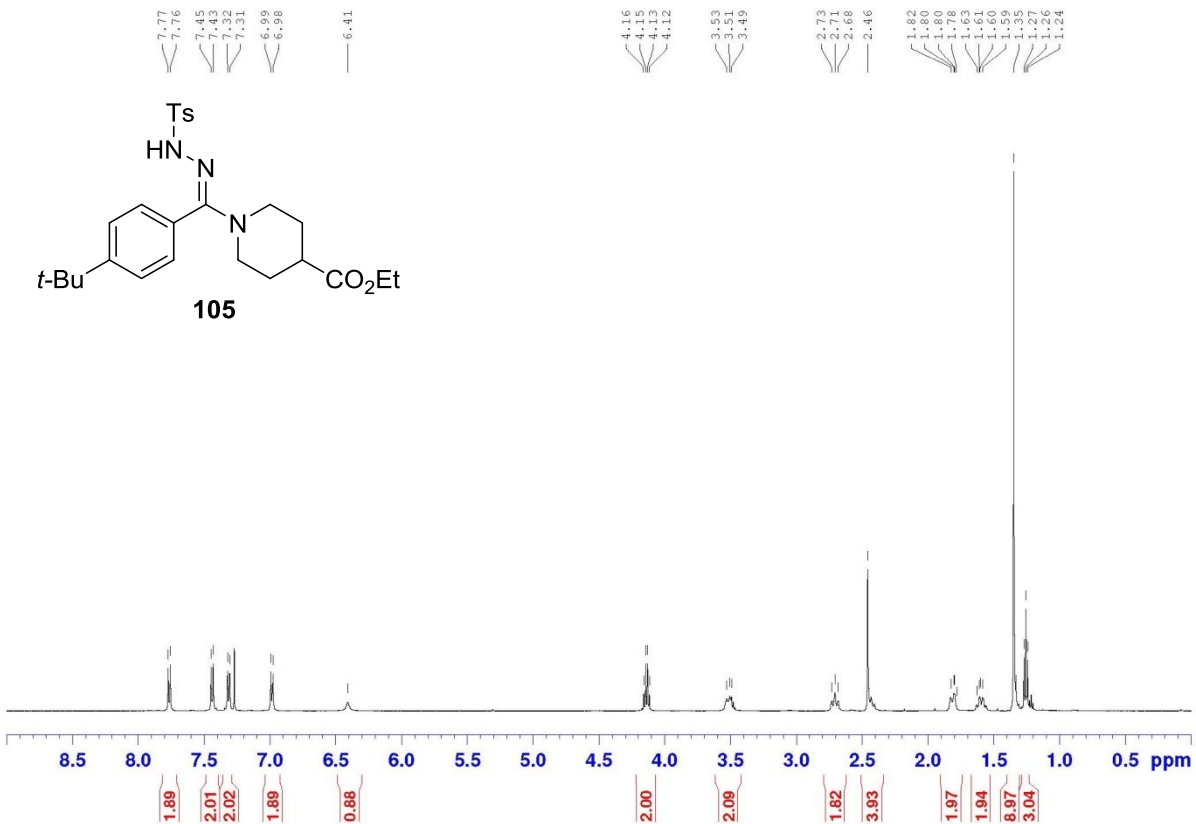


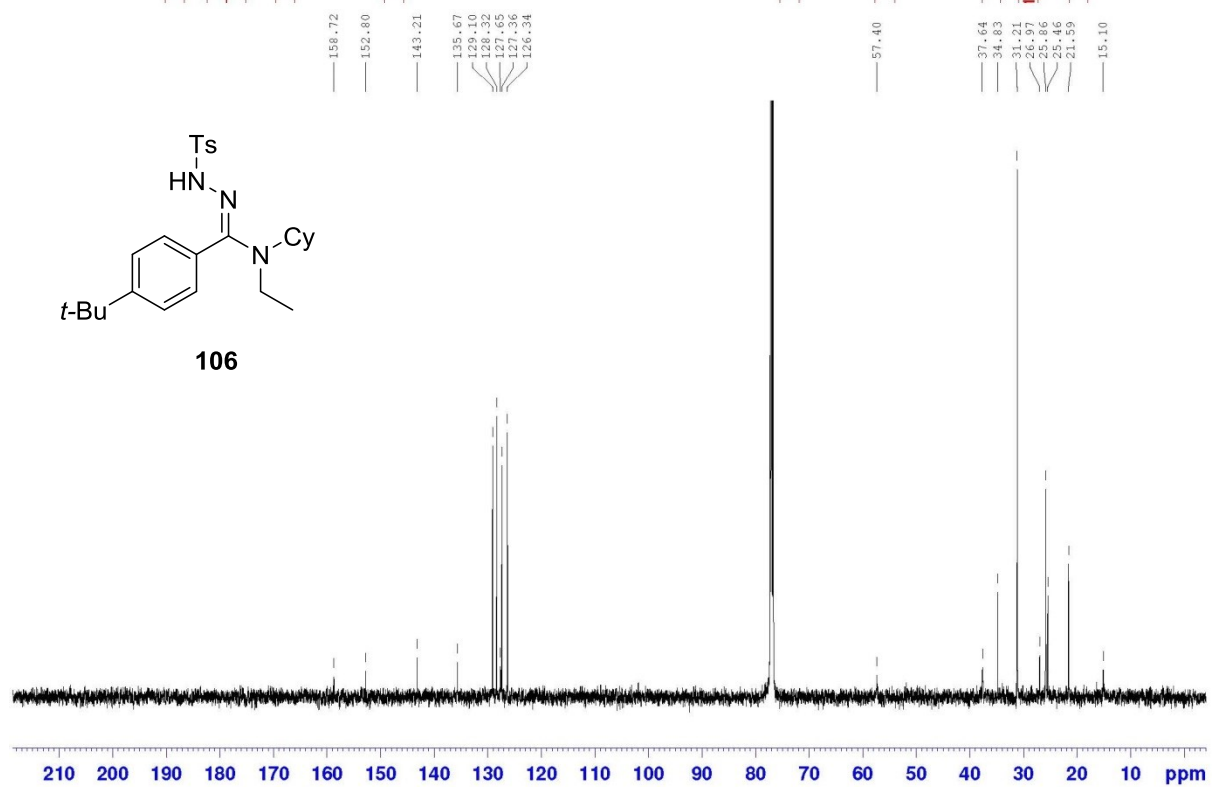
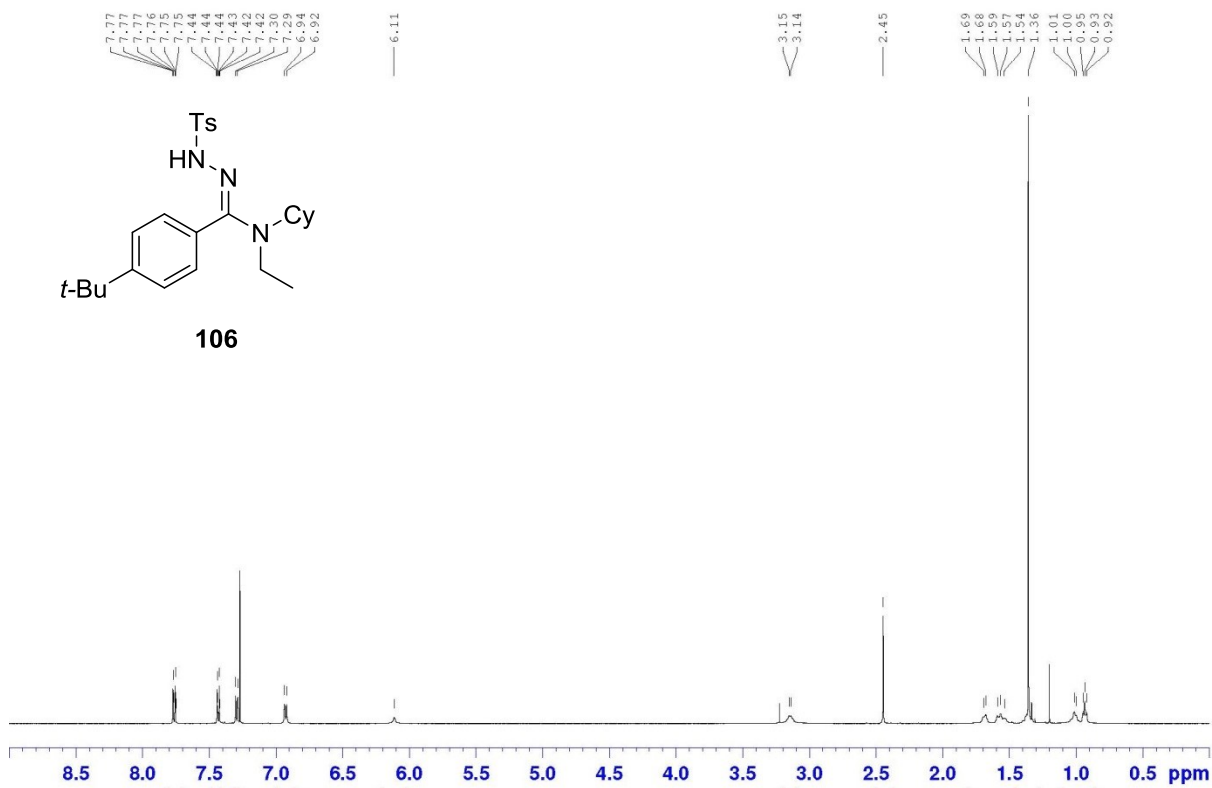


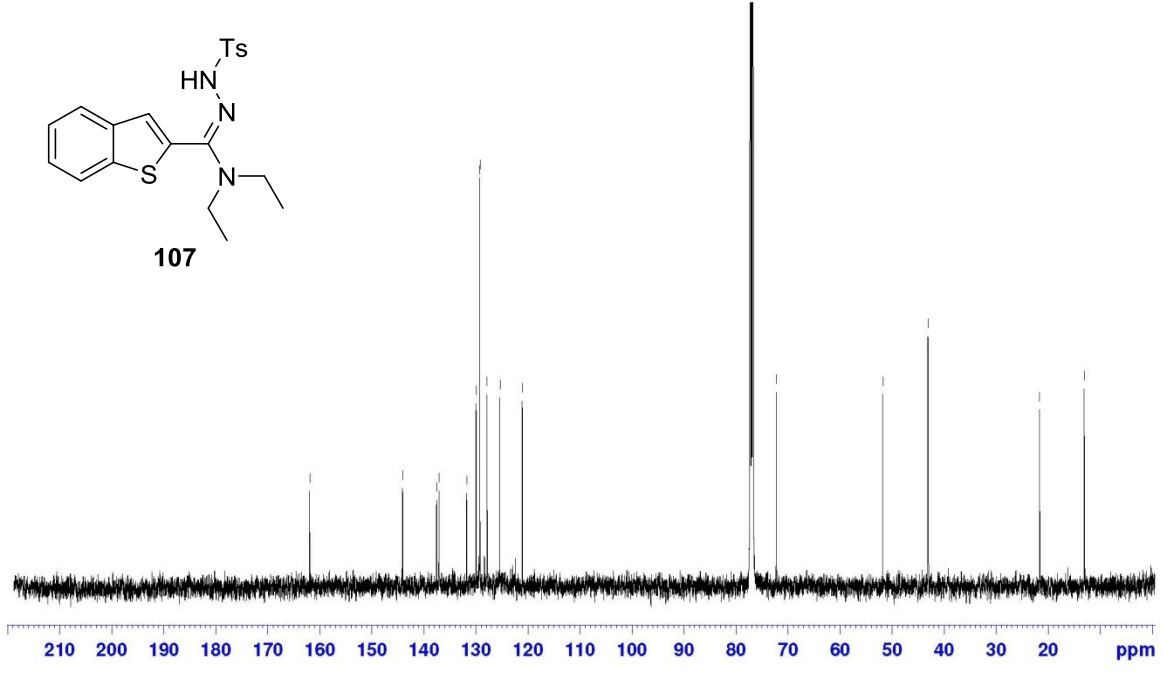
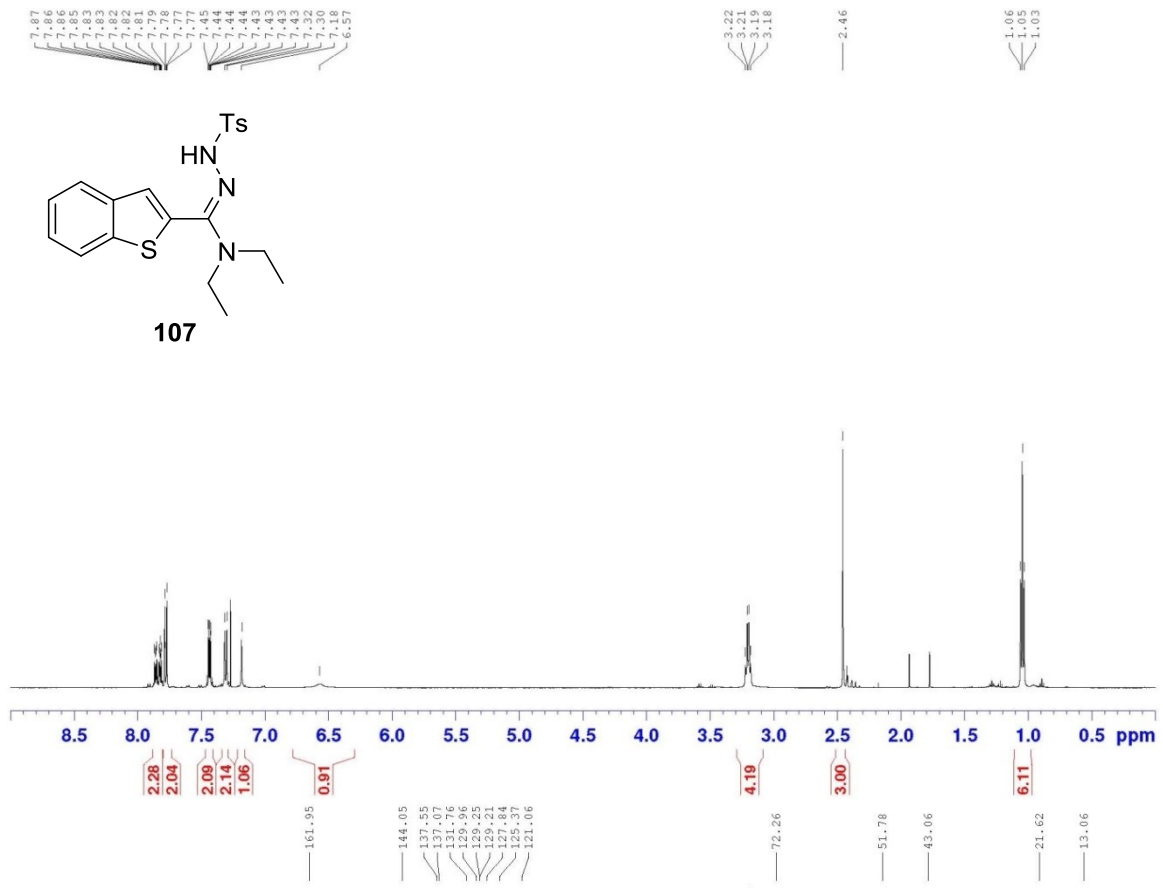


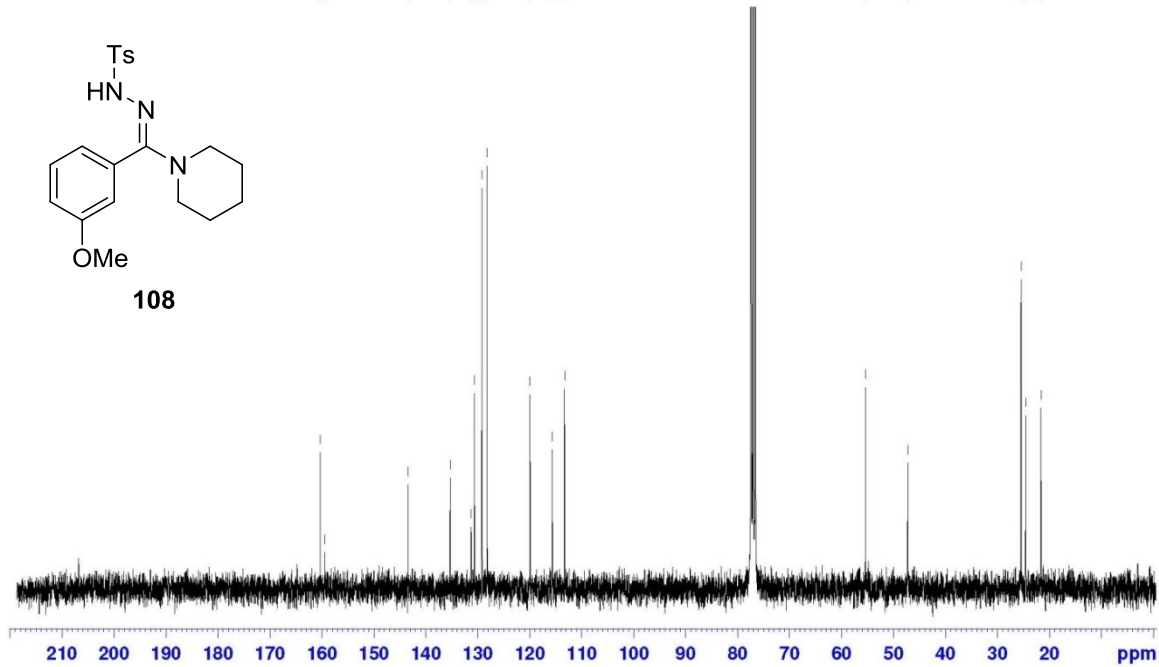
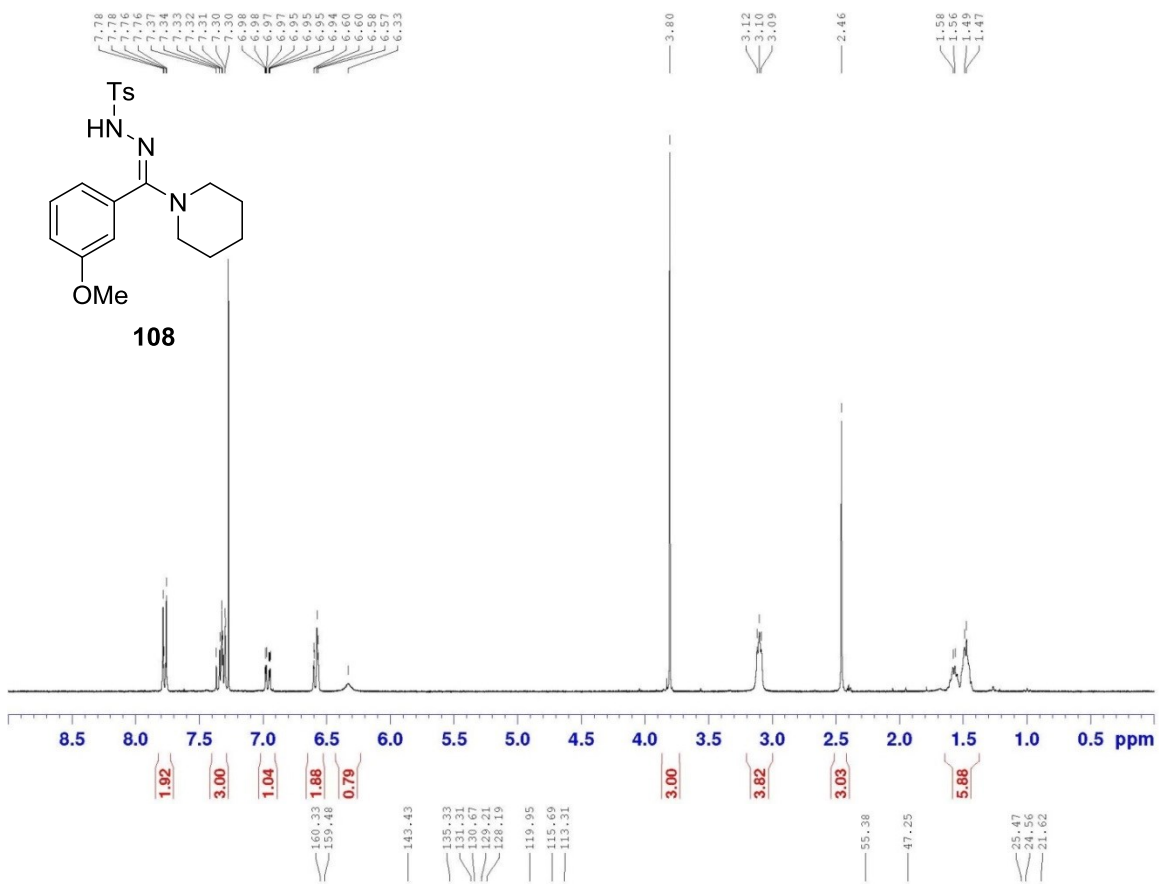


