

UNIVERSITÉ FRANÇOIS – RABELAIS DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE SSBCV

Centre de Recherche et d'Etude sur les Radio-Pharmaceutiques
Et
Institut de Chimie Organique et Analytique

THÈSE

présentée par :

Jonathan ELIE

soutenue le : **19 septembre 2016**

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

Discipline : Chimie et Physique du vivant

Spécialité : Santé – Sciences Biologiques – Chimie du Vivant

**« DEVELOPPEMENT DE MEDICAMENTS
RADIOPHARMACEUTIQUES FLUORES POUR
L'EXPLORATION EN IMAGERIE MOLECULAIRE TEP DE LA
NEUROINFLAMMATION »**

THÈSE dirigée par :

Mr GUILLOTEAU Denis

Professeur des Universités et Praticien-Hospitalier des disciplines pharmaceutiques, Université François – Rabelais de Tours

Mr ROUTIER Sylvain

Professeur des Universités, Université d'Orléans

Mr KUHNAST Bertrand (*Rapporteur*)

Docteur – Ingénieur Chercheur, CEA Orsay

Mr WILLAND Nicolas (*Rapporteur*)

Professeur des Universités, Université du Droit et de la Santé Lille 2

Mr VERCOUILLIE Johnny

Maître de Conférences, Université François – Rabelais de Tours

Mr BURON Frédéric

Maître de Conférences, Université d'Orléans

En mémoire de
Simone et Juliette (arrière-grand-mères)
et
Guy (grand-père)

Remerciements

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé à l'Université François Rabelais de Tours au sein du Centre d'Etude et de Recherche en Radio-Pharmaceutique (CERRP) pour la radiosynthèse au fluor 18, et en grande collaboration avec l'Université d'Orléans au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) pour toute la synthèse organique de ligands originaux de COX-2. Il a bénéficié également de collaborations avec l'UFR Sciences Pharmaceutiques de l'Université François Rabelais de Tours pour les évaluations biologiques mais également de Cyclopharma pour la production du fluor 18.

Je tiens à remercier le Pr. GUILLOTEAU Denis et le Dr. VERCOILLIE Johnny de l'UFR de Sciences Pharmaceutiques de l'Université François Rabelais de TOURS de m'avoir confié ce sujet de thèse qui était tout à fait innovant et très instructif vis-à-vis de la radiosynthèse, un domaine qui selon moi a tout son avenir devant lui et que je souhaiterai approfondir dans le futur. Merci pour leur disponibilité et leur investissement durant ces trois ans de thèse afin de porter le sujet jusqu'à son aboutissement. Ainsi que le Dr. ARLICOT Nicolas et BIDAULT Rudy pour leur investigation et implication dans les évaluations biologiques.

Je souhaite également remercier le Pr. ROUITIER Sylvain et le Dr. BURON Frédéric de l'Université d'Orléans pour leur accueil et leur encadrement au sein de leur laboratoire à l'ICOA mais aussi pour toute la confiance qu'ils m'ont accordé dans la gestion des synthèses, de la vie du laboratoire et d'avoir été tout autant présent et de bons conseils durant ces trois années de thèse.

Merci à tout mes collègues et amis du labo 10 et 9 et qui ont permis de rendre ces trois années plus qu'agréable, je pense à Nuno, Yoann, Liliana, Rabia, Matthieu, Chloé, Aziz, Mickael, Gaëlle, Vivien, Joseph, Anthony, Lucas, Marion, Lucie ainsi que les stagiaires qui sont passés chez nous, Pierre, Cyril, Mathilde, Louis, Alizée, Marine, Axel... Sans oublier non plus toutes les personnes de l'ICOA Professeurs, Maîtres de Conférence que j'ai connu de mes débuts jusqu'aux arrivants et tous les amis présents au laboratoire : Geoffrey, Laure, R³, Ben', Audrey, Doïna, Max', Fanny, Jihen, Cédric, Romain, Manu, Régis, Julien, Nicolas, José, Baptiste, Matthieu, Stéphanie, Justine, Hélène, Samir, Zahira, Florian, Ghazi, Célia, Giuliano, Romane, Karen, Christelle, Vincent, Marie-Aude, Marie, Magalie, Cécile, Yann, Marie-Madeleine, Patrick, Pascal, Arnaud, Agnès, Nathalie, Gabrielle, Christelle, et beaucoup d'autres encore... avec qui nous avons pu partager plein de bons moments autour de diverses sorties, pique-niques, soirées de Noël, barbecues, volleyball, pétanque, cinémas, restaurants, et bien d'autres...

Je tiens à remercier l'ensemble de ma famille dont mes parents, grands-parents, sœur, cousins, cousines, oncles, tantes, grand-oncles, grand-tantes, grand-cousins, grande-cousines, belle-famille... et chacun de mes plus proches amis et amies pour leur soutien et leurs encouragements permanent, mais aussi de croire en moi et en chacun de mes projets. Cela sera toujours avec fierté que j'apporte le premier « Docteur de la famille » comme pouvaient si bien me le dire mes deux arrière grand-mères. Je terminerai en remerciant Ma "pas grande" femme qui partage ma vie pour son soutien et sa présence au quotidien.

Résumé

Les maladies du système nerveux central (SNC) comme la sclérose en plaques, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson) entraînent une réponse inflammatoire au niveau cérébrale appelée neuroinflammation. Ce phénomène peut avoir pour conséquence la limitation de la propagation de la maladie mais aussi la réparation et la régénération des tissus touchés. La microglie, principale défense du SNC, passe à un stade activé lors de phénomènes neuroinflammatoires et va libérer de nombreux facteurs neuroprotecteurs mais aussi pro-inflammatoires. Cette dualité d'action va ainsi maintenir un cercle vicieux, pouvant conduire à la mort neuronale. Il serait donc intéressant de comprendre le mécanisme de la neuroinflammation pour diagnostiquer et traiter au mieux les pathologies du SNC.

Il existe plusieurs cibles moléculaires, parmi elles se trouvent la CycloOXYgénase 2 (COX-2), une enzyme qui permet la formation de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, qui apparaît précocement et est fortement surexprimée en cas de neuroinflammation. Cette enzyme serait donc une cible de choix pour le développement d'outils d'imagerie dans le but de diagnostiquer les pathologies dans lesquelles les processus inflammatoires centraux sont présents et ce afin d'améliorer la prise en charge du patient. La tomographie d'émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle très sensible qui permet de quantifier de manière fine les variations d'activités métaboliques ou moléculaires. Cette technique requiert l'utilisation de radiotraceurs marqués avec un émetteur bêta+.

L'objectif de la thèse est donc le développement de ligands radiomarqués spécifiques de COX-2 afin d'être en mesure de réaliser ce diagnostic précoce chez l'homme. A ce jour, il existe de nombreux inhibiteurs de COX-2 sur le marché, et ceux que nous avons choisis comme modèle, font partie de la classe des AINS et plus particulièrement les coxibs. Actuellement aucun composé ne possède une biodistribution cérébrale permettant leurs utilisations comme radiomarqueurs. Nous nous sommes donc proposés de synthétiser de nouveaux inhibiteurs spécifiques de COX-2, basés sur des squelettes originaux de type (aza)indazoles et pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-diones, (aza)benzotriazoles et imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles substitués par des groupements qui sont supposés être situés au cœur des interactions avec leur cible.

Ces quatre séries de molécules ont donné accès à une librairie de 46 composés finaux, qui ont été caractérisés en terme d'affinité et de spécificité. Dans cette série, 7 molécules présentent une bonne affinité et forte sélectivité pour COX-2 vs COX-1.

Sur la base de ces résultats ont été conçus différents précurseurs de radiomarquage dont deux ont été radiomarqués au ^{18}F , émetteur bêta+, avec des rendements satisfaisants. Les prochaines étapes seront la caractérisation *in vitro* et *in vivo* de ces radioligands.

Mots clés : neuroinflammation, AINS, COX-2, radiomarquage, TEP, iodonium, (aza)indazole, imidazo[2,1-b][1,2,3]thiadiazole.

Résumé en anglais

Central nervous system (CNS) disorders as multiple sclerosis, stroke and neurodegenerative diseases (Alzheimer's and Parkinson's) lead to inflammatory response in the brain called neuroinflammation. This phenomenon usually should result in limiting the spread of the disease but also repair and regeneration of the affected tissues.

Microglia, the main defense of the SNC, which is activated during a neurodegenerative event leading to the production of many factors including neuroprotectors but also pro-inflammatories. This duality of actions will thereby maintain endless vicious circle leading to neuronal death. It would be interesting to understand the neuroinflammation mechanism to better diagnose and treat CNS diseases. There are several molecular targets, among them are the CycloOXygenase 2 (COX-2), an enzyme which allows the formation of prostaglandins from arachidonic acid, which appears early and it is significantly overexpressed in case of neuroinflammation. This enzyme is therefore a good biological target for the development of imaging tools in order to diagnose pathologies in which central inflammatory processes are present in order to improve patient care. Positron emission tomography (PET) is a very sensitive functional imaging technique that quantifies minute variations in metabolic or molecular activities. This technique requires the use of radiotracers labeled with a beta + emitter.

The aim of thesis is the development of COX-2 specific radiolabeled ligands in order to be able to realize that early diagnosis in humans. Nowadays, there are many COX-2 inhibitors on the market, and those we have chosen as a model are part of the class of NSAIDs in particular coxibs. Currently no compound has cerebral biodistribution allowing their use as radiotracers. We therefore proposed to synthesize new specific inhibitors of COX-2, based on the original skeletons type (aza)indazoles and [3,4-c]pyrazole-4,6 (2*H*,5*H*)-diones, (aza)benzotriazoles and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles substituted with groups which we believe will be directly involved in interactions with the target.

These four sets of molecules have given access to a library of 46 final compounds among which 7 molecules provide very promising results with their good affinity and high selectivity for COX-2 vs COX-1.

Based on these results, we have designed various radiolabeling precursors two of which were radiolabeled with ¹⁸F, a beta+ emitter, with satisfactory yields. Next steps will be the *in vitro* and *in vivo* characterization of the radioligand.

Key words : neuroinflammation, NSAID, COX-2, radiolabeling, PET, iodonium, (aza)indazole, imidazo[2,1-*b*][1,2,3]thiadiazole.

Abréviations

A :	Adénine
ACN :	Acétonitrile
AIS :	Anti-inflammatoire stéroïdien
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
Alk :	Alkyle
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
APTS :	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Ar :	Aromatique
Arg :	Arginine
ARN :	Acide ribonucléique
BHE :	Barrière hémato-encéphalique
Bq :	Becquerel
C :	Cytosine
cat. :	Catalytique
CB :	Cannabinoïde
CERRP :	Centre de Recherche et d'Etude sur les Radio-Pharmaceutiques
CMD :	Concertée de déprotonation/métallation
COX :	Cyclooxygénase
Da :	Dalton
DCE :	1,2-Dichloroéthane
DCM :	Dichlorométhane
dég. :	Dégradation
DIAD :	Diisopropyl azodicarboxylate
DME.DMA :	Diméthoxydiméthylamine
éq. :	Equivalent(s)
Et :	Ethyle
ex :	Exemple(s)
G :	Guanine
g :	Gramme
Glu :	Acide glutamique
Hét :	Hétéro
His :	Histidine
HTRF :	Homogeneous time resolved fluorescence

IC ₅₀ :	Concentration inhibitrice médiane
ICOA :	Institut de Chimie Organique et Analytique
Ile :	Isoleucine
IR :	Infrarouge
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
JS :	Jonction serrée
Me :	Méthyle
min :	Minutes
mL :	Millilitres
μM :	Micro-molaire
MM :	Masse molaire
MO :	Micro-ondes
mol :	Mole
NOS :	Oxyde nitrique synthase
PG :	Prostaglandine
PMB :	<i>Para</i> -méthoxybenzyle
PSA :	Polar surface area
PTAT :	Tribromure de phényltriméthylammonium
RM :	Réfractivité Molaire
RMN :	Résonance magnétique nucléaire
ROS :	Dérivés réactifs de l'oxygène
RSA :	Relation structure/activité
S _E Ar :	Substitution électrophile aromatique
Ser :	Serine
S _N Ar :	Substitution nucléophile aromatique
SNC :	Système nerveux central
SNP :	Système nerveux périphérique
T :	Thymine
t.a. :	Température ambiante
TEMP :	Tomographie à émission monophotonique
TEP :	Tomographie à émission de positons
TFE :	2,2,2-Trifluoroéthanol
TMEDA :	Tétraméthyléthylènediamine
Ts :	Tosyle
TSPO :	Protéine translocatrice

Tx : Thromboxane
Tyr : Tyrosine
Val : Valine
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Sommaire

<u>REMERCIEMENTS</u>	<u>3</u>
<u>RESUME</u>	<u>4</u>
<u>RÉSUMÉ EN ANGLAIS.....</u>	<u>5</u>
<u>ABREVIATIONS.....</u>	<u>6</u>
<u>SOMMAIRE</u>	<u>9</u>
<u>INTRODUCTION GENERALE</u>	<u>14</u>
<u>CHAPITRE 1 : GENERALITES ET OBJECTIFS DE TRAVAIL</u>	<u>19</u>
<u>I. L'INFLAMMATION ET LA NEUROINFLAMMATION</u>	<u>20</u>
I.1. GENERALITES SUR L'INFLAMMATION ET LA NEUROINFLAMMATION	20
I.2. LES CELLULES GLIALES	21
I.3. LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE (BHE).....	24
<u>II. INTERET DE L'IMAGERIE DE LA NEUROINFLAMMATION</u>	<u>26</u>
<u>III. L'IMAGERIE MEDICALE.....</u>	<u>27</u>
III.1 DIAGNOSTIC ET IMAGERIE	27
III.2. L'IMAGERIE PAR TEP	28
III.3. LES RADIONUCLEIDES TEP LES PLUS REPANDUS ET LEURS VECTEURS	31
<u>IV. LE FLUOR 18 (¹⁸F).....</u>	<u>32</u>
IV.1. PRESENTATION DE L'ELEMENT ET DE SON UTILISATION LA PLUS REPANDUE.....	32
IV.2. LE ¹⁸ F ELECTROPHILE (¹⁸ F ⁺).....	34
IV.3. LE ¹⁸ F NUCLEOPHILE (¹⁸ F ⁻).....	34
<u>V. PREREQUIS POUR UN RADIOTRACEUR DU SYSTEME NERVEUX.....</u>	<u>35</u>
<u>VI. LES CIBLES BIOLOGIQUES POTENTIELLES POUR L'EXPLORATION ET LA VISUALISATION DE LA NEUROINFLAMMATION</u>	<u>37</u>
VI.1. LA « PROTEINE TRANSLOCATRICE » (TSPO)	37

VI.2. L'OXYDE NITRIQUE SYNTHETASE (NOS)	38
VI.3. LE RECEPTEUR P2X7	39
VI.4. LES RECEPTEURS CANNABINOÏDES 1 ET 2 (CB ₁ ET CB ₂)	40
VI.5. LES CYCLOOXYGENASES 1 ET 2 (COX-1 ET COX-2).....	42
<u>VII. ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS (AIS) ET NON-STEROÏDIENS (AINS)</u>	45
VII.1. GENERALITES SUR LES ANTI-INFLAMMATOIRES	45
VII.2. LES AIS	45
VII.3. LES AINS	46
<u>VIII. RADIOPHARMACEUTIQUES CIBLANT COX-2.....</u>	48
<u>IX. ETABLISSEMENT DU PHARMACOPHORE</u>	52
IX.1. LES AINS CIBLANT LES COX SUR LE MARCHE	52
IX.2. LES « COXIBS »	53
<u>X. EVALUATIONS BIOLOGIQUES</u>	59
X.1. FONCTIONNEMENT DU KIT CAYMAN CHEMICAL®	59
X.2. FONCTIONNEMENT DU TEST DE LA CEREP	60
<u>XI. STRATEGIE DE CONCEPTION D'UN RADIOTRACEUR.....</u>	63
<u>CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DE LIGANDS SPECIFIQUES DE COX-2 DERIVES DES INDAZOLES ET DES PYRAZOLOPYRIDINES.....</u>	64
<u>I. CHOIX DU NOYAU INDAZOLE</u>	65
<u>II. IMPLICATION THERAPEUTIQUE ET SYNTHÈSES D'INDAZOLES</u>	66
<u>III. SYNTHÈSE DES COMPOSES INDAZOLIQUES CIBLANT COX-2</u>	68
III.1. CONSTRUCTION DU NOYAU INDAZOLE <i>N</i> -2 ARYLE.....	68
III.2. FONCTIONNALISATION DE LA POSITION <i>C</i> -3 DE L'INDAZOLE PAR COUPLAGE PALLADO-CATALYSE	75
III.2.1. PAR REACTION DE <i>C-H</i> ARYLATION DIRECTE.....	75
III.2.2. PAR REACTION DE SUZUKI-MIYAJIMA	76
<u>IV. EVALUATIONS BIOLOGIQUES DE LA SERIE INDAZOLE SUR LES CYCLOOXYGENASES 1 ET 2.....</u>	79
<u>V. SYNTHÈSE DES DERIVES PYRAZOLOPYRIDINES</u>	83

V.1. SYNTHÈSE DU NOYAU PYRAZOLOPYRIDINE <i>N</i> -2 ARYLE	83
V.2. SYNTHÈSE DES COMPOSÉS PYRAZOLOPYRIDINES <i>N</i> -2 ARYLES ET LEUR ACTION SUR LES CIBLES BIOLOGIQUES	85

VI. BILAN DU CHAPITRE 2 89

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DE NOUVELLES SÉRIES DE LIGANDS SPÉCIFIQUES CIBLANT COX-2 DE TYPE PYRROLO[3,4-*C*]PYRAZOLE-4,6-(2*H*,5*H*)-DIONE, INDAZOLE ET (AZA)BENZOTRIAZOLE *N*-2 ARYLE91

I. LES DÉRIVÉS PYRROLO[3,4-*C*]PYRAZOLE-4,6-(2*H*,5*H*)-DIONES 92

I.1. PREMIÈRE VOIE DE SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS PYRROLO[3,4- <i>c</i>]PYRAZOLE-4,6-(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-DIONES VIA UN NOYAU PYRAZOLE POSÉDANT DEUX ESTERS	94
I.2. SECONDE VOIE DE SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS PYRROLO[3,4- <i>c</i>]PYRAZOLE-4,6-(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-DIONES	99
I.3. BILAN DE LA SÉRIE PYRROLO[3,4- <i>c</i>]PYRAZOLE-4,6-(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-DIONE	109

II. DÉRIVÉS INDAZOLE ARYLES EN *N*-2.....112

II.1. SYNTHÈSE DU DÉRIVÉ INDAZOLE <i>N</i> -2 ARYLE	112
II.2. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS BENZOTRIAZOLES <i>N</i> -2 ARYLE.....	114
II.3. ÉVALUATIONS BIOLOGIQUES	120
II.4. EXTENSION À LA SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS BENZOTRIAZOLE FLUORÉS <i>N</i> -2 ARYLE	121
II.5. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS BENZOTRIAZOLES HÉTÉRYLES EN <i>N</i> -2	125
II.6. LES 1,2,3-TRIAZOLOPYRIDINES <i>N</i> -2 ARYLES	127
II.7. BILAN SUR LES SÉRIES INDAZOLES, BENZOTRIAZOLES ET 1,2,3-TRIAZOLOPYRIDINES <i>N</i> -2 (HÉT)ARYLES	128

CHAPITRE 4 : SYNTHÈSE DE LIGANDS SPÉCIFIQUES À LA COX-2 DE TYPE IMIDAZO[2,1-*B*][1,3,4]THIADIAZOLE.....131

I. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS 2-MÉTHYLIMIDAZO[2,1-*B*][1,3,4]THIADIAZOLES.....132

II. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS 2-TRIFLUOROMÉTHYLIMIDAZO[2,1-*B*][1,3,4]THIADIAZOLES140

III. ÉVALUATIONS BIOLOGIQUES DES IMIDAZO[2,1-*B*][1,3,4]THIADIAZOLES SUR LES COX.....142

IV. BILAN CHAPITRE 4143

CHAPITRE 5 : IMAGERIE TEP AU ¹⁸F, GÉNÉRALITÉS ET CONCEPTION DE TRACEURS DE COX-2 SUITE À NOS TRAVAUX.....147

I. SYNTHÈSE DU PRÉCURSEUR DE RADIOMARQUAGE DES « HITS » PORTANT UN FLUOR148

I.1. CONCEPTION DU RADIOPHARMACEUTIQUE DE LA PREMIÈRE SÉRIE INDAZOLE	149
I.1.1. STRATÉGIE DE RADIOMARQUAGE À PARTIR D'UN GROUPEMENT NITRO	149

I.1.2. ELABORATION ET UTILISATION DU ¹⁸ F NUCLEOPHILE AU CERRP	151
I.1.3. RADIOSYNTHESE MANUELLE	151
I.1.4. RADIOSYNTHESE A PARTIR DU COMPOSE NITRO	152
I.2. STRATEGIE DE RADIOMARQUAGE A PARTIR D'UN AMMONIUM QUATERNAIRE.....	153
I.3. STRATEGIE DE RADIOMARQUAGE A PARTIR D'UN ESTER BORONIQUE	155
I.4. STRATEGIE DE RADIOMARQUAGE A PARTIR D'UN DERIVE IODE HYPERVALENT	157
I.4.1. LES YLURES D'IODONIUMS	157
I.4.2. LES SELS D'IODONIUM DIARYLIQUES	159
I.4.3. LE REACTIF DE KOSER.....	162
I.5. SYNTHSE DU SEL D'IODONIUM DIARYLIQUE DU HIT DE LA SERIE 2-METHYLIMIDAZO[2,1-B][1,3,4]THIADIAZOLE	164
<u>II. ESSAI DE FLUORATION AU KF ET K¹⁸F.....</u>	<u>166</u>
<u>CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES</u>	<u>168</u>
<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	<u>176</u>
<u>I. INDICATION GENERALES</u>	<u>177</u>
I.1. REACTIFS ET SOLVANTS	177
I.2. APPAREILLAGES ET OUTILS D'ANALYSES.....	177
<u>II. MODES OPERATOIRE ET CARACTERISATIONS.....</u>	<u>179</u>
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</u>	<u>350</u>
<u>ANNEXES.....</u>	<u>360</u>
ANNEXE 1 : BREVE INTRODUCTION SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	361
ANNEXE 2 : BIBLIOGRAPHIE SUR LA FORMATION DE L'INDAZOLE ET LA FONCTIONNALISATION DES AZOTES N-1 ET N-2 DU NOYAU.....	363
ANNEXE 3 : RAPPEL SUR LA REACTION DE C-H ARYLATION DIRECTE.....	371
ANNEXE 4 : RAPPEL SUR LA REACTION DE SUZUKI-MIYAUURA	377
<u>COMMUNICATIONS POSTERS (P) ET ORALES (O).....</u>	<u>380</u>

Introduction générale

Encore récemment, les chercheurs pensaient apparemment à tort que le cerveau bénéficiait d'un privilège et qu'il échappait à la surveillance immunitaire contrairement aux autres organes. En effet, les pathologies du système nerveux central comme la sclérose en plaques, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson) entraînent une réponse inflammatoire appelée neuroinflammation. Cette réponse prouve la présence d'un système immunitaire du SNC et c'est à ce titre que la microglie joue un rôle essentiel dans la protection du système central contre les éléments étrangers mais paradoxalement ses actions peuvent également se retourner contre les cellules saines voisines que sont les neurones.^{1,2,3} Le nombre croissant de personnes atteintes en France et la gravité de l'impact de ces maladies sur la qualité de vie des personnes malades mais aussi de leurs aidants, imposent une forte mobilisation de la part de tous les intervenants du domaine de la santé.⁴ Les maladies neurodégénératives constituent en effet un défi considérable pour le système de santé et la politique de recherche aussi bien en France qu'à l'international. De nos jours, en France, sont recensées plus de 850 000 personnes atteintes par la maladie d'Alzheimer ou par une maladie apparentée. Plus de 150 000 personnes sont affectées par la maladie de Parkinson et plus de 85 000 personnes par la sclérose en plaques.⁵

Ces maladies graves, souvent liées à l'absence de solution thérapeutique, sont des fléaux redoutables car elles peuvent entraîner une atteinte prédominante des fonctions psychiques aboutissant à une démence (comme dans le cas de la maladie d'Alzheimer), à des atteintes motrices (comme c'est le cas dans la Sclérose Latérale Amyotrophique SLA), ou encore à l'association des deux (comme dans le cas de la Chorée de Huntington).⁶ Ces pathologies peuvent certes affecter l'enfant ou le jeune adulte, mais sont, le plus souvent, des pathologies rencontrées chez des personnes âgées de plus de 60 ans. Dans certaines de ces pathologies, des facteurs génétiques ont pu être mis en évidence (formes héréditaires), mais le plus souvent, elles surviennent de manière isolée (formes sporadiques).

Depuis une vingtaine d'années, il a été reconnu que la neuroinflammation joue un rôle important dans l'apparition et la progression des maladies du système nerveux central.⁷ La neuroinflammation, s'avère être le point commun de plusieurs de ces pathologies. Le système nerveux central (SNC) est maintenant connu pour être en interaction constante avec le système

¹ http://www.anarlf.eu/medias/publications/fichiers/2004_Leon.pdf

² Conforti L., Adalbert R., Coleman M. P., *Trends Neurosci.*, **2007**, 30, 159-166.

³ <http://www.agence-nationale-recherche.fr/suivi-bilan/editions-2013-et-anterieures/biologie-sante/jpnd-jpi-sur-les-maladies-neurodegeneratives/>

⁴ <http://www.neurodegenerationresearch.eu/about/what/>

⁵ Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Plan maladies neurodégénératives 2014-2019. 4eme trimestre 2014.

⁶ Young A. B., *J. Neurosci.*, **2009**, 29, 12722-12728.

⁷ de Vries H. E., Schwaninger M., *BBA Molecular Basis of Disease*, **2015**, S0925-4439(15)00388-9. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.12.024

immunitaire inné et adaptatif. A l'intérieur de ce système résident la microglie et les cellules immunitaires qui ont toutes deux des rôles importants dans la neuroinflammation. Cependant, la microglie, qui est la principale défense immunitaire du SNC, passe à un stade activé pendant le développement pathologique ce qui va libérer de nombreux facteurs anti-inflammatoires mais aussi et surtout pro-inflammatoires. Parmi ces différents facteurs se trouvent par exemple les cytokines (IL-1 α , IL-1 β et TNF- α) et les chemokines, qui, par leur dualité d'action, vont tenter de restaurer la normalité mais *in fine* pourront contribuer à l'auto-entretien de la neuroinflammation et de fait conduire à la mort neuronale.⁸

Il serait donc important de pouvoir localiser et d'observer l'apparition d'un phénomène neuroinflammatoire au SNC et cette approche est rendue possible grâce aux technologies d'imagerie aujourd'hui qui permet l'étude *in vivo* des mécanismes à l'échelle moléculaire et des conséquences fonctionnelles de la neuroinflammation à différents stades de la maladie. De ce fait, les technologies d'imagerie cellulaire et moléculaire sont de plus en plus amenées à améliorer la compréhension des maladies dont la neuroinflammation avec comme objectif de déchiffrer la biochimie cellulaire liée à l'inflammation mais aussi de développer des méthodes non invasives efficaces, fiables, et quantitatives, capables de déterminer la présence de phénomènes neuroinflammatoires. Cette technologie permettrait d'objectiver les traitements et d'aider au développement de nouvelles thérapies.^{9,10} L'imagerie moléculaire dont la Tomographie par Emission de Positons (TEP) ou la Tomographie par Emission MonoPhotonique (TEMP) constitue donc une méthode de choix pour étudier les processus physiologiques et physiopathologiques *in vivo*.

En neuroscience, de multiples études sont réalisées pour comprendre et identifier les cascades enzymatiques des cibles spécifiques de la neuroinflammation liées à l'activation microgliale et qui jouent un rôle majeur dans la réponse inflammatoire du cerveau face à une dégénérescence neuronale. Le passage d'un état quiescent à un état activé de la microglie peut être associé à une surexpression de différents facteurs tels que le récepteur nommé « protéine translocatrice » (TSP0), l'enzyme oxyde nitrique synthase (NOS), le récepteur P2X7, le récepteur cannabinoïde 2 (CB₂) ou encore la cyclooxygénase 2 (COX-2) (*Schéma 1*).

⁸ Jacobs A. H., Tavitian B., INMiND consortium, *J. Cereb. Blood Flow Metabo.*, **2012**, 32, 1393-1415.

⁹ Bartels A., Leenders K., *Curr. Neuropharmacol.*, **2010**, 8, 62-68.

¹⁰ Czlonkowska A., Kurkowska-Jastrzebska I., *J. Neuroimmunol.*, **2011**, 231, 78-85.

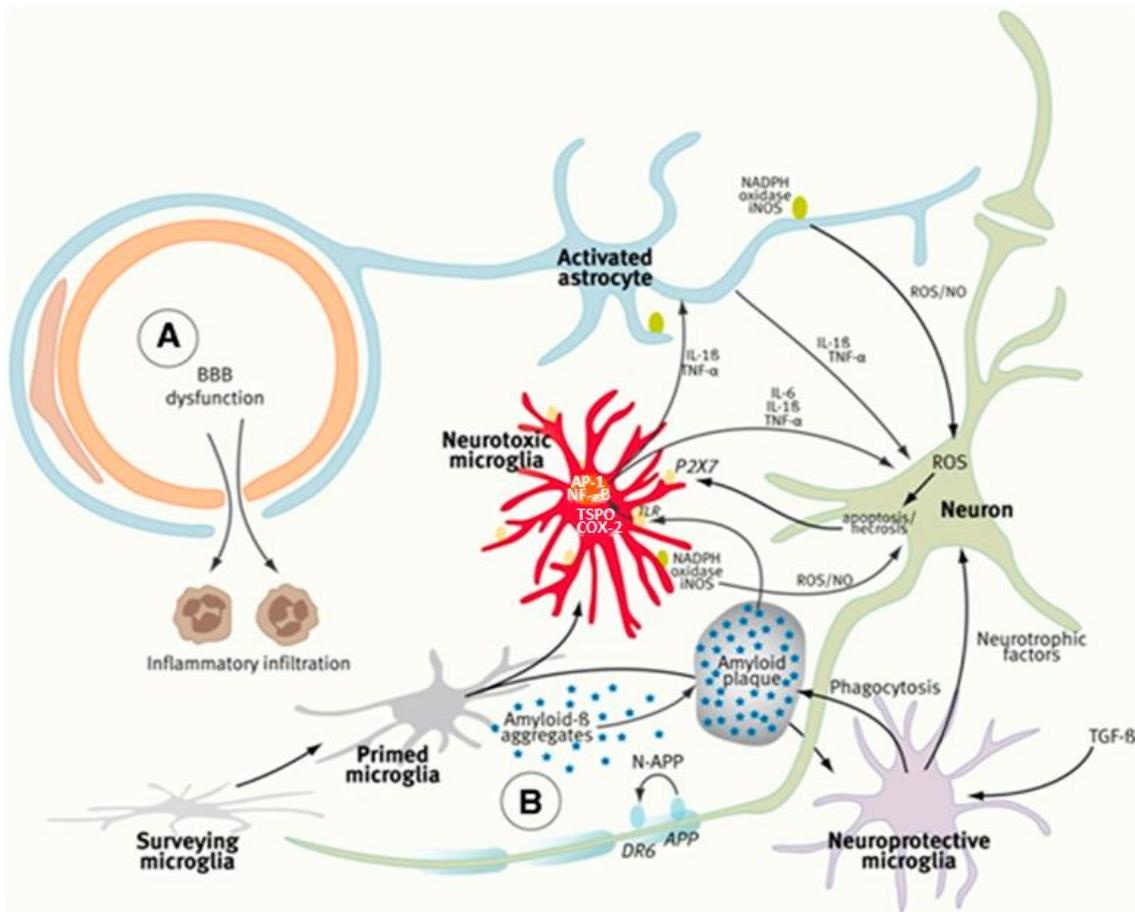


Schéma 1 : représentation des éléments présents dans le «cercle vicieux» de la neuroinflammation dans une unité neurovasculaire.⁸

Cependant, les études et recherches réalisées jusqu'à aujourd'hui n'ont pas permis d'identifier le radiotracer idéal permettant de visualiser la neuroinflammation par imagerie moléculaire. Parmi les cibles existantes énumérées ci dessus, se trouve l'enzyme COX-2 qui présente l'avantage d'apparaître précocement lors de processus de neuroinflammation.¹¹ Plus précisément, cette enzyme est fortement surexprimée lors de la neuroinflammation. Elle est une cible de choix pour le développement d'outils d'imagerie dans le but de diagnostiquer l'apparition d'une maladie du SNC et de suivre son évolution.

Comme évoqué précédemment, pour pouvoir visualiser et quantifier la neuroinflammation en ciblant COX-2, nous nous sommes intéressés à l'imagerie moléculaire par TEP car cette technique d'imagerie présente une meilleure sensibilité et spécificité ainsi qu'une bonne résolution d'image par rapport à la TEMP, ce qui fait d'elle la méthode la plus indiquée pour étudier l'activité de COX-2 *in vivo*. En utilisant des molécules inhibitrices de COX-2 radiomarquées à forte affinité et sélectivité, il serait envisageable d'obtenir des informations sur le niveau d'expression de COX-2 en situation pathologique, et ce, de manière non invasive.

¹¹ Aid S., Parikh N., Palumbo S., Bosetti F., *Neurosci Lett.*, **2010**, 478, 113-118.

Les objectifs de cette thèse s'inscrivent dans un premier temps sur la conception de molécules hétérocycliques originales capables de se fixer spécifiquement à COX-2 avec les meilleures affinités et sélectivités possibles en faveur de COX-2 vis-à-vis de COX-1. A ce titre, nous nous sommes donc proposés de synthétiser de nouveaux inhibiteurs spécifiques de COX-2, basés sur des squelettes originaux de type (aza)indazoles et pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones, (aza)benzotriazoles et imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles substitués par des groupements qui seront, selon nous, au cœur des interactions avec leur cible. L'étude des relations structures activités qui découlera des évaluations biologiques *in vitro* nous permettra de fixer la position et la nature des substituants utiles pour engendrer les meilleurs affinités et sélectivités ainsi que les positions permettant l'intégration du fluor radioactif sans affecter les paramètres de liaison à la cible d'intérêt.

Dans un second temps, les molécules fluorées qui présenteront les meilleures caractéristiques biologiques seront radiomarquées au ¹⁸F. Les radioligands obtenus feront l'objet d'une caractérisation biologique plus aboutie grâce à des études de biodistribution chez le rongeur ou encore des études *in vivo* utilisant l'imagerie TEP chez le petit animal. L'objectif *in fine* étant de pouvoir disposer, à la fin de cette étude, d'un radiopharmaceutique spécifique de COX-2 qui puisse permettre de quantifier *in vivo* la neuroinflammation chez l'homme.

Chapitre 1 :

Généralités et objectifs de travail

I. L'inflammation et la neuroinflammation

I.1. Généralités sur l'inflammation et la neuroinflammation

L'inflammation représente l'un des mécanismes d'alerte les plus importants de l'organisme face à une irritation d'origine variable : infection, traumatisme mécanique ou chimique, trouble métabolique, brûlure, irradiation.^{12,13,14} Elle peut être définie comme la réponse locale des tissus à ces diverses agressions.¹⁵

Elle se manifeste classiquement par une rougeur, une sensation de chaleur, un gonflement, une douleur et une altération du fonctionnement de l'organe touché. L'inflammation est aiguë et de courte durée si l'agent agresseur est rapidement contrôlé ou supprimé.¹⁶ Celle-ci permet ainsi la guérison des tissus affectés. Si elle perdure, elle devient chronique et perdurera tant et aussi longtemps que le facteur d'agression demeure présent. L'inflammation chronique contribue au développement de nombreux troubles pathologiques tels que l'artériosclérose, le diabète, le cancer ou enfin les maladies neurodégénératives.^{17,18,19}

Au niveau central, la neuroinflammation est également un important mécanisme d'alerte à la présence d'évènements pathogènes, de traumatismes et de toxines environnementales. Elle est également reconnue comme un contributeur lié à diverses maladies neurologiques et neurodégénératives notamment la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot), la sclérose en plaques, les lésions cérébrales, les maladies de démence liées au VIH et aux prions (*Schéma 2*).^{20,21} Dans le cas d'inflammation liée à une maladie auto-immune, des médicaments qui bloquent la réponse immunitaire seront préférés. Parmi ceux-ci les inhibiteurs du TNF (Tumor Necrosis Factor : facteur de nécrose tumorale) qui ont révolutionné le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn, peuvent être cités.²²

¹² Chakraborti A. K., Garg S. K., Kumar R., Motiwala H. F., Jadhavar P. S., *Curr. Med. Chem.*, **2010**, *17*, 1563-1593.

¹³ Kernbaum S., "Dictionnaire de médecine Flammarion" 8ème ed., *Medecine Sciences Publications : Paris*, **2008**, 1133.

¹⁴ Defranceschi M., "Chimie et médicaments" *Ellipses Edition Marketing : Paris*, **2011**, 79-85.

¹⁵ Russo-Marie F., "L'inflammation" *John Libbey Eurotext : Paris*, **1998**, 21-130.

¹⁶ Zarghi A., Arfaee S., Rao P. N. P., Knaus E. E., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 2600-2605.

¹⁷ Garcia-Lafuente A., Guillamon E., Villares A., Rostagno M. A., Martinez J. A., *Inflamm. Res.*, **2009**, *58*, 537-552.

¹⁸ Parnham M. J., *Inflamm. Res.*, **2008**, *57*, 403.

¹⁹ Aoki T., Narumiya S., *Trends in Pharmacological Sciences*, **2012**, *33*, 304-311.

²⁰ Skaper S.D., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **2007**, *1122*, 23-34.

²¹ Yagami T., Koma H., Yamamoto Y., "Pathophysiological Roles of Cyclooxygenases and Prostaglandins in the Central Nervous System", *Mol. Neurobiol.*, **2015**.

²² <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/maladies-auto-immunes>

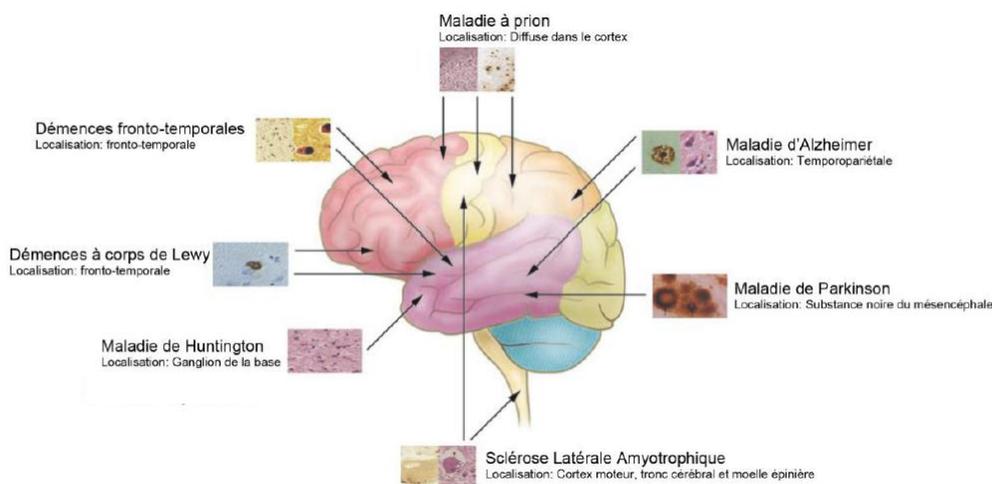


Schéma 2 : représentation de la localisation des maladies neurodégénératives.

Le traitement de l'inflammation et de la neuroinflammation fait régulièrement appel à l'administration de médicaments anti-inflammatoires²³ mais leur emploi reste limité dans le cas des maladies du système nerveux central.

Depuis le début des années 2000, il a été constaté que les cellules gliales sont impliquées dans le maintien à long terme de l'inflammation et ce à cause de leur réponse inflammatoire disproportionnée.²⁴ Deux types de cellules gliales sont identifiés. Il s'agit des astrocytes qui s'hypertrophient et se multiplient lors de l'apparition de maladies centrales et la microglie, principale défense immunitaire du système nerveux central. Cette dernière a suscité de nombreuses études de par son rôle dans la balance d'effets anti/pro inflammatoires et cela implique qu'aujourd'hui les cellules gliales ne sont pas uniquement reléguées à un rôle de soutien passif du SNC.

I.2. Les cellules gliales

Les cellules gliales représentent environ 50 % du volume cérébral et quatre principaux types de cellules gliales peuvent être distingués :

- L'oligodendrocyte qui est une cellule de la névroglie interstitielle. Elle a un rôle essentiel dans la formation de la myéline qui protège des influx électriques et sert à augmenter la vitesse de propagation des influx nerveux. Ce type de cellule est retrouvé au niveau des substances grises et blanches du cerveau et de la moelle épinière.²⁵

²³ Russo-Marie F., "L'inflammation" John Libbey Eurotext : Paris, **1998**, 523-553.

²⁴ Ossipow V., Pellissier F., *Biofutur*, **2007**, 277, 24-27.

²⁵ Bradl M., Lassmann H., *Acta Neuropathol.*, **2010**, 119, 37-53.

- Les cellules de Schwann qui sont également des cellules de soutien appartenant à la névroglie interstitielle. Tout comme les oligodendrocytes, elles assurent la myélinisation des axones mais cette fois au niveau du système nerveux périphérique (SNP) (Schéma 3).²⁶

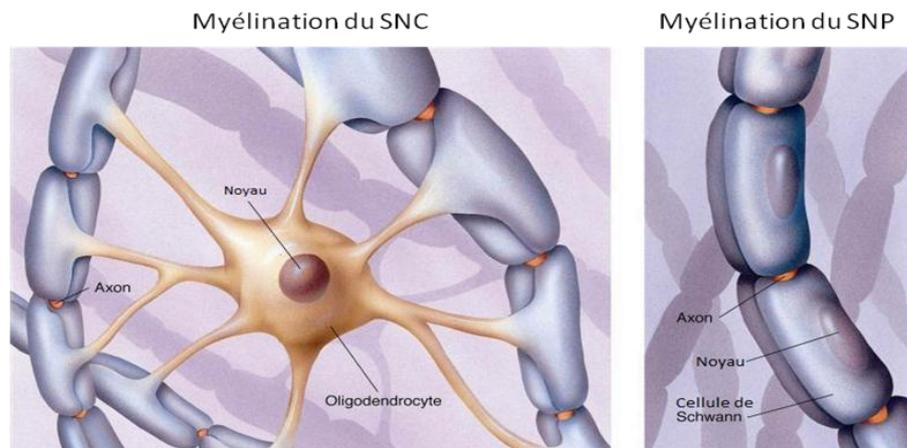


Schéma 3 : représentation d'un oligodendrocyte et de la cellule de Schwann.²⁷

- Les astrocytes qui assurent une diversité de fonctions importantes centrées sur le support et la protection des neurones. Ces cellules participent au maintien de la barrière hémato-encéphalique et à la neurotransmission. Elles régulent le flux sanguin, assurent l'approvisionnement en nutriments ainsi que le métabolisme énergétique du système nerveux et enfin elles maintiennent la balance ionique avec le milieu extracellulaire. Les astrocytes jouent également un rôle dans la défense immunitaire et la réparation du cerveau ou de la moelle épinière après une lésion.^{28,29}

- La microglie qui contrôle la réponse immunitaire innée et qui peut contribuer à la progression des maladies. Ce sont les macrophages du système nerveux central. Ils peuvent, par activation, adopter une forme en fuseau et ainsi se déplacer dans le tissu nerveux. Ils sécrètent des facteurs de croissance indispensables au fonctionnement des neurones mais aussi produisent des radicaux libres oxydants censés lutter contre les micro-organismes. L'activation de la microglie produit des médiateurs pro-inflammatoires et neurotoxiques dont les cytokines, les chemokines et des métabolites lipidiques inflammatoires. Les principaux médiateurs produits, aux effets délétères, sont des prostaglandines issues de la métabolisation de l'acide arachidonique et les radicaux libres

²⁶ <http://www.embryology.ch/francais/vcns/histogenese04.html>

²⁷

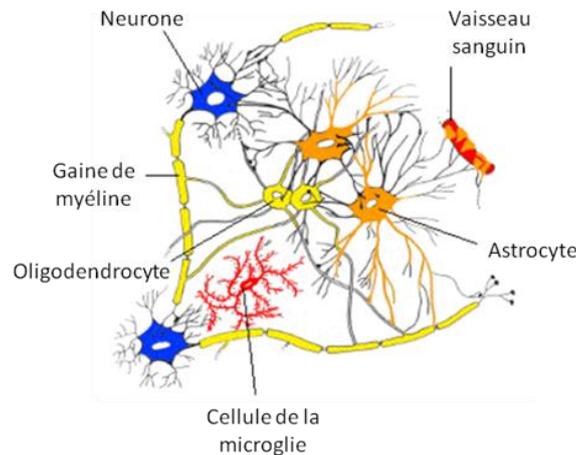
http://images.google.fr/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fclassconnection.s3.amazonaws.com%2F139%2Fflashcards%2F559139%2Fjpg%2Fmyelination1317164023512.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.studyblue.com%2Fnotes%2Fnote%2Fn%2Fchapter-12-nervous-tissue%2Fdeck%2F10734315&h=482&w=642&tbnid=yHtYKbxYANyvfM%3A&docid=0JcyXkMHFa1ZM&ei=IWnEVpuKAsX_aeHYhpgl&tbn=isch&iact=rc&uact=3&dur=347&page=2&start=39&ndsp=45&ved=0ahUKewjbqLmg6P7KAhXfXoKHWGsAYMQRQMIgglwSg

²⁸ Mérat M. C. , « Sommeil : des cellules étoilées en sont la clé », **2009**, 1100, 105.

²⁹ Azevedo F. A. C., « Equal Numbers of Neuronal and Nonneuronal Cells Make the Human Brain an Isometrically Scaled-Up Primate Brain », *The Journal of Comparative Neurology*, **2009**, 513, 10.

(d'oxygène et d'azote) qui peuvent contribuer directement à des lésions neuronales (*Schéma 4*).^{30,31}

,32,33,34



*Schéma 4 : représentation de l'organisation des cellules gliales du SNC.*³⁵

A côté des neurones, les cellules gliales forment le tissu de soutien du système et sont également les cellules nourricières du SNC. Les cellules gliales, contrairement aux cellules neuronales, ont la capacité de se multiplier, voire proliférer jusqu'à atteindre le rôle d'un facteur de développement de maladies neurodégénératives *via* une dérégulation fonctionnelle et la genèse de neuroinflammation.³⁶

Les cellules gliales forment donc l'environnement des neurones et assurent l'équilibre du milieu neuronal.³⁷ En conditions normales, elles produisent la myéline et protègent le tissu nerveux en apportant les nutriments et l'oxygène nécessaire à sa survie, tout en éliminant les cellules mortes et en combattant la présence de pathogènes. Elles ont également pour fonction l'isolement physique des neurones et participent à la formation de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Toute substance à tropisme cérébral se doit de la traverser avant d'atteindre le SNC. D'ailleurs cette pénétration centrale est le problème majeur rencontré lors du développement de molécules à impact thérapeutique central mais également lors de la conception de traceurs visant le cerveau.

³⁰ Heneka M. T., O'Banion M. K., *J. Neuroimmunol.*, **2007**, *184*, 69–91.

³¹ Hanisch U. K., Kettenmann H. *Nat. Neurosci.*, **2007**, *10*, 1387–1394.

³² Gao H. M., Hong J. S., *Trends Immunol.*, **2008**, *29*, 357–365.

³³ Block M. L., Zecca L., Hong J. S., *Nat. Rev. Neurosci.*, **2007**, *8*, 57–69.

³⁴ Kreutzberg G.W., *Trends Neurosci.*, **1996**, *19*, 312–318.

³⁵ <http://pst.chez-alice.fr/1es3tptd.htm>

³⁶ <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article162>

³⁷ Richard D., Orsa D., *neurophysiologie : physiologie cellulaire et système sensoriels*, Dunod, Paris, **1994**, p. 14.

I.3. La barrière hémato-encéphalique (BHE)

La BHE est localisée au niveau des capillaires cérébraux (plus de 100 milliards dans le cerveau) c'est-à-dire entre le cerveau et le système sanguin qui le traverse. Elle est une composante majoritaire de l'unité neuro-glio-vasculaire car elle est responsable du maintien de l'équilibre cérébral par régulation des concentrations ioniques (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) et par l'apport en nutriment et en oxygène assurant le bon fonctionnement central. La traversée de cette structure complexe qui protège efficacement le SNC est un problème majeur pour adresser un médicament ou un radiopharmaceutique à un patient. De fait, il est estimé qu'environ 90 % des potentiels médicaments conçus pour une visée cérébrale ne parviennent pas à leur cible.³⁸

De surcroît, la présence des jonctions serrées (JS) limite fortement le passage paracellulaire des molécules. Afin d'atteindre le cerveau, les composés présents dans la circulation sanguine doivent donc utiliser différents modes de transport transcellulaire : par diffusion passive, par la prise en charge par des protéines de transport (canaux, transporteurs et pompes) ou par un transport vésiculaire (transcytose), le tout également médié selon leurs natures (ions, peptides, macromolécules, etc.) (Schéma 5).³⁹

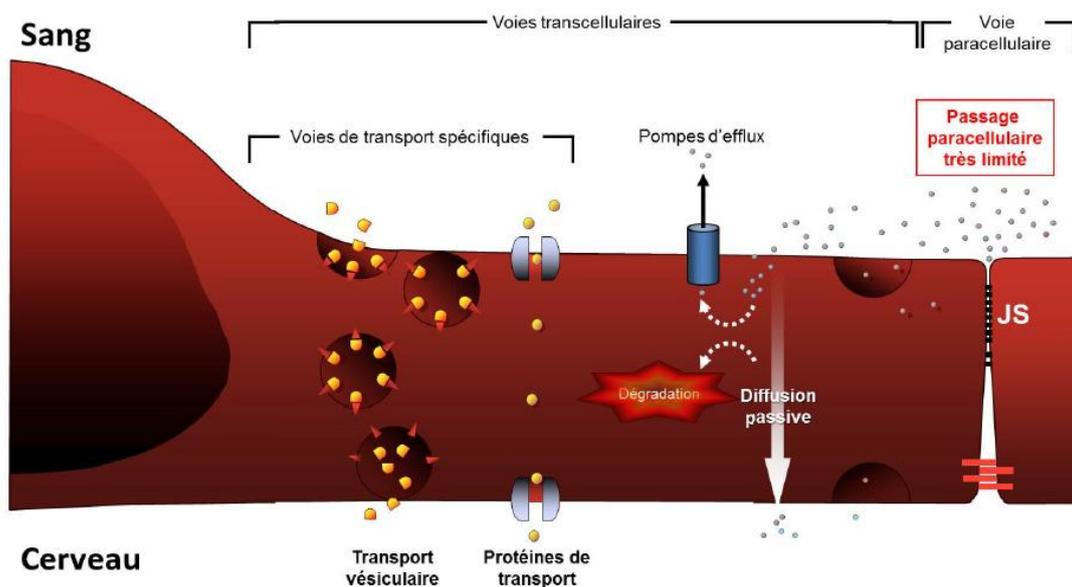


Schéma 5 : représentation des différentes voies de transport au travers de l'endothélium formant la BHE.⁴⁰

³⁸ Pardridge W. M., *Mol. Interv.*, **2003**, 3, 90-105.

³⁹ Pardridge W. M., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **2012**, 32, 1959-1972

⁴⁰ <http://campus2.univ->

[lille2.fr/claroline/backends/download.php?url=L1VFM19NQVRSQU5fMi5wZGY%3D&cidReset=true&cidReq=UE3_PRMATRA](http://campus2.univ-lille2.fr/claroline/backends/download.php?url=L1VFM19NQVRSQU5fMi5wZGY%3D&cidReset=true&cidReq=UE3_PRMATRA)
N

Afin d'apporter des informations sur le type de composé passant la BHE, nous pouvons recenser un panel de 18 molécules qui pourrait donner un aperçu des propriétés physicochimiques nécessaires à la propagation de celles-ci du sang vers le cerveau (Schéma 6).

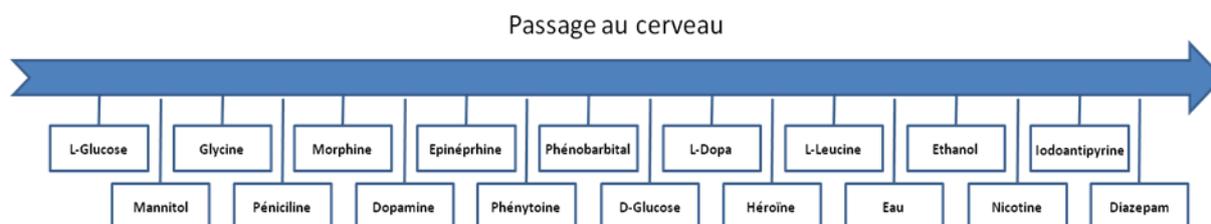


Schéma 6 : représentation des substances qui passent la BHE par ordre croissant.

Ces molécules possèdent différentes spécificités que sont : la présence de peu de donneur de liaison hydrogène et de charge positive, une importante lipophilie, peu de surface polaire, peu de flexibilité (forte perméabilité membranaire). Dans le cas d'une diffusion passive, le passage de la BHE est possible pour les molécules de poids moléculaire < 500 Da, non polaire et lipophile.^{41,42,43} Ces caractéristiques s'appuient en partie sur la règle de Lipinski ou encore appelée règle des cinq inspirée des travaux du Docteur Christopher A. Lipinski, spécialiste de chimie médicinale.⁴⁴ En 1997, Lipinski identifie une série de dispositifs généraux trouvés dans les molécules bioactives permettant ainsi d'indiquer si une molécule est susceptible d'être bioactive ou non. La "règle des cinq" est appelée ainsi car la plupart des dispositifs commence par le numéro cinq dont voici les règles :

- pas plus de 5 groupements donneurs de liaisons hydrogène (OH et NH).
- pas plus de 10 groupements accepteurs de liaisons hydrogène (N et O), le chiffre 5 serait l'optimum.
- un poids moléculaire inférieur à 500 Da.
- un $\log P \leq 5$.

Cette règle a été améliorée par l'équipe de Wendoloski J. J.⁴⁵ afin d'apporter plus de précision sur la susceptibilité d'une molécule à être bioactive, à savoir :

- une réfractivité molaire de 40 à 130 cm^3/mol qui représente la polarisabilité de la molécule.
- une PSA (Polar Surface Area) < 140 \AA^2 .
- un nombre d'atome qui compose la molécule allant de 20 à 70 incluant les donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène.
- un poids moléculaire compris entre 160 Da et 480 Da.

⁴¹ Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **1997**, 23, 3-25.

⁴² <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28180/>

⁴³ Banks W. A., *BMC Neurology*, **2009**, 9, S3.

⁴⁴ <http://www.nature.com/nature/journal/v481/n7382/pdf/481455a.pdf>

⁴⁵ Ghose A. K., Viswanadhan V. N., Wendoloski J. J., *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 55-68.

- un log P compris entre -0,4 et 5,6.

Plus récemment, les travaux de l'équipe de Lenz G. R.⁴⁶ relatent des caractéristiques plus précises afin de favoriser le passage de la BHE telles que :

- un nombre d'hétéroatome ≤ 5 (N et O).
- un log P compris entre 1,5 et 2,7 (Coefficient de partage octanol/eau).
- un log D compris entre 0 et 3 (log P à un pH défini).
- un poids moléculaire < 600 Da.
- 2,1 groupements accepteurs de liaison hydrogène.
- 1,5 groupements donneurs de liaison hydrogène.
- une PSA $< 90 \text{ \AA}^2$.⁴⁷

Nous prendrons en compte tous ces critères en temps utile pour discuter des résultats issus de la partie chimie médicinale qui sera développée pour nos travaux.

II. Intérêt de l'imagerie de la neuroinflammation

Comme évoqué dans l'introduction générale, les techniques d'imagerie médicale et plus particulièrement celles de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et de la Tomographie par Emission de Positons (TEP) permettent de suivre l'évolution d'une pathologie chez les patients. Ces méthodes de diagnostic ont fortement contribué à l'amélioration de la connaissance de l'activité cérébrale chez l'homme. Ainsi, ces deux technologies innovantes ont permis de mettre en évidence un certain nombre de processus pathologiques liés à diverses maladies neurodégénératives.^{48,49}

Nous pouvons affirmer que les techniques physiques comme la TEP permettent de mieux appréhender les maladies centrales.⁵⁰ Elles permettent également l'étude des processus physiopathologiques mis en place progressivement. Elles favorisent les actions de prévention et le suivi de l'évolution de troubles du SNC *via* des solutions thérapeutiques pour en suivre les bénéfices associés. Cependant, la force de l'imagerie est de pouvoir l'utiliser durant les étapes émergentes de la pathologie avant l'apparition de signes cliniques synonymes d'une installation forte de la maladie d'où l'intérêt d'imager les phénomènes liés à la neuroinflammation.

Pour toutes ces raisons, il serait nécessaire de développer des agents d'imagerie TEP qui permettraient, en routine, de déceler précocement ces phénomènes neuroinflammatoires puis de les suivre au cours du temps.

⁴⁶ Pajouhesh H., Lenz G. R., *NeuroRx*, **2005**, 2, 541-553.

⁴⁷ Hitchcock S. A., Pennington L. D., *J Med. Chem.*, **2006**, 49, 7559-7583.

⁴⁸ Stoessl A. J., Martin W. W., McKeown M. J., Sossi V., *Lancet Neurol.*, **2011**, 10, 987-1001.

⁴⁹ Quigley H., Colloby S. J., O'Brien J. T., *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, **2011**, 26, 991-999.

⁵⁰ Stankoff B., Wang Y., Bottlaender M., Aigrot M. S., Dolle F., Wu C., Feinstein D., Huang G. F., Semah F., Mathis C. A., Klunk W., Gould R. M., Lubetzki C., Zalc B., *PNAS*, **2006**, 103, 9304-9309.

III. L'imagerie médicale

III.1 Diagnostic et imagerie

Les techniques d'imagerie ont révolutionné la médecine car elles permettent de "voir à l'intérieur du corps sans lui nuire" comme l'avait souhaité Hippocrate, médecin grec de l'Antiquité. Historiquement, la première application date de 1895 avec l'utilisation des rayons X par William Röntgen, physicien allemand ayant obtenu le prix Nobel de physique pour ses travaux en 1901. C'est à partir de ce moment-là que, grâce à la radiographie, les outils d'analyses du corps humain évoluent et permettent une meilleure compréhension des mécanismes de fonctionnement du corps humain.⁵¹ A compter de cette époque et tout au long du 20^{ème} siècle, les techniques s'améliorent sans cesse et se diversifient pour donner naissance entre autres à l'utilisation en routine de diverses techniques. C'est le cas de la scintigraphie, du scanner, de l'échographie puis plus récemment de l'IRM. Au fil du temps, l'imagerie médicale est devenue une méthode très puissante et incontournable qui permet au praticien d'établir un diagnostic, d'évaluer l'étendue d'une pathologie ou de suivre l'efficacité des thérapies.

Les besoins actuels et à venir demandent une innovation tant au niveau des appareillages que des molécules qui vont révéler l'état des patients. Diagnostiquer de plus en plus précocement, suivre ou encore prévenir l'évolution d'une maladie ou d'une tumeur s'inscrit parfaitement dans la démarche de suivi thérapeutique personnalisé. On peut alors définir le traitement le plus adapté, et prédire la réponse au traitement d'un individu donné. C'est ce que l'on appelle « la médecine stratifiée, individualisée, ou personnalisée ». Le processus de stratification des patients ne peut se faire qu'au sein d'un groupe de malades richement documenté soit l'analyse de sous types de population par les données génotypiques (ensembles des gènes) et phénotypiques (physiologie, anatomie,...) favorisant ainsi une meilleure prise en charge du patient.⁵² Les traitements deviendront moins lourds et les coûts seront moins élevés pour la société.

Il existe quatre grands types d'imagerie médicale : la radiographie par l'emploi des rayons X, l'échographie par l'emploi des ultrasons, l'IRM par l'emploi de champs magnétiques, la TEMP (Tomographie par Emission Mono Photonique) et la TEP (Tomographie par Emission de Positons) par l'emploi de la radioactivité. Ces méthodes d'imagerie médicale ont l'avantage de pouvoir matérialiser une image de la pathologie qui soit facilement interprétable dont les clichés successifs fourniront, après traitement des images, une reconstruction en trois dimensions montrant les informations anatomiques ou fonctionnelles recherchées. Il est également possible de coupler les modalités,

⁵¹ Filler A., *The History, Development and Impact of Computed Imaging in Neurological Diagnosis and Neurosurgery: CT, MRI, and DTI*, *Nature Prec.*, **2009**.

⁵² http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_maladies_neuro_degeneratives_def.pdf

comme la TEP et le scanner, afin d'améliorer la précision de l'analyse. Les avancées récentes dans le domaine vont vers un couplage TEP-IRM qui présente de réduire la dose absorbée par le patient, le scanner étant lui un examen fortement irradiant.

III.2. L'imagerie par TEP

La technique d'imagerie médicale TEP employant la radioactivité s'est développée depuis les années 1990.⁵³ Elle consiste à administrer une molécule possédant un élément radioactif stable et compatible avec une utilisation chez l'homme, à dose non-toxique et essentiellement par voie intraveineuse puis de suivre son évolution dans l'organisme. Son usage permet la visualisation et la quantification de processus physiologiques ou biochimiques, tels que, le débit sanguin, la synthèse protéique, la consommation régionale en glucose (métabolisme), la concentration en récepteurs ou encore la constante d'affinité d'un ligand pour un récepteur. Ces données sont obtenues avec d'excellentes résolutions et définitions d'image grâce au détecteur qui est placé tout autour du patient. La TEP permet aussi l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques (biodistribution, dose optimale,...), du métabolisme ou encore la caractérisation pharmacologique de molécules pharmaceutiques.⁵⁴

Les méthodes qui permettraient de visualiser au mieux la neuroinflammation sont les imageries par TEMP ou par TEP. En effet, au cours de la dernière décennie, la performance ainsi que la disponibilité des appareils TEP et TEMP couplés à un scanner, ou plus récemment à l'IRM, pour l'étude sur des modèles animaux et cliniques, s'est considérablement améliorée. Ces bi-modalités très répandues offrent une sensibilité⁵⁵ qui est bien supérieure à l'IRM ou au scanner seul car il suffit d'une très faible quantité de radiopharmaceutique pour détecter par TEMP ou par TEP.

La TEMP et la TEP possèdent une résolution spatiale très fine surtout lorsqu'elles sont combinées avec une autre méthode d'analyse de type IRM ou un scanner. Le couplage TEMP-scanner (TEMP-scan) permet d'atteindre une résolution de l'ordre de 10 mm, quant 'au couplage TEP-scanner (TEP-scan), la résolution est cette fois de l'ordre de 5 mm. A noter que les nouvelles générations de TEP-scan peuvent atteindre des résolutions spatiales inférieures à 1 mm.^{56,57} Ces associations permettent non seulement d'améliorer la localisation anatomique précise de la fixation du traceur mais aussi la quantification de la sonde.

⁵³ Le Bihan D., « *l'exploration non invasive du cerveau* », *CLEFS CEA*, **2014**, 62.

⁵⁴ Klimas M. T., *Mol. Imaging Biol.*, **2002**, 4, 311-337.

⁵⁵ Kim S.K., Allen-Auerbach M., Goldin J., Fueger B. J., Dahlbom M., Brown M., Czernin J., Schiepers C., *J. Nucl. Med.*, **2007**, **48**, 214-220.

⁵⁶ Rahmim A., Zaidi H., *Nucl. Med. Commun.*, **2008**, 29, 193-207.

⁵⁷ W. W. Moses, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A. Author manuscript*, **2011**, 648, 236-240.

Dans le contexte de l'imagerie TEP, la méthode de détection par coïncidence est considérée comme très puissante car elle augmente considérablement la sensibilité et la dynamique de l'imagerie. En outre, l'utilisation de détecteurs à scintillation de plus en plus rapide, a permis de réduire les temps d'analyse et contribue à l'essor de l'imagerie TEP.

Les molécules développées pour la neuro-imagerie par TEP doivent répondre à des critères bien spécifiques dont une certaine lipophilie lui assurant un bon passage de la barrière hémato-encéphalique mais aussi une fixation non-spécifique la plus faible possible et une métabolisation dans l'organisme limitée.

En imagerie TEP, les rayonnements radioactifs qui sont détectés doivent avoir une très forte pénétration dans les tissus afin qu'ils puissent être détectés depuis l'extérieur du patient mais ils doivent être peu ionisants pour limiter les dégâts causés aux tissus sains traversés.⁵⁸ Ceux qui répondent le mieux à ces exigences sont les rayonnements β^+ (ou émetteur de positon) qui est une antiparticule d'électrons (masse et spin identique mais de charge opposée). Ceux-ci sont formés par la désintégration d'un isotope émetteur de positons dont le rayonnement généré va ensuite être annihilé au contact d'un électron libre ou faiblement lié dans le milieu pour donner naissance à deux photons γ dont leur émission s'effectue suivant deux directions opposées et avec un niveau d'énergie précis de 511 keV (Schéma 7).

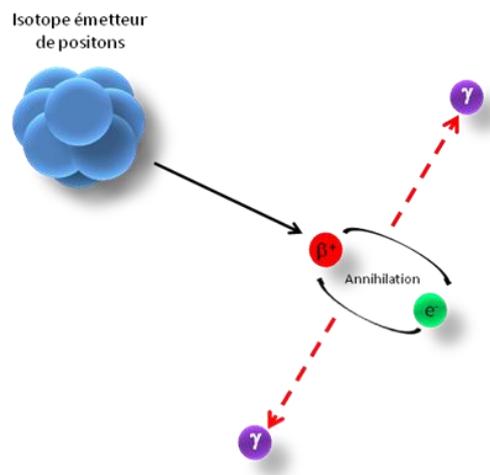


Schéma 7 : représentation de l'émission de photon gamma

L'émission de photons γ est un rayonnement électromagnétique qui est constitué d'un photon de haute énergie à fort pouvoir pénétrant et qui interagit peu avec la matière, il possède donc un faible pouvoir ionisant évitant ainsi la destruction des tissus qu'il traverse. Les deux photons émis lors de l'annihilation sont captés par une couronne de détection constituée de plusieurs détecteurs sensibles à l'énergie des photons γ . L'acquisition simultanée des signaux sur deux

⁵⁸ <http://rayons-sante.com/rayonnements-sante/l-imagerie-medicale/article/la-tep-tomographie-par-emission-de>

détecteurs opposés, en coïncidence, va permettre la reconstruction d'une série de coupes dites tomographiques permettant de localiser et représenter précisément la source de l'émission et, par voie de conséquence, restituer une image (*Schéma 8*).

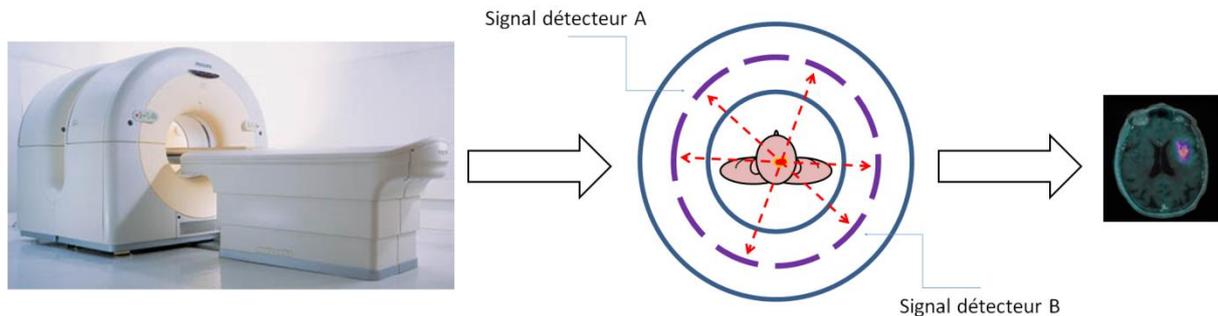


Schéma 8 : représentation du tomographe à émission de positons et d'un schéma de la couronne de détection pour l'imagerie TEP permettant d'obtenir une image⁵⁹.

Ceci montre le grand intérêt et le besoin de l'imagerie TEP quant au diagnostic de diverses maladies. Comme tout outil médical, cette technique présente certains avantages et inconvénients :

- La TEP étant une méthode très sensible, elle permet de détecter des petites tumeurs ou des modifications de processus biochimiques suggérant la présence d'une maladie, parfois même avant l'apparition de signes cliniques sur le plan anatomique ou fonctionnel sans que parfois cela ne puisse se déceler par un scanner ou une IRM.⁶⁰ Le couplage avec une autre modalité comme le scanner ou l'IRM apporte un niveau de précision supplémentaire quant à localisation du radiopharmaceutique.⁶¹
- Elle peut s'avérer être utile pour donner une indication sur l'efficacité d'un traitement soit objectiver une thérapie.
- La durée de vie et la quantité de radioactivité employée lors des examens sont limitées, ce qui implique que l'exposition liée aux rayonnements est très faible. Afin de limiter l'exposition, il est nécessaire d'encadrer les protocoles afin de mesurer la dosimétrie liée aux radiations (TEP et scanner), de limiter le nombre d'examens afin d'en tirer le meilleur bénéfice par rapport aux risques liés à l'irradiation des patients par ces examens.
- Les études par TEP permettraient de sélectionner ou de rejeter des composés en observant leurs profils pharmacocinétique et pharmacologique *in vivo* chez l'homme.⁶²
- en fonction du radionucléide utilisé il peut être nécessaire d'avoir sur un même lieu la fabrication du radiopharmaceutique et service clinique réalisant l'examen. Le carbone 11 qui possède une période de seulement 20 min n'autorise pas un export du radiopharmaceutique contrairement au fluor 18 qui a une période de 110 min.

⁵⁹ Ribeiro M. J., Vercouillie J., Debiais S., Cottier J. P., Bonnaud I., Camus V., Banister S., Kassiou M., Arlicot N., Guilloteau D., *EJNMMI Res.*, **2014**, 4, 28.

⁶⁰ http://antimatiere.lescigales.org/?page_id=157

⁶¹ Zhu A., Lee D., Shim H., *Semin Oncol.*, **2011**, 38, 55–69.

⁶² Bergstrom M., Grahnén A., Langstrom B., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **2003**, 59, 357-366.

III.3. Les radionucléides TEP les plus répandus et leurs vecteurs

Différents radionucléides peuvent être utilisés en imagerie médicale, mais dans le cas du diagnostic par l'imagerie TEP, le radioélément doit avoir un temps de demi-vie ni trop court ni trop long et posséder une énergie de rayonnement β^+ proche de celle du ^{18}F .⁶³ Environ 40 % des atomes ont des isotopes émetteurs de positrons⁶⁴ dont les principaux isotopes utilisés en TEP sont le ^{11}C , le ^{13}N , le ^{15}O , le ^{18}F et le ^{68}Ga . Les trois premiers isotopes radioactifs présentent des temps de demi-vie très court, $t_{1/2} \leq 20$ min, et une forte énergie de rayonnement, $E_{\text{max}} > 900$ keV, tandis que le ^{18}F et le ^{68}Ga possèdent un temps de demi-vie plus long de 110 min et 68 min et une énergie de rayonnement plus basse de 633 keV pour le ^{18}F mais très élevée pour le ^{68}Ga de 1900 keV. Ceci fait du ^{18}F un radioélément de choix pour le diagnostic car il permet une manipulation dans le temps plus aisée et est compatible avec un transport plus ou moins éloigné du lieu de production jusqu'aux centres d'imagerie TEP.

Il existe un autre radionucléide utilisé en recherche qui possède une faible énergie de rayonnement et un temps de demi-vie assez long tel que le ^{64}Cu avec une énergie de rayonnement de 653 keV pour une demi-vie de 12,7 h. Il présente l'inconvénient de ne pas être un émetteur β^+ pur.

Malgré la variation des temps de demi-vie et des diverses énergies de rayonnement, plusieurs médicaments radiopharmaceutiques TEP ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) permettant leur usage en routine dans le milieu clinique. Ci-dessous, les traceurs les plus répandus sont listés, ils diffèrent par leur substrat organique et par la nature du radionucléide employé (*Tableau 1*).⁶⁵

⁶³ <http://dossier.univ-st-etienne.fr/lbti/www/acomen/revue/2005/pdf4/07PASQUALINI.pdf>

⁶⁴ Lasne M. C., Pierro-Huard C., Barre L., *L'Act. Chim.*, **1997**, *11*, 13-20.

⁶⁵ <http://www.almhnds.com/7/NM/9.pdf>

Radionucléides	Rayonnements	$t_{1/2}$	Radiotracteur	Applications en imagerie
^{68}Ga	β^+	1,1 h	$[^{68}\text{G}]\text{DOTATATE}$, $[^{68}\text{G}]\text{DTPA-LDL}$	Oncologie (tumeur endocrines), cardiologie
^{18}F	β^+	1,83 h	$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$, $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$, $[^{18}\text{F}]\text{Miso}$, $[^{18}\text{F}]\text{Choline}$, $[^{18}\text{F}]\text{Florbetapir}$	Oncologie, cardiologie, neurologie
^{11}C	β^+	20,37 min	$[^{11}\text{C}]\text{Métomidate}$, $[^{11}\text{C}]\text{Choline}$, L- $[^{11}\text{C}]\text{Méthionine}$, 5-Hydroxy-L- $[^{11}\text{C}]\text{tryptophane}$, L- $[^{11}\text{C}]\text{DOPA}$	Oncologie, neurologie
^{64}Cu	$\beta^+ \& \gamma$	12,7 h	$[^{64}\text{Cu}]\text{NODAGA-E[c(RGDyK)]}_2$, $[^{64}\text{Cu}]\text{-DOTA-AE105}$, $[^{64}\text{Cu}]\text{-DOTA-trastuzumab}$	Oncologie, neurologie

Ga : Gallium, F : Fluor, C : Carbone, Cu : Cuivre.

Tableau 1 : exemples de radioéléments employés pour l'imagerie médicale.

Devant la forte émergence de la TEP, il était nécessaire de développer en parallèle les outils de synthèse permettant d'incorporer le radionucléide sur les molécules souhaitées. Le ^{18}F semble finalement être le radioélément offrant le meilleur compromis entre énergie et temps de demi-vie pour une utilisation humaine. Le fait de se focaliser sur le ^{18}F se justifie également par la courte période du ^{11}C qui ne peut rester qu'un outil marginal en clinique (mais reste formidable en recherche) et le ^{68}Ga et le ^{64}Cu qui requièrent une chimie de coordination plutôt adaptée à du marquage de macromolécule ou l'emploi de traceurs de débit.

IV. Le fluor 18 (^{18}F)

IV.1. Présentation de l'élément et de son utilisation la plus répandue

Le fluor est un élément monoisotopique qui se trouve uniquement sous forme de ^{19}F (abondance naturelle de 100 %). Toutefois, 17 isotopes artificiels dont le nombre masse varie de 14 à 18 et de 20 à 31 ont été synthétisés.⁶⁶ Parmi ces isotopes, seul le ^{18}F présente la particularité d'être stable pendant un temps de demi-vie satisfaisant pour des applications médicales ($t_{1/2} = 110\text{min}$), d'être un émetteur de rayonnement β^+ (97 %) et donc parfaitement adapté à l'imagerie médicale TEP.

Parmi les traceurs marqués au fluor 18 existants, le $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ (Schéma 9), un analogue fluoré du glucose, permet de suivre la métabolisation par les cellules consommatrices de glucose,

⁶⁶ <http://fluorine.chemistry.com/isotopes.html>

notamment les cellules cancéreuses, du foie et du cerveau.⁶⁷ Il fut le premier traceur à obtenir l'AMM en France et il a depuis considérablement contribué à l'essor de l'imagerie TEP ainsi qu'à la radiochimie au ¹⁸F.

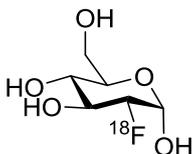


Schéma 9 : traceur utilisé sur le marché : [¹⁸F]-FDG.

Cette AMM a été délivrée en 1998 et a permis de diagnostiquer la malignité ou non de nodules pulmonaires, de faire un bilan d'extension initial des cancers du poumon, un bilan d'extension initial des lymphomes Hodgkiniens ou non, leur suivi thérapeutique, la caractérisation des masses résiduelles, le bilan d'extension initial des mélanomes, des cancers ORL, la recherche de récurrence et enfin des métastases des cancers colorectaux.⁶⁸

En dehors de ces indications, de nombreuses publications ont démontré l'intérêt croissant du [¹⁸F]-FDG dans d'autres pathologies tumorales comme les cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas, de l'œsophage, de la thyroïde, les sarcomes, et dans la recherche de cancers primitifs.⁶⁹

Actuellement les applications de la TEP au [¹⁸F]-FDG ne s'arrêtent pas au domaine de l'oncologie⁷⁰ car cette AMM a été modifiée en 2002 pour permettre d'explorer des patients dans des cas non prévus par l'AMM initiale. De ce fait, ce traceur est employé en neurologie pour évaluer les patients épileptiques susceptibles de bénéficier d'une chirurgie mais aussi pour aider au diagnostic précoce de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.^{71,72}

Il existe à ce jour deux grandes voies de synthèse permettant l'accroche du ¹⁸F: la substitution électrophile et la substitution nucléophile. Ces deux méthodes seront illustrées à la suite de cette partie en passant par la production du ¹⁸F électrophile et du ¹⁸F nucléophile. A noter que les conditions expérimentales dont nous disposons ne permettront l'emploi que de stratégies nucléophiles.

⁶⁷ <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-19/a0191977.htm>

⁶⁸ <http://afppe.poitou.online.fr/Site%20A.F.R.H.A/tep-scan.htm>

⁶⁹ <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0157439.htm>

⁷⁰ Wiebe L. I., *International Congress Series*, **2004**, 1264, 53-76.

⁷¹ Herholz K., Heiss W. D., *Mol. Imaging Biol.*, **2004**, 6, 239-269.

⁷² http://www.austin.unimelb.edu.au/pet/detail/clinical_neurology.html

IV.2. Le ^{18}F électrophile ($^{18}\text{F}^+$)

Dans ce cas, l'introduction du ^{18}F s'effectue par réaction de substitution électrophile. Il existe à ce jour une principale source de ^{18}F électrophile qui est le $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$. Celui-ci est produit par deux méthodes distinctes :

- Soit par le bombardement de protons avec une énergie de 10 MeV sur de l' $^{18}\text{O}_2$ ($\geq 95\%$) piégé par du nickel, pour générer du ^{18}F adsorbé aux parois de la cible, puis un second bombardement en présence d'un mélange gazeux $\text{F}_2/\text{gaz noble}$ provoque l'échange isotopique entre le ^{18}F adsorbé et le F_2 moléculaire générant le $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$.⁷³

Soit par le bombardement de deutons sur du néon en présence d'une concentration de 0,1-2 % de F_2 comme gaz entraîneur ce qui permet d'obtenir le $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ mais avec des rendements très faibles (Schéma 10).^{74,75,76}

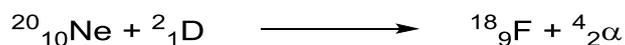


Schéma 10 : réaction nucléaire de la formation du ^{18}F électrophile.

Cependant le principal inconvénient de cette méthodologie de radiomarquage est l'utilisation de F_2 qui est un gaz toxique, hautement réactif et qui peut donner lieu à de la polyfluoruration impliquant un manque de sélectivité et la formation de nombreux produits secondaires pouvant entraîner des difficultés de séparation et d'isolation du produit d'intérêt.⁷⁷ Seule l'utilisation du $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ dilué dans un gaz inerte permettrait un contrôle de la réactivité et d'agir sélectivement avec des composés organiques mais elle engendre des activités spécifiques en ^{18}F très faibles qui seront donc réhibitores pour une utilisation en neurologie.

IV.3. Le ^{18}F nucléophile ($^{18}\text{F}^-$)

La production de $^{18}\text{F}^-$ est réalisée par bombardement de protons sur de l'eau enrichie en oxygène 18 (^{18}O)⁷⁸ dont la collision engendre une transmutation nucléaire qui va former le ^{18}F (Schéma 11).

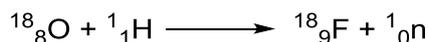


Schéma 11 : réaction nucléaire de la formation du ^{18}F nucléophile.

⁷³ Nickles R. J., Daube M. E., Ruth T. J., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1984**, 35, 117–122.

⁷⁴ Helus F., *Radiochem. Radioanal. Lett.*, **1979**, 38, 395–410.

⁷⁵ Casella V., Ido T., Wolf A. P., Fowler J. S., MacGregor R. R., Ruth T. J., *J. Nucl. Med.*, **1980**, 21,750–757.

⁷⁶ Palmer A. J., Clark J. C., Goulding R. W., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1977**, 28, 53–65.

⁷⁷ a) Berridge M. S., Tewson T. J., *Int. J. Rad. Appl. Instrum. A.*, **1986**, 37, 685–693. b) Furuya T., Kuttruff C. A., Ritter T., *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.*, **2008**, 11, 803–819. c) Adachi K., Ohira Y., Tomizawa G., Ishihara S., Oishi S., *J. Fluor. Chem.*, **2003**, 120, 173–183.

⁷⁸ Guillaume M., Luxen A., Nebeling B., Argentini M., Clark J. C., Pike V. W., *Appl. Radiat. Isot. Instrum. A.*, **1991**, 42, 749–762.

Le H^{18}F obtenu est ensuite aisément transformé en ion fluorure dont la nature du contre ion sera choisie en fonction de la base employée.⁷⁹ Cependant, la nucléophilie de l'ion fluorure étant limitée, il est nécessaire d'employer, pour le faire réagir, des agents de complexations cationiques de type KRYPTOFIX 222 (K_{222}), un éther couronne tridimensionnel spécifique de l'ion potassium (Schéma 12). Le K_{222} permet d'exalter la nature nucléophile de l'anion fluorure et ainsi sa réactivité par une complexation accrue du contre ion alcalin du fluorure.

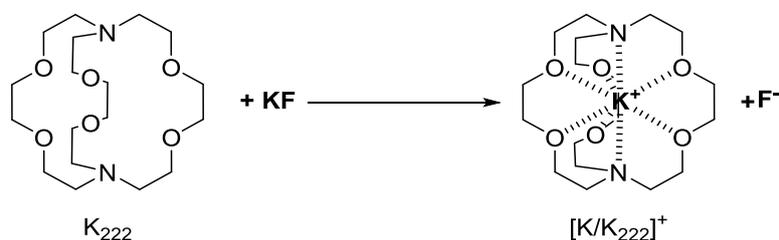


Schéma 12 : formation du complexe Kryptofix (K_{222}) + KF : $[\text{K}/\text{K}_{222}]^+ \text{F}^-$.

Le K_{222} peut servir d'agent de transfert de phase en augmentant la solubilité du KF dans certains solvants aprotiques tels que l'ACN, le DMF et le DMSO, favorisant ainsi la réactivité vis-à-vis de la substitution nucléophile.^{80,81,82}

La fluoration nucléophile peut être effectuée en série aliphatique ou en série (hét)aromatique. Contrairement à la fluoration électrophile, la fluoration nucléophile offre un panel de réactivité intéressante vis-à-vis de nombreux groupements partants (nitro, ammonium quaternaire, ester boronique, sel de diazonium, sulfonate, sel d'iodonium, ...) et de substrats (alkyle, aromatique, hétéroaromatique), une très bonne activité spécifique, des conditions expérimentales plus sécuritaires (travail en phase liquide) et enfin, plus de facilité de mise en œuvre.⁸³

V. Prérequis pour un radiotracer du système nerveux

Le radiotracer est injecté à des doses très faibles (doses « traceuses ») ce qui induit que la quantité de produit est de l'ordre de quelques μg . Cependant, certains traceurs peuvent avoir des LD_{50} très basses et on peut aussi dans certains cas observer des effets pharmacologiques comme avec la $[\text{}^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ du fait de la faible activité spécifique du traceur.^{84,85,86} Ainsi, une molécule ^{18}F candidate doit respecter plusieurs conditions pour devenir un bon radiotracer telles que :

⁷⁹ Kim D. W., Jeong H. J., Lim S. T., Sohn M. H., Katzenellenbogen J. A., Chi D. Y., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 957–962.

⁸⁰ Zelewsky A., *Stereochemistry of Coordination Compounds*, John Wiley: Chichester, **1995**.

⁸¹ Dietrich B., "Cryptands" in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Gokel G. W., Ed. Elsevier: Oxford, **1996**, *1*, 153–211.

⁸² Kim J., Ichimura A. S., Huang R. H., Redko M., Phillips R. C., Jackson J. E., Dye J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10666–10667.

⁸³ Orit J., Xiaoyuan C., *Curr. Top. Med. Chem.*, **2010**, *10*, 1048–1059.

⁸⁴ Halldin C., Gulyas B., Farde L., *Curr. Pharm. Des.*, **2001**, *7*, 1907–1929.

⁸⁵ Laruelle M., Slifstein M., Huang Y., *Mol. Imaging Biol.*, **2003**, *5*, 363–375.

⁸⁶ Pike VW., *Trends Pharmacol. Sci.*, **2009**, *30*, 431–440.

- Posséder une structure chimique qui permette le radiomarquage avec le ^{18}F . Il est donc nécessaire que le précurseur soit pourvu d'un groupe partant qui rende possible l'incorporation du ^{18}F .
- Présenter une lipophilie suffisante pour traverser la BHE, soit un logP compris entre 1 et 4 (entre 1,5 et 2,7 idéalement comme énoncé dans le paragraphe I.3.) car si la lipophilie est trop élevée, la fixation aura lieu de manière non spécifique et s'effectuera principalement au niveau des membranes cellulaires.⁸⁷
- Conserver une affinité et une spécificité *in vivo* élevées vis-à-vis de la cible afin que l'interaction ligand-récepteur soit la plus stable possible.
- Bénéficier d'une haute activité spécifique lorsque la molécule est radiomarkée notamment dans les applications en neurologie.
- Posséder une fixation non spécifique la plus faible possible afin que le rapport signal sur bruit soit le plus élevé possible.
- Présenter un rapport entre la densité de récepteur disponible (B_{max}) et l'affinité du ligand (K_d) compris entre 2 et 20.
- Avoir une cinétique d'équilibre rapide et compatible avec la durée de l'acquisition qui et peut varier de 30 min à 2 h lorsque le traceur atteint sa concentration maximale.
- Présenter une métabolisation la plus faible possible ou à minima que celle-ci ne génère pas de radiométabolites susceptibles d'interagir avec la cible d'intérêt qui pourrait générer une augmentation du bruit de fond et ce durant la fenêtre d'acquisition des images.
- S'assurer ou faire en sorte qu'elle ne soit pas substrat de la glycoprotéine P qui agit comme une pompe d'efflux dans la membrane de la BHE et peut expulser du SNC le radiotraceur.^{88,89}
- Etre, de préférence, un antagoniste car sa structure chimique est souvent unique.

Afin de pouvoir appliquer cette méthodologie de travail et de synthèse sur les radiotraceurs dans le but d'explorer et visualiser la neuroinflammation, il est important à ce stade d'identifier les différentes cibles biologiques impliquées dans ce phénomène.

⁸⁷ Waterhouse R. N., *Mol. Imaging Biol.*, **2003**, 5, 376-389.

⁸⁸ Elsinga P. H., Hendrikse N. H., Bart J., Vaalburg W., van Waarde A., *Curr. Pharm. Des.*, **2004**, 10, 1493-1503.

⁸⁹ Passchier J., van Waarde A., Doze P., Elsinga P. H., Vaalburg W., *Eur. J. Pharmacol.*, **2000**, 407, 273-280.

VI. Les cibles biologiques potentielles pour l'exploration et la visualisation de la neuroinflammation

VI.1. La « protéine translocatrice » (TSPO)

La TSPO préalablement connue sous le nom de récepteur périphérique aux benzodiazépines (PBR : peripheral benzodiazepine receptor), est une protéine membranaire localisée essentiellement dans les tissus périphériques. Dans le cerveau sain, l'expression de TSPO est en quantité négligeable. En revanche, dans des conditions de neuroinflammation, la densité d'expression de cette protéine est significativement augmentée.⁹⁰ C'est pour cette raison que la TSPO a été la première cible étudiée dans la neuroinflammation dont le [¹¹C]PK11195 est le premier radiotracer développé à cet effet (Schéma 13).

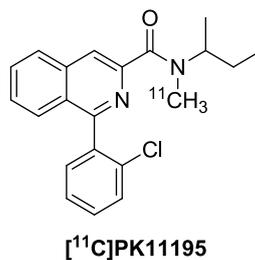


Schéma 13 : [¹¹C]PK11195 radioligand développé pour étudier la neuroinflammation ciblant la TSPO.

Considéré comme le radiotracer de référence, il est toujours utilisé malgré sa forte fixation non spécifique, un faible rapport signal sur bruit et la demi-vie très brève du ¹¹C. Ces limitations ont incité les chercheurs à développer d'autres radioligands comme le [¹⁸F]FEDAA1106, [¹¹C]PBR28, le [¹²³I]CLINDE ou [¹⁸F]DPA-714 qui ont montré une bonne affinité et spécificité vis-à-vis de la TSPO dans des études précliniques. Par ailleurs, toutes ces molécules ont atteint les évaluations en essais cliniques phase 1 qui sont toujours en cours pour certaines (Schéma 14).⁹¹⁻⁹⁸

⁹⁰ Politis M., Su P., Piccini P., *Front. pharmacol.*, **2012**, 3, 96.

⁹¹ Chauveau F., Boutin H., Van Camp N., Dollé F., Tavitian B., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2008**, 35, 2304-2319.

⁹² Varrone A., Mattsson P., Forsberg A., Takano A., Nag S., Gulyas B., Borg J., Boellaard R., Al-Tawil N., Eriksson M., Zimmermann T., Schultze-Mosgau M., Thiele A., Hoffmann A., Lammertsma A. A., Halldin C., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2013**, 40, 921-931.

⁹³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01031199?term=FEDAA1106&rank=2>

⁹⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01547780?term=PBR28+TSPO&rank=4>

⁹⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02086240?term=PBR28+TSPO&rank=1>

⁹⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00612872?term=CLINDE&rank=1>

⁹⁷ Arlicot N., Katsifis A., Garreau L., Mattner F., Vergote J., Duval S., Kousignian I., Bodard S., Guilloteau D., Chalon S., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2008**, 35, 2203-2211.

⁹⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02062099?term=DPA-714&rank=3>

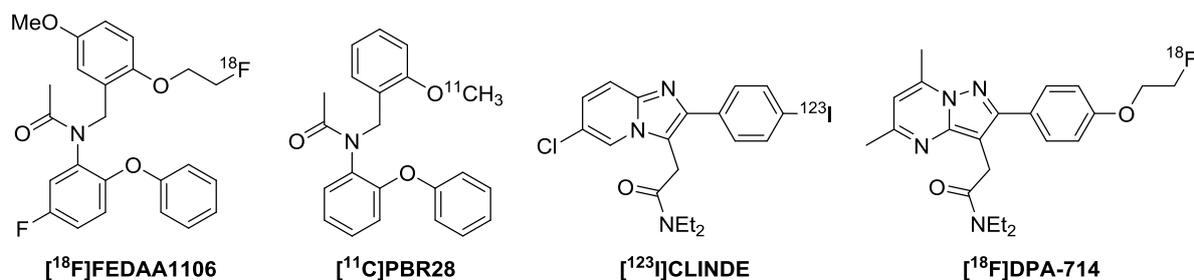


Schéma 14 : radioligands développés ultérieurement visant la TSPO.

Cependant, les récents travaux de l'équipe de J. P. Rubio⁹⁹ et ceux de l'équipe de R. B. Innis¹⁰⁰ ont montré qu'il existe des variations interindividuelles quant à la fixation d'un même radiotracer. En effet, des études de génotypages ont montré que les individus pouvaient être classés « High affinity binders », « mix binder » et « low affinity binders » ce qui complique l'exploration de cette cible étant donné qu'un génotypage et un traitement approprié des images obtenues est requis en fonction de la classification des patients. Bien qu'ils soient actuellement autorisés pour être utilisés dans le cadre de protocoles de recherche clinique, les variations du génotypage sont extrêmement limitant en vue d'une application en routine clinique.

VI.2. L'oxyde nitrique synthétase (NOS)

L'oxyde nitrique synthétase (NOS) est une enzyme qui synthétise l'acide nitrique, un radical libre présent dans la circulation sanguine. Il existe dans l'organisme trois isoformes de la NOS : la forme neuronale (nNOS), la forme endothéliale (eNOS) et la forme inducible (iNOS). Contrairement aux autres isoformes, la forme iNOS est faiblement exprimée à l'état physiologique mais elle est induite par des cytokines dans le cytosol des macrophages lors d'une inflammation. Le développement de ligands de l'iNOS serait de fait intéressant dans le diagnostic d'une neuroinflammation. Quelques équipes ont réussi à synthétiser des radioligands sélectifs de l'iNOS comme les travaux de De Vries E.¹⁰¹ qui ont reporté l'emploi d'oligonucléotides marqués au fluor 18 ciblant l'ARN messager codant pour la synthèse protéique de l'iNOS (Schéma 15). Malheureusement, leurs évaluations *in vitro* ont révélé une fixation non-spécifique rédhibitoire pour une potentielle utilisation *in vivo*.

⁹⁹ Owen D. R., Yeo A. J., Gunn R. N., Song K., Wadsworth G., Lewis A., Rhodes C., Pulford D. J., Bennacef I., Parker C. A., StJean P. L., Cardon L. R., Mooser V. E., Matthews P. M., Rabiner E. A., Rubio J. P., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **2012**, 32, 1-5.

¹⁰⁰ Kreisl W. C., Jenko K. J., Hines C. S., Lyoo C. H., Corona W., Morse C. L., Zoghbi S. S., Hyde T., Kleinman J. E., Pike V. W., McMahon F. J., Innis R. B., Biomarkers Consortium PET Radioligand Project Team, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **2013**, 33, 53-58.

¹⁰¹ de Vries E., Vroegha J., Dijkstrab G., Moshageb H., Elsingaa P., Jansenb P., Vaalburga W., *Nucl. Med. Biol.*, **2004**, 31, 605-612.

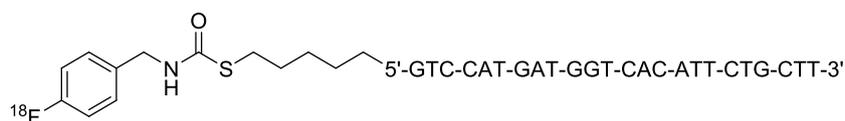


Schéma 15 : exemple de radio-oligonucléotide ciblant l'ARN messager codant pour la synthèse protéique de l'iNOS.

VI.3. Le récepteur P2X7

Le récepteur P2X7 est un canal cationique non sélectif ATP-dépendant permettant l'influx de Ca^{2+} et Na^+ et l'efflux de K^+ . Ce récepteur est abondant dans les cellules aux fonctions physiologiques et immunologiques. C'est le cas en particulier dans les macrophages,¹⁰² les mastocytes¹⁰³ et la microglie.¹⁰⁴ La contribution de P2X7 aux événements pro-inflammatoires tels que la libération de cytokines de type interleukine-1 et de facteurs de nécrose tumorale (TNF- α) sont bien documentés.^{105,106,107,108} Une stimulation agoniste soutenue de P2X7 conduit à un afflux excessif de Ca^{2+} entraînant l'épuisement des ions et des métabolites intracellulaires pour aboutir à la mort cellulaire, d'où le nom de récepteur "de la mort".^{109,110,111} La signification physiologique de cet état «très stimulé» de P2X7 est claire car deux résultats soutiennent le lien entre l'activation de la microglie et le niveau d'expression de P2X7. Premièrement, les paramètres neuroinflammatoires telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaque affichent une forte activation de la microglie.^{112,113,114,115} Deuxièmement, ces conditions peuvent présenter l'expression de P2X7 de manière intense dans les foyers neuroinflammatoires.^{116,117} La surexpression de P2X7 pourrait être à l'origine de l'activation de la microglie ou, au contraire, le résultat de l'activation de la microglie par une expression accrue de P2X7. Actuellement, les mécanismes d'actions entre P2X7 et la microglie ne sont pas bien connus et il n'existe pas d'agents pharmacologiques connus qui bloquent spécifiquement l'un ou l'autre sans affecter de nombreux autres processus cellulaires. De nombreux travaux de chimie médicinale sont en cours sur cette cible et pour obtenir un traceur TEP

¹⁰² Steinberg T. H., Newman A. S., Swanson J. A., Silverstein S. C., *J. Cell. Biol.*, **1987**, 105, 2695-2702.

¹⁰³ Cockcroft S., Gomperts B. D., *Nature*, **1979**, 279, 541-542.

¹⁰⁴ Visentin S., Renzi M., Frank C., Greco A., Levi G., *J. Physiol.*, **1999**, 519, 723-736.

¹⁰⁵ Ferrari D., Chiozzi P., Falzoni S., DalSusino M., Melchiorri L., Baricordi O.R., Di Virgilio F., *J. Immunol.*, **1997**, 159, 1451-1458.

¹⁰⁶ Kreutzberg G. W., *Trends Neurosci.*, **1996**, 19, 312-318.

¹⁰⁷ Volonté C., Apolloni S., Skaper S. D., Burnstock G., *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **2012**, 11, 705-721.

¹⁰⁸ Raivich G., Bohatschek M., Kloss C. U. A., Werner A., Jones L. L., Kreutzberg G. W., *Brain Res. Rev.*, **1999**, 30, 77-105.

¹⁰⁹ Ferrari D., Chiozzi P., Falzoni S., Dal Susino M., Collo G., Buell G., Di Virgilio F., *Neuropharmacology*, **1997**, 36, 1295-1301.

¹¹⁰ Brough D., Le Feuvre R. A., Iwakura Y., Rothwell N. J., *Mol. Cell. Neurosci.*, **2002**, 19, 272-280.

¹¹¹ Hogquist K. A., Nett M. A., Unanue E. R., Chaplin D. D., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1991**, 88, 8489.

¹¹² Benveniste E. N., *J. Mol. Med.*, **1997**, 75, 165-173.

¹¹³ Streit W. J., Xue Q. S., *Front. Pharmacol.*, **2012**, 3, 138.

¹¹⁴ McGeer P. L., McGeer E. G., *J. Neurovirol.*, **2002**, 8, 529-538.

¹¹⁵ McLarnon J. G., Ryu J. K., Walker D. G., Choi H. B., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **2006**, 65, 1090-1097.

¹¹⁶ Collo G., North R. A., Kawashima E., Merlo-Pich E., Neidhart S., Surprenant A., Buell G., *J. Neurosci.*, **1996**, 16, 2495-2507.

¹¹⁷ Parvathenani L. K., Tertyshnikova S., Greco C. R., Roberts S. B., Robertson B., Posmantur R., *J. Biol. Chem.*, **2003**, 278, 13309-13317.

spécifique de P2X7, néanmoins à ce jour aucun traceur n'a encore fait l'objet d'une validation clinique.

VI.4. Les récepteurs cannabinoïdes 1 et 2 (CB₁ et CB₂)

Les récepteurs CB₁ et CB₂ appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) à sept domaines transmembranaires. Les récepteurs CB₁ sont principalement exprimés au niveau du système nerveux central où ils sont très abondants.^{118,119} Cette localisation du récepteur CB₁ au niveau du système central est bien corrélée avec les effets comportementaux des ligands de CB₁ sur la mémoire, la cognition et les fonctions motrices. De plus, ce récepteur est faiblement exprimé dans le système immunitaire.¹²⁰

Les récepteurs CB₂ se situent quant à eux principalement dans les cellules du système immunitaire, tels que les leucocytes, les lymphocytes B et T ou encore les macrophages. Leur concentration est nettement supérieure à celle de CB₁ dans ces cellules, toutefois ils sont faiblement exprimés dans les cellules immunitaires non-activées.¹²¹

Des études récentes ont mis en évidence la présence du récepteur CB₂ dans des cellules neuronales en culture ainsi qu'au sein du SNC humain, de rongeurs et de singes dans des conditions normales (microglies, astrocytes et vaisseaux sanguins).^{122,123,124} De plus, au début de l'inflammation, le récepteur CB₂ est surexprimé dans le SNC et les tissus périphériques.¹²⁵ Sa surexpression serait donc fortement impliquée lors d'épisodes neuroinflammatoires et, entre autres, dans les pathologies neurodégénératives, dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, dans l'athérosclérose ou encore dans la dermatite de contact.^{126,127}

Des études ont montré l'implication du récepteur CB₂ dans la maladie d'Alzheimer car en plus de sa capacité à réguler la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires, il joue un rôle dans la diminution des plaques A β , responsables de la mort neuronale et de la perte de connexions synaptiques. En effet, il a été montré que l'agoniste sélectif des récepteurs CB₂, le JWH-015, induit une suppression des plaques A β par des cellules THP-1 (dérivées des macrophages) dans des tissus

¹¹⁸ Breivogel C. S., Childers S. R., *Neurobiol. Dis.*, **1998**, *5*, 417-431.

¹¹⁹ Zimmer A., Zimmer A. M., Hohmann A. G., Herkenham M., Bonner T. I., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **1999**, *96*, 5780-5785.

¹²⁰ Pacher P., Batkai S., Kunos G., *Pharmacol. Rev.* **2006**, *58*, 389-462.

¹²¹ Klein T. W., Newton C. A., Friedman H., *Pain Res. Manag.*, **2001**, *6*, 95-101.

¹²² Ashton J. C., Friberg D., Darlington C. L., Smith P. F., *Neurosci. Lett.*, **2006**, *396*, 113-116.

¹²³ Van Sickle M. D., Duncan M., Kingsley P. J., Mouihate A., Urbani P., Mackie K., Stella N., Makriyannis A., Piomelli D., Davison J. S., Marnett L. J., Di Marzo V., Pittman Q. J., Patel K. D., Sharkey K. A., *Science*, **2005**, *310*, 329-332.

¹²⁴ Gong J. P., Onaivi E. S., Ishiguro H., Liu Q. R., Tagliaferro P. A., Brusco A., Uhl G. R., *Brain Res.*, **2006**, *1071*, 10-23.

¹²⁵ Guindon J., Hohmann A. G., *Br. J. Pharmacol.*, **2008**, *153*, 319-334.

¹²⁶ Mukhopadhyay S., Das S., Williams E. A., Moore D., Jones J. D., Zahm D. S., Ndengele M. M., Lechner A. J., Howlett A. C., *J. Neuroimmunol.*, **2006**, *181*, 82-92.

¹²⁷ Guindon J., Hohmann A. G., *Br. J. Pharmacol.*, **2008**, *153*, 319-334.

de patients atteints de la maladie d'Alzheimer et que cet effet est contrecarré par le SR144528 (agoniste inverse CB₂) (Schéma 16).^{128,129}

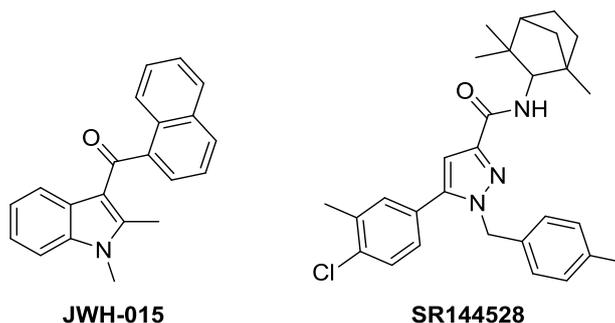


Schéma 16 : représentation des molécules JWH-015 et SR144528.

Le récepteur CB₂ joue aussi un rôle important dans la sclérose en plaques (SEP). Des études menées sur des souris déficientes en récepteurs CB₁ ou CB₂ ont permis de montrer l'implication de ces deux récepteurs à différents niveaux. L'activation du récepteur CB₂ permettrait de réduire l'inflammation *via* les cellules T et retarderait le développement de la maladie. Ces études ont aussi mis en évidence la probabilité accrue de développer la maladie chez les souris ne possédant pas de récepteurs CB₂ en comparaison aux souris saines.¹³⁰

Cependant, le récepteur CB₁ et les effets psychotropes lui étant liés, représentent un frein important au développement de traitements basés sur des ligands de ce récepteur. Afin de contourner et de limiter les effets secondaires centraux, le développement de ligands sélectifs du récepteur CB₂ est d'une grande importance.

Récemment, le traceur [¹¹C]NE40¹³¹ a montré de bonnes caractéristiques pour la visualisation *in vivo* du récepteur CB₂ chez le rat et le primate (Schéma 17). Il ne montre pas d'effets toxiques ou mutagènes, il est en mesure de traverser la BHE chez le rat et le singe et possède une haute sélectivité pour les récepteurs CB₂ dans les modèles de rat qui le surexprime. Mais la courte période du ¹¹C reste un frein pour l'utilisation en clinique et il n'est pas certain que les évaluations *in vivo* chez l'homme montrent le même comportement du traceur que chez le rat.

¹²⁸ Benito C., Tolon R. M., Pazos M. R., Nunez E., Castillo A. I., Romero J., *Br. J. Pharmacol.*, **2008**, *153*, 277-285.

¹²⁹ Koppel J., Vingtdeux V., Marambaud P., d'Abramo C., Jimenez H., Stauber M., Friedman R., Davies P., *Mol. Med.* **2014**, *20*, 29-36.

¹³⁰ Maresz K., Pryce, G., Ponomarev E. D., Marsicano G., Croxford J.L., Shriver L. P., Ledent C., Cheng X., Carrier E. J., Mann M. K., Giovannoni G., Pertwee R. G., Yamamura T., Buckley N. E., Hillard C. J., Lutz B., Baker D., Dittel B. N., *Nat. Med.*, **2007**, *13*, 492-497.

¹³¹ Evensa N., Vandeputteb C., Coolena C., Janssend P., Sciote R., Baekelandtf V., Verbruggena A. M., Debyserc Z., Van Laereb K., Bormans G. M., *Nucl. Med. Bio.*, 2012, *39*, 389-399.

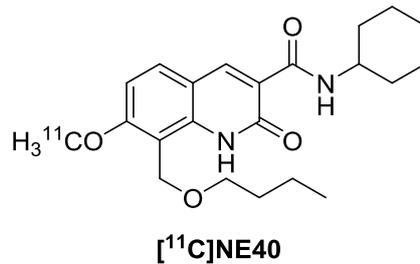


Schéma 17 : représentation de [¹¹C]NE40.

Actuellement, aucun radioligand sélectif de CB₂ n'est disponible pour des études humaines liées à la neuroinflammation. De plus, différentes études montrent une faible biodistribution de ce récepteur au niveau du cerveau.^{132,133,134} Par conséquent, il est difficile de prédire si un ligand ayant une bonne lipophilie, une excellente affinité et sélectivité vis-à-vis de CB₂ vs CB₁ dans une évaluation *in vitro*, permettrait de définir une efficacité en *in vivo* chez l'homme.

VI.5. Les cyclooxygénases 1 et 2 (COX-1 et COX-2)

L'enzyme prostaglandine-endoperoxyde synthase (PGHS) appelée également cyclooxygénase (COX) existe sous deux isoformes distinctes que sont la forme constitutive COX-1 et la forme inductive COX-2. COX-1 et COX-2 diffèrent entre elles en termes de mécanismes de régulation, de distribution tissulaire et de couplage préférentiel en amont et en aval des enzymes dans le système nerveux central.^{135,136,137} Les COX sont les enzymes clés et limitantes dans la vitesse de synthèse des médiateurs lipidiques dont les prostaglandines qui sont impliquées dans plusieurs processus physiologiques et pathologiques, y compris l'inflammation.¹³⁸

Les prostaglandines ont un rôle important dans la médiation de l'inflammation dans l'organisme. Elles sont issues de la métabolisation de l'acide arachidonique, par les cyclooxygénases, qui est un acide gras endogène provenant de la dégradation des phospholipides *via* la phospholipase A2. La COX est une enzyme bi fonctionnelle capable de convertir des acides gras tel que l'acide arachidonique en prostaglandine G2 (PGG2 qui est une forme peroxydée) par voie de dioxygénation. Un site de peroxydation transforme la PGG2 en PGH2 (forme désoxygénée de PGG2), précurseur de séries de prostaglandines participant, à dose normale, à la protection des tissus. Elle produit

¹³² Slaviksa R., Bieria D., Cermaka S., Mullera A., Kramera S. D., Weberb M., Schiblia R., Ametamey S. M., Mu L., *Chimia*, **2014**, *68*, 4.

¹³³ Savonenko A. V., Melnikova T., Wang Y., Ravert H., Gao Y., Koppel J., Lee D., Pletnikova O., Cho E., Sayyida N., Hiatt A., Troncoso J., Davies P., Dannals R. F., Pomper M. G., Horti A. G., *PLoS One*, **2015**, *10*, e0129618.

¹³⁴ Mu L., Slavik R., Müller A., Popaj K., Cermak S., Weber M., Schibli R., Krämer S. D., Ametamey S. M., *Pharmaceuticals*, **2014**, *7*, 339-352.

¹³⁵ Bosetti F., Langenbach R., Weerasinghe G. R., *J. Neurochem.*, **2004**, *91*, 1389-1397.

¹³⁶ Murakami M., Kudo I., *Prog. Lipid Res.*, **2004**, *43*, 3-35.

¹³⁷ Choi S. H., Langenbach R., Bosetti F., *J. Neurochem.*, **2006**, *98*, 801-811.

¹³⁸ Farooqui A. A., Horrocks L. A., Farooqui T., *J. Neurochem.*, **2007**, *101*, 577-599.

également des prostacyclines, inhibiteurs des fonctions plaquettaires ainsi que des thromboxanes.¹³⁹
 A dose élevée de prostaglandines PGG₂, l'ensemble de cette cascade évènementielle s'implique dans le phénomène global inflammatoire (Schéma 18).

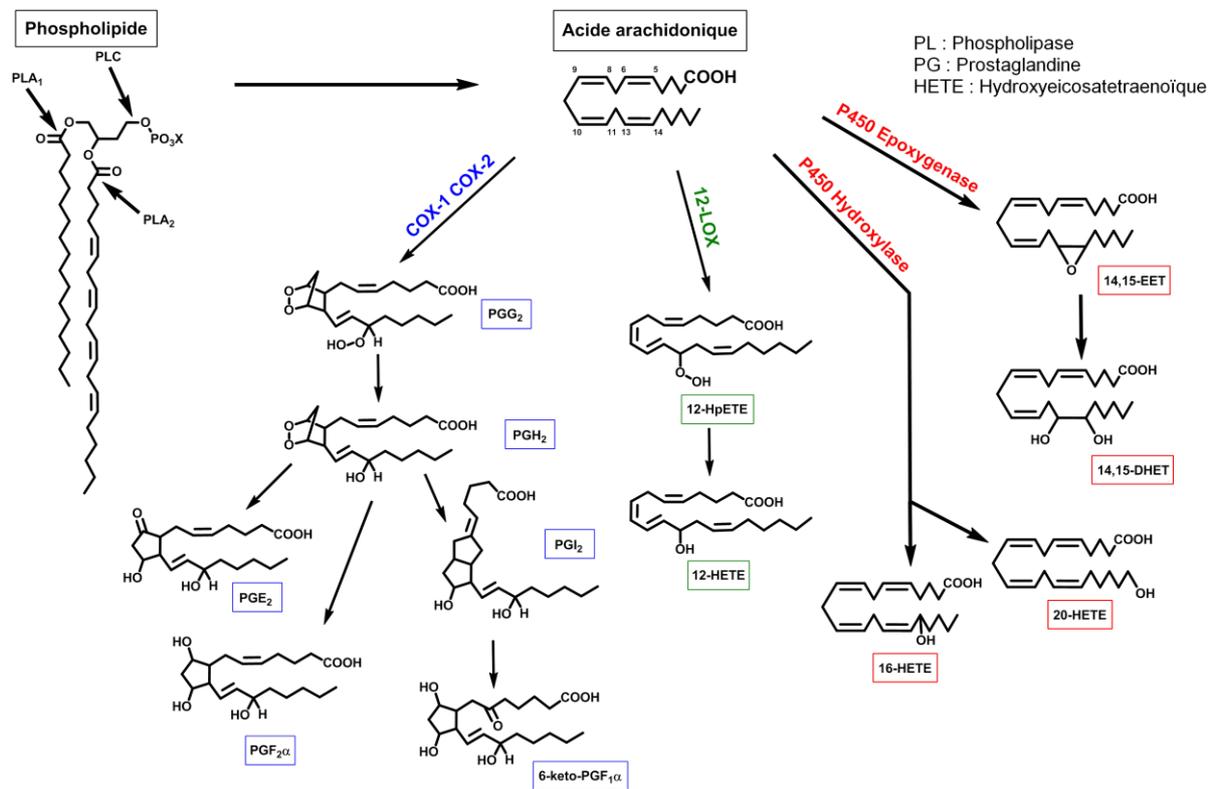


Schéma 18 : Cascade de la métabolisation de l'acide arachidonique.¹⁴⁰

Comme déjà mentionné, deux formes de cyclooxygénases existent :

- La COX-1 qui est une isoforme constitutionnelle ayant un rôle physiologique majeur (gastroprotection, la régulation de l'hémostase et de l'hémodynamique rénale, etc...)¹⁴¹. Elle est exprimée de manière constitutive dans la plupart des tissus et a été classiquement considérée comme l'isoforme principalement responsable de la synthèse de PG homéostatique.¹⁴² Généralement, son inhibition conduit le plus souvent à des dérégulations rénales et à des dysfonctionnements de la fonction ulcéro-gastrique.
- La COX-2, caractérisée en 1991, est en revanche induite principalement en réponse à des stimuli inflammatoires et possède un rôle physiopathologique (mitogenèse, inflammation et reproduction).^{141,143,144,145} De ce fait, la réaction inflammatoire et

¹³⁹ Van Ryn, J., Pairet M., *Inflamm. Res.*, **1999**, 48, 247-254.

¹⁴⁰ Jenkins C. M., Cedars A., Gross R. W., *Cardiovasc. Res.*, **2009**, 82, 240-249.

¹⁴¹ Jouzeau J. Y., *La lettre de l'hépatogastroentérologue*, **2001**, 4, 92-96.

¹⁴² Phillis J. W., Horrocks L. A., Farooqui A. A., *Brain Res. Rev.*, **2006**, 52, 201-243.

¹⁴³ Botting R. M., *J. Therm. Biol.*, **2006**, 31, 208-219.

