N°

d'ordre : 08/2022

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mme : Zainab JABRI

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie des molécules bioactives

Sujet de la thèse : Synthèse et réactivité de nouvelles molécules N-hétérocycliques à motifs imidazo[4,5-*b*]pyridine, études d'activités biologique et anti-corrosion.

Formation Doctorale : Sciences et Génie de la matière, de la Terre et de la Vie.

Thèse présentée et soutenue le samedi 22 janvier 2022 à 10h au Centre des Conférences devant le jury composé de :

Nom Prénom	Titre	Établissement	
El Mestafa EL HADRAMI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Président
Mohammed MZIBRI	PES	CNESTEN de Rabat	Rapporteur
Hassane CHERKAOUI	PES	Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Kenitra	Rapporteur
Said CHAKROUNE	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Rapporteur
Mohcine SFAIRA	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mehraz de Fès	Examinateur
Youssef KANDRI RODI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examinateur
Khalid MISBAHI Safia SABIR	PES PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeurs de thèse

Laboratoire d'accueil : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée.

Établissement : Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

Remerciements

Cette thèse doctorale a été réalisée au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA), à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

D'abord je tiens à exprimer ma reconnaissance et toute ma gratitude à monsieur le professeur **BENTAMA Abdessalam** pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire LCOA dont il était le directeur à l'époque.

Mes remerciements les plus profondes sont adressés à mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur **MISBAHI Khalid**, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de diriger ce travail et aussi d'avoir cru en moi, je le remercie pour son soutien et son encadrement scientifique nécessaires à l'exaucement de ce travail, pour sa disponibilité et son enthousiasme.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude au professeur **SABIR Safia,** ma deuxième encadrante de thèse**,** à qui je suis très reconnaissante pour sa disponibilité, l'aide et la gentillesse qu'elle m'a apportées durant toutes ces années.

Je voudrais aussi en particulier remercier Madame **SEBBAR KHEIRA Nada**, Professeur à la Faculté des Sciences Appliquées d'Ait Melloul Agadir pour son aimable disponibilité, ces conseils, son soutien moral et scientifique, ainsi que sa grande gentillesse.

Mes profonds remercîments vont aussi à mon très cher oncle, Professeur **KERBAL abdelali** pour son estimable aide qu'il m'a apporté tout le long de mon cursus universitaire et doctoral, qu'il trouve à travers ces lignes l'expression de ma profonde reconnaissante.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur **EL HADRAMI El Mestafa** Directeur du centre d'études doctorale, à l'université sidi Mohamed Ben Abdellah faculté des science et techniques de Fès, pour l'honneur qu'il me fait d'avoir accepté de présider le jury de ce modeste travail.

Mes remerciements sont également adressés à tous les membres de jurys rapporteurs et examinateurs : Professeur **EL MZIBRI Mohammed** Chef de division du Centre National de l'Energie, des Sciences et des Technologie Nucléaires, Rabat, Monsieur **CHERKAOUI Hassan** Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Kénitra, Monsieur **CHAKROUNE Saïd** Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, Monsieur **SFAIRA Mohcine** Professeur à la Faculté des

Sciences Dhar El Mehrez Fès et Monsieur **KANDRI RODI Youssef** Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse.

Mes remercîments s'adressent aussi à madame **KADRI Maria** pour son aide sa serviabilité et sa disponibilité a fin de réalisé l'activité anticorrosive.

J'exprime ma reconnaissance et ma sympathie à mes collègues et mes amis de notre laboratoire et des autres labos de chimie de notre faculté, pour leur aide, leur gentillesse et tous les bons moments passés et en particulier **SGHYAR Riham**, **Ramzi Amal**, **EL MRABET Iman**, **BOURICHI Selma**, **JERMONI Karim**, **HOUSSAT Morad**, **ZOUITINI Ayman**, **EL JANATI Ali**, **ABDELLAOUI Omar**, **MOUSSAOUI Oussama**, **FICHTALI Ismail** ….

Et en fin je dédie cette thèse aux deux personnes qui m'ont mis au monde, qui m'ont pris en charge durant toutes ma vie, les personnes qui mon donné le sourire, le courage et la raison de vivre, qui ont supporté toutes mes états durant ces années de thèse et grâce à qui ce travail a pu voir le jour, la flamme qui éclaire ma vie et me guidé vers le droit chemin, à Ma très chère mère, **FILALI BABA Ouafae**, Mon très cher père **JABRI Mohamed Amine** je vous aime plus que tous que dieu vous garde pour moi.

Je dédie aussi ce travail à mes sœurs **JABRI Jihane**, **JABRI Hajar**, **JABRI Fatima zahra** et mon frère **JABRI Mohamed Anoir**, mon cousin et petit frère **FILALI BABA SIMOHAMED**, leurs présences dans ma vie est inestimable et elle m'a fait toujours avancer avec des pas sûrs.

Mes beaux frères **OUADGHIRI Khalid**, **CHERCHEMI Yassine** et **SALIH Yassir** leurs soutien et leurs réconforts étais très chaleureux pour moi.

Et enfin à mes deux copines intime **BENNANI Fatima Zahra** et **ARHILOU Samya** qui ont toujours su me concilier, m'encourager et me faire rire du fond du cœur.

LISTE DES ABREVIATIONS

Δ	Chauffage
$\Delta G°_{ads}$	L'énergie libre de Gibbs
$\Delta H°_{ads}$	L'enthalpie d'activation
$\Delta S°_{ads}$	L'entropie d'activation
δ	Déplacement chimique (ppm)
θ	Couverture de surface
β_a	Pente de Tafel anodique
β_c	Pente de Tafel cathodique
η, E_I	L'efficacité d'inhibition
°C	Degré Celsius
A	Facteur d'Arrhenius
ABC	ATP-binding cassette
ADD	Disque d'agar
ADME	Absorption-Distribution-Métabolisation-Excrétion
ANRORC	Addition du Nucléophile, Ring Ouverture et Ring clôture
Ar	Aromatique
BHI	Bouillon cœur - cervelle
BINAP	Composé organophosphoré 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BnBr/ BnI	Bromure de benzyle/ iodure de benzyle
BTBA	Bromure de tétra-n-butylammonium
BOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
BOC	tert-Butoxycarbonyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
C_{dl}	Capacité de double couche
C_R	Vitesse de corrosion
C_{inh}	Concentration de l'inhibiteur
Cq	Carbone quaternaire
CMI/CMB	Concentrations minimales inhibitrices et bactéricides
CTP	Catalyse par transfert de phase
d	Doublet
dd	Doublet dédoublet
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPEphos	Bis(diphenylphosphine)
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl
DPPH•	Radicale libre 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl
E_a	Energie d'activation apparente
EC_{50}	Concentration efficace médiane
E_{corr}	Potentiel de corrosion
EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarboiimide
EIS	Spectroscopie d'impédance électrochimique
Et al.	Et autres
F	Point de fusion
FAR	Rapport de l'activité fluorescente
h	Constante de plank
HBTU	Hexafluorophosphate Benzotriazole Tetramethyl Uronium
HOBt	N-Hydroxybenzotriazole

HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases
IC_{50}	Concentration inhibitrice médiane
I_{corr}	Densité de courant de corrosion
Inh	Inhibiteur
J	Constante de couplage
k	Constante de vitesse
K	Constante liée à K_{ads}
K_{ads}	Constante du processus d'adsorption à l'équilibre
LDA	Lithium diisopropylamide
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m	Multiplet
MDR	Multi-Drug resistance
MGR	Taux de croissance mycélienne
N	Nombre d'Avogadro
NAs	Nucleophilic Aromatic Substitution
o	Ortho
PDA	Potato Dextrose Agar
P-gp	P-glycoproteine
PMB	Paraméthoxybenzyle
PPA	Acide polyphosphorique
ppm	Partie par million
pTSOH	Paratoluènesulfonique
py	Pyridine
R	Constante universelle des gaz parfait
R_{123}	Rhodamine 123
R_{ct}	Résistance de transfert de charge
Rdt	Rendement
R_f	(Rapport frontal) Mobilité relative sur ccm
$RMN^{13}C$	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.
$RMN^{1}H$	Résonance magnétique nucléaire du proton
RX	Rayon X
s	Singulet
SCE	Electrode au calomel saturé
SD	Ecart type
S_NAr	Substitution nucléophile aromatique
SNC	Système nerveux central
t	Triplet
T°	Température
TA	Température ambiante
THF	Tétrahydrofurane
VIH	Virus d'immunodéficience humain
w	Vitesse de corrosion d'acier
W	Poids de la plaque d'acier

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Exemples d'imidazo[4,5-*b*]pyridines naturelles..... 2
Figure 2 : Quelques différentes structures des isomères du noyau imidazopyridines..... 7
Figure 3 : L'imidazo[4,5-*b*]pyridine entouré par ses bio-isostères. 10
Figure 4 : Représentation de la molécule imidazo[4,5-*b*]pyridine. 10
Figure 5 : Les formes tautomères de la molécule imidazo[4,5-*b*]pyridine..... 11
Figure 6 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé 1a. 82
Figure 7 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé 1a. 82
Figure 8 : Formes tautomères des composés 1a, 1b, 1c et 1d.. 83
Figure 9 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300MHz) du composé 3b..... 86
Figure 10 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé 2b.. 87
Figure 11 : ORTEP du composé 2c.. 88
Figure 12 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300MHz) du composé 4c..... 92
Figure 13 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) du composé 4c.. 92
Figure 14 : ORTEP du composé 4c.. 93
Figure 15 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300MHz) du composé 5a..... 95
Figure 16 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) du composé 5a.. 96
Figure 17 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 5b.. 99
Figure 18 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 5b.. 99
Figure 19 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 6b.. 100
Figure 20 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 6b.. 100
Figure 21 : Représentation ORTEP du produit 5b : (Les interactions empilement-π sont représentées par lignes pointillées orange)..... 101
Figure 22 : Représentation ORTEP du produit 10b.. 104
Figure 23 : Représentation ORTEP du produit 9a..... 107
Figure 24 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 11a..... 110
Figure 25 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 11a.. 110
Figure 26 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 5c..... 111
Figure 27 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 5c.. 112
Figure 28 : Représentation ORTEP du produit 6c..... 113
Figure 29 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 7c..... 115
Figure 30 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 7c.. 116
Figure 31 : Représentation ORTEP du produit 7c..... 116
Figure 32 : Représentation ORTEP du produit 11c..... 119
Figure 33 : Comparaison entre le composé 8b et son analogue 7b.. 121
Figure 34. Comparaison entre le composé 8c et son analogue 7c.. 122
Figure 35 : Des modèles de petites molécules inhibitrices de kinases.. 148
Figure 36 : Azolopyridines ayant une activité antiprolifération.. 149
Figure 37 : Valeurs CI_{50} des composés 203, 204 et 205.. 149
Figure 38 : Composés évalués en tant que modulateurs efficaces de la pompe à efflux multimédicament ABCB1. 150
Figure 39 : Dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine qui ont prouvé une activité contre plusieurs lignées de cellules cancéreuses humaines.. 151
Figure 40 : Imidazo[4,5-*b*]pyridine ayant diverses activités.. 151

Figure 41 : Imidazo[4,5-*b*]pyridines d'ôté d'activité antimicrobiennes CMI= 2.44 mM (K. pneumoniae).. 152
Figure 42 : Imidazo[4,5-*b*]pyridines antimicrobiennes.. 152
Figure 43 : Dérivé de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine dotée d'une activité antifongique.. 153

Figure 44 : Dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridine 224 et 225 anticorrosifs.. 153
Figure 45 : Imidazo[4,5-*b*]pyridines dotée d'activité anti-VIH.. 154
Figure 46 : Composé qui prouve une activité analgésique.. 154
Figure 47 : Imidazo[4,5-*b*]pyridines anti-inflammatoires.. 155
Figure 48 : Composé ayant une activité anti-inflammatoire.. 155
Figure 49 : Imidazo[4,5-*b*]pyridines dotée d'activité anti-tuberculostatique.. 155
Figure 50 : Les composés 3H imidazo[4,5-*b*]pyridine 234 et 1H imidazo[4,5-*b*]pyridine 235 ayant une activité antituberculeuse in vitro contre la M. tuberculose.. 156
Figure 51 : Dérivé d'Imidazo[4,5-*b*]pyridine avec une activité antidiabétique.. 156
Figure 52 : Inhibiteurs de la PDE10A et leurs corrélations avec l'échafaudage imidazopyridine.. 157
Figure 53 : Comparaison des imidazopyridines et des oxazolopyridines comme inhibiteurs du FAAH.. 157
Figure 54 : Représentation schématique de la glycoprotéine P (P-gp).. 164
Figure 55 : structures chimiques et fonctionnalités des différents substrats de la P-gp. 164
Figure 56 : Quelques structures chimiques d'inhibiteurs de la P-gp.. 165
Figure 57 : P-gp et l'expulsion des médicaments hors du cerveau et autres tissus du corps.166
Figure 58 : Structures des composés testés de la série 1.. 166
Figure 59 : Classification de quelques antioxydants.. 169
Figure 60 : Réaction du DPPH$^{\bullet}$ avec un antioxydant.. 171
Figure 61 : Structures des composés testés dérivés d'imidazo[4,5-b]pyridines de la série 3.172
Figure 62 : Représentation graphique de pourcentage d`inhibition du dérivé **1a**.. 173
Figure 63 : Représentation graphique de pourcentage d`inhibition du dérivé **1b**.. 173
Figure 64 : Représentation graphique de pourcentage d`inhibition du dérivé **1c**.. 174
Figure 65 : Représentation graphique de pourcentage d`inhibition du dérivé **11a**.. 174
Figure 66 : Observation microscopique d'*Enterococcus faecalis*.. 182
Figure 67 : Observation microscopique de *Listeria monocytogenes*.. 183
Figure 68 : Observation microscopique de *la Salmonella typhimurium*.. 183
Figure 69 : Observation microscopique d'*Escherichia coli*.. 184
Figure 70 : Observation microscopique de *Klebsiella pneumoniae*.. 184
Figure 71 : Observation microscopique de *Pseudomonas aeruginosa*.. 185
Figure 72 : Observation microscopique de *Staphylococcus aureus*.. 185
Figure 73 : Observation microscopique de *Fusarium oxysporum*.. 186
Figure 74 : Structures des composés testés de la série 1.. 186
Figure 75 : Structures des composés testés de la série 2.. 187
Figure 76 : Structures des composés testés de la série 3.. 187
Figure 77 : Représentation photographique des zones d'inhibition du composé 1c contre S.aureus.. 189
Figure 78 : Activité antibactérienne de 1c contre S.aureus par détermination des valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) et concentration minimale bactéricide (CMB) (mg/ml).. 189

Figure 79 : Représentation photographique de la croissance mycélienne de F.oxysporum en présence des 7 échantillons (jour 5). 191
Figure 80 : Structures des composés inhibiteurs testés de la série 4.. 209
Figure 81 : Courbe de polarisation du composé 1a.. 212
Figure 82 : Courbe de polarisation du composé 11a.. 212
Figure 83 : Diagrammes de Nyquist (A) et de Bode (B) pour l'acier doux dans une solution de HCl 1,0 M à différentes concentrations d'inhibiteur 1a.. 215
Figure 84 : Diagrammes de Nyquist (A) et de Bode (B) pour l'acier doux dans une solution de HCl 1,0 M à différentes concentrations d'inhibiteur 11a.. 215

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1 : Aperçu sur quelques voies de synthèse des imidazopyridines. 9
Schéma 2 : La première synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridine décrite en 1927.. 11
Schéma 3 : Les deux grandes approches de construction du noyau imidazo[4,5-*b*]pyridine.... 12
Schéma 4 : Synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir de 2,3-diaminopyridine et d'acides carboxyliques ou de leurs dérivés fonctionnels..... 13
Schéma 5 : Synthèse assistée par micro-ondes d'imidazo[4,5-*b*]pyridines..... 13
Schéma 6 : Synthèse du composé 7 dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridines..... 13
Schéma 7 : Synthèse du dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridine 8..... 14
Schéma 8 : Synthèse du produit 9 dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridines... 14
Schéma 9 : Synthèse d'imidazopyridine 10 en utilisant des orthoesters.. 14
Schéma 10 : Synthèse classique à partir de 2,3-diaminopyridine et d'aldéhydes.. 15
Schéma 11 : Modification avec la chlorotriméthylpensine comme promoteur et accepteur d'eau. 15
Schéma 12 : Synthèse des 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines en passant par une cyclisation dans des conditions oxydantes..... 15
Schéma 13 : Synthèse des 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir des quinoxalinones et de leurs aza-analogues.. 16
Schéma 14 : Synthèse des 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines en utilisant les agent déshydratants... 16
Schéma 15 : Synthèse des 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines dans des conditions partiellement douces..... 16
Schéma 16 : Synthèse des 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines en utilisant à l'étape finale le soufre comme agent oxydant..... 17
Schéma 17 : Synthèse de l'imidazopyridine 18 ainsi que la pyrazinopyridine 19.. 17
Schéma 18 : Synthèse du composé 20 dérivé d'imidazopyridine.. 18
Schéma 19 : Synthèse du composé 22 1-methyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine avec un rendement de 83%..... 18
Schéma 20 : Réalisation du composé 23 le 1-methyl-6-phenyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine..... 18
Schéma 21 : Exemple de préparation des imidazo[4,5-*b*]pyride-2-ones.. 19
Schéma 22 : Synthèse sélective de 25 et 26.. 19
Schéma 23 : Synthèses du Composé ((S)-1-(2-((S)-1-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-yl)piperidin-3-yl)(pyrrolidin-1-yl)methanone.. 20
Schéma 24 : Protocole de synthèse du composés 31.. 20
Schéma 25 : Préparation du composé 4-(1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)aniline..... 21
Schéma 26 : Synthèse des dérivés 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine.. 21

Schéma 27 : La procédure de synthèse du composé 33 dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridine.. 21
Schéma 28 : Synthèse du composé 34 avec un rendement de 58%..... 22
Schéma 29 : Synthèse du composé 36 dans des conditions douces.. 22
Schéma 30 : Réalisation du compose 36 avec un rendement de 95%. 22
Schéma 31 : Synthèse de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-thione.. 23
Schéma 32 : Synthèse de 3H-imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir d'aldéhydes et de 2-nitro-3-aminopyridine..... 23
Schéma 33 : Synthèse de 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir de cétones et de 2-nitro-3-aminopyridine..... 23
Schéma 34 : Réduction et cyclisation de l'intermédiaire 2-amido-3-nitro à l'imidazopyridine 41. 24
Schéma 35 : Voie de synthèse générale pour les inhibiteurs photo-contrôlables..... 24
Schéma 36 : Voie de synthèse générale pour les inhibiteurs photo-contrôlables..... 25
Schéma 37 : Synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridines différemment substituées à partir de la 2-chloro-3-nitropyridine.. 25
Schéma 38 : Synthèse en phase solide de dérivés 7-azabenzimidazole substitués en 1, 2 et 5..26
Schéma 39 : Synthèse du compose 46 à partir de la molécule 2-chloro-3-nitropyridine.. 26
Schéma 40 : Procédure de synthèse du composé 47 3-(argiomethyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine substitué.. 26
Schéma 41 : Méthode d'accès direct à une gamme d'imidazo [4,5-*b*] pyridines de substitution variée à partir de la 2-chloro-3-nitropyridine 27
Schéma 42 : Synthèse du composé 49 le 2,3-diaryl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine..... 27
Schéma 43 : Préparation du composé dérivé d'imidazo [4,5-*b*] pyridines 50.. 28
Schéma 44 : Voie de synthèse des dérivés de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine.. 28
Schéma 45 : Synthèse de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine à partir de 2-Chloro-3-nitro Pyridine par l'application du séquence tandem.. 29
Schéma 46 : Stratégie suggérée rétrosynthétique pour la préparation de l'imidazo cible[4,5-*b*] pyridines.. 29
Schéma 47 : Synthèse de 5,6-difluoro-imidazo[4,5-*b*]pyridines de N-aryl amidines et de 4-phénylsulfonyl tétrafluoropyridine.. 30
Schéma 48 : Préparation du composé 58 avec un rendement de 61%..... 30
Schéma 49 : Synthèse d'un dérivé imidazo[4,5-*b*]pyridine 59-66.. 30
Schéma 50 : Synthèse Domino catalysée par Cu des imidazo[4,5-*b*]pyridines par réaction de couplage de type Ullmann.. 31
Schéma 51 : Synthèse des dérivés imidazopyridines avec des rendements entre 80 et 90%. ... 31
Schéma 52 : Réalisation des composes 73 et 74 avec des rendements respectivement 83% et 80%..... 32
Schéma 53 : Synthèse du benzimidazole 75 à partir du chlorure d'imidoyle par l'intermédiaire de l'amidine.. 32
Schéma 54: Synthèse en un seul pot de divers 2-hétéroimidazopyridines substitués.. 33
Schéma 55 : Cyclisation intramoléculaire utilisant Al3+-échangé sur K10 argile de montmorillonite. 33
Schéma 56 : Synthèse de 2-halo-imidazo[4,5-*b*]pyridines. 34
Schéma 57 : Préparation du compose 81 dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridines. 34
Schéma 58 : L'obtention du compose 81 par condensation des diaminopyridines avec des orthoesters. 35
Schéma 59 : Procédure de synthèse du dérivés d'imidazopyridines 82 à l'aide d'ethyl 4-((3-aminopyridin-2-yl)amino)piperidine-1-carboxylate en plusieurs étapes. 35
Schéma 60 : La transformation des 2-chloro-3-cyanopyridines en dérivés d'imidazopyrid-2-one par un réarrangement de Curtius.. 36
Schéma 61 : Synthèse d'imidazopyridine à partir de carbonitrile par picolinothioamide..... 36

Schéma 62 : Réalisation en plusieurs étapes du 7-arylimidazopyridine 1,2 substitué est basée sur l'utilisation du 2,4-dihydroxypyridine comme composé de départ. 37
Schéma 63 : Synthèse du 3-phényl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-one. 37
Schéma 64 : Voie synthétique utilisée pour la préparation d'imidazo[4,5-*b*]pyridines 87 (rendement global 30 42 %). 38
Schéma 65 : La reaction du 5-(4-nitrophenoxy)pyridine-2,3-diamine avec différents aldéhydes aromatiques substitués. 38
Schéma 66 : Voie de synthèse du composé cible 89. 39
Schéma 67 : Réaction de Friedländer avec l'imidazole a permis d'obtenir des imidazo[4,5-*b*] pyridine. 39
Schéma 68 : Les 5-aminoimidazoles, précurseurs d'imidazo[4,5-*b*]pyridines. 40
Schéma 69 : Synthèse des imidazo[4,5-*b*]pyridin-7-ones qui comprennent une fonction ester ou acide. 40
Schéma 70 : Réalisation des compose 96 et 97. 41
Schéma 71 : Synthèse d'imidazopyridine substituée 98. 41
Schéma 72 : Préparation du 5-amino-2,3-dimethyl-7-(methylthio)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-6-carbonitrile 98. 42
Schéma 73 : Synthèse du N-hydroxyimidazo [4,5-*b*] pyridinone. 42
Schéma 74 : Synthèse du 5-amino-4-cyano-imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir de la 4-nitroimidazole. 43
Schéma 75 : Synthèse du dérivé 5-amino-1-aryl-4-cyanoformimidoyl imidazole en tant qu'intermédiate pour la synthèse d'imidazole[4,5-*b*]pyridine. 43
Schéma 76 : Synthèse d'imidazo[4,5-*b*] pyridines fonctionnalisées à partir de 1-aryl-5-amino-4-(cyanoformimidoyl)imidazoles. 43
Schéma 77 : La préparation de la déhazaguanosine 104. 44
Schéma 78 : La construction de systèmes tricycliques 105. 44
Schéma 79 : Synthèse des dérivés d'imidazothienopyridine. 45
Schéma 80 : Pd-catalyzed (hetero)arylation of 2-imidazolines.. 45
Schéma 81 : Réalisation du composé dérivé d'imidazopyridine substitués 108.. 46
Schéma 82 : Mécanisme de formation de l'imidazopyridine 109.. 46
Schéma 83 : Synthèse des imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5(4H,6H)-diones basée sur la condensation à trois composants de 4-imino-1-phénylimidazolidine-2-one avec des aldéhydes et d'aminopyrazole. 46
Schéma 84 : Synthèse des imidazo[4,5-*b*] pyridines substituées 111 et 112. 47
Schéma 85 : Préparation du composé 2,7-dimethyl-7H-imidazo[4,5-*b*]thiazolo[5,4-e]pyridin-6-amine 113.. 47
Schéma 86 : Réalisation du composé 2-amino-1,6-diméthylimidazo[4,5-*b*]thiéno[2,3-e] pyridine. 48
Schéma 87 : Synthèse de la 1-méthylimidazo [4,5-*b*] pyridine par l'implication d'une fraction pyridine et d'un groupe N-méthyle pré-introduit. 48
Schéma 88 : La réaction de couplage amide catalysée par Pd produit des imidazo[4,5-*b*] pyridines. 49
Schéma 89 : Préparation du produit 6-bromo-2-méthyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine 118. 49
Schéma 90 : Méthodes de synthèse assistée par micro-ondes d'imidazopyridine.. 50
Schéma 91 : Synthèse de la 6-bromo-1H-imidazo [4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one 120. 50
Schéma 92 : Synthèse du 6-bromo-2-(3-isopropyl-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo [4,5-*b*]pyridine 121. 50
Schéma 93 : Synthèse du 6-bromo-2-phenyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine 122.. 51
Schéma 94 : Synthèse de 6-bromo-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-*b*] pyridines 123. 51
Schéma 95 : Synthèse des deux composés 3-méthyl-imidazo[4,5-*b*]pyridine et 1-méthyl-imidazo[4,5-*b*]pyridine par greffage d'un groupement méthyle.. 52

Schéma 96 : Formation du mélange de N-3-β-D-3' et N-3-α-D-3'-désoxyribonucléosides 127 et 128.. 52
Schéma 97 : Alkylation de l'azote N_4 de la 2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine. 52
Schéma 98 : Préparation de la 3-benzyl-6-bromo-2-(2-furyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine.. 53
Schéma 99 : La synthèse de la 1,3-diméthyl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-*b*] pyridin-2-one 130...53
Schéma 100 : Formation de la 6-bromo-2-(furan-2-yl)-3-(prop-2-ynyl)-3H-imidazo[4,5-*b*] pyridine 132..... 53
Schéma 101 : Synthèse de composés N-alkylé en position 1 et 3.. 54
Schéma 102 : N-benzylation des analogues imidazo[4,5-*b*] pyridine substituée en 2.. 54
Schéma 103 : Synthèse du dérivés 2-(pyridine-3-yl)-3-alkyl-imidazo[4,5-*b*]pyridine 138.. 55
Schéma 104 : Alkylation des imidazopyridines dans des conditions de catalyse par transfert de phase (CTP).. 55
Schéma 105 : Synthèse de composés doublement N-alkylé..... 56
Schéma 106 : Alkylation N_4 du 1-benzyl-1,4-dihydroimidazo[4,5-*b*] pyridine-7-one dans des conditions de base.. 56
Schéma 107 : Réalisation des composes 148 et 150 N-alkylé.. 57
Schéma 108 : Alkylation N assistée par micro-ondes des dérivé imidazopyridines sans solvant.. 57
Schéma 109 : Réalisation du composé 2-(furan-2-yl)-1(3)H-imidazo[4,5-*b*]pyridine..... 58
Schéma 110 : Synthèse des composés 154-157..... 58
Schéma 111 : Synthèse du 1,7-dihydroimidazo[4,5-*b*] pyridine 158.. 59
Schéma 112 : Préparation de la 2-phényl-1-(1,2,3-triazol-4-yl méthyl)-imidazopyridine 159..59
Schéma 113 : Synthèse de dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines 160 par cycloaddition 1,3-dipolaire.. 59
Schéma 114 : Approche synthétique des dérivés 1,2,3-triazole liés au 1,2-isoxazole-imidazo [4,5-*b*]pyridine 166..... 60
Schéma 115 : Procédé de synthèse de dérivés halogénés d'imidazo[4,5-*b*]pyridine..... 60
Schéma 116 : Synthèse de composés halogénés dérivés de la 1,3-diméthyl-1H-imidazo[4,5-*b*] pyridin-2-(3H)-one.. 61
Schéma 117 : Synthèse de 2-halo-imidazo[4,5-*b*] pyridines.. 62
Schéma 118 : Chloration de l'imidazopyridine par le $POCl_3$.. 62
Schéma 119 : Synthèse des dérivés benzylimidazo[4,5-*b*]pyridines 175 et 177..... 62
Schéma 120 : Préparation des dérivés nitrés d'imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one 179 en positions 5 et 6.. 63
Schéma 121 : Réalisation du 5-nitro-imidazo [4,5-*b*] pyridin-2-one 180.. 63
Schéma 122 : Réalisation des dérivés de 5,7-diphényl-imidazo[4,5-*b*] pyridine 181..... 64
Schéma 123 : Synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridine en utilisant une réaction de couplage amide palado-catalysée.. 64
Schéma 124 : Substitution nucléophile aromatique du produit 183 avec des amines..... 65
Schéma 125 : Préparation des dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridines protégés 184.. 65
Schéma 126 : Fonctionnalisation directe via l'amination de Chichibabine pour la réalisation du composé 185..... 65
Schéma 127 : Substitution de l'atome de soufre du 1-benzyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2(3H)-thione par un atome de brome. 66
Schéma 128 : Alcynylation directe en C_2 de dérivés de 3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine.. 66
Schéma 129 : Préparation du dérivé imidazo[4,5-*b*]pyridine 188..... 66
Schéma 130 : Synthèse du N-(1-methyl-6-phenyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-O-pivaloylhydroxylamine 191..... 67
Schéma 131 : Réaction de PhIP avec 2-pentenal. 67
Schéma 132 : Synthèse de 2-aryles/imidazo[4,5-*b*]pyridines à 3 substituants..... 68
Schéma 133 : Synthèse de 2-styrène-imidazo[4,5-*b*]pyridines. 68

Schéma 134 : Fonctionnalisation des imidazo[4,5-*b*]pyridines en position C_2 à l'aide de 2-hydroxypyridine avec XantPhos et $Pd(OAc)_2$.. 69
Schéma 135 : Synthèse de 2-halo-3-alkylimidazo[4,5-*b*]pyridines..... 69
Schéma 136 : Mécanisme proposé pour la préparation des imidazo[4,5-*b*]pyridines.. 80
Schéma 137 : Schéma générale de la formation des imidazo[4,5-*b*]pyridines 1a-1d..... 80
Schéma 138 : Schéma général de l'alkylation des imidazo[4,5-*b*]pyridines avec des chaines courtes insaturés.. 84
Schéma 139 : Synthèse du compose 2a.. 85
Schéma 140 : Synthèse des composés 2b et 3b.. 86
Schéma 141 : Synthèse du composé 2c.. 87
Schéma 142 : Synthèse du composé 4a.. 90
Schéma 143 : Synthèse du composé 4b.. 91
Schéma 144 : Synthèse du composé 4c.. 91
Schéma 145 : Synthèse des composés 5a-6a avec des rendements de 58% et 35%..... 94
Schéma 146 : Schéma Générale de la preparation des imidazo[4,5-*b*]pyridines N-alkylé avec des chaines di-halogénées.. 97
Schéma 147 : Synthèse des composés 5b-6b.. 98
Schéma 148 : Synthèse des composés 7b-8b..... 103
Schéma 149 : Synthèse des composés 9b-10b..... 103
Schéma 150. Synthèse du composé 7a.. 106
Schéma 151 : Synthèse des composés 9a-10a.. 107
Schéma 152 : Synthèse du composé 11a.... 109
Schéma 153 : Synthèse des composés 5c-6c..... 111
Schéma 154 : Synthèse des composés 7c-8c..... 114
Schéma 155 : Synthèse des composés 9c-10c..... 118
Schéma 156 : Synthèse du composé 11c.. 119
Schéma 157 : Mécanisme suggéré pour obtenir les composés 5c et 6c.. 122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Certaines propriétés physicochimiques des imidazopyridines. 7
Tableau 2 : Rendement des différents imidazopyridines synthétisés 1a-1d. 81
Tableau 3 : Rendement des différents imidazo[4,5-*b*]pyridines N-alkylés 2a-4c. 85
Tableau 4 : Données cristallographiques du composé 2c. 89
Tableau 5 : Données cristallographiques du composé 4c. 93
Tableau 6 : Rendement des différents imidazo[4,5-*b*]pyridines N-alkylés avec des chaines di-halogéné.....97
Tableau 7 : Données cristallographiques du structures R-X du composés 5b…….....101
Tableau 8 : Données cristallographiques de la structure R-X du composés 10b. .....….....104
Tableau 9 : Données cristallographiques de la structure R-X du composés 9a…..……....108
Tableau 10 : Données cristallographiques de la structure R-X du composés 6c.....……....113
Tableau 11 : Données cristallographiques de la structure R-X du composés 7c.....……117
Tableau 12 : Données cristallographiques de la structure R-X du composés 11c..……..…..120
Tableau 13 : Accumulation de la rhodamine dans les cellules traitées par les dérivésde l'imidazo[4,5-b]pyridine……...…….....167
Tableau 14 : Activité antiradicalaire du composé 1a dans des concentrations qui varie entre 31,25 mg/ml et 500 mg/ml.……...…….....174
Tableau 15 : Activité antiradicalaire du composé 1b dans des concentrations qui varie entre 31,25 mg/ml et 500 mg/ml.……...……...175
Tableau 16 : Activité antiradicalaire du composé 1c dans des concentrations qui varie entre 31.25 mg/ml et 500 mg/ml.……...……...175
Tableau 17 : Activité antiradicalaire du composé 9a dans des concentrations qui varie entre 31.25 mg/ml et 500 mg/ml……..……...……...175
Tableau 18 : Activité antiradicalaire du composé 11a dans des concentrations qui varie entre 31.25 mg/ml et 500 mg/ml.……...…...…175
Tableau 19 : Activité antiradicalaire du composé 2a dans des concentrations qui varie entre 31.25 mg/ml et 500 mg/ml…..…….....……...175
Tableau 20 : Activité antiradicalaire du composé 10b dans des concentrations qui varie entre 31.25 mg/ml et 500 mg/m.……...…….176
Tableau 21 : Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés de la série 1 contre les six bactéries : (*E-faecalis*, *L-monocytogenes*, *S-aureus*) gram+ et (*S-typhimurium*, *E-coli*, *P-aeruginosa*) gram-…..……...…….192
Tableau 22 : Résultats des tests antibactériens du produit **1c** contre la bactérie gram+ : *S-aureus* (B1)…….....……...……192
Tableau 23 : Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés contre la bactérie gram- *Escherichia coli (EC)*…..……...……...193
Tableau 24 : Résultats des tests des dérivés du tétrazoles contre la bactérie gram-*Pseudomonas aeruginosa* (PA)…...……...……194
Tableau 25 : Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés contre la bactérie gram+ *Staphylococcus aureus*…...……...……..195
Tableau 26 : Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés contre la bactérie gram+ *Streptococcus fasciens*.....……...……..196
Tableau 27 : Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de

différentes souches bactériennes..……...……197
Tableau 28 : Concentration minimale d'inhibition (µg/ml) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes……...198
Tableau 29 : Résultats des tests antifongiques des produits synthétisés de la série 3 contre le champignon *Fusarium oxysporum*.....……...…….....199
Tableau 30 : Pourcentages en masse des composants de l'acier utilité…….…..209
Tableau 31 : Résultats d'efficacité des composés évalués…….....…….…..210
Tableau 32 : Résultats du dosage du fer par $KMNO_4$ en absence et en présence d'inhibiteurs.. …….....……...211
Tableau 33 : Paramètres électrochimiques de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans addition d'inhibiteur 1a…..…….…..213
Tableau 34 : Paramètres électrochimiques de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans addition d'inhibiteur 11a. …..…….…..213
Tableau 35 : Paramètres d'impédance de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans inhibiteur 1a..…..……...…….……..215
Tableau 36 : Paramètres d'impédance de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans inhibiteur 11a...…..……...…….……...216

SOMMAIRE

Introduction générale…….....…1

Partie 1……..……...……4

Synthèse……...……4

Chapitre 1……...……...……5

Bibliographie sur la synthèse et la réactivité d'hétérocycles renfermant le motif imidazo[4,5b]pyridine……...……5

I. Introduction……...……...……6

II. Propriétés du motif Imidazo[4,5-b]pyridine……...……9

III. Différentes voies de synthèses menant aux analogues d'imidazo[4,5-b]pyridine……....11

1. **Construction de l'imidazole à partir de la pyridine**…….....12
2. **Construction de la pyridine à partir de l'imidazole**…….....39
3. **Construction des imidazo[4,5-b]pyridines par la voie d'amidation catalysée**…….....48
4. **Quelques méthodes de synthèse de l'échaudage 6-bromo-1H-imidaz [4,5-b]pyridine**…….....49

IV. Réactivité des échafaudages imidazo[4,5-b]pyridines……...…...51

1. **Réactions de N-alkylations**……...…...51
2. **Réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire**…….....59
3. **Réactions d'halogénation**…….……60
4. **Réactions de nitration**…….…….....63
5. **Réactivité du carbone situé en position (C_2)**…….……64
6. **Réactions de couplage catalysé croisé**…….……67

Conclusion…….……..……...69

Références……..……70

Chapitre 2……..……..78

Synthèse et modification de nouveaux dérivés d'imidazo[4,5-b]pyridine……....78

I. Introduction……..…..79

II. Synthèse de nouveaux échafaudages imidazo[4,5-b]pyridines……..…...97

III. Alkylation des dérivés de l'imidazo[4,5-b]pyridine dans les conditions de la catalyse par transfert de phase……...…83

1. **Alkylation des dérivés imidazo[4,5-b]pyridines par des chaines courtes insaturé mono-halogénés**…….....84
   a. **Action du bromure d'allyle.**……..……85
   b. **Action du bromure de propargyle.**……..……90
2. **Alkylation des dérivés imidazo[4,5-b]pyridines par une chaine longue mono-halogénés C_9**…….……94
3. **Alkylation des dérivés de l'imidazo[4,5-b]pyridine par des réactifs di-halogénés**…….……96
   a. **Alkylation de la 6-bromo-2-(4-nitrophényl) -3H-imidazo[4,5-b]pyridine par des réactifs di-halogénés.**……....98
      i. **Alkylation par le 1,2-dibromoéthane.**……98
      ii. **Alkylation par le 1,6-dibromohexane**……..……102

iii. **Alkylation par le 1,12-dibromododecane**……...103
b. **Alkylation de la 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino) phényl]-3H -imidazo[4,5-b] pyridine par des réactifs di-halogénés**……..…...106
i. **Alkylation par le 1,2-dibromoéthane.**……...106
ii. **Alkylation par le 1,6-dibromohexane**……..…106
iii. **Alkylation par le 1,12-dibromododecane**……...109
c. **Alkylation de la 6-bromo-2-(2-nitrophényl) -3H-imidazo[4,5-b]pyridine par des réactifs di-halogénés.**……..111
i. **Alkylation par le 1,2-dibromoéthane.**……...111
ii. **Alkylation par le 1,6-dibromohexane**……..…114
iii. **Alkylation par le 1,12-dibromododecane**…….....118
4. **Alkylation des dérivés imidazo[4,5-b]pyridines par le chlorhydrate de la 2-chloro-N,N-diméthyléthylamine**…….……119
Conclusion…….....121

Partie expérimentale…….....123

I. Synthèse du noyau imidazo[4,5-b] pyridine…….....124

II. Alkylation des dérivés imidazo[4,5-b]pyridines par des chaines courtes insaturé mono-halogénés…….....…126
1. **Action du bromure d'allyle**…….…….....126
2. **Action du bromure de propargyle**…….……...…129

III. Alkylation des dérivés imidazo[4,5-b]pyridines par une chaine longue mono-halogénés C_9……...….....131

IV. Alkylation des dérivés de l'imidazo[4,5-b]pyridine par des réactifs di-halogénés.....132
1. **Alkylation du 6-bromo-2-(4-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine par des réactifs di-halogénés (C_2, C_6, C_{12})**…….....132
a. **Action du 1.2-dibromoéthane**…….....133
b. **Action du 1.6-dibromohexane**…….....134
c. **Action du 1.12-dibromododecane**……..…..135
2. **Alkylation de la 6-bromo-2-(4'-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine**……..135
a. **Action du 1.2-dibromoéthane**……..…..136
b. **Action du 1.6-dibromohexane**…….....137
c. **Action du 1.12-dibromododecane**…….....138
3. **Alkylation de la 6-bromo-2-(2'-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine**…….....139
a. **Action du 1.2-dibromoéthane**……..140
b. **Action du 1.6-dibromohexane**…….....141
c. **Action du 1.12-dibromododecane**……..…..142
d. **Action du chlorhydrate de la 2-chloro-N,N-diméthyléthylamine**…….....144
Références……..…..145

Partie 2……..…..146

Applications Biologiques et Physicochimiques des composés renferment le motif imidazo[4,5-b]pyridine……...…….146

Chapitre 1…….....147

Etude bibliographique sur les différentes applications des dérivés d'imidazo[4,5-b]pyridines…….……..147
1. **Activités antitumorale et anticancéreuse**…….……...…...148
2. **Potentiel antioxydant et activité d'antiglycation**……..…….....151
3. **Activité antimicrobienne et antifongique.**……..……...….151
4. **Activité anticorrosion**……...….153
5. **Activité antivirale.**…….....153
6. **Activité analgésique et Anti-inflammatoire**……...…....154

7. **Activité antituberculeuse et antidiabétique**……..155
8. **Inhibiteurs du Phosphodiestérase PDE10A**…….....156
9. **Régulateurs du FAAH.**…….....157

Conclusion……....158

Références…….…….....159

Chapitre 2…….....161

Activité de réversion de la résistance aux anticancéreux et activité antioxydante des imidazo[4,5-b]pyridines réalisés……....161

I. Activité de réversion de la résistance aux anticancéreux…….....162

1. **Introduction**…….....162
2. **Généralité à propos du cancer** …….....163
3. **Glycoprotéine-P (P-gp) .**…….…...163
4. **Chimiorésistance**……..165
5. **Cultures cellulaires**…….....166
6. **Test de rétention à la rhodamine 123**…….....167
7. **Résultats et discussion**……..167

II. Activité antioxydante……...…...168

1. **Introduction**…….……168
2. **Généralités**…….....168
3. **Techniques d'évaluation du potentiel antioxydant « in vitro »**…….….170
4. **Méthodologie utilisée pour l'évaluation de l'activité antioxydante**…….....170
5. **Piégeage du radical libre DPPH**……...172
6. **Evaluation in vitro du pouvoir antioxydant : résultats et discussion**…….....172

Conclusion……...….176

Références…….....177

Chapitre 3……...……...179

Activité antimicrobienne des composés imidazo[4,5-b]pyridines synthétisés……...……...….179

I. Introduction……...….180

II. Le phénomène d'antibiorésistance……...….182

III. Tests antimicrobiens 'in vitro'……...…..182

IV. Matériel et méthodes……...…..183

V. Techniques d'évaluation……..…...…....187

VI. Résultats et discussion……...……191

1. **Diffusion en puit**……...……191
2. **Diffusion par disque**……...……...192
3. **Concentration minimale d'inhibition (CMI)**…….....197
4. **Dilution sur gélose (teste Antifongique)**……...…….....198

Conclusion……...……199

Références……...……200

Chapitre 4……..……...201

Etude de l'effet inhibiteur de la corrosion de nouveaux composés dérivés des imidazo[4,5-b]pyridines sur l'acier doux……..……201

I. Introduction……...202
II. Facteurs corrosifs…….……202
III. Inhibiteur de corrosion…….……203
IV. Protocoles d'étude de l'effet inhibiteur de corrosion…….……206
V. Étude de l'effet inhibiteur des dérivés d'imidazo[4,5-b]pyridine sur l'acier doux dans HCl 1M……...….....209
1. **Matériau et solutions utilisés**…….…....209
2. **Composés inhibiteurs**…….…….209
3. **Étude gravimétrique (mesure de perte de poids)**……...….210
4. **Etude volumétrique**……..……...211
5. **Étude électrochimique : comparaison entre deux produits de la série 4**……..…..211
   a. **Courbes de polarisation**…….…….……212
   b. **Spectroscopie d'impédance électrochimique**…….……214

Conclusion…….….216
Références…….…....218
Conclusion générale et Perspectives…….…….. 220

Introduction générale

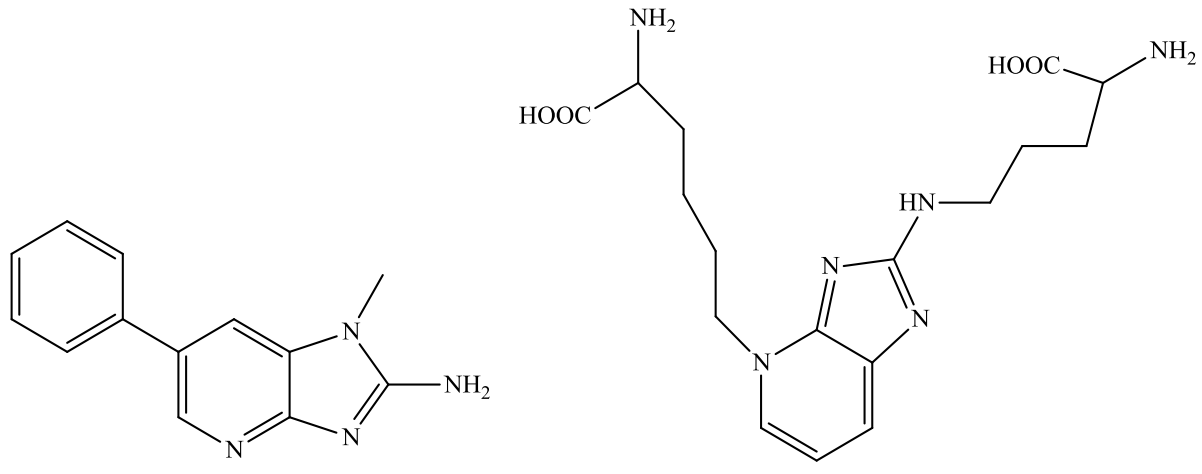
Actuellement, la synthèse organique est en pleine évolution compte tenu des profondes modifications que les chercheurs du monde entier essayent d'apporter : l'utilisation de nouveaux solvants et milieux réactionnels, supports solides conduisant à une chimie combinatoire etc…. Aujourd'hui, le développement de nouvelles méthodologies pour la synthèse de composés biologiquement actifs représente le défi majeur de la recherche scientifique en synthèse organique. Le but est de créer de nouvelles chimiothèques avec un vaste domaine d'application.