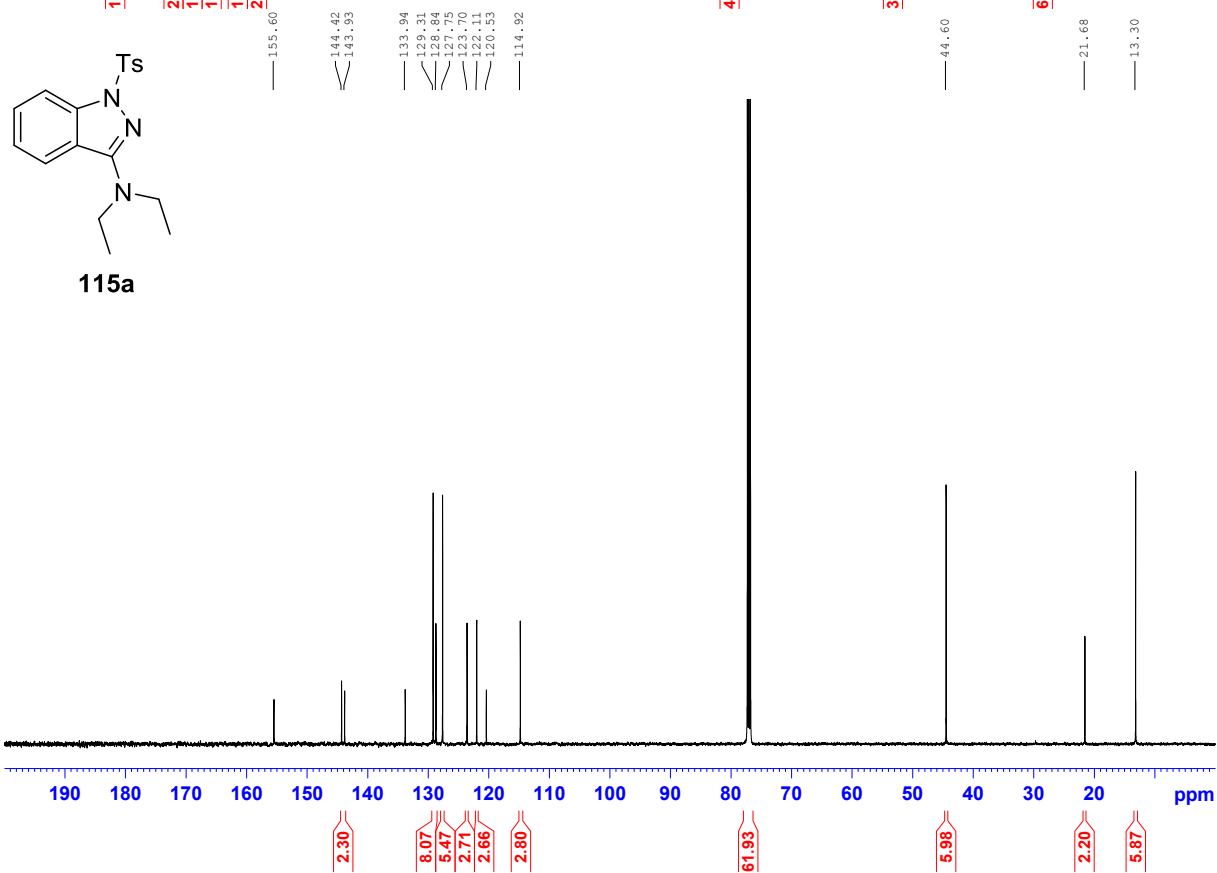
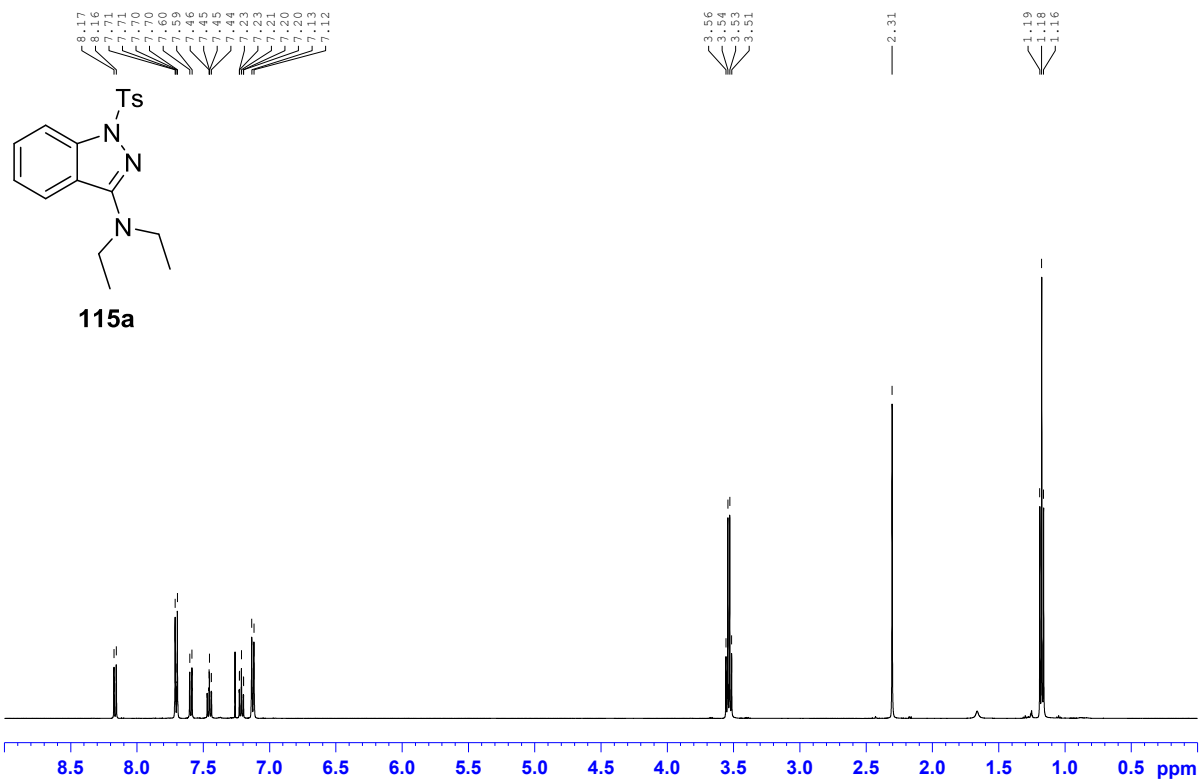


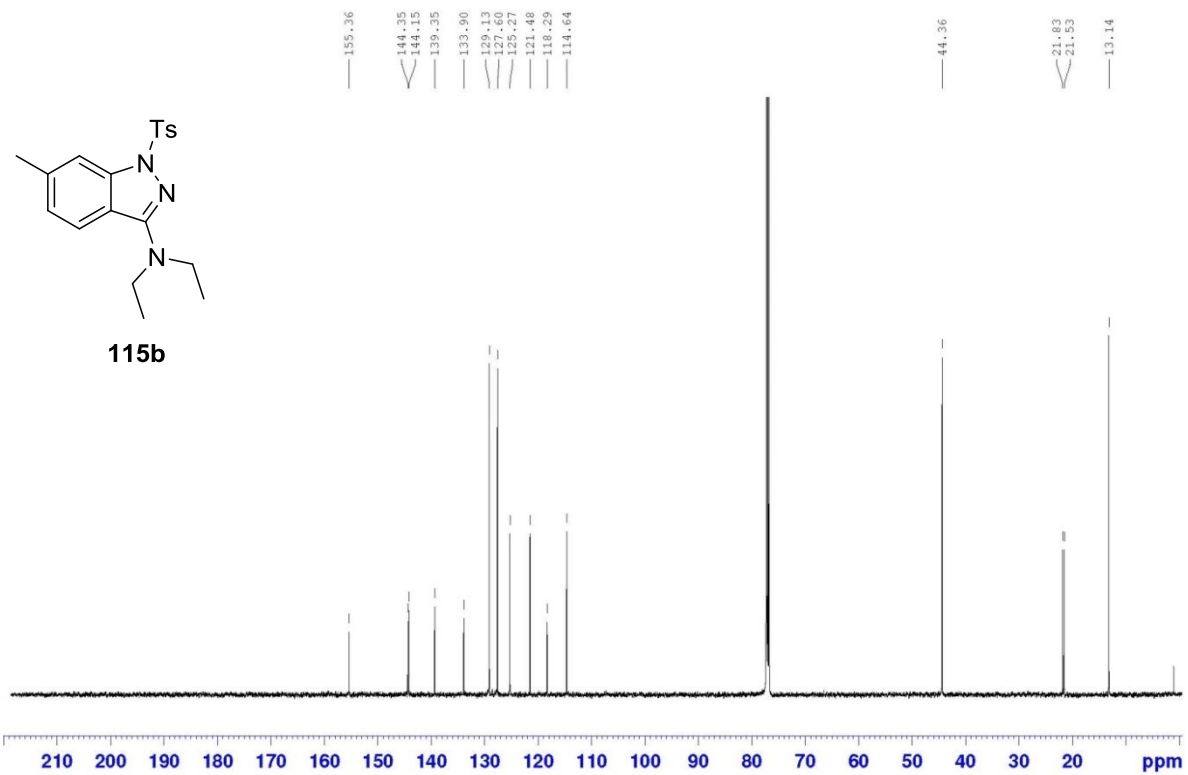
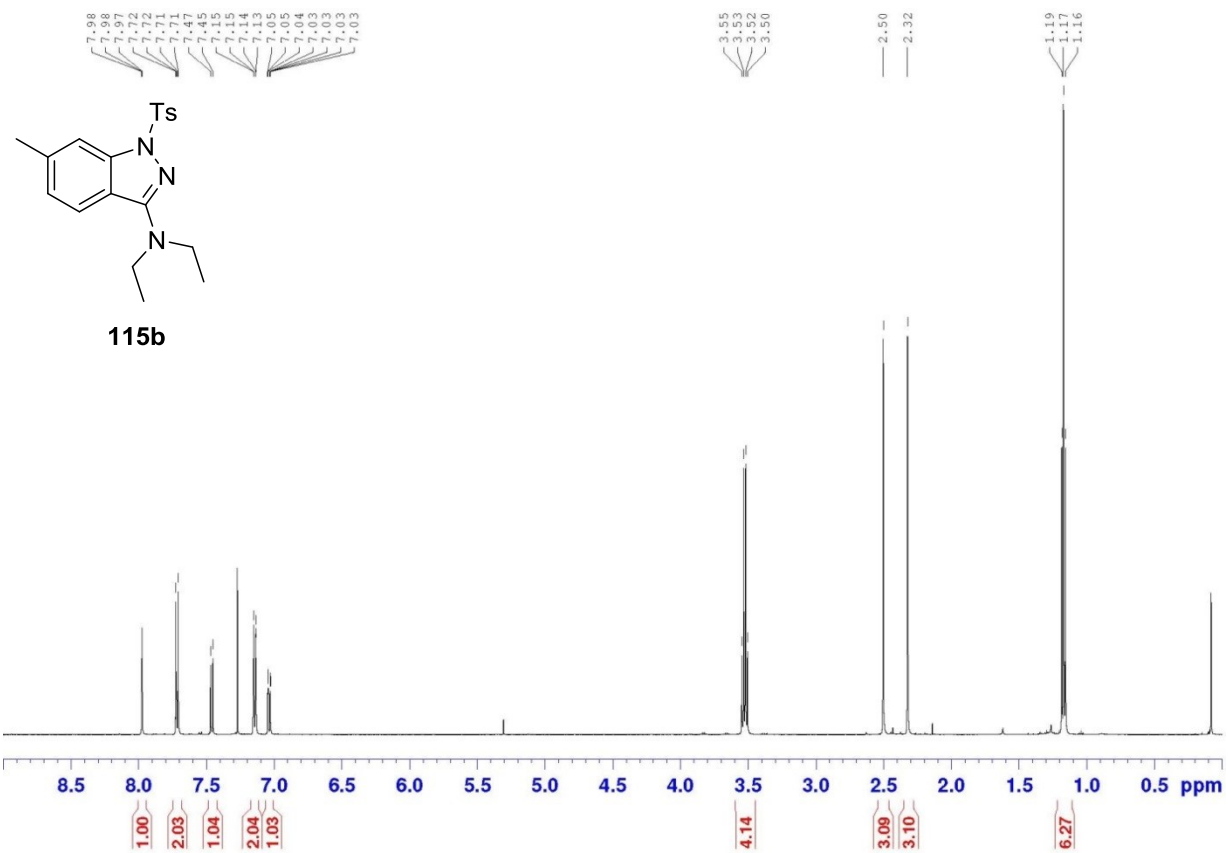


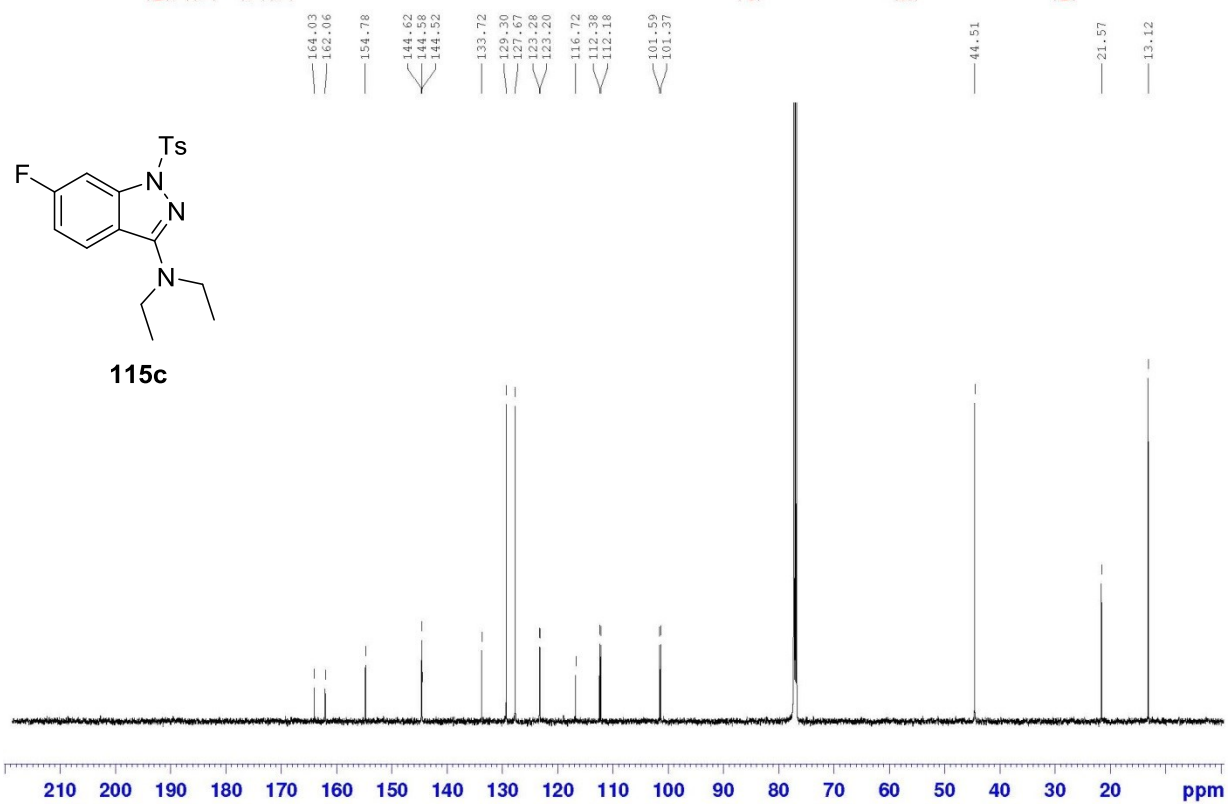
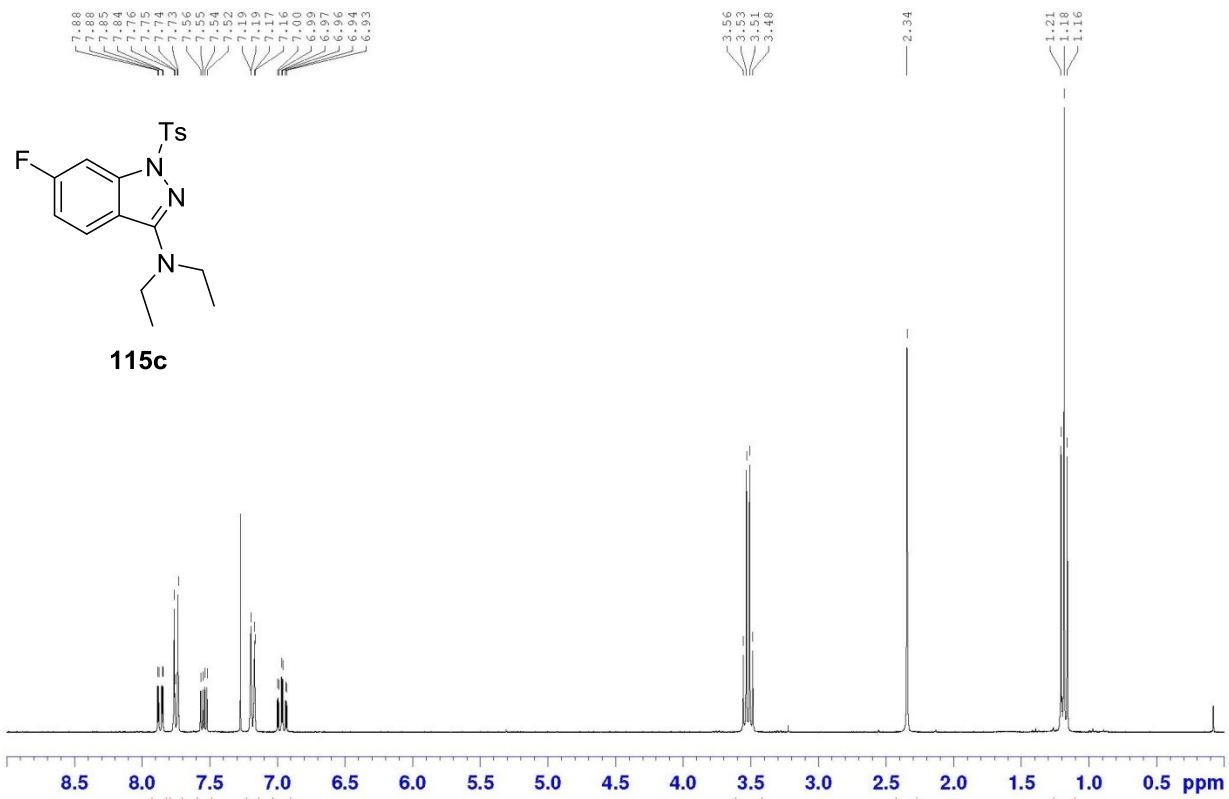


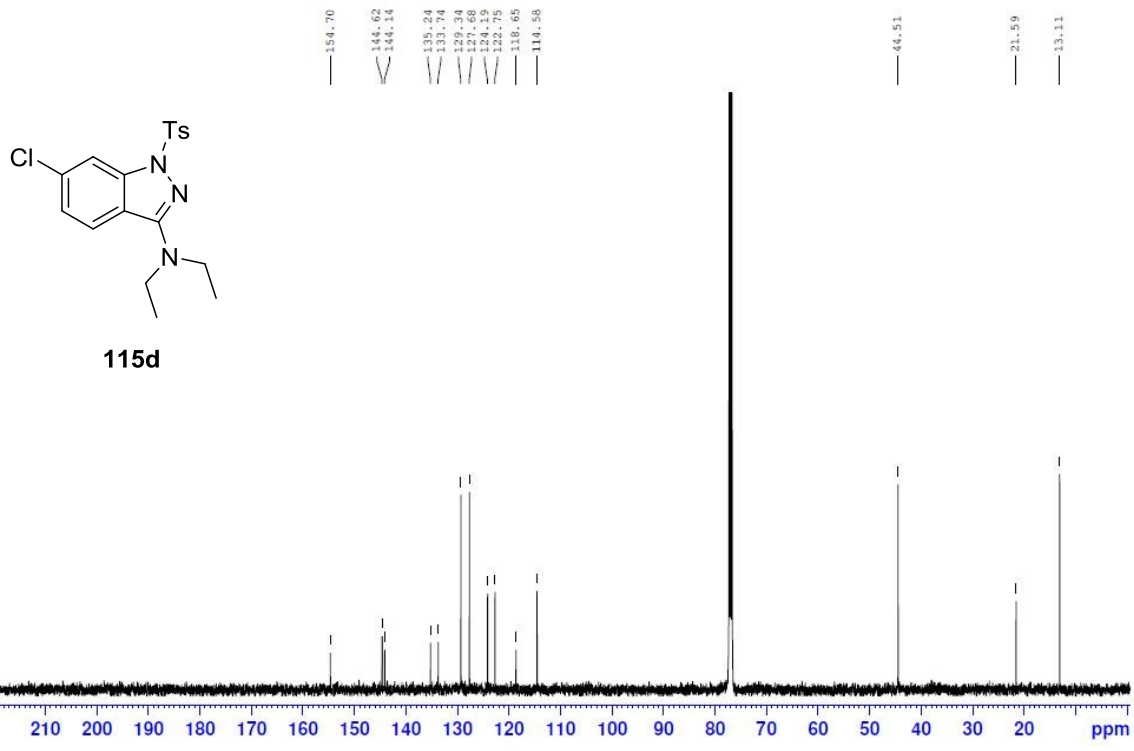
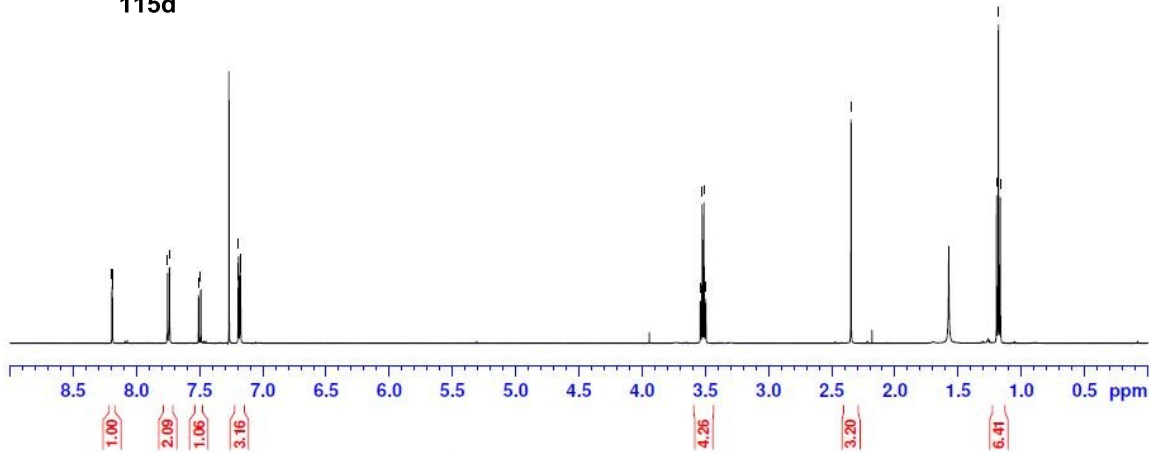