¹⁴⁴ Rouzer C. A., Marnett L. J., *J. Lipid Res.*, **2009**, 50, 29-34.

neuroinflammatoire est associée à une élévation du taux de PGs résultant de la surexpression de COX-2.^{146,147,148} Ceci a conduit à l'idée que l'inhibition sélective de COX-2 pourrait réduire l'inflammation sans affecter les fonctions physiologiques des prostaglandines produites par COX-1 ce qui a conduit au développement massif d'AINS qui inhibent sélectivement COX-2. Toutefois, COX-2 est exprimée de façon constitutive dans le SNC au niveau de l'hippocampe et des neurones glutamatergiques corticaux. Elle joue un rôle central dans l'activité synaptique, la plasticité synaptique à long terme et dans le couplage neurovasculaire ou encore appelé hyperémie fonctionnelle.^{149,150} Cette multiplicité d'action soulève une certaine inquiétude sur les effets indésirables potentiels des inhibiteurs sélectifs de COX-2.^{151,152,153} Ces effets indésirables n'existeraient pas dans une stratégie de marqueur puisque les effets pharmacologiques ne sont pas recherchés. Il y a donc un intérêt à concevoir des produits organiques radiomarqués capables de se lier spécifiquement à COX-2 (Schéma 19).^{154,155}

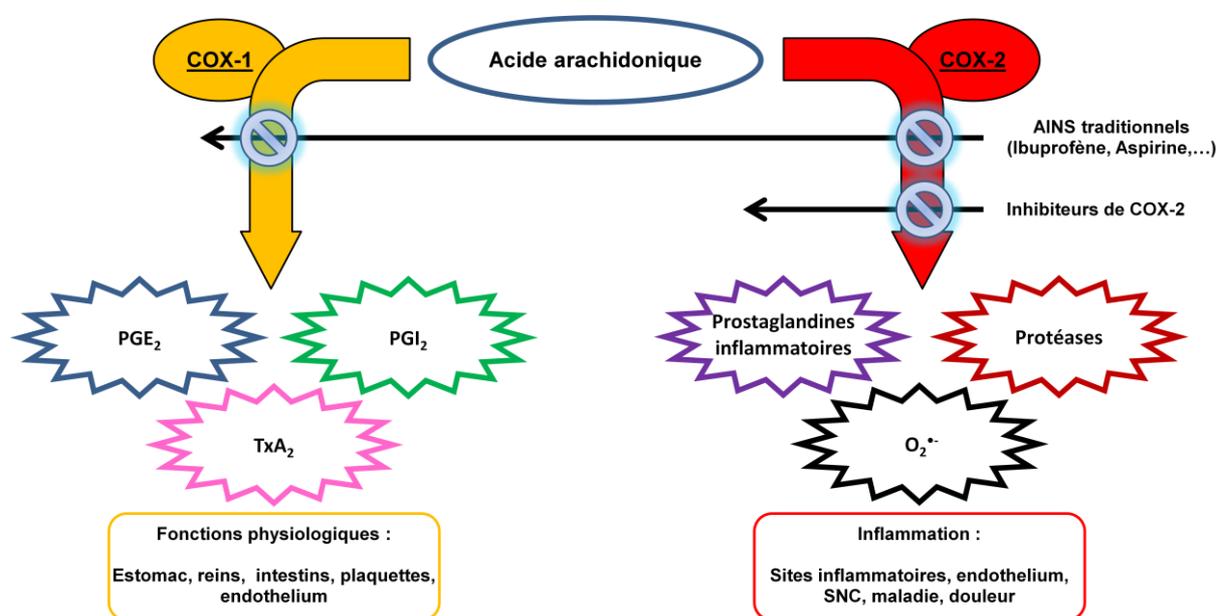


Schéma 19 : Fonctions des cyclooxygénases.

¹⁴⁵ Mohan A. R., Bennett P. R., "Reproduction: role of COX-2 and its inhibition" in *COX-2 inhibitors*. Basel: Birkhäuser Basel, **2004**, 213-225.

¹⁴⁶ Gilroy D. W., Colville-Nash P. R., *J. Mol. Med.*, **2000**, *78*, 121-129.

¹⁴⁷ Sonawane C. S., *Intern. J. Res. Pharm. Chem.*, **2011**, *1*, 385-396.

¹⁴⁸ Cryer B., Dubois A., *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **1998**, *56*, 341-361.

¹⁴⁹ Niwa K., Araki E., Morham S. G., Ross M. E., Iadecola C., *J. Neurosci.*, **2000**, *20*, 763-770.

¹⁵⁰ Yang H., Chen C., *Curr. Pharm. Des.*, **2008**, *14*, 1443-1451.

¹⁵¹ Bertolini A., Ottani A., Sandrini M., *Curr. Med. Chem.*, **2002**, *9*, 1033-1043.

¹⁵² Aid S., Langenbach R., Bosetti F., *J. Neuroinflamm.*, **2008**, *5*, 17.

¹⁵³ Toscano C. D., Ueda Y., Tomita Y. A., Vicini S., Bosetti F., *Brain Res. Bull.*, **2008**, *75*, 598-609.

¹⁵⁴ Van Ryn, J., Pairet M., *Inflamm. Res.*, **1999**, *48*, 247-254.

¹⁵⁵ Dubois R. N., Abramson S. B., Crofford L., Gupta R. A., Simon L. S., Van De Putte L. B., Lipsky P. E., *fasebj*, **1998**, *12*, 1063-1073.

Nous pouvons annoncer que la découverte des deux isoformes de COX a fait naître l'espoir de développer de nouveaux inhibiteurs de ces enzymes. Ceux ciblant COX-2 conserveraient les propriétés thérapeutiques des AINS déjà existants en limitant les effets indésirables les plus répandus : troubles digestifs, cardiaques et rénaux. L'objectif, dans une stratégie d'imagerie TEP, serait de créer de nouvelles molécules permettant de suivre, quantifier et qualifier la surexpression de COX-2 en s'appuyant sur le design de la structure et la pharmacomodulation de composés leaders existants sur le marché et/ou développés en recherche.

VII. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et non-stéroïdiens (AINS)

VII.1. Généralités sur les anti-inflammatoires

Par définition, un anti-inflammatoire est un médicament destiné à traiter une réaction inflammatoire et les maladies qui en découlent. Ces médicaments ont des structures chimiques très variées mais présentent plusieurs points communs tels que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, des effets analgésiques et antipyrétiques, des fonctions acides ou à caractères acides, des lésions plus ou moins importantes de la muqueuse gastroduodénale (paroi interne de l'estomac). Deux grandes familles d'anti-inflammatoires se distinguent : d'une part celle des corticoïdes appelés aussi glucocorticoïdes ou anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et d'autre part celle des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

VII.2. Les AIS

Il s'agit de dérivés de corticoïdes, comme la cortisone (*Schéma 20*), naturellement fabriquées par la corticosurrénale, partie de la glande qui est située dans la zone périphérique des surrénales.

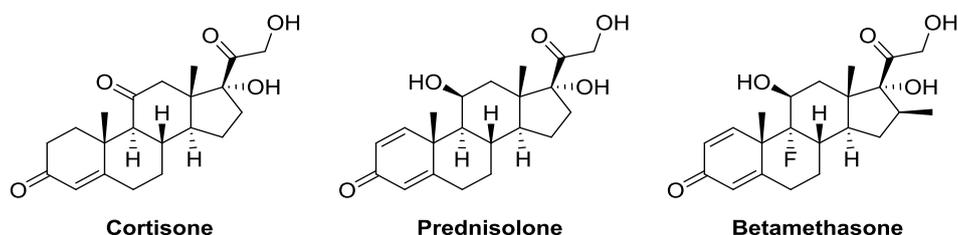


Schéma 20 : représentation de la cortisone et de deux de ses analogues.

Les AIS ont une double action. Tout d'abord ils exercent une propriété anti-œdémateuse qui, par élimination de l'eau et de sel hors des tissus, permet de diminuer les gonflements locaux. Ensuite, ils possèdent une action anti-inflammatoire générale qui diminue voire empêche la sortie des cellules hors des vaisseaux lors du déclenchement de l'inflammation. Leurs effets sont très

puissants et largement utilisés en stomatologie, en ORL et en rhumatologie. Parfois ils sont utilisés en urgence par voie générale comme c'est le cas lors d'œdème de Quincke, d'allergies sévères et de certaines crises d'asthme.

Cependant l'emploi d'AINS peut présenter des inconvénients comme l'apparition de lésions de l'estomac, un amincissement de la peau, une fragilisation des os, une aggravation des infections (si un traitement antibiotique n'y est pas associé), une diminution des défenses immunitaires en particulier face aux virus et enfin une modification de la répartition des graisses. Certains de ces effets secondaires apparaissent lors des traitements longs, d'autres dès la première administration par voie locale ou générale.¹⁵⁶ Un autre problème majeur lié à la prise de corticoïdes est celui de la cortico-dépendance qui se manifeste par la reprise de la pathologie à l'arrêt du traitement quand il n'est pas interrompu selon un protocole précis et correctement prédéfini. Devant ces effets indésirables, une autre classe d'anti-inflammatoire a été développée : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

VII.3. Les AINS

Ces médicaments sont plus simples à utiliser que les précédents et très efficaces, mais ils ne sont toutefois pas non plus dépourvus d'effets secondaires. Parmi ces AINS, les plus connus d'entre eux par le grand public sont l'aspirine et l'ibuprofène (*Schéma 21*).

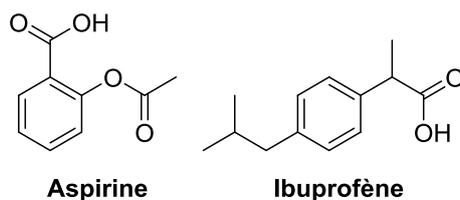


Schéma 21 : représentation de l'aspirine et de l'ibuprofène.

Les AINS représentent une classe thérapeutique très répandue qui est ancrée dans le quotidien de chacun, *via* la prescription médicale ou l'automédication. Ces actifs présentent un mécanisme d'action commun qui a été élucidé en 1971 : l'inhibition des cyclooxygénases (COX).¹⁴¹

Les AINS agissent en bloquant deux formes de cyclooxygénase : COX-1 tout d'abord qui est ubiquitaire et dont un des rôles est de protéger l'estomac contre sa propre sécrétion acide et COX-2 ensuite dont la surexpression est déclenchée par l'inflammation entraînant l'apparition de la douleur lors de phénomènes inflammatoires.

Parmi les AINS, ceux qui appartiennent à la famille des « coxibs » (Rofécoxib «Vioxx» et Célécoxib «Celebrex») sont décrits comme fortement sélectifs de COX-2, mais souffrent d'une

¹⁵⁶ <http://www.cortisone-info.fr/Effets-indesirables/Generalites>

mauvaise image avec le retrait du Vioxx (01/10/04). Cet écueil a positionné les nombreuses séries de dérivés de la famille des coxibs dans une situation délicate à cause d'un risque accru d'infarctus du myocarde. Le fait que ces accidents soient dus au rofécoxib ou concernent les autres médicaments de la famille des coxibs, n'est pas encore très clair. Des arguments tendent cependant à prouver que les autres coxibs ont sans doute moins d'effets cardiaques secondaires que le rofécoxib.¹⁵⁷

Dans notre étude de conception de traceurs associés à une liaison aux COX-2, ces effets néfastes seront inopérants car, en effet, nous ne recherchons pas un effet thérapeutique, mais à concevoir un outil de diagnostic. De ce fait, la dose et la fréquence d'injection du radiopharmaceutique pour effectuer une imagerie TEP sont tellement infimes que les effets secondaires seront très fortement atténués voire inexistantes.

Nous avons choisi d'effectuer le design de molécules ayant la capacité à se fixer uniquement sur COX-2 en s'appuyant des modèles issus de la famille des AINS, et plus particulièrement les coxibs, qui nous semblent un modèle de choix dans l'élaboration de sondes pour l'imagerie TEP ciblant uniquement COX-2.¹⁵⁸ Actuellement, il n'y a aucune molécule radiomarquée sur le marché qui permette de suivre l'évolution d'une pathologie *via* l'imagerie de COX-2 et liée à la neuroinflammation en particulier.¹⁵⁹⁻¹⁶⁴

¹⁵⁷ Mc Gettigan P., Henry D., *JAMA*, **2006**, *296*, 1633-1644.

¹⁵⁸ Laube M., Kniess T., Pietzsch J., *Molecules*, **2013**, *18*, 6311-6355.

¹⁵⁹ Prabhakaran J., Majo V. J., Simpson N. R., Van Heertum R. L., Mann J. J., Kumar J. S. D., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2005**, *48*, 887-895.

¹⁶⁰ Majo V.J., Prabhakaran J., Simpson N. R., Van Heertum R. L., Mann J. J., Kumar J. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 4268-4271.

¹⁶¹ Prabhakaran J., Underwood M. D., Parsey R. V., Arango V., Majo V. J., Simpson N. R., Van Heertum R., Mann J. J., Kumar J. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *15*, 1802-1807.

¹⁶² Kuge Y., Obokata N., Kimura H., Katada Y., Temma T., Sugimoto Y., Aita K., Seki K., Tamaki N., Saji H., *Nucl. Med. Biol.*, **2009**, *36*, 869-876.

¹⁶³ McCarthy T. J., Sheriff A. U., Graneto M. J., Talley J. J., Welch M. J., *J. Nucl. Med.*, **2002**, *43*, 117-124.

¹⁶⁴ Uddin M. J., Crews B. C., Ghebreselasie K., Tantawy M. N., Marnett L. J., *ACS Med. Chem. Lett.*, **2011**, *2*, 160-164.

VIII. Radiopharmaceutiques ciblant COX-2

Les techniques d'imagerie tels que la TEP et la TEMP ont le potentiel d'améliorer considérablement le diagnostic et le traitement des pathologies à partir du moment où le radiopharmaceutique est disponible et que la cible biologique correspondant est atteinte. COX-2 serait donc une cible prometteuse pour le diagnostic grâce à son expression dans le développement et la progression des troubles inflammatoires. La possibilité de cibler de manière sélective cette enzyme par des inhibiteurs spécifiques et avec une affinité élevée a suscité un grand intérêt à développer des traceurs de COX-2.

Les premiers travaux réalisés dans le but de concevoir un traceur ciblant COX-2 ont été effectués par l'équipe de N. Simpson¹⁶⁵ en marquant au ¹¹C l'acide arachidonique (Schéma 22).

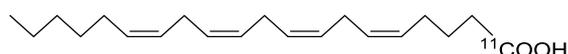


Schéma 22 : acide arachidonique marqué au ¹¹C.

Malheureusement, cette stratégie s'est avérée ne pas être pertinente en raison de sa forte fixation au niveau des phospholipides du cerveau.¹⁶⁶

La première tentative de radiomarquage d'un inhibiteur de COX-2 a été décrite par l'équipe de D.M. Wieland¹⁶⁷ à partir de l'indométacine pour former l'ester [¹¹C]méthylique d'indométacine mais aucune donnée d'évaluation *in vivo* n'a été rapporté (Schéma 23).

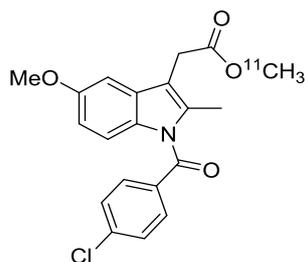


Schéma 23 : représentation de l'ester [¹¹C]méthylique d'indométacine.

Au début des années 2000 apparaissent les premiers rapports sur des évaluations *in vitro* et *in vivo* d'inhibiteurs de COX-2 et d'un suivi de ces inhibiteurs TEP avec la synthèse de [¹⁸F]SC58125 et du [¹⁸F]desbromo-DuP-697 (Schéma 24).^{168,169}

¹⁶⁵ Channing M.A., Simpson N., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1993**, 33, 541-546.

¹⁶⁶ Rapoport S.I., *J. Pediatr.*, **2003**, 143, 26-34.

¹⁶⁷ Delrosario R.B., Wieland D.M., *J. Nucl. Med.*, **1996**, 37, 880.

¹⁶⁸ McCarthy T.J., Sheriff A.U., Graneto M.J., Talley J.J., Welch M.J., *J. Nucl. Med.*, **2002**, 43, 117-124.

¹⁶⁹ de Vries E.F., van Waarde A., Buursma A.R., Vaalburg W., *J. Nucl. Med.*, **2003**, 44, 1700-1706.

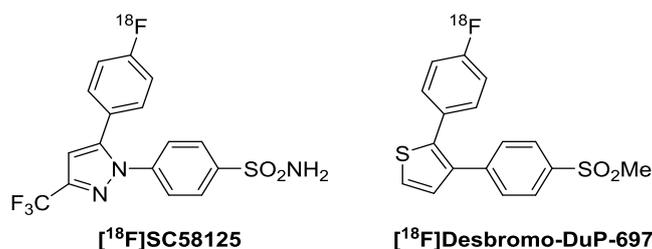


Schéma 24 : représentation du [¹⁸F]SC58125 et du [¹⁸F]desbromo-DuP-697.

En parallèle, les tentatives pour synthétiser des radiotraceurs pour une détection par tomographie par émission monophotonique (TEMP) à débiter avec un inhibiteur non sélectif de COX-2 : le [^{99m}Tc]diflunisal, suivis par la synthèse du [^{99m}Tc]célécoxib (*Schéma 25*).^{170,171}

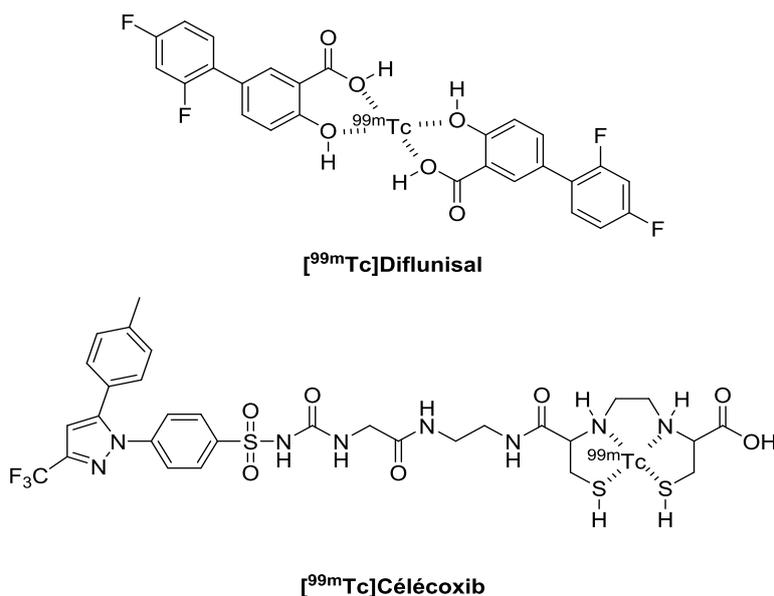


Schéma 25 : représentation du [^{99m}Tc]diflunisal et du [^{99m}Tc]célécoxib.

Depuis une dizaine d'années, plus de 60 composés ont été radiomarqués pour une utilisation TEP avec du ¹⁸F, ¹¹C et ¹²³I/¹²⁵I dont quelques exemples sont répertoriés dans le *Schéma 26*. Parmi ces agents d'imagerie, plusieurs problèmes ont été observés comme le manque de liaison spécifique à leur cible lors des évaluations *in vivo*, une instabilité en milieu biologique due à une forte métabolisation, de la déhalogénéation ou déméthylation, ou encore une faible absorption dans le cerveau malgré une lipophilie adéquate.¹⁷²

¹⁷⁰ van Sorge A.A., van Etten R.J., Rehmann C.J., Rijnders, T.J., van Haeringen N.J., *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **2002**, *18*, 185-195.

¹⁷¹ Yang D.J., Bryant J., Chang J.Y., Mendez R., Oh C.S., Yu D.F., Ito M., Azhdarinia A., Kohanim S., Edmund Kim E., Lin E., Podoloff D.A., *Anticancer Drugs*, **2004**, *15*, 255-263.

¹⁷² Laube M., Kniess T., Pietzsch J., *Molecules*, **2013**, *18*, 6311-6355.

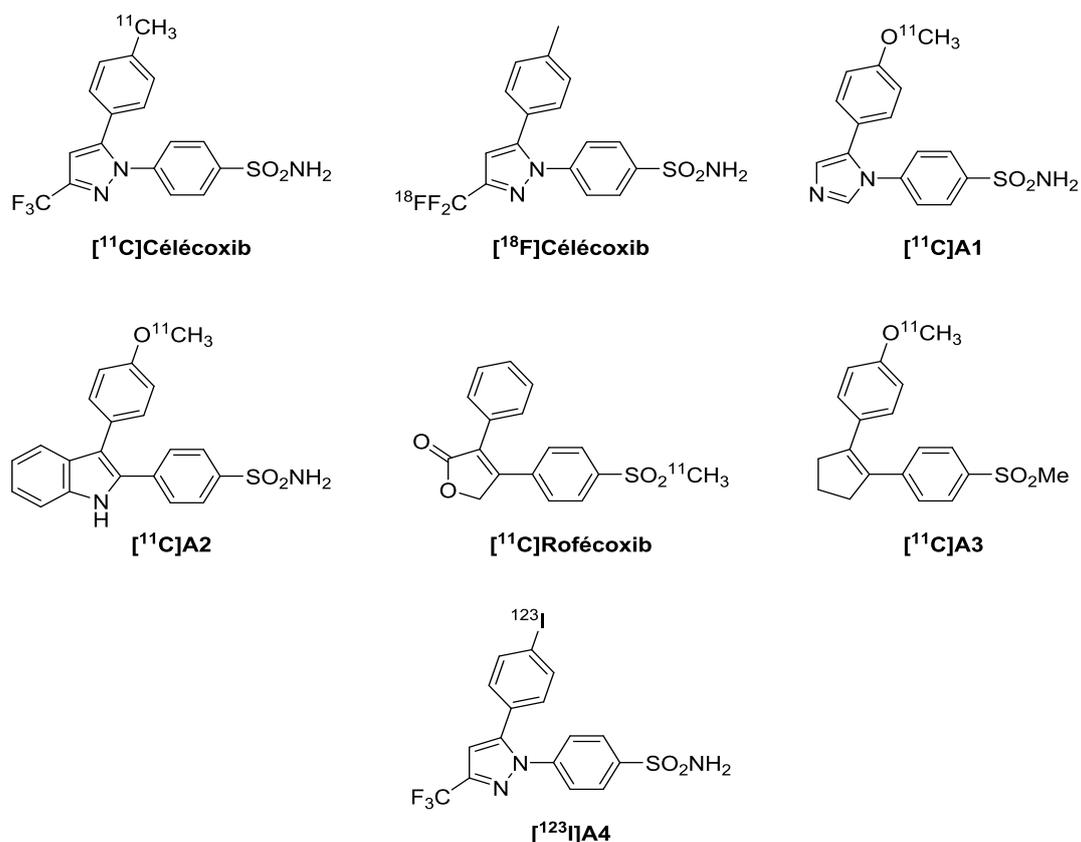
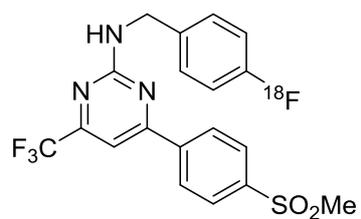


Schéma 26 : exemples de traceur développés pour imager COX-2.

Les molécules radiomarquées qui sont sélectives de COX-2 se prédisposent comme des sondes très prometteuses mais il est important de prendre en compte plusieurs paramètres car une affinité élevée (de l'ordre du nanomolaire) et une sélectivité élevée pour l'enzyme (COX-2 vs COX-1) ne sont pas des critères suffisants pour le développement d'un traceur. Les facteurs tels que la lipophilie et la stabilité métabolique doivent également être pris en considération.

Heureusement, certaines études récentes ont finalement montré une absorption spécifique de radiomarqués inhibiteurs COX-2 dans les lésions inflammatoires ainsi que dans les xénogreffes tumorales et ont donné la preuve du principe de ciblage avec succès de la COX-2 *in vivo* avec des traceurs radioactifs. Comme récemment, le [¹⁸F]pyricoxib a montré des résultats biologiques intéressants dans un modèle d'inflammation lié au cancer colorectal (Schéma 27).¹⁷³

¹⁷³ Tietz O., Wuest M., Marshall A., Glubrecht D., Hamann I., Wang M., Bergman C., Way J. D., Wuest F., *EJNMMI Res.*, **2016**, 6, 37.



[¹⁸F]Pyricoxib

Schéma 27 : représentation du [¹⁸F]pyricoxib.

Le radiomarquage contribue fortement à l'évaluation *in vivo* des composés ciblant COX-2 dans le but d'obtenir des informations sur leur potentiel à accéder à la région d'intérêt. Nous pouvons également noter que la majorité des radiopharmaceutiques développés sont issus des inhibiteurs sélectifs de COX-2 que sont les coxibs. C'est pour cela que nous établirons notre pharmacophore à partir de cette famille de molécules et de structures analogues issus de la littérature.

IX. Etablissement du pharmacophore

Afin de définir un pharmacophore plus précis, il semble important de faire une étude plus large de la famille des « coxibs ». Disposant des données d'activités (liées à l'affinité) sur COX-1 et COX-2 mais aussi de la structure chimique de chaque molécule, il sera alors possible de corréliser nos hypothèses de travail à celles existantes.

IX.1. Les AINS ciblant les COX sur le marché

Différents inhibiteurs de COX sont répertoriés dans la littérature. Ils peuvent être classés et organisés en quatre familles distinctes selon le tableau proposé ci-dessous (*Tableau 2*).^{174,175,176}

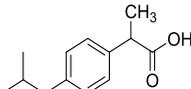
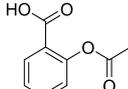
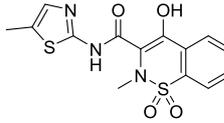
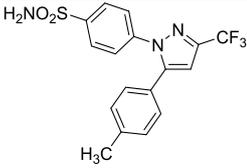
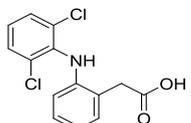
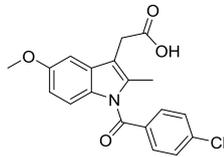
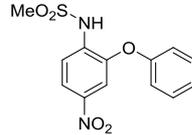
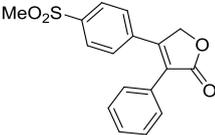
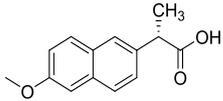
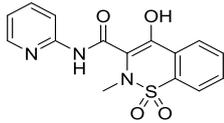
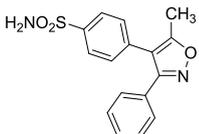
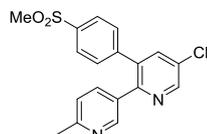
COX non sélectif	COX-1 préférentiel	COX-2 préférentiel	COX-2 sélectif
			
Ibuprofène	Aspirine	Méloxicam	Célecoxib
			
Diclofénac	Indométhacine	Nimésulide	Rofécoxib
			
Naproxène	Piroxicam		Valdécoxib
			
			Etoricoxib

Tableau 2 : exemples de molécules inhibitrices des COX présentes sur le marché du médicament.

La majeure partie des inhibiteurs de COX n'offre pas le caractère spécifique recherché et inhibent aussi bien COX-1 que COX-2. C'est le cas des naproxène, ibuprofène, diclofénac, indométhacine, piroxicam, aspirine, méloxicam et nimésulide. Seuls les « coxibs » possèdent cette sélectivité intéressante pour notre étude de COX-2.¹⁷⁷ Ces divers paramètres font de la famille des

¹⁷⁴ Blobaum A.L., Marnett L.J., *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 1425-1441.

¹⁷⁵ Dannhardt G., Kiefer W., *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 109-126.

¹⁷⁶ Dewitt D.L., *Mol. Pharmacol.*, **1999**, 55,625-631.

¹⁷⁷ Peters J., Nel D., Adam S., *Marketing Intelligence & Planning*, **2009**, 27, 909-925.

« coxibs » un modèle de synthèse très intéressant dans l'élaboration de nouveaux traceurs TEP visant COX-2, pour le diagnostic et le suivi de traitement de maladies neuro-inflammatoire.

IX.2. les « coxibs »

La dénomination « coxib » n'est pas une terminologie attribuée à une classe structurale de molécules mais plutôt à une catégorie pharmacologique qui a la capacité d'inhiber sélectivement COX-2 au vue des IC_{50} déterminées sur les deux isoformes enzymatiques que sont COX-1 et COX-2.^{178,179} D'un point de vue relation structure/activité, ces molécules possèdent une « similarité » considérable. Toutes présentent un hétérocycle central disubstitué par deux groupements aryle en *ortho* l'un de l'autre (configuration 1,2). De surcroît, l'un des aryles porte toujours une fonction sulfonyle (sulfonamide ou méthylsulfone) en position *para* (Schéma 28), ce qui laisse à penser que cette fonction est donc indispensable à la liaison des molécules à l'enzyme.

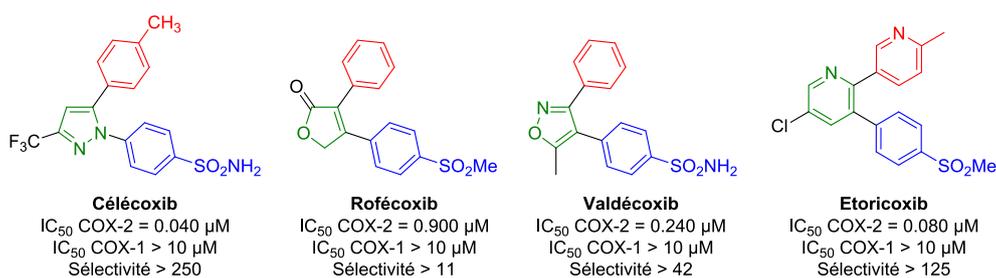


Schéma 28 : représentants principaux de la famille des « coxibs » avec leur affinité sur COX-2 et COX-1 et leur sélectivité vis-à-vis de COX-1.

La forte interaction des « coxibs » avec COX-2 vis-à-vis de COX-1 peut s'expliquer en s'intéressant à l'enzyme elle-même et à son site actif. Les cyclooxygénases possèdent un site actif qui est majoritairement de nature hydrophobe où les AINS se fixent en priorité sur l'Arg120 pour COX-1 ou l'Arg106 pour COX-2, de façon compétitive avec l'acide arachidonique.¹⁸⁰ Les deux isoformes COX-1 et COX-2 ont une homologie de l'ordre de 61%.¹⁸¹ Cette différence s'exprime particulièrement au niveau des sites actifs qui peuvent discriminer la liaison d'un « coxib » sur COX-2 *versus* COX-1. C'est la fonction sulfonyle qui assure la majeure partie de ce travail de sélection. En effet, dans la poche du site actif de COX-1 sont trouvées une Ile523 et une Tyr355 qui ne peuvent pas prendre en charge correctement le groupement sulfonyle tandis que dans le site actif de COX-2, l'enchaînement Val509, Arg513 et His90 qui est dans l'ensemble beaucoup plus basique, favorise l'interaction du groupement sulfonyle par création de liaisons fortes (hydrogènes ou ioniques) et est donc un environnement

¹⁷⁸ <http://www.selleckchem.com/search.html?searchDTO.searchParam=cox-2&sp=cox-2>.

¹⁷⁹ Riendeau D., Percival M. D., Brideau C., Charleson S., Dubé D., Ethier D., Falguyret J. P., Friesen R. W., Gordon R., Greig G., Guay J., Mancini J., Ouellet M., Wong E., Xu L., Boyce S., Visco D., Girard Y., Prasit P., Zamboni R., Rodger I. W., Gresser M., Ford-Hutchinson A. W., Young R. N., Chan C.C., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2001**, 296, 558-566.

¹⁸⁰ Shukla S., Bafna K., Sundar D., Thorat S. S., *PLoS One*, **2014**, 9, e90637.

¹⁸¹ Hla T., Neilson K., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1992**, 89, 7384-7388.

favorable.^{182,183,184} Ci-dessous est reportée une représentation schématique du célécoxib dans le site actif de COX-1 et COX-2 démontrant la sélectivité du célécoxib (*Schéma 29*).

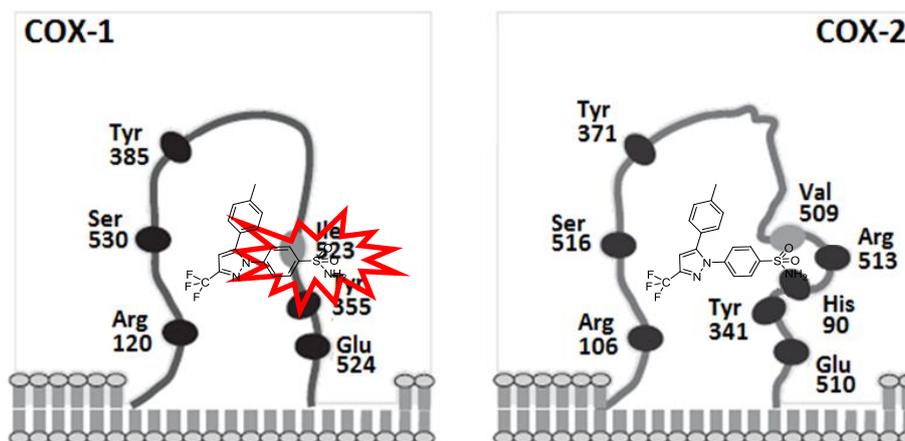


Schéma 29 : représentation schématique du « docking » du célécoxib dans le site actif de COX-1 et de COX-2.

Le *Schéma 30* fait état d'une étude de docking¹⁸⁵ qui montre les interactions se produisant à l'intérieur du site actif notamment par la présence de trois groupements structuraux des coxibs que sont :

- Le cycle pyrazole (en vert) qui interagirait avec l'Arg106 et la Tyr341 par effets électrostatiques et liaison hydrogène,
- Le sulfonyle (en bleu) qui interagirait avec la Val509, l'Arg513, l'His90 et la Tyr341 par liaison hydrogène, quant à l'aromatique, il serait associé à des interactions de type Van der Waals. Le pyrazole et l'aromatique portant le sulfonyle forment la région de forte affinité.
- Le second aryle (en rouge) fonctionnalisé par un petit substituant interagirait avec la Tyr371 et la Ser516 par interactions de type Van der Waals. Par opposition elle est nommée région de faible affinité car celles-ci représenteraient les facteurs liés à l'effet inhibiteur de ces composés ainsi qu'à leur sélectivité (*Schéma 30*).

¹⁸² Silverstein F. E., Faich G., Goldstein J. L., Simon L. S., Pincus T., Whelton A., Makuch R., Eisen G., Agrawal N. M., Stenson W. F., Burr A. M., Zhao W. W., Kent J. D., Lefkowitz J. B., Verburg K. M., Geis G. S., *JAMA*, **2000**, *284*, 1247-1255.

¹⁸³ Llorens O., Perez J. J., Palomer A., Mauleon D., *J. Mol. Graph. Model.*, **2002**, *20*, 359-371.

¹⁸⁴ Jouzeau J. Y., Daouphars M., Benani A., Netter P., *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **2004**, *28*, 7-17.

¹⁸⁵ Soliva R., Almansa C., Kalko S. G., Luque F. J., Orozco M., *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1372-1382.

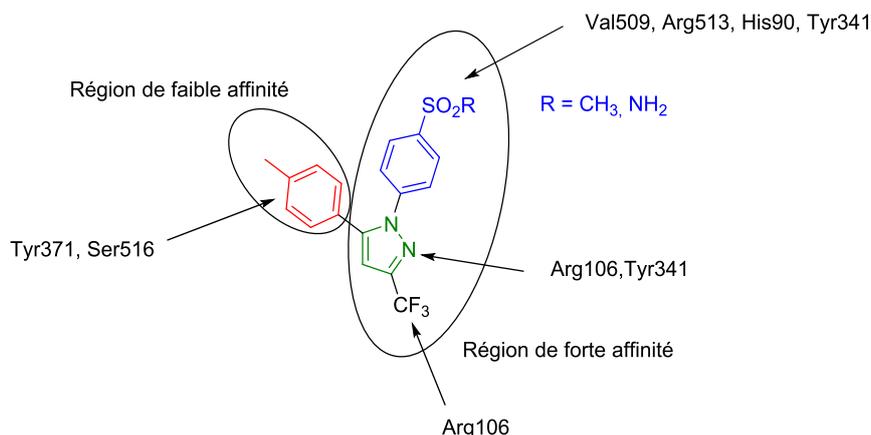


Schéma 30 : Interaction par région du célécoxib avec les différents acides aminés présents dans le site actif de COX-2.

Il est important que les molécules qui seront développées dans ce travail possèdent ce type de configuration afin de créer des liaisons puissantes à COX-2 au détriment de COX-1. Ces travaux de conception permettront *in fine* d'achever le but ultime de la création de nouveaux ligands utilisables comme traceurs TEP sélectifs de COX-2 après incorporation du radio élément ^{18}F .

Dans la littérature, plusieurs exemples de molécules corroborent l'importance de la nature des substituants engagés. En s'appuyant sur le modèle du célécoxib, nous pouvons citer notamment l'influence de la position du groupement méthoxy et acétyle sur les analogues **L01** à **L04**.^{186,187,188} Comparés à l'affinité du célécoxib, les composés avec le méthoxy **L01** et l'acétyle **L03** en *para* donnent les meilleurs résultats mais la taille du groupement à également son importance. L'affinité des molécules à l'enzyme chute, par exemple, fortement en présence du groupement acétyle qui est riche en électron et encombrant et ce quelle que soit sa position *ortho* ou *para* (Schéma 31).

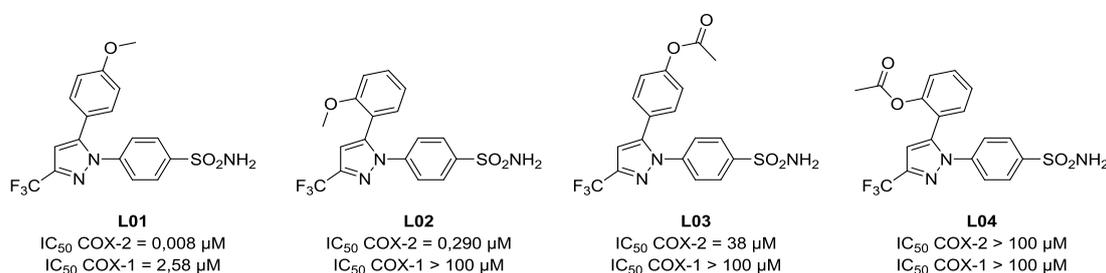


Schéma 31 : modulation d'un analogue du célécoxib.

¹⁸⁶ Gao M., Wang M., Miller K. D., Zheng Q. H., *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4760-4767.

¹⁸⁷ Abdur Rahim M., Praveen Rao P. N., Bhardwaj A., Kaur J., Huang Z., Knaus E. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 6074-6080.

¹⁸⁸ Penning T. D., Talley J. J., Bertenshaw S. R., Carter J. S., Collins P. W., Docter S., Graneto M. J., Lee L. F., Malecha J. W., Miyashiro J. M., Rogers R. S., Rogier D. J., Yu S. S., Anderson G. D., Burton E. G., Cogburn J. N., Gregory S. A., Koboldt C. M., Perkins W. E., Seibert K., Veenhuizen A. W., Zhang Y. Y., Isakson P. C., *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1347-1365.

Dans d'autres études, des analogues du Célécoxib dont le cycle central a été modulé et remplacé par un imidazole ont vu le jour.¹⁸⁹ Nous pouvons observer que les molécules possédant un sulfonyle sur un aryle et un petit substituant en *para* sur l'autre aryle, donnent les meilleurs résultats tant sur l'affinité que sur la sélectivité pour COX-2 *versus* COX-1 (**L05** à **L09**). La présence de donneur de liaison hydrogène de type amino (**L09**) sur l'aryle entraîne une chute de l'affinité, il est donc préférable de positionner un substituant de nature apolaire dans cette région tel que le groupement éthoxy (**L08**) par exemple (*Schéma 32*).

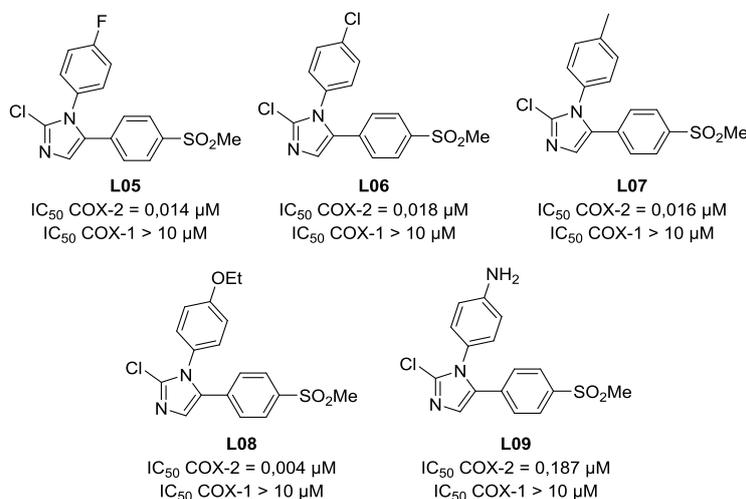


Schéma 32 : modulation de l'analogue imidazolique du célécoxib.

Les éléments structuraux tels que la disposition des aryles et la nature des substituants essentiellement positionnés en *para* peuvent converger au travers de quelques exemples supplémentaires exposés dans le *Schéma 33* où l'orientation particulière de la famille des « coxibs » est retrouvée. Tous les exemples reportés dans ce schéma justifient encore l'importance de la présence de deux aryles en *ortho* l'un de l'autre, d'un groupement sulfonyle sur l'un des aryles, d'un substituant apolaire de petite taille sur le second aryle et le cycle central à cinq chaînons qui peut être seul (**L10**, **L11**, **Parécoxib**, **SC-57666** et **DuP-697**) ou associé en bicyclic. Cette description correspond en tous points au dérivé **GW-406381** de type pyrazolopyridazine ou à **L12** - **L14** de type indole. La molécule **GW-406381** a atteint les essais cliniques en phase III, elle permet d'imaginer que les structures bicycliques ont un fort potentiel du fait de leur affinité et sélectivité vis-à-vis de COX-2 vs COX-1 (*Schéma 33*).^{190,191}

¹⁸⁹ Almansa C., Alfon J., De Arriba A. F., Cavalcanti F. L., Escamilla I., Gomez L. A., Miralles A., Soliva R., Bartroli J., Carceller E., Merlos M., Garcia-Rafanell J., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 3463-3475.

¹⁹⁰ Zarghi A., Arfaei S., *Iran. J. Pharma. Res.*, **2011**, *10*, 655-683.

¹⁹¹ Kniess T., Laube M., Bergmann R., Sehn F., Graf F., Steinbach J., Wuest F., Pietzsch J., *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 3410-3421.

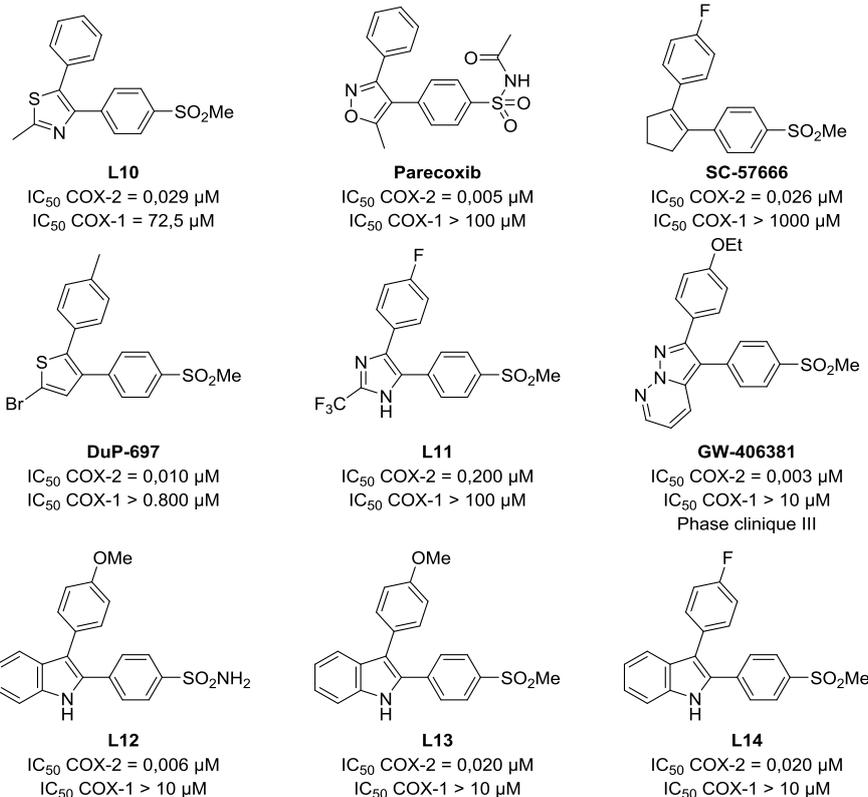
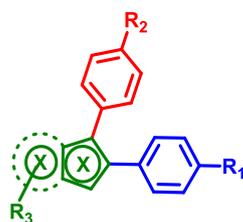


Schéma 33 : molécules inhibitrices sélectives de COX-2.

Dans le but d'obtenir des molécules originales nous avons imaginé un système bicyclique central dans lequel nous avons conservé le noyau à cinq chaînons tout en respectant la conformation des deux aryles en *ortho* l'un par rapport à l'autre (Schéma 34). Le système bicyclique sera essentiellement hétérocyclique avec X = N ou S ou O.



R_1, R_2 = Alkyle, Halogène, Ether, Sulfonyle
 R_3 = H, CF_3 , Alkyle, Halogène, Ester
 X = N, S, O

Schéma 34 : pharmacophore proposé.

Concernant les substituants R_1 et R_2 , ils peuvent être inversés et portés par des groupements généralement retrouvés parmi les études de relation structure/activité (RSA) de la littérature que sont : H, Me, MeO, F, Cl et Br. Selon ces RSA, la nature de R_3 , dans les cas où le noyau central est un cycle à cinq chaînons, pourrait se situer dans les combinaisons suivantes : H, Me, CF_3 , COOR, COOH et Br.

Le modèle pharmacophorique bicyclique proposé dans le *Schéma 34* s'établit à partir des molécules listées dans le *Schéma 33*. Selon nous, il est en accord avec la structure des « coxibs » et présente les prérequis pour que les molécules développées atteignent préférentiellement COX-2.¹⁹²

Dans ces travaux nous proposons l'emploi de quatre structures bicycliques correspondant au pharmacophore sus-cité. Chacune des séries possède comme point commun un cycle à cinq chaînons que sont l'(aza)indazole (série 1), la pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione (série 2), le benzotriazole (série 3) et l'imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (série 4). Ces séries ont été imaginées de manière à ce que les deux (hét)aryles pendulaires soient portés en position relative *ortho* (soit 1,2). Enfin, comme pour les « coxibs » un de ces deux (hét)aryles portera le groupement sulfonyle en R₁ ou R₂ (*Schéma 35*).

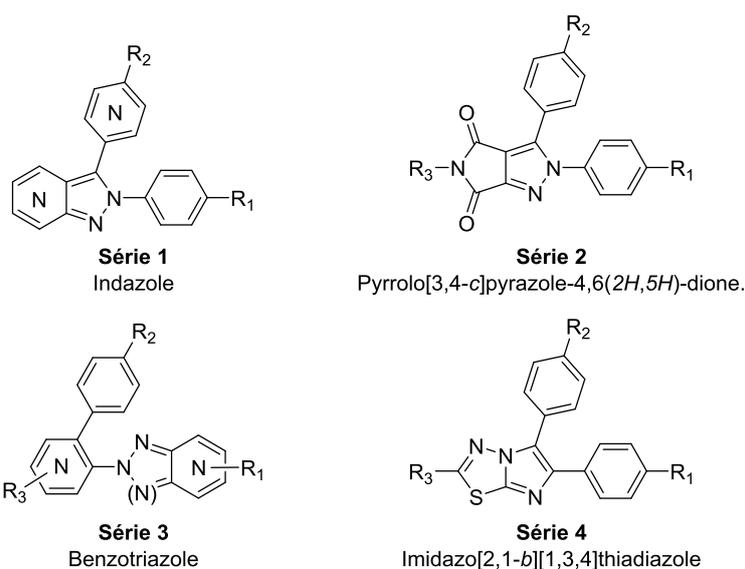


Schéma 35 : modèle des séries de molécules exploitées durant ces travaux de thèse.

Après avoir mis en place les synthèses et les voies d'accès les plus adéquates, les relations entre structure et activités seront déduites *via* les évaluations de chacun des produit finaux dans des tests d'inhibition enzymatique *in vitro* employant les COX-1 et COX-2.

¹⁹² Flower J. R., *Nat. Rev.*, **2003**, 2, 179-191.

X. Evaluations biologiques

X.1. Fonctionnement du kit Cayman Chemical®

Le kit de test permet de déterminer une IC_{50} pour COX-1 et COX-2 par fluorescence soit dans un mélange homogène de lysats et de tissu cellulaire soit de préparations enzymatiques purifiées. Le kit utilise la peroxydase PGG₂ de COX et l'ADPH (10-acétyl-3,7-dihydroxyphénoxazine) comme produit pour mesurer l'activité. La réaction entre PGG₂ et l'ADPH produit la résorufine qui est un composé fortement fluorescent. La résorufine est excitée avec une longueur d'onde située entre 530 à 540 nm et l'émission de fluorescence est analysée à une longueur d'onde d'émission entre 585 à 595 nm (Schéma 36).^{193,194}

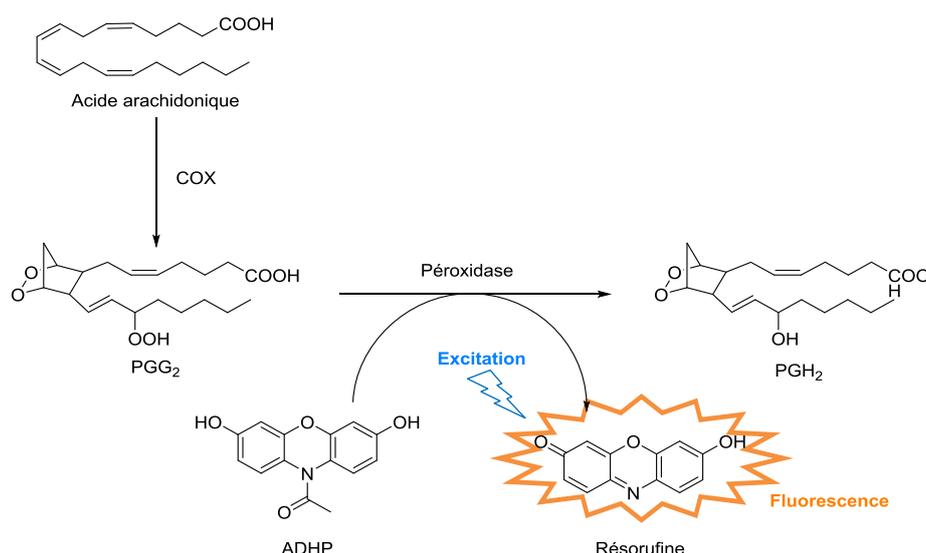


Schéma 36 : représentation de la formation de l'agent de fluorescence : la résorufine.

L'inhibition est mesurée en fonction de la production de résorufine *via* la capacité des deux isoformes de COX à métaboliser l'acide arachidonique en présence d'une concentration donnée en inhibiteur permettant ainsi de déterminer l'activité des COX exprimée en %. Une faible concentration d'inhibiteur entrainera une forte fluorescence traduit par une forte production de résorufine donc une activité de COX proche de 100 %. A l'inverse, une concentration croissante d'inhibiteur entrainera une diminution de la production de résorufine donc une diminution de la fluorescence qui indiquera une valeur d'activité de COX proche de 0 %. La valeur de fluorescence propre à l'inhibition est obtenue en soustrayant la valeur du blanc issu du mélange contenant l'acide arachidonique et l'ADPH en solution dans un mélange de tampon phosphate et de DMSO, par la valeur de fluorescence obtenu pour chaque concentration en inhibiteur. Les résultats peuvent se présenter

¹⁹³ <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/700200>

¹⁹⁴ <https://www.caymanchem.com/pdfs/700200.pdf>

sous forme de courbe représentant l'activité de COX en fonction de la concentration en inhibiteur dont à 50 % d'activité on peut déterminer la valeur de l'IC₅₀ (Schéma 37).

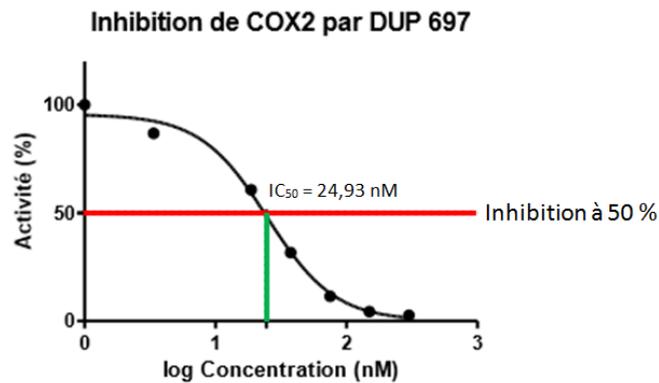


Schéma 37 : exemple de courbe de mesure de l'inhibition de COX-2 par le DUP697.

X.2. Fonctionnement du test de la CEREP

Pour les composés donnant les meilleurs résultats avec la première technique d'évaluation, l'affinité pour COX-2 a été réévaluée chez CEREP qui utilise l'enzyme COX-2 humaine recombinée exprimée dans des cellules sf9 transfectées et le micrososome.¹⁹⁵ Dans un premier temps l'étape de stimulation consiste à mélanger une préparation protéique issue des cellules sf9 d'insecte avec une quantité de COX-2 qui a été dosée, l'acide arachidonique et l'inhibiteur pour produire plus ou moins la PGE₂ issus de la conversion de l'acide arachidonique par COX-2 puis suit l'étape de détection avec l'ajout de PGE₂ d₂ marqué qui après complexation avec un cryptate anti-PGE₂ émet de la fluorescence qui est mesuré par HTRF (Homogeneous Time Resolved Fluorescence) Le composé inhibiteur de contrôle est le NS398 pour COX-2 (Schéma 38).¹⁹⁶

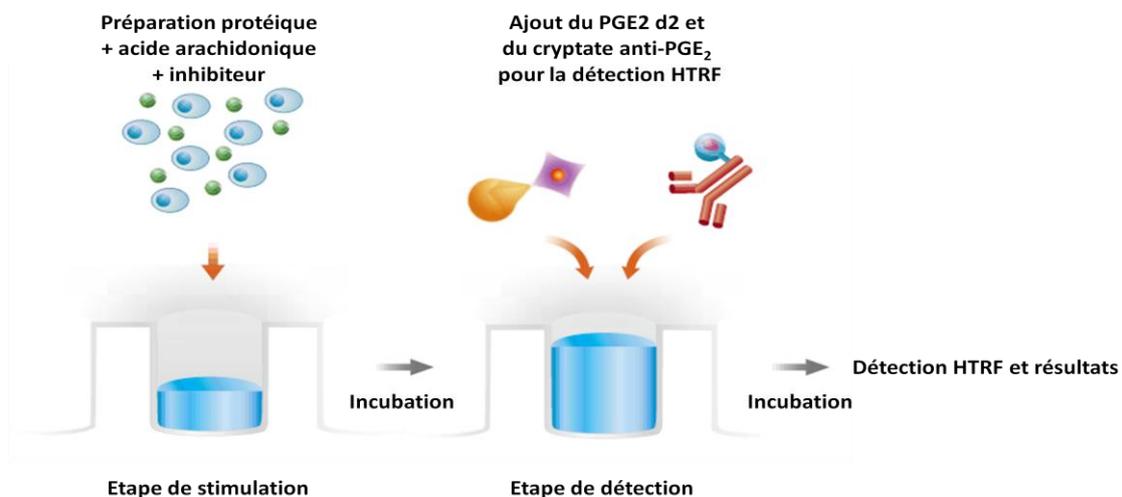


Schéma 38 : représentation de la préparation d'échantillon quant à la détermination de l'IC₅₀ d'un inhibiteur.

¹⁹⁵ Glaser K., Sung M. L., O'Neill K., Belfast M., Hartman D., Carlson R., Kreft A., Kubrak D., Hsiao C. L., Weichman B., *Eur. J. Pharmacol.*, **1995**, 281, 107–111.

¹⁹⁶ Goedken E. R., Gagnon A. I., Overmeyer G. T., Liu J., Petrillo R. A., Burchat A. F., Tomlinson M. J., *J. Biomol. Screen.*, **2008**, 13, 619–625

Lorsque que PGE₂ d₂ se complexe avec le cryptate anti-PGE₂, il y a émission de fluorescence après excitation à une longueur d'onde donnée. Dans le cas où il n'y a pas de PGE₂ dans le milieu, l'émission de fluorescence est d'environ 100 % ce qui correspond au blanc (Schéma 39).

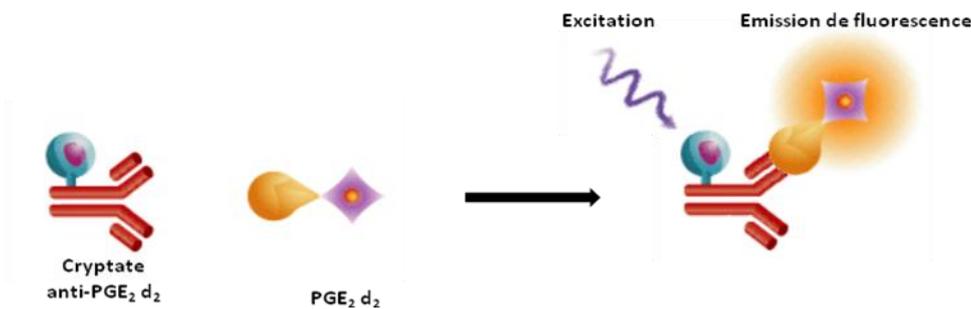


Schéma 39 : représentation de la formation du complexe fluorescent PGE₂ d₂ + cryptate anti-PGE₂.

En présence de PGE₂ dans le milieu, la compétition avec le PGE₂ d₂ réduit l'émission de fluorescence ce qui permet de mesurer, à une concentration donnée, la production de PGE₂ donc l'inhibition de COX-2 (Schéma 40).¹⁹⁷

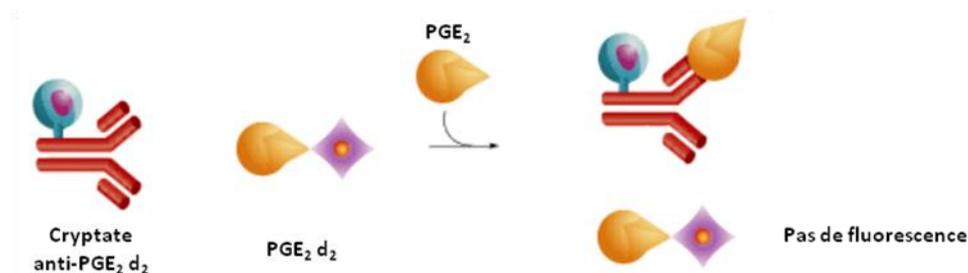


Schéma 40 : représentation de la compétition de la formation du complexe PGE₂ + cryptate anti-PGE₂ empêchant ainsi l'émission de fluorescence.

L'IC₅₀ d'un inhibiteur est ensuite déterminée suivant l'émission de fluorescence à différentes concentrations. Avec une faible concentration en inhibiteur, l'enzyme va créer le PGE₂ qui rentrera en compétition avec le PGE₂ d₂ réduisant ainsi la fluorescence, ce qui représente une activité proche de 100 % de COX-2.

Avec une concentration croissante de l'inhibiteur et dans le cas où il y a inhibition, l'enzyme produira moins de PGE₂ ce qui entrainera une augmentation de la fluorescence jusqu'à atteindre une valeur de fluorescence proche du blanc représentant une activité de l'enzyme proche de 0 %. Ces résultats sont interprétés sous forme d'une courbe activité de l'enzyme / concentration en inhibiteur dont la valeur située à 50 % d'inhibition permet de déterminer l'IC₅₀, après calcul, comme représenté par les numéros 1, 2, 3 et 4 sur le schéma pour les différents inhibiteurs (Schéma 41).¹⁹⁸

¹⁹⁷ <http://www.cisbio.com/usa/drug-discovery/prostaglandin-e2-assay>

¹⁹⁸ <http://www.cerep.fr/cerep/users/pages/catalog/profiles/DetailProfile.asp?profile=2130>

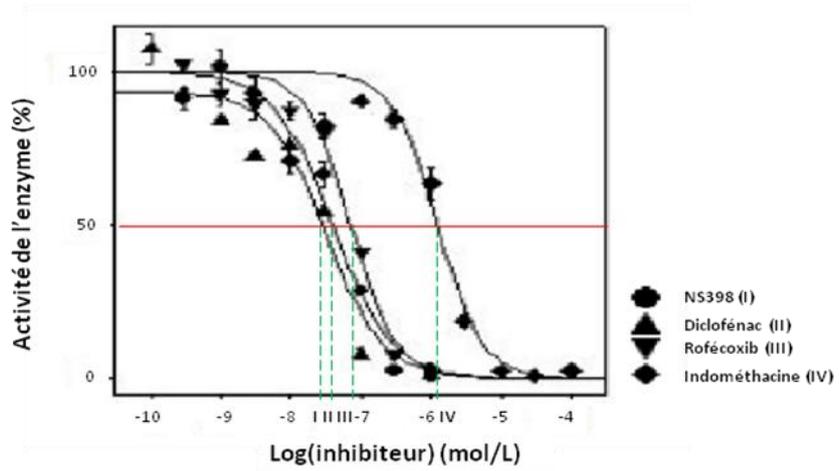


Schéma 41 : exemple de courbes de mesure de l'inhibition de COX-2 par le NS398, le diclofénac, le rofécoxib et l'indométhacine.

XI. Stratégie de conception d'un radiotracer

Lors des synthèses des différentes librairies de molécules, l'introduction d'atomes de fluor sera privilégiée sur les fractions (hét)aromatiques soit directement, soit *via* des chaînes alkyles afin d'anticiper la genèse ultime d'agents d'imagerie TEP au ^{18}F .

Après avoir identifié les meilleures molécules ou séries fluorées, nous achèverons la synthèse des précurseurs nécessaires à l'introduction du radioélément. Notre stratégie permet d'ores et déjà d'envisager un point d'ancrage pour le radiomarquage au ^{18}F .

Nous pouvons être confrontés à deux cas :

- Cas n°1 : la molécule la plus active possède un fluor sur un des aryles, la stratégie de radiomarquage au ^{18}F s'effectuera à l'aide d'un groupement partant (GP) alors sur cette même position.
- Cas n°2 : la molécule ne possède pas de fluor, il sera préférable d'introduire le ^{18}F sur une position qui altérera le moins possible l'affinité du produit fluoré nouvellement créé (*Schéma 42*). S'il faut bien entendu la trouver, nous pouvons néanmoins postuler que le bicycle central serait alors adéquat pour un portage direct ou indirect.

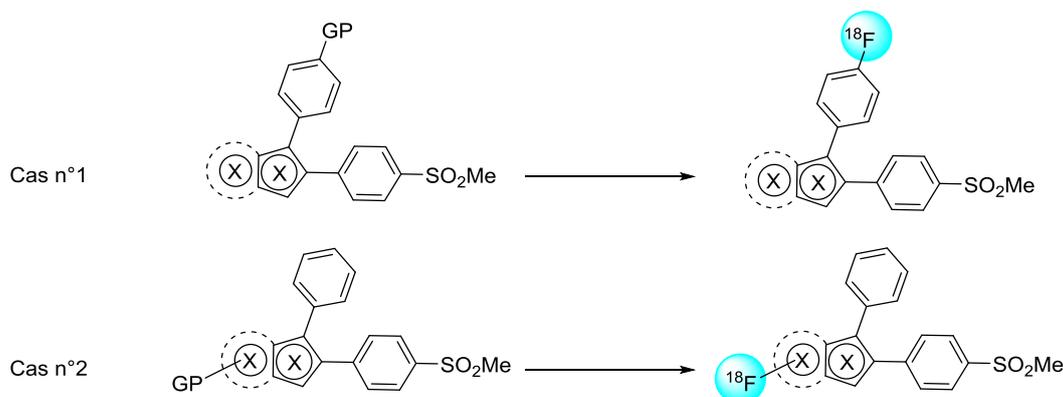


Schéma 42 : représentation schématique de molécules pouvant être des agents d'imagerie TEP de COX-2 portant un fluor « froid » ou « chaud ».

Ayant tous les éléments en main pour amorcer les travaux de synthèse, nous allons passer à la confection de chacune des séries énumérée précédemment. Puis nous nous appuierons sur les données biologiques obtenues au fur et à mesure de ces travaux afin de justifier l'importance de la nature des substituants mais aussi l'orientation de l'aryle portant le sulfonyle. L'ensemble de ces datas complétera notre étude sur la relation structure/activité et la sélectivité vis-à-vis de notre cible biologique COX-2 (vs COX-1).

Chapitre 2 :
Synthèse de ligands spécifiques de COX-2
dérivés des indazoles et des
pyrazolopyridines

I. Choix du noyau indazole

Comme nous l'avons évoqué précédemment, notre modèle pharmacologique nous impose de préserver la double fonctionnalisation d'un (hét)aromatique central par deux groupements type aryle vicinaux. Cette géométrie très précise est la base des structures de la famille des « coxibs » qui sont une référence en tant qu'inhibiteur sélectif de COX-2. Cependant, malgré les nombreux travaux sur la nature des aryles vicinaux, il s'est avéré que peu de travaux ont été effectués sur la modulation de l'agencement du cycle pyrazolique et encore moins dans un contexte de conception de ligand de COX-2.

Les hétérocycles de type indazole apparaissent donc comme une alternative intéressante répondant aux contraintes que nous nous sommes imposées et ce choix est légitimé par les données issues de la littérature d'où sont extraits les travaux de l'équipe de M. Ferro.¹⁹⁹ Dans cette étude, il a été démontré que certains composés de type tétrahydroindazole, dihydroindazole et indazole ont une affinité et une sélectivité accrues sur COX-2 vs COX-1 qui sont préservées pour les composés indazoles **L15** à **L18** avec la double substitution aryle en positions 2 et 3. Le meilleur des composés de cette étude est l'indazole **L18** qui présente une IC₅₀ intéressante pour COX-2 (0,32 µM) et une grande sélectivité vis-à-vis de COX-1 (< 10 µM) (Schéma 43).

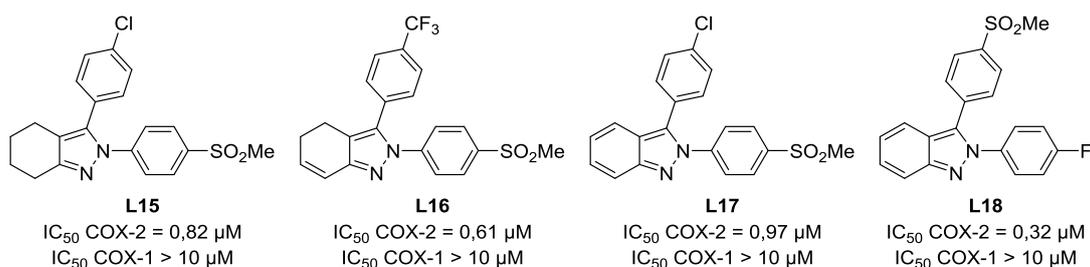


Schéma 43 : structures L15 – L18.

Ce résultat confirme que cette configuration des aryles en *ortho* l'un par rapport à l'autre en N-2 et C-3 de l'indazole serait propice à l'apport d'une meilleure affinité et sélectivité pour COX-2 vis-à-vis de COX-1. De surcroît, cette approche permet de confirmer que la présence d'un groupement sulfonyle en *para* sur l'un des aryles (Schéma 34) est un bénéfice certain pour l'affinité des structures à l'enzyme de type 2.

Malgré le travail publié, aucune autre pharmacomodulation n'a été effectuée sur cette série laissant entrevoir la création d'une future sonde TEP au ¹⁸F visant sélectivement COX-2. Nous nous sommes donc intéressés à mettre au point des stratégies de synthèse permettant l'accès rapide et efficace à des (aza)indazoles hautement fonctionnalisés et notamment par un atome de fluor judicieusement positionné pour une ultime stratégie de radiomarquage.

¹⁹⁹ Ferro M., Sui Z., Wachter M., US6083969, 2000.

II. Implication thérapeutique et synthèses d'indazoles

L'indazole a été décrit pour la première fois par Emile Fisher, chimiste allemand lauréat du prix Nobel de chimie de 1902, comme un « pyrazole fusionné avec un cycle benzénique » dont la première synthèse a été réalisée en 1883 par décomposition thermique du composé **L19** et élimination d'acide acétique (*Schéma 44*).²⁰⁰

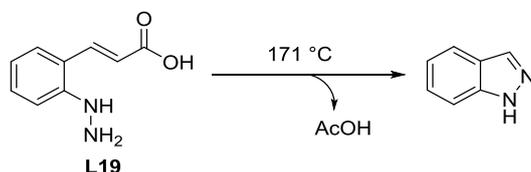


Schéma 44 : première de synthèse de l'indazole référencée.

Développé depuis les années 1970, l'indazole et ses dérivés ont gagné une place importante dans la chimie médicinale notamment grâce à leurs propriétés pharmacologiques prometteuses. Ce squelette est présent dans de nombreux composés aux applications thérapeutiques diverses et variées, notamment dans des anti-inflammatoires (**L20**), des antibactériens (**L21**), des anticancéreux (**L22**) et des anti-VIH (**L23**) (*Schéma 45*).^{201,202}

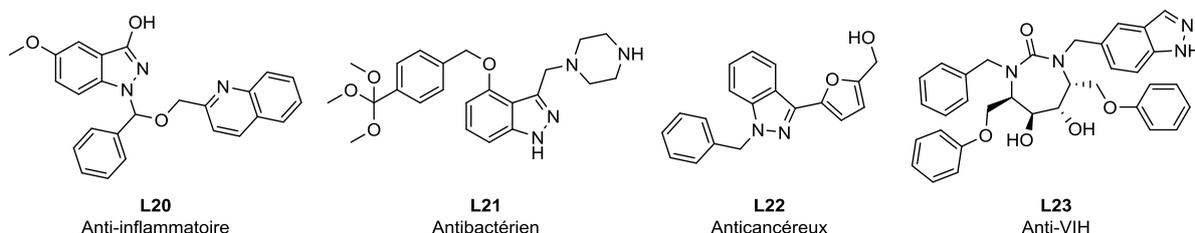


Schéma 45 : composés possédants le noyau indazole et leur application biologique.

Cette charpente structurale présente donc un fort potentiel pour la formation de molécules bioactives. De ce fait, il a fait fruit de nombreux travaux et donc de développement de voies de synthèses efficaces.²⁰³

Par la suite, diverses méthodologies de synthèse ont été développées afin d'effectuer des réactions permettant la fonctionnalisation des azotes de l'indazole tout en essayant d'atteindre la capacité d'être le plus régiosélectif possible (Annexe 2). Une méthode qui nous intéresserait tout

²⁰⁰ Fischer E., Kuzel, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1883**, 221, 261–297

²⁰¹ Thangadurai A., Minu M., Wakode S., Agrawal S., Narasimhan B., *Med. Chem. Res.*, **2012**, 21, 1509-1523.

²⁰² Khatun N., Gogoi A., Basu P., Das P., Patel B. K., *RSC Adv.*, **2014**, 4, 4080–4084.

²⁰³ a) Naas M., El Kazzouli S., El Essassi M., Bousmina M., Guillaumet G., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 7286–7293. b) El Kazzouli S., Koubachi J., El Brahmi N., Guillaumet G., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 15292-15327. c) Ben-Yahia A., Naas M., El Brahmi N., El Kazzouli S., Majoral J. P., El Essassi M., Guillaumet G., *Curr. Org. Chem.*, **2013**, 17, 304-309. d) Ben-Yahia A., Naas M., El Kazzouli S., Essassi E., Guillaumet G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2012, 7075–7081. e) Bouissane L., El Kazzouli S., Léonce S., Pfeiffer B., Rakib E. M., Khouili M., Guillaumet G., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 1078–1088.

particulièrement serait l'obtention de l'indazole fonctionnalisé spécifiquement en *N*-2 pour respecter notre modèle pharmacologique établi.

Deux méthodes ressortent de la littérature et nécessitent l'emploi d'une aniline condensée sur un benzaldéhyde pour former préalablement ou *in-situ* une base de Schiff, ou plus communément appelée imine, substituée en *ortho* soit par un nitro soit par un halogène. Ces groupes fonctionnels nécessitent respectivement une phosphine pour cycliser^{204,205} ou l'emploi d'azoture de sodium en présence d'un catalyseur au cuivre(I) pour donner au final l'indazole *N*-2 arylé **L24** (Schéma 46).^{206,207}

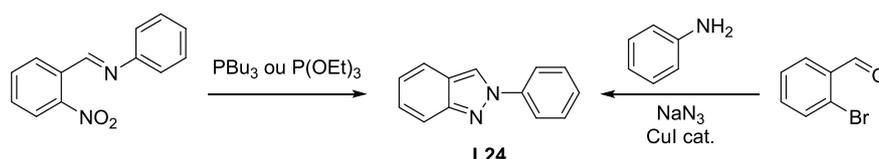


Schéma 46 : schéma général de la formation de l'indazole **L24**.

Dans cette optique, les travaux de l'équipe de T. Horaguchi²⁰⁸ s'appuient sur la réaction de Cadogan²⁰⁹ pour effectuer la synthèse de *N*-aryle précisément en *N*-2 de l'indazole. Leurs premiers essais ont été réalisés en formant l'imine intermédiaire (A) qui a été engagée dans la réaction de Cadogan sous irradiation micro-ondes à 200 W au sein de triéthyle phosphite. Cette méthode a permis la synthèse de l'indazole **L24** avec un rendement de 92 %. La réaction a ensuite été testée en « one-pot » en partant du 2-nitrobenzaldéhyde et de l'aniline en procédant à deux impulsions micro-ondes. La première de 80 W pendant 2 min permettrait de former l'imine *in-situ* puis la seconde de 200 W permettrait la cyclisation afin de former l'indazole *N*-2 arylé **L24** avec un rendement plus faible de 55 % (Schéma 47).

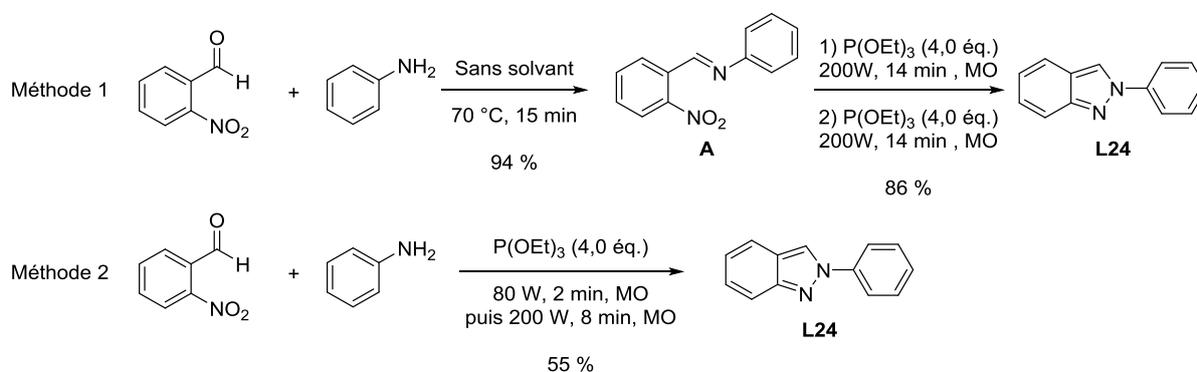


Schéma 47 : synthèses de l'indazole **L24**.

²⁰⁴ Genung N. E., Wei L., Aspnes G. E., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3114-3117.

²⁰⁵ Cadogan J. I. G., Searle R. J. G., *Org. Synth.*, **1968**, *48*, 113.

²⁰⁶ Nilufa K., Anupal G., Pallabita B., Prasenjit D., Bhisma K. P., *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 4080-4084.

²⁰⁷ Kumar M. R., Park A., Park N., Lee S., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3542-3545.

²⁰⁸ Cuevas Creencia E., Kosaka M., Muramatsu T., Kobayashi M., Iizuka T., Horaguchi T., *J. Het. Chem.*, **2009**, *46*, 1309-1317.

²⁰⁹ Cadogan J. I. G., Cameron-Wood M., *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 361.

Ce faible rendement peut s'expliquer par la génération d'eau lors de la formation de l'imine qui va créer un équilibre entre la formation de l'imine et son hydrolyse engendrant alors des réactions secondaires. Le résultat affiché montre que former l'imine avant d'effectuer la cyclisation par réaction de Cadogan est bénéfique car les rendements sont bien supérieurs à ceux obtenus par la réaction en « one-pot ».

Pour débiter les travaux de synthèse, nous nous sommes donc inspirés des travaux de l'équipe de T. Horaguchi²⁰⁸ cités précédemment afin de construire notre indazole *N*-2 arylé de base qui sera judicieusement fonctionnalisé par la suite.

III. Synthèse des composés indazoliques ciblant COX-2

III.1. Construction du noyau indazole *N*-2 arylé

Pour synthétiser les indazoles *N*-2 et *C*-3 (hét)aryliques suivant le modèle **I**, nous nous sommes proposés de travailler à partir du schéma de rétrosynthèse proposé ci-dessous (*Schéma 48*).

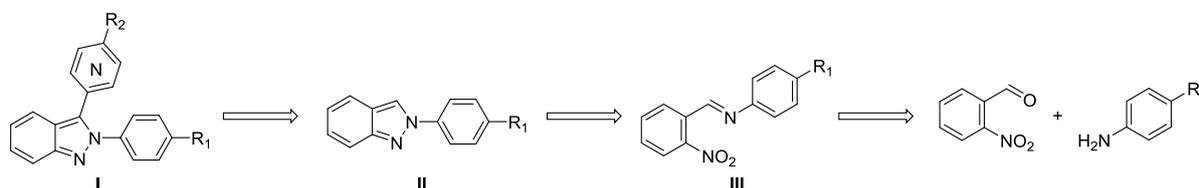


Schéma 48 : rétrosynthèse du dérivé I.

Les indazoles finaux **I** proviendraient d'un couplage organo-palladié sur les composés **II** issus de la réaction de cyclisation par réaction des imines **III**. Les bases de Schiff **III** seraient quant à elles à l'origine de la substitution d'une aniline *para* substituée sur un benzaldéhyde *ortho* nitré soigneusement choisi.

En appliquant la méthodologie de synthèse de l'équipe de T. Horaguchi²⁰⁸ nous avons synthétisé en « one-pot » les indazoles **1** et **2** en introduisant l'aniline et l'aldéhyde au sein de la triéthylphosphite, puis nous avons procédé à deux irradiations micro-ondes. Etant donné que nous ne pouvons travailler qu'à température fixe, nous avons transposé la puissance des micro-ondes à son équivalent en température soit 100°C pendant 15 min dès la première impulsion puis à 150 °C pendant 15 min pour achever la synthèse. Nous avons pu constater que les réactifs avaient totalement réagi mais que beaucoup de dégradation était observée d'où les faibles rendements de 35 et 16 % pour les composés **1** et **2** (*Schéma 49* et *Tableau 3*). En ce qui concerne les produits **3** et **4**, ceux-ci n'ont pu être détectés.

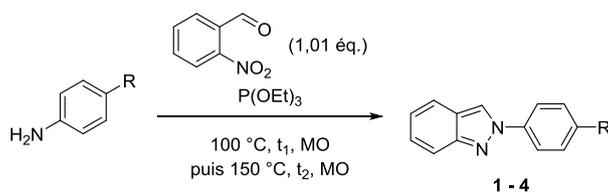
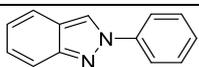
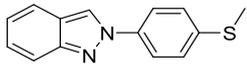
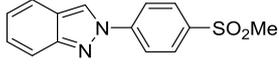
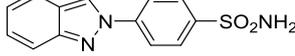


Schéma 49 : synthèse des composés 1 - 4.

Entrée	t1 (min)	t2 (min)	Produit	Rdt ^a (%)
1	15	15		1 35 + dég.
2	15	15		2 16 + dég.
3	15	15		3 dég.
4	15	15		4 dég.

^aRendement isolé

Tableau 3 : résultats de la synthèse des composés 1 - 4.

Nous supposons que l'eau générée lors de la formation *in-situ* de l'imine perturbe sa propre formation au fur et à mesure de la réaction mais aussi que la formation du nitrène, intermédiaire clé, engendre de ce fait la dégradation des réactifs et des produits intermédiaires.

Pour éviter cette dégradation accrue, nous avons entrepris la synthèse en séquentiel par la formation préliminaire des imines correspondantes. Nous avons donc synthétisé une série d'imines judicieusement fonctionnalisées en introduisant l'aniline en très léger excès et l'aldéhyde désiré au sein du THF anhydre en présence de MgSO_4 afin de piéger l'eau formée au cours de la réaction. La réaction est réalisée sous irradiation micro-ondes nous donnant un accès rapide aux imines **5** à **8**. La réaction est totale, excepté pour les composés **7** et **8** qui ont nécessité des temps de réaction plus longs afin d'obtenir des rendements satisfaisants (*Schéma 50* et *Tableau 4*).

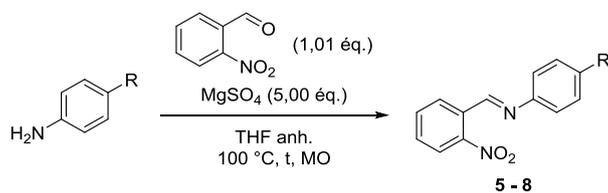


Schéma 50 : formation des imines 5 - 8.

Entrée	Produit	t (min)	Rdt ^a (%)	
1		5	10	99
2		6	10	99
3		7	60	75
4		8	90	73

^a Rendement isolé

Tableau 4 : résultats de la formation des différentes imines à partir 2-nitrobenzaldéhyde.

Les imines ont ensuite été engagées dans la réaction de cyclisation suivant toujours les conditions décrites par l'équipe de T. Horaguchi²⁰⁸ et ce, en introduisant la base de Schiff au sein de triéthyle phosphite par chauffage assisté sous irradiation micro-ondes (*Schéma 51* et *Tableau 5*). Nous avons pu constater que l'efficacité de la réaction était au rendez-vous car les rendements ont été doublés pour les produits **1** et **2**. Cependant, une limitation perdure avec les groupements sulfonyles, leur présence entraînant uniquement de la dégradation.

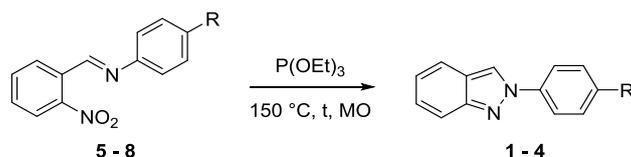


Schéma 51 : formation des indazoles 1 - 4.

Entrée	Produit	t (min)	Rdt ^a (%)	
1		1	30	89
2		2	45	38 + dég.
3		3	45	dég.
4		4	45	dég.

^a Rendement isolé

Tableau 5 : résultats de la formation des indazoles 1 - 4.

Au regard des limitations, nous avons utilisé une méthode plus récente inspirée des travaux de l'équipe de S. Lee.²¹⁰ Ces auteurs reportent la formation du cycle indazole en partant du 2-

²¹⁰ Kumar M. R., Park A., Park N., Lee S., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3542-3545.

bromobenzaldéhyde et de l'aniline. Après optimisation de plusieurs paramètres dont la nature du catalyseur (Fe, Pd, Ni, Co, Cu), du ligand (2,2'-bipyridine, L-proline, TMEDA) et du solvant (DMSO, DMF, *p*-Xylène, diglyme), la méthode optimale nécessite la présence d'azoture de sodium mais aussi d'une quantité catalytique de CuI et de TMEDA qui permet la stabilisation du Cu(I) au cours de la réaction, au sein du DMSO en « one-pot » (Schéma 52).

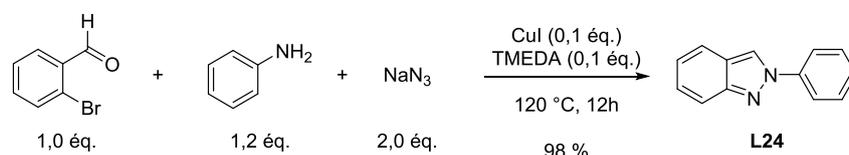


Schéma 52 : nouvelle synthèse de l'indazole L24.

Le rôle du CuI comme catalyseur peut être expliqué par le mécanisme proposé par les auteurs. Dans un premier temps, l'azoture effectue une S_NAr du composé bromé **A** sur lequel vient ensuite se complexer l'iodure de cuivre (I) formant **C**. Ceci favorise l'activation de l'attaque nucléophile du doublet de l'imine sur l'azote électrophile de **D** pour enfin libérer l'indazole *N*-2 arylé **L24** et du N_2 gazeux par mécanisme concerté tout en régénérant le CuI (Schéma 53).

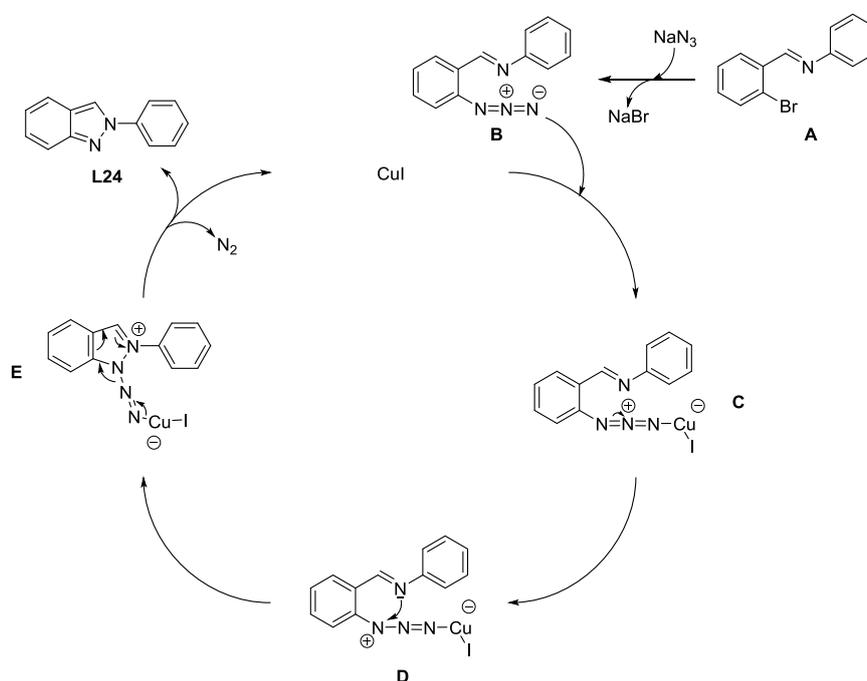


Schéma 53 : mécanisme proposé de cyclisation catalysée au CuI.

Cette méthodologie de synthèse a été testée par l'équipe de S. Lee²¹⁰ avec différentes anilines pour donner les indazoles **L24** à **L28** avec des rendements variant de 48 à 98 % (Schéma 54). Nous pouvons observer une baisse de rendement dans le cas où le substituant R de l'aniline est électroattracteur (**L27** et **L28**).

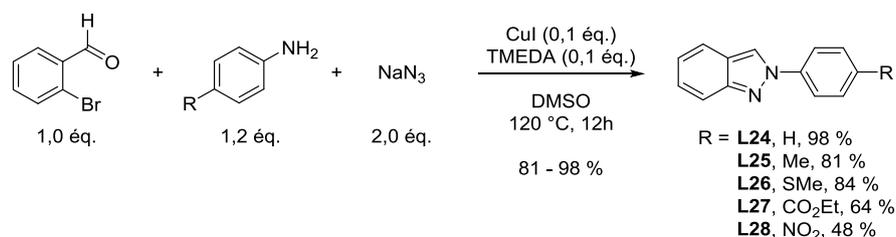


Schéma 54 : exemplifications de la synthèse d'indazole N-2 arylé L25 - L28.

Les résultats obtenus dans les travaux de l'équipe de S. Lee²¹⁰ sont très intéressants car le composé **L26** fait partie des intermédiaires nécessaires pour la suite de nos travaux. En effet, il peut rapidement donner accès à la méthylsulfone par oxydation qui serait un groupement essentiel pour obtenir une bonne affinité vis-à-vis de COX-2.

En appliquant ces conditions opératoires et plus particulièrement celle accordant l'accès au composé **L26**, nous n'avons pas observé la même efficacité de la réaction étant donné que nous obtenons un rendement de 41 % pour le composé **2** (Tableau 6, entrée 1) contre 84 % décrit. Pour pallier à cette difficulté, nous avons expérimenté cette réaction par activation sous irradiation micro-ondes en utilisant les mêmes quantités de réactifs tout en chauffant le milieu réactionnel à 150 °C pendant 5 min. Nous avons observé une totale conversion du 2-bromobenzaldéhyde mais le rendement chute à 29 %. De surcroît, beaucoup de dégradation a été constatée car aucun des réactifs de départ n'a été retrouvé (Tableau 6, entrée 2). Étant donné la rapidité de la réaction, nous avons estimé qu'il n'était pas nécessaire d'utiliser du TMEDA. Après avoir réalisé la réaction sans ce stabilisant de Cu(I), nous avons retrouvé la même efficacité que notre premier essai en chauffage classique (Schéma 55 et Tableau 6).

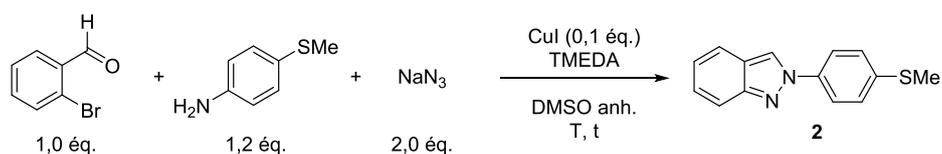


Schéma 55 : synthèse du composé 2.

Entrée	TMEDA (éq.)	T (°C)	t	Rdt ^a (%)
1	0,1	120	12 h	41
2	0,1	150	5 min	29
3	-	150	5 min	41

^a Rendement isolé

Tableau 6 : résultats de l'optimisation de la synthèse du composé 2.

Nous avons donc conservé ces derniers paramètres de 150 °C pendant 5 min sous irradiation micro-ondes pour poursuivre nos synthèses. Confrontés au même problème que pendant la réaction de Cadogan, à savoir la génération d'eau dans le milieu, nous avons entrepris de former et d'isoler les

imines avant l'étape de cyclisation en suivant la même méthode que celle appliquée sur le 2-nitrobenzaldéhyde du *Schéma 50*. Cette modification de procédé nous a permis d'obtenir les imines **9** à **12** avec d'excellents rendements allant de 90 à 99 % tandis que l'étape de cyclisation a donné accès aux indazoles **1** et **2** avec des rendements nettement améliorés de 87 et 56 % respectivement. Malheureusement le problème de sous efficacité subsiste toujours en présence du groupement sulfonyle (*Schéma 56* et *Tableau 7*).

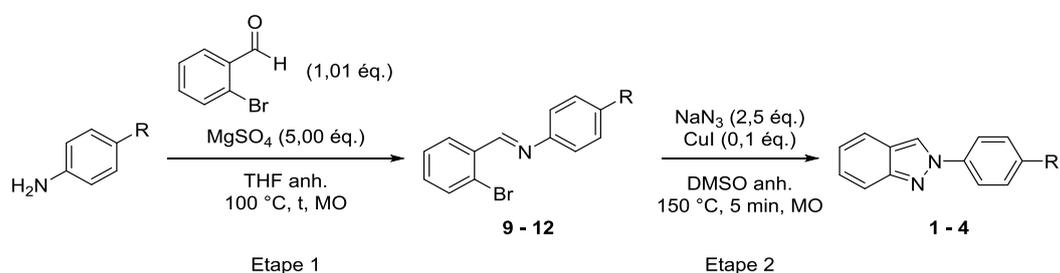


Schéma 56 : formation des indazole 1 - 4.

Entrée	Etape 1			Etape 2			
	Produit	t (min)	Rdt ^a (%)	Produit	Rdt ^a (%)		
1		9	15	99		1	87
2		10	15	99		2	56
3		11	90	95		3	17
4		12	90	90		4	traces

^a Rendement isolé

Tableau 7 : résultats de la formation des composés 1 - 4.

Pour pallier à la difficulté de l'obtention du composé **3**, nous nous sommes appuyés sur la formation du composé **2** dont il a été nécessaire d'effectuer l'oxydation afin d'obtenir la méthylsulfone **3**, et ceci à l'aide de l'oxone.²¹¹ Cette réaction s'effectue au sein d'un mélange binaire MeOH/H₂O (1/1) à température ambiante et permet d'obtenir le composé **3** avec un très bon rendement de 83 % (*Schéma 57*).

²¹¹ Yu B., Liu A. H., He L. N., Li B., Diao Z. F., Li Y. N., *Green Chem.*, **2012**, *14*, 957-962.

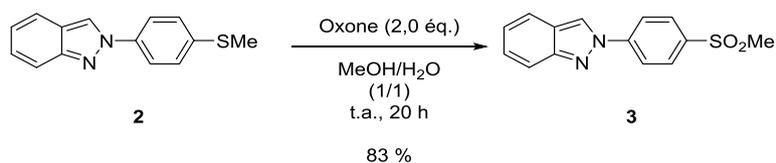


Schéma 57 : oxydation du groupement thiométhyle par de l'oxone.

Concernant le groupement SO_2NH_2 , nous avons souhaité protéger cette fonction à fort caractère acide car nous supposons qu'elle empoisonnait la réaction de cyclisation. Elle a donc été protégée à l'aide d'un groupement protecteur qui présente une forte résistance aux milieux acide. L'emploi de 1,1-diméthoxy-N,N-diméthylméthanamine²¹² (DME.DMA) permet d'obtenir la sulfonimine N-(diméthylamino) méthylène qui est un groupement protecteur de choix car il est très facile à obtenir et se déprotège en milieu basique fort. La sulfonimine **13** a pu être obtenue avec un excellent rendement de 99 % (Schéma 58).

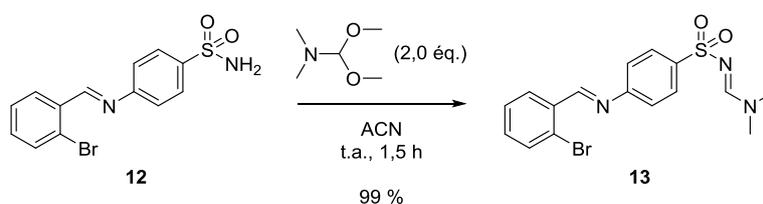


Schéma 58 : protection de la fonction sulfonamide du composé 12.

Le produit **13** a ensuite été engagé dans la réaction de cyclisation décrite précédemment puis, pour un gain de temps, le sulfonamide est libéré *in-situ* en ajoutant directement au brut réactionnel un excès de NaOH. Après chauffage sous irradiation micro-ondes à 150 °C pendant 5 minutes, le mélange est acidifié pour obtenir, après filtration, le produit **4** avec un excellent rendement sur trois étapes de 85 % (Schéma 59).²¹³

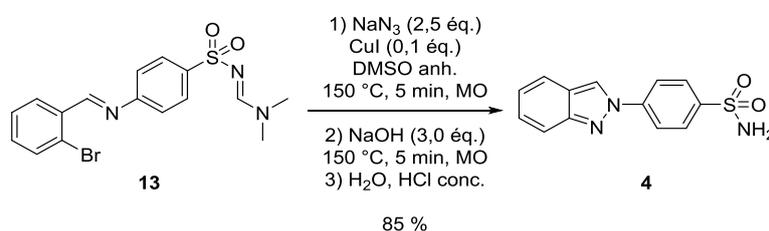


Schéma 59 : synthèse du composé 4.

Après avoir synthétisé les indazoles **3** et **4**, nous nous sommes focalisés sur la fonctionnalisation de la position C-3 afin d'obtenir notre système doublement aryle en position relative *ortho*. La première stratégie que nous avons souhaité mettre en place, afin d'obtenir une

²¹² Shepard K. L., Graham S. L., Hudcosky R. J., Michelson S. R., Scholz T. H., Schwam H., Smith A. M., Sondey J. M., Strohmaier K. M., Smith R. L., Sugrue M. F., *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 3098-3105.

²¹³ Sinha N., Jana G., Sachchidanand S., Kurhade S. P., Karche N. P., Hajare A. K., Tilekar A. R., Palle V. P., Kamboj R. K., *WO2012114285*, **2012**.

bibliothèque de molécules rapidement, a été d'utiliser une réaction de couplage organo-palladié telle que la *C-H* arylation directe dont nous avons décrit les principaux mécanismes en annexe 3.

III.2. Fonctionnalisation de la position C-3 de l'indazole par couplage pallado-catalysé

III.2.1. Par réaction de *C-H* arylation directe

L'équipe de M. F. Greaney a reporté une réaction de *C-H* arylation sur la position C-3 de l'indazole quand il est substitué par un aryle en *N*-2.²¹⁴ Cette méthode peut être considérée comme une méthode de choix à partir du moment où elle permet le gain d'une étape de synthèse. L'originalité de ces travaux réside dans l'emploi d'un milieu hétérogène avec de l'eau distillée comme solvant.

La réaction décrite a été exemplifiée sur des indazoles *N*-2 arylés et divers partenaires aromatiques / hétéroaromatiques halogénés portant des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs. La réaction de *C-H* arylation s'effectue avec des résultats satisfaisants allant de 48 à 97 % (Schéma 60).

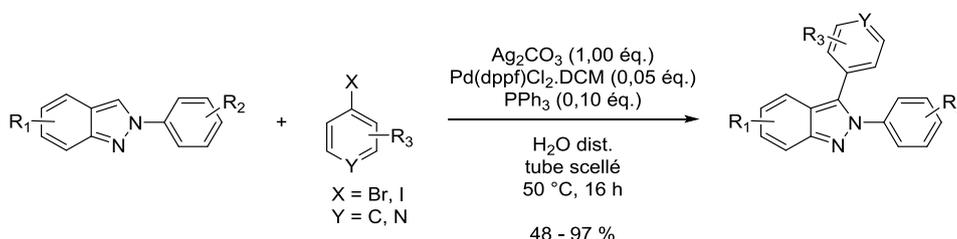


Schéma 60 : réaction de *C-H* arylation en milieu hétérogène.

Nous avons donc testé cette réaction sur notre indazole **3** dans les mêmes conditions citées ci-dessus. Malheureusement, nous n'avons jamais observé la formation du produit C-3 arylé désiré et tous les réactifs de départ ont été préservés et récupérés. Nous supposons que la présence du groupement sulfonyle sur notre molécule désactive notre système bicyclique empêchant ainsi la réaction de *C-H* arylation directe (Schéma 61).

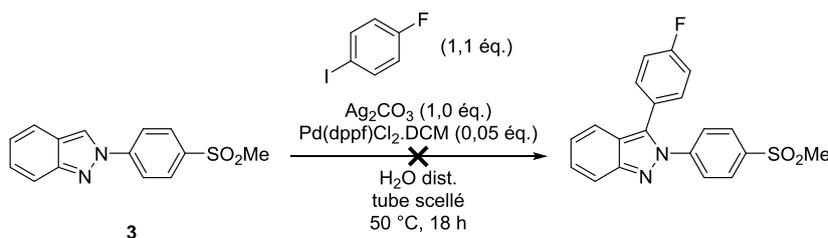


Schéma 61 : essai de *C-H* arylation directe sur le composé **3**.

²¹⁴ Ohnmacht S. A., Culshaw A. J., Greaney M. F., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 224-226.

Nous avons donc employé une autre condition de *C-H* arylation qui est notamment utilisée au sein du laboratoire sur de nombreux scaffolds impliquant du Pd(OAc)₂ et du Xantphos associé à du carbonate de césium au sein du toluène sous irradiation micro-ondes.^{215,216,217} Une fois encore, nous n'avons pas observé le produit de *C-H* arylation souhaité et le réactif **3** a été totalement conservé (Schéma 62).

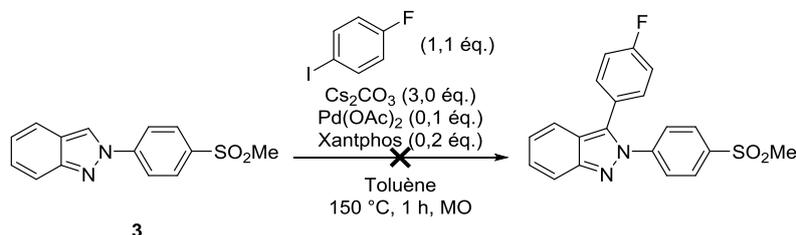


Schéma 62 : essai de *C-H* arylation du composé **3**.

Face à ces échecs de *C-H* arylation et pour éviter une perte de temps, nous avons envisagé la fonctionnalisation de la position *C-3* par couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura que nous maîtrisons très bien au laboratoire.

III.2.2. Par réaction de Suzuki-Miyaura

Cette méthodologie nécessite la présence d'un halogène en position *C-3*, c'est pourquoi nous avons procédé à l'halogénéation et plus particulièrement la bromation régiosélective de nos molécules **3** et **4** dans un premier temps.

En utilisant des conditions classiques de bromation *via* l'utilisation de NBS, nous avons constaté une non-réactivité de notre substrat **3** que ce soit au sein de l'ACN ou du DCM ainsi qu'en allongeant le temps de réaction qui s'est échelonné de 4 à 18 h (Schéma 63).

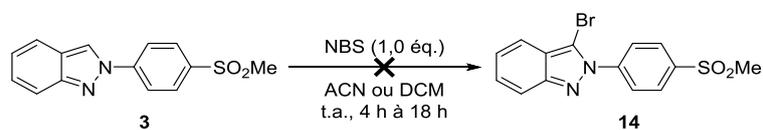


Schéma 63 : essai de bromation en *C-3* du composé **3**.

Nous avons donc testé une seconde condition de bromation *via* l'emploi de Br₂ au sein de l'AcOH. Cependant, nous avons constaté une forte précipitation au cours de la réaction, piégeant partiellement le composé **3** et inhibant sa bromation. Nous avons donc mis au point un mélange ternaire composé d'AcOH, de MeOH et de DCM réconciliant ainsi solubilité et réactivité. Le meilleur résultat a été obtenu au sein du mélange ternaire AcOH/MeOH/DCM en proportion 2/1/0,1 qui nous a permis d'obtenir l'indazole bromé **14** avec un rendement de 99 % (Schéma 64 et Tableau 8).

²¹⁵ Pellegatti L., Vedrenne E., Leger J. M., Jarry C., Routier S., *J. Comb. Chem.*, **2010**, *12*, 604-608.

²¹⁶ Le Meur M., Bourg S., Massip S., Marchivie M., Jarry C., Guillaumet G., Routier S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 3704-3714.

²¹⁷ Grosse S., Pillard C., Massip S., Marchivie M., Jarry C., Bernard P., Guillaumet G., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 8539-8551.

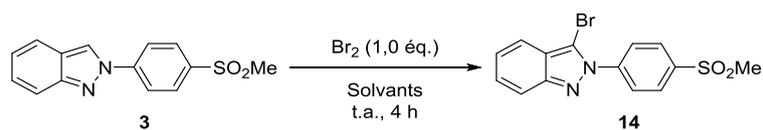


Schéma 64 : halogénéation en C-3 de l'indazole 3.

Entrée	Solvants	Proportions	Rdt ^a (%)
1	AcOH	1	62
2	AcOH/MeOH/DCM	2/1/0,1	99

^a Rendement isolé

Tableau 8 : résultats de la bromation en C-3 du composé 3.

Cette condition de bromation a été appliquée à l'indazole **4** et nous avons pu obtenir le dérivé bromé **15** avec un excellent rendement de 95 % (Schéma 65).

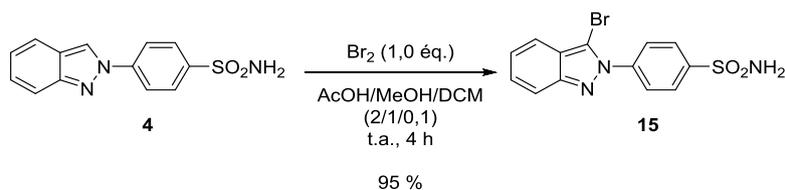


Schéma 65 : halogénéation du composé 4.

Les dérivés bromés **14** et **15** ont été engagés dans des conditions de couplage de type Suzuki-Miyaura classiquement utilisées en laboratoire (un rappel sur l'importance de cette réaction et le principal mécanisme a été décrit en annexe 4). Pour ce faire, nous avons utilisé un acide (hété)arylboronique préalablement choisi, notamment pour ses substituants et leurs positions relatives (Me, OMe, OEt, Cl, F, CF₃), du carbonate de césium et du palladium(0) tétrakis(triphénylphosphine) en quantité catalytique au sein d'un mélange dioxane/eau (9/1), sous irradiation micro-ondes. Une librairie de molécules a ainsi été obtenue (**16** à **28**) avec des rendements allant de 24 % à 98 % (Schéma 66 et Tableau 9).

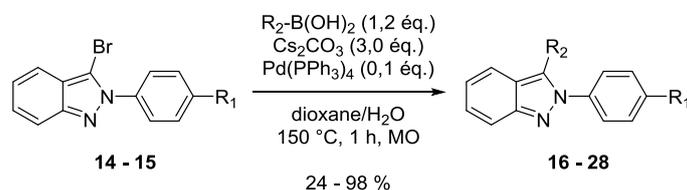


Schéma 66 : couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura sur les dérivés bromés 14 et 15.

Profitant d'une stratégie de synthèse modulable, nous avons effectué la synthèse du composé **32**, « inverse » du composé **17**, en suivant les mêmes conditions opératoires. Il faut pour cela partir de la 4-fluoroaniline, assurer la formation de l'imine **29** qui a été effectuée avec un excellent rendement de 99 % puis achever la cyclisation pour obtenir l'indazole **30** avec un rendement modeste de 38 %. De surcroît, l'étape de bromation nous a donné accès au dérivé bromé **29** avec un excellent rendement de 95 %. Enfin le composé **32**, produit inverse du composé **16**, a été

achevé *via* le couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura avec un rendement de 47 % (Schéma 67 et Tableau 9).

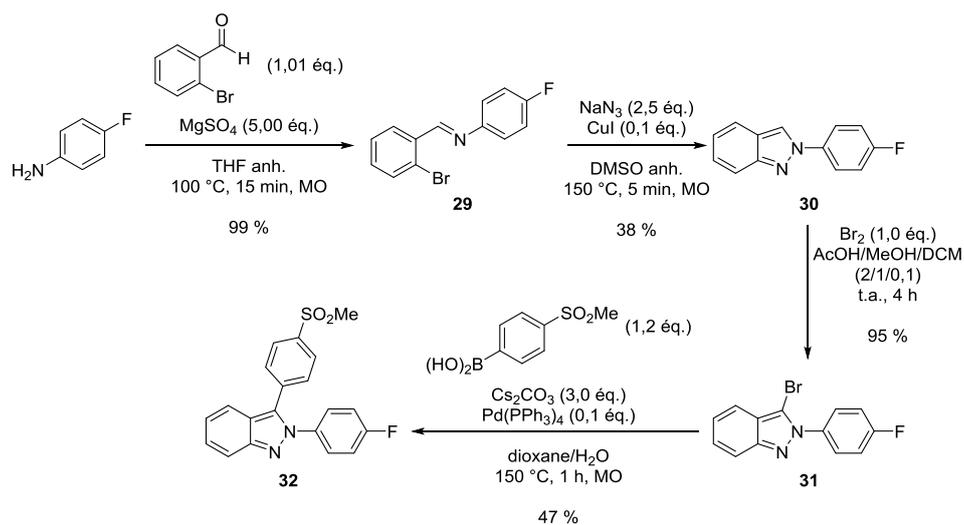


Schéma 67 : synthèse du composé 32.

Entrée	Produit	Rdt ^a (%)	Entrée	Produit	Rdt ^a (%)		
1		16	95	8		22	91
2		32	47	9		23	85
3		17	73	10		24	24
4		18	59	11		25	85
5		19	95	12		26	46
6		20	98	13		27	94
7		21	72	14		28	71

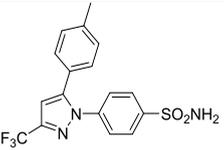
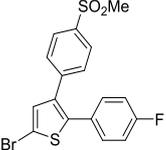
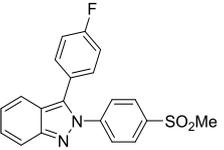
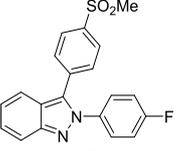
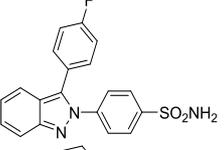
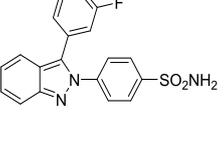
^a Rendement isolé

Tableau 9 : librairie des composés 16 – 28 et 32 synthétisés.

Nous avons ainsi obtenu une bibliothèque de 14 molécules pour cette série indazole bifonctionnalisée en *N*-2 par un aryle portant en *para* soit un SO₂Me, soit un SO₂NH₂ soit un F et en C-3 par différents aryles et (hét)aryles portant des groupements électrodonneurs tel que OMe, OEt et Me ou électroattracteur tel que SO₂Me, CF₃, Cl et F. Toutes ces molécules ont été évaluées sur COX-2 et sur COX-1 dans le but de qualifier les substituants par leur activité et sélectivité pour mener l'étude de relation structure/activité (RSA).

IV. Evaluations biologiques de la série indazole sur les cyclooxygénases 1 et 2

Cette première série de molécules synthétisées a été testée *in vitro* avec le kit Cayman Chemical que nous utilisons afin d'évaluer les activités biologiques sur COX-2 mais également les sélectivités vis-à-vis de COX-1 dont les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 10*). Les valeurs sont obtenues par la moyenne de trois manipulations différentes au minimum.

Entrée	Produit	IC ₅₀ COX-2 (μM)	IC ₅₀ COX-1 (μM)	
1		Célécoxib	0,050	>10
2		Dup-697	0,015	9 ²¹⁸
3		16	1,459	> 25
4		32	2,296	> 25
5		17	0,409	> 25
6		18	4,200	> 25

²¹⁸ <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/70645>

7		19	1,028	En cours
8		20	> 25	En cours
9		21	1,923	> 25
10		22	1,100	> 25
11		23	> 25	En cours
12		24	> 25	En cours
13		25	2,977	En cours
14		26	> 25	En cours
15		27	4,461	> 25
16		28	> 25	En cours

Tableau 10 : résultats des tests biologiques des composés 16 à 28.

Nous pouvons d'ores et déjà constater une très forte sélectivité de nos molécules car celles qui présentent une affinité pour COX-2 ne montrent aucune affinité pour COX-1 ($IC_{50} > 25 \mu M$). Ce résultat est très encourageant puisque la sélectivité est au minimum d'un facteur 25.

En ce qui concerne l'ébauche de l'étude de RSA sur COX-2, nous pouvons éditer quelques tendances pour expliquer les variations de l'activité de nos molécules indazoliques. Parmi les divers paramètres présents sur nos molécules, il semble important de conserver l'aryle portant le sulfonyle en *N*-2 de l'indazole (**16** vs **32**, *Tableau 10*, entrées 3 et 4). De plus, le groupement SO_2NH_2 (**17**) vs SO_2Me (**16**) permet un gain significatif d'affinité (*Tableau 10*, entrées 3 et 5). Il en est de même par l'occupation de la position en *para* (vs *mé*ta, **18**, *Tableau 10*, entrées 6) du substituant de l'aryle en *C*-3 qui joue un rôle significatif dans l'interaction à l'enzyme. Par ailleurs, si l'atome de fluor est seul et est positionné en *mé*ta, l'activité diminue (*Tableau 10*, entrées 5 et 6). Celle-ci est partiellement recouvrée dès l'introduction d'un groupement électrodonneur supplémentaire de type méthyle en *para* (**19**, *Tableau 10*, entrée 7).

En remplaçant le méthyle qui a un effet électrodonneur inductif par un éther, tel que OEt (**20**, *Tableau 10*, entrée 8) mais qui est aussi assez encombrant comparativement, nous pouvons constater une forte chute de l'affinité. En revanche la réduction de la taille de ce groupe c'est-à-dire en présence d'un groupement riche en électron tel qu'un CF_3 (**21**, *Tableau 10*, entrée 9) utilisé en lieu et place du fluor précédemment évoqué, permet un regain de l'affinité. Il semble donc que l'augmentation de la densité électronique et la modification de la lipophilie sont les principaux critères nécessaires pour se lier correctement à la cible biologique. Dès que nous remplaçons le groupement OEt par un atome de Cl (**22**), l'affinité est une fois de plus améliorée.

Jusqu'à maintenant, ces résultats montrent l'importance de petits substituants en position *para* tel que le F, Me et Cl, ainsi que de la nécessité de la présence d'un groupe lipophile mais relativement riche en électrons. Pour corroborer ces résultats, nous avons employé quelques groupes hétéro-aryles π -déficients en lieu et place du phényle tel qu'une pyridine (**23** à **27**) ou pyrimidine (**28**). Cette modulation en *C*-3 est très mal tolérée et seule la présence d'un électrodonneur en *para* permet de trouver un début d'activité qui reste cependant très faible.

Actuellement, les molécules **17**, **18** et **22** sont celles qui nous donnent les meilleurs résultats en série indazole. Bien que leurs IC_{50} soient plus élevées que les références (Dup-697 et Célécoxib), elles possèdent une excellente sélectivité. Ces composés ont été évalués, dans un second temps, sur COX-2 au sein de la CEREP Eurofin qui possède un test différent (*Tableau 11*).

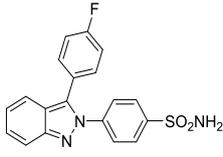
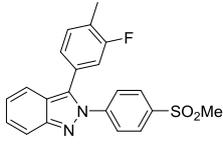
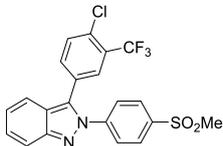
Entrée	Produit	IC ₅₀ COX-2 (μM)
1		17 0,120
2		18 0,720
3		22 3,600

Tableau 11 : évaluation des IC₅₀ des composés 17, 18 et 22 sur COX-2 effectuée par la CEREP Eurofin.

Ces résultats nous indiquent que c'est le composé **17** qui possède la meilleure activité vis-à-vis de COX-2 (0,120 μM) et ce résultat en fait un candidat pour notre objectif final qui est la création d'un radiotraceur. Nous pouvons noter que les valeurs d'activité entre la méthode mis au point au CERRP avec le kit Cayman Chemical et la méthode de Eurofins CEREP ne sont pas comparables entre elles. Toutefois, les résultats montrent que nos molécules actives sur l'enzyme isolée COX-2 le sont aussi dans des milieux divers c'est-à-dire sur enzyme purifiée ou dans des milieux enrichis en COX-2. Enfin ce nouveau paramètre détermine une nouvelle valeur de sélectivité qui augmente encore dans ce cas en comparant les valeurs obtenues sur COX-1 avec celles sur COX-2.

Avant de clôturer cette partie, nous avons déterminé que le pharmacophore établi au début de cette thèse était adapté pour déclencher une activité sur COX-2 et que les composés obtenus possédaient une bonne sélectivité. Pour conclure définitivement sur cette série, il faudrait préparer quelques molécules additionnelles comme :

- Les analogues de **19** et **22** avec un SO₂NH₂ (Schéma 68).

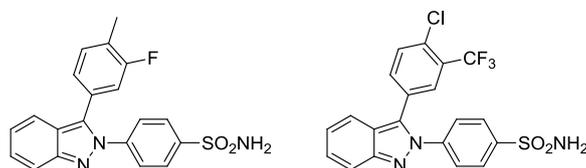


Schéma 68 : analogues des composés 19 et 22 avec le groupement sulfonamide.

- Maintenir le F en para et positionner en *méta* un CH₃, un Cl ou un CF₃ (Schéma 69).

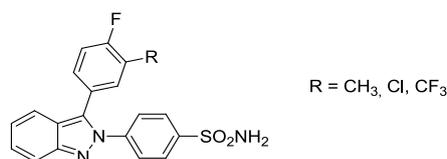


Schéma 69 : analogues envisagés du composé 17.

Cependant, le produit **17** semble être prêt pour être utilisé dans la stratégie de conception d'un traceur TEP au ^{18}F . Cet objectif sera évoqué au cours du chapitre 5.

Dans la partie suivante, nous avons profité des travaux précédents et de la disponibilité d'une voie de synthèse rapide et modulable en particulier, pour introduire le motif pyridine sur notre indazole. Le but recherché est d'ajouter un azote supplémentaire, accepteur de liaison hydrogène, qui nous donnera des informations supplémentaires sur notre RSA. Outre le fait que cette stratégie nous rapprocherait de la molécule **GW-406381**, elle donnerait accès au noyau original pyrazolopyridine *N*-2 arylé (*Schéma 70*). L'emploi de ce bicyclic hétéroaromatique, dont la synthèse est peu décrite dans la littérature assurerait, en cas de succès, l'incorporation finale d'un atome de fluor en *ortho* ou en *para* de l'azote nouvellement introduit.