Dans cette optique, la production de molécules N-hétérocycliques fonctionnalisées reste une préoccupation majeure de la synthèse organique depuis au moins deux décennies, conduisant à des molécules utilisées dans divers domaines tels que l'industrie pharmaceutique, bio ou cosmétique.

De plus, la chimie des hétérocycles azotés peut être considérée comme étant la source privilégiée de nombreux sujets d'études au laboratoire, en particulier le développement de dérivés imidazopyridinique et benzimidazolique. La synthèse de ce type de composé s'est considérablement développée compte tenu des activités biologiques considérables qu'ils présentent.

Dans cette famille de composés, les imidazo[4,5-*b*]pyridines occupent une place privilégiée étant donné leurs multiples propriétés pharmacologiques : antagonistes d'une variété de récepteurs biologiques [1] incluant l'angiotensine-II, le sous-type métabotropique du glutamate V_3 [2], le récepteur AT_1 [3] et l'adénosine A_{2a} [4].

Par ailleurs, le noyau imidazo[4,5-*b*]pyridine est également présent dans un petit nombre de molécules naturelles sous forme de polysubstituée. En effet, la 2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-*b*]pyridine, par exemple, est une molécule potentiellement cancérigène qui se forme lors de la cuisson des viandes [5]. La Pentosidine, marqueur biologique de la formation des produits terminaux de glycation est utilisé pour le suivi du diabète [6]. (Figure 1)



2-amine1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridin **Pentosidine**

Figure 1 : Exemples d'imidazo[4,5-*b*]pyridines naturelles.

Depuis maintenant quelques années, notre laboratoire a fait de cette famille d'hétérocycles azotés son cheval de bataille, non seulement afin d'améliorer et/ou développer de nouvelles méthodologies pour la fonctionnalisation directe de ces imidazopyridines améliorant ainsi leurs réactivités, mais également, essayer d'exalter leurs activités dans plusieurs domaines biologiques, thérapeutiques etc…

Par conséquent, le travail décrit dans le présent manuscrit est essentiellement consacré à la synthèse des imidazo[4,5-*b*]pyridines, sous-famille des dérivés imidazopyridiniques. Notre mémoire sera scindé en deux parties :

Une première partie sera composée de deux chapitres dont le premier portera sur une étude bibliographique très exhaustive sur la synthèse et la réactivité d'hétérocycles renfermant le motif imidazo [4,5-*b*]pyridine. Le deuxième chapitre relatera la synthèse et la modification de nouveaux composés à motif imidazo[4,5-*b*]pyridine par le biais, notamment, de réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant des agents alkylants mono- ou di-halogénés avec des chaines longues ou courtes, saturées ou insaturées. Par la même occasion, un accent sera mis sur les avantages de ce type de réactions. Nous essayerons, en particulier, de justifier le choix à la fois des réactifs et des méthodes de synthèse.

Une deuxième partie sera consacrée à l'étude des différentes activités des dérivés imidazo [4,5-*b*]pyridinique ainsi préparés : nous présenterons, en particulier, les résultats obtenus concernant les tests anticancéreux, antioxydant, antimicrobiens, antifongiques et anticorrosifs.

Enfin nous terminerons par une conclusion générale récapitulant les résultats obtenus et présentant les perspectives ouvertes grâce à ce modeste travail.

Partie1
Synthèse

Chapitre 1 :

Bibliographie sur la synthèse et la réactivité d'hétérocycles renfermant le motif imidazo[4,5-*b*]pyridine

I. Introduction

Autour du noyau Imidazo-pyridine :

Lors de la conception de composés pharmacologiquement prometteurs, il est souvent question de prendre en considération de nombreux facteurs déterminants, tels que l'activité biologique, la biodisponibilité, la solubilité et les propriétés ADME-Tox. De ce fait, les hétérocycles azotés ont montré une grande satisfaction quant à la plupart des exigences clés et sont devenus un groupe important de dérivés pour le développement de médicaments, y compris les composés actifs du système nerveux central [7–9].

Au début de la phase de découverte d'un médicament, les hypothèses de conception de la chimie médicinale exigent continuellement un accès rapide à un nouvel espace chimique de nouveaux hétérocycles ou modèles de substitution devant répondre à des exigences physicochimiques strictes, fournissant ainsi de nouveaux vecteurs au niveau de la structure-conception de médicaments donnant accès à de nouvelles propriétés intellectuelles.

Malgré la disponibilité de nombreuses méthodologies de synthèse modernes, les réactions les plus fréquemment utilisées en chimie médicinale ont été découvertes il y a plus de 20 ans, les trois méthodologies les plus populaires étant la formation d'amide, le couplage Suzuki-Miyaura, et la substitution des NAs [10, 11].

Le squelette imidazopyridinique est l'un des plus importants hétérocycles bicycliques 5-6 fusionnés, ce type de composés est reconnu comme étant un « préjugé médicamenteux » en raison de sa vaste gamme d'applications en chimie médicinale. Cette fraction est également utile dans la science des matériaux compte tenu de son caractère structurel. De ce fait, la synthèse de cette fraction à partir de produits chimiques facilement disponibles reste très souhaitable en raison de son utilisation ultérieure considérable dans différentes branches de la chimie. L'imidazopyridine : la fraction imidazole fusionnée avec le cycle pyridine, est donc un important hétérocycle biologiquement actif contenant de l'azote [12].

La grande similitude structurelle du système hétérocyclique d'imidazopyridine avec les purines d'origine naturelle, à grand potentiel et signification thérapeutiques, fait que ces dérivés jouent aujourd'hui un rôle important dans la chimie médicinale et la découverte de médicaments. D'ailleurs, les chercheurs dans le monde entier essayent maintenant de mettre en avant leur importance dans la prévention du bon fonctionnement des cellules cancéreuses, des maladies liées au système nerveux central, de l'inflammation, etc [13].

Dans le domaine des purines et de leurs bioisostères, les imidazopyridines sont apparues comme l'un des échafaudages les plus prometteurs. La combinaison de leur système aromatique avec le positionnement défini des atomes d'azote avec une synthèse relativement facile, a facilité l'utilisation des imidazopyridines

pour une variété de cibles biologiques, agissant soit comme un noyau central, soit comme une partie de la substitution périphérique [12, 14].

De tels composés sont formés d'un anneau d'imidazole fusionné avec une fraction pyridine et peuvent présenter diverses formes isomériques telles que les imidazo[1,2-a]pyridines, imidazo[1,5-a]pyridines, imidazo[4,5-c]pyridines et imidazo[4,5-*b*]pyridines, tous classés comme imidazopyridines selon la bonne nomenclature [15] (figure 2).

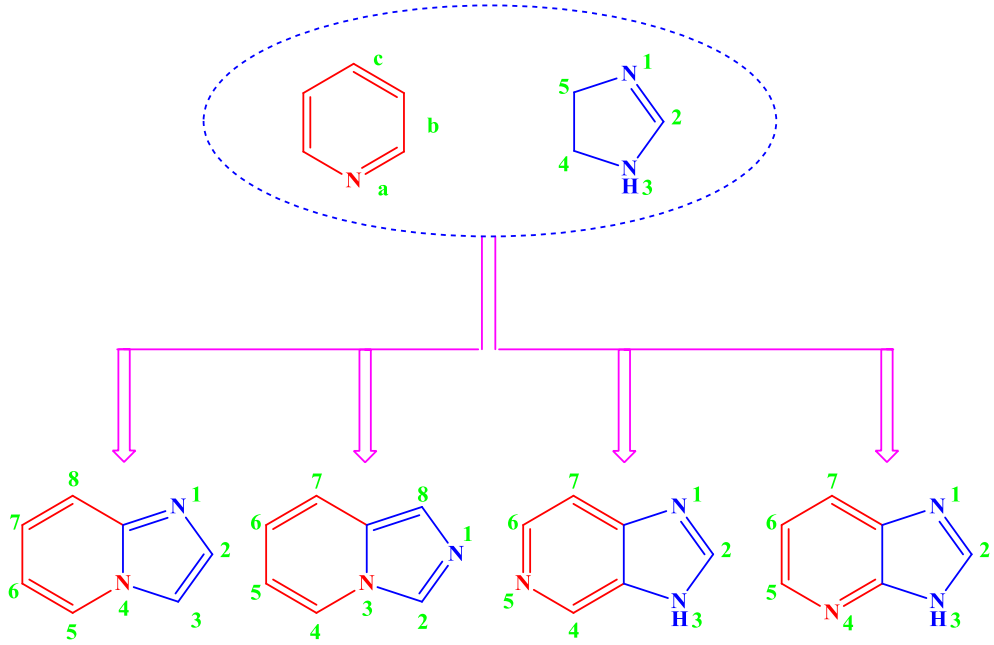
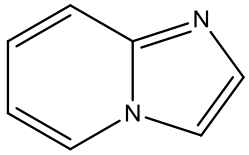
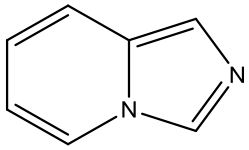
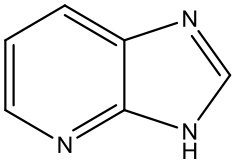
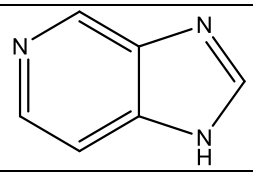
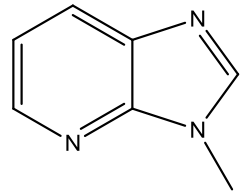
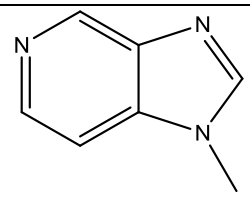


Figure 2 : Quelques différentes structures des isomères du noyau imidazopyridine.

Chaque noyau d'imidazopyridine diffère par ses propriétés physicochimiques ; ainsi, en plus d'influencer les interactions avec les cibles, ces noyaux peuvent influer sur les paramètres ADME des composés d'intérêt biologique (tableau 1).

Tableau 1 : Certaines propriétés physicochimiques des imidazopyridines [15].

Structures	logD[a]	logP[a]	bpKa[a]	TPSA[a]	CNS MPO[a,b]
	0.73	0.41	6.34	17.3	2.24
	0.17	0.41	7.52	17.3	2.24
	0.41	0.41	2.84	41.57	3.38

	0.03	0.04	5.75	41.57	3.38
	0.63	0.63	2.43	30.71	3.02
	0.26	0.27	5.31	30.71	3.02

Abréviations : bpKa (constante d'ionisation pour le centre le plus basique) ; TPSA (surface polaire totale).

[a] Les paramètres physicochimiques ont été calculés à l'aide du programme Instant JChem v17.28.0.

[b] CNS MPO (optimisation multiparamètre du système nerveux central).

Dans le domaine des modulateurs du SNC, l'ère de l'imidazopyridine a commencé à la fin des années 1980 [16] et s'est intensifiée en 1992 par le développement réussi et l'approbation du médicament zolpidem [17] composé d'imidazo[1,2-a]pyridine (figure 2). Au cours des décennies suivantes, un grand nombre de médicaments puissants à base d'imidazopyridine ont été mis sur le marché.

Il est à noter que les imidazo[1,2-a]pyridines restent les plus représentées, comme le Zolpidem, utilisé pour traiter les troubles du sommeil, ou le Zolimidine, un antiulcéreux [15]. Le Bamaluzole quant à lui est une imidazo[4,5-c]pyridine brevetée par Merck comme anti-convulsant, mais jamais commercialisée [18]. Le Tenatoprazole de son côté est une imidazo[4,5-*b*]pyridine en phase clinique II comme antiulcéreux [19].

- **Exemple de synthèse des 4 formes d'imidazopyridine :**

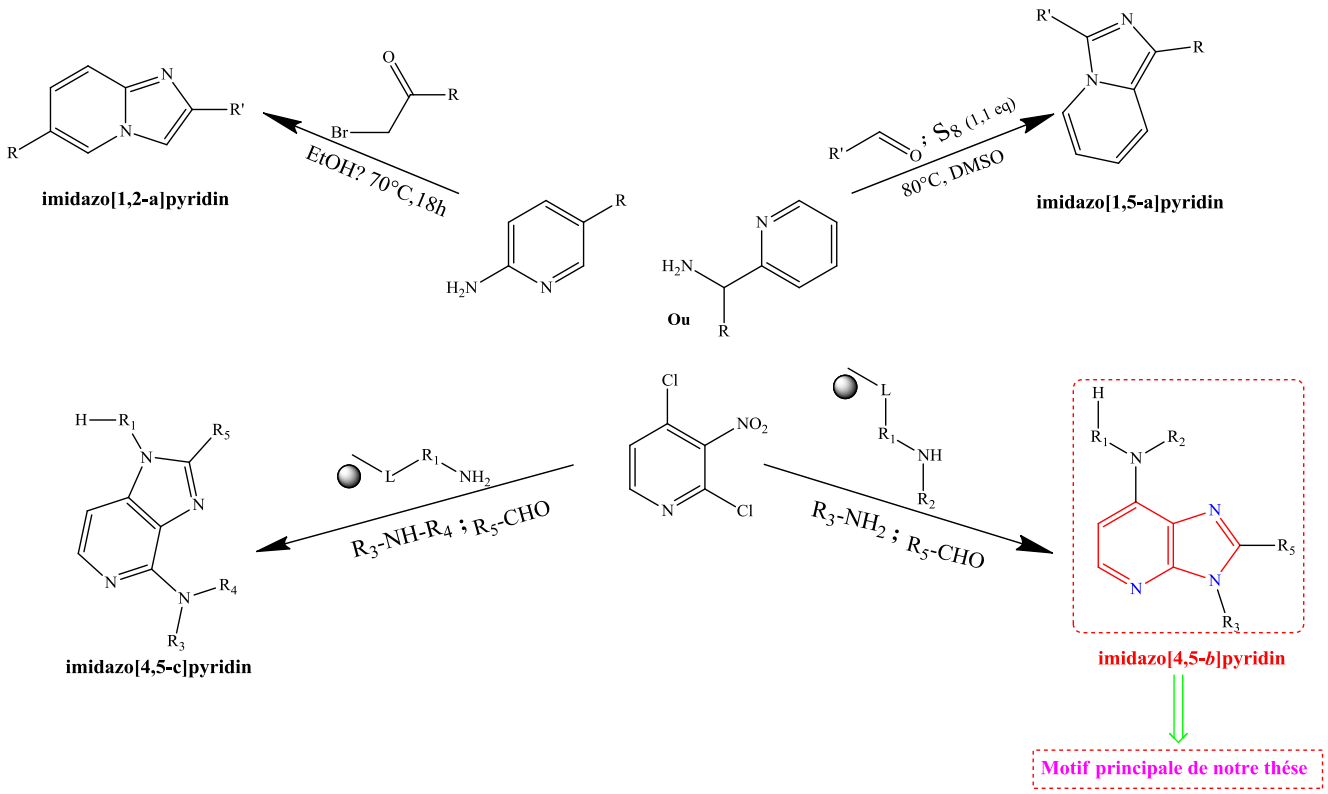


Schéma 1 : Aperçu sur quelques voies de synthèse des imidazopyridines [20–22].

Dans le présent travail nous nous sommes principalement intéressés aux imidazo[4,5-*b*]pyridine.

II. Propriétés du motif Imidazo[4,5-*b*]pyridine :

Les imidazo[4,5-*b*]pyridines sont des composés moins courants dans la littérature. Généralement appelé «1-déoaza-purines », ou «1-déoaza-adénine », ce nom reflète leur ressemblance avec les analogues de purine et d'adénine, qui présentent le motif imidazo[4,5-d]pyrimidine. La molécule la plus réputé dans cette catégorie de composés d'une valeur cruciale étant l'adénosine, un nucléotide de l'ADN [23] (figure 3).

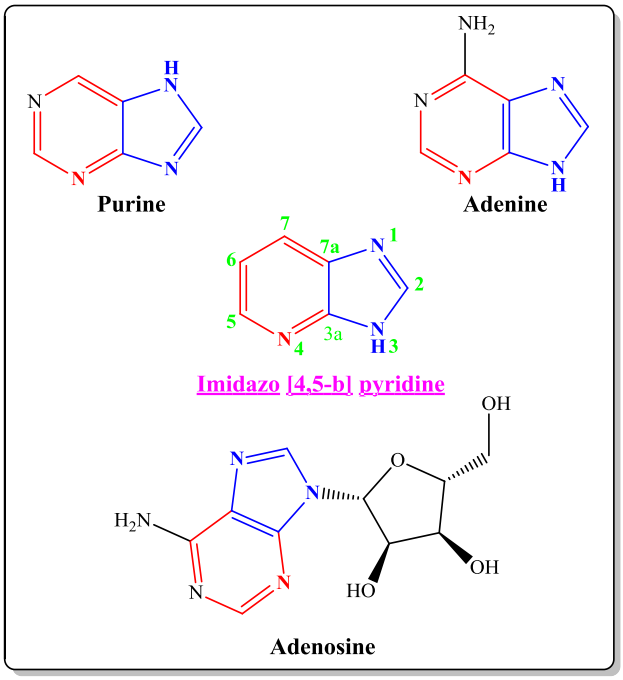


Figure 3 : L'imidazo[4,5-*b*]pyridine entouré par ses bio-isostères.

Il est à signaler que le squelette imidazo[4,5-*b*]pyridine possède quatre liaisons C–H aux positions 2, 5, 6 et 7 et en raison de la présence d'attracteurs inductifs (azotes : N_1 et N_3), le carbone C_2 se trouve partiellement électrophile et par conséquent le proton H_2 est considéré comme étant le plus acide (figure 4).

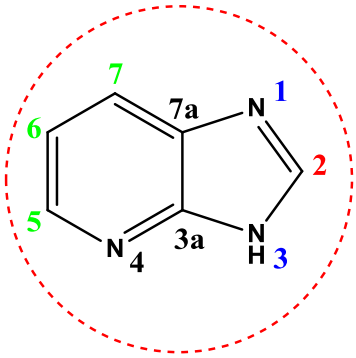


Figure 4 : Représentation de la molécule imidazo[4,5-*b*]pyridine.

Ces composés peuvent se présenter sous trois formes tautomériques résultant du déplacement d'un proton H entre les positions N_1, N_3 et N_4. Le groupe NH présent dans les imidazo-pyridines reste fortement acide et faiblement basique, il présente donc un tautomérisme prototrophique rapide, qui conduit à des mélanges d'équilibre.

Les études théoriques réalisées sur la structure imidaz[4,5-*b*]pyridine ont montré que, dans la phase gazeuse, la forme 3H se trouve être plus stable que les deux autres formes [24]. L'existence d'un tel tautomérisme au niveau des imidazo[4,5-*b*]pyridines a été démontrée par des données spectrales, principalement la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) [25–28]. Il est à noter que cette migration n'est plus observée lorsque l'hydrogène imidazole est remplacé par d'autres substituants tels qu'un groupe alkyle ou tout simplement si la migration est affectée par une liaison inter-et/ou

intramoléculaire de l'hydrogène impliqué [25, 29 et 30]. Les trois structures possibles et la numérotation des imidazopyridines sont décrites dans la (figure 5) :

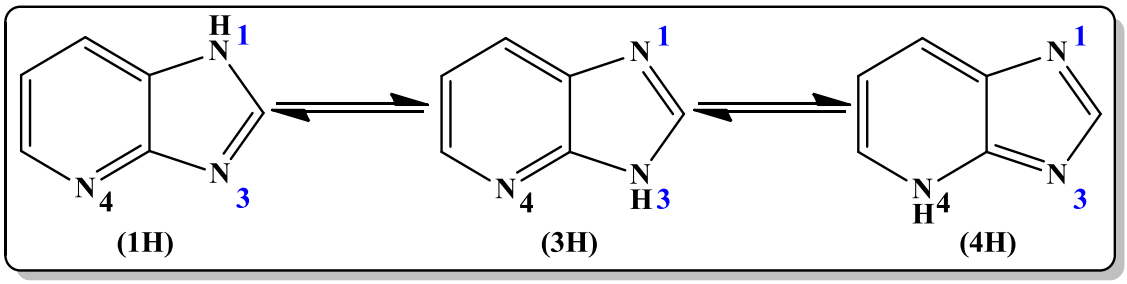


Figure 5 : Les formes tautomères de la molécule imidazo[4,5-*b*]pyridine.

III. Différentes voies de synthèses menant aux analogues d'imidazo [4,5-*b*]pyridine.

Les premières publications de la production d'un dérivé imidazo[4,5-*b*]pyridine sont apparues vers les années vingt du siècle dernier. En effet, Chichibabin et Kirsanov par chauffage de la 2,3-diaminopyridine en présence d'anhydride acétique sont arrivés à accéder à une structure imidazopyridinique (schéma 2) [31, 32].

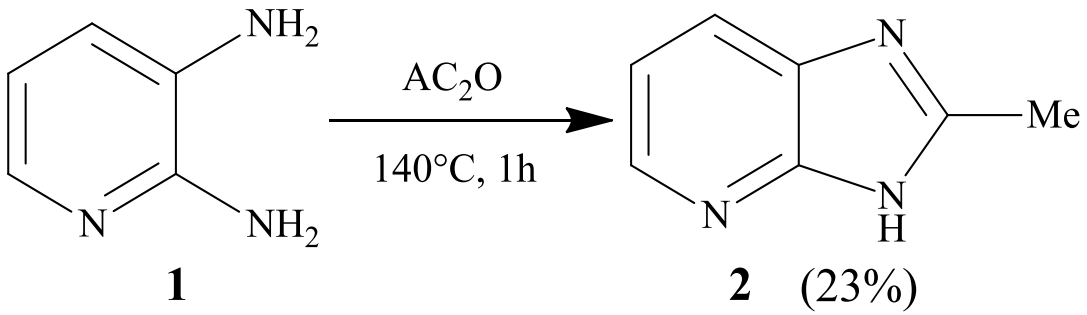


Schéma 2 : La première synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridine décrite en 1927.

La littérature recense deux grandes approches de synthèse du motif imidazo[4,5-*b*]pyridine. La plus intéressante est réalisée à partir d'un cycle pyridinique di-substitué avec construction d'un deuxième cycle imidazole (schéma 3, voie 1). Constamment, la condensation entre une 2,3-diaminopyridine et un orthoester fournit d'excellents rendements en imidazopyridine. La grande disponibilité des pyridines et orthoesters dans le commerce a rendu cette méthode de synthèse très populaire. En parallèle, une seconde voie de synthèse a été mise au point à partir d'un cycle imidazole avec construction d'un noyau pyridinique (schéma 3, voie 2). Il faut toutefois signaler que l'inconvénient de cette voie réside dans le fait que les imidazoles ne sont pas commerciaux et leur préparation s'avère donc nécessaire, ceci rend cette seconde voie moins attrayante que la première. Par conséquent, dans les travaux récents présentés dans la littérature, pratiquement les exemples de synthèses d'imidazo[4,5-*b*]pyridines sont réalisés à partir de pyridines substituées sur lesquelles un noyau imidazolique est construit (schéma 3).

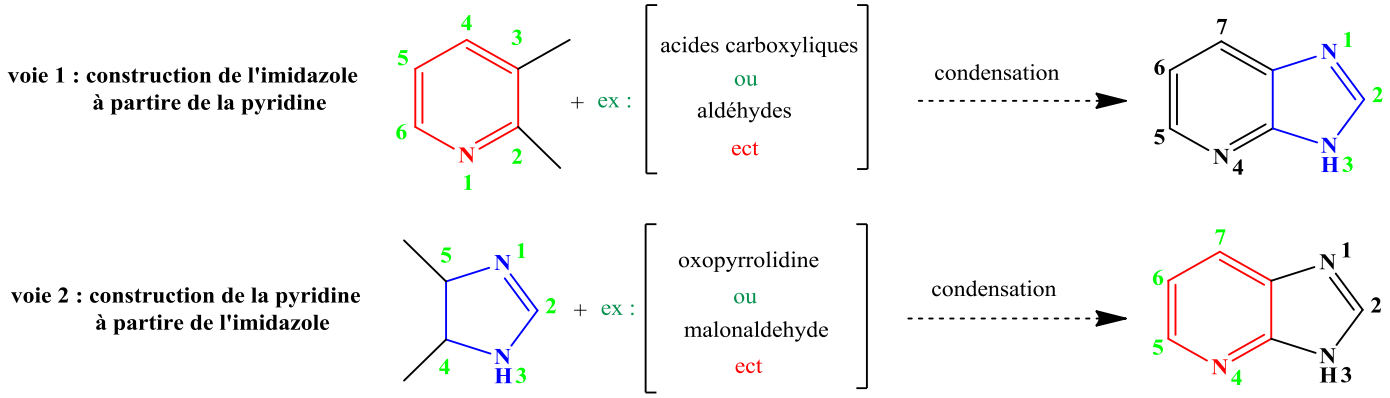


Schéma 3 : Les deux grandes approches de construction du noyau imidazo[4,5-*b*]pyridine.

1. Construction de l'imidazole à partir de la pyridine

a. La 2,3-diaminopyridine en tant que précurseur :

Bien que de nombreuses stratégies soient disponibles pour la synthèse d'un squelette imidazo [4,5-*b*]pyridine, les approches les plus utilisées impliquent soit des réactions de condensation-déshydratation de pyridine-2,3-diamine ou de pyridine-3,4-diamine avec des acides carboxyliques (ou leurs analogues) ou bien la condensation avec des aldéhydes dans des conditions oxydatives. Les acides carboxyliques ou leurs équivalents (nitriles, amidates et orthoesters) réagissent habituellement dans des conditions de déshydratation fortement acides ou dures qui nécessitent souvent des températures élevées et/ou l'utilisation de réactifs tels que l'anhydride phosphoreux. La réaction peut également être effectuée par étapes via des amides intermédiaires.

Dans le cas des aldéhydes, la réaction passe par une imidazolidine-pyridine, ce qui nécessite une étape oxydante pour sa conversion en imidazopyridine correspondante. Récemment, un certain nombre de modifications des méthodes connues ont été décrites dans la littérature pouvant accélérer considérablement les réactions et exalter leurs rendements.

Selon la méthode classique de synthèse du benzimidazole, Mladenova a effectué la réaction du chlorhydrate de 4-(((benzyloxy) méthyl) tétrahydrofurane-2-carbimidate cis ou trans avec la 2,3-diaminopyridine dans du MeOH. La réaction a permis d'accéder à la 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine **3**, cis ou trans correspondante avec un rendement de 40 % [33] (schéma 4).

Dekhane et al. ont décrit la première condensation sans solvant de l'arylène-diamine et des esters permettant d'accéder à des imidazopyridines 2-substituées (exemple le composé **4**) avec des rendements bons à excellents à des températures avoisinant les 110°C (schéma 4) [34].

Dyminska et al. ont proposé la synthèse de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine **5** à partir de la 2,3-diaminopyridine et de l'acide formique (schéma 4) [35].

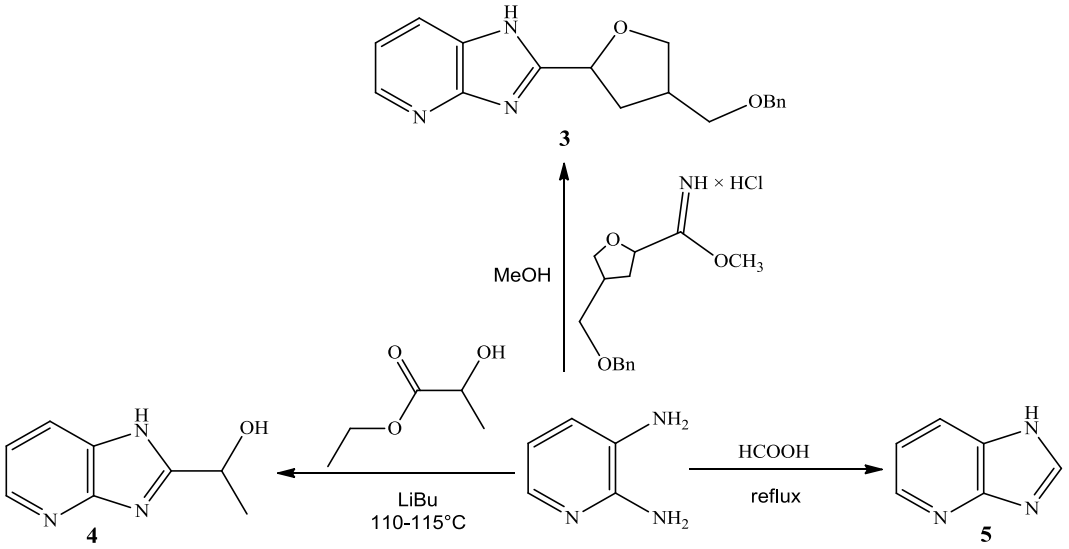
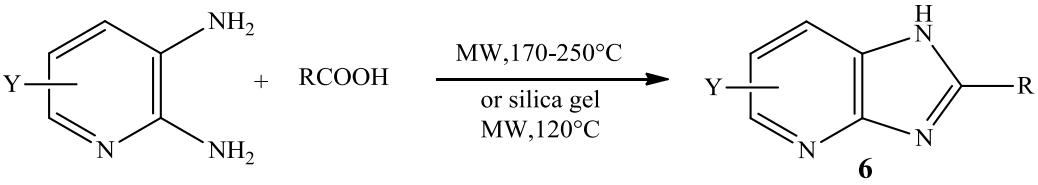


Schéma 4 : Synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir de 2,3-diaminopyridine et d'acides carboxyliques ou de leurs dérivés fonctionnels.

Par ailleurs, la réaction de condensation des 2,3-diamino-hydroxypyridines avec différents acides carboxyliques par chauffage assisté par micro-ondes s'est révélée être une méthode rapide pour produire des chimiothèques à base d'imidazo[4,5-*b*]pyridines fusionnés à deux substituants avec des rendements de modérés à bons (schéma 5). Les meilleurs résultats (rendements de 71 à 92 %) ont été obtenus en utilisant du gel de silice comme support et des quantités équimolaires des deux réactifs à 100 W [36, 37].



R : Me, longue chaîne alkyle, Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 4-OMe-Ph, 3-OH-Ph, 4-CN-Ph, 4-CF_3-Ph, cyclo-C_6H_{11} Y : H, Me, Cl

Schéma 5 : Synthèse assistée par micro-ondes d'imidazo[4,5-*b*]pyridines.

La méthode la plus courante reste celle basée sur la formation du cycle imidazole par cyclisation de la 2,3-diaminopyridine, commerciale, en présence d'un acide carboxylique [38]. La réaction peut être activée microondes [25] ou également réalisée dans l'acide polyphosphorique utilisé comme solvant [39]. La nature du substituant en position 2 du noyau imidazopyridine est déterminée par la nature de l'acide carboxylique utilisé. Cette méthode a permis la synthèse d'un large éventail de dérivés substitués en 2 (schéma 6).

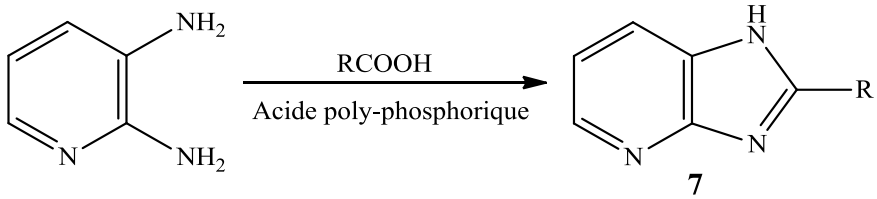
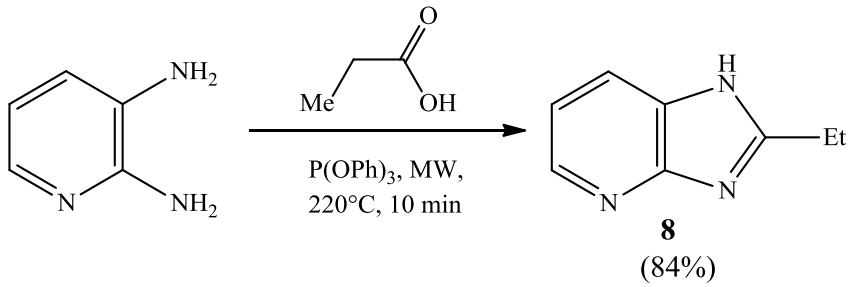


Schéma 6 : Synthèse du composé 7 dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridines.

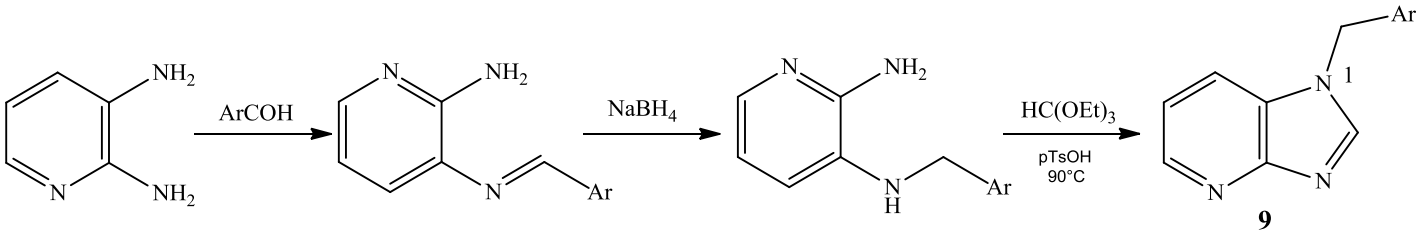
Il est à noter que pour préparer des imidazopyridines à partir de 2,3-diaminopyridines, les réactifs les plus utilisés restent les acides carboxyliques eux-mêmes. Toutefois, cette voie de synthèse présente des limites substantielles dans la mesure où les réactions n'aboutissent pas à l'objectif recherché sans l'utilisation d'activateurs spéciaux ou d'agents déshydratants [40], à l'exception des cas des acides forts (acide trifluoroacétique par exemple [41]), du rayonnement micro-ondes [25, 42 et 43] ou encore de conditions thermiques sévères [44] (schéma 7).



8
(84%)

Schéma 7 : Synthèse du dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridine 8.

Un orthoester en excès peut également remplacer l'acide carboxylique, la cyclisation s'effectue en présence d'acide (HCl ou pTSOH) à chaud. Cette voie peut être éclaircie par la synthèse régiosélective d'imidazopyridines N-alkylées rapporté par Khanna et al. [45]. Par ailleurs, ces mêmes auteurs proposent de pallier le problème de régiosélectivité de la N-alkylation des imidazo[4,5-*b*]pyridines en alkylant aussitôt la diaminopyridine. Du fait de la grande basicité de l'amine en position 3, l'imine est construite majoritairement en traitant la 2,3-diaminopyridine par le benzaldéhyde. La réduction, suivie de la cyclisation en présence d'orthoformiate d'éthyle, donne l'imidazopyridine N_1-substituée : (Schéma 8)



9

Schéma 8 : Synthèse du produit 9 dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridines.

La cyclisation vers le système cyclique imidazo[4,5-*b*]pyridine a également été effectuée par reflux du 2,3-diaminopyridine dans l'orthoformiate de triéthyle ou l'orthoacétate de triéthyle suivi d'un traitement à l'acide chlorohydrique pour obtenir, respectivement, l'imidazo[4,5-*b*]pyridine et son dérivé 2-méthyle avec des rendements de 83% et 78% (schéma 9) [46].