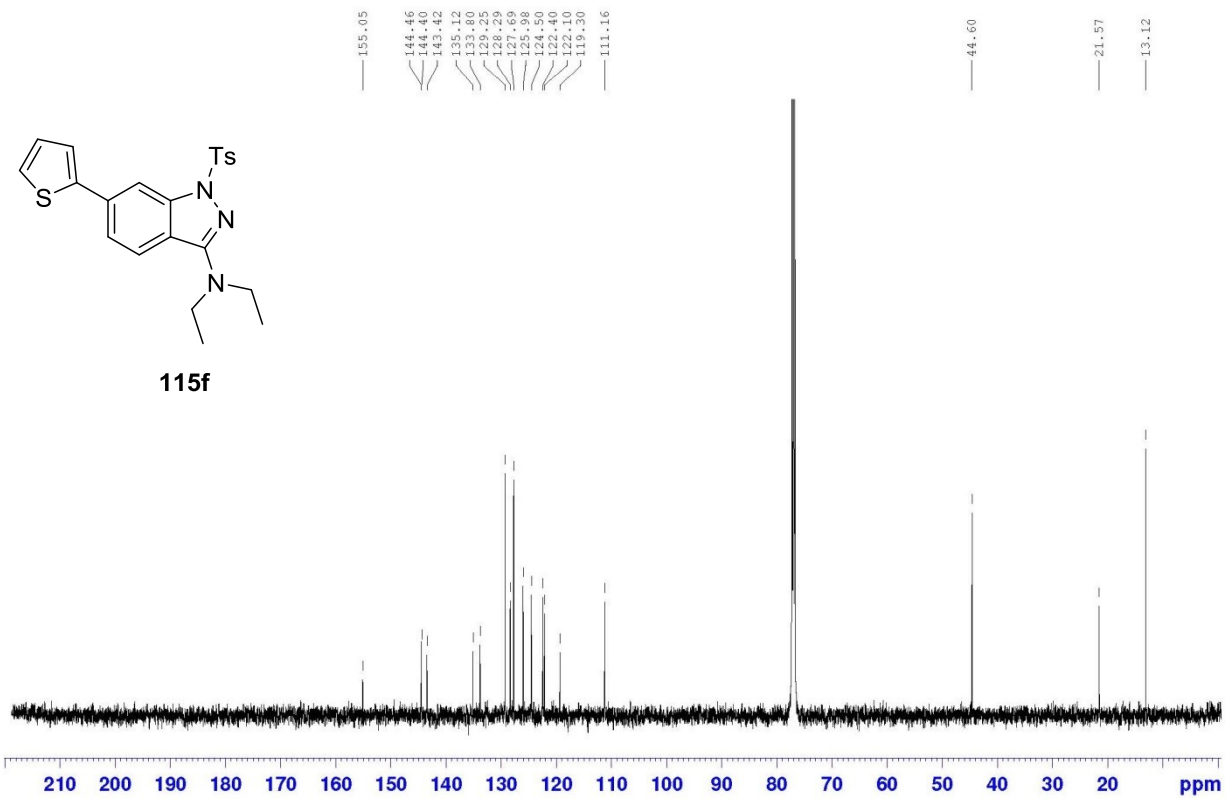
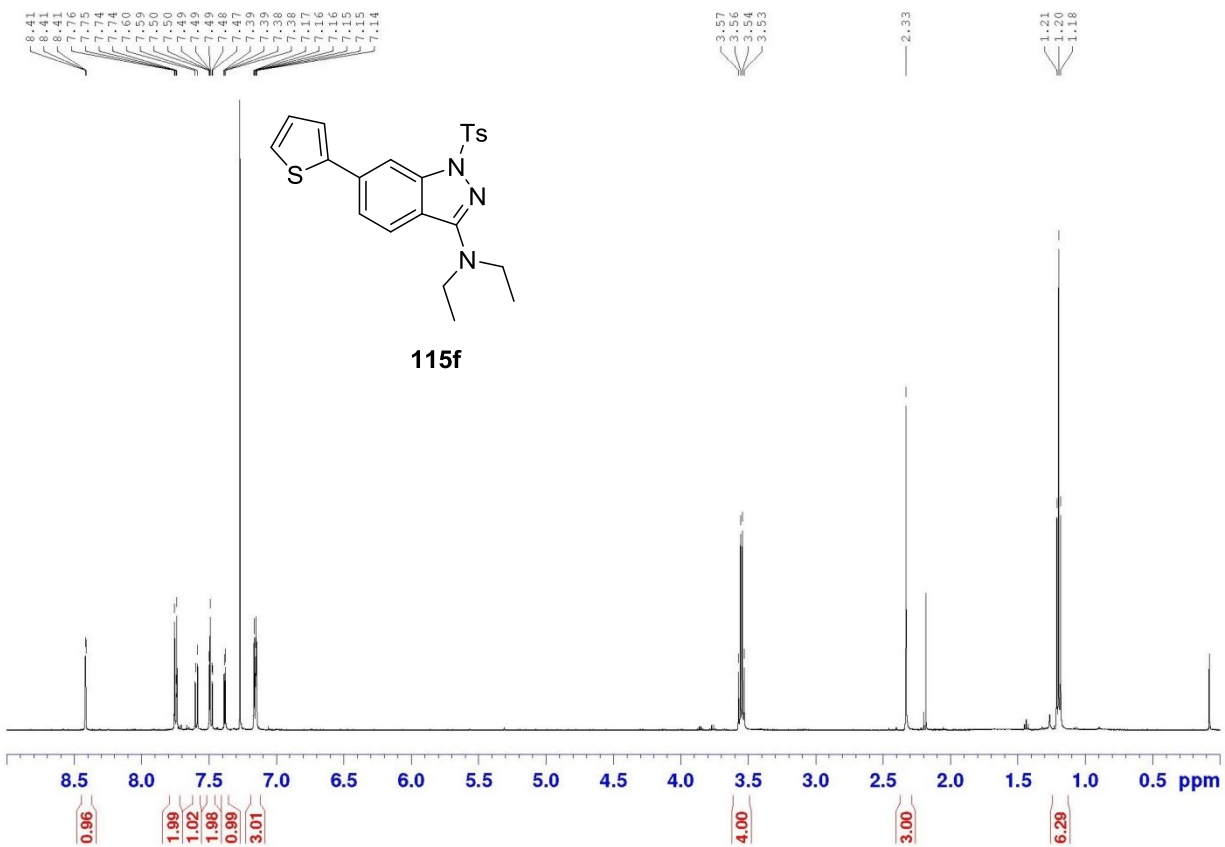


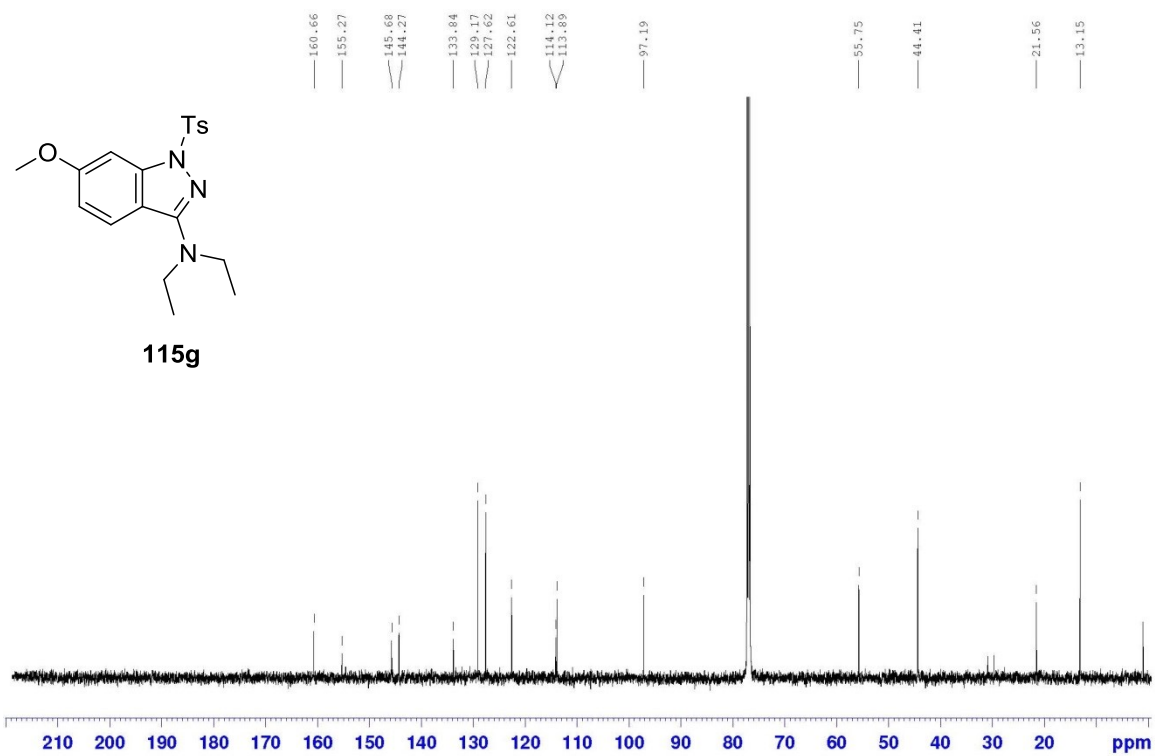
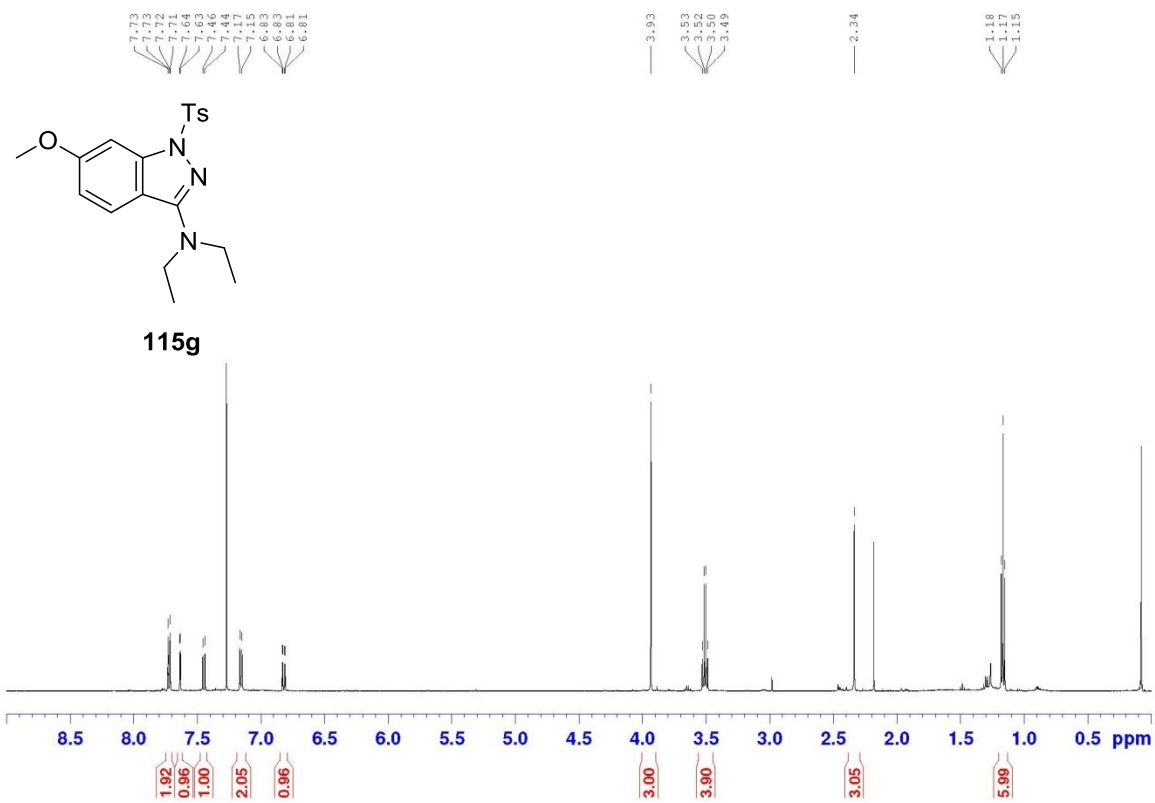


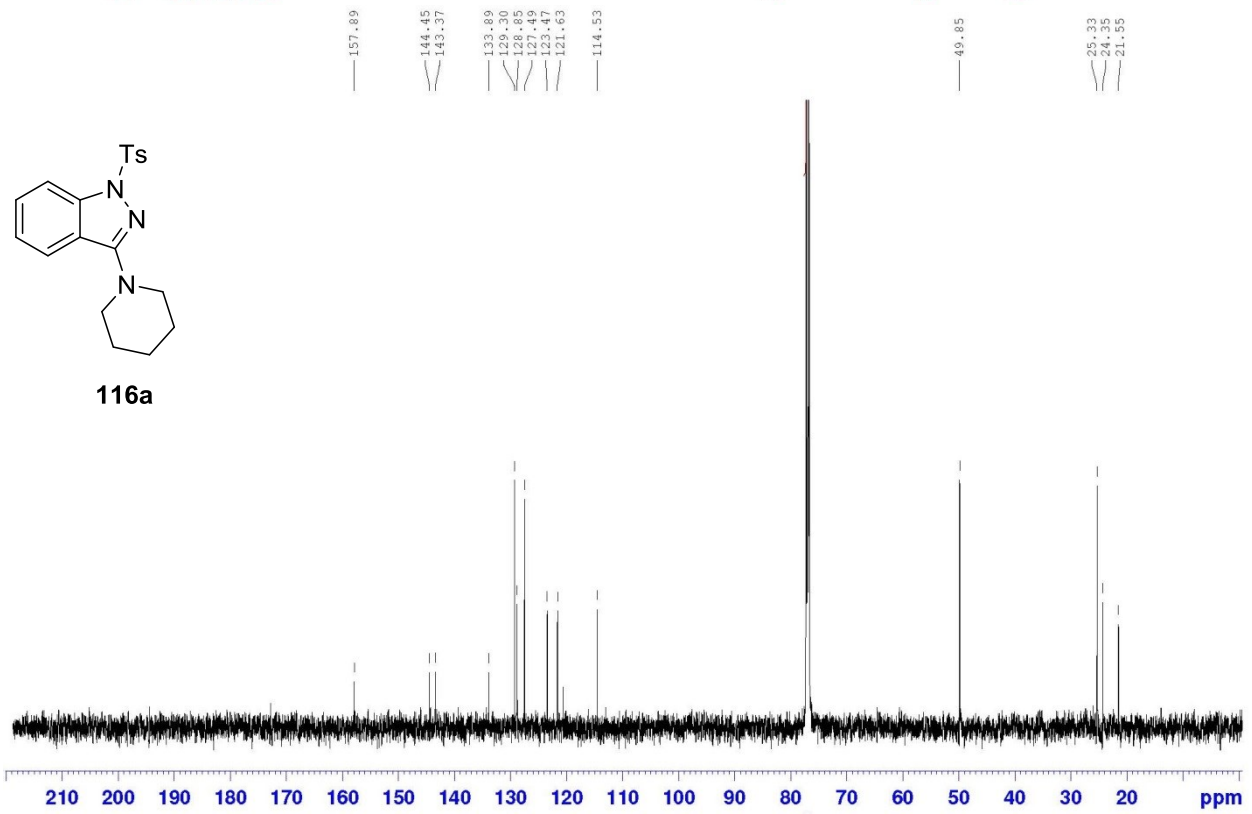
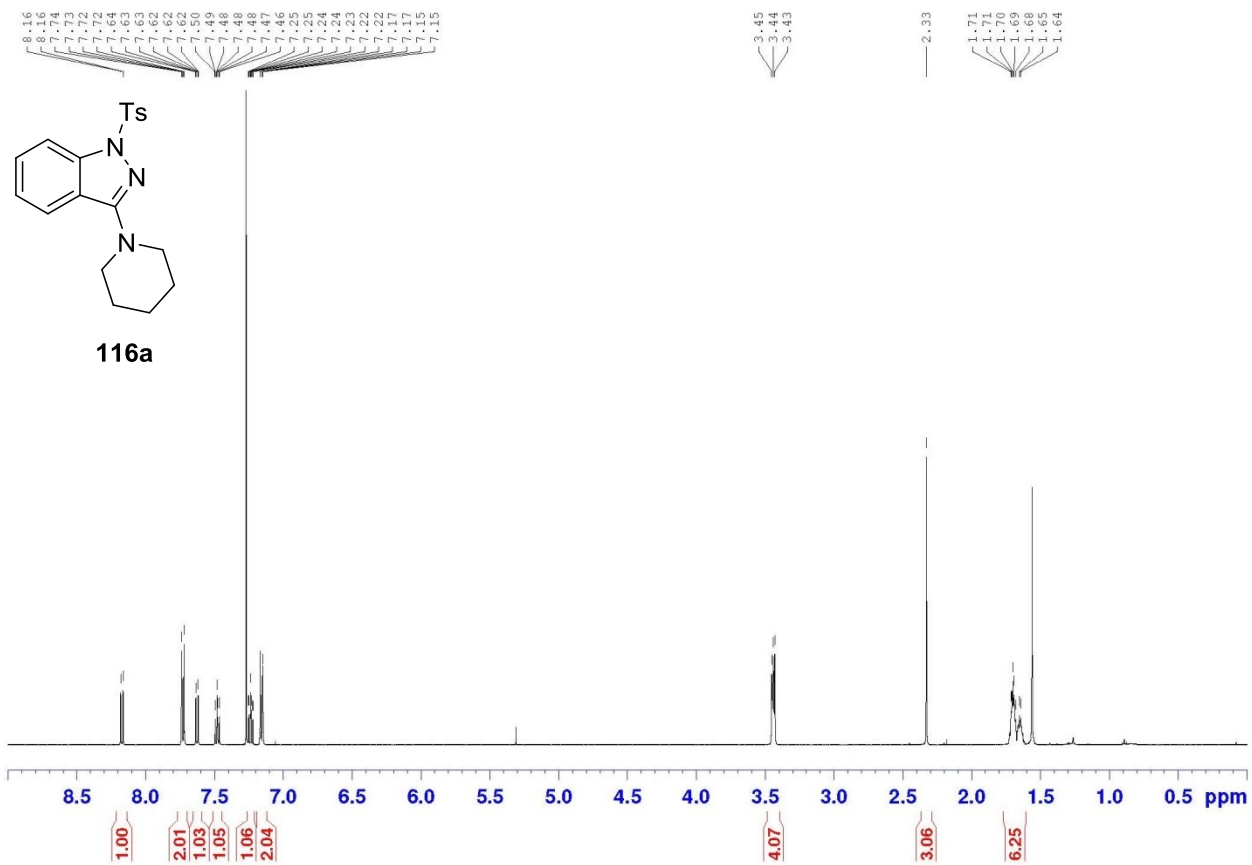