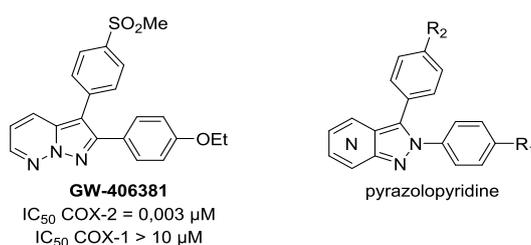


Schéma 70 : GW-406381 et nouvelle structure envisagée de type pyrazolopyridine.

V. Synthèse des dérivés pyrazolopyridines

Suite aux résultats biologiques, il s'avère que la présence d'un hétéroaromatique à la place d'un aryle est déconseillée. Nous avons donc envisagé d'introduire un noyau pyridinique dans le cycle à six chaînons de l'indazole, formant ainsi le noyau pyrazolopyridine et ce, dans le but d'améliorer l'affinité du composé **17** en créant un environnement plus favorable dans la cible biologique. Comme évoqué ci-dessus, un autre avantage peut être trouvé à cette stratégie car le noyau pyridine nouvellement introduit dans nos structures finales rend en effet les positions *ortho* et *para* de l'azote réactives vis-à-vis de la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ et permettraient donc de disposer de nouveaux sites de radiomarquage au ^{18}F .

V.1. Synthèse du noyau pyrazolopyridine *N*-2 arylé

Ce type de bicyclic *N*-2 arylé a été décrit pour la première fois par I. I. Grandberg²¹⁹ en 1961. La réaction fait intervenir un pyrazole fonctionnalisé par un aryle en *N*-2 et un NH_2 en *C*-5 en présence de glycérol au sein de l'acide sulfurique concentré pour donner accès à la 2-phényl-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **L29**, l'azote du noyau pyridine étant en position 7 du bicyclic nous le nommerons par « isomère 7 » pour faciliter la discussion (*Schéma 71*).

²¹⁹ Grandberg I. I., *Zh. Obshch. Khim.*, **1961**, 31, 2307-2310.

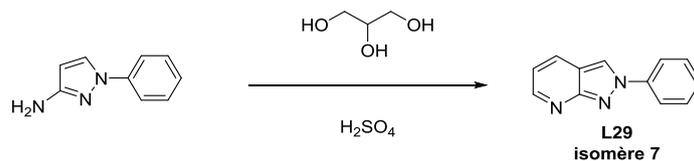


Schéma 71 : première synthèse référencée d'une pyrazolopyridine N-2 arylé.

Puis, en 1973, les travaux de H. E. Foster et J. Hurst²²⁰ décrivent un nouvel isomère de ce système bicyclique possédant un atome de Cl en C-3. Le bicyclic 2-phényl-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridine **L30** (isomère 4) est obtenu par réaction de cyclisation intramoléculaire entre une fonction aniline secondaire et un groupe nitro présent sur la molécule de départ, et ce, au sein d'un mélange EtOH/HCl concentré (*Schéma 72*).

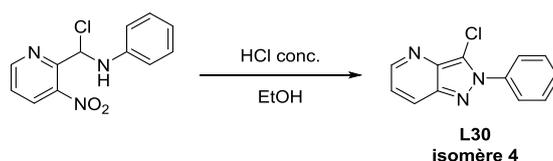


Schéma 72 : formation du composé L30.

Plus récemment, un brevet²²¹ décrit une séquence similaire formant le troisième isomère : la 2-phényl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine **L31** (isomère 7), au départ d'un amide et d'un azoture (*Schéma 73*).

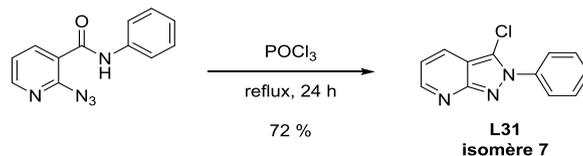


Schéma 73 : formation du composé L31.

La même année, l'équipe de M. J. Kurth²²² décrit une nouvelle voie de synthèse pour obtenir deux pyrazolopyridines en partant d'une pyridine substituée par un aldéhyde et un groupement nitro en *ortho* de celui-ci. La séquence réactionnelle comporte la formation et la réduction d'une imine en amine secondaire et enfin la cyclisation en milieu basique. La séquence permet l'obtention des 2-phényl-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridine **L32** (isomère 4) et 2-phényl-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridine **L33** (isomère 6) possédant un OMe en C-3 avec de bons rendements de 85 et 61 % sur trois étapes (*Schéma 74*).

²²⁰ Foster H. E., Hurst J., *J. Chem. Soc. Perk. T1*, **1973**, 3, 319-24.

²²¹ Draffan A. G., Hufton R., Pool B., Harging M., Jahangir S., Jyenes T. P., Cianci J., Frey B., *WO2011153588*, **2011**.

²²² Avila B., Solano D. M., Haddadin M. J., Kurth M. J., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1060-1063.

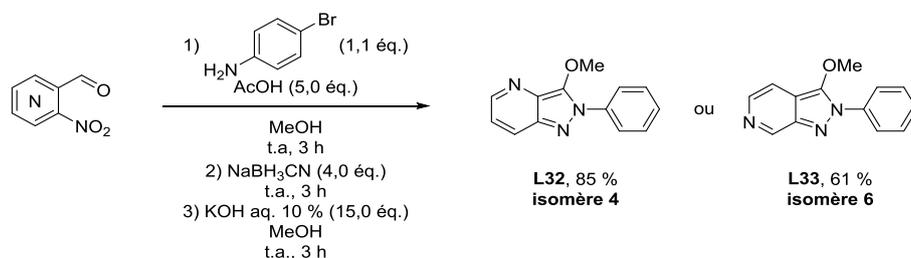


Schéma 74 : formation des composés L32 et L33.

En 2012, un brevet²²³ présente une réaction similaire à celle décrite précédemment en partant d'une pyridine substituée par un aldéhyde et d'un azoture en *ortho* de celui-ci. La première réaction est la formation de l'imine intermédiaire qui est isolée par filtration. Cette imine est chauffée à 105 °C dans le toluène pour former, par annélation *via* une thermolyse de l'azoture, la 2-phényl-2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridine **L34** (isomère 5) avec un rendement sur deux étapes de 68 % (Schéma 75).

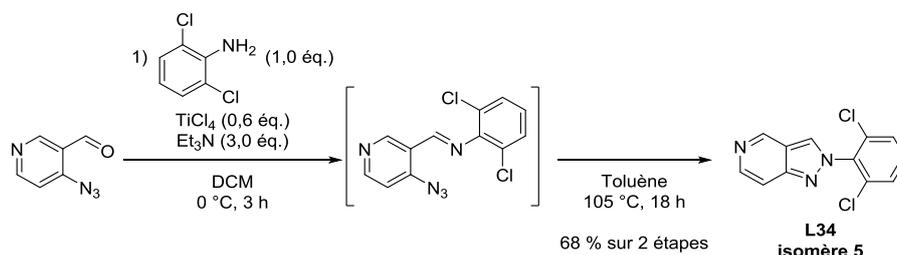


Schéma 75 : formation du composé L34.

Enfin, en 2014, l'équipe de G. E. Aspnes²²⁴ décrit la formation de la 2-phényl-2*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine **L35** (isomère 6) dans des conditions proches de celles décrites par l'équipe de T. Horaguchi²⁰⁸ en présence d'une imine au sein de la tributylphosphine avec un rendement de 74 % (Schéma 76).

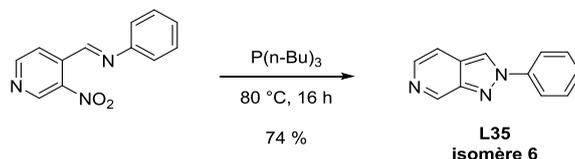


Schéma 76 : formation du composé L35.

V.2. Synthèse des composés pyrazolopyridines *N*-2 arylés et leur action sur les cibles biologiques

Afin d'introduire le noyau pyridine dans le cycle à six chaînons de l'indazole, nous avons souhaité réemployer la méthode décrite en série indazole pour la synthèse des pyrazolopyridine *N*-2

²²³ Blench T., Goodacre S., Lai Y., Liang J., Macleod C., Magnuson S., Tsui V., Williams K., Zhang B., WO2012066061, 2012.

²²⁴ Genung N. E., Wei L., Aspnes G. E., *Org. Lett.*, 2014, 16, 3114–3117.

arylés et ce, au départ d'une pyridine commerciale possédant simultanément un aldéhyde et un atome de brome en *ortho* l'un de l'autre (Schéma 77).

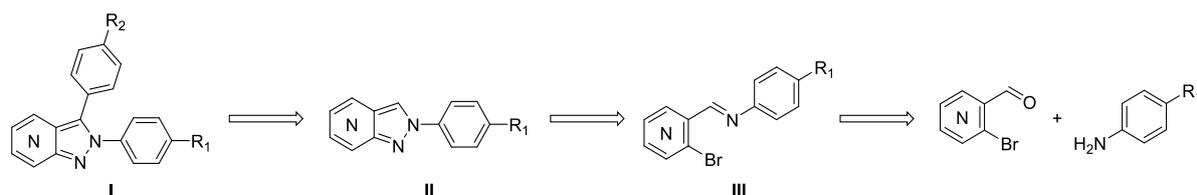


Schéma 77 : rétrosynthèse proposée pour l'obtention des composés pyrazolopyridines I.

Dans un premier temps, nous avons délibérément choisi de positionner l'aryle portant le sulfonyle en *N*-2 afin de respecter les données biologiques obtenues avec les composés **16** et **17**. Pour ce faire, nous avons débuté la synthèse à partir de 4-thiométhylaniline pour former les imines **33** - **36** avec d'excellents rendements quasi quantitatifs. Puis ces imines ont été engagées dans la réaction de cyclisation évoquée par S. Lee²¹⁰ afin de donner l'accès aux cycles de type pyrazolopyridine **37** - **40** avec de modestes rendements de 17 à 32 %. Nous avons constaté à ce stade une forte dégradation de nos composés, ce qui explique ces résultats. Cette dégradation est d'ailleurs totale pour le composé **38**. Les composés **37**, **39** et **40** ont ensuite été oxydés afin d'obtenir les méthylsulfones **41**, **43** et **44** avec des rendements allant de 24 à 58 %. Le faible rendement en composé **43** est dû à une instabilité de la structure et à une formation du composé *N*-oxyde qui n'est pas isolable par purification (Schéma 78 et Tableau 12).

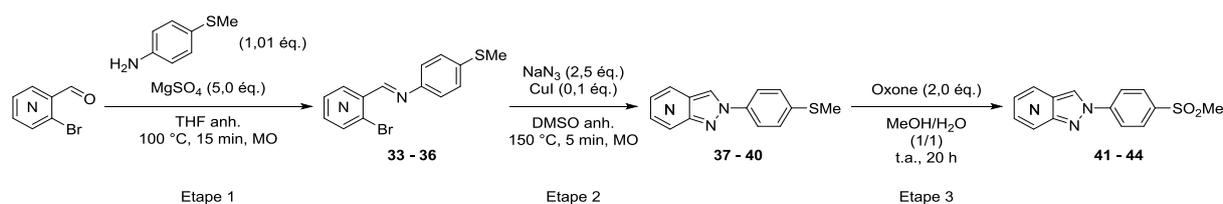
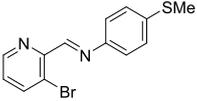
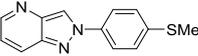
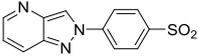
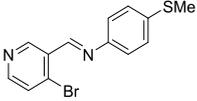
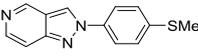
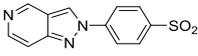
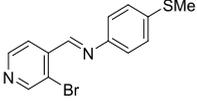
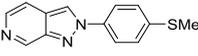
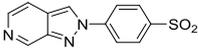
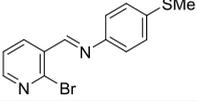
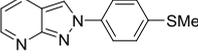
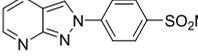


Schéma 78 : formation des composés 41 - 44.

Entrée	Etape 1		Etape 2		Etape 3	
	Produit	Rdt ^a (%)	Produit	Rdt ^a (%)	Produit	Rdt ^a (%)
1	 33	99	 37	18	 41	66
2	 34	99	 38	0	 42	-
3	 35	99	 39	17	 43	24
4	 36	99	 40	32	 44	58

^a Rendement isolé

Tableau 12 : résultats de la formation des pyrazolopyridine 41 - 44.

Comme pour la série indazole, nous avons souhaité introduire l'aryle en C-3 *via* un couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura. Nous avons effectué des essais de bromation en position C-3. Malheureusement, l'emploi du NBS ou l'utilisation du Br₂ avec notre mélange ternaire AcOH/MeOH/DCM n'ont donné aucun résultat. Nous avons pu observer la formation du sel de pyridinium qui peut expliquer le problème de bromation (Schéma 79).

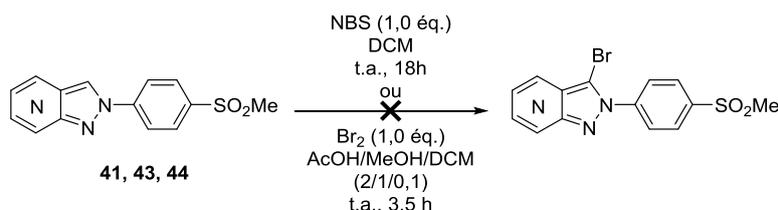


Schéma 79 : Réaction de bromation des pyrazolopyridines.

Face à cet échec d'halogénéation, nous sommes revenus sur la fonctionnalisation par la C-H arylation directe en utilisant les conditions de l'équipe de M. F. Greaney²¹⁴ c'est-à-dire en employant un dérivé halogéné, le carbonate d'argent, le Pd(dppf)Cl₂.DCM et le PPh₃ dans l'eau distillée. Nous avons donc mis en application cette méthode de synthèse en partant des dérivés pyrazolopyridines **41**, **43** et **44** en présence du 4-fluoroiodobenzène, au sein d'eau distillée en un tube scellé à 50 °C pendant 18 h. Cette méthode, pourtant inefficace sur notre série indazole, s'est montrée performante en série pyrazolopyridine et a permis l'obtention des trois composés désirés **45** - **47** avec de bons rendements allant de 63 à 79 %.

A la suite de ces synthèses, les IC₅₀ sur COX-2 puis COX-1 ont été mesurées. Les résultats indiquent que l'introduction du noyau pyridine est mal tolérée, ce qui entraîne une chute de l'affinité sur COX-2 jusqu'à une perte totale pour le composé **45** (Schéma 80 et Tableau 13).

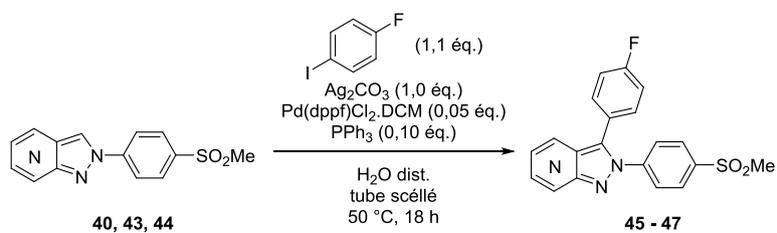


Schéma 80 : synthèse des composés 45 – 47.

Entrée	Produit	Rdt ^a (%)	IC ₅₀ COX-2 (μM)	IC ₅₀ COX-1 (μM)	
1		45	63	> 25	En cours
2		46	75	4,421	> 25
3		47	79	4,750	En cours

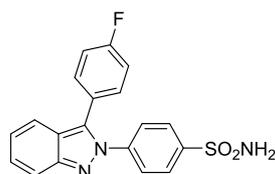
^a Rendement isolé

Tableau 13 : résultats de la C-H arylation et des IC₅₀ sur COX-2 et COX-1.

Toutefois, le composé **46** montre que la sélectivité a été conservée vis-à-vis de COX-1 mais que l'introduction d'un azote dans le cycle à six chaînons de l'indazole n'est pas favorable.

VI. Bilan du chapitre 2

Nous avons pu synthétiser une petite bibliothèque de 17 molécules avec des activités biologiques très intéressantes, notamment avec le composé **17** ayant une bonne activité vis-à-vis de COX-2 ($IC_{50} = 0,409 \mu M$) et une forte sélectivité vis-à-vis de COX-1 ($IC_{50} > 25 \mu M$). Par ailleurs, les valeurs calculées pour le poids moléculaire, le LogP, la RM et la PSA, rentrent dans les critères physicochimiques dictés par l'équipe de Wendoloski J. J.⁴⁵ (Poids moléculaire < 500 Da, logP entre -0,4 et 5,6, RM entre 40 et 130 et PSA < 140 Å²) pour avoir une molécule bioactive. Quant au passage de la BHE, et d'après les critères de l'équipe de Lenz G.R., la molécule **15** respecte certains critères dont un poids moléculaire < 600 Da, 1,5 groupements donneurs de liaison hydrogène et une PSA < 90 Å² (Schéma 81).



17

IC_{50} COX-2 = 0,409 μM
 IC_{50} COX-1 > 25 μM
MM = 367,40
Log P: 4,09
RM: 98,63
PSA: 75,76

Schéma 81 : IC_{50} et paramètres physicochimiques calculés du composé **17**.

Il peut être envisagé sur le dérivé bromé **14** des couplages organo-palladié de type Buchwald-Hartwig afin d'augmenter les possibilités de synthèse et d'évaluer l'influence du décalage lié à la présence de l'azote entre l'indazole et l'aromatique en C-3. Un essai a été réalisé dans des conditions de couplage de Buchwald-Hartwig utilisées au laboratoire et nous a permis d'isoler le composé **48** avec un rendement de 25 % sans optimisation (Schéma 82). Cela ouvre la voie pour de nouvelles fonctionnalisations.

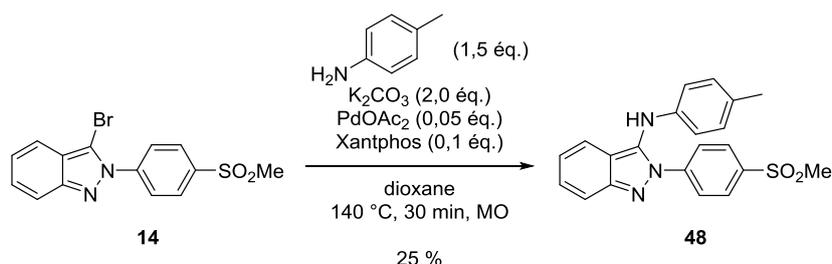


Schéma 82 : essai de couplage organo-palladié de type Buchwald-Hartwig.

D'un point de vue structural, nous pouvons constater qu'il est important d'avoir deux aryles aromatiques et non hétéroaromatiques vicinaux. La présence du groupement SO_2NH_2 vs SO_2Me bien

positionné sur l'un des deux aryles augmente fortement l'affinité (en comparant les composés **16**, **17**, **19** et **32**) sans modifier la sélectivité et reste donc un élément essentiel afin de créer de puissants ligands sélectifs de COX-2. De plus, un fluor ou un méthyle en position *para* sur le second aryle donne les meilleurs résultats biologiques, ce qui en fait une donnée importante qui est à prendre en compte pour la suite de nos études structurales (Schéma 83).

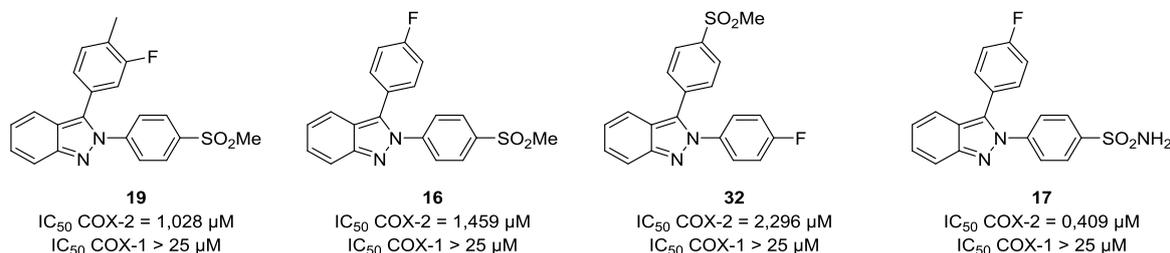


Schéma 83 : meilleurs composés de la première série.

Même si nous n'avons pas pu exemplifier la série de façon exhaustive, la voie d'accès efficace est prête pour une utilisation ultérieure. D'ores et déjà, nous pouvons donner quelques pistes exploitables répondant à nos objectifs notamment par le biais de la synthèse du composé **47**. En effet ce nouveau squelette permet d'associer les RSA avec le Dup-697 et le célécoxib avec les prérequis du GW-406381. Il est donc envisageable de synthétiser la pyrazolopyridine (à droite) avec un éthoxy ou un fluor à la place du SO₂Me en R₁ et de ce fait placer un sulfonyle à la place du fluor en R₂ (Schéma 84).

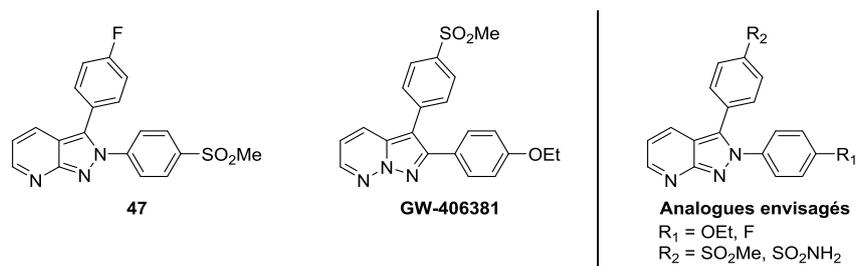


Schéma 84 : perspective de synthèse d'analogues du GW-406381.

Le manque de temps n'a pas permis la synthèse de ces produits mais reste une perspective de synthèse pertinente. Effectivement, nous sommes passés à deux autres squelettes cités au début de cette thèse à savoir la synthèse des pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones et 2-aryles indazoles et benzotriazoles.

Chapitre 3 :
Synthèse de nouvelles séries de ligands
spécifiques ciblant COX-2 de type
pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione,
indazole et (aza)benzotriazole *N*-2 arylé

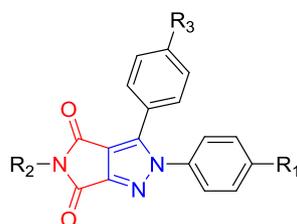
Afin d'augmenter la diversité moléculaire de ces travaux, l'objectif suivant a été de synthétiser de nouveaux hétérocycles très peu décrits dans la littérature et qui pourraient faire l'objet par la suite de la conception de ligands de COX-2 originaux. Comme énoncé dans le chapitre d'introduction et plus précisément dans la partie relative à la présentation de nos travaux, nous avons choisi trois squelettes hétérocycliques divers pour atteindre cet objectif. Selon nous, cette modulation de forme, de taille et de paramètres physicochimiques et électroniques devraient permettre de prouver l'isostérie possible du noyau central des dérivés ciblant COX-2. Ces divers travaux permettront ainsi de valider notre approche de modulation au niveau de l'hétérocycle central et de trouver les dénominateurs communs à chaque série d'actif sur COX-2.

Il s'agit tout d'abord d'un hétérocyclique bicyclique à cinq chaînons de type pyrrolopyrazoledione et de deux modèles bicycliques comprenant un cycle à six chaînons et un cycle à cinq chaînons que représentent les indazoles et (aza)benzotriazoles *N*-2 arylés. Nous évoquerons successivement dans ce chapitre, les efforts déployés pour obtenir ces divers hétérocycles puis les stratégies de fonctionnalisation ayant conduit à des ligands potentiels de COX-2. Nous évoquerons également les résultats des tests biologiques et discuterons enfin des perspectives et de la poursuite des travaux de chimie médicinale dans les diverses séries.

I. Les dérivés pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones

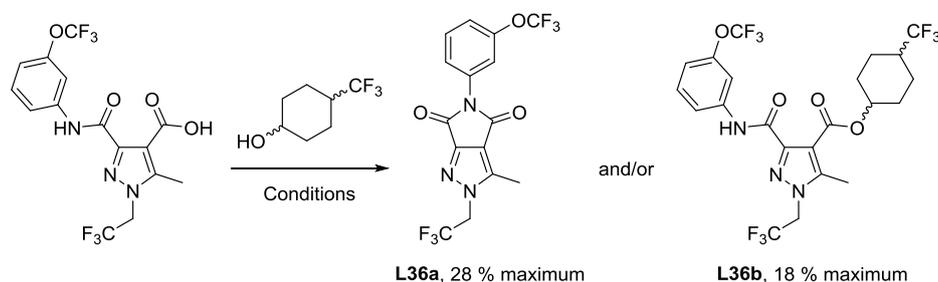
Ainsi, après avoir pharmacomodulé les aryles sur les (aza)indazoles qui présentent un système bicyclique [6-5], nous avons souhaité poursuivre les travaux de modulation en travaillant sur un système bicyclique porteur de deux cycles à cinq chaînons que nous nommerons communément bicycle [5-5].

Le bicycle pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione répond selon nous à ces attentes. En effet, cette structure se compose d'un noyau pyrazole (en bleu) accolé à un pyrrole-2,5-dione (en rouge). Afin de respecter les contraintes pharmacophoriques, nous souhaitons fonctionnaliser les positions *N*-2 et *C*-3 par un aryle portant un groupement en *para* (R_1 et R_3). En ce qui concerne R_2 il serait préférable d'y positionner un petit substituant tel qu'un hydrogène ou un méthyle (*Schéma 85*).



*Schéma 85 : structure générale du pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione.*

Comme énoncé précédemment, ce noyau hétérocyclique est peu décrit dans la littérature. Les travaux les plus récents qui le décrivent, datent de 2012²²⁵ et relatent brièvement l'obtention d'un dérivé pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione (**L36a**) substitué par un méthyle en position C-3. L'accès est permis par couplage peptidique intramoléculaire entre l'amide et l'acide carboxylique. Cet accès se réduit uniquement aux conditions de l'entrée 1 et le produit est décrit comme sous-produit parasite de la réaction (*Schéma 86* et *Tableau 14*).



*Schéma 86 : synthèse décrite du noyau pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione.*

Entrée	Conditions	L36a	L36b
1	EDC, DMAP cat., DCM, t.a., 72 h	✓	✓
2	PPh ₃ , DIAD, THF, t.a., 20 à 72 h	-	✓

Tableau 14 : conditions utilisées pour l'obtention du composé L36a.

L'exploitation d'une synthèse permettant la construction préalable du bicyclic tout en prévoyant sa fonctionnalisation ultérieure ne semble donc pas inaccessible.^{226,227,228} Dans ce cadre, il existe une séquence permettant l'accès au pyrazole substitué en positions *N*-2. Correctement fonctionnalisé par une fraction glycosidique, la structure finale semble biocompatible puisque reportée comme mime de nucléoside (**L38** et **L39**).²²⁹ Par ailleurs, l'hétérocycle pyrrolopyrazoledione visé (**L41**) a été employé *via* la formation de macrocycles (**L40**). Toutefois, cette voie d'accès est moins pertinente à nos yeux que la précédente car elle passe par la construction préalable d'azomaléimides polymérisées puis par des conditions très particulières faisant intervenir notamment l'acétylène (*Schéma 87*).^{230,231}

²²⁵ Ruger A. J., Nieger M., Brase S., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8823-8829.

²²⁶ Etzbach K. H., Eilingsfeld H., *Synthesis*, **1988**, *6*, 449-452.

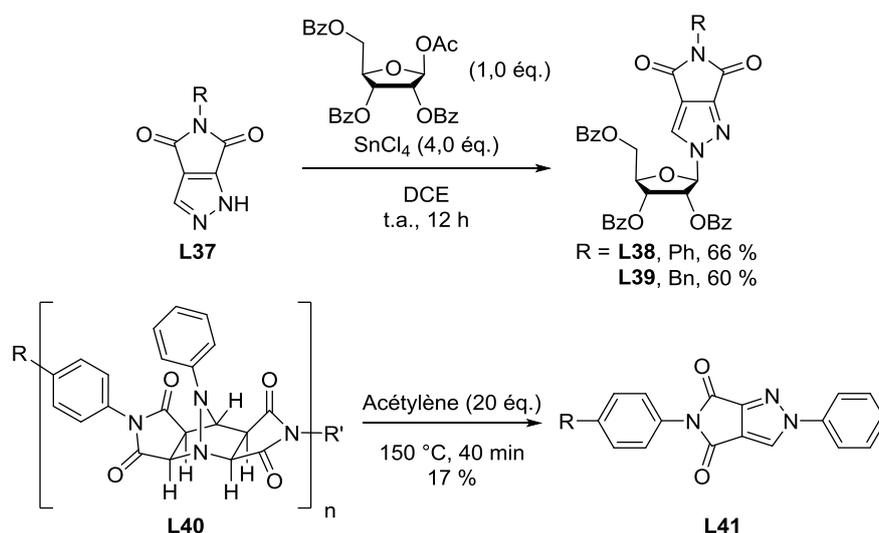
²²⁷ Augustin M., Jeschke P., *J. Prakt. Chem.*, **1987**, *329*, 607-616.

²²⁸ Eilingsfeld H., Etzbach K. H., *DE3204713*, **1983**.

²²⁹ Sungjoong K., Wooyeon W., Yonghan K., *Nucleosides & Nucleotides*, **1997**, *16*, 2025-2033.

²³⁰ Sun K. K., *Macromolecules*, **1987**, *20*, 726-729.

²³¹ Sun, K. K., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 321-322.



Sch\u00e9ma 87 : autres exemples d'utilisation ou formation du noyau pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione.

Face \u00e0 ces lacunes nous nous sommes donc investis dans la synth\u00e8se de ce bicyclic original en se focalisant principalement sur des structures porteuses de deux aromatiques en *ortho* l'un de l'autre, \u00e9quip\u00e9s eux-m\u00eames de fonctions sulfonyles et d'atome de fluor principalement.

I.1. Premi\u00e8re voie de synth\u00e8se des d\u00e9riv\u00e9s pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-diones *via* un noyau pyrazole poss\u00e9dant deux esters

Selon nous, la synth\u00e8se pourrait \u00eatre achev\u00e9e en suivant la s\u00e9quence r\u00e9trosynth\u00e9tique suivante. Nous avons envisag\u00e9 que la structure g\u00e9n\u00e9rale I serait obtenue par un couplage organo-palladi\u00e9 sur le d\u00e9riv\u00e9 II. Ce d\u00e9riv\u00e9 II serait obtenu quant \u00e0 lui par cyclisation \u00e0 partir d'un compos\u00e9 dicarbonyl\u00e9 III issu lui-m\u00eame d'une substitution nucl\u00e9ophile aromatique s\u00e9lective en position N-2 du d\u00e9riv\u00e9 IV. Afin d'acc\u00e9der \u00e0 cet interm\u00e9diaire, la cyclisation d'un alcyne sym\u00e9trique portant un ester \u00e0 chaque extr\u00e9mit\u00e9 sur du trim\u00e9thylsilyldiazom\u00e9thane serait possible (*Sch\u00e9ma 88*). D'ailleurs ces d\u00e9riv\u00e9s commerciaux seraient donc les bases chimiques pour l'\u00e9laboration de cette voie.

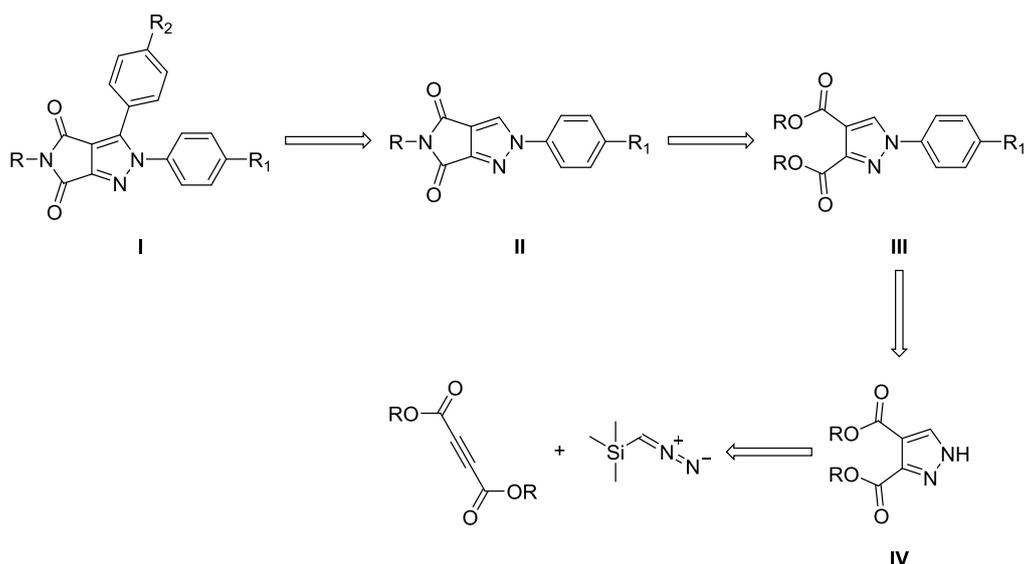


Schéma 88 : rétrosynthèse de la formation du bicyclic pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione.

Dans un premier temps, la construction du cycle pyrazole s'effectue par condensation entre un alcyne symétrique portant un ester sur chaque extrémité et du triméthylsilyldiazométhane au sein d'Et₂O permettant ainsi la formation des pyrazoles **49** - **51** avec d'excellents rendements (Schéma 89).²³²

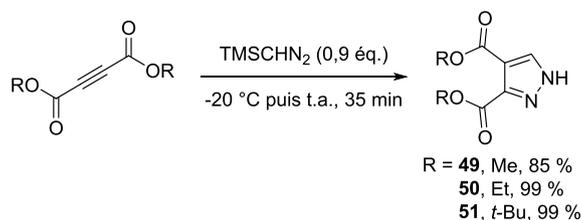


Schéma 89 : formation des pyrazoles 49 - 51.

Une fois ces pyrazoles **49** - **51** obtenus, l'introduction du premier aryle en position N-2 est réalisée dans les conditions appliquées par l'équipe de D. D. Wei.²³³ Les auteurs ont employé la S_NAr pour incorporer régiosélectivement un aryle sur le pyrazole et ce au départ d'un aryle fluoré et fonctionnalisé en *para* par un groupement électroattracteur. La réaction de S_NAr a été réalisée en présence de K₂CO₃ au sein de la NMP sous irradiation micro-ondes. Dans un premier temps, les pyrazoles **52** et **53** fonctionnalisés sélectivement en N-2 sont isolés avec des rendements de 80 et 99 %. Afin d'avoir une structure qui s'applique à cibler COX, le 4-fluorométhylsulfonylbenzène et le 4-fluorobenzènesulfonamide ont été utilisés pour permettre l'obtention des pyrazoles **54** - **58** avec des rendements allant de 41 à 97 % (Schéma 90 et Tableau 15).

²³² Vuluga D., Legros J., Crousse B., Bonnet-Delpon D., *Green Chem.*, **2009**, *11*, 156-159.

²³³ Borzilleri R. M., Cai Z. W., Tebben A. J., Perez H. L., Zhang L., Schroeder G. M., Wei D. D., *WO2012162365*, **2012**.

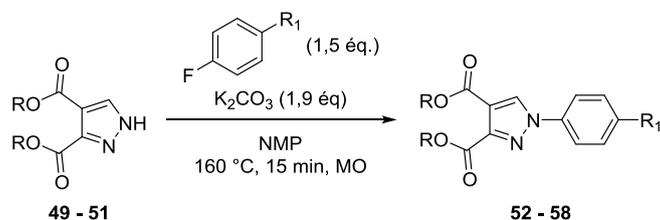


Schéma 90 : réaction de substitution nucléophile aromatique sur les composés 52 - 58.

Nous avons observé une saponification partielle des esters méthyliques du composé **56** lors de la réaction de S_NAr ainsi qu'une dégradation de ce composé au cours du temps. Nous avons donc poursuivi les synthèses avec les composés portant les esters éthyliques et *tert*-butyliques.

Entrée	Produit	Rdt ^a (%)	Entrée	Produit	Rdt ^a (%)
1		52 80	5		56 41
2		53 94	6		57 97
3		54 96	7		58 63
4		55 82			

^a Rendement isolé

Tableau 15 : résultats de la synthèse des composés 52 - 58.

Ayant obtenu des plus grosses quantités avec les composés **54** et **55**, la libération des fonctions acides carboxyliques a été effectuée en premier sur ces substrats par une réaction classique de saponification puis acidification. Celle-ci est réalisée au reflux de l'EtOH en présence d'une solution aqueuse de KOH molaire puis après hydrolyse en milieu acide, les composés **59** et **60** sont isolés avec de bons rendements (*Schéma 91*).

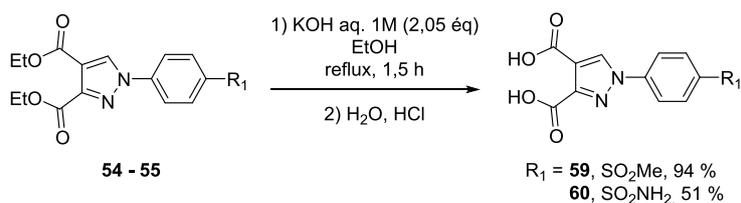


Schéma 91 : saponification des composés 54 et 55.

Dans le cas des diesters *tert*-butyliques **57** et **58**, la formation des diacides **59** et **60** a été effectuée en présence de TFA au sein du DCM à température ambiante avec d'excellents rendements de 98 et de 90 % (Schéma 92).²³⁴

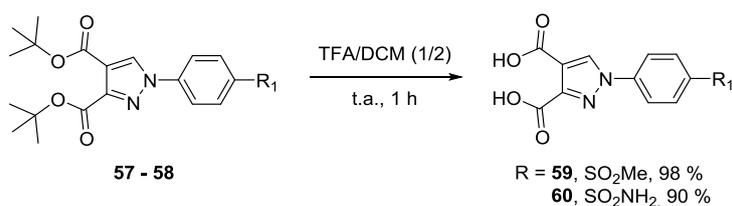


Schéma 92 : synthèse des composés 59 et 60.

Afin d'engendrer la cyclisation des diacides pyrazoliques, nous avons imaginé la formation de l'anhydride cyclique **61a** pour ensuite le faire réagir sur une amine et former la pyrroledione fusionnée au pyrazole.²³⁵ Selon notre étude bibliographique, nous avons été surpris de voir que très peu de références sont disponibles pour achever la formation de ce type d'anhydride cyclique. Nous avons donc appliqué à nos diacides différentes conditions utilisées avec succès en série acide phtalique.^{236,237,238,239} Elles font intervenir des temps et méthodes de chauffages variables, mais, quels que soient les efforts déployés, l'anhydride **61a** n'a jamais pu être isolé (Schéma 93 et Tableau 16). Seul le dianhydride mixte acétique **61b** fut observé lorsque nous avons utilisé de l'anhydride acétique comme réactif et solvant (Tableau 16, Entrée 5 à 7).

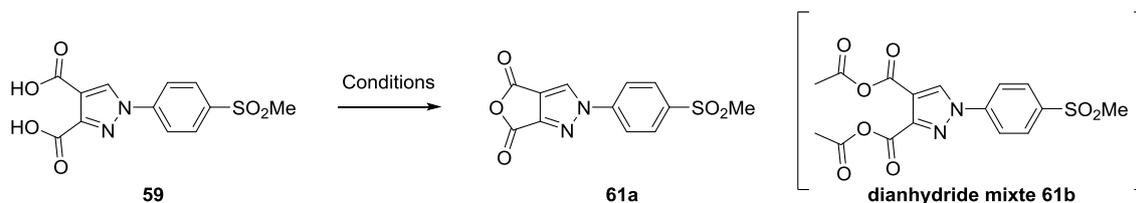


Schéma 93 : essais de formation de l'anhydride 61a.

²³⁴ Babinski D. J., Aguilar H. R., Still R., Frantz D. E., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5915-5923.

²³⁵ Verbeeck S., Herrebout W. A., Gulevskaya A. V., van der Veken B. J., Maes B. U., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5126-5133.

²³⁶ Kasimogullari R., Arslan J. B. S., *J. Het. Chem.*, **2010**, 47, 1040-1048.

²³⁷ Hicks J. L., Huang C. C., Showalter H. D. H., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1987**, 24, 1209-1220.

²³⁸ Vaganova T. A., Shundrina I. K., Kusov S. Z., Karpova E. V., Bagryanskaya I. Y., Malykhin E. V., *J. Fluor. Chem.*, **2012**, 135, 129-136.

²³⁹ Routier S., Peixoto P., Mérour J. Y., Coudert G., Dias N., Bailly C., Léonce S., Caignard D. H., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1401-1413.

Entrée	Conditions	Résultats (Rdt ^a)
1	Ac ₂ O (2,0 éq.), DCM, reflux, 1 h	Produit de départ
2	Ac ₂ O (2,0 éq.), pyridine, t.a., 3 h	Produit de départ
4	Ac ₂ O, reflux, 1 h	Produit de départ
5	Ac ₂ O, reflux, 18 h	61b (99 %)
6	Ac ₂ O, 140°C, 30 min, MO	Produit de départ + 61b (60/40)
7	Ac ₂ O, 200 °C, 1 h, MO	61b (99 %)
8	P ₂ O ₅ (1,2 éq.), THF, reflux, 18 h	Produit de départ
9	DCC (2,0 éq.), ACN, t.a. , 18 h	Produit de départ
10	DCC (2,0 éq.), THF, reflux, 18 h	Produit de départ
11	KOH, EtOH, eau, reflux, 5 h	Produit de départ

^a Rendement isolé

Tableau 16 : résultats de la formation de l'anhydride **61b**.

Face à ces échecs quant à la formation de l'anhydride **61**, la seconde méthode a été de former directement la pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione en présence de la 4-méthoxybenzylamine (PMB-NH₂) ou de la méthylamine en solution dans différentes conditions. Celles-ci impliquent la présence d'une amine pure ou en présence de solvant à t.a ou au reflux (diverses méthodes de chauffage possibles). Malheureusement, quelles que soient les conditions employées, il n'a pas été possible d'obtenir la pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione.

Dans certains cas, la réactivité d'un des deux acides a été observée et des traces de monoamide **62a** ou **62b** caractérisés. Cependant, lorsque nous augmentons la température de réaction qui est à la base de la déshydratation souhaitée, seule la formation du diamide **62c** ou **62d** était observable (Schéma 94 et Tableau 17).

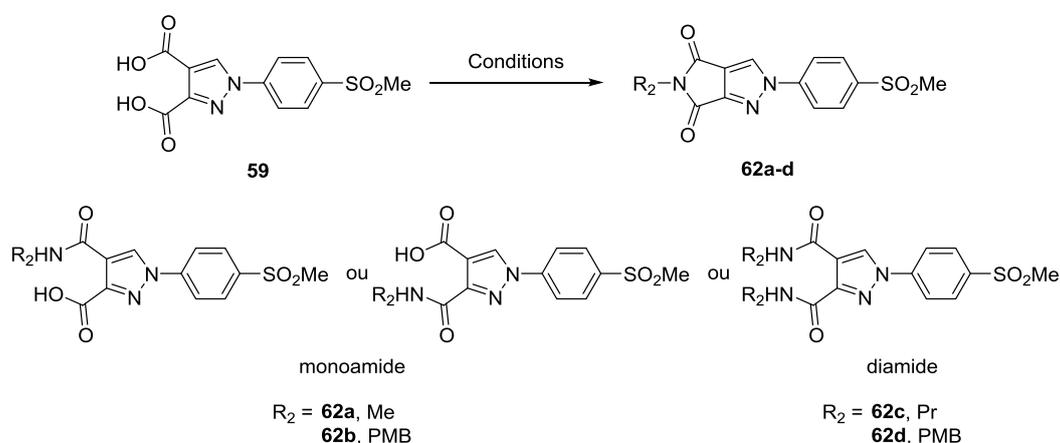


Schéma 94 : formation du bicyclic pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione à partir du diacide.

Entrée	Conditions	Résultats (Rdt ^a)
1	PMB-NH ₂ (1,0 éq.), THF, t.a. , 18 h	Produit de départ 59
2	PMB-NH ₂ (2,0 éq.), THF, t.a. , 18 h	Produit de départ 59
3	PMB-NH ₂ (1,0 éq.), THF, reflux, 18 h	Produit de départ 59 + monoamide (62b, traces)
4	PMB-NH ₂ (2,0 éq.), THF, reflux, 18 h	Produit de départ 59 + monoamide (62b, traces)
5	PMB-NH ₂ , sans solvant, 200 °C, 18 h	Produit de départ 59 + diamide 62d (~50/50)
6	PMB-NH ₂ , sans solvant, 200 °C, 30 min, MO	Diamide (62d , 99 %)
7	PMB-NH ₂ , sans solvant, 250 °C, 15 min, MO	Diamide (62d , 99 %)
8	MeNH ₂ (1,0 éq.), THF, 80 °C, 18 h, tube scellé	Produit de départ 59 + monoamide (62a, traces)
9	MeNH ₂ (2,0 éq.), THF, 80 °C, 18 h, tube scellé	Produit de départ 59 + monoamide (62a, traces)
10	PrNH ₂ (1,02 éq.), HOBt.H ₂ O (2,20 éq.), EDCI (2,10 éq.), THF, t.a., 24 h	Diamide (62c , 99 %)

^a Rendement isolé

Tableau 17 : résultats de la formation du bicyclopyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione à partir du diacide.

Face à ces revers de fermeture de cycle, nous avons été contraints d'aborder une autre voie d'accès à nos composés cibles.

I.2. Seconde voie de synthèse des dérivés pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-diones

Afin de contourner le problème de réactivité du diacide **59**, une nouvelle voie de synthèse a été imaginée de manière à pouvoir travailler chacun des carbonyles formés au cours de la synthèse.

Selon une nouvelle voie hypothétique, le composé **I** serait obtenu à partir d'un dérivé **II** halogéné issu de la cyclisation du composé **III** dont l'acide carboxylique proviendrait de la saponification du dérivé **IV**. Ce composé **IV** serait alors issu de l'oxydation et de l'amidification du dérivé **V** qui est obtenu par une formylation de Vilsmeier-Haack suivie d'une halogénéation du dérivé **VI**. Le pyrazole **VI** précurseur clé serait quant à lui synthétisé par cyclisation entre un alcyne symétrique porteur d'un ester à chaque extrémité et d'une phénylhydrazine, ces derniers éléments étant disponibles commercialement (*Schéma 95*).

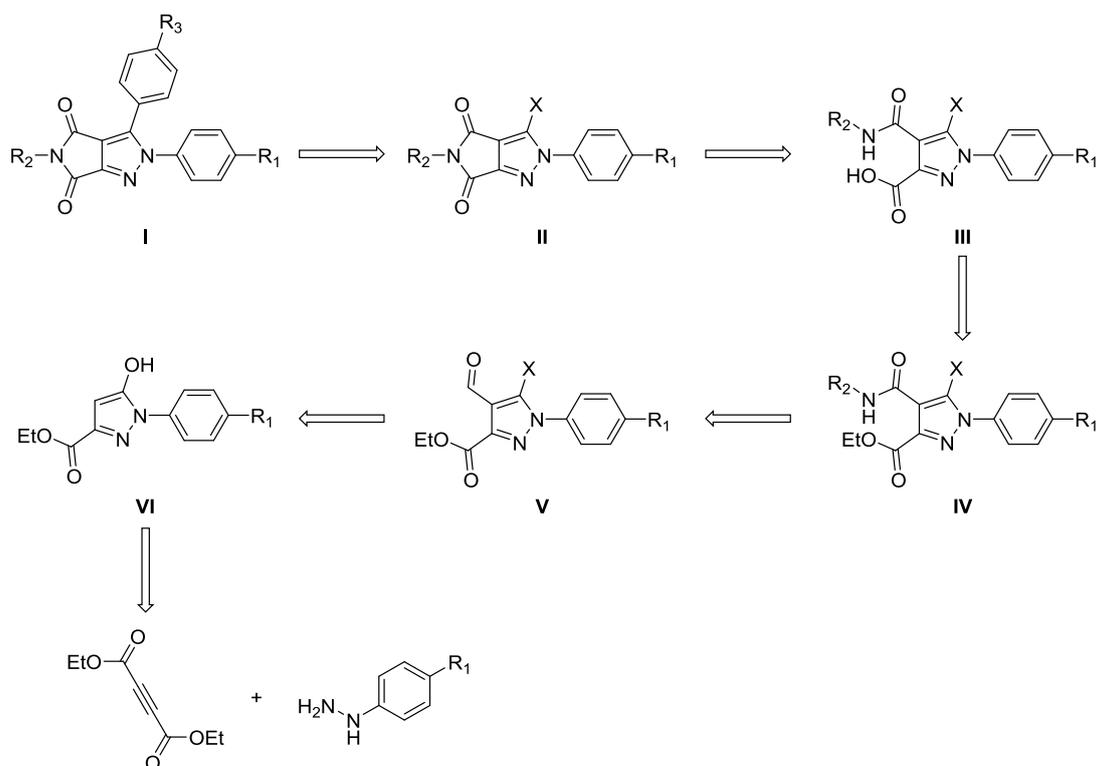


Schéma 95 : nouvelle rétrosynthèse de la formation du bicycle pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione I.

Au niveau de la synthèse, la première étape consiste donc en la formation du noyau pyrazole par cyclisation entre le diéthylacétylène dicarboxylate et une phénylhydrazine chlorhydrate substituée en *para* en présence d'Et₃N. Cette réaction est inspirée des travaux de l'équipe de R. L. Dow,²⁴⁰ qui réalise leur réaction au sein de l'EtOH à température ambiante. Les pyrazoles **63** à **65** ont pu être isolés avec des rendements variables (Schéma 96).

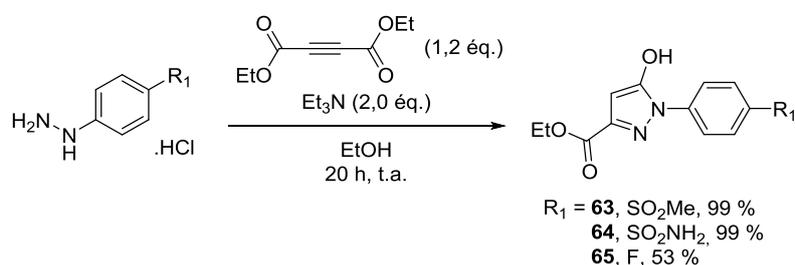


Schéma 96 : formation des cycles pyrazoles **63** - **65**.

La seconde étape est la formylation des pyrazoles **63** - **65** par la réaction de Vilsmeier-Haack.²⁴¹ Dans le cas de nos intermédiaires pyrazoliques, il ne reste qu'une position activée libre en C-4. La formylation a donc été effectuée en présence de DMF et d'un trihalogénure de phosphore au sein du DCE, suivie d'une halogénéation de la position portant l'hydroxyle à l'aide d'un excès du

²⁴⁰ Carpino P. A., Dow R. L., *US20040214855*, **2004**.

²⁴¹ Vilsmeier A., Haack A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1927**, *60*, 119-122.

trihalogénure de phosphoryle.^{242,243} Cette réaction a permis l'obtention des dérivés formylés et halogénés **66** - **69** avec de bons rendements (*Schéma 97* et *Tableau 18*).

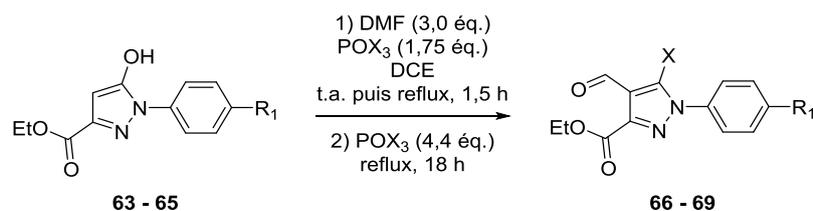


Schéma 97 : formylation et halogénéation des composés 63 - 65.

Entrée	POX ₃	Produit	Rdt ^a (%)
1	POCl ₃		66 86
2	POBr ₃		67 70
3	POCl ₃		68 39
4	POCl ₃		69 59

^a Rendement isolé

Tableau 18 : résultats de la formation des composés formylés et halogéné 66 - 69.

Dans le cas où R₁ = SO₂NH₂, il est certain que la présence du DMF entraîne une réaction secondaire de protection de la sulfonamide (*Tableau 18*, entrée 3), expliquant la formation du composé protégé **68**. Le rendement modeste de 39 % est corrélé avec l'instabilité de l'intermédiaire réactionnel formylé, hydroxylé et protégé sur la fonction sulfonamide. Dans le cadre de l'emploi du POBr₃, le composé bromé **67** est certes obtenu mais le contrôle de la réaction s'est avéré fastidieux et aléatoire. C'est pourquoi les autres étapes de cette voie d'accès ont été poursuivies mais uniquement avec les composés **66** et **69**.

Afin d'éviter la coupure prématurée de l'ester, la déshalogénéation et l'éventuelle formation de N-oxyde, il a été envisagé d'effectuer l'oxydation de l'aldéhyde dans des conditions douces

²⁴² Dunn J. P., Hogg J. H., Mirzadegan T., Swallow S., *WO2004074257*, **2004**.

²⁴³ Cooper M., Receveur J. M., Hoegberg T., Nielsen P. A., Linget J. M., Noeregaard P. K., *WO2008074982*, **2008**.

décrites par l'équipe de L. Kurti²⁴⁴ qui utilisent l'oxydation de Pinnick. Cette réaction se produit en présence d'un large excès de NaH₂PO₄ et de NaClO₂ au sein d'un mélange *t*-BuOH/eau/2-méthyl-2-butène (15/15/9). Cette réaction, à température ambiante, a permis l'obtention des acides carboxyliques **70** et **71** avec d'excellents rendements respectifs de 95 et 90 % (Schéma 98).

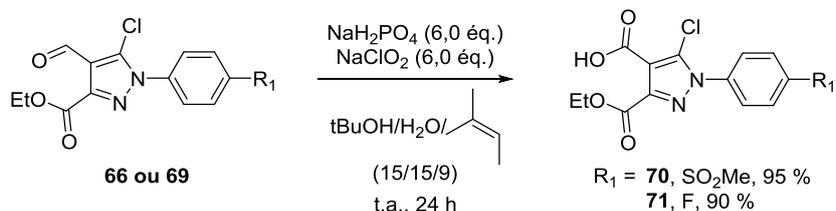


Schéma 98 : réaction d'oxydation de Pinnick sur les pyrazoles 66 et 69.

Selon nos hypothèses de départ, l'étape suivante consisterait à introduire l'amine sur l'acide carboxylique afin de le transformer en amide, ce qui permettra, dans le meilleur des cas, d'obtenir le bicyclic désiré après cyclisation. Ayant un noyau pyrazole et un ester, les conditions les plus douces pour obtenir un amide sont les méthodes de couplage peptidique. Le premier essai a été réalisé avec la 4-méthoxybenzylamine en présence d'un agent de couplage tel que le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) en présence de 4-diméthylaminopyridine (4-DMAP) à température ambiante. Malheureusement, dans ces conditions opératoires, il n'a pas été possible d'observer la formation de l'amide **72** désiré (Schéma 99).

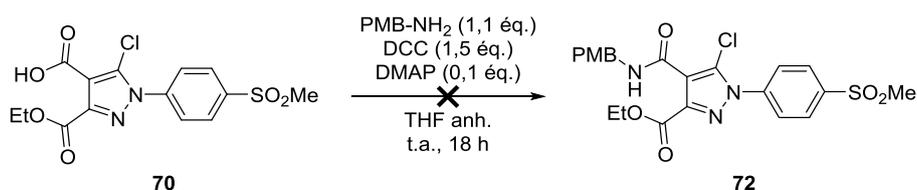


Schéma 99 : premier essai de couplage peptidique entre le composé 70 et la PMB-NH₂.

Toujours dans une stratégie de couplage peptidique, l'agent de couplage et l'agent activant ont été remplacés par le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) et le 1-hydroxybenzotriazole hydraté (HOBT.H₂O) qui génère un système d'activation plus réactif que le système DCC/DMAP précédent. Les amides **72** - **74** ont pu être synthétisés avec de très bons rendements allant de 82 à 96 % (Schéma 100 et Tableau 19).

²⁴⁴ Kurti L., Czako B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis : Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic press, 2005.

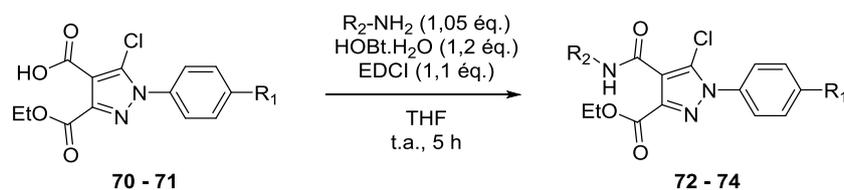
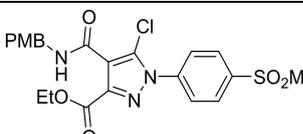
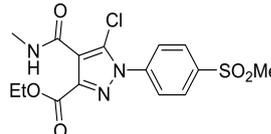
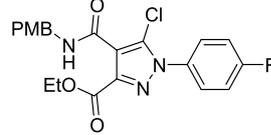


Schéma 100 : formation des amides 72 - 74.

Entrée	Produit	Rdt ^a (%)
1		72 96
2		73 82
3		74 85

^a Rendement isolé

Tableau 19 : résultats de la formation des composés 72 - 74.

Ayant à disposition l'amide et l'ester portés simultanément par **72**, le bicyclic **75** de type pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione pourrait être obtenu par réaction de l'azote de l'amide sur le carbonyle de l'ester. Différentes conditions ont été testées en ce sens, aussi bien basiques que acides, à différentes températures et sous diverses méthodes d'activations thermiques. Malheureusement aucune de ces méthodes n'a permis d'observer la formation du composé bicyclique **75** souhaité (*Schéma 101* et *Tableau 20*).

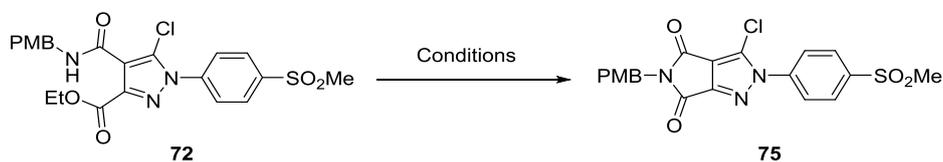


Schéma 101 : essai de la formation du bicyclic 75 via différentes conditions.

Entrée	Conditions	Résultats
1	Et_3N (2,0 éq.), MeOH, t.a., 18 h	Produit de départ
2	APTS cat., Toluène, reflux, 18 h	Produit de départ
3	NMP, 180 °C, 30 min	Produit de départ
4	NMP, 230 °C, 30 min	Produit de départ
5	NaH, NMP, 160 °C, 10 min, MO	Produit de départ + dégradation

Tableau 20 : conditions et résultats des essais de la formation du composé 75.

Ces revers vis-à-vis de cette réaction d'addition / élimination, nous ont conduits à saponifier l'ester des composés **72** - **74** afin de libérer l'acide carboxylique. Selon l'amide employé, les conditions de saponification diffèrent. Dans le cas où l'amide est formé avec le groupement 4-méthoxybenzyle, la saponification s'effectue en employant une solution aqueuse de KOH 1N au reflux de l'EtOH tandis que dans le cas où l'amide est méthylique, cette saponification est conduite en présence d'un excès de LiOH au sein d'un mélange THF/H₂O (1/1) à température ambiante. Après hydrolyse acide, les composés **76** - **78** sont obtenus avec d'excellents rendements allant de 92 à 98 % (*Schéma 102* et *Tableau 21*).

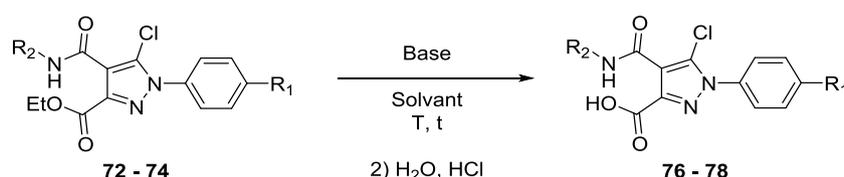
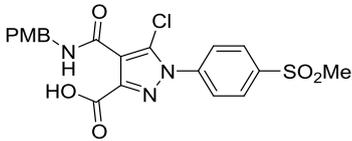
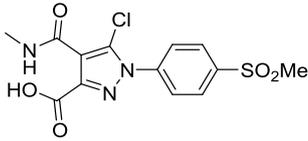
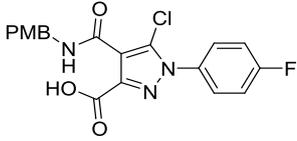


Schéma 102 : réaction de saponification des esters des composés 72 -74.

Entrée	Produit	Base	Solvant	T	t (h)	Rdt ^a (%)
1		76 KOH aq. 1N (1,1 éq.)	EtOH	reflux	1,5	98
2		77 LiOH (5,0 éq.)	THF/H ₂ O (1/1)	t.a.	18	97
3		78 KOH aq. 1N (1,1 éq.)	EtOH	reflux	1,5	92

^a Rendement isolé

Tableau 21 : résultats de la synthèse des acides carboxyliques 76 - 78.

Les acides carboxyliques **76** - **78** étant disponibles, le couplage peptidique entre l'acide carboxylique et l'amide secondaire du composé **76** a été engagé afin de former le bicyclic **75** désiré. L'essai a été réalisé en présence d'EDCI et de HOBt.H₂O au sein du THF, mais la formation du bicyclic n'a jamais été observée (*Schéma 103*). Nous avons récupéré majoritairement du produit de départ plus une fraction correspondant à l'ester activé d'HOBt synonyme de l'activation de l'acide mais aussi de la mauvaise réaction de l'ester activé.

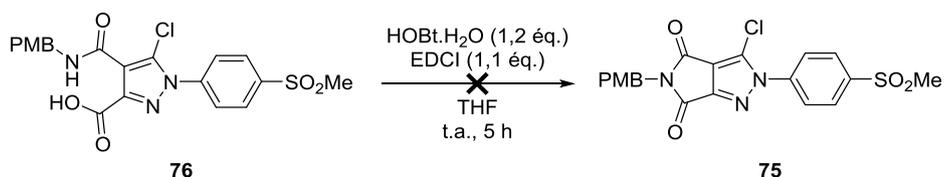


Schéma 103 : essai de formation du composé 75.

Un deuxième essai a été réalisé directement dans le SOCl_2 afin de former le chlorure d'acide rendant ainsi le carbonyle plus électrophile. Cette approche permettrait donc une attaque nucléophile par l'azote de l'amide afin de former la pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione **75** désirée. Malheureusement, seul le produit de départ et un peu de dégradation ont été observés (*Schéma 104*).

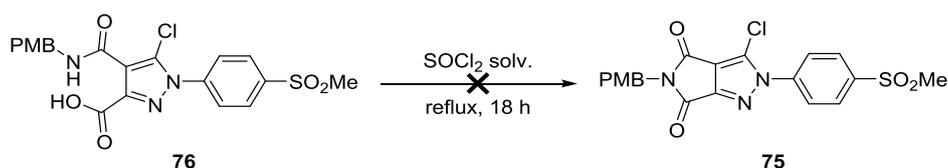


Schéma 104 : deuxième essai de formation du composé 75.

En élargissant la recherche bibliographique, il s'est révélé que l'équipe de Seebach²⁴⁵ a publié une cyclisation formant le bicyclic phthalimide **L43** en présence d'un acide carboxylique et d'un amide secondaire adjacent (**L42**) par l'emploi de carbodiimidazole (CDI) (*Schéma 105*).

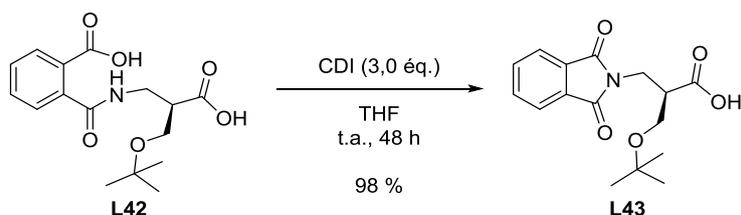


Schéma 105 : formation du phthalimide L43.

Par analogie, cette réaction a été appliquée à nos composés, au sein du THF anhydre à température ambiante, donnant accès aux composés cyclisés **75** et **79** dans un premier temps, avec des rendements de 72 % et 34 %. Puis, en utilisant le DCM anhydre, nous avons observé un effet de solvant qui nous a permis d'augmenter les rendements à 82 % pour le composé **75** et 64 % pour **79**. Ces dernières conditions ont été également appliquées pour obtenir le composé **80** avec un bon rendement de 73 % (*Schéma 106* et *Tableau 22*).

²⁴⁵ Patora-Komisarska K., Podwysocka D. J., Seebach D., *Helv. Chim. Acta*, **2011**, *94*, 1-16.

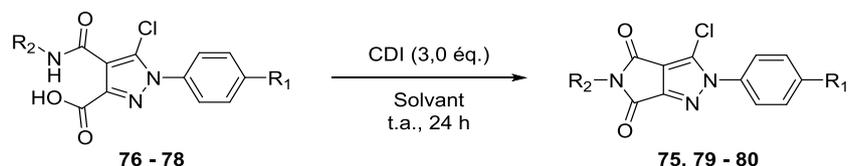


Schéma 106 : cyclisation des composés 76 - 78.

R₁	R₂	N°	Solvant	Rdt^a (%)
SO₂Me	PMB	75	THF	72
			DCM	82
	Me	79	THF	34
			DCM	64
F	PMB	80	DCM	73

^aRendement isolé

Tableau 22 : résultats de la synthèse des bicyclics 75, 79 et 80.

La réaction a été testée sous irradiation micro-ondes avec le composé **77** afin de diminuer le temps de réaction. La cyclisation s'est bien opérée mais le produit obtenu n'était pas celui attendu. Effectivement, l'imidazole qui est libéré au cours de la réaction a réagi sur le dérivé cyclisé en effectuant une S_NAr sur le carbone halogéné, laissant apparaître la réactivité du chlore vis-à-vis de la S_NAr. Il se peut, pour des travaux futurs, que la réactivité de cette position soit explorée en utilisant d'autres réactions nucléophiles mais aussi des réactions de couplages organo-palladiés. Le produit **81** a été isolé avec un rendement modeste de 43 % (*Schéma 107*).

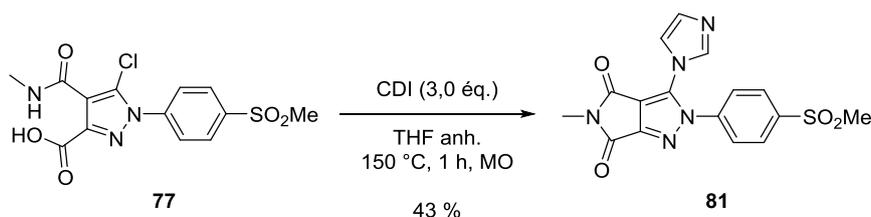


Schéma 107 : essai de cyclisation sous irradiation micro-ondes conduisant au composé 81.

Après l'obtention des pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-diones, et pour permettre par la suite différentes fonctionnalisations de la pyrroledione, il a été envisagé de déprotéger le bicyclic **75** portant le groupe PMB. Actuellement, il n'a pas été possible d'obtenir le composé déprotégé **82** désiré malgré les différentes conditions testées (*Schéma 108* et *Tableau 23*).²⁴⁶⁻²⁴⁹

²⁴⁶ Awuah E., Capretta A., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 3122-3130.

²⁴⁷ Palmer B. D., Thompson A. M., Booth R. J., Dobrusin E. M., Kraker A. J., Lee H. H., Lunney E. A., Mitchell L. H., Ortwine D. F., Smaill J. B., Swan L. M., Denny W. A., *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 4896-4911.

²⁴⁸ Moffat D., Nichols C. J., Riley D. A., Simpkins N. S., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2953-2975.

²⁴⁹ H. Ji, Q. Jing, J. Huang, R. B. Silverman, *Tetrahedron*, 2012, *68*, 1359-1366.



Schéma 108 : réaction de déprotection du groupement PMB du composé 75

Entrée	Conditions	Résultats
1	AlCl ₃ (8,0 éq.), Anisole, t.a., 18 h	Produit de départ
2	AlCl ₃ (8,0 éq.), Anisole, 70 °C, 18 h	Produit de départ
3	AlCl ₃ (8,0 éq.), Anisole, 140 °C, 45 min, MO	Produit de départ + dégradation
4	DCM/TFA (2/1), t.a., 6 h	Produit de départ
5	Anisole/TFA (1/3), t.a., 18 h	Produit de départ
6	Anisole/TFA (1/3), 100 °C, 30 min, MO	Produit de départ
7	CAN (1,2 éq.), ACN/eau (1/1), t.a., 24 h	Produit de départ
8	CAN (1,2 éq.), ACN/eau (1/1), 120 °C, 15 min, MO	Produit de départ

Tableau 23 : résultats des différentes conditions de déprotection du composé 75.

Pour obtenir le composé portant deux aryles en position *ortho* l'un de l'autre, il était nécessaire d'effectuer un couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura sur le chlore résiduel de **75** et **80**. La réaction a été effectuée dans les conditions classiques de couplage utilisées sous irradiation micro-ondes, au sein du dioxane anhydre. A noter qu'en présence d'eau, il a été observé de la dégradation et une ouverture du lactame. Cette nouvelle réaction d'arylation a permis d'isoler les composés **83** et **84** avec des rendements modestes. Seul le composé **85** n'a pas été observé dans ce cas où le réactif de départ et de la dégradation ont été constatés (Schéma 109 et Tableau 24).

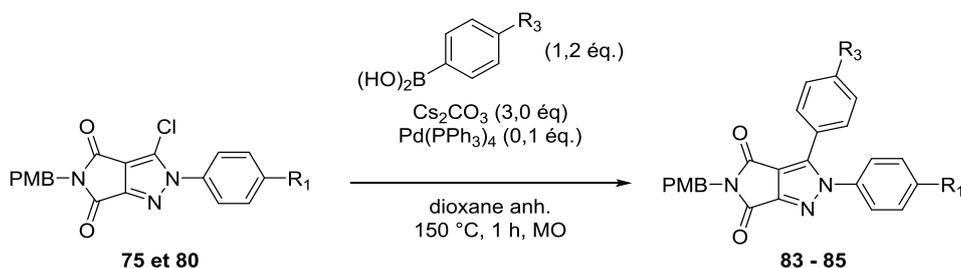


Schéma 109 : formation des composés 83 - 85 par couplage organo-palladié.

Entrée	Produit	Rdt ^a (%)	
1		83	29
2		84	28
3		85	0

^a Rendement isolé

Tableau 24 : résultats de la synthèse des composés 83 - 85.

I.3. Bilan de la série pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione

La synthèse de la pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione a été réalisée en six étapes. La mise en place d'une voie d'accès générant un intermédiaire chloré laisse apparaître une première possibilité de pharmacomodulation par couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura et pourquoi pas de type Buchwald-Hartwig, mais aussi une capacité de son déplacement par S_NAr (Schéma 110).

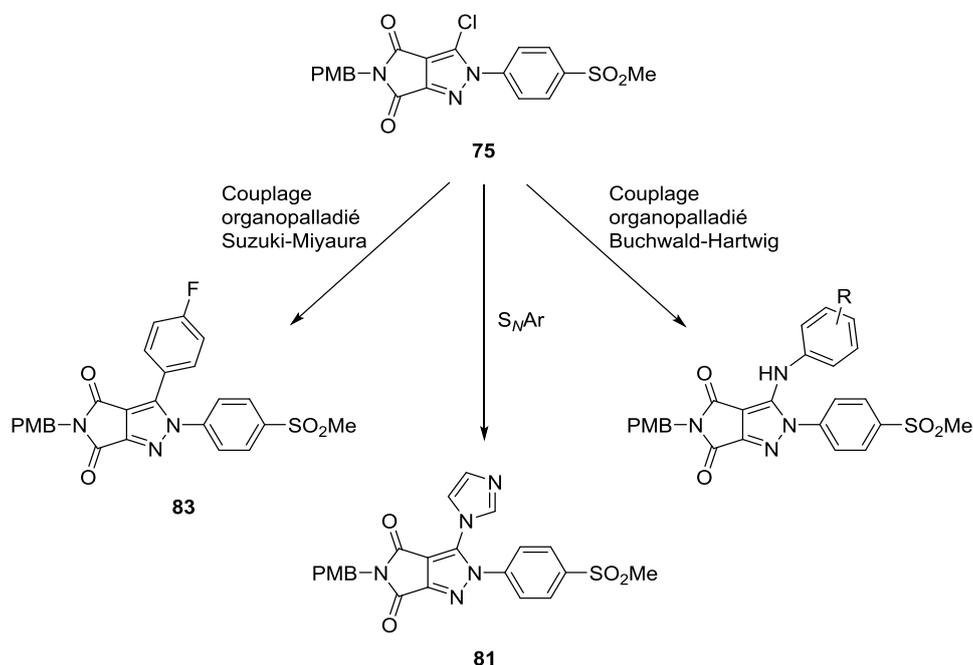


Schéma 110 : premières pharmacomodulations du bicyclic 75 sur la position C-3.

Le composé **83** a pu être évalué sur COX-2 mais n'a révélé aucune affinité pour la cible à l'heure actuelle. Nous pouvons expliquer ce résultat par la présence du groupement PMB sur la molécule, qui est encombrant et empêche probablement le composé d'avoir accès à la poche du site actif de COX-2. Il serait donc d'un grand intérêt de synthétiser les analogues méthylé (*N*-Me) **83a** ou hydrogéné (*N*-H) **83b** à la place du PMB. De plus, les valeurs calculées pour le Log P, la réfractivité molaire et la surface polaire diminuent avec la présence du méthyle, ce qui maintient le fort intérêt de concevoir cette structure afin de mesurer son potentiel sur COX-2 (Schéma 111).

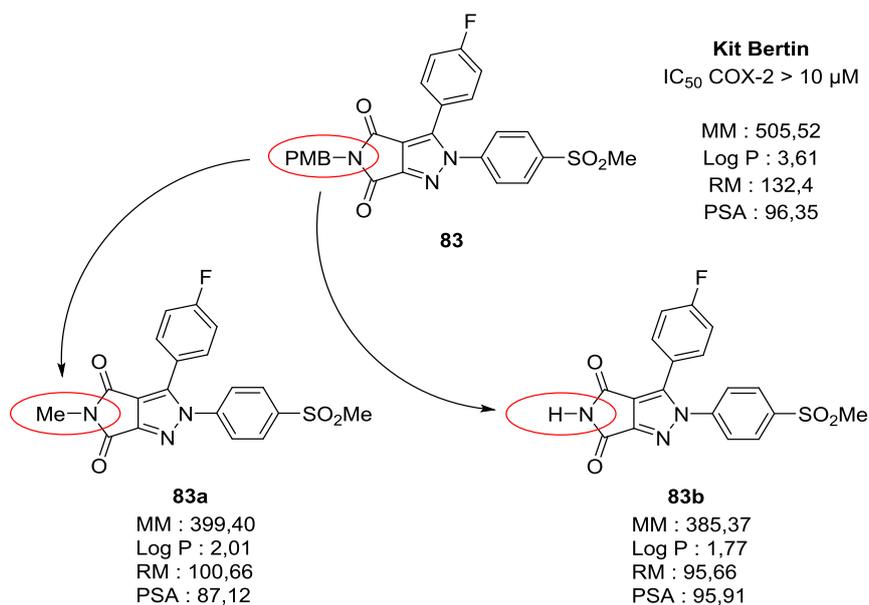


Schéma 111 : comparaison des données disponibles et calculées entre les composés 83, 83a et 83b.

Nous pouvons également supposer que les aryles du composé **83** ne sont pas orientés de la bonne manière. C'est pourquoi nous avons envisagé de synthétiser le composé **84** de type « inverso » qui est en cours de test et son homologue « inverso » méthylé **86** qui est en cours de réalisation (*Schéma 112*).

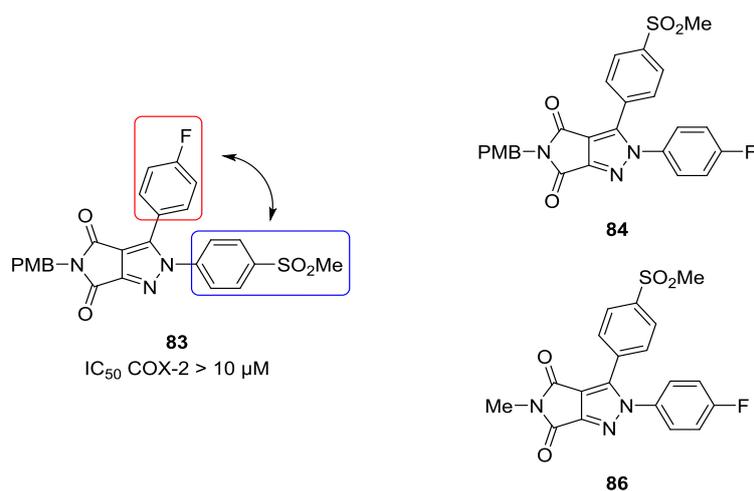


Schéma 112 : perspectives de synthèse des dérivés inverso 84 et 86 du composé 83.

Enfin si les carbonyles s'avèrent être néfastes pour la liaison à l'enzyme, il est prévu de synthétiser des analogues avec un ou deux carbonyles de moins (**87** et **88**), ou de remplacer notre bicyclic triazoloté par son analogue aliphatique (**89**) ou hétéroaromatique (**90**) (*Schéma 113*).

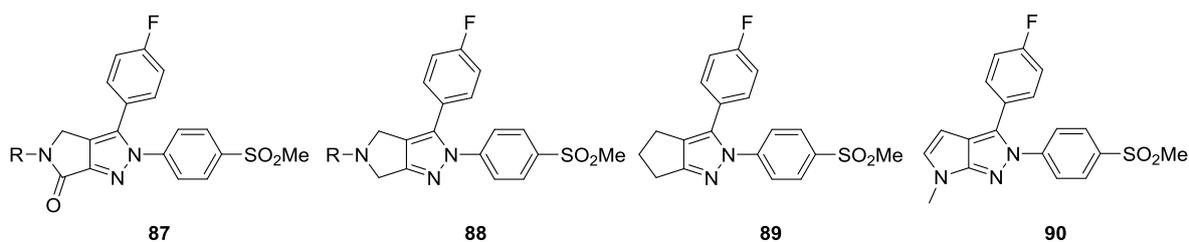


Schéma 113 : exemples de nouveaux scaffolds (87 - 90) appuyés du modèle pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione.

Ces dernières hypothèses sont très importantes car elles permettraient de vérifier si l'encombrement stérique du PMB, l'orientation du bicyclic et enfin les carbonyles jouent un rôle ou non sur l'activité de notre substrat vis-à-vis de COX-2. Par manque de temps ce planning prévisionnel n'a pu être achevé.

Cependant nous avons privilégié la diversité moléculaire lors de ces approches exploratoires. En s'appuyant sur la migration de la liaison en C-3 de notre indazole du chapitre 1, nous avons donc développé des structures de type indazole dans un premier temps et (aza)benzotriazole dans un second temps, uniquement arylé en N-2. L'ensemble de ces réalisations seront présentées dans le chapitre suivant.

II. Dérivés indazole arylés en N-2

Nous avons imaginé une seconde série reprenant partiellement le modèle pharmacophorique de type indazole reporté dans le chapitre précédent. Cette fois-ci, nous nous sommes penchés sur la disposition des aryles dans l'espace en faisant migrer la liaison en C-3 de l'indazole en *ortho* du phényle en N-2. Cette approche disruptive permettrait de conserver l'aspect de la position relative des aryles en 1,2 et de conduire au modèle représenté ci-dessous qui fait état de la présence de l'indazole fonctionnalisé par un aryle en N-2 et par le second aryle en *ortho* de la liaison carbone-azote (Schéma 114).

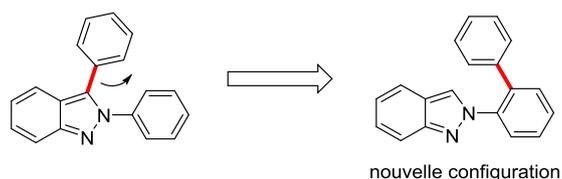


Schéma 114 : représentation du nouveau modèle indazole.

Après recherche dans la littérature, des travaux récents de l'équipe de K. Seth^{250,251} décrivent une série de molécules de type benzoxazole (L44 - L46) possédant une configuration similaire à celle que nous recherchons. Ces auteurs décrivent également une affinité et une sélectivité intéressante sur COX-2 et une faible affinité des composés décrits sur COX-1 (Schéma 115).

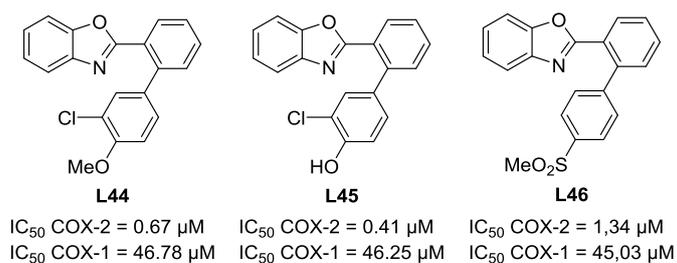


Schéma 115 : molécules de type benzoxazole ayant de bonnes affinités et sélectivités avec COX-2.

II.1. Synthèse du dérivé indazole N-2 arylé

Au vue cette étude fructueuse, il nous est apparu possible d'appliquer cette stratégie en s'appuyant sur notre premier modèle indazolique. En prenant appui sur la synthèse de ce squelette indazolique, le composé final souhaité I serait obtenu par réaction intramolécule de l'imine II. Cette imine serait obtenue par condensation entre le 2-bromobenzaldéhyde commercial et une aniline fonctionnalisée en position *ortho* par un aryle portant en position *para* le groupement sulfonyle désiré III et synthétisé à partir de la 2-bromoaniline commerciale (Schéma 116).

²⁵⁰ Seth K., Garg S. K., Kumar R., Purohit P., Meena V. S., Goyal R., Banerjee U. C., Chakraborti A. K., *ACS Med. Chem. Lett.*, **2014**, 5, 512-516.

²⁵¹ Seth K., Purohit P., Chakraborti A. K., *Org. Lett.*, **2014**, 16, 2334-2337.

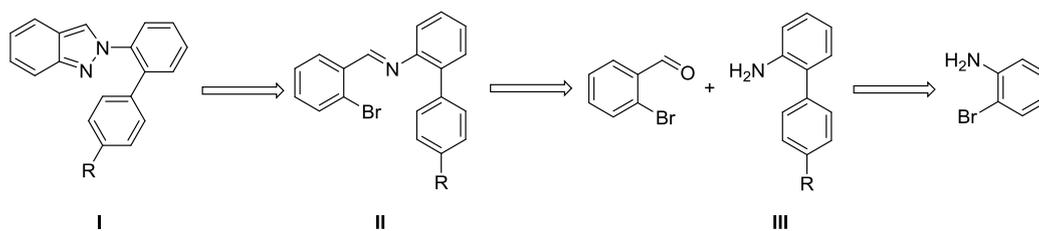


Schéma 116 : rétrosynthèse proposée de la formation de l'indazole substitué en N-2.

Afin d'éviter les problèmes de compatibilité liés à l'étape de cyclisation au NaN_3 , la 2-bromoaniline est engagée dans une réaction de couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura à l'aide de l'acide 4-méthylsulfonylbenzèneboronique ou de l'acide 4-sulfonamidebenzèneboronique, de carbonate de césium, d'une quantité catalytique de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ au sein d'un mélange dioxane/eau (9/1) sous irradiation micro-ondes. Le composé **91** a pu être synthétisé avec un modeste rendement de 54 % tandis que la formation du composé **92** n'a pas pu être observée (Schéma 117).

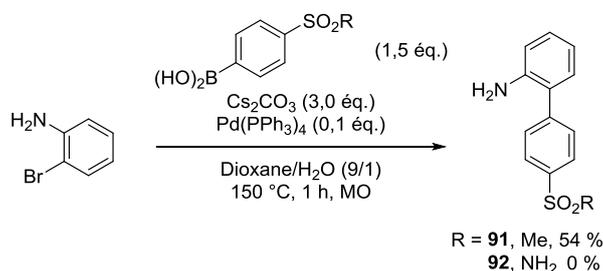


Schéma 117 : synthèse des composés **91** et **92**.

Nous avons donc poursuivi la synthèse en utilisant l'aniline **91** qui a été condensée sur le 2-bromobenzaldéhyde en présence de MgSO_4 au sein du THF anhydre, sous irradiation micro-ondes, pour former l'imine **93** avec un excellent rendement de 99 %. Cette imine a ensuite été engagée dans la réaction de cyclisation en présence de NaN_3 et d'une quantité catalytique de CuI au sein du DMSO anhydre et ce, sous irradiation micro-ondes, pour former le composé cyclisé **94** avec un rendement modeste de 42 % (Schéma 118).

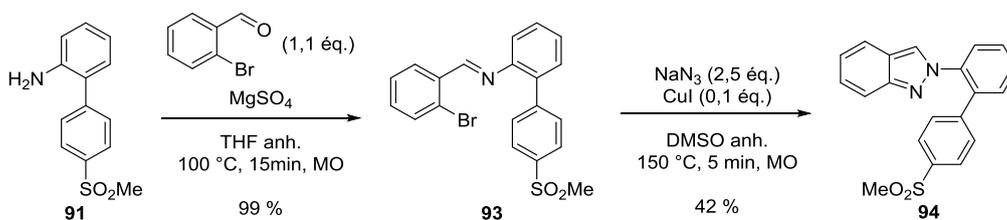


Schéma 118 : formation de l'imine **93** suivie de la cyclisation pour donner l'indazole N-2 arylé **94**.

Au regard des résultats biologiques, l'affinité sur COX-2 est faible mais la structure présente une bonne sélectivité vis-à-vis de COX-1 (Tableau 25).

Entrée	Produit	IC ₅₀ COX-2 (μM)	IC ₅₀ COX-1 (μM)	
1		94	2,684	> 25

Tableau 25 : résultats biologiques du composé 94.

En comparant notre résultat d'activité de **94** avec celui obtenu sur la même enzyme avec le scaffold du benzoxazole (**L46**), la présence simultanée d'un hétéroatome en position 1 et 3 pourrait être la clé pour enclencher une affinité sur COX-2. Nous nous sommes donc orientés vers l'introduction d'un azote supplémentaire, nous donnant accès à une nouvelle structure, celle des benzotriazoles (*Schéma 119*).

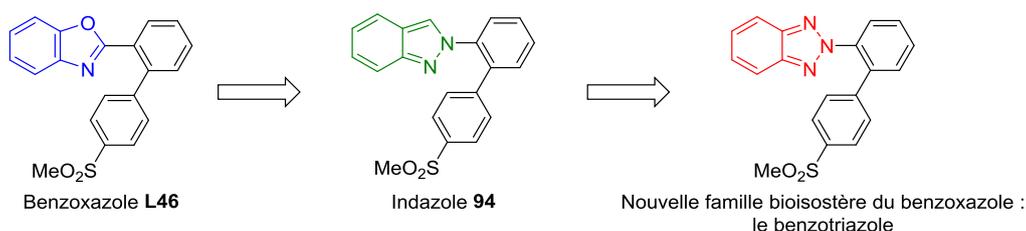


Schéma 119 : nouvelle structure envisagée : le noyau benzotriazole.

II.2. Synthèse des dérivés benzotriazoles *N*-2 arylé

Dans cette nouvelle série, l'objectif a été d'obtenir la molécule **I** qui possède le noyau benzotriazole. Elle serait obtenue par *C-H* arylation directe du composé **II** issu de la cyclisation d'un dérivé azoïque **III** portant un brome en *ortho* sur un des aryles. Cette voie rappelle ainsi la formation du noyau indazole à partir d'une imine, voie décrite dans le chapitre 1. Pour terminer la présentation de l'accessibilité, le composé azoïque serait obtenu par condensation sur le 1-bromo-2-nitrosobenzène **IV** provenant enfin lui-même de la mono-oxydation de la 2-bromoaniline commerciale (*Schéma 120*).

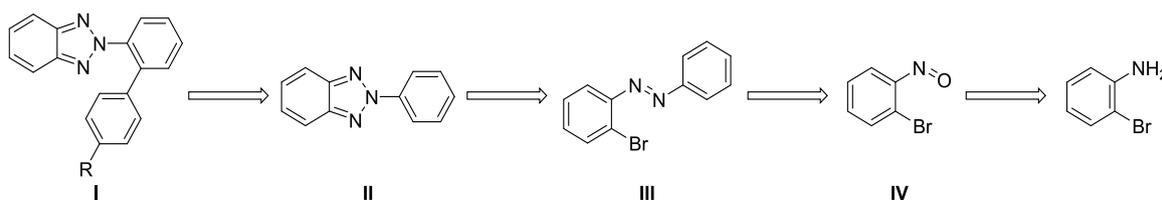


Schéma 120 : rétrosynthèse de la formation de dérivés benzotriazoles *I*.

Pour commencer les synthèses, la première étape a été achevée par l'oxydation partielle du groupement amino de la 2-bromoaniline grâce à de l'oxone en solution.²⁵² La réaction d'oxydation a lieu à l'interphase entre l'oxone qui est solubilisée dans l'eau et la 2-bromoaniline qui est solubilisée dans le DCM. Le composé nitroso **95** a été isolé avec un rendement de 65 % et a ensuite été condensé sur l'aniline au sein de l'acide acétique glacial afin de former le dérivé azoïque **96** qui a été obtenu avec un excellent rendement de 99 % (Schéma 121).²⁵³

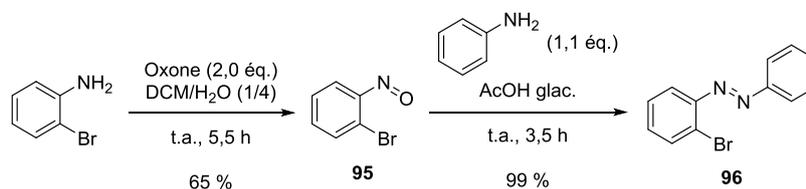


Schéma 121 : formation du 2-bromonitrosobenzène **95** suivi puis du dérivé azoïque **96**.

En utilisant les conditions de la réaction de cyclisation employées pour la formation de l'indazole (chapitre 1), c'est-à-dire à l'aide du NaN₃ et du CuI,²⁵⁴ le benzotriazole **97** a pu être synthétisé avec un excellent rendement de 97 % (Schéma 122).



Schéma 122 : synthèse du benzotriazole N-2 arylé **97**.

Il n'existe que peu de références qui exploitent le noyau benzotriazole pour obtenir la configuration que nous recherchons. Récemment des travaux de S. Suping²⁵⁵ décrivent la C-H arylation directe par couplage organo-palladié en position *ortho* de l'aryle en N-2 du benzotriazole. Selon cette étude, des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs peuvent être employés et les synthèses achevées avec des rendements allant de 61 à 91 % (**L47 – L52**). Selon nous, l'orientation se ferait *via* une complexation du palladium sur un des azotes de la partie triazole, favorisant ainsi l'insertion de l'aromatique en *ortho* de la liaison carbone-azote du triazole (Schéma 123).²⁵⁶⁻

260

²⁵² Chavannavar A. P., Oliver A. G., Ashfeld B. L., *Chem. Comm.*, **2014**, 50, 10853-10856.

²⁵³ Osorio-Planes L., Rodríguez-Escrich C., Pericas M. A., *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1704-1707.

²⁵⁴ Kumar M. R., Park A., Park N., Lee S., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3542-3545.

²⁵⁵ Suping S., Wei L., Ping H., Chunxiang K., *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 3576-3580.

²⁵⁶ Ichikawa M., Mochizuki S., Jeon H. G., Hayashi S., Yokoyama N., Taniguchi Y., *J. Mat. Chem.*, **2011**, 21, 11791-11799.

²⁵⁷ Objalska E., Kaszynski P., Jankowiak A., Young V. G., *Polyhedron*, **2011**, 30, 1339-1348.

²⁵⁸ Yokoyama N., Hayashi S., Kabasawa N., Taniguchi Y., Ichikawa M., Mochizuki S., *WO2010107074*, **2010**.

²⁵⁹ White G. N., *FR1325411*, **1963**.

²⁶⁰ Graser F., *US3051711*, **1962**.

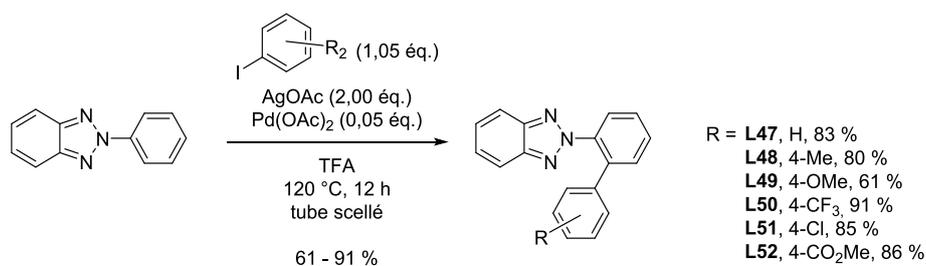


Schéma 123 : exemple de C-H arylation en position *ortho* de l'aryle substitué en N-2 du benzotriazole.

Ayant obtenu le dérivé benzotriazole **97**, et en s'appuyant sur les travaux de l'équipe de Suping S., nous avons testé la réaction de C-H arylation directe *ortho*-dirigée. Cependant, la formation du composé **98** n'a jamais été observée et ce, quelles que soient les conditions opératoires utilisées. De plus, tous les réactifs de départ ont été récupérés (*Schéma 124* et *Tableau 26*).

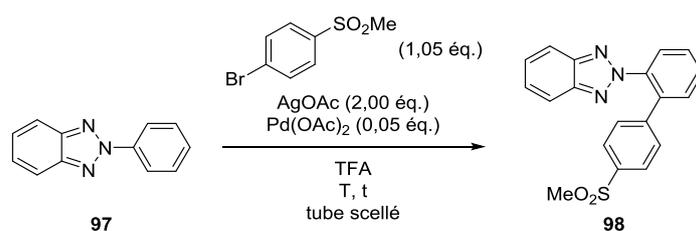


Schéma 124 : essai de synthèse du composé **98**.

Entrée	t (h)	T (° C)	Dégazage	Résultats
1	15	120 (Thermique)	Argon	Produits de départ
2	1,5	150 (MO)	Argon	Produits de départ
3	1,5	150 (MO)	aucun	Produits de départ

Tableau 26 : résultats des essais de formation du composé **98**.

Cette absence de réactivité nous a amené à réfléchir sur une seconde voie de synthèse similaire à celle employée en série indazole. Selon une telle hypothèse, le dérivé benzotriazole **I** serait obtenu par cyclisation d'un dérivé azoïque **II**, qui lui-même serait issu de la condensation entre une aniline fonctionnalisée en position *ortho* de type **III** et du 1-bromo-2-nitrosobenzène **IV**. Les composés **III** et **IV** proviendraient du même produit commercial à savoir de la 2-bromoaniline, l'un par couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura (**III**) et l'autre par oxydation partielle (**IV**) (*Schéma 125*).

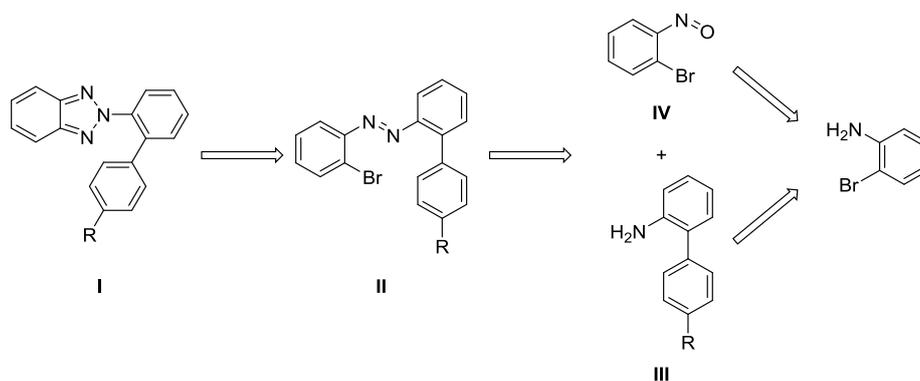


Schéma 125 : nouvelle voie de rétrosynthèse quand à l'obtention de dérivés benzotriazoles I.

Dans un premier temps, l'aniline judicieusement fonctionnalisée par un groupement SO_2Me **91** est condensée sur le 1-bromo-2-nitrosobenzène **95** au sein de l'AcOH glacial afin de donner le dérivé azoïque **99** avec un excellent rendement de 97 %. Le composé **99** subit ensuite une réaction de cyclisation *via* l'utilisation de NaN_3 et d'une quantité catalytique de CuI, sous irradiation micro-ondes. Cette étape a permis d'isoler le composé **98** avec un excellent rendement de 94 % (Schéma 126).

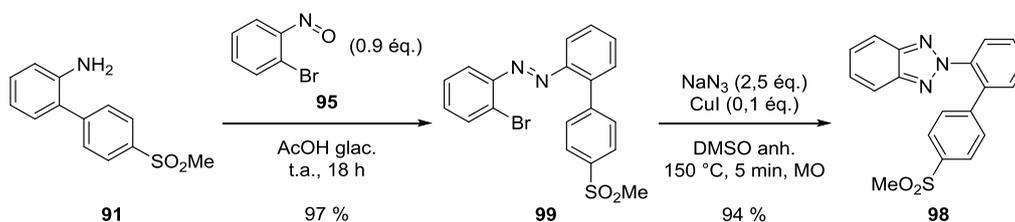


Schéma 126 : nouvelle synthèse du composé 98.

Dans un second temps, il était souhaitable d'introduire le groupement SO_2NH_2 à la place du SO_2Me car nous avons montré que la présence du groupement sulfonamide permettait un gain d'affinité sur COX-2. Dans le but de contourner les problèmes de réactivité liés à la présence de la fonction sulfonamide et éviter les étapes de protections et déprotections de ce groupement, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse qui permet l'accès à la pharmacomodulation sur l'aryle en *N*-2 du benzotriazole.

Rétrosynthétiquement, la modulation finale pour la conception de nos inhibiteurs (I) peut se faire *via* le composé II qui possède un groupement représenté ici par « X » qui doit être déplaçable par couplage métallo-catalysé. Ce composé II sera obtenu par cyclisation intramoléculaire et il sera donc nécessaire que l'aniline condensée sur le composé IV possède le groupement qui permettra la modulation à venir. Le choix de « X » est primordial car en effet si $X = \text{Br}$, la solution est risquée, surtout à l'étape de cyclisation, mais il permettrait de réduire le nombre d'étape à condition de n'utiliser qu'un atome de brome sur les deux portés par l'intermédiaire azoïque (Schéma 127).

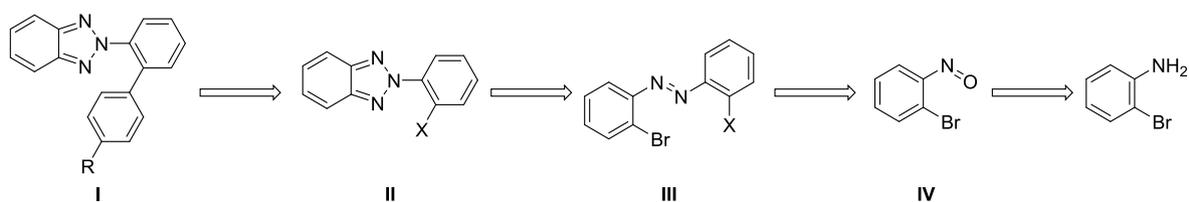


Schéma 127 : schéma de rétrosynthèse de l'obtention du benzotriazole fonctionnalisable par couplage organo-palladié.

Cette première solution consiste donc en la formation du composé azoïque **100** comportant un brome en *ortho* de chaque aryle. Cette étape est achevée grâce à la condensation de la 2-bromoaniline sur le 1-bromo-2-nitrosobenzène **95** au sein de l'AcOH glacial et ceci avec un excellent rendement de 89 %. Le composé **100** est ensuite engagé dans la réaction de cyclisation au NaN_3 catalysée au CuI au sein du DMSO anhydre. Malheureusement il n'a pas été possible d'isoler le produit **101** attendu, seule de la dégradation survient dans ce cas (Schéma 128).

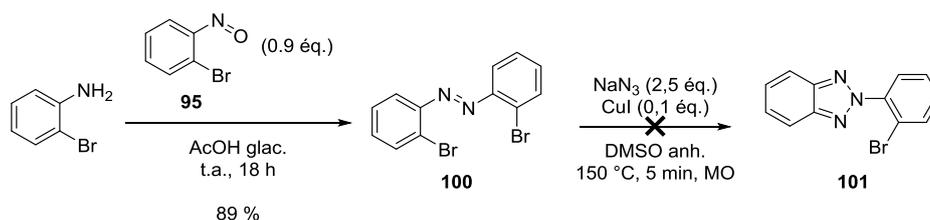


Schéma 128 : essai de formation du composé **101**.

Alternativement, nous avons tenté de réutiliser les conditions de cyclisation de Cadogan employées dans le premier chapitre en synthétisant le composé azoïque **102** à partir de la 2-nitroaniline en présence du 1-bromo-2-nitrosobenzène **95** dans l'AcOH. Après optimisation sous irradiation micro-ondes de cette étape, le composé **103** a été isolé avec un rendement de 30 % puis engagé au sein de la triéthylphosphite sous irradiation micro-ondes mais cette seconde étape n'a malheureusement donné que de la dégradation (Schéma 129).

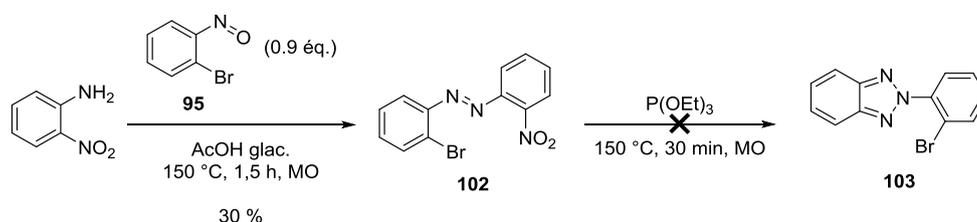


Schéma 129 : essai de formation du composé **103**.

Face à ces revers, nous avons dû mettre au point une nouvelle stratégie qui permettrait d'introduire un groupement pouvant être « transformé » dans le but d'effectuer une ultime fonctionnalisation. Pour s'affranchir de fonctions sensibles qui perturberaient l'étape de formation du dérivé azoïque et celle de la cyclisation, nous avons opté pour l'utilisation de la 2-méthoxyaniline. Après 3,5 h d'agitation au sein de l'AcOH et en présence du 2-bromo-1-nitrosobenzène **95**, le composé

azoïque **104** a pu être isolé avec un excellent rendement de 94 %. Puis ce composé **104** a été engagé dans la réaction de cyclisation au NaN_3 catalysée au CuI sous irradiation micro-ondes pour donner le benzotriazole **105** avec un excellent rendement de 93 % (Schéma 130).

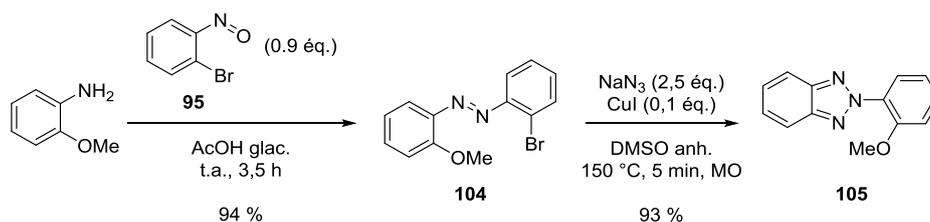


Schéma 130 : formation du composé du composé 105.

Ayant à disposition le benzotriazole **105**, nous avons souhaité couper la fonction éther. Cette étape a été conduite en présence d'un large excès de BBr_3 et nous a permis d'isoler le composé hydroxylé **106** avec un excellent rendement de 99 %. Puis, la position hydroxylée du composé **106** a été activée par une fonction triflate sous l'action d'anhydride triflique en présence d' Et_3N . Cette réaction nous a donné accès au composé **107** avec un excellent rendement de 99 % (Schéma 131).

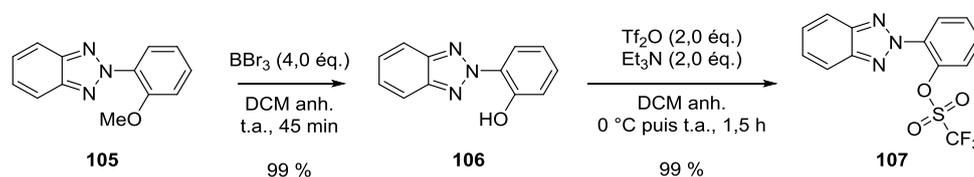


Schéma 131 : synthèse du composé 107.

Le triflate **107** est engagé dans une réaction de couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura via l'emploi de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ conduisant ainsi aux composés **98** et **108** avec des rendements respectifs de 41 et 20 % (Schéma 132).

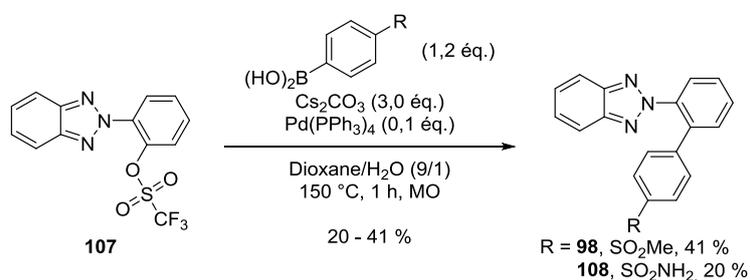


Schéma 132 : synthèse des composés 98 et 108.

II.3. Evaluations biologiques

Les benzotriazoles **98** et **108** ont ensuite été évalués sur COX-2 mais aussi sur COX-1 pour évaluer leur potentiel de sélectivité.

Comparativement à la série indazolique et plus précisément à l'indazole **94**, les résultats ont montré un gain d'affinité d'un facteur trois à quatre sur COX-2, tout en préservant une forte sélectivité vs COX-1. Des valeurs submicromolaires sont atteintes pour les produits **98** et **108**, actifs autour des 800 nM.

Ce résultat valide notre hypothèse quant à la présence nécessaire d'un hétéroatome accepteur de liaison hydrogène en position 1 et 3 du cycle à cinq chaînons. De plus, ces résultats sont comparables au ceux des travaux de K. Seth²⁵⁰ En effet en série benzoxazole (**L46**), celui-ci avait évoqué une bonne affinité tout en conservant une bonne sélectivité (*Tableau 27*).

Nous pouvons aussi remarquer que la différence d'affinité entre les dérivés porteurs de SO₂CH₃ ou SO₂NH₂ s'est considérablement amoindrie avec cette série. L'activité observée est donc certainement due à l'attache forte du scaffold en plusieurs points alors que ce comportement était différent dans les séries précédemment développées.

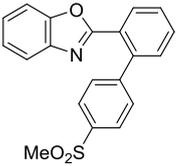
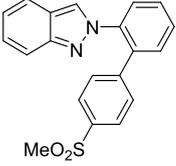
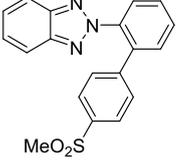
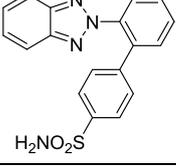
Entrée	Produit	IC ₅₀ COX-2 (μM)	IC ₅₀ COX-1 (μM)
1	 L46	1,34	45,03
2	 94	2,684	> 25
3	 98	0,446	> 25
4	 108	0,812	> 25

Tableau 27 : résultats des tests biologiques et comparaisons entre les composés L46, 94, 98 et 108.

Profitant de ces très bons résultats, les benzotriazoles **98** et **108** ont été évalués sur COX-2 au sein de la CEREP Eurofin pour confirmer l'affinité de ces deux molécules dans un second test (*Tableau 28*).

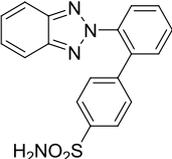
Entrée	Produit	IC ₅₀ COX-2 (μM)
1		98 0,027
2		108 0,023

Tableau 28 : évaluation des IC₅₀ des composés **98** et **108** sur COX-2 au sein de la CEREP Eurofin.

Ces résultats nous indiquent que ces deux composés possèdent d'excellentes activités dans la gamme du nanomolaire. Ces résultats font des candidats **98** et **108** d'excellents modèles dans le but de créer un radiotracer à conditions de pouvoir ajouter à leur structure un atome de fluor et ce, tout en maintenant le niveau d'activité à la cible biologique.

C'est pourquoi nous nous sommes orientés vers l'introduction d'un atome de fluor sur le composé **95** car le groupement méthylesulfonyl présentera moins d'inconvénients pour les futures synthèses.

II.4. Extension à la synthèse de dérivés benzotriazole fluorés N-2 arylé

Suivant la stratégie consistant à élaborer un traceur, la voie d'accès aux benzotriazoles a été orientée de manière à introduire un atome de fluor sur les molécules finales et ce, en divers endroits. La multiplications des possibilités à pour objectif d'évaluer quelles positions entraînent des affinités/sélectivités optimales (Schéma 133).

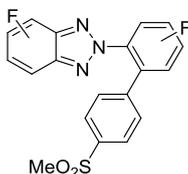


Schéma 133 : représentation des sites où nous souhaitons introduire le fluor sur notre structure benzotriazole.

Pour obtenir le noyau benzotriazole substitué avec un atome de fluor, nous avons besoin de la 2-bromoaniline fluorée qu'il faut oxyder pour obtenir le dérivé nitroso indispensable à la réalisation de la séquence réactionnelle (Schéma 134). Malheureusement, en suivant la même méthode d'oxydation, nous n'avons pas observé le composé nitroso **109** attendu mais seulement du produit de départ et de la dégradation.

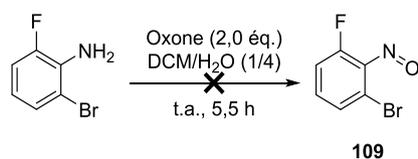


Schéma 134 : essai d'oxydation de la 2-bromo-6-fluoroaniline.

Face à cet échec, l'oxydation a été réalisée sur l'aniline **91** déjà pré-fonctionnalisée par l'aryle portant le SO₂Me en position *para*. Dans ce cas, le composé nitroso **110** a pu être obtenu avec un modeste rendement de 69 % (Schéma 135).

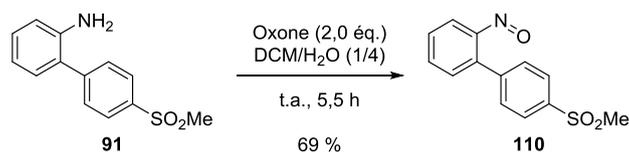


Schéma 135 : formation du composé nitroso **110**.

Le dérivé nitroso **110** a ensuite été condensé sur la 3-amino-2-bromopyridine dans les conditions acides reportées auparavant. Malheureusement, même après un temps de 24 h, aucune réaction ne semble se produire et l'ensemble des produits de départ a été récupéré presque intégralement (Schéma 136).

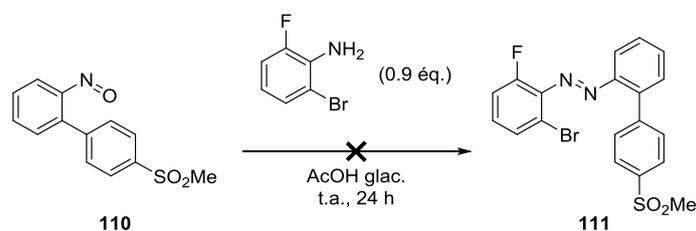


Schéma 136 : formation du composé **111**.

Après recherches bibliographiques, il s'avère que l'équipe de K. Goto²⁶¹ a décrit une méthode de formation d'espèce azoïque en milieu basique. Dans notre cas, cette réaction est achevée en présence de NaOH en solution à 10 N et de pyridine à température ambiante, au départ de la 2-bromo-5-fluoroaniline et de la 2-bromo-6-fluoroaniline. Cette voie nous a permis d'obtenir les composés azoïques **111** et **112** avec des rendements faibles à modestes de 8 et 41 %. De surcroît, le composé **111** s'est montré hautement instable et n'a pu être caractérisé que partiellement par RMN du proton. Nous n'avons donc pas pu poursuivre l'étape de cyclisation avec ce composé mais seulement avec le composé **112**. Pour ce faire, il a été cyclisé dans les conditions utilisant le NaN₃ et le CuI et le composé **114** a été obtenu avec un très bon rendement de 81 % (Schéma 137 et Tableau 29).

²⁶¹ Suwa K., Otsuki J., Goto K., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2106-2108.

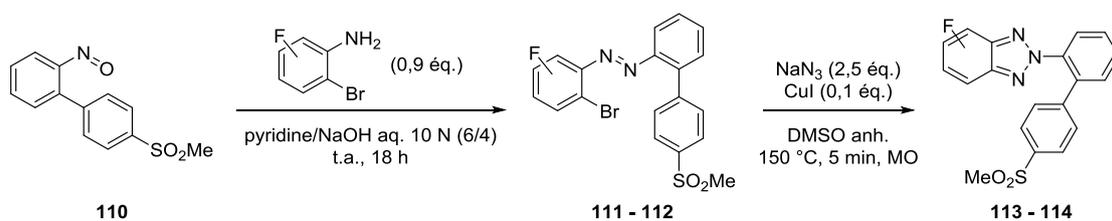
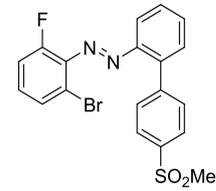
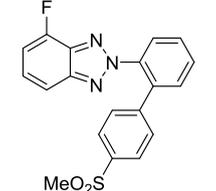
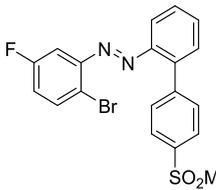
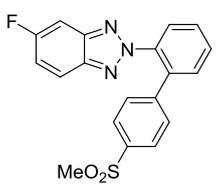


Schéma 137 : synthèse des composés 113 et 114.

Entrée	Etape 1		Etape 2	
	Produits	Rdt ^a (%)	Produits	Rdt ^a (%)
1	 111	8	 113	-
2	 112	41	 114	81

^a Rendement isolé

Tableau 29 : résultat de la synthèse des composés azoïques 111 et 112 ainsi que les benzotriazoles correspondant.

Nous avons voulu ensuite introduire l'atome de fluor sur la partie phényle en *N*-2 du benzotriazole et ce, en préparant les anilines fluorées **115** à **118** fonctionnalisées en *ortho* de l'amine par un 4-méthylsulfonylbenzène. Ces réactions sont achevées sans difficulté au départ des anilines choisies grâce à un couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura avec des rendements modestes allant de 43 à 62 % (*Schéma 138* et *Tableau 30*).

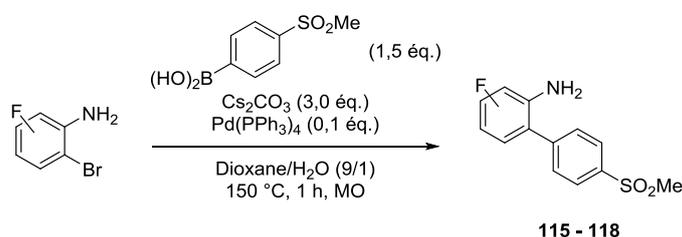
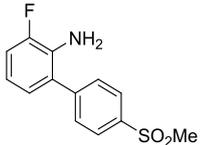
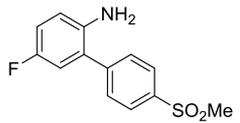
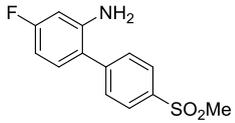


Schéma 138 : synthèse des composés 115 - 118.

Entrée	Produits	Rdt ^a (%)	Entrée	Produits	Rdt ^a (%)		
1		115	62	3		117	46
2		116	43	4		118	48

^a Rendement isolé

Tableau 30 : résultats de la synthèse des composés 115 - 118.