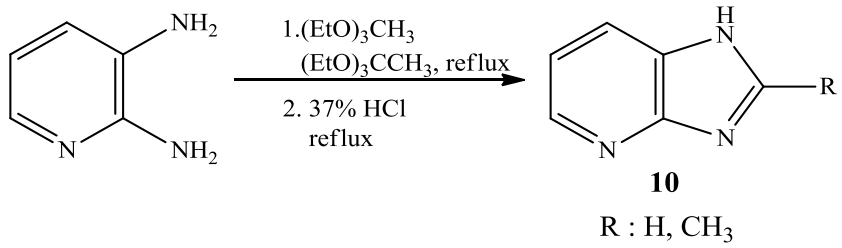


Schéma 9 : Synthèse d'imidazopyridine 10 en utilisant des orthoesters.

Kale et al. ont élaboré une nouvelle méthodologie écologique, pratique et facile pour la synthèse de l'imidazo-1H-[4,5-*b*]pyridine substituée en 2. En effet, la réaction du 2,3-diaminopyridine avec des aldéhydes aryliques substitués à reflux d'eau sans aucun réactif oxydatif a permis d'accéder à des dérivés 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine grâce à une de cyclocondensation oxydante avec l'air en une étape. Les produits de la réaction ont été obtenus avec d'excellents rendements (83%-87%) (schéma 10) [47]. Ivanova et al. ont décrit, de leur côté, une préparation similaire de la 2-(1,2,4-triazol-3-yl)imidazopyridine substituée à partir de la diaminopyridine et d'aldéhydes triazoles [48].

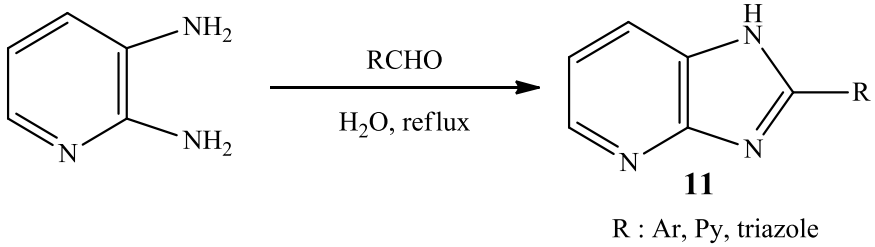
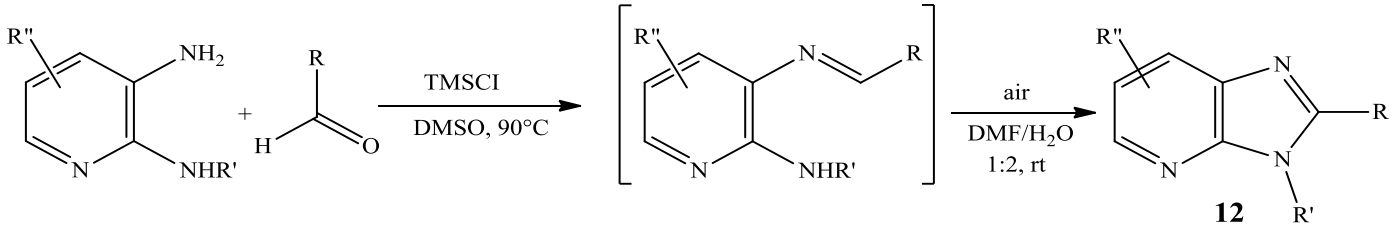


Schéma 10 : Synthèse classique à partir de 2,3-diaminopyridine et d'aldéhydes.

Un ensemble de 3H-imidazo[4,5-*b*]pyridines a également été préparé à partir d'ortho-diamines (hétéro)aromatiques et d'aldéhydes à l'aide de chlorotriméthysilane dans le DMF jouant le rôle de promoteur et d'accepteur d'eau, suivi d'une oxydation avec l'oxygène de l'air (schéma 11). Les auteurs ont obtenu des produits avec de très bons rendements de 79 à 80 % [49].



R : aryl, heteroaryl; R': H, Et; R" : H, Br, SO_2NMe_2

Schéma 11 : Modification avec la chlorotriméthylpensine comme promoteur et accepteur d'eau.

Une autre méthode similaire a été décrite dans la littérature, elle consiste à faire réagir une diaminopyridine avec un aldéhyde, suivie d'une cyclisation dans des conditions oxydantes [50] :

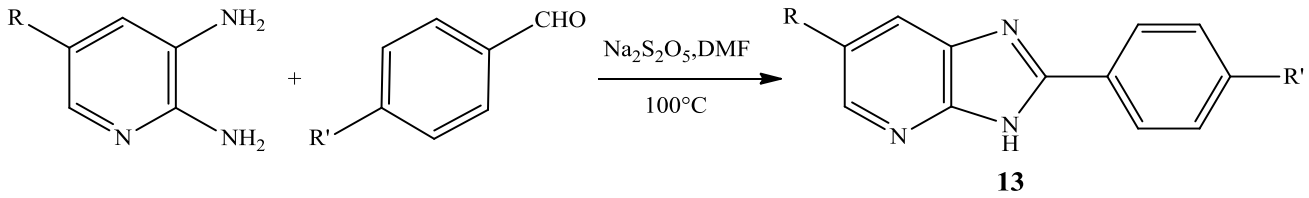


Schéma 12 : Synthèse des 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines en passant par une cyclisation dans des conditions oxydantes.

Une méthode polyvalente en une étape pour la synthèse de 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir de quinoxalinones et de leurs aza-analogues a été développée sur la base des nouvelles contractions de ce type de composés avec des 1,2-arylenediamines en solution d'acide acétique bouillante avec des rendements de moyens à bons (41 à 84 %) (scheme 13) [51].

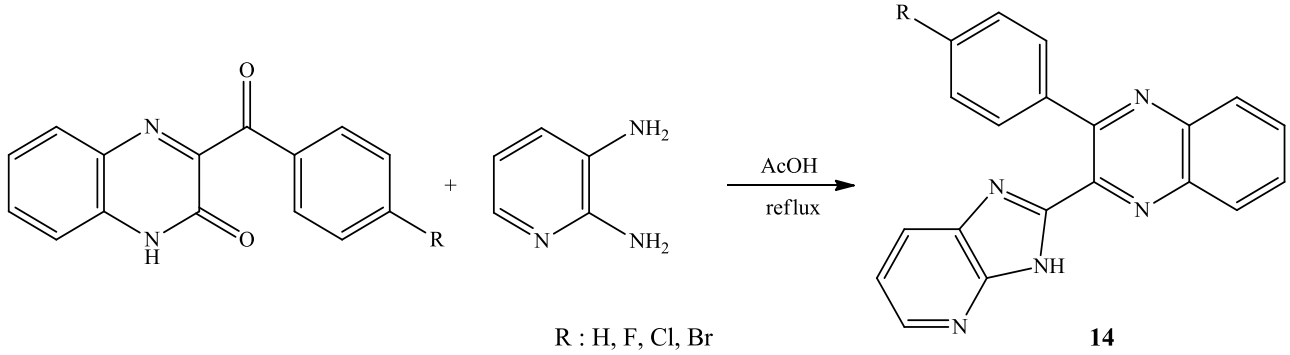


Schéma 13 : Synthèse des 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir des quinoxalinones et de leurs aza-analogues.

Pour ces mêmes objectifs, des agents déshydratants tels que $POCl_3$ [36-38] et [52–54],PPA [55], ou l'acide phosphorique [56] ont été également utilisés, ceci permis d'obtenir les dérivés requis des imidazopyridines sans avoir à isoler l'amide correspondante (schéma 14).

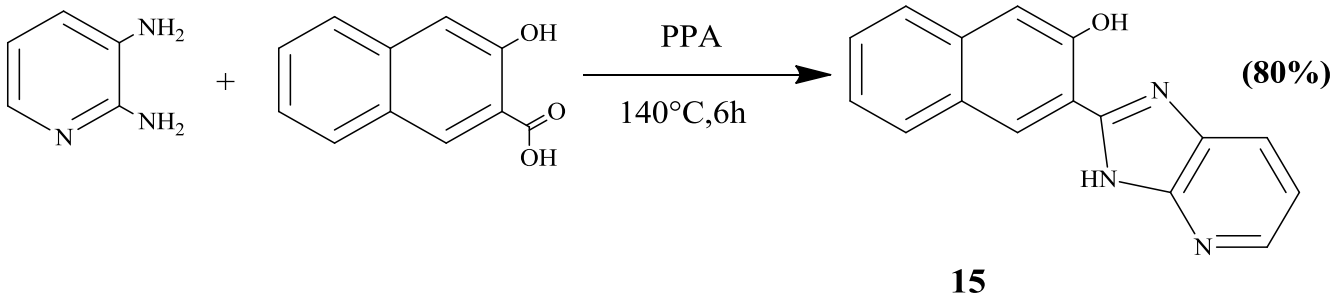
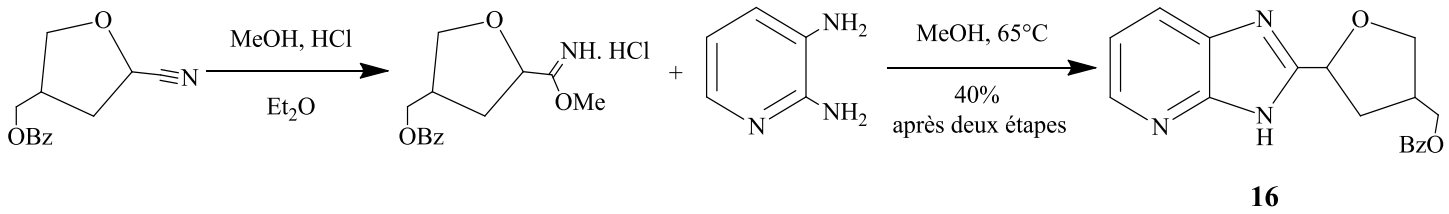


Schéma 14 : Synthèse des 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines en utilisant les agent déshydratants.

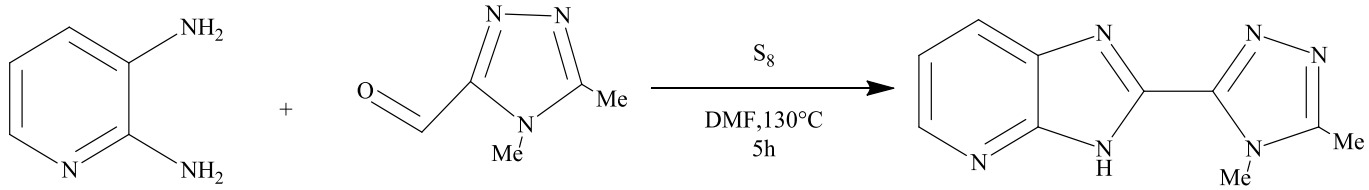
Dans les cas où l'utilisation de haute température est indésirable ou de non réaction du nitrile, ce dernier est converti, par exemple, en ester imidique, beaucoup plus réactif qui conduit par la suite à l'imidazopyridine **16** dans des conditions partiellement douces [33] (schéma 15).



16

Schéma 15 : Synthèse des 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines dans des conditions partiellement douces.

L'oxygène atmosphérique [57], l'iode [58], les sels de fer (III) le nitrobenzène [59, 60] et [69] et le soufre [48, 61] peuvent être considérés comme oxydants pour leur utilisation à l'étape finale de la réaction. L'oxydation avec l'oxygène atmosphérique a été employée dans la synthèse en phase solide du 7-azabenzimidazoles lors de l'élaboration d'une chimiothèque combinatoire [62]. Dans la pratique synthétique contemporaine, le soufre est généralement utilisé en tant qu'agent oxydant. Pour la réaction, un mélange de quantités équimolaires de 2,3-diaminopyridine 1, d'aldéhyde aromatique ou hétéroaromatique et de soufre est bouilli dans un solvant à haut point d'ébullition (xylène, mésitylène, DMF) ou chauffé à des hautes températures jusqu'à ce que la libération de sulfure d'hydrogène soit arrêtée (schéma 16).



17 (47%)

Schéma 16 : Synthèse des 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines en utilisant à l'étape finale le soufre comme agent oxydant.

Il existe une voie de synthèse extrêmement étonnante et inhabituelle pour la préparation des imidazopyridines à l'aide de l'acétal de diméthyle d'un cétoaldéhyde et de diaminopyridine (schéma 17). Lorsque la diaminopyridine est chauffé à 110 °C avec l'acétal dans le toluène en présence d'une quantité catalytique de l'acide p-toluènesulfonique, la réaction ne conduit qu'à la formation de l'imidazopyridine attendue **19** [63]. En aucun cas les auteurs n'ont obtenu la pyrazinopyridine **18**.

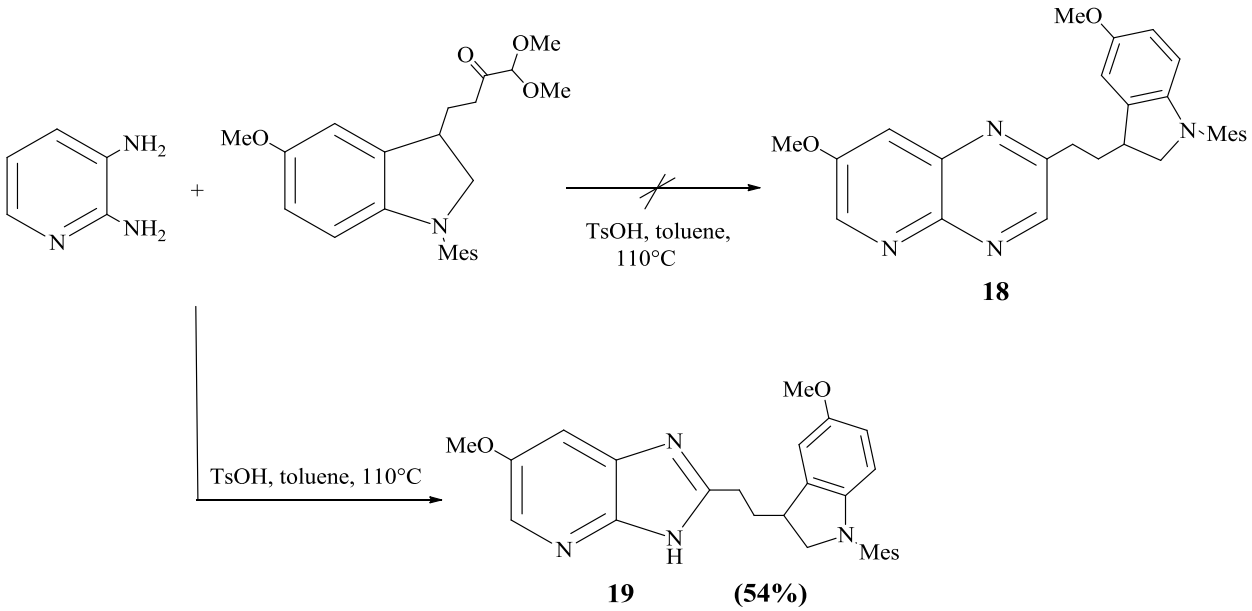


Schéma 17 : Synthèse de l'imidazopyridine 19 ainsi que la pyrazinopyridine 18.

Les auteurs ont proposé le mécanisme ci-dessous (schéma 18) pour cette procédure inhabituelle : en premier lieu, l'imidazoline, qui est en équilibre avec la forme protonâtes en présence d'acide, se forme à travers le groupe cétogène du cétogène acétal. L'intermédiaire formé lors de l'élimination du méthanol donne le produit attendu **20** et l'ylide **21**, qui réagit ensuite avec le méthanol afin de donner du diméthoxyméthane.

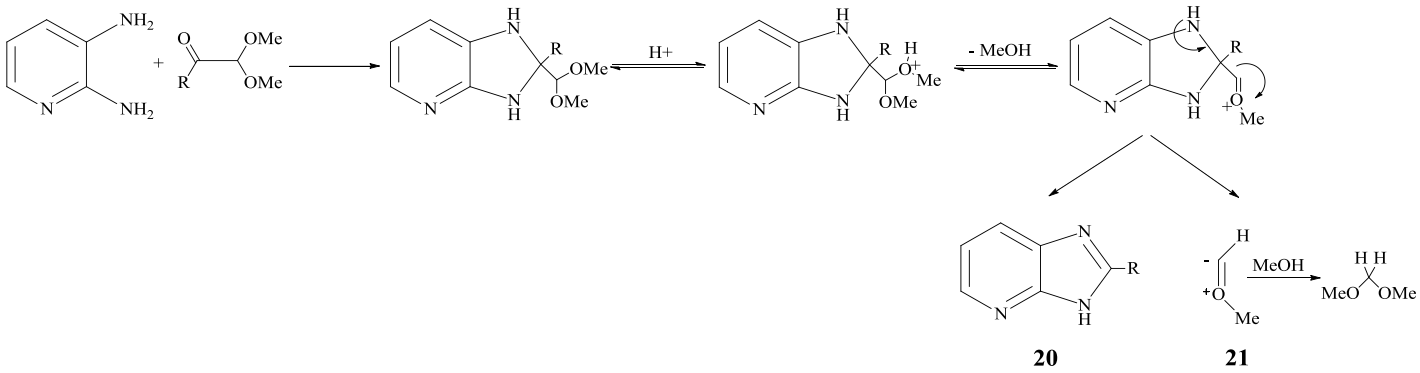


Schéma 18 : Synthèse du composé 20 dérivé d'imidazopyridine.

Par ailleurs, la réaction du 2,3-diaminopyridine avec le bromure de cyanogène a été utilisée pour la préparation d'aminoimidazo[4,5-*b*]pyridine mais avec un rendement modéré du composé voulu (jusqu'à 43 %) (schéma 19) [64].

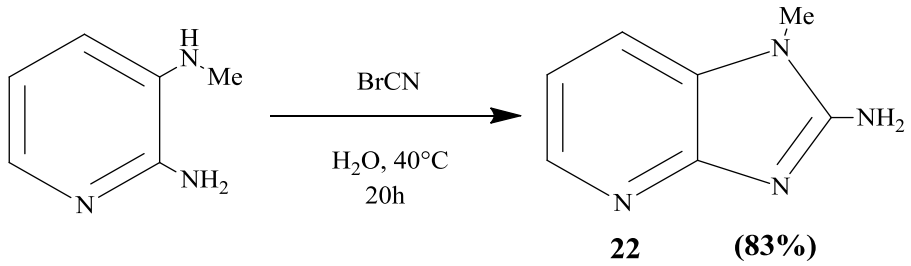


Schéma 19 : Synthèse du composé 22 1-methyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine avec un rendement de 83%.

Une autre stratégie de production de 2-aminoimidazo[4,5-*b*]pyridines a été par la suite élaborée. Elle consiste à condenser la 2,3-diaminopyridines avec du dichlorure de N-tosylcarbonimide, suivie d'une réaction de détosylation. Cette méthode reste plus universelle que celle avec le bromure de cyanogène, mais en revanche elle conduit à des rendements généralement plus faibles (schéma 20) [64].

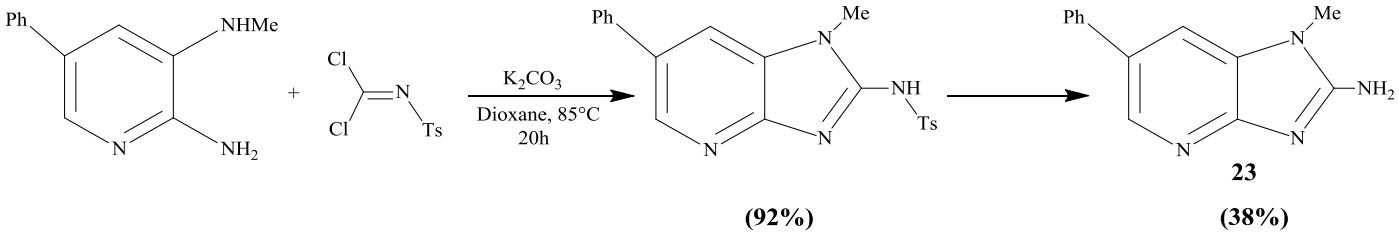


Schéma 20 : Réalisation du composé 23 le 1-methyl-6-phenyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine.

D'un autre côté, la cyclisation du 2,3-diaminopyridine avec le phosgène ou le triphosgène en présence du triéthyleamine dans le DMF comme solvant, conduit également à des rendements acceptable des imidazo[4,5-*b*]pyride-2-ones désirés (schéma 21) [65-67].

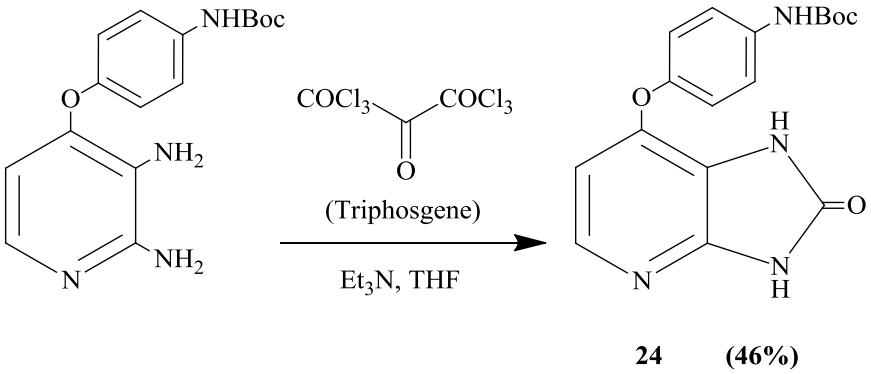
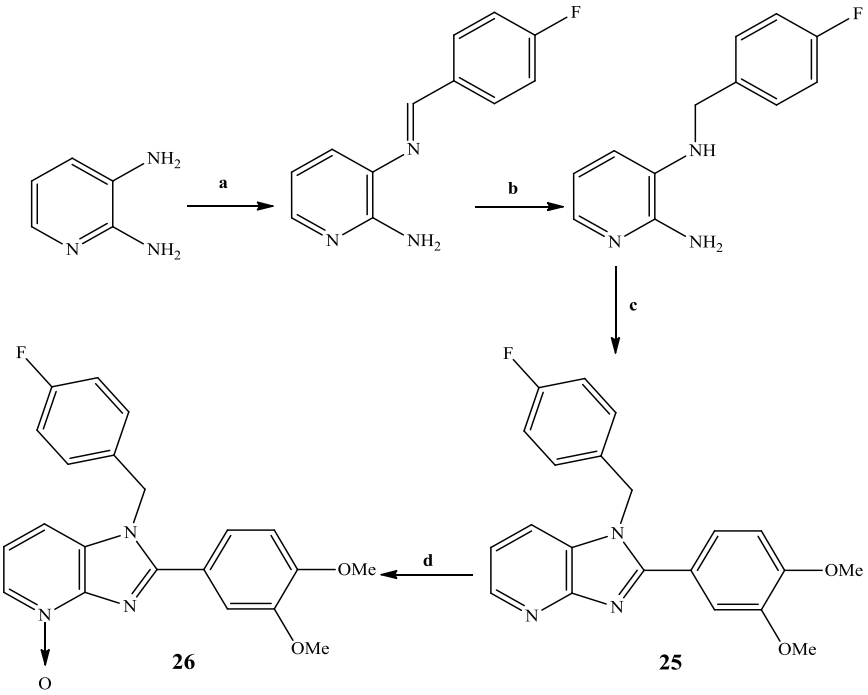


Schéma 21 : Exemple de préparation des imidazo[4,5-*b*]pyride-2-ones.

Afin de vérifier les données NOESY (spectroscopie à effet overhauser nucléaire) et HMBC (corrélation de liaisons multiples hétéronucléaires), Goker et al. ont mis au point une méthode de synthèse régiosélective pour les composés **25** et **26** (scheme 22). La réaction entre le 2,3-diaminopyridine et le 4-fluorobenzaldéhyde a donné la formation sélective d'une base de Schiff, ensuite la réduction de cette base avec le $NaBH_4$ permet d'accéder au composé N3-(4-fluorobenzyl)pyridine-2,3-diamine. La cyclisation ultérieure de ce dernier avec

l'adduit $Na_2S_2O_5$ du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde conduit au composé **25** avec un bon rendement, enfin l'oxydation du produit **25** avec H_2O_2 donne le produit **26** [68].



Reactifs : a) 4-F-benzaldéhyde b) $NaBH_4$ c) l'adduit $Na_2S_2O_5$ du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde d) H_2O_2

Schéma 22 : Synthèse sélective de 25 et 26.

Par ailleurs, la voie décrite dans le (schéma 23) a été mise au point pour la synthèse du produit 30 suite à une amidation du composé **27** par la T3P (Anhydride cyclique d'acide 1-propanephosphonique) à température ambiante (plutôt qu'à 40 °C) avec l'acide chiral moins stérile Chloropyrazolpropanoique, l'introduction de la pyridine à la place de la N,N-diisopropyléthylamine comme base a contribué à supprimer l'épimérisation. Le produit amide précipite dans mélange réactionnel, assurant une isolation plus facile et une séparation des impuretés et des stéréoisomères indésirables. L'acide méthanesulfonique induit efficacement le clivage Boc, bien qu'aucune cyclisation n'ait eu lieu à la température ambiante. Cependant, la déprotection avec de l'acide méthanesulfonique (5 équivalents) dans le dichlorométhane, suivie de l'addition d'une solution aqueuse d'acétate d'ammonium (6 équivalents) pour tamponner l'acidité a conduit par une cyclisation au composé **30** (rendement de 92 %, > 99 %). Le composé final **30** est ensuite cristallisé sous la forme d'un sel monohydraté de chlorhydrate provenant de l'eau dans le THF [69].

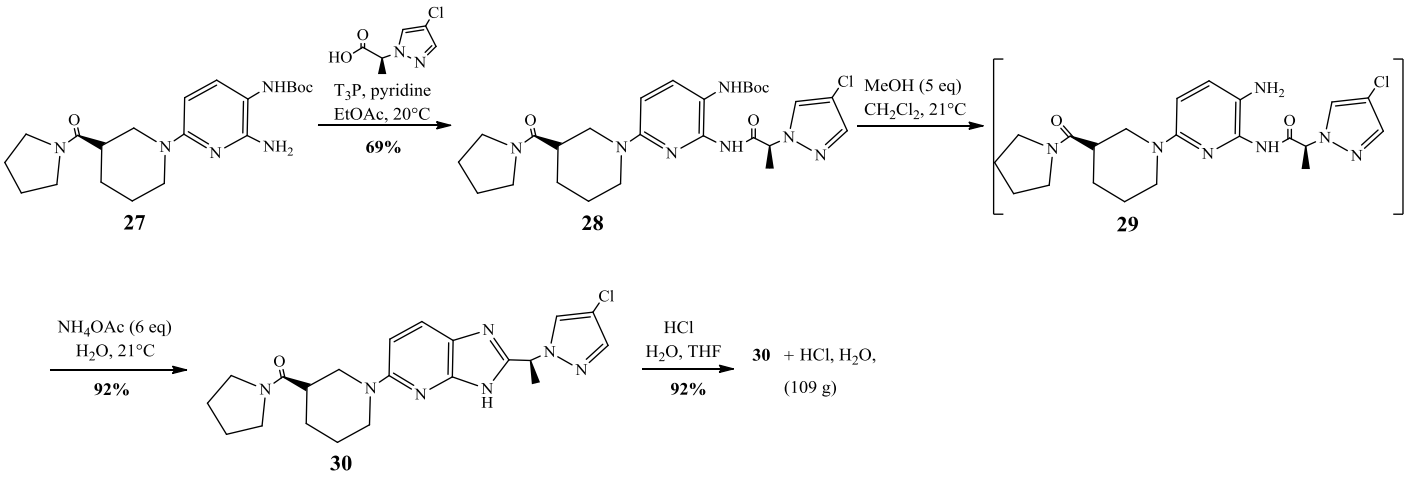
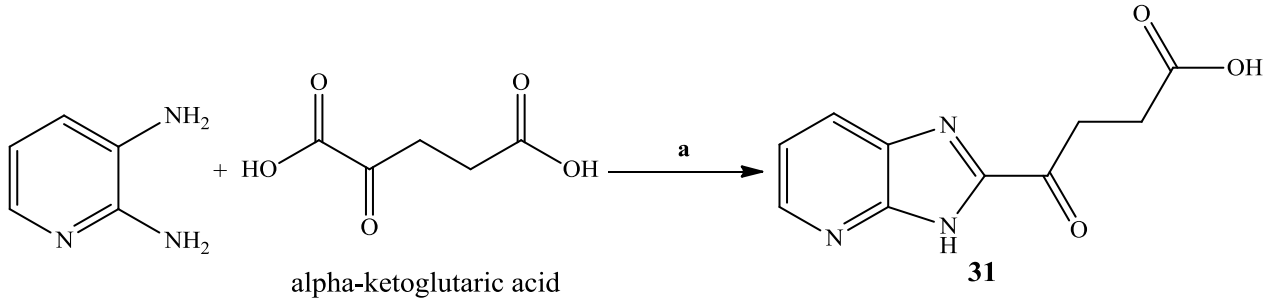


Schéma 23 : Synthèses du Composé ((S)-1-(2-((S)-1-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin -5-yl)piperidin-3-yl)(pyrrolidin-1-yl)methanone.

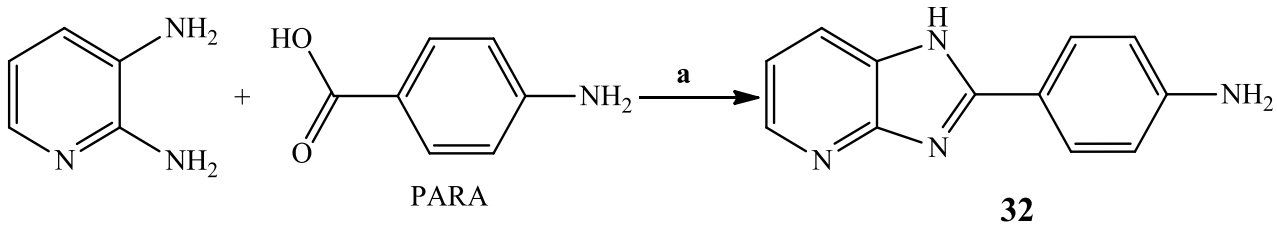
Comme il est indiqué dans le (schéma 24), l'acide 4 (imidazo 3H[4,5-*b*]pyridine 2 yl)-4-oxobutanoique a été préparé en faisant réagir la 2,3-diaminopyridine et l'acide α- cétoglutarique, dans HCl à reflux pendant 10 à 12h [70].



(a) : HCl (4 N), 10-12h, reflux

Schéma 24 : Protocole de synthèse du composés 31.

De nouveaux dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine ont été synthétisés selon le (schémas 25). Ainsi, La 4-(1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)aniline **32** a été préparée par condensation de la 2,3-diaminopyridine avec de l'acide 4-amino-benzoïque (PABA) en présence d'acide polyphosphorique (PPA) [71].

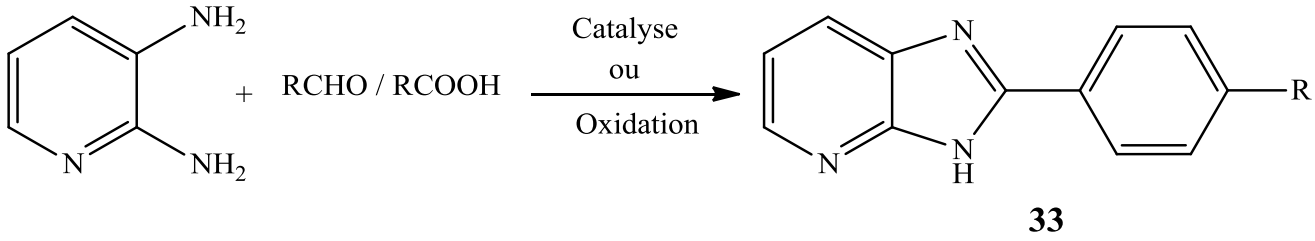


Conditios de la réaction : a = PPA, 220°C, 3h.

Schéma 25 : Préparation du composé 4-(1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)aniline.

Une approche de cycle redox catalytique basée sur le couple Fe(III)/Fe(II) a été examinée et appliquée à la synthèse d'un large éventail de dérivés benzimidazole, bis-benzimidazole et imidazopyridine par couplage

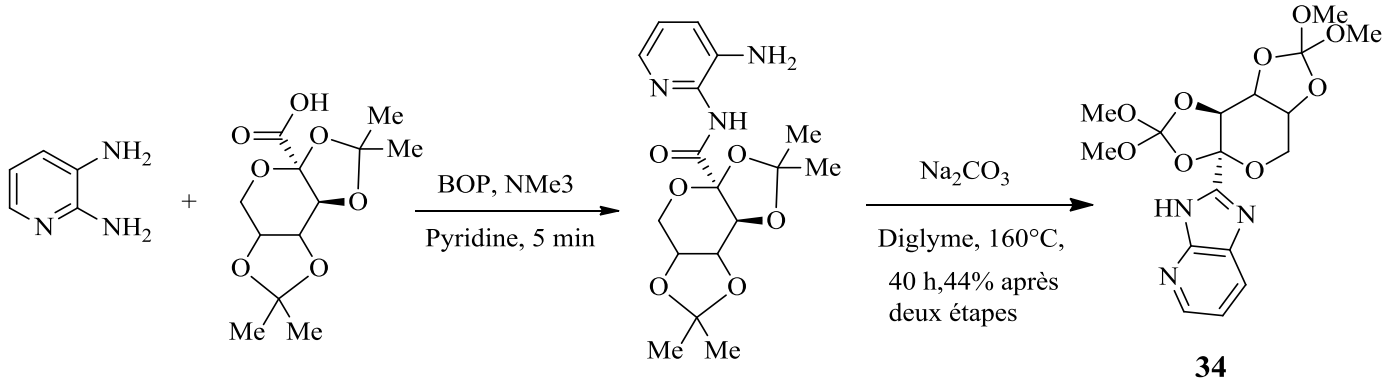
oxydatif d'ortho-aromatique-diamines avec des aldéhydes aromatiques et hétérocycliques portant différents types de substituants (schéma 26) [72].



33

Schéma 26 : Synthèse des dérivés 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine.

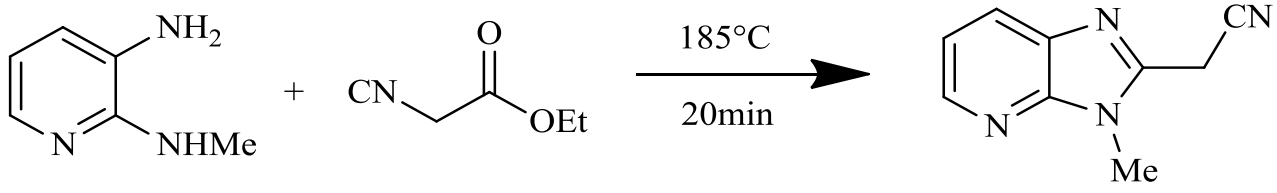
Il est à noter que la procédure de synthèse, nécessitant des activateurs tels que HBTU [73], dérivés de carbodiimide [74], ou BOP [75], se fait généralement par partie. La première partie se base sur la formation de l'amide. La deuxième partie, étant la cyclisation produisant ainsi l'imidazo[4,5-*b*]pyridine (schéma 27).



34

Schéma 27 : La procédure de synthèse du composé 34 dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridine.

Par ailleurs, les esters d'acide peuvent également réagir avec les diaminopyridines mais dans des conditions beaucoup plus sévères par rapport aux anhydrides d'acide et les chlorures d'acide (schéma 28) [76, 77].



(58%) 35

Schéma 28 : Synthèse du composé 34 avec un rendement de 58%.

La réaction de la 2,3-diaminopyridine avec des benzaldéhydes aromatiques para substitués donne naissance en une seule étape à des 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines substituées en position 2, avec d'excellents rendements. La réaction se déroule dans des conditions douces (l'eau à 100 °C) (schéma 29) [78].

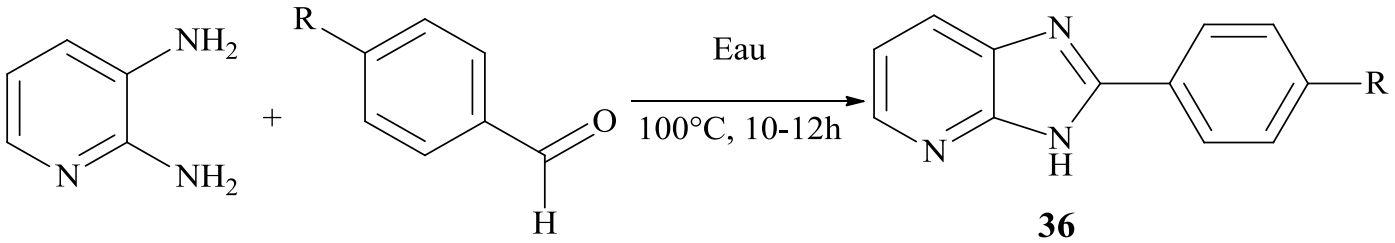


Schéma 29 : Synthèse du composé 36 dans des conditions douces.

L'insertion d'un atome de soufre dans la molécule d'imidazopyridine peut également être possible par le biais du thiocarbonyldiimidazole (schéma 30) [79].

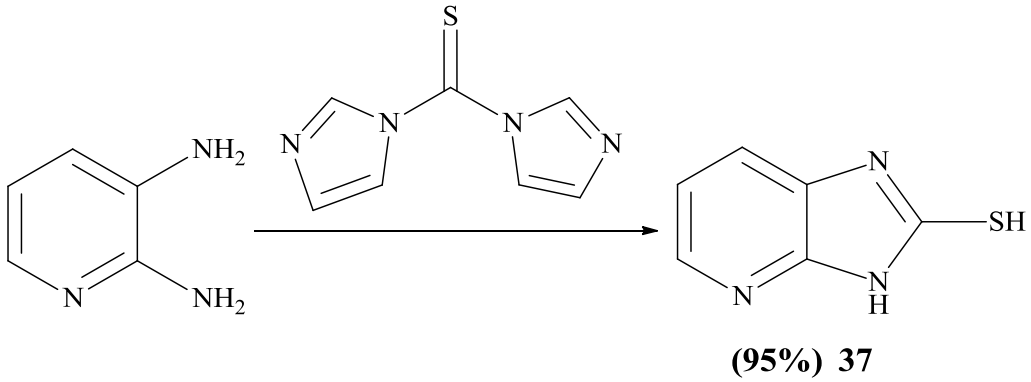


Schéma 30 : Réalisation du compose 37 avec un rendement de 95%.

b. La 2-amino-3-nitropyridine en tant que précurseur :

La 6-méthoxy-3-nitropyridine-2-amine a été soumise à une réduction catalytique (en utilisant Pd/C comme catalyseur sous l'hydrogène gazeux) pour donner le composé 6-méthoxypyridine-2,3-diamine. Cet analogue diamino instable est immédiatement utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire (schéma 31). Le composé annulaire d'imidazole subséquent **38** a été formé à partir du composé réduit après traitement par CS_2 et KOH avec un rendement de 63 % [80].

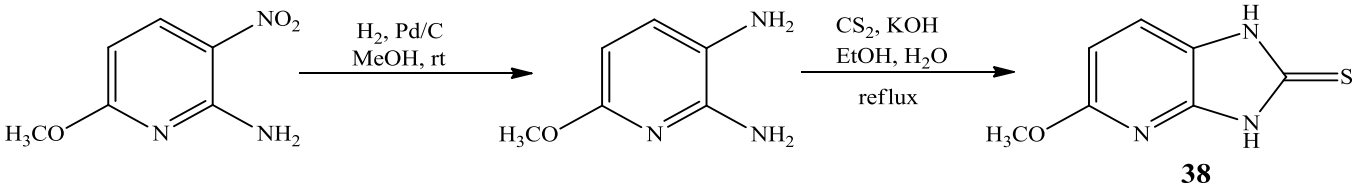
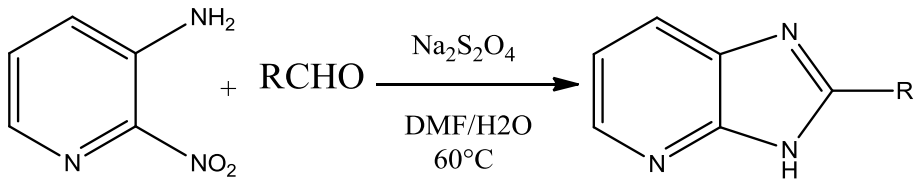


Schéma 31 : Synthèse de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-thione.