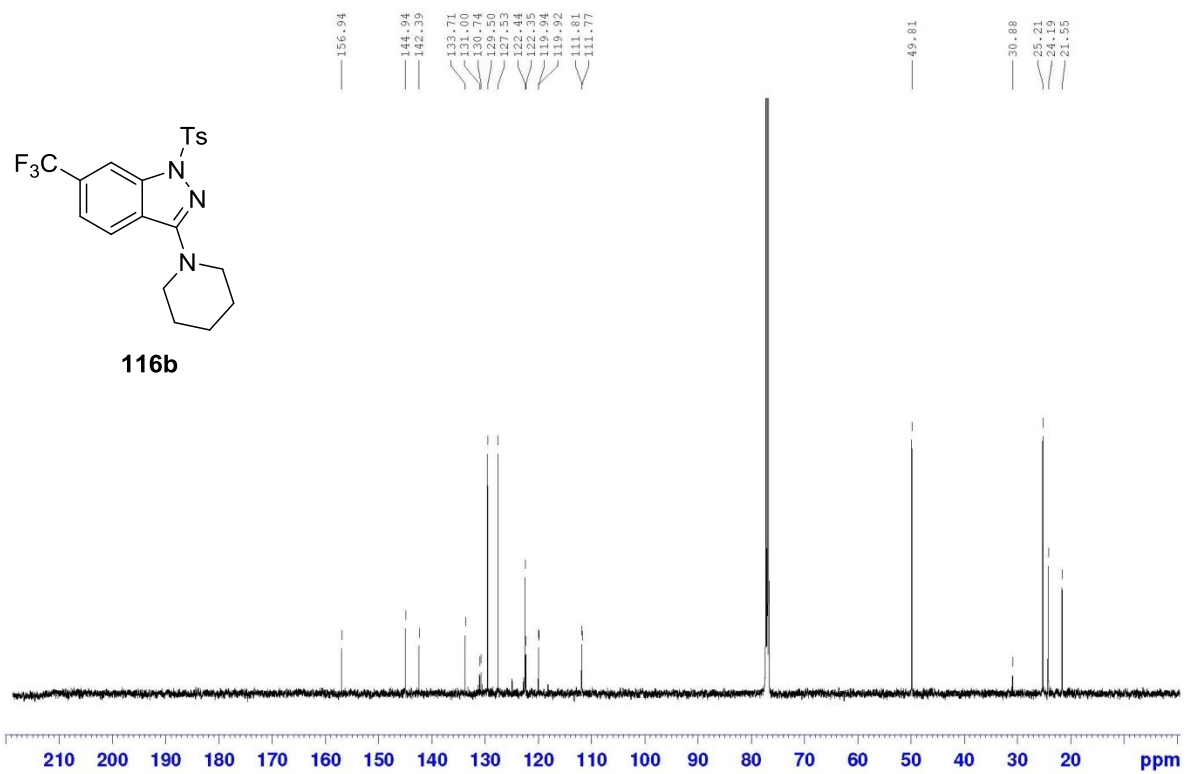
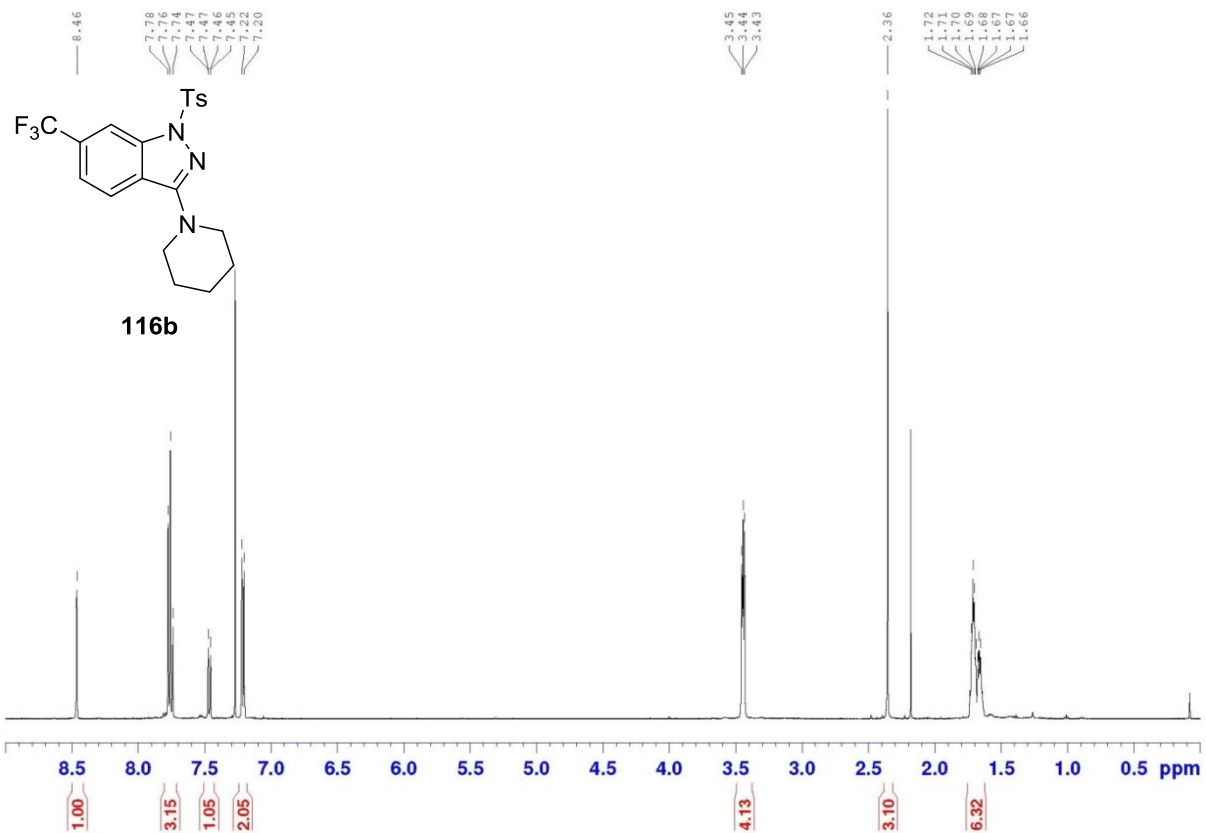


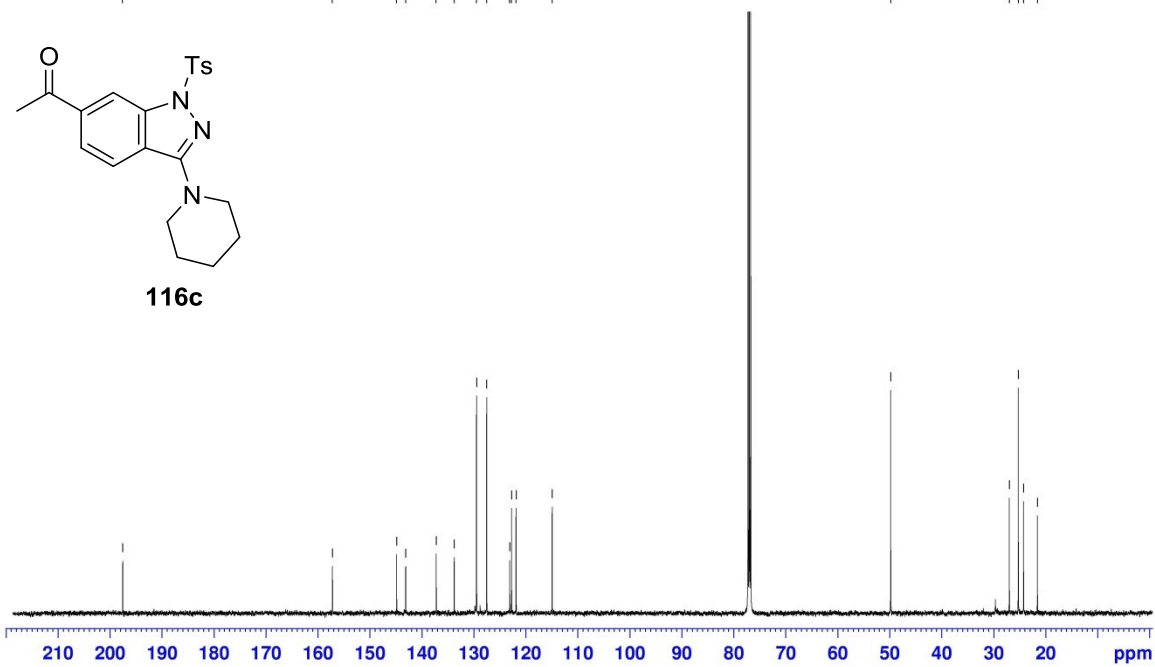
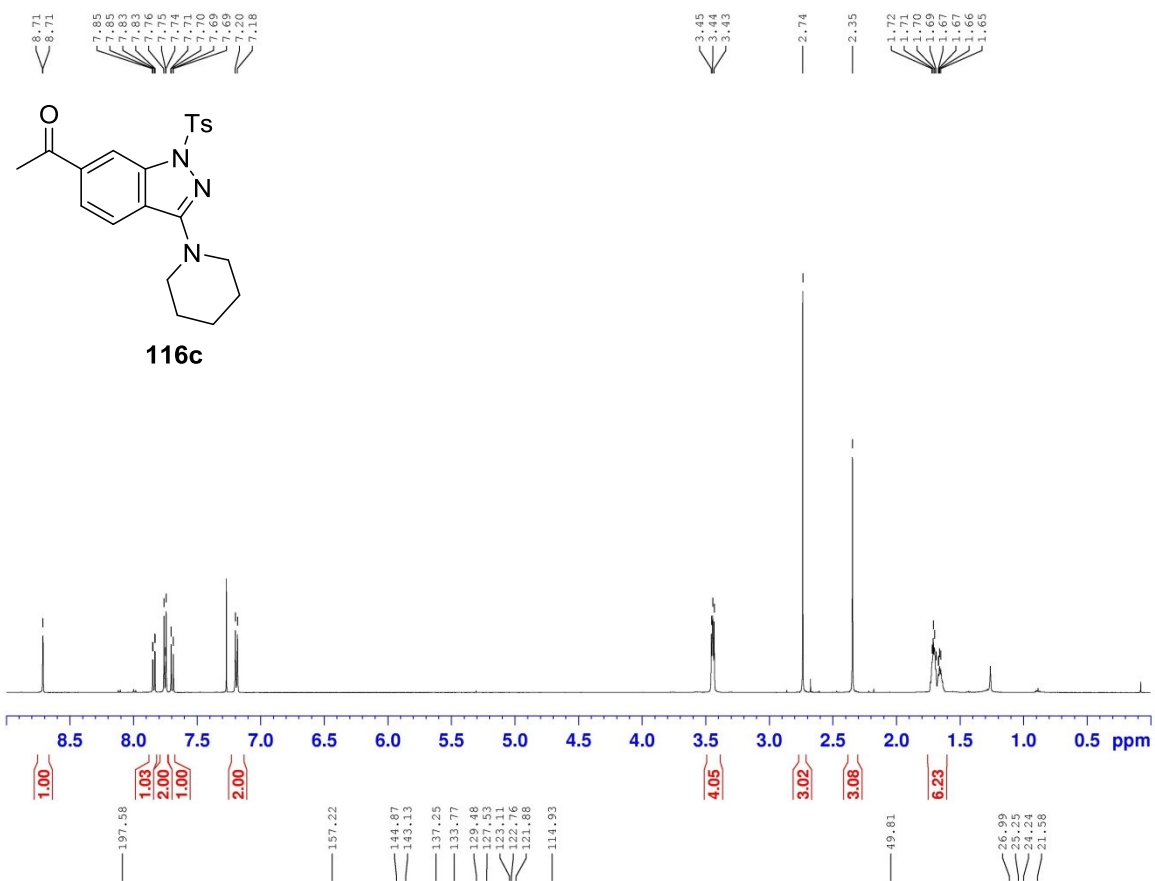


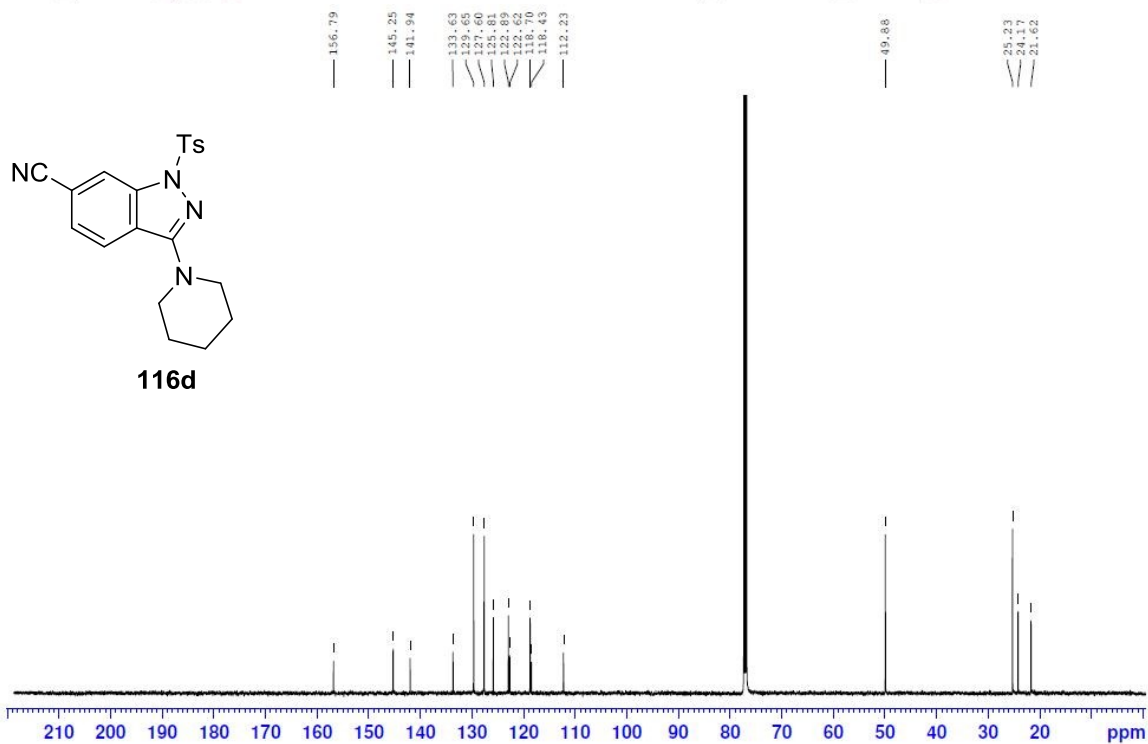
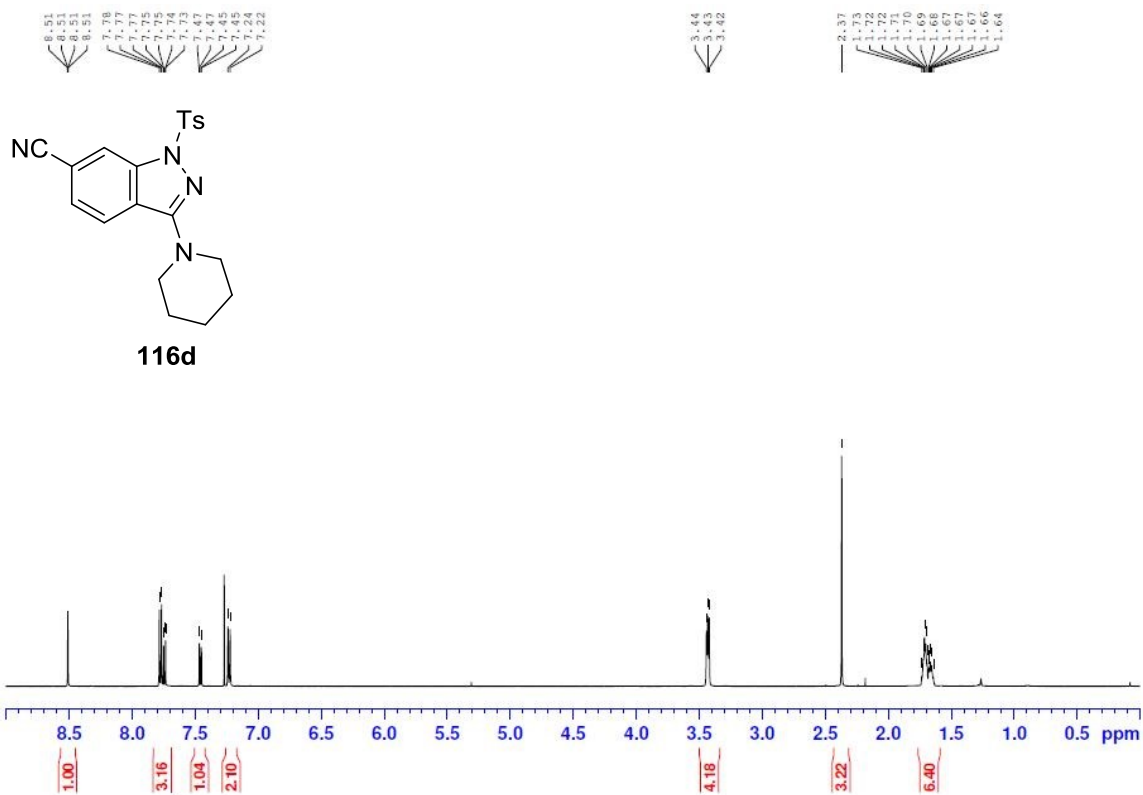


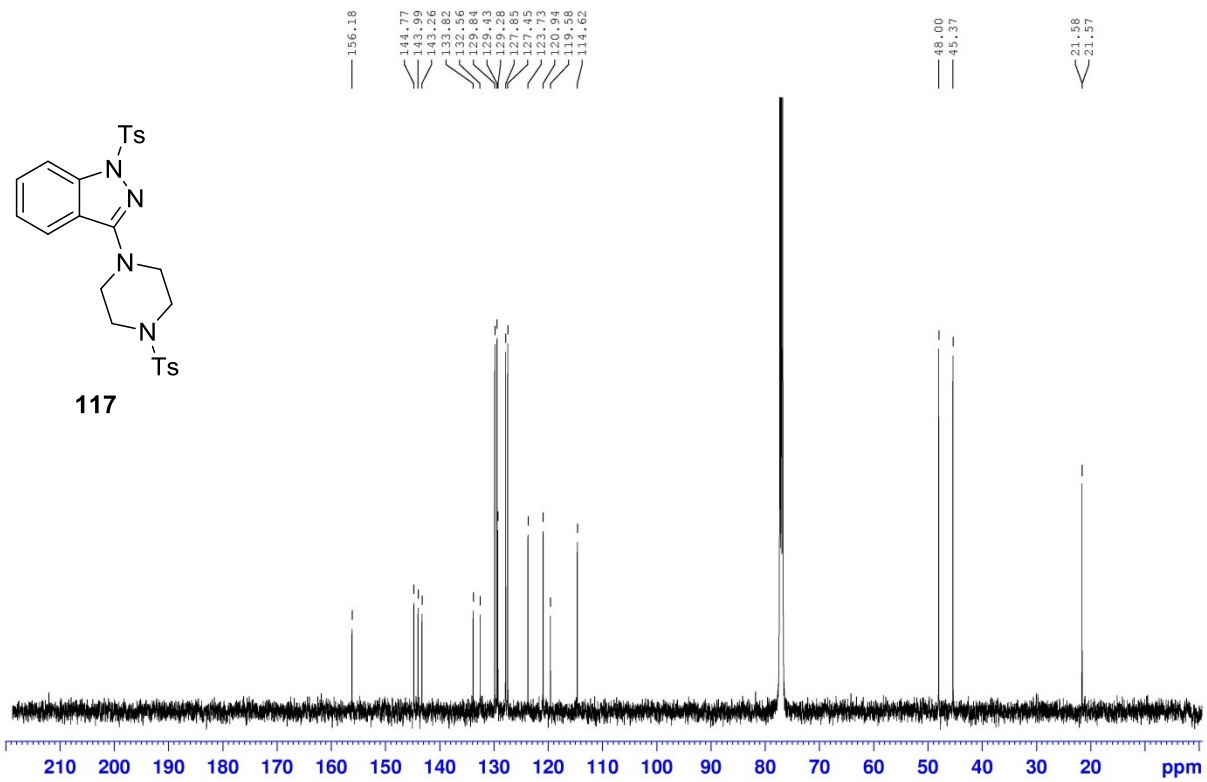
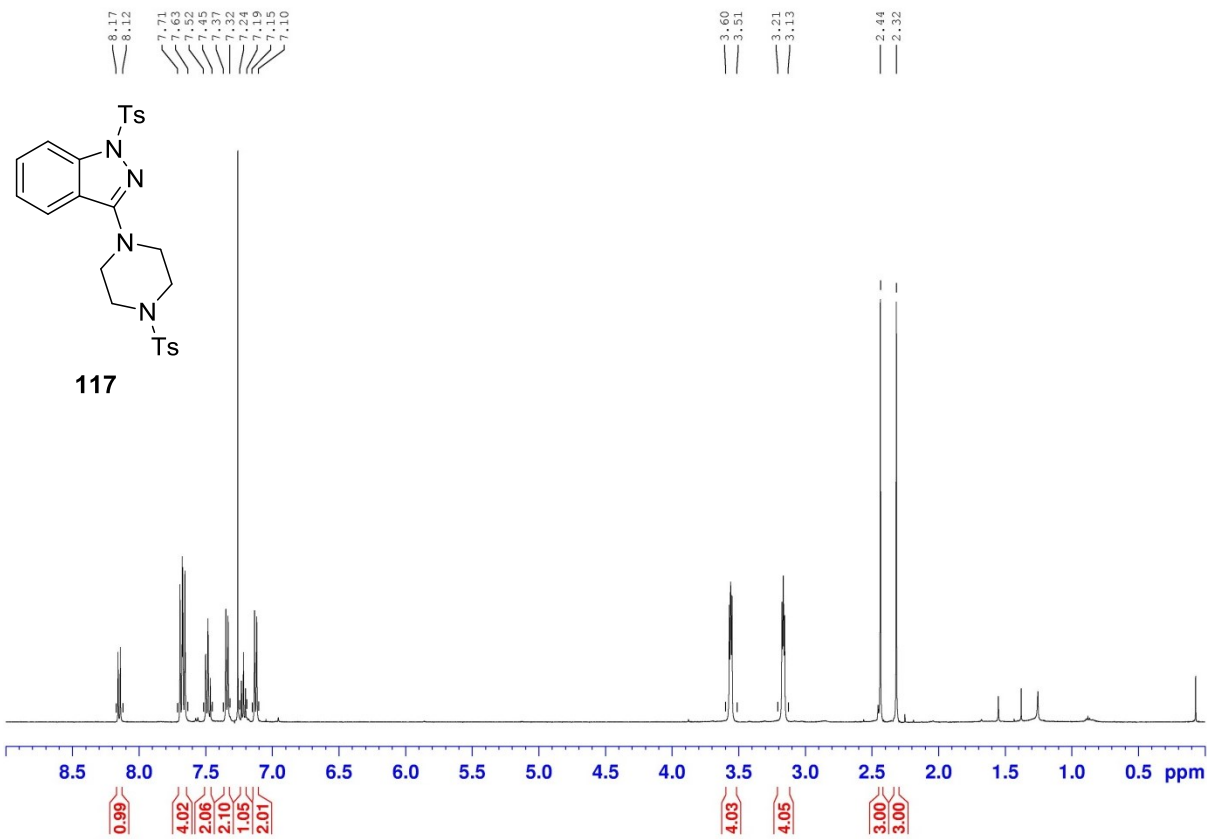