Les anilines arylées en C-2 ont été engagées dans la formation des composés azoïques respectifs à l'aide du 2-bromonitrosobenzène en milieu basique. Cette réaction nous a conduits à l'obtention des composés **119 - 122** avec des rendements allant de 43 à 69 %. Ces dérivés azoïques ont été engagés dans la réaction de cyclisation faisant intervenir le NaN₃ et le CuI au sein du DMSO anhydre sous irradiation micro-ondes pour donner les benzotriazoles **123 - 126** avec des rendements allant de 12 à 81 % (Schéma 139 et Tableau 31).

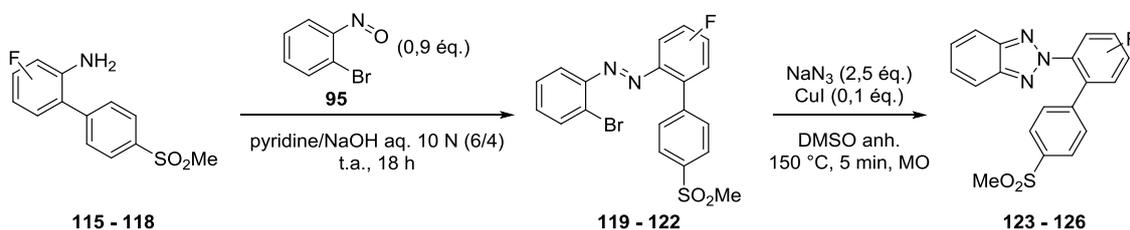
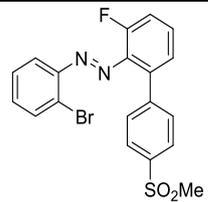
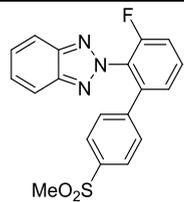
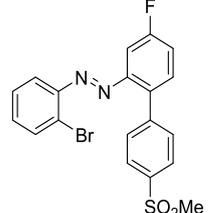
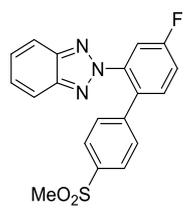


Schéma 139 : synthèse des composés azoïques 119 - 122 suivi de la formation des benzotriazoles 123 - 126.

Ces derniers composés fluorés sont actuellement en cours d'évaluation biologique afin de valider quelle position pourrait devenir un futur point d'ancrage au ¹⁸F.

Entrée	Etape 1		Etape 2			
	Produits	Rdt ^a (%)	Produits	Rdt ^a (%)		
1		119	49		123	12
2		120	69		124	77

3		121	65		125	18
4		122	43		126	59

^a Rendement isolé

Tableau 31 : résultats de la formation des composés 123 - 126.

Dans le but d'affiner l'étude de la relation structure/activité, et gardant à l'esprit la nécessité d'une futur stratégie de radiomarquage qui requiert la présence d'un atome de fluor, nous avons souhaité nous focaliser sur l'introduction d'une pyridine à la place de l'aryle en *N*-2 du benzotriazole pour former des 2-(pyridyl)benzotriazole ou bien d'introduire un azote dans le cycle à six chaînons du benzotriazole générant ainsi des 2-phényl-1,2,3-triazolopyridine (Schéma 140).

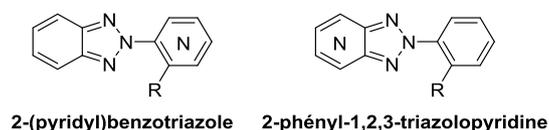


Schéma 140 : structures générales envisagées.

II.5. Synthèse des dérivés benzotriazoles hétéarylés en *N*-2

Dans un premier temps, la pyridine a été introduite en *N*-2 du benzotriazole. Connaissant la réactivité des pyridines face à l'oxydation, il a été nécessaire de synthétiser les aminopyridines fonctionnalisées par le 4-méthylsulfonylbenzène positionné en *ortho* de la fonction NH₂ et ce, en procédant par un couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura. Nous avons utilisé des conditions réactionnelles classiquement employées au laboratoire ce qui nous a permis d'obtenir les produits correspondants **127** - **130** avec des rendements modestes allant de 58 à 63 % (Schéma 141 et Tableau 32).

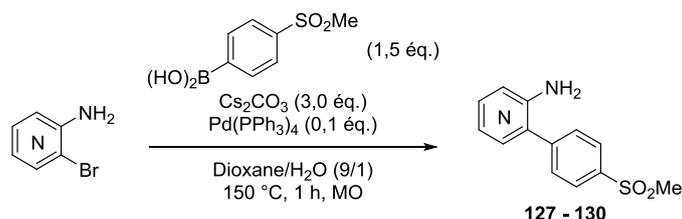
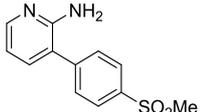
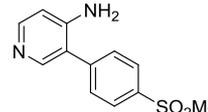
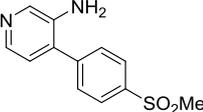
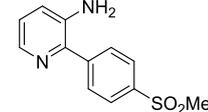


Schéma 141 : synthèse des composés 127 - 130.

Entrée	Produits	Rdt ^a (%)	Entrée	Produits	Rdt ^a (%)		
1		127	58	3		129	62
2		128	63	4		130	58

^a Rendement isolé

Tableau 32 : résultats de la synthèse des composés 127 - 130.

Une fois les aminopyridines **127 - 130** en main, elles ont été engagées dans la réaction de condensation avec le 2-bromonitrosobenzène donnant accès aux composés azoïques attendus. Cette étape a été tentée avec le composé **130** et le dérivé nitroso **95** en milieu acide au sein de l'AcOH pendant 24 h. Malheureusement, aucun produit de condensation n'a été observé, seul les réactifs de départ ont été récupérés (*Schéma 142*).

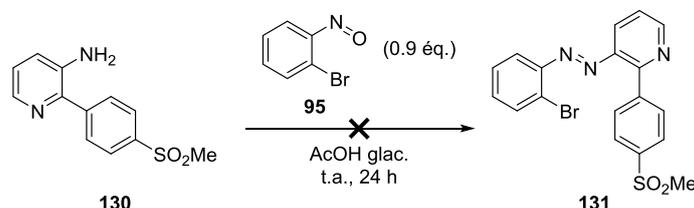


Schéma 142 : essai de formation du composé azoïque 131 en milieu acide.

Nous avons donc repris les conditions basiques utilisées en série fluorée, soit au sein du mélange pyridine/NaOH aq. 10 N (6/4). Les composés azoïques **131 - 134** ont pu être obtenus avec des rendements variant de 48 à 83 %. La baisse de réactivité pour les composés **132** et **134** s'explique par la faible nucléophilie du groupement amino en position *ortho* et *para* de la pyridine. Enfin, les composés azoïques ont subi une cyclisation suivant la méthode employée depuis le début de ce chapitre, à savoir avec du NaN₃ et du CuI, pour former les composés **135 - 138** avec des rendements allant de 33 à 86 % (*Schéma 143* et *Tableau 33*).

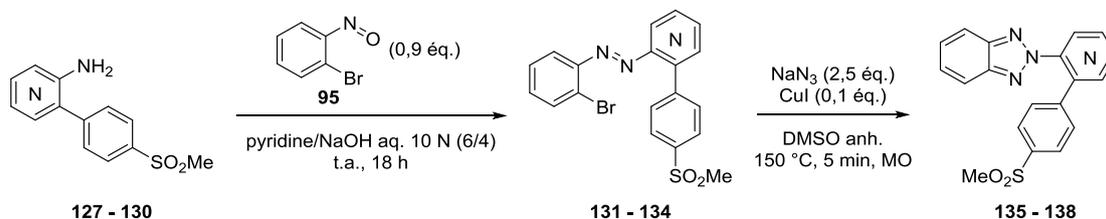
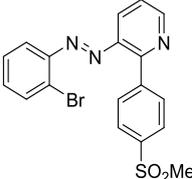
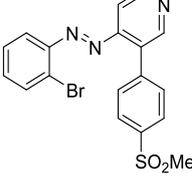
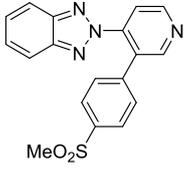
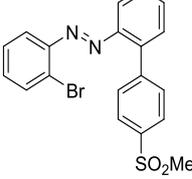
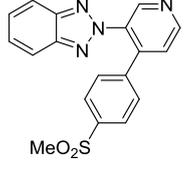
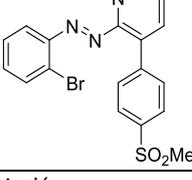
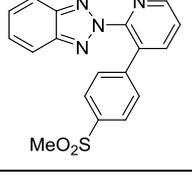


Schéma 143 : formation des composés diazoïques 131 - 134 puis des composés 135 - 138.

Entrée	Etape 1		Etape 2			
	Produits	Rdt ^a (%)	Produits	Rdt ^a (%)		
1		131	75		135	60
2		132	52		136	75
3		133	83		137	86
4		134	48		138	33

^a Rendement isolé

Tableau 33 : résultats de la formation des composés 135 - 138.

Ayant réussi à obtenir les quatre isomères de positions pyridiniques des pyrido-benzotriazoles, nous avons poursuivi les travaux sur notre second objectif qu'est la formation des 1,2,3-triazolopyridines *N*-2 arylé.

II.6. Les 1,2,3-triazolopyridines *N*-2 arylés

Cette fois, nous avons condensé la 3-amino-2-bromopyridine et la 4-amino-3-bromopyridine sur le dérivé nitroso **110** directement dans les conditions basiques employées précédemment et nous avons pu obtenir les dérivés azoïques **139** et **140** avec de très modestes rendements de 39 et 22 %. Ces dérivés azoïques sont ensuite cyclisés suivant la méthode utilisant du NaN₃ et du CuI sous irradiation micro-ondes. Ceci nous a donné accès aux deux composés **141** et **142** avec des bons rendements de 75 et 81 % (Schéma 144 et Tableau 34).

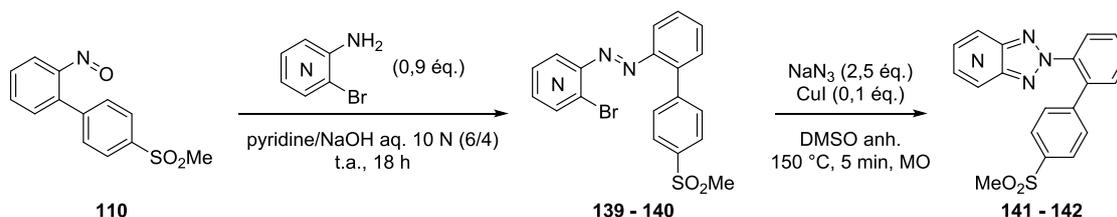
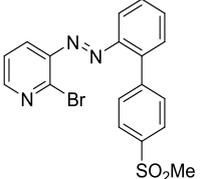
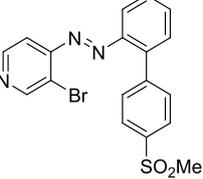
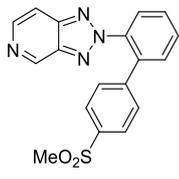


Schéma 144 : synthèse des composés 131 - 142.

Entrée	Etape 1		Etape 2			
	Produits	Rdt ^a (%)	Produits	Rdt ^a (%)		
1		139	39		141	75
2		140	22		142	81

^a Rendement isolé

Tableau 34 : résultats de la formation des composés 141 et 142.

La synthèse du bicyclic 1,2,3-triazolopyridine a été réalisée avec seulement deux isomères de position de la pyridine car les deux produits finaux attendus possèdent un axe de rotation C₂ entre l'azote N-2 de la triazolopyridine et le carbone de l'aryle adjacent (Schéma 145).

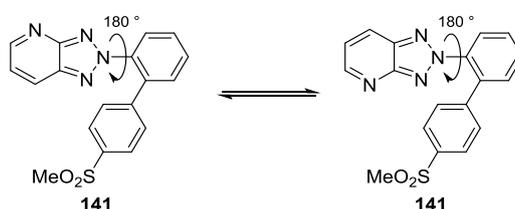


Schéma 145 : représentation de la libre rotation en N-2 du composé 141.

Actuellement, les composés possédant un fluor ou un azote supplémentaire sont en cours d'évaluations biologiques afin de mesurer si l'introduction d'un fluor ainsi que celle d'un atome d'azote supplémentaires peut être favorable ou non à l'activité sur COX-2.

Les perspectives offertes par ces séries innovantes sont nombreuses. En effet, soit les composés fluorés sont actifs et nous passerons directement à la préparation des précurseurs permettant l'introduction aisée du radioélément ¹⁸F nécessaire à l'obtention d'une sonde TEP. Soit les dérivés pyridiniques sont actifs et il conviendra alors d'utiliser les positions C-2 et C-4 des dérivés azotés pour introduire l'atome de ¹⁸F. Ces noyaux pyridiniques sont en effet très sensibles à la S_NAr dans ces positions ce qui rendra *in fine* aisée la stratégie de fabrication de sondes TEP.

II.7. Bilan sur les séries indazoles, benzotriazoles et 1,2,3-triazolopyridines N-2 (hét)arylés

Nous avons pu mettre au point dans ce chapitre une méthodologie de synthèse rapide et efficace dans le but de former exclusivement le benzotriazole N-2 substitué. Ceci nous a permis de synthétiser une librairie de 13 dérivés de type benzotriazole en maximum 4 étapes. De plus, la stratégie de synthèse choisie offre la présence d'une fonction chimique aisément déplaçable et à

même de pouvoir explorer l'espace chimique afin de réaliser des études de pharmacomodulation nécessaire à l'établissement de RSA. Cette diversité chimique sera atteinte notamment au travers de la réactivité du composé **107** (Schéma 146).

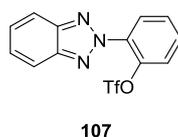


Schéma 146 : composé 107 donnant accès à la pharmacomodulation.

Par ailleurs, l'indazole **94** obtenu au début de ce chapitre pourrait être utilisé pour explorer la rigidification de la structure entre le C-3 de l'indazole et l'aromatique portant le sulfonyle comme le montre les travaux récents de l'équipe de Yoichiro²⁶² Cette nouvelle structure **143** permettrait de vérifier l'importance ou non de la planéité du système (hétéro)aromatique complexe afin de conserver l'affinité sur COX-2. Cette stratégie ouvre également la voie vers un nouveau système polycyclique qui pourrait posséder d'autres applications thérapeutiques ou matérielles (Schéma 147).

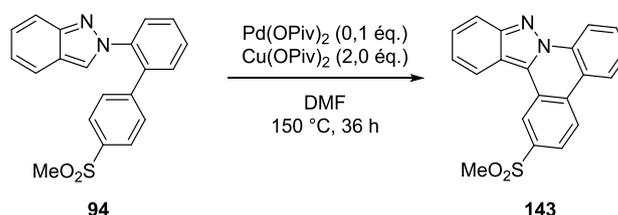


Schéma 147 : perspective de synthèse envisageable pour rigidifier la structure du composé 143.

Les deux premiers benzotriazoles **98** et **108** synthétisés ont montré de très bons résultats biologiques tant sur l'affinité de COX-2 que sur la sélectivité vis-à-vis de COX-1. Cela montre la grande capacité de ces structures à devenir de potentiels traceurs de la surexpression de COX-2 (Schéma 148).

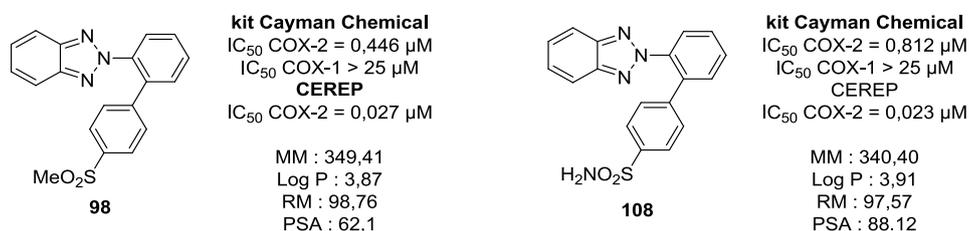


Schéma 148 : molécules testées ayant les meilleures affinités avec COX-2 pour la série benzotriazole.

Actuellement les dérivés fluorés **114** et **123 - 126** et pyridiniques **135 - 138, 141** et **142** sont en cours d'évaluations biologiques. Les résultats détermineront s'il est possible d'améliorer l'affinité *via* l'introduction du noyau pyridine et celle du fluor simultanément ou individuellement. De plus, si les produits montrent des comportements divers face à la cible biologique, nous acquerrons l'information sur la nature de la position optimale pour cet halogène. La stratégie de synthèse en

²⁶² Kenta S., Kumara C. P., Motomu K., Yoichiro K., *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 8365-8368.

place est donc parfaitement adaptée pour assurer la compréhension des mécanismes d'action de ces nouveaux substrats à la COX-2. Il sera alors très pratique d'utiliser ces travaux pour construire le ou les intermédiaires réactionnels indispensables à l'introduction du radionucléide ^{18}F .

Pour terminer, il serait intéressant de synthétiser les analogues de notre composé Hit de la première série indazole (**17**) de manière à conserver le fluor et le sulfonamide sur les mêmes positions dans l'espace. Cela permettrait de confirmer l'importance ou non de l'interconnexion du système aryle-scaffold-aryle par rapport au nouveau système scaffold-aryle-aryle (Schéma 149).

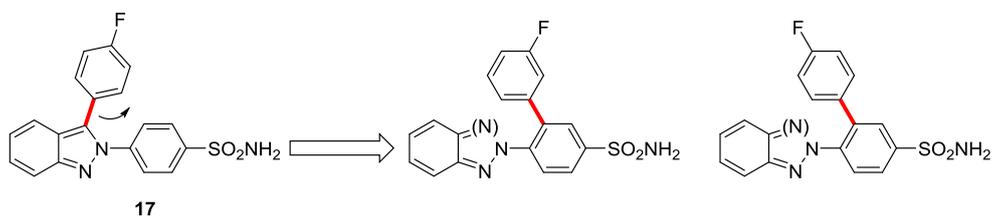


Schéma 149 : nouvelles interconnexions possible du composé 17.

Chapitre 4 :
Synthèse de ligands spécifiques à la COX-2 de
type imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole

I. Synthèse des dérivés 2-méthylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles

Les laboratoires Janssen Pharmaceutica ont découvert en 1966 le lévamisole qui est un dérivé synthétique de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole proche de la structure imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (*Schéma 150*). Ce composé a pendant longtemps été utilisé chez l'homme pour lutter contre la polyarthrite rhumatoïde, ou en association avec le fluorouracil dans le traitement du cancer du côlon ou le mélanome. Depuis 1998, il fait l'objet de fortes restrictions en raison d'effets secondaires graves tel que l'appauvrissement sévère en globules blancs rendant les patients vulnérables à des infections, mais aussi parce que d'autres médicaments présentant moins d'effets indésirables sont disponibles pour cette même indication.

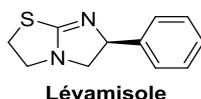


Schéma 150 : structure du Lévamisole

Malgré tout, le Lévamisole reste une molécule bioactive intéressante sur laquelle de nombreuses équipes ont travaillé créant des structures du même type, soufrées et azotées, pour révéler leurs propriétés biologiques potentielles. Les squelettes thiazolothia(dia)zoles ou imidazo(thia)diazoles sont présents dans de nombreux composés aux applications thérapeutiques diverses et variées. Nous pouvons ainsi citer six exemples connus pour leurs propriétés dans des pathologies périphériques ou centrale en passant par les anti-hypertenseurs (**L53**)²⁶³, les anti-cancéreux (**L54** et **L55**),²⁶⁴ les anti-convulsants (**L56**)²⁶⁵ et les anti-inflammatoire (**L57** et **L58**)²⁶⁶ (*Schéma 151*).

²⁶³ Budriesi R., Ioan P., Locatelli A., Cosconati S., Leoni A., Ugenti M. P., Andreani A., Di Toro R., Bedini A., Spampinato S., Marinelli L., Novellino E., Chiarini A., *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 1592-1600.

²⁶⁴ a) Lapiere J. M., Liu Y., Tandon M., Ashwell M. A., *WO2010065893*, **2010**. b) Lauffer D. J., Li P., Roeper S., Ibrahim S., Kuldipkumar A. K., Shi Y., Miller Jr D. B., *WO2011149878*, **2011**.

²⁶⁵ Kenda B., Quesnel Y., Ates A., Michel P., Turet L., Mercier J., *WO2006128692*, **2006**.

²⁶⁶ a) Pignatello R., Mazzone S., Panico A. M., Mazzone G., Pennisi G., Castana R., Matera M., Blandino G., *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, *26*, 929-938. b) Cheeseright T. J., Holm M., Lehmann F., Luik S., Gottert M., Melville J. L., Laufer S., *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4200- 4209.

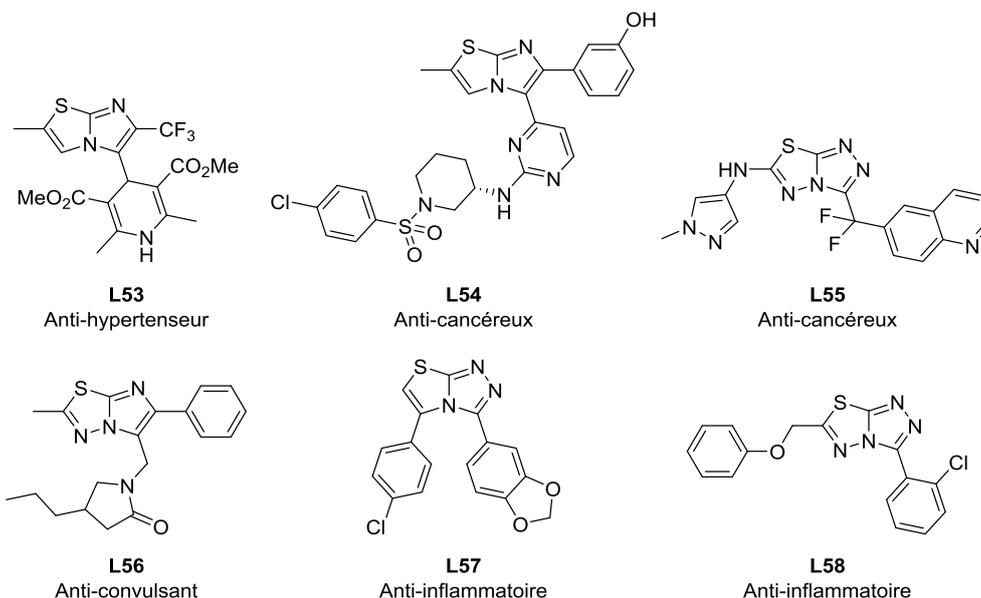
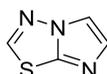


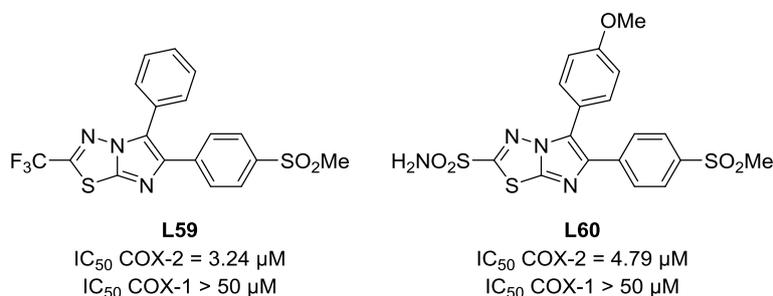
Schéma 151 : représentation de différents thiazolothia(dia)zoles ou imidazo(thia)diazoles à visée thérapeutique.

Ces hétérocycles [5-5] présentent donc un fort potentiel pour la formation de molécules bioactives. De ce fait, ils ont fait le fruit de nombreux travaux et donc de développement de voies de synthèses efficaces. Parmi elles, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au bicyclic imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (*Schéma 152*).



*Schéma 152 : représentation du bicyclic imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole.*

Par ailleurs, une publication de l'équipe de J. Wagwade²⁶⁷ décrit des dérivés de type imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole comme nouvelle classe d'inhibiteurs de COX-2 dont voici les deux meilleurs exemples (*Schéma 153*).



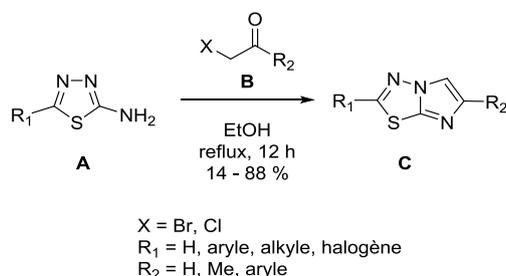
*Schéma 153 : représentation des deux meilleurs imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles issus de la littérature.*

²⁶⁷ Gadad A. K., Palkar M. B., Anand K., Noolvi M. N., Boreddy T. S., Wagwade J., *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 276-283.

Cependant, la voie d'accès reste limitée à la réaction de 2-amino[1,3,4]thiadiazoles sur des alpha bromocétones bisarylées en présence de P₂O₅. Cette stratégie n'offre que peu de modulation et nécessite pour chaque produit de synthétiser les intermédiaires adéquats. Par ailleurs, parmi la dizaine de produits décrits et testés, seuls deux se révèlent posséder des IC₅₀ dans le micromolaire, l'avantage de cette série réside plutôt dans la réalisation d'effets *in vivo* plutôt concluants.

Cette publication est donc une opportunité pour nos travaux de synthèse et la mise en place de stratégies modulables. Par ailleurs, aucune de ces molécules n'a été employée et désignée pour devenir une sonde TEP au ¹⁸F. Nous nous sommes donc appuyés sur notre savoir-faire^{268,269} quant à la synthèse de cet hétérocycle pour développer de nouveaux ligands de COX-2 principalement fluorés et en s'appuyant des résultats biologiques obtenus des précédentes séries de ce mémoire. A ce stade, il paraît tout à fait envisageable de créer des molécules qui seront à la fois affines sur COX-2 et sélective vis-à-vis de COX-1.

Peu de stratégies décrivent la formation du bicyclic imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, mais celle qui nous intéresse tout particulièrement est la réaction d'addition suivie de la cyclisation intramoléculaire entre un 2-amino[1,3,4]thiadiazole et une halogénoacétophénone (*Schéma 154*).



*Schéma 154 : principales voies d'accès au bicyclic de type imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles.*

En effet, cette réaction nous permettra d'obtenir l'imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole fonctionnalisé par le premier aryle en position C-6 avec le substituant de notre choix. Il suffira ensuite de fonctionnaliser la position C-5 notamment par le biais d'un couplage organo-palladié.

Nous nous sommes donc inspirés des travaux du laboratoire afin d'appliquer cette structure et les méthodologies de synthèses associées pour concevoir notre modèle de ligands de COX-2. En positionnant un aryle en C-5 et un aryle en C-6 fonctionnalisé en *para*, dont un portera une fonction sulfonyle (SO₂Me ou SO₂NH₂) et l'autre aura un F ou un Me, la structure respectera la configuration des deux aryles vicinaux que nous nous sommes imposés. De plus, pour limiter l'encombrement par R₁, nous travaillerons avec des groupements de type méthyle dans un premier temps et trifluorométhyle dans un second temps (*Schéma 155*).

²⁶⁸ Copin C., Henry N., Buron F., Routier S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 3079-3083.

²⁶⁹ Copin C., Massip S., Leger J. M., Jarry C., Buron F., Routier S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 6932-6942.

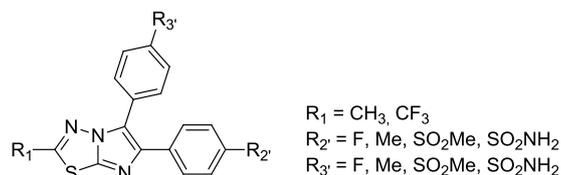


Schéma 155 : modèle du bicyclic imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole recherché.

La voie de rétrosynthèse suivante a été choisie afin que le dérivé 2,3-diaryl imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole **I** soit obtenu à partir de **II** par couplage pallado catalysé. Le composé **II** proviendrait de la condensation d'une acétophénone α -halogénée sur un dérivé du 2-amino[1,3,4]thiadiazole commercial (Schéma 156).²⁷⁰⁻²⁷⁵

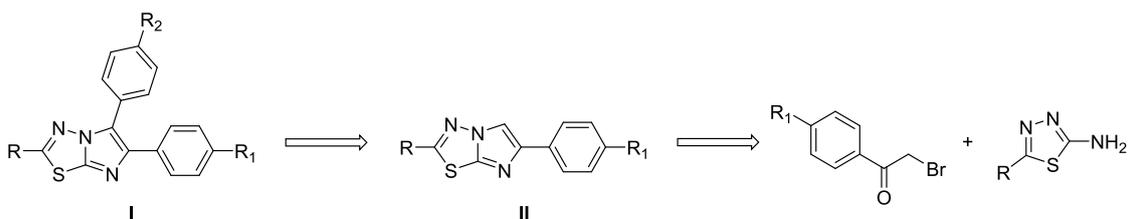


Schéma 156 : Schéma de rétrosynthèse du scaffold imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.

La première étape de la synthèse consistait donc en la condensation de la 2-amino-5-méthyl[1,3,4]thiadiazole sur une acétophénone α -halogénée soigneusement choisie. Cette réaction a été optimisée et effectuée au sein du *n*-BuOH avec un chauffage à reflux pendant 18 h pour donner les composés **144** - **147** avec des rendement allant de 31 à 97 % (Schéma 157).

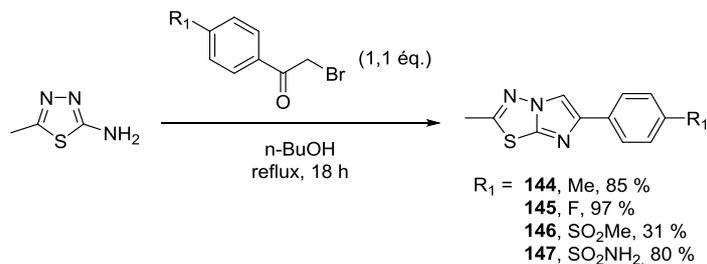


Schéma 157 : formation des composés 144 - 147.

²⁷⁰ Maier T., Holder S., Zulch A., Beneke G., Joshi H., Dehmel F., Munot Y., Rehwinkel H., Bhise U., Chavan S., Beckers T., Ince S., Gore V., Strub A., Bar T., Vennemann M., Bommer U., Liu N., Patel S. A., *AR75252*, **2011**.

²⁷¹ Palkar M. B., Noolvi M. N., Maddi V. S., Ghatole M., Nargund L. G., *Med. Chem. Res.*, **2012**, *21*, 1313-1321.

²⁷² Hoelder S., Zuelch A., Baer T., Maier T., Zimmermann A., Beckers T., Gekeler V., Joshi H., Munot Y., Bhise U., Chavan S., Shivatare S., Patel S., Gore V., *WO2009021990*, **2009**.

²⁷³ Jaquith J. B., Villeneuve G., Boudreault A., Morris S., Durkin J., Gillard J. W., Hewitt K., Marsh N., *WO2003051890*, **2003**.

²⁷⁴ Gauthier J. Y., Lau C. K., Leblanc Y., Li C. S., Roy P., Therien M., Wang Z., *WO9621667*, **1996**.

²⁷⁵ Pyl T., Waschk F., Beyer H., *Just. Lieb. Ann. Chem.*, **1963**, *663*, 113-119.

Afin de préparer le composé **147**, il a été nécessaire de synthétiser au préalable la bromoacétophénone correspondante en utilisant le 4-acétylbenzènesulfonamide en présence de tribromure de triméthylphénylammonium (PTAT) au sein du THF anhydre pour donner, après 2 h à t.a, la bromoacétophénone **148** avec un très bon rendement de 87 % (Schéma 158).²⁷⁶

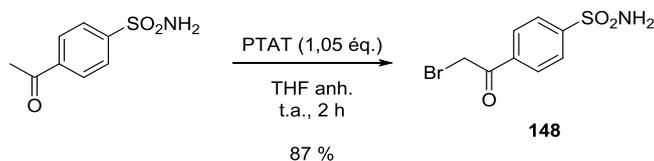


Schéma 158 : synthèse de la bromoacétophénone **148**.

Une fois les produits de condensation obtenus, la réaction de *C-H* arylation permet d'accéder au composé diarylique souhaité en deux étapes. La réaction a été réalisée en présence d'un dérivé 4-bromobenzénique judicieusement substitué, d'une base carbonatée tel que le carbonate de césium, d'une quantité catalytique de Pd(0) formé *in-situ* en mélangeant du Pd(OAc)₂ et du Xantphos. La réaction a lieu au sein de toluène anhydre sous irradiation micro-ondes et a permis l'obtention des composés **149**, **151** et **154** avec de bons rendements (Schéma 159 et Tableau 35).

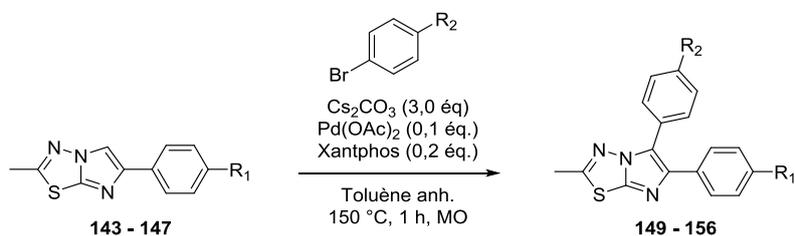
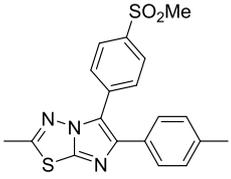
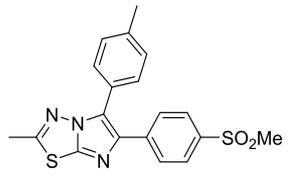
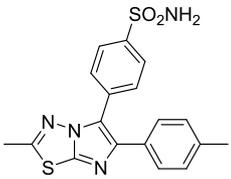
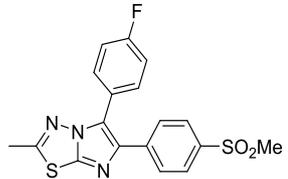
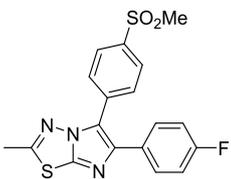
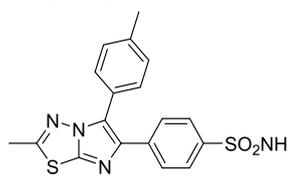
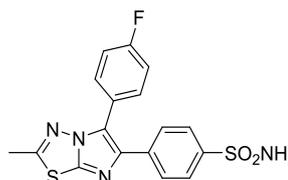


Schéma 159 : synthèse des composés **149 - 156**.

²⁷⁶ Deprez P., Fotsch C., Harrington P., Lively S., Pattabiraman K., St Jean D., Temal-Laib T., Wehn P., WO2009009122, 2009.

Entrée	Produit	Rdt ^a (%)	Entrée	Produit	Rdt ^a (%)		
1		149	63	5		153	-
2		150	0	6		154	81
3		151	81	7		155	0
4		152	0	8		156	0

^a Rendement isolé

Tableau 35 : résultats de la formation des composés 149 - 156.

Les composés **150**, **152**, **155** et **156** n'ont pas pu être synthétisés car il a été supposé que dans chaque cas la fonction sulfonamide libre empoisonnait la réaction de *C-H* arylation. De plus, le composé **153** n'a pas pu être isolé car le produit final et le composé de départ co-éluent lors de la purification. Nous avons donc adapté différentes voies de synthèse pour contourner ces problèmes.

En ce qui concerne la réaction de *C-H* arylation, la 4-bromobenzènesulfonylamide a donc été protégée sur comme en série indazole (chapitre 1), avec la DME.DMA, ceci au sein du THF et a permis d'obtenir le composé protégé **157** avec un excellent rendement de 99 % (Schéma 160).

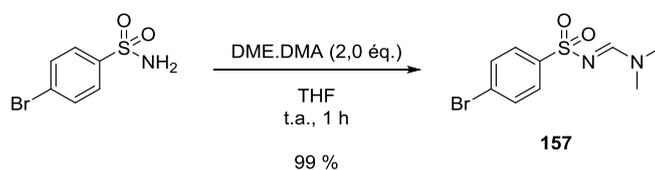


Schéma 160 : synthèse du composé 157.

Une fois le composé protégé **157** disponible, la réaction de *C-H* arylation a été réitérée selon les conditions précédemment reportées et a permis de synthétiser les composés souhaités **158** et **159**. Afin d'obtenir les composés désirés **150** et **152** portant la fonction sulfonamide, nous avons procédé à l'étape de déprotection en milieu basique en utilisant du NaOH au sein d'un mélange dioxane/eau (1/1) sous irradiation micro-ondes. Après acidification, cette réaction nous a permis d'obtenir les composés **150** et **152** avec des rendements modestes de 45 et 36 % (*Schéma 161* et *Tableau 36*).

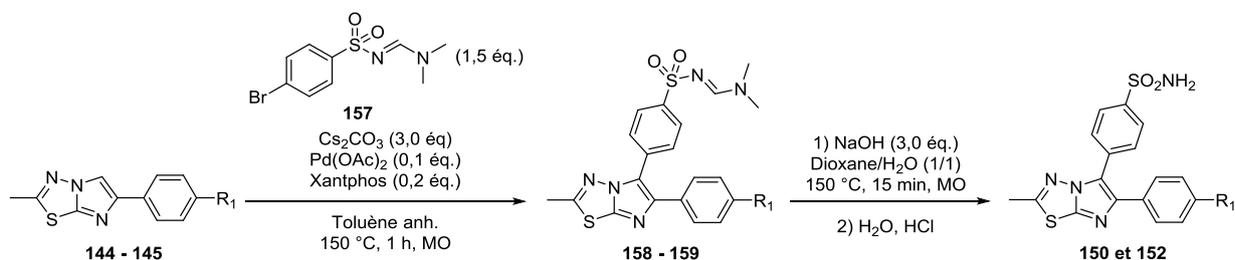


Schéma 161 : synthèse des composés 150 et 152.

Entrée	Etape 1		Etape 2	
	Produit	Rdt ^a (%)	Produit	Rdt ^a (%)
1		158 68		150 45
2		159 96		152 36

^a Rendement isolé

Tableau 36 : résultats de la synthèse des composés 150 et 152.

Pour synthétiser les composés **153**, **155** et **156**, les composés **146** et **147** ont été halogénés avec du Br₂ en présence d'AcONa au sein d'AcOH. Ceci nous a permis d'isoler les dérivés bromés **160** et **161** avec d'excellents rendements de 99 et 92 % (*Schéma 162*).

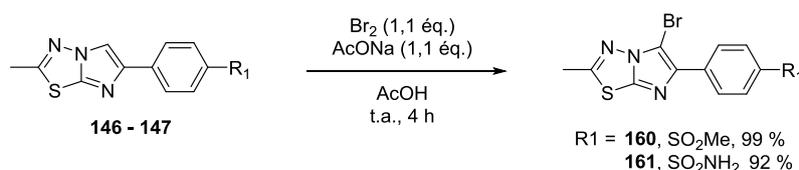


Schéma 162 : synthèse des composés 160 et 161.

Les dérivés bromés **160** et **161** sont engagés dans une réaction de couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura avec l'acide 4-méthylsulfonylbenzèneboronique et l'acide 4-sulfamoylbenzèneboronique afin de donner les dérivés 2-méthylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles bis aryliques **153**, **155** et **156** avec des rendements entre 57 et 83 % (Schéma 163 et Tableau 37).

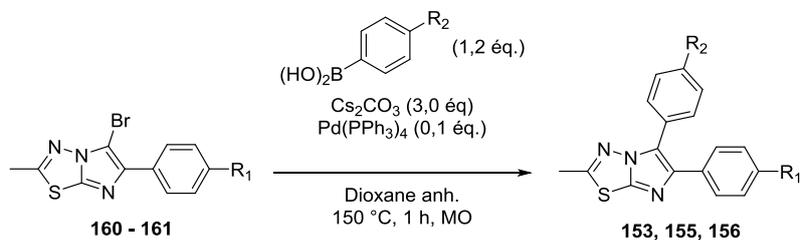


Schéma 163 : synthèse des composés **153**, **155** et **156**.

Entrée	Produit	Rdt ^a (%)
1		153 57
2		155 83
3		156 65

^a Rendement isolé

Tableau 37 : résultats de la synthèse des composés **153**, **155** et **156**.

II. Synthèse des dérivés 2-trifluorométhylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles

La littérature²⁶⁷ décrit des composés de type imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles portant un groupement CF₃ en C-2 comme étant de potentiels inhibiteurs de COX-2, mais dans ces travaux très peu de composés sont décrits.

Nous avons donc suivie la méthodologie de synthèse utilisée pour la série 2-méthylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole en utilisant le 2-trifluorométhylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole. De plus l'introduction du CF₃ permet d'avoir un point commun avec le célécoxib.

Soit dans un premier temps, l'acétophénone α -halogénée préalablement choisie est condensée sur la 2-amino-5-trifluorométhyl[1,3,4]thiadiazole au sein du *n*-BuOH à reflux pendant 18 h pour donner les dérivés 2-trifluorométhylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles **162** et **163** avec des rendements modestes de 64 et 69 %. Ces composés **162** et **163** ont été engagés dans une réaction de *C-H* arylation afin d'obtenir les composés **164** - **167**. La réaction ne fonctionne jamais lorsque l'on veut introduire le motif benzènesulfonamide (*Schéma 164* et *Tableau 38*).

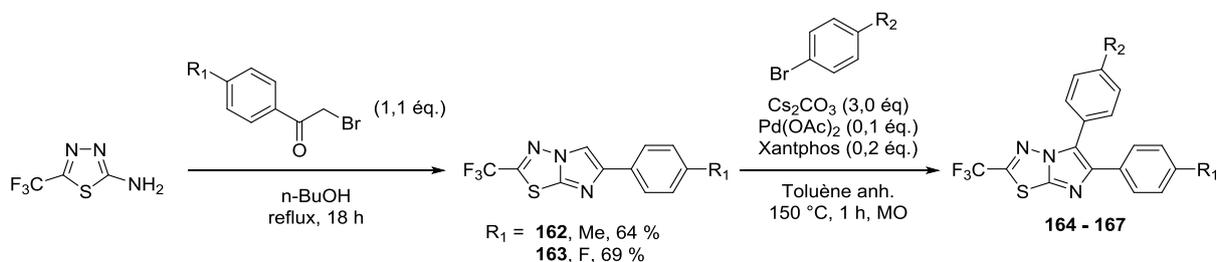


Schéma 164 : synthèse des composés 164 - 167.

Entrée	Produit	Rdt ^a (%)	Entrée	Produit	Rdt ^a (%)
1		164 36	3		166 0
2		165 60	4		167 0

^a Rendement isolé

Tableau 38 : résultats de la synthèse des composés 164 - 167.

Une fois de plus, pour contourner le problème de réactivité lié à la présence du sulfonamide, la réaction de *C-H* arylation a été réalisée avec le composé protégé **157** et a permis d'isoler les produits **168** et **169** avec des rendements modestes de 75 et 61 %. Puis l'étape de déprotection en milieu basique en utilisant du NaOH au sein d'un mélange dioxane/eau (1/1) sous irradiation micro-ondes et après hydrolyse en milieu acide, a permis d'obtenir les composés souhaités **166** et **167** avec de très modestes rendements de 27 % (*Schéma 165*).

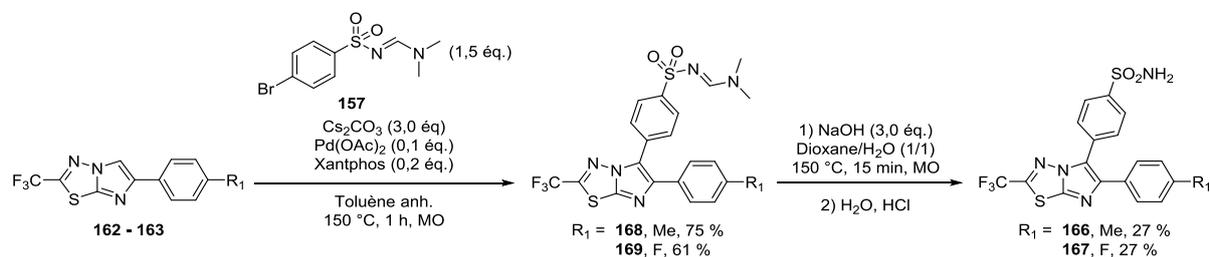


Schéma 165 : synthèse des composés 166 - 167.

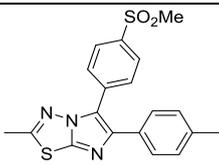
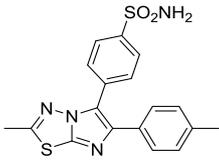
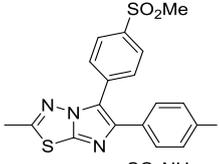
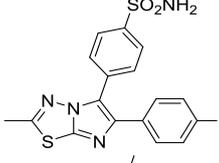
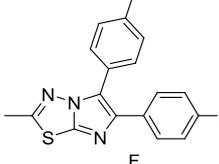
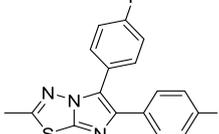
Toutes les molécules imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles finales ont été évaluées biologiquement sur COX-2 puis sur COX-1 pour la plupart afin de valider si notre modèle possède l'affinité et la sélectivité que nous recherchons.

III. Evaluations biologiques des imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles sur les COX

Les molécules de type 2-méthylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles et 2-trifluorométhylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles ont été testées *in vitro* afin d'évaluer leur affinité biologique sur COX-2 et dans certains cas la sélectivité vis-à-vis de COX-1. Les résultats sont inscrits dans le tableau ci-dessous (*Tableau 39*).

Nous pouvons observer d'ores et déjà une sélectivité accrue pour notre cible qui est COX-2 vs COX-1. De plus, les composés ayant l'aryle portant le sulfonyle, et plus particulièrement le sulfonamide, en C-5 possèdent les meilleures affinités (**150**, **152**, **166** et **167**). Et comme nous l'espérions, l'ajout du CF₃ (composé **166** et **167**) a permis un gain d'affinité d'un facteur deux sans affecter la sélectivité.

Au cours de ces travaux, nous avons les composés **150** et **152** qui se démarquaient, ils ont été évalués sur COX-2 au sein de la CEREP Eurofin pour confirmer leur affinité (*Tableau 40*).

Entrée	Produit	IC ₅₀ COX-2 (μM)	IC ₅₀ COX-1 (μM)	
1		149	3,401	> 25
2		150	1,096	> 25
3		151	1,445	> 25
4		152	0,426	> 25
5		153	> 25	> 25
6		154	> 1,5	> 25

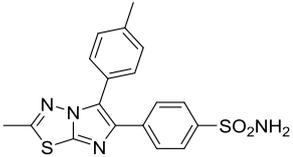
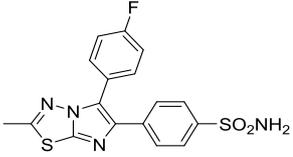
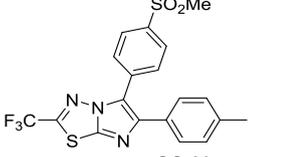
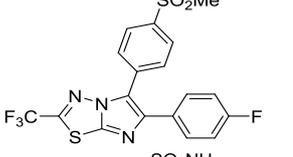
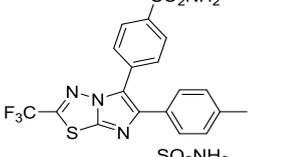
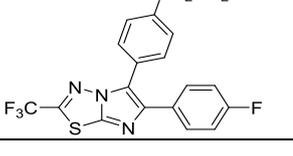
7		155	17,00	> 25
8		156	14,90	> 25
9		164	0,794	> 25
10		165	0,794	> 25
11		166	0,200	> 25
12		167	0,270	> 25

Tableau 39 : résultats des tests biologiques des composés 149 – 156 et 164 - 167.

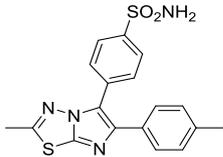
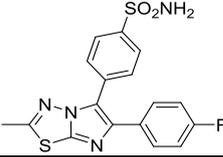
Entrée	Produit	IC ₅₀ COX-2 (μM)
1		150 0,009
2		152 0,014

Tableau 40 : évaluation des IC₅₀ des composés 150 et 152 sur COX-2 au sein de la CEREP Eurofin.

Ces résultats nous indiquent que ces deux composés possèdent d'excellentes affinités et ceci présage que les composés portant un CF₃ seraient meilleurs. Ces données nous encouragent donc sur le fait que ces molécules seraient des candidats de choix pour créer un radiotracteur.

IV. Bilan chapitre 4

En s'appuyant des données biologiques obtenues par la série indazole et la littérature, les molécules possédants un squelette 2-méthyl ou 2-trifluorométhylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole

présentent une très forte affinité sur COX-2 avec une excellente sélectivité *vis-à-vis* de COX-1. Elles constituent donc un fort potentiel pour devenir des radiotraceurs de COX-2 (Schéma 166).

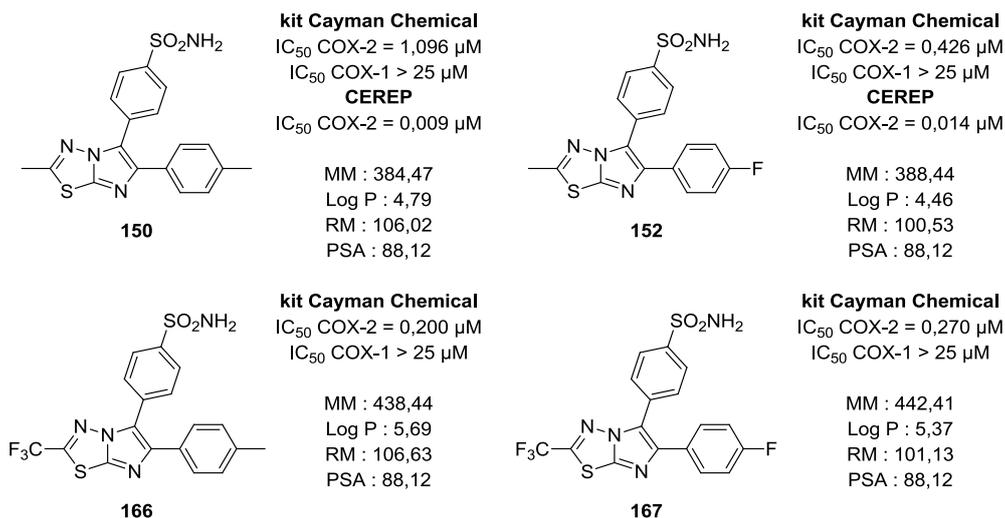


Schéma 166 : hits actuels de la série imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.

De plus, nous nous attendions à observer un gain d'affinité avec les molécules possédant le squelette 2-trifluorométhylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole car d'un point de vue pharmacologique la présence du CF₃ ne devait pas affecter l'affinité et au contraire l'améliorer du fait de la similarité avec le célécoxib qui porte également ce groupement CF₃. Par ailleurs, la présence de ce groupement trihalogéné pourrait favoriser le passage de la BHE car la présence des halogènes permettent d'augmenter la biodistribution au cerveau.²⁷⁷

Pour continuer ces travaux, il peut être envisagé de travailler sur la position C-2 avec la présence d'un brome. La synthèse a été réalisée dans le but d'amorcer ces travaux en halogénant le 2-amino[1,3,4]thiadiazole donnant accès au 2-amino-5-bromo[1,3,4]thiadiazole **170** avec un rendement de 92 %, suivie d'une réaction de cyclisation avec la 2-bromo-4'-methylacetophenone qui nous a donné accès au composé **171** avec un bon rendement de 71 % (Schéma 167).

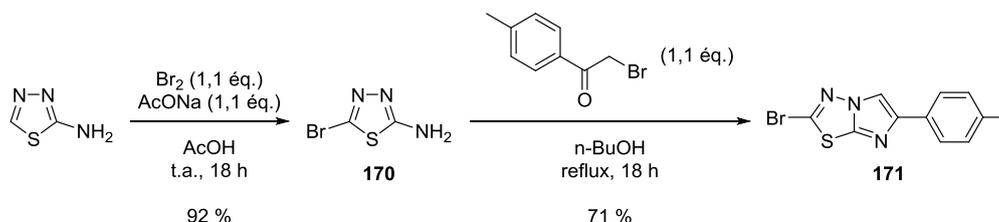


Schéma 167 : formation du composé 171.

Connaissant en grande partie la réactivité du brome sur cette position par les travaux réalisés au laboratoire, il a été réalisé l'introduction d'un vinyle sur la position C-2 par un couplage organo-

²⁷⁷ Hernandes M. Z., Cavalcanti S. M., Moreira D. R., de Azevedo Junior W. F., Leite A. C., *Curr. Drug Targets*, **2010**, *11*, 303-314.

palladié de type Stille en présence de vinyltributylétain, d'une quantité catalytique de CuI et de Pd(PPh₃)₄ au sein du DMF anhydre en tube scellé. Le composé **172** a pu être isolé avec un rendement modeste de 34 % (Schéma 168).

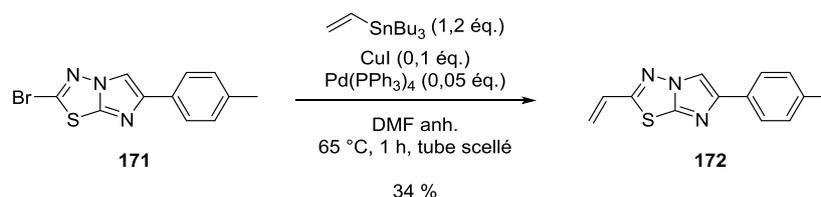


Schéma 168 : synthèse du dérivé vinylique **172**.

Suite à l'obtention du composé vinylique **172**, plusieurs réactions sont envisageables afin d'exploiter cette fonction telle que la coupure oxydante qui permettra de libérer une fonction aldéhyde (**173**) voire l'acide carboxylique, la métathèse d'oléfines afin d'allonger et fonctionnaliser un alcène (**174**), l'halogénéation radicalaire qui permettrait d'effectuer une substitution nucléophile (**175**), un couplage organo-palladié, etc... et l'hydroboration (**176**) qui après formation de l'hydroxyle permettra d'effectuer différentes réactions tel que la sulfonation ouvrant la voie à la substitution nucléophile (Schéma 169).

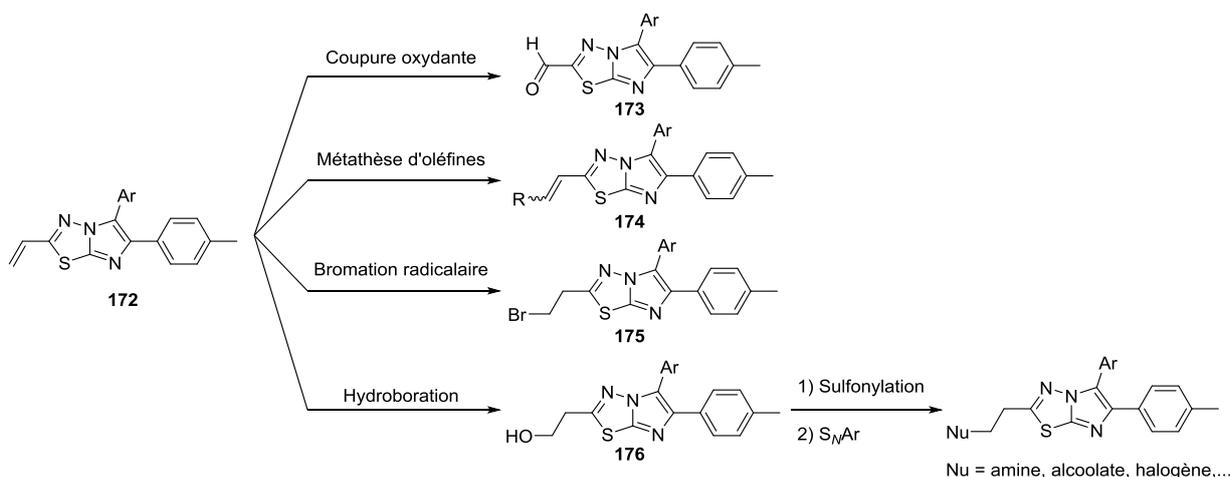


Schéma 169 : exemples de réactions possibles sur le groupement vinylique.

Pour terminer, il serait intéressant de synthétiser des analogues de l'imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole avec un oxygène à la place du soufre (**A**) ou en déplaçant l'azote en tête de pont (**B**, **C** et **D**). Ces nouvelles structures originales permettront d'augmenter la diversité moléculaire tout en respectant les contraintes structurales que nous nous sommes imposés dans le but de créer des ligands sélectifs de COX-2 (Schéma 170).

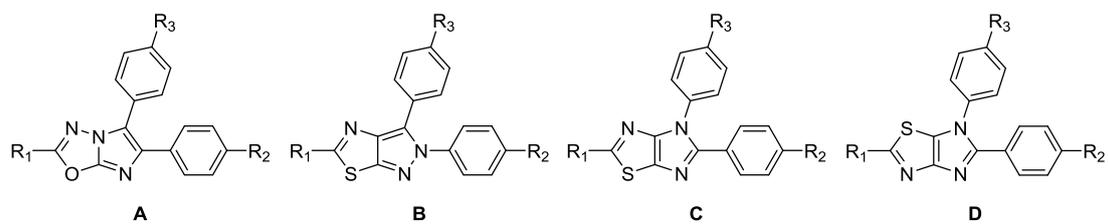


Schéma 170 : exemples de nouveaux scaffolds (A, B, C et D) appuyés du modèle imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.

Chapitre 5 :
Imagerie TEP au ^{18}F , généralités et
conception de traceurs de COX-2 suite à nos
travaux

I. Synthèse du précurseur de radiomarquage des « hits » portant un fluor

Le travail exploratoire et l'établissement de prémices de RSA dans diverses séries chimiques a permis d'identifier deux hits, la molécule **17** en série indazole et la molécule **152** dans la série imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole. En effet, outre leurs activités mesurées (respectivement 0,40 μM et 0,43 μM avec le « kit Cayman Chemical », 0,120 μM et 0,014 μM avec la méthode de la CEREP) sur COX-2 et leurs apparentes inefficacités sur COX-1, celles-ci présentent l'avantage de posséder un atome de fluor (*Schéma 171*).

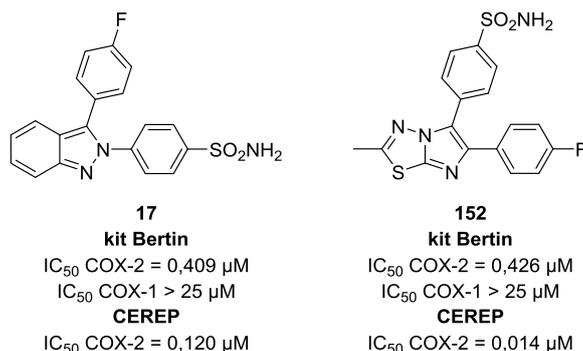


Schéma 171 : représentation des molécules fluoré 17 et 152.

Afin de concevoir nos molécules radiomarquées [¹⁸F]**17** et [¹⁸F]**152**, un précurseur destiné au radiomarquage doit être préalablement synthétisé. Nous sommes donc confrontés au cas n°1 qui avait été évoqué dans le chapitre 1 (partie XI) à savoir un fluor sur un des deux aryles dont la présence permet d'envisager la création d'une sonde TEP au ¹⁸F utilisable en imagerie. Ce changement isotopique ne change ni la nature du ligand, ni ses propriétés physicochimiques qui sont des paramètres cruciaux liés à la liaison d'une molécule à sa cible. De surcroît, le précurseur doit posséder un groupement partant (GP) qui donnera accès directement à la fluoration d'un aromatique par S_NAr en lieu et en place du fluor des composés **17** et **152** (*Schéma 172*).

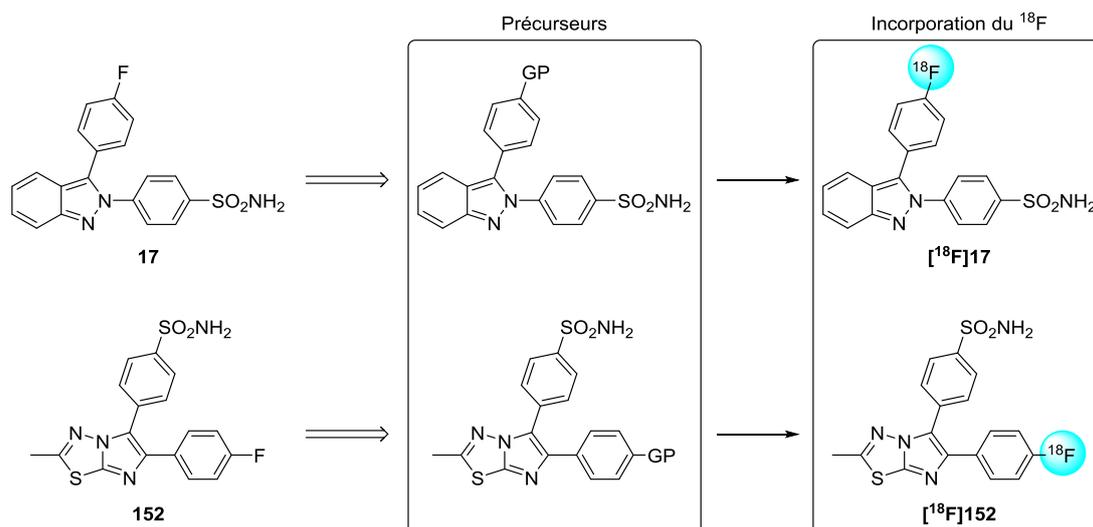


Schéma 172 : identification du site de préparation des précurseurs de radiomarquage.

Nous avons donc envisagé diverses stratégies dans le but de créer un précurseur qui soit aisé à synthétiser et le plus stable possible jusqu'au moment où il sera utilisé pour introduire le fluor par S_NAr . Dans un premier temps, le développement du précurseur adéquat sera effectué sur le modèle du composé **17** de la série indazole puis des essais de fluoration au KF seront réalisés pour observer l'incorporation ou non du fluor. En découlera des essais de fluoration au $K^{18}F$ qui permettront de confirmer la faisabilité de la radiosynthèse. Une fois la meilleure stratégie mise en place, elle sera appliquée sur le modèle du composé **152** de la série imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole afin de créer le précurseur et permettra de débiter les travaux de fluoration.

I.1. Conception du radiopharmaceutique de la première série indazole

I.1.1. Stratégie de radiomarquage à partir d'un groupement nitro

Parmi les méthodologies existantes, celle faisant intervenir le déplacement d'un groupement NO_2 est la plus répandue puisque apparemment utilisable sur de nombreux types de molécules aromatiques ou hétéroaromatiques.^{278,279,280} Par ailleurs, nos équipes (ICOA/U930) ont déjà utilisé ce groupement partant dans le but de créer des traceurs ciblant les récepteurs nicotinique $\alpha 7$.²⁸¹ Bien que le rendement soit faible, cette stratégie reste viable pour la synthèse d'un traceur. Afin de favoriser la substitution nucléophile aromatique, il est préférable d'activer le groupement nitro par

²⁷⁸ Svensson F., Knies T., Bergmann R., Pietzsch J., Wuest F., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2011**, *54*, 769-774.

²⁷⁹ Hayashi K., Furutsuka K., Ito T., Muto M., Aki H., Fukumura T., Suzuki K., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2012**, *55*, 120-124.

²⁸⁰ Dorner B., Kuntner C., Bankstahl J. P., Wanek T., Bankstahl M., Stanek J., Mullauer J., Bauer F., Mairinger S., Loscher W., Miller D. W., Chiba P., Muller M., Erker T., Langer O., *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 2190-2198.

²⁸¹ Pin F., Vercouillie J., Ouach A., Mavel S., Gulhan Z., Chicheri G., Jarry C., Massip S., Deloye J. B., Guilloteau D., Suzenet F., Chalon S., Routier S., *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *82*, 214-224.

des groupements électroattracteurs positionnés en *ortho* et/ou *para* l'un par rapport au groupe partant (Schéma 173).

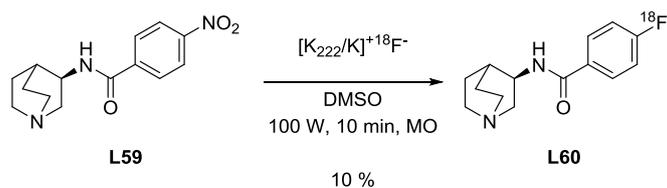


Schéma 173 : radiosynthèse du traceur L60 des récepteurs nicotinique $\alpha 7$.

Pour permettre l'incorporation du ^{18}F nucléophile par S_NAr , nous avons donc effectué la synthèse du composé **177** équipé d'un groupement NO_2 en lieu et place du fluor de **17**, à partir du dérivé bromé **15** et d'acide 4-nitrobenzèneboronique, en appliquant la réaction de couplage de type Suzuki-Miyaura. Le rendement de cette réaction reste adéquat mais moyen puisque le composé **177** est isolé avec un rendement de 53 % (Schéma 174).

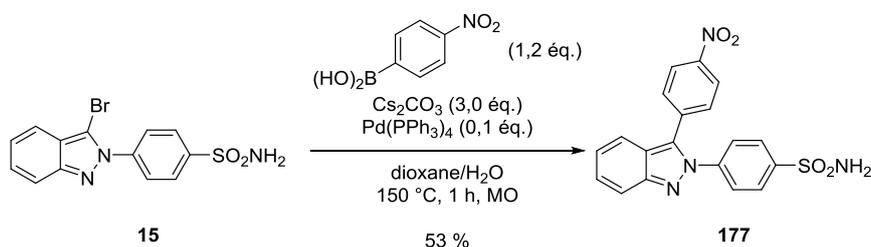


Schéma 174 : synthèse du dérivé nitro **177**.

En vue d'effectuer la radiosynthèse, un test préliminaire de fluoration avec du KF a été effectué en présence de Kryptofix 222 (K_{222}). Cette synthèse est réalisée avec un léger excès de KF et de K_{222} au sein du DMF anhydre. Le suivi a été assuré par RMN du fluor avec le composé **17** comme référence. Nous avons pu observer l'apparition du pic du composé fluoré attendu mais globalement c'est le produit de départ qui est récupéré (Schéma 175). Ceci peut s'expliquer par le fait que le l'indazole n'est pas suffisamment attracteur pour engendrer, en réaction classique, une facile et rapide substitution nucléophile du dérivé nitré.

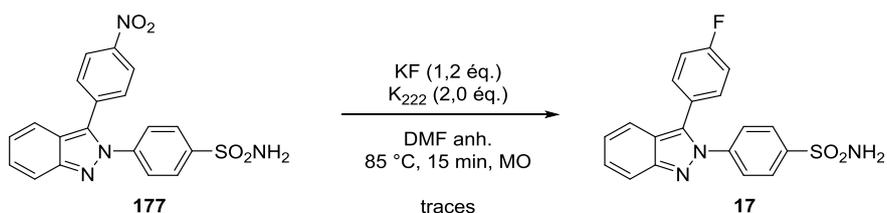


Schéma 175 : essai de fluoration sur le dérivé nitro **177**.

Les travaux de radiosynthèse s'opérant au CERRP à TOURS, la fluoration au ^{18}F a été testée dans cette unité de recherche. La seule présence d'un peu de dérivé fluoré en condition froide justifie ces essais qui ne mettent pas du tout en jeu les mêmes paramètres. D'un côté nous utilisons

quelques mg de précurseurs (2 à 10 mg) et de l'autre nous introduisons quelques mg d'ions fluorures (1 à 5 mg) qui représentent un excès vis-à-vis du précurseur.

I.1.2. Elaboration et utilisation du ^{18}F nucléophile au CERRP

Les fluorures (^{18}F) sont produits par Cyclopharma selon la réaction $^{18}\text{O} (p,n)^{18}\text{F}$. Ils arrivent directement dans un flacon récepteur à l'automate de synthèse TRACER Lab FX Pro au CERRP grâce à une ligne de transfert. L'eau enrichie contenant le ^{18}F -Fluor est transférée sous pression d'hélium sur une résine échangeuse d'anions de type Sep Pack QMA où le ^{18}F sera piégé sur la résine tandis que l'eau enrichie est éliminée.

Un éluant composé de 38 mg K_2CO_3 dans 2.85 mL H_2O et 72 mg K_{222} dans 7.15 mL ACN permet d'éluer les ions fluorures retenus précédemment et de les transférer dans le réacteur de l'automate de synthèse où a été préalablement introduit de l'acétonitrile.

Les fluorures dont la réactivité a été exaltée par distillation azéotrope à 110°C , sont repris par le solvant de synthèse (ACN, DMF ou DMSO) en vue d'une synthèse manuelle en condition tiède (radioactivité faible) ou d'une radiosynthèse à plus haute activité à l'aide d'un automate (radioactivité forte).

I.1.3. Radiosynthèse manuelle

Dans le cas d'une synthèse manuelle, la solution de fluorures est envoyée dans un flacon collecteur puis l'activité est mesurée avec un activimètre. Le flacon est positionné dans un pot en tungstène avant d'être transféré dans l'enceinte pour les mises au point en conditions tièdes. Au précurseur, une quantité définie de fluorures est ajoutée avec éventuellement un solvant de synthèse et un catalyseur. Le mélange est chauffé par convection ou sous irradiation micro-ondes pour favoriser voire accélérer la substitution nucléophile aromatique ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$). Le produit obtenu est ensuite analysé par HPLC pour évaluer le rendement d'incorporation du ^{18}F grâce à l'optimisation de séparation et de quantification qui a été réalisé au préalable sur le composé de référence fluoré.

Pour effectuer le suivi de réaction et le contrôle qualité du produit formé, le CERRP dispose d'une HPLC Dionex Ultimate 3000. Les choix de la phase mobile et celui de la longueur d'onde de travail utilisée en HPLC doivent tout d'abord être fixés. Pour cela, plusieurs conditions opératoires ont été testées pour déterminer les conditions optimales d'analyse : nature de la phase mobile et de la phase supportée. Par ailleurs, cette mise au point des conditions optimales d'analyse en HPLC permettra au CERRP d'effectuer le contrôle qualité et la purification semi-préparative lors de l'automatisation.

La radiosynthèse du composé **177** au ^{18}F est réalisée en une seule étape par $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. L'inconvénient de cette approche directe est la faible activation au niveau du cycle aromatique pour favoriser la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ du NO_2 par l'ion $^{18}\text{F}^-$. Pour tenter de marquer cette molécule, plusieurs approches ont été envisagées :

- Modes de chauffage : thermique ou sous irradiation micro-ondes (100W)
- Solvants : ACN, DMSO, NMP et DMF.
- Températures : de 152°C à 205°C
- Temps : de 2,5 min à 10 min.
- Quantités de précurseur : entre 2 mg et 6 mg.

I.1.4. Radiosynthèse à partir du composé nitro

La recherche des conditions d'analyse en HPLC a été réalisée au CERRP pour le précurseur nitro **177** et le composé fluoré **17**. Les meilleurs résultats qui ont été obtenus pour la phase mobile étaient l'emploi du mélange acétate d'ammonium 0.1M/ACN (55/45) sur une colonne Zorbax Eclipse Rapid Resolution XDB – C18 (4.6 nm x 150nm x 3.5 μm) (Agilent®) fixée sur une HPLC et à une longueur d'onde max d'absorption de 240nm. Cependant, en utilisant ces conditions, le chromatogramme a montré que le précurseur **177** et le produit **17** ont des temps de rétention très proches ce qui rend leur séparation impossible.

Néanmoins, avant d'améliorer ces conditions de purification, les essais de radiosynthèse ont débuté et ce, afin de vérifier si cette stratégie de radiomarquage était intéressante.

Plusieurs essais ont été réalisés afin d'incorporer les ^{18}F sur le précurseur nitré **177** avec à chaque fois une variation des conditions opératoires.

Le volume de solvant utilisé a été fixé à 650 μL en utilisant un chauffage thermique ou une irradiation micro-ondes (100W) à des températures variant de 152 °C à 205°C pour un temps total de réaction de 10 min. Le rendement obtenu le plus élevé en produit marqué fut de 2.5% en utilisant 650 μL de DMSO et une température maximale de 181°C (*Schéma 176*).

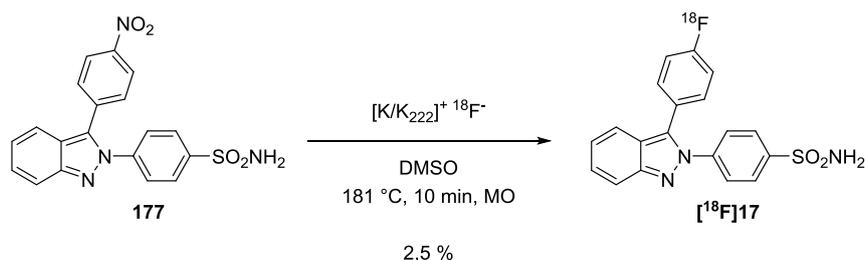


Schéma 176 : essai de fluoration au ^{18}F du composé 177.

Malheureusement, ce rendement faible entraîne des soucis de reproductibilité, de plus, pour la caractérisation et la purification par HPLC préparative, il a été nécessaire de procéder à une étape de réduction du groupement nitro après la réaction de substitution pour piéger le composé de départ et ainsi favoriser la séparation du composé fluoré chaud. Cette étape supplémentaire entraîne une perte de produit radiomarqué car pour rappel le temps de demi vie du radionucléide est assez faible ($t_{1/2}^{18\text{F}} = 110 \text{ min}$). Si nous nous attendions effectivement à un problème de ce genre car il est fréquemment rencontré lors de la radiosynthèse de composé nitro,²⁸² l'approche paraissait néanmoins intéressante.

D'autres essais ont été réalisés en récupérant les fluorures avec du DMSO à la place de l'ACN dans le but d'augmenter la température de réaction par chauffage sous irradiation micro-ondes. En utilisant le même volume de solvant de DMSO (650 μL), le meilleur rendement obtenu était de 1.23% en utilisant 2 mg de précurseurs à une température de 220°C pendant 10 min.

Notant la faible incorporation du ^{18}F *via* l'emploi du dérivé nitro **177**, il a été nécessaire de développer d'autres précurseurs de radiomarquage. Ces précurseurs doivent permettre la radiosynthèse en une seule étape, sans aucune étape de synthèse supplémentaire après insertion du ^{18}F tout en prévoyant une bonne séparation par HPLC. Nous nous sommes donc focalisés sur l'emploi d'ammonium quaternaire.

I.2. Stratégie de radiomarquage à partir d'un ammonium quaternaire.

Cette deuxième stratégie de synthèse, qui fait intervenir la formation d'un ammonium quaternaire, est également répandue dans le domaine de la radiosynthèse. Ce sont des groupements légèrement plus nucléofuges que les NO_2 et ils sont facilement synthétisables, le plus souvent à partir d'un groupement diméthylamine, et applicables en chimie hétérocyclique.^{283,284,285}

Selon les deux exemples suivants, la méthode donnant accès rapidement à l'ammonium est l'alkylation d'un groupement diméthylamine par l'action de MeOTf. Suite à la formation des deux ammoniums quaternaires **L62** et **L65** des essais de radiomarquage ont été réalisés permettant l'obtention des dérivés [^{18}F]**L63** et [^{18}F]**L66** avec des rendements respectifs de 83 % et 15 % (*Schéma 177*).

²⁸² Wenzel B., Gunther R., Brust P., Steinbach J., *J. Chromatogr. A*, **2013**, 1311, 98-105.

²⁸³ Jiao L., Wu Y., Wang S., Hu X., Zhang P., Yu C., Cong K., Meng Q., Hao E., Vicente M. G., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 1830-1835.

²⁸⁴ Bernard-Gauthier V., Boudjemeline M., Rosa-Neto P., Thiel A., Schirrmacher R., *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 7816-7829.

²⁸⁵ Haibin T., Zhenghong L., *J. Label. Compd. Radiopharm*, **2006**, 49, 583-593.

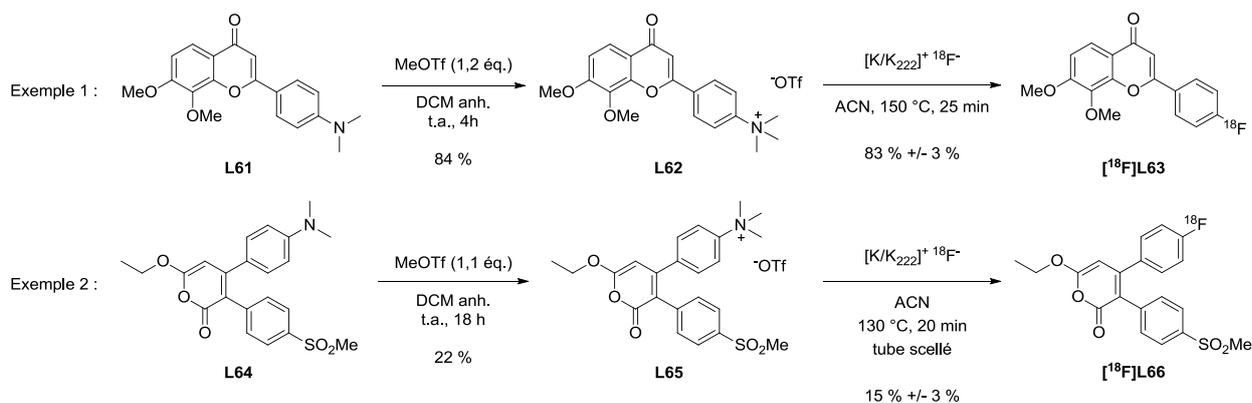


Schéma 177 : exemple de formation d'ammonium quaternaire via un groupement diméthylamino sur différents hétérocycles originaux suivie de leur radiomarquage au ^{18}F .

Pour appliquer cette méthodologie, la synthèse a donc été reprise à partir du dérivé bromé **15** qui a été engagé dans notre réaction classique de couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura avec le chlorhydrate d'acide 4-(diméthylamino)phénylboronique, avec un équivalent de carbonate de césium supplémentaire capable de neutraliser le chlorhydrate de l'acide boronique de départ. Cette technique nous a permis de synthétiser le composé **178** avec un excellent rendement de 84 %. A cette étape, il ne manque plus qu'à effectuer l'alkylation de la diméthylamine pour obtenir l'ammonium quaternaire. Les essais réalisés avec le MeOTf et le CH_3I n'ont pas conduit à l'ammonium quaternaire désiré **179** mais la RMN du proton nous a indiqué qu'il y avait bien eu une alkylation. Nous supposons que l'alkylation a eu lieu en *N*-1 du noyau indazole car cette réaction sur l'hétérocycle central, vraisemblablement due à la nucléophilie résiduelle de ses azotes, est recensée dans la littérature (Schéma 178).^{286,287}

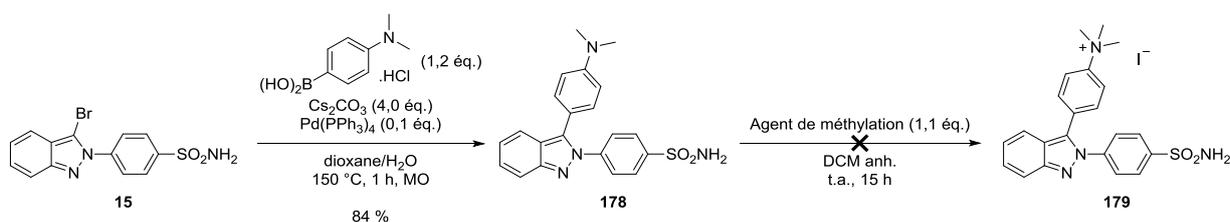


Schéma 178 : essai de formation du composé 179.

Suite à l'échec de la formation de l'ammonium quaternaire, nous avons dû trouver une alternative quant à l'élaboration d'un précurseur de radiomarquage. Inspirés par des travaux de l'équipe de V. Gouverneur qui exposent la possibilité d'effectuer le radiomarquage au ^{18}F à partir d'un ester boronique, nous avons donc opté pour appliquer cette stratégie à notre molécule hit.²⁸⁸

²⁸⁶ K. Krageloh, G. H. Anderson, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6015-6021.

²⁸⁷ N. F. Haley, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1233-1237.

²⁸⁸ Tredwell M., Preshlock S. M., Taylor N. J., Gruber S., Huiban M., Passchier J., Mercier J., Genicot C., Gouverneur V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 7751-7755.

I.3. Stratégie de radiomarquage à partir d'un ester boronique

Ces travaux récents ont en effet démontré que l'utilisation d'esters boroniques dans des stratégies de radiomarquage peut être effective en séries aromatiques et hétéroaromatiques en présence d'un catalyseur de cuivre (II) avec des rendements satisfaisants. L'inconvénient de cette méthode réside par la forte altération de la radiofluoruration en présence de protons labiles tels que ceux portés par les amines et les phénols (Schéma 179 et Tableau 41).

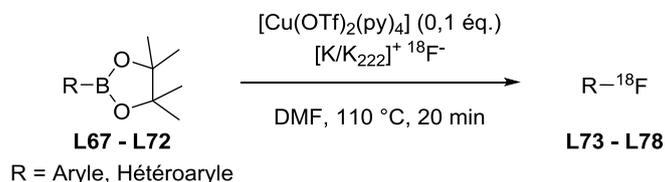


Schéma 179 : réaction générale de radiomarquage au ^{18}F à partir d'un dérivé d'ester boronique.

Entrée	Produit	Rdt (%)	Entrée	Produit	Rdt (%)
1		L73 7 +/- 2	4		L76 67 +/- 3
2		L74 71 +/- 7	5		L77 50 +/- 7
3		L75 5 +/- 1	6		L78 58 +/- 9

Tableau 41 : Résultats de radiomarquage sur quelques aromatique et hétéroaromatiques.

Afin de démontrer le potentiel de cette technique, il a été effectué le radiomarquage de la L-DOPA totalement protégée. Après optimisation, la condition optimale de radiomarquage était l'emploi de 0,25 éq. de complexe cuivré, une radioactivité en ^{18}F de 3 GBq au sein du DMF à 110 °C pendant 20 min. Cette méthode a donné accès au composé ^{18}F -L80 avec un rendement convenable de 55 %. Suite au radiomarquage, une étape de déprotection supplémentaire est requise afin de libérer la ^{18}F -L-DOPA. Cette dernière opération est achevée en chauffant le composé L80 à 130 °C pendant 10 min dans du HI concentré. Cette réaction donne accès à la ^{18}F -L-DOPA avec un rendement de déprotection supérieur à 95 % (Schéma 180).

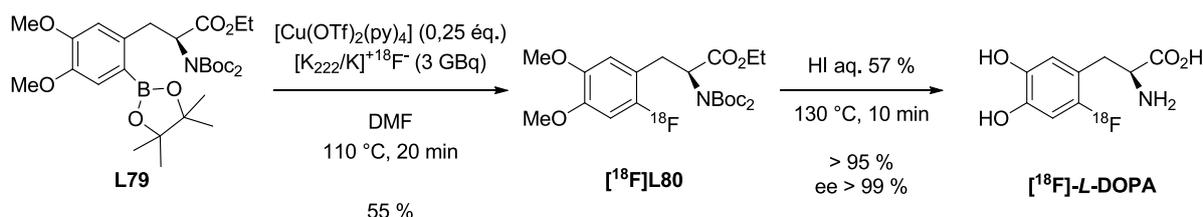


Schéma 180 : formation du composé ^{18}F -L-DOPA.

Ayant en main cette référence, nous avons donc synthétisé le dérivé boré du composé 17 en effectuant un couplage organo-palladié de type Suzuki-Miyaura en utilisant un excès de l'ester 1,4-

benzènediboronique bis(pinacol), un large excès d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 2M, une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ au sein du dioxane. La réaction s'effectue sous irradiation micro-ondes à 100 °C pendant 40 min. Le produit monocouplé **180** a été isolé avec un rendement moyen de 52 %. Nous avons ensuite réalisé un test préliminaire de déplacement par le fluor, en ballon, en utilisant du KF suivant les conditions de fluoration employées par l'équipe de V. Gouverneur. Malheureusement le produit fluoré **17** n'a pas été observé. Nous avons tenté différentes conditions comme celle d'augmenter la température de chauffage à 150 °C, d'allonger le temps de réaction à 45 min en pratiquant la réaction dans le DMSO anhydre, mais malheureusement aucun produit fluoré n'a été mis en évidence. Etant donné le caractère acide du groupement sulfonamide, cette fonction a été protégée avec la DME.DMA, comme déjà décrite précédemment, pour donner le composé protégé **180** avec un excellent rendement de 97 %. Une fois ce composé protégé en main, la réaction de fluoration a été réalisée mais toujours sans résultat (*Schéma 181*).

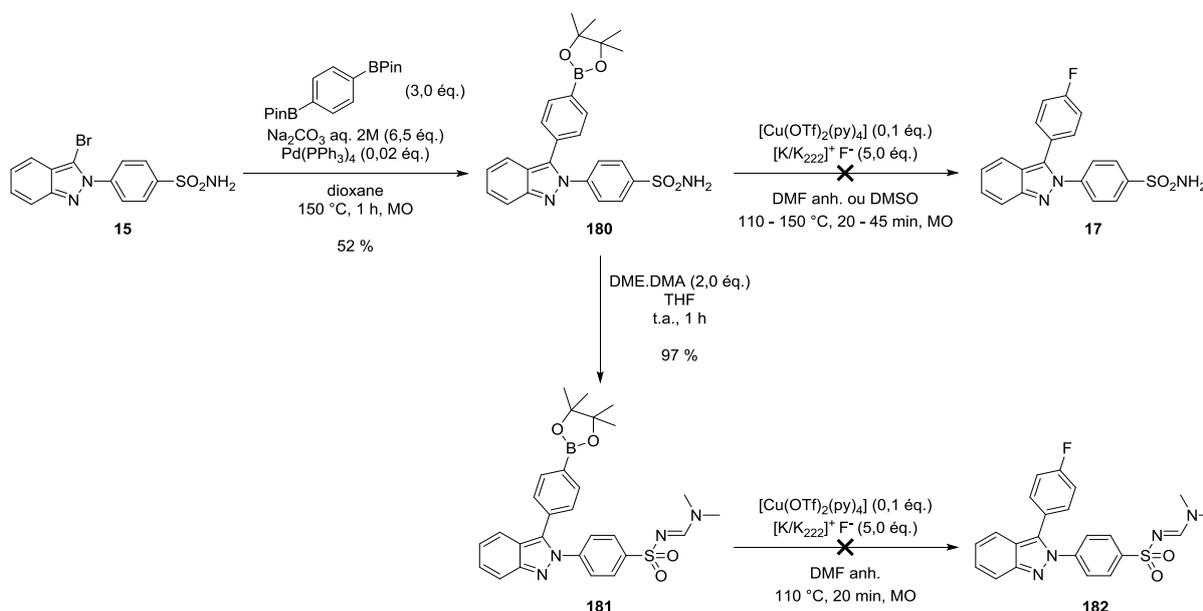


Schéma 181 : formation des dérivés d'ester boronique 180 et 181 suivis des essais de fluoration.

Les produits **180** et **181** ont été envoyés au CERRP pour tester la fluoration avec le ¹⁸F car comme pour le NO₂, nous espérons observer une meilleure réactivité de notre substrat. Les études sont en cours et les résultats connus prochainement.

Face aux précédents problèmes de fluoration qui ne donnent pas de résultats significatifs, nous avons envisagé une dernière méthode plus récemment développée en radiochimie qui consiste en l'utilisation de dérivés iodés hypervalents.

I.4. Stratégie de radiomarquage à partir d'un dérivé iodé hypervalent

Les dérivés hypervalents de l'iode émergent pour la formation de précurseurs de molécules marquées car ils ont la particularité d'être considérés comme de bons groupements nucléofuges car leur déplacement par S_NAr est beaucoup moins dépendant du squelette sur lequel ils sont associés. Dans cette catégorie, une étude bibliographique dédiée nous a permis d'identifier une famille de composés nommée sel d'iodonium. Il existe deux grandes familles : les ylures d'iodoniums (voie A) qui sont obtenus à partir d'un dérivé iodé et les sels de iodonium diaryliques, eux-mêmes obtenus à partir d'acides boroniques (voie B) ou de dérivés stannylés (voie C) (Schéma 182).

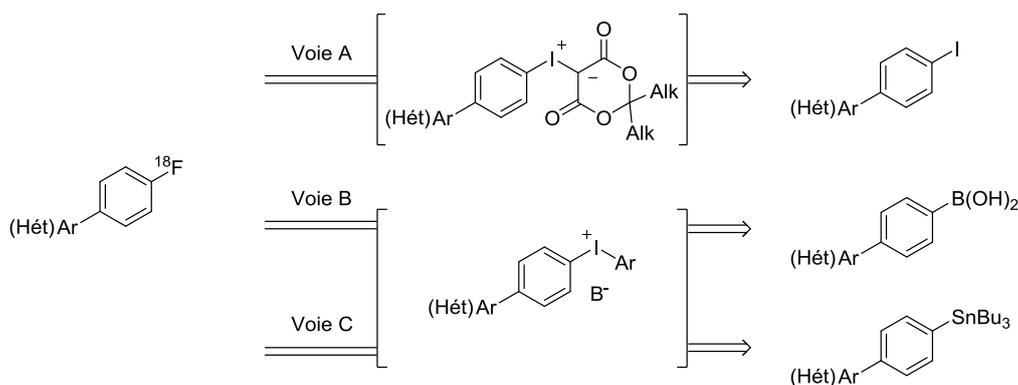


Schéma 182 : voies possibles quant à l'obtention du radioligand via un sel d'iodonium.

I.4.1. Les ylures d'iodoniums

La méthode permettant d'obtenir les ylures d'iodoniums nécessite de fortes conditions oxydantes *via* l'emploi de *m*-CPBA et l'utilisation d'un dérivé de l'acide de Meldrum (**L81**) qui doit être préalablement préparé. Des travaux récents de l'équipe de S. H. Liang²⁸⁹ décrivent la formation de ces ylures d'iodoniums avec des rendements allant de 24 à 59 %. L'exemple qui donne à ces auteurs le meilleur résultat est le composé **L82** obtenu avec un rendement de 32 %. De surcroit, le radiomarquage de cette copule a été effectué pour donner le composé **L83** avec un excellent rendement de 82 % sur un modèle aromatique fonctionnalisé par un atome de brome (groupement électroattracteur) bien positionné, en présence de groupements fonctionnels sensibles (N_3) et engendrant un encombrement au voisinage de l'iode hypervalent (alcoxy) (Schéma 183).

²⁸⁹ Wang L., Jacobson O., Avdic D., Rotstein B. H., Weiss I. D., Collier L., Chen X., Vasdev N., Liang S. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 12777-12781.

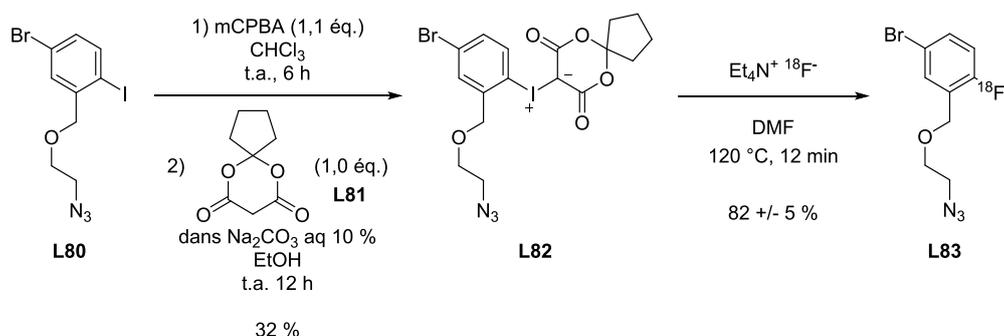


Schéma 183 : exemple de formation d'un ylure d'iodonium et de la radiosynthèse au ¹⁸F.

Afin d'obtenir le dérivé iodé sur la position souhaitée, notre synthèse a été établie en deux étapes. Dans un premier temps, le produit **15** a subi une réaction de couplage type Suzuki-Miyaura dans les conditions classiques du laboratoire avec l'acide 4-triméthylsilylphénylborique pour donner le composé triméthylsilylé **183** avec un bon rendement de 69 %. Ce composé **183** est ensuite engagé dans une réaction d'iodation électrophile avec du ICl en solution dans le DCM²⁹⁰ en effectuant son ajout à 0 °C. Après retour à température ambiante et 1,5 h de réaction, le composé iodé **184** est obtenu avec un rendement quantitatif (*Schéma 184*).

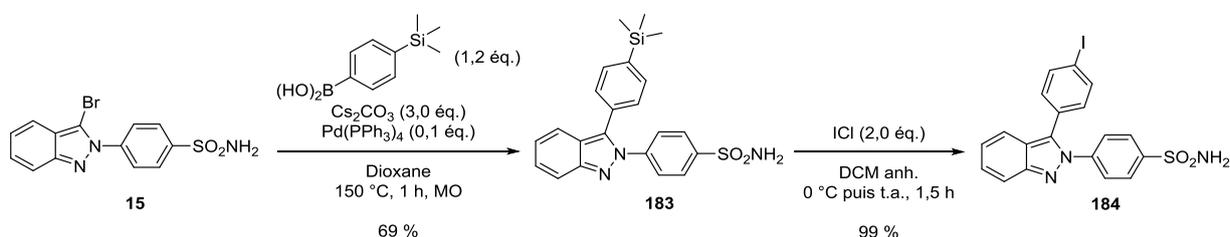


Schéma 184 : formation du composé iodé 184.

Ayant en main le dérivé iodé **184**, nous avons utilisé les conditions décrites dans les travaux de l'équipe de S. H. Liang²⁸⁹ pour former l'ylure d'iodonium **185**. Cependant nous n'avons observé que du produit de départ ainsi que de la dégradation. En parallèle, le groupement sulfonamide a été protégé afin de vérifier si le caractère acide de cette fonction n'altérerait pas la réactivité, mais le résultat fut identique (*Schéma 185*).

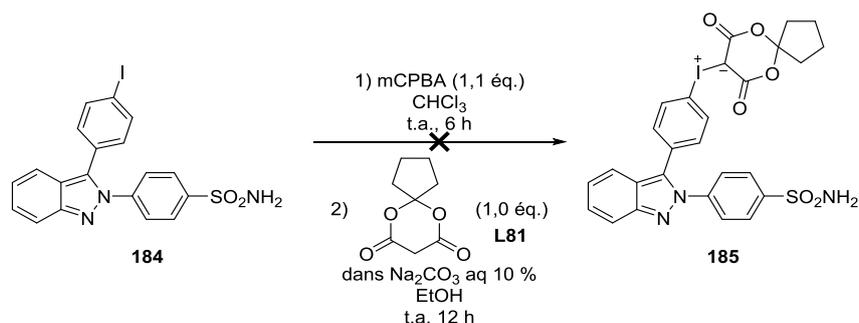


Schéma 185 : essai de formation de l'ylure d'iodonium sur notre indazole iodé 184.

²⁹⁰ Langhals H., Knochel P., Walter A., Zimdars S., *Synthesis*, **2012**, *44*, 3465-3477.

Face au problème de formation de l'ylure d'iodonium qui nécessite une oxydation de l'iode, nous avons entrepris de développer la formation de sels d'iodoniums. Ils sont moins contraignants à synthétiser et sont décrits pour générer également de bons résultats lors des étapes de radiosynthèse.²⁹¹⁻²⁹⁴

I.4.2. les sels d'iodonium diaryliques

En se référant à la littérature, l'équipe de M. S. Sanford²⁹⁷ a décrit une méthode donnant accès rapidement à ce type de sel d'iodonium en utilisant un composé possédant un groupement un acide boronique en présence d'un acide de Lewis : le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en présence d'un composé aromatique enrichi en électron portant un iode multivalent. Il est possible de modifier le contre ion du sel d'iodonium par métathèse anionique. Cet échange permettrait d'augmenter la réactivité du sel d'iodonium lors de la fluoration par $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (^{19}F et ^{18}F).^{295,296,297,298} Cependant, aucun mécanisme n'est proposé quant à la formation du sel d'iodonium diarylique, il est supposé qu'une attaque *ipso* s'effectue sur le carbone portant le bore puis par un mécanisme concerté, le départ du bore permet la libération du sel d'iodonium diarylique.²⁹⁹⁻³⁰⁵

De plus, l'obtention du produit fluoré par substitution nucléophile peut s'expliquer par l'état de transition proposé par l'équipe de V. V. Zhdankin³⁰⁶ qui favorise la fluoration sur le pôle le moins électrodonneur. Il est donc important d'intégrer un groupement électrodonneur fort sur l'aryle opposé dans le but de fluorer l'aryle d'intérêt (*Schéma 186*).

²⁹¹ Jian L., Li L., *RSC Adv.*, **2012**, 2, 10485-10487.

²⁹² Ito M., Itani I., Toyoda Y., Morimoto K., Dohi T., Kita Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 12555-12558.

²⁹³ Ichiishi N., Brooks A. F., Topczewski J. J., Rodnick M. E., Sanford M. S., Scott P. J., *Org. Lett.*, **2014**, 16, 3224-3227.

²⁹⁴ Chun J. H., Lu S., Lee Y. S., Pike V. W., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 3332-3338.

²⁹⁵ Daub K. S., Habermann B., Hahn T., Teich L., Eger K., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4, 894-898.

²⁹⁶ Baralle A., Fensterbank L., Goddard J. P., Ollivier C., *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 10809-10813.

²⁹⁷ Ichiishi N., Canty A. J., Yates B. F., Sanford M. S., *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5134-5137.

²⁹⁸ Ichiishi N., Brooks A. F., Topczewski J. J., Rodnick M. E., Sanford M. S., Scott P. J. H., *Org. Lett.*, **2014**, 16, 3224-3227.

²⁹⁹ Ochiai M., Toyonari M., Nagaoka T., Chen D. W., Kida M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6709-6712.

³⁰⁰ Pike V. W., Butt F., Shah A., Widdowson D. A., *J. Chem. Soc. Perkin. T1*, **1999**, 245-248.

³⁰¹ Carroll M. A., Pike V. W., Widdowson D. A., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5393-5396.

³⁰² Bielawski M., Aili D., Olofsson B., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4602-4607.

³⁰³ Merritt E. A., Olofsson B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 9052-9070.

³⁰⁴ <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:524057/FULLTEXT01.pdf>

³⁰⁵ Wei-Min S., Xiao-Pan M., Cheng-Xue P., Gui-Fa S., Dong-Liang M., *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 11175-11183.

³⁰⁶ Yusubov M. S., Svitich D. Yu., Larkina M. S., Zhdankin V. V., *ARKIVOC*, **2013**, 1, 364-395.

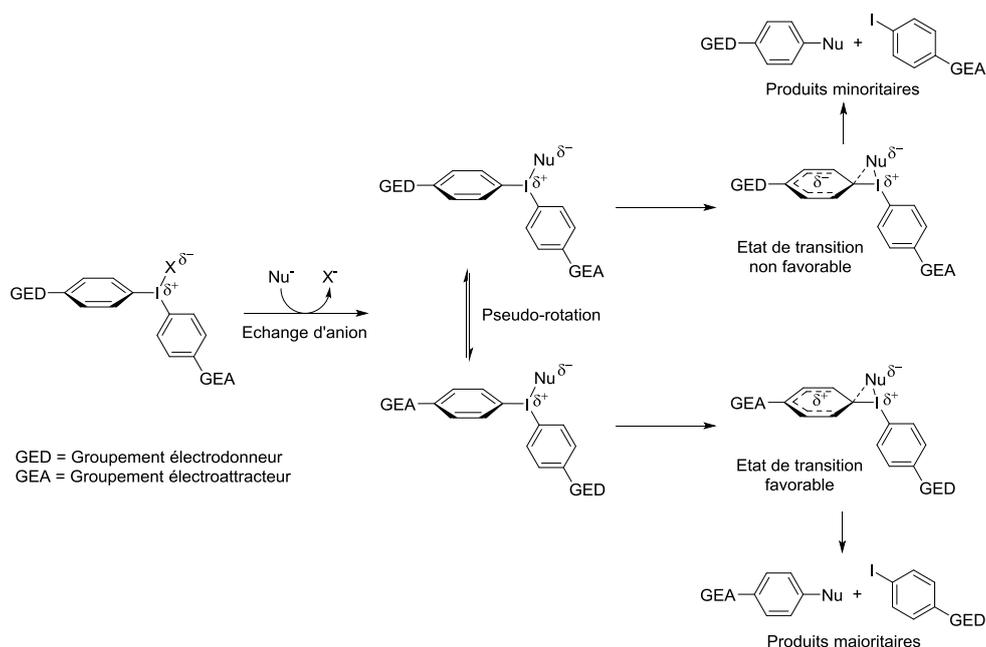


Schéma 186 : mécanisme générale de la réaction entre un sel d'iodonium et une espèce nucléophile.³⁰⁶

Dans un premier temps, le composé **186** a été synthétisé, selon les conditions issues des travaux de l'équipe de D. Kemp³⁰⁷, avec un modeste rendement de 65 % (Schéma 187).

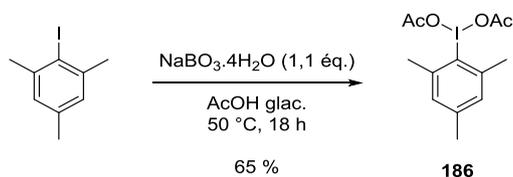


Schéma 187 : formation du dérivé iodé trivalent **186**.

Afin de vérifier la possibilité de former un sel d'iodonium, des tests préliminaires ont été effectués sur des acides boroniques commerciaux. Ces essais sont en accord avec la littérature qui fait état de l'emploi très fréquent de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ capable d'activer l'acide boronique. Il est à noter que le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ est introduit en quantité équimolaire par rapport au nombre d'hétéroatomes présent sur le dérivé d'acide boronique correspondant. Dans le cas contraire aucune réaction n'était observée. Un traitement aqueux avec une solution saturée de NaBF_4 a permis de changer la nature de l'anion. Les deux sels d'iodonium **187** et **188** ont ainsi été obtenus avec d'excellents rendements (Schéma 188 et Tableau 42).

³⁰⁷ McKillop A., Kemp D., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3299-3306.

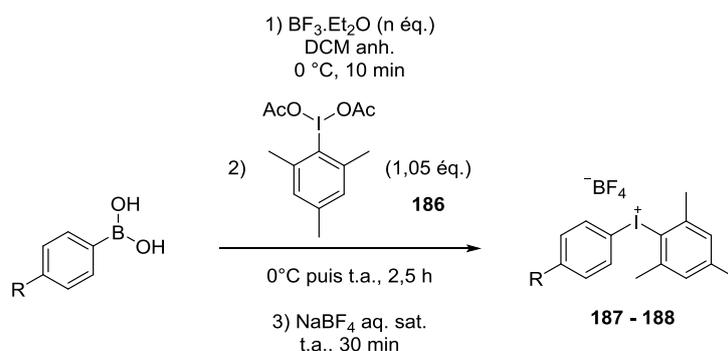
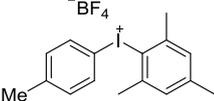
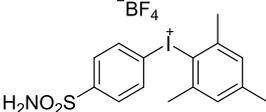


Schéma 188 : synthèse des composés 187 et 188.

Entrée	Produit	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (éq.)	Rdt ^a (%)	
1		188	1,1	99
2		188	5,1	98

^a Rendement isolé

Tableau 42 : résultats de la formation des composés 187 et 188.

Ces résultats très intéressants permettant l'accès à un sel d'iodonium à partir d'un acide boronique nous ont poussés à envisager une extension *via* notre modèle indazole.

Afin d'obtenir le groupement acide boronique sur notre composé **17**, nous avons repris l'ester boronique **180** pour l'engager dans une réaction de clivage en milieu aqueux en présence de NaIO_4 . Après un traitement aqueux au HCl 1 M, l'acide boronique **189** a été obtenu avec un excellent rendement de 87 %.³⁰⁸ La présence de NaIO_4 dans le milieu est indispensable afin de déplacer l'équilibre qui existe en milieu aqueux entre l'ester boronique et l'acide boronique en présence de pinacol. L'oxydation de ce dernier permet d'obtenir exclusivement l'acide boronique **52** qui est ensuite engagé avec un large excès de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et du dérivé iodé **186** au sein du DCM anhydre. Malheureusement, la formation du sel d'iodonium **190** n'a jamais pu être observée dans ces conditions et l'acide boronique **189** est récupéré en totalité (Schéma 189).

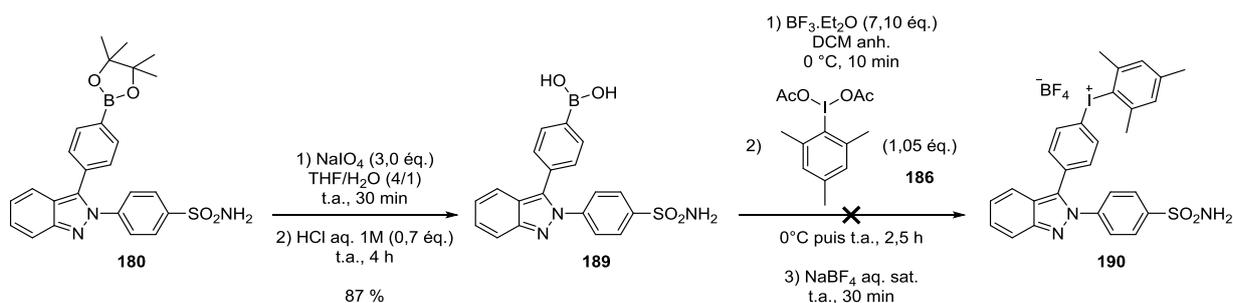


Schéma 189 : essai de formation du sel d'iodonium 190.

³⁰⁸ Spittle E. L., Colson J. W., Uribe-Romo F. J., Woll A. R., Giovino M. R., Saldivar A., Dichtel W. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 2623–2627.

N'ayant pas obtenu le sel d'iodonium envisagé à l'aide de l'acide boronique, une autre stratégie a été pensée. Celle-ci consiste en l'interaction entre un dérivé stannylé et un autre type de dérivé d'iode trivalent : le réactif de Koser.³⁰⁹

I.4.3. Le réactif de Koser

Il s'agit d'un composé chimique qui possède un iode trivalent sur lequel sont généralement retrouvés un hydroxyle, un sulfonate (ex : Tosylate) et un aryle. Il est obtenu par oxydation au *m*-CPBA d'un dérivé iodé puis par action d'un acide sulfonique (Schéma 190).

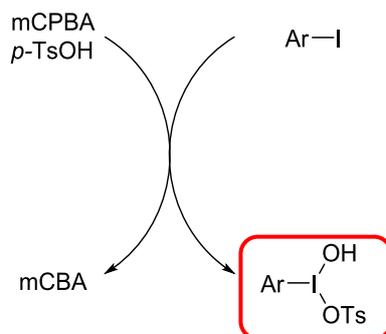


Schéma 190 : représentation schématique de la formation du réactif de Koser.

Le réactif de Koser a été synthétisé selon la méthode décrite dans les travaux de E. A. Merritt³¹⁰ qui permet d'avoir accès à ces composés de manière très aisée et rapide. Il suffit de combiner l'aryle alkylé désiré en présence de diiode au sein d'un mélange de DCM/TFE (1/1) pour effectuer dans un premier temps l'iodation en position *para*, puis successivement d'ajouter du *m*-CPBA pour oxyder l'iode et enfin de l'APTS pour former le réactif de Koser. Ici nous avons choisi de travailler avec le (*tert*-butyl)benzène car le groupement *tert*-butyl possède un caractère plus électrodonneur que le méthyle et ne présente pas de gêne stérique en position *para*. Cette méthode a permis la synthèse du composé **191** avec un très bon rendement de 82 % (Schéma 191).

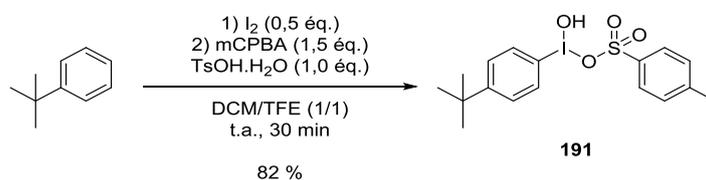


Schéma 191 : formation du réactif de Koser 191.

Ce réactif a de multiples fonctions telles que la formation d'ammonium à partir d'amide, la tosylation de cétones et de vinyles, ou il peut subir également une réaction pallado-catalysée de type

³⁰⁹ Koser G. F., Ollevier T., Desyroy V., "[Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene]" in *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2004**.

³¹⁰ Merritt E. A., Carneiro V. M., Silva L. F. Jr, Olofsson B., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7416-7419.

Stille et Suzuki-Miyaura.³¹¹ Dans notre cas, nous nous sommes intéressés à la formation du sel d'iodonium diarylique et en particulier à sa réaction en présence d'un dérivé stannylé (*Schéma 192*).

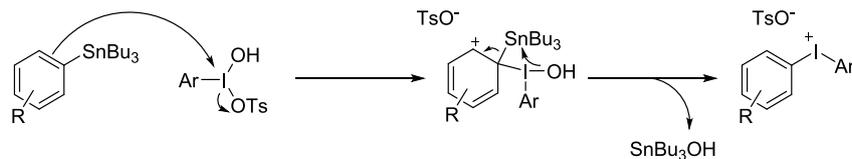


Schéma 192 : mécanisme proposé quant à la formation du sel d'iodonium diarylique à partir d'un dérivé stannylé et d'un réactif de Koser.

Cette méthodologie de synthèse a été appliquée dans la synthèse d'un traceur au ^{18}F d'un corticostéroïde pour imager l'interaction entre les récepteurs glucocorticoïdaux cérébraux³¹² et un médicament : le flumazénil. Grâce à cette stratégie, sa stabilité en milieu physiologique ainsi que sa sélectivité ont été quantifiées.³¹³ Au niveau de la synthèse, le dérivé stannylé est conçu par couplage pallado-catalysé puis mis en réaction avec un [hydroxy(tosyloxy)iodo]aryle. Dans l'exemple du flumazénil, les différents sels d'iodonium ont été synthétisés à l'aide de **L84** avec des rendements allant de 40 à 71 %. Ces sels d'iodonium ont ensuite été engagés dans une réaction de fluoration au ^{18}F pour donner le produit radiomarqué désiré au ^{18}F dont le meilleur est obtenu avec un rendement de 74 % +/- 6 % pour Ar = *p*-tolyle (**L85**), c'est-à-dire celui possédant un groupement électrodonneur en position *para* de l'aryle (*Schéma 193*).

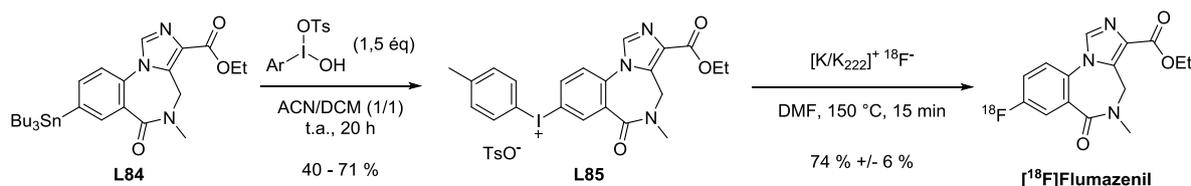


Schéma 193 : synthèse du sel d'iodonium L85 suivie de la formation du [^{18}F]flumazénil.

Il nous a semblé important de mettre en œuvre cette méthode sur nos produits. C'est pourquoi nous avons repris le dérivé iodé **184** et nous l'avons engagé dans la réaction de stannylation *via* une réaction de couplage organo-palladié en présence d'hexa-*n*-butyldiétain et d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ au sein du dioxane anhydre. Cette stannylation nous a permis d'obtenir le composé **192** avec un très modeste rendement de 33 %. Ce faible rendement peut s'expliquer par la formation de produit déshalogéné et une observation de dégradation due à la probable instabilité du dérivé iodé dans ces conditions (*Schéma 194*).

³¹¹ Pike V. W., Butt F., Shah A., Widdowson D. A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 245-248.

³¹² Wust F., Carlson K. E., Katzenellenbogen J. A., *Steroids*, **2003**, *68*, 177-191.

³¹³ Moon B. S., Kil H. S., Park J. H., Kim J. S., Park J., Chi D. Y., Lee B. C., Kim S.E., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 8346-8355.

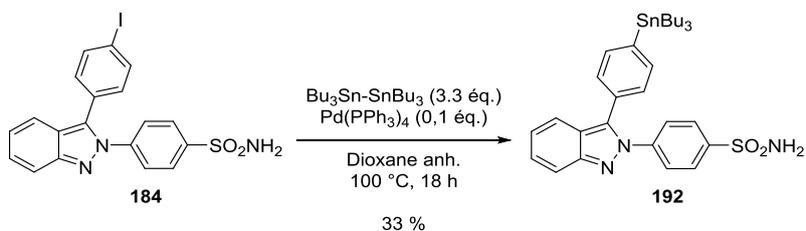


Schéma 194 : synthèse du composé stannylé 192.

Le réactif de Koser **191** est ensuite mis en solution dans l'ACN puis y est ajouté successivement le dérivé stannylé **192** et du DCM. Après 18 h de réaction, le solvant est évaporé sous flux d'argon, puis le résidu est solubilisé dans un peu d'EtOH pour être mélangé ensuite à de l'Et₂O. Ceci permet de faire précipiter le sel d'iodonium qui après filtration et lavage permet d'isoler le produit **193** désiré avec un bon rendement de 73 % (Schéma 195).

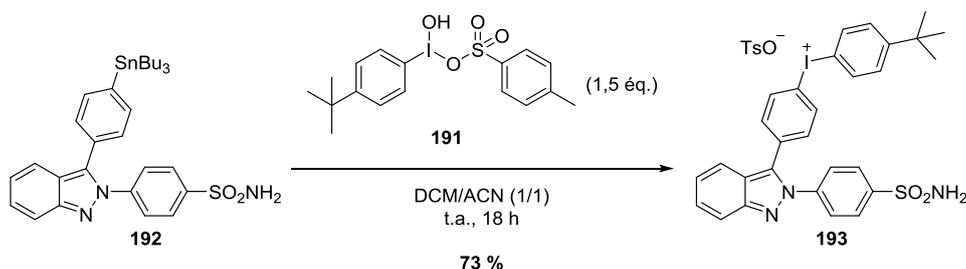


Schéma 195 : formation du sel d'iodonium 193.

Ayant en main une méthode fiable et reproductible, nous avons donc appliqué ce mode opératoire pour synthétiser le précurseur du même type sur le composé **152** de la série imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole.

I.5. Synthèse du sel d'iodonium diarylique du Hit de la série 2-méthylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole

Le composé **150** de la série 2-méthylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole ayant un méthyle sur un des aryles est celui qui donne les meilleurs résultats biologiques mais le composé **152** ayant un fluor sur sa structure et également une affinité très proche, il convient donc de le considérer pour le radiomarquage. Notre objectif a donc été de concevoir le précurseur **198** directement sur cette position afin d'y introduire le ¹⁸F par la même stratégie : la formation d'un sel d'iodonium (Schéma 196).

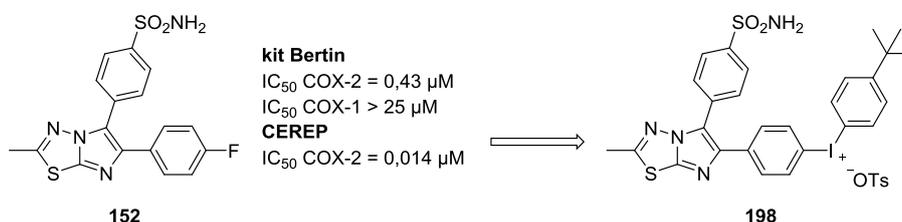


Schéma 196 : sel d'iodonium 198 envisagé pour la série 2-méthylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.

Pour synthétiser ce composé il faut repartir du 2-amino-5-méthyl[1,3,4]thiadiazole sur lequel est condensé la 2,4'-dibromoacétophenone afin d'obtenir le dérivé bromé désiré **194** avec un bon rendement de 73 % (*Schéma 197*).