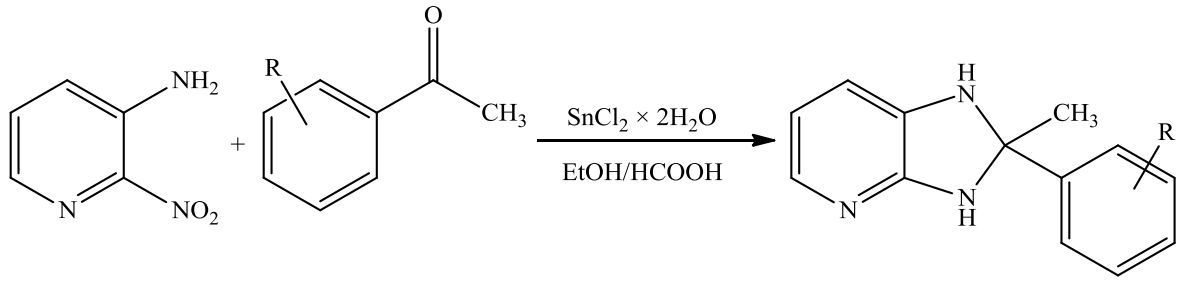
De leur côté, Harer et al. ont découvert une synthèse en une étape de 3H-imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir d'aldéhydes et de 2-nitro-3-aminopyridine par cyclisation réductive à l'aide de $Na_2S_2O_4$ [81]. Une pâte aqueuse de $Na_2S_2O_4$ a été préparée sous forme d'une solution à une concentration de 1M dans du H_2O puis ajoutée en 3 proportions équivalentes au mélange réactionnel (schéma 32).



R : alkyl, aryl **39**

Schéma 32 : Synthèse de 3H-imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir d'aldéhydes et de 2-nitro-3-aminopyridine.

La deuxième réaction pour la synthèse en une étape de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine 1H a été obtenue à partir de cétones et de la 2-nitro-3-aminopyridine par cyclisation réductive en utilisant $SnCl_2 \times 2H_2O$ comme catalyseur réducteur. Des échafaudages d'imidazopyridine ont été visités après le traitement de plusieurs acétophénones substituées et de la 2-nitro-3-aminopyridine avec l'addition de $SnCl_2 \times H_2O$ en présence d'acide formique (schéma 33). La réaction passe vraisemblablement par une formulation de l'azote de l'aniline, puis une réduction du groupement nitro suivie d'une cyclisation. On pense que la formulation de l'azote de l'aniline aide à réduire le groupement nitro [81].



R : aryl **40**

Schéma 33 : Synthèse de 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir de cétones et de 2-nitro-3-aminopyridine.

D'une façon similaire, l'amidation de l'amino-nitro-pyridine faiblement nucléophile avec l'acide cyclopropylcarboxylique a été effectuée par l'acide 1-propane-phosphonique et l'anhydride cyclique (T3P) à 110 °C avec un rendement modéré (schéma 34). La réduction du groupe nitro avec du zinc dans l'acide acétique à 100 °C a mené directement au dérivé imidazopyridinique cyclisé **41**. À la suite d'un bilan aqueux, le produit **41** a été cristallisé sous forme de sel d'acide méthanesulfonique, ce qui a donné le produit final avec un rendement de 73 % après deux étapes (86 g de **41** MsOH) [69].

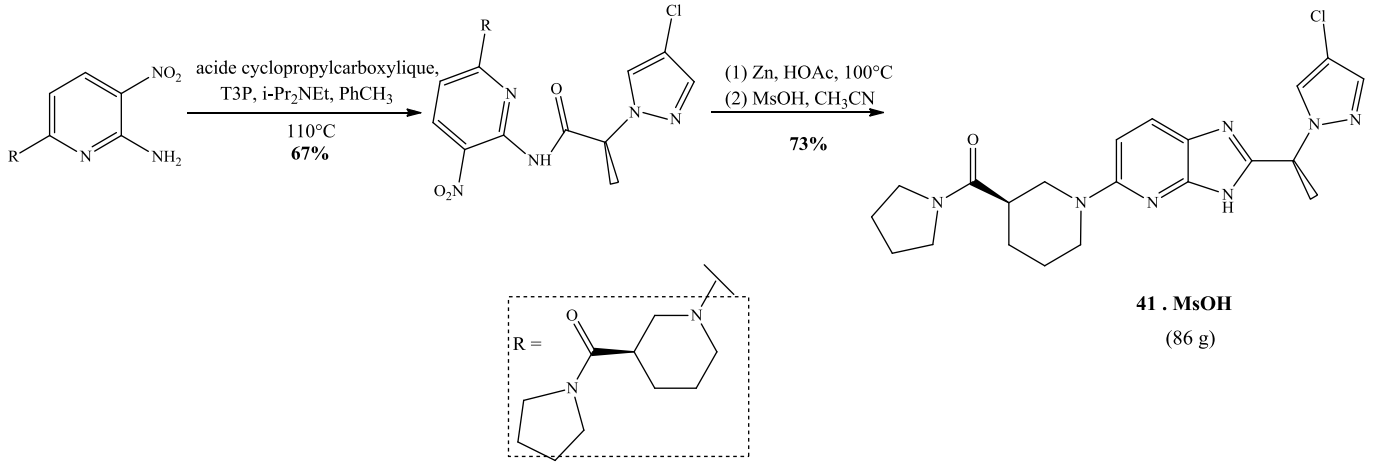


Schéma 34 : Réduction et cyclisation de l'intermédiaire 2-amido-3-nitro à l'imidazopyridine 41.

Un nouveau chemin synthétique plus court et convergent des dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines est rappporté par bescont et al. (schéma 35) dans lequel la réduction du groupement nitro par hydrogénation n'était pas envisageable du fait de la présence de l'atome de brome. Plusieurs conditions de réduction par des métaux ont été testées, malheureusement ces résultats restent peu reproductibles. La réduction par le zinc en milieu acide mène exclusivement au produit réduit protégé **42** avec un rendement modeste, dû principalement à des difficultés de purification. La conservation du groupement protecteur est essentielle pour l'étape suivante de cyclisation avec l'orthoformiate de méthyle. Le brut réactionnel est engagé dans la condensation avec l'orthoformiate de méthyle pour écarter les problèmes de purification. A la fin de la cyclisation, l'acide chlorhydrique concentré est ajouté afin de cliver le groupement protecteur t-butoxycarbonyle. Il faut noter que pour ces trois étapes sans purification intermédiaires le rendement est de 40 %[82].

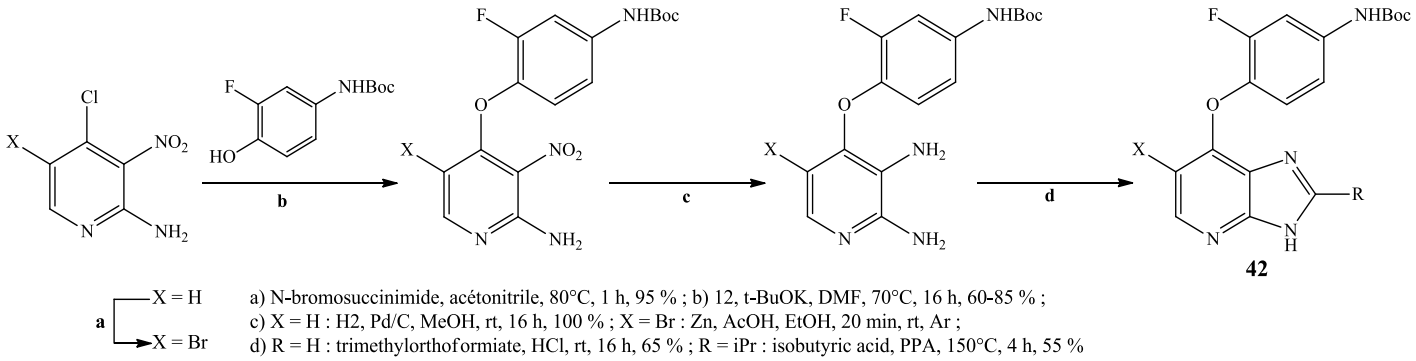


Schéma 35 : Voie de synthèse générale pour les inhibiteurs photo-contrôlables.

En présence du dithionite de sodium à 60°C, le traitement du 2-nitro3-aminopyridine par divers aldéhydes dans le DMF, permet d'obtenir des imidazo[4,5-b]pyridines (schéma 36) [83]. Mais l'inconvénient de cette méthode c'est qu'elle n'a qu'un intérêt purement théorique et n'a pas de signification pratique en raison des faibles rendements au niveau de la cyclisation qui ne dépasse pas les 17% [84].

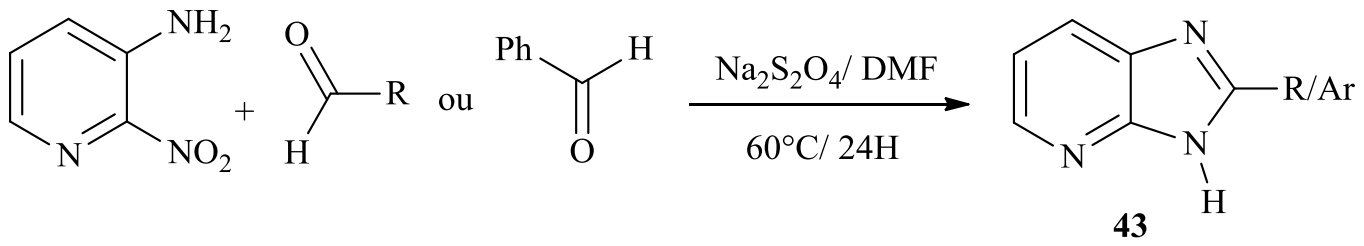
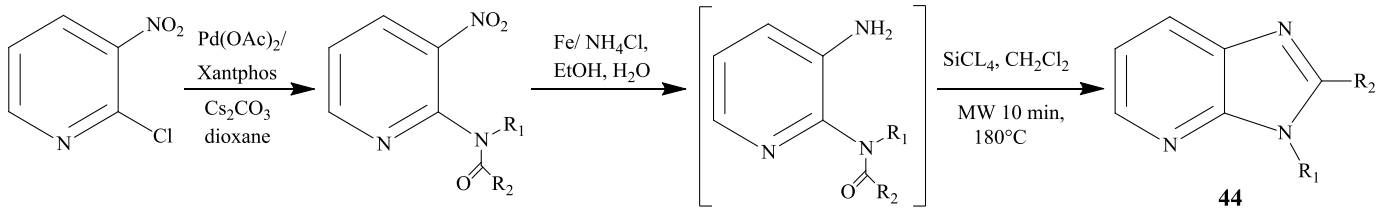


Schéma 36 : Voie de synthèse générale pour les inhibiteurs photo-contrôlables.

c. La 2-chloro-3-nitropyridine en tant que précurseur :

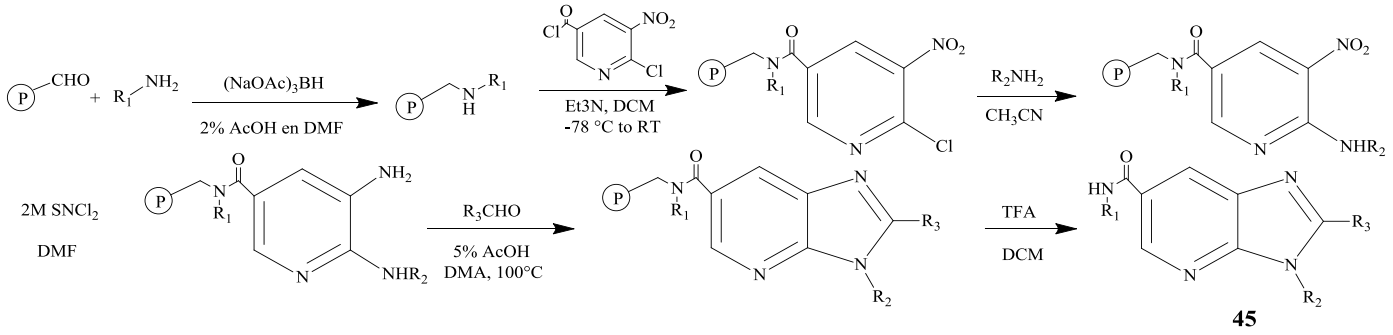
Salomé et al. ont présenté une méthode très simple de préparation d'imidazo[4,5-*b*]pyridines différemment substitués. Les composés cibles résultent principalement de l'amidation directe du 2-chloro-3-nitropyridine hautement électrophile avec divers amides, y compris les amides primaires, secondaires et cycliques, utilisant des réactions de couplage Pd (schéma 37). Malgré le caractère nucléophile médiocre des amides, lorsqu'ils réagissent notamment avec des halogénures aryliques, la réaction peut être étendue aux sulfonamides, aux carbamates et aux urées au moyen de XanthPhos comme ligand et de Cs_2CO_3 comme base dans le dioxane en présence de $Pd(OAc)_2$ ou de $Pd_2(dba)_3$. Il faut noter qu'en présence de chlorure d'ammonium dans un mélange d'éthanol et d'eau, il a été possible de réduire quantitativement les nitro-intermédiaires. L'amino-intermédiaire brut obtenu a ensuite été soumis à la cyclisation en utilisant le $SiCl_4$ comme catalyseur de Lewis efficace. La réaction peut être effectuée en 10 minutes après l'exposition à l'irradiation par micro-ondes à 180 °C. Les rendements globaux (réduction et cyclisation) étaient de satisfaisants à excellents (55 %-90 %) [85].



R_1 : H, Me; R_2 : Me, Ph

Schéma 37 : Synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridines différemment substituées à partir de la 2-chloro-3-nitropyridine.

Récemment, des méthodes utilisant une phase solide pour obtenir des imidazopyridines ont été décrites dans la littérature. En effet, Farrant et al. (schéma 38) [62] ont mis au point une nouvelle voie de synthèse en phase solide des dérivés du 7-azabenzimidazole substitués en position 1, 2 et 5. Dans cette méthode, des amines primaires sont attachées à une résine d'aldéhyde puis couplées au chlorure de 6-chloro-5-nitro-nicotinyle. Par la suite une alkylation subséquente avec des amines, suivie de la réduction du groupe nitro et la cyclisation avec des aldéhydes donnent des dérivés de 7-azabenzimidazole substitués au 1, 2 et 5 avec des rendements variant de 50 à 94 %.



R_1 : 1-Methoxybutan-2-yl; R_2 : Ar, n-propyi, 1-dimethylaminopropan-2-yl; R_3 : Ar, Py

Schéma 38 : Synthèse en phase solide de dérivés 7-azabenzimidazole substitués en 1, 2 et 5.

Le composé 2-chloro-3-nitropyridine, hautement électrophile, a été également utilisé dans une réaction de substitution nucléophile aromatique pour remplacer, dans des conditions généralement douces, l'atome de chlore par un groupe amino. Le groupe NO_2 est ensuite réduit en amine (schéma 39).

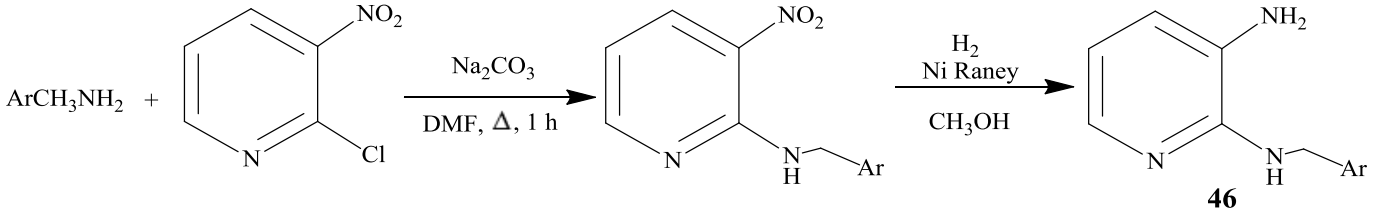


Schéma 39 : Synthèse du compose 46 à partir de la molécule 2-chloro-3-nitropyridine.

La cyclisation finale a été réalisée par couplage avec un isothiocyanate, suivie d'une cyclodésulfuration en présence d'oxyde de mercure dans le THF (schéma 40) [86].

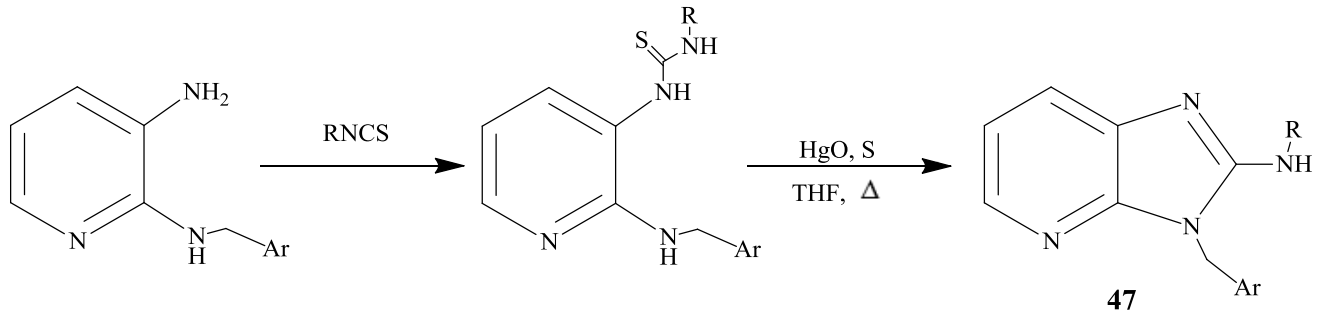


Schéma 40 : Procédure de synthèse du composé 47 3-(argiomethyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine substitué.

Dans le même contexte que la méthode de Khanna et al. [45], cette dernière méthode met en œuvre régiosélectivement une diaminopyridine N-alkylée avant d'effectuer la cyclisation. Dernièrement, Salomé et al. [85]ont décrit une méthode d'accès direct à une gamme d'imidazo[4,5-*b*]pyridines de substitution variée à partir de la 2-chloro-3-nitropyridine. L'étape clé de cette séquence réactionnelle (schéma 41) est l'amidation directe catalysée par le palladium en présence d'amides primaires, secondaires ou cycliques, rapporté par Buchwald et al. [87].

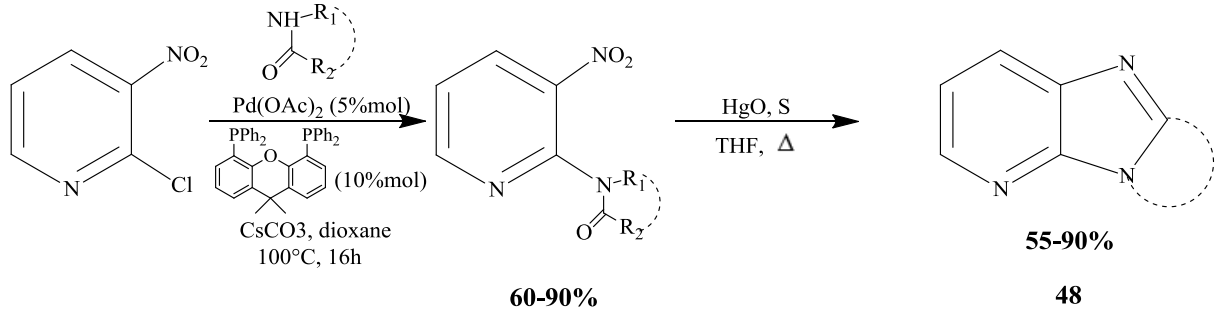


Schéma 41 : Méthode d'accès direct à une gamme d'imidazo [4,5-*b*]pyridines de substitution variée à partir de la 2-chloro-3-nitropyridine.

Les 3-nitro-N-aryl pyridine-2-amines requises ont été préparées par kirwen et al. in situ en chauffant un mélange de 2-chloro-3-nitropyridine et des anilines substituées dans le DMSO à 100 °C. Le traitement subséquent de la solution des 3-nitro-N-phényl-pyridine-2-amines dans le DMSO par des aldéhydes aromatiques en présence du dithionite de sodium à 80 °C a permis d'accéder aux composés attendus avec des rendements de modérés à bons (schéma 42) [88].

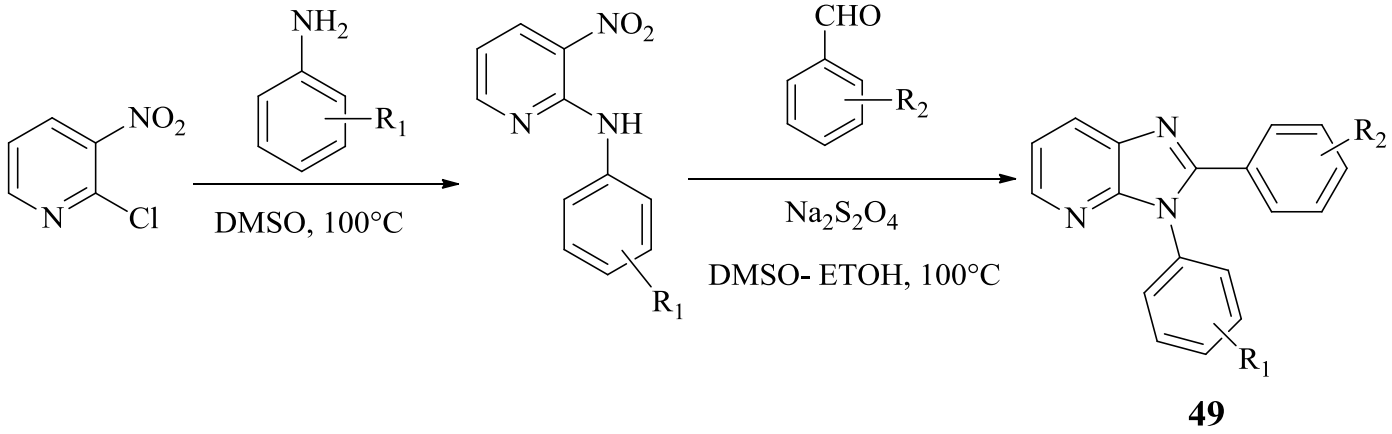


Schéma 42 : Synthèse du composé 49 le 2,3-diaryl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine.

Dans certains cas, le remplacement bioisostérique dans l'échafaudage du benzimidazole a permis d'obtenir des squelettes imidazo[4,5-*b*]pyridine. Leur élaboration résulte de la réaction d'une amine primaire avec la 2-chloro-3-nitropyridine. L'intermédiaire 2-aminopyridine obtenu se trouve N-acétylé (méthode a). Enfin, la N-acétyl-2-amino pyridine est réduite et soumise à une cyclisation après une étape d'activation impliquant un catalyseur acide de Brönsted ou de Lewis (schéma 43) [85].

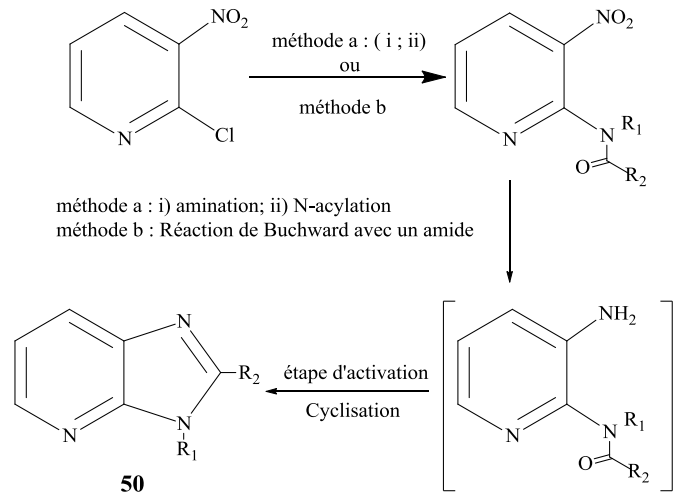


Schéma 43 : Préparation du composé dérivé d'imidazo [4,5-*b*]pyridines 50.

A partir d'un mélange d'un dérivé du 6-chloro-3-nitropyridine et d'une amine dans le DMF Liu et al. Ont mis au point la synthèse de quelques molécules dérivées du 3-nitropyridin-2-amine pour pouvoir accéder aux composés cible 3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine. La réaction est réalisée par addition d'une solution saturée de dithionite de sodium à une solution agitée de 3-nitropyridine-2-amine et du benzaldéhyde dans de l'éthanol à température ambiante, les produits attendus sont obtenus avec de très bons rendements. Il faut signaler que toutes les réactions ont été effectuées sous une atmosphère protectrice d'azote sec ou en utilisant un tube de chlorure de calcium [89] (schéma 44).

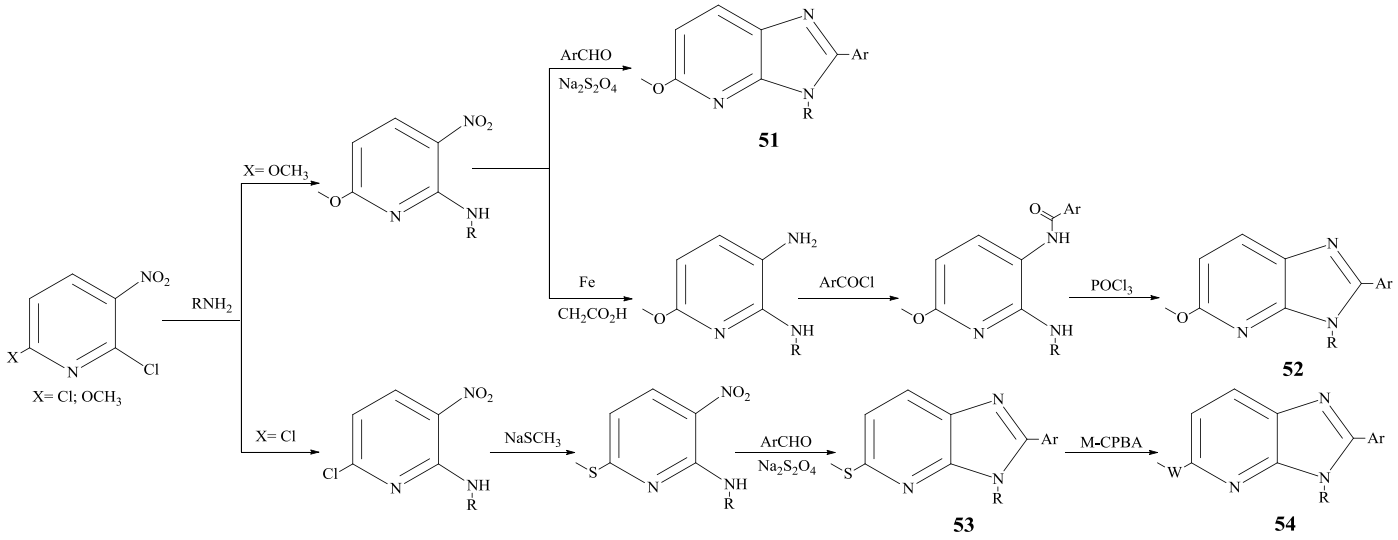


Schéma 44 : Voie de synthèse des dérivés de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine.

D'une façon similaire, une procédure très efficace, propre et simple pour la synthèse d'un échafaudage de privilège imidazo[4,5-*b*]pyridine à partir de 2-chloro-3-nitropyridine en combinaison avec du H_2O-IPA inoffensif pour l'environnement en tant que solvant vert a été présentée. La portée d'une nouvelle méthode a été démontrée par la séquence tandem de la réaction aux S_NAr avec des amines primaires substituées, suivie de la réduction in situ du groupe nitro et de l'hétéroannulation subséquente avec des aldéhydes aromatiques substitués pour obtenir des imidazo[4,5-*b*]pyridines fonctionnalisées avec une seule étape de purification chromatographique. La voie de synthèse semble être verte, simple et meilleure à d'autres procédures déjà

signalées, avec une grande abondance de réactifs et une capacité considérable à élargir la diversité structurelle [72] (schéma 45).

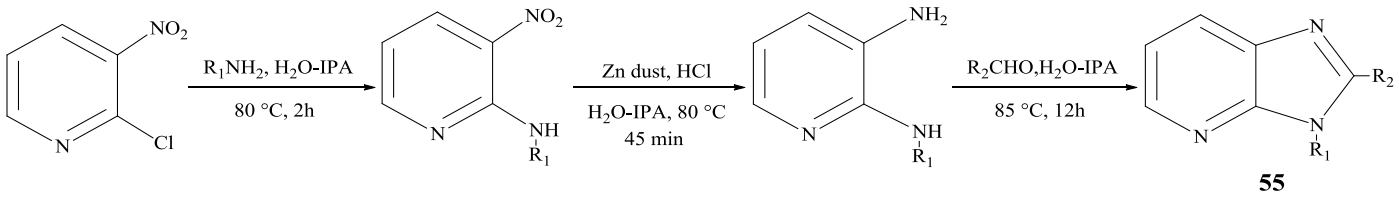


Schéma 45 : Synthèse de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine à partir de 2-Chloro-3-nitro Pyridine par l'application du séquence tandem.

Une autre méthode efficace est décrite pour la synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridines (schéma 46) sur une base solide à partir de la 2,4-dichloro-3-nitropyridine. La pierre angulaire de la synthèse reste la modification du motif pyridinique par des amines soutenues par des polymères, suivie successivement par le remplacement du deuxième chlore par une amine puis par la réduction du groupe nitro et la fermeture du cycle imidazole par des aldéhydes. En fonction de la combinaison de réactifs à base de polymères et de réactifs en phase de solution, la stratégie a permis de préparer d'une manière simple des dérivés cibles trisubstitués avec un positionnement variable de l'atome d'azote de pyridine. [22]

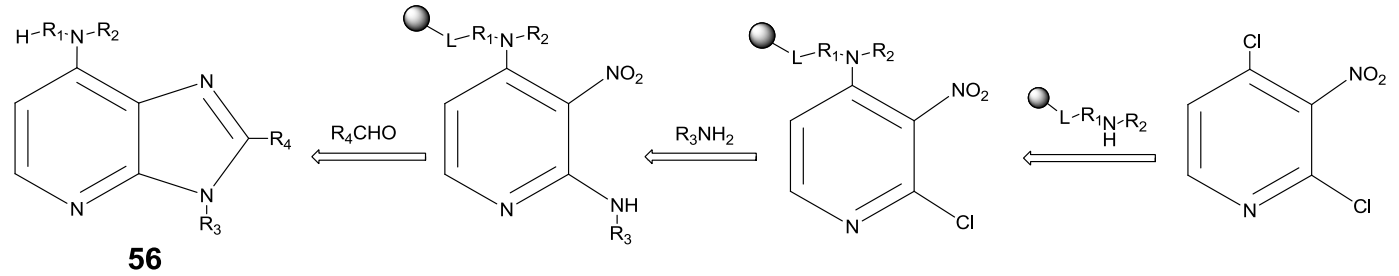
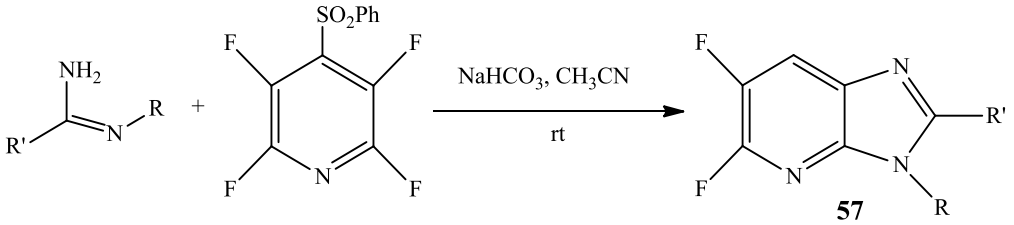


Schéma 46 : Stratégie suggérée rétrosynthétique pour la préparation de l'imidazo cible[4,5-*b*]pyridines.

d. Les dihalogénopyridine en tant que précurseur :

Poorfreidoni et al. [90] ont décrit les réactions entre les amidines de N-aryl et la tétrafluoropyridine de 4-phénylsulfonyle. Les réactions ont été conduites à température ambiante en présence de $NaHCO_3$ dans l'acétonitrile et les systèmes hétéroaromatiques polyfonctionnels correspondants d'imidazopyridine **57** attendus ont été obtenus par substitution aromatique nucléophile intramoléculaire (schéma 47). La formation de tels produits semble être le résultat de la substitution à la position 2 du cycle pyridininique par l'azote secondaire de l'amidine, suivie de la fermeture du cycle intramoléculaire à la position 3 du cycle pyridinique, géométriquement accessible, par l'azote primaire de l'amidine.



R: C_6H_5, 4-CH_3-C_6H_4, 2,4-diCH_3-C_6H_3, 2-Br-C_6H_4; R': cyclo-C_6H_{11}, C_6H_5

Schéma 47 : Synthèse de 5,6-difluoro-imidazo[4,5-*b*]pyridines de N-aryl amidines et de 4-phénylsulfonyl tétrafluoropyridine.

D'une façon similaire et en suivant toujours cette stratégie de N-arylation, la 2,3-dichloropyridine a pu être transformée en imidazopyridine en exploitant les différences de réactivité entre les positions 2 et 3 (schéma 48) [91]. De nombreux travaux se sont concentrés sur les méthodes de synthèse appartenant à cette voie.

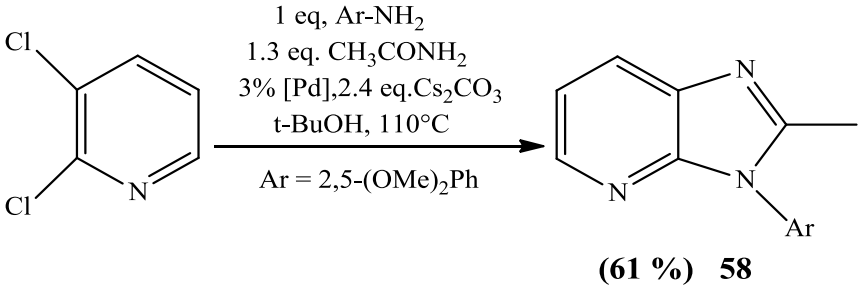


Schéma 48 : Préparation du composé 58 avec un rendement de 61%.

Comme l'illustre le schéma 49, les groupes ortho-fluoropyridines avec différents substituants tels que -Me, -tBu, -Br et -Cl ont été bien accordés pour donner des structures imidazopyridiniques **59-66**. Avec les chlorhydrates de 2-iminopipéridine comme substrats, la réaction d'amination a donné le meilleur rendement (**66**, 92%). Cependant, lorsque CuI est ajouté directement au système réactionnel en tant que catalyseur dans un seul pot, la double amination de la 2-fluoro-3-iodopyridine a donné des rendements modérés en 1H-imidazo[4,5-b]pyridine avec 2 substituants [92].

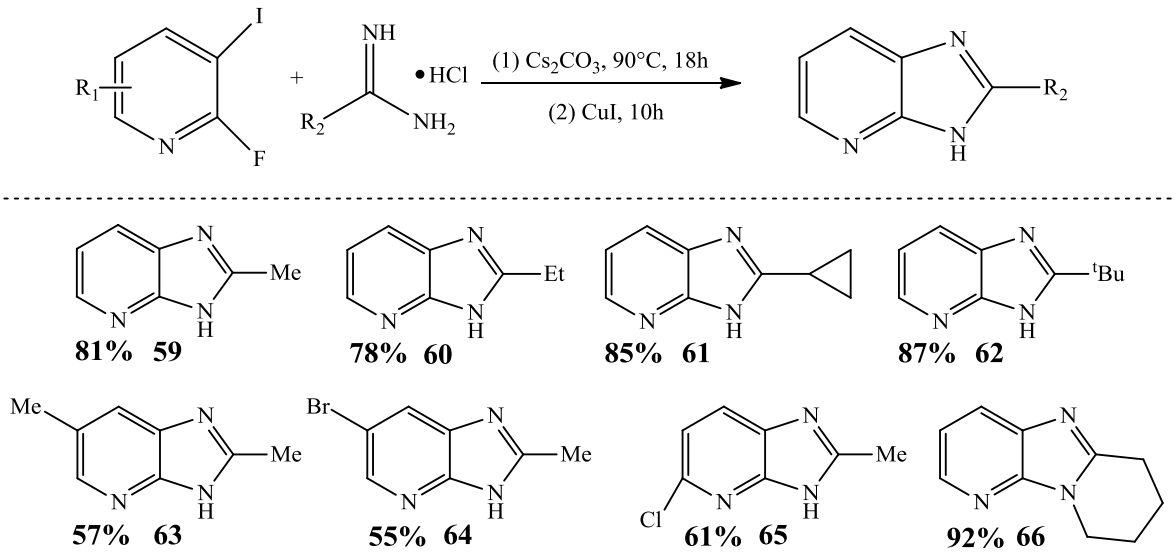


Schéma 49 : Synthèse d'un dérivé imidazo[4,5-*b*]pyridine 59-66.

Cette procédure a été également appliquée à la préparation d'imidazo[4,5-*b*]pyridines 1,2-disubstituée dans une réaction à trois composants. Le groupe -Br ou I intégré dans les ortho-fluoropyridines n'a pas influencé de manière significative les rendements de la réaction qui a conduit aux produits désirés avec des rendements allant de 38 à 75%. Il est à noter qu'une telle méthode fournit une entrée concise sur les substituants d'iodure polycyclique pyrimidine utilisant des 2-fluoro-3-iodopyridines comme substrat approprié, qui n'était pas facilement disponible dans le système d'amination catalysée par le cuivre (schéma 50).

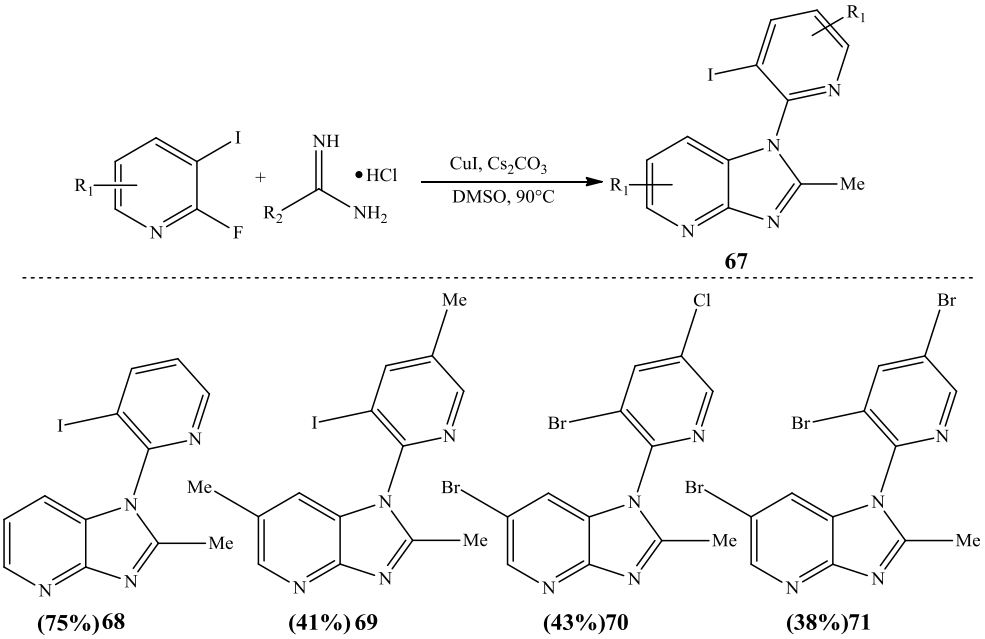
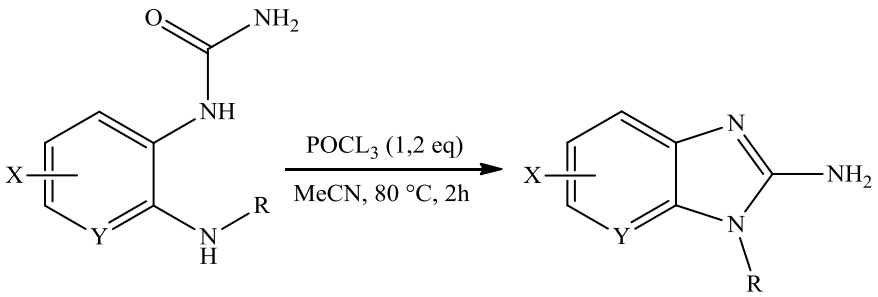


Schéma 50 : Synthèse Domino catalysée par Cu des imidazo[4,5-*b*]pyridines par réaction de couplage de type Ullmann.

e. Les dérivés bifonctionnels en tant que précurseur :

Une nouvelle préparation de 2-aminopyridoimidazoles et de 2-aminobenzimidazoles par cyclisation des substrats d'urée (2-aminopyridine-3-yl et de 2-aminophényl) en présence d'oxychlorure de phosphore est décrite par Maguire et ces collaborateurs. Cette méthodologie a été vérifiée pour une gamme de dérivés d'urée conduisant à des aminoimidazoles avec de bons rendements et d'excellents niveaux de pureté (schéma 51) [93].



X = H, 6-Cl, 5-Cl, 5-Br

Y = N, CH

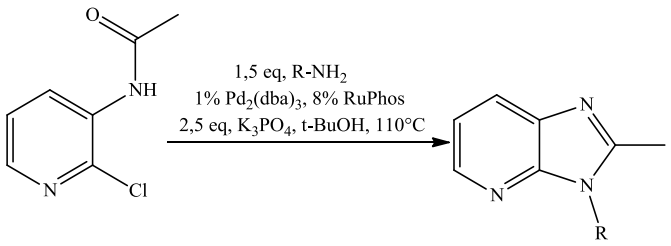
HCl

(80-90 %) 72

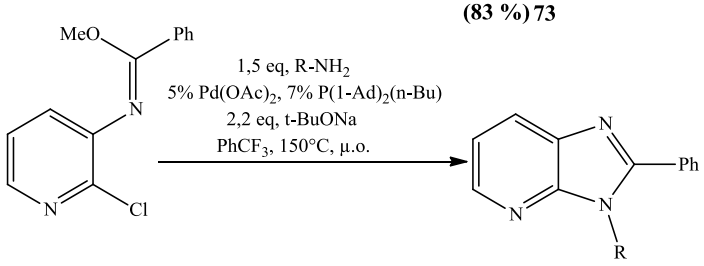
R = $CH_2C(CH_3)_3$, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_2CH_3$
$CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$

Schéma 51 : Synthèse des dérivés imidazopyridines avec des rendements entre 80 et 90%.