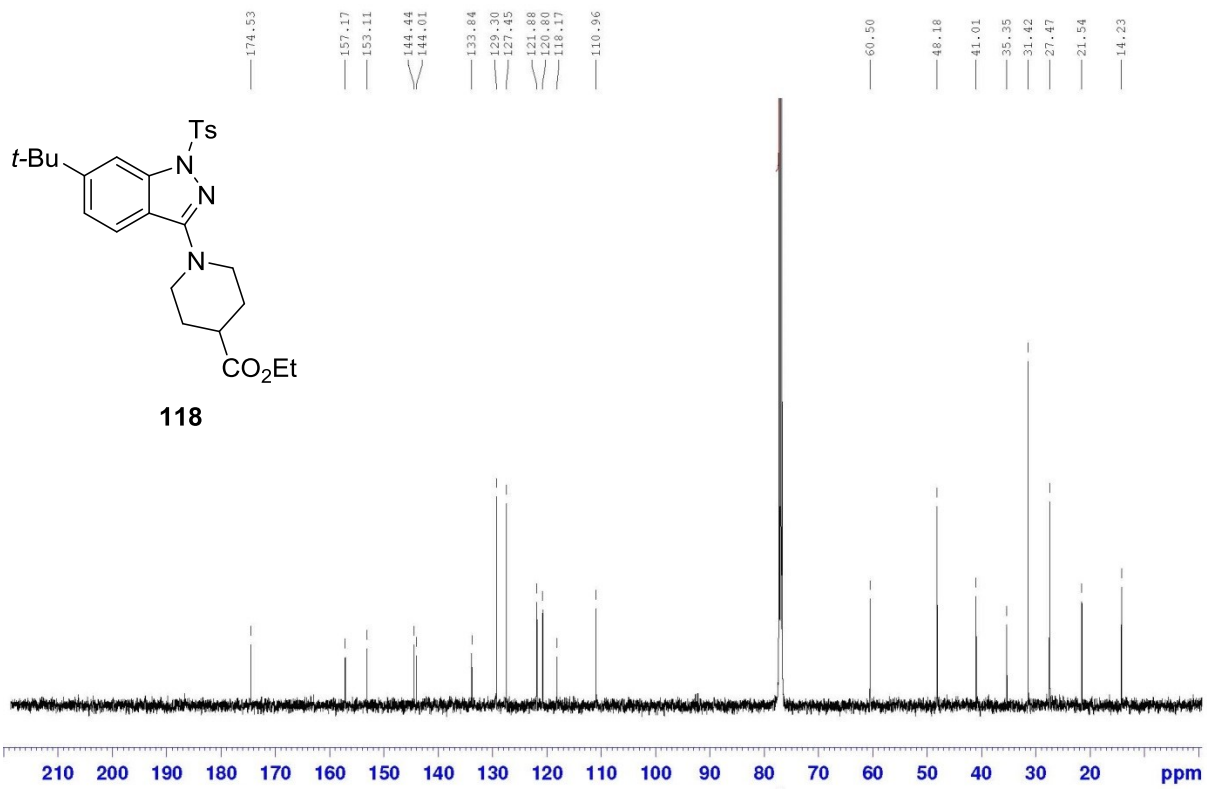
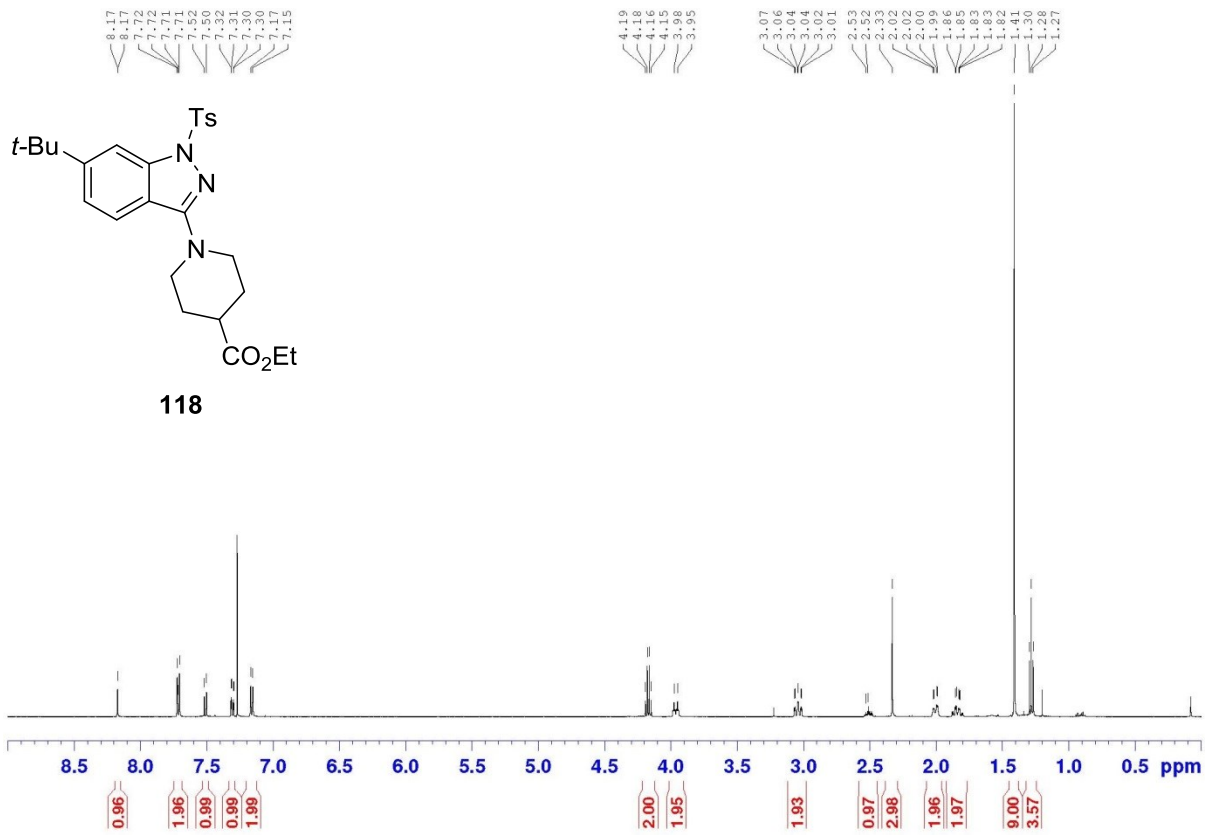


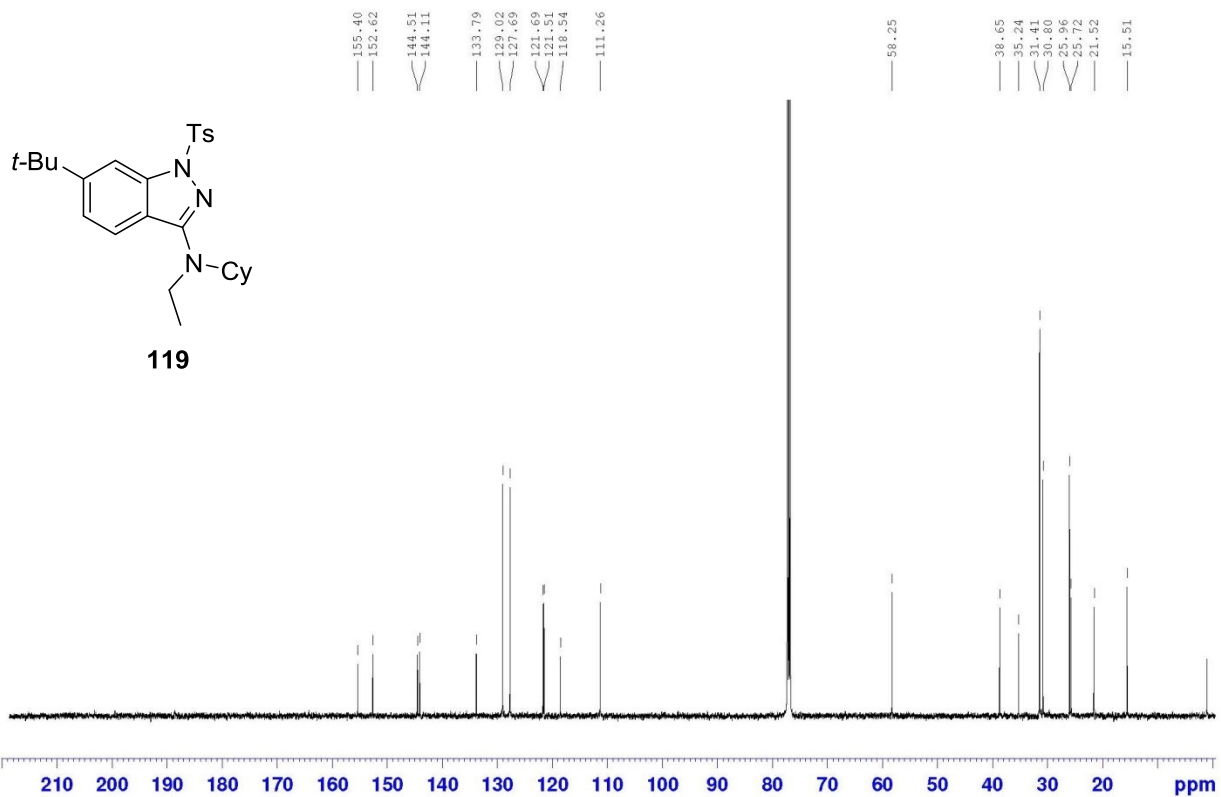
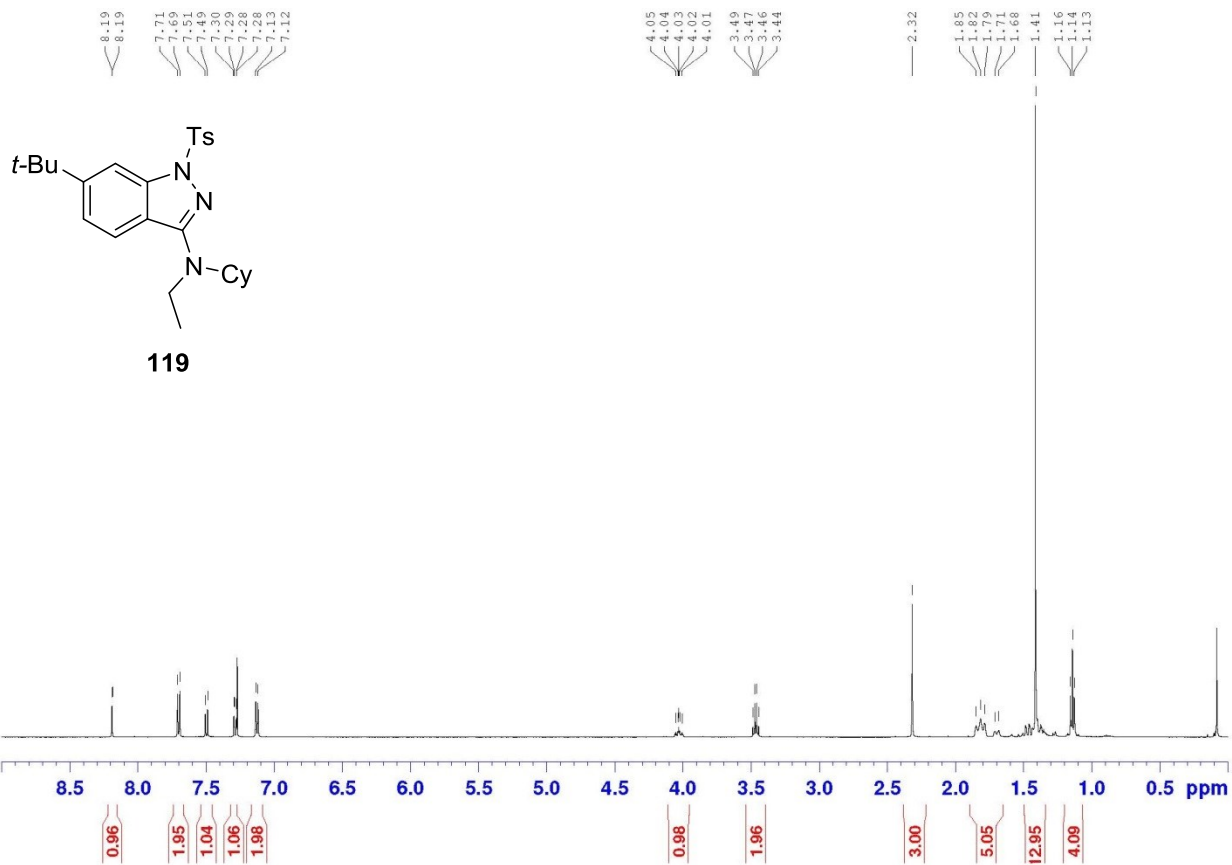


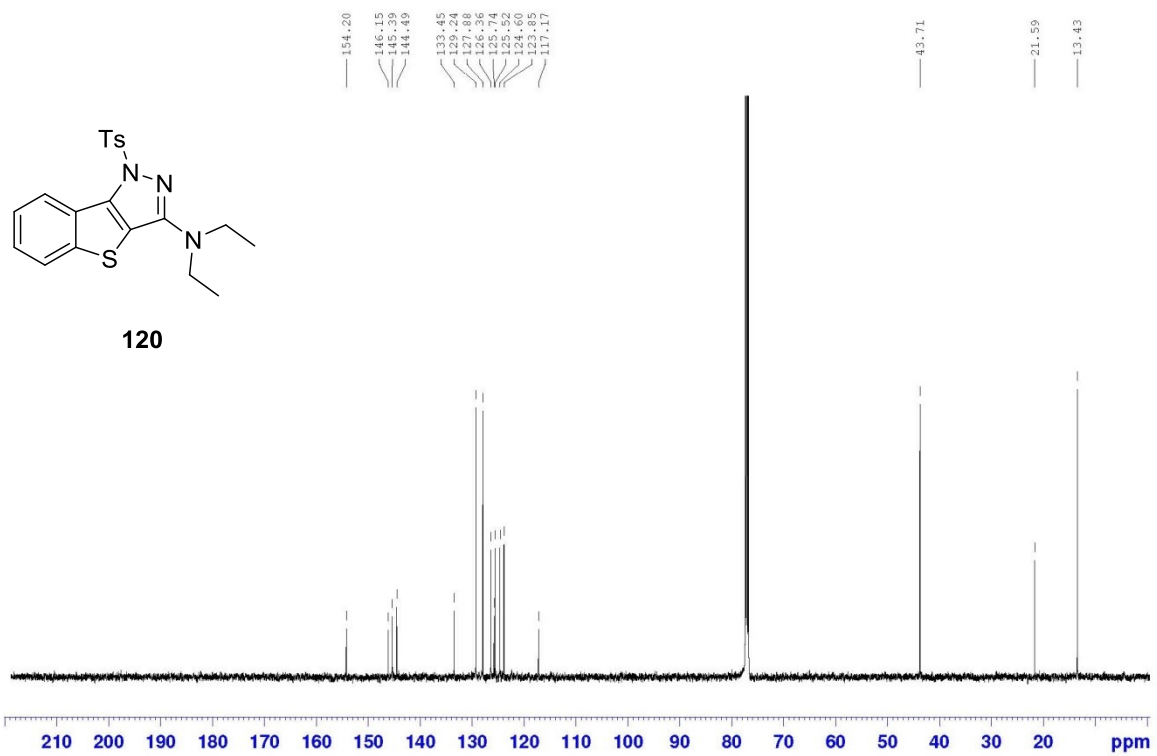
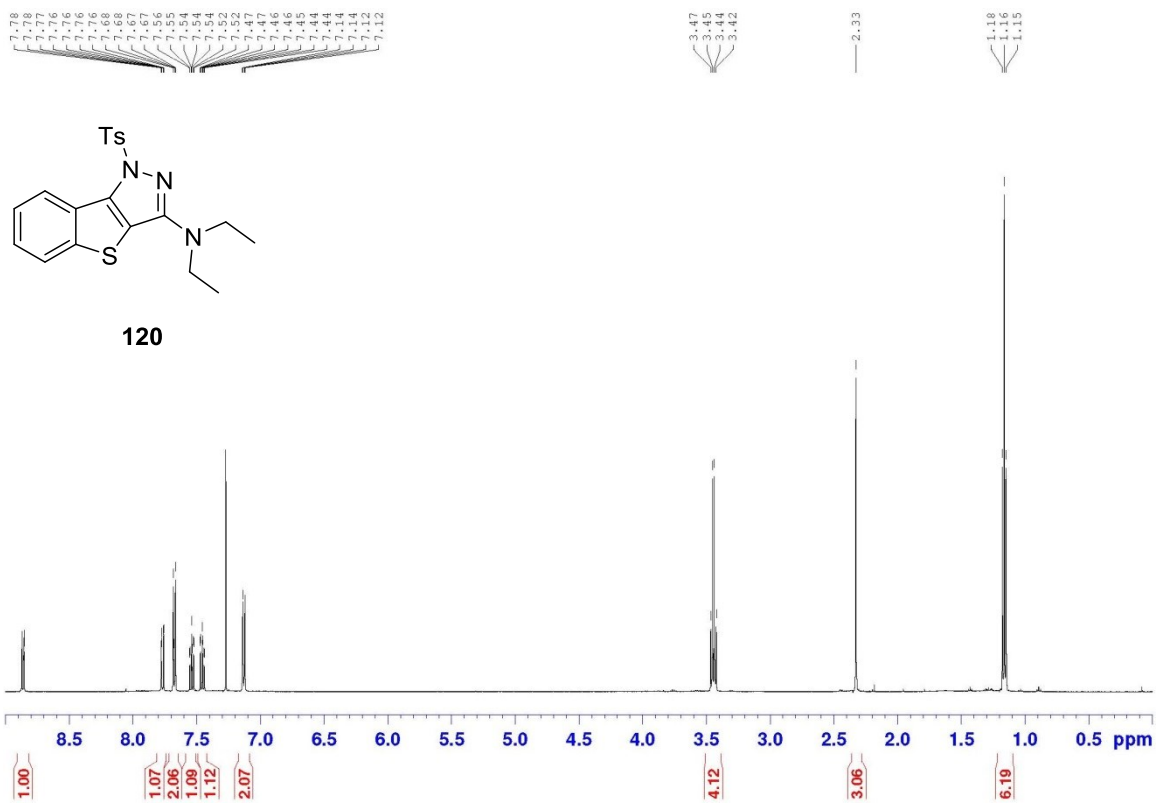