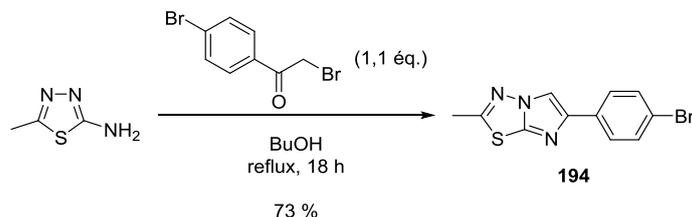


Schéma 197 : formation du bicyclic 194.

Afin d'avoir le composé bis aryle **195**, le composé **194** est engagé dans une réaction de C-H arylation avec un excès du composé **157** afin d'obtenir le composé souhaité avec un rendement moyen de 59 % après optimisation de la réaction (*Schéma 198*).

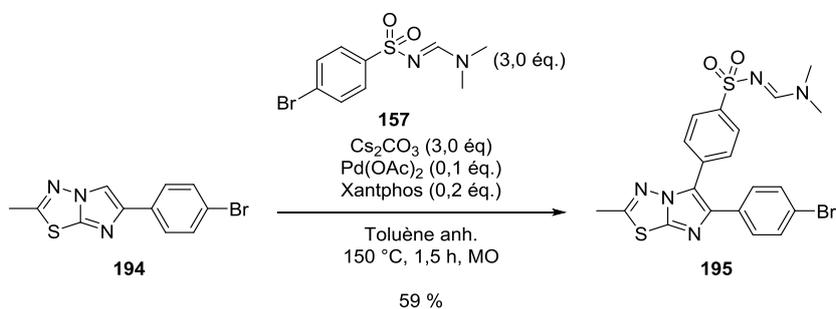


Schéma 198 : synthèse du composé 195.

La déprotection de la fonction sulfonamide du composé **195** s'effectue en présence d'une solution basique de NaOH à 10N en excès au sein du dioxane, sous irradiation micro-ondes ce qui, après acidification, permet d'obtenir le dérivé sulfonamide libre **196** avec un excellent rendement de 96 % (*Schéma 199*).

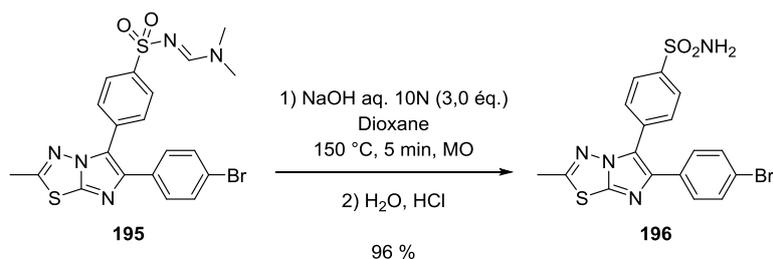


Schéma 199 : formation du composé 196.

Une fois le composé **196** obtenu, la réaction de stannylation par couplage organo-palladié a été réalisée en présence d'un excès de hexa-*n*-butyldiétain pour limiter les réactions parasites telles que l'homocouplage résultant de la condensation de l'espèce stannyllé juste formée avec le produit

de départ. Cette réaction menée en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ au sein du dioxane anhydre³¹⁴ fournit le dérivé stannylé **197** avec un rendement de 50 % (Schéma 200).

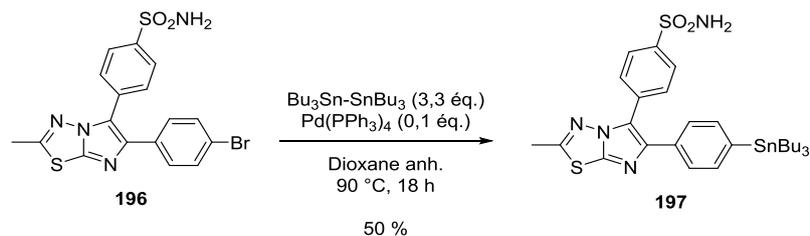


Schéma 200 : formation du dérivé stannylé **197**.

Par la suite, le dérivé stannylé **197** est combiné avec le réactif de Koser **191** afin d'obtenir le sel d'iodonium désiré **198** avec un très bon rendement de 82 % (Schéma 201).

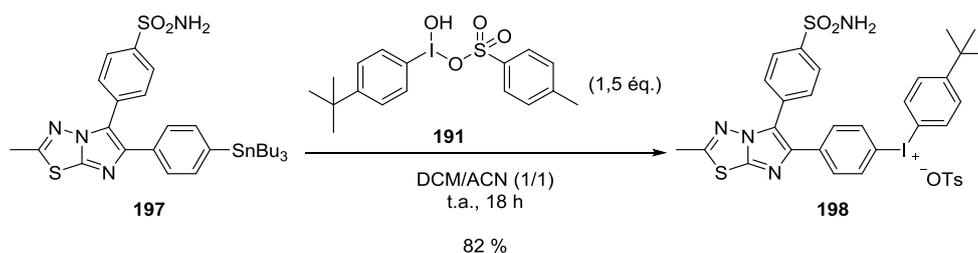


Schéma 201 : formation du sel d'iodonium **198**.

Ayant les sels d'iodonium **193** et **198** en notre possession, il est intéressant à ce stade de vérifier la versatilité du sel d'iodonium en effectuant des tests préliminaires de fluoration par $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ à l'aide de KF et d'observer si la fluoration a bien lieu sur notre composé. Le cas échéant, les essais pour l'introduction du ^{18}F seront à prévoir.

II. Essai de fluoration au KF et K^{18}F

Dans un premier temps, la réaction de fluoration a été testée sur le sel d'iodonium **193** dans les mêmes conditions que celles utilisés pour le dérivé nitro **177** décrit au début de ce chapitre. Elle a permis l'obtention du composé fluoré **17** avec un rendement de 40 % (Schéma 202).

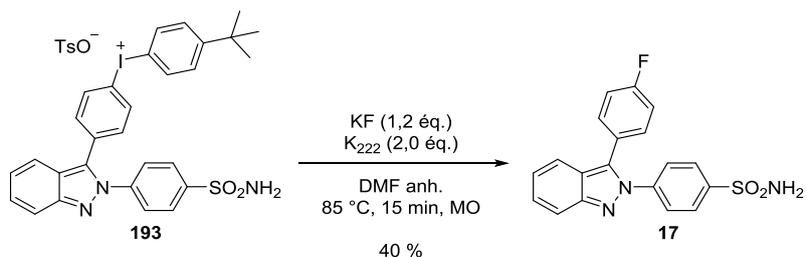


Schéma 202 : essai de fluoration au KF du sel d'iodonium **193**.

³¹⁴ Prabhakaran J., Majo V. J., Simpson N. R., Van Heertum R. L., Mann J. J., Kumar J. S. D., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2005**, *48*, 887-895.

Le test préliminaire de fluoration avec du KF a été également réalisé sur le sel d'iodonium **198** et cette réaction a permis l'obtention du composé fluoré désiré **152** avec un rendement de 40 % (Schéma 203).

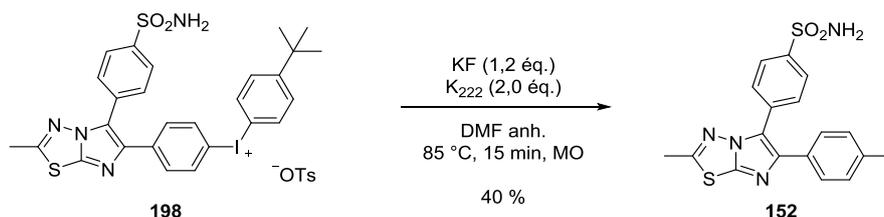


Schéma 203 : essai de fluoration au KF du sel d'iodonium **198**.

De ce fait, la réussite de cette réaction en synthèse traditionnelle permet de valider la stratégie et laisse entrevoir le succès possible de l'étape de synthèse d'un radiotracer fluoré.

Suite aux résultats encourageants de fluoration obtenus avec le KF et le K₂₂₂ pour les composés **193** et **198**, un premier essai de radiomarquage manuel a été effectué sur le sel d'iodonium **193** donnant un résultat satisfaisant jusqu'à 33 % (Schéma 204).

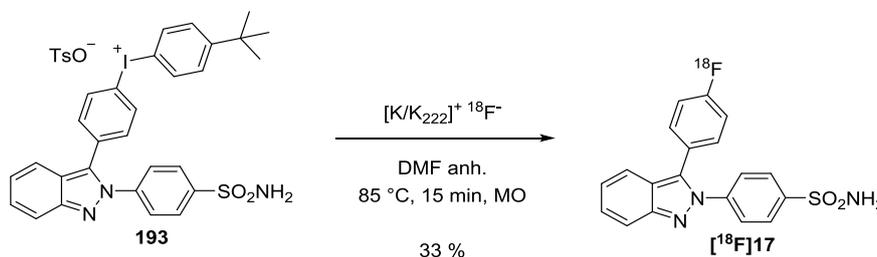


Schéma 204 : synthèse du radioligand [¹⁸F]**17**.

Devant ce premier résultat très prometteur, il convient maintenant de mesurer la reproductibilité de la radiosynthèse et d'optimiser la réaction de manière à passer sur un automate de radiosynthèse. Les meilleures conditions en chimie tiède ont été reproduite sans pouvoir atteindre cette valeur de 33 % mais néanmoins en ayant au minimum 20%.

Fort de ces résultats nous avons décidé d'automatiser cette production afin d'avoir suffisamment de radioligand pour pouvoir procéder à des évaluations biologiques (biodistribution, cinétique avec des examens μ TEP...). Malheureusement, les essais de transposition pour monter en production ne nous ont pas permis d'obtenir plus de 3-4% de rendement (corrigé de la décroissance) et ce malgré le fait d'avoir fait varier divers paramètres (temps, température, mode de chauffage).

Ces résultats ont également été observés lors de la préparation du [¹⁸F]**152** (Schéma 205). En effet, les conditions optimales pour les essais manuels déterminées pour la radiosynthèse de [¹⁸F]**17** ont été appliquées et également conduit à des rendements de l'ordre de 20 % en chimie

tiède. Néanmoins, la montée en échelle avec une préparation via l'automate de radiosynthèse a produit les mêmes effets, le rendement corrigé de la décroissance ne dépassant pas 2%.

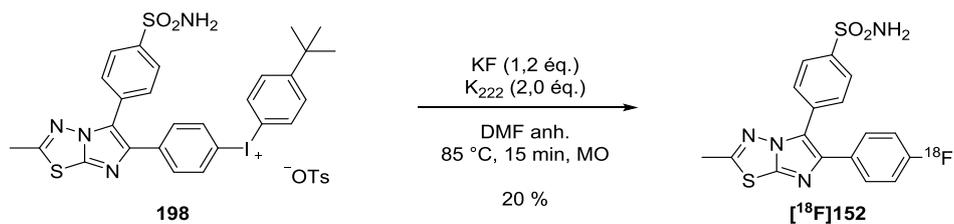


Schéma 205 : synthèse du radioligand $[^{18}\text{F}]152$.

Conclusions générales et perspectives

Les travaux présentés dans ce mémoire décrivent la synthèse de molécules se liant spécifiquement à COX-2, enzyme surexprimée lors de phénomènes neuroinflammatoires, survenant lors de la manifestation et/ou développement de diverses pathologies du SNC. Visualiser et quantifier ces phénomènes de neuroinflammation donneraient au médecin les informations complémentaires à l'établissement du diagnostic et également sur l'efficacité du traitement prescrit. Pour répondre à cette demande, l'imagerie TEP au ^{18}F s'impose comme la technique de choix, de par le temps de demi-vie assez long du radionucléide ^{18}F employé ($t_{1/2} = 110 \text{ min}$) et par la très bonne résolution d'images que fournit l'imagerie TEP à l'aide du ^{18}F .

Pour réaliser cette tâche, nous nous sommes fixés deux objectifs : i) synthétiser de nouveaux composés originaux, de préférence fluorée, se liant spécifiquement à COX-2 (vs COX-1) avec les caractéristiques physicochimiques adéquates pour pouvoir franchir la BHE ; ii) concevoir les précurseurs adéquats des Hits fluorés découverts pour un futur radiomarquage au ^{18}F .

Après avoir établi un modèle pharmacologique, à savoir un hétérocycle central portant deux aryles en positions *ortho* relative, nous avons mis au point les méthodologies de synthèse et de fonctionnalisation pour réaliser la genèse de quatre librairies de composés à forte affinité vis-à-vis de COX-2.

La première série obtenue appartient à la famille des (aza)indazoles, substituée par deux aryles en position *N*-2 et *C*-3. La synthèse de ces dérivés s'effectue en 4 étapes comprenant des réactions de types formation d'imines, cyclisation intramoléculaire et couplage organo-palladié (*C*-*H* arylation ou Suzuki-Miyaura). Cette stratégie nous a conduits à l'émergence de 17 composés finaux (*Schéma 206*)

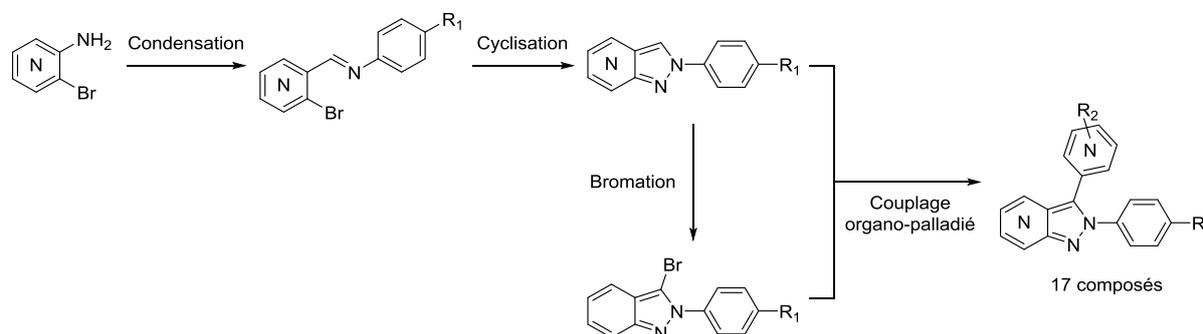


Schéma 206 : voies de synthèses donnant accès aux composés de la série indazole et pyrazolopyridine.

Cette seconde famille, dérivée de la série (aza)indazole, a été conçue pour connaître l'importance de l'interconnexion du système aryle-scaffold-aryle en générant un nouveau système scaffold-aryle-aryle. Selon la voie de synthèse empruntée, les nouveaux composés indazoles ou benzotriazoles ont été obtenus en 4 étapes en employant des voies de synthèses similaires à la série

précédente tout en conservant la même efficacité. Une telle stratégie nous a permis de confectionner une librairie de 14 composés finaux (Schéma 207).

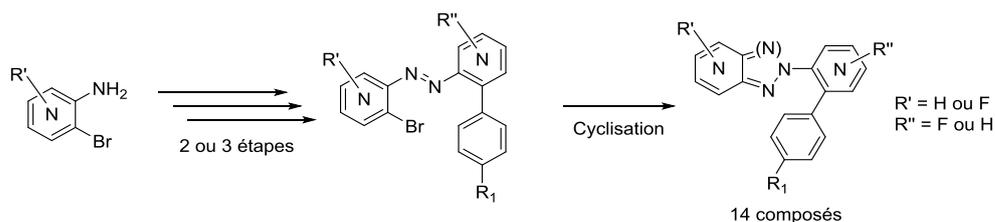


Schéma 207 : voies de synthèses donnant accès aux composés de la série indazole et benzotriazole N-2 arylé.

La troisième série de molécules décrite dans ce manuscrit appartient à la famille des pyrrolopyrazoledione. La genèse de cette série a nécessité l'emploi de 7 étapes de synthèses et propose comme originalité de pouvoir pharmacomoduler aisément les positions C-3, N-2 et N-3. La synthèse fait intervenir une cyclisation, une formylation de Vilsmeier-Haack suivie d'une chloration, une oxydation, un couplage peptidique, une saponification, une cyclisation intramoléculaire et enfin un couplage organo-palladié. Actuellement, 3 composés finaux ont pu être synthétisés mais faute de temps, nous n'avons pas pu explorer toutes les possibilités de ce bicyclic original qui, selon nous, possède un fort potentiel pour obtenir des ligands spécifiques de COX-2 (Schéma 208).

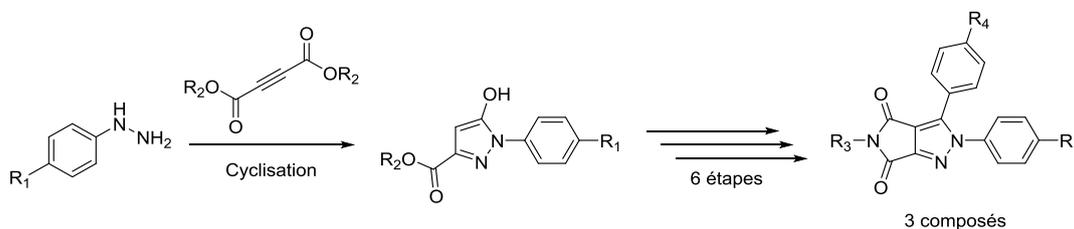


Schéma 208 : voies de synthèses donnant accès aux composés de la série pyrrolopyrazoledione.

La dernière série provient d'un bicyclic qui a été étudié au sein de notre équipe : l'imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole. Ayant la méthodologie de synthèse à disposition pour obtenir et fonctionnaliser ce bicyclic, la synthèse a été adaptée de manière à répondre aux attentes pharmacologiques que nous nous étions fixées. Les 12 composés finaux ont été obtenus en maximum 3 étapes impliquant des réactions de condensation, de bromation et de couplage organo-palladié (Schéma 209).

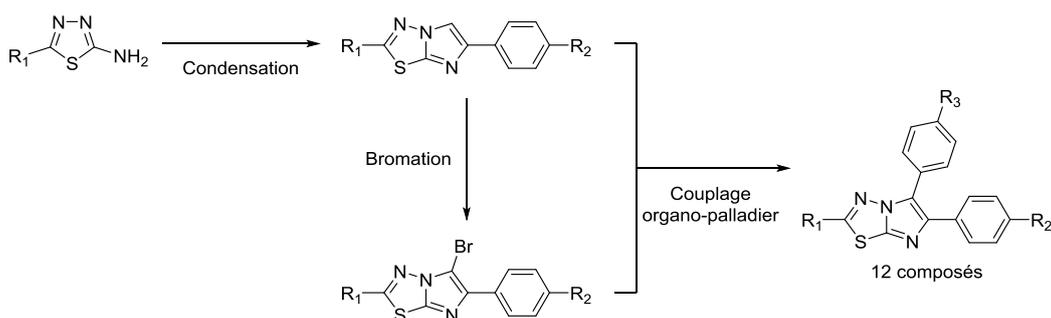


Schéma 209 : voies de synthèses donnant accès aux composés de la série imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.

Ayant en main les 4 familles de composés, les molécules synthétisées ont été testées *in vitro* afin de mesurer leur affinité pour COX-2. Ces études ont mis en évidence l'importance du groupement sulfonyle sur l'un des aryles pour engendrer une forte affinité vis-à-vis de COX-2 et la présence d'un petit groupement de type fluor sur l'autre aryle est acceptée.

Actuellement, trois molécules possèdent ces critères avec une affinité de l'ordre du submicromolaire. Par ailleurs, leurs propriétés physico-chimiques calculées sont très intéressantes telles que le poids moléculaires, le logP, la RM, et la PSA qui rentrent parfaitement dans les critères d'obtention d'une molécule bioactive (poids moléculaire < 500 Da, logP entre -0,4 et 5,6, RM entre 40 et 130 et PSA < 140 Å²). Concernant les critères de passage de la BHE, chacune des structures suit au moins deux points, à savoir un poids moléculaire < 600 Da et une PSA < 90 Å² (Schéma 210). Seule la suite des travaux, notamment en radiomarquage, nous permettra de vérifier si nos molécules auront la capacité d'accéder au cerveau.

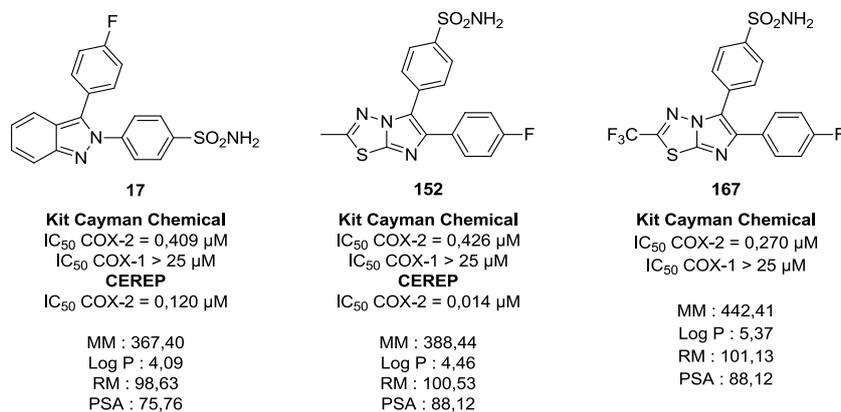


Schéma 210 : représentation des cinq molécules donnant les meilleurs résultats biologiques actuels.

Après avoir fait ressortir ces 3 molécules de notre panel, nous nous sommes atelés à la conception de précurseurs de radiomarquage et aux voies de synthèses adéquates pour introduire le ¹⁸F rapidement par S_NAr. Nous avons donc développé différents précurseurs de radiomarquage au ¹⁸F sur notre modèle indazole **17** en introduisant un groupement partant de type nitro ou ammonium quaternaire ou ester boronique en lieu et en place du fluor. Cependant leur substitution par le ¹⁹F et le radionucléide ¹⁸F s'est montrée inefficace. Néanmoins, la réactivité est au rendez vous *via* l'utilisation de sels d'iodonium qui ont montré une grande efficacité vis-à-vis de la S_NAr. Les premiers essais de fluoration au KF sur le sel d'iodonium **193** à permis l'accès au composé **17** avec un rendement de 40 %, résultat qui a été confirmé en chimie tiède au ¹⁸F avec un rendement de radiomarquage atteignant 20 % (Schéma 211).

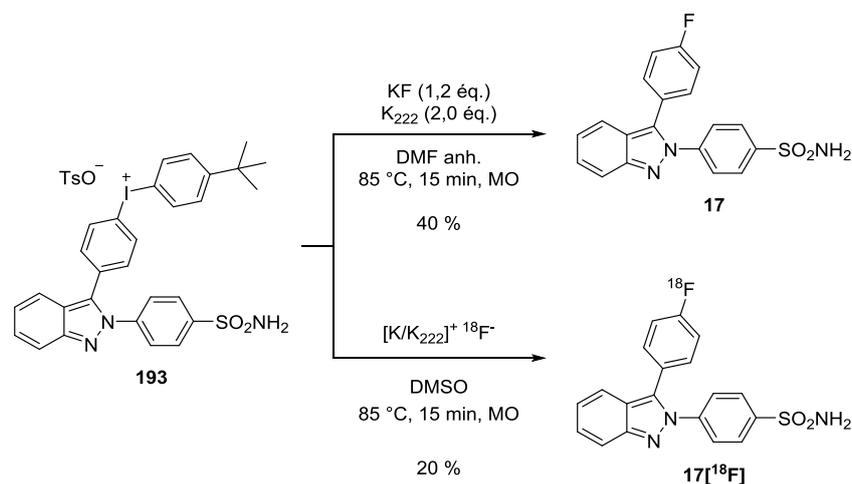


Schéma 211 : réaction de fluoration au ^{19}F et ^{18}F du sel d'iodonium **193**.

Fort de ce résultat prometteur, nous avons adapté cette stratégie au 2-méthylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole **198** présentant également un atome de fluor sur un des deux aryles. Nous avons donc synthétisé le sel d'iodonium correspondant et réalisé la fluoration à froid (KF) avec un rendement satisfaisant de 40 %. Ce résultat permet d'entrevoir le radiomarquage de manière encourageante vis-à-vis de la fluoration au ^{18}F qui est actuellement en cours au sein du CERRP (Schéma 212).

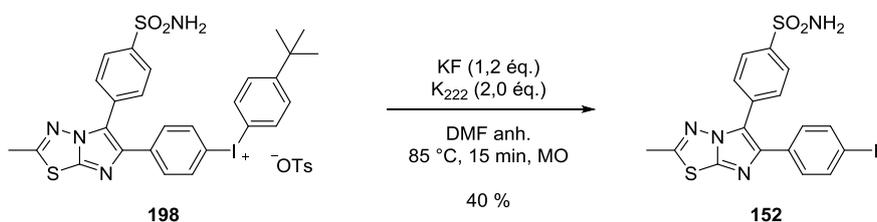


Schéma 212 : réaction de fluoration au KF du sel d'iodonium **198**.

Pour terminer, ces travaux ont pu aboutir par l'obtention d'au moins un composé radiomarqué (^{18}F **17**, Schéma 213) qui est en phase de développement pour qu'une fois la méthode de radiosynthèse au point, les évaluations *in vivo* débuterons et permettront de vérifier si cette première série de molécules possède le potentiel nécessaire pour imager la neuroinflammation. Par ailleurs, ce procédé sera également appliqué aux autres séries dès que cela sera possible.

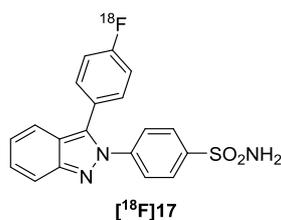


Schéma 213 : molécule finale radiomarquée obtenue ^{18}F **17**.

Ces travaux ne sont pas finalisés et ouvrent la porte à de nombreuses perspectives. La première, et celle qui sera réalisée dans un futur proche, est la synthèse du précurseur de

radiomarquage au ^{18}F du composé **167**. En effet, nous avons pu constater que les résultats biologiques du composé **167** sont meilleurs que ceux du composé **152**. Ceci nous indique qu'il serait intéressant de synthétiser le sel d'iodonium afin de le radiomarquer et de vérifier lors des évaluations *in vivo* futur si l'introduction du CF_3 améliore la biodistribution au cerveau et le passage de la BHE (Schéma 214).

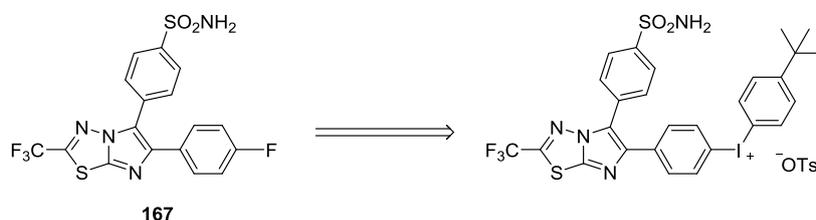


Schéma 214 : sel d'iodonium envisagé du composé 167.

Une seconde perspective peut être envisagée, il s'agit d'utiliser notre première série (aza)indazole pour synthétiser des analogues du GW-406381, produit a forte affinité pour COX-2. S'appuyant sur les méthodologies de synthèses développées au cours de ces travaux (notamment via la synthèse du composé **47**), nous pouvons envisager sereinement la conception de dérivés pyrazolopyridines (à droite) avec R_1 qui est un éthoxy ou un fluor et R_2 qui est un sulfonyle de type SO_2Me ou SO_2NH_2 (Schéma 215).

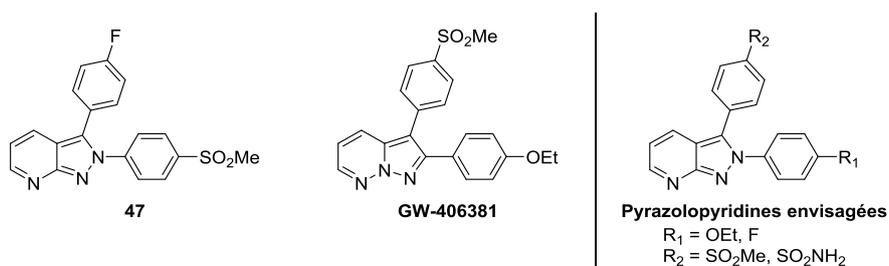


Schéma 215 : perspective de synthèse d'analogues du GW-406381 de type pyrazolopyridine.

D'autres résultats sur les évaluations biologiques sont attendus comme pour la série pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione où nous espérons que le composé **83a** ou **86** N-Me dévoilera des résultats biologiques intéressants (Schéma 216).

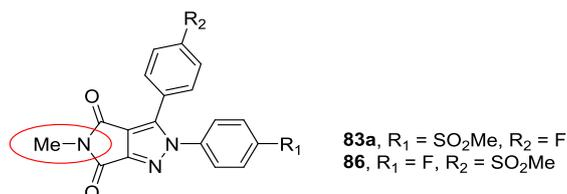


Schéma 216 : molécule souhaité dans le but de vérifier le potentiel de la structure sur COX-2.

Si les carbonyles s'avèrent être néfastes pour la liaison à l'enzyme, il serait intéressant d'obtenir des analogues avec un ou deux carbonyles de moins (**87** et **88**), ou de remplacer notre bicyclic triazoté par un analogue aliphatique (**89**) ou hétéroaromatique (**90**). La nature du

groupement sur l'azote en *N*-5 devra également être investiguée pour déterminer son influence ou non sur l'affinité vis-à-vis de COX-2 (Schéma 217).

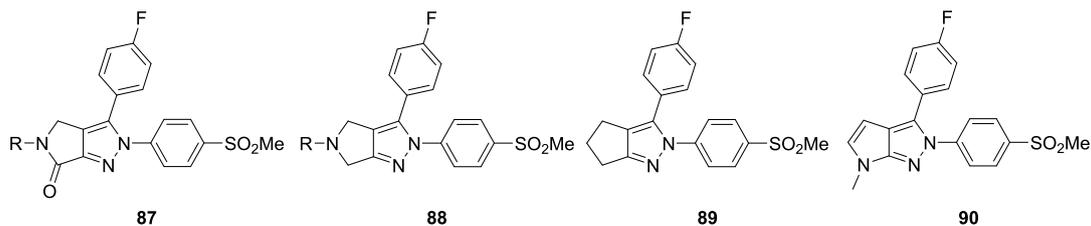


Schéma 217 : exemples de nouveaux scaffolds (87 - 90) appuyés du modèle pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione.

De plus, il serait intéressant d'explorer la réactivité des carbonyles *via* des méthodologies de synthèse de type S_NAr , réduction et addition de manière régiosélective afin d'apporter de la diversité chimique et faire naître de nouvelles structures comme nous l'avions évoqué au chapitre 2 (Schéma 218).

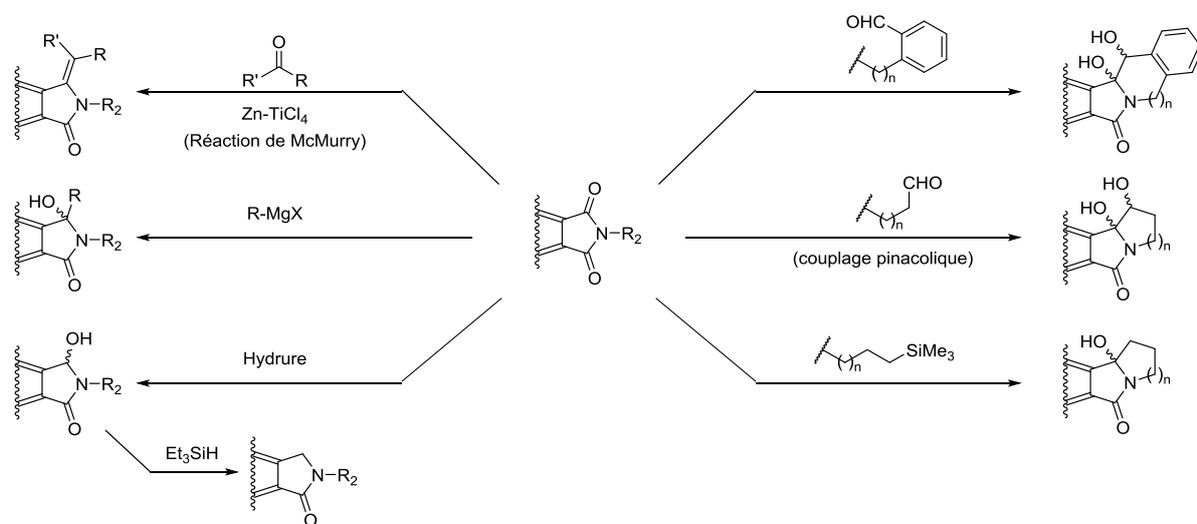


Schéma 218 : perspectives de synthèse sur le pyrrole du noyau pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione.

En série imidazo[2,1-*b*][1,3,4]imidazole, les possibilités de modulation en C-2 permettrait d'explorer le site actif de COX-2 et de déterminer si dans notre cas il est possible de créer un nouveau point d'ancrage du ^{18}F sur cette position. Il serait intéressant de travailler l'alcène notamment à partir du composé hydroxylé **176** en formant le sulfonate qui peut être déplacé par substitution nucléophile (Schéma 219).

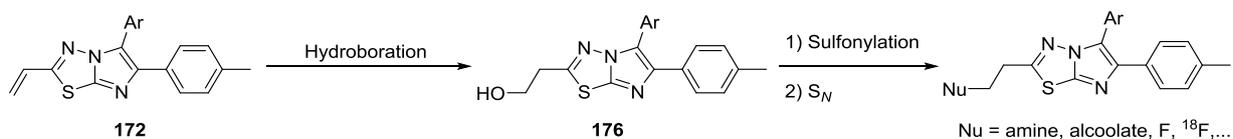


Schéma 219 : perspective de synthèse en C-2 du noyau imidazo[2,1-*b*][1,3,4]imidazole.

De plus, la modulation du cycle central permettrait d'explorer de nouvelles structures hétérocycliques tout en respectant les contraintes structurales que nous sommes imposées dans le but de créer des ligands sélectifs de COX-2 (Schéma 220).

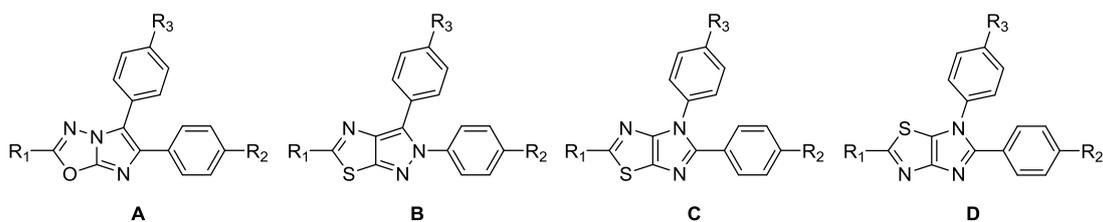


Schéma 220 : exemples de nouveaux scaffolds (A, B, C et D) appuyés du modèle imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole.

En série benzotriazole, il sera fort intéressant de savoir si l'introduction d'un fluor est favorable ou non pour l'affinité de nos meilleurs composés vis-à-vis de COX-2 car dans le cas où le fluor est toléré, les travaux de conception du précurseur de radiomarquage pourront débiter (Schéma 221).

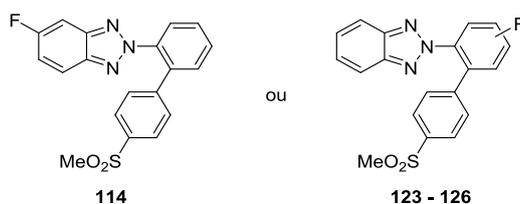


Schéma 221 : représentation des benzotriazoles possédant un fluor sur leur structure.

De plus, il serait intéressant de synthétiser les analogues de notre composé Hit de la première série indazole (**17**) de manière à conserver le fluor et le sulfonamide sur les mêmes positions dans l'espace. Cela permettrait de confirmer l'importance ou non de l'interconnexion du système aryle-scaffold-aryle par rapport au nouveau système scaffold-aryle-aryle (Schéma 149).

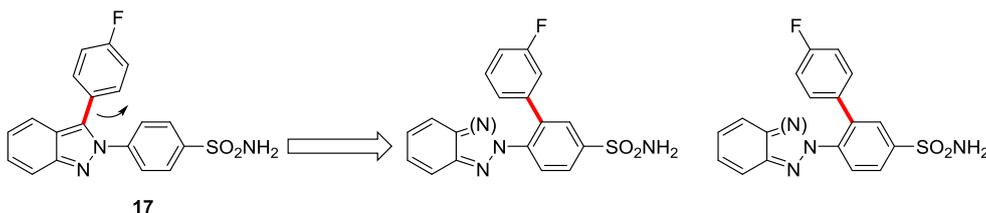


Schéma 222 : nouvelles interconnexions possible du composé 17.

Enfin, dans cette même série, l'indazole **94** pourrait donner accès à un nouveau type de structure polycyclique qui pourrait posséder d'autres applications thérapeutiques voire matérielles (Schéma 223).

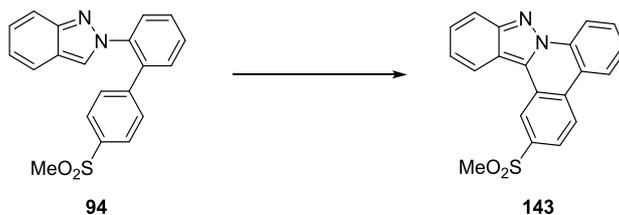


Schéma 223 : perspective de synthèse envisageable pour rigidifier la structure du composé 143.

Partie expérimentale

I. Indication générales

I.1. Réactifs et solvants

- Tous les réactifs et solvants ont été achetés auprès des fournisseurs classiques : Sigma-Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar, Frontier Scientific et Apollo Scientific.
- Le palladium(0) tétrakis triphénylphosphine a quant à lui été préparé d'après la méthode décrite par Coulson.³¹⁵
- Les solvants utilisés sont de qualité HPLC p.a. sauf indication contraire. Les solvants anhydres nécessaires à certaines réactions ont été séchés *via* une station de séchage dédiée à chaque solvant, seul le DCM était distillé sur hydrure de calcium.³¹⁶

I.2. Appareillages et outils d'analyses

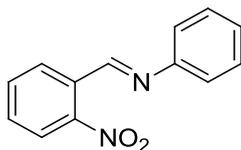
- Les réactions sous micro-ondes sont effectuées grâce à un appareil Biotage Initiator sous contrôle de température (puissance maximum : 400 W, pression maximum : 22 bar).
- Le suivi des réactions a été réalisé par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium couverte de gel de silice Merck 60 F₂₅₄ (épaisseur 0,2 mm). La révélation a été réalisée sous lampe ultra-violet à 254 nm.
- Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 mM (230-240 mesh).
- Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (**RMN ¹H, 250 MHz ou 400 MHz**), du carbone (**RMN ¹³C, 63 MHz ou 101 MHz**), du fluore (**RMN ¹⁹F, 235 MHz ou 376 MHz**) sont réalisés en solution sur un appareil Bruker Avance DPX250 (250 MHz) ou sur un appareil Bruker Avance II (400 MHz).
 - Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré (CDCl₃), et au signal résiduel du diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-*d*₆).
 - La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (s), doublet (d), doublet de doublets (dd), triplet (t), triplet de doublets (dt), quadruplet (q), sextuplet (sext), multiplet (m). Les constantes de couplages (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz).

³¹⁵ Coulson, D. R., Satek, L. C., Grim, S. O. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.

³¹⁶ Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. in *Purification of laboratory chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press, Sydney, **1988**, p. 391.

- Les spectres infra-rouge (**IR**) ont été enregistrés sur un spectromètre Thermo-Nicolet AVATAR 320 AEK0200713. Il s'agit d'un appareil à ATR (Attenuated Total Reflexion) doté d'un cristal en germanium. L'échantillon est directement déposé sur le germanium et comprimé avant l'enregistrement du spectre (pur).
- Les points de fusion (**Mp**) sont mesurés sur un Banc Kofler Wagner & Munz avec les étalons associés.
- Les spectres de masse (**MS**) sont réalisés sur un appareil Perkin Elmer Sciex de type API 300. Les échantillons sont préalablement solubilisés dans une solution de dichlorométhane en présence ou non d'acide formique, puis sont ionisés par la technique du spray ionique.
- Les spectres de masse haute résolution (**HRMS**) sont réalisés sur un spectromètre de masse de type Bruker maXis au sein de la plateforme « Fédération de Recherche » entre l'ICOA et le CBM (FR2708).
- Les évaluations biologiques sur l'affinité et la sélectivité des produits finaux sur COX-2 vis-à-vis de COX-1 sont effectués au CERRP grâce à un appareil de mesure de fluorescence : FLUOstar Optima de chez BMG labtech. Le kit de test de référence est le 700100 de chez Bertin Pharma qui est produit par Cayman Chemical® (Ann Arbor, MI, USA). Certaines molécules ont été évaluées sur COX-2 au sein de la CEREP Eurofins afin de confirmer l'affinité et les IC₅₀ de nos composés par une autre méthode.

II. Modes opératoire et caractérisations



Chemical Formula: $C_{13}H_{10}N_2O_2$

Molecular Weight: 226,23

***N*-(2-Nitrobenzylidene)aniline (5)**

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, 2-nitrobenzaldehyde (0.200 g, 1.30 mmol, 1.0 eq.), dry THF (3 mL) and anhydrous $MgSO_4$ (0.782 g, 6.50 mmol, 5.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then aniline (0.17 mL, 1.33 mmol, 1.01 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 10 min of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum to give **5** (0.291 g, 99 %) as a yellow solid.

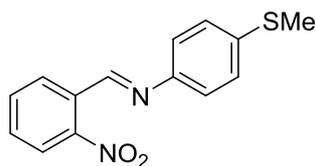
Mp : 36 - 38 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1570, 1522, 1488, 1346, 1308, 1191, 912, 858, 783, 767, 742, 693.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.24 – 7.29 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.39 – 7.44 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.58 – 7.63 (m, 1H, H_{Ar}), 7.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.93 (s, 1H, H_{Imi}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 121.3 ($2xCH_{Ar}$), 124.6 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 129.4 ($2xCH_{Ar}$), 129.8 (CH_{Ar}), 131.2 (C_q), 131.3 (CH_{Ar}), 133.7 (CH_{Ar}), 149.4 (C_q), 151.2 (C_q), 155.9 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{13}H_{10}N_2O_2$: 227.0815 [$M+H$] $^+$, found : 227.0814.



Chemical Formula: $C_{14}H_{12}N_2O_2S$
Molecular Weight: 272,32

4-(Methylthio)-N-(2-nitrobenzylidene)aniline (6)

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, 2-nitrobenzaldehyde (0.200 g, 1.30 mmol, 1.0 eq.), dry THF (3 mL) and anhydrous $MgSO_4$ (0.782, 6.50 mmol, 5.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then 4-(methylthio)aniline (0.12 mL, 1.33 mmol, 1.01 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 10 min of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and then the crude product was precipitated with Petroleum Ether (10 mL). The crude material was triturated and filtered off, washed with pentane (10 mL) and dried under vacuum to give **6** (0.350 g, 99 %) as a yellow solid.

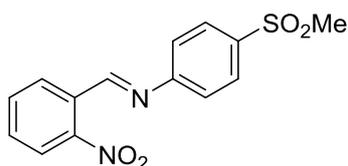
Mp : 64 - 66 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1565, 1518, 1487, 1438, 1351, 1299, 1194, 1096, 963, 859, 813, 777, 742, 713, 682, 657.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.51 (s, 3H, CH_3), 7.23 – 7.32 (m, 4H, $4xH_{Ar}$), 7.58 – 7.64 (m, 1H, H_{Ar}), 7.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.06 (dt, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.30 (dt, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.95 (s, 1H, H_{Imi}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 16.2 (CH_3), 122.0 ($2xCH_{Ar}$), 124.6 (CH_{Ar}), 127.5 ($2xCH_{Ar}$), 129.7 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Cq}), 133.6 (CH_{Ar}), 137.6 (C_q), 148.2 (C_q), 149.4 (C_q), 155.0 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{14}H_{12}N_2O_2S$: 273.0692 [$M+H$] $^+$, found : 273.0690.



Chemical Formula: C₁₄H₁₂N₂O₄S
Molecular Weight: 304,32

4-(Methylsulfonyl)-N-(2-nitrobenzylidene)aniline (**7**)

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, 2-nitrobenzaldehyde (0.200 g, 1.30 mmol, 1.0 eq.), dry THF (3 mL) and anhydrous MgSO₄ (0.782 g, 6.50 mmol, 5.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then 4-methylsulfonylaniline (0.223 g, 1.33 mmol, 1.01 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and then the crude product was precipitated with cold DCM (10 mL). The crude material was triturated and filtered off, washed with pentane (10 mL) and dried under vacuum to give **7** (0.295 g, 75 %) as a yellow solid.

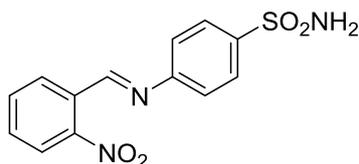
Mp : 137 - 139 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1593, 1524, 1337, 1288, 1131, 1090, 953, 827, 767, 742, 701.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.06 (s, 3H, CH₃), 6.54 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.55 – 7.69 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 7.73 – 7.81 (m, 1H, H_{Ar}), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Imi}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 44.2 (CH₃), 61.2 (CH_{Ar}), 112.1 (2xCH_{Ar}), 125.2 (CH_{Imi}), 128.1 (CH_{Ar}, C_q), 128.8 (2xCH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 133.3 (C_q), 133.8 (CH_{Ar}), 148.8 (C_q), 150.6 (C_q).

HRMS (EI-MS) : *m/z* calcd for C₁₄H₁₂N₂O₄S : 305.0591 [M+H]⁺, **found** : 305.0587.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁N₃O₄S
Molecular Weight: 305,31

4-((2-Nitrobenzylidene)amino)benzenesulfonamide (**8**)

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, 2-nitrobenzaldehyde (0.200 g, 1.30 mmol, 1.0 eq.), dry THF (3 mL) and anhydrous MgSO₄ (0.782 g, 6.50 mmol, 5.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then sulfanilamide (0.229 g, 1.33 mmol, 1.01 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1.5 h of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and then the crude product was precipitated with a small amount of EtOAc (10 mL). The crude material was triturated and filtered off, washed with pentane (10 mL) and dried under vacuum to give **8** (0.285 g, 73 %) as a yellow solid.

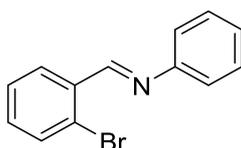
Mp : 197 - 199 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3319, 3227, 1565, 1520, 1338, 1324, 1149, 1089, 835, 770, 745, 699.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.34 – 7.47 (m, 4H, NH₂ & 2xH_{Ar}), 7.77 – 7.94 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.90 (s, 1H, H_{Imi}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 121.3 (2xCH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 127.1 (2xCH_{Ar}), 129.7 (CH, C_q), 132.3 (CH_{Ar}), 133.8 (CH_{Ar}), 141.9 (C_q), 149.3 (C_q), 153.6 (C_q), 159.1 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁N₃O₄S : 306.0543 [M+H]⁺, **found** : 306.0544.



Chemical Formula: $C_{13}H_{10}BrN$
Molecular Weight: 260,13

***N*-(2-Bromobenzylidene)aniline (9)**

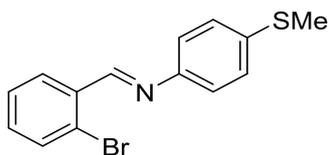
In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, 2-bromobenzaldehyde (0.95 mL, 8.11 mmol, 1.0 eq.), dry THF (3 mL) and anhydrous $MgSO_4$ (4.881 g, 40.55 mmol, 5.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then aniline (0.75 mL, 8.19 mmol, 1.01 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 10 min of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum to give **9** (0.291 g, 99 %) as a yellow oil.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1616, 1585, 1486, 1438, 1269, 1190, 1024, 760, 708, 691.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.23 – 7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.26 – 7.36 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.38 – 7.46 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.60 – 7.65 (m, 1H, H_{Ar}), 8.21 – 8.27 (m, 1H, H_{Ar}), 8.86 (s, 1H, H_{Imi}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 121.2 ($2xCH_{Ar}$), 126.2 (C_q), 126.5 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 129.1 ($2xCH_{Ar}$), 129.3 (CH_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 134.7 (C_q), 151.8 (C_q), 159.4 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{13}H_{10}BrN$: 260.0069 $[M+H]^+$, found : 260.0068.



Chemical Formula: C₁₄H₁₂BrNS

Molecular Weight: 306,22

N-(2-Bromobenzylidene)-4-(methylthio)aniline (10)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, 2-bromobenzaldehyde (2.000 g, 10.81 mmol, 1.0 eq.), dry THF (15 mL) and anhydrous MgSO₄ (6.506 g, 54.05 mmol, 5.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then 4-(methylthio)aniline (1.38 mL, 10.90 mmol, 1.01 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and then the crude product was precipitated with Petroleum Ether (20 mL). The crude material was triturated and filtered off, washed with pentane (20 mL) and dried under vacuum to give **10** (6.600 g, 99 %) as a yellow solid.

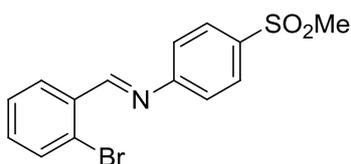
Mp : 62 - 64 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2911, 1613, 1489, 1438, 1192, 1903, 1025, 960, 810, 750.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.52 (s, 3H, CH₃), 7.21 – 7.25 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.29 – 7.34 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.38 – 7.43 (m, 1H, H_{Ar}), 7.62 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.22 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.87 (s, 1H, H_{Imi}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 16.4 (CH₃), 121.9 (2xCH_{Ar}), 126.1 (C_q), 127.7 (2xCH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 132.4 (CH_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 134.7 (C_q), 136.7 (C_q), 148.9 (C_q), 158.6 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₄H₁₂BrNS : 305.9946 [M+H]⁺, found : 305.9949.



Chemical Formula: C₁₄H₁₂BrNO₂S

Molecular Weight: 338,22

***N*-(2-Bromobenzylidene)-4-(methylsulfonyl)aniline (11)**

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, 2-bromobenzaldehyde (0.200 g, 1.08 mmol, 1.0 eq.), dry THF (3 mL) and anhydrous MgSO₄ (0.650 g, 5.40 mmol, 5.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then 4-methylsulfonylaniline (0.188 g, 1.09 mmol, 1.01 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1.5 h min of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and then the crude product was precipitated with cold DCM (10 mL). The crude material was triturated and filtered off, washed with pentane (10 mL) and dried under vacuum to give **11** (0.344 g, 95 %) as a yellow solid.

Mp : 119 - 121 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1581, 1290, 1188, 1136, 1083, 1023, 960, 836, 758, 722.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.08 (s, 3H, CH₃), 7.32 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.35 – 7.40 (m, 1H, H_{Ar}), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.98 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.22 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.82 (s, 1H, H_{Imi}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.8 (CH₃), 121.7 (2xCH_{Ar}), 126.6 (C_q), 128.0 (CH_{Imi}), 128.9 (2xCH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 133.5 (CH_{Ar}), 133.9 (C_q), 137.7 (C_q), 156.7 (C_q), 161.8 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₄H₁₂BrNO₂S : 337.9845 [M+H]⁺, found : 337.9840.



Chemical Formula: $C_{13}H_{11}BrN_2O_2S$

Molecular Weight: 339,21

4-((2-Bromobenzylidene)amino)benzenesulfonamide (**12**)

In a microwave vial 10 - 20 mL with a stir bar was charged, 4-aminobenzenesulfonamide (4.463 g, 25.40 mmol, 1.0 eq.), dry THF (15 mL) and anhydrous $MgSO_4$ (9.172 mmol, 76.20 mmol, 3.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then 2-bromobenzaldehyde (3.00 mL, 25.7 mmol, 1.01 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1.5 h min of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled, filtered and the solid was washed with EtOAc (40 mL). The filtrate was concentrated under vacuum and then the crude product was precipitated with a small amount of EtOAc (10 mL). The crude material was triturated and filtered off, washed with Et_2O (25 mL) and dried under vacuum to give **12** (8.271 g, 96 %) as a white solid.

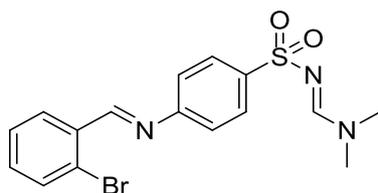
Mp : 174 – 176 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3293, 3054, 1613, 1580, 1561, 1338, 1155, 1092, 842, 827, 750, 718.

1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.38 (s, 2H, NH_2), 7.39 – 7.45 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.48 – 7.58 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.76 – 7.83 (m, 1H, H_{Ar}), 7.85 – 7.92 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.13 – 8.20 (m, 1H, H_{Ar}), 8.79 (s, 1H, H_{Imi}).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ : 121.2 ($2xCH_{Ar}$), 125.5 (CH_{Ar}), 127.0 ($2xCH_{Ar}$), 128.2 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 133.5 (C_q), 133.6 (CH_{Ar}), 141.6 (C_q), 153.9 (C_q), 160.7 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{13}H_{11}BrN_2O_2S$: 338.9797 [$M+H$] $^+$, found : 338.9797.



Chemical Formula: $C_{16}H_{16}BrN_3O_2S$

Molecular Weight: 394,29

***N'*-((4-((*E*)-(2-Bromobenzylidene)amino)phenyl)sulfonyl)-*N,N*-dimethylformimidamide (13)**

To a solution of **12** (13.800 g, 40.70 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (200 mL) was added DME.DMA (11.23 mL, 81.40 mmol, 2.0 eq.). The mixture was stirred 1 h at room temperature. Then the solvent was removed and the residue was triturated in Et₂O (30 mL), filtered off and dried under vacuum to give the pure title compound **13** (15.766 g, 98 %) as a pale yellow solid.

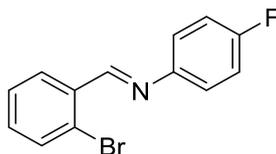
Mp : 145 – 147 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1616, 1430, 1345, 1287, 1140, 1081, 898, 847, 837, 747, 719, 663, 621.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.04 (s, 3H, CH₃), 3.14 (s, 3H, CH₃), 7.18 – 7.31 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.31 – 7.38 (m, 1H, H_{Ar}), 7.42 (tdd, *J* = 7.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.60 – 7.65 (m, 1H, H_{Ar}), 7.88 – 7.96 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.16 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.17 – 8.24 (m, 1H, H_{Imi}), 8.80 (s, 1H, H_{Imi}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 35.6 (CH₃), 41.6 (CH₃), 121.2 (2xCH_{Ar}), 126.4 (C_q), 127.9 (2xCH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 134.1 (C_q), 139.9 (C_q), 155.0 (C_q), 159.2 (CH_{Imi}), 161.1 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : *m/z* calcd for $C_{16}H_{16}BrN_3O_2S$: 394.0219 [M+H]⁺, **found** : 394.0217.



Chemical Formula: C₁₃H₉BrFN

Molecular Weight: 278,12

***N*-(2-Bromobenzylidene)-4-fluoroaniline (29)**

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, 2-bromobenzaldehyde (0.31 mL, 2.70 mmol, 1.0 eq.), dry THF (4 mL) and anhydrous MgSO₄ (1.625 g, 13.50 mmol, 5.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then 4-fluoroaniline (0.26 mL, 2.72 mmol, 1.01 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 10 min of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled, filtered and the solid was washed with EtOAc. The filtrate was concentrated under vacuum to give **29** (0.749 g, 99 %) as a yellow solid.

Mp : 55 - 57 °C.

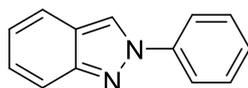
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1616, 1498, 1267, 1230, 1215, 1187, 1147, 1023, 828, 776, 752, 717, 671.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.04 – 7.15 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.17 – 7.32 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.32 (ddd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41 (dddd, *J* = 7.8, 7.3, 1.4, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.59 – 7.67 (m, 1H, H_{Ar}), 8.17 – 8.25 (m, 1H, H_{Ar}), 8.84 (s, 1H, H_{Imi}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 116.1 (d, *J* = 22.6 Hz, 2xCH_{Ar}), 122.7 (d, *J* = 8.3 Hz, 2xCH_{Ar}), 126.2 (C_q), 127.90 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 132.6 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 134.6 (C_q), 147.8 (d, *J* = 3.0 Hz, C_q), 159.1 (d, *J* = 1.8 Hz, CH_{Imi}), 161.7 (d, *J* = 245.4 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -116.54 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₉BrFN : 277.9975 [M+H]⁺, found : 277.9971.



Chemical Formula: C₁₃H₁₀N₂

Molecular Weight: 194,24

2-Phenyl-2H-indazole (1)

Cadogan reaction

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **4** (0.300 g, 1.33 mmol, 1.0 eq.) and P(OEt)₃ (1.0 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 30 min of irradiation at 150 °C, the reaction mixture was cooled and then purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give the title compound **1** (0.225 g, 89 %) as a yellow solid.

Cul catalyse

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, **9** (0.161 g, 0.62 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.012 g, 0.06 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.101 g, 1.55 mmol, 2.5 eq.) and dry DMSO (3 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the reaction mixture was cooled and then poured onto cold water and stirred 5 min. The precipitate was filtered off, washed with cold water and then taken up with EtOAc. The filtrate was dried over MgSO₄, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give the title compound **1** (0.104 g, 87 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 9/1) : 0.26.

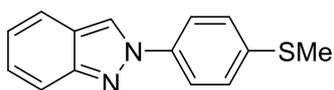
Mp : 80 - 82 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1587, 1516, 1493, 1465, 1378, 1312, 1204, 1128, 1045, 949, 905, 802, 780, 745, 682.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.41 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 118.0 (CH_{Ar}), 120.5 (CH_{Ar}), 120.5 (CH_{Ar}), 121.1 (2xCH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 122.9 (C_q), 126.9 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 129.6 (2xCH_{Ar}), 140.6 (C_q), 149.9 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₀N₂ : 195.0917 [M+H]⁺, found : 195.0918.



Chemical Formula: C₁₄H₁₂N₂S

Molecular Weight: 240,32

2-(4-(Methylthio)phenyl)-2H-indazole (2)

Cadogan reaction

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, **5** (1.441 g, 5.29 mmol, 1.0 eq.) and P(OEt)₃ (3.0 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 45 min of irradiation at 150 °C, the reaction mixture was cooled and then purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give the title compound **2** (0.482 g, 38 %) as a yellow solid.

Cul catalyse

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, **10** (0.400 g, 1.31 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.025 g, 0.13 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.215 g, 3.27 mmol, 2.5 eq.) and dry DMSO (3.5 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the reaction mixture was cooled and then poured onto cold water and stirred 5 min. The precipitate was filtered off, washed with cold water and then taken up with EtOAc. The filtrate was dried over MgSO₄, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1 then 7/3) as eluent to give the title compound **2** (0.176 g, 56 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 7/3) : 0.57.

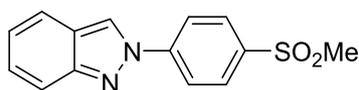
Mp : 139 - 141 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1628, 1516, 1497, 1417, 1380, 1343, 1299, 1207, 1147, 1125, 1096, 1044, 950, 836, 807, 777, 750.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.54 (s, 3H, CH₃), 7.08 – 7.15 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29 – 7.35 (m, 1H, H_{Ar}), 7.36 – 7.42 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.70 (dt, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.81 – 7.86 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.37 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 16.0 (CH₃), 118.0 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 121.4 (2xCH_{Ar}), 122.6 (CH_{Ar}), 122.9 (C_q), 126.9 (CH_{Ar}), 127.4 (2xCH_{Ar}), 137.9 (C_q), 138.7 (C_q), 149.8 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₄H₁₂N₂S : 241.0794 [M+H]⁺, **found** : 241.0795.



Chemical Formula: C₁₄H₁₂N₂O₂S

Molecular Weight: 272,32

2-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (**3**)

Cyclisation

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, **11** (0.260 g, 0.77 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.015 g, 0.08 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.126 g, 1.92 mmol, 2.5 eq.) and dry DMSO (1 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the reaction mixture was cooled and then poured onto cold water and stirred 5 min. The precipitate was filtered off, washed with cold water and then taken up with EtOAc. The filtrate was dried over MgSO₄, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give the title compound **3** (0.035 g, 17 %) as a white solid.

Oxydation

To a solution of **2** (0.600 g, 2.50 mmol, 1.0 eq.) in MeOH/H₂O (1/1, 140 mL) was added Oxone (1.614 g, 5.25 mmol, 2.1 eq.). The mixture was stirred 20 h at room temperature. Solvent was partially removed under vacuum and then taken off in DCM (50 mL) and water (75 mL). Aqueous layer was extracted twice with DCM. Organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (6/4 then 5/5) to give **3** (0.568 g, 83 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.51.

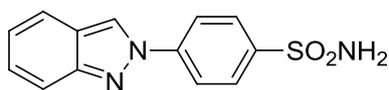
Mp : 199 – 201 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1592, 1515, 1422, 1379, 1295, 1204, 1144, 1092, 1039, 967, 948, 850, 820, 806, 777, 749, 723.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.30 (s, 3H, CH₃), 7.14 (dd, *J* = 8.6, 6.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 6.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.11 – 8.17 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.37 – 8.42 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 9.27 (s, 1H, H_{Ar}).~

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 43.5 (CH₃), 117.6 (CH_{Ar}), 120.5 (2xCH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 122.6 (C_q), 122.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.8 (2xCH_{Ar}), 139.4 (C_q), 143.2 (C_q), 149.46 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₄H₁₂N₂O₂S : 273.0692 [M+H]⁺, found : 273.0695.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁N₃O₂S

Molecular Weight: 273,31

4-(2H-Indazol-2-yl)benzenesulfonamide (4)

Under inert gas, to a solution of **13** (18,050 g, 45.80 mmol, 1.0 eq.) in dry DMSO (80 mL) with CuI (0.894 g, 4.60 mmol, 0.1 eq.). The mixture was heated at 150 °C and then NaN₃ (7.512 g, 114.4 mmol, 2.5 eq.) was added slowly by portion on 8 min. After complete addition, the mixture was stirred 5 min and controlled the end of the degassing with a bubbler. Then NaOH (5.496 g, 137.40 mmol, 3.0 eq.) was added and stirred 5 min at 150 °C. After cooling, the mixture was poured into cold water (three volumes of DMSO : 240 mL) and the aqueous mixture was acidified with HCl 12N (pH ≤ 3). The resulting precipitate was filtered, washed with cold water and then taken off with a mixture of EtOAc/MeOH (8/2). Organic layer was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and precipitated in DCM. The solid was filtered off, washed with DCM and dried under vacuum to give **4** (10.600 g, 85 %) as a brown solid.

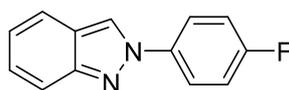
Mp : 251 - 253 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3324, 2495, 1595, 1519, 1384, 1309, 1153, 1096, 899, 833, 817, 752.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.10 – 7.17 (m, 1H, H_{Ar}), 7.35 (ddd, *J* = 8.9, 6.6, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 (s, 2H, NH₂), 7.69 – 7.77 (m, 1H, H_{Ar}), 7.79 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.96 – 8.06 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.27 – 8.35 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 9.21 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 117.5 (CH_{Ar}), 120.3 (2xCH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 122.2 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 122.6 (C_q), 127.3 (2xCH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 141.9 (C_q), 142.9 (C_q), 149.3 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁N₃O₂S: 274.0645 [M+H]⁺, **found** : 274.0647.



Chemical Formula: C₁₃H₉FN₂

Molecular Weight: 212,23

2-(4-Fluorophenyl)-2H-indazole (**30**)

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, **29** (0.300 g, 1.08 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.021 g, 0.11 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.176 g, 2.70 mmol, 2.5 eq.) and dry DMSO (3.5 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the reaction mixture was cooled and then poured onto cold water and stirred 5 min. The precipitate was filtered off, washed with cold water and then taken up with EtOAc. The filtrate was dried over MgSO₄, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (7/3) as eluent to give the title compound **30** (0.298 g, 65 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.82.

Mp : 105 - 107 °C.

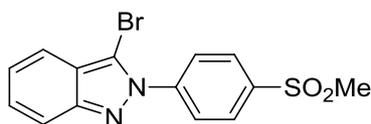
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1631, 1517, 1506, 1383, 1292, 1226, 1202, 1153, 1097, 1036, 951, 838, 816, 779, 750, 728.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.12 (ddd, J = 8.5, 6.6, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.17 – 7.27 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.33 (ddd, J = 8.8, 6.6, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.71 (dt, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.78 (d_{qr}, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83 – 7.92 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 116.6 (d, J = 23.1 Hz, 2xCH_{Ar}), 118.0 (CH_{Ar}), 120.1 (C_q), 120.4 (CH_{Ar}), 120.6 (CH_{Ar}), 122.8 (2xd, J = 7.5 Hz, CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 137.0 (d, J = 2.1 Hz, C_q), 149.9 (C_q), 162.1 (d, J = 248.0 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ : -113.82 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₉FN₂: 213.0822 [M+H]⁺, **found** : 213.0820.



Chemical Formula: $C_{14}H_{11}BrN_2O_2S$
Molecular Weight: 351,22

3-Bromo-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (**14**)

To a suspension of **3** (0.336, 1.23 mmol, 1.0 eq.) in a mixture of AcOH/MeOH/DCM (2/1/0.1, 55 mL) was added Br_2 (0.06 mL, 1.23 mmol, 1.0 eq.) dropwise and then stirred 4 h at room temperature. The solvent was removed and then the crude taken off with cold water, the solid was filtered off, washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution, then saturated aqueous Na_2SO_4 solution, cold water and dried with Et_2O under vacuum to give the pure title compound **14** (0.430 g, 99 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.38.

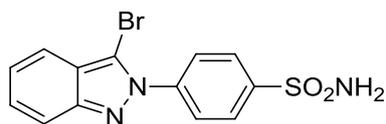
Mp : 154 - 156 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1594, 1505, 1367, 1292, 1141, 1096, 1086, 1002, 965, 839, 774, 756, 739.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.13 (s, 3H, CH_3), 7.19 (ddd, $J = 8.5, 6.6, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38 (ddd, $J = 8.9, 6.6, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (dt, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.72 (dt, $J = 8.9, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.95 – 8.01 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 8.11 – 8.16 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.6 (CH_3), 106.1 (C_q), 118.3 (CH_{Ar}), 119.8 (CH_{Ar}), 123.5 (C_q), 123.8 (CH_{Ar}), 126.9 ($2 \times CH_{Ar}$), 128.4 (CH_{Ar}), 128.6 ($2 \times CH_{Ar}$), 140.9 (C_q), 143.5 (C_q), 149.8 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{14}H_{11}BrN_2O_2S$: 350.9797 [$M+H$] $^+$, found : 350.9797.



Chemical Formula: $C_{13}H_{10}BrN_3O_2S$
Molecular Weight: 352,21

4-(3-Bromo-2H-indazol-2-yl)benzenesulfonamide (15)

To a suspension of **4** (3.100, 11.30 mmol, 1.0 eq.) in a mixture of AcOH/MeOH/DCM (2/1/0.1, 100 mL) was added Br_2 (0.55 mL, 11.30 mmol, 1.0 eq.) dropwise and then stirred 4 h at room temperature. The solvent was removed and then the crude taken off with cold water, the solid was filtered off, washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution, then saturated aqueous Na_2SO_4 solution, cold water and dried with Et_2O under vacuum to give the pure title compound **15** (3.665 g, 92 %) as a brown solid.

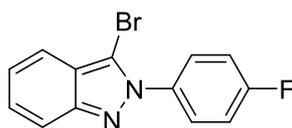
Mp : 237 - 239 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3293, 1595, 1509, 1338, 1153, 1099, 1010, 916, 833, 746, 625.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.24 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.60 (s, 2H, NH_2), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.94 – 8.11 (m, 4H, $4 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 106.9 (C_q), 117.9 (CH_{Ar}), 119.6 (CH_{Ar}), 122.5 (C_q), 123.3 (CH_{Ar}), 126.7 ($2 \times CH_{Ar}$), 126.7 ($2 \times CH_{Ar}$), 128.0 (CH_{Ar}), 141.0 (C_q), 144.6 (C_q), 148.7 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{13}H_{10}BrN_3O_2S$: 351.9750 [$M+H$] $^+$, **found** : 351.9748.



Chemical Formula: C₁₃H₈BrFN₂
Molecular Weight: 291,12

3-Bromo-2-(4-fluorophenyl)-2H-indazole (31)

To a suspension of **30** (0.300 g, 1.41 mmol, 1.00 eq.) in a mixture of AcOH/MeOH/DCM (2/1/0.1, 10 mL) was added Br₂ (0.07 mL, 1.41 mmol, 1.00 eq.) dropwise at room temperature and then stirred 4 h. The solvent was removed and then the crude taken off with cold water, the solid was filtered off, washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution, then saturated aqueous Na₂SO₄ solution and cold water. The solid was solubilized in EtOAc and the filtrate was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (95/5) as eluent to give the pure title compound **31** (0.390 g, 95 %) as a pale yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 95/5) : 0.28.

Mp : 104 - 106 °C.

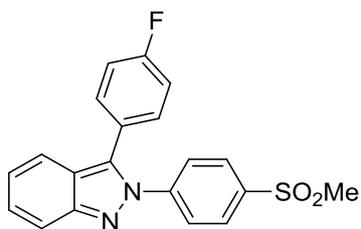
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1603, 1505, 1359, 1324, 1226, 1212, 1151, 1092, 1006, 916, 836, 794, 754, 730.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.14 – 7.30 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.37 (ddd, *J* = 8.8, 6.6, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58 (dt, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 – 7.70 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.73 (dt, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 106.4 (C_q), 116.2 (d, *J* = 23.2 Hz, 2xCH_{Ar}), 118.2 (CH_{Ar}), 119.7 (CH_{Ar}), 122.9 (C_q), 123.2 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.2 (d, *J* = 8.9 Hz, 2xCH_{Ar}), 135.4 (d, *J* = 3.3 Hz, C_q), 149.3 (C_q), 162.8 (d, *J* = 249.8 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ : -111.26 (CF).

HRMS (EI-MS) : *m/z* calcd for C₁₃H₈BrFN₂ : 290.9928 [M+H]⁺, found : 290.9926.



Chemical Formula: C₂₀H₁₅FN₂O₂S

Molecular Weight: 366,41

3-(4-Fluorophenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (16)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **14** (0.075 g, 0.21 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.037 g, 0.26 mmol, 1.20 eq.), K₂CO₃ (0.089 g, 0.64 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.025 g, 0.02 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **16** (0.074 g, 95 %) as a pale yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.31.

Mp : 173 – 175 °C.

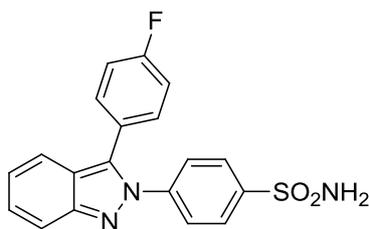
IR (ATR diamond, cm⁻¹) v : 1590, 1506, 1403, 1356, 1315, 1296, 1219, 1149, 1090, 952, 850, 841, 772, 752, 722.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.11 (s, 3H, CH₃), 7.16 – 7.22 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.34 – 7.40 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.42 (ddt, *J* = 9.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.64 – 7.71 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.81 (dt, *J* = 8.8, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.98 – 8.03 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.6 (CH₃), 116.7 (d, *J* = 21.9 Hz, 2xCH_{Ar}), 118.0 (CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 122.4 (C_q), 123.5 (CH_{Ar}), 125.5 (d, *J* = 3.7 Hz, C_q), 126.5 (2xCH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.6 (2xCH_{Ar}), 131.6 (d, *J* = 8.3 Hz, 2xCH_{Ar}), 134.9 (C_q), 140.0 (C_q), 144.4 (C_q), 149.6 (C_q), 163.0 (d, *J* = 250.6 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -111.01 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₂₀H₁₅FN₂O₂S : 367.0911 [M+H]⁺, **found** : 367.0911.



Chemical Formula: $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$

Molecular Weight: 367,40

4-(3-(4-Fluorophenyl)-2H-indazol-2-yl)benzenesulfonamide (**17**)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **15** (0.125 g, 0.36 mmol, 1.0 eq.), corresponding boronic acid (0.061 g, 0.43 mmol, 1.2 eq.), Cs_2CO_3 (0.347 g, 1.06 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (4.5 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.042 g, 0.04 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **17** (0.095 g, 73 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.40.

Mp : 229 – 231 °C.

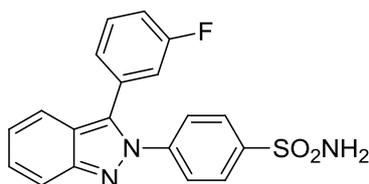
IR : 3272, 3157, 1593, 1507, 1363, 1338, 1237, 1161, 1093, 838, 755, 738, 627.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.18 (ddd, $J = 8.6, 6.6, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.32 – 7.38 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.41 (ddd, $J = 8.8, 6.5, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.44 – 7.50 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.52 (s, 2H, NH_2), 7.63 – 7.68 (m, 3H, $3 \times H_{Ar}$), 7.76 (dt, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.87 – 7.94 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 116.2 (d, $J = 21.8$ Hz, $2 \times CH_{Ar}$), 117.4 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 121.5 (C_q), 122.9 (CH_{Ar}), 125.3 (d, $J = 3.3$ Hz, C_q), 126.4 ($2 \times CH_{Ar}$), 126.6 ($2 \times CH_{Ar}$), 127.3 (CH_{Ar}), 131.9 (d, $J = 8.5$ Hz, $2 \times CH_{Ar}$), 134.4 (C_q), 141.9 (C_q), 143.7 (C_q), 148.4 (C_q), 162.1 (d, $J = 247.0$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ : -112.18 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$: 368.0863 $[M+H]^+$, found : 368.0863.



Chemical Formula: C₁₉H₁₄FN₃O₂S

Molecular Weight: 367,40

4-(3-(3-Fluorophenyl)-2H-indazol-2-yl)benzenesulfonamide (18)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **15** (0.100 g, 0.28 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.049 g, 0.34 mmol, 1.20 eq.), Cs₂CO₃ (0.278 g, 0.85 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.032 g, 0.03 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **18** (0.061 g, 59 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.37.

Mp : > 250 °C.

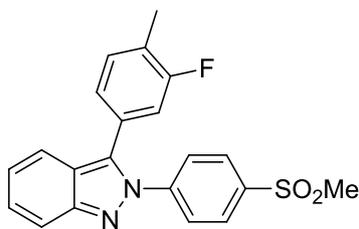
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3300, 3132, 1593, 1505, 1362, 1338, 1326, 1227, 1162, 1101, 1011, 912, 879, 863, 833, 790, 758, 739, 690.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.16 – 7.25 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.26 – 7.36 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.42 (ddd, *J* = 8.8, 6.6, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 – 7.59 (m, 3H, NH₂ & H_{Ar}), 7.63 – 7.73 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.78 (dt, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.88 – 7.95 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 116.0 (d, *J* = 21.9 Hz, CH_{Ar}), 115.8 (C_q), 116.1 (d, *J* = 64.9 Hz, CH_{Ar}), 117.5 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 121.5 (C_q), 123.1 (CH_{Ar}), 125.9 (d, *J* = 2.5 Hz, CH_{Ar}), 126.4 (2xCH_{Ar}), 126.6 (2xCH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 131.0 (d, *J* = 8.4 Hz, C_q), 131.1 (d, *J* = 8.1 Hz, CH_{Ar}), 133.9 (d, *J* = 2.4 Hz, C_q), 141.8 (C_q), 143.8 (C_q), 148.4 (C_q).

¹⁹F NMR (235 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -111.76 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₄FN₃O₂S : 368.0863 [M+H]⁺, found : 368.0863.



Chemical Formula: C₂₁H₁₇FN₂O₂S

Molecular Weight: 380,44

3-(3-Fluoro-4-methylphenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (19)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **14** (0.075 g, 0.21 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.041 g, 0.26 mmol, 1.20 eq.), K₂CO₃ (0.089 g, 0.64 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.025 g, 0.02 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **19** (0.077 g, 95 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.46.

Mp : 149 – 151 °C.

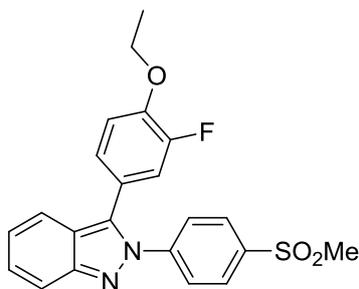
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1592, 1505, 1361, 1361, 1294, 1216, 1147, 1132, 1090, 954, 877, 842, 774, 745, 725.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.09 (s, 3H, CH₃), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.06 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.62 – 7.72 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 14.6 (d, *J* = 3.4 Hz, CH₃), 44.7 (CH₃), 116.2 (d, *J* = 23.7 Hz, CH_{Ar}), 118.0 (CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 122.4 (C_q), 123.5 (CH_{Ar}), 125.3 (d, *J* = 3.5 Hz, CH_{Ar}), 126.2 (d, *J* = 17.1 Hz, C_q), 126.5 (2xCH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.5 (d, *J* = 8.4 Hz, C_q), 128.6 (2xCH_{Ar}), 132.5 (d, *J* = 5.6 Hz, CH_{Ar}), 134.8 (d, *J* = 2.2 Hz, C_q), 140.0 (C_q), 144.5 (C_q), 149.6 (C_q), 161.5 (d, *J* = 247.1 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -115.19 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₂₁H₁₇FN₂O₂S : 381.1067 [M+H]⁺, found : 381.1068.



Chemical Formula: $C_{22}H_{19}FN_2O_3S$
Molecular Weight: 410,46

3-(4-Ethoxy-3-fluorophenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (20)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **14** (0.080 g, 0.23 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.050 g, 0.27 mmol, 1.20 eq.), Cs_2CO_3 (0.223 g, 0.69 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.027 g, 0.02 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **20** (0.092 g, 98 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.37.

Mp : 138 – 140 °C.

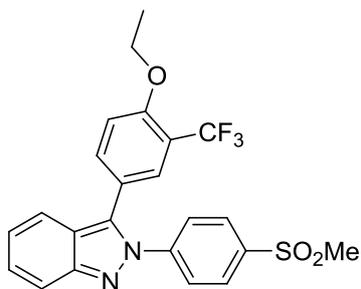
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 2977, 1600, 1504, 1469, 1394, 1364, 1313, 1297, 1272, 1219, 1148, 1133, 1092, 1038, 954, 871, 842, 776, 757, 720.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.09 (s, 3H, CH_3), 4.17 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 6.97 – 7.04 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.10 – 7.20 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.36 – 7.42 (m, 1H, H_{Ar}), 7.67 (dd, $J = 11.6, 8.3$ Hz, 3H, $3 \times H_{Ar}$), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.95 – 8.02 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.7 (CH_3), 44.5 (CH_3), 64.9 (CH_2), 114.8 (d, $J = 2.6$ Hz, CH_{Ar}), 117.3 (d, $J = 19.7$ Hz, CH_{Ar}), 117.8 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 121.6 (d, $J = 7.1$ Hz, C_q), 122.2 (C_q), 123.3 (CH_{Ar}), 125.9 (d, $J = 3.5$ Hz, CH_{Ar}), 126.4 ($2 \times CH_{Ar}$), 127.8 (CH_{Ar}), 128.5 ($2 \times CH_{Ar}$), 134.6 (d, $J = 2.0$ Hz, C_q), 139.8 (C_q), 144.4 (C_q), 147.6 (C_q), 149.5 (d, $J = 348.3$ Hz, C_q), 149.5 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -132.51 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{22}H_{19}FN_2O_3S$: 411.1173 $[M+H]^+$, found : 411.1177.



Chemical Formula: $C_{23}H_{19}F_3N_2O_3S$
Molecular Weight: 460,47

3-(4-Ethoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (**21**)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **14** (0.080 g, 0.23 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.065 g, 0.27 mmol, 1.20 eq.), Cs_2CO_3 (0.223 g, 0.69 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.027 g, 0.02 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **21** (0.076 g, 72 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.37.

Mp : 196 – 198 °C.

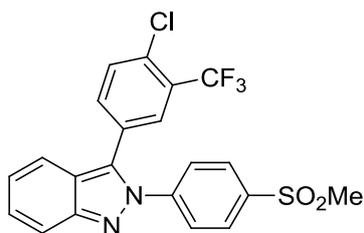
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3012, 2929, 1622, 1590, 1502, 1397, 1359, 1313, 1285, 1257, 1182, 1145, 1130, 1086, 1054, 952, 908, 853, 778, 762, 687.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 3.08 (d, J = 0.9 Hz, 3H, CH_3), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.18 (ddt, J = 8.5, 6.6, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (ddt, J = 8.6, 6.6, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 – 7.72 (m, 4H, $4 \times H_{Ar}$), 7.78 (dt, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.96 – 8.05 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.6 (CH_3), 44.7 (CH_3), 64.9 (CH_2), 113.7 (CH_{Ar}), 118.1 (CH_{Ar}), 119.9 (d, J = 31.5 Hz, C_q), 120.2 (CH_{Ar}), 121.0 (C_q), 122.3 (C_q), 123.6 (CH_{Ar}), 124.5 (d, J = 8.0 Hz, C_q), 126.7 ($2 \times CH_{Ar}$), 128.0 (CH_{Ar}), 128.4 (q, J = 5.2 Hz, CH_{Ar}), 128.7 ($2 \times CH_{Ar}$), 134.5 (C_q), 134.6 (C_q), 140.1 (C_q), 144.4 (C_q), 149.7 (C_q), 157.4 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.74 (CF_3).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{23}H_{19}F_3N_2O_3S$: 461.1141 $[M+H]^+$, found : 461.1141.



Chemical Formula: $C_{21}H_{14}ClF_3N_2O_2S$
Molecular Weight: 450,86

3-(4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (22)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **14** (0.075 g, 0.21 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.059 g, 0.26 mmol, 1.20 eq.), K_2CO_3 (0.089 g, 0.64 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.025 g, 0.02 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **22** (0.077 g, 91 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.46.

Mp : 197 – 199 °C.

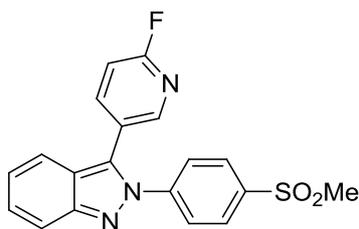
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1587, 1498, 1359, 1310, 1298, 1175, 1144, 1109, 1035, 947, 845, 772, 748, 729, 670.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.09 (s, 3H, CH_3), 7.21 – 7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 7.37 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (ddd, $J = 8.7, 6.5, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 (dd, $J = 9.3, 7.6$ Hz, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.80 – 7.84 (m, 1H, H_{Ar}), 8.01 – 8.06 (m, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.5 (CH_3), 118.2 (CH_{Ar}), 119.4 (d, $J = 60.8$ Hz, C_q), 119.5 (CH_{Ar}), 122.3 (C_q), 123.7 (q, $J = 9.2, 8.5$ Hz, C_q), 124.3 (CH_{Ar}), 126.6 ($2xCH_{Ar}$), 126.8 (C_q), 128.0 (CH_{Ar}), 128.3 (d, $J = 5.4$ Hz, CH_{Ar}), 128.4 (d, $J = 18.3$ Hz, C_q), 128.7 ($2xCH_{Ar}$), 132.5 (CH_{Ar}), 132.8 (C_q), 133.6 (CH_{Ar}), 140.4 (C_q), 143.8 (C_q), 149.6 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.86 (CF_3).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{21}H_{14}ClF_3N_2O_2S$: 451.0489 $[M+H]^+$, found : 451.0486.



Chemical Formula: C₁₉H₁₄FN₃O₂S

Molecular Weight: 367,40

3-(6-Fluoropyridin-3-yl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (**23**)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **14** (0.075 g, 0.21 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.037 g, 0.26 mmol, 1.20 eq.), K₂CO₃ (0.089 g, 0.64 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.025 g, 0.02 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **23** (0.067 g, 85 %) as a pale yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.28.

Mp : 216 – 218 °C.

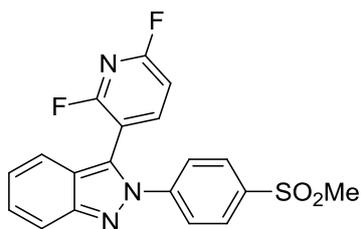
IR (ATR diamond, cm⁻¹) v : 1585, 1501, 1491, 1387, 1357, 1311, 1300, 1257, 1145, 1093, 953, 925, 835, 776, 752, 744, 687.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.11 (s, 3H, CH₃), 7.05 (dd, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.19 – 7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 7.39 – 7.47 (m, 1H, H_{Ar}), 7.61 – 7.76 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.99 – 8.07 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.5 (CH₃), 110.4 (d, *J* = 37.7 Hz, 2xCH_{Ar}), 118.1 (CH_{Ar}), 119.5 (CH_{Ar}), 122.6 (C_q), 123.7 (d, *J* = 4.8 Hz, C_q), 124.2 (CH_{Ar}), 126.5 (2xCH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.8 (2xCH_{Ar}), 131.0 (C_q), 140.4 (C_q), 142.0 (d, *J* = 8.2 Hz, 2xCH_{Ar}), 143.8 (C_q), 148.2 (d, *J* = 15.2 Hz, CH_{Ar}), 149.6 (C_q), 163.3 (d, *J* = 243.7 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -65.84 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₄FN₃O₂S : 368.0863 [M+H]⁺, **found** : 368.0862.



Chemical Formula: C₁₉H₁₃F₂N₃O₂S

Molecular Weight: 385,39

3-(2,6-Difluoropyridin-3-yl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (**24**)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **14** (0.075 g, 0.21 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.042 g, 0.26 mmol, 1.20 eq.), K₂CO₃ (0.089 g, 0.64 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.025 g, 0.02 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (6/4 then 5/5) as eluent to give **24** (0.020 g, 24 %) as a pale yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.43.

Mp : 84 – 86 °C.

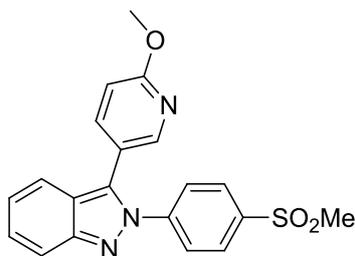
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1591, 1504, 1487, 1455, 1408, 1364, 1310, 1295, 1271, 1147, 1091, 996, 952, 839, 770, 748, 692.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.10 (s, 3H, CH₃), 7.02 (dd, *J* = 8.2, 2.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.20 – 7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.43 (dd, *J* = 8.9, 6.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.96 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.6 (CH₃), 107.5 (dd, *J* = 34.7, 6.1 Hz, CH_{Ar}), 109.6 (dd, *J* = 28.4, 6.1 Hz, C_q), 118.4 (CH_{Ar}), 119.5 (CH_{Ar}), 123.4 (C_q), 124.4 (CH_{Ar}), 125.8 (2xCH_{Ar}), 126.7 (d, *J* = 4.3 Hz, C_q), 128.1 (CH_{Ar}), 129.0 (2xCH_{Ar}), 140.6 (C_q), 144.2 (C_q), 146.3 (dd, *J* = 8.0, 3.2 Hz, CH_{Ar}), 149.7 (C_q), 159.3 (C_q), 162.0 (dd, *J* = 252.1, 14.0 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -64.94 (d, *J* = 10.3 Hz, CF), -64.72 (d, *J* = 10.3 Hz, CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₃F₂N₃O₂S : 386.0769 [M+H]⁺, found : 386.0770.



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}N_3O_3S$

Molecular Weight: 379,43

3-(6-Methoxypyridin-3-yl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (25)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **14** (0.075 g, 0.21 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.040 g, 0.26 mmol, 1.20 eq.), K_2CO_3 (0.089 g, 0.64 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.025 g, 0.02 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **25** (0.069 g, 85 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.34.

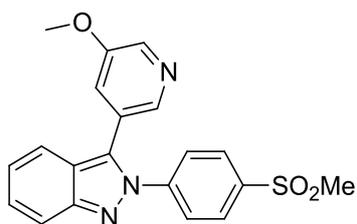
Mp : 146 – 148 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1593, 1493, 1383, 1312, 1296, 1285, 1151, 1095, 1026, 1013, 956, 836, 772, 760.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.10 (s, 3H, CH_3), 4.00 (s, 3H, CH_3), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 – 7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 7.40 (ddd, $J = 8.7, 6.6, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.68 – 7.73 (m, 2H, 2x H_{Ar}), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.98 – 8.03 (m, 2H, 2x H_{Ar}), 8.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.5 (CH_3), 53.8 (CH_3), 111.6 (CH_{Ar}), 117.9 (CH_{Ar}), 118.6 (C_q), 120.1 (CH_{Ar}), 122.4 (C_q), 123.5 (CH_{Ar}), 126.5 (2x CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.6 (2x CH_{Ar}), 139.4 (CH_{Ar}), 140.0 (C_q), 143.5 (C_q), 144.2 (C_q), 147.62 (CH_{Ar}), 149.6 (C_q), 164.2 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{20}H_{17}N_3O_3S$: 380.1063 [$M+H$] $^+$, found : 380.1063.



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}N_3O_3S$

Molecular Weight: 379,43

3-(5-Methoxypyridin-3-yl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (**26**)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **14** (0.075 g, 0.21 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.062 g, 0.26 mmol, 1.20 eq.), K_2CO_3 (0.089 g, 0.64 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.025 g, 0.02 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **26** (0.037 g, 46 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.14.

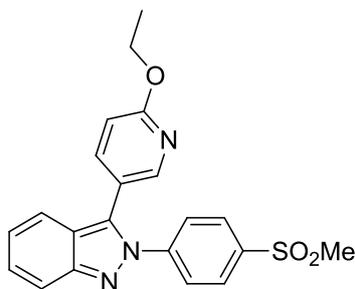
Mp : 215 – 217 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1594, 1508, 1454, 1415, 1331, 1309, 1291, 1267, 1233, 1179, 1144, 967, 879, 867, 852, 778, 768, 758, 711.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.09 (s, 3H, CH_3), 3.83 (s, 3H, CH_3), 7.15 (dd, $J = 2.8, 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.21 (ddd, $J = 8.6, 6.6, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 (ddd, $J = 8.9, 6.6, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 – 7.72 (m, 3H, $3 \times H_{Ar}$), 7.81 (dt, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.97 – 8.04 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 8.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.37 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.7 (CH_3), 55.9 (CH_3), 118.2 (CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 122.8 (C_q), 124.1 (CH_{Ar}), 126.2 (C_q), 126.6 ($2 \times CH_{Ar}$), 128.1 (CH_{Ar}), 128.8 ($2 \times CH_{Ar}$), 132.1 (C_q), 137.7 (CH_{Ar}), 140.4 (C_q), 142.3 (CH_{Ar}), 144.2 (C_q), 149.8 (C_q), 155.7 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{20}H_{17}N_3O_3S$: 380.1063 [$M+H$] $^+$, found : 380.1067.



Chemical Formula: $C_{21}H_{19}N_3O_3S$
Molecular Weight: 393,46

3-(6-Ethoxypyridin-3-yl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (**27**)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **14** (0.090 g, 0.26 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.051 g, 0.31 mmol, 1.20 eq.), Cs_2CO_3 (0.250 g, 0.77 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.026 g, 0.03 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **27** (0.095 g, 94 %) as a white.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.37.

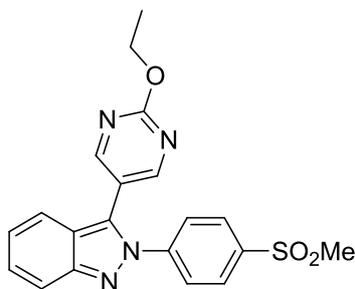
Mp : 147 – 149 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 2977, 2923, 1590, 1492, 1380, 1286, 1253, 1144, 1094, 1038, 953, 923, 837, 778, 754.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 3.09 (s, 3H, CH_3), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 6.79 (dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.17 (ddd, $J = 8.6, 6.6, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (ddd, $J = 8.8, 6.5, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 (dt, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.68 – 7.72 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.78 (dt, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.98 – 8.02 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.24 (dd, $J = 2.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 15.0 (CH_3), 45.0 (CH_3), 62.7 (CH_2), 112.2 (CH_{Ar}), 118.4 (CH_{Ar}), 118.8 (C_q), 120.6 (CH_{Ar}), 122.8 (C_q), 123.9 (CH_{Ar}), 126.9 ($2xCH_{Ar}$), 128.3 (CH_{Ar}), 129.1 ($2xCH_{Ar}$), 133.3 (C_q), 139.8 (CH_{Ar}), 140.4 (C_q), 144.7 (C_q), 148.0 (CH_{Ar}), 150.0 (C_q), 164.4 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{21}H_{19}N_3O_3S$: 394.1220 $[M+H]^+$, found : 394.1220.



Chemical Formula: $C_{20}H_{18}N_4O_3S$
Molecular Weight: 394,45

3-(2-Ethoxypyrimidin-5-yl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (**28**)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **14** (0.080 g, 0.23 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.046 g, 0.27 mmol, 1.20 eq.), Cs_2CO_3 (0.223 g, 0.69 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.027 g, 0.02 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **28** (0.077 g, 85 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.27.

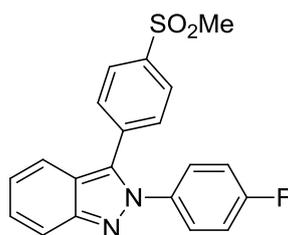
Mp : 217 – 219 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 2974, 1592, 1530, 1485, 1449, 1420, 1381, 1327, 1310, 1299, 1288, 1146, 1096, 1036, 954, 843, 801, 776, 754.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 3.11 (s, 3H, CH_3), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 7.23 (ddd, $J = 8.7, 6.7, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (ddd, $J = 8.8, 6.6, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.63 (dt, $J = 8.7, 1.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.67 – 7.73 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.81 (dt, $J = 8.9, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.02 – 8.08 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 8.52 (s, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.4 (CH_3), 44.5 (CH_3), 64.3 (CH_2), 77.3 (C_q), 117.7 (C_q), 118.2 (CH_{Ar}), 119.4 (CH_{Ar}), 122.6 (C_q), 124.2 (CH_{Ar}), 126.5 ($2 \times CH_{Ar}$), 128.1 (CH_{Ar}), 129.0 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.2 (C_q), 140.5 (C_q), 143.8 (C_q), 149.6 (C_q), 159.3 (CH_{Ar}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{20}H_{18}N_4O_3S$: 395.1172 $[M+H]^+$, found : 395.1171.



Chemical Formula: $C_{20}H_{15}FN_2O_2S$
Molecular Weight: 366,41

2-(4-Fluorophenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-indazole (32)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **31** (0.125 g, 0.43 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.103 g, 0.51 mmol, 1.20 eq.), K_2CO_3 (0.180 g, 1.29 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.050 g, 0.04 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (7/3 then 5/5) as eluent to give **32** (0.073 g, 47 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.54.

Mp : 198 - 200 °C.

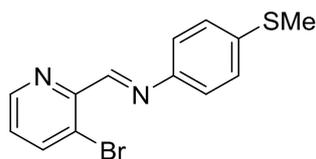
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1593, 1510, 1299, 1222, 1183, 1146, 1085, 956, 845, 800, 773, 749, 719, 675.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.12 (s, 3H, CH_3), 7.10 – 7.17 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.22 (ddd, $J = 8.6, 6.6, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41 (ddd, $J = 6.9, 5.6, 2.5$ Hz, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.53 – 7.58 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.70 (dt, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83 (dt, $J = 8.7, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.96 – 8.02 (m, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.5 (CH_3), 116.6 (d, $J = 23.1$ Hz, $2xCH_{Ar}$), 118.3 (CH_{Ar}), 119.7 (CH_{Ar}), 122.1 (C_q), 124.0 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.9 (d, $J = 8.7$ Hz, $2xCH_{Ar}$), 128.1 ($2xCH_{Ar}$), 130.3 ($2xCH_{Ar}$), 133.2 (C_q), 135.3 (C_q), 136.0 (d, $J = 3.4$ Hz, C_q), 140.2 (C_q), 149.2 (C_q), 162.5 (d, $J = 250.1$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -111.44 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{20}H_{15}FN_2O_2S$: 367.0911 $[M+H]^+$, found : 367.0910.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁BrN₂S

Molecular Weight: 307,21

***N*-((3-Bromopyridin-2-yl)methylene)-4-(methylthio)aniline (33)**

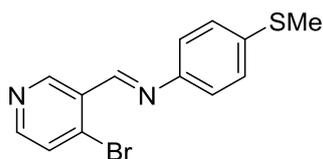
In a microwave vial 10 - 20 mL with a stir bar was charged, 3-bromo-2-aminopyridine (2.000 g, 10.50 mmol, 1.0 eq.), dry THF (15 mL) and anhydrous MgSO₄ (3.762 g, 31.50 mmol, 3.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then 4-(methylthio)aniline (1.35 mL, 10.60 mmol, 1.01 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and then the crude product was precipitated with a mixture of Petroleum Ether/EtOAc (9/1). The crude material was triturated and filtered off, washed with pentane (10 mL) and dried under vacuum to give **33** (3.187 g, 99 %) as a brown oil.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2972, 2918, 1595, 1487, 1422, 1093, 1062, 1012, 966, 819, 793, 748.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 2.43 (s, 3H, CH₃), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 4.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.20 – 7.30 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 7.88 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.68 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.93 (s, 1H, H_{Imi}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 15.9 (CH₃), 115.6 (C_q), 122.1 (2xCH_{Ar}), 123.7 (C_q), 125.9 (CH_{Ar}), 127.1 (2xCH_{Ar}), 130.9 (C_q), 137.7 (C_q), 141.4 (CH_{Ar}), 148.1 (CH_{Ar}), 156.4 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁BrN₂S : 306.9899 [M+H]⁺, **found** : 306.9899.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁BrN₂S
Molecular Weight: 307,21

N-((4-Bromopyridin-3-yl)methylene)-4-(methylthio)aniline (34)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, 4-bromo-3-formylpyridine hydrobromide (0.449 g, 1.68 mmol, 1.00 eq.), dry THF (10 mL) and Et₃N (0.24 mL, 1.69 mmol, 1.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then 4-(methylthio)aniline (0.21 mL, 1.69 mmol, 1.01 eq.) and anhydrous MgSO₄ (1.011 g, 8.40 mmol, 5.00 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled, filtered and the solid was washed with EtOAc. The filtrate was concentrated under vacuum to give **34** (0.319 g, 62 %) as a yellow solid.

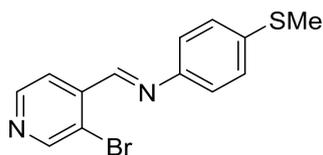
Mp : 105 - 107 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1611, 1580, 1563, 1543, 1485, 1456, 1444, 1426, 1397, 1358, 1242, 1191, 1093, 1063, 1008, 977, 966, 957, 872, 828, 819, 728, 698, 666.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.51 (s, 3H, CH₃), 7.21 - 7.34 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 8.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.81 (s, 1H, H_{Ar}), 9.31 (s, 1H, H_{Imi})

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 16.2 (CH₃), 121.9 (2xCH_{Ar}), 127.5 (2xCH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 130.7 (C_q), 135.4 (C_q), 137.7 (C_q), 148.2 (C_q), 150.3 (CH_{Ar}), 151.6 (CH_{Ar}), 155.7 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁BrN₂S : 306.9899 [M+H]⁺, **found** : 306.9898.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁BrN₂S

Molecular Weight: 307,21

N-((3-Bromopyridin-4-yl)methylene)-4-(methylthio)aniline (35)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, 4-(methylthio)aniline (0.46 mL, 3.62 mmol, 1.01 eq.), dry THF (12 mL) and anhydrous MgSO₄ (2.161 g, 17.95 mmol, 5.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then 3-bromo-4-formylpyridine (0.681 g, 3.59 mmol, 1.00 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled, filtered and the solid was washed with EtOAc. The filtrate was concentrated under vacuum to give **35** (1.100 g, 99 %) as a yellow solid.

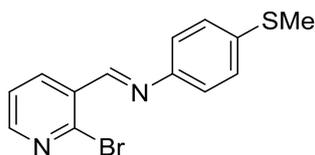
Mp : 79 – 81 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2918, 1574, 1485, 1396, 1349, 1284, 1202, 1078, 1016, 953, 834, 810, 676.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.52 (s, 3H, CH₃), 7.25 – 7.34 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 8.05 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.60 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.81 (s, 2H, H_{Ar} et H_{Imi}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 16.0 (CH₃), 122.1 (2xCH_{Ar}), 122.1 (CH_{Ar}), 122.9 (C_q), 127.3 (2xCH_{Ar}), 138.5 (C_q), 141.3 (C_q), 147.6 (C_q), 148.7 (CH_{Ar}), 153.1 (CH_{Ar}), 155.7 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁BrN₂S : 306.9899 [M+H]⁺, **found** : 306.9901.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁BrN₂S

Molecular Weight: 307,21

***N*-((2-Bromopyridin-3-yl)methylene)-4-(methylthio)aniline (36)**

In a microwave vial 10 - 20 mL with a stir bar was charged, 2-bromo-3-formylpyridine (2.000 g, 10.40 mmol, 1.0 eq.), dry THF (14 mL) and anhydrous MgSO₄ (6.259 g, 52.00 mmol, 5.00 eq.). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then 4-(methylthio)aniline (1.35 mL, 10.50 mmol, 1.01 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 100 °C, the reaction mixture was cooled and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and then the crude product was precipitated with a mixture of Petroleum Ether/EtOAc mixture (9/1). The crude material was triturated and filtered off, washed with pentane (10 mL) and dried under vacuum to give **36** (3.159 g, 99 %) as a yellow solid.

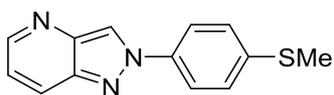
Mp : 72 - 74 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2911, 1610, 1577, 1551, 1487, 1394, 1345, 1272, 1222, 1095, 1057, 810, 797, 732.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 2.52 (s, 3H, CH₃), 7.20 – 7.34 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 7.38 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.44 (dd, *J* = 4.7, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.49 (dd, *J* = 7.7, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.77 – 8.82 (m, 1H, H_{Imi}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 16.2 (CH₃), 121.9 (2xCH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 127.5 (2xCH_{Ar}), 132.2 (C_q), 137.2 (CH_{Ar}), 137.7 (C_q), 144.7 (C_q), 148.1 (C_q), 151.9 (CH_{Ar}), 156.6 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁BrN₂S : 306.9899 [M+H]⁺, found : 306.9901.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁N₃S

Molecular Weight: 241,31

2-(4-(Methylthio)phenyl)-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridine (**37**)

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, **33** (0.450 g, 1.46 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.029 g, 0.15 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.239 g, 3.67 mmol, 2.5 eq.) and dry DMSO (4 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the reaction mixture was cooled and then poured onto cold water and stirred 5 min. The precipitate was filtered off, washed with cold water and then taken up with EtOAc. The filtrate was dried over MgSO₄, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2 then 5/5) as eluent to give the title compound **37** (0.102 g, 29 %) as a brown solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.17.

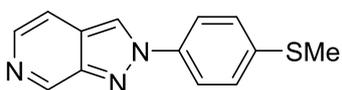
Mp : 134 – 136 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3094, 1525, 1497, 1378, 1346, 1315, 1222, 1122, 1097, 1049, 949, 809, 786.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.54 (s, 3H, CH₃), 7.22 – 7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 7.36 – 7.43 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.81 – 7.87 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.11 (dt, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.61 (dd, *J* = 4.2, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.65 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 15.90 (CH₃), 121.46 (2xCH_{Ar}), 121.53 (CH_{Ar}), 122.08 (CH_{Ar}), 126.13 (CH_{Ar}), 127.33 (2xCH_{Ar}), 137.63 (C_q), 139.65 (C_q), 139.78 (C_q), 142.81 (C_q), 149.18 (CH_{Ar}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁N₃S : 242.0746 [M+H]⁺, **found** : 242.0749.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁N₃S

Molecular Weight: 241,31

2-(4-(Methylthio)phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridine (39)

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, **35** (0.200 g, 0.65 mmol, 1.00 eq.), CuI (0.013 g, 0.06 mmol, 0.10 eq.), NaN₃ (0.106 g, 1.63 mmol, 2,50 eq.) and dry DMSO (4.0 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the reaction mixture was cooled and then poured onto cold water and stirred 5 min. Aqueous layer was extracted four times with EtOAc (4x10 mL). Organic layer was combined, dried over MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and then purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) to give the pure title compound **39** (0.071 g, 45 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.24.

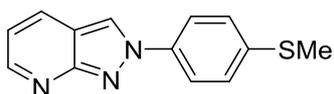
Mp : 155 - 157 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2983, 1500, 1427, 1365, 1207, 1100, 1047, 959, 913, 810, 736.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.56 (s, 3H, CH₃), 7.38 – 7.43 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.55 (dd, *J* = 6.0, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.82 – 7.89 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.41 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.35 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 15.8 (CH₃), 113.5 (CH_{Ar}), 120.1 (CH_{Ar}), 121.8 (2xCH_{Ar}), 124.6 (C_q), 127.2 (2xCH_{Ar}), 137.3 (C_q), 138.6 (CH_{Ar}), 140.3 (C_q), 145.1 (CH_{Ar}), 146.3 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁N₃S : 242.0746 [M+H]⁺, **found** : 242.0748.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁N₃S

Molecular Weight: 241,31

2-(4-(Methylthio)phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (**40**)

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, **36** (0.450 g, 1.46 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.029 g, 0.15 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.239 g, 3.66 mmol, 2,5 eq.) and dry DMSO (4.5 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the reaction mixture was cooled and then poured onto cold water and stirred 5 min. Aqueous layer was extracted four times with EtOAc (4x10 mL). Organic layer was combined, dried over MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and then purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) to give the pure title compound **40** (0.081 g, 23 %) as a brown solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.28.

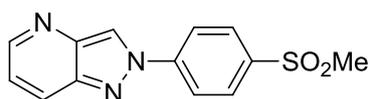
Mp : 144 - 146 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1614, 1511, 1497, 1349, 1337, 1318, 1209, 1116, 1096, 1049, 949, 812, 769, 737.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.54 (s, 3H, CH₃), 7.08 (dd, *J* = 8.4, 4.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 – 7.42 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.87 – 7.94 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.08 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.40 (s, 1H, H_{Ar}), 8.73 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 15.9 (CH₃), 115.2 (C_q), 118.6 (CH_{Ar}), 119.7 (CH_{Ar}), 121.3 (2xCH_{Ar}), 127.3 (2xCH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 137.5 (C_q), 139.5 (C_q), 152.6 (CH_{Ar}), 159.0 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁N₃S : 242.0746 [M+H]⁺, **found** : 242.0751.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁N₃O₂S
Molecular Weight: 273,31

2-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridine (41)

To a solution of **37** (0.400 g, 1.66 mmol, 1.0 eq.) in MeOH/H₂O (1/1, 50 mL) was added Oxone (1.070 g, 3.48 mmol, 2.1 eq.). The mixture was stirred 18 h at room temperature and then poured in water (150 mL) and aqueous layer was extracted three times with DCM (50 mL). Organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with a gradient of Petroleum Ether/EtOAc (5/5 then 1/9) to give **41** (0.301 g, 66 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 9/1) : 0.18.

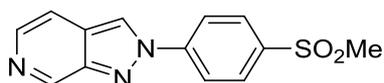
Mp : 237 - 239 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1594, 1530, 1511, 1403, 1280, 1231, 1143, 1088, 943, 830, 808, 792, 773, 720.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.32 (s, 3H, CH₃), 7.38 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.11 – 8.19 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.19 – 8.26 (m, 1H, H_{Ar}), 8.42 – 8.48 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.63 (dd, *J* = 4.0, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 43.4 (CH₃), 120.8 (2xCH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 128.8 (2xCH_{Ar}), 138.9 (C_q), 140.0 (C_q), 142.5 (C_q), 143.1 (C_q), 149.5 (CH_{Ar}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁N₃O₂S : 274.0645 [M+H]⁺, found : 274.0646.



Chemical Formula: $C_{13}H_{11}N_3O_2S$

Molecular Weight: 273,31

2-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridine (43)

To a solution of **39** (0.300 g, 1.24 mmol, 1.0 eq.) in MeOH/H₂O (1/1, 50 mL) was added Oxone (0.802 g, 2.61 mmol, 2.1 eq.). The mixture was stirred 18 h at room temperature and then poured in water (100 mL) and aqueous layer was extracted three times with DCM (50 mL). Organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5 then 2/8) as eluent to give **43** (0.080 g, 24 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.11.

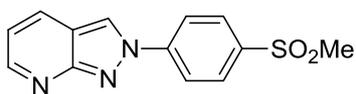
Mp : 244 - 246 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1594, 1506, 1422, 1357, 1291, 1210, 1140, 1088, 1051, 978, 957, 844, 807, 774, 728.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.13 (s, 3H, CH₃), 7.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.15 – 8.26 (m, 5H), 8.56 (s, 1H, H_{Ar}), 9.39 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.7 (CH₃), 113.6 (CH_{Ar}), 120.7 (CH_{Ar}), 121.9 (2xCH_{Ar}), 124.8 (C_q), 129.5 (2xCH_{Ar}), 139.1 (CH_{Ar}), 140.70 (C_q), 143.9 (C_q), 145.7 (CH_{Ar}), 146.8 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁N₃O₂S : 274.0645 [M+H]⁺, found : 247.0646.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁N₃O₂S

Molecular Weight: 273,31

2-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (44)

To a solution of **40** (0.300 g, 1.24 mmol, 1.0 eq.) in MeOH/H₂O (1/1, 50 mL) was added Oxone (0.802 g, 2.61 mmol, 2.1 eq.). The mixture was stirred 18 h at room temperature and then poured in water (100 mL) and aqueous layer was extracted three times with DCM (50 mL). Organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (1/9) as eluent to give **44** (0.198 g, 58 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 1/9) : 0.23.

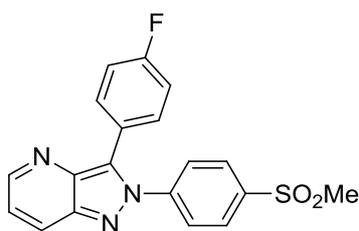
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1615, 1587, 1516, 1417, 1293, 1142, 1114, 1087, 962, 846, 841, 813, 766, 723.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.33 (s, 3H, CH₃), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 4.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.32 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.74 (dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.35 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 43.4 (CH₃), 114.9 (C_q), 118.9 (CH_{Ar}), 120.9 (2xCH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 128.8 (2xCH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 140.0 (C_q), 143.0 (C_q), 153.3 (CH_{Ar}), 158.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁N₃O₂S : 274.0645 [M+H]⁺, **found** : 247.0644.



Chemical Formula: $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$

Molecular Weight: 367,40

3-(4-Fluorophenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridine (**45**)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **41** (0.050 g, 0.18 mmol, 1.00 eq.), 1-Fluoro-4-iodobenzene (0.045 g, 0.20 mmol, 1.20 eq.), Ag_2CO_3 (0.051 g, 0.18 mmol, 1.0 eq.), PPh_3 (0.005 g, 0.02 mmol, 0.1 eq.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0.07 g, 0.01 mmol, 0.05 eq.). Mixture was stirred and then distilled water (3 mL) was added. The vial was sealed and then put 18 h in oil bath pre-heated at 50 °C. After cooling, DCM (3 mL) was added, heterogeneous solution was stirred 10 min and then the aqueous layer was extracted twice with DCM. Organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5 then 2/8) as eluent to give **45** (0.050 g, 63 %) as a brown solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.17.

Mp : 219 - 221 °C.

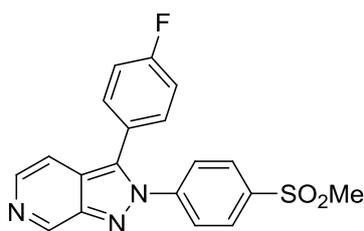
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1590, 1508, 1313, 1293, 1232, 1150, 1090, 969, 960, 845, 805, 770, 718.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.11 (s, 3H, CH_3), 7.11 – 7.22 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.33 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49 – 7.56 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.68 – 7.77 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.99 – 8.07 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 8.13 (dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.68 (dd, $J = 4.0, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.6 (CH_3), 116.5 (d, $J = 22.0$ Hz, $2 \times CH_{Ar}$), 123.1 (CH_{Ar}), 124.0 (d, $J = 3.6$ Hz, C_q), 126.2 (CH_{Ar}), 126.7 ($2 \times CH_{Ar}$), 128.8 ($2 \times CH_{Ar}$), 132.0 (d, $J = 8.3$ Hz, $2 \times CH_{Ar}$), 135.5 (C_q), 137.6 (C_q), 140.6 (C_q), 142.9 (C_q), 144.4 (C_q), 149.9 (CH_{Ar}), 163.2 (d, $J = 250.9$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -110.74 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$: 368.0863 $[M+H]^+$, found : 368.0867.



Chemical Formula: C₁₉H₁₄FN₃O₂S

Molecular Weight: 367,40

3-(4-Fluorophenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridine (**46**)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **43** (0.050 g, 0.18 mmol, 1.00 eq.), 1-Fluoro-4-iodobenzene (0.045 g, 0.20 mmol, 1.20 eq.), Ag₂CO₃ (0.051 g, 0.18 mmol, 1.0 eq.), PPh₃ (0.005 g, 0.02 mmol, 0.1 eq.), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.07 g, 0.01 mmol, 0.05 eq.). Mixture was stirred and then distilled water (3 mL) was added. The vial was sealed and then put 18 h in oil bath pre-heated at 50 °C. After cooling, DCM (3 mL) was added, heterogeneous solution was stirred 10 min and then the aqueous layer was extracted twice with DCM. Organic layers were combined, dried over MgSO₄, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5 then 2/8) as eluent to give **46** (0.050 g, 75 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 2/8) : 0.14.

Mp : 195 - 197 °C.

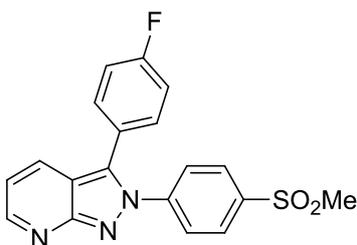
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1594, 1520, 1397, 1353, 1315, 1297, 1227, 1154, 1093, 969, 849, 819, 777, 722.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.11 (s, 3H, CH₃), 7.14 – 7.24 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.29 – 7.38 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.51 (dd, *J* = 6.1, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 – 7.74 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.98 – 8.08 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.38 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.63 (CH₃), 113.48 (CH_{Ar}), 116.99 (d, *J* = 22.0 Hz, 2xCH_{Ar}), 124.06 (C_q), 124.57 (d, *J* = 3.6 Hz, C_q), 126.85 (2xCH_{Ar}), 128.89 (2xCH_{Ar}), 131.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2xCH_{Ar}), 135.25 (C_q), 139.43 (CH_{Ar}), 141.04 (C_q), 143.99 (C_q), 145.49 (CH_{Ar}), 146.12 (C_q), 163.35 (d, *J* = 251.9 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -109.97 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₄FN₃O₂S : 368.0863 [M+H]⁺, found : 368.0862.



Chemical Formula: C₁₉H₁₄FN₃O₂S

Molecular Weight: 367,40

3-(4-Fluorophenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (**47**)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **44** (0.075 g, 0.27 mmol, 1.00 eq.), 1-Fluoro-4-iodobenzene (0.068 g, 0.30 mmol, 1.20 eq.), Ag₂CO₃ (0.075 g, 0.27 mmol, 1.0 eq.), PPh₃ (0.007 g, 0.03 mmol, 0.1 eq.), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.011 g, 0.015 mmol, 0.05 eq.). Mixture was stirred and then distilled water (3 mL) was added. The vial was sealed and then put 18 h in oil bath pre-heated at 50 °C. After cooling, DCM (3 mL) was added, heterogeneous solution was stirred 10 min and then the aqueous layer was extracted twice with DCM. Organic layers were combined, dried over MgSO₄, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5 then 2/8) as eluent to give **47** (0.080 g, 79 %) as a pale yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 2/8) : 0.14.

Mp : 113 - 115 °C.