Outre les 2,3-diaminopyridines, d'autres dérivés pyridiniques ont été utilisées pour construire le cycle imidazole des imidazo[4,5-*b*]pyridines : par exemple, des N-(2-chloropyridin-3-yl)acetamide et (Z)-methyl N-(2-chloropyridin-3-yl)benzimidate ont été utilisées pour accéder aux imidazopyridines **73** [94] et **74** [95] (schéma 52) grâce à des catalyseurs à base du palladium.



(83 %) 73



(80 %) 74

Schéma 52 : Réalisation des composes 73 et 74 avec des rendements respectivement 83% et 80%.

Des substrats semblables tels que la N-(2-bromopyridin-3-yl)propionamide a pu conduire au squelette attendu par des réactions cupro-catalysées avec de bons rendement (schéma 53) [96].

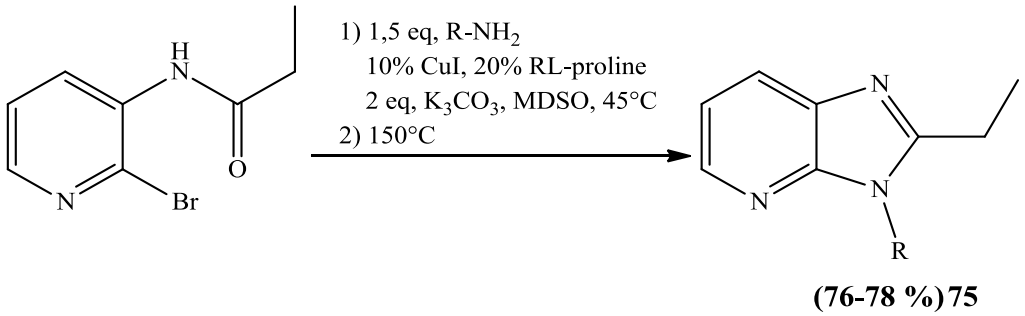


Schéma 53 : Synthèse du benzimidazole 75 à partir du chlorure d'imidoyle par l'intermédiaire de l'amidine.

D'une manière différente, une nouvelle synthèse efficace en un seul pot de divers 2-hétéroimidazopyridines substitués à l'azote a été mise au point (Schéma 54). Ceci a été possible grâce à un processus de couplage C-N en cascade catalysé par Cu(I), cette réaction permet d'accéder à une grande variété d'imidazopyridines à partir d'o-haloarylcarbodiimides et de N- ou O-nucléophiles [97].

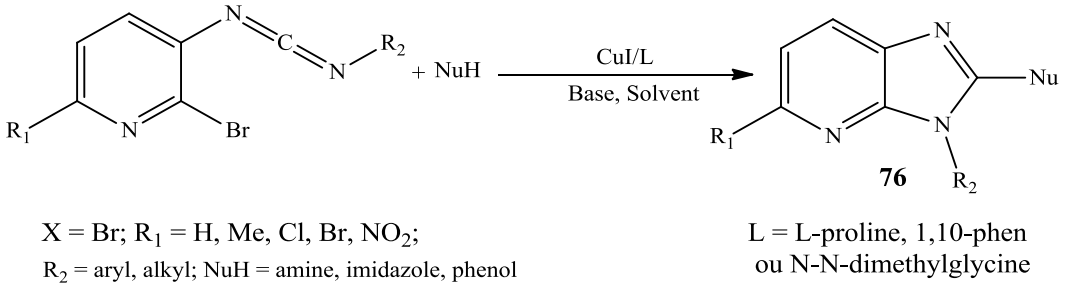


Schéma 54 : Synthèse en un seul pot de divers 2-hétéroimidazopyridines substitués.

Par ailleurs, une série de dérivés d'imidazopyridine a été synthétisée avec succès par Suresh et al. [98] par cyclisation intramoléculaire avec d'excellents rendements en utilisant Al^{3+} -K10 échangé sur argile de montmorillonite (argile Al^{3+}-K10) comme catalyseur hétérogène réutilisable. Ces auteurs ont été les premiers à utiliser Al^{3+}-K10 comme catalyseur de la synthèse d'imidazopyridine (schéma 55). Il est à signaler que de nombreux groupes fonctionnels sont tolérés lors de la synthèse de composés cibles et les rendements obtenus sont excellents (80 à 93 %). D'un autre côté, le catalyseur est réutilisé au moins cinq fois avec une légère diminution du rendement, il est inoffensif pour l'environnement, rentable et offre également d'autres avantages tels que la non toxicité, la simplicité opérationnelle/expérimentale et les conditions de réaction restent légères.

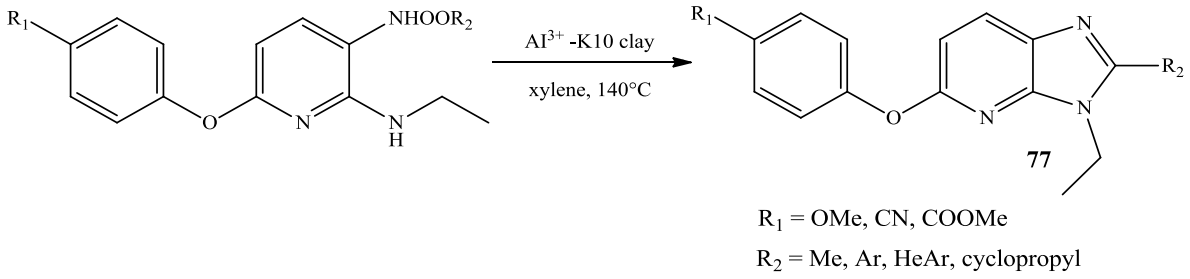


Schéma 55 : Cyclisation intramoléculaire utilisant Al3+-échangé sur K10 argile de montmorillonite.

De leur côté, Sajith et al. ont décrit une synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridines par réaction d'un dérivé diaminopyridine avec le 1,1J-carbonyldiimidazole (CDI), puis avec du chlorure de phosphoryle (voie1) ou alors avec l'acide formique, suivie d'une halogénation avec du tétrabromure de carbone ou du N-iodosuccinimide (NIS) (voie 2) (schéma 56) [28].

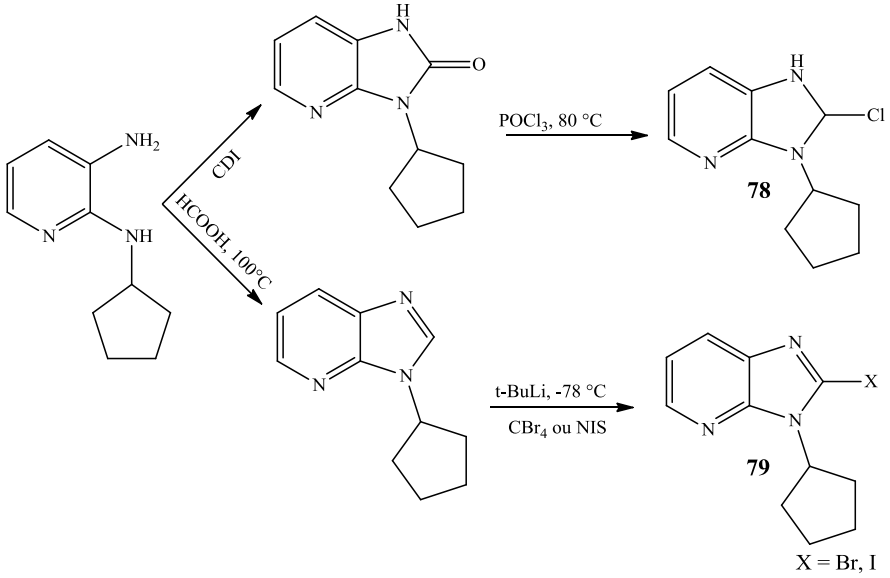
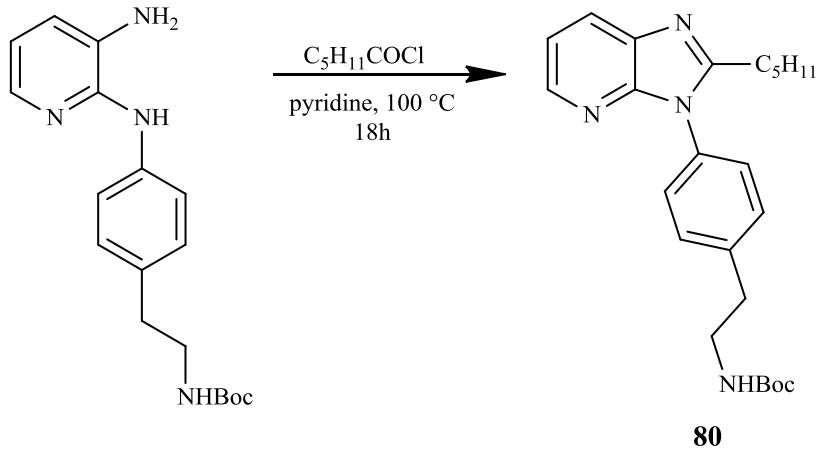


Schéma 56 : Synthèse de 2-halo-imidazo[4,5-*b*]pyridines.

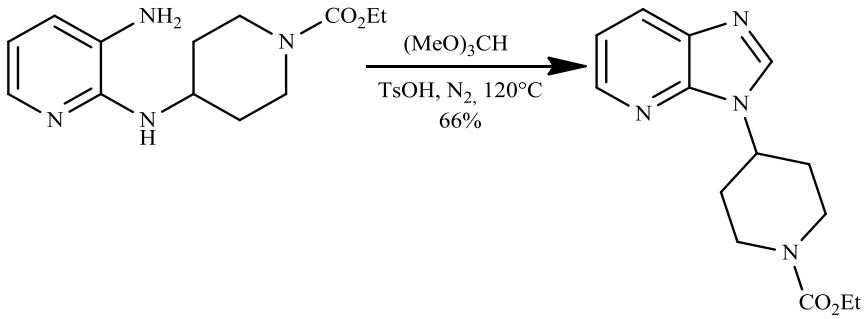
Par ailleurs, il a été montré que les chlorures d'acide réagissent facilement avec des diaminopyridines étant les dérivés les plus réactifs des acides carboxyliques [99, 100]. Ainsi, la réaction de la 2,3-diaminopyridine substituée avec du chlorure de caproyle à 100 °C dans la pyridine mène à la formation de l'imidazo [4,5-*b*]pyridines visé **80** avec un rendement modéré (schéma 57).



80

Schéma 57 : Préparation du compose 81 dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridines.

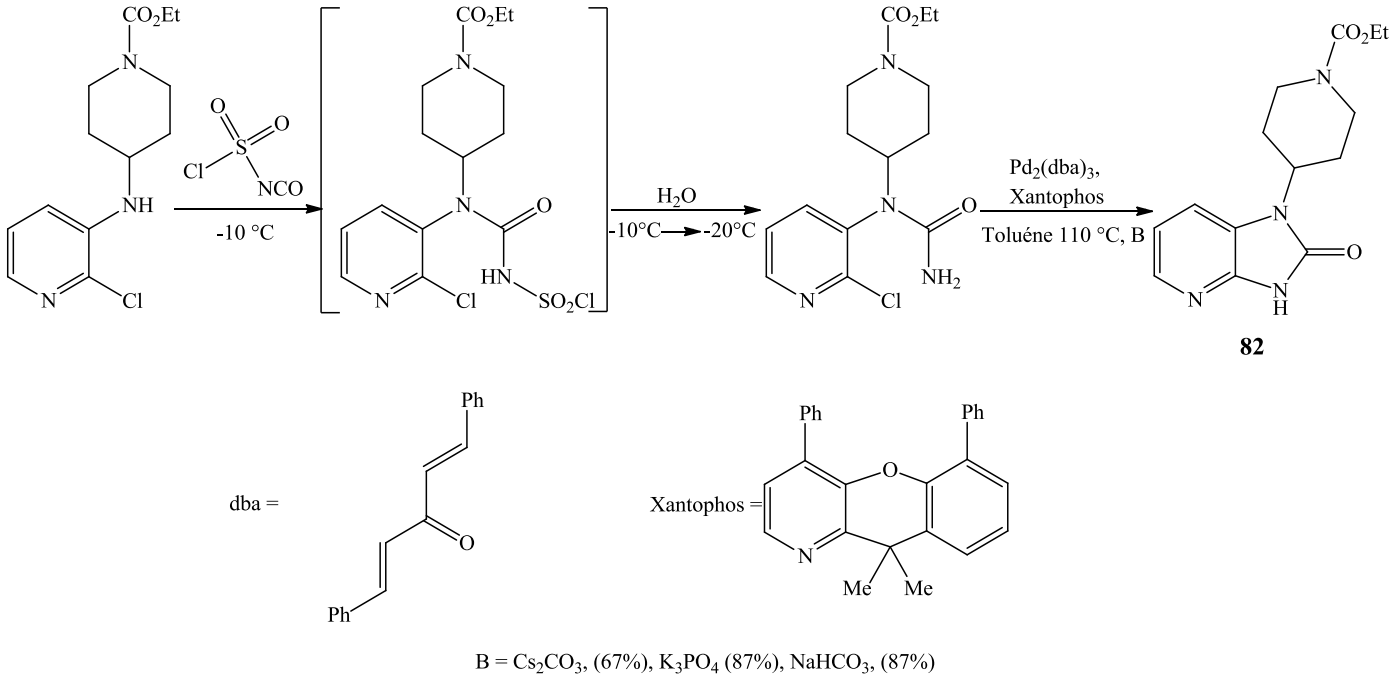
L'obtention de rendements plus ou moins élevés a été rendu possible par condensation des diaminopyridines avec des orthoesters à reflux de l'acide acétique [101, 100] ou alors en utilisant des quantités catalytiques de TsOH (rendements entre 60 et 70%) [79] (schéma 58).



81

Schéma 58 : L'obtention du compose 81 par condensation des diaminopyridines avec des orthoesters.

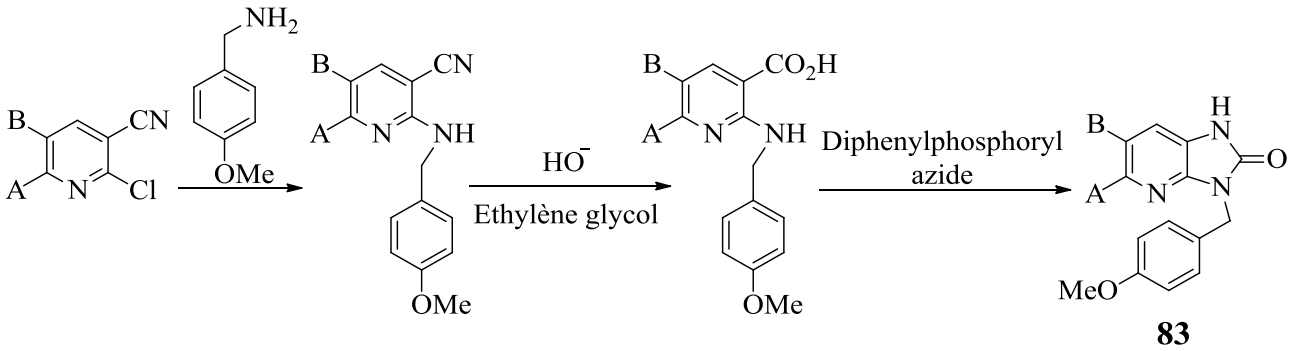
D'un autre côté, il a été montré que la préparation d'un dérivé d'imidazopyridine en utilisant l'ethyl 4-((3-aminopyridin-2-yl)amino)piperidine-1-carboxylate (schéma 59) est une procédure en plusieurs étapes impliquant la synthèse d'o-aminochloropyridines N-substituées par alkylation réductrice suivie de la conversion du groupe amino correspondant en urée primaire avec l'isocyanate de chlorosulfonyle puis la fermeture catalysée par le Palladium du cycle imidazole [103].



B = Cs_2CO_3, (67%), K_3PO_4 (87%), $NaHCO_3$, (87%)

Schéma 59 : Procédure de synthèse du dérivés d'imidazopyridines 82 à l'aide d'ethyl 4-((3-aminopyridin-2-yl)amino)piperidine-1-carboxylate en plusieurs étapes.

La transformation des 2-chloro-3-cyanopyridines en dérivés imidazopyrid-2-ones demande un réarrangement de Curtius [101, 104 et 105]. Une amine protégée remplace l'atome de chlore de la 2-chloro-3-cyanopyridine par une substitution nucléophile. Le dérivé obtenu est converti par hydrolyse alcaline du groupement nitrile en acide carboxylique correspondant qui sous l'action du diphénylphosphoryl azide subi un réarrangement de Curtius avec cyclage simultané (schéma 60).

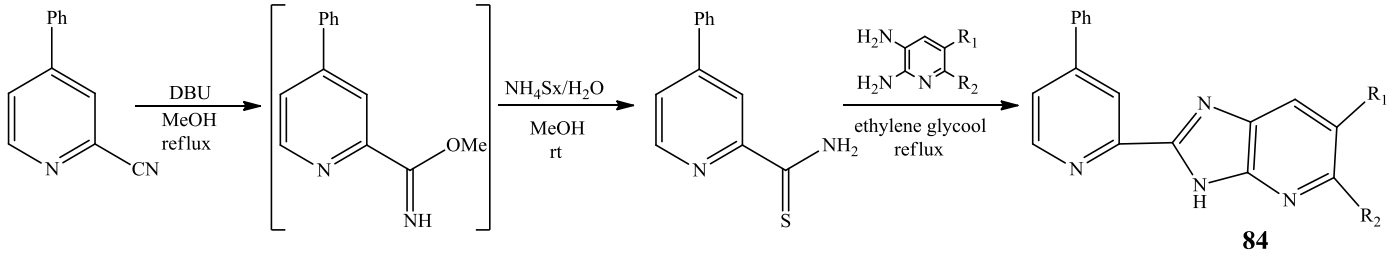


83

Schéma 60 : La transformation des 2-chloro-3-cyanopyridines en dérivés d'imidazopyrid-2-one par un réarrangement de Curtius.

f. Autres voies de synthèse à partir de la pyridine comme précurseur :

Les dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines ont également été synthétisés à partir de 4-phénylpicolinothioamide obtenu par réaction du carbonitrile de départ avec la DBU. La réaction de cet intermédiaire avec le polysulfure d'ammonium conduit aux thioamides correspondantes. Par la suite, le traitement des diamines appropriées dans l'éthylène glycol par le 4-phénylpicolinothioamide fourni les imidazopyridines correspondantes **84** (schéma 61) [106].



84

X : CH, N; R_1 : H, Br; R_2 : H

Schéma 61 : Synthèse d'imidazopyridine à partir de carbonitrile par picolinothioamide.

Une synthèse en plusieurs étapes du 7-arylimidazopyridine 1,2 substitué est basée sur l'utilisation du 2,4-dihydroxypyridine comme composé de départ [107]. Dans cette séquence synthétique, les stades intermédiaires sont d'un intérêt primordial puisqu'à la fin le fragment imidazopyridunique est formé par la procédure habituelle impliquant l'utilisation d'une 2,3-diaminopyridine. Une attention particulière doit être portée aux découvertes synthétiques suivantes des auteurs : substitution du groupe 4-OH par Cl avec l'utilisation de cycloheptylamine et de $POCl_3$ avec la nécessité de protéger le groupe hydroxyle pour que la réalisation de la réaction Suzuki soit bien réussie (schéma 62).

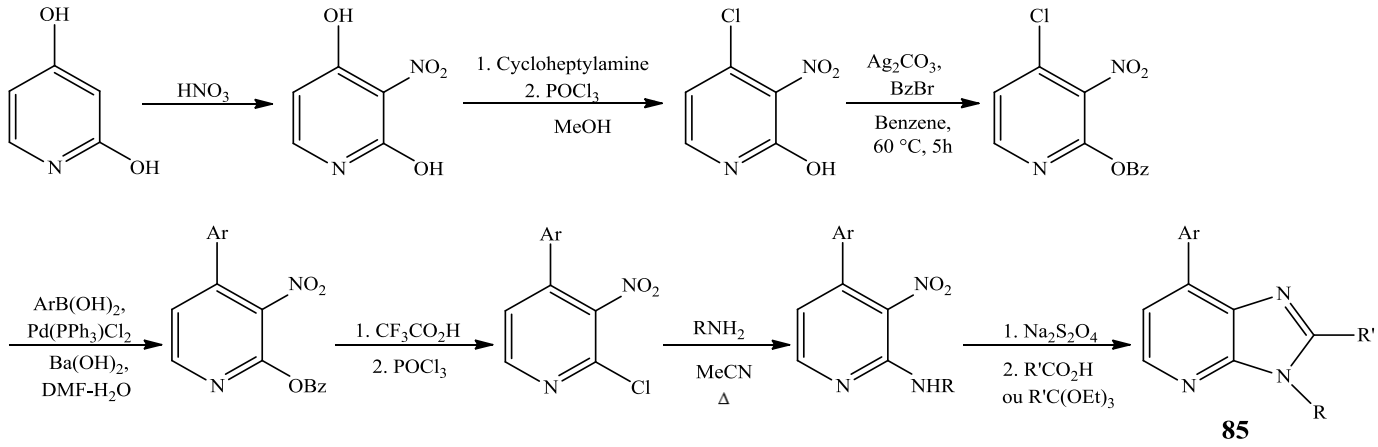


Schéma 62 : Réalisation en plusieurs étapes du 7-arylimidazopyridine 1,2 substitué est basée sur l'utilisation du 2,4-dihydroxypyridine comme composé de départ.

Par ailleurs, en faisant réagir la 2-chloro-3-aminopyridine avec de l'aniline et de l'urée, on obtient un rendement quantitatif d'un nouveau composé 3-phényl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-one (schéma 63) [108].

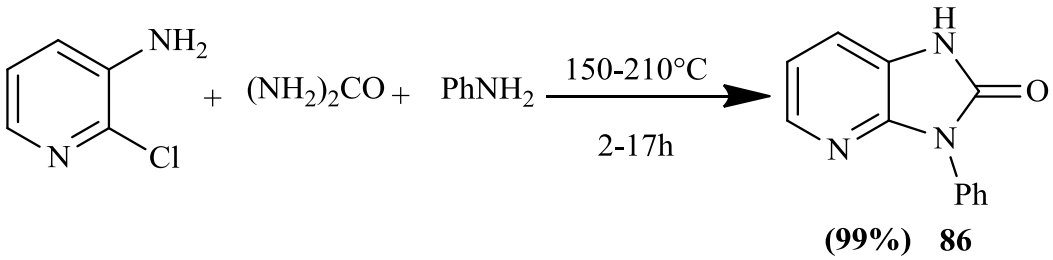
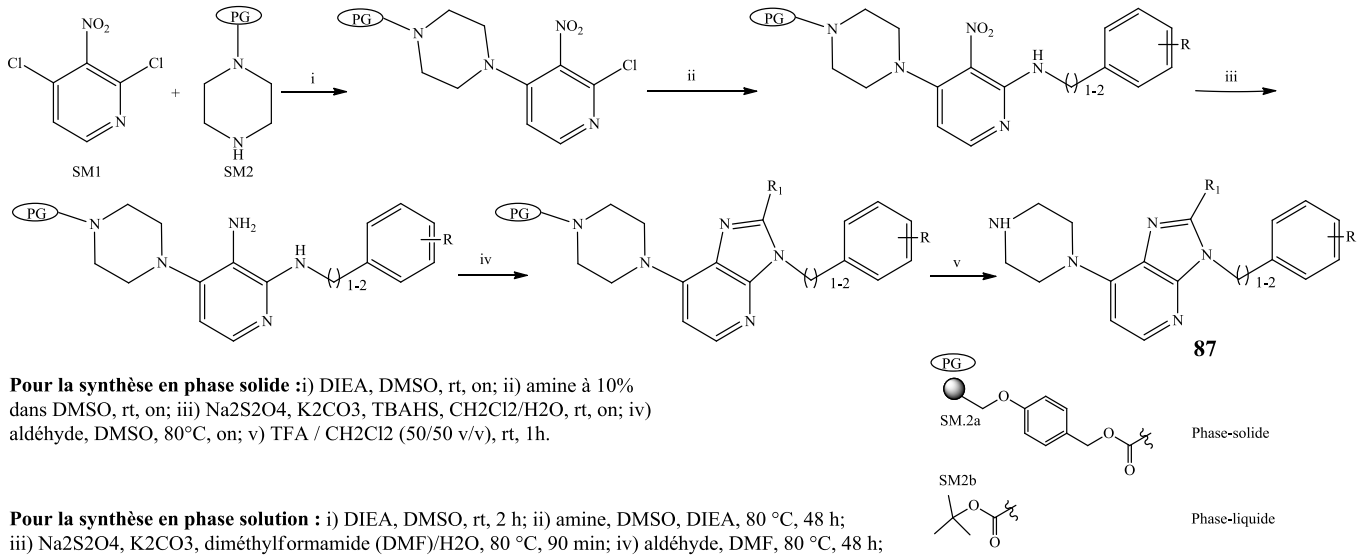


Schéma 63 : Synthèse du 3-phényl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-one.

La synthèse des imidazo[4,5-*b*]pyridines a également été réalisée sur un support solide (schéma 64). Tout d'abord, la pipérazine a été immobilisée sur la résine Wang par la fonction carbamate pour produire du SM-2a. Cette dernière, par arylation régiosélective, réagit avec la 2,4-dichloro-3-nitropyridine SM-1 en présence de N,N-diisopropyléthylamine (DIEA). La résine résultante réagi ensuite dans des conditions douces avec des benzylamines sélectionnées, afin de produire des intermédiaires qui, à l'aide du protocole décrit dans le schéma 64, permettent d'accéder aux composés cibles **87**. Les dérivés phénéthyliques et certains dérivés benzyliques, y compris les composés **87**, ont été autrement préparés par le biais de la synthèse organique en phase de solution. La réaction a été conduite avec Boc-piperazine SM-2b comme matériau de départ au lieu de la résine Wang-piperazine SM2a. Dans certains cas, les conditions de réaction ont été légèrement modifiées par rapport aux procédures de synthèse en phase solide. En cas de synthèse en phase de solution, le groupe Boc-protective des intermédiaires finaux a été clivé à l'aide du chlorure d'hydrogène alcoolique et les produits finaux ont été purifiés par cristallisation [109].



Pour la synthèse en phase solide :i) DIEA, DMSO, rt, on; ii) amine à 10% dans DMSO, rt, on; iii) Na2S2O4, K2CO3, TBAHS, CH2Cl2/H2O, rt, on; iv) aldéhyde, DMSO, 80°C, on; v) TFA / CH2Cl2 (50/50 v/v), rt, 1h.

Pour la synthèse en phase solution : i) DIEA, DMSO, rt, 2 h; ii) amine, DMSO, DIEA, 80 °C, 48 h; iii) Na2S2O4, K2CO3, diméthylformamide (DMF)/H2O, 80 °C, 90 min; iv) aldéhyde, DMF, 80 °C, 48 h; v) HCl/MeOH ou EtOH, rt, 48 h.

Schéma 64 : Voie synthétique utilisée pour la préparation d'imidazo[4,5-*b*]pyridines 87 (rendement global 30 42 %).

Une séquence de réaction en quatre étapes a été amorcé par acétylation du 5,6-diaminopyridine-3-ol qui, en réaction avec l'anhydride acétique, forme le composé N,N'-(5-hydroxypyridine-2,3-diyl)diacetamide par réaction de substitution nucléophile. Ensuite, pour augmenter la réactivité du groupe hydroxyle, il est converti en sel de potassium par du K_2CO_3 dans le diméthylformamide (DMF), la réaction suivante avec le 2-p-chloronitrobenzène permet d'accéder au composé N,N'-(5-(4-nitrophenoxy)pyridine-2,3-diyl)diacetamide. Le mélange réactionnel a été, par la suite, versé dans une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % à froid pour donner la 5-(4-nitrophenoxy)pyridine-2,3-diamine précipitation et recristallisation dans l'éthanol. Ce dernier réagit avec différents aldéhydes aromatiques substitués en présence de $Na_2S_2O_5$ pour conduire aux dérivés imidazopyridiniques **88** (schéma 65) [110].

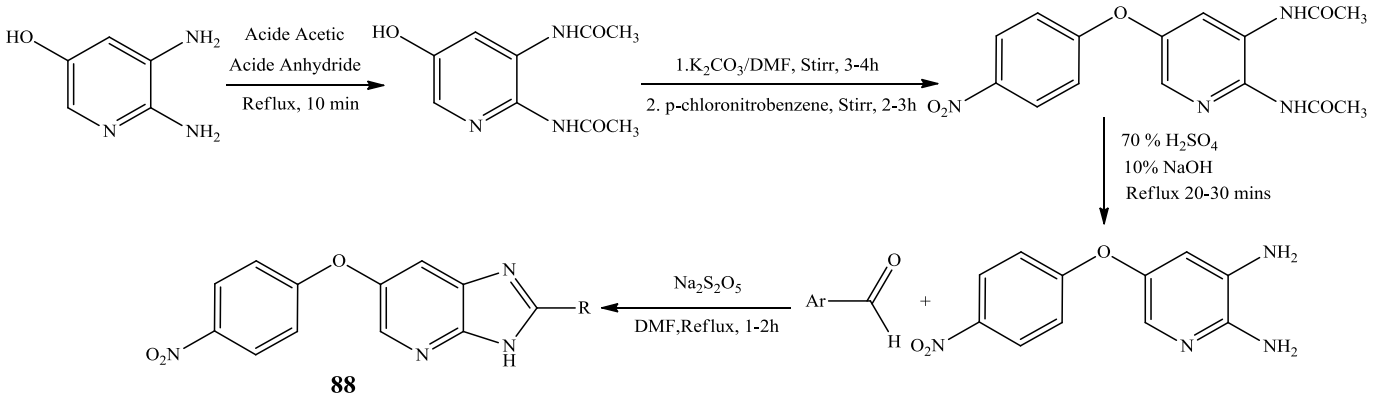


Schéma 65 : La reaction du 5-(4-nitrophenoxy)pyridine-2,3-diamine avec différents aldéhydes aromatiques substitués.

Zhang et al. ont décrit la nitration de la 4,6-dichloropyridin-2-amine avec des acides : un mélange d'acide nitrique fumant et d'acide sulfurique fournissant le composé 4,6-dichloro-3-nitropyridin-2-amine qui, par réaction avec la morpholine ou la (S)-3-méthylmorpholine à température ambiante, permet d'accéder à des intermédiaires nitrés. Ces derniers, après réduction du groupe nitro par $SnCl_2$, conduisent à

des diamino- qui réagissent avec l'acide formique ou l'acide acétique pour donner le composé **89** (schéma 66) [111].

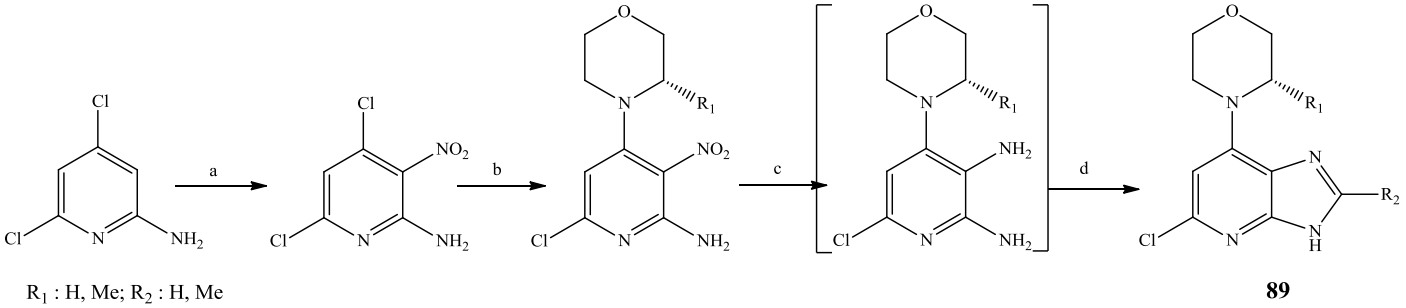


Schéma 66 : Voie de synthèse du composé cible 89.

2. Construction de la pyridine à partir de l'imidazole

Très peu de réactions suivant la voie 2 ont été décrites dans la littérature, ceci rend singulièrement le noyau imidazo[4,5-*b*]pyridine manquant d'une telle approche. Toutefois, il existe bien des cas où il est difficile d'obtenir la partie imidazolique désirée à partir d'une pyridine substituée, dans la mesure où les substituants peuvent entraver la synthèse de l'imidazopyridine correspondante. Il est donc préférable de construire le cycle pyridinique à partir de dérivés imidazoliques. Dans ce contexte, on peut noter plusieurs approches pour la formation du cycle pyridique et la plus part sont basées sur des condensations de dérivés 4(5)-amino-idamidazoles.

La réaction de Friedländer (schéma 67) entre un dérivé imidazole et un composé carbonylé a permis d'obtenir des imidazo[4,5-*b*]pyridines avec des résultats mitigés et des rendements modérés (≈50%). [112]

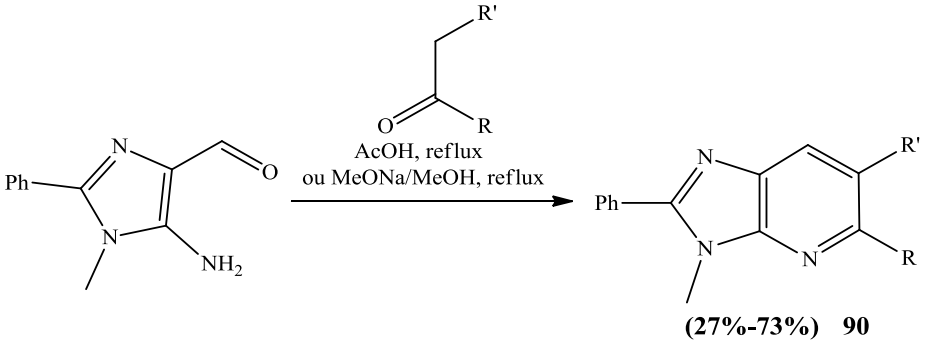


Schéma 67 : Réaction de Friedländer avec l'imidazole a permis d'obtenir des imidazo[4,5-*b*]pyridine.

a. La 5-aminoimidazole en tant que précurseur :

Les 5-aminoimidazoles ont également été utilisés dans de nombreuses réactions de condensation avec notamment des composés 1,3-dicarbonylés ou des dérivés équivalents (schéma 68). Le groupe Iarochenko a mis au point de nombreuses réactions utilisant des 5-aminoimidazoles préparés in situ pour éviter toute

réaction de dégradation. La nucléophilie exaltée du carbone 4 permet d'accéder à de nombreuses structures incluant le noyau imidazo[4,5-*b*]pyridine.

Les trifluoroacétylacétones ont également été utilisées conduisant à une excellente régiosélectivité, le carbonyl-CF_3, plus électrophile, réagit avec le carbone nucléophile de l'imidazole [93, 113-114]. D'une façon similaire, le sel de sodium du nitromalonaldéhyde [115], finalement, le dérivé 1,3-dicarbonylés "masqués" sous forme de chroman-4-ones portant un groupe nitro [116] ou la molécule 3-oxoacétate [117] permettent également d' aboutir à des structures bien plus complexes, en gardant toujours une excellente sélectivité, l'imidazole se comporte comme une énamine dans tous ces réactions.

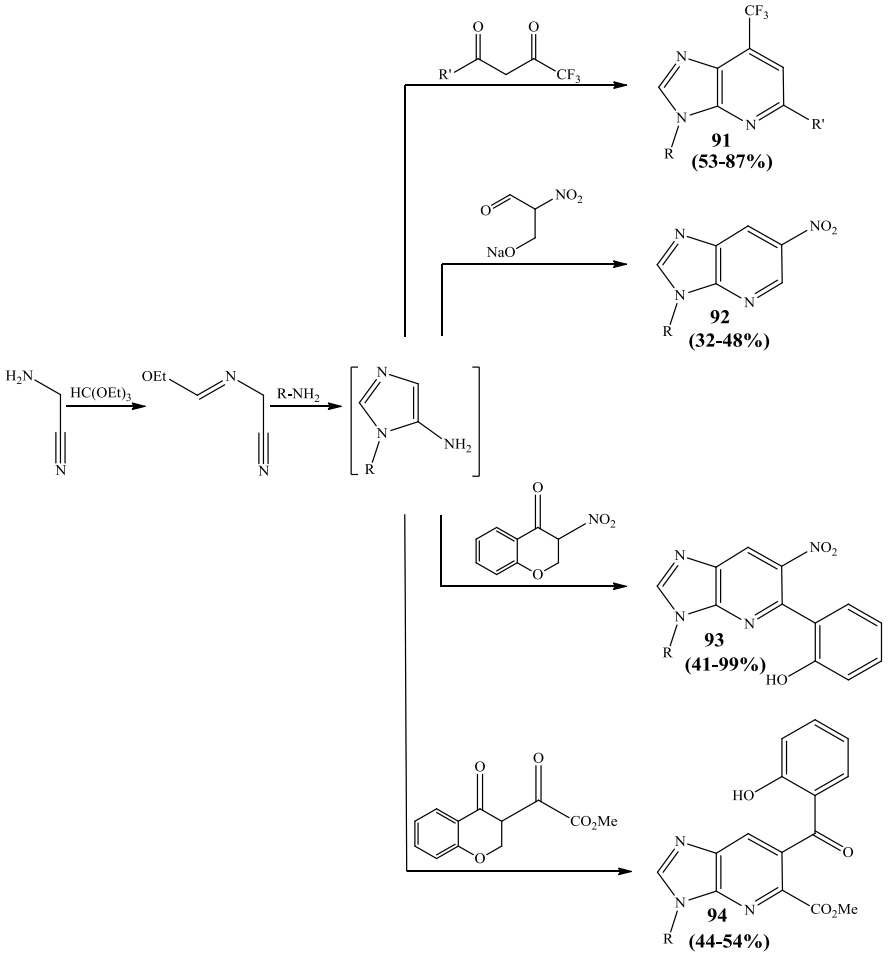


Schéma 68 : Les 5-aminoimidazoles, précurseurs d'imidazo[4,5-*b*]pyridines.

Par ailleurs, des imidazo[4,5-*b*]pyridin-7-ones comprenant une fonction ester ou acide en position 6 ont été obtenues par cyclisation acido-catalysée de dérivés d'imidazole (schéma 69) [118, 119].

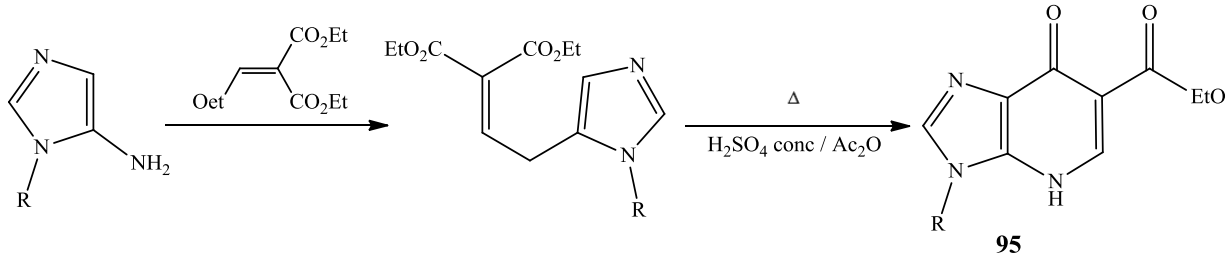


Schéma 69 : Synthèse des imidazo[4,5-*b*]pyridin-7-ones qui comprennent une fonction ester ou acide.

Une cyclisation en milieu basique est également faisable, à partir d'adduits dicyano. Cela mène à des imidazo[4,5-*b*]pyridines avec une fonction amine en position 5 (schéma 69) [120].

L'analyse rétro-synthétique (schéma 70) montre que la réaction de composés 1,3-bisélectrophiles, tels que des dérivés 1,3-dicarbonylés (1,3-dicétons), avec les 4 (ou 5)-aminoimidazoles devrait théoriquement mener à des imidazopyridines de type **96** ou **97** visées [121].