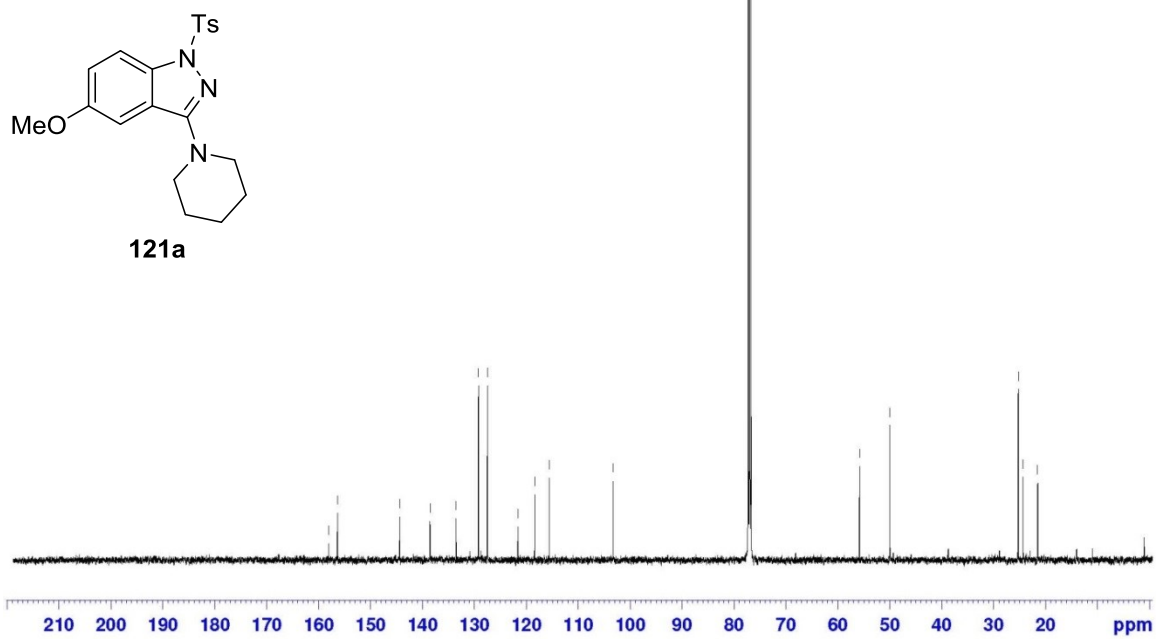
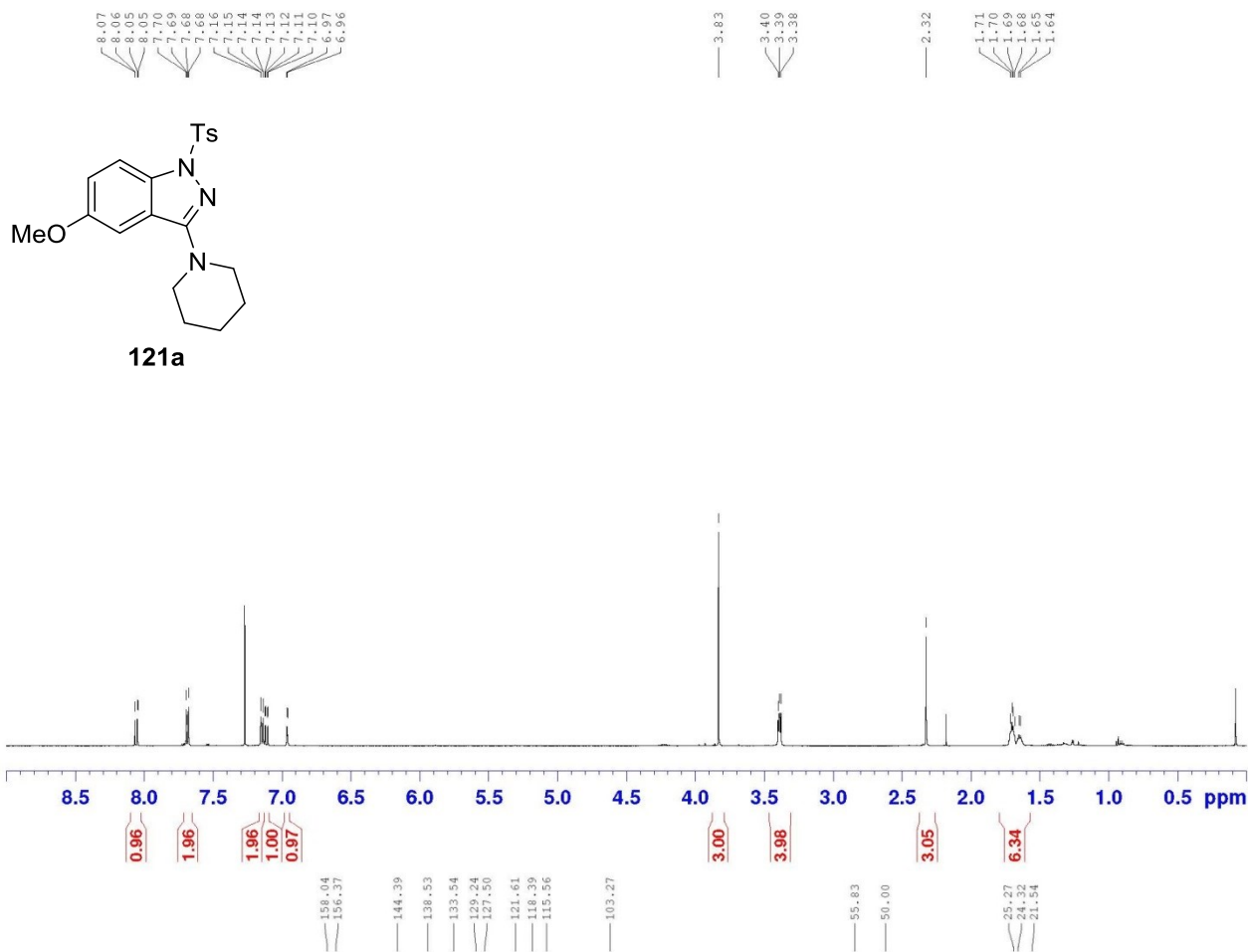


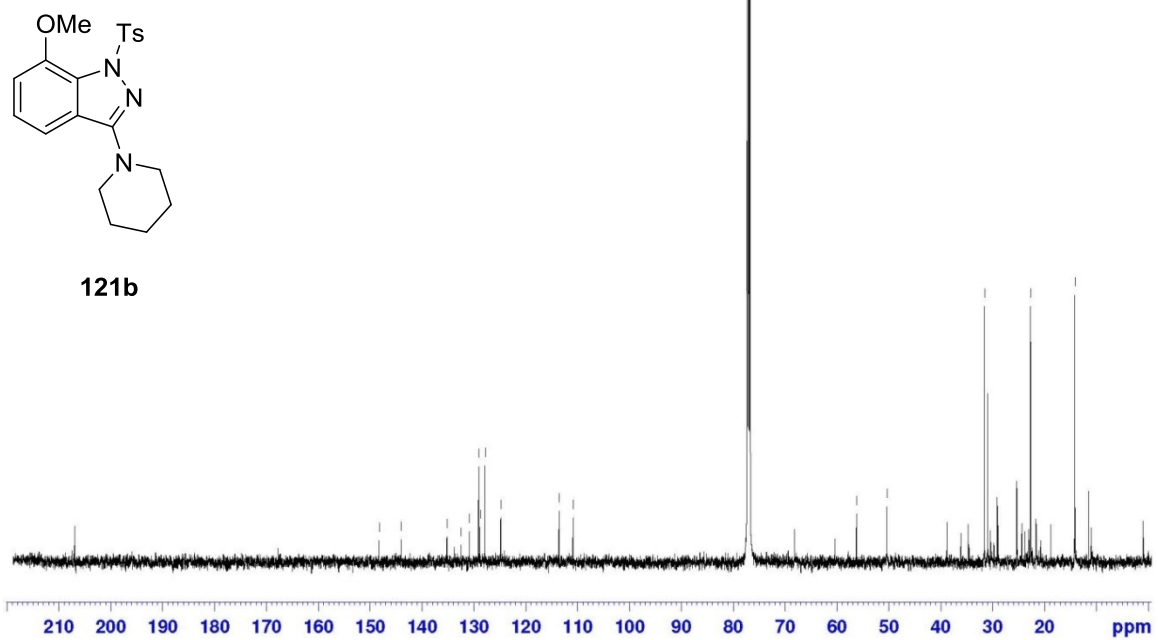
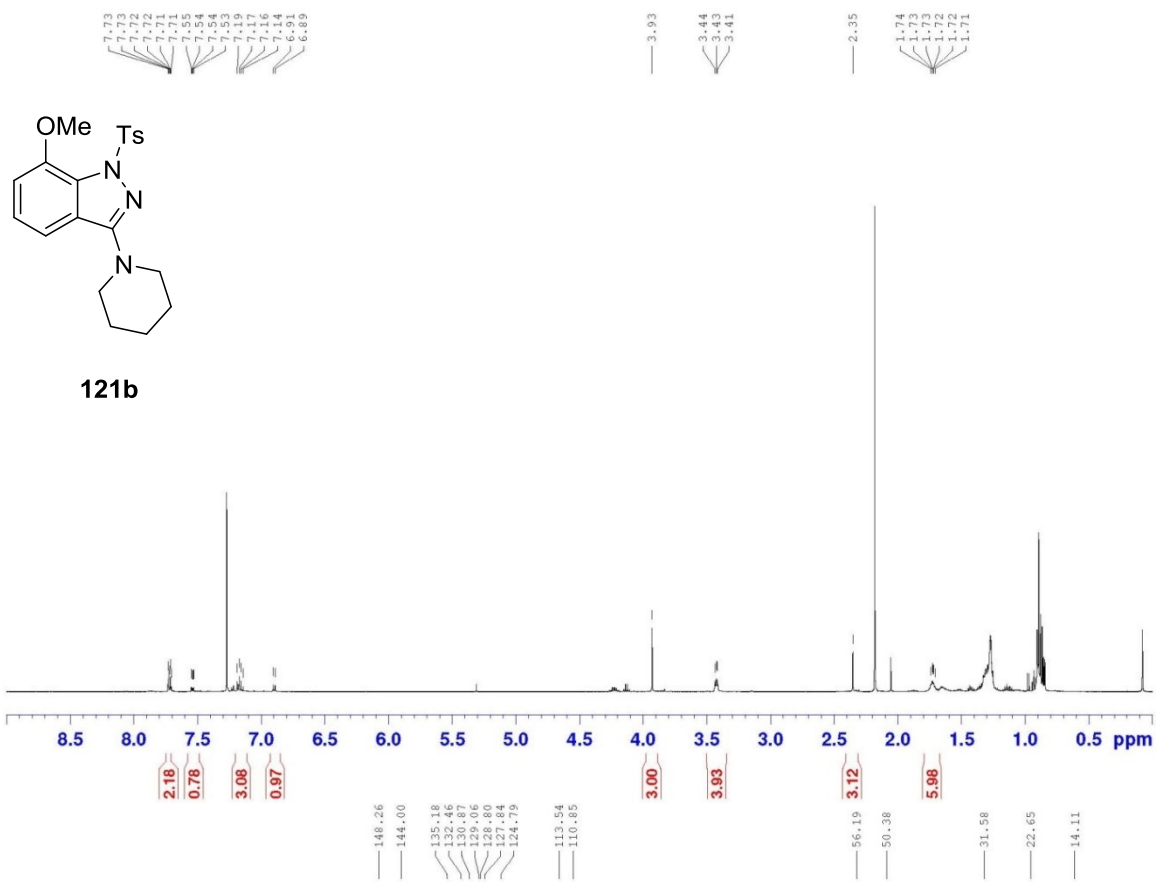




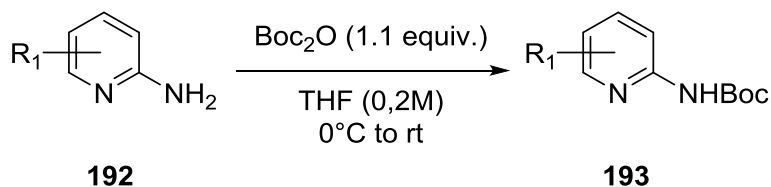




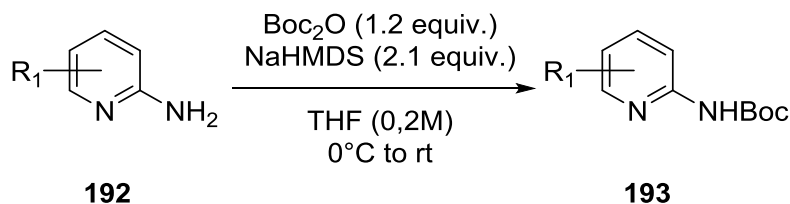




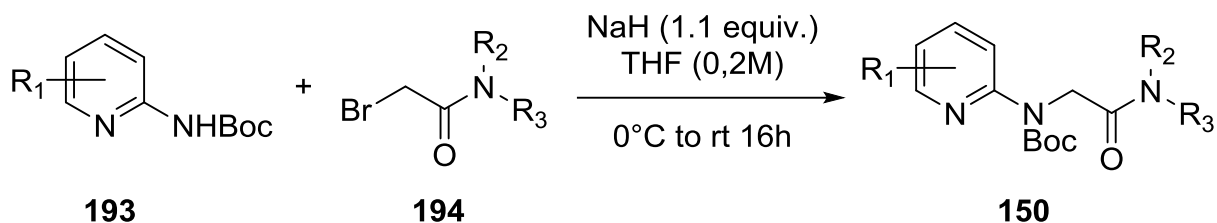
Annexe II : Partie expérimentale du chapitre 3



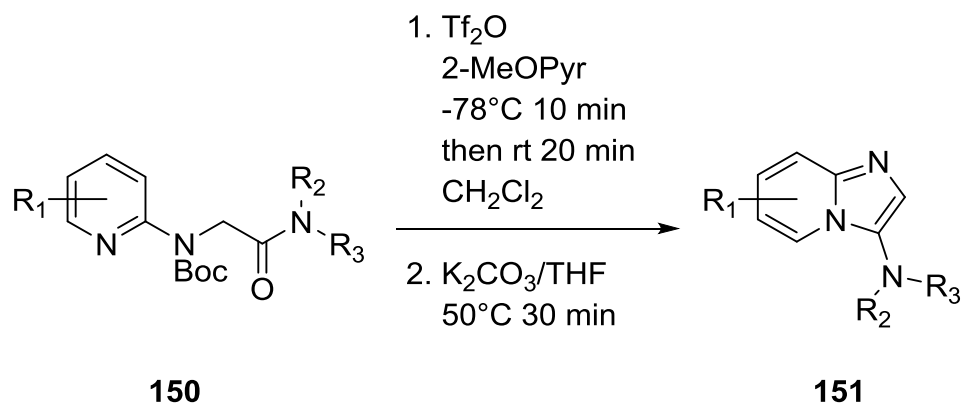
Procédure A: Dans un ballon à fond rond de 50 mL équipé d'un agitateur magnétique, la 2-aminopyridine **192** (25 mmol; 1 equiv) est solubilisée dans le THF (12,5 mL; 2M). Le Boc₂O (27,5 mmol; 1,1 equiv) est ajouté en une portion et le mélange résultant est agité à la température de la pièce pour 16h. Après quoi, les solvants sont enlevés sous pression réduite et le résidu est dissout dans du DCM et lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ et de la saumure. Les phases organiques sont combinées et séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite afin d'obtenir la 2-aminopyridine boc-protégée **193**. Si nécessaire, le produit peut être purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes.



Procedure B: Dans un ballon à fond rond de 50 mL équipé d'un agitateur magnétique, le NaHMDS (4,2 mmol; 2,1 equiv) est dissout dans le THF (10 mL; 0,2 M). La 2-aminopyridine **192** est ajoutée lentement à 0°C et la solution est agitée à cette même température pour 30 minutes, après quoi le Boc₂O (2,4 mmol; 1,2 equiv) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé à réchauffer jusqu'à la température de la pièce et agité à cette température pour 16h. L'excès de NaHMDS est neutralisé avec du méthanol à 0°C et les solvants sont ensuite retirés sous pression réduite. Le résidu est dissout dans le DCM et lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ et de la saumure. Les phases organiques sont ensuite combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Si nécessaire, le résidu est ensuite purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 0 à 30 % EtOAc/Hexanes.



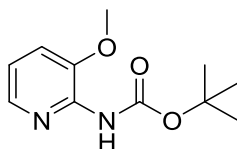
Dans un ballon à fond rond séché à la flamme et équipé d'un agitateur magnétique est ajoutée la 2-aminopyridine boc-protégée **193** (21 mmol; 1 equiv) dans le THF (106 mL; 0,2 mL). Le mélange est refroidi à 0°C et le NaH (23,3 mmol; 1,1 equiv) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à cette même température pour 30 minutes et l'amide **194** est ajouté lentement. Le mélange est ensuite agité à la température de la pièce pour 16h. L'excès de NaH est neutralisé par le méthanol à 0°C et les solvants sont retirés sous pression réduite. Le résidu est ensuite dissout dans le DCM et lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ et de la saumure. Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes.



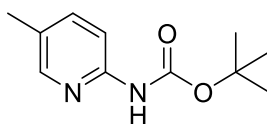
Dans un vial pour réacteur à micro-ondes de 10 mL séché à la flamme, purgé à l'argon et équipé d'un agitateur magnétique est additionné l'amide **150** (0,3 mmol; 1 equiv). L'amide est ensuite dilué dans le DCM anhydre (0,5 mL; 0,6 M). Puis, la 2-méthoxy-pyridine fraîchement distillée (35 µL ; 0,33 mmol; 1,1 equiv) est ajoutée et le mélange réactionnel est refroidi à -78°C en utilisant un bain d'acétone et de glace sèche. L'anhydride trifluorométhanesulfonique fraîchement distillé (55 µL; 0,33 mmol; 1,1 equiv) est ajouté goutte à goutte à cette même température. Le mélange réactionnel est agité à -78°C pour 10 min puis réchauffé jusqu'à la

température de la pièce et agité à cette température pour 20 min. La réaction est arrêtée en ajoutant le carbonate de potassium et le THF et en chauffant le mélange à 50°C pour 30 min. Puis, le mélange est filtré sur de la célite et les solvants sont retirés sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes.

Caractérisation des produits de départ

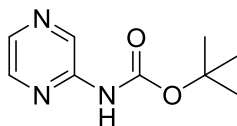


tert-butyl (3-methoxypyridin-2-yl)carbamate (163a): Suivant la procédure générale B, l'aminopyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **163a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile jaune; **Rf**: 0.30 (30% Acétone/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.06 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.37 (br. s, 1 H), 7.09 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J=8.0, 5.0 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 150.8, 143.7, 142.3, 139.3, 118.0, 116.6, 80.9, 55.5, 28.2; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₁H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺: 225.12337 m/z, exp: 225.12244 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) 2977, 2934, 1743, 1597, 1499, 1147, 1120, 1017, 727.

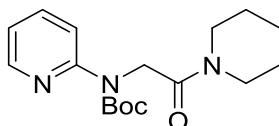


tert-butyl (5-methylpyridin-2-yl)carbamate (162a): Suivant la procédure générale A, l'aminopyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **162a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.46 (20% Éther/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.19 (br. s., 1 H), 8.07 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 152.4, 149.6, 146.1, 139.8, 127.6, 112.2, 81.1, 28.3, 17.6; **HRMS**

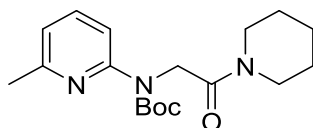
(ESI, Pos): calculé pour $C_{11}H_{17}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 209.12845 m/z, exp: 209.12905 m/z; **mp**: 138-140 °C; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3169, 2973, 2924, 1716, 1523, 1155, 1053, 1026, 766.



tert-butyl pyrazin-2-ylcarbamate (174a): Suivant la procédure générale A, l'aminopyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **174a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc. **Rf** = 0.43 (30% EtOAc/Éther de pétrole); **1H NMR** ($CDCl_3$, 500MHz): δ 9.33 (s, 1 H), 8.27 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H), 8.22 - 8.25 (m, 1 H), 8.20 (br. s., 1 H), 1.57 (s, 9 H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 126MHz): δ 151.8, 148.8, 141.6, 138.8, 135.9, 81.9, 28.2; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $C_9H_{14}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 196.10805 m/z, exp: 196.10841 m/z; **mp** : 112-114 °C; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3208, 2976, 1726, 1554, 1417, 1243, 1151, 1078, 1011.

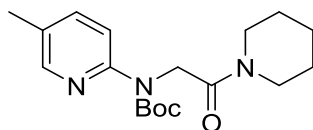


tert-butyl (2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)(pyridin-2-yl)carbamate (160a): Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **160a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.27 (30% EtOAc/Hexanes); **1H NMR** ($CDCl_3$, 500MHz): δ 8.28 (ddd, $J=4.9, 2.0, 0.8$ Hz, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.55 - 7.70 (m, 1 H), 6.96 (ddd, $J=7.3, 4.9, 1.0$ Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 3.30 - 3.68 (m, 4 H), 1.42 - 1.75 (m, 15 H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 126MHz): δ 166.7, 154.3, 154.0, 147.0, 136.9, 119.2, 81.4, 47.6, 45.7, 43.1, 28.2, 26.3, 25.5, 24.5; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $C_{17}H_{26}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 320.19687 m/z, exp: 320.19838 m/z; **mp** : 84-86 °C; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2973, 2929, 2855, 1712, 1659, 1385, 1240, 1153, 786.