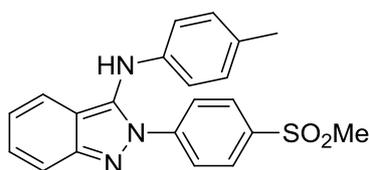
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1590, 1546, 1506, 1315, 1297, 1266, 1152, 1090, 961, 849, 780, 769, 729.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.10 (s, 3H, CH₃), 7.09 – 7.23 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.34 (q, J = 5.7, 4.8 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.01 (t, J = 9.4 Hz, 3H, 3xH_{Ar}), 8.77 – 8.89 (m, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.4 (CH₃), 114.7 (C_q), 116.8 (d, J = 22.0 Hz, 2xCH_{Ar}), 119.2 (CH_{Ar}), 124.6 (d, J = 4.3 Hz, C_q), 126.5 (2xCH_{Ar}), 128.5 (2xCH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 131.4 (d, J = 8.5 Hz, 2xCH_{Ar}), 135.0 (C_q), 140.3 (C_q), 143.8 (C_q), 144.7 (d, J = 6.3 Hz), 153.7 (CH_{Ar}), 173.6 (d, J = 446.1 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -109.94 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₄FN₃O₂S : 368.0863 [M+H]⁺, found : 368.0862.



Chemical Formula: $C_{21}H_{19}N_3O_2S$
Molecular Weight: 377,46

2-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)-N-(p-tolyl)-2H-indazol-3-amine (48)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **14** (0.075 g, 0.21 mmol, 1.00 eq.), 4-methylaniline (0.035 g, 0.32 mmol, 1.50 eq.), K_2CO_3 (0.059 g, 0.42 mmol, 2.0 eq.) and dioxane (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(OAc)_2$ (0.003 g, 0.01 mmol, 0.05 eq.) and Xantphos (0.012 g, 0.02 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 30 min of irradiation at 140 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **48** (0.020 g, 25 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.28.

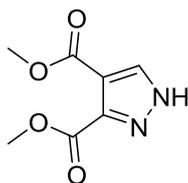
Mp : 165 - 167 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3303, 2923, 2356, 1592, 1513, 1360, 1292, 1242, 1145, 1090, 959, 842, 815, 774, 740.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.29 (s, 3H, CH_3), 3.06 (s, 3H, CH_3), 5.78 (s, 1H, NH), 6.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 6.96 – 7.02 (m, 1H, H_{Ar}), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.31 (ddd, $J = 8.9, 6.6, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.95 – 8.01 (m, 4H, $4xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 20.6 (CH_3), 44.6 (CH_3), 115.4 ($2xCH_{Ar}$), 116.5 (C_q), 118.2 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 125.1 ($2xCH_{Ar}$), 128.0 (CH_{Ar}), 128.7 ($2xCH_{Ar}$), 130.3 ($2xCH_{Ar}$), 130.7 (C_q), 133.5 (C_q), 139.7 (C_q), 141.1 (C_q), 143.4 (C_q), 149.3 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{21}H_{19}N_3O_2S$: 378.1271 $[M+H]^+$, found : 378.1274.



Chemical Formula: C₇H₈N₂O₄

Molecular Weight: 184,15

Dimethyl 1*H*-pyrazole-3,4-dicarboxylate (49)

To a solution of TMSCHN₂ 2M (14.6 mL, 29.26 mmol, 1.0 eq.) in Et₂O (40 mL) at -15 °C was added dimethyl acetylenedicarboxylate (4.00 mL, 32.19 mmol, 1.1 eq.) dropwise. Then the mixture was stirred 35 min at room temperature. Solvent was removed under vacuum and the crude was precipitated in pentane, the resulting solid was filtered, washed with pentane and dried under vacuum to give **49** (4.579 g, 85 %) as a white solid.

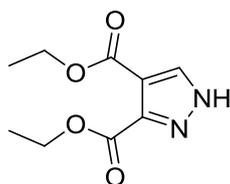
Mp : 138 - 140 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3107, 2898, 1744, 1716, 1698, 1508, 1456, 1430, 1370, 1320, 1284, 1214, 1168, 1100, 1073, 972, 946, 900, 860, 823, 803, 794, 762.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.88 (s, 3H, CH₃), 4.01 (s, 3H, CH₃), 8.26 (s, 1H, H_{Ar}), 13.67 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 52.1 (CH₃), 52.8 (CH₃), 114.8 (C_q), 135.9 (CH_{Ar}), 141.8 (C_q), 162.4 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₇H₈N₂O₄ : 185.0557 [M+H]⁺, **found** : 185.0555.



Chemical Formula: C₉H₁₂N₂O₄

Molecular Weight: 212,20

Diethyl 1H-pyrazole-3,4-dicarboxylate (50)

To a solution of TMSCHN₂ 2M (5.1 mL, 10.15 mmol, 1.0 eq.) in Et₂O (20 mL) at -15 °C was added diethyl acetylenedicarboxylate (1.88 mL, 11.17 mmol, 1.1 eq.) dropwise. Then the mixture was stirred 35 min at room temperature. Solvent was removed under vacuum and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **50** (4.300 g, 99 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.43.

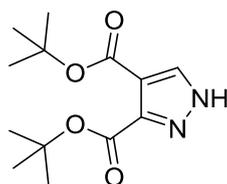
Mp : 68 - 70 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3116, 2907, 1739, 1714, 1694, 1505, 1445, 1370, 1333, 1309, 1290, 1273, 1195, 1181, 1159, 1092, 1062, 1027, 947, 853, 763.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 8.24 (s, 1H, H_{Ar}), 13.85 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 14.3 (CH₃), 14.4 (CH₃), 60.9 (CH₂), 61.9 (CH₂), 115.0 (C_q), 135.5 (C_q), 162.2 (CH_{Ar}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₉H₁₂N₂O₄ : 213.0870 [M+H]⁺, found : 213.0872.



Chemical Formula: $C_{13}H_{20}N_2O_4$

Molecular Weight: 268,31

Di-tert-butyl 1H-pyrazole-3,4-dicarboxylate (51)

To a solution of di-tert-butyl acetylenedicarboxylate (3.000 g, 13.00 mmol, 1.1 eq.) in Et₂O (30 mL) at -15 °C was added TMSCHN₂ 2M (6.2 mL, 12.40 mmol, 1.0 eq.) dropwise. Then the mixture was stirred 35 min at room temperature. Solvent was removed under vacuum and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **51** (3.322 g, 99 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.48.

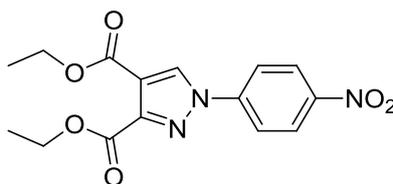
Mp : 88 - 90 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3126, 2977, 2920, 1734, 1712, 1505, 1451, 1387, 1367, 1321, 1288, 1255, 1217, 1158, 1093, 1068, 1034, 846, 825, 766.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.56 (s, 9H, 3xCH₃), 1.60 (s, 9H, 3xCH₃), 8.03 (s, 1H, H_{Ar}), 13.17 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 28.2 (3xCH₃), 28.3 (3xCH₃), 81.2 (C_q), 82.9 (C_q), 116.5 (C_q), 135.8 (CH_{Ar}), 142.4 (C_q), 160.8 (C_q), 161.4 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₂₀N₂O₄ : 291.1315 [M+Na]⁺, found : 291.1316.



Chemical Formula: $C_{15}H_{15}N_3O_6$

Molecular Weight: 333,30

Diethyl 1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazole-3,4-dicarboxylate (52)

In a microwave vial 10 - 20 mL with a stir bar was charged, **50** (1.000 g, 4.71 mmol, 1.0 eq.), 4-fluoronitrobenzene (1.016 g, 7.06 mmol, 1.5 eq.), NMP (11 mL) and K_2CO_3 (1.249 g, 8.95 mmol, 1.9 eq.). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 160 °C, the mixture was poured in cold water (50 mL) and extracted with EtOAc (150 mL). Organic layer was washed twice with brine and then water. Organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1 then 7/3) as eluant to give **52** (1.256 g, 80 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.87.

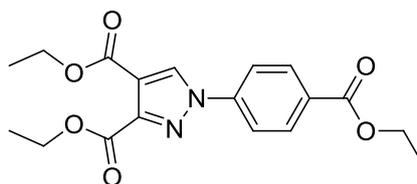
Mp : 139 - 141 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3135, 2983, 1740, 1698, 1598, 1546, 1524, 1473, 1378, 1345, 1245, 1176, 1111, 1080, 1053, 1020, 958, 854, 787, 772, 749, 684.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 7.93 – 7.99 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.34 – 8.41 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.50 (s, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.2 (CH_3), 14.3 (CH_3), 61.4 (CH_2), 62.3 (CH_2), 117.7 (C_q), 120.0 ($2xCH_{Ar}$), 125.5 ($2xCH_{Ar}$), 131.6 (CH_{Ar}), 141.9 (C_q), 143.0 (C_q), 146.5 (C_q), 146.9 (C_q), 161.1 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{15}H_{15}N_3O_6$: 334.1034 $[M+H]^+$, found : 334.1033.



Chemical Formula: C₁₈H₂₀N₂O₆

Molecular Weight: 360,36

Diethyl 1-(4-(ethoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-3,4-dicarboxylate (53)

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **50** (0.100 g, 0.47 mmol, 1.0 eq.), ethyl 4-fluorobenzoate (0.120 g, 0.71 mmol, 1.5 eq.), NMP (1 mL) and K₂CO₃ (0.129 g, 0.93 mmol, 1.9 eq.). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 160 °C, the mixture was poured in cold water (10 mL) and extracted with EtOAc (50 mL). Organic layer was washed twice with brine and then water. Organic layer was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (6/4) as eluant to give **53** (0.160 g, 94 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.83.

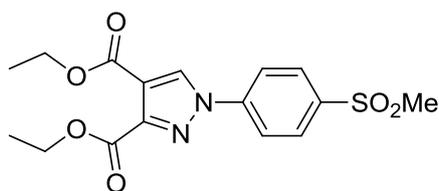
Mp : 70 - 72 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3130, 2983, 1745, 1719, 1702, 1610, 1544, 1482, 1470, 1447, 1388, 1365, 1276, 1237, 1187, 1177, 1164, 1124, 1106, 1084, 1052, 1019, 958, 855, 791, 765, 690.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 7.79 – 7.85 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.12 – 8.20 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.45 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 14.2 (CH₃), 14.3 (CH₃), 14.4 (CH₃), 61.2 (CH₂), 61.5 (CH₂), 62.1 (CH₂), 117.1 (C_q), 119.5 (2xCH_{Ar}), 130.1 (C_q), 131.3 (2xCH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 141.9 (C_q), 145.9 (C_q), 161.4 (C_q), 162.0 (C_q), 165.6 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₈H₂₀N₂O₆ : 361.1394 [M+H]⁺, found : 361.1395.



Chemical Formula: C₁₆H₁₈N₂O₆S

Molecular Weight: 366,39

Diethyl 1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazole-3,4-dicarboxylate (**54**)

In a microwave vial 10 - 20 mL with a stir bar was charged, **50** (2.500 g, 11.78 mmol, 1.0 eq.), 1-fluoro-4-(methylsulfonyl)benzene (3.078 g, 17.67 mmol, 1.5 eq.), NMP (15 mL) and K₂CO₃ (3.127 g, 22.38 mmol, 1.9 eq.). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 160 °C, the mixture was poured in cold water (75 mL) and extracted with EtOAc (200 mL). Organic layer was washed twice with brine and then water. Organic layer was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluant to give **54** (4.122 g, 96 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.30.

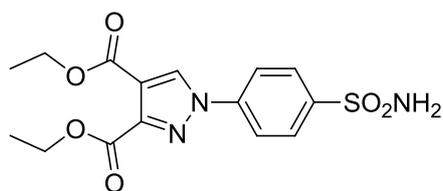
Mp : 110 - 112 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3122, 2993, 1735, 1700, 1596, 1543, 1467, 1391, 1286, 1243, 1191, 1179, 1143, 1084, 1018, 973, 955, 841, 775, 763.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.10 (s, 3H, CH₃), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.93 – 8.12 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 8.48 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 14.2 (CH₃), 14.3 (CH₃), 44.7 (CH₃), 61.3 (CH₂), 62.2 (CH₃), 117.6 (C_q), 120.3 (2xCH_{Ar}), 129.4 (2xCH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 139.9 (C_q), 142.5(C_q), 146.4(C_q), 161.2(C_q), 161.8(C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₆H₁₈N₂O₆S : 367.0958 [M+H]⁺, found : 367.0959.



Chemical Formula: C₁₅H₁₇N₃O₆S

Molecular Weight: 367,38

Diethyl 1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-3,4-dicarboxylate (55)

In a microwave vial 10 - 20 mL with a stir bar was charged, **50** (0.200 g, 0.94 mmol, 1.0 eq.), 4-fluorobenzenesulfonamide (0.248 g, 1.41 mmol, 1.5 eq.), NMP (1.5 mL) and K₂CO₃ (0.250 g, 1.79 mmol, 1.9 eq.). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 160 °C, the mixture was poured in HCl 1M (15 mL) and extracted with EtOAc (40 mL). Organic layer was washed twice with brine and then water. Organic layer was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluant to give **55** (0.283 g, 82 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.54.

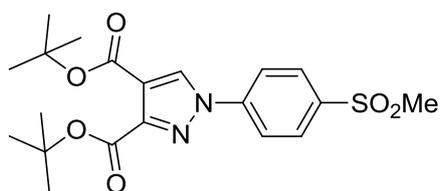
Mp : 157 - 159 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3328, 3224, 3216, 2980, 1682, 1600, 1538, 1466, 1372, 1341, 1289, 1265, 1205, 1159, 1092, 1067, 1014, 961, 892, 843, 766, 749.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.31 (dtd, *J* = 11.8, 7.0, 1.4 Hz, 6H, 2xCH₃), 4.28 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 7.49 (s, 2H, NH₂), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 9.25 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.9 (CH₃), 14.0 (CH₃), 60.7 (CH₂), 61.6 (CH₂), 115.7 (C_q), 119.7 (2xCH_{Ar}), 127.3 (2xCH_{Ar}), 132.9 (CH_{Ar}), 140.3 (C_q), 143.1 (C_q), 145.2 (C_q), 160.9 (C_q), 161.6 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₅H₁₇N₃O₆S : 368.0911 [M+H]⁺, found : 368.0912.



Chemical Formula: $C_{20}H_{26}N_2O_6S$

Molecular Weight: 422,50

Di-tert-butyl 1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazole-3,4-dicarboxylate (57)

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, **51** (0.500 g, 1.86 mmol, 1.0 eq.), 1-fluoro-4-(methylsulfonyl)benzene (0.490 g, 2.80 mmol, 1.5 eq.), NMP (4 mL) and K_2CO_3 (0.493 g, 3.53 mmol, 1.9 eq.). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 160 °C, the mixture was poured in cold water (40 mL) and extracted with EtOAc (100 mL). Organic layer was washed twice with brine and then water. Organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluant to give **57** (0.763 g, 97 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.60.

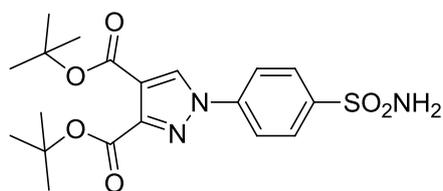
Mp : 169 - 171 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3132, 2989, 2923, 1717, 1595, 1538, 1479, 1388, 1366, 1294, 1245, 1165, 1145, 1085, 1052, 956, 946, 842, 826, 782, 769, 743, 730.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.57 (s, 9H, 3x CH_3), 1.63 (s, 9H, 3x CH_3), 3.09 (s, 3H, CH_3), 7.93 – 7.98 (m, 2H, 2x H_{Ar}), 8.03 – 8.08 (m, 2H, 2x H_{Ar}), 8.34 (s, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 28.2 (3x CH_3), 28.3 (3x CH_3), 44.7 (CH_3), 82.0 (C_q), 83.2 (C_q), 118.9 (C_q), 120.2 (2x CH_{Ar}), 129.3 (2x CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 139.5 (C_q), 142.7 (C_q), 147.6 (C_q), 160.5 (C_q), 161.0 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{20}H_{26}N_2O_6S$: 423.1584 [$M+H$] $^+$, found : 423.1583.



Chemical Formula: C₁₉H₂₅N₃O₆S

Molecular Weight: 423,48

Di-tert-butyl 1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-3,4-dicarboxylate (58)

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, **51** (0.500 g, 1.86 mmol, 1.0 eq.), 4-fluorobenzenesulfonamide (0.491 g, 2.80 mmol, 1.5 eq.), NMP (4 mL) and K₂CO₃ (0.493 g, 3.53 mmol, 1.9 eq.). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 160 °C, the mixture was poured in cold water (20 mL), the resulting precipitate was filtered and then solubilized in EtOAc. Organic filtrate was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give **58** (0.495 g, 63 %) as a white solid.

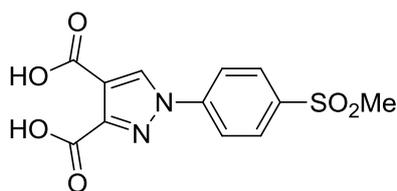
Mp : 160 - 162 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3366, 3233, 3110, 2980, 1720, 1701, 1539, 1460, 1368, 1336, 1312, 1303, 1257, 1161, 1092, 912, 841, 831, 774, 752, 738.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.53 (s, 9H, 3xCH₃), 1.55 (s, 9H, 3xCH₃), 7.47 (s, 2H, NH₂), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 9.08 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 27.6 (3xCH₃), 27.80 (3xCH₃), 81.2 (C_q), 82.4 (C_q), 117.1 (C_q), 119.6 (2xCH_{Ar}), 127.2 (2xCH_{Ar}), 132.3 (CH_{Ar}), 140.4 (C_q), 142.9 (C_q), 146.3 (C_q), 160.4 (C_q), 160.8 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₂₅N₃O₆S : 424.1537 [M+H]⁺, **found** : 424.1537.



Chemical Formula: C₁₂H₁₀N₂O₆S

Molecular Weight: 310,28

1-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazole-3,4-dicarboxylic acid (59)

Method 1

To a solution of **54** (4.000 g, 10.91 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (100 mL), KOH 1M aqueous solution (27.1 mL, 27.07 mmol, 2.5 eq.) was added. The mixture was refluxed for 1.5 h and after cooling, it was poured in cold water (300 ml) and acidified with HCl 12M (pH < 5). The resulting precipitate was filtered, washed with cold water and then dried with Et₂O under vacuum to give **59** (3.185 g, 94 %) as a white solid.

Method 2

To a solution of **57** (2.000 g, 4.73 mmol, 1.0 eq.) in DCM (16 mL), TFA (8 mL) was added. The mixture was stirred 1 h at room temperature. Solvent was removed under vacuum and the crude was precipitated in pentane, the solid was filtered and dried under vacuum to give **59** (1.438 g, 98 %) as a white solid.

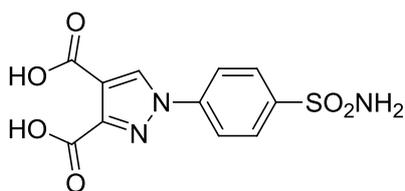
Mp : 164 - 166 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3483, 3404, 2451, 1721, 1654, 1614, 1593, 1537, 1518, 1435, 1419, 1393, 1293, 1259, 1193, 1137, 1097, 1086, 968, 954, 930, 845, 813, 781, 762.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.29 (s, 3H, CH₃), 8.04 – 8.16 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.18 – 8.31 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 9.27 (s, 1H, H_{Ar}), 9.98 (s, 2H, 2xOH).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 43.4 (CH₃), 117.2 (C_q), 119.8 (2xCH_{Ar}), 128.8 (2xCH_{Ar}), 133.7 (CH_{Ar}), 139.6 (C_q), 141.8 (C_q), 146.0 (C_q), 163.2 (C_q), 163.2 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₂H₁₀N₂O₆S : 311.0332 [M+H]⁺, found : 311.0332.



Chemical Formula: C₁₁H₉N₃O₆S

Molecular Weight: 311,27

1-(4-Sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-3,4-dicarboxylic acid (60)

Method 1

To a solution of **55** (0.500 g, 1.36 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (25 mL), KOH 1M aqueous solution (4.8 mL, 4.76 mmol, 3.5 eq.) was added. The mixture was refluxed for 1.5 h and after cooling, it was poured in cold water (75 ml) and acidified with HCl 12M (pH < 5). The resulting precipitate was filtered, washed with cold water and then dried with Et₂O under vacuum to give **60** (0.216 g, 51 %) as a white solid.

Method 2

To a solution of **58** (0.200 g, 0.47 mmol, 1.0 eq.) in DCM (2 mL), TFA (1 mL) was added. The mixture was stirred 1 h at room temperature. Solvent was removed under vacuum and the crude was precipitated in pentane, the solid was filtered and dried under vacuum to give **60** (0.133 g, 90 %) as a white solid.

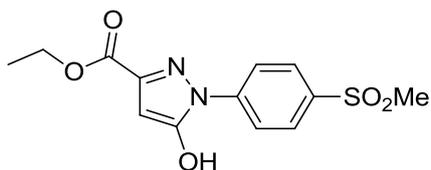
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3376, 3255, 3122, 2461, 1679, 1593, 1536, 1480, 1442, 1413, 1391, 1333, 1257, 1155, 1109, 1098, 916, 842, 795, 762, 729.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.47 (s, 2H, NH₂), 7.93 – 7.99 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.11 – 8.19 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 9.14 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 118.29 (C_q), 119.55 (2xCH_{Ar}), 127.30 (2xCH_{Ar}), 133.51 (CH_{Ar}), 140.67 (C_q), 142.89 (C_q), 146.26 (C_q), 163.10 (C_q), 163.43 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₁H₉N₃O₆S : 312.0285 [M+H]⁺, found : 312.0281.



Chemical Formula: C₁₃H₁₄N₂O₅S
Molecular Weight: 310,33

Ethyl 5-hydroxy-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (63)

To a suspension of 4-methylsulfonylphenylhydrazine hydrochloride (2.500 g, 11.18 mmol, 1.00 eq.) in EtOH (50 mL) was added diethyl acetylenedicarboxylate (2.27 mL, 13.42 mmol, 1.20 eq.) and then slowly Et₃N (1.62 mL, 11.44 mmol, 2.00 eq.). The mixture was stirred 20 h at room temperature. The solvent was removed and the residue was taken in EtOAc, the organic layer was washed with aqueous HCl 6N. Aqueous layer was extracted twice with EtOAc and organics layer were combined, dried over MgSO₄, filtrated, concentrated and the residue was precipitated and washed with Et₂O to give the title product **63** (3.435 g, 99 %) as a white solid.

Mp : 228 - 230 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3290, 3002, 2926, 1712, 1592, 1592, 1568, 1508, 1482, 1460, 1418, 1391, 1294, 1262, 1191, 1149, 1114, 1092, 1019, 1012, 969, 835, 808, 778, 746, 710.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH₃), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 5.98 (s, 1H, H_{Ar}), 8.01 – 8.14 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 12.64 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.1 (CH₃), 43.6 (CH₃), 60.4 (CH₂), 89.5 (CH_{Ar}), 121.7 (2xCH_{Ar}), 128.3 (2xCH_{Ar}), 138.4 (C_q), 141.9 (C_q), 143.3 (C_q), 154.2 (C_q), 161.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : *m/z* calcd for C₁₃H₁₄N₂O₅S : 311.0703 [M+H]⁺, **found** : 311.0698.



Chemical Formula: C₁₂H₁₃N₃O₅S

Molecular Weight: 311,31

Ethyl 5-hydroxy-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (64)

To a suspension of 4-aminosulfonylphenylhydrazine hydrochloride (4.540 g, 20.30 mmol, 1.00 eq.) in EtOH (100 mL) was added diethyl acetylenedicarboxylate (4.12 mL, 24.4 mmol, 1.20 eq.) and then slowly Et₃N (6.93 mL, 48.80 mmol, 2.00 eq.) dropwise. The mixture was stirred 20 h at room temperature. The solvent was removed and the residue was taken in EtOAc, the organic layer was washed with aqueous HCl 6N. Aqueous layer was extracted twice with EtOAc. If a precipitate appeared in aqueous layer : filtered and washed with water and dried with Et₂O under vacuum. Then organics layer were combined, dried over MgSO₄, filtrated, concentrated and the residue was precipitated and washed with Et₂O. Two fractions were combined to give **64** (6.280 g, 99 %) as a pale yellow solid.

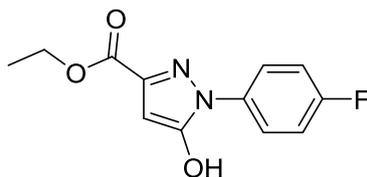
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3359, 3304, 3277, 3235, 1693, 1586, 1556, 1517, 1475, 1421, 1367, 1331, 1297, 1276, 1208, 1152, 1094, 1032, 1021, 1012, 983, 901, 832, 760, 710.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 5.97 (s, 1H, H_{Ar}), 7.44 (s, 2H, NH₂), 7.91 – 8.02 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 12.50 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.2 (CH₃), 60.4 (CH₂), 89.4 (CH_{Ar}), 121.7 (2xCH_{Ar}), 126.8 (2xCH_{Ar}), 140.4 (C_q), 141.9 (C_q), 142.9 (C_q), 154.0 (C_q), 161.6 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₂H₁₃N₃O₅S : 312.0649 [M+H]⁺, **found** : 312.0651.



Chemical Formula: $C_{12}H_{11}FN_2O_3$

Molecular Weight: 250,23

Ethyl 1-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylate (65)

To a suspension of 4-fluorophenylhydrazine hydrochloride (5.000 g, 30.75 mmol, 1.00 eq.) in EtOH (100 mL) was added diethyl acetylenedicarboxylate (6.24 mL, 36.9 mmol, 1.20 eq.) and then slowly Et_3N (8.73 mL, 61.50 mmol, 2.00 eq.). The mixture was stirred 20 h at room temperature. The solvent was removed and the residue was taken in EtOAc, the organic layer was washed with aqueous HCl 6N. Aqueous layer was extracted twice with EtOAc and organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtrated, concentrated and the residue was precipitated, filtered and washed with Et_2O to give the title compound **65** (4.102 g, 53 %) as a brown solid.

Mp : 178 - 180 °C.

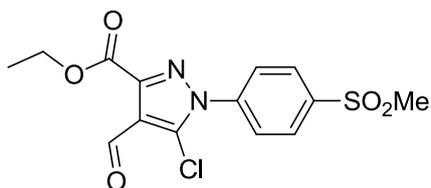
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 2992, 1715, 1559, 1518, 1482, 1465, 1422, 1399, 1328, 1260, 1217, 1157, 1123, 1108, 1098, 1034, 1023, 1004, 839, 818, 767, 734.

1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 5.95 (s, 1H, H_{Ar}), 7.28 – 7.40 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.70 – 7.80 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 12.15 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.1 (CH_3), 60.2 (CH_2), 89.0 (CH_{Ar}), 115.8 (d, J = 22.9 Hz, $2 \times CH_{Ar}$), 124.3 (d, J = 8.6 Hz, $2 \times CH_{Ar}$), 134.4 (d, J = 2.9 Hz, C_q), 142.1 (C_q), 153.2 (C_q), 160.5 (d, J = 244.6 Hz, C_q), 161.7 (C_q).

^{19}F NMR (235 MHz, DMSO- d_6) δ : -115.03 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{12}H_{11}FN_2O_3$: 251.0826 $[M+H]^+$, found : 251.0824.



Chemical Formula: C₁₄H₁₃ClN₂O₅S

Molecular Weight: 356,78

Ethyl 5-chloro-4-formyl-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (66)

To a suspension of compound **63** (3.600 g, 11.6 mmol, 1.00 eq.) in DCE (108 mL) was added DMF (2.70 mL, 34.8 mmol, 3.00 eq.) and POCl₃ (1.91 mL, 20.3 mmol, 1.75 eq.). The mixture was stirred and refluxed 1.5 h. After cooling, POCl₃ (4.81 mL, 51.00 mmol, 4.4 eq.) was added a second time and stirred and refluxed 18 h. After cooling, water was added slowly and then the aqueous layer was extracted three times with DCM. Organics layer were combined, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated to give the title product **66** (3.648 g, 84 %) as a beige solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.31.

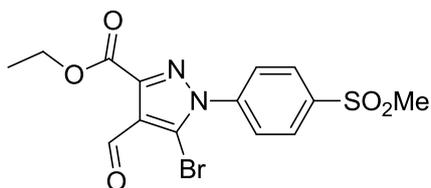
Mp : 172 - 174 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1727, 1683, 1593, 1509, 1481, 1429, 1407, 1390, 1312, 1294, 1262, 1233, 1146, 1115, 1088, 1025, 1000, 975, 851, 837, 796, 777, 729, 714.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.34 (s, 3H, CH₃), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.95 – 8.02 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.16 – 8.22 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 10.33 (s, 1H, H_{Ald}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : δ 13.9 (CH₃), 43.2 (CH₃), 61.7 (CH₂), 119.0 (C_q), 126.9 (2xCH_{Ar}), 128.4 (2xCH_{Ar}), 131.4 (C_q), 139.8 (C_q), 142.0 (C_q), 144.3 (C_q), 160.3 (CH_{Ald}), 184.9 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₄H₁₃ClN₂O₅S : 357.0306 [M+H]⁺, found : 357.0305.



Chemical Formula: $C_{14}H_{13}BrN_2O_5S$

Molecular Weight: 401,23

Ethyl 5-bromo-4-formyl-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (67)

To a suspension of compound **63** (0.500 g, 1.61 mmol, 1.00 eq.) in DCE (15 mL) was added DMF (0.38 mL, 4.83 mmol, 3.00 eq.) and $POBr_3$ (0.851 g, 2.82 mmol, 1.75 eq.). The mixture was stirred and refluxed 1.5 h. After cooling, $POBr_3$ (2.137 g, 7.08 mmol, 4.4 eq.) was added a second time and stirred and refluxed 18 h. After cooling, water was added slowly and then the aqueous layer was extracted three times with DCM. Organics layer were combined, dried over $MgSO_4$, filtrated and concentrated to give the title product **67** (0.448 g, 70 %) as a yellow solid.

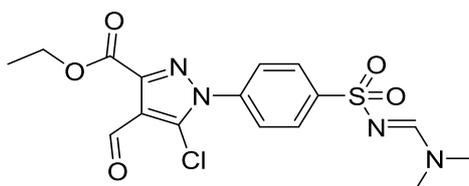
Mp : 161 - 163 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1713, 1672, 1594, 1508, 1481, 1470, 1430, 1408, 1396, 1311, 12594, 1256, 1236, 1177, 1146, 1114, 1088, 1023, 1000, 975, 898, 862, 851, 796, 775, 729, 718, 681.

1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 3.34 (s, 3H, CH_3), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 10.33 (s, 1H, H_{ald}).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.9 (CH_3), 43.2 (CH_3), 61.7 (CH_2), 119.5 (C_q), 126.9 ($2xCH_{Ar}$), 128.4 ($2xCH_{Ar}$), 131.4 (C_q), 139.8 (C_q), 142.0 (C_q), 144.3 (C_q), 160.3 (C_q), 184.9 (CH_{ald}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{14}H_{13}BrN_2O_5S$: 400.9801 $[M+H]^+$, found : 400.9802.



Chemical Formula: C₁₆H₁₇ClN₄O₅S

Molecular Weight: 412,85

**Ethyl 5-chloro-1-(4-(N-(dimethylamino)methylene)sulfamoyl)phenyl)-4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylate
(68)**

To a suspension of compound **64** (0.200 g, 0.64 mmol, 1.0 eq.) in DCE (5 mL) was added DME.DMA (0.09 mL, 0.64 mmol, 1.0 eq.) and DMF (0.10 mL, 1.28 mmol, 2.0 eq.). The mixture was stirred 1 h at room temperature and then POCl₃ (0.11 mL, 1.12 mmol, 1.75 eq.) was added. The mixture was stirred and refluxed 2 h. After cooling, POCl₃ (0.18 mL, 1.93 mmol, 4.4 eq.) was added a second time and the mixture was stirred and refluxed 18 h. After cooling, water was added slowly and then the aqueous layer was extracted three times with DCM. Organics layer were combined, dried over MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5 then 100 % EtOAc) as eluent to give **68** (0.116 g, 44 %) as a yellow solid.

Rf (EtOAc 100 %) : 0.40.

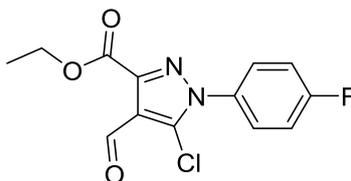
Mp : 159 - 161 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1719, 1683, 1630, 1597, 1507, 1478, 1427, 1408, 1387, 1336, 1298, 1290, 1258, 1233, 1203, 1147, 1086, 1024, 1013, 994, 909, 846, 834, 812, 789, 775, 745.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.94 (s, 3H, CH₃), 3.17 (s, 3H, CH₃), 4.41 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 7.82 – 7.90 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.99 – 8.05 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.28 (s, 1H, H_{Imi}), 10.33 (s, 1H, H_{ald}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.9 (CH₃), 35.1 (CH₃), 41.0 (CH₃), 61.7 (CH₂), 118.9 (C_q), 126.6 (2xCH_{Ar}), 127.2 (2xCH_{Ar}), 131.3 (C_q), 138.3 (C_q), 144.2 (C_q), 144.4 (C_q), 160.1 (CH_{Imi}), 160.3 (C_q), 184.94 (CH_{ald}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₆H₁₇ClN₄O₅S : 413.0681 [M+H]⁺, **found** : 413.0680.



Chemical Formula: C₁₃H₁₀ClFN₂O₃

Molecular Weight: 296,68

Ethyl 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (69)

To a suspension of compound **65** (4.000 g, 16.00 mmol, 1.00 eq.) in DCE (115 mL) was added DMF (3.72 mL, 48.00 mmol, 3.00 eq.) and POCl₃ (2.64 mL, 28.00 mmol, 1.75 eq.). The mixture was stirred and refluxed 1.5 h. After cooling, POCl₃ (6.63 mL, 70.40 mmol, 4.4 eq.) was added a second time and stirred and refluxed 18 h. After cooling, water was added slowly and then the aqueous layer was extracted three times with DCM. Organics layer were combined, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated to give the pure title product **69** (2.802 g, 59 %) as a beige solid.

Mp : 141 - 143 °C.

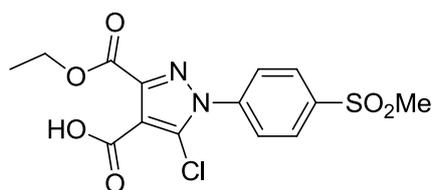
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1723, 1670, 1514, 1499, 1480, 1429, 1417, 1256, 1226, 1153, 1117, 1096, 1031, 1001, 900, 869, 846, 819, 785, 719.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.53 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.23 – 7.32 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.53 – 7.61 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 10.54 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 14.4 (CH₃), 62.3 (CH₂), 116.6 (d, *J* = 23.2 Hz, 2xCH_{Ar}), 119.6 (C_q), 128.0 (d, *J* = 9.1 Hz, 2xCH_{Ar}), 132.0 (C_q), 132.6 (d, *J* = 3.2 Hz, C_q), 144.4 (C_q), 160.9 (C_q), 163.3 (d, *J* = 251.5 Hz, C_q), 185.2 (CH_{Alid}).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -109.46 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₀ClFN₂O₃ : 297.0437 [M+H]⁺, found : 297.0435.



Chemical Formula: C₁₄H₁₃ClN₂O₆S

Molecular Weight: 372,78

5-Chloro-3-(ethoxycarbonyl)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (70)

To a suspension of **66** (5.830 g, 16.30 mmol, 1.00 eq.) in a mixture of t-BuOH/H₂O/2-methyl-2-butene (45 mL/45 mL/27 mL) was added NaH₂PO₄ (11.880 g, 98.06 mmol, 6.00 eq.) and NaClO₂ (11.086 g, 98.06 mmol, 6.00 eq.). The mixture was stirred 24 h at room temperature. Then the mixture was poured in a funnel with EtOAc (50 mL) and water (30 mL). Aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Aqueous layer was acidified with HCl 12N and the precipitate was filtrated, washed with cold water and dried with Et₂O. Organics layer were combined, dried over MgSO₄, concentrated and the residue was triturated in EtOAc (2 mL) and Petroleum Ether (30 mL) was added. The resulting precipitate was filtrated and combined with the first solid to give the title compound **70** (5.862 g, 95 %) as a white solid.

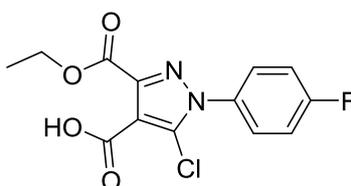
Mp : 203 - 205 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2999, 2720, 1731, 1697, 1596, 1504, 1475, 1426, 1389, 1299, 1289, 1217, 1151, 1091, 1026, 1007, 992, 976, 953, 865, 850, 837, 782, 761, 726.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.33 (s, 3H, CH₃), 4.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 13.46 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.8 (CH₃), 43.2 (CH₃), 61.6 (CH₂), 113.5 (C_q), 126.7 (2xCH_{Ar}), 128.3 (2xCH_{Ar}), 130.5 (C_q), 140.3 (C_q), 141.7 (C_q), 144.9 (C_q), 161.1 (C_q), 161.4 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₄H₁₃ClN₂O₆S : 373.0256 [M+H]⁺, found : 373.0254



Chemical Formula: $C_{13}H_{10}ClFN_2O_4$

Molecular Weight: 312,68

5-Chloro-3-(ethoxycarbonyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (**71**)

To a suspension of **69** (2.500 g, 8.43 mmol, 1.00 eq.) in a mixture of t-BuOH/H₂O/2-methyl-2-butene (19mL/19 mL/12 mL) was added NaH₂PO₄ (6.127 g, 50.56 mmol, 6.00 eq.) and NaClO₂ (5.716 g, 50.56 mmol, 6.00 eq.). The mixture was stirred 24 h at room temperature. Then the mixture was poured in a funnel with EtOAc (70 mL) and water (50 mL). Aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Aqueous layer was acidified with HCl 12N and the precipitate was filtrated, washed with cold water and dried with Et₂O. Organics layer were combined, dried over MgSO₄, concentrated and the residue was triturated in EtOAc (2 mL) and Petroleum Ether (30 mL) was added. The resulting precipitate was filtrated and combined with the first solid to give the title compound **71** (2.369 g, 90 %) as a white solid.

Mp : 187 - 189 °C.

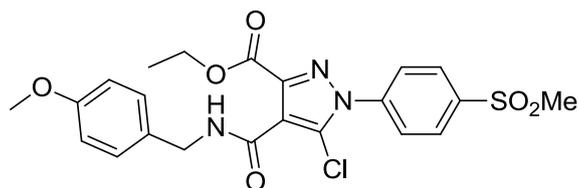
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2951, 2705, 1726, 1663, 1606, 1515, 1501, 1480, 1462, 1429, 1418, 1393, 1305, 1238, 1223, 1161, 1117, 1093, 1016, 1001, 870, 843, 818, 761, 678.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.37 – 7.61 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.61 – 7.84 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 13.38 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.8 (CH₃), 61.5 (CH₂), 112.8 C_q, 116.4 (d, *J* = 23.3 Hz, 2xCH_{Ar}), 128.6 (d, *J* = 9.3 Hz, 2xCH_{Ar}), 130.5 (C_q), 132.9 (d, *J* = 3.0 Hz, C_q), 144.2 (C_q), 161.2 (C_q), 161.6 (C_q), 162.3 (d, *J* = 248,5 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (235 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -110.74 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₀ClFN₂O₄ : 313.0386 [M+H]⁺, found : 313.0389.



Chemical Formula: C₂₂H₂₂ClN₃O₆S

Molecular Weight: 491,94

Ethyl 5-chloro-4-((4-methoxyphenyl)carbamoyl)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (72)

To a suspension of **70** (1.500 g, 4.02 mmol, 1.00 eq.) in THF (30 mL) was added HOBt.H₂O (0.754 g, 4.85 mmol, 1.20 eq.), 4-methoxybenzylamine (0.56 mL, 4.23 mmol, 1.05 eq.) and then EDCI (0.79 mL, 4.42 mmol, 1.10 eq.). The mixture was stirred 5 h at room temperature. Then Et₂O (40 mL) was added, the precipitate was filtered, washed with EtOAc, dried under vacuum to give **72** (1.902 g, 96 %) as a white solid.

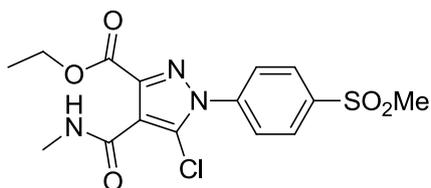
Mp : 209 - 211 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3335, 1726, 1643, 1609, 1551, 1512, 1474, 1439, 1401, 1368, 1310, 1297, 1226, 1177, 152, 1105, 1088, 1024, 998, 982, 958, 846, 813, 799, 792, 779, 768, 752, 723, 689.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.10 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, CH₃), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 6.85 – 6.93 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.29 – 7.37 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.78 – 7.85 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.08 – 8.16 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 9.31 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, NH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 14.2 (CH₃), 43.2 (CH₂), 44.6 (CH₃), 55.4 (CH₃), 63.0 (CH₂), 114.1 (2xCH_{Ar}), 117.2 (C_q), 126.9 (2xCH_{Ar}), 128.8 (2xCH_{Ar}), 129.3 (2xCH_{Ar}), 129.4 (C_q), 130.3 (C_q), 133.6 (C_q), 141.3 (C_q), 141.7 (C_q), 159.0 (C_q), 159.6 (C_q), 163.2 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₂₂H₂₂ClN₃O₆S : 492.0991 [M+H]⁺, found : 492.0989.



Chemical Formula: C₁₅H₁₆ClN₃O₅S

Molecular Weight: 385,82

Ethyl 5-chloro-4-(methylcarbamoyl)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (73)

To a suspension of **70** (2.000 g, 5.36 mmol, 1.00 eq.) in dry THF (50 mL) was added HOBT.H₂O (1.006 g, 6.44 mmol, 1.20 eq.), methylamine solution 2M in THF (2.83 mL, 5.63 mmol, 1.05 eq.) and then EDCI (1.06 mL, 5.90 mmol, 1.10 eq.). The mixture was stirred 5 h at room temperature, a precipitate appear. After 5 h, a mixture of Et₂O/EtOAc (30 mL, 2/1) was added and the precipitate was filtrated and washed with Et₂O to give the pure title compound **73** (1.701 g, 82 %) as a pale green solid.

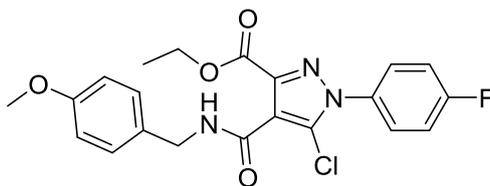
Mp : 194 - 196 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3319, 1721, 1632, 1563, 1512, 1474, 1448, 1402, 1374, 1299, 1232, 1150, 1123, 1111, 1087, 1032, 1010, 995, 964, 848, 814, 776, 722, 694.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.76 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H, CH₃), 3.33 (s, 3H, CH₃), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 7.90 – 8.00 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.14 – 8.22 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.44 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H, NH).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.9 (CH₃), 25.9 (CH₃), 43.3 (CH₃), 61.1 (CH₂), 119.7 (C_q), 126.2 (2xCH_{Ar}), 127.6 (C_q), 128.5 (2xCH_{Ar}), 140.4 (C_q), 141.5 (C_q), 141.5 (C_q), 160.1 (C_q), 160.3 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₅H₁₆ClN₃O₅S : 386.0572 [M+H]⁺, found : 386.0571.



Chemical Formula: $C_{21}H_{19}ClFN_3O_4$

Molecular Weight: 431,85

Ethyl 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-4-((4-methoxyphenyl)carbamoyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (74)

To a suspension of **71** (0.500 g, 1.60 mmol, 1.00 eq.) in THF (25 mL) was added HOBt.H₂O (0.300 g, 1.92 mmol, 1.20 eq.), 4-methoxybenzylamine (0.22 mL, 1.68 mmol, 1.05 eq.) and then EDCI (0.31 mL, 1.76 mmol, 1.10 eq.). The mixture was stirred 5 h at room temperature. The solvent was removed and then the residue was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (15/85) to give the pure title product **74** (0.590 g, 85 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 1/9) : 0.80.

Mp : 134 - 136 °C.

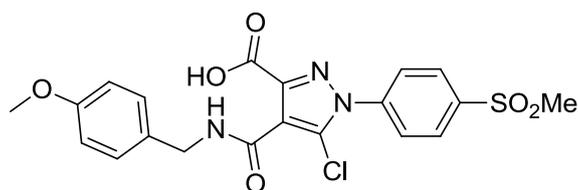
IR (ATR diamond, cm⁻¹) v : 3268, 1731, 1633, 1613, 1558, 1514, 1464, 1448, 1370, 1360, 1304, 1236, 1215, 1173, 1156, 1129, 1094, 1032, 997, 850, 835, 814, 786, 757, 692.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 3.74 (s, 3H, CH₃), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.46 (td, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.68 (ddd, *J* = 8.9, 4.5, 1.8 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.93 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.9 (CH₃), 41.9 (CH₂), 55.0 (CH₃), 61.0 (CH₂), 113.6 (2xCH_{Ar}), 116.5 (d, *J* = 23.3 Hz, 2xCH_{Ar}), 118.8 (C_q), 127.8 (C_q), 128.1 (d, *J* = 9.2 Hz, 2xCH_{Ar}), 128.6 (2xCH_{Ar}), 130.7 (C_q), 133.0 (d, *J* = 3.0 Hz, C_q), 140.7 (C_q), 158.2 (C_q), 160.0 (C_q), 160.4 (C_q), 162.2 (d, *J* = 247.6 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -110.93 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₂₁H₁₉ClFN₂O₄ : 432.1121 [M+H]⁺, found : 432.1120.



Chemical Formula: C₂₀H₁₈ClN₃O₆S

Molecular Weight: 463,89

5-Chloro-4-((4-methoxyphenyl)carbamoyl)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (76)

To a suspension of **72** (3.300 g, 6.71 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (100 mL) was added a KOH aqueous solution 1M (7.38 mL, 7.38 mmol, 1.1 eq.). The mixture was refluxed 1 h and after cooling, the solvent was removed partially and then poured in three volume cold water. Aqueous mixture was acidified with HCl 12N and then the precipitate was filtered off and then solubilized in EtOAc. Organic filtrate was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the title compound **76** (3.055 g, 98 %) as a white solid.

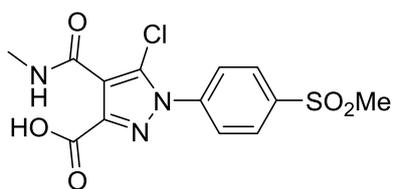
Mp : 206 - 208 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3230, 1710, 1609, 1576, 1519, 1468, 1321, 1306, 1291, 1245, 1223, 1188, 1153, 1114, 1086, 1022, 995, 962, 857, 842, 809, 786, 769, 737, 690.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.32 (s, 3H, CH₃), 3.73 (s, 3H, CH₃), 4.40 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 6.84 – 6.98 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.25 – 7.37 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.90 – 8.03 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.12 – 8.25 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 9.11 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 42.0 (CH₂), 43.3 (CH₃), 55.1 (CH₃), 113.7 (2xCH_{Ar}), 119.3 (C_q), 126.3 (2xCH_{Ar}), 128.0 (C_q), 128.5 (2xCH_{Ar}), 128.6 (2xCH_{Ar}), 130.7 (C_q), 140.6 (C_q), 141.4 (C_q), 142.6 (C_q), 158.2 (C_q), 160.2 (C_q), 162.1 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₂₀H₁₈ClN₃O₆S : 464.0678 [M+H]⁺, found : 464.0676.



Chemical Formula: C₁₃H₁₂ClN₃O₅S

Molecular Weight: 357,77

5-Chloro-4-(methylcarbamoyl)-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (77)

To a suspension of **73** (0.100 g, 0.26 mmol, 1.0 eq.) in THF/water (1/1, 2 mL) was added LiOH.H₂O (0.033 g, 0.78 mmol, 3.00 eq.). The mixture was stirred 18 h at room temperature. The solvent was removed with vacuum and the residue was taken with water (10 mL), slowly acidified with HCl 12N. The resulting precipitate was filtered and washed with cold water and then dried with Et₂O and vacuum to give **77** (0.089 g, 97 %) as a white solid.

Mp : 222 - 224 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3366, 1717, 1556, 1498, 1398, 1377, 1317, 1304, 1293, 1265, 1241, 1151, 1130, 1088, 1047, 1003, 961, 849, 788, 768, 726, 682, 667, 653.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H, CH₃), 3.33 (s, 3H, CH₃), 7.91 – 8.00 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.13 – 8.22 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.53 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H, NH), 13.61 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 26.0 (CH₃), 43.3 (CH₃), 119.3 (C_q), 126.2 (2xCH_{Ar}), 127.7 (C_q), 128.5 (2xCH_{Ar}), 140.5 (C_q), 141.4 (C_q), 142.5 (C_q), 160.5 (C_q), 161.8 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₂ClN₃O₅S : 358.0259 [M+H]⁺, found : 358.0258.



Chemical Formula: C₁₉H₁₅ClFN₃O₄

Molecular Weight: 403,79

5-Chloro-1-(4-fluorophenyl)-4-((4-methoxyphenyl)carbamoyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (78)

To a suspension of **74** (1.900 g, 4.40 mmol, 1.00 eq.) in EtOH (100 mL) was added a KOH aqueous solution 1M (4.8 mL, 4.84 mmol, 1.10 eq.). The mixture was refluxed 1.5 h and after cooling, the solvent was removed partially and then poured in three volume cold water. Aqueous mixture was acidified with HCl 12N and then the precipitate was filtered off and then solubilized in EtOAc. Organic filtrate was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the title compound **78** (1.625 g, 92 %) as a white solid.

Mp : 196 - 198 °C.

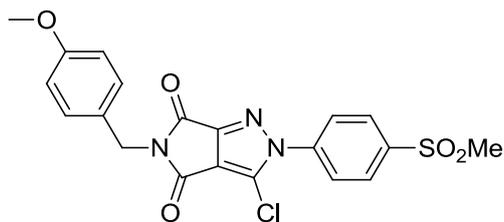
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3385, 1715, 1556, 1530, 1509, 1431, 1416, 1379, 1353, 1250, 1126, 1174, 1157, 1128, 1111, 1038, 996, 846, 811, 764, 729, 688.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.73 (s, 3H, CH₃), 4.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.41 – 7.51 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.62 – 7.73 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 9.28 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 41.9 (CH₃), 55.0 (CH₂), 113.6 (2xCH_{Ar}), 116.4 (d, *J* = 23.3 Hz, 2xCH_{Ar}), 118.0 (C_q), 128.2 (d, *J* = 9.2 Hz, 2xCH_{Ar}), 128.4 (C_q), 128.5 (2xCH_{Ar}), 130.7 (C_q), 133.2 (d, *J* = 3.0 Hz, C_q), 142.0 (C_q), 158.2 (C_q), 160.2 (C_q), 162.2 (d, *J* = 247.9 Hz, C_q), 162.3 (C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -111.12 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₅ClFN₃O₄ : 404.0808 [M+H]⁺, found : 404.0810.



Chemical Formula: $C_{20}H_{16}ClN_3O_5S$
Molecular Weight: 445,88

3-Chloro-5-(4-methoxybenzyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione (75)

To a suspension of **76** (0.250 g, 0.54 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (5 mL) under inert gas, was added CDI (0.259 g, 1.62 mmol, 3.0 eq.). The mixture was stirred 24 h at room temperature. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with DCM/MeOH (99/1) as eluent to give **75** (0.198 g, 82 %) as a white solid.

Rf (DCM/MeOH, 99/1) : 0.53.

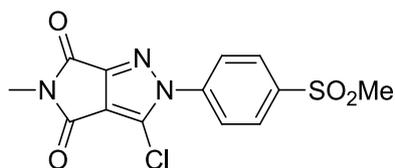
Mp : 187 - 189 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1778, 1717, 1594, 1573, 1511, 1490, 1437, 1362, 1380, 1315, 1301, 1290, 1249, 1177, 1150, 1082, 1068, 1040, 1027, 1017, 964, 918, 846, 820, 789, 779, 766, 754, 732, 680.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.12 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3), 4.75 (s, 2H, CH_2), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 41.8 (CH_2), 44.6 (CH_3), 55.4 (CH_3), 114.2 ($2xCH_{Ar}$), 117.6 (C_q), 125.4 (C_q), 126.0 ($2xCH_{Ar}$), 128.4 (C_q), 129.0 ($2xCH_{Ar}$), 130.4 ($2xCH_{Ar}$), 141.1 (C_q), 141.8 (C_q), 153.2 (C_q), 159.5 (C_q), 159.6 (C_q), 160.2 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{20}H_{16}ClN_3O_5S$: 446.0572 [$M+H$] $^+$, found : 446.0571.



Chemical Formula: C₁₃H₁₀ClN₃O₄S

Molecular Weight: 339,75

3-Chloro-5-methyl-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione (79)

To a suspension of **77** (0.200 g, 0.56 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (2 mL) under inert gas, was added CDI (0.269 g, 1.68 mmol, 3.0 eq.). The mixture was stirred 24 h at room temperature. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (2/8) as eluent to give **79** (0.121 g, 64 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 2/8) : 0.77.

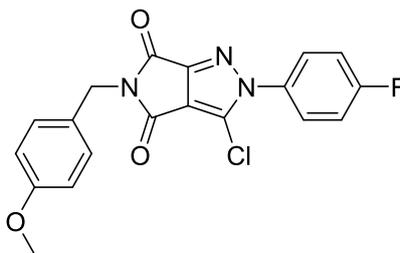
Mp : 214 - 216 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1776, 1708, 1591, 1509, 1490, 1437, 1403, 1364, 1316, 1298, 1288, 1247, 1150, 1109, 1082, 1040, 1014, 985, 965, 844, 807, 782, 750, 739, 680.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.13 (s, 3H, CH₃), 3.17 (s, 3H, CH₃), 7.83 – 7.93 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.11 – 8.20 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 24.8 (CH₃), 44.6 (CH₃), 117.7 (C_q), 125.3 (C_q), 126.0 (2xCH_{Ar}), 129.0 (2xCH_{Ar}), 141.1 (C_q), 141.8 (C_q), 153.3 (C_q), 159.9 (C_q), 160.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₀ClN₃O₄S : 340.0153 [M+H]⁺, found : 340.0151.



Chemical Formula: C₁₉H₁₃ClFN₃O₃
Molecular Weight: 385,78

3-Chloro-2-(4-fluorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione (80)

To a suspension of **78** (0.250 g, 0.60 mmol, 1.00 eq.) in dry DCM (5 mL) under inert gas, was added CDI (0.290 g, 1.80 mmol, 3.00 eq.). The mixture was stirred 24 h at room temperature. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with DCM/MeOH (99/1) as eluent to give the title compound **80** (0.175 g, 73 %) as a white solid.

Rf (DCM/MeOH, 99/1) : 0.80.

Mp : 159 - 161 °C.

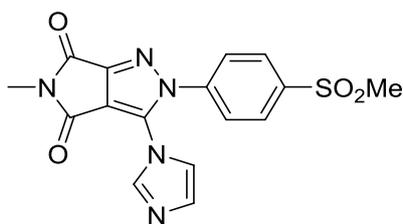
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1776, 1752, 1723, 1606, 1576, 1513, 1496, 1436, 1423, 1368, 1329, 1304, 1287, 1249, 1229, 1219, 1181, 1160, 1152, 1077, 1089, 1030, 918, 939, 816, 790, 765, 734, 724, 699.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.78 (s, 3H, CH₃), 4.74 (s, 2H, 2xH_{Ar}), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.50 – 7.57 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 41.6 (CH₂), 55.4 (CH₃), 114.1 (2xCH_{Ar}), 116.7 (d, *J* = 23.2 Hz, 2xCH_{Ar}), 116.8 (C_q), 125.4 (C_q), 127.6 (d, *J* = 9.0 Hz, 2xCH_{Ar}), 128.6 (C_q), 130.4 (2xCH_{Ar}), 133.0 (d, *J* = 3.3 Hz, C_q), 152.5 (C_q), 159.4 (C_q), 160.3 (d, *J* = 54.6 Hz, C_q), 161.9 (C_q), 164.47 (C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -109.47 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₃ClFN₃O₃ : 386.0702 [M+H]⁺, found : 386.0701.



Chemical Formula: C₁₆H₁₃N₅O₄S

Molecular Weight: 371,37

3-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5-methyl-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-4,6-(2*H*,5*H*)-dione (81)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **77** (0.200 g, 0.56 mmol, 1.00 eq.), dry THF (2.5 mL) and CDI (0.269 g, 1.68 mmol, 3.0 eq.). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (2/8) as eluent to give **81** (0.090 g, 43 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 2/8) : 0.23.

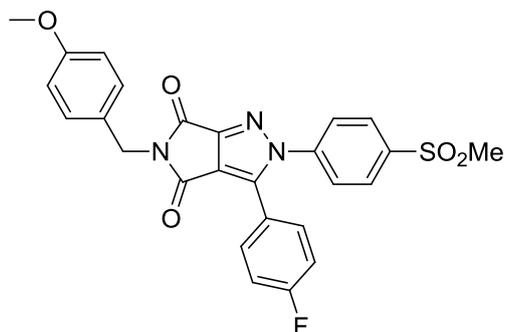
Mp : 219 – 221 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1766, 1707, 1614, 1530, 1496, 1478, 1455, 1418, 1358, 1327, 1312, 1303, 1288, 1245, 1152, 1137, 1102, 1089, 1073, 1034, 1016, 961, 931, 852, 845, 811, 780, 751, 737, 722.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.05 (s, 3H, CH₃), 3.31 (s, 3H, CH₃), 7.16 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.64 – 7.70 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.94 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.06 – 8.13 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 24.3 (CH₃), 43.1 (CH₃), 112.3 (C_q), 120.2 (CH_{Ar}), 125.7 (2xCH_{Ar}), 128.6 (2xCH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 131.7 (C_q), 137.8 (CH_{Ar}), 140.5 (C_q), 141.7 (C_q), 151.9 (C_q), 160.1 (C_q), 160.9 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₆H₁₃N₅O₄S : 372.0761 [M+H]⁺, found : 372.0760.



Chemical Formula: $C_{26}H_{20}FN_3O_5S$
Molecular Weight: 505,52

3-(4-Fluorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione (83)

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **75** (0.075 g, 0.17 mmol, 1.00 eq.), 4-fluorophenylboronic acid (0.035 g, 0.25 mmol, 1.20 eq.), CS_2CO_3 (0.165 g, 0.50 mmol, 3.0 eq.), dry dioxane (1.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.020 g, 0.02 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **83** (0.025 g, 29 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.47.

Mp : 188 - 190 °C.

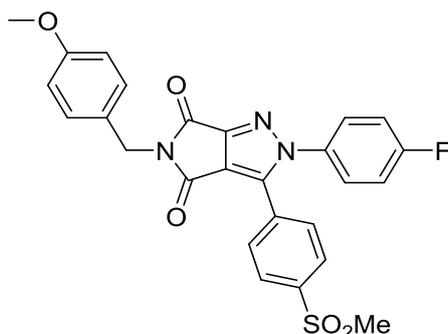
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1766, 1710, 1607, 1514, 1503, 1488, 1446, 1401, 1365, 1312, 1287, 1244, 1193, 1174, 1147, 1102, 1089, 1072, 1034, 1016, 946, 953, 922, 844, 822, 793, 779, 765, 752, 738.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.10 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3), 4.77 (s, 2H, $2xH_{Ar}$), 6.81 – 6.88 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.06 – 7.15 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.37 – 7.47 (m, 4H, $4xH_{Ar}$), 7.54 – 7.61 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.98 – 8.05 (m, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 41.7 (CH_2), 44.5 (CH_3), 55.4 (CH_3), 114.1 ($2xCH_{Ar}$), 116.8 (d, $J = 22.2$ Hz, $2xCH_{Ar}$), 118.6 (C_q), 122.1 (d, $J = 3.4$ Hz, C_q), 126.4 ($2xCH_{Ar}$), 128.7 (C_q), 129.1 ($2xCH_{Ar}$), 130.4 ($2xCH_{Ar}$), 131.6 (d, $J = 8.6$ Hz, $2xCH_{Ar}$), 140.6 (C_q), 141.2 (C_q), 143.3 (C_q), 153.5 (C_q), 159.4 (C_q), 160.7 (d, $J = 161.9$ Hz, C_q), 161.1 (C_q), 161.6 (C_q).

^{19}F NMR (235 MHz, $CDCl_3$) δ : -107.31 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{26}H_{20}FN_3O_5S$: 506.1180 $[M+H]^+$, found : 506.1177.



Chemical Formula: $C_{26}H_{20}FN_3O_5S$

Molecular Weight: 505,52

2-(4-Fluorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-dione (84)

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **75** (0.100 g, 0.26 mmol, 1.00 eq.), 4-methylsulfonylphenylboronic acid (0.062 g, 0.31 mmol, 1.20 eq.), Cs_2CO_3 (0.253 g, 0.78 mmol, 3.0 eq.), dry dioxane (2.5 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0.021 g, 0.03 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 160 °C, the mixture was concentrated and the crude was purified by flash chromatography with DCM/Petroleum Ether (85/15) and then DCM as eluent to give **84** (0.037 g, 28 %) as a white solid.

Rf (DCM, 100 %) : 0.24.

Mp : 163 -165 °C.

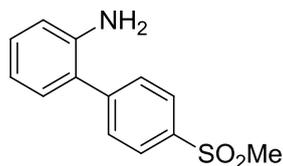
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1772, 1712, 1612, 1585, 1512, 1504, 1486, 1443, 1369, 1314, 1287, 1245, 1226, 1177, 1149, 1108, 1074, 1030, 1000, 953, 917, 917, 843, 824, 775, 736.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.07 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3), 4.77 (s, 2H, CH_2), 6.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.30 – 7.36 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.39 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 41.7 (CH_2), 44.4 (CH_3), 55.4 (CH_3), 114.2 ($2 \times CH_{Ar}$), 117.1 (d, $J = 23.3$ Hz, $2 \times CH_{Ar}$), 119.1 (C_q), 127.8 (d, $J = 8.9$ Hz, $2 \times CH_{Ar}$), 128.1 ($2 \times CH_{Ar}$), 128.7 (C_q), 130.2 ($2 \times CH_{Ar}$), 130.4 ($2 \times CH_{Ar}$), 131.5 (C_q), 134.9 (d, $J = 3.1$ Hz, C_q), 138.9 (C_q), 142.0 (C_q), 152.9 (C_q), 159.4 (C_q), 161.1 (C_q), 161.8 (C_q), 163.0 (d, $J = 252.1$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -109.21 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{26}H_{20}FN_3O_5S$: 506.1180 $[M+H]^+$, found : 506.1178.



Chemical Formula: $C_{13}H_{13}NO_2S$
Molecular Weight: 247,31

4'-(Methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-amine (91)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, 2-bromoaniline (0.200 g, 1.16 mmol, 1.0 eq.), 4-(methylsulphonyl)benzeneboronic acid (0.280 g, 1.40 mmol, 1.2 eq.), Cs_2CO_3 (1.137 g, 3.49 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (4 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.139 g, 0.12 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **91** (0.154 g, 54 %) as beige solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.25.

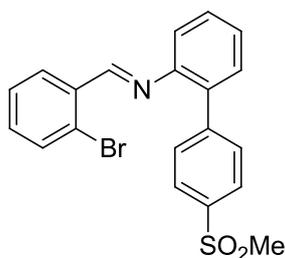
Mp : 170 – 172 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3458, 3366, 1618, 1593, 1483, 1387, 1292, 1140, 1085, 962, 780, 757, 740, 720.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.11 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 2H, NH_2), 6.79 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.85 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.11 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.21 (td, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.64 – 7.74 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.97 – 8.06 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.6 (CH_3), 116.2 (CH_{Ar}), 119.1 (CH_{Ar}), 125.4 (C_q), 128.0 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.7 (CH_{Ar}), 130.1 ($2 \times CH_{Ar}$), 130.4 (CH_{Ar}), 139.2 (C_q), 143.4 (C_q), 145.6 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{13}H_{13}NO_2S$: 248.0740 $[M+H]^+$, found : 248.0735.



Chemical Formula: $C_{20}H_{16}BrNO_2S$

Molecular Weight: 414,32

N-(2-Bromobenzylidene)-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-amine (93)

In a sealed vial 2-5 mL was added a stir bar, 2-bromobenzaldehyde (0.075 g, 0.41 mmol, 1.01 eq.) and **91** (0.100 g, 0.40 mmol, 1.0 eq.), dry THF (3 mL) and anhydrous $MgSO_4$ (5.0 eq.). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 100 °C, the mixture was filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and the crude was precipitated and triturated in Et_2O . The resulting solid was filtered, washed with pentane and dried under vacuum to give **93** (0.142 g, 86 %) as a yellow solid.

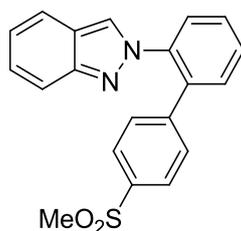
Mp : 140 - 142 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1613, 1589, 1574, 1476, 1443, 1394, 1366, 1295, 1194, 1147, 1106, 1088, 1044, 1021, 1004, 952, 880, 838, 780, 762, 749, 719, 703, 684.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.09 (s, 3H, CH_3), 7.15 – 7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29 – 7.41 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.43 – 7.52 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.61 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.92 – 8.03 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 8.86 (s, 1H, H_{Imi}).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.7 (CH_3), 119.4 (CH_{Ar}), 126.1 (C_q), 126.8 (CH_{Ar}), 126.9 ($2xCH_{Ar}$), 128.0 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 131.1 ($2xCH_{Ar}$), 132.7 (CH_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 133.8 (C_q), 134.4 (C_q), 138.7 (C_q), 145.4 (C_q), 149.4 (C_q), 160.2 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{20}H_{16}BrNO_2S$: 414.0158 $[M+H]^+$, found : 414.0157.



Chemical Formula: $C_{20}H_{16}N_2O_2S$
Molecular Weight: 348,42

2-(4'-(Methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2H-indazole (94)

In a microwave vial 0.5-2 mL with a stir bar was charged, **93** (0.050 g, 0.12 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.002 g, 0.01 mmol, 0.1 eq.), NaN_3 (0.020 g, 0.30 mmol, 2.5 eq.) and then dry DMSO (0.75 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with $CHCl_3$, dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated under vacuum and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give **94** (0.029 g, 69 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 9/1) : 0.35.

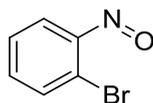
Mp : 121 – 123 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1520, 1482, 1381, 1313, 1148, 1090, 953, 836, 776, 750, 721.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.99 (s, 3H, CH_3), 7.06 (ddd, $J = 8.5, 6.6, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.25 – 7.34 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.50 – 7.56 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.56 – 7.63 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.65 – 7.81 (m, 5H).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.4 (CH_3), 117.9 (CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 122.2 (C_q), 122.4 (CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 127.6 ($2xCH_{Ar}$), 127.8 (CH_{Ar}), 129.3 ($2xCH_{Ar}$), 129.6 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 135.5 (C_q), 138.9 (C_q), 139.6 (C_q), 143.9 (C_q), 149.4 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{20}H_{16}N_2O_2S$: 349.1005 $[M+H]^+$, found : 349.1005.



Chemical Formula: C₆H₄BrNO
Molecular Weight: 186,01

1-Bromo-2-nitrosobenzene (95)

To a solution of 2-bromoaniline (0.200 g, 1.16 mmol, 1.0 eq.) in DCM (3.5 mL), a solution of oxone (0.715 g, 2.33 mmol, 2.0 eq.) in distilled water (14 mL) was added. The biphasic mixture was vigorously agitated at room temperature during 3.5 h. Then the organic phase was recovered and the aqueous layer extracted twice with DCM. Organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give **95** (0.140 g, 65 %) as a beige solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 9/1) : 0.63.

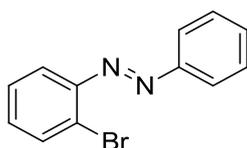
Mp : Unstable.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1584, 1466, 1432, 1274, 1256, 1196, 1047, 1024, 843, 754, 713, 663.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 6.22 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.28 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.99 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 109.1 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 133.2 (C_q), 135.3 (CH_{Ar}), 136.7 (CH_{Ar}), 161.3 (C_q).

HRMS (EI-MS) : Unstable.



Chemical Formula: $C_{12}H_9BrN_2$
Molecular Weight: 261,12

1-(2-Bromophenyl)-2-phenyldiazene (96)

To a solution of **95** (1.745 g, 8.64 mmol, 1.0 eq.) in glacial AcOH (25 mL), aniline (0.886 g, 9.50 mmol, 1.1 eq.) was added and the mixture was stirred 3.5 h at room temperature. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether as eluent to give **96** (2.247 g, 99 %) as an orange oil.

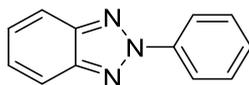
Rf (Petroleum Ether, 100 %) : 0.37.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1584, 1565, 1447, 1299, 1223, 1147, 1042, 1026, 925, 767, 754, 710, 683.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.28 – 7.44 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.49 – 7.58 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.65 – 7.72 (m, 1H, H_{Ar}), 7.73 – 7.79 (m, 1H, H_{Ar}), 7.95 – 8.03 (m, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 117.9 (CH_{Ar}), 123.5 ($2xCH_{Ar}$), 125.8 (C_q), 128.1 (CH_{Ar}), 129.3 ($2xCH_{Ar}$), 131.7 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 133.8 (CH_{Ar}), 149.8 (C_q), 152.7 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{12}H_9BrN_2$: 261.0022 $[M+H]^+$, found : 261.0022.



Chemical Formula: $C_{12}H_9N_3$

Molecular Weight: 195,23

2-Phenyl-2H-benzo[d][1,2,3]triazole (97)

In a microwave vial with a stir bar was charged, **96** (0.400 g, 1.53 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.030 g, 0.15 mmol, 0.1 eq.), NaN_3 (0.251 g, 3.83 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (2.5 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with $CHCl_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give **97** (0.289 g, 97 %) as a white solid.

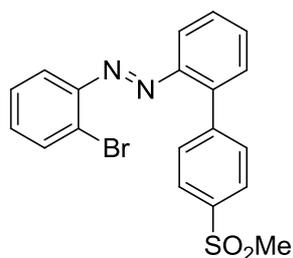
Mp : 108 - 110 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1594, 1564, 1488, 1460, 1340, 1287, 1222, 1072, 863, 818, 810, 759, 742, 684, 666.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.38 – 7.50 (m, 3H, 3x H_{Ar}), 7.52 – 7.61 (m, 2H, 2x H_{Ar}), 7.90 – 7.99 (m, 2H, 2x H_{Ar}), 8.33 – 8.41 (m, 2H, 2x H_{Ar}).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 118.5 (2x CH_{Ar}), 120.7 (2x CH_{Ar}), 127.3 (2x CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.5 (2x CH_{Ar}), 140.5 (C_q), 145.1 (2x C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{12}H_9N_3$: 196.0869 [$M+H$] $^+$, found : 196.0866.



Chemical Formula: $C_{19}H_{15}BrN_2O_2S$
Molecular Weight: 415,30

1-(2-Bromophenyl)-2-(4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diazene (99)

To a solution of **91** (0.200 g, 0.81 mmol, 1.0 eq.) in glacial AcOH (2.5 mL) was added **95** (0.148 g, 0.74 mmol, 0.9 eq.) and then stirred 8 h at room temperature. Mixture was poured in EtOAc (10 mL) and organic layer was washed three times with water and then $NaHCO_3$ solution, dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **99** (0.297 g, 97 %) as an orange solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 8/2) : 0.30.

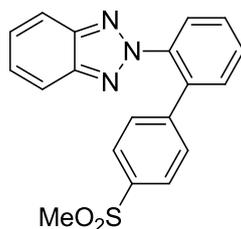
Mp : 133 – 135 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1593, 1463, 1391, 1295, 1148, 1083, 1026, 950, 839, 780, 767, 745, 651.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.13 (s, 3H, CH_3), 7.32 (s, 3H, CH_3), 7.53 – 7.64 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.76 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.7 (CH_3), 117.0 (CH_{Ar}), 117.9 (CH_{Ar}), 126.6 (C_q), 126.8 ($2xCH_{Ar}$), 128.2 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 131.8 ($2xCH_{Ar}$), 131.8 (CH_{Ar}), 132.4 (CH_{Ar}), 134.0 (CH_{Ar}), 139.3 (C_q), 139.8 (C_q), 144.8 (C_q), 149.5 (C_q), 149.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{19}H_{15}BrN_2O_2S$: 415.0110 [$M+H$] $^+$, found : 415.0109.



Chemical Formula: C₁₉H₁₅N₃O₂S
Molecular Weight: 349,41

2-(4'-(Methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazole (**98**)

Method 1

In a microwave vial 2 - 5 mL with a stir bar was charged, **99** (0.200 g, 0.48 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.009 g, 0.05 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.079 g, 1.20 mmol, 2.5 eq.) and dry DMSO (2 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was cooled and then poured onto cold water and stirred 5 min. The precipitate was filtered off, washed with cold water and then taken up with EtOAc. The filtrate was dried over MgSO₄, concentrated and purified by precipitation in Et₂O to give the title compound **98** (0.145 g, 94 %) as a beige solid.

Method 2

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **107** (0.100 g, 0.29 mmol, 1.0 eq.), 4-methylsulfonylphenylboronic acid (0.070 g, 0.35 mmol, 1.2 eq.), Cs₂CO₃ (0.285 g, 0.87 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/eau (9/1, 2.5 mL). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then degassed 20 min with inert gas. Pd(PPh₃)₄ (0.034 g, 0.03 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (6/4) as eluent to give **98** (0.041 g, 41 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.37.

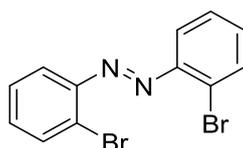
Mp : 158 – 160 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1596, 1479, 1394, 1337, 1302, 1291, 1220, 1146, 1090, 1004, 961, 855, 811, 783, 772, 753, 738, 719, 693.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.00 (s, 3H, CH₃), 7.23 – 7.29 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.35 – 7.43 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.53 – 7.67 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.73 – 7.86 (m, 5H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 44.5 (CH₃), 118.4 (2xCH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.3 (2xCH_{Ar}), 127.4 (2xCH_{Ar}), 129.3 (2xCH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 135.9 (C_q), 139.0 (C_q), 139.4 (C_q), 144.2 (C_q), 144.9 (2xC_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₅N₃O₂S : 350.0958 [M+H]⁺, **found** : 350.0957.



Chemical Formula: $C_{12}H_8Br_2N_2$
Molecular Weight: 340,01

1,2-Bis(2-bromophenyl)diazene (100)

To a solution of **95** (0.300 g, 1.48 mmol, 1.0 eq.) in glacial AcOH (4 mL), 2-bromoaniline (0.281 g, 1.63 mmol, 1.1 eq.) was added and the mixture was stirred 20 h at room temperature. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (95/5) as eluent to give **100** (0.450 g, 89 %) as an orange solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 95/5) : 0.60.

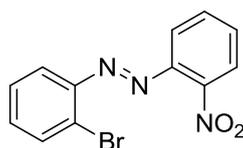
Mp : 134 – 136 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1570, 1459, 1427, 1250, 1154, 1042, 1024, 745, 720, 659.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.31 – 7.37 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.38 – 7.44 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.74 – 7.80 (m, 4H, 4xH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 118.5 (2xCH_{Ar}), 126.4 (2xC_q), 128.2 (2xCH_{Ar}), 132.6 (2xCH_{Ar}), 133.9 (2xCH_{Ar}), 149.7 (2xC_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{12}H_8Br_2N_2$: 338.9127 [M+H]⁺, found : 339.9127.



Chemical Formula: C₁₂H₈BrN₃O₂
Molecular Weight: 306,11

1-(2-Bromophenyl)-2-(2-nitrophenyl)diazene (102)

To a solution of **95** (0.250 g, 1.34 mmol, 1.0 eq.) in glacial AcOH (3.5 mL), 2-nitroaniline (0.206 g, 1.47 mmol, 1.1 eq.) was added and the mixture was stirred 20 h at room temperature. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give **102** (0.122 g, 30 %) as an orange solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 9/1) : 0.47.

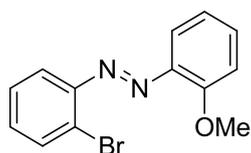
Mp : 107 – 109 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1577, 1518, 1466, 1345, 1281, 1045, 1025, 750, 717, 660.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.85 – 7.91 (m, 3H, 3xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 115.2 (C_q), 119.3 (C_q), 124.3 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 129.7 (C_q), 129.9 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 134.3 (CH_{Ar}), 135.1 (CH_{Ar}), 143.6 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₂H₈BrN₃O₂ : 305.9873 [M+H]⁺, found : 305.9871.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁BrN₂O

Molecular Weight: 291,14

1-(2-Bromophenyl)-2-(2-methoxyphenyl)diazene (104)

To a solution of **95** (0.250 g, 1.34 mmol, 1.0 eq.) in glacial AcOH (3.5 mL), 2-methoxyaniline (0.183 g, 1.47 mmol, 1.1 eq.) was added and the mixture was stirred 3,5 h at room temperature. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give **104** (0.317 g, 81 %) as an orange solid.

R_f (Petroleum Ether/EtOAc, 9/1) : 0.46.

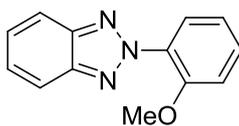
Mp : 97 – 99 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2941, 1591, 1483, 1456, 1435, 1278, 1241, 1157, 1040, 1023, 745, 736, 706, 683.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 4.04 (s, 3H, CH₃), 7.04 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.10 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 – 7.32 (m, 1H, H_{Ar}), 7.38 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.47 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.70 – 7.80 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 56.4 (CH₃), 112.9 (CH_{Ar}), 117.7 (CH_{Ar}), 118.4 (CH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 125.3 (C_q), 128.1 (CH_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 133.6 (CH_{Ar}), 142.3 (C_q), 150.4 (C_q), 157.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁BrN₂O : 291.0127 [M+H]⁺, found : 291.0127.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁N₃O
Molecular Weight: 225,25

2-(2-Methoxyphenyl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazole (105)

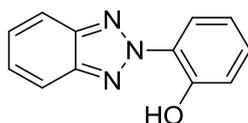
In a microwave vial with a stir bar was charged, **104** (0.400 g, 1.37 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.027 g, 0.14 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.226 g, 3.43 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (3 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with CHCl₃, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give **105** (0.287 g, 93 %) as a brown oil.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2940, 1602, 1506, 1466, 1341, 1282, 1249, 1020, 963, 778, 742, 681.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.87 (s, 3H, CH₃), 7.12 (td, *J* = 8.0, 7.4, 1.1 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.39 – 7.47 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.50 (ddd, *J* = 8.4, 7.4, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.66 (ddd, *J* = 7.7, 1.7, 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.92 – 8.03 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 56.4 (CH₃), 112.8 (CH_{Ar}), 118.5 (2xCH_{Ar}), 120.8 (CH_{Ar}), 126.9 (2xCH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 130.4 (C_q), 131.2 (CH_{Ar}), 144.9 (2xC_q), 153.7 (C_q).

HRMS (EI-MS) : *m/z* calcd for C₁₃H₁₁N₃O : 226.0975 [M+H]⁺, found :226.0975.



Chemical Formula: C₁₂H₉N₃O
Molecular Weight: 211,22

2-(2H-Benzo[d][1,2,3]triazol-2-yl)phenol (106)

To a solution of **105** (1.150 g, 5.11 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (110 mL) under inert gas was added a solution of BBr₃ 1M in DCM (20.4 mL, 20.43 mmol, 4.0 eq.) dropwise at 0 °C. Then the mixture was stirred 45 min at room temperature. Cold water was added slowly and aqueous layer was extracted twice with DCM. Organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the product **106** (1.066 g, 99 %) as a beige solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.77.

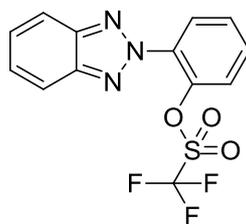
Mp : 135 – 137 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3100, 1596, 1568, 1489, 1397, 1298, 1256, 1220, 1128, 1039, 969, 843, 799, 768, 740, 684, 656.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.06 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.21 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.44 – 7.54 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.89 – 8.01 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.40 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 11.33 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 117.8 (2xCH_{Ar}), 119.1 (CH_{Ar}), 120.1 (C_q), 120.2 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 127.8 (2xCH_{Ar}), 130.5 (C_q), 142.9 (2xC_q), 149.9 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₂H₉N₃O : 212.0818 [M+H]⁺, **found** : 212.0819.



Chemical Formula: $C_{13}H_8F_3N_3O_3S$

Molecular Weight: 343,28

2-(2H-Benzo[d][1,2,3]triazol-2-yl)phenyl trifluoromethanesulfonate (107)

To a solution of **106** (1.055 g, 5.00 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (60 mL) under inert gas was added Et_3N (1.45 mL, 10.00 mmol, 2.0 eq.) and then Tf_2O (1.89 mL, 10.00 mmol, 2.0 eq.) dropwise at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred 1.5 h at room temperature. After total conversion of starting material, the solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **107** (1.752 g, 99 %) as a beige solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 8/2) : 0.55

Mp : 32 - 34 $^\circ\text{C}$.

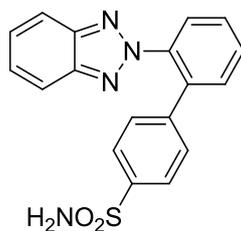
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1562, 1499, 1462, 1442, 1424, 1406, 1348, 1296, 1274, 1246, 1206, 1165, 1137, 1064, 960, 881, 812, 777, 768, 748, 714, 666.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.42 – 7.51 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.51 – 7.65 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.93 – 8.02 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.14 – 8.24 (m, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 118.6 (q, $J = 321.0$ Hz, C_q), 118.6 ($2xCH_{Ar}$), 123.9 (d, $J = 1.5$ Hz, CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 127.9 ($2xCH_{Ar}$), 129.3 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 133.5 (C_q), 141.7 ($2xC_q$), 145.3 (C_q).

^{19}F NMR (235 MHz, $CDCl_3$) δ : -73.55 (CF_3).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{13}H_8F_3N_3O_3S$: 344.0311 $[M+H]^+$, found : 344.0310.



Chemical Formula: C₁₈H₁₄N₄O₂S
Molecular Weight: 350,39

2'-(2H-Benzo[d][1,2,3]triazol-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamide (108)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **107** (0.100 g, 0.29 mmol, 1.0 eq.), 4-aminosulfonylphenylboronic acid (0.070 g, 0.35 mmol, 1.2 eq.), Cs₂CO₃ (0.285 g, 0.87 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/eau (9/1, 2.5 mL). The mixture was stirred 2 min at room temperature and then degassed 20 min with inert gas. Pd(PPh₃)₄ (0.034 g, 0.03 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (6/4) as eluent to give **108** (0.020 g, 20 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 6/4) : 0.32.

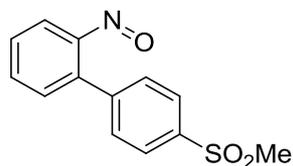
Mp : 173 – 175 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3303, 3170, 1486, 1337, 1283, 1170, 1097, 963, 900, 843, 813, 763, 749, 730, 700, 652.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.16 – 7.22 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.33 (s, 2H, NH₂), 7.47 (ddd, *J* = 7.2, 3.8, 2.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.61 – 7.66 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.69 – 7.75 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.75 – 7.81 (m, 1H, H_{Ar}), 7.83 – 7.87 (m, 1H, H_{Ar}), 7.92 (ddd, *J* = 7.2, 3.8, 2.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 118.2 (2xCH_{Ar}), 125.6 (2xCH_{Ar}), 127.3 (2xCH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 128.4 (2xCH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 135.7 (C_q), 138.3 (C_q), 141.0 (C_q), 143.0 (C_q), 144.1 (2xC_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₈H₁₄N₄O₂S : 351.0910 [M+H]⁺, **found** : 351.0910.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁NO₃S
Molecular Weight: 261,30

4'-(Methylsulfonyl)-2-nitroso-1,1'-biphenyl (110)

To a solution of **91** (0.250 g, 1.01 mmol, 1.0 eq.) in DCM (4 mL), a solution of oxone (0.621 g, 2.02 mmol, 2.0 eq.) in distilled water (15 mL) was added. The biphasic mixture was vigorously stirred at room temperature during 5.5 h. Then the organic phase was recovered and the aqueous layer extracted twice with DCM. Organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to **110** (0.182 g, 69 %) as a green solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.46.

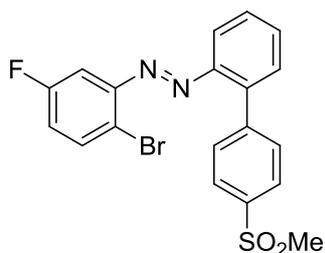
Mp : Unstable.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1593, 1488, 1473, 1423, 1392, 1296, 1261, 1147, 1105, 1089, 1004, 970, 954, 859, 836, 785, 766, 655.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.12 (s, 3H, CH₃), 6.30 (ddd, J = 8.1, 1.2, 0.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.76 – 7.87 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.87 – 7.92 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.06 – 8.12 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 44.7 (CH₃), 106.2 (CH_{Ar}), 127.2 (2xCH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 132.4 (2xCH_{Ar}), 136.3 (CH_{Ar}), 140.3 (C_q), 143.2 (C_q), 144.2 (C_q), 162.6 (C_q).

HRMS (EI-MS) : Unstable.



Chemical Formula: C₁₉H₁₄BrFN₂O₂S
Molecular Weight: 433,29

1-(2-Bromo-5-fluorophenyl)-2-(4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diazene (112)

To a solution of 2-bromo-5-fluoroaniline (0.200 g, 1.05 mmol, 1.0 eq.) and **110** (0.250 g, 0.96 mmol, 0.95 eq.) in pyridine (2.1 mL) and then a NaOH 10N aqueous solution (1.4 mL) was added. The mixture was vigorously agitated 18 h at room temperature and then poured in a funnel with EtOAc (30 mL) and water (10 mL). Organic layer was washed with water three times and then dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **112** (0.170 g, 41 %) as an orange solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.62.

Mp : 155 – 157 °C.

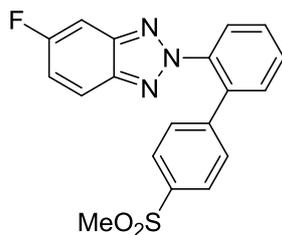
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1590, 1574, 1464, 1387, 1304, 1290, 1249, 1138, 1097, 1084, 1037, 978, 965, 875, 935, 819, 793, 774, 762, 750, 738.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.11 (s, 3H, CH₃), 7.02 (ddt, *J* = 9.3, 7.1, 3.0 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.52 – 7.72 (m, 6H), 7.84 – 7.92 (m, 1H, H_{Ar}), 7.97 – 8.04 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 44.7 (CH₃), 105.1 (d, *J* = 24.3 Hz, CH_{Ar}), 117.0 (CH_{Ar}), 119.5 (d, *J* = 23.6 Hz, CH_{Ar}), 120.9 (d, *J* = 3.6 Hz, C_q), 126.9 (2xCH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 131.7 (2xCH_{Ar}), 132.3 (CH_{Ar}), 134.9 (d, *J* = 7.9 Hz, CH_{Ar}), 139.5 (C_q), 140.3 (C_q), 144.6 (C_q), 149.3 (C_q), 150.5 (d, *J* = 5.7 Hz, C_q), 162.3 (d, *J* = 249.9 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ : -112.11 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₄BrFN₂O₂S : 433.0016 [M+H]⁺, found : 433.0014.



Chemical Formula: C₁₉H₁₄FN₃O₂S
Molecular Weight: 367,40

5-Fluoro-2-(4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazole (114)

In a microwave vial 0.5-2 mL with a stir bar was charged, **112** (0.050 g, 0.11 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.002 g, 0.01 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.019 g, 0.29 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (0.5 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with CHCl₃, dried over MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and the resulting solid was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2 then 5/5) as eluent to give **114** (0.034 g, 81 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.50.

Mp : 137 - 139 °C.

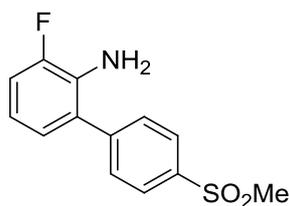
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1631, 1562, 1505, 1482, 1391, 1301, 1285, 1219, 1146, 1122, 1090, 955, 841, 807, 787, 770, 754, 743, 696, 676.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.02 (s, 3H, CH₃), 7.19 (dt, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 – 7.29 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.40 (dt, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (dt, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 – 7.70 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.76 – 7.84 (m, 4H, 4xH_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 44.5 (CH₃), 101.8 (d, J = 25.2 Hz, CH_{Ar}), 118.9 (CH_{Ar}), 119.4 (CH_{Ar}), 120.3 (d, J = 10.5 Hz, CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.5 (2xCH_{Ar}), 129.3 (2xCH_{Ar}), 130.0 (d, J = 60.0 Hz, CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 135.9 (C_q), 138.9 (C_q), 139.5 (C_q), 142.1 (C_q), 144.2 (C_q), 144.8 (d, J = 14.2 Hz, C_q), 161.6 (d, J = 247.2 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ : -111.30 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₄FN₃O₂S : 368.0863 [M+H]⁺, **found** : 368.0865.



Chemical Formula: C₁₃H₁₂FNO₂S

Molecular Weight: 265,30

3-Fluoro-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-amine (115)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, 2-bromo-6-fluoroaniline (0.475 g, 2.50 mmol), 4-(methylsulphonyl)benzeneboronic acid (0.600 g, 3.00 mmol, 1.2 eq.), Cs₂CO₃ (2.444 g, 7.50 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (11 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.289 g, 0.25 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1.5 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with DCM/Petroleum Ether (35/75 then 7/3) as eluent to give **115** (0.386 g, 58 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.50.

Mp : 141 – 143 °C.

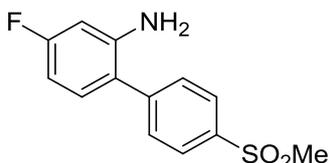
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3426, 3350, 1625, 1581, 1477, 1394, 1294, 1274, 1185, 1146, 1088, 956, 872, 836, 763, 734.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.10 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 2H, NH₂), 6.76 (td, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.00 – 7.07 (m, 1H, H_{Ar}), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.5 (CH₃), 115.1 (d, J = 19.1 Hz, CH_{Ar}), 118.1 (d, J = 7.8 Hz, CH_{Ar}), 125.5 (d, J = 3.1 Hz, CH_{Ar}), 127.2 (d, J = 3.4 Hz, C_q), 128.1 (2xCH_{Ar}), 130.0 (2xCH_{Ar}), 132.3 (d, J = 13.1 Hz, C_q), 139.6 (C_q), 144.3 (d, J = 3.2 Hz, C_q), 151.8 (d, J = 239.2 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -133.95 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₂FNO₂S : 266.0645 [M+H]⁺, **found** : 266.0645.



Chemical Formula: $C_{13}H_{12}FNO_2S$

Molecular Weight: 265,30

4-Fluoro-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-amine (**116**)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, 2-bromo-5-fluoroaniline (0.475 g, 2.50 mmol), 4-(methylsulphonyl)benzeneboronic acid (0.600 g, 3.00 mmol, 1.2 eq.), CS_2CO_3 (2.444 g, 7.50 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (11 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.289 g, 0.25 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1.5 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with DCM as eluent to give **116** (0.282 g, 43 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.43.

Mp : 139 – 141 °C.

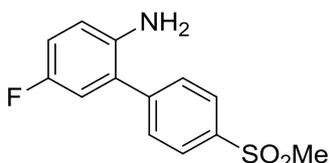
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3480, 3385, 1619, 1594, 1511, 1485, 1438, 1391, 1299, 1286, 1253, 1169, 1140, 1088, 862, 842, 796, 776, 748, 728.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.10 (s, 3H, CH_3), 3.86 (s, 2H, NH_2), 6.48 (dd, $J = 10.5, 2.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.54 (td, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.05 (dd, $J = 8.4, 6.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.60 – 7.69 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.97 – 8.04 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.6 (CH_3), 102.6 (d, $J = 24.9$ Hz, CH_{Ar}), 105.8 (d, $J = 21.8$ Hz, CH_{Ar}), 121.4 (d, $J = 2.7$ Hz, C_q), 128.1 ($2 \times CH_{Ar}$), 130.2 ($2 \times CH_{Ar}$), 131.8 (d, $J = 10.1$ Hz, CH_{Ar}), 139.3 (C_q), 144.8 (C_q), 145.2 (d, $J = 11.1$ Hz, C_q), 163.9 (d, $J = 245.6$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (235 MHz, $CDCl_3$) δ : -112.76 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{13}H_{12}FNO_2S$: 266.0645 $[M+H]^+$, found : 266.0644.



Chemical Formula: $C_{13}H_{12}FNO_2S$

Molecular Weight: 265,30

5-Fluoro-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-amine (**117**)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, 2-bromo-4-fluoroaniline (0.475 g, 2.50 mmol), 4-(methylsulphonyl)benzeneboronic acid (0.600 g, 3.00 mmol, 1.2 eq.), CS_2CO_3 (2.444 g, 7.50 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (11 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.289 g, 0.25 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1.5 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (55/45) as eluent to give **117** (0.305 g, 46 %) as a purple solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.33.

Mp : 145 – 147 °C.

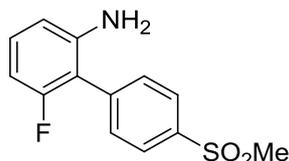
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3442, 3363, 1593, 1504, 1486, 1384, 1300, 1271, 1176, 1145, 1090, 953, 894, 873, 856, 842, 712, 768, 739, 665.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.11 (s, 3H, CH_3), 3.61 (s, 2H, NH_2), 6.73 (dd, $J = 8.9, 4.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.80 – 6.88 (m, 1H, H_{Ar}), 6.89 – 6.97 (m, 1H, H_{Ar}), 7.68 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.03 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.6 (CH_3), 116.3 (d, $J = 22.4$ Hz, CH_{Ar}), 116.6 (d, $J = 23.0$ Hz, CH_{Ar}), 117.2 (d, $J = 7.7$ Hz, CH_{Ar}), 126.3 (d, $J = 7.0$ Hz, C_q), 128.2 ($2xCH_{Ar}$), 130.1 ($2xCH_{Ar}$), 139.6 (d, $J = 2.2$ Hz, C_q), 139.7 (C_q), 144.5 (d, $J = 1.7$ Hz, C_q), 156.4 (d, $J = 237.5$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -126.38 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{13}H_{12}FNO_2S$: 266.0645 [$M+H$] $^+$, found : 266.0645.



Chemical Formula: C₁₃H₁₂FNO₂S

Molecular Weight: 265,30

6-Fluoro-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-amine (**118**)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, 2-bromo-3-fluoroaniline (0.475 g, 2.50 mmol), 4-(methylsulphonyl)benzeneboronic acid (0.600 g, 3.00 mmol, 1.2 eq.), Cs₂CO₃ (2.444 g, 7.50 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (11 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.289 g, 0.25 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1.5 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (55/45) as eluent to give **118** (0.318 g, 48 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.31.

Mp : 159 – 161 °C.

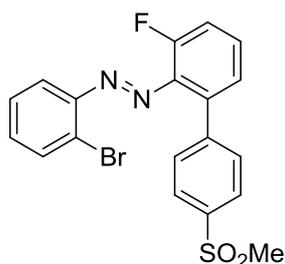
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3464, 3363, 1621, 1571, 1462, 1432, 1391, 1299, 1239, 1143, 1092, 1057, 952, 864, 848, 793, 784, 769, 740, 725, 691.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.12 (s, 3H, CH₃), 3.76 (s, 2H, NH₂), 6.51 – 6.61 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.08 – 7.19 (m, 1H, H_{Ar}), 7.61 – 7.67 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.01 – 8.08 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 44.6 (CH₃), 105.2 (d, *J* = 22.8 Hz, CH_{Ar}), 111.3 (d, *J* = 2.8 Hz, CH_{Ar}), 113.3 (d, *J* = 19.0 Hz, C_q), 128.0 (2xCH_{Ar}), 130.2 (d, *J* = 10.7 Hz, CH_{Ar}), 131.5 (d, *J* = 1.4 Hz, 2xCH_{Ar}), 138.8 (C_q), 140.01 (C_q), 145.5 (d, *J* = 5.3 Hz, C_q), 160.4 (d, *J* = 243.9 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ : -115.86 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₂FNO₂S : 266.0645 [M+H]⁺, found : 266.0645.



Chemical Formula: $C_{19}H_{14}BrFN_2O_2S$

Molecular Weight: 433,29

1-(2-Bromophenyl)-2-(3-fluoro-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diazene (119)

To a solution of **115** (0.250 g, 0.94 mmol, 1.0 eq.) and 2-bromonitrosobenzene **95** (0.193 g, 1.04 mmol, 1.1 eq.) in pyridine (1.9 mL), a NaOH 10N aqueous solution (1.3 mL) was added. The mixture was vigorously agitated 18 h at room temperature and then poured in a funnel with EtOAc (40 mL) and water (20 mL). Organic layer was washed with HCl 1N three times, dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **119** (0.220 g, 49 %) as a red solid. This crude material was directly employed in the next step without further purification and analysis.

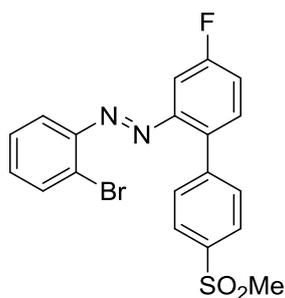
Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.50

1H NMR : N.D.

^{13}C NMR : N.D.

^{19}F NMR : N.D.

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{19}H_{14}BrFN_2O_2S$: 433.0015 $[M+H]^+$, found : 433.0016



Chemical Formula: $C_{19}H_{14}BrFN_2O_2S$

Molecular Weight: 433,29

1-(2-Bromophenyl)-2-(4-fluoro-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diazene (120)

To a solution of **116** (0.250 g, 0.94 mmol, 1.0 eq.) and 2-bromonitrosobenzene **95** (0.193 g, 1.04 mmol, 1.1 eq.) in pyridine (1.9 mL), a NaOH 10N aqueous solution (1.3 mL) was added. The mixture was vigorously agitated 18 h at room temperature and then poured in a funnel with EtOAc (40 mL) and water (20 mL). Organic layer was washed with HCl 1N three times, dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **120** (0.310 g, 69 %) as an orange solid. This crude material was employed in the next step without further purification or analysis.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.53

Mp : 196 – 198 °C.

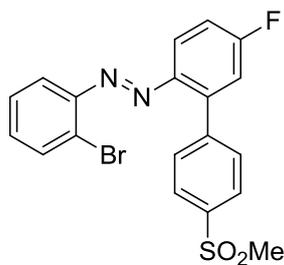
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1601, 1505, 1480, 1470, 1403, 1299, 1289, 1249, 1136, 1084, 1047, 970, 880, 845, 784, 776, 766, 747, 732, 722.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.13 (s, 3H, CH_3), 7.29 – 7.38 (m, 4H, $4 \times H_{Ar}$), 7.55 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 – 7.71 (m, 3H, $3 \times H_{Ar}$), 7.73 – 7.81 (m, 1H, H_{Ar}), 7.98 – 8.06 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR : N.D.

^{19}F NMR (235 MHz, $CDCl_3$) δ : -110.55 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{19}H_{14}BrFN_2O_2S$: 433.0016 $[M+H]^+$, found : 433.0016.



Chemical Formula: $C_{19}H_{14}BrFN_2O_2S$
Molecular Weight: 433,29

1-(2-Bromophenyl)-2-(5-fluoro-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diazene (121)

To a solution of **117** (0.250 g, 0.94 mmol, 1.0 eq.) and 2-bromonitrosobenzene **95** (0.193 g, 1.04 mmol, 1.1 eq.) in pyridine (1.9 mL), a NaOH 10N aqueous solution (1.3 mL) was added. The mixture was vigorously agitated 18 h at room temperature and then poured in a funnel with EtOAc (40 mL) and water (20 mL). Organic layer was washed with HCl 1N three times, dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **121** (0.295 g, 66 %) as a red solid. This crude material was employed in the next step without further purification or analysis.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.63

Mp : 157 – 159 °C.

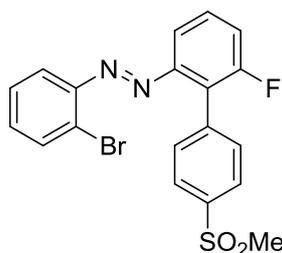
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1581, 1558, 1467, 1305, 1286, 1182, 1150, 1087, 1035, 1023, 965, 954, 873, 834, 771, 740, 723, 675.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.13 (s, 3H, CH_3), 7.20 – 7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.27 – 7.35 (m, 4H, $4xH_{Ar}$), 7.67 – 7.78 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.94 – 8.05 (m, 3H, $3xH_{Ar}$).

^{13}C NMR : N.D.

^{19}F NMR (235 MHz, $CDCl_3$) δ : -107.87 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{19}H_{14}BrFN_2O_2S$: 433.0016 $[M+H]^+$, found : 433.0016.



Chemical Formula: C₁₉H₁₄BrFN₂O₂S
Molecular Weight: 433,29

1-(2-Bromophenyl)-2-(6-fluoro-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diazene (122)

To a solution of **118** (0.250 g, 0.94 mmol, 1.0 eq.) and 2-bromonitrosobenzene **95** (0.193 g, 1.04 mmol, 1.1 eq.) in pyridine (1.9 mL), a NaOH 10N aqueous solution (1.3 mL) was added. The mixture was vigorously agitated 18 h at room temperature and then poured in a funnel with EtOAc (40 mL) and water (20 mL). Organic layer was washed with HCl 1N three times, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **122** (0.191 g, 43 %) as an orange solid. This crude material was employed in the next step without further purification or analysis.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.63

Mp : 146 – 148 °C.

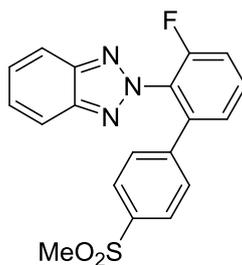
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1609, 1571, 1457, 1394, 1273, 1248, 1143, 1094, 1040, 1006, 962, 951, 830, 796, 766, 738, 720.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.11 (s, 3H, CH₃), 7.15 – 7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 7.25 – 7.37 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.45 – 7.54 (m, 1H, H_{Ar}), 7.60 – 7.75 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 7.97 – 8.03 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR : N.D.

¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ : -115.86 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₄BrFN₂O₂S : 433.0016 [M+H]⁺, **found** : 433.0015.



Chemical Formula: $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$
Molecular Weight: 367,40

2-(3-Fluoro-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazole (123)

In a microwave vial 0.5-2 mL with a stir bar was charged, **119** (0.200 g, 0.46 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.009 g, 0.05 mmol, 0.1 eq.), NaN_3 (0.076 g, 1.15 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (2 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with $CHCl_3$, dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated under vacuum and the resulting solid was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2 then 5/5) as eluent to give **123** (0.021 g, 12 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.35.

Mp : 190 - 192 °C.

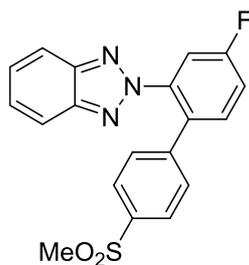
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1593, 1558, 1471, 1394, 1316, 1280, 1223, 1153, 1131, 1085, 965, 896, 842, 810, 798, 773, 748, 721, 687.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.96 (s, 3H, CH_3), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.36 – 7.45 (m, 4H, $4xH_{Ar}$), 7.63 – 7.70 (m, 1H, H_{Ar}), 7.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.82 – 7.87 (m, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.5 (CH_3), 116.9 (d, $J = 19.8$ Hz, CH_{Ar}), 118.5 ($2xCH_{Ar}$), 126.1 (d, $J = 3.6$ Hz, CH_{Ar}), 127.5 ($2xC_q$), 127.6 ($2xCH_{Ar}$), 127.9 (d, $J = 13.1$ Hz, C_q), 129.2 ($2xCH_{Ar}$), 132.0 (d, $J = 8.7$ Hz, CH_{Ar}), 139.6 (C_q), 140.1 (C_q), 142.4 (d, $J = 2.5$ Hz, C_q), 144.9 ($2xC_q$), 158.1 (d, $J = 256.4$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -120.76 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$: 368.0864 $[M+H]^+$, found : 368.0863.



Chemical Formula: C₁₉H₁₄FN₃O₂S
Molecular Weight: 367,40

2-(4-Fluoro-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazole (124)

In a microwave vial 0.5-2 mL with a stir bar was charged, **120** (0.200 g, 0.46 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.009 g, 0.05 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.076 g, 1.15 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (2 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with CHCl₃, dried over MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and the resulting solid was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2 then 5/5) as eluent to give **124** (0.131 g, 77 %) as an orange solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.35.

Mp : 113 - 115 °C.

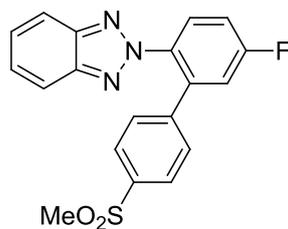
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1611, 1593, 1513, 1484, 1454, 1391, 1310, 1288, 1254, 1193, 1149, 1109, 1089, 958, 902, 869, 849, 821, 791, 781, 754, 736.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.01 (s, 3H, CH₃), 7.21 – 7.26 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.34 – 7.44 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.55 (ddd, J = 8.1, 5.8, 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.75 – 7.82 (m, 4H, 4xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.6 (CH₃), 114.8 (d, J = 25.6 Hz, CH_{Ar}), 117.4 (d, J = 21.2 Hz, CH_{Ar}), 118.5 (2xCH_{Ar}), 127.5 (2xCH_{Ar}), 127.7 (2xCH_{Ar}), 129.4 (2xCH_{Ar}), 132.0 (d, J = 3.8 Hz, C_q), 132.9 (d, J = 8.7 Hz, CH_{Ar}), 139.6 (C_q), 139.9 (d, J = 10.0 Hz, C_q), 143.6 (C_q), 145.0 (2xC_q), 162.5 (d, J = 251.6 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -110.62 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₄FN₃O₂S : 368.0864 [M+H]⁺, **found** : 368.0863.



Chemical Formula: $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$

Molecular Weight: 367,40

2-(5-Fluoro-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazole (125)

In a microwave vial 0.5-2 mL with a stir bar was charged, **121** (0.200 g, 0.46 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.009 g, 0.05 mmol, 0.1 eq.), NaN_3 (0.076 g, 1.15 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (2 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with $CHCl_3$, dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated under vacuum and the resulting solid was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2 then 5/5) as eluent to give **125** (0.031 g, 18 %) as a yellow solid in 18 % yield.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.60.

Mp : 173 - 175 °C.

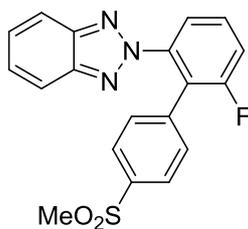
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1596, 1564, 1508, 1490, 1389, 1303, 1282, 1221, 1186, 1147, 1130, 1091, 960, 891, 874, 841, 826, 801, 777, 751, 730.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.00 (s, 3H, CH_3), 7.22 – 7.38 (m, 4H, $4xH_{Ar}$), 7.37 – 7.43 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.74 – 7.86 (m, 5H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.5 (CH_3), 116.4 (d, $J = 23.0$ Hz, CH_{Ar}), 118.1 (d, $J = 24.0$ Hz, CH_{Ar}), 118.4 ($2xCH_{Ar}$), 127.5 ($2xCH_{Ar}$), 127.6 ($2xCH_{Ar}$), 129.2 ($2xCH_{Ar}$), 129.4 (d, $J = 9.0$ Hz, CH_{Ar}), 135.4 (C_q), 138.2 (d, $J = 8.6$ Hz, C_q), 140.0 (C_q), 143.0 (d, $J = 1.6$ Hz, C_q), 145.0 ($2xC_q$), 163.0 (d, $J = 252.3$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -109.49 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$: 368.0864 $[M+H]^+$, found : 368.0865.



Chemical Formula: C₁₉H₁₄FN₃O₂S

Molecular Weight: 367,40

2-(6-Fluoro-4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazole (126)

In a microwave vial 0.5-2 mL with a stir bar was charged, **122** (0.150 g, 0.35 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.007 g, 0.04 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.057 g, 0.86 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (1.5 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with CHCl₃, dried over MgSO₄, filtered, concentrated under vacuum and the resulting solid was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2 then 5/5) as eluent to give **126** (0.101 g, 59 %) as an orange solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.58.

Mp : 158 - 160 °C.

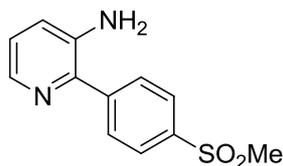
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1615, 1574, 1463, 1397, 1324, 1299, 1288, 1278, 1242, 1216, 1151, 1089, 965, 899, 833, 791, 778, 752, 739, 686.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.00 (s, 3H, CH₃), 7.32 – 7.40 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 (tdd, *J* = 8.0, 5.5, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.72 – 7.82 (m, 4H, 4xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.6 (CH₃), 117.58 (d, *J* = 23.0 Hz, CH_{Ar}), 118.4 (2xCH_{Ar}), 122.8 (d, *J* = 3.5 Hz, CH_{Ar}), 124.5 (d, *J* = 18.4 Hz, C_q), 127.2 (2xCH_{Ar}), 127.5 (2xCH_{Ar}), 130.3 (d, *J* = 9.6 Hz, CH_{Ar}), 130.7 (d, *J* = 1.7 Hz, 2xCH_{Ar}), 137.5 (C_q), 139.9 (C_q), 140.4 (d, *J* = 4.7 Hz, C_q), 144.9 (2xC_q), 159.8 (d, *J* = 249.1 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -112.71 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₄FN₃O₂S : 368.0864 [M+H]⁺, found : 368.0863.



Chemical Formula: C₁₂H₁₂N₂O₂S
Molecular Weight: 248,30

2-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)pyridin-3-amine (127)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, 3-amino-2-bromopyridine (0.400 g, 2.31 mmol, 1.0 eq.), 4-(methylsulphonyl)benzeneboronic acid (0.571 g, 2.77 mmol, 1.2 eq.), Cs₂CO₃ (2.258 g, 6.93 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (11 mL). The mixture was degassed 20 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.266 g, 0.23 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1.5 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) to give **127** (0.334 g, 58 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.12.

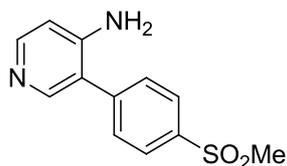
Mp : 170 – 172 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3398, 3148, 1660, 1596, 1584, 1451, 1394, 1291, 1136, 1089, 967, 849, 800, 782, 763, 737, 719, 656.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.25 (s, 3H, CH₃), 5.29 (s, 2H, NH₂), 7.07 – 7.21 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.91 – 8.02 (m, 5H).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 43.5 (CH₃), 122.9 (CH_{Ar}), 123.9 (CH_{Ar}), 127.0 (2xCH_{Ar}), 129.0 (2xCH_{Ar}), 138.1 (CH_{Ar}), 139.4 (C_q), 140.6 (C_q), 142.3 (C_q), 144.2 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₂H₁₂N₂O₂S : 249.0692 [M+H]⁺, found : 249.0693.



Chemical Formula: C₁₂H₁₂N₂O₂S

Molecular Weight: 248,30

3-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)pyridin-4-amine (128)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, 4-amino-3-bromopyridine (0.500 g, 2.89 mmol, 1.0 eq.), 4-(methylsulphonyl)benzeneboronic acid (0.694 g, 3.47 mmol, 1.2 eq.), Cs₂CO₃ (2.825 g, 8.67 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (12 mL). The mixture was degassed 20 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.346 g, 0.29 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1.5 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography EtOAc and then EtOAc/MeOH (9/1) to give **128** (0.443 g, 62 %) as a white solid.

Rf (EtOAc/MeOH, 9/1) : 0.15.

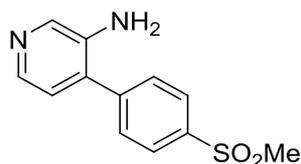
Mp : 225 - 227 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3415, 3313, 3197, 1649, 1593, 1558, 1503, 1491, 1387, 1296, 1282, 1188, 1144, 1090, 1019, 996, 962, 847, 823, 781, 742, 727, 680.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.12 (s, 3H, CH₃), 4.25 (s, 2H, NH₂), 6.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.62 – 7.72 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.02 – 8.12 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.18 (s, 1H, H_{Ar}), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 44.6 (CH₃), 100.3 (C_q), 110.1 (CH_{Ar}), 128.4 (2xCH_{Ar}), 130.1 (2xCH_{Ar}), 140.2 (C_q), 141.9 (C_q), 149.8 (C_q), 150.2 (2CH_{Ar}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₂H₁₂N₂O₂S : 249.0692 [M+H]⁺, found : 249.0691.



Chemical Formula: $C_{12}H_{12}N_2O_2S$
Molecular Weight: 248,30

4-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)pyridin-3-amine (**129**)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, 3-amino-4-bromopyridine (0.750 g, 4.33 mmol, 1.0 eq.), 4-(methylsulphonyl)benzeneboronic acid (1.039 g, 5.20 mmol, 1.2 eq.), Cs_2CO_3 (4.232 g, 12.99 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (12 mL). The mixture was degassed 20 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.496 g, 0.43 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1.5 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with EtOAc as eluent to give **129** (0.680 g, 63 %) as a white solid.

Rf (EtOAc, 100 %) : 0.17.

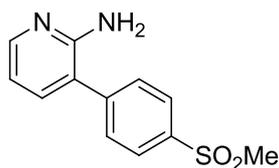
Mp : 214 - 216 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3455, 3284, 3155, 1623, 1586, 1571, 1549, 1481, 1423, 1390, 1331, 1294, 1232, 1139, 1086, 962, 817, 778, 757, 744, 720, 658.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.11 (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 2H, NH_2), 7.01 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.66 – 7.75 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 8.02 – 8.09 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 8.11 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.20 (s, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.6 (CH_3), 123.8 (CH_{Ar}), 128.4 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.6 ($2 \times CH_{Ar}$), 131.4 (C_q), 138.8 (CH_{Ar}), 139.5 (C_q), 140.5 (CH_{Ar}), 142.8 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd $C_{12}H_{12}N_2O_2S$: 249.0692 $[M+H]^+$, found : 249.0691.



Chemical Formula: C₁₂H₁₂N₂O₂S
Molecular Weight: 248,30

3-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2-amine (130)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, 2-amino-3-bromopyridine (0.400 g, 2.31 mmol, 1.0 eq.), 4-(methylsulphonyl)benzeneboronic acid (0.571 g, 2.77 mmol, 1.2 eq.), Cs₂CO₃ (2.258 g, 6.93 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (11 mL). The mixture was degassed 20 min and then Pd(PPh₃)₄ (0.266 g, 0.23 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1.5 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (2/8) to give **130** (0.334 g, 58 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 2/8) : 0.23.

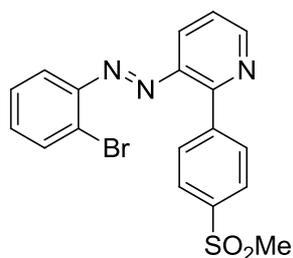
Mp : 180 – 182 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3469, 3295, 3124, 1637, 1573, 1449, 1389, 1305, 1230, 1150, 1087, 998, 963, 953, 842, 771, 738, 726, 658.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.20 (s, 3H, CH₃), 5.72 (s, 2H, NH₂), 6.65 (dd, *J* = 7.4, 4.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.35 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.63 – 7.73 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.89 – 8.02 (m, 3H, 3xH_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 43.5 (CH₃), 113.0 (CH_{Ar}), 118.6 (C_q), 127.5 (2xCH_{Ar}), 129.3 (2xCH_{Ar}), 137.8 (CH_{Ar}), 139.3 (C_q), 143.6 (C_q), 148.0 (CH_{Ar}), 156.3 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₂H₁₂N₂O₂S : 249.0692 [M+H]⁺, found : 249.0693.