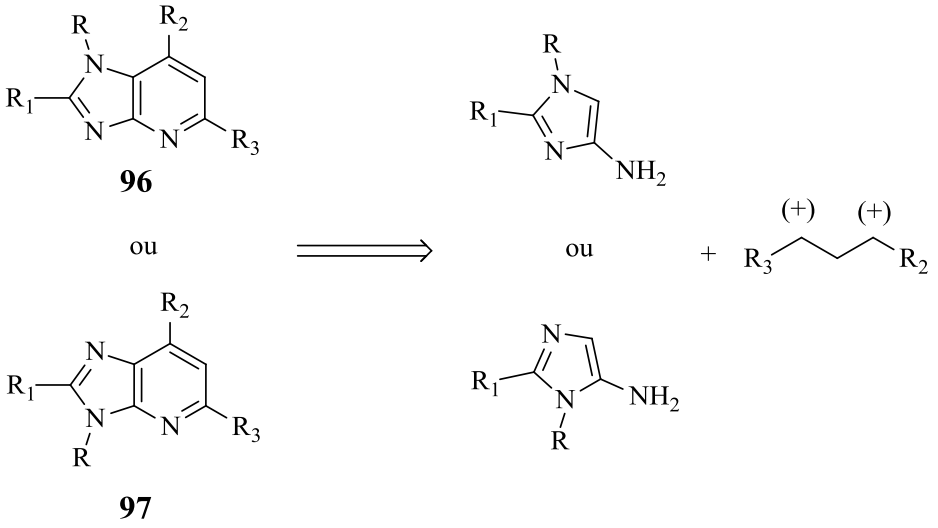


Schéma 70 : Réalisation des compose 96 et 97.

D'une manière similaire, la littérature rapporte que les 5-aminoimidazoles réagissent avec les 3-nitro-4H-chromen-4-ones pour donner des rendements élevés en imidazo[4,5-*b*]pyridine (schéma 71). Les aminoimidazoles étant instables, sont alors obtenus in situ à partir d'amines primaires et de N-(cyanométhyl) formimidate de méthyle par ébullition sous atmosphère d'argon dans du chlorure de méthylène, de la nitrochrométnone est ajoutée au mélange résultant, puis une ébullition pendant 5h conduit à la formation d'imidazopyridine substituée **98** [116].

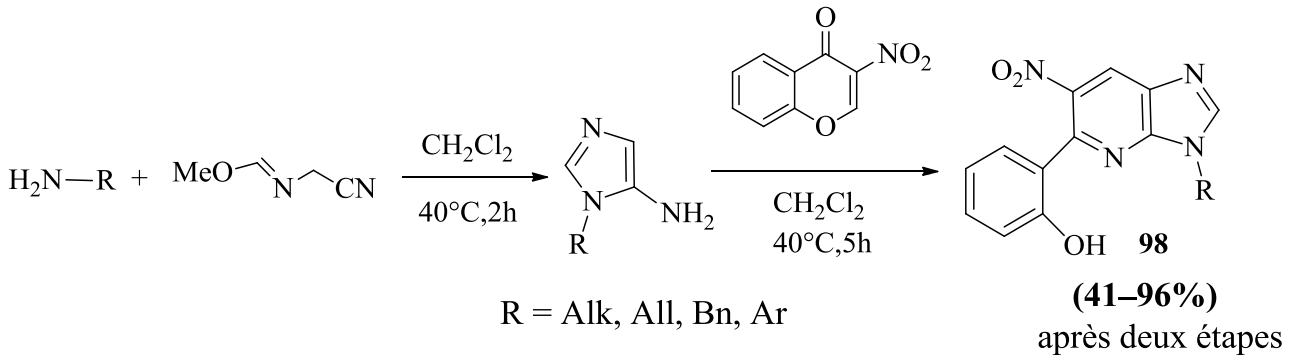


Schéma 71 : Synthèse d'imidazopyridine substituée 98.

Il a été montré que le 2-(bisméthylsulfanylmethylène)malononitrile participe en tant qu'agent bisélectrophile original qui, réagissant avec le sulfure et l'iodure de méthyle en présence de fluorure de potassium, conduit au 2-(bisméthylsulfanylmethylène)malononitrile [124]. Ce dernier réagit avec

le 5-aminoimidazoles pour donner un produit de substitution nucléophile qui, après cyclisation thermique dans des conditions alcalines mène à des imidazopyridines substituées **99** (schéma 72) [123].

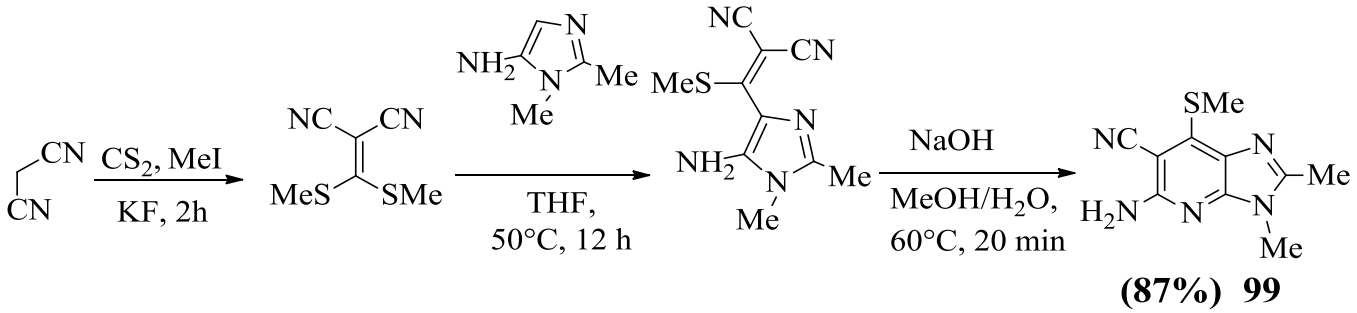


Schéma 72 : Préparation du 5-amino-2,3-dimethyl-7-(methylthio)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-6-carbonitrile 98.

b. La 5-nitroimidazole en tant que précurseur :

A partir de la 5-chloro-4-nitroimidazole Tennant et col. ont décrit une méthode de synthèse de la N-hydroxyimidazo[4,5-*b*]pyridin-7-ones (schéma 73) [124]. Une substitution nucléophile aromatique de l'atome de chlore par un groupement nitrile permet de préparer le chlorure d'acide. Après, une réaction d'acylation en présence d'un énolate de magnésium et d'un β-céto-ester, suivie de la cyclisation par hydrogénation catalytique du dicétoester d'imidazole obtenu de façon intermédiaire, permet d'obtenir la N-hydroxyimidazo [4,5-*b*]pyridinone avec un bon rendement. Après réduction du dérivé N-hydroxy, le groupement ester peut-être éliminé par saponification et décarboxylation thermique.

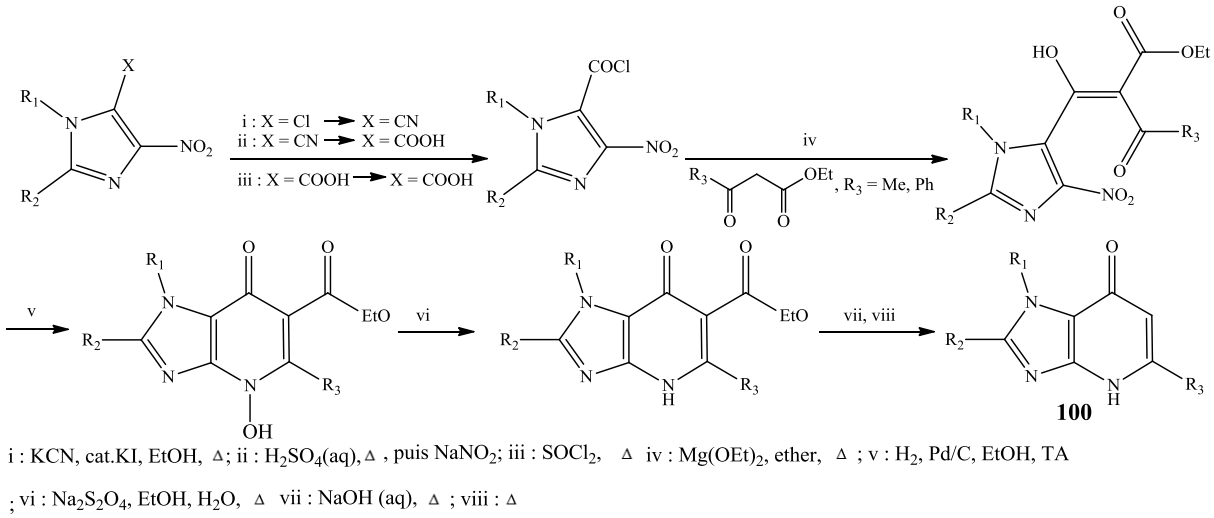
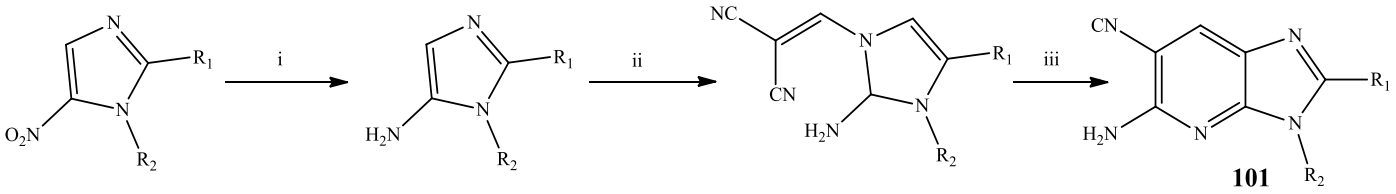


Schéma 73 : Synthèse du N-hydroxyimidazo[4,5-*b*]pyridinone.

Ramsden et al. ont réalisé la synthèse du 5-amino-6-cyano-imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir de la 4-nitroimidazole. Après réduction de la molécule nitroimidazole par hydrogénation catalytique, une réaction avec un dérivé dicyanoéthoxyéthylène et enfin une cyclisation en milieu basique, les auteurs arrivent à accéder au composé **101** dérivé d'imidazopyridines possédant une fonction amine en position 5 (schéma 74) [120].



i : H2, Pd/C, dioxane; ii : $EtOCH=C(CN)_2$; iii : NaOH, MeOH/H_2O,

Schéma 74 : Synthèse du 5-amino-4-cyano-imidazo[4,5-*b*]pyridines à partir de la 4-nitroimidazole.

c. Les dérivés bifonctionnels eu tant que précurseur

Al-duaij et al. [125] ont décrit une méthode intéressante de synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridine à l'aide du malononitrile. Tout d'abord, le chauffage du diaminomalononitrile avec l'orthoformiate triéthylique dans le dioxane conduit à l'éthyle[2-amino-1,2-dicyanovinyl]imidoformiate. Le traitement de ce dernier avec les amines appropriées, à savoir la 4-méthoxybenzylamine et la 4-méthylbenzylamine catalysé par le chlorhydrate d'aniline, forme la N-benzyl(2-amino-1,2-dicyanovinyl)formimidine qui, après une cyclisation intramoléculaire en présence de la 1,8-diazabicyclo (5.4.0) undec-7-ene (DBU) permet d'accéder à la 5-amino-1-aryl-4-cyanoformimidoyl imidazole précurseur de choix pour la synthèse de motif imidazopyridinique (schéma 75).

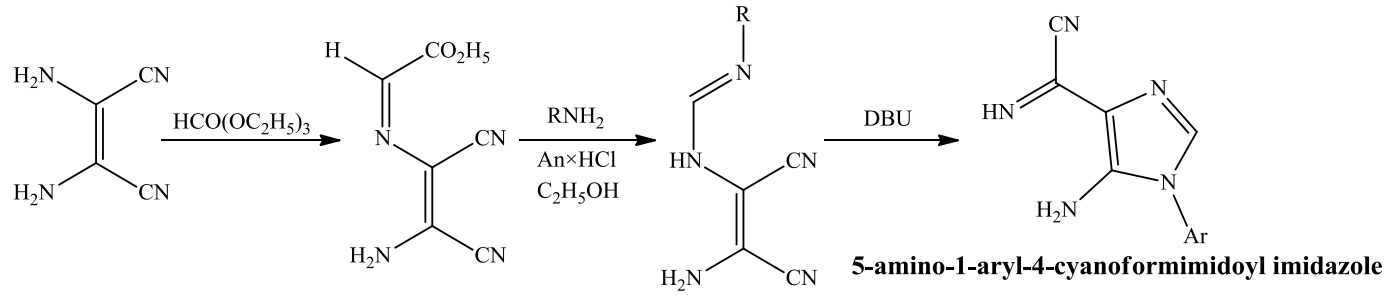


Schéma 75 : Synthèse du dérivé 5-amino-1-aryl-4-cyanoformimidoyl imidazole en tant qu'intermédiate pour la synthèse d'imidazole[4,5-*b*]pyridine.

Il a été montré également dans la littérature que le 1-aryl-5-amino-4-(cyanoformimidoyl) imidazoles peut réagir avec le malononitrile dans des conditions expérimentales douces pour conduire à la 3-aryl-5,7-diamino-6-cyano-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridines **102** en présence de DBU comme catalyseur, ou à la 3-aryl-5-amino-6,7-dicyano-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridines **103** lorsque la réaction est conduite en absence d'un catalyseur. Les deux réactions ont évolué par le biais d'une attaque nucléophile de l'anion malononitrile sur le carbone du substituant cyanoformimidoyl (schéma 76) [125, 126].

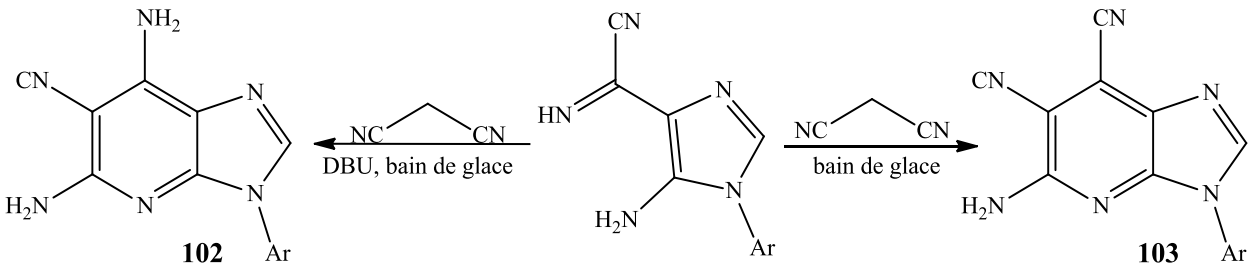


Schéma 76 : Synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridines fonctionnalisées à partir de 1-aryl-5-amino-4-(cyanoformimidoyl)imidazoles.

Par ailleurs, à partir d'inosine en milieu légèrement basique un intermédiaire de type 5-aminoimidazole peut être préparé, après protection de l'azote en position 1 [127]. Une substitution nucléophile par l'anion de l'acétonitrile sur l'amide, suivie d'une cyclisation dans un milieu basique avec une attaque nucléophile du groupement nitrile par le groupe amino, accorde l'accès à la déhazaguanosine **104** (schéma 77) [128].

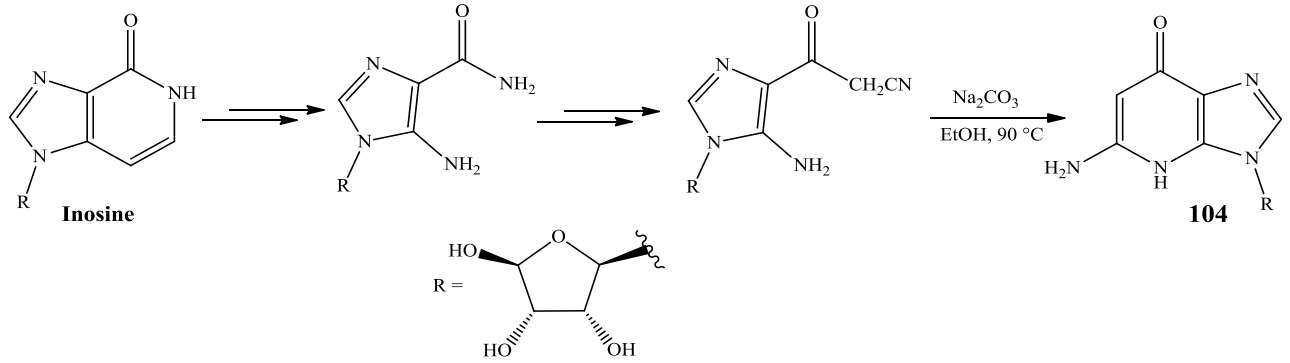


Schéma 77 : La préparation de la déhazaguanosine 104.

Pour les aminoimidazoles présentant un groupement ortho-formyle, il a été montré que la condensation avec des composés carbonylés contenant un groupement méthylène en position α reste possible. Une telle approche a été utilisée pour la construction de systèmes tricycliques **105** contenant un fragment d'imidazo [4,5-*b*]pyridine : la condensation du 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldéhyde de départ avec des aldéhydes et des cétones a lieu en présence de bases à ébullition de l'éthanol (schéma 78) [129].

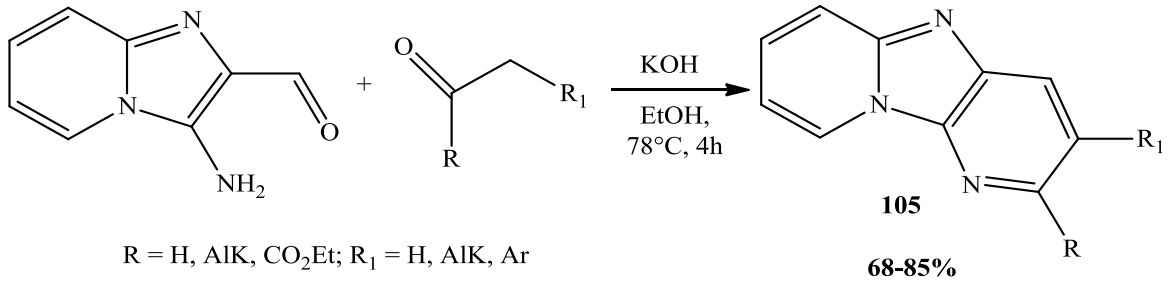


Schéma 78 : La construction de systèmes tricycliques 105.

D'un autre côté, des chercheurs ont rapporté à la littérature une voie de synthèse du composé B passant par une addition de Michel du réactif $NCCH_2CSNH_2$ sur la fonction aryléine pour former l'adduit A suivie d'une cyclisation avec la perte à la fois d'une molécule d'eau et d'un atome d'hydrogène. L'alkylation du composé B avec des réactifs halogénés (a-c) a été effectuée dans une solution d'hydroxyde de potassium dans le diméthylformamide (DMF) permet d'accéder aux dérivés S-alkylés C, puis en dérivés 7-amino-3H-imidazo[4,5-*b*]thieno[3,2-e]pyridine **106** correspondants à reflux d'une solution d'éthoxyde de sodium éthanolique. Les mêmes structures de **106** ont été obtenues par une autre voie de synthèse, en conduisant la réaction entre B et (a-c) directement dans une solution éthanolique d'éthoxyde de sodium à reflux (schéma 79) [130].

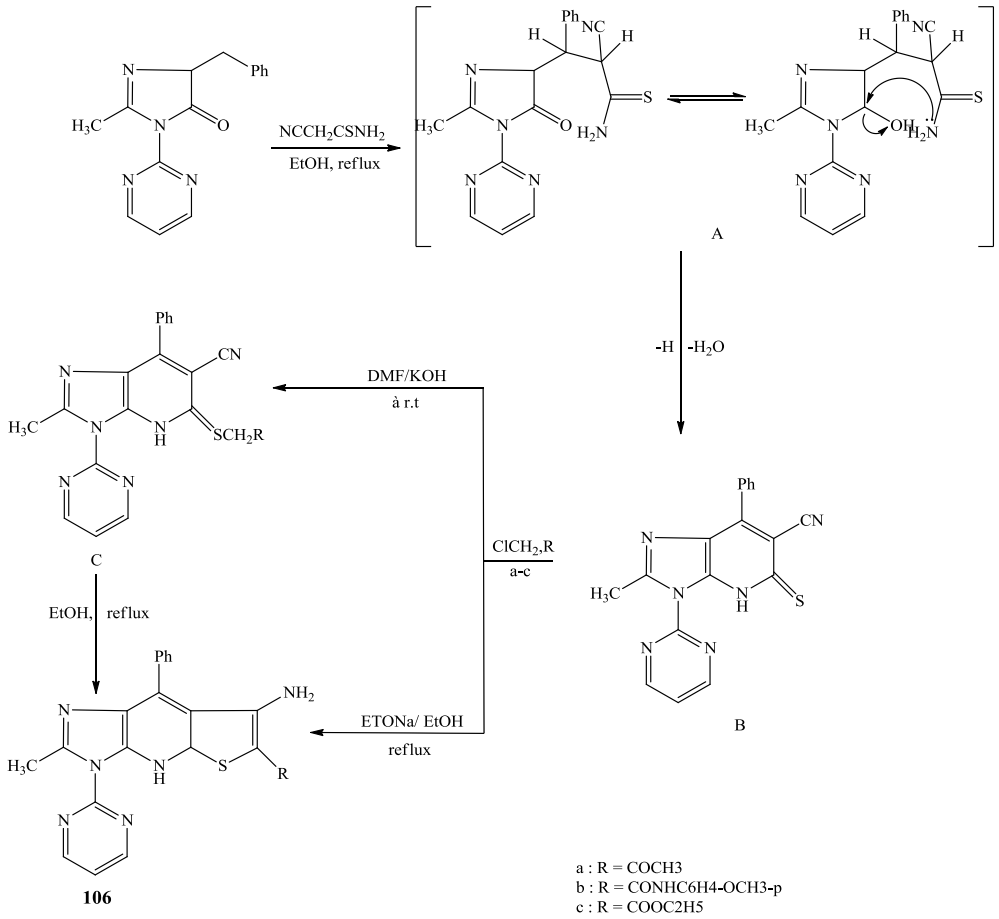


Schéma 79 : Synthèse des dérivés d'imidazothienopyridine.

d. Autres voies de synthèse à partir de l'imidazole comme précurseur :

Un réarrangement facile des 2-imidazolines de N-(hétéro) aryl en imidazo[4,5-b]pyridines diversement substituées, dans des conditions de réduction de Bechamp, a été decrit par Mujumdar et al. [131]. La réaction fournit un accès simple en deux étapes à une gamme de composés présentant un noyau imidazoyridinique. La méthode fait appel à un système catalytique $Pd(OAc)_2$/BINAP dans la première étape de la structure de l'imidazoline, qui, lorsqu'elle est soumise aux conditions de réduction de Bechamp modifiées (Fe/NH_4Cl dans l'EtOH aqueux), est convertie en une imidazopyridine plus polaire **107** (schéma 80).

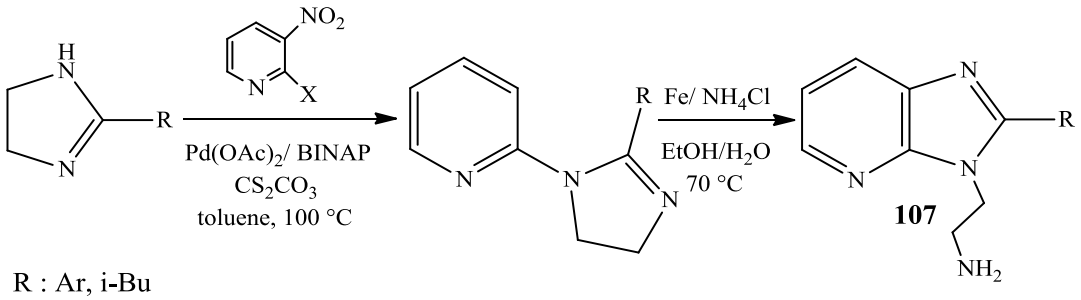


Schéma 80 : Pd-catalyzed (hetero)arylation of 2-imidazolines.

Par ailleurs, une autre réaction, utilisant une condensation de dérivés de l'imidazole avec des β-dicétones, a été décrite dans la littérature. Les aminoimidazoles initiaux utilisés dans cette synthèse se sont avérés instables, ce qui a rendu cette méthode difficile à mettre en œuvre et la réaction est donc conduite

sous atmosphère inerte et dans des solvants absolus ; le 5-aminoimidazole utilisé est par conséquent produit in situ par réduction des 5-nitroimidazoles (schéma 81) [132].

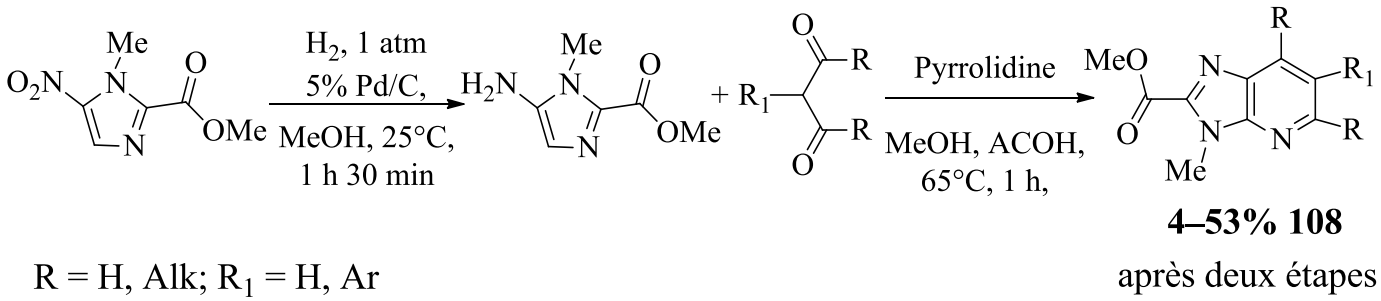


Schéma 81 : Réalisation du composé dérivé d'imidazopyridine substitués 108.

La préparation du composé **109** (schéma 82) a été expliquée dans la littérature par un processus impliquant l'addition conjuguée initiale de l'atome de carbone imidazole en position 4 à la double liaison du nitrochromène avec formation de deux intermédiaires. La recyclisassions de l'anneau pyranne formé par un mécanisme ANRORC impliquant la participation du groupe aminé de l'imidazole mène à l'imidazopyridine **109** attendue [116].

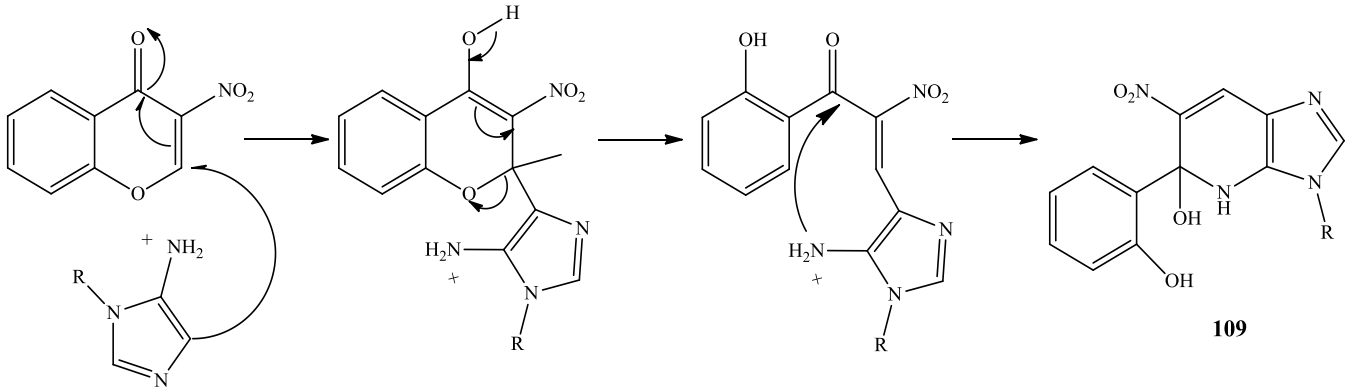


Schéma 82 : Mécanisme de formation de l'imidazopyridine 109.

Une méthode commode pour la synthèse des imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5(4H,6H)-diones précédemment inconnus a été développée, basée sur une condensation à trois composants de 4-imino-1-phénylimidazolidine-2-one avec des aldéhydes et d'aminopyrazole (schéma 83). La possibilité d'accéder aux imidazo [4,5-*b*]pyridine-2,5(4H,6H)-diones était montré par Krylove et al. [133].

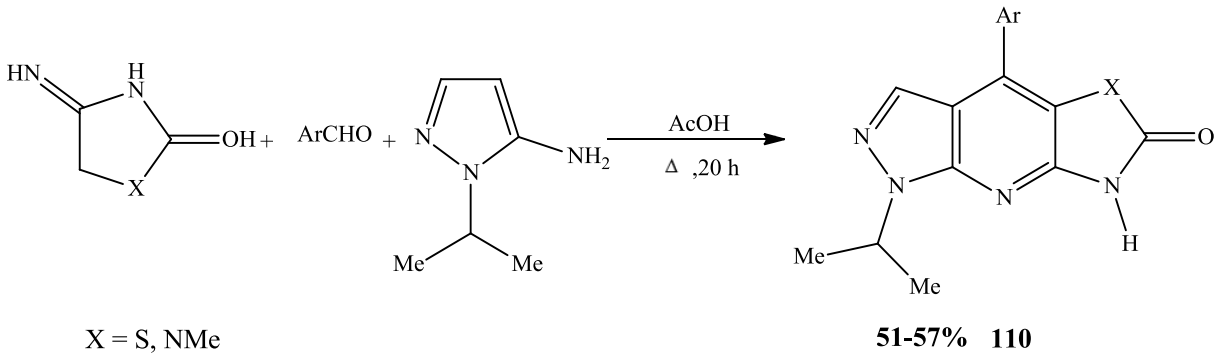


Schéma 83 : Synthèse des imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5(4H,6H)-diones basée sur la condensation à trois composants de 4-imino-1-phénylimidazolidine-2-one avec des aldéhydes et d'aminopyrazole.

Une nouvelle voie de synthèse de 3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine N-substitué par réduction chimique du 1-(3-nitropyridine-2-yl)-1H-benzimidazole dans un milieu acide a été décrite par Begunov et al. L'exemple présenté est une approche antérieure inconnue de la substitution 3H-imidazo[4,5-*b*]pyridines et après optimisation des conditions de réaction, elle a pu être étendue à la synthèse de systèmes hétérocycliques similaires (schéma 84) [134].

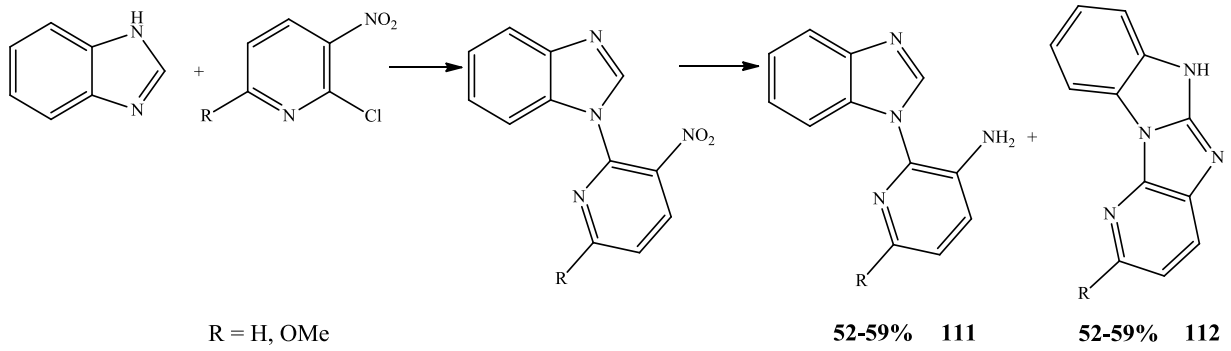
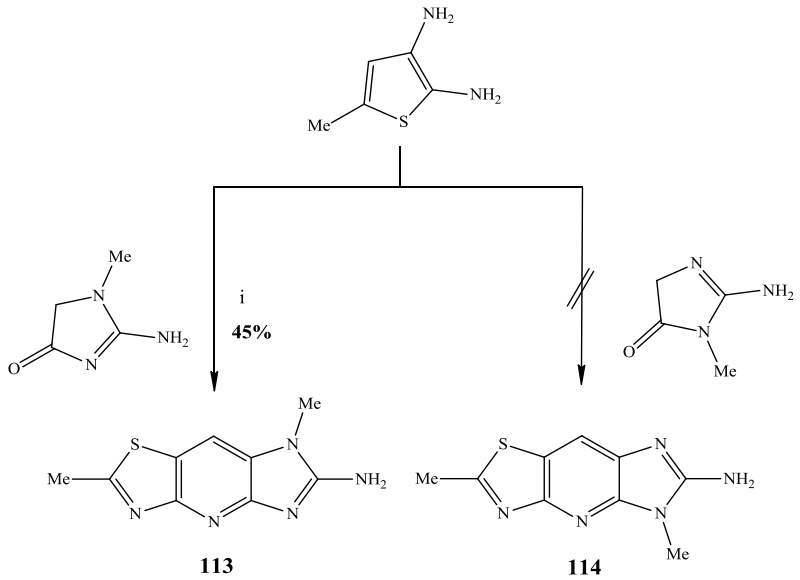


Schéma 84 : Synthèse des imidazo[4,5-*b*]pyridines substituées 111 et 112.

De nouveaux systèmes cycliques **113**, obtenus par condensation de l'ortho-aminothiophénécarbaldéhydes avec la créatinine dans la BSA ont été mis au point avec un rendement de 45 % (schéma 85). Le chauffage de l'ortho-aminothiophénécarbaldéhydes avec de l'isocréatinine, n'a pas permis d'obtenir tous les composés prévus, mais un mélange de réaction complexe, quel que soit les solvants (éthylène glycol, diméthylformamide, acide acétique, méthanol, 1-butanol) ou les réactifs de séchage (tamis moléculaires, anhydride acétique, sulfate de magnésium) utilisés [135].



Réactifs et conditions : i. CH3C[=NSi(CH3)3]OSi(CH3)3, 140 °C pendant 2 heures

Schéma 85 : Préparation du composé 2,7-dimethyl-7H-imidazo[4,5-*b*]thiazolo[5,4-e]pyridin-6-amine 113.

D'un autre côté, le traitement du 3-amino-5-méthythiophène-2-carbaldéhyde avec la créatinine dans du BSA (N, O-bis(triméthyllsilyl)acétamide) à 140 °C durant 2 heures donne la 2-amino-1,6-diméthylimidazo [4,5-*b*]thiéno[2,3-e]pyridine (schéma 86) [135].

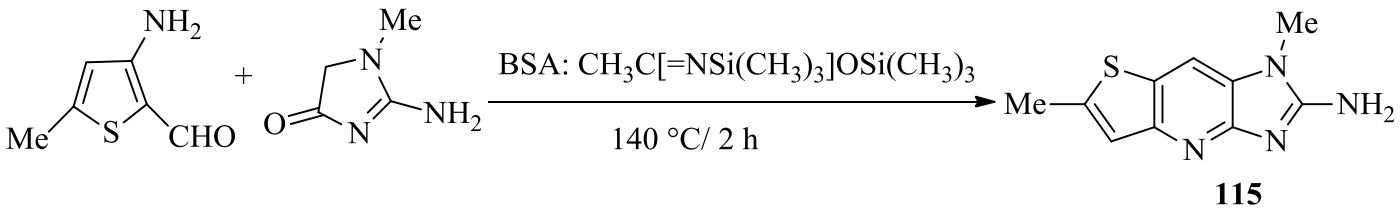


Schéma 86 : Réalisation du composé 2-amino-1,6-diméthylimidazo[4,5-*b*]thiéno[2,3-e]pyridine.

3. Construction des imidazo[4,5-*b*]pyridines par la voie d'amidation catalysée

Une autre étude de la synthèse de la 1-méthylimidazo[4,5-*b*]pyridine a été effectuée impliquant l'utilisation d'une fraction pyridinique et d'un groupe N-méthyle pré-introduit subissant une cyclisation en présence d'acide phénylacétique (schéma 87) [136]. À partir de la molécule 3-méthoxy-2-nitropyridine, la synthèse du composé **116** a été obtenue en deux étapes simples [137]. La réaction de cyclisation du dérivé diaminopyridine avec l'acide phénylacétique conduisant au composé **116** a été effectuée en présence de N, N'-carbonyldiimidazole (CDI) avec un rendement modéré de 51%.

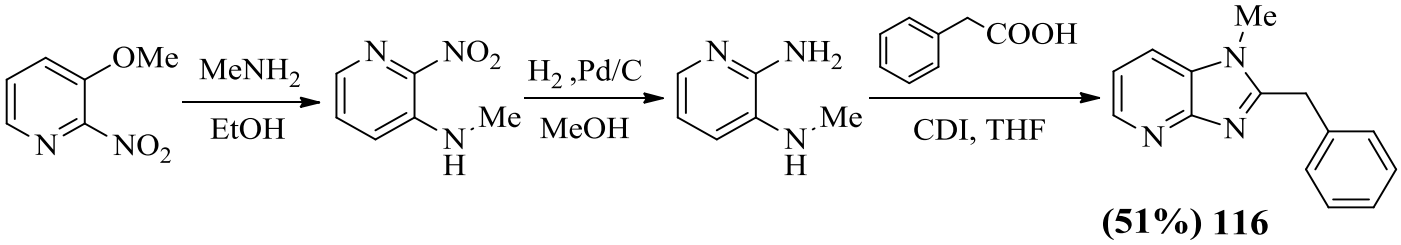


Schéma 87 : Synthèse de la 1-méthylimidazo[4,5-*b*]pyridine par l'implication d'une fraction pyridine et d'un groupe N-méthyle pré-introduit.

De leur côté, Rosenberg et al. ont décrit une synthèse facile des dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines à l'aide d'une réaction de couplage amide catalysée par le Palladium. 3-Alkyl et 3-arylamino-2-chloropyridines ont réagi avec des amides primaires simples au reflux du t-butanol en présence de tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)-chloroforme comme adduit, de la di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,6-diméthoxy-[1,10-biphényl]-2-yl)phosphine comme ligand et du phosphate de potassium comme base conduisant aux produits attendus avec des rendements allant de (51 % à 99 %) (schéma 88). Sachant qu'il est généralement compliqué de préparer régiosélectivement des imidazo[4,5-*b*]pyridines N_1-substituées par alkylation directe de leur homologues non substituées (réaction non sélective), cette méthode constitue un accès rapide aux produits substitués aux niveaux des atomes N_1 et C_2 [26].

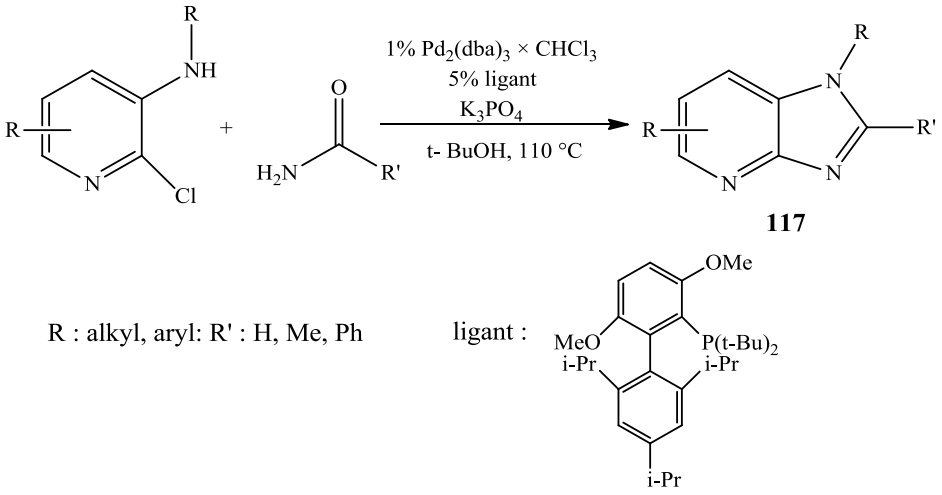


Schéma 88 : La réaction de couplage amide catalysée par Pd produit des imidazo[4,5-*b*]pyridines.

4. Quelques méthodes de synthèse de l'échaudage 6-bromo-1H-imidaz[4,5-*b*] pyridine :

Avec un rendement de 70%, la 6-bromo-2-méthyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine **118** a été préparée par l'équipe de Kandri Rodi et al. en effectuant la condensation de la 5-bromo-2,3-diaminopyridine avec de l'acide déshydracétique dans du méthanol ou de l'éthanol à reflux pendant 24 heures (schéma 89). Ainsi, dans cette réaction, la diaminopyridine a pu désacétyler l'acide déshydrogénique conduisant à la 2-acétylamino-aminoimidazopyridine qui subit une cyclisation intramoléculaire, pour atteindre le composé **118** (schéma 89) [138].