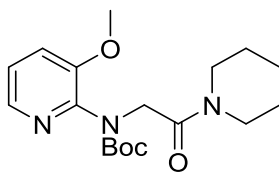
tert-butyl (6-methylpyridin-2-yl)(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)carbamate (161a):

Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **161a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.30 (30% EtOAc/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 7.59 (br. s., 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 6.83 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 3.24 - 3.74 (m, 4 H), 2.44 (s, 3 H), 1.39 - 1.8 (m, 15 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 166.9, 155.9, 154.1, 153.6, 137.4, 118.7, 116.8, 81.3, 47.7, 45.8, 43.1, 30.9, 28.2, 26.3, 25.5, 24.6, 24.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₈H₂₈N₃O₃ [M+H]⁺ : 334.21252 m/z, exp: 334.21354 m/z; **mp** : 78 - 80 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2974, 2933, 2856, 1710, 1657, 1455, 1364, 1223, 1152.



tert-butyl (5-methylpyridin-2-yl)(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)carbamate (162b):

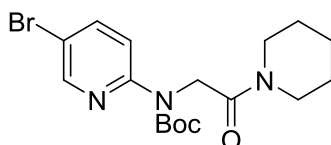
Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **162a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.47 (30% Acétone/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.08 (dd, J=1.7, 0.7 Hz, 1 H), 7.66 (br. s., 1 H), 7.35 - 7.50 (m, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 3.23 - 3.68 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 1.39 - 1.77 (m, 15 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 166.7, 154.0, 152.1, 146.9, 137.7, 128.6, 119.3, 81.1, 47.7, 45.6, 43.0, 28.1, 26.2, 25.4, 24.4, 17.6; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₈H₂₈N₃O₃ [M+H]⁺ : 334.21252 m/z, exp: 334.21119 m/z; **mp** : 82-84 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2975, 2921, 2857, 1702, 1651, 1482, 1384, 1229, 1154.



tert-butyl (3-methoxypyridin-2-yl)(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)carbamate

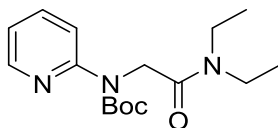
(163b): Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **163a** ont

été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile brune; **Rf** = 0.30 (30% Acétone/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 7.92 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=8.3, 4.8 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.31 - 3.55 (m, 4 H), 1.43 - 1.68 (m, 6 H), 1.37 (s, 9 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 166.4, 153.8, 150.6, 145.0, 138.7, 122.1, 118.8, 80.4, 55.4, 53.3, 49.1, 45.7, 42.9, 27.9, 26.1, 25.3, 24.4; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₈H₂₈N₃O₄ [M+H]⁺ : 350.20743 m/z, exp: 350.20797 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2977, 2935, 2856, 1699, 1659, 1451, 1365, 1157, 727.



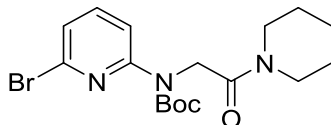
tert-butyl (5-bromopyridin-2-yl)(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)carbamate (164a):

Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **164a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.43 (30% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.23 - 8.40 (m, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.72 (m, 2.5 Hz, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 3.27 - 3.71 (m, 4 H), 1.43 - 1.80 (m, 15 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 166.4, 153.6, 153.0, 147.6, 139.6, 82.0, 47.5, 45.8, 43.2, 28.2, 26.3, 25.5, 24.5; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₇H₂₅BrN₃O₃ [M+H]⁺ : 398.10738 m/z, exp: 398.10769 m/z; **mp** : 104-108 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2934, 2855, 1702, 1652, 1464, 1365, 1223, 1152, 836.



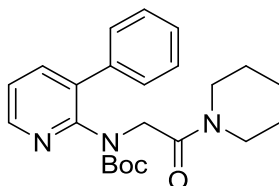
tert-butyl (2-(diethylamino)-2-oxoethyl)(pyridin-2-yl)carbamate (165a): Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **165a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.56 (30% Acétone/ Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.28 (ddd, J=4.9, 2.0, 0.8 Hz, 1 H), 7.86 (br. s., 1 H), 7.56 - 7.71 (m, 1 H), 6.97 (ddd, J=7.3, 4.9, 1.0 Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 3.37 (dd, J=14.6, 7.2 Hz, 4 H), 1.51 (s, 9 H), 1.01 - 1.35 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃,

126MHz): δ 167.6, 154.4, 154.0, 147.0, 137.0, 119.2, 81.5, 47.5, 41.3, 40.6, 28.2, 14.3, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $C_{16}H_{26}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 308.19687 m/z, exp: 308.19806 m/z; **mp** : 68-70 °C; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2971, 2931, 1715, 1645, 1470, 1363, 1226, 1144, 781.



tert-butyl (6-bromopyridin-2-yl)(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)carbamate (166a):

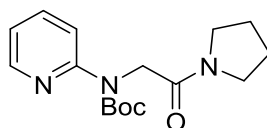
Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **166a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.28 (30% EtOAc/Éther de pétrole); **¹H NMR** ($CDCl_3$, 500MHz): δ 7.86 (br. s., 1 H), 7.46 (dd, $J=8.3, 7.7$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J=7.5, 0.6$ Hz, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.30 - 3.73 (m, 4 H), 1.38 - 1.91 (m, 15 H); **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 126MHz): δ 166.3, 154.2, 153.5, 139.2, 138.2, 122.7, 117.3, 82.1, 47.3, 46.0, 43.3, 28.1, 26.2, 25.5, 24.6; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $C_{17}H_{25}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$: 398.10738 m/z, exp: 398.10902 m/z; **mp** : 96 - 100 °C; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2974, 2934, 2856, 1654, 1437, 1364, 1229, 1149, 1127.



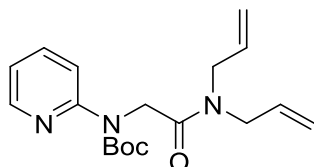
tert-butyl (2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)(3-phenylpyridin-2-yl)carbamate (167a):

Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **167a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile incolore; **Rf** = 0.51 (10% MeOH/Dichlorométhane); **¹H NMR** ($CDCl_3$, 500MHz): δ 8.35 (dd, $J=4.7, 1.6$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.94 (m, 3 H), 7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J=7.0$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J=7.5, 4.8$ Hz, 1 H), 4.59 - 5.11 (m, 2 H), 3.38 - 3.74 (m, 4 H), 1.52 - 1.71 (m, 6 H), 0.99 (br. s., 9 H); **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 126MHz): δ 166.7, 153.8, 152.1, 146.5, 139.3, 139.2, 133.6, 128.6, 128.4, 127.4, 121.5, 81.1, 49.4, 46.1, 43.1, 27.4, 26.3, 25.5, 24.6; **HRMS** (ESI, Pos):

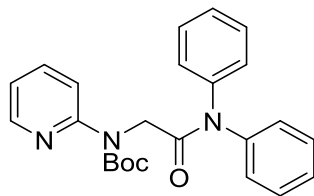
calculé pour $C_{23}H_{30}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 396.2287 m/z, exp: 396.22828 m/z; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3059,2978, 2934, 2856, 1657, 1365, 1236, 1153, 701.



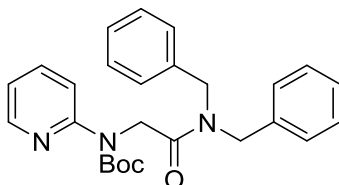
tert-butyl (2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)(pyridin-2-yl)carbamate (168a): Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **168a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile rose; **Rf** = 0.39 (30% Acétone/Éther de pétrole); **1H NMR** ($CDCl_3$, 500MHz): δ 8.31 (ddd, $J=5.0, 1.9, 0.8$ Hz, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.68 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H), 6.92 - 7.10 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.49 (dt, $J=10.0, 6.9$ Hz, 4 H), 1.75 - 2.09 (m, 4 H), 1.51 (s, 9 H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 126MHz): δ 166.5, 153.7, 153.3, 146.5, 136.4, 118.6, 80.8, 47.7, 45.2, 44.9, 27.6, 25.6, 23.4; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $C_{16}H_{24}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 306.18122 m/z, exp: 306.18228 m/z; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2973, 2874, 1708, 1656, 1435, 1366, 1226, 1148, 1061.



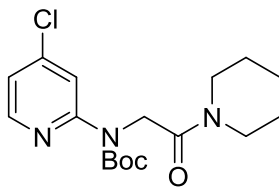
tert-butyl (2-(diallylamino)-2-oxoethyl)(pyridin-2-yl)carbamate (169a): Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **169a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile incolore; **Rf** = 0.28 (30% EtOAc/Hexanes); **1H NMR** ($CDCl_3$, 500MHz): δ 8.21 - 8.33 (m, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.54 - 7.66 (m, 1 H), 6.94 (ddd, $J=7.2, 4.9, 0.9$ Hz, 1 H), 5.63 - 5.94 (m, 2 H), 5.05 - 5.35 (m, 4 H), 4.82 (s, 2 H), 3.85 - 4.08 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 126MHz): δ 168.5, 154.2, 153.9, 146.9, 136.9, 133.1, 132.5, 119.2, 119.1, 117.3, 116.9, 81.5, 48.5, 48.3, 47.4, 28.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $C_{18}H_{26}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 332.19687 m/z, exp: 332.19712 m/z; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2978, 1712, 1664, 1590, 1469, 1367, 1223, 1151, 730.



tert-butyl (2-(diphenylamino)-2-oxoethyl)(pyridin-2-yl)carbamate (170a): Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **170a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **R_f** = 0.29 (30% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.34 (dd, J=4.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.57 - 7.68 (m, 1 H), 7.31 (br. s, 10 H), 6.98 (ddd, J=7.2, 4.9, 0.7 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 1.56 (s, 9 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 168.6, 154.0, 153.8, 147.0, 141.9, 136.9, 129.4, 128.8, 125.7, 119.1, 119.0, 81.6, 49.5, 28.2; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₄H₂₆N₃O₃ [M+H]⁺ : 404.19687 m/z, exp: 404.19866 m/z; **mp** : 46-52 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2974, 1687, 1589, 1469, 1366, 1227, 1147, 755, 692.

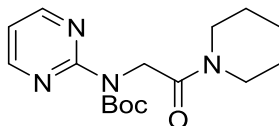


tert-butyl (2-(dibenzylamino)-2-oxoethyl)(pyridin-2-yl)carbamate (171a): Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **171a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **R_f** = 0.36 (30% EtOAc/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.32 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 7.92 (br. s., 1 H), 7.65 (ddd, J=8.6, 7.1, 1.9 Hz, 1 H), 7.17 - 7.46 (m, 10 H), 7.00 (dd, J=6.9, 5.2 Hz, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 1.55 (s, 9 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 169.1, 154.1, 154.0, 146.8, 137.2, 137.1, 136.3, 128.9, 128.5, 128.3, 127.7, 127.3, 126.8, 119.0, 118.8, 81.8, 49.3, 48.6, 47.6, 28.2; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₆H₃₀N₃O₃ [M+H]⁺ : 432.22817 m/z, exp: 432.22623 m/z; **mp** : 102-105 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2976, 2927, 1702, 1650, 1243, 1166, 783, 743, 698.



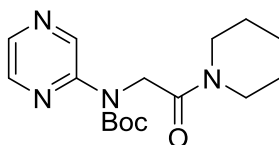
tert-butyl (4-chloropyridin-2-yl)(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)carbamate (172a):

Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **172a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile jaune; **Rf** = 0.28 (30% EtOAc/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.16 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 6.96 (dd, J=5.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 3.33 - 3.68 (m, 4 H), 1.46 - 1.83 (m, 15 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 166.4, 155.2, 153.6, 147.5, 144.5, 119.4, 118.8, 82.1, 47.3, 45.8, 43.2, 28.1, 26.3, 25.5, 24.5; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₇H₂₅ClN₃O₃ [M+H]⁺ : 354.1579 m/z, exp: 354.15925 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2975, 2936, 2851, 1703, 1645, 1384, 1233, 1149, 843.

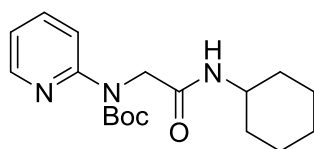


tert-butyl (2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)(pyrimidin-2-yl)carbamate (173a):

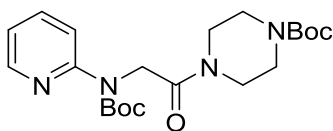
Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **173a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.36 (50% Acétone/Hexanes); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.57 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 6.91 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 3.28 - 3.76 (m, 4 H), 1.40 - 1.83 (m, 15 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 166.2, 160.4, 157.4, 153.0, 115.8, 81.7, 48.4, 45.7, 43.1, 28.0, 26.2, 25.5, 24.4; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₆H₂₅N₄O₃ [M+H]⁺ : 321.19212 m/z, exp: 321.19352 m/z; **mp** : 134-136 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2978, 2963, 2936, 2861, 1731, 1657, 1413, 1152, 794.



tert-butyl (2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)(pyrazin-2-yl)carbamate (174b): Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **174b** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.28 (30% Acétone/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 9.19 (br. s., 1 H), 8.02 - 8.40 (m, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 3.20 - 3.76 (m, 4 H), 1.44 - 1.82 (m, 15 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 166.0, 153.2, 151.1, 141.2, 140.9, 138.2, 82.6, 46.9, 45.8, 43.2, 28.1, 26.3, 25.5, 24.5; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₆H₂₅N₄O₃ [M+H]⁺ : 321.19212 m/z, exp: 321.19132 m/z; **mp** : 98 - 100 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2974, 2933, 2859, 1714, 1650, 1408, 1238, 1154, 1006.

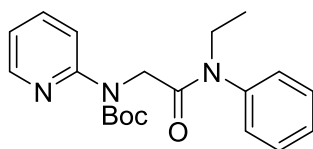


tert-butyl (2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl)(pyridin-2-yl)carbamate (175a): Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **175a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.56 (30% Acétone/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.32 - 8.40 (m, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.10 (ddd, J=7.2, 5.0, 1.1 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 3.74 - 3.94 (m, 1 H), 1.55 - 1.95 (m, 5 H), 1.51 (s, 9 H), 1.07 - 1.44 (m, 5 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 169.1, 154.4, 153.8, 147.6, 137.6, 120.5, 119.8, 82.3, 52.2, 47.8, 32.9, 28.1, 25.5, 24.5; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₈H₂₈N₃O₃ [M+H]⁺ : 334.21252 m/z, exp: 334.21303 m/z; **mp** : 102-104 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3296, 2976, 2930, 2854, 1713, 1655, 1366, 1224, 1149.



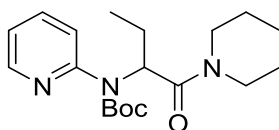
tert-butyl 4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(pyridin-2-yl)glycyl)piperazine-1-carboxylate (176a): Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions

contenant **176a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.25 (10% Acétone/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.22 - 8.34 (m, 1 H), 7.82 (br. s., 1 H), 7.64 (td, J=7.8, 1.9 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J=6.8, 5.3 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 3.35 - 3.67 (m, 8 H), 1.50 (d, J=16.5 Hz, 18 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 167.2, 154.3, 153.9, 153.6, 146.9, 136.9, 119.0, 119.0, 81.5, 80.1, 47.3, 44.4, 41.6, 28.2, 28.0; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₁H₃₃N₄O₅ [M+H]⁺ : 421.24455 m/z, exp: 421.24482 m/z; **mp** : 124-126 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2973, 2931, 1682, 1413, 1365, 1235, 1151, 1019, 779.



tert-butyl (2-(ethyl(phenyl)amino)-2-oxoethyl)(pyridin-2-yl)carbamate (177a):

Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **177a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.40 (30% EtOAc/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.30 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.57 - 7.67 (m, 1 H), 7.42 - 7.51 (m, 2 H), 7.34 - 7.41 (m, 1 H), 7.29 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 6.93 - 7.01 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 3.77 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 1.53 (s, 9 H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 168.0, 154.2, 153.8, 146.9, 141.2, 137.1, 129.8, 128.5, 128.2, 119.4, 119.2, 81.5, 48.9, 44.2, 28.2, 13.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₀H₂₆N₃O₃ [M+H]⁺ : 356.19687 m/z, exp: 356.19759 m/z; **mp** : 118-120 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3058, 2971, 2930, 1713, 1666, 1376, 1149, 786, 697.

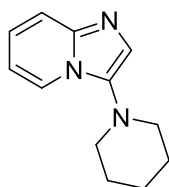


tert-butyl (1-oxo-1-(piperidin-1-yl)butan-2-yl)(pyridin-2-yl)carbamate (178a):

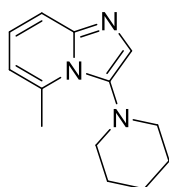
Suivant la procédure générale, l'amide a été purifié par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 30% EtOAc/Hexanes. Les fractions contenant **178a** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile incolore; **Rf** = 0.63 (30% Acétone/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.34 - 8.45 (m, 1

H), 7.59 - 7.69 (m, 1 H), 7.40 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.08 (ddd, J=7.3, 4.8, 0.9 Hz, 1 H), 5.16 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 3.34 - 3.68 (m, 4 H), 1.70 - 2.06 (m, 2 H), 1.45 - 1.67 (m, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126MHz): δ 168.8, 154.1, 153.0, 147.9, 137.1, 122.2, 121.1, 81.2, 58.0, 46.2, 43.4, 28.1, 26.2, 25.5, 24.6, 24.0, 11.0; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348.22817 m/z, exp: 348.22962 m/z; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2974, 2934, 2855, 1698, 1649, 1367, 1243, 1153, 730.

Caractérisation des 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines

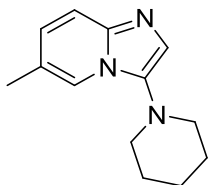


3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (160): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **160** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide brun; **Rf** = 0.31 (10% MeOH/Dichlorométhane); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 7.96 (dt, J=6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.55 (dt, J=9.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.12 (ddd, J=9.1, 6.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.79 (td, J=6.7, 1.0 Hz, 1 H), 2.87 - 3.06 (m, 4 H), 1.57 - 1.91 (m, 6 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 126MHz): δ 141.6, 136.4, 123.4, 122.4, 120.5, 117.8, 111.6, 53.0, 26.1, 24.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 202.13387 m/z, exp: 202.13303 m/z; **mp** : 68-70 °C; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3035, 2945, 2913, 2793, 1503, 1304, 1250, 750, 739.

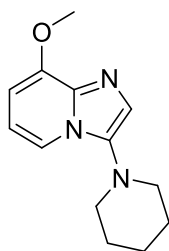


5-methyl-3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (161): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **161** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile brune; **Rf** =

0.29 (10% MeOH/Dichlorométhane); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 6.96 (dd, $J=9.0, 6.6$ Hz, 1 H), 6.40 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 3.18 (dt, $J=11.2, 3.5$ Hz, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.70 - 2.81 (m, 2 H), 1.59 - 1.92 (m, 5 H), 1.27 - 1.45 (m, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126MHz): δ 143.3, 139.1, 136.4, 124.3, 123.5, 115.9, 112.9, 56.1, 25.6, 23.9, 19.3; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.14952 m/z, exp: 216.15023 m/z; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2931, 2850, 2805, 1507, 1290, 1251, 1143, 774, 732

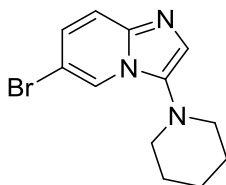


6-methyl-3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (162): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **162** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile brune; **Rf** = 0.24 (10% MeOH/Dichlorométhane); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 7.72 (s, 1 H), 7.46 (d, $J=9.4$ Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.97 (dd, $J=9.2, 1.7$ Hz, 1 H), 2.90 - 3.07 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 1.57 - 1.8 (m, 6 H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 126MHz): δ 139.5, 136.2, 128.7, 122.6, 120.2, 117.7, 116.1, 53.0, 26.0, 24.0, 18.4; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.14952 m/z, exp: 216.15058 m/z; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2934, 2852, 2811, 1653, 1525, 1250, 894, 796, 725.

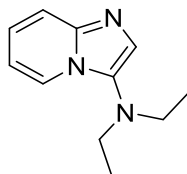


8-methoxy-3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (163): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **163** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.37 (10% MeOH/Dichlorométhane); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 7.60 (dd, $J=6.8, 0.7$ Hz,

1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.67 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.33 - 6.43 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.90 - 3.05 (m, 4 H), 1.54 - 1.83 (m, 6 H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 126MHz): δ 149.3, 137.3, 136.1, 120.0, 115.4, 111.3, 99.3, 55.7, 53.1, 26.1, 24.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₃H₁₈N₃O [M+H]⁺ : 232.14444 m/z, exp: 232.14534 m/z; **mp** : 106-110 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3038, 2927, 2915, 2847, 2805, 1542, 1275, 1069, 737.