Chemical Formula: $C_{18}H_{14}BrN_3O_2S$

Molecular Weight: 416,29

3-((2-Bromophenyl)diazenyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridine (131)

To a solution of **127** (0.150 g, 0.61 mmol, 1.00 eq.) and 2-bromonitrosobenzene **95** (0.117 g, 0.64 mmol, 1.05 eq.) in pyridine (1.5 mL), a NaOH 10N aqueous solution (1 mL) was added. The mixture was vigorously agitated 18 h at room temperature and then poured in a funnel with EtOAc (40 mL) and water (20 mL). Organic layer was washed with water three times, dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (4/6) as eluent to give **131** (0.190 g, 75 %) as an orange solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 4/6) : 0.42.

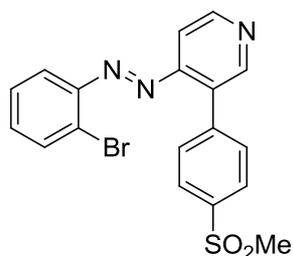
Mp : 143 – 145 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1581, 1558, 1428, 1308, 1292, 1138, 1085, 1023, 965, 846, 817, 785, 766, 750, 654.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.12 (s, 3H, CH_3), 7.34 – 7.41 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.43 – 7.54 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.76 – 7.82 (m, 1H, H_{Ar}), 7.99 – 8.09 (m, 4H, $4 \times H_{Ar}$), 8.21 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.86 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.7 (CH_3), 117.9 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 126.9 ($2 \times CH_{Ar}$), 127.2 (C_q), 128.4 (CH_{Ar}), 132.2 ($2 \times CH_{Ar}$), 133.2 (CH_{Ar}), 134.2 (CH_{Ar}), 140.5 (C_q), 143.6 (C_q), 146.1 (C_q), 149.4 (C_q), 152.2 (CH_{Ar}), 155.7 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{18}H_{14}BrN_3O_2S$: 418.0063 $[M+H]^+$, found : 416.0063.



Chemical Formula: C₁₈H₁₄BrN₃O₂S
Molecular Weight: 416,29

4-((2-Bromophenyl)diazenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridine (132)

To a solution of **128** (0.300 g, 1.21 mmol, 1.00 eq.) and 2-bromonitrosobenzene **95** (0.236 g, 1.27 mmol, 1.05 eq.) in pyridine (3 mL), a NaOH 10N aqueous solution (2 mL) was added. The mixture was vigorously agitated 18 h at room temperature and then poured in a funnel with EtOAc (40 mL) and water (20 mL). Organic layer was washed with water three times, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **132** (0.350 g, 52 %) as an orange solid.

Rf (EtOAc, 100 %) : 0.71.

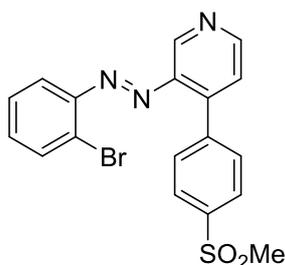
Mp : 168 - 170 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1581, 1460, 1381, 1301, 1282, 1147, 1089, 1044, 1000, 962, 833, 821, 783, 768, 760, 752, 710, 678.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.14 (s, 3H, CH₃), 7.35 – 7.42 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.62 (dd, J = 5.4, 0.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.68 – 7.75 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.78 – 7.83 (m, 1H, H_{Ar}), 8.03 – 8.09 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.88 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 44.7 (CH₃), 110.5 (CH_{Ar}), 117.9 (CH_{Ar}), 127.3 (2xCH_{Ar}), 127.7 (C_q), 128.4 (C_q), 131.7 (2xCH_{Ar}), 133.1 (C_q), 133.8 (CH_{Ar}), 134.3 (CH_{Ar}), 140.2 (C_q), 141.0 (C_q), 149.4 (C_q), 151.2 (CH_{Ar}), 152.1 (CH_{Ar}), 154.2 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₈H₁₄BrN₃O₂S : 416.0063 [M+H]⁺, found : 416.0060.



Chemical Formula: $C_{18}H_{14}BrN_3O_2S$

Molecular Weight: 416,29

3-((2-Bromophenyl)diazenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridine (133)

To a solution of **129** (0.450 g, 1.81 mmol, 1.00 eq.) and 2-bromonitrosobenzene **95** (0.354 g, 1.90 mmol, 1.05 eq.) in pyridine (3 mL), a NaOH 10N aqueous solution (3 mL) was added. The mixture was vigorously agitated 18 h at room temperature and then poured in a funnel with EtOAc (40 mL) and water (20 mL). Organic layer was washed with water three times, dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **133** (0.624 g, 83 %) as an orange solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.24.

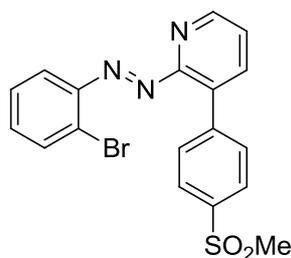
Mp : 146 - 148 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1584, 1448, 1391, 1294, 1245, 1144, 1090, 1039, 960, 826, 785, 772, 750, 722, 655.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.14 (s, 3H, CH_3), 7.32 – 7.38 (m, 3H, $3 \times H_{Ar}$), 7.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.70 – 7.76 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.76 – 7.81 (m, 1H, H_{Ar}), 8.04 – 8.10 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 8.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 9.01 (s, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.6 (CH_3), 117.7 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 127.2 (C_q), 127.3 ($2 \times CH_{Ar}$), 128.2 (CH_{Ar}), 131.4 ($2 \times CH_{Ar}$), 133.1 (CH_{Ar}), 134.2 (CH_{Ar}), 139.8 (CH_{Ar}), 140.8 (C_q), 141.9 (C_q), 144.5 (C_q), 145.1 (C_q), 149.5 (C_q), 151.9 (CH_{Ar}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{18}H_{14}BrN_3O_2S$: 416.0063 [$M+H$] $^+$, found : 416.0062.



Chemical Formula: $C_{18}H_{14}BrN_3O_2S$

Molecular Weight: 416,29

2-((2-Bromophenyl)diazenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridine (134)

To a solution of **130** (0.150 g, 0.61 mmol, 1.00 eq.) and 2-bromonitrosobenzene **95** (0.117 g, 0.64 mmol, 1.05 eq.) in pyridine (1.5 mL), a NaOH 10N aqueous solution (1.0 mL) was added. The mixture was vigorously agitated 18 h at room temperature and then poured in a funnel with EtOAc (40 mL) and water (20 mL). Organic layer was washed with water three times, dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with DCM as eluent to give **134** (0.123 g, 48 %) as an orange solid.

Rf (DCM, 100 %) : 0.24.

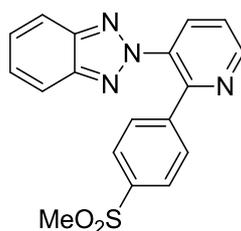
Mp : 67 – 69 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1568, 1457, 1413, 1378, 1300, 1147, 1089, 954, 805, 780, 752, 656.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.11 (s, 3H, CH_3), 7.32 – 7.40 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.55 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.76 (dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.99 (s, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.76 – 8.82 (m, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.7 (CH_3), 118.1 (CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 126.9 (C_q), 127.3 ($2xCH_{Ar}$), 128.1 (CH_{Ar}), 131.4 ($2xCH_{Ar}$), 133.2 (CH_{Ar}), 133.5 (C_q), 134.2 (CH_{Ar}), 139.7 (CH_{Ar}), 140.0 (C_q), 142.8 (C_q), 149.9 (CH_{Ar}), 150.4 (C_q), 159.0 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{18}H_{14}BrN_3O_2S$: 416.0063 [$M+H$] $^+$, found : 416.0062.



Chemical Formula: C₁₈H₁₄N₄O₂S
Molecular Weight: 350,39

2-(2-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)pyridin-3-yl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazole (135)

In a microwave vial 0.5-2 mL with a stir bar was charged, **131** (0.080 g, 0.19 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.004 g, 0.02 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.031 g, 0.48 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (1 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with CHCl₃, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **135** (0.040 g, 60 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 3/7) : 0.31.

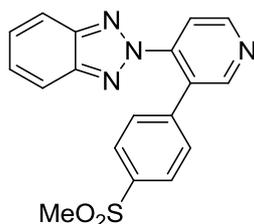
Mp : 139 – 141 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1581, 1555, 1451, 1387, 1308, 1298, 1284, 1141, 1091, 962, 838, 814, 785, 772, 761, 741.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.00 (s, 3H, CH₃), 7.41 – 7.47 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 7.59 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.83 – 7.87 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.18 (dt, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.92 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.6 (CH₃), 118.5 (2xCH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 127.4 (2xCH_{Ar}), 127.9 (2xCH_{Ar}), 129.5 (2xCH_{Ar}), 135.3 (CH_{Ar}), 136.2 (C_q), 140.5 (C_q), 143.1 (C_q), 145.4 (2xC_q), 150.8 (CH_{Ar}), 152.4 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₈H₁₄N₄O₂S : 351.0910 [M+H]⁺, found : 351.0910.



Chemical Formula: C₁₈H₁₄N₄O₂S

Molecular Weight: 350,39

2-(3-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)pyridin-4-yl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazole (136)

In a microwave vial 0.5-2 mL with a stir bar was charged, **132** (0.150 g, 0.36 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.007 g, 0.04 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.059 g, 0.90 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (1 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with CHCl₃, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **136** (0.095 g, 75 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 3/7) : 0.32.

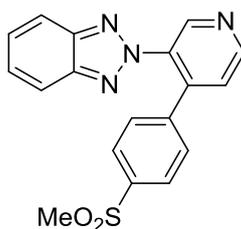
Mp : 158 - 160 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1573, 1482, 1387, 1275, 1194, 1146, 1089, 1001, 959, 827, 817, 786, 762, 745, 694, 662.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.07 (s, 3H, CH₃), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.42 (dd, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.79 (dd, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.97 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.82 (s, 1H, H_{Ar}), 8.89 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 44.6 (CH₃), 118.7 (2xCH_{Ar}), 119.8 (CH_{Ar}), 127.7 (2xCH_{Ar}), 128.2 (2xCH_{Ar}), 129.9 (2xCH_{Ar}), 140.2 (C_q), 141.4 (C_q), 144.9 (C_q), 145.3 (2xC_q), 151.1 (CH_{Ar}), 152.6 (CH_{Ar}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₈H₁₄N₄O₂S : 351.0910 [M+H]⁺, found : 351.0908.



Chemical Formula: C₁₈H₁₄N₄O₂S
Molecular Weight: 350,40

2-(4-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)pyridin-3-yl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazole (133)

In a microwave vial 0.5-2 mL with a stir bar was charged, **133** (0.150 g, 0.36 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.007 g, 0.04 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.059 g, 0.90 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (1 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with CHCl₃, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **137** (0.108 g, 86 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 3/7) : 0.24.

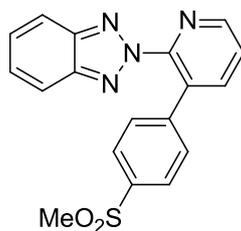
Mp : 166 - 168 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1587, 1479, 1387, 1313, 1298, 1277, 1150, 1090, 959, 830, 786, 766, 753, 721, 652.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.03 (s, 3H, CH₃), 7.29 – 7.36 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.38 – 7.47 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.79 – 7.89 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 8.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.11 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 44.5 (CH₃), 118.5 (2xCH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 127.8 (2xCH_{Ar}), 127.8 (2xCH_{Ar}), 129.2 (2xCH_{Ar}), 135.4 (C_q), 140.8 (C_q), 141.4 (2xC_q), 143.1 (C_q), 145.3 (C_q), 148.1 (CH_{Ar}), 151.1 (CH_{Ar}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₈H₁₄N₄O₂S : 351.0910 [M+H]⁺, **found** : 351.0911.



Chemical Formula: C₁₈H₁₄N₄O₂S
Molecular Weight: 350,39

2-(3-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2-yl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazole (138)

In a microwave vial 0.5-2 mL with a stir bar was charged, **134** (0.075 g, 0.18 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.004 g, 0.02 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.030 g, 0.45 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (0.8 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with CHCl₃, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **138** (0.021 g, 33 %) as a beige solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.17.

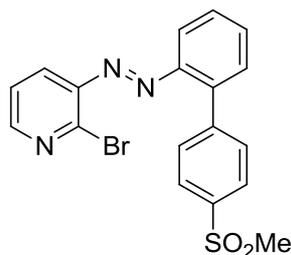
Mp : 175 - 177 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1603, 1555, 1457, 1429, 1393, 1311, 1295, 1285, 1147, 1087, 1002, 964, 953, 852, 820, 808, 782, 773, 753, 721, 705.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.02 (s, 3H, CH₃), 7.27 – 7.31 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.41 (ddd, J = 6.8, 3.1, 1.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.66 (ddd, J = 7.7, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.78 – 7.86 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 7.99 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.77 (dt, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.8 (CH₃), 119.1 (2xCH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 128.0 (2xCH_{Ar}), 128.2 (2xCH_{Ar}), 129.6 (2xCH_{Ar}), 131.7 (C_q), 140.4 (C_q), 141.0 (2xCH_{Ar}), 142.7 (C_q), 145.2 (C_q), 149.6 (CH_{Ar}), 150.0 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₈H₁₄N₄O₂S : 351.0910 [M+H]⁺, **found** : 351.0909.



Chemical Formula: $C_{18}H_{14}BrN_3O_2S$

Molecular Weight: 416,29

2-Bromo-3-((4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diazenyl)pyridine (139)

To a solution of 3-amino-2-bromopyridine (0.133 g, 0.77 mmol, 1.0 eq.) and **110** (0.210 g, 0.80 mmol, 1.05 eq.) in pyridine (2 mL) and then a NaOH 10N aqueous solution (1.4 mL) was added. The mixture was vigorously agitated 18 h at room temperature and then poured in a funnel with EtOAc (30 mL) and water (10 mL). Organic layer was washed with water three times and then dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with DCM as eluent to give **139** (0.125 g, 39 %) as an orange solid.

Rf (DCM, 100 %) : 0.31.

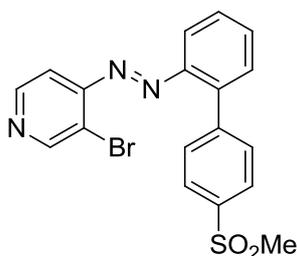
Mp : 67 – 69 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1565, 1463, 1400, 1293, 1138, 1085, 1065, 969, 820, 784, 764, 754, 745, 732, 653.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.14 (s, 3H, CH_3), 7.33 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 – 7.61 (m, 3H, $3 \times H_{Ar}$), 7.63 – 7.70 (m, 3H, $3 \times H_{Ar}$), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 8.46 (dd, $J = 4.6, 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.7 (CH_3), 116.9 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 126.8 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.6 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 131.7 ($2 \times CH_{Ar}$), 132.5 (CH_{Ar}), 139.5 (C_q), 140.4 (C_q), 144.6 (C_q), 145.4 (C_q), 146.2 (C_q), 149.4 (C_q), 151.9 (CH_{Ar}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{18}H_{14}BrN_3O_2S$: 416.0063 [$M+H$] $^+$, found : 416.0062.



Chemical Formula: $C_{18}H_{14}BrN_3O_2S$

Molecular Weight: 416,29

3-Bromo-4-((4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diazenyl)pyridine (140)

To a solution of 4-amino-3-bromopyridine (0.200 g, 0.76 mmol, 1.0 eq.) and **110** (0.138 g, 0.80 mmol, 1.05 eq.) in pyridine (1.9 mL) and then a NaOH 10N aqueous solution (1.3 mL) was added. The mixture was vigorously agitated 18 h at room temperature and then poured in a funnel with EtOAc (30 mL) and water (10 mL). Organic layer was washed with water three times and then dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **140** (0.071 g, 22 %) as an orange solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.35.

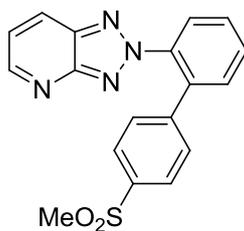
Mp : 140 - 142 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1593, 1568, 1476, 1397, 1303, 1292, 1147, 1086, 1074, 1020, 1003, 953, 847, 834, 783, 764, 746, 731, 718, 669.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.14 (s, 3H, CH_3), 7.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.54 – 7.63 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.65 – 7.73 (m, 3H, $3 \times H_{Ar}$), 7.90 – 7.96 (m, 1H, H_{Ar}), 7.99 – 8.06 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 8.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 8.93 (s, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.7 (CH_3), 111.6 (CH_{Ar}), 116.8 (CH_{Ar}), 121.8 (C_q), 126.9 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.6 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 131.7 ($2 \times CH_{Ar}$), 133.2 (CH_{Ar}), 139.7 (C_q), 141.0 (C_q), 144.3 (C_q), 149.4 (C_q), 149.7 (CH_{Ar}), 154.2 (CH_{Ar}), 154.4 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{18}H_{14}BrN_3O_2S$: 416.0063 [$M+H$] $^+$, found : 416.0058.



Chemical Formula: C₁₈H₁₄N₄O₂S
Molecular Weight: 350,39

2-(4'-(Methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine (141)

In a microwave vial 0.5-2 mL with a stir bar was charged, **139** (0.100 g, 0.24 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.005 g, 0.02 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.039 g, 0.60 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (0.75 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with CHCl₃, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **141** (0.058 g, 75 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 3/7) : 0.31

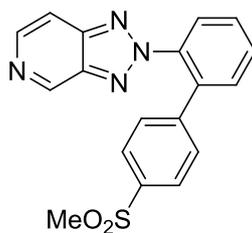
Mp : 128 - 130 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1596, 1558, 1483, 1448, 1394, 1313, 1302, 1289, 1147, 1090, 1006, 959, 850, 820, 778, 769, 754, 747, 692.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.02 (s, 3H, CH₃), 7.28 – 7.32 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.35 – 7.40 (m, 1H, H_{Ar}), 7.57 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.67 (pd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.75 – 7.80 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.85 – 7.90 (m, 1H, H_{Ar}), 8.18 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.83 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 44.6 (CH₃), 123.0 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.5 (2xCH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 129.4 (2xCH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 136.0 (C_q), 137.2 (C_q), 138.9 (C_q), 139.6 (C_q), 144.1 (C_q), 153.1 (CH_{Ar}), 156.0 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₈H₁₄N₄O₂S : 351.0910 [M+H]⁺, **found** : 351.0909.



Chemical Formula: C₁₈H₁₄N₄O₂S

Molecular Weight: 350,39

2-(4'-(Methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridine (142)

In a microwave vial 0.5-2 mL with a stir bar was charged, **140** (0.053 g, 0.13 mmol, 1.0 eq.), CuI (0.003 g, 0.01 mmol, 0.1 eq.), NaN₃ (0.021 g, 0.31 mmol, 2.50 eq.) and then dry DMSO (0.5 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was poured into cold water, the precipitate was filtered and then takes off with CHCl₃, dried over MgSO₄, filtered, concentrated and the crude was purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **142** (0.035 g, 81 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 3/7) : 0.31.

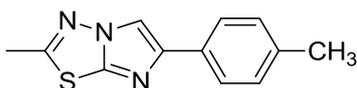
Mp : 167 - 169 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1603, 1479, 1391, 1311, 1299, 1289, 1210, 1151, 1109, 1089, 1004, 957, 919, 842, 811, 774, 755, 748, 721.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.02 (s, 3H, CH₃), 7.24 – 7.29 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.56 – 7.76 (m, 4H, 4xH_{Ar}), 7.76 – 7.82 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.85 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 8.47 (d, J = 6.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.41 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 44.5 (CH₃), 112.0 (CH_{Ar}), 127.33 (CH_{Ar}), 127.6 (2xCH_{Ar}), 129.3 (2xCH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 136.1 (C_q), 138.7 (C_q), 139.8 (C_q), 142.0 (C_q), 143.3 (CH_{Ar}), 143.8 (C_q), 145.7 (CH_{Ar}), 146.8 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₈H₁₄N₄O₂S : 351.0910 [M+H]⁺, **found** : 351.0908.



Chemical Formula: C₁₂H₁₁N₃S

Molecular Weight: 229,30

2-Methyl-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole (144)

2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (0.500 g, 4.34 mmol, 1.0 eq.) and 2-bromo-4'-methylacetophenone (1.039 g, 4.78 mmol, 1.1 eq.) were refluxed in butanol (10 mL) for 18 h. The mixture was concentrated, then the crude was taken up in DCM, washed with saturated NaHCO₃, aqueous layer was extracted twice with DCM. Organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give the title compound **144** (0.844 g, 85 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 8/2) : 0.27.

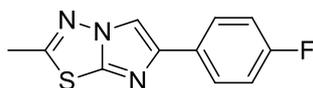
Mp : 156 - 158 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3132, 1541, 1475, 1430, 1402, 1343, 1308, 1286, 1248, 1197, 1188, 1101, 1055, 934, 819, 736, 709.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.70 (s, 3H, CH₃), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.91 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 17.9 (CH₃), 21.3 (CH₃), 108.8 (CH_{Ar}), 125.0 (2xCH_{Ar}), 129.5 (2xCH_{Ar}), 131.3 (C_q), 137.3 (C_q), 145.6 (C_q), 146.3 (C_q), 159.2 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₂H₁₁N₃S : 230.0746 [M+H]⁺, found : 230.0747.



Chemical Formula: C₁₁H₈FN₃S

Molecular Weight: 233,26

6-(4-Fluorophenyl)-2-methylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (**145**)

2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (0.500 g, 4.34 mmol, 1.0 eq.) and 2-bromo-4'-fluoroacetophenone (1.070 g, 4.78 mmol, 1.1 eq.) were refluxed in butanol (10 mL) for 18 h. The mixture was concentrated, then the crude was taken up in DCM, washed with saturated NaHCO₃, aqueous layer was extracted twice with DCM. Organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give the title compound **145** (0.978 g, 97 %) as yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 8/2) : 0.27.

Mp : 177 - 179 °C.

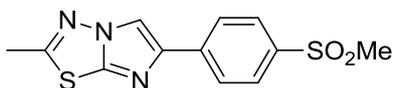
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1541, 1486, 1472, 1405, 1213, 1194, 1148, 1086, 1057, 934, 835, 817, 800, 741, 711.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.71 (s, 3H, CH₃), 7.09 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.74 – 7.81 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.90 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 17.9 (CH₃), 109.0 (CH_{Ar}), 115.7 (d, *J* = 21.7 Hz, 2xCH_{Ar}), 126.8 (d, *J* = 8.0 Hz, 2xCH_{Ar}), 130.3 (d, *J* = 3.1 Hz, C_q), 145.3 (C_q), 145.8 (C_q), 159.4 (C_q), 162.4 (d, *J* = 246.4 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -114.79 (CF).

HRMS (EI-MS) : *m/z* calcd for C₁₁H₈FN₃S : 234.0496 [M+H]⁺, **found** : 234.0496.



Chemical Formula: $C_{12}H_{11}N_3O_2S_2$

Molecular Weight: 293,36

2-Methyl-6-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole (146)

2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (0.500 g, 4.34 mmol, 1.0 eq.) and 2-bromo-4'-methylsulfonylacetophenone (1.325 g, 4.78 mmol, 1.1 eq.) were refluxed in butanol (10 mL) for 18 h. The mixture was concentrated, then the crude was taken up in DCM, washed with saturated NaHCO_3 , aqueous layer was extracted twice with DCM. Organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give the title compound **146** (0.390 g, 31 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 3/7) : 0.28.

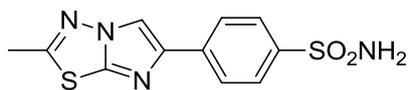
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1599, 1527, 1470, 1403, 1292, 1143, 1089, 968, 836, 777, 741, 729, 708, 652.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.74 (s, 3H, CH_3), 3.08 (s, 3H, CH_3), 7.98 (q, $J = 8.3$ Hz, 4H, 4xH_{Ar}), 8.08 (s, 1H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 18.0 (CH_3), 44.7 (CH_3), 110.9 (CH_{Ar}), 125.6 (2xCH_{Ar}), 128.1 (2xCH_{Ar}), 138.9 (C_q), 139.5 (C_q), 144.1 (C_q), 146.6 (C_q), 160.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{12}H_{11}N_3O_2S_2$: 294.0365 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, found : 294.0365.



Chemical Formula: C₁₁H₁₀N₄O₂S₂

Molecular Weight: 294,35

4-(2-Methylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-6-yl)benzenesulfonamide (**147**)

2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (0.500 g, 4.34 mmol, 1.0 eq.) and 2-bromo-4'-sulfonamidacetophenone (1.330 g, 4.78 mmol, 1.1 eq.) were refluxed in butanol (10 mL) for 18 h. The mixture was partially concentrated, then the crude was filtrated. The residue washed with saturated NaHCO₃, water and dried with EtOAc to give the pure title compound **147** (1.025 g, 80 %) as beige solid.

Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3236, 1596, 1530, 1467, 1400, 1326, 1170, 1154, 1091, 903, 852, 822, 747, 718, 683, 656.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.74 (s, 3H, CH₃), 7.34 (s, 2H, NH₂), 7.80 – 7.90 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.97 – 8.09 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.76 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 17.5 (CH₃), 111.6 (CH_{Ar}), 124.6 (2xCH_{Ar}), 126.1 (2xCH_{Ar}), 137.1 (C_q), 142.3 (C_q), 143.3 (C_q), 145.6 (C_q), 161.3 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₁H₁₀N₄O₂S₂ : 295.0318 [M+H]⁺, **found** : 295.0318.



Chemical Formula: $C_8H_8BrNO_3S$
Molecular Weight: 278,12

2-Bromo-4'-sulfonamidacetophenone (148)

To a solution of 4-acetylbenzenesulfonamide (2.000 g, 10.04 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (40 mL), phenyltrimethylammonium tribromide (3.895 g, 10.05 mmol, 1.01 eq.) was added in two times on 5 minutes and then the mixture was stirred 2 h at room temperature. The precipitate was filtered, washed with EtOAc and the filtrate was concentrated. The residue was precipitated with Et_2O and then filtrated to give the pure title compound **148** (2.439 g, 87 %) as a yellow solid.

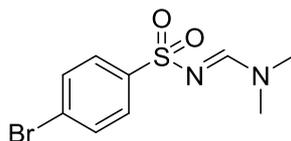
Mp : 151 - 153 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3354, 3254, 1692, 1533, 1395, 1337, 1303, 1196, 1188, 1165, 1092, 995, 895, 816, 666.

1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.98 (s, 2H, CH_2), 7.58 (s, 2H, NH_2), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ : 34.2 (CH_2), 126.0 ($2xCH_{Ar}$), 129.4 ($2xCH_{Ar}$), 136.3 (C_q), 148.1 (C_q), 191.1 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_8H_8BrNO_3S$: 277.9481 [$M+H$] $^+$, **found** : 277.9483.



Chemical Formula: $C_9H_{11}BrN_2O_2S$
Molecular Weight: 291,16

***N'*-((4-Bromophenyl)sulfonyl)-*N,N*-dimethylformimidamide (157)**

To a solution of 4-bromosulfonylamide (1.000 g, 4.15 mmol, 1.0 eq.) in THF (10 mL) was added *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (1.15 mL, 8.30 mmol, 2.0 eq.), the mixture was stirred 1 h at room temperature. After concentration, the crude was triturated in Et₂O and then pentane was added, the solid was filtered, washed with pentane and dried under vacuum to give **157** (1.205 g, 99 %) as a white solid.

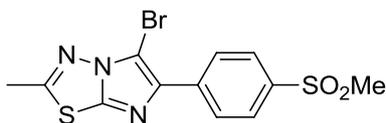
Mp : 143 - 145 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1620, 1574, 1425, 1342, 1291, 1271, 1248, 1130, 1081, 1034, 1010, 904, 849, 830, 816, 740, 700.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.01 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H, CH₃), 3.13 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H, CH₃), 7.55 – 7.62 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.71 – 7.78 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.10 – 8.13 (m, 1H, H_{Imi}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 35.7 (CH₃), 41.6 (CH₃), 126.7 (C_q), 128.2 (2xCH_{Ar}), 132.0 (2xCH_{Ar}), 141.66 (C_q), 159.31 (CH_{Imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₉H₁₁BrN₂O₂S : 290.9797 [M+H]⁺, found : 290.9796.



Chemical Formula: $C_{12}H_{10}BrN_3O_2S_2$
Molecular Weight: 372,26

5-Bromo-2-methyl-6-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (**160**)

To a suspension of **146** (0.400 g, 1.36 mmol, 1 eq.) in AcOH (6 mL) was added Br_2 (0.08 mL, 1,1 eq.) at room temperature and the mixture was stirred 4 h and then poured onto cold water (30 mL). The precipitate was filtered, washed with $NaHCO_3$ aqueous solution, water, then dried with Et_2O to obtain the title product **160** (0.500 g, 99 %) as beige solid.

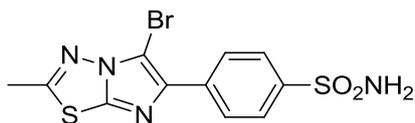
Mp : 183 - 185 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1597, 1479, 1401, 1310, 1292, 1188, 1147, 1122, 1103, 1088, 962, 843, 778, 745, 721, 678.

1H NMR (250 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 2.78 (s, 3H, CH_3), 3.25 (s, 3H, CH_3), 7.98 – 8.06 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.18 – 8.25 (m, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (63 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 17.6 (CH_3), 43.5 (CH_3), 94.1 (C_q), 126.5 ($2xCH_{Ar}$), 127.4 ($2xCH_{Ar}$), 137.6 (C_q), 139.1 (C_q), 139.4 (C_q), 145.3 (C_q), 162.8 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{12}H_{10}BrN_3O_2S_2$: 371.9471 $[M+H]^+$, found : 371.9469.



Chemical Formula: $C_{11}H_9BrN_4O_2S_2$
Molecular Weight: 373,25

4-(5-Bromo-2-methylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl)benzenesulfonamide (161)

To a suspension of **147** (0.250 g, 0.85 mmol, 1.00 eq.) in AcOH (5 mL) was added NaOAc (0.077 g, 0.93 mmol, 1.10 eq.) and then Br_2 (0.05 mL, 0.93 mmol, 1.10 eq.) at room temperature and the mixture was stirred 4 h. The precipitate was filtered, washed with $NaHCO_3$ aqueous solution, water, then dried with Et_2O to obtain the pure title product **161** (0.292 g, 92 %) as beige solid.

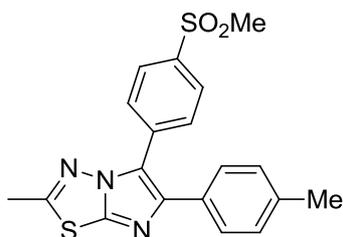
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3312, 3240, 1600, 1484, 1400, 1325, 1160, 1121, 1105, 1090, 976, 835, 821, 784, 745, 687, 678.

1H NMR (250 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 2.78 (s, 3H, CH_3), 7.40 (s, 2H, NH_2), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (63 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 17.6 (CH_3), 93.5 (C_q), 126.0 ($2xCH_{Ar}$), 126.2 ($2xCH_{Ar}$), 136.0 (C_q), 139.5 (C_q), 142.8 (C_q), 145.1 (C_q), 162.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{11}H_9BrN_4O_2S_2$: 372.9423 [$M+H$] $^+$, found : 372.9423.



Chemical Formula:

$C_{19}H_{17}N_3O_2S_2$

Molecular Weight: 383,49

2-Methyl-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole (149)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **144** (0.100 g, 0.44 mmol, 1.00 eq.), 1-bromo-4-(methylsulfonyl)benzene (0.154 g, 0.65 mmol, 1.50 eq.), Cs_2CO_3 (0.426 g, 1.31 mmol, 3.0 eq.) and dry toluene (3 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(OAc)_2$ (0.010 g, 0.04 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (0.051 g, 0.09 mmol, 0.2 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **149** (0.105 g, 63 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.20.

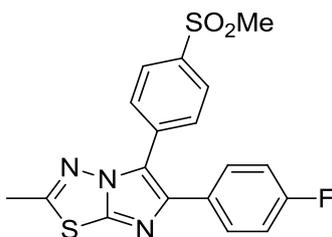
Mp : 239 - 241 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1600, 1511, 1467, 1302, 1279, 1188, 1154, 1091, 1068, 951, 849, 831, 774, 753, 722.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.75 (s, 3H, CH_3), 3.09 (s, 3H, CH_3), 7.12 – 7.21 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.42 – 7.50 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.82 – 7.97 (m, 4H, $4 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 18.1 (CH_3), 21.4 (CH_3), 44.6 (CH_3), 121.6 (C_q), 127.7 ($2 \times CH_{Ar}$), 128.2 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.0 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.5 ($2 \times CH_{Ar}$), 131.2 (C_q), 134.9 (C_q), 138.2 (C_q), 139.1 (C_q), 144.5 (C_q), 146.1 (C_q), 159.9 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{19}H_{17}N_3O_2S_2$: 384.0835 $[M+H]^+$, found : 384.0835.



Chemical Formula:
 $C_{18}H_{14}FN_3O_2S_2$
 Molecular Weight: 387,45

6-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (151)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **145** (0.100 g, 0.43 mmol, 1.00 eq.), 1-bromo-4-(methylsulfonyl)benzene (0.151 g, 0.64 mmol, 1.50 eq.), Cs_2CO_3 (0.419 g, 1.29 mmol, 3.0 eq.) and dry toluene (3 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(OAc)_2$ (0.010 g, 0.04 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (0.051 g, 0.09 mmol, 0.2 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **151** (0.170 g, 99 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.25.

Mp : 212 - 214 °C.

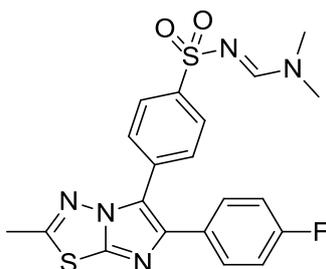
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1603, 1514, 1476, 1303, 1221, 1151, 1092, 1068, 956, 847, 775, 747.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.76 (s, 3H, CH_3), 3.10 (s, 3H, CH_3), 7.05 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.55 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 18.1 (CH_3), 44.6 (CH_3), 115.9 (d, $J = 21.7$ Hz, $2 \times CH_{Ar}$), 121.7 (C_q), 127.9 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.1 ($2 \times CH_{Ar}$), 130.1 (d, $J = 8.2$ Hz, $2 \times CH_{Ar}$), 130.3 (d, $J = 3.4$ Hz, C_q), 134.6 (C_q), 139.4 (C_q), 143.4 (C_q), 146.3 (C_q), 160.2 (C_q), 162.8 (d, $J = 248.0$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -113.27 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{18}H_{14}FN_3O_2S_2$: 388.584 $[M+H]^+$, found : 388.583.



Chemical Formula: $C_{20}H_{18}FN_5O_2S_2$

Molecular Weight: 443,52

***N'*-((4-(6-(4-Fluorophenyl)-2-methylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl)phenyl)sulfonyl)-*N,N*-dimethylformimidamide (159)**

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **145** (0.100 g, 0.43 mmol, 1.00 eq.), **157** (0.187 g, 0.64 mmol, 1.5 eq.), CS_2CO_3 (0.419 g, 1.29 mmol, 3.0 eq.) and dry toluene (3 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(OAc)_2$ (0.010 g, 0.04 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (0.051 g, 0.09 mmol, 0.2 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **159** (0.182 g, 96 %) as a white solid.

Rf (EtOAc, 100 %) : 0.65.

Mp : 238 - 240 °C.

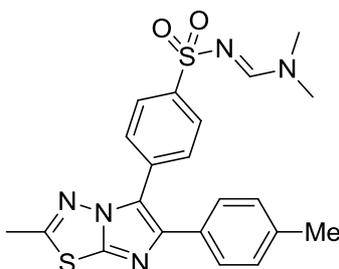
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1627, 1513, 1427, 1339, 1295, 1272, 1219, 1148, 1090, 1062, 916, 841, 760, 742.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.74 (s, 3H, CH_3), 3.06 (s, 3H, CH_3), 3.16 (s, 3H, CH_3), 6.97 – 7.09 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.51 – 7.61 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.66 – 7.75 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.87 – 7.98 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 8.17 (s, 1H, H_{Imi}).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 18.1 (CH_3), 35.7 (CH_3), 41.6 (CH_3), 115.7 (d, $J = 21.5$ Hz, $2 \times CH_{Ar}$), 120.1 (C_q), 122.3 (C_q), 127.1 ($2 \times CH_{Ar}$), 128.8 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.9 (d, $J = 7.9$ Hz, $2 \times CH_{Ar}$), 132.6 (C_q), 142.1 (d, $J = 63.9$ Hz, C_q), 145.8 (C_q), 150.9 (d, $J = 186.0$ Hz, C_q), 159.4 (CH_{Imi}), 159.9 (C_q), 175.20 (C_q).

^{19}F NMR (235 MHz, $CDCl_3$) δ : -113.77 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{20}H_{18}FN_5O_2S_2$: 444.0959 [$M+H$] $^+$, found : 444.0958.



Chemical Formula: $C_{21}H_{21}N_5O_2S_2$

Molecular Weight: 439,55

***N,N*-Dimethyl-*N'*-((4-(2-methyl-6-(*p*-tolyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl)phenyl)sulfonyl)formimidamide
(158)**

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **144** (0.100 g, 0.44 mmol, 1.00 eq.), **157** (0.190 g, 0.65 mmol, 1.5 eq.), CS_2CO_3 (0.426 g, 1.31 mmol, 3.0 eq.) and dry toluene (3 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(OAc)_2$ (0.010 g, 0.04 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (0.051 g, 0.09 mmol, 0.2 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **158** (0.093 g, 48 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.11.

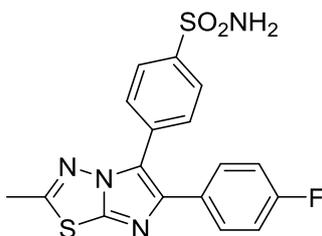
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1623, 1516, 1483, 1424, 1460, 1340, 1293, 1272, 1182, 1150, 1089, 1066, 917, 908, 844, 823, 756, 742, 728.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.72 (s, 3H, CH_3), 3.05 (s, 3H, CH_3), 3.15 (s, 3H, CH_3), 7.10 – 7.19 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.43 – 7.52 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.69 – 7.77 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.86 – 7.94 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 8.16 (s, 1H, H_{Imi}).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 18.1 (CH_3), 21.4 (CH_3), 35.7 (CH_3), 41.6 (CH_3), 122.1 (C_q), 126.9 ($2 \times CH_{Ar}$), 128.0 ($2 \times CH_{Ar}$), 128.8 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.4 ($2 \times CH_{Ar}$), 131.4 (C_q), 133.0 (C_q), 137.8 (C_q), 141.3 (C_q), 143.79 (C_q), 145.6 (C_q), 159.4 (CH_{Imi}), 159.6 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{21}H_{21}N_5O_2S_2$: 440.1209 [$M+H$] $^+$, found : 440.1208.



Chemical Formula: C₁₇H₁₃FN₄O₂S₂
 Molecular Weight: 388,44

4-(6-(4-Fluorophenyl)-2-methylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)benzenesulfonamide (152)

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **145** (0.080 g, 0.18 mmol, 1.00 eq.), dioxane (1 mL), NaOH (0.022 g, 0.54 mmol, 3.0 eq.) and water (1 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (9/1) as eluent to give **152** (0.027 g, 36 %) as a white solid.

Rf (EtOAc, 100 %) : 0.65.

Mp : 228 - 230 °C.

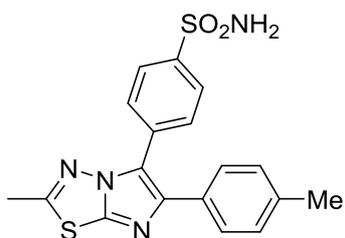
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3328, 2980, 1603, 1512, 1473, 1327, 1222, 1153, 1096, 1058, 909, 842, 814, 760, 740, 691.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.74 (s, 3H, CH₃), 7.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.45 (s, 2H, NH₂), 7.56 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 17.6 (CH₃), 115.5 (d, *J* = 21.6 Hz, 2xCH_{Ar}), 121.6 (C_q), 126.1 (2xCH_{Ar}), 129.1 (2xCH_{Ar}), 129.3 (d, *J* = 8.4 Hz, 2xCH_{Ar}), 130.5 (d, *J* = 3.2 Hz, C_q), 131.9 (C_q), 140.9 (C_q), 143.4 (C_q), 145.2 (C_q), 161.3 (C_q), 161.6 (d, *J* = 245.0 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -114.19 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₇H₁₃FN₄O₂S₂ : 389.0537 [M+H]⁺, found : 389.0537.



Chemical Formula: $C_{18}H_{16}N_4O_2S_2$
Molecular Weight: 384,47

4-(2-Methyl-6-(*p*-tolyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl)benzenesulfonamide (**150**)

In a microwave vial 0.5 - 2 mL mL with a stir bar was charged, **144** (0.090 g, 0.21 mmol, 1.00 eq.), dioxane (1 mL), NaOH (0.025 g, 0.62 mmol, 3.0 eq.) and water (1 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 15 min of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **150** (0.036 g, 45 %) as a brown solid.

R_f (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.29.

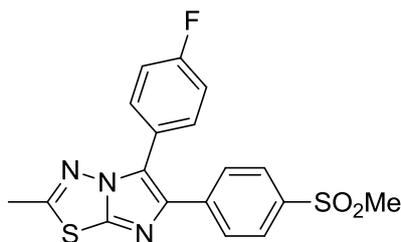
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3284, 2951, 1600, 1514, 1462, 1332, 1188, 1152, 1097, 1065, 921, 842, 821, 755, 736.

1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.74 (s, 3H, CH₃), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.36 – 7.49 (m, 4H, 2xH_{Ar} & NH₂), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2xH_{Ar}).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ : 17.5 (CH₃), 20.7 (CH₃), 119.4 (C_q), 126.0 (2xCH_{Ar}), 127.3 (2xCH_{Ar}), 129.0 (2xCH_{Ar}), 129.1 (2xCH_{Ar}), 131.2 (C_q), 132.1 (C_q), 136.9 (C_q), 142.1 (C_q), 143.2 (C_q), 145.1 (C_q), 161.0 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{18}H_{16}N_4O_2S_2$: 385.0787 [M+H]⁺, found : 385.0786.



Chemical Formula: $C_{18}H_{14}FN_3O_2S_2$

Molecular Weight: 387,45

5-(4-Fluorophenyl)-2-methyl-6-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (154)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **146** (0.100 g, 0.34 mmol, 1.00 eq.), 1-bromo-4-fluorobenzene (0.06 mL, 0.51 mmol, 1.5 eq.), CS_2CO_3 (0.333 g, 1.02 mmol, 3.0 eq.) and dry toluene (3 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(OAc)_2$ (0.008 g, 0.03 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (0.041 g, 0.07 mmol, 0.2 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **154** (0.106 g, 81 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 3/7) : 0.34.

Mp : 214 - 216 °C.

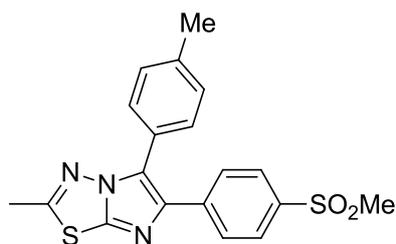
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1597, 1549, 1509, 1483, 1466, 1397, 1312, 1224, 1186, 1154, 1124, 1092, 1068, 954, 844, 779, 757, 731, 699.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.70 (s, 3H, CH_3), 3.03 (s, 3H, CH_3), 7.14 (dd, $J = 9.7, 7.5$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.49 – 7.57 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.75 – 7.85 (m, 4H, $4xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 18.1 (CH_3), 44.6 (CH_3), 116.4 (d, $J = 21.8$ Hz, $2xCH_{Ar}$), 124.5 (d, $J = 12.9$ Hz, C_q), 127.7 ($2xCH_{Ar}$), 128.1 ($2xCH_{Ar}$), 129.1 (C_q), 129.4 (C_q), 131.4 (d, $J = 8.3$ Hz, $2xCH_{Ar}$), 138.9 (C_q), 140.1 (C_q), 145.5 (C_q), 160.5 (C_q), 163.1 (d, $J = 249.7$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (235 MHz, $CDCl_3$) δ : -111.37 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{18}H_{14}FN_3O_2S_2$: 388.0584 $[M+H]^+$, found : 388.0583.



Chemical Formula: $C_{19}H_{17}N_3O_2S_2$

Molecular Weight: 383,49

2-Methyl-6-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-5-(*p*-tolyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (153)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **160** (0.100 g, 0.27 mmol, 1.00 eq.), 4-methylphenylboronic acid (0.044, 0.32 mmol, 1.2 eq.), CS_2CO_3 (0.263 g, 0.81 mmol, 3.0 eq.) and dry dioxane (3 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.031 g, 0.03 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **153** (0.059 g, 57 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.28.

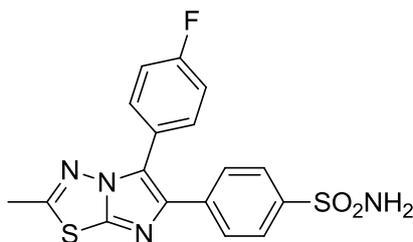
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1596, 1486, 1468, 1394, 1310, 1301, 1183, 1154, 1125, 1091, 1069, 951, 848, 830, 777, 755, 719, 688.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.71 (s, 3H, CH_3), 3.05 (s, 3H, CH_3), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.84 (s, 4H, $4xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 18.1 (CH_3), 21.5 (CH_3), 44.6 (CH_3), 125.5 (C_q), 125.7 (C_q), 127.5 ($2xCH_{Ar}$), 128.0 ($2xCH_{Ar}$), 129.4 ($2xCH_{Ar}$), 129.9 ($2xCH_{Ar}$), 138.6 (C_q), 139.3 (C_q), 139.5 (C_q), 140.4 (C_q), 145.3 (C_q), 160.2 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{19}H_{17}N_3O_2S_2$: 384.0835 [$M+H$] $^+$, found : 384.0835.



Chemical Formula: $C_{17}H_{13}FN_4O_2S_2$

Molecular Weight: 388,44

4-(5-(4-Fluorophenyl)-2-methylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-6-yl)benzenesulfonamide (156)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **161** (0.100 g, 0.27 mmol, 1.00 eq.), 4-fluorophenylboronic acid (0.045 g, 0.32 mmol, 1.20 eq.), Cs_2CO_3 (0.262 g, 0.80 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.031 g, 0.03 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **156** (0.068 g, 65 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.17.

Mp : > 250 °C.

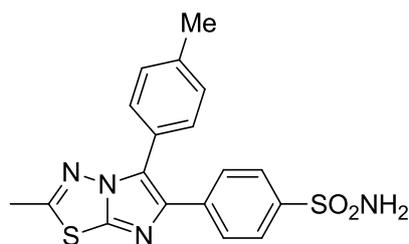
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3316, 3053, 1603, 1505, 1482, 1457, 1328, 1227, 1163, 1156, 1129, 1093, 1069, 901, 840, 729, 703, 694, 675.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.72 (s, 3H, CH_3), 7.32 – 7.41 (m, 4H, $2xH_{Ar}$ & NH_2), 7.59 (ddd, $J = 8.8, 5.3, 1.6$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.68 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.72 – 7.80 (m, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 17.6 (CH_3), 116.1 (d, $J = 21.8$ Hz, $2xCH_{Ar}$), 123.2 (C_q), 124.8 (d, $J = 3.3$ Hz, C_q), 125.9 ($2xCH_{Ar}$), 127.1 ($2xCH_{Ar}$), 131.6 (d, 8.5 Hz, $2xCH_{Ar}$), 137.5 (C_q), 139.3 (C_q), 142.5 (C_q), 144.9 (C_q), 161.6 (C_q), 162.2 (d, $J = 247.7$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -112.14 (CF).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{17}H_{13}FN_4O_2S_2$: 389.0537 $[M+H]^+$, found : 389.0536.



Chemical Formula: $C_{18}H_{16}N_4O_2S_2$

Molecular Weight: 384,48

4-(2-Methyl-5-(*p*-tolyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl)benzenesulfonamide (155)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **161** (0.100 g, 0.27 mmol, 1.00 eq.), corresponding boronic acid (0.044 g, 0.32 mmol, 1.20 eq.), Cs_2CO_3 (0.262 g, 0.80 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water 9/1 (3.0 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.031 g, 0.03 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **155** (0.085 g, 83 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.17.

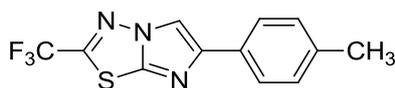
Mp : 213 - 215 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3034, 1600, 1549, 1511, 1479, 1463, 1397, 1340, 1178, 1159, 1127, 1093, 1068, 966, 834, 776, 754, 724, 688.

1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.72 (s, 3H, CH_3), 7.28 – 7.36 (m, 4H, $2xH_{Ar}$ & NH_2), 7.40 – 7.46 (m, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.65 – 7.80 (m, 4H, $4xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ : 17.6 (CH_3), 20.9 (CH_3), 124.2 (C_q), 125.4 (C_q), 125.8 ($2xCH_{Ar}$), 127.0 ($2xCH_{Ar}$), 129.1 ($2xCH_{Ar}$), 129.5 ($2xCH_{Ar}$), 137.7 (C_q), 138.3 (C_q), 138.9 (C_q), 142.3 (C_q), 144.7 (C_q), 161.3 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{18}H_{16}N_4O_2S_2$: 385.0787 $[M+H]^+$, found : 385.0787.



Chemical Formula: C₁₂H₈F₃N₃S

Molecular Weight: 283,27

6-(*p*-Tolyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (**162**)

2-Amino-5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazole (0.500 g, 2.96 mmol, 1.0 eq.) and 2-bromo-4'-methylacetophenone (0.707 g, 3.25 mmol, 1.1 eq.) were refluxed in butanol (10 mL) for 18 h. The mixture was concentrated, then the crude was taken up in DCM, washed with saturated NaHCO₃, aqueous layer was extracted twice with DCM. Organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (95/5) as eluent to give the title compound **162** (0.534 g, 64 %) as white.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 95/5) : 0.47.

Mp : 146 - 148 °C.

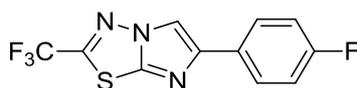
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3119, 1511, 1429, 1378, 1305, 1283, 1197, 1169, 1140, 1112, 1014, 931, 821, 738, 710.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.39 (s, 3H, CH₃), 7.22 – 7.27 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.70 – 7.76 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.08 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 21.4 (CH₃), 109.5 (CH_{Ar}), 118.8 (q, J = 272.8 Hz, C_q), 125.4 (2xCH_{Ar}), 129.7 (2xCH_{Ar}), 130.3 (C_q), 138.4 (C_q), 144.6 (C_q), 148.9 (C_q), 149.7 (q, J = 42.4 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -61.51 (CF₃).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₂H₈F₃N₃S : 284.0464 [M+H]⁺, found : 284.0466.



Chemical Formula: C₁₁H₅F₄N₃S

Molecular Weight: 287,24

6-(4-Fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole (**163**)

2-Amino-5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazole (0.500 g, 2.96 mmol, 1.0 eq.) and 2-bromo-4'-fluoroacetophenone (0.727 g, 3.25 mmol, 1.1 eq.) were refluxed in butanol (10 mL) for 18 h. The mixture was concentrated, then the crude was taken up in DCM, washed with saturated NaHCO₃, aqueous layer was extracted twice with DCM. Organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (95/5) as eluent to give the title compound **163** (0.588 g, 69 %) as white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 95/5) : 0.40.

Mp : 152 - 154 °C.

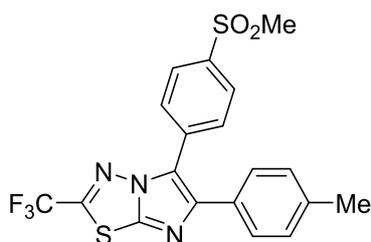
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1609, 1515, 1425, 1304, 1284, 1193, 1158, 1149, 1125, 1014, 928, 837, 800, 744, 731, 710, 703.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.09 – 7.17 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.77 – 7.84 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.07 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 109.6 (CH_{Ar}), 116.0 (d, J = 21.9 Hz, 2xCH_{Ar}), 118.7 (q, J = 273.0 Hz, C_q), 127.3 (d, J = 8.2 Hz, 2xCH_{Ar}), 129.3 (d, J = 3.5 Hz, C_q), 144.8 (C_q), 147.9 (C_q), 150.0 (d, J = 42.1 Hz, C_q), 163.0 (q, J = 247.8 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -113.23 (CF), -61.53 (CF₃).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₁H₅F₄N₃S : 288.0213 [M+H]⁺, found : 288.0216.



Chemical Formula: C₁₉H₁₄F₃N₃O₂S₂

Molecular Weight: 437,46

5-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)-6-(p-tolyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole (164)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **162** (0.150 g, 0.53 mmol, 1.00 eq.), 1-bromo-4-(methylsulfonyl)benzene (0.187 g, 0.79 mmol, 1.50 eq.), Cs₂CO₃ (0.518 g, 1.59 mmol, 3.0 eq.) and dry toluene (3 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(OAc)₂ (0.012 g, 0.05 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (0.061 g, 0.10 mmol, 0.2 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (7/3) as eluent to give **164** (0.084 g, 36 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 7/3) : 0.40.

Mp : 240 - 242 °C.

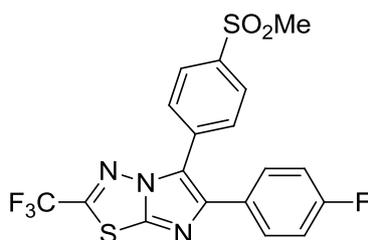
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1596, 1527, 1429, 1397, 1317, 1299, 1273, 1148, 1083, 1012, 953, 836, 773, 760, 738, 733.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.39 (s, 3H, CH₃), 3.11 (s, 3H, CH₃), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 21.4 (CH₃), 44.5 (CH₃), 118.6 (q, *J* = 273.3 Hz, C_q), 122.3 (C_q), 128.0 (2xCH_{Ar}), 128.3 (2xCH_{Ar}), 129.3 (2xCH_{Ar}), 129.7 (2xCH_{Ar}), 130.3 (C_q), 133.7 (C_q), 139.0 (C_q), 140.0 (C_q), 144.9 (C_q), 146.6 (C_q), 150.5 (q, *J* = 42.6 Hz).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -61.38 (CF₃).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₄F₃N₃O₂S₂ : 438.0552 [M+H]⁺, found : 438.0551.



Chemical Formula:

$C_{18}H_{11}F_4N_3O_2S_2$

Molecular Weight: 441,42

6-(4-Fluorophenyl)-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (**165**)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **163** (0.150 g, 0.52 mmol, 1.00 eq.), 1-bromo-4-(methylsulfonyl)benzene (0.184 g, 0.78 mmol, 1.50 eq.), CS_2CO_3 (0.510 g, 1.57 mmol, 3.0 eq.) and dry toluene (3 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(OAc)_2$ (0.012 g, 0.05 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (0.060 g, 0.10 mmol, 0.2 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (7/3) as eluent to give **165** (0.138 g, 60 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 7/3) : 0.36.

Mp : 219 - 221 °C.

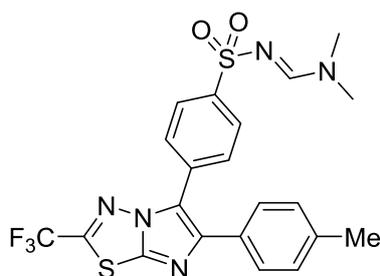
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1593, 1521, 1486, 1422, 1391, 1301, 1289, 1267, 1220, 1184, 1146, 1080, 1011, 954, 837, 780, 764, 740.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.12 (s, 3H, CH_3), 7.08 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.58 (dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 44.5 (CH_3), 116.1 (d, $J = 21.8$ Hz, $2xCH_{Ar}$), 118.6 (q, $J = 273.4$ Hz, C_q), 122.5 (C_q), 128.1 ($2xCH_{Ar}$), 129.3 (C_q), 129.3 ($2xCH_{Ar}$), 130.2 (d, $J = 8.3$ Hz, $2xCH_{Ar}$), 133.3 (C_q), 140.3 (C_q), 145.1 (d, $J = 39.5$ Hz, C_q), 145.3 (C_q), 150.8 (q, $J = 42.6$ Hz, C_q), 163.1 (d, $J = 249.3$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -111.98 (CF), -61.39 (CF_3).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{18}H_{11}F_4N_3O_2S_2$: 442.0302 $[M+H]^+$, found :442.0302.



Chemical Formula: C₂₁H₁₈F₃N₅O₂S₂
Molecular Weight: 493,52

***N,N*-Dimethyl-*N'*-((4-(6-(*p*-tolyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl)phenyl)sulfonyl)formimidamide (168)**

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **162** (0.150 g, 0.53 mmol, 1.00 eq.), **157** (0.231 g, 0.79 mmol, 1.50 eq.), Cs₂CO₃ (0.518 g, 1.59 mmol, 3.0 eq.) and dry toluene (3 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(OAc)₂ (0.012 g, 0.05 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (0.061 g, 0.10 mmol, 0.2 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **168** (0.196 g, 75 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.32.

Mp : > 250 °C.

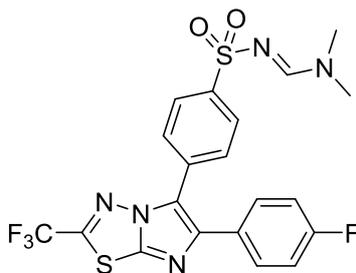
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1626, 1524, 1425, 1342, 1291, 1269, 1196, 1149, 1131, 1092, 1082, 1012, 919, 859, 828, 764, 740.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.07 (s, 3H, CH₃), 3.16 (s, 3H, CH₃), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.18 (s, 1H, H_{imi}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 21.4 (CH₃), 35.7 (CH₃), 41.7 (CH₃), 118.7 (q, *J* = 273.3 Hz, C_q), 122.8 (C_q), 127.1 (2xCH_{Ar}), 128.1 (2xCH_{Ar}), 128.9 (2xCH_{Ar}), 129.6 (2xCH_{Ar}), 130.5 (C_q), 131.6 (C_q), 138.7 (C_q), 142.2 (C_q), 144.4 (C_q), 145.8 (C_q), 150.1 (q, *J* = 42.5 Hz, C_q), 159.4 (CH_{imi}).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -61.39 (CF₃).

HRMS (EI-MS) : *m/z* calcd for C₂₁H₁₈F₃N₅O₂S₂ : 494.0927 [M+H]⁺, found : 494.0926.



Chemical Formula: C₂₀H₁₅F₄N₅O₂S₂
Molecular Weight: 497,49

***N'*-((4-(6-(4-Fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl)phenyl)sulfonyl)-*N,N*-dimethylformimidamide (169)**

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **163** (0.150 g, 0.52 mmol, 1.00 eq.), **157** (0.228 g, 0.78 mmol, 1.50 eq.), Cs₂CO₃ (0.510 g, 1.57 mmol, 3.0 eq.) and dry toluene (3 mL). The mixture was degassed 15 min and then Pd(OAc)₂ (0.012 g, 0.05 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (0.060 g, 0.10 mmol, 0.2 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **169** (0.158 g, 61 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.32.

Mp : 210 - 212 °C.

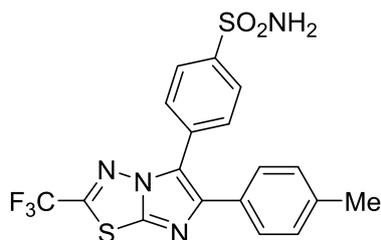
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1625, 1520, 1426, 1333, 1290, 1269, 1224, 1196, 1149, 1090, 1010, 919, 843, 824, 740.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.07 (s, 3H, CH₃), 3.17 (s, 3H, CH₃), 7.01 – 7.13 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.53 – 7.64 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.65 – 7.74 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.91 – 8.01 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.18 (s, 1H, H_{Imi}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 35.8 (CH₃), 41.7 (CH₃), 116.0 (d, *J* = 21.7 Hz, 2xCH_{Ar}), 118.6 (q, *J* = 273.6 Hz, C_q), 123.1 (C_q), 127.2 (2xCH_{Ar}), 129.0 (2xCH_{Ar}), 129.5 (d, *J* = 3.3 Hz, C_q), 130.1 (d, *J* = 8.2 Hz, 2xCH_{Ar}), 131.3 (C_q), 142.5 (C_q), 142.5 (C_q), 144.5 (C_q), 144.7 (C_q), 150.4 (d, *J* = 42.4 Hz, C_q), 150.6 (d, *J* = 81.1 Hz, C_q), 159.4 (CH_{Imi}), 163.0 (q, *J* = 248.9 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ : -112.46 (CF), -61.41 (CF₃).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₂₀H₁₅F₄N₅O₂S₂ : 498.0676 [M+H]⁺, found : 498.0675.



Chemical Formula: $C_{18}H_{13}F_3N_4O_2S_2$

Molecular Weight: 438,44

4-(6-(p-Tolyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)benzenesulfonamide (166)

In a microwave vial 0.5 - 2 mL mL with a stir bar was charged, **168** (0.050 g, 0.10 mmol, 1.00 eq.), dioxane (0.75 mL), NaOH 10N (0.03 mL g, 0.30 mmol, 3.0 eq.) and water (1 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was acidified with HCl 1M and poured in water (10 mL). Aqueous layer was extracted three times with EtOAc (3 x 15 mL) and then organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered, filtrate was concentrated and then purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **166** (0.012 g, 27 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 3/7) : 0.73.

Mp : > 250 °C.

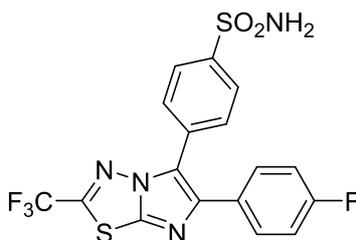
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3347, 2996, 1523, 1327, 1294, 1279, 1194, 1151, 1082, 1021, 1012, 909, 846, 827, 768, 740, 731.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.33 (s, 3H, CH_3), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.47 (s, 2H, NH_2), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 21.2 (CH_3), 119.1 (d, $J = 272.4$ Hz, C_q), 122.7 (C_q), 126.8 ($2xCH_{Ar}$), 127.9 ($2xCH_{Ar}$), 129.8 ($2xCH_{Ar}$), 129.9 ($2xCH_{Ar}$), 130.9 (C_q), 131.6 (C_q), 138.2 (C_q), 144.3 (C_q), 144.4 (C_q), 144.9 (C_q), 150.2 (d, $J = 40.9$ Hz, C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -60.70 (CF_3).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{18}H_{13}F_3N_4O_2S_2$: 439.0505 [M+H] $^+$, found : 439.0503.



Chemical Formula: C₁₇H₁₀F₄N₄O₂S₂

Molecular Weight: 442,41

4-(6-(4-Fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)benzenesulfonamide (167)

In a microwave vial 0.5 - 2 mL mL with a stir bar was charged, **169** (0.050 g, 0.10 mmol, 1.00 eq.), dioxane (0.75 mL), NaOH 10N (0.03 mL g, 0.30 mmol, 3.0 eq.) and water (1 mL). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5 min of irradiation at 150 °C, the mixture was acidified with HCl 1M and poured in water (10 mL). Aqueous layer was extracted three times with EtOAc (3 x 15 mL) and then organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered, filtrate was concentrated and then purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (3/7) as eluent to give **167** (0.012 g, 27 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 3/7) : 0.73.

Mp : 248 - 250 °C.

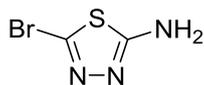
IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3316, 2996, 1604, 1525, 1422, 1394, 1329, 1299, 1281, 1194, 1153, 1082, 1097, 1022, 1012, 963, 912, 840, 772, 741.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.26 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.47 (s, 2H, NH₂), 7.59 – 7.66 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 115.7 (d, *J* = 21.7 Hz, 2xCH_{Ar}), 118.5 (d, *J* = 272.5 Hz, C_q), 122.5 (C_q), 126.3 (2xCH_{Ar}), 129.5 (2xCH_{Ar}), 129.5 (d, *J* = 8.2 Hz, 2xCH_{Ar}), 129.7 (d, *J* = 3.2 Hz, C_q), 130.8 (C_q), 142.7 (C_q), 144.0 (C_q), 144.5 (C_q), 150.0 (d, *J* = 41.4 Hz, C_q), 161.9 (d, *J* = 245.6 Hz, C_q).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -113.26 (CF), -60.73 (CF₃).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₇H₁₀F₄N₄O₂S₂ : 443.0254 [M+H]⁺, found : 443.0255.



Chemical Formula: C₂H₂BrN₃S

Molecular Weight: 180,02

5-Bromo-1,3,4-thiadiazol-2-amine (170)

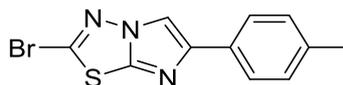
To a suspension of 1,3,4-thiadiazol-2-amine (25.000 g, 247.0 mmol, 1.0 eq.) and sodium acetate (22.538 g, 272.0 mmol, 1.1 eq.) in acetic acid (250 mL) was slowly added bromine (13.26 mL, 272.0 mmol, 1.1 eq.). After 18 h stirring at room temperature, the reacting mixture was diluted with cold water (400 mL) and filtered. The precipitate was successively washed with a saturated solution of NaHCO₃, cold water and Et₂O to give **170** (40.750 g, 92 %) as a beige solid.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.51 (s, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.8 (C_q), 124.1 (C_q).

All spectral data corresponded to literature values:

Isabel, E.; Lachance, N.; Leclerc, J.-P.; Leger, S.; Oballa, R. M.; Powell, D.; Ramtohol, Y. K.; Rou, P.; Tranmer, G. K.; Piotis, R.; Li, L.; Martins, E. WO2010094126 **2010**, 172 pp.



Chemical Formula: C₁₁H₈BrN₃S

Molecular Weight: 294,17

2-Bromo-6-(*p*-tolyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (**171**)

2-Bromo-4'-methylacetophenone (2.602 g, 12.20 mmol, 1.1 eq.) and 2-amino-5-bromo-1,3,4-thiadiazole **170** (2.000 g, 11.10 mmol, 1.0 eq.) were refluxed in butanol (40 mL) for 18 h. The mixture was concentrated and the crude was taken off with NaHCO₃ solution. The resulting solid was filtered, washed with cold water and then dried with Et₂O under vacuum to give **171** (2.375 g, 73 %) as a yellow solid.

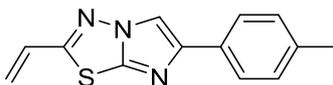
Mp : 194 - 196 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 1543, 1491, 1454, 1391, 1338, 1289, 1258, 1171, 1126, 1056, 1018, 981, 933, 840, 827, 803, 775, 734, 708, 679.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.38 (s, 3H, CH₃), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.97 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 21.4 (CH₃), 109.5 (CH_{Ar}), 125.1 (2xCH_{Ar}), 129.6 (2xCH_{Ar}), 130.6 (C_q), 132.6 (C_q), 137.8 (C_q), 145.5 (C_q), 146.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₁H₈BrN₃S : 293.9695 [M+H]⁺, **found** : 293.9694.



Chemical Formula: C₁₃H₁₁N₃S

Molecular Weight: 241,31

6-(*p*-Tolyl)-2-vinylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (**172**)

In a microwave vial under inert atmosphere with a stir bar was charged, CuI (0.007 g, 0.034 mmol, 0.1 eq.), Pd(PPh₃)₄ (0.020 g, 0.017 mmol, 0.05 eq.), **171** (0.100 g, 0.340 mmol, 1.0 eq.), then dry and degassed DMF (0.7 mL) and (tributylstannyl)ethylene (0.12 mL, 0.408 mmol, 1.2 eq.). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 65 °C, the mixture was poured into saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x20 mL). Combined organics layers were dried with Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2) as eluent to give **172** (0.028 g, 34 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 8/2) : 0.30.

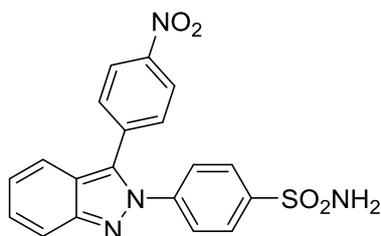
Mp : 139 - 141 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3140, 2361, 1545, 1495, 1472, 1410, 1336, 1257, 1236, 1172, 1102, 1052, 993, 961, 833, 812, 842, 824, 799, 754, 736, 718, 692.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.38 (s, 3H, CH₃), 5.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_{Alken}), 6.01 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_{Alken}), 6.90 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H, H_{Alken}), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.94 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 21.4 (CH₃), 109.0 (CH_{Alkene}), 123.6 (CH₂), 125.1 (2xCH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 129.5 (2xCH_{Ar}), 131.1 (C_q), 137.6 (C_q), 144.4 (C_q), 147.2 (C_q), 160.7 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₃H₁₁N₃S : 242.0746 [M+H]⁺, **found** : 242.0743.



Chemical Formula: C₁₉H₁₄N₄O₄S

Molecular Weight: 394,41

4-(3-(4-Nitrophenyl)-2H-indazol-2-yl)benzenesulfonamide (177)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **15** (0.250 g, 0.71 mmol, 1.00 eq.), 4-nitro phenylboronic acid (0.150 g, 0.85 mmol, 1.20 eq.), Cs₂CO₃ (0.694 g, 2.13 mmol, 3.00 eq.) and dioxane/H₂O (9/1, 4 mL). The mixture was degassed 15 min with inert gas and then Pd(PPh₃)₄ (0.082 g, 0.07 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **177** (0.150 g, 53 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.34.

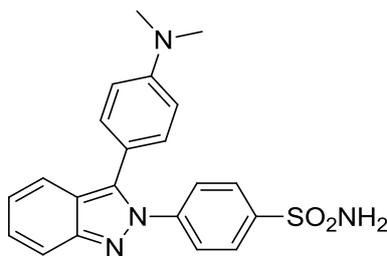
Mp : 221 - 223 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3265, 3154, 3046, 2359, 1594, 1516, 1400, 1339, 1303, 1286, 1162, 1097, 1017, 980, 906, 852, 939, 755, 739, 720, 696.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.39 (s, 2H, NH₂), 7.43 – 7.48 (m, 1H, H_{Ar}), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, 4xH_{Ar}), 7.79 (dd, *J* = 27.3, 8.7 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 117.7 (CH_{Ar}), 119.9 (CH_{Ar}), 121.8 (C_q), 123.8 (CH_{Ar}), 124.1 (2xCH_{Ar}), 126.5 (2xCH_{Ar}), 126.8 (2xCH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 130.8 (2xCH_{Ar}), 133.1 (C_q), 135.3 (C_q), 141.7 (C_q), 144.0 (C_q), 147.0 (C_q), 148.6 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₄N₄O₄S : 395.0809 [M+H]⁺, found : 395.0806.



Chemical Formula: $C_{21}H_{20}N_4O_2S$

Molecular Weight: 392,47

4-(3-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2H-indazol-2-yl)benzenesulfonamide (178)

In a microwave vial 2-5 mL with a stir bar was charged, **15** (0.200 g, 0.57 mmol, 1.00 eq.), 4-(dimethylamino)phenylboronic acid hydrochloride (0.140 g, 0.68 mmol, 1.20 eq.), Cs_2CO_3 (0.740 g, 2.27 mmol, 3.00 eq.) and dioxane/ H_2O (9/1, 4 mL). The mixture was degassed 15 min with inert gas and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.066 g, 0.06 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **178** (0.188 g, 84 %) as a yellow solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.50.

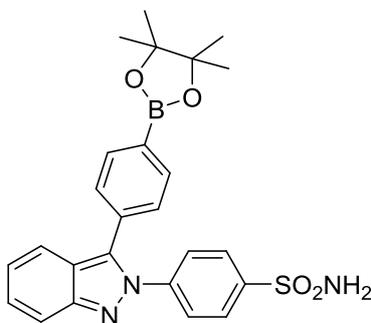
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3255, 3148, 3037, 2359, 1614, 1594, 1544, 1505, 1482, 1434, 1401, 162, 1337, 1300, 1287, 1225, 1184, 1162, 1097, 1022, 976, 941, 908, 841, 813, 757, 738, 691.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 2.96 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.12 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.33 – 7.39 (m, 1H, H_{Ar}), 7.51 (s, 2H, NH_2), 7.67 (dd, $J = 16.8, 8.8$ Hz, 4H, $4 \times H_{Ar}$), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 39.7 ($2 \times CH_3$), 112.1 ($2 \times CH_{Ar}$), 115.5 (C_q), 117.2 (CH_{Ar}), 120.8 (CH_{Ar}), 121.1 (C_q), 122.0 (CH_{Ar}), 126.2 ($2 \times CH_{Ar}$), 126.5 ($2 \times CH_{Ar}$), 127.1 (CH_{Ar}), 130.2 ($2 \times CH_{Ar}$), 136.2 (C_q), 142.5 (C_q), 143.3 (C_q), 148.5 (C_q), 150.1 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{21}H_{20}N_4O_2S$: 393.1380 $[M+H]^+$, found : 393.1380.



Chemical Formula: $C_{24}H_{25}BN_3O_4S$
Molecular Weight: 462,35

4-(3-(4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2H-indazol-2-yl)benzenesulfonamide (180)

In a microwave vial 0.5 - 2 mL with a stir bar was charged, **15** (0.600 g, 1.70 mmol, 1.00 eq.), 1,4-benzenediboronic acid bis(pinacol) ester (1.687 g, 5.11 mmol, 3.00 eq.) and dioxane (5.6 mL). The mixture and Na_2CO_3 aqueous solution 2M (5.54 mL, 11.07 mmol, 6.5 eq.) were degassed 15 min with inert gas and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.066 g, 0.06 mmol, 0.10 eq.) and Na_2CO_3 solution were added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 40 min of irradiation at 100 °C, the mixture was poured in water (15.0 mL) and aqueous layer was extracted twice with EtOAc (2x20 mL). Combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated and purified by silica gel column chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **180** (0.423 g, 52 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.28.

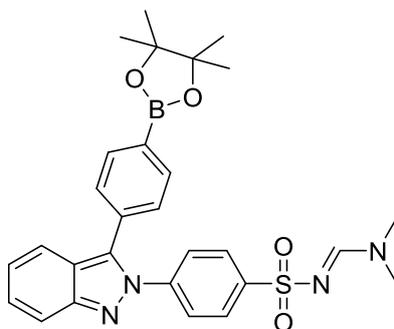
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3262, 3160, 2977, 2353, 1611, 1593, 1506, 1399, 1359, 1341, 1301, 1267, 1215, 1162, 1145, 1094, 1020, 977, 962, 904, 839, 755, 738, 711, 657.

1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.31 (s, 12H, 4xCH₃), 7.16 – 7.24 (m, 1H, H_{Ar}), 7.36 – 7.46 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.50 (s, 2H, 2xH_{Ar}), 7.62 – 7.68 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.75 (dt, $J = 7.5, 5.7$ Hz, 4H, 4xH_{Ar}), 7.87 – 7.93 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ : 24.6 (4xCH₃), 83.9 (2xC_q), 117.5 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 121.4 (C_q), 123.1 (CH_{Ar}), 126.3 (2xCH_{Ar}), 126.6 (2xCH_{Ar}), 127.2 (C_q), 127.4 (CH_{Ar}), 128.9 (2xCH_{Ar}), 131.6 (C_q), 134.8 (2xCH_{Ar}), 134.9 (C_q), 142.0 (C_q), 143.7 (C_q), 148.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{24}H_{25}BN_3O_4S$: 476.1814 [M+H]⁺, found : 476.1812.



Chemical Formula: $C_{28}H_{31}BN_4O_4S$
 Molecular Weight: 530,45

***N,N*-Dimethyl-*N'*-((4-(3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2*H*-indazol-2-yl)phenyl)sulfonyl)formimidamide (**181**)**

To a solution of **180** (0.100 g, 0.21 mmol, 1.0 eq.) in THF (1.0 mL), DME.DMA (0.06 mL, 0.42 mmol, 2.0 eq.) was added and the mixture was stirred 1 h at room temperature. The solvent was removed and the crude was precipitated and triturated in Et₂O. The resulting solid was filtered, washed with Et₂O and dried with pentane under vacuum to give **181** (0.108 g, 97 %) as a white solid.

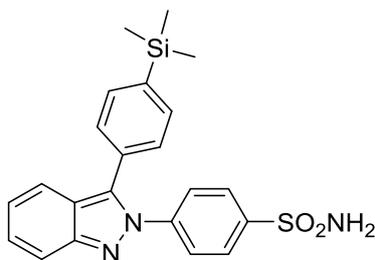
Mp : 143 - 145 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2974, 2359, 1617, 1591, 1504, 1428, 1399, 1358, 1338, 1314, 1301, 1148, 1109, 1093, 1020, 963, 904, 842, 758, 739, 659.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.31 (s, 12H, 4xCH₃), 2.94 (s, 3H, CH₃), 3.16 (s, 3H, CH₃), 7.19 (dd, *J* = 8.6, 6.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, 3xH_{Ar}), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.76 (dd, *J* = 8.5, 3.2 Hz, 3H, 3xH_{Ar}), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.25 (s, 1H, H_{imi}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 24.6 (4xCH₃), 35.1 (CH₃), 40.9 (CH₃), 83.9 (2xC_q), 105.3 (C_q), 117.5 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 121.5 (CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 126.3 (2xCH_{Ar}), 126.9 (2xCH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 128.9 (2xCH_{Ar}), 131.6 (C_q), 134.9 (2xCH_{Ar}), 134.9 (C_q), 141.9 (C_q), 142.7 (C_q), 148.5 (C_q), 159.9 (CH_{imi}).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₂₈H₃₁BN₄O₄S : 531.2237 [M+H]⁺, **found** : 531.2236.



Chemical Formula: $C_{22}H_{23}N_3O_2SSi$
Molecular Weight: 421,59

4-(3-(4-(Trimethylsilyl)phenyl)-2H-indazol-2-yl)benzenesulfonamide (183)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, **15** (0.800 g, 2.27 mmol, 1.00 eq.), 4-trimethylbenzeneboronic acid (0.558 g, 2.73 mmol, 1.20 eq.), Cs_2CO_3 (2.219 g, 6.81 mmol, 3.0 eq.) and dioxane/water (9/1, 12 mL). The mixture was degassed 15 min with inert gas and then $Pd(PPh_3)_4$ (0.266 g, 0.23 mmol, 0.10 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (55/45) as eluent to give **183** (0.662 g, 69 %) as a beige solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.47.

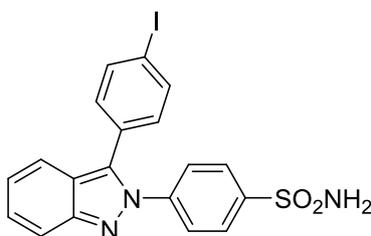
Mp : 220 - 222 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3262, 3160, 3043, 2948, 2356, 1594, 1505, 1394, 1360, 1339, 1305, 1248, 1162, 1095, 1020, 977, 906, 835, 754, 734, 725, 688.

1H NMR (250 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.28 (s, 9H), 7.15 – 7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 7.37 – 7.44 (m, 3H, $3xH_{Ar}$), 7.53 (s, 2H, NH_2), 7.62 – 7.79 (m, 6H), 7.88 – 7.92 (m, 2H, $2xH_{Ar}$).

^{13}C NMR (63 MHz, $DMSO-d_6$) δ : -1.2 ($3xCH_3$), 117.4 (CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 121.4 (C_q), 122.9 (CH_{Ar}), 126.4 ($2xCH_{Ar}$), 126.6 ($2xCH_{Ar}$), 127.3 (CH_{Ar}), 128.6 ($2xCH_{Ar}$), 129.2 (C_q), 133.8 ($2xCH_{Ar}$), 135.2 (C_q), 140.6 (C_q), 142.2 (C_q), 148.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{22}H_{23}N_3O_2SSi$: 422.1353 $[M+H]^+$, found : 422.1352.



Chemical Formula: $C_{19}H_{14}IN_3O_2S$

Molecular Weight: 475,30

4-(3-(4-Iodophenyl)-2H-indazol-2-yl)benzenesulfonamide (184)

To a suspension of **183** (0.500 g, 1.19 mmol, 1.0 eq.) in dry DCM (10 mL) at 0 °C, ICl 1M in DCM (2.37 mL, 2.37 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise and then the mixture was stirred 1.5 h at room temperature. Et₂O (18 mL) was added and the resulting precipitate was filtered, washed with saturated aqueous Na₂SO₄ solution, cold water and dried with Et₂O under vacuum to give **184** (0.560 g, 99 %) as a yellow solid.

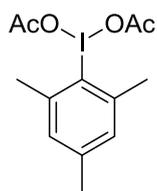
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3317, 3217, 2880, 1634, 1587, 1512, 1501, 1406, 1343, 1294, 1253, 1169, 1099, 1058, 1022, 1008, 952, 894, 835, 821, 772, 748, 725, 712, 678.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.14 – 7.28 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.41 (ddd, *J* = 8.8, 6.6, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.52 (s, 2H, NH₂), 7.62 – 7.71 (m, 3H, 3xH_{Ar}), 7.76 (dt, *J* = 8.7, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.83 – 7.94 (m, 4H, 4xH_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 95.7 (C_q), 117.5 (CH_{Ar}), 120.2 (CH_{Ar}), 121.4 (C_q), 123.1 (CH_{Ar}), 126.4 (2xCH_{Ar}), 126.7 (2xCH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 128.3 (C_q), 131.5 (2xCH_{Ar}), 134.3 (C_q), 137.9 (2xCH_{Ar}), 141.9 (C_q), 143.8 (C_q), 148.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₉H₁₄IN₃O₂S: 475.9924 [M+H]⁺, **found** : 475.9922.



Chemical Formula: $C_{13}H_{17}IO_4$
Molecular Weight: 364,18

Iodomesitylene diacetate (186)

To a solution of 2,4,6-trimethyliodobenzene (2.430 g, 9.68 mmol, 1.0 eq.) in glacial AcOH (80 mL) was added $NaBO_3 \cdot 4H_2O$ (16.884 g, 106.40 mmol, 11.0 eq.) by portion on 15 min. Then the mixture was stirred 18 h at 50 °C. After cooling, the mixture was poured in DCM (50 mL) and organic layer was washed twice with water and then saturated $NaHCO_3$ and water. Organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated and precipitated in pentane. The precipitate was filtered off, washed with pentane and dried under vacuum to give **186** (2.620 g, 74 %) as a white solid.

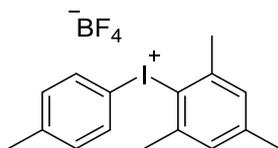
Mp : 180 - 182 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1644, 1590, 1455, 1441, 1367, 1265, 1043, 1011, 1000, 924, 849, 665.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.96 (s, 6H, 2x CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.70 (s, 6H, 2x CH_3), 7.09 (s, 2H, 2x H_{Ar}).

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 20.4 (2x CH_3), 21.3 (CH_3), 26.8 (2x CH_3), 129.0 (2x CH_{Ar}), 129.7 (C_q), 141.4 (2x C_q), 143.2 (C_q), 176.5 (2x C_q).

HRMS (EI-MS) : Unstable.



Chemical Formula: $C_{16}H_{18}BF_4I$
Molecular Weight: 424,03

Mesityl(p-tolyl)iodonium tetrafluoroborate (**187**)

Under inert gas, to a suspension of 4-methylbenzeneboronic acid (0.100 g, 0.73 mmol, 1.00 eq.) in dry DCM (9,8 mL to $C_{\text{boronic acid}} = 0.075$ mol/L) at 0 °C was added $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.10 mL, 0.81 mmol, 1.10 eq.) dropwise. The mixture was stirred 10 min at 0 °C and a solution of **184** (0.281 g, 0.77 mmol, 1.05 eq.) in dry DCM (2,3 mL to $C_{\text{186}} = 0.33$ mol/L) was added dropwise and then the mixture was stirred 2.5 h at room temperature. $NaBF_4$ saturated was added (9,8 mL) and the mixture was vigorously stirred 30 min. Aqueous layer was extracted three times with DCM and organics layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The crude was precipitated in Et_2O and the resulting solid was filtered and washed with Et_2O to give **187** (0.309 g, 99 %) as a white solid.

Mp : 223 - 225 °C.

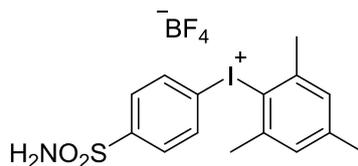
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 1580, 1478, 1444, 1381, 1302, 1281, 1209, 1186, 1031, 1010, 995, 944, 870, 851, 827, 799, 784, 765, 685.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.59 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 7.20 (s, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.4 (CH_3), 20.7 (CH_3), 26.2 ($2 \times CH_3$), 110.9 (C_q), 122.7 (C_q), 129.7 ($2 \times CH_{Ar}$), 132.4 ($2 \times CH_{Ar}$), 134.4 ($2 \times CH_{Ar}$), 141.4 ($2 \times C_q$), 142.2 (C_q), 142.9 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -148.30 (BF_4), -148.24 (BF_4).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{16}H_{18}IBF_4$: 337.0448 $[M]^+$, found : 337.0448.



Chemical Formula: $C_{15}H_{17}BF_4INO_2S$
Molecular Weight: 489,07

Mesityl(4-sulfamoylphenyl)iodonium tetrafluoroborate (**188**)

Under inert gas, to a suspension of (4-aminosulfonylphenyl)boronic acid (0.100 g, 0.50 mmol, 1.00 eq.) in dry DCM (6.6 mL to $C_{\text{boronic acid}} = 0.075$ mol/L) at 0 °C was added $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.31 mL, 2.53 mmol, 5.10 eq.) dropwise. The mixture was stirred 10 min at 0 °C and a solution of **186** (0.190 g, 0.52 mmol, 1.05 eq.) in dry DCM (1.6 mL to $C_{\text{186}} = 0.33$ mol/L) was added dropwise and then the mixture was stirred 2.5 h at room temperature. $NaBF_4$ saturated was added (6.6 mL) and the mixture was vigorously stirred 30 min. Water was added (5 mL) and the resulting precipitate was filtered off, washed and triturated with cold water and then triturated and dried with Et_2O to give **188** (0.237 g, 98 %) as a white solid.

Mp : 225 - 227 °C.

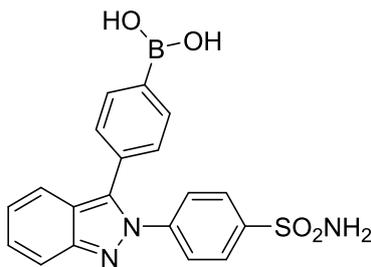
IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3411, 3297, 1565, 1549, 1457, 1388, 1359, 1341, 1296, 1267, 1170, 1024, 997, 942, 903, 851, 822, 728.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.60 (s, 6H, $2 \times CH_3$), 7.24 (s, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.58 (s, 2H, NH_2), 7.82 – 7.89 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 8.12 – 8.19 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.5 (CH_3), 26.3 ($2 \times CH_3$), 117.8 (C_q), 122.9 (C_q), 128.5 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.9 ($2 \times CH_{Ar}$), 135.1 ($2 \times CH_{Ar}$), 141.6 ($2 \times C_q$), 143.3 (C_q), 146.8 (C_q).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ : -148.30 (BF_4), -148.24 (BF_4).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{15}H_{17}BF_4INO_2$: 402.0019 $[M]^+$, found : 402.0017.



Chemical Formula: $C_{19}H_{16}BN_3O_4S$
Molecular Weight: 393,22

(4-(2-(4-Sulfamoylphenyl)-2H-indazol-3-yl)phenyl)boronic acid (189)

To a solution of **180** (0.200 g, 0.42 mmol, 1.0 eq.) in THF/water (4/1, 4 mL) mixture, $NaIO_4$ (0.273 g, 1.26 mmol, 3.0 eq.) was added and stirred 30 min at room temperature. Then HCl 1M (0.07 mL, 0.30 mmol, 0.7 eq.) was added and the solution was stirred 4 h at room temperature. After completion, the mixture was poured in cold water (5 mL) and the resulting precipitate was filtered, washed with cold water. To another vacuum flask, the solid was dried with Et_2O under vacuum to give the first part of **189**. The filtrate was concentrated and the crude was precipitated with pentane to give the second part of **189** after filtration and dry under vacuum. After combination of two parts, compound **189** was obtained (0.147 g, 87 %) as a white solid.

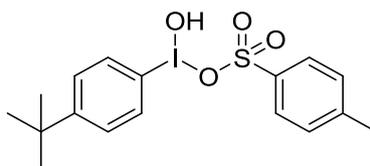
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3254, 3050, 2359, 1609, 1594, 1506, 1403, 1331, 1227, 1161, 1097, 1017, 977, 909, 840, 753, 737.

1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.19 (ddd, J = 8.4, 6.6, 0.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 – 7.45 (m, 3H, $3 \times H_{Ar}$), 7.51 (s, 2H, NH_2), 7.61 – 7.67 (m, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.70 (dt, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.76 (dt, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.84 – 7.93 (m, 4H, $4 \times H_{Ar}$), 8.19 (s, 2H, $2 \times OH$).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ : 117.4 (CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 121.4 (C_q), 122.9 (CH_{Ar}), 126.4 ($2 \times CH_{Ar}$), 126.6 ($2 \times CH_{Ar}$), 127.3 (CH_{Ar}), 128.5 ($2 \times CH_{Ar}$), 130.2 (C_q), 134.6 ($2 \times CH_{Ar}$), 135.4 (C_q), 142.1 (C_q), 143.7 (C_q), 148.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{19}H_{16}BN_3O_4S$: 394.1031 [$M+H$] $^+$, found : 394.1031.



Chemical Formula: C₁₇H₂₁IO₄S
Molecular Weight: 448,32

1-[Hydroxy(tosyloxy)iodo]-4-tert-butylbenzene (191)

To a solution of I₂ (0.470 g, 1.85 mmol, 0.5 eq.) in a mixture of DCM/TFE (1/1, 18 mL), tert-butylbenzene (0.58 mL, 3.69 mmol, 1.0 eq.) was added at room temperature. Successively, mCPBA (1.242g, 5.54 mmol, 1.5 eq.) and TsOH.H₂O (0.713 g, 3.69 mmol, 1.0 eq.) was added and the mixture was stirred 30 min at room temperature. The solvent was removed and the crude was precipitated and triturated in Et₂O. The resulting solid was filtered, washed with Et₂O and dried with pentane under vacuum to give **191** (1.350 g, 82 %) as a white solid.

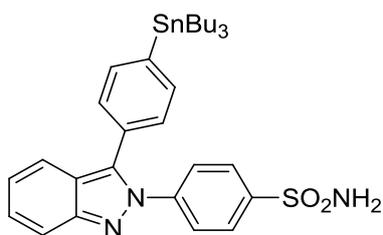
Mp : 176 - 178 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 2964, 2473, 1581, 1489, 1460, 1395, 1359, 1213, 1178, 1150, 1115, 1057, 1027, 997, 826, 811, 710, 676.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.31 (s, 9H, 3xCH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 7.08 – 7.15 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.43 – 7.51 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.58 – 7.66 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 8.08 – 8.17 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 9.66 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 20.7 (CH₃), 30.7 (3xCH₃), 34.9 (C_q), 120.2 (C_q), 125.4 (2xCH_{Ar}), 128.0 (2xCH_{Ar}), 134.4 (2xCH_{Ar}), 136.6 (2xCH_{Ar}), 137.6 (C_q), 145.5 (C_q), 155.6 (C_q).

HRMS (EI-MS) : Unstable.



Chemical Formula: $C_{31}H_{41}N_3O_2SSn$
Molecular Weight: 638,45

4-(3-(4-(Tributylstannyl)phenyl)-2H-indazol-2-yl)benzenesulfonamide (**192**)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, **184** (0.400 g, 0.84 mmol, 1.0 eq.) and dry dioxane (20 mL). The mixture was degassed 15 min and then Hexa-*n*-butylditin (1.45 mL, 2.78 mmol, 3.3 eq.) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.097 g, 0.08 mmol, 0.1 eq.) was added. The vial was sealed and then heated to 90 °C, 2 h. After cooling, the mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (8/2 then 5/5) as eluent to give **192** (0.179 g, 33 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.60.

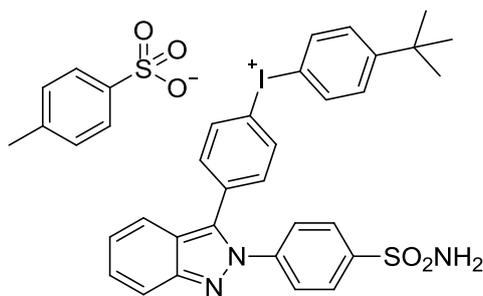
Mp : 207 - 209 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3269, 3154, 3059, 2955, 2922, 2850, 1627, 1593, 1540, 1504, 1462, 1413, 1392, 1361, 1340, 1302, 1287, 1227, 1162, 1097, 1068, 1019, 996, 977, 904, 837, 811, 756, 740, 718.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.78 – 0.92 (m, 9H, 3xCH₃), 0.97 – 1.17 (m, 6H, 3xCH₂), 1.30 (h, J = 7.3 Hz, 6H, 3xCH₂), 1.36 – 1.71 (m, 6H, 3xCH₂), 7.14 – 7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.37 – 7.42 (m, 1H, H_{Ar}), 7.51 (s, 2H, NH₂), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.2 (3xCH₂), 13.5 (3xCH₃), 26.6 (3xCH₂), 28.5 (3xCH₂), 117.4 (CH_{Ar}), 120.5 (CH_{Ar}), 121.4 (C_q), 122.8 (CH_{Ar}), 126.2 (2xCH_{Ar}), 126.5 (2xCH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 128.4 (C_q), 128.8 (2xCH_{Ar}), 135.3 (C_q), 136.7 (2xCH_{Ar}), 142.20 (C_q), 142.8 (C_q), 143.6 (C_q), 148.5 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{31}H_{41}N_3O_2SSn$: 640.2019 [M+H]⁺, found : 640.2022.



Chemical Formula: $C_{36}H_{34}IN_3O_5S_2$

Molecular Weight: 779,71

**(4-(*tert*-Butyl)phenyl)(4-(2-(4-sulfamoylphenyl)-2H-indazol-3-yl)phenyl)iodonium 4-methylbenzenesulfonate
(193)**

Under inert atmosphere, to a solution of **191** (0.042 g, 0.09 mmol, 1.5 eq.) in ACN (0.5 mL), DCM (0.5 mL) and **192** (0.040 g, 0.06 mmol, 1.0 eq.) was added. The mixture was stirred 18 h at room temperature and then the solvent was removed under inert gas flux. Successively, absolute EtOH (0.5 mL) and then Et₂O (7.0 mL) was added and the resulting precipitate was filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum to give **193** (0.036 g, 73 %) as a white solid.

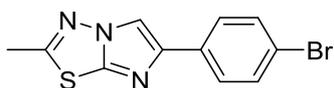
Mp : 163 - 165 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3202, 3063, 2961, 1594, 1503, 1462, 1395, 1362, 1333, 1305, 1160, 1120, 1106, 1032, 1008, 970, 924, 839, 815, 747, 711, 680.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.28 (s, 9H, 3xCH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.53 – 7.70 (m, 9H, NH₂ & 7xH_{Ar}), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 20.7 (CH₃), 30.7 (3xCH₃), 34.9 (C_q), 112.6 (C_q), 115.8 (C_q), 117.6 (CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 121.6 (C_q), 123.5 (CH_{Ar}), 125.4 (2xCH_{Ar}), 126.6 (2xCH_{Ar}), 126.7 (2xCH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 128.0 (2xCH_{Ar}), 128.9 (2xCH_{Ar}), 132.4 (2xCH_{Ar}), 133.4 (C_q), 135.1 (2xCH_{Ar}), 135.7 (2xCH_{Ar}), 136.7 (C_q), 137.5 (C_q), 141.7 (C_q), 144.0 (C_q), 145.8 (C_q), 148.5 (C_q), 155.4 (C_q).

HRMS (EI-MS) : *m/z* calcd for C₃₆H₃₄IN₃O₅S₂ : 608.0863 [M]⁺, found : 608.0860.



Chemical Formula: C₁₁H₈BrN₃S

Molecular Weight: 294,17

6-(4-Bromophenyl)-2-methylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (194)

The appropriate 2-bromoacetophenone (5.229 g, 18.5 mmol, 1.1 eq.) and 2-amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (2.000 g, 16.8 mmol, 1.0 eq.) were refluxed in butanol (45 mL) for 18 h. After cooling, Et₂O (45 mL) was added, the precipitate was filtrated, washed with aqueous saturated NaHCO₃, cold water and the solid was solubilized with DCM, dried with MgSO₄, concentrated to give the title compound **194** (3.594 g, 73 %) as a beige solid.

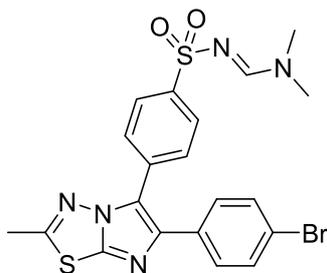
Mp : 195 - 197 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3139, 1596, 1531, 1501, 1473, 1429, 1397, 1337, 1280, 1190, 1094, 1068, 1054, 1027, 1004, 957, 932, 828, 819, 784, 736, 722, 704, 680.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 2.71 (s, 3H, CH₃), 7.48 – 7.55 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.64 – 7.71 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.94 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ : 18.0 (CH₃), 109.4 (CH_{Ar}), 121.3 (C_q), 126.6 (2xCH_{Ar}), 131.9 (2xCH_{Ar}), 133.0 (C_q), 145.1 (C_q), 146.0 (C_q), 159.7 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for C₁₁H₈BrN₃S : 293.9695 [M+H]⁺, **found** : 293.9696.



Chemical Formula: $C_{20}H_{18}BrN_5O_2S_2$
Molecular Weight: 504,42

***N'*-((4-(6-(4-Bromophenyl)-2-methylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl)phenyl)sulfonyl)-*N,N*-dimethylformimidamide (195)**

In a microwave vial was charged with, under inert atmosphere, a stir bar, **194** (0.750 g, 2.55 mmol, 1.0 eq.), **157** (2.226 g, 7.65 mmol, 3.0 eq.), CS_2CO_3 (2.487 g, 7.65 mmol, 3.0 eq.), dry toluene (13.5 mL). The mixture was degassed 15 min and then $Pd(OAc)_2$ (0.058 g, 0.25 mmol, 0.1 eq.) and Xantphos (0.304 g, 0.51 mmol, 0.2 eq.) was added. The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 1.5 h of irradiation at 150 °C, the mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography (eluent : Petroleum Ether/EtOAc, 2/8) to give **195** (0.755 g, 59 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 2/8) : 0.27.

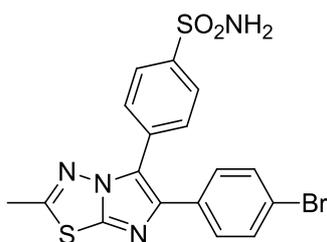
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 2353, 1621, 1498, 1477, 1424, 1336, 1304, 1271, 1247, 1187, 1148, 1084, 1064, 1004, 958, 905, 840, 771, 741, 727, 718, 693, 681.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.73 (s, 3H, CH_3), 3.06 (s, 3H, CH_3), 3.16 (s, 3H, CH_3), 7.46 (s, 4H, $4xH_{Ar}$), 7.69 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 7.92 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 2H, $2xH_{Ar}$), 8.17 (s, 1H, H_{Imi}).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 18.1 (CH_3), 35.7 (CH_3), 41.7 (CH_3), 122.0 (C_q), 122.6 (C_q), 127.1 ($2xCH_{Ar}$), 128.9 ($2xCH_{Ar}$), 129.6 ($2xCH_{Ar}$), 131.9 ($2xCH_{Ar}$), 132.5 (C_q), 133.3 (C_q), 141.8 (C_q), 142.3 (C_q), 145.9 (C_q), 159.4 (CH_{Imi}), 160.1 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{20}H_{18}BrN_5O_2S_2$: 504.0158 [$M+H$] $^+$, found : 504.0160.



Chemical Formula: $C_{17}H_{13}BrN_4O_2S_2$
Molecular Weight: 449,34

4-(6-(4-Bromophenyl)-2-methylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)benzenesulfonamide (196)

In a microwave vial 10-20 mL with a stir bar was charged, **195** (1.000 g, 1.98 mmol, 1.00 eq.), dioxane (10 mL) and then NaOH 10N (0.59 mL, 5.95 mmol, 3.00 eq.). The vial was sealed and then put on microwave cavity. After 5min of irradiation at 150 °C, HCl 1N was added (~ 6mL) to acidify (pH ≤ 5) and agitated 15 min at room temperature. The precipitate was filtered, washed with cold water and then take up by solubilisation in DCM/MeOH (7/3). Filtrate was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give **196** (0.856 g, 96 %) as a white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.20.

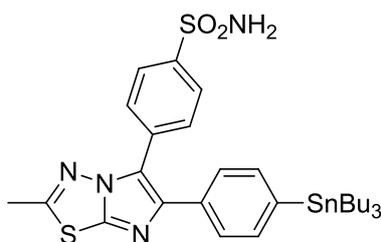
Mp : > 250 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3334, 3261, 2970, 2359, 1597, 1540, 1498, 1477, 1396, 1374, 1326, 1301, 1189, 1148, 1130, 1099, 1068, 1006, 959, 905, 872, 832, 771, 737, 718, 683, 669.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.74 (s, 3H, CH_3), 7.45 (s, 2H, NH_2), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $2 \times H_{Ar}$).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 17.6 (CH_3), 120.8 (C_q), 122.0 (C_q), 126.2 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.2 ($2 \times CH_{Ar}$), 129.2 ($2 \times CH_{Ar}$), 131.5 ($2 \times CH_{Ar}$), 131.8 (C_q), 133.3 (C_q), 140.6 (C_q), 143.6 (C_q), 145.4 (C_q), 161.6 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{17}H_{13}BrN_4O_2S_2$: 448.9736 $[M+H]^+$, found : 448.9736.



Chemical Formula: $C_{29}H_{40}N_4O_2S_2Sn$
Molecular Weight: 659,49

4-(2-Methyl-6-(4-(tributylstannyl)phenyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl)benzenesulfonamide (197)

Under inert gas, a solution of **196** (0.400 g, 0.89 mmol, 1.0 eq.) in dry dioxane (15 mL) was degassed 15 min with inert gas and then hexa-*n*-butylditin (1.55 mL, 2.96 mmol, 2.00 eq.) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.102 g, 0.09 mmol, 0.1 eq.) was added. The mixture was heated 18 h at 90 °C. After cooling, the mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography with Petroleum Ether/EtOAc (5/5) as eluent to give **197** (0.295 g, 50 %) as white solid.

Rf (Petroleum Ether/EtOAc, 5/5) : 0.37.

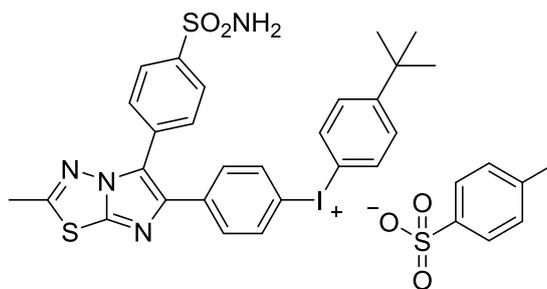
Mp : 136 - 138 °C.

IR (ATR diamond, cm^{-1}) ν : 3275, 2953, 2923, 2850, 1598, 1551, 1503, 1462, 1413, 1377, 1339, 1277, 1188, 1162, 1097, 1075, 1058, 1014, 958, 898, 843, 826, 773, 737, 720, 677, 669.

1H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H, 3xCH₃), 0.94 – 1.17 (m, 6H, 3xCH₂), 1.29 (h, *J* = 6.9 Hz, 6H, 3xCH₂), 1.38 – 1.67 (m, 6H, 3xCH₂), 2.74 (s, 3H, CH₃), 7.30 – 7.56 (m, 4xH_{Ar} & NH₂), 7.68 – 7.80 (m, 2H, 2xH_{Ar}), 7.85 – 7.95 (m, 2H, 2xH_{Ar}).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.1 (CH₂), 13.5 (CH₃), 17.6 (CH₃), 26.6 (CH₂), 28.5 (CH₂), 121.7 (C_q), 126.1 (2xCH_{Ar}), 126.7 (2xCH_{Ar}), 129.2 (2xCH_{Ar}), 132.1 (C_q), 133.7 (C_q), 136.3 (2xCH_{Ar}), 140.9 (C_q), 141.9 (C_q), 143.4 (C_q), 145.2 (C_q), 161.2 (C_q).

HRMS (EI-MS) : m/z calcd for $C_{29}H_{40}N_4O_2S_2Sn$: 661.1690 [M+H]⁺, found : 661.1689.



Chemical Formula: $C_{34}H_{33}IN_4O_5S_3$

Molecular Weight: 800,75

(4-(*tert*-Butyl)phenyl)(4-(2-methyl-5-(4-sulfamoylphenyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl)phenyl)iodonium 4-methylbenzenesulfonate (198)

Under inert gas, to a solution of **191** (0.051 g, 0.11 mmol, 1,5 eq.) in ACN (0.5 mL) was added successively **197** (0.050 g, 0.07 mmol, 1.0 eq.) and DCM (0.5 mL). The mixture was agitated 18 h at room temperature and then the solvent was evaporated under inert gas flux. EtOH was added (0.5 mL) to solubilize the crude and then Et₂O (7 mL) was added under vigorous agitation. The precipitate was filtered, washed and dried with Et₂O to give **198** (0.050 g, 82 %) as a white solid.

Mp : 163 - 165 °C.

IR (ATR diamond, cm⁻¹) ν : 3224, 3063, 2961, 1599, 1478, 1394, 1334, 1159, 1120, 1068, 1032, 1008, 959, 915, 816, 772, 739, 715, 680.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.26 (s, 9H, 3xCH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.73 (s, 3H, CH₃), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.48 (s, 2H, NH₂), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH_{Ar}), 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2xH_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 20.7 (CH₃), 30.7 (CH₃), 34.9 (CH₃), 112.8 (C_q), 114.3 (C_q), 123.1 (C_q), 125.4 (2xCH_{Ar}), 126.3 (2xCH_{Ar}), 127.9 (2xCH_{Ar}), 128.9 (2xCH_{Ar}), 129.7 (2xCH_{Ar}), 129.7 (2xCH_{Ar}), 131.5 (C_q), 134.9 (2xCH_{Ar}), 135.6 (2xCH_{Ar}), 137.4 (C_q), 137.6 (C_q), 139.5 (C_q), 144.0 (C_q), 145.7 (C_q), 145.8 (C_q), 155.3 (C_q), 162.2 (C_q).

HRMS (EI-MS) : *m/z* calcd for C₃₄H₃₃IN₄O₅S₂ : 629.0536 [M]⁺, found : 629.0537.

Références bibliographiques

1. http://www.anarlf.eu/medias/publications/fichiers/2004_Leon.pdf
2. Conforti L, Adalbert R., Coleman M. P., *Trends Neurosci.*, **2007**, *30*, 159-166.
3. <http://www.agence-nationale-recherche.fr/suivi-bilan/editions-2013-et-anterieures/biologie-sante/jpnd-jpi-sur-les-maladies-neurodegeneratives/>
4. <http://www.neurodegenerationresearch.eu/about/what/>
5. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Plan maladies neurodégénératives 2014-2019. 4eme trimestre 2014.
6. Young A. B., *J. Neurosci.*, **2009**, *29*, 12722-12728.
7. de Vries H. E., Schwaninger M., *BBA Molecular Basis of Disease*, **2015**, S0925-4439(15)00388-9. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.12.024
8. Jacobs A. H., Tavitian B., INMiND consortium, *J. Cereb. Blood Flow Metabo.*, **2012**, *32*, 1393-1415.
9. Bartels A., Leenders K., *Curr. Neuropharmacol.*, **2010**, *8*, 62-68.
10. Czlonkowska A., Kurkowska-Jastrzebska I., *J. Neuroimmunol.*, **2011**, *231*, 78-85.
11. Aid S., Parikh N., Palumbo S., Bosetti F., *Neurosci Lett.*, **2010**, *478*, 113-118.
12. Chakraborti A. K., Garg S. K., Kumar R., Motiwala H. F., Jadhavar P. S., *Curr. Med. Chem.*, **2010**, *17*, 1563-1593.
13. Kernbaum S., "Dictionnaire de médecine Flammarion" 8ème ed., *Medecine Sciences Publications : Paris*, **2008**, 1133.
14. Defranceschi M., "Chimie et médicaments" Ellipses Edition Marketing : Paris, **2011**, 79-85.
15. Russo-Marie F., "L'inflammation" John Libbey Eurotext : Paris, **1998**, 21-130.
16. Zarghi A., Arfaee S., Rao P. N. P., Knaus E. E., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 2600-2605.
17. Garcia-Lafuente A., Guillamon E., Villares A., Rostagno M. A., Martinez J. A., *Inflamm. Res.*, **2009**, *58*, 537-552.
18. Parnham M. J., *Inflamm. Res.*, **2008**, *57*, 403.
19. Aoki T., Narumiya S., *Trends in Pharmacological Sciences*, **2012**, *33*, 304-311.
20. Skaper S.D., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **2007**, *1122*, 23-34.
21. Yagami T., Koma H., Yamamoto Y., "Pathophysiological Roles of Cyclooxygenases and Prostaglandins in the Central Nervous System", *Mol. Neurobiol.*, **2015**.
22. <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/maladies-auto-immunes>
23. Russo-Marie F., "L'inflammation" John Libbey Eurotext : Paris, **1998**, 523-553.
24. Ossipow V., Pellissier F., *Biofutur*, **2007**, *277*, 24-27.
25. Bradl M., Lassmann H., *Acta Neuropathol.*, **2010**, *119*, 37-53.
26. <http://www.embryology.ch/francais/vcns/histogenese04.html>
27. http://images.google.fr/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fclassconnection.s3.amazonaws.com%2F139%2Fflashcards%2F559139%2Fjpg%2Fmyelination1317164023512.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.studyblue.com%2Fnotes%2Fnote%2Fchapter-12-nervous-tissue%2Fdeck%2F10734315&h=482&w=642&tbid=yHtYKbxYAnYvFM%3A&docid=0JcyXkMHFaQ1ZM&ei=IWnEVpuKAsX_aeHYhpgl&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=347&page=2&start=39&ndsp=45&ved=0ahXffoKHWGsAYMQRQMlglwSg
28. Mérat M. C., « Sommeil : des cellules étoilées en sont la clé », **2009**, *1100*, 105.
29. Azevedo F. A. C., « Equal Numbers of Neuronal and Nonneuronal Cells Make the Human Brain an Isometrically Scaled-Up Primate Brain », *The Journal of Comparative Neurology*, **2009**, *513*, 10.
30. Heneka M. T., O'Banion M. K., *J. Neuroimmunol.*, **2007**, *184*, 69-91.
31. Hanisch U. K., Kettenmann H. *Nat. Neurosci.*, **2007**, *10*, 1387-1394.
32. Gao H. M., Hong J. S., *Trends Immunol.*, **2008**, *29*, 357-365.
33. Block M. L., Zecca L., Hong J. S., *Nat. Rev. Neurosci.*, **2007**, *8*, 57-69.
34. Kreutzberg G.W., *Trends Neurosci.*, **1996**, *19*, 312-318.
35. <http://pst.chez-alice.fr/1es3tptd.htm>
36. <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article162>
37. Richard D., Orsa D., *neurophysiologie : physiologie cellulaire et système sensoriels*, Dunod, Paris, **1994**, p. 14.
38. Pardridge W. M., *Mol. Interv.*, **2003**, *3*, 90-105.
39. Pardridge W. M., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **2012**, *32*, 1959-1972
40. http://campus2.univ-lille2.fr/claroline/backends/download.php?url=L1VFM19NQVRSQU5fMi5wZGY%3D&cidReset=true&cidReq=UE3_PRMATRAN
41. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **1997**, *23*, 3-25.
42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28180/>
43. Banks W. A., *BMC Neurology*, **2009**, *9*, S3.
44. <http://www.nature.com/nature/journal/v481/n7382/pdf/481455a.pdf>
45. Ghose A. K., Viswanadhan V. N., Wendoloski J. J., *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55-68.
46. Pajouhesh H., Lenz G. R., *NeuroRx*, **2005**, *2*, 541-553.
47. Hitchcock S. A., Pennington L. D., *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 7559-7583.
48. Stoessl A. J., Martin W. W., McKeown M. J., Sossi V., *Lancet Neurol.*, **2011**, *10*, 987-1001.
49. Quigley H., Colloby S. J., O'Brien J. T., *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, **2011**, *26*, 991-999.