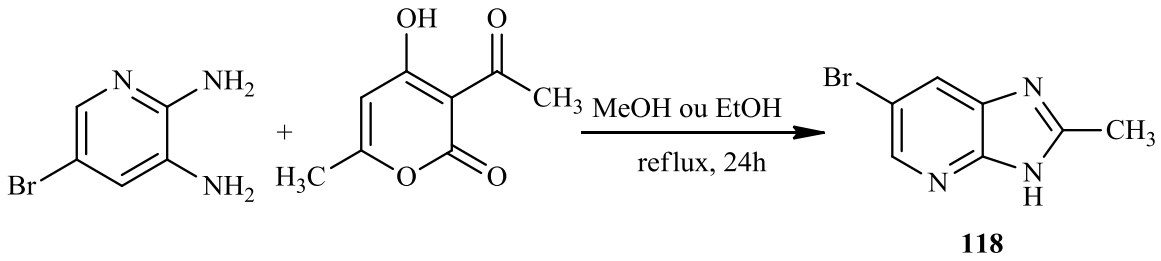
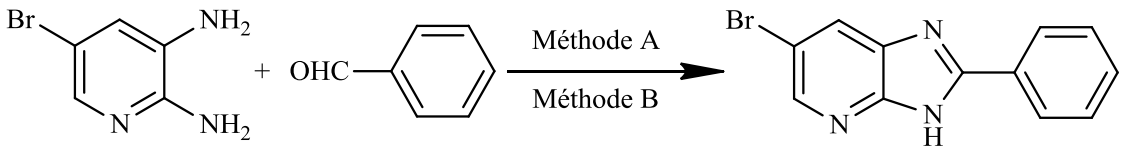


Schéma 89 : Préparation du produit 6-bromo-2-méthyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine 118.

Les méthodes de synthèse de nouveaux 6-bromo-2-(substitué)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine **119** et ses dérivés, assistée par micro-ondes en utilisant le DMF comme solvant a été décrites par Bembalkar et ces collaborateurs qui ont obtenus, dans des temps de réaction réduits, des rendements élevés et des réactions plus propres. Cette méthode est unique, rapide et pratique pour la synthèse de dérivés imidazopyridiniques 2-substitués à partir d'une quantité équimolaire de 5 bromopyridines 2,3diamines et d'aldéhydes substitués (schéma 90) [139].

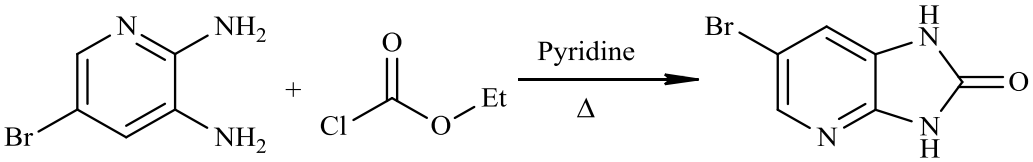


119

Méthode A : Synthèse assistée par micro-ondes :DMF, 110 °C, 5-6 min.
Méthode B : Synthèse conventionnelle DMF, refliux 3-4 h.

Schéma 90 : Méthodes de synthèse assistée par micro-ondes d'imidazopyridine.

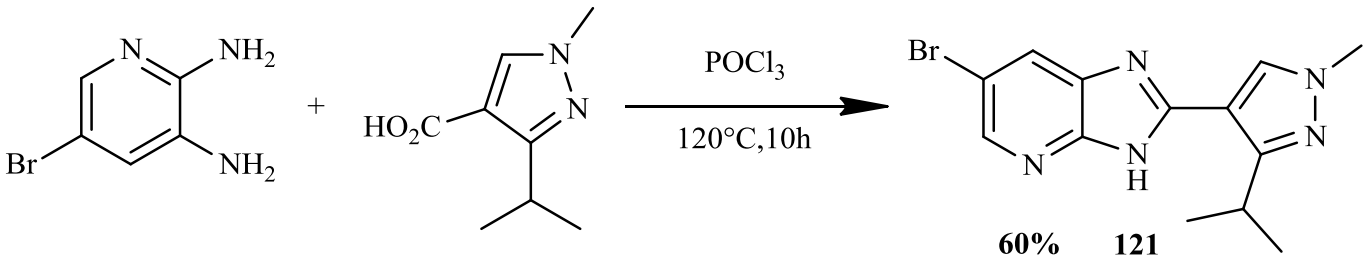
Par la condensation de la 5-bromo-2,3-diaminopyridine avec le chloroformiate d'éthyle au reflux de la pyridine, la 6-bromo-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one **120** a été obtenu avec un rendement de 65% (schéma 91) [140].



65% 120

Schéma 91 : Synthèse de la 6-bromo-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one 120.

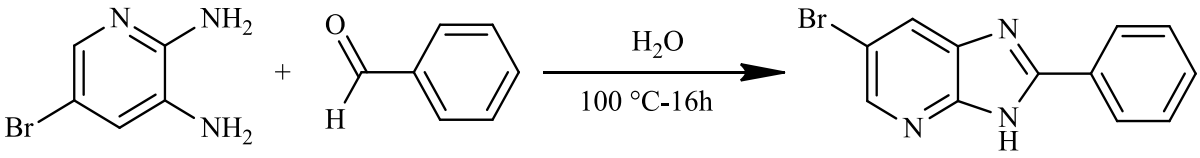
Le composé structural (6-bromo-2-(3-isopropyl-1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1Himidazo[4,5-*b*]pyridine) **121** a été synthétisé par Park et al. (schéma 92) Le 5-bromo-2,3-diaminopyridine et l'acide 3-isopropyl-1-méthyl-1H-pyrazole-4-carboxylique dans le $POCl_3$ ont été refluxés pendant 10 h conduisant au composé **121** avec un bon rendement [141].



60% **121**

Schéma 92 : Synthèse du 6-bromo-2-(3-isopropyl-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine 121.

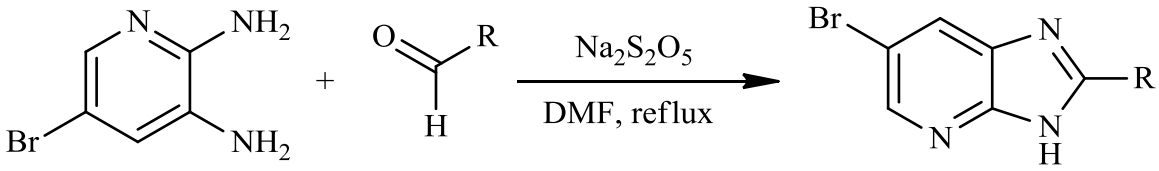
Parmi les dérivés de la 2,3-diaminopyridine, la 5-bromo-2,3-diaminopyridine semble être un syntone potentiellement important pour la synthèse des imidazo[4,5-*b*]pyridines. En effet, la condensation de ce composé avec le benzaldéhyde dans l'eau pendant 16 heures à 100 °C mène à la formation de la 6-bromo-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine **122** visée avec un rendement de 78%. En plus, il a été possible d'isoler le produit par simple filtration suivie d'un lavage à l'eau (schéma 93) [142].



78% **122**

Schéma 93 : Synthèse du 6-bromo-2-phenyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine 122.

La voie synthétique vers les dérivés du composé **123** est illustrée dans le (schéma 94). La matière de départ, la 5-bromopyridine-2,3-diamine, a été traitée avec divers adduits : métabisulfite, aldéhydes aromatiques substitués pour former les composés de structure **123** [143].



123

Schéma 94 : Synthèse de 6-bromo-2-phenyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridines 123.

IV. Réactivité des échafaudages imidazo[4,5-*b*]pyridines :

L'échafaudage imidazo[4,5-*b*]pyridine comporte plusieurs sites susceptibles de subir différents genres de réactions, à part les deux carbones qui relient les deux cycles imidazole et pyridine. Ceci peut facilement donner lieu à des substitutions nucléophiles aromatiques. De ce fait, dans la littérature, les réactions les plus couramment utilisées sont :

- ✓ Les réactions de N-alkylations.
- ✓ Les réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire
- ✓ Les réactions d'halogénation.
- ✓ Les réactions de nitration
- ✓ La réactions du carbone en position (C_2).
- ✓ Les réactions de couplage catalysé croisé

1. Réactions de N-alkylations

Le greffage d'un groupement méthyle à l'imidazo[4,5-*b*]pyridine par le sulfate de diméthyle au reflux du mélange nitrométhane et de l'acide acétique donne l'accès à deux produits : le 3-méthyl-imidazo[4,5-*b*] pyridine et le 1-méthyl-imidazo[4,5-*b*]pyridine. Le dérivé alkylé en position 1 reste le produit majoritaire (d'après le spectre RMN) avec un rendement de 70% (schéma 95) [144].

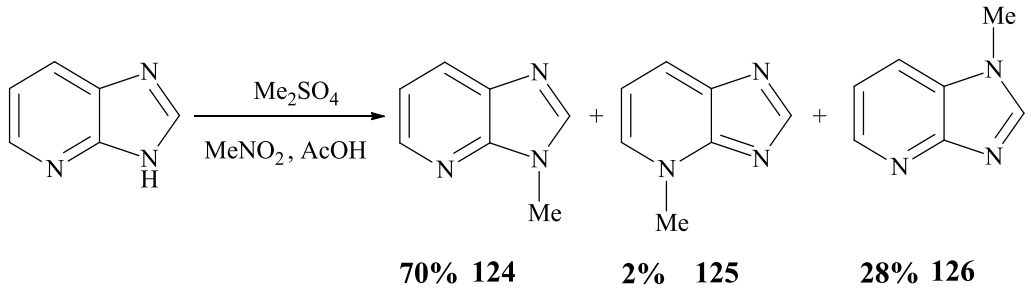


Schéma 95 : Synthèse des deux composés 3-méthyl-imidazo[4,5-*b*]pyridine et 1-méthyl-imidazo[4,5-*b*]pyridine par greffage d'un groupement méthyle.

Par ailleurs, le traitement du 5,7-dichloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine avec du 1,2-di-*O*-acétyl-5-*O*-benzoyl-3-déoxy-β-D-ribofuranose, sous vide, à 160°C et en présence de TsOH en quantité catalytique, conduit à un mélange de N-3-β-D-3' et N-3-α-D-3'-désoxyribonucléosides **127** et **128** (schéma 96) [145]. Ces deux composés sont le fruit d'une modification de l'azote imidazolique en position 1.

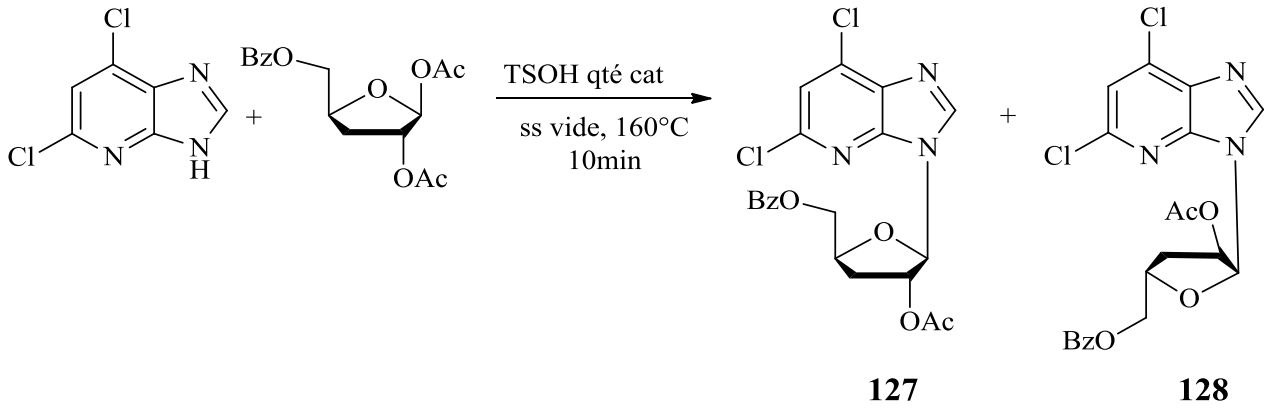


Schéma 96 : Formation du mélange de N-3-β-D-3' et N-3-α-D-3'-désoxyribonucléosides 127 et 128.

Un résultat spectaculaire a été obtenu par alkylation de l'azote pyridinique de la 2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine sous l'action de l'iodure de *n*-butyle produit le composé **129** (schéma 97) [146]. Aucun produit résultant de la modification de l'azote imidazolique n'a été signalé par les auteurs.

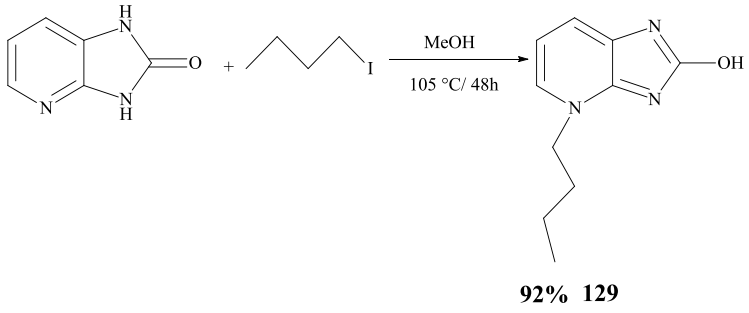
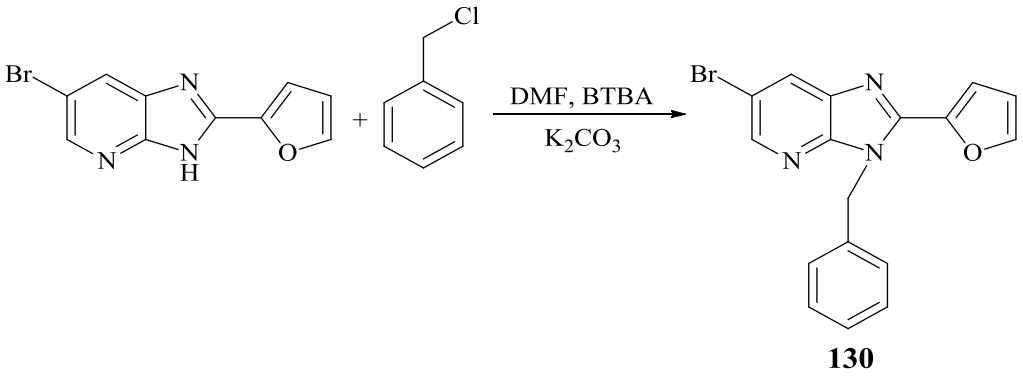


Schéma 97 : Alkylation de l'azote N_4 de la 2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine.

Plusieurs travaux ont été réalisés au sein de notre laboratoire de chimie organique appliquée, en ce qui concerne l'alkylation des imidazo[4,5-*b*] pyiridines. En effet, Ouzidan et al. [147] ont synthétisé la 3-benzyl-6-bromo-2-(2-furyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine par alkylation de la 6-bromo-2-furyl-3H-imidazo[4,5-*b*] pyridine avec du chlorure de benzyle dans le DMF à température ambiante en présence du BTBA en tant que

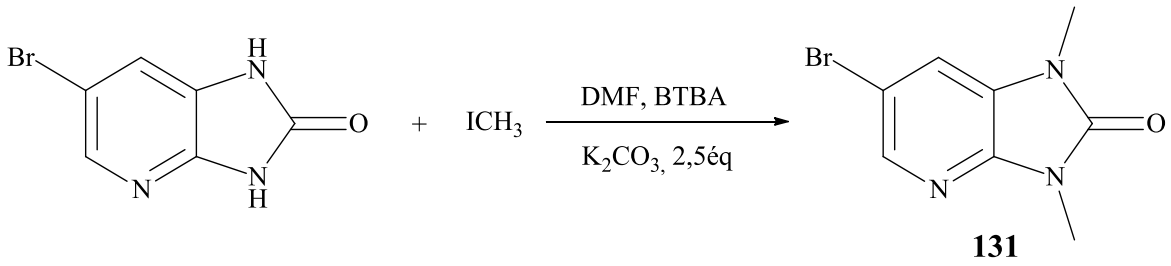
catalyseur de transfert de phase (schéma 98). Il faut noter que dans ce cas aussi, la modification de l'azote pyridinique n'pas été mise en évidence.



130

Schéma 98 : Préparation de la 3-benzyl-6-bromo-2-(2-furyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine.

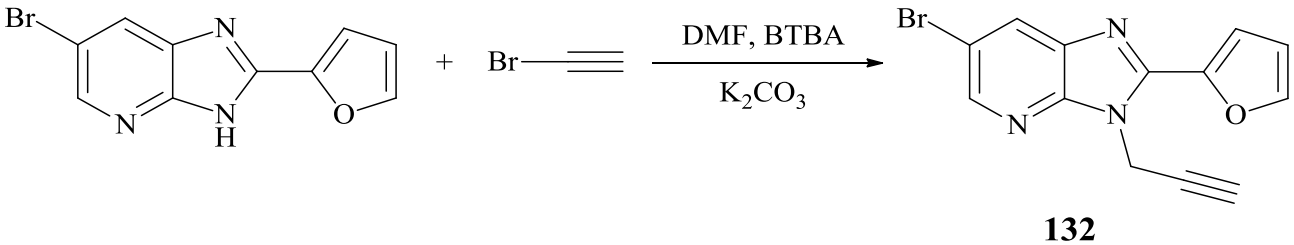
De leur côté, Dahmani et al. [148] ont également étudié les alkylations des imidazo[4,5-*b*]pyiridines. Ainsi, la synthèse de la 1,3-diméthyl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one **131** est réalisée par réaction directe de la 6-bromo-1,3-dihydro-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one avec de l'iodure de méthyle dans les mêmes conditions précédentes et les produits obtenus semble être le résultat d'une double alkylation des azotes en positions 1et 3, aucun produit mono-alkylé n'a été mis en évidence (schéma 99).



131

Schéma 99 : La synthèse de la 1,3-diméthyl-1,3-dihydro-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one 130.

Afin de former la 6-bromo-2-(furan-2-yl)-3-(prop-2-ynyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine **132**, Kandri Rodi et al. ont fait réagir la 6-Bromo-2-furyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine avec du bromure de propargyle en présence d'une quantité catalytique de bromure de tétra-n-butylammonium (des conditions douces) (schéma 100) [149].



132

Schéma 100 : Formation de la 6-bromo-2-(furan-2-yl)-3-(prop-2-ynyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine 132.

Par ailleurs, les imidazopyridines N4-oxyde ont été N-benzylées dans des conditions de substitution nucléophile conventionnelles en utilisant K_2CO_3 anhydre comme base dans le DMF pour générer les anions correspondants. Quel que soit l'agent d'alkylation utilisé (BnBr ou BnI), la réaction a conduit à un mélange

de deux régioisomères N_1 et N_3 facilement séparables (schéma 101). Il est intéressant de noter que, dans les deux cas (R=H et R=CH_3), les isomères N_1 se sont systématiquement révélés les plus polaires sur gel de silice [150, 151].

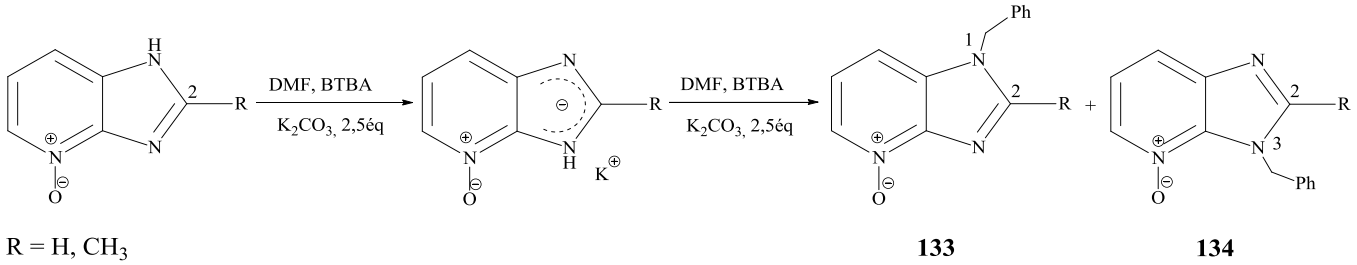


Schéma 101 : Synthèse de composés N-alkylé en position 1 et 3.

Lorsque l'alkylation de nouveaux dérivés imidazo[4,5-*b*]pyiridines avec du bromure de 4-fluorobenzyle est tentée dans des conditions de base (K_2CO_3, DMF) [152], des produits de substitution se sont formées principalement en position N_4 **136** (50.8%-48%), ils ont été obtenus sous forme d'isomères N_4 semblables à ceux de l'étude précédente des mêmes auteurs [68], dans le même milieu de réaction. Il faut signaler qu'au cours de cette réaction le composé **135** a été isolés en tant que régioisomère N_3 en quantité faible (7.5%-6%) (schéma 102), alors que le composé **137** (N_1), troisième régioisomère, n'a pas pu être isolé.

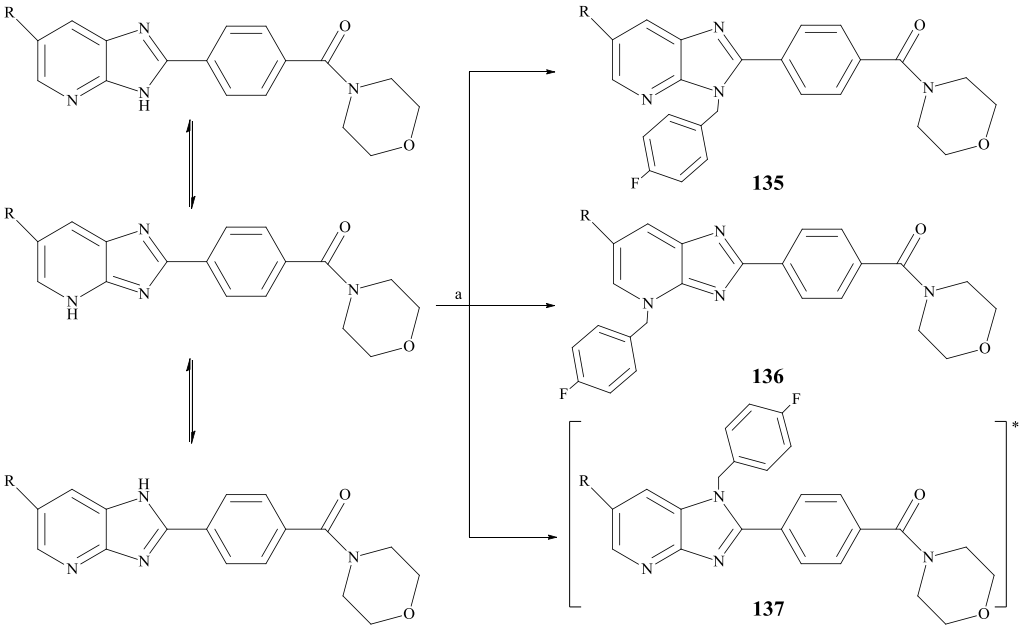
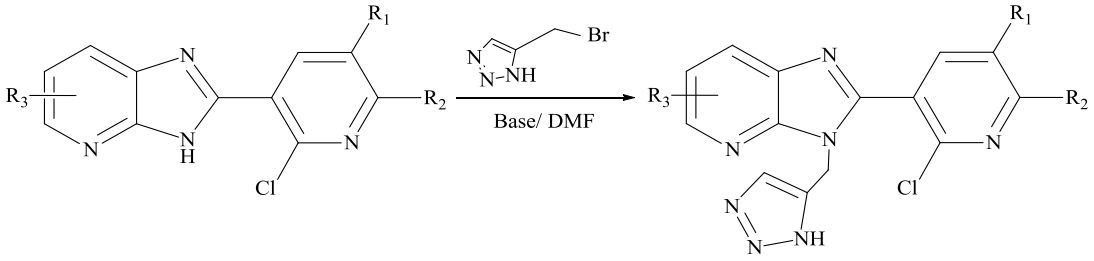


Schéma 102 : N-benzylation des analogues imidazo[4,5-*b*]pyridine substituée en 2.

La réaction d'une suspension de 60 % d'hydrure de sodium et de N,N-diméthylformamide sec, sous atmosphère d'azote, avec une solution de dérivés imidazo[4,5-*b*]pyiridine différemment substitués dans du N,N-diméthylformamide sec et une solution de 5-(bromométhyl)-1H-1,2,3-triazole dans du N,N-diméthylformamide a permis d'accéder aux composés **138** issus d'une modification de l'azote N_1 (schéma 103) [153].



R1 : H, Me, Ph; R2 : H, C(O)OMe; R3 : H, Br, Me, NO2, C(O)OPh **138**

Schéma 103 : Synthèse du dérivés 2-(pyridine-3-yl)-3-alkyl-imidazo[4,5-*b*]pyridine 138.

Dans un but d'élargir les travaux sur le noyau imidazopyridine, dans des conditions de catalyse par transfert de phase (CTP), Kandri Rodi et ces collaborateurs ont vérifié l'action du chlorhydrate de bis(2-chloroéthyl)amine avec la 6-bromo-2-phényl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine en utilisant le BTAB comme catalyseur et le carbonate de potassium qui joue deux rôles, d'une part, il assure la déprotonation de l'azote NH, d'autre part, il constitue la source du groupe oxo carbonyl dans le cycle oxazolidinone. La réaction conduit à la formation de deux régioisomères 4a et 4b (schéma 104) [154].

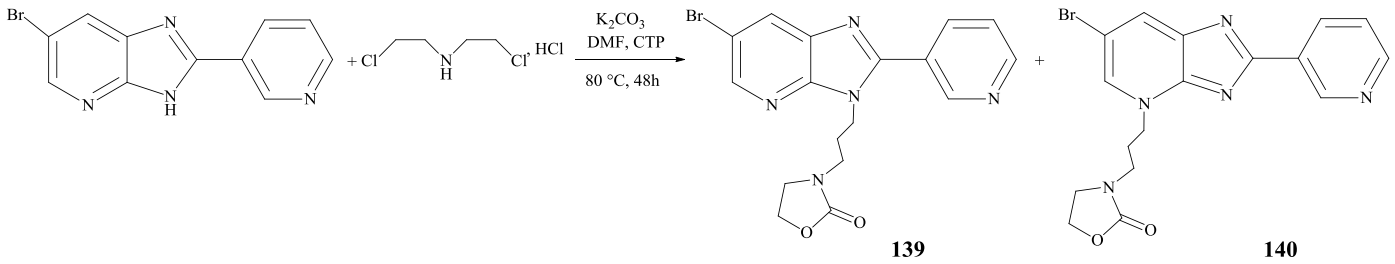


Schéma 104 : Alkylation des imidazopyridines dans des conditions de catalyse par transfert de phase (CTP).

Afin de préparer de nouveaux hétérocycles en série imidazo[4,5-*b*] pyridine-2-ones, la même équipe a fait réagir des imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ones avec divers réactifs monohalogénés sous catalyse par transfert de phase liquide-solide [3], dans le DMF, en utilisant le K_2CO_3 comme base et le BTBA comme catalyseur. En présence des dérivés halogénés à 100°C, on assiste à une double alkylation des deux atomes azoïques d'imidazole conduisant aux composés **141**-**144** avec d'excellents rendements. Il faut signaler que les auteurs ont constaté que la réaction avec le bromure de propargyle conduit à la formation en plus du composé **143** d'un nouveau composé : le dérivé allénique **145** et que dans le cas du bromure d'allyle, la formation du composé **144** s'accompagne de la production du dérivé mono-alkylé **146** (schéma 105) [155].

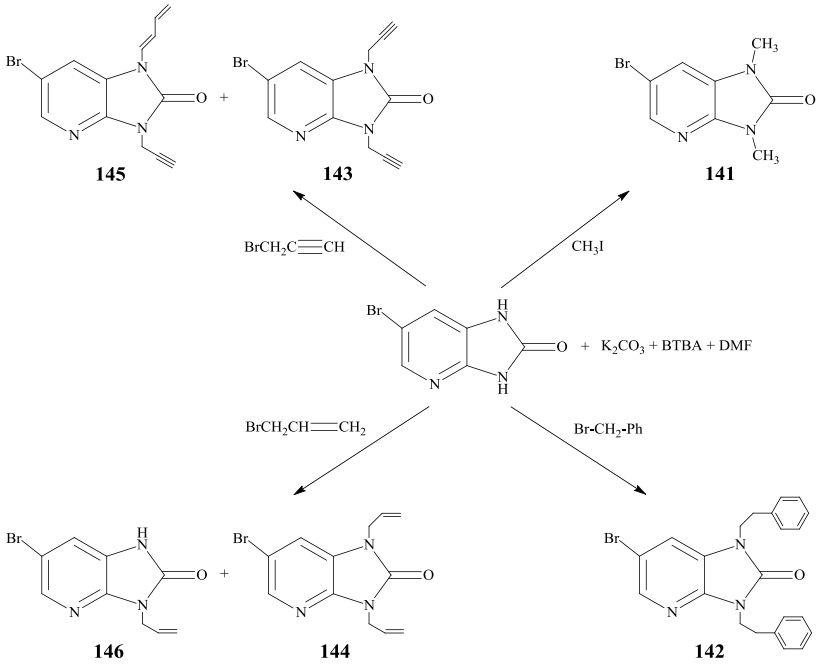


Schéma 105 : Synthèse de composés doublement N-alkylé.

La N-alkylation en position 4 de 1-benzyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-7(4H)-one a été développée lors de travaux du laboratoire antérieurs. Cette réaction a été mise en œuvre en présence d'agents alkylants tels que MeI ou esters ω-haloalkylés disponibles dans le commerce, N-Boc alkylamines protégées dans une solution éthanolique KOH 90 °C pour accéder, avec des rendements bons à excellents, aux dérivés présentant un groupement méthyle ou une chaîne de type alkyl ester sur l'azote N_4 (schéma 106). Dans tous les cas, la réaction a conduit à un seul isomère. Étant donné que l'imidazopyridin-7-one existe sous la forme de deux tautomères, une alkylation peut se produire sur l'atome d'oxygène ou l'atome d'azote 4 [156].

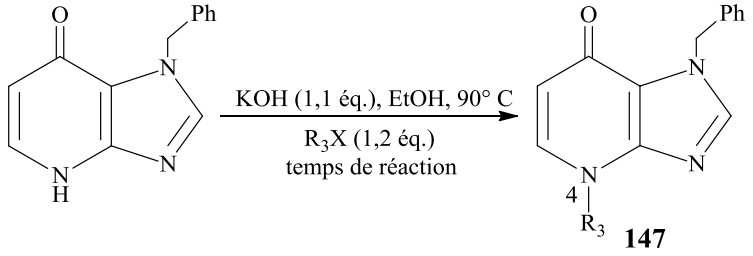


Schéma 106 : Alkylation N_4 du 1-benzyl-1,4-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridine-7-one dans des conditions de base.

La N-alkylation du même composé a été réalisée par la même équipe et dans les mêmes conditions précédentes : c'est-à-dire dans l'éthanol, à chaud, mais en présence d'un excès plus important d'agent alkylant (6 éq.) et de KOH (8 éq.). Le temps de réaction a également dû être prolongé pour concevoir des rendements satisfaisants. Les produits **148** et **150** ont alors été obtenus avec un rendement de 60% (schéma 107). Cette réaction de N-alkylation s'est avérée régiosélective, cependant en cas d'alkylation avec du bromure, quelques traces du régioisomère O-alkylé **149** ont pu être isolées [157].

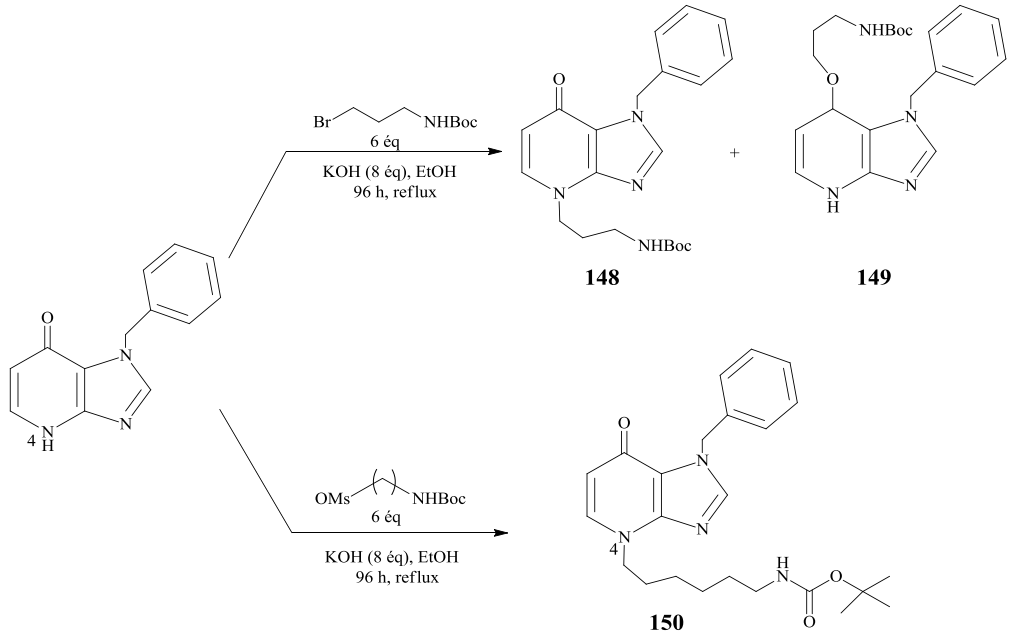


Schéma 107 : Réalisation des composes 148 et 150 N-alkylé.

Une alkylation par micro-ondes polyvalente et efficace des dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines a été décrite par Martınez-Palou et al. Cette méthodologie a été adapté pour modifier la position N_1 par la N-alkylation de quelques hétérocycles avec les alkylbromures correspondants, du K_2CO_3 et du KOH en irradiant dans un four à micro-ondes à 50 % de puissance pendant 7 min (schéma 108) [36].

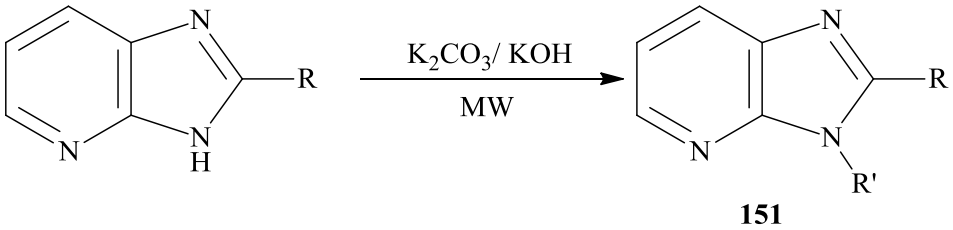
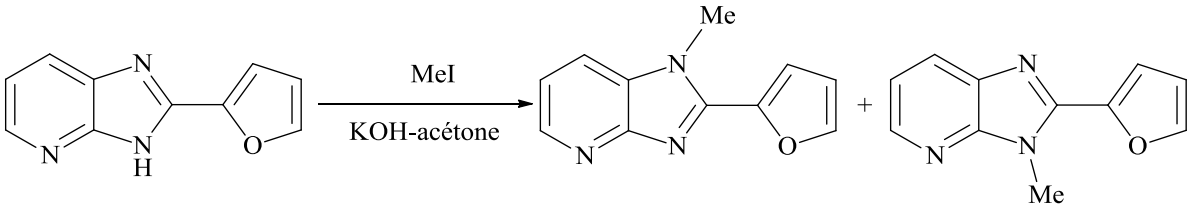


Schéma 108 : Alkylation N assistée par micro-ondes des dérivé imidazopyridines sans solvant.

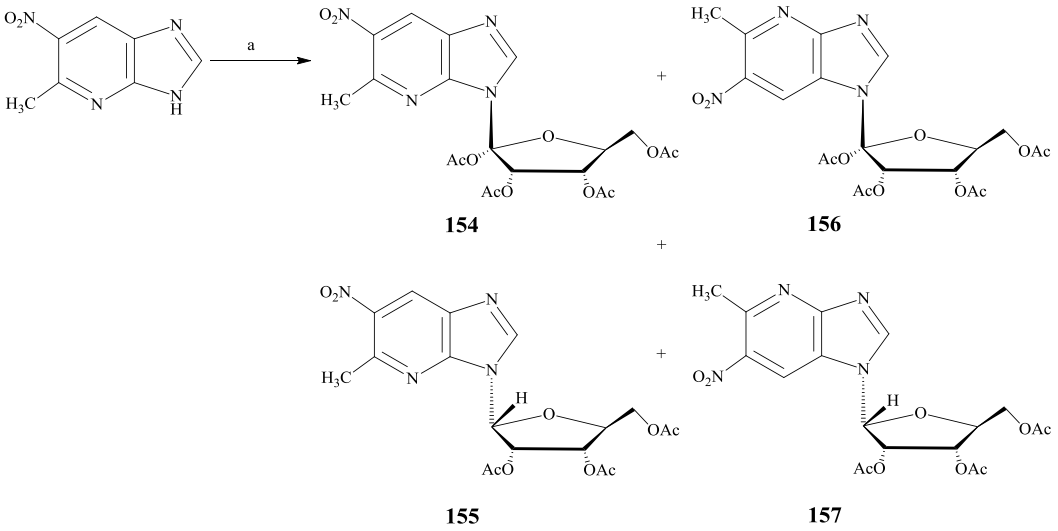
Elchaninov et al. Ont réalisé une étude sur les méthodes de synthèse et de transformation du 2-(furan-2-yl)-1(3)H-imidazo[4,5-*b*]pyridine sous traitement par des réactifs électrophiles et nucléophiles. Ce composé a été obtenu pour la première fois par condensation de 2,3-diaminopyridine avec du furfural dans les conditions de réaction de Weidenhagen avec un rendement de 59 %. Sa méthylation a été réalisée avec succès dans le système KOH-acétone en utilisant une quantité équivalente d'iodure de méthyle avec un rendement quantitatif. A l'instar des systèmes hétérocycliques non symétriques connus avant, un tautomérisme annulaire rapide donne à la méthylation un mélange de deux dérivés N-méthyl : 1-méthyl-2-(furan-2-yl)-1H- **152** et 3-méthyl-2-(furan-2-yl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridines **153** [158] (schéma 109).



152 **153**

Schéma 109 : Réalisation du composé 2-(furan-2-yl)-1(3)H-imidazo[4,5-*b*]pyridine.

Par ailleurs, des chercheurs ont décrit la synthèse du composé 5-methyl-6-nitro-3H-imidazo [4,5-*b*]pyridine qu'ils ont ensuite traité par le tétracétylribose en présence du trifluorométhanesulfonate de triméthyl-silyle et d'acétamide de N,O-bis-(triméthyl-silyl), pour accéder aux composés **154** et **156** avec un rapport de 4 : 1, accompagnés d'une petite quantité de leurs α-anomères **155** et **157** (schéma 110) [159].



154 **156**

155 **157**

Réactifs et conditions. a) (1) N,O-bis(triméthyl-silyl)acétamide, ACN, reflux,
(2) tétra-O-acétyl-?-D-ribofuranose, TMSOTf, reflux.

Schéma 110 : Synthèse des composés 154-157.

Sur la base de la procédure précédente, lorsque le Tf_2O est ajouté à une solution de 1H-imidazo[4,5-*b*] pyridine dans le CH_2Cl_2 sec à -78 °C, ensuite mis en réaction avec un acétal éthylènique pendant 8 h à T.A, le 4,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine correspondant **158** a été obtenue avec un rendement de 63 % (schéma 111). Ainsi, une double activation de 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine a eu lieu exclusivement au niveau des atomes d'azote en positions 1 et 4. Les tentatives visant à introduire un groupe triflyl supplémentaire en N_3 en augmentant la quantité de Tf_2O ont échoué, même lorsque le temps d'activation avec l'anhydride triflic est augmenté : ceci a été expliqué par le gêne stérique apporté par les groupes triflyl volumineux. [160]

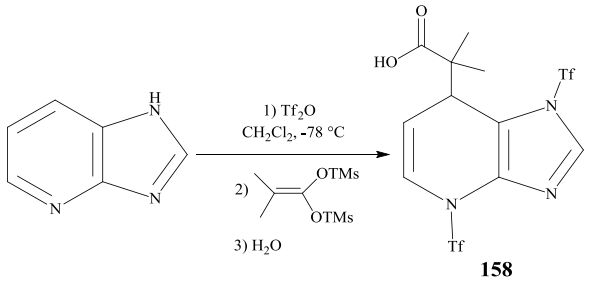


Schéma 111 : Synthèse du 1,7-dihydroimidazo[4,5-b]pyridine 158.

2. Réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire

Divers travaux ont été réalisés par la réaction du cycloaddition 1,3-dipolaire, en particulier dans notre laboratoire. Ainsi, Ouzidan et al. ont préparé la 3-((3-benzyl-3H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-6-bromo-2-phényl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine **159** en faisant réagir le benzyl azide avec la 6-bromo-2-phényl-3-(prop-2-ynyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine (schéma 112) [77].

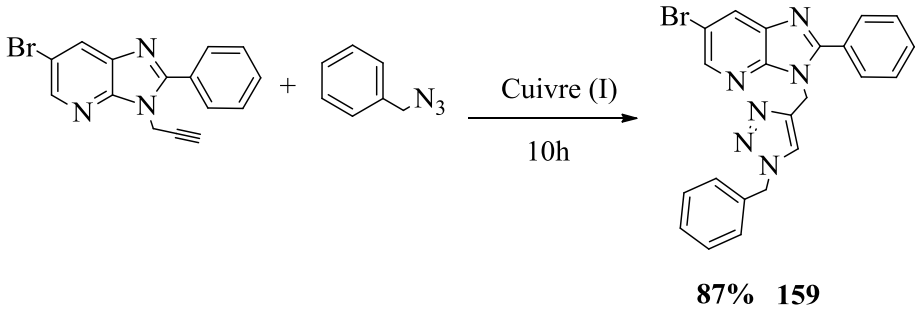


Schéma 112 : Préparation de la 2-phényl-1-(1,2,3-triazol-4-yl méthyl)-imidazopyridine 159.