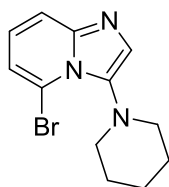


6-bromo-3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (164): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **164** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile jaune; **Rf** = 0.30 (50% Acétone/Hexanes); ^1H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 8.07 (dd, J=1.8, 0.7 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J=9.5, 0.7 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.17 (dd, J=9.4, 1.9 Hz, 1 H), 2.89 - 3.05 (m, 4 H), 1.52 - 1.86 (m, 6 H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 126MHz): δ 140.0, 136.6, 126.8, 122.5, 121.7, 118.5, 106.7, 53.0, 26.1, 24.0; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₂H₁₅BrN₃ [M+H]⁺ : 280.04439 m/z, exp: 280.04550 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2935, 2851, 2811, 2185, 1381, 1155, 901, 791, 727.

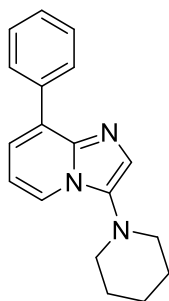


N,N-diethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-amine (165): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **165** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile brune; **Rf** = 0.33 (10% MeOH/Dichlorométhane); ^1H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 8.10 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.15 (ddd, J=9.1, 6.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.81 (td, J=6.7, 1.0 Hz, 1 H), 3.08 (q, J=7.2 Hz, 4 H), 1.03 (t, J=7.1 Hz, 6 H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 126MHz): δ 141.7, 133.1, 124.1, 123.9, 122.7, 117.5, 111.8, 48.5, 12.6; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₁H₁₆N₃

[M+H]⁺ : 190.13387 m/z, exp: 190.13296 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2969, 2932, 2870, 1545, 1304, 1251, 1134, 1077, 739.

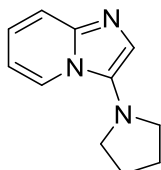


5-bromo-3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (166): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **166** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile brune; **Rf** = 0.47 (10% MeOH/Dichlorométhane); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 7.49 (dd, J=8.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 6.79 - 7.03 (m, 2 H), 3.14 - 3.39 (m, 2 H), 2.73 (td, J=11.5, 2.7 Hz, 2 H), 1.58 - 1.94 (m, 5 H), 1.28 - 1.49 ppm (m, 1 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 144.0, 139.3, 124.5, 123.5, 118.5, 117.2, 112.4, 55.5, 25.3, 23.9; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₂H₁₅BrN₃ [M+H]⁺ : 280.04439 m/z, exp: 280.04331 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2932, 2849, 2803, 1543, 1477, 1275, 1250, 1148, 770.

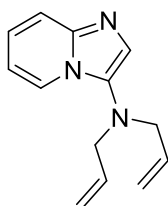


8-phenyl-3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (167): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **167** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide blanc; **Rf** = 0.32 (30% EtOAc/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 7.92 - 8.03 (m, 3 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.23 (dd, J=6.9, 1.2 Hz, 5 H), 6.88 (t, J=6.9 Hz, 1 H), 2.95 - 3.09 (m, 4 H), 1.60 - 1.89 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 140.5, 136.7, 136.7, 130.6, 128.9, 128.4, 128.0, 121.7, 121.4, 121.2, 111.6, 53.1, 26.2, 24.2; **HRMS**

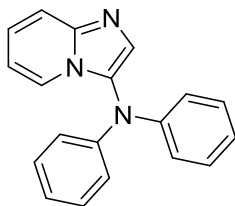
(ESI, Pos): calculé pour $C_{18}H_{20}N_3$ $[M+H]^+$: 278.16517 m/z, exp: 278.16627 m/z; **mp** : 96-98 °C; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2929, 2829, 1450, 1367, 1300, 1147, 748, 693, 573.



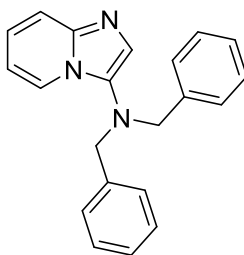
3-(pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (168): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **168** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile brune; **Rf** = 0.28 (10% MeOH/Dichlorométhane); **1H NMR** ($CDCl_3$, 500MHz): δ 8.00 (d, $J=7.0$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.12 (ddd, $J=9.0, 6.6, 1.2$ Hz, 1 H), 6.80 (td, $J=6.7, 0.8$ Hz, 1 H), 3.15 - 3.27 (m, 4 H), 2.0 (dt, $J=6.9, 3.2$ Hz, 4 H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 126MHz): δ 141.2, 134.8, 123.6, 122.9, 118.4, 117.4, 111.8, 52.1, 24.5; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $C_{11}H_{14}N_3$ $[M+H]^+$: 188.11822 m/z, exp: 188.11849 m/z; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2963, 2927, 2873, 2826, 1548, 1299, 1132, 745, 733.



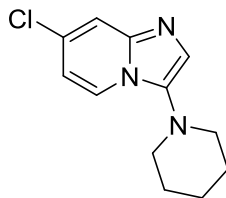
N,N-diallylimidazo[1,2-a]pyridin-3-amine (169): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **169** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile incolore; **Rf** = 0.36 (10% MeOH/Dichlorométhane); **1H NMR** ($CDCl_3$, 500MHz): δ 8.08 (dd, $J=6.8, 1.1$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.10 - 7.22 (m, 1 H), 6.83 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H), 5.85 (ddt, $J=17.0, 10.3, 6.3$ Hz, 2 H), 5.09 - 5.31 (m, 4 H), 3.64 (d, $J=6.2$ Hz, 4 H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 126MHz): δ 141.8, 134.0, 133.1, 124.8, 123.2, 122.4, 118.2, 117.8, 111.5, 56.2; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour $C_{13}H_{16}N_3$ $[M+H]^+$: 214.13387 m/z, exp: 214.13385 m/z; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3080, 2979, 2924, 2849, 1261, 1150, 1030, 753, 636.



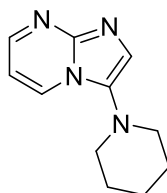
N,N-diphenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-amine (170): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **170** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide brun; **Rf** = 0.42 (10% MeOH/Dichlorométhane); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 7.77 - 7.89 (m, 1 H), 7.72 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.20 - 7.35 (m, 5 H), 6.99 - 7.14 (m, 5 H), 6.79 (td, J=6.8, 0.9 Hz, 1 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 145.5, 142.8, 129.5, 129.1, 127.6, 124.8, 123.1, 122.4, 120.8, 118.1, 112.7; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₉H₁₆N₃ [M+H]⁺ : 286.13387 m/z, exp: 286.13255 m/z; **mp** : 136-140 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3059, 3033, 1585, 1548, 1481, 1288, 1137, 752, 690.



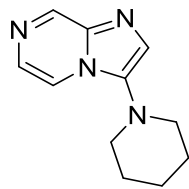
N,N-dibenzylimidazo[1,2-a]pyridin-3-amine (171): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **171** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile brune; **Rf** = 0.36 (10% MeOH/Dichlorométhane); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.04 (dt, J=6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.50 (dt, J=9.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.18 - 7.34 (m, 10 H), 7.09 (ddd, J=9.1, 6.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.72 (td, J=6.7, 1.1 Hz, 1 H), 4.16 (s, 4 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 141.7, 137.3, 133.2, 128.8, 128.3, 127.5, 125.2, 123.6, 122.1, 117.7, 111.6, 57.9 ppm; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₁H₂₀N₃ [M+H]⁺ : 314.16517 m/z, exp: 314.16387 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3061, 3028, 2926, 2845, 1495, 1304, 1134, 735, 697.



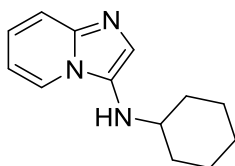
7-chloro-3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (172): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **172** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile incolore; **Rf** = 0.35 (10% MeOH/Dichlorométhane); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 7.88 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.24 (br. s., 1 H), 6.76 (dd, J=7.2, 1.7 Hz, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 4 H), 1.58 - 1.82 ppm (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 176MHz): δ 148.9, 136.9, 132.5, 123.0, 118.5, 115.8, 114.6, 53.0, 26.0, 23.9; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₂H₁₅ClN₃ [M+H]⁺ : 236.0949 m/z, exp: 236.09385 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2936, 2852, 2817, 1650, 1626, 1443, 1281, 793, 731.



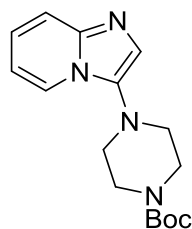
3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidine (173): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyrimidine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **173** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide vert foncé; **Rf** = 0.29 (10% MeOH/Dichlorométhane); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.48 (dd, J=3.9, 2.1 Hz, 1 H), 8.25 (dd, J=6.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 6.84 (dd, J=6.8, 4.0 Hz, 1 H), 2.86 - 3.12 (m, 4 H), 1.55 - 1.89 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 148.4, 144.7, 134.6, 130.0, 122.7, 107.7, 52.9, 26.0, 24.0; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₁H₁₅N₄ [M+H]⁺ : 203.12912 m/z, exp: 203.13006 m/z; **mp** : 112-116 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3060, 2929, 2856, 2793, 2755, 1496, 839, 779, 762.



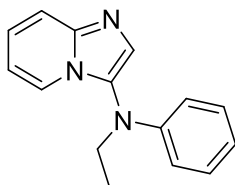
3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (174): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **174** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide brun; **Rf** = 0.29 (10% MeOH/Dichlorométhane); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.99 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.75 - 7.94 (m, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 2.93 - 3.10 (m, 4 H), 1.56 - 1.91 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 143.8, 137.2, 137.1, 128.6, 123.5, 115.4, 52.5, 25.9, 23.9; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₁H₁₅N₄ [M+H]⁺ : 203.12912 m/z, exp: 203.1301 m/z; **mp** : 64-66 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2935, 2844, 2805, 1528, 1315, 1242, 891, 792, 610.



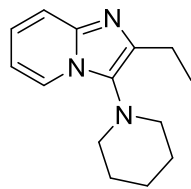
N-cyclohexylimidazo[1,2-a]pyridin-3-amine (175): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **175** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide brun; **Rf** = 0.18 (10% MeOH/Dichlorométhane); **¹H NMR** (CDCl₃, 400MHz): δ 8.03 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.09 (ddd, J=9.0, 6.7, 1.1 Hz, 1 H), 6.70 - 6.86 (m, 1 H), 2.88 - 3.08 (m, 1 H), 1.98 (d, J=9.7 Hz, 2 H), 1.55 - 1.85 (m, 3 H), 1.07 - 1.39 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 140.3, 130.2, 124.9, 122.9, 118.6, 116.3, 112.5, 56.1, 33.5, 25.7, 24.8; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₃H₁₈N₃ [M+H]⁺ : 216.14952 m/z, exp: 216.14857 m/z; **mp** : 100-106 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3174, 2995, 2921, 2852, 1565, 1365, 1120, 735, 724.



tert-butyl 4-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate (176): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **176** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile jaune; **Rf** = 0.38 (20% MeOH/Dichlorométhane); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 7.99 (dt, J=6.9, 1.1 Hz, 1 H), 7.50 - 7.60 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.14 (ddd, J=9.1, 6.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.81 (td, J=6.8, 0.9 Hz, 1 H), 3.57 - 3.71 (m, 4 H), 2.93 - 3.07 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 154.6, 142.2, 134.8, 123.5, 122.1, 121.7, 118.1, 111.8, 80.0, 51.7, 44.0, 28.4; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₆H₂₃N₄O₂ [M+H]⁺ : 303.18155 m/z, exp: 303.18242 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2975, 2928, 2829, 1688, 1418, 1244, 1165, 1125, 729.

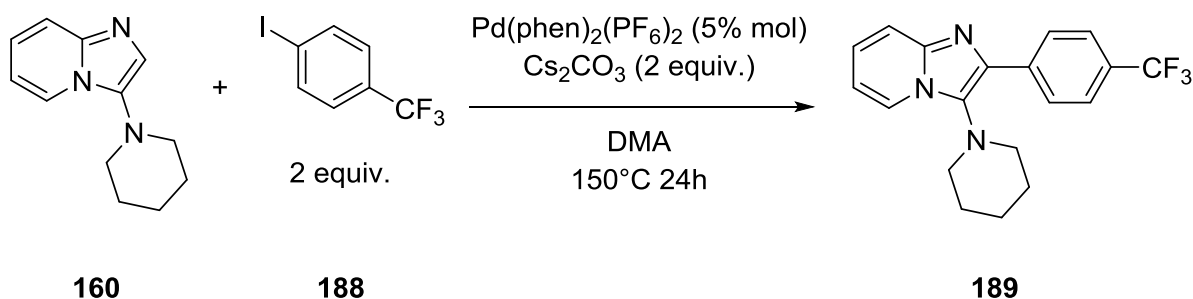


N-ethyl-N-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-amine (177): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Éther de pétrole. Les fractions contenant **177** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'une huile jaune; **Rf** = 0.2 (50% Acétone/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 7.73 (dt, J=6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 3 H), 6.82 (tt, J=7.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.77 (td, J=6.7, 0.9 Hz, 1 H), 6.52 - 6.62 (m, 2 H), 3.77 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 146.5, 143.1, 129.4, 129.2, 127.4, 124.4, 122.5, 118.8, 118.2, 113.3, 112.1, 46.1, 13.3; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₅H₁₆N₃ [M+H]⁺ : 238.13387 m/z, exp: 238.134 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2972, 2932, 1596, 1494, 1344, 1254, 1138, 738, 692.



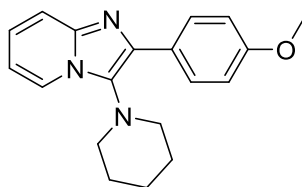
2-ethyl-3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (178): Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine a été purifiée par chromatographie Flash sur gel de silice en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes. Les fractions contenant **178** ont été concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit sous la forme d'un solide brun; **Rf** = 0.32 (10% MeOH/Dichlorométhane); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.02 (dt, J=6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.08 (ddd, J=9.0, 6.7, 1.4 Hz, 1 H), 6.74 (td, J=6.7, 1.0 Hz, 1 H), 3.00 - 3.15 (m, 4 H), 2.84 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 1.74 (br. s., 6 H), 1.36 (t, J=7.5 Hz, 3 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 140.8, 140.0, 129.8, 123.3, 122.4, 116.7, 111.1, 52.4, 27.2, 24.1, 21.6, 14.7; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₄H₂₀N₃ [M+H]⁺ : 230.16517 m/z, exp: 230.16541 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2932, 2850, 2812, 1557, 1501, 1347, 1223, 753, 738.

Post-fonctionnalisation des produits

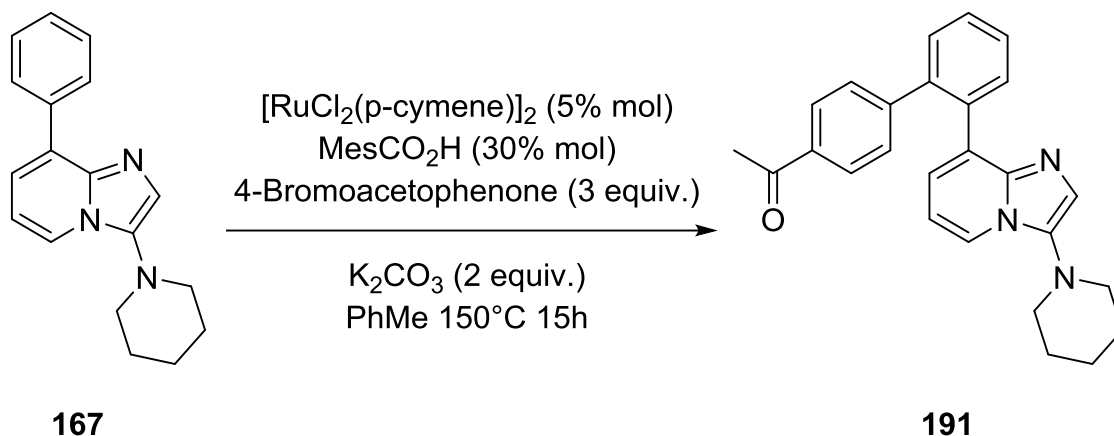


Dans un vial pour réacteur à micro-ondes de 10 mL séché à la flamme, purgé à l'argon et équipé d'un agitateur magnétique est ajouté le Cs₂CO₃ (0,8 mmol; 2 equiv) et le vial est mis à sécher dans une étuve à vide pour 24h. Puis, le vial est transféré dans la boîte à gants ou le Pd(phen)₂(PF₆)₂ (0,02 mmol; 5 mol%) et l'imidazo[1,2-a]pyridine 160 (0,4 mmol; 1 equiv) sont ajoutés. Le vial est scellé dans la boîte à gants, puis le DMA fraîchement distillé (1 mL; 0,5 M) et l'iodure d'aryle 188 (0,8 mmol; 2 equiv) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 150°C pour 24h, après quoi la réaction est refroidie jusqu'à la température de

la pièce et les solides sont filtrés sur célite. Le résidu est purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes pour obtenir le 3-(piperidin-1-yl)-2-(4-(trifluorométhyl)phényl)imidazo[1,2-a]pyridine (75 mg; 55% yield) sous la forme d'une huile jaune clair; **Rf** = 0.49 (40% Acétone/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.11 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.65 - 7.77 (m, 3 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 6.90 (t, J=6.7 Hz, 1 H), 3.14 (t, J=5.0 Hz, 4 H), 1.55 - 1.88 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 141.6, 138.3, 135.2, 130.9, 130.1, 129.6, 128.5, 125.1, 124.5, 123.3, 117.9, 111.9, 51.2, 26.9, 24.0; **¹⁹F NMR** (CDCl₃, 471MHz): δ -62.5; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₉H₁₉F₃N₃ [M+H]⁺ : 346.15256 m/z, exp: 346.15298 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2937, 2851, 1319, 1162, 1115, 1063, 847, 753, 730.



2-(4-méthoxyphényl)-3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine (189a) : Suivant la procédure générale, l'imidazo[1,2-a]pyridine fonctionnalisée **189a** a été purifiée par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 0 à 50% Acétone/Hexanes pour obtenir le produit sous la forme d'un solide brun; **Rf** = 0.30 (10% MeOH/Dichlorométhane); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 8.04 (dt, J=6.9, 1.1 Hz, 1 H), 7.77 - 7.86 (m, 2 H), 7.55 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.13 (ddd, J=9.0, 6.6, 1.2 Hz, 1 H), 6.96 - 7.03 (m, 2 H), 6.78 (td, J=6.8, 0.9 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.03 - 3.17 (m, 4 H), 1.53 - 1.87 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 159.1, 141.1, 136.5, 129.8, 129.6, 127.2, 123.8, 122.9, 117.3, 113.5, 111.4, 55.2, 51.3, 26.9, 24.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₁₉H₂₂N₃O [M+H]⁺ : 308.17574 m/z, exp: 308.17588 m/z; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2933, 2834, 1610, 1506, 1243, 1171, 1030, 833, 727.



Dans un vial pour réacteur à micro-ondes de 10 mL séché à la flamme, purge à l'argon et équipé d'un agitateur magnétique est additionné, dans la boîte à gants, l'imidazo[1,2-a]pyridine 167 (0,1 mmol; 2 equiv), l'acide 2,4,6-triméthylbenzoïque (0,03 mmol; 0,3 equiv), le $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2$ (0,005 mmol; 0,05 equiv) et le 4-bromoacétophénone (0,3 mmol; 3 equiv). Le vial est ensuite scellé et le toluène (0,5 mL; 0,2 M) est ajouté à travers le septum par une seringue. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 150°C pour 15h, après quoi de l'acétate d'éthyle est ajouté et le mélange est filtré sur célite. Les solvants sont ensuite enlevés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie Flash en utilisant un gradient de 0 à 50% EtOAc/Hexanes pour obtenir le 1-(2'-(3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethan-1-one (0.091 mmol; 36 mg; 91% yield) sous la forme d'un solide brun; **R_f** = 0.41 (40% Acétone/Éther de pétrole); **¹H NMR** (CDCl₃, 500MHz): δ 7.86 (dd, J=6.1, 1.9 Hz, 1 H), 7.69 - 7.80 (m, 3 H), 7.45 - 7.55 (m, 3 H), 7.27 - 7.32 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.28 - 6.82 (m, 2 H), 2.94 - 3.09 (m, 4 H), 2.54 (s, 3 H), 1.55 - 1.89 (m, 6 H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 126MHz): δ 197.9, 146.6, 140.3, 136.5, 135.1, 131.2, 130.3, 130.1, 129.5, 128.3, 127.9, 127.9, 124.7, 121.3, 121.2, 111.2, 53.0, 26.5, 26.2, 24.1; **HRMS** (ESI, Pos): calculé pour C₂₆H₂₆N₃O [M+H]⁺ : 396.20704 m/z, exp: 396.20739 m/z; **mp** : 70-72 °C; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2931, 2853, 2810, 2214, 1677, 1259, 917, 721, 594.

Spectres ^1H RMN et ^{13}C RMN respectivement