50. Stankoff B., Wang Y., Bottlaender M., Aigrot M. S., Dolle F., Wu C., Feinstein D., Huang G. F., Semah F., Mathis C. A., Klunk W., Gould R. M., Lubetzki C., Zalc B., *PNAS*, **2006**, *103*, 9304–9309.
51. Filler A., *The History, Development and Impact of Computed Imaging in Neurological Diagnosis and Neurosurgery: CT, MRI, and DTI*, *Nature Precedings*, **2009**.
52. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_maladies_neuro_degeneratives_def.pdf
53. Le Bihan D., « *l'exploration non invasive du cerveau* », *CLEFS CEA*, **2014**, *62*.
54. Klimas M. T., *Mol. Imaging Biol.*, **2002**, *4*, 311-337.
55. Kim S.K., Allen-Auerbach M., Goldin J., Fueger B. J., Dahlbom M., Brown M., Czernin J., Schiepers C., *J. Nucl. Med.*, **2007**, *48*, 214-220.
56. Rahmim A., Zaidi H., *Nucl. Med. Commun.*, **2008**, *29*, 193-207.
57. W. W. Moses, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A. Author manuscript*, **2011**, *648*, 236-240.
58. <http://rayons-sante.com/rayonnements-sante/l-imagerie-medicale/article/la-tep-tomographie-par-emission-de>
59. Ribeiro M. J., Vercouillie J., Debiais S., Cottier J. P., Bonnaud I., Camus V., Banister S., Kassiou M., Arlicot N., Guilloteau D., *EJNMMI Res.*, **2014**, *4*, 28.
60. http://antimatiere.lescigales.org/?page_id=157
61. Zhu A., Lee D., Shim H., *Semin Oncol.*, **2011**, *38*, 55–69.
62. Bergstrom M., Grahnen A., Langstrom B., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **2003**, *59*, 357-366.
63. <http://dossier.univ-st-etienne.fr/lbti/www/acomen/revue/2005/pdf4/07PASQUALINI.pdf>
64. Lasne M. C., Pierrro-Huard C., Barre L., *L'Act. Chim.*, **1997**, *11*, 13-20.
65. <http://www.almhnds.com/7/NM/9.pdf>
66. <http://fluorine.atomistry.com/isotopes.html>
67. <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-19/a0191977.htm>
68. <http://afppe.poitou.online.fr/Site%20A.F.R.H.A/tep-scan.htm>
69. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0157439.htm>
70. Wiebe L. I., *International Congress Series*, **2004**, *1264*, 53-76.
71. Herholz K., Heiss W. D., *Mol. Imaging Biol.*, **2004**, *6*, 239-269.
72. http://www.austin.unimelb.edu.au/pet/detail/clinical_neurology.html
73. Nickles R. J., Daube M. E., Ruth T. J., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1984**, *35*, 117–122.
74. Helus F., *Radiochem. Radioanal. Lett.*, **1979**, *38*, 395–410.
75. Casella V., Ido T., Wolf A. P., Fowler J. S., MacGregor R. R., Ruth T. J., *J. Nucl. Med.*, **1980**, *21*, 750–757.
76. Palmer A. J., Clark J. C., Goulding R. W., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1977**, *28*, 53–65.
77. a) Berridge M. S., Tewson T. J., *Int. J. Rad. Appl. Instrum. A.*, **1986**, *37*, 685–693. b) Furuya T., Kuttruff C. A., Ritter T., *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.*, **2008**, *11*, 803–819. c) Adachi K., Ohira Y., Tomizawa G., Ishihara S., Oishi S., *J. Fluor. Chem.*, **2003**, *120*, 173–183.
78. Guillaume M., Luxen A., Nebeling B., Argentini M., Clark J. C., Pike V. W., *Appl. Radiat. Isot. Instrum. A.*, **1991**, *42*, 749–762.
79. Kim D. W., Jeong H. J., Lim S. T., Sohn M. H., Katzenellenbogen J. A., Chi D. Y., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 957–962.
80. Zelewsky A., *Stereochemistry of Coordination Compounds*, John Wiley: Chichester, **1995**.
81. Dietrich B., "Cryptands" in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Gokel G. W., Ed. Elsevier: Oxford, **1996**, *1*, 153–211.
82. Kim J., Ichimura A. S., Huang R. H., Redko M., Phillips R. C., Jackson J. E., Dye J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10666-10667.
83. Orit J., Xiaoyuan C., *Curr. Top. Med. Chem.*, **2010**, *10*, 1048–1059.
84. Halldin C., Gulyas B., Farde L., *Curr. Pharm. Des.*, **2001**, *7*, 1907-1929.
85. Laruelle M., Slifstein M., Huang Y., *Mol. Imaging Biol.*, **2003**, *5*, 363-375.
86. Pike VW., *Trends Pharmacol. Sci.*, **2009**, *30*, 431-440.
87. Waterhouse R. N., *Mol. Imaging Biol.*, **2003**, *5*, 376-389.
88. Elsinga P. H., Hendrikse N. H., Bart J., Vaalburg W., van Waarde A., *Curr. Pharm. Des.*, **2004**, *10*, 1493-1503.
89. Passchier J., van Waarde A., Doze P., Elsinga P. H., Vaalburg W., *Eur. J. Pharmacol.*, **2000**, *407*, 273-280.
90. Politis M., Su P., Piccini P., *Front. pharmacol.*, **2012**, *3*, 96.
91. Chauveau F., Boutin H., Van Camp N., Dollé F., Tavitian B., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2008**, *35*, 2304-2319.
92. Varrone A., Mattsson P., Forsberg A., Takano A., Nag S., Gulyas B., Borg J., Boellaard R., Al-Tawil N., Eriksson M., Zimmermann T., Schultze-Mosgau M., Thiele A., Hoffmann A., Lammertsma A. A., Halldin C., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2013**, *40*, 921-931.
93. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01031199?term=FEDAA1106&rank=2>
94. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01547780?term=PBR28+TSPO&rank=4>
95. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02086240?term=PBR28+TSPO&rank=1>
96. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00612872?term=CLINDE&rank=1>
97. Arlicot N., Katsifis A., Garreau L., Mattner F., Vergote J., Duval S., Kousignian I., Bodard S., Guilloteau D., Chalon S., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2008**, *35*, 2203-2211.
98. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02062099?term=DPA-714&rank=3>

99. Owen D. R., Yeo A. J., Gunn R. N., Song K., Wadsworth G., Lewis A., Rhodes C., Pulford D. J., Bennacef I., Parker C. A., StJean P. L., Cardon L. R., Mooser V. E., Matthews P. M., Rabiner E. A., Rubio J. P., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **2012**, *32*, 1-5.
100. Kreisl W. C., Jenko K. J., Hines C. S., Lyoo C. H., Corona W., Morse C. L., Zoghbi S. S., Hyde T., Kleinman J. E., Pike V. W., McMahon F. J., Innis R. B., Biomarkers Consortium PET Radioligand Project Team, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **2013**, *33*, 53-58.
101. de Vries E., Vroegha J., Dijkstrab G., Moshageb H., Elsingaa P., Jansenb P., Vaalburga W., *Nucl. Med. Biol.*, **2004**, *31*, 605-612.
102. Steinberg T. H., Newman A. S., Swanson J. A., Silverstein S. C., *J. Cell. Biol.*, **1987**, *105*, 2695-2702.
103. Cockcroft S., Gomperts B. D., *Nature*, **1979**, *279*, 541-542.
104. Visentin S., Renzi M., Frank C., Greco A., Levi G., *J. Physiol.*, **1999**, *519*, 723-736.
105. Ferrari D., Chiozzi P., Falzoni S., DalSusino M., Melchiorri L., Baricordi O.R., Di Virgilio F., *J. Immunol.*, **1997**, *159*, 1451-1458.
106. Kreutzberg G. W., *Trends Neurosci.*, **1996**, *19*, 312-318.
107. Volonté C., Apolloni S., Skaper S. D., Burnstock G., *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **2012**, *11*, 705-721.
108. Raivich G., Bohatschek M., Kloss C. U. A., Werner A., Jones L. L., Kreutzberg G. W., *Brain Res. Rev.*, **1999**, *30*, 77-105.
109. Ferrari D., Chiozzi P., Falzoni S., Dal Susino M., Collo G., Buell G., Di Virgilio F., *Neuropharmacology*, **1997**, *36*, 1295-1301.
110. Brough D., Le Feuvre R. A., Iwakura Y., Rothwell N. J., *Mol. Cell. Neurosci.*, **2002**, *19*, 272-280.
111. Hogquist K. A., Nett M. A., Unanue E. R., Chaplin D. D., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1991**, *88*, 8489.
112. Benveniste E. N., *J. Mol. Med.*, **1997**, *75*, 165-173.
113. Streit W. J., Xue Q. S., *Front. Pharmacol.*, **2012**, *3*, 138.
114. McGeer P. L., McGeer E. G., *J. Neurovirol.*, **2002**, *8*, 529-538.
115. McLarnon J. G., Ryu J. K., Walker D. G., Choi H. B., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **2006**, *65*, 1090-1097.
116. Collo G., North R. A., Kawashima E., Merlo-Pich E., Neidhart S., Surprenant A., Buell G., *J. Neurosci.*, **1996**, *16*, 2495-2507.
117. Parvathenani L. K., Tertyshnikova S., Greco C. R., Roberts S. B., Robertson B., Posmantur R., *J. Biol. Chem.*, **2003**, *278*, 13309-13317.
118. Breivogel C. S., Childers S. R., *Neurobiol. Dis.*, **1998**, *5*, 417-431.
119. Zimmer A., Zimmer A. M., Hohmann A. G., Herkenham M., Bonner T. I., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **1999**, *96*, 5780-5785.
120. Pacher P., Batkai S., Kunos G., *Pharmacol. Rev.* **2006**, *58*, 389-462.
121. Klein T. W., Newton C. A., Friedman H., *Pain Res. Manag.*, **2001**, *6*, 95-101.
122. Ashton J. C., Friberg D., Darlington C. L., Smith P. F., *Neurosci. Lett.*, **2006**, *396*, 113-116.
123. Van Sickle M. D., Duncan M., Kingsley P. J., Mouihate A., Urbani P., Mackie K., Stella N., Makriyannis A., Piomelli D., Davison J. S., Marnett L. J., Di Marzo V., Pittman Q. J., Patel K. D., Sharkey K. A., *Science*, **2005**, *310*, 329-332.
124. Gong J. P., Onaivi E. S., Ishiguro H., Liu Q. R., Tagliaferro P. A., Brusco A., Uhl G. R., *Brain Res.*, **2006**, *1071*, 10-23.
125. Guindon J., Hohmann A. G., *Br. J. Pharmacol.*, **2008**, *153*, 319-334.
126. Mukhopadhyay S., Das S., Williams E. A., Moore D., Jones J. D., Zahm D. S., Ndengele M. M., Lechner A. J., Howlett A. C., *J. Neuroimmunol.*, **2006**, *181*, 82-92.
127. Guindon J., Hohmann A. G., *Br. J. Pharmacol.*, **2008**, *153*, 319-334.
128. Benito C., Tolon R. M., Pazos M. R., Nunez E., Castillo A. I., Romero J., *Br. J. Pharmacol.*, **2008**, *153*, 277-285.
129. Koppel J., Vingtdoux V., Marambaud P., d'Abramo C., Jimenez H., Stauber M., Friedman R., Davies P., *Mol. Med.* **2014**, *20*, 29-36.
130. Maresz K., Pryce, G., Ponomarev E. D., Marsicano G., Croxford J.L., Shriver L. P., Ledent C., Cheng X., Carrier E. J., Mann M. K., Giovannoni G., Pertwee R. G., Yamamura T., Buckley N. E., Hillard C. J., Lutz B., Baker D., Dittel B. N., *Nat. Med.*, **2007**, *13*, 492-497.
131. Evensa N., Vandeputteb C., Coolena C., Janssend P., Sciote R., Baekelandtf V., Verbruggena A. M., Debyserc Z., Van Laereb K., Bormans G. M., *Nucl. Med. Bio.*, **2012**, *39*, 389-399.
132. Slaviksa R., Bieria D., Cermaka S., Mullera A., Kramera S. D., Weberb M., Schiblib R., Ametamey S. M., Mu L., *Chimia*, **2014**, *68*, 4.
133. Savonenko A. V., Melnikova T., Wang Y., Ravert H., Gao Y., Koppel J., Lee D., Pletnikova O., Cho E., Sayyida N., Hiatt A., Troncoso J., Davies P., Dannals R. F., Pomper M. G., Horti A. G., *PLoS One*, **2015**, *10*, e0129618.
134. Mu L., Slavik R., Müller A., Popaj K., Cermak S., Weber M., Schibli R., Krämer S. D., Ametamey S. M., *Pharmaceuticals*, **2014**, *7*, 339-352.
135. Bosetti F., Langenbach R., Weerasinghe G. R., *J. Neurochem.*, **2004**, *91*, 1389-1397.
136. Murakami M., Kudo I., *Prog. Lipid Res.*, **2004**, *43*, 3-35.
137. Choi S. H., Langenbach R., Bosetti F., *J. Neurochem.*, **2006**, *98*, 801-811.
138. Farooqui A. A., Horrocks L. A., Farooqui T., *J. Neurochem.*, **2007**, *101*, 577-599.
139. Van Ryn, J., Pairet M., *Inflamm. Res.*, **1999**, *48*, 247-254.
140. Jenkins C. M., Cedars A., Gross R. W., *Cardiovasc. Res.*, **2009**, *82*, 240-249.
141. Jouzeau J. Y., *La lettre de l'hépatogastroentérologue*, **2001**, *4*, 92-96.

142. Phillis J. W., Horrocks L. A., Farooqui A. A., *Brain Res. Rev.*, **2006**, *52*, 201–243.
143. Botting R. M., *J. Therm. Biol.*, **2006**, *31*, 208–219.
144. Rouzer C. A., Marnett L. J., *J. Lipid Res.*, **2009**, *50*, 29–34.
145. Mohan A. R., Bennett P. R., “Reproduction: role of COX-2 and its inhibition” in *COX-2 inhibitors*. Basel: Birkhäuser Basel, 2004, 213–225.
146. Gilroy D. W., Colville-Nash P. R., *J. Mol. Med.*, **2000**, *78*, 121–129.
147. Sonawane C. S., *Intern. J. Res. Pharm. Chem.*, **2011**, *1*, 385–396.
148. Cryer B., Dubois A., *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **1998**, *56*, 341–361.
149. Niwa K., Araki E., Morham S. G., Ross M. E., Iadecola C., *J. Neurosci.*, **2000**, *20*, 763–770.
150. Yang H., Chen C., *Curr. Pharm. Des.*, **2008**, *14*, 1443–1451.
151. Bertolini A., Ottani A., Sandrini M., *Curr. Med. Chem.*, **2002**, *9*, 1033–1043.
152. Aid S., Langenbach R., Bosetti F., *J. Neuroinflamm.*, **2008**, *5*, 17.
153. Toscano C. D., Ueda Y., Tomita Y. A., Vicini S., Bosetti F., *Brain Res. Bull.*, **2008**, *75*, 598–609.
154. Van Ryn, J., Pairet M., *Inflamm. Res.*, **1999**, *48*, 247–254.
155. Dubois R. N., Abramson S. B., Crofford L., Gupta R. A., Simon L. S., Van De Putte L. B., Lipsky P. E., *fasebj*, **1998**, *12*, 1063–1073.
156. <http://www.cortisone-info.fr/Effets-indesirables/Generalites>
157. Mc Gettigan P., Henry D., *JAMA*, **2006**, *296*, 1633–1644.
158. Laube M., Kniess T., Pietzsch J., *Molecules*, **2013**, *18*, 6311–6355.
159. Prabhakaran J., Majo V. J., Simpson N. R., Van Heertum R. L., Mann J. J., Kumar J. S. D., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2005**, *48*, 887–895.
160. Majo V.J., Prabhakaran J., Simpson N. R., Van Heertum R. L., Mann J. J., Kumar J. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 4268–4271.
161. Prabhakaran J., Underwood M. D., Parsey R. V., Arango V., Majo V. J., Simpson N. R., Van Heertum R., Mann J. J., Kumar J. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *15*, 1802–1807.
162. Kuge Y., Obokata N., Kimura H., Katada Y., Temma T., Sugimoto Y., Aita K., Seki K., Tamaki N., Saji H., *Nucl. Med. Biol.*, **2009**, *36*, 869–876.
163. McCarthy T. J., Sheriff A. U., Graneto M. J., Talley J. J., Welch M. J., *J. Nucl. Med.*, **2002**, *43*, 117–124.
164. Uddin M. J., Crews B. C., Ghebreselasie K., Tantawy M. N., Marnett L. J., *ACS Med. Chem. Lett.*, **2011**, *2*, 160–164.
165. Channing M.A., Simpson N., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1993**, *33*, 541–546.
166. Rapoport S.I., *J. Pediatr.*, **2003**, *143*, 26–34.
167. Delrosario R.B., Wieland D.M., *J. Nucl. Med.*, **1996**, *37*, 880.
168. McCarthy T.J., Sheriff A.U., Graneto M.J., Talley J.J., Welch M.J., *J. Nucl. Med.*, **2002**, *43*, 117–124.
169. de Vries E.F., van Waarde A., Buursma A.R., Vaalburg W., *J. Nucl. Med.*, **2003**, *44*, 1700–1706.
170. van Sorge A.A., van Etten R.J., Rehmann C.J., Rijnders, T.J., van Haeringen N.J., *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **2002**, *18*, 185–195.
171. Yang D.J., Bryant J., Chang J.Y., Mendez R., Oh C.S., Yu D.F., Ito M., Azhdarinia A., Kohanim S., Edmund Kim E., Lin E., Podoloff D.A., *Anticancer Drugs*, **2004**, *15*, 255–263.
172. Laube M., Kniess T., Pietzsch J., *Molecules*, **2013**, *18*, 6311–6355.
173. Tietz O., Wuest M., Marshall A., Glubrecht D., Hamann I., Wang M., Bergman C., Way J. D., Wuest F., *EJNMMI Res.*, **2016**, *6*, 37.
174. Blobaum A.L., Marnett L.J., *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 1425–1441.
175. Dannhardt G., Kiefer W., *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 109–126.
176. Dewitt D.L., *Mol. Pharmacol.*, **1999**, *55*, 625–631.
177. Peters J., Nel D., Adam S., *Marketing Intelligence & Planning*, **2009**, *27*, 909–925.
178. <http://www.selleckchem.com/search.html?searchDTO.searchParam=cox-2&sp=cox-2>.
179. Riendeau D., Percival M. D., Brideau C., Charleson S., Dubé D., Ethier D., Falgoutyret J. P., Friesen R. W., Gordon R., Greig G., Guay J., Mancini J., Ouellet M., Wong E., Xu L., Boyce S., Visco D., Girard Y., Prasit P., Zamboni R., Rodger I. W., Gresser M., Ford-Hutchinson A. W., Young R. N., Chan C.C., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2001**, *296*, 558–566.
180. Shukla S., Bafna K., Sundar D., Thorat S. S., *PLoS One*, **2014**, *9*, e90637.
181. Hla T., Neilson K., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1992**, *89*, 7384–7388.
182. Silverstein F. E., Faich G., Goldstein J. L., Simon L. S., Pincus T., Whelton A., Makuch R., Eisen G., Agrawal N. M., Stenson W. F., Burr A. M., Zhao W. W., Kent J. D., Lefkowitz J. B., Verburg K. M., Geis G. S., *JAMA*, **2000**, *284*, 1247–1255.
183. Llorens O., Perez J. J., Palomer A., Mauleon D., *J. Mol. Graph. Model.*, **2002**, *20*, 359–371.
184. Jouzeau J. Y., Daouphars M., Benani A., Netter P., *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **2004**, *28*, 7–17.
185. Soliva R., Almansa C., Kalko S. G., Luque F. J., Orozco M., *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1372–1382.
186. Gao M., Wang M., Miller K. D., Zheng Q. H., *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4760–4767.
187. Abdur Rahim M., Praveen Rao P. N., Bhardwaj A., Kaur J., Huang Z., Knaus E. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 6074–6080.
188. Penning T. D., Talley J. J., Bertenshaw S. R., Carter J. S., Collins P. W., Docter S., Graneto M. J., Lee L. F., Malecha J. W., Miyashiro J. M., Rogers R. S., Rogier D. J., Yu S. S., Anderson G. D., Burton E. G., Cogburn J. N., Gregory S. A.,

- Koboldt C. M., Perkins W. E., Seibert K., Veenhuizen A. W., Zhang Y. Y., Isakson P. C., *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1347-1365.
189. Almansa C., Alfon J., De Arriba A. F., Cavalcanti F. L., Escamilla I., Gomez L. A., Miralles A., Soliva R., Bartroli J., Carceller E., Merlos M., Garcia-Rafanell J., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 3463-3475.
190. Zarghi A., Arfaei S., *Iran. J. Pharma. Res.*, **2011**, *10*, 655-683.
191. Kniess T., Laube M., Bergmann R., Sehn F., Graf F., Steinbach J., Wuest F., Pietzsch J., *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 3410-3421.
192. Flower J. R., *Nat. Rev.*, **2003**, *2*, 179-191.
193. <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/700200>
194. <https://www.caymanchem.com/pdfs/700200.pdf>
195. Glaser K., Sung M. L., O'Neill K., Belfast M., Hartman D., Carlson R., Kreft A., Kubrak D., Hsiao C. L., Weichman B., *Eur. J. Pharmacol.*, **1995**, *281*, 107-111.
196. Goedken E. R., Gagnon A. I., Overmeyer G. T., Liu J., Petrillo R. A., Burchat A. F., Tomlinson M. J., *J. Biomol. Screen.*, **2008**, *13*, 619-625
197. <http://www.cisbio.com/usa/drug-discovery/prostaglandin-e2-assay>
198. <http://www.cerep.fr/cerep/users/pages/catalog/profiles/DetailProfile.asp?profile=2130>
199. Ferro M., Sui Z., Wachter M., *US6083969*, **2000**.
200. Fischer E., Kuzel, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1883**, *221*, 261-297
201. Thangadurai A., Minu M., Wakode S., Agrawal S., Narasimhan B., *Med. Chem. Res.*, **2012**, *21*, 1509-1523.
202. Khatun N., Gogoi A., Basu P., Das P., Patel B. K., *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 4080-4084.
203. a) Naas M., El Kazzouli S., El Essassi M., Bousmina M., Guillaumet G., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 7286-7293. b) El Kazzouli S., Koubachi J., El Brahmi N., Guillaumet G., *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 15292-15327. c) Ben-Yahia A., Naas M., El Brahmi N., El Kazzouli S., Majoral J. P., El Essassi M., Guillaumet G., *Curr. Org. Chem.*, **2013**, *17*, 304-309. d) Ben-Yahia A., Naas M., El Kazzouli S., Essassi E., Guillaumet G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *2012*, 7075-7081. e) Bouissane L., El Kazzouli S., Léonce S., Pfeiffer B., Rakib E. M., Khouilli M., Guillaumet G., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 1078-1088.
204. Genung N. E., Wei L., Aspnes G. E., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3114-3117.
205. Cadogan J. I. G., Searle R. J. G., *Org. Synth.*, **1968**, *48*, 113.
206. Nilufa K., Anupal G., Pallabita B., Prasenjit D., Bhisma K. P., *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 4080-4084.
207. Kumar M. R., Park A., Park N., Lee S., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3542-3545.
208. Cuevas Creencia E., Kosaka M., Muramatsu T., Kobayashi M., Iizuka T., Horaguchi T., *J. Het. Chem.*, **2009**, *46*, 1309-1317.
209. Cadogan J. I. G., Cameron-Wood M., *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 361.
210. Kumar M. R., Park A., Park N., Lee S., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3542-3545.
211. Yu B., Liu A. H., He L. N., Li B., Diao Z. F., Li Y. N., *Green Chem.*, **2012**, *14*, 957-962.
212. Shepard K. L., Graham S. L., Hudcosky R. J., Michelson S. R., Scholz T. H., Schwam H., Smith A. M., Sondey J. M., Strohmaier K. M., Smith R. L., Sugrue M. F., *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 3098-3105.
213. Sinha N., Jana G., Sachchidanand S., Kurhade S. P., Karche N. P., Hajare A. K., Tilekar A. R., Palle V. P., Kamboj R. K., *WO2012114285*, **2012**.
214. Ohnmacht S. A., Culshaw A. J., Greaney M. F., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 224-226.
215. Pellegatti L., Vedrenne E., Leger J. M., Jarry C., Routier S., *J. Comb. Chem.*, **2010**, *12*, 604-608.
216. Le Meur M., Bourg S., Massip S., Marchivie M., Jarry C., Guillaumet G., Routier S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 3704-3714.
217. Grosse S., Pillard C., Massip S., Marchivie M., Jarry C., Bernard P., Guillaumet G., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 8539-8551.
218. <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/70645>
219. Grandberg I. I., *Zh. Obshch. Khim.*, **1961**, *31*, 2307-2310.
220. Foster H. E., Hurst J., *J. Chem. Soc. Perk. T1*, **1973**, *3*, 319-24.
221. Draffan A. G., Hufton R., Pool B., Harging M., Jahangir S., Jyenes T. P., Cianci J., Frey B., *WO2011153588*, **2011**.
222. Avila B., Solano D. M., Haddadin M. J., Kurth M. J., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1060-1063.
223. Blench T., Goodacre S., Lai Y., Liang J., Macleod C., Magnuson S., Tsui V., Williams K., Zhang B., *WO2012066061*, **2012**.
224. Genung N. E., Wei L., Aspnes G. E., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3114-3117.
225. Ruger A. J., Nieger M., Brase S., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8823-8829.
226. Etlingsfeld H., *Synthesis*, **1988**, *6*, 449-452.
227. Augustin M., Jeschke P., *J. Prakt. Chem.*, **1987**, *329*, 607-616.
228. Etlingsfeld H., Etlingsfeld H., *DE3204713*, **1983**.
229. Sungjoong K., Wooyeon W., Yonghan K., *Nucleosides & Nucleotides*, **1997**, *16*, 2025-2033.
230. Sun K. K., *Macromolecules*, **1987**, *20*, 726-729.
231. Sun, K. K., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 321-322.
232. Vuluga D., Legros J., Crousse B., Bonnet-Delpon D., *Green Chem.*, **2009**, *11*, 156-159.
233. Borzilleri R. M., Cai Z. W., Tebben A. J., Perez H. L., Zhang L., Schroeder G. M., Wei D. D., *WO2012162365*, **2012**.
234. Babinski D. J., Aguilar H. R., Still R., Frantz D. E., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 5915-5923.

235. Verbeeck S., Herrebout W. A., Gulevskaia A. V., van der Veken B. J., Maes B. U., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5126-5133.
236. Kasimogullari R., Arslan J. B. S., *J. Het. Chem.*, **2010**, *47*, 1040-1048.
237. Hicks J. L., Huang C. C., Showalter H. D. H., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1987**, *24*, 1209-1220.
238. Vaganova T. A., Shundrina I. K., Kusov S. Z., Karpova E. V., Bagryanskaya I. Y., Malykhin E. V., *J. Fluor. Chem.*, **2012**, *135*, 129-136.
239. Routier S., Peixoto P., Mérour J. Y., Coudert G., Dias N., Bailly C., Léonce S., Caignard D. H., *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 1401-1413.
240. Carpino P. A., Dow R. L., *US20040214855*, **2004**.
241. Vilsmeier A., Haack A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1927**, *60*, 119-122.
242. Dunn J. P., Hogg J. H., Mirzadegan T., Swallow S., *WO2004074257*, **2004**.
243. Cooper M., Receveur J. M., Hoegberg T., Nielsen P. A., Linget J. M., Noeregaard P. K., *WO2008074982*, **2008**.
244. Kurti L., Czako B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis : Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic press, **2005**.
245. Patora-Komisarska K., Podwysocka D. J., Seebach D., *Helv. Chim. Acta*, **2011**, *94*, 1-16.
246. Awuah E., Capretta A., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 3122-3130.
247. Palmer B. D., Thompson A. M., Booth R. J., Dobrusin E. M., Kraker A. J., Lee H. H., Lunney E. A., Mitchell L. H., Ortwine D. F., Smaill J. B., Swan L. M., Denny W. A., *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 4896-4911.
248. Moffat D., Nichols C. J., Riley D. A., Simpkins N. S., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2953-2975.
249. H. Ji, Q. Jing, J. Huang, R. B. Silverman, *Tetrahedron*, 2012, *68*, 1359-1366.
250. Seth K., Garg S. K., Kumar R., Purohit P., Meena V. S., Goyal R., Banerjee U. C., Chakraborti A. K., *ACS Med. Chem. Lett.*, **2014**, *5*, 512-516.
251. Seth K., Purohit P., Chakraborti A. K., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 2334-2337.
252. Chavannavar A. P., Oliver A. G., Ashfeld B. L., *Chem. Comm.*, **2014**, *50*, 10853-10856.
253. Osorio-Planes L., Rodríguez-Escrich C., Pericas M. A., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1704-1707.
254. Kumar M. R., Park A., Park N., Lee S., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3542-3545.
255. Suping S., Wei L., Ping H., Chunxiang K., *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 3576-3580.
256. Ichikawa M., Mochizuki S., Jeon H. G., Hayashi S., Yokoyama N., Taniguchi Y., *J. Mat. Chem.*, **2011**, *21*, 11791-11799.
257. Obijalska E., Kaszynski P., Jankowiak A., Young V. G., *Polyhedron*, **2011**, *30*, 1339-1348.
258. Yokoyama N., Hayashi S., Kabasawa N., Taniguchi Y., Ichikawa M., Mochizuki S., *WO2010107074*, **2010**.
259. White G. N., *FR1325411*, **1963**.
260. Graser F., *US3051711*, **1962**.
261. Suwa K., Otsuki J., Goto K., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 2106-2108.
262. Kenta S., Kumara C. P., Motomu K., Yoichiro K., *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 8365-8368.
263. Budriesi R., Ioan P., Locatelli A., Cosconati S., Leoni A., Ugenti M. P., Andreani A., Di Toro R., Bedini A., Spampinato S., Marinelli L., Novellino E., Chiarini A., *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 1592-1600.
264. a) Lapiere J. M., Liu Y., Tandon M., Ashwell M. A., *WO2010065893*, **2010**. b) Lauffer D. J., Li P., Roeper S., Ibrahim S., Kuldipkumar A. K., Shi Y., Miller Jr D. B., *WO2011149878*, **2011**.
265. Kenda B., Quesnel Y., Ates A., Michel P., Turet L., Mercier J., *WO2006128692*, **2006**.
266. a) Pignatello R., Mazzone S., Panico A. M., Mazzone G., Pennisi G., Castana R., Matera M., Blandino G., *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, *26*, 929-938. b) Cheeseright T. J., Holm M., Lehmann F., Luik S., Gottert M., Melville J. L., Laufer S., *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4200-4209.
267. Gadad A. K., Palkar M. B., Anand K., Noolvi M. N., Boreddy T. S., Wagwade J., *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 276-283.
268. Copin C., Henry N., Buron F., Routier S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 3079-3083.
269. Copin C., Massip S., Leger J. M., Jarry C., Buron F., Routier S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 6932-6942.
270. Maier T., Holder S., Zulch A., Beneke G., Joshi H., Dehmelt F., Munot Y., Rehwinkel H., Bhise U., Chavan S., Beckers T., Ince S., Gore V., Strub A., Bar T., Vennemann M., Bommer U., Liu N., Patel S. A., *AR75252*, **2011**.
271. Palkar M. B., Noolvi M. N., Maddi V. S., Ghatole M., Nargund L. G., *Med. Chem. Res.*, **2012**, *21*, 1313-1321.
272. Hoelder S., Zuelch A., Baer T., Maier T., Zimmermann A., Beckers T., Gekeler V., Joshi H., Munot Y., Bhise U., Chavan S., Shivatare S., Patel S., Gore V., *WO2009021990*, **2009**.
273. Jaquith J. B., Villeneuve G., Boudreault A., Morris S., Durkin J., Gillard J. W., Hewitt K., Marsh N., *WO2003051890*, **2003**.
274. Gauthier J. Y., Lau C. K., Leblanc Y., Li C. S., Roy P., Therien M., Wang Z., *WO9621667*, **1996**.
275. Pyl T., Waschk F., Beyer H., *Just. Lieb. Ann. Chem.*, **1963**, *663*, 113-119.
276. Deprez P., Fotsch C., Harrington P., Lively S., Pattabiraman K., St Jean D., Temal-Laib T., Wehn P., *WO2009009122*, **2009**.
277. Hernandez M. Z., Cavalcanti S. M., Moreira D. R., de Azevedo Junior W. F., Leite A. C., *Curr. Drug Targets*, **2010**, *11*, 303-314.
278. Svensson F., Knies T., Bergmann R., Pietzsch J., Wuest F., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2011**, *54*, 769-774.
279. Hayashi K., Furutsuka K., Ito T., Muto M., Aki H., Fukumura T., Suzuki K., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2012**, *55*, 120-124.

280. Dorner B., Kuntner C., Bankstahl J. P., Wanek T., Bankstahl M., Stanek J., Mullauer J., Bauer F., Mairinger S., Loscher W., Miller D. W., Chiba P., Muller M., Erker T., Langer O., *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 2190-2198.
281. Pin F., Vercouillie J., Ouach A., Mavel S., Gulhan Z., Chicheri G., Jarry C., Massip S., Deloye J. B., Guilloteau D., Suzenet F., Chalon S., Routier S., *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *82*, 214-224.
282. Wenzel B., Gunther R., Brust P., Steinbach J., *J. Chromatogr. A*, **2013**, *1311*, 98-105.
283. Jiao L., Wu Y., Wang S., Hu X., Zhang P., Yu C., Cong K., Meng Q., Hao E., Vicente M. G., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 1830-1835.
284. Bernard-Gauthier V., Boudjemline M., Rosa-Neto P., Thiel A., Schirrmacher R., *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 7816-7829.
285. Haibin T., Zhenghong L., *J. Label. Compd. Radiopharm*, **2006**, *49*, 583-593.
286. K. Krageloh, G. H. Anderson, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6015-6021.
287. N. F. Haley, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1233-1237.
288. Tredwell M., Preshlock S. M., Taylor N. J., Gruber S., Huiban M., Passchier J., Mercier J., Genicot C., Gouverneur V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 7751-7755.
289. Wang L., Jacobson O., Avdic D., Rotstein B. H., Weiss I. D., Collier L., Chen X., Vasdev N., Liang S. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 12777-12781.
290. Langhals H., Knochel P., Walter A., Zimdars S., *Synthesis*, **2012**, *44*, 3465-3477.
291. Jian L., Li L., *RSC Adv.*, **2012**, *2*, 10485-10487.
292. Ito M., Itani I., Toyoda Y., Morimoto K., Dohi T., Kita Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12555-12558.
293. Ichiishi N., Brooks A. F., Topczewski J. J., Rodnick M. E., Sanford M. S., Scott P. J., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3224-3227.
294. Chun J. H., Lu S., Lee Y. S., Pike V. W., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3332-3338.
295. Daub K. S., Habermann B., Hahn T., Teich L., Eger K., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *4*, 894-898.
296. Baralle A., Fensterbank L., Goddard J. P., Ollivier C., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 10809-10813.
297. Ichiishi N., Canty A. J., Yates B. F., Sanford M. S., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5134-5137.
298. Ichiishi N., Brooks A. F., Topczewski J. J., Rodnick M. E., Sanford M. S., Scott P. J. H., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3224-3227.
299. Ochiai M., Toyonari M., Nagaoka T., Chen D. W., Kida M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6709-6712.
300. Pike V. W., Butt F., Shah A., Widdowson D. A., *J. Chem. Soc. Perk. T1*, **1999**, 245-248.
301. Carroll M. A., Pike V. W., Widdowson D. A., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5393-5396.
302. Bielawski M., Aili D., Olofsson B., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4602-4607.
303. Merritt E. A., Olofsson B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9052-9070.
304. <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:524057/FULLTEXT01.pdf>
305. Wei-Min S., Xiao-Pan M., Cheng-Xue P., Gui-Fa S., Dong-Liang M., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 11175-11183.
306. Yusubov M. S., Svitich D. Yu., Larkina M. S., Zhdankin V. V., *ARKIVOC*, **2013**, *1*, 364-395.
307. McKillop A., Kemp D., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3299-3306.
308. Spittler E. L., Colson J. W., Uribe-Romo F. J., Woll A. R., Giovino M. R., Saldivar A., Dichtel W. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 2623-2627.
309. Koser G. F., Ollevier T., Desyroy V., "[Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene]" in *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2004.
310. Merritt E. A., Carneiro V. M., Silva L. F. Jr, Olofsson B., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7416-7419.
311. Pike V. W., Butt F., Shah A., Widdowson D. A., *J. Chem. Soc. Perk. T1*, **1999**, 245-248.
312. Wust F., Carlson K. E., Katzenellenbogen J. A., *Steroids*, **2003**, *68*, 177-191.
313. Moon B. S., Kil H. S., Park J. H., Kim J. S., Park J., Chi D. Y., Lee B. C., Kim S.E., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 8346-8355.
314. Prabhakaran J., Majo V. J., Simpson N. R., Van Heertum R. L., Mann J. J., Kumar J. S. D., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2005**, *48*, 887-895.
315. Coulson, D. R., Satek, L. C., Grim, S. O. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.
316. Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. in *Purification of laboratory chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press, Sydney, **1988**, p. 391.
317. http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/histoire_jaune03.html
318. <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf>
319. Mahley R. W., Weisgraber K. H., Huang Y., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, *103*, 5644-5651.
320. Snyder H. R., Thompson C. B., Hinmann L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 2009-2012.
321. Vasudevan A., Souers A. J., Freeman J. C., Verzal M. K., Gao J., Mulhern M. M., Wodka D., Lynch J. K., Engstrom K. M., Wagaw S. H., Brodjian S., Dayton B., Falls D. H., Bush E., Brune M., Shapiro R. D., Marsh K. C., Hernandez L. E., Collins C. A., Kym P. R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 5293-5297.
322. Song P., Chen M., Ma X., Xu L., Liu T., Zhou Y., Hu Y., *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 1858-1868.
323. Arnautu A., Collot V., Ros J. C., Alayrac C., Witulski B., Rault S., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2695-2697.
324. Lukin K., Hsu M. C., Fernando D., Leanna M. R., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8166.
325. Teixeira F. C., Ramos H., Antunes I. F., Curto M. J., Duarte M. T., Bento I., *Molecules*, **2006**, *11*, 867-889.
326. a) Black P. J., Heffernan M. L., *Aust. J. Chem.*, **1963**, *14*, 1051-1055. b) Jaffari G. A., Nunn A. J., *J. Chem. Soc. Perk. T1*, **1973**, 2371-2374. c) Palmer M. H., Findlay R. H., Kennedy S. M. F., McIntyre P. S., *J. Chem. Soc. Perk. T2*, **1975**, 1695-1700. d) Brown F. J., Yee Y. K., Cronk L. A., Hebbel K. C., Krell R. D., Snyder D.W., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*,

- 1771-1781. e) Yamazaki T., Baum G., Shechter H., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 49-50, 4421-4424. f) Begtrup M., Claramunt R. M., Elguero J., *J. Chem. Soc. Perk. T2*, **1978**, 99-104.
327. Catalan J., del Valle J. C., Claramunt R. M., Boyer G., Laynez J., Gomez J., Jimenez P., Tomas F., Elguero J., *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 10606-10612.
328. Von Auwers K., *Liebigs Ann. Chem.*, **1937**, 527, 291-298.
329. Fries K., Fabel K., Eckhardt H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1942**, 550, 31-49.
330. Kohlrausch K. W. F., Seka R., Ber., **1940**, 73, 162-166.
331. Escande E., Lapasset R., Faure R., Vincent E. J., Elguero J., *Tetrahedron*, **1974**, 30, 2903-2909.
332. Garcia M. A., Lopez C., Claramunt R. M., Kenz A., Pierrot M., Elguero J., *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 2763-2776.
333. Elguero J., Fruchier A., Jacquier R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 2075-2084.
334. Witanowski M., Stefaniak L., Januszewski H., Grabowski Z., *Tetrahedron*, **1972**, 28, 637-653.
335. Elguero J., Fruchier A., Tjiou E. M., Trofimenko S., *Chem. Het. Compd.*, **1995**, 31, 1006-1026.
336. Claramunt R. M., Sanz D., Lopez C., Jimenez J. A., Jimeno M. L., Elguero J., Fruchier A., *Magn. Reson. Chem.*, **1997**, 35, 35-75.
337. Antilla J. C., Baskin J. M., Barder T. E., Buchwald S. L., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5578-5587.
338. Teixeira F. C., Ramos H., Antunes I. F., Curto M. J., Duarte M. T., Bento I., *Molecules*, **2006**, 11, 867-889.
339. Shumeiko A. E., Afon'kin A. A., Pazumova N. G., Kostrikin M. L., *Russ. J. Org. Chem.*, **2006**, 42, 294-295.
340. Zhou D., Sze J. Y. C., Gross J. L., Robichauda A. J., *US20080293771*, **2008**.
341. Albini A., Bettinetti G., Minoli G., *Heterocycles*, **1988**, 27, 1207-1216.
342. a) Lam P. Y. S., Clark C. G., Saubern S., Adams J., Winters M. P., Chan D. M. T., Combs A., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2941-2944. b) Lam P. Y. S., Vincent G., Clark C. G., Deudon S., Jadhav P. K., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3415-3418.
343. Cheung M., Bloor A., Stafford J. A., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4093-4095.
344. Baddam S. R., Kumar N. U., Reddy A. P., Bandichhor R., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 1661-1663.
345. Pabba C., Wang H. J., Mulligan S. R., Chen Z. J., Stark T. M., Gregg B. T., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7553-7557.
346. Song J. J., Yee N. K., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 2937-2940.
347. Lokhande P. D., Raheem A., Sabale S. T., Chabukswar A. R., Jagdale S. C., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6890-6892.
348. a) Bassoude I., Berteina-Raboin S., Massip S., Leger J. M., Jarry C., Essassi E., Guillaumet G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 13, 2572-2578. b) Rousseaux S., Liegault B., Fagnou K., *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 244-248. c) Rousseaux S., Goresky S. I., Chung B. K. W., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 10692-10705. d) Rousseaux S., Davi M., Sofack-Kreutzer J., Pierre C., Kefalidis C. E., Clot E., Fagnou K., Baudoin O., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 10706-10716. e) Schipper D. J., Campeau L. C., Fagnou K., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3155-3164.
349. Hassan J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M., *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1359-1470.
350. de Meijere A., Diederich F., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, 1 & 2.
351. a) Alberico D., Scott M. E., Lautens M., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 174-238. b) Campeau L. C., Stuart D. R., Fagnou K., *Aldrichimica Acta*, **2007**, 40, 35-41. c) Campeau L. C., Fagnou K., *Chem. Commun.*, **2006**, 1253-1264. d) Satoh T., Miura M., *Chem. Lett.*, **2007**, 36, 200-205. e) McGlacken G. P., Bateman L. M., *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 2447-2464. f) Liégault B., Lapointe D., Caron L., Vlassova A., Fagnou K., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 1826-1834.
352. Balcells D., Clot E., Eisenstein O., *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 749-823. b) Seregin I. V., Gevorgyan V., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1058-1068. c) Bellina F., Cauteruccio S., Rossi R., *Curr. Org. Chem.*, **2008**, 12, 774-790. d) Ackermann L., Vicente R., Kapdi A. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 9792-9826.
353. a) Pivsa-Art S., Satoh T., Kawamura Y., Miura M., Nomura M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, 71, 467. b) Park C.-H., Ryabova V., Seregin I. V., Sromek A. W., Gevorgyan V., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1159-1162.
354. Li W., Nelson D. P., Jensen M. S., Hoerrner R. S., Javadi G. J., Cai D., Larsen R. D., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4835-4837.
355. Park C. H., Ryabova V., Seregin I. V., Sromek A. W., Gevorgyan V., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1159-1162.
356. a) Dangel B. D., Godula K., Youn S. W., Sezen B., Sames D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11856-11857. b) Hughes C. C., Trauner D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1569-1572. c) Bowie A. L., Hughes C. C., Trauner D., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5207-5209.
357. Lu J., Tan X., Chen C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7768-7769.
358. Glover B., Harvey K. A., Liu B., Sharp M. J., Tymoschenko M. F., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 301-304.
359. Wang J. X., McCubbin J. A., Jin M., Laufer R. S., Mao Y., Crew A. P., Mulvihill M. J., Snieckus V., *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2923-2926.
360. Bellina F., Cauteruccio S., Rossi R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1379-1382.
361. Do H. Q., Daugulis O., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12404-12405.
362. Kondo Y., Komine T., Sakamoto T., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3111-3113.
363. Mori A., Sekiguchi A., Masui K., Shimada T., Horie M., Osakada K., Kawamoto M., Ikeda T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 1700-1701.
364. Zhuravlev F. A., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2929-2932.
365. Théveau L., Verrier C., Lassalas P., Martin T., Dupas G., Querolle O., Van Hijfte L., Marsais F., Hoarau C., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 14450-14463.
366. Sanchez R. S., Zhuravlev F. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 5824-5825.
367. Campeau L.-C., Parisien M., Jean A., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 581-590.

368. a) García-Cuadrado D., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1066-1067. b) García-Cuadrado D., de Mendoza P., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6880-6886.
369. Lafrance M., Rowley C. N., Woo T. K., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 8754-8756.
370. Lafrance M., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16496-16497.
371. Lane B. S., Brown M. A., Sames D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8050-8057.
372. Pascual S., de Mendoza P., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6021-6029.
373. Priego J., Gutiérrez S., Ferrito R., Broughton H. B., *Synlett*, **2007**, 2957-2960.
374. Miyaura N., Yamada K., Suzuki A., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437-1440. b) Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Comm.*, **1979**, *19*, 866-867.
375. Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2483.
376. a) Tamao K., Sumitani K., Kumada M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4374-4376. b) Corriu R. J. P., Masse J. P. J., *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 144. c) Kumada M., *Pure & Appl. Chem.*, **1980**, *52*, 669-6679.
377. Negishi E., King A. O., Okukado N., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1821-1823. b) Negishi E., *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 340-348. c) Erdik E., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 9577-9648.
378. Milstein D., Stille J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4992-4998. b) Stille J. K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 508-524.
379. Smith G. B., Dezeny G. C., Hughes D. L., King A. O., Verhoeven T. R., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 8151-8156. b) Aliprantis A. O., Canary J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6985-6986.
380. Smith G. B., Dezeny G. C., Hughes D. L., King A. O., Verhoeven T. R., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 8151-8156.
381. Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2483.
382. Yamamoto A., *Organotransition Metal Chemistry - Fundamental concepts and applications*, Wiley : New York ed., 1986.
383. Xiong H., Hoye A. T., Fan K. H., Li X., Clemens J., Horchler C. L., Lim N. C., Attardo G., *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 3726-3729.
384. Sun H., DiMugno S. G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2720-2725.
385. Fukuhara T., Yoneda N., Suzuki A., *J. Fluorine Chem.*, **1988**, *38*, 435-438.
386. Kuduk S. D., DiPardo R.M., Bock M. G., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 577-579.
387. Dolci L., Dolle F., Jubeau S., Vaufrey F., Crouzel C., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1999**, *42*, 975-985.
388. Karamkam M., Hinnen F., Vaufrey F., Dolle F., *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2003**, *46*, 979-992.
389. Fier P. S., Hartwig J. F., *Science*, **2013**, *342*, 956.
390. Fier P.S., Hartwig J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 10139.
391. Priest H. F., Swinehart C. F., *Inorg. Synth.*, **1950**, *3*, 171-183.

Annexes

Annexe 1 : brève introduction sur la maladie d'Alzheimer

Aloïs Alzheimer (1864-1915) était un psychiatre et un neuropathologiste allemand du début du XX^{ème} siècle. Son histoire commence par un licenciement en 1888 à tout juste vingt-quatre ans. Il obtiendra suite à cet événement un poste à l'hôpital psychiatrique de Francfort. Intrigué par la neuropathologie des troubles liés à la démence, il s'intéressa au cas d'une femme de 48 ans dénommée Auguste Deter qui a été internée le 25 novembre 1901 dans cette institution. Cinq ans plus tard, à la suite du décès de celle-ci, il pratiqua l'autopsie du cerveau de son ancienne patiente. L'examen histologique par la technique d'imprégnation argentique révéla l'existence de lésions analogues à celles de la démence sénile et de plaques séniles, qui sont associées à des lésions jusque-là encore inconnues dans le cortex cérébral et qui sont caractérisées par des amas anormaux de fibrilles dans les neurones (*Schéma 224*).

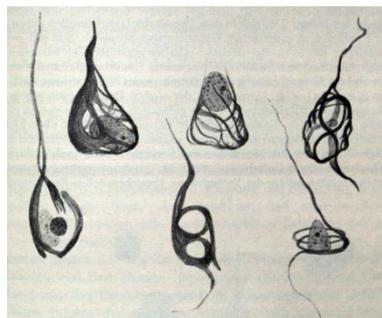


Schéma 224 : dessin original d'Aloïs Alzheimer représentant des inclusions intracellulaires.

C'est en 1907 qu'Alzheimer publie un article intitulé "Une maladie caractéristique grave du cortex cérébral" et ce n'est qu'en 1912 que l'allemand Emil Kraepelin (1856-1926), psychiatre considéré comme le fondateur de la psychiatrie scientifique moderne, donne le nom de « maladie d'Alzheimer » à une nouvelle pathologie qu'il définit dans son traité de psychiatrie, comme une démence du jeune sujet, rare et dégénérative.

En 1984, le peptide β -amyloïde est identifié par l'Américain George Glenner, un des pionniers dans la recherche contre la maladie d'Alzheimer. Puis, cinq ans plus tard, ce sont les protéines Tau pathologiques qui sont pointées comme des marqueurs de la dégénérescence neurofibrillaire.³¹⁷

La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus répandue à travers le monde. Il a été estimé par l'« Alzheimer Disease International » que 36 millions de personnes étaient atteintes, à ce jour, de démences et que ce chiffre pourrait atteindre les 66 millions de personnes en 2030 et jusqu'à 115 millions en 2050.³¹⁸ La maladie d'Alzheimer touche environ 1 % des personnes âgées de

³¹⁷ http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/histoire_jaune03.html

³¹⁸ <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf>

65 à 69 ans, 20 % des personnes entre 85 et 89 ans et 40 % des personnes âgées de 90 ans et plus. Le vieillissement de la population fait que l'incidence de cette pathologie augmente et qu'il est estimé qu'en 2020, environ un français sur quatre de plus de 65 ans pourrait déclarer la maladie d'Alzheimer si aucun traitement n'est découvert d'ici là.

Un seul facteur sporadique a été identifié à ce jour pour la maladie d'Alzheimer. Il s'agit du gène de l'apolipoprotéine E qui a une fonction de transporteur de lipides essentiels à l'entretien et au remodelage des membranes neuronales au niveau des connexions entre les synapses et les dendrites. Les individus porteurs d'un allèle epsilon-4 de ce gène présentent un risque multiplié par 2 ou 3 de développer une maladie d'Alzheimer, par ailleurs ceux qui portent deux allèles epsilon-4 voient ce risque multiplié par 6 à 9.³¹⁹ Cependant le fait de posséder cet allèle n'est ni nécessaire ni suffisant pour prévoir le déclenchement de l'apparition de la maladie.

³¹⁹ Mahley R. W., Weisgraber K. H., Huang Y., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, *103*, 5644-5651.

Annexe 2 : bibliographie sur la formation de l'indazole et la fonctionnalisation des azotes N-1 et N-2 du noyau

Plusieurs méthodologies de synthèse ont été élaborées afin de construire ce bicyclic, notamment par le biais de l'isatine qui a été utilisée pour la première fois en 1952 par l'équipe de L. Hinmann³²⁰ dans la synthèse de l'indazole. Les réactions se déroulent successivement à 0 °C dans le même réacteur. Elles comprennent l'ouverture de l'isatine **L86** qui forme l'espèce glyoxylate de sodium **L87** par l'action de NaOH en solution aqueuse libérant ainsi de la fonction amine primaire. Cette aniline libérée **L87** est ensuite transformée en sel de diazonium **L88** à l'aide de NaNO₂ puis par l'ajout de H₂SO₄ 1M, celui-ci est ensuite réduit par du SnCl₂ en solution dans l'HCl concentré formant l'hydrazine **L89**. Pour terminer, cet intermédiaire **L89** va spontanément générer l'indazole **L90** portant un acide carboxylique en C-3 avec un rendement de 33 % après purification par recristallisation (*Schéma 225*).

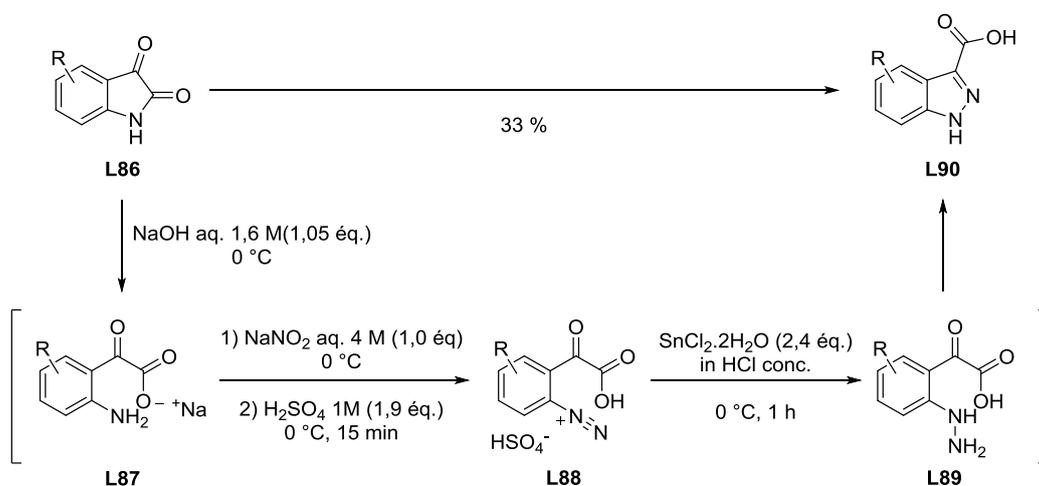


Schéma 225 : schéma réactionnel de la formation de l'indazole via l'emploi d'isatine.

D'autres méthodes basées sur la formation du des sels de diazonium ont émergé depuis ce temps comme l'ont reporté les équipes de P. R. Kym³²¹, Y. Hu³²² et S. Rault³²³. Tous utilisent l'*o*-toluidine ou un de ses dérivés pour former l'indazole. Cette *o*-toluidine est transformée en sel de diazonium en présence de NaNO₂ dans l'HCl concentré avec d'excellents rendements compris entre 87 et 98 %. Ce sel est engagé dans une réaction de cyclisation intramolécule en présence d'une base, dans le chloroforme, permettant d'obtenir les indazole **L91** à **L96** avec des rendements allant de 45 à 85 %. Cette voie met en jeu la déprotonation du méthyle benzylique et l'attaque nucléophile sur l'azote terminal du diazonium formant ainsi le noyau indazole après prototropie (*Schéma 226*).

³²⁰ Snyder H. R., Thompson C. B., Hinmann L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 2009-2012.

³²¹ Vasudevan A., Souers A. J., Freeman J. C., Verzal M. K., Gao J., Mulhern M. M., Wodka D., Lynch J. K., Engstrom K. M., Wagaw S. H., Brodjian S., Dayton B., Falls D. H., Bush E., Brune M., Shapiro R. D., Marsh K. C., Hernandez L. E., Collins C. A., Kym P. R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 5293-5297.

³²² Song P., Chen M., Ma X., Xu L., Liu T., Zhou Y., Hu Y., *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 1858-1868.

³²³ Arnautu A., Collot V., Ros J. C., Alayrac C., Witulski B., Rault S., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2695-2697.

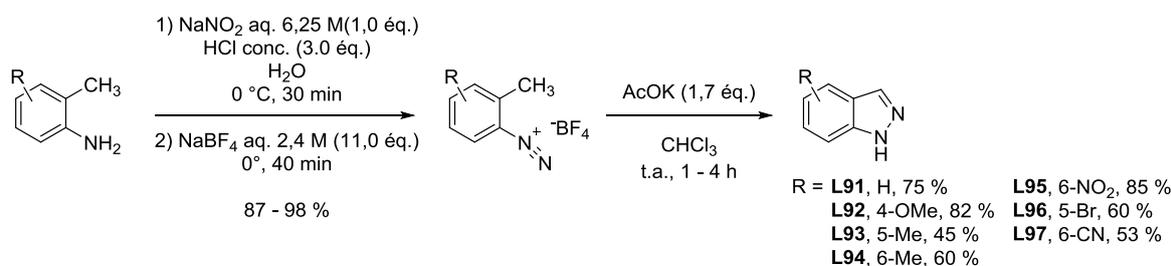


Schéma 226 : formation du noyau indazole substitué ou non sur le cycle benzénique via une aniline ortho-méthylée.

Une dernière méthodologie permet la formation du cycle indazole par l'emploi d'un 2-halobenzaldéhyde substitué ou non en présence d'hydrazine au reflux du DME pendant 15 h.³²⁴ L'inconvénient de cette méthode est la compétition avec la réduction de Wolf-Kishner lors de la formation *in-situ* de l'hydrazone intermédiaire **L98** qui génère le 2-halotoluène par élimination de diazote. Cette voie de synthèse permet d'obtenir l'indazole **L91** avec un rendement 32 % en utilisant le 2-fluorobenzaldéhyde. Lorsque le 2-fluorobenzaldéhyde est substitué soit par un groupement électrodonneur soit par un groupement électroattracteur, les rendements sont améliorés et la voie d'accès permet d'obtenir les indazoles **L92**, **L96**, **L99** et **L100** à **L101** avec des rendements allant de 45 à 79 % (Schéma 227).

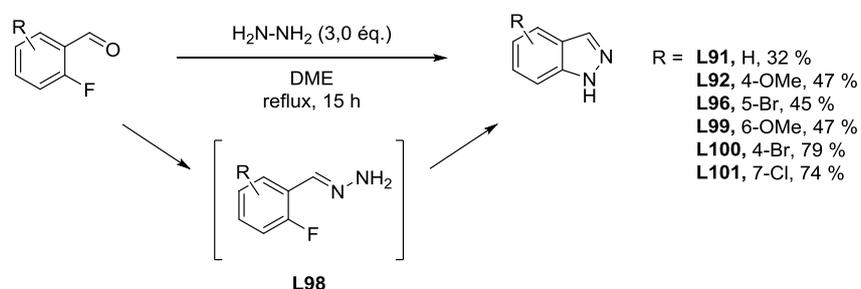


Schéma 227 : formation du noyau indazole par la formation *in-situ* d'une hydrazone.

Cependant, malgré ces méthodes qui permettent de synthétiser le cycle indazole, le challenge repose désormais sur la fonctionnalisation régiosélective sur les azotes *N*-1 et *N*-2 de l'hétérocycle. En effet, l'indazole existe sous deux formes tautomères appelées 1*H*-indazole benzenoïde (**L91a**) et 2*H*-indazole quinonoïde (**L91b**).³²⁵ Le 1*H*-indazole est thermodynamiquement plus stable quel que soit son état fondamental (gaz, solide ou en solution) alors que le 2*H*-indazole

³²⁴ Lukin K., Hsu M. C., Fernando D., Leanna M. R., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8166.

³²⁵ Teixeira F. C., Ramos H., Antunes I. F., Curto M. J., Duarte M. T., Bento I., *Molecules*, **2006**, *11*, 867-889.

est la forme cinétique favorisée³²⁶. Le déplacement de l'équilibre entre ces deux formes, représenté sur le Schéma 228, a été estimé à 51/4 pour le ratio **L91a/L91b**.³²⁷

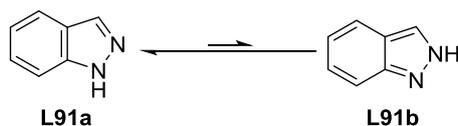


Schéma 228 : représentation des deux formes tautomère de l'indazole.

De plus, K. Von Auwers³²⁸ a démontré lors de ses travaux sur la réfractivité moléculaire de l'indazole que l'hétérocycle non substitué existe majoritairement sous la forme tautomère 1H-indazole **L91a**. Ces résultats sont appuyés par des analyses UV et par spectroscopie Raman de l'indazole qui révèlent des spectres similaires à ceux d'indazoles N-1 substitués et complètement différents de ceux N-2 substitués.^{329,330} Puis l'analyse cristallographique par rayon X de l'indazole montre uniquement la forme 1H-indazole **L91a**.^{331,332} De plus, par suivi RMN ¹H ainsi que par des études plus complètes en ¹³C et ¹⁵N, d'autres études ont été réalisées sur la formation du 1-méthylindazole et du 2-méthylindazole. Elles apportent une preuve supplémentaire quant à la prédominance du tautomère 1H-indazole **L91a**.^{333,334,335,336}

Ceci justifie le problème de la fonctionnalisation régiosélective de ce bicyclic car l'existence des deux formes tautomères induit la possibilité de fonctionnaliser aussi bien en N-1 qu'en N-2 avec une tendance à favoriser N-1 (Schéma 229).

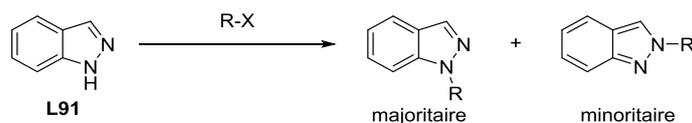


Schéma 229 : schéma générale de la fonctionnalisation de l'indazole en N-1 et N-2.

³²⁶ a) Black P. J., Heffernan M. L., *Aust. J. Chem.*, **1963**, *14*, 1051-1055. b) Jaffari G. A., Nunn A. J., *J. Chem. Soc. Perk. T1*, **1973**, 2371-2374. c) Palmer M. H., Findlay R. H., Kennedy S. M. F., McIntyre P. S., *J. Chem. Soc. Perk. T2*, **1975**, 1695-1700. d) Brown F. J., Yee Y. K., Cronk L. A., Hebbel K. C., Krell R. D., Snyder D.W., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1771-1781. e) Yamazaki T., Baum G., Shechter H., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *49-50*, 4421-4424. f) Begtrup M., Claramunt R. M., Elguero J., *J. Chem. Soc. Perk. T2*, **1978**, 99-104.

³²⁷ Catalan J., del Valle J. C., Claramunt R. M., Boyer G., Laynez J., Gomez J., Jimenez P., Tomas F., Elguero J., *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 10606-10612.

³²⁸ Von Auwers K., *Liebigs Ann. Chem.*, **1937**, *527*, 291-298.

³²⁹ Fries K., Fabel K., Eckhardt H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1942**, *550*, 31-49.

³³⁰ Kohlrusch K. W. F., Seka R., *Ber.*, **1940**, *73*, 162-166.

³³¹ Escande E., Lapasset R., Faure R., Vincent E. J., Elguero J., *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 2903- 2909.

³³² Garcia M. A., Lopez C., Claramunt R. M., Kenz A., Pierrot M., Elguero J., *Helv. Chim. Acta*, **2002**, *85*, 2763-2776.

³³³ Elguero J., Fruchier A., Jacquier R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 2075-2084.

³³⁴ Witanowski M., Stefaniak L., Januszewski H., Grabowski Z., *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 637-653.

³³⁵ Elguero J., Fruchier A., Tjiou E. M., Trofimenko S., *Chem. Het. Compd.*, **1995**, *31*, 1006-1026.

³³⁶ Claramunt R. M., Sanz D., Lopez C., Jimenez J. A., Jimeno M. L., Elguero J., Fruchier A., *Magn. Reson. Chem.*, **1997**, *35*, 35-75.

Une des méthodologies qui donne accès rapidement à cette fonctionnalisation est la substitution nucléophile. En effet, elle permet d'introduire aussi bien des alkyles que des aryles avec de très bons rendements, mais elle présente l'inconvénient d'être non régiosélective. Néanmoins, cette stratégie tend à former majoritairement le composé substitué en *N*-1 comme ceci avait été prédit précédemment (Schéma 230).³³⁷⁻²⁰⁰

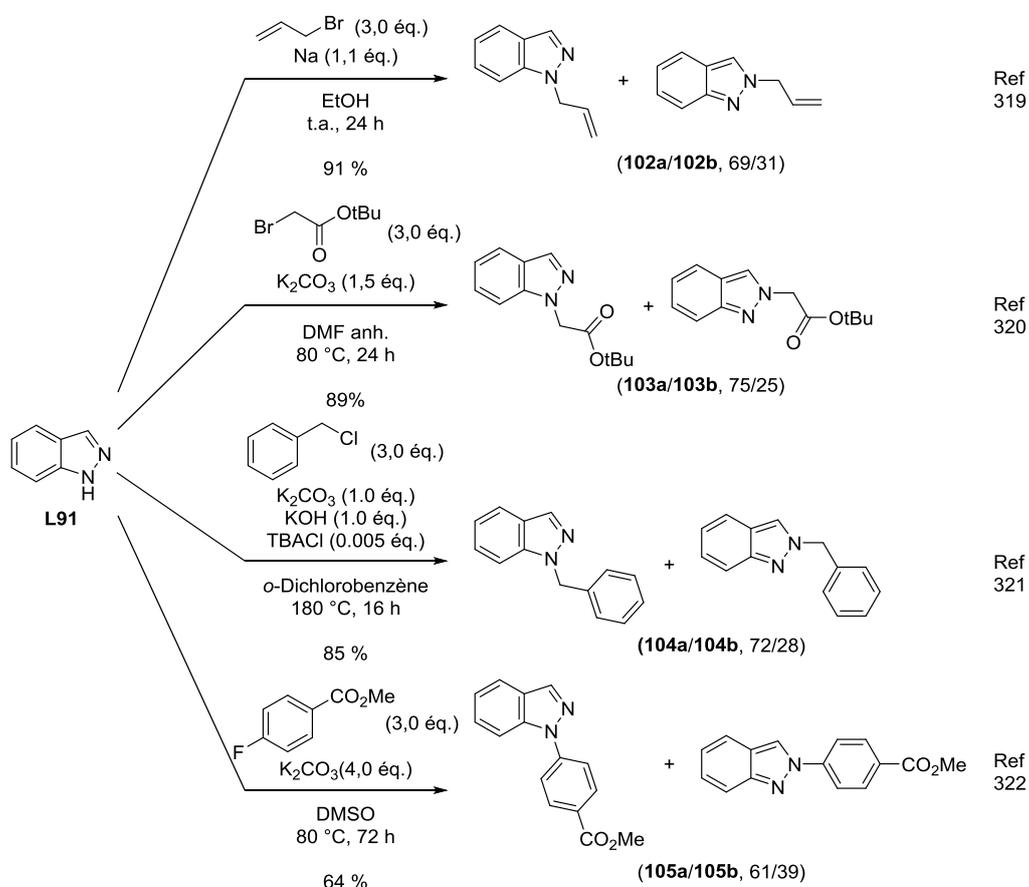


Schéma 230 : exemples de la littérature illustrant différentes substitutions nucléophiles.

Etant donné la difficulté de fonctionnaliser l'un des azotes de l'indazole de manière régiosélective par la substitution nucléophile, d'autres méthodologies de synthèse sont apparues afin d'améliorer cette régiosélectivité et plus particulièrement pour favoriser la formation de l'indazole substitué en *N*-1, et ce, par des méthodes métallo-catalysées faisant intervenir une espèce du cuivre au degré d'oxydation I ou II. Dans l'exemple qui suit, les indazoles ont été synthétisés à l'aide d'un aryle iodé en présence de cuivre I avec un très bon rendement de 85 % pour un ratio de 94/6 (*N*-1/*N*-2) (Schéma 231).³⁴¹

³³⁷ Antilla J. C., Baskin J. M., Barder T. E., Buchwald S. L., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5578-5587.

³³⁸ Teixeira F. C., Ramos H., Antunes I. F., Curto M. J., Duarte M. T., Bento I., *Molecules*, **2006**, *11*, 867-889.

³³⁹ Shumeiko A. E., Afon'kin A. A., Pazumova N. G., Kostrikin M. L., *Russ. J. Org. Chem.*, **2006**, *42*, 294-295.

³⁴⁰ Zhou D., Sze J. Y. C., Gross J. L., Robichauda A. J., *US20080293771*, **2008**.

³⁴¹ Albini A., Bettinetti G., Minoli G., *Heterocycles*, **1988**, *27*, 1207-1216.

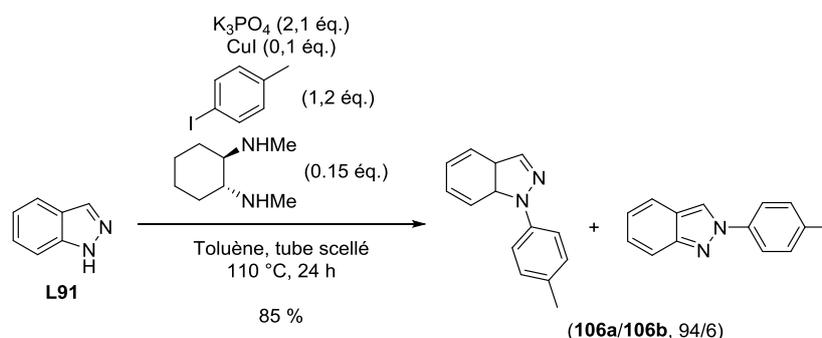


Schéma 231 : exemple de la littérature montrant la *N*-arylation préférentielle en *N*-1 de l'indazole par catalyse au Cu(I) .

Cette étude a été complétée notamment par les travaux de P. Y. S. Lam³⁴² qui montrent que la *N*-fonctionnalisation peut s'effectuer préférentiellement en position *N*-1 par l'utilisation d'acide boronique en présence de Cu(II) , à t.a., avec d'excellents rendements (Schéma 232).

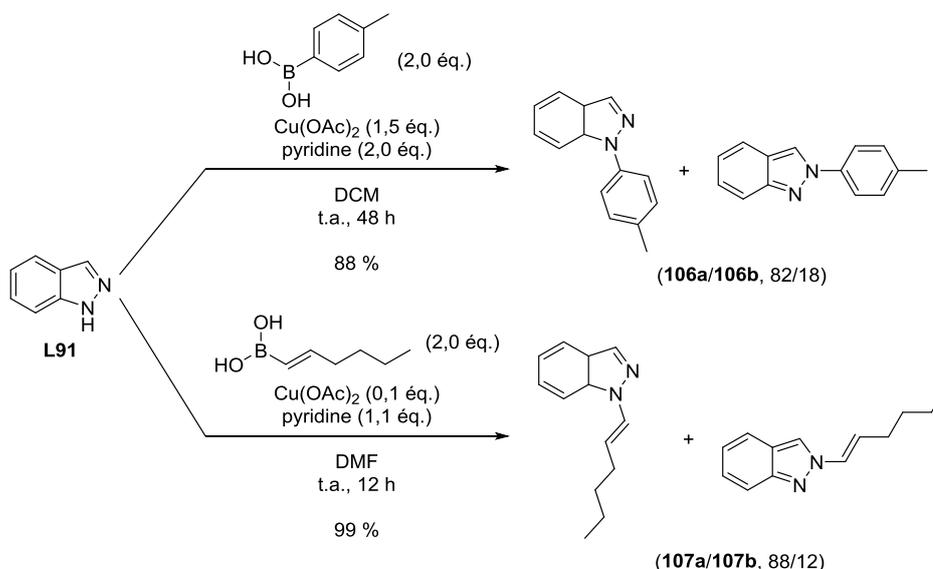


Schéma 232 : exemples de la littérature montrant la fonctionnalisation par le biais d'acide boronique préférentiellement en *N*-1 de l'indazole par catalyse au Cu(II) .

Néanmoins, peu de méthodes existent pour fonctionnaliser régiosélectivement en *N*-2 de l'indazole. La seule que l'on retrouve dans la littérature est l'alkylation soit par un méthyle soit par un éthyle. C'est notamment par le biais des travaux de l'équipe de J. A. Stafford³⁴³ qui utilise le triméthyle ou triéthyle oxonium. Malheureusement il n'y a pas de mécanisme réactionnel permettant de comprendre comment fonctionne cette réaction mais nous pouvons supposer que l'anion tétrafluoroborate ou hexafluorophosphate va se complexer sur le NH en *N*-1 de l'indazole, qui est thermodynamiquement plus stable. Puis, par migration des électrons, l'azote en *N*-2 devient assez nucléophile pour substituer un méthyle ou un éthyle de l'oxonium formant exclusivement le

³⁴² a) Lam P. Y. S., Clark C. G., Saubern S., Adams J., Winters M. P., Chan D. M. T., Combs A., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2941-2944. b) Lam P. Y. S., Vincent G., Clark C. G., Deudon S., Jadhav P. K., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3415-3418.

³⁴³ Cheung M., Boloor A., Stafford J. A., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4093-4095.

composé *N*-2 alkylé. Ceci étant hypothétiquement posé, la réaction donne accès aux produits alkylés **L108** à **L115** avec d'excellents rendements allant de 84 à 96 % (*Schéma 233*).

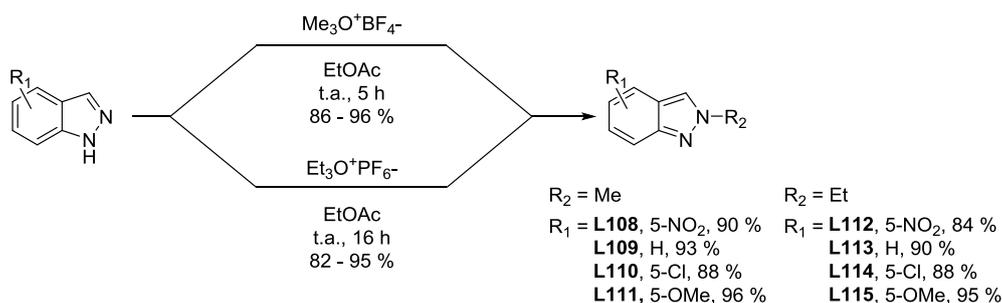


Schéma 233 : alkylation régiosélective à l'aide d'un trialkyle oxonium.

Une autre méthode plus récemment développée par l'équipe de R. Bandichhor³⁴⁴ utilise l'acide trifluorométhanesulfonique en ajoutant ensuite du 2,2,2-trichloroacétimide qui est un générateur de méthyle électrophile. Comme précédemment, l'acide trifluorométhanesulfonique va se complexer en *N*-1 activant l'azote en *N*-2 qui va lui-même substituer le méthyle de l'acétimide. Cette réaction permet d'avoir accès aux indazoles **L108**, **L109**, **L111** et **L116** avec d'excellents rendements allant de 79 à 97 % (*Schéma 234*).

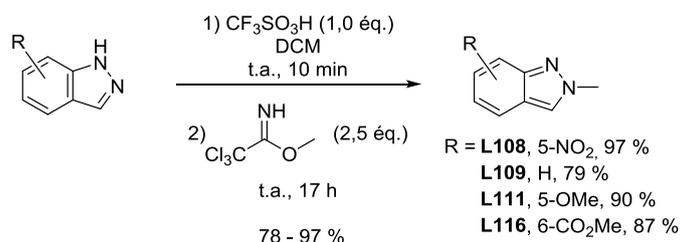


Schéma 234 : réaction de méthylation à l'aide du 2,2,2-trichloroacétimide.

Pendant ces méthodes restent limitées à l'alkylation, et pour les précédentes stratégies il subsiste toujours une présence des deux isoformes qui ne sont pas systématiquement séparables dans les conditions de purification classique.

Confronté à ces nouveaux problèmes, des voies de synthèse ont été mises en œuvre dans le but d'obtenir l'indazole déjà fonctionnalisé soit en *N*-1 soit en *N*-2 notamment par la construction du bicyclic.

Une telle séquence a été décrite par l'équipe de C. Pabba³⁴⁵ par la formation de l'indazole fonctionnalisé en *N*-1. Leur méthode consiste à former une hydrazone par l'emploi d'une hydrazine qui va réagir sur un benzaldéhyde *ortho* halogéné. Cet intermédiaire est engagé directement dans une réaction de cyclisation organométallique au cuivre(I) en présence d'une base carbonatée, sous

³⁴⁴ Baddam S. R., Kumar N. U., Reddy A. P., Bandichhor R., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 1661–1663.

³⁴⁵ Pabba C., Wang H. J., Mulligan S. R., Chen Z. J., Stark T. M., Gregg B. T., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7553–7557.

irradiation micro-ondes. Cette voie a permis aux auteurs d'obtenir les indazoles **L117** à **L121** rapidement (20 min) et avec de très bons rendements allant de 82 à 84 % (Schéma 235).

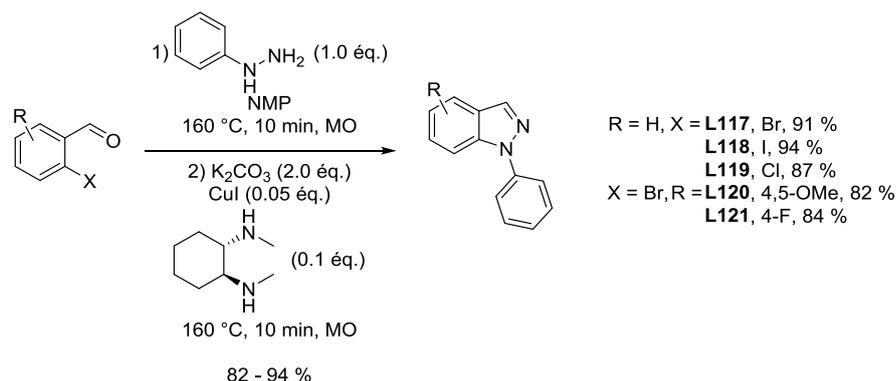


Schéma 235 : formation de l'indazole N-1 arylé à l'aide d'une hydrazine aromatique et d'un o-halobenzaldéhyde par catalyse au Cu(I).

De plus, l'équipe de N. K. Yee³⁴⁶ a également travaillé sur une réaction similaire en partant d'une hydrazine fonctionnalisée par un aryle d'un coté et par un benzyle de l'autre. Cet aromatique possédant un halogène en *ortho* de la position benzylique, la réaction d'annellation s'effectue alors à l'aide d'une catalyse organométallique au palladium(0) générée *in-situ* en présence d'un alcoolate. Cette route permet d'obtenir les indazoles **L122**, **L121** et **L123** avec de très bons rendements allant de 81 à 90 % (Schéma 236).

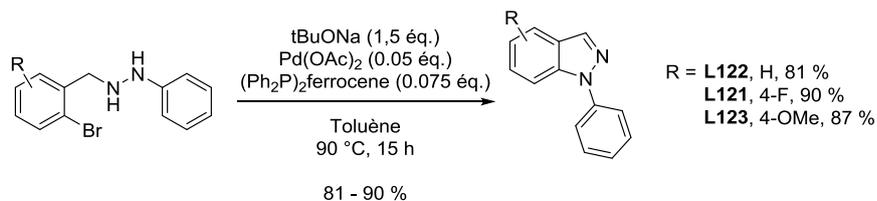


Schéma 236 : formation de l'indazole N-1 arylé à l'aide d'une méthylehydrazine aromatique par catalyse au Pd(0).

Pour terminer, l'équipe de P. D. Lokhande³⁴⁷ a décrit la formation de l'indazole en faisant réagir une hydrazine aromatique sur un benzaldéhyde *ortho* hydroxylé pour former *in-situ* l'hydrazone qui va cycliser par attaque nucléophile et aromatisation engendrée par déshydratation en catalyse acide. L'obtention des indazoles **L122** et **L124** à **L128** est permise selon cette étude avec de très bons rendements allant de 72 à 92 % (Schéma 237).

³⁴⁶ Song J. J., Yee N. K., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 2937–2940.

³⁴⁷ Lokhande P. D., Raheem A., Sabale S. T., Chabukswar A. R., Jagdale S. C., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6890-6892.

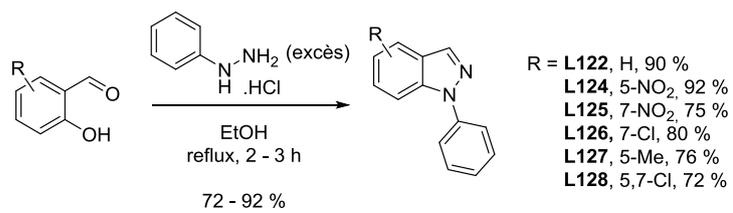
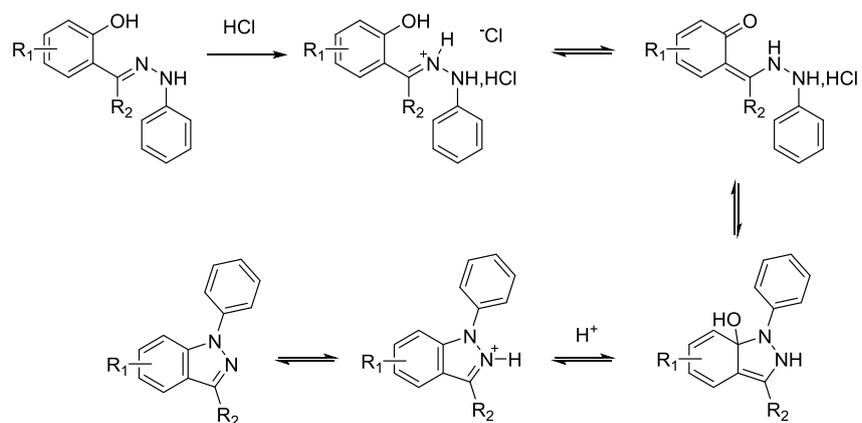


Schéma 237 : formation de l'indazole N-1 arylé à partir d'un 2-hydroxybenzaldéhyde par substitution puis déshydratation.

Annexe 3 : rappel sur la réaction de C-H arylation directe

La réaction de *C-H* arylation est initialement décrite comme une technique permettant la formation d'une liaison carbone-carbone entre un système (hétéro)aromatique possédant au moins un hydrogène et un dérivé halogéné (ou triflate). Cette réaction se produit en présence d'un métal de transition qui fait office de catalyseur. Plus récemment, des réactions d'arylation directe sur un carbone sp_3 ont été rapportées.³⁴⁸

De plus les molécules biarylées sont très souvent employées comme des « building-blocks » qui ont une grande importance en chimie médicinale dans le développement de bibliothèques pharmacologiques et dans l'étude de la RSA de la cible biologique, ce qui a conduit les chimistes organiciens à s'y intéresser depuis plus de 100 ans.³⁴⁹ Développées dans la deuxième moitié du XXe siècle, les nombreuses réactions de couplages croisés catalysées par des métaux de transition, en témoigne largement.³⁵⁰ Ces couplages, réalisés entre un dérivé organométallique (bore, étain, magnésium...) et divers aryles halogénés, présentent d'excellentes réactivités et sélectivités. Pourtant, la génération du précurseur halogéné ainsi que de l'espèce organométallique sont la source de nombreuses manipulations, générant de nombreux coûts et déchets. En s'affranchissant de cette étape d'halogénéation, les réactions d'arylation directe développées récemment apparaissent alors comme une alternative attractive à ces couplages traditionnels.³⁵¹ C'est pourquoi cette réaction de *C-H* arylation directe est devenue l'une des réactions de couplage les plus employées en synthèse organique du XXIe siècle.

L'élucidation du mécanisme de cette réaction de *C-H* arylation est toujours la source de nombreuses études. Il en ressort cependant que, comme la plupart des couplages palladiés permettant la formation d'une liaison C-C, le cycle catalytique repose sur 4 étapes cruciales (*Schéma 238*).

³⁴⁸ a) Bassoude I., Berteina-Raboin S., Massip S., Leger J. M., Jarry C., Essassi E., Guillaumet G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *13*, 2572-2578. b) Rousseaux S., Liegault B., Fagnou K., *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 244-248. c) Rousseaux S., Gorelsky S. I., Chung B. K. W., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 10692-10705. d) Rousseaux S., Davi M., Sofack-Kreutzer J., Pierre C., Kefalidis C. E., Clot E., Fagnou K., Baudoin O., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 10706-10716. e) Schipper D. J., Campeau L. C., Fagnou K., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3155-3164.

³⁴⁹ Hassan J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M., *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1359-1470.

³⁵⁰ de Meijere A., Diederich F., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, *1 & 2*.

³⁵¹ a) Alberico D., Scott M. E., Lautens M., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 174-238. b) Campeau L. C., Stuart D. R., Fagnou K., *Aldrichimica Acta*, **2007**, *40*, 35-41. c) Campeau L. C., Fagnou K., *Chem. Commun.*, **2006**, 1253-1264. d) Satoh T., Miura M., *Chem. Lett.*, **2007**, *36*, 200-205. e) McGlacken G. P., Bateman L. M., *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2447-2464. f) Liégault B., Lapointe D., Caron L., Vlassova A., Fagnou K., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1826-1834.

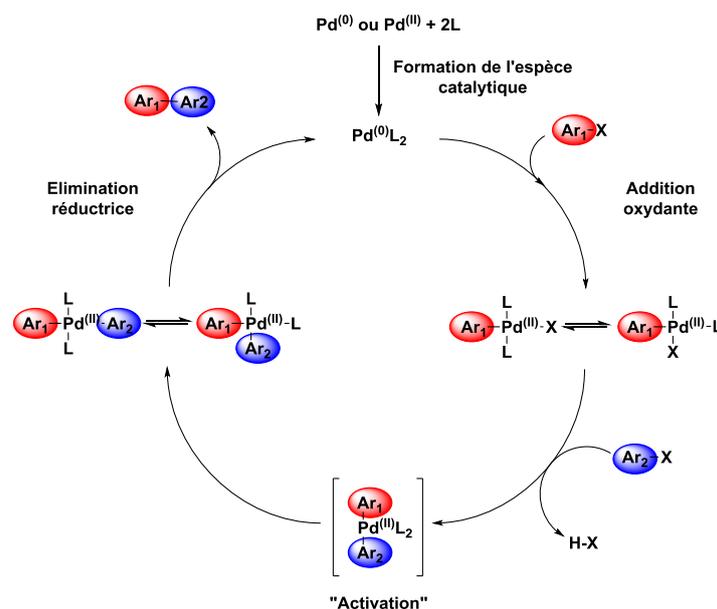


Schéma 238 : représentation du cycle catalytique de la C-H arylation.

Dans un premier temps, l'espèce catalytique Pd(0) est soit disponible directement soit formée *in-situ*. Ce palladium rendu nucléophile peut alors s'insérer sur le dérivé halogéné : c'est l'étape d'addition oxydante. Suit alors l'étape d'« activation » durant laquelle l'aromatique ou l'hétéroaromatique se complexe avec le palladium. La dernière étape est celle de l'élimination réductrice qui permet de former le composé d'intérêt et la régénération du Pd(0).

A ce jour, il a été décrit quatre modes principaux d'activation du complexe palladié,³⁵² ceux-ci dépendent de la nature de l'(hét)aromatique, du système catalytique et de la base.

- Le mécanisme de type S_EAr

Il est directement lié aux propriétés nucléophiles et des effets électroniques exercés sur le noyau aromatique, souvent été évoquée dans les travaux précurseurs de M. Miura pour l'arylation directe d'hétérocycles π -excédentaires.³⁵³ Les effets donneurs favorisent plus particulièrement la réaction en rendant le site privilégié encore plus nucléophile (Schéma 239).

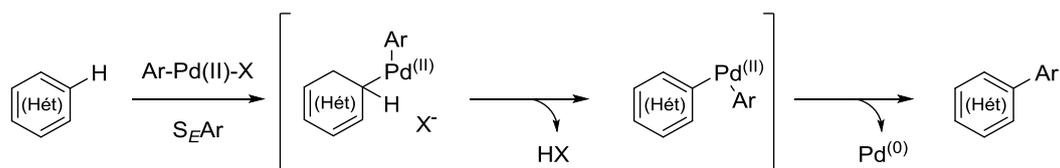


Schéma 239 : représentation de l'« activation » de type S_EAr .

³⁵² Balcells D., Clot E., Eisenstein O., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 749-823. b) Seregin I. V., Gevorgyan V., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1058-1068. c) Bellina F., Cauteruccio S., Rossi R., *Curr. Org. Chem.*, **2008**, *12*, 774-790. d) Ackermann L., Vicente R., Kapdi A. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9792-9826.

³⁵³ a) Pivsa-Art S., Satoh T., Kawamura Y., Miura M., Nomura M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, 467. b) Park C.-H., Ryabova V., Seregin I. V., Sromek A. W., Gevorgyan V., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1159-1162.

La nucléophilie du site de réaction peut être déterminée par un calcul de localisation de son orbitale haute occupée (HOMO), mais également d'un point de vue expérimental grâce aux réactions de S_EAr .³⁵⁴ Ainsi, en réalisant avec succès une acylation de Friedel et Craft sur la position d'arylation directe, l'équipe de Gevorgyan V. a pressenti ce type de mécanisme pour expliquer la régiosélectivité de l'arylation sur les indolizines (Schéma 240).³⁵⁵

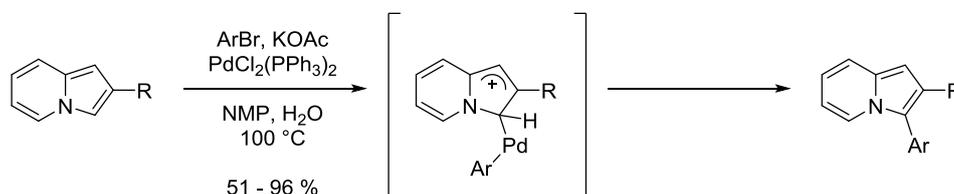


Schéma 240 : exemple d'arylation suivant le mécanisme de S_EAr .

- La carbopalladation de type Heck

Le mécanisme de carbopalladation de type Heck a souvent été mentionné pour des réactions mettant en jeu des systèmes hétérocycliques π -excédentaires comportant des doubles liaisons à fort caractère alcénique, notamment pour la synthèse de produits naturels à squelette indolique, pyrrolique ou furanique.³⁵⁶ Cette voie n'a lieu que si une inversion de configuration de l'hydrogène et du palladium est possible afin de permettre l'étape de β -élimination *syn* car la carbopalladation étant *syn*, une rotation d'un de ces deux acteurs est nécessaire afin de permettre l'élimination (Schéma 241).³⁵⁷

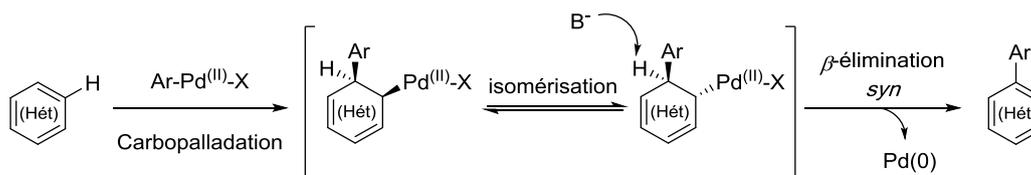


Schéma 241 : représentation de l'« activation » de type Heck.

L'équipe de M. J. Sharp³⁵⁸ a expliqué dans ses travaux la régiosélectivité de ce mécanisme de type Heck par l'arylation directe sur un système acrylate du furane-3-carboxylate d'éthyle **L67**. Elle suggère en particulier une meilleure stabilisation du complexe issu de la carbopalladation en présence palladium tétrakis(triphényl)phosphine dans un solvant apolaire de type toluène. A l'inverse, quand la réaction est menée sans ligand avec du palladium sur charbon dans un solvant polaire tel que la NMP, les supports supposent que le complexe issu de la S_EAr est mieux stabilisé, autorisant ainsi l'arylation sur la position la plus nucléophile (Schéma 242).

³⁵⁴ Li W., Nelson D. P., Jensen M. S., Hoerrner R. S., Javadi G. J., Cai D., Larsen R. D., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4835-4837.

³⁵⁵ Park C. H., Ryabova V., Seregin I. V., Sromek A. W., Gevorgyan V., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1159-1162.

³⁵⁶ a) Dangel B. D., Godula K., Youn S. W., Sezen B., Sames D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11856-11857. b) Hughes C. C., Trauner D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1569-1572. c) Bowie A. L., Hughes C. C., Trauner D., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5207-5209.

³⁵⁷ Lu J., Tan X., Chen C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7768-7769.

³⁵⁸ Glover B., Harvey K. A., Liu B., Sharp M. J., Tymoschenko M. F., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 301-304.

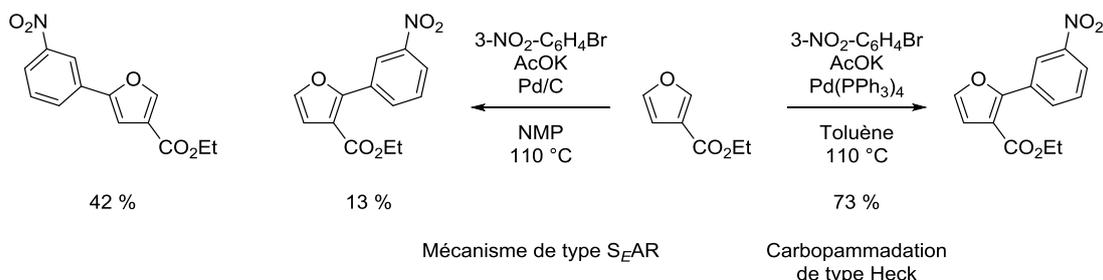


Schéma 242 : exemple d'arylation suivant le mécanisme de type Heck.

De manière générale, il n'existe pas de critère spécifique permettant de déterminer si l'arylation s'effectue selon le mécanisme de type Heck ou un autre. En fait, le premier est surtout évoqué lorsque les trois autres mécanismes (S_{EAr} , déprotonation/transmétallation ou CMD) ont été invalidés. Ainsi, en observant que la présence d'un groupement attracteur ou donneur en *para* du site d'arylation directe n'avait aucune influence sur la cinétique de réaction, que le deutérium s'incorporait sur un autre site de l'imidazo[1,5-*a*]pyrazine et que la mesure d'effet isotopique était proche de l'unité, Snieckus V. a écarté les trois autres mécanismes (respectivement S_{EAr} , déprotonation-transmétallation et CMD) et n'a retenu que le mécanisme de carbopalladation (Schéma 243).³⁵⁹

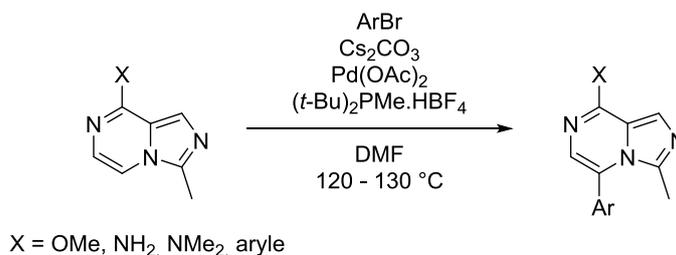


Schéma 243 : autre exemple d'arylation suivant le mécanisme de type Heck.

- La séquence de déprotonation/transmétallation

Cette voie mécanistique, aussi appelée séquence non concertée de déprotonation/métallation (nCMD) est principalement liée à l'acidité du proton considéré. Elle repose sur une séquence réactionnelle de déprotonation de l'(hétéro)aromatique suivie d'une transmétallation par le complexe palladié (Schéma 226, voie a) ou l'iodure de cuivre (Schéma 244, voie b).³⁶⁰⁻²³¹

³⁵⁹ Wang J. X., McCubbin J. A., Jin M., Laufer R. S., Mao Y., Crew A. P., Mulvihill M. J., Snieckus V., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2923-2926.

³⁶⁰ Bellina F., Cauteruccio S., Rossi R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1379-1382.

³⁶¹ Do H. Q., Daugulis O., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12404-12405.

³⁶² Kondo Y., Komine T., Sakamoto T., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3111-3113.

³⁶³ Mori A., Sekiguchi A., Masui K., Shimada T., Horie M., Osakada K., Kawamoto M., Ikeda T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 1700-1701.

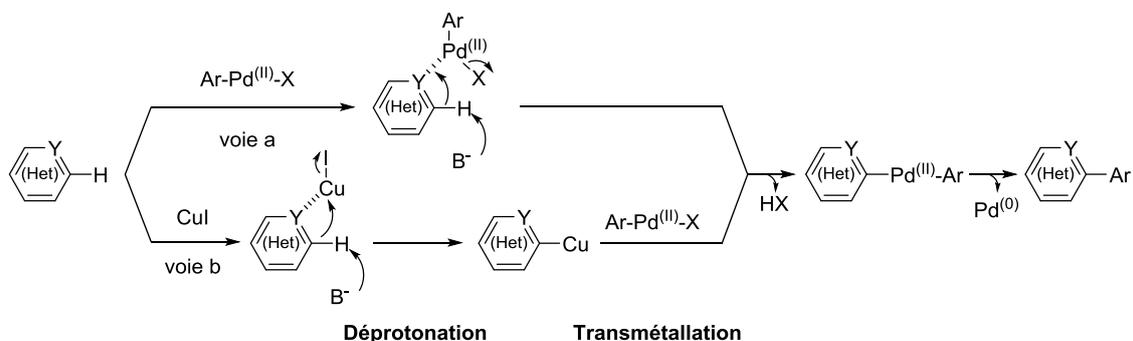


Schéma 244 : représentation de l'« activation » de type déprotonation/transmétallation.

Dans le cas d'une activation par le cuivre, celui-ci agit ici comme un additif qui favorise l'arylation sélective sur le site le plus acide, en assistant la déprotonation et aussi en stabilisant le carbanion formé. Cependant, F. Zhuravlev a démontré par la suite qu'une arylation directe suivant ce mode d'activation pouvait également avoir lieu sans assistance du CuI (Schéma 245).³⁶⁴

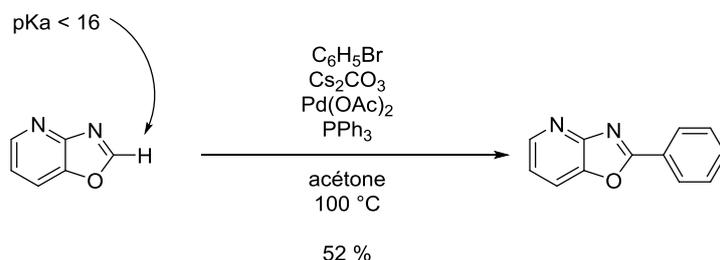


Schéma 245 : exemple d'arylation suivant le mécanisme déprotonation/transmétallation.

D'un point de vue expérimental, l'étude de l'incorporation du deutérium *via* une déprotonation du substrat en présence de la base considérée permet de confirmer l'acidité du proton et d'envisager un mécanisme de type nCMD.^{181,365,366}

- La séquence concertée de déprotonation/métallation (CMD)

Ce dernier mode n'a été mis en évidence que récemment par les groupes de K. Fagnou^{348c,367} et A. Echavarren.³⁶⁸ Jusque-là, il était identifié comme un mode d'activation intermédiaire entre la S_EAr et la séquence déprotonation/transmétallation. De plus, les études réalisées par Fagnou ont mis en évidence le rôle primordial des carbonates, voire des pivalates lorsque la réaction permet leur emploi, dans ce type d'activation (Schéma 246).^{369,370}

³⁶⁴ Zhuravlev F. A., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2929-2932.

³⁶⁵ Théveau L., Verrier C., Lassalas P., Martin T., Dupas G., Querolle O., Van Hijfte L., Marsais F., Hoarau C., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 14450-14463.

³⁶⁶ Sanchez R. S., Zhuravlev F. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 5824-5825.

³⁶⁷ Campeau L.-C., Parisien M., Jean A., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 581-590.

³⁶⁸ a) García-Cuadrado D., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 1066-1067. b) García-Cuadrado D., de Mendoza P., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 6880-6886.

³⁶⁹ Lafrance M., Rowley C. N., Woo T. K., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 8754-8756.

³⁷⁰ Lafrance M., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16496-16497.

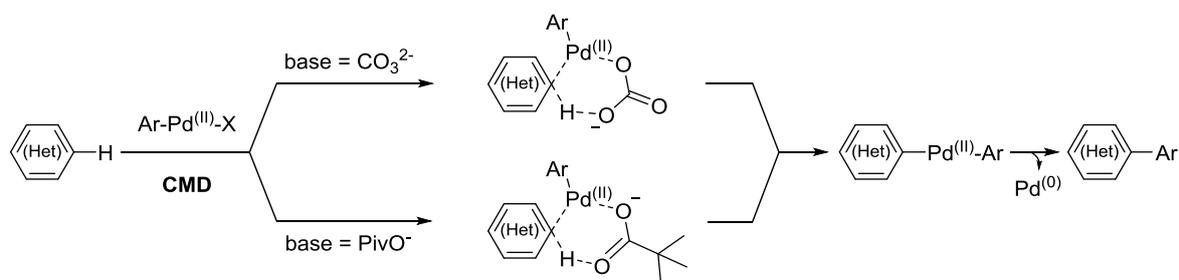


Schéma 246 : représentation de l'« activation » de type CMD.

Le critère habituellement retenu pour envisager un passage par une séquence CMD est l'effet isotopique déterminé par le rapport kH/D .^{185,186,371,372} Celui-ci traduit en effet la possibilité d'une activation directe de la liaison C-H. Cependant, bien qu'un fort effet isotopique soit un indicateur déterminant du mécanisme CMD, l'absence d'effet ne permet pas d'écarter ce type d'activation. Ainsi, bien qu'aucun effet isotopique n'ait été observé ($kH/D = 1$), l'équipe de J. Priego a fait l'hypothèse d'un tel mécanisme pour l'arylation directe des aminothiazoles **L75** (Schéma 247).³⁷³

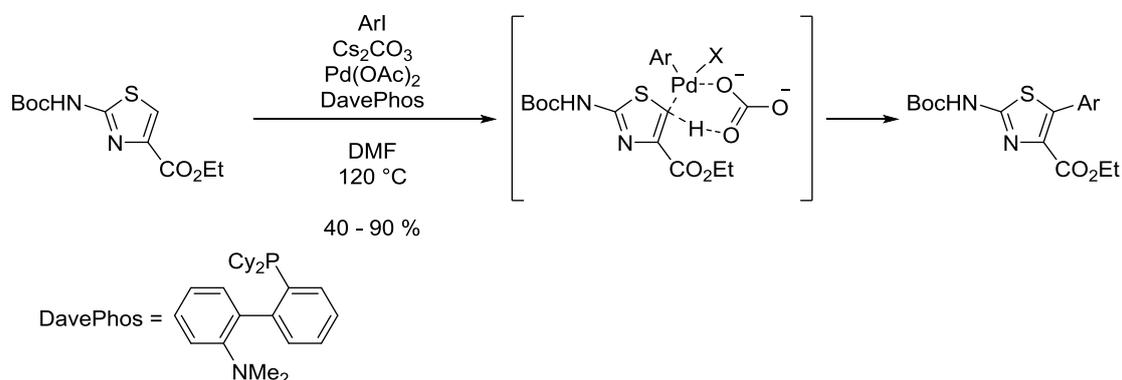


Schéma 247 : exemple d'arylation suivant la séquence CMD.

En conclusion, il est difficile de prévoir selon quel mécanisme la réaction d'arylation va avoir lieu puisque celui-ci dépend grandement de la nature de l'(hétéro)aromatique, du système catalytique et de la base. Ainsi, pour un même site réactionnel et deux conditions différentes, il est possible d'avoir deux modes d'activation différents.

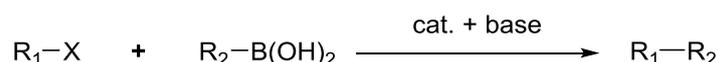
³⁷¹ Lane B. S., Brown M. A., Sames D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8050-8057.

³⁷² Pascual S., de Mendoza P., Braga A. A. C., Maseras F., Echavarren A. M., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6021-6029.

³⁷³ Priego J., Gutiérrez S., Ferrito R., Broughton H. B., *Synlett*, **2007**, 2957-2960.

Annexe 4 : Rappel sur la réaction de Suzuki-Miyaura

La formation de liaisons carbone-carbone est essentielle en chimie organique et de nombreux efforts ont alors été menés depuis une quarantaine d'années afin de trouver des méthodes de couplage efficaces, peu toxiques et surtout généralisables. Ce qui fait du couplage de type Suzuki-Miyaura la méthode la plus attractive car elle permet la formation aisée d'une liaison carbone-carbone entre un dérivé boré et un système aromatique ou hétéroaromatique halogéné, triflé ou diazoté et ce, en présence d'un métal de transition en tant que catalyseur et d'une base (Schéma 248).^{374,375}



R₁ et R₂ = alkyle, aryle, vinyle,...

X = I, Br, Cl, OTf, N₂⁺

Schéma 248 : réaction générale de la réaction de Suzuki-Miyaura avec un acide boronique.

Historiquement, la formation de liaison C-C la plus ancienne a été réalisée en 1972 par le biais d'organomagnésien, c'est la réaction de Corriu-Kumada-Tamao.³⁷⁶ Cinq ans plus tard, en 1977, Negishi et Stille publient simultanément leur méthode de couplage qui utilise respectivement des dérivés organozinciques³⁷⁷ et organostannylés.³⁷⁸ Deux années plus tard, Miyaura et Suzuki développent leur méthode de couplage avec des espèces borées, méthode qui est actuellement la plus utilisée. Contrairement aux dérivés zinciques ou stannylés, les dérivés borés (acide boronique, ester boronique, trifluoroborate de potassium...) sont plus facile d'accès, plus stables et surtout peu toxiques. C'est pourquoi aujourd'hui une large gamme de ces composés borés est commerciale.

Le mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura a été très étudié, surtout par le biais de la spectrométrie de masse.³⁷⁹ Ce cycle catalytique, commun à tous les couplages croisés pallado-catalysés, repose généralement sur 4 étapes (Schéma 250) :

- La formation *in-situ* de l'espèce catalytique Pd(0) dans un premier temps. Il est également possible de travailler avec des espèces palladiés déjà au degré d'oxydation (0) permettant de s'affranchir de cette étape de formation de l'espèce catalytique. Sous cette forme, le palladium est

³⁷⁴ Miyaura N., Yamada K., Suzuki A., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 3437-1440. b) Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Comm.*, **1979**, 19, 866-867.

³⁷⁵ Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483.

³⁷⁶ a) Tamao K., Sumitani K., Kumada M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4374-4376. b) Corriu R. J. P., Masse J. P. J., *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 144. c) Kumada M., *Pure & Appl. Chem.*, **1980**, 52, 669-6679.

³⁷⁷ a) Negishi E., King A. O., Okukado N., *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1821-1823. b) Negishi E., *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 340-348. c) Erdik E., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 9577-9648.

³⁷⁸ a) Milstein D., Stille J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 4992-4998. b) Stille J. K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 508-524.

³⁷⁹ a) Smith G. B., Dezeny G. C., Hughes D. L., King A. O., Verhoeven T. R., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 8151-8156. b) Aliprantis A. O., Canary J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6985-6986.

riche en électrons et se comporte comme un nucléophile. Il peut donc facilement réagir avec des électrophiles de type R_1-X .

- Puis survient l'addition oxydante : c'est l'espèce catalytique qui s'insère sur le dérivé R_1-X entre le carbone et l'halogène quand X est un halogène. Il a été montré que l'étape d'addition oxydante sur des dérivés bromés était l'étape limitante du couplage alors que pour les dérivés iodés, l'étape limitante serait celle de la transmétallation.³⁸⁰ La présence d'un groupement électroattracteur à proximité du groupement halogéné peut permettre, dans le cas des dérivés aryles et vinyles, d'augmenter la vitesse de l'insertion. Dans le cas des dérivés alkyles possédant un hydrogène en position β , l'addition oxydante est très lente et peut même être suivie d'une β -H élimination.

- La troisième étape est la transmétallation durant laquelle le dérivé boré s'insère sur le complexe palladié. Le mécanisme de cette étape n'est toujours pas intégralement élucidé mais il est connu qu'entre l'atome de bore et l'atome de carbone, la faible différence d'électronégativité rend R_2 peu nucléophile, ce qui rend cette étape difficile. L'utilisation d'une base est donc primordiale car l'atome de bore des acides boroniques n'est entouré que de six électrons et présente donc une orbitale p vacante : ceci en fait des acides de Lewis. L'ajout d'une base permet alors la formation d'un complexe « ate » (Schéma 249), dans lequel l'atome de bore adopte une géométrie tétraédrique, semblable à celle d'un carbone, ce qui permet la délocalisation de la charge négative sur les quatre substituants dont le fragment d'intérêt R_2 qui devient donc plus nucléophile et peut s'insérer plus aisément sur le palladium.³⁸¹

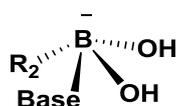


Schéma 249 : schéma général l'espèce R_2 activé : complexe « ate ».

- La dernière étape est l'élimination réductrice durant laquelle les deux fragments organiques en position *cis* quittent le complexe catalytique, formant ainsi le produit de couplage en régénérant le catalyseur : le Pd(0). Le composé *trans* ne réagit quant à lui qu'après isomérisation et formation de l'intermédiaire en configuration *cis*.³⁸²

³⁸⁰ Smith G. B., Dezeny G. C., Hughes D. L., King A. O., Verhoeven T. R., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 8151-8156.

³⁸¹ Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483.

³⁸² Yamamoto A., *Organotransition Metal Chemistry - Fundamental concepts and applications*, Wiley : New York ed., 1986.

Communications posters (P) et orales (O)

P1 : « *Design of imidazo[1,2-b]pyridazines as haspin inhibitors* » Elie, J. ; Buron, F. ; Baratte, B. ; Ruchaud, S. ; Routier, S. - Journées de Chimie Organique - JCO 2013. **Septembre 2013** - Palaiseau.

P2 : « *Synthesis of imidazo[1,2-b]pyridazines derivatives as Haspin inhibitors* » Elie, J. ; Buron, F. ; Baratte, B. ; Ruchaud, S. ; Bourg, S. ; Bonnet, P. ; Routier, S. - Symposium de Chimie Organique en Centre-Auvergne-Limousin (SyCOCAL IX). **Septembre 2014** - Tours.

P3 : « *Développement de médicaments radiopharmaceutiques fluorés pour l'exploration en imagerie moléculaire TEP de la neuroinflammation* » Elie, J. ; Buron, F. ; Vercouillie, J. ; Bidault, R. ; Arlicot, N. ; Routier, S. ; Guilloteau, D. - Biotechnocentre 2014. **Octobre 2014** - Seillac.

P4 : « *Design of fluorinated COX-2 ligands to visualize and quantify neuroinflammation by PET* » Elie, J. ; Buron, F. ; Vercouillie, J. ; Bidault, R. ; Arlicot, N. ; Routier, S. ; Guilloteau, D. - Journée Jeunes Chercheurs SCT. **Fevrier 2015** - Romainville.

P5 : « *Conception et synthèse de nouveaux ligands de COX-2 marqué au ¹⁸F pour visualiser et quantifier la neuroinflammation par TEP* » Elie, J. ; Buron, F. ; Vercouillie, J. ; Bidault, R. ; Arlicot, N. ; Routier, S. ; Guilloteau, D. - Journée Jeunes Chercheurs de la Section Régionale Centre-Ouest Société Chimique de France. **Fevrier 2015** - Orléans.

P6 : « *Conception of new fluorinated COX-2 ligands to visualize and quantify neuroinflammation by PET* » Elie, J. ; Buron, F. ; Bidault, R. ; Arlicot, N. ; Routier, S. ; Guilloteau, D. ; Vercouillie, J. - 16th Tetrahedron Symposium. **Juin 2015** - Berlin (Germany).

P7 : « *Conception and evaluation of fluorinated heterocyclic compounds as COX-2 ligands to visualize and quantify neuroinflammation by PET* » Elie, J. ; Buron, F. ; Bidault, R. ; Arlicot, C. ; Guilloteau, D. ; Routier, S. ; Vercouillie, J. - 30^{èmes} Journées Franco-Belges de Pharmacochimie (JFB2016). **May 2016** - Amboise.

O1 : « *Synthesis of imidazo[1,2-b]pyridazines derivatives as Haspin inhibitors* » Elie, J. ; Buron, F. ; Baratte, B. ; Ruchaud, S. ; Bourg, S. ; Bonnet, P. ; Routier, S. - Symposium de Chimie Organique en Centre-Auvergne-Limousin (SyCOCAL IX). **Septembre 2014** - Tours.

O2 : « *Développement de médicaments radiopharmaceutiques fluorés pour l'exploration en imagerie moléculaire TEP de la neuroinflammation* » Elie, J. ; Buron, F. ; Vercouillie, J. ; Routier, S. ; Guilloteau, D. - Journée rentrée INSERM. **Septembre 2014** - Tours.

O3 : « *Design of fluorinated COX-2 ligands to visualize and quantify neuroinflammation by PET* » Elie, J. ; Buron, F. ; Vercouillie, J. ; Bidault, R. ; Arlicot, N. ; Routier, S. ; Guilloteau, D. - Journée Jeunes Chercheurs SCT. **Fevrier 2015** - Romainville.

O4 : « *Conception et synthèse de nouveaux ligands de COX-2 marqué au ¹⁸F pour visualiser et quantifier la neuroinflammation par TEP* » Elie, J. ; Buron, F. ; Vercouillie, J. ; Bidault, R. ; Arlicot, N. ; Routier, S. ; Guilloteau, D. - Journée Jeunes Chercheurs de la Section Régionale Centre-Ouest Société Chimique de France. **Fevrier 2015** - Orléans.

O5 : « *Design of fluorinated COX-2 ligands to visualize and quantify neuroinflammation by PET* » Elie, J. ; Buron, F. ; Vercouillie, J. ; Bidault, R. ; Arlicot, N. ; Routier, S. ; Guilloteau, D. - 3rd Nuclear Technologies for Health Symposium (NTHS 2015). **Mars 2015** - Nantes.

O6 : « *De la conception à l'évaluation biologique d'imidazo[1,2-b]pyridazines comme inhibiteurs de HASPIN* » Elie, J. ; Buron, F. ; Baratte, B. ; Ruchaud, S. ; Routier, S. - 11^{ème} colloque de l'axe Valorisation des produits de la mer en cancérologie, 2e colloque Réseau Canaux ioniques et cancer. **Mai 2015** - Brest.

« DEVELOPPEMENT D'AGENTS RADIOPHARMACEUTIQUES FLUORES
VISANT COX-2 POUR L'EXPLORATION EN IMAGERIE MOLECULAIRE TEP
DE LA NEUROINFLAMMATION »

Les maladies du système nerveux central (SNC) comme la sclérose en plaques, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson) entraînent une réponse inflammatoire au niveau cérébrale appelée neuroinflammation. Ce phénomène peut avoir pour conséquence la limitation de la propagation de la maladie mais aussi la réparation et la régénération des tissus touchés. La microglie, principale défense du SNC, passe à un stade activé lors de phénomènes neuroinflammatoires et va libérer de nombreux facteurs neuroprotecteurs mais aussi pro-inflammatoires. Cette dualité d'action va ainsi maintenir un cercle vicieux, pouvant conduire à la mort neuronale. Il serait donc intéressant de comprendre le mécanisme de la neuroinflammation pour diagnostiquer et traiter au mieux les pathologies du SNC.

Il existe plusieurs cibles moléculaires, parmi elles se trouvent la CycloOxigénase 2 (COX-2), une enzyme qui permet la formation de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, qui apparaît précocement et est fortement surexprimée en cas de neuroinflammation. Cette enzyme serait donc une cible de choix pour le développement d'outils d'imagerie dans le but de diagnostiquer les pathologies dans lesquelles les processus inflammatoires centraux sont présents et ce afin d'améliorer la prise en charge du patient. La tomographie d'émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle très sensible qui permet de quantifier de manière fine les variations d'activités métaboliques ou moléculaires. Cette technique requiert l'utilisation de radiotraceurs marqués avec un émetteur bêta+.

L'objectif de la thèse est donc le développement de ligands radiomarqués spécifiques de COX-2 afin d'être en mesure de réaliser ce diagnostic précoce chez l'homme. A ce jour, il existe de nombreux inhibiteurs de COX-2 sur le marché, et ceux que nous avons choisis comme modèle, font partie de la classe des AINS et plus particulièrement les coxibs. Actuellement aucun composé ne possède une biodistribution cérébrale permettant leurs utilisations comme radiomarqueurs. Nous nous sommes donc proposés de synthétiser de nouveaux inhibiteurs spécifiques de COX-2, basés sur des squelettes originaux de type (aza)indazoles et pyrrolo[3,4-c]pyrazole-4,6-(2H,5H)-diones, (aza)benzotriazoles et imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles substitués par des groupements qui sont supposés être situés au cœur des interactions avec leur cible.

Ces quatre séries de molécules ont donné accès à une librairie de 46 composés finaux, qui ont été caractérisés en terme d'affinité et de spécificité. Dans cette série, 7 molécules présentent une bonne affinité et forte sélectivité pour COX-2 vs COX-1.

Sur la base de ces résultats ont été conçus différents précurseurs de radiomarquage dont deux ont été radiomarqués au ^{18}F , émetteur bêta+, avec des rendements satisfaisants. Les prochaines étapes seront la caractérisation *in vitro* et *in vivo* de ces radioligands.

Mots clés : neuroinflammation, AINS, COX-2, radiomarquage, TEP, iodonium, (aza)indazole, imidazo[2,1-b][1,2,3]thiadiazole.

Central nervous system (CNS) disorders as multiple sclerosis, stroke and neurodegenerative diseases (Alzheimer's and Parkinson's) lead to inflammatory response in the brain called neuroinflammation. This phenomenon usually should result in limiting the spread of the disease but also repair and regeneration of the affected tissues.

Microglia, the main defense of the SNC, which is activated during a neurodegenerative event leading to the production of many factors including neuroprotectors but also pro-inflammatories. This duality of actions will thereby maintain endless vicious circle leading to neuronal death. It would be interesting to understand the neuroinflammation mechanism to better diagnose and treat CNS diseases. There are several molecular targets, among them are the CycloOxygenase 2 (COX-2), an enzyme which allows the formation of prostaglandins from arachidonic acid, which appears early and it is significantly overexpressed in case of neuroinflammation. This enzyme is therefore a good biological target for the development of imaging tools in order to diagnose pathologies in which central inflammatory processes are present in order to improve patient care. Postiron emission tomography (PET) is a very sensitive functional imaging technique that quantifies minute variations in metabolic or molecular activities. This technique requires the use of radiotracers labeled with a beta + emitter.

The aim of thesis is the development of COX-2 specific radiolabeled ligands in order to be able to realize that early diagnosis in humans. Nowadays, there are many COX-2 inhibitors on the market, and those we have chosen as a model are part of the class of NSAIDs in particular coxibs. Currently no compound has cerebral biodistribution allowing their use as radiotracers. We therefore proposed to synthesize new specific inhibitors of COX-2, based on the original skeletons type (aza)indazoles and [3,4-c]pyrazole-4,6 (2H,5H)-diones, (aza)benzotriazoles and imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles substituted with groups which we believe will be directly involved in interactions with the target.

These four sets of molecules have given access to a library of 46 final compounds among which 7 molecules provide very promising results with their good affinity and high selectivity for COX-2 vs COX-1.

Based on these results, we have designed various radiolabeling precursors two of which were radiolabeled with ^{18}F , a beta+ emitter, with satisfactory yields. Next steps will be the *in vitro* and *in vivo* characterization of the radioligand.

Key words : neuroinflammation, NSAID, COX-2, radiolabeling, PET, iodonium, (aza)indazole, imidazo[2,1-b][1,2,3]thiadiazole.