Suivant le même concept Bourichi et al. ont décrit la synthèse du dérivé **160** qui a été obtenu par condensation d'azides avec des dérivés acétyléniques d'imidazopyridine par cycloaddition 1,3 dipolaire, dans l'éthanol et l'eau à température ambiante en utilisant le cuivre I comme catalyseur. Les composés étaient conçus avec de bons rendements (schéma 113) [161].

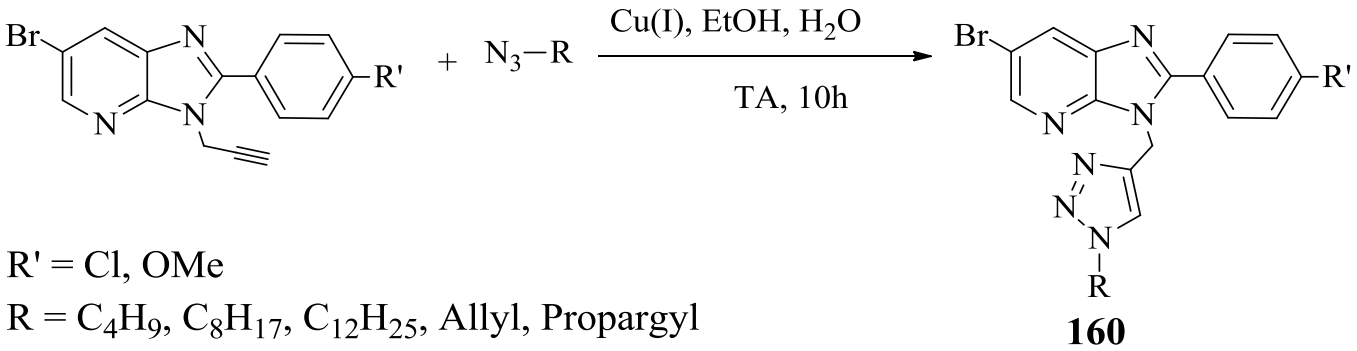


Schéma 113 : Synthèse de dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines 160 par cycloaddition 1,3-dipolaire.

D'une façon similaire, une approche synthétique du 1,2,3-triazole lié au 1,2-isoxazole-pyridobenzimidazoles **166** est présentée dans le schéma 114 : le 6-bromo-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbaldéhyde **161** est synthétisé par réaction Vils-meier-Haack du 6-bromo-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine en

présence de DMF anhydre dans le TCT à 90 °C. La condensation aldolique suivante avec du 3,4,5-trimethoxyacétophénone en présence d'une quantité catalytique de pipéridine a permis d'obtenir un chalcone intermédiaire **162** pur. Ce dernier est converti en produit de la cyclisation **163**. La réaction de couplage Suzuki de l'intermédiaire **163** avec l'acide 4-aminophénylboronique en présence d'un catalyseur [Pd(dppf)Cl_2] et du Na_2CO_3 dans un mélange THF-H_2O a donné un dérivé de la benzénamine **164**, qui a été ensuite couplé avec l'acide 2-azidoacétique en présence d'EDCI, HOBt pour conduire au dérivé d'azide **165**. La réaction cet azide intermédiaire avec différents aryles acéthyléniques substituées en présence de CuI conduit aux composés cibles correspondants **166** (schéma 114) [162].

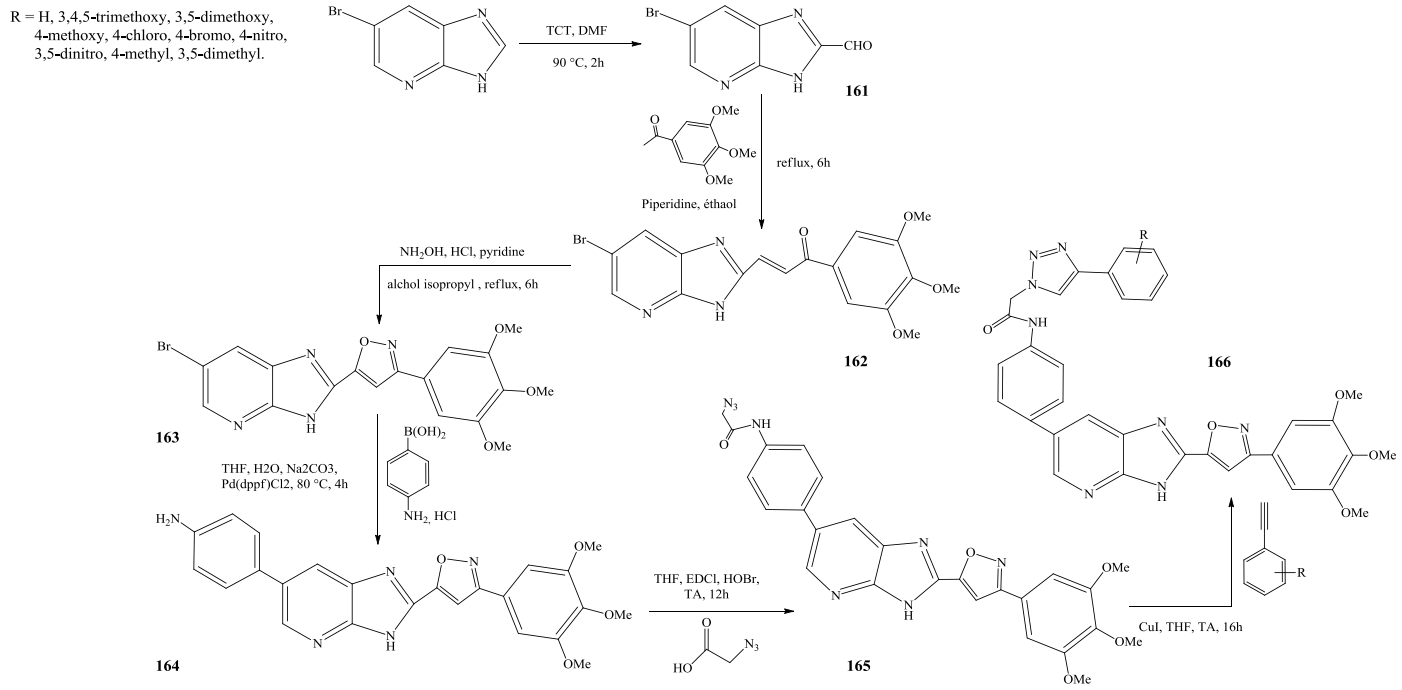


Schéma 114 : Approche synthétique des dérivés 1,2,3-triazole liés au 1,2-isoxazole-imidazo[4,5-*b*]pyridine 166.

3. Réactions d'halogénation

En général, les procédés connus pour la synthèse de dérivés halogénés d'imidazo[4,5-*b*]pyridine sont basés sur la cyclisation de la 2,3-diaminopyridine préalablement halogénée [14]. Cependant, les études publiées sur la réaction d'halogénation directe des imidazo[4,5-*b*]pyridines restent peu fréquentes. Kazymov et al. ont bromé la 1,2-diméthyl-imidazo[4,5-*b*]pyridine dans des conditions douces pour obtenir la 6-bromo-1,2-diméthyl-imidazo[4,5-*b*]pyridine (schéma 115) [163].

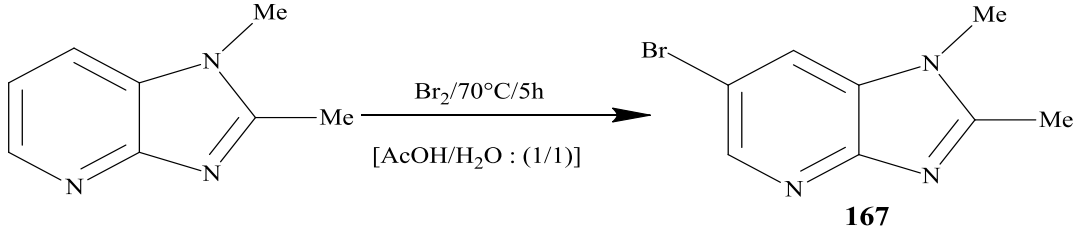


Schéma 115 : Procédé de synthèse de dérivés halogénés d'imidazo[4,5-*b*]pyridine.

La voie du traitement direct de la 2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one et son dérivé N-méthylé avec du chlore ou du brome a également été étudié [164]. La réaction est effectuée dans l'acide acétique, en présence d'acétate de sodium. Un gaz chloré est introduit dans la solution pendant 15 min, puis le mélange réactionnel est chauffé, pour obtenir le dérivé halogéné. Il est à noter que les composés monohalogénés ne peuvent être obtenus indépendamment des proportions des réactifs utilisés. Contrairement au dichloro et au dibromo, l'halogénation dans les mêmes conditions avec de l'iodure de chlore (ICl) ne conduit pas au même résultat. (schéma 116) La réaction mène uniquement à la 6-iodo-1,3-diméthyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-(3H)-one, En revanche l'ajout du chlore Cl_2 au composé **168** conduit à des résultats identique (voie 2) [165].

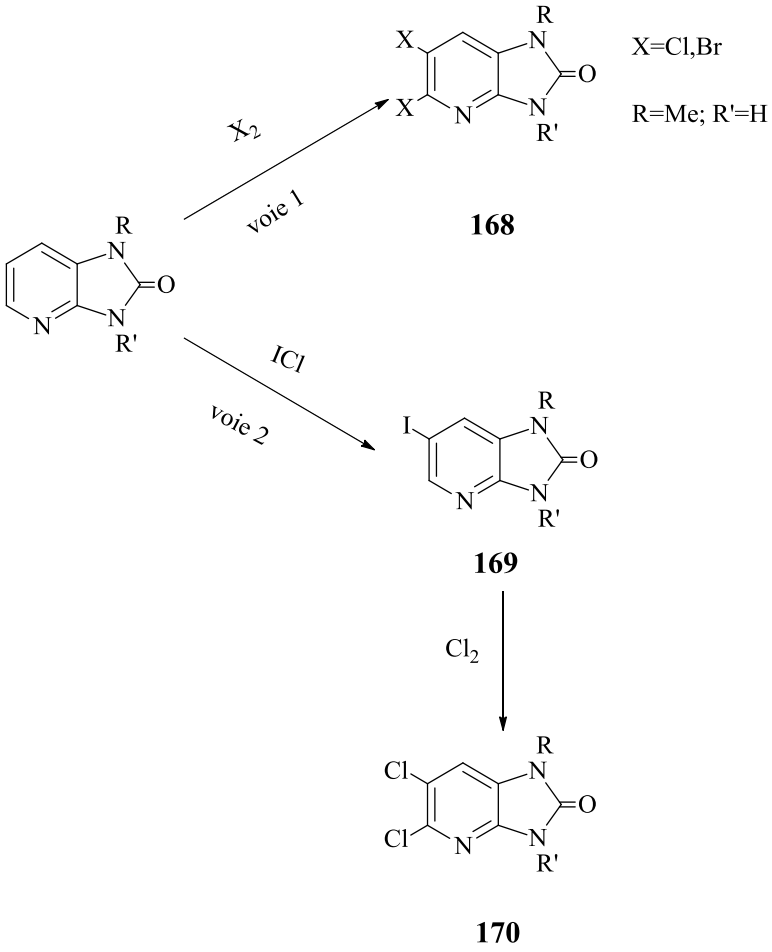


Schéma 116 : Synthèse de composés halogénés dérivés de la 1,3-diméthyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-(3H)-one.

De leur côté, Sajith et al. ont décrit l'halogénation de quelques dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridines soit par réaction avec le 1,1J-carbonyldiimidazole (CDI), puis avec du chlorure de phosphoryle soit par réaction avec l'acide formique, suivie d'une halogénation avec du tétrabromure de carbone ou du N-iodosuccinimide (NIS) (scheme117) [28].

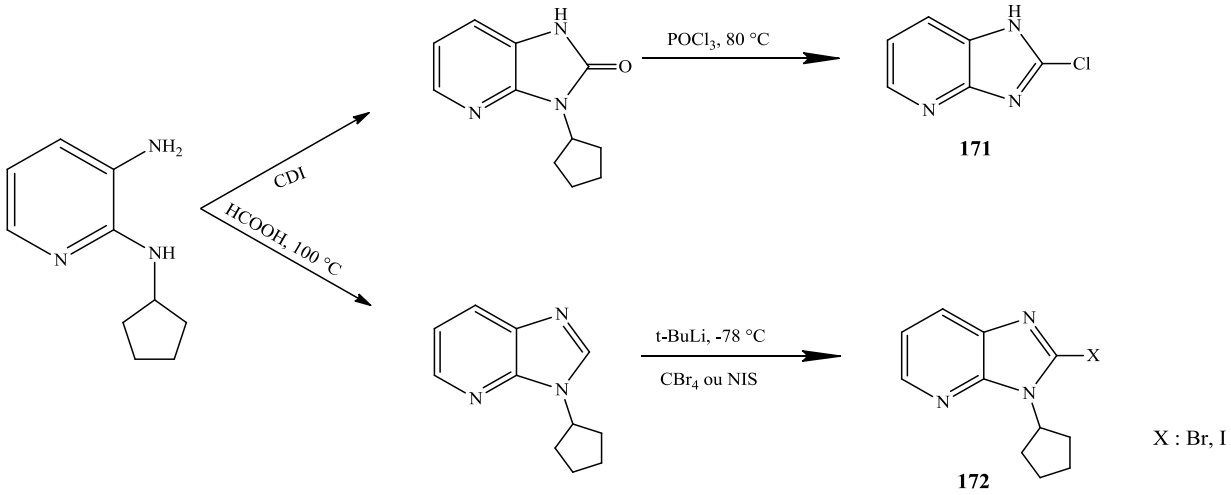


Schéma 117 : Synthèse de 2-halo-imidazo[4,5-*b*]pyridines.

Par ailleurs, il a été montré que l'oxydation d'un dérivé imidazopyridinique en position 4 oriente la chloration par $POCl_3$ principalement et majoritairement en position 7 du noyau 40.5% accompagné de son isomère en position 5 (schéma 118) [166].

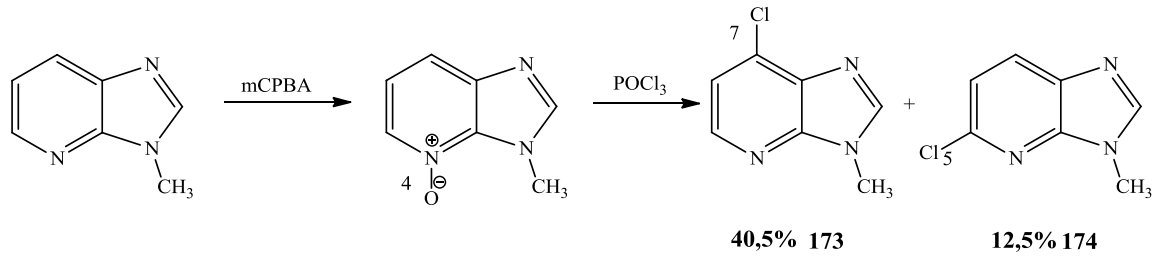


Schéma 118 : Chloration de l'imidazopyridine par le $POCl_3$.

Le traitement du 4-oxyde imidazopyridine benzylé en N_1 avec du chlorure de phosphoryle au reflux dans le chloroforme pendant 24 heures a produit majoritairement un dérivé chloré en position 7 **175**. De manière surprenante, la chloration de son régioisomére 4-oxyde benzylé en N_3 n'a pas fonctionné dans des conditions comparables et n'a été réduite qu'au niveau du groupe N-oxyde pour donner la 3-benzylimidazo[4,5-*b*] pyridine **177** avec un rendement de 70% (schéma 119) [156].

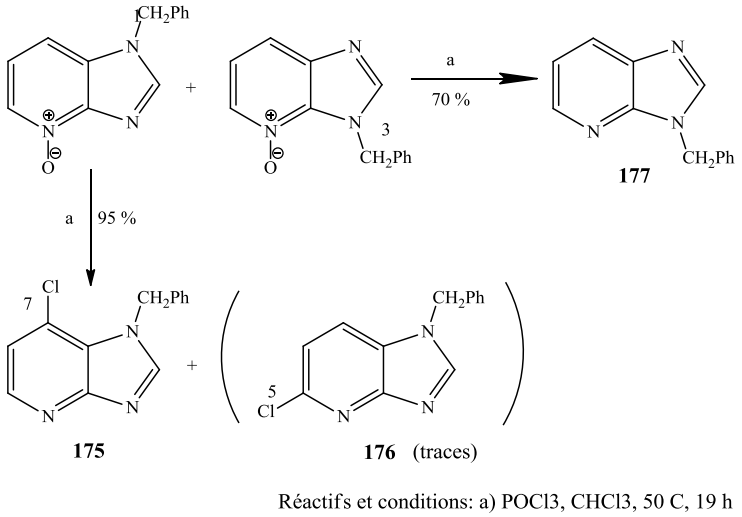
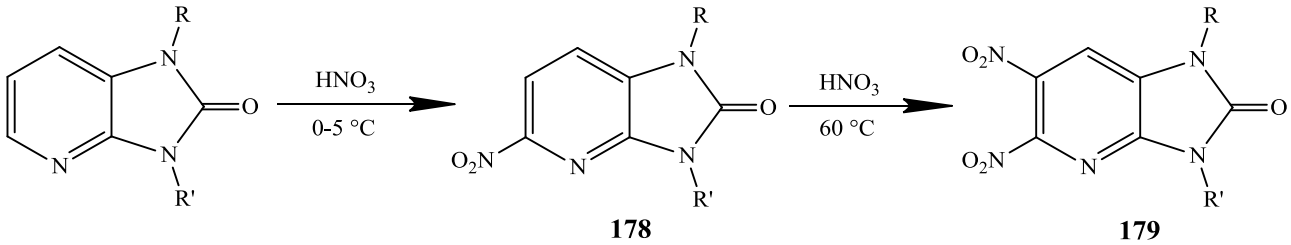


Schéma 119 : Synthèse des dérivés benzylimidazo[4,5-*b*]pyridines 175 et 177.

4. Réactions de nitration

Il a été bien établi dans la littérature que l'introduction d'un groupement nitro sur le squelette imidazo [4,5-*b*]pyridine suivie de sa réduction en groupe amino, ouvre des voies de synthèse de systèmes tricycliques variés qui sont estimés comme étant des composés biologiquement actifs.

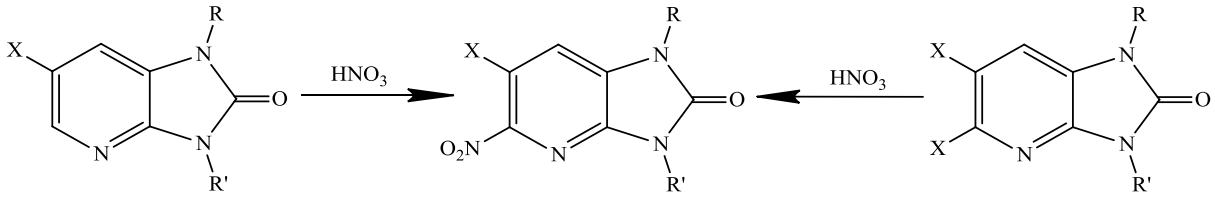
La nitration de l'imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one a été d'abord rapportée par Smolyar et coll. pour étudier le comportement de la première et de la deuxième nitration, ils ont pu accéder ainsi à des dérivés nitrés d'imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one en positions 5 et 6 **179** en passant par des dérivés mono-nitrés **178** (schéma 120) [167].



178 **179**

Schéma 120 : Préparation des dérivés nitrés d'imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one 179 en positions 5 et 6.

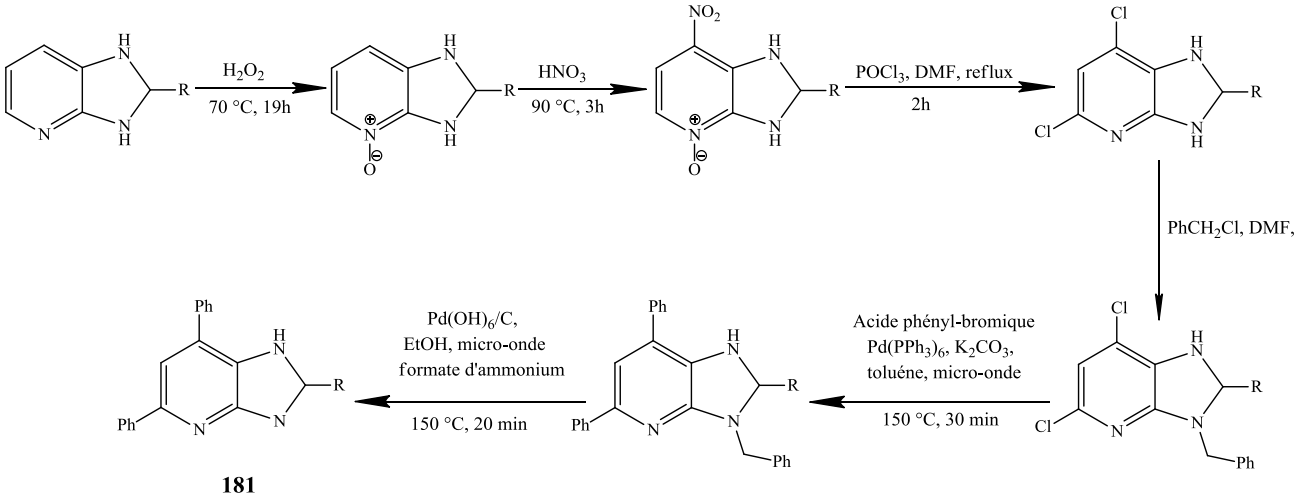
Lorsque le noyau pyridinique est substitué par un ou deux dihalogènes en positions 5 et 6, la nitration à 60 °C mène au composé qui correspond à la 5-nitro-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one **180** (schéma 121) [167].



180

Schéma 121 : Réalisation du 5-nitro-imidazo [4,5-*b*]pyridin-2-one 180.

L'alkylation de l'azote imidazolique d'un dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridine peut se produire en passant d'abord par la nitration, suivie d'une halogénation et finalement par une substitution subséquente de l'atome d'halogène par un alkyle. Chang et al. [168] ont adopté cette méthode pour réaliser des dérivés 5,7-diphényl-imidazo[4,5-*b*]pyridine **181** selon le schéma réactionnel suivant (schéma 122) : cette procédure regroupe la réaction de nitration ainsi que les 2 autres voies abordées précédemment (halogénation et alkylation).



181

Schéma 122 : Réalisation des dérivés de 5,7-diphényl-imidazo[4,5-*b*]pyridine 181.

5. Réactivité du carbone en position 2

Plusieurs études ont été menées sur la position 2 des imidazo[4,5-*b*]pyridines, on peut citer comme exemple : l'alkylation, l'halogénation, la substitution de l'atome d'oxygène ou de soufre par un groupement amine, alkyle, aryle, etc.

Ainsi, Rosenberg et all. ont développé une méthode simple de synthèse d'un dérivé iodé d'imidazo[4,5-*b*] pyridine en utilisant une réaction de couplage amide palado-catalysée [26].

Ce qui rend cette méthode très avantageuse c'est que C_2 peut être facilement fonctionnalisé : la position 2 peut être sélectivement déprotonée avec du LDA à basse température grâce à sa forte acidité puis désactivée avec des électrophiles. L'électrophile étant choisi est l'iode afin d'obtenir le composé **182** avec un rendement de 84% (schéma 123). Cette méthode permet un accès rapide aux dérivés substitués en positions N_1 et C_2.

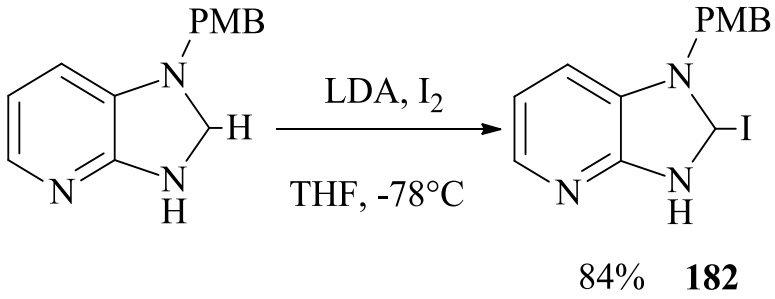
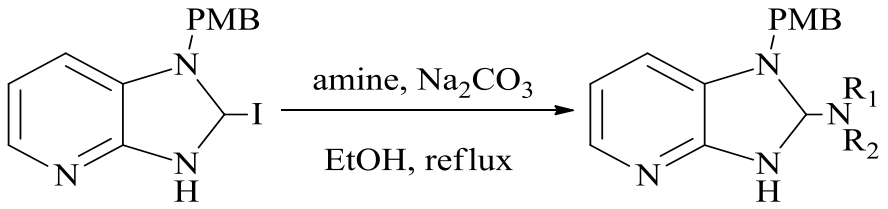


Schéma 123 : Synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridine en utilisant une réaction de couplage amide palado-catalysée.

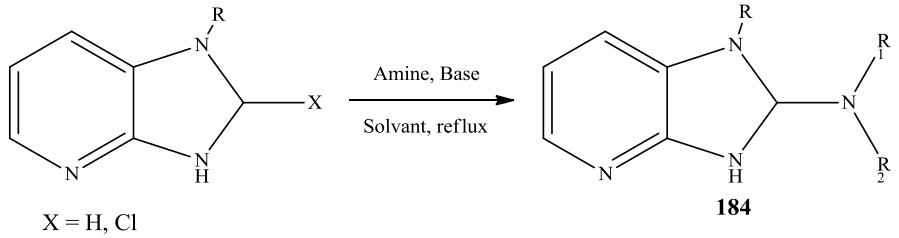
Une autre fonctionnalisation du composé **182** par substitution nucléophile aromatique avec des amines a été réalisée (schéma 124).



182 85% **183**

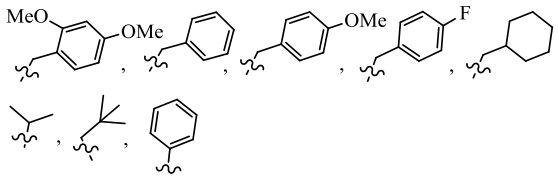
Schéma 124 : Substitution nucléophile aromatique du produit 183 avec des amines.

Les mêmes auteurs [30] ont refait l'amination d'imidazo[4,5-*b*]pyridines différemment substitués en position C_2 par halogénation suivie d'une substitution (NAr) avec des amines primaires et secondaires fonctionnalisées. Cette séquence régiosélective est opérationnellement simple et permet un accès facile aux dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridines protégés **184** avec d'excellents rendements (schéma 125).



X = H, Cl

R =



Base = Na_2CO_3, $NaHCO_3$, K_2CO_3, $KHCO_3$, NaOAc, EtNi-Pr_3

Solvant = n-BuOH, EtOH, i-PrOH, 2-Methoxyethanol, DME, 1,4-Dioxane, Pyridine

Amine (HNR_1R_2) =

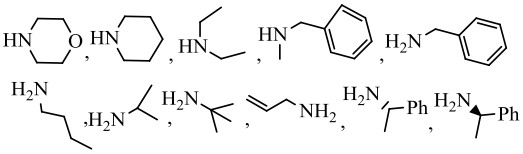
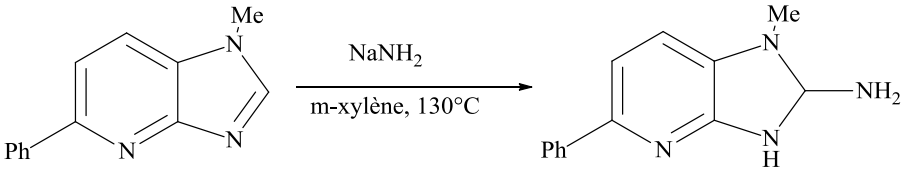


Schéma 125 : Préparation des dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridines protégés 184.

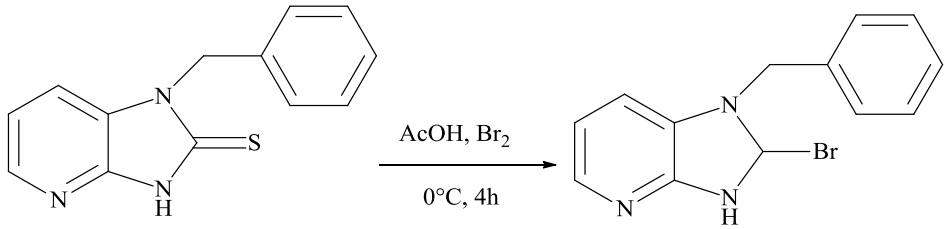
La fonctionnalisation directe via l'amination de Chichibabine a également été réalisée pour modifier la position C_2 à l'instar de la préparation du composé **185** obtenu avec un excellent rendement (schéma 126) [169, 170].



95% **185**

Schéma 126 : Fonctionnalisation directe via l'amination de Chichibabine pour la réalisation du composé 185.

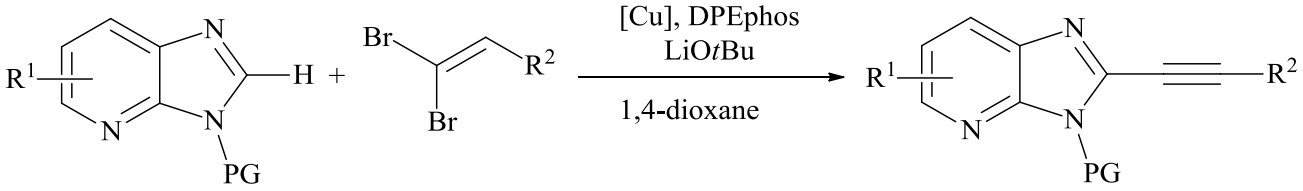
Par ailleurs, une substitution de l'atome de soufre du 1-benzyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2(3H)-thione par un atome de brome a été réalisée par Wang et al. dans l'acide acétique à 0 °C en présence de Br_2 (schéma 127) [171].



186

Schéma 127 : Substitution de l'atome de soufre du 1-benzyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2(3H)-thione par un atome de brome.

Dans le même contexte, une alcynylation directe en C_2 de dérivés de 3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine a été examinée pour la première fois par Jessy Aziz et al. [172] utilisant des 1,1-dibromo-1-alcènes et des précurseurs d'alcyne électrophile stables et facilement disponibles comme partenaires de couplage. La réaction a été effectuée dans des conditions simples comprenant un catalyseur au cuivre (bon marché) ($CuBr.SMe_2$ ou $Cu(OAc)_2$), un ligand phosphine (DPEphos) et une base (LiOtBu) dans du 1,4-dioxane à 120 °C. Cette procédure d'alcynylation en C-H s'est avérée compatible avec une variété de substitutions sur les deux partenaires de couplage : les hétéroarènes et les gem-dibromoalcènes. Ce protocole a permis la synthèse directe de diverses 2-alcynyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridines, une série de grande valeur dans la conception de médicaments (schéma 128).

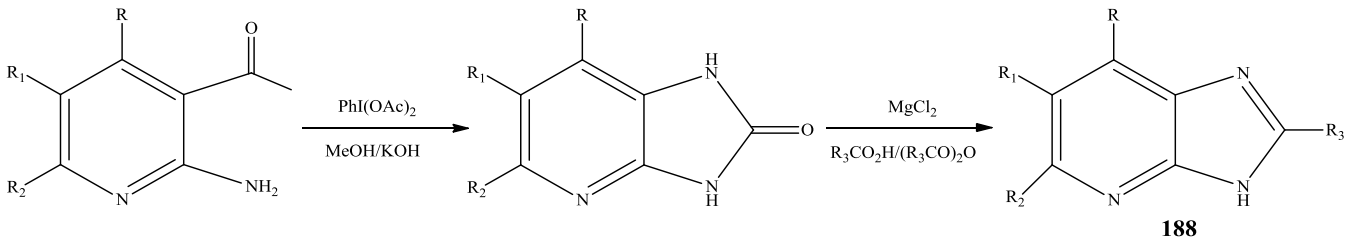


PG= groupement protecteur

187

Schéma 128 : Alcynylation directe en C_2 de dérivés de 3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine.

Une méthode intéressante en deux étapes pour la préparation des imidazo[4,5-*b*]pyridine diversement substitués a été proposée par Senanayake et al. (schéma 129) [173].



188

Schéma 129 : Préparation du dérivé imidazo[4,5-*b*]pyridine 188.

La réaction de Chichibabine appliquée sur la 1-méthyl-6-phenyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine avec un excès de $NaNH_2$ dans le xylène à 130 °C a été rapportée par Novak el al. Qui ont préparé du PhIP avec un

rendement de 90 %. Par la suite, le traitement de **PhIP** avec un excès de $NaNO_2$ dans le $HOAc/H_2O$, par le biais d'une adaptation d'une procédure de Tanga et ces collègues, a permis à cette équipe d'accéder au composé nitré **185**. La réduction de ce dernier avec N_2H_4, H_2O et Pd/C a permis de générer l'hydroxylamine, **190** qui est convertie enfin en composé **191** (schéma 130) [174].

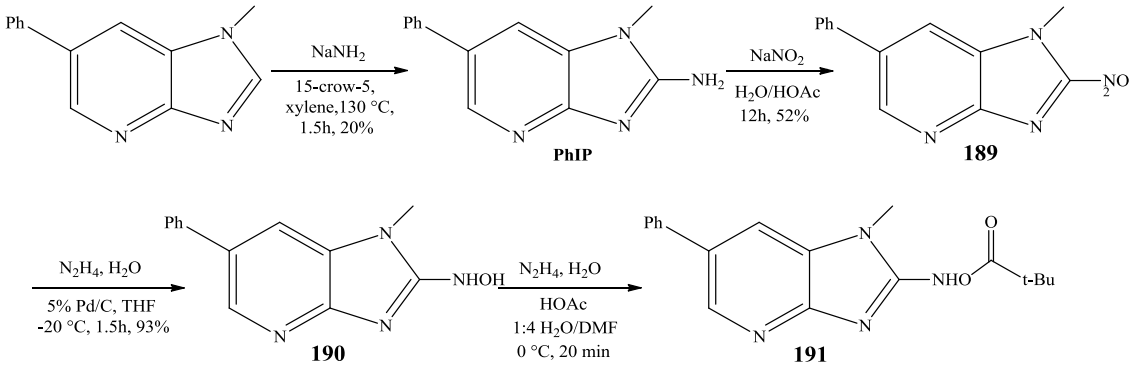


Schéma 130 : Synthèse du N-(1-methyl-6-phenyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-O-pivaloylhydroxylamine 191.

Le schéma 131 met en évidence une réaction entre PhIP et le pent-2-ènal. La réaction semble se produire d'abord avec la formation d'une imine entre le groupe aminé libre de PhIP en position C_2 et le groupe carbonyle de pent-2-ènal. Ensuite, un réarrangement électronique produit un adduit stable ayant une structure tricyclique **193**. Des adduits analogues ayant toutes des structures similaires ont été produits avec une large gamme de réactifs carbonylés. Cependant, certains carbonyles étaient plus réactifs que d'autres et la stabilité des adduits produits dépendaient des autres groupes présents dans les réactifs [175].

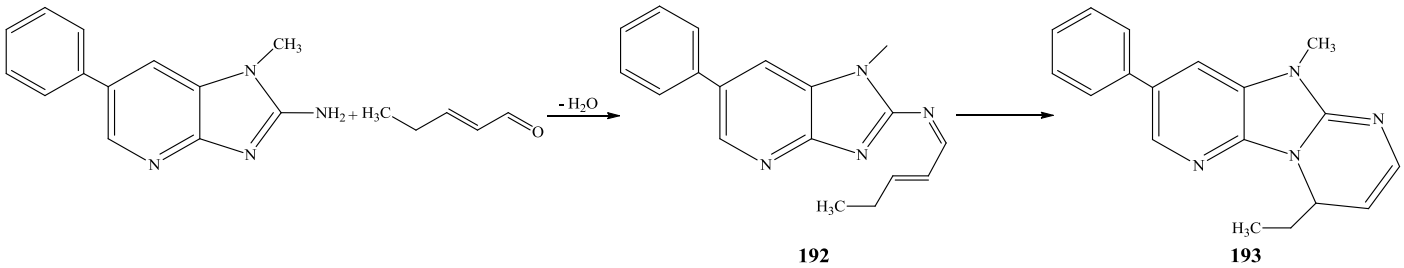
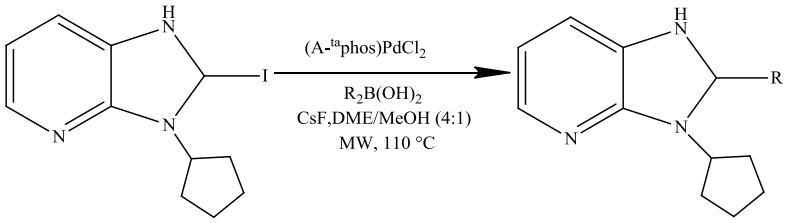


Schéma 131 : Réaction de PhIP avec 2-pentenal.

6. Réactions de couplage catalysé croisé

Dans la littérature, des chercheurs proposent une approche modifiée pour la synthèse de 2-aryles-imidazo[4,5-*b*]pyridines à 3 substituants avec d'excellents rendements. La méthode fait appel à des réactions de couplage croisé catalysé au palladium dans des conditions améliorées par micro-ondes. En effet, l'utilisation de réactions de couplage croisé $(A\text{-}^{ta}phos)_2PdCl_2$ catalysées Suzuki-Miyura permet une dérivatisation rapide de ce noyau imidazo[4,5-*b*]pyridine pharmaceutiquement pertinent (schéma 132). Ce système catalytique est compatible avec un large spectre d'acides arylboroniques riches ou pauvres en électrons et d'acides hétéroarylboroniques [27]. Dans un autre article, les mêmes auteurs ont rapporté la synthèse regioisomère d'imidazopyridines utilisant un protocole d'activation de C-H avec un large éventail

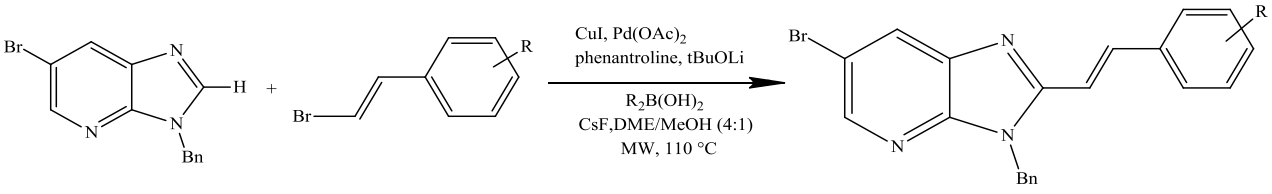
d'acides aryl, hétéroaryl ou alkyl boronique dans le DMF aqueux. L'utilisation d'un catalyseur en cuivre et de bathophénanthroline comme ligand s'est avérée déterminant dans la réalisation de ces réactions. Le protocole optimisé a été étendu aux organotrifluoroborates alkylo-aryliques ou hétéroaryliques potassiques [176].



194

Schéma 132 : Synthèse de 2-aryles/imidazo[4,5-*b*]pyridines à 3 substituants.

Baladi et al. ont décrit la première alcénylation directe en position C_2 de la précieuse imidazo[4,5-*b*]pyridine 3H favorisée par la co-catalyse Pd/Cu assistée par micro-ondes. Ainsi, en utilisant $Pd(OAc)_2$, CuI, la phénanthroline et le tBuOLi dans des conditions d'irradiation par micro-ondes à 120 °C pendant 30 minutes, les β-bromostyrènes, riches ou déficients en électrons, peuvent affecter la position C_2 de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine avec des rendements de modérés à bons (schéma 133). Divers groupes fonctionnels, notamment les halogénures, les acétals, les éthers et les groupements cyano, ont été bien tolérés par les conditions réactionnelles, et plus important encore, ces groupes peuvent être utilisés pour d'autres transformations chimiques ultérieurs [177].

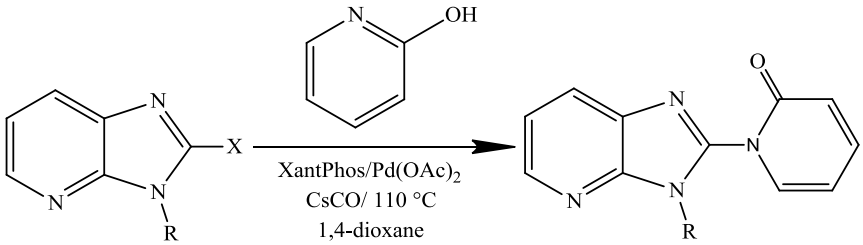


195

Schéma 133 : Synthèse de 2-styrène-imidazo[4,5-*b*] pyridines.

Un autre accès rapide et facile aux analogues imidazo[4,5-*b*]pyridine substituée en position C_2, utilisant des réactions de couplage croisé Buchwald-Hartwig à médiation palladiée, a été signalé par Khader et al. [178]. L'utilisation d'hétérocycles énolisables comme partenaires de couplage croisé a donné lieu à une vaste gamme d'analogues imidazo[4,5-*b*]pyridiniques susceptibles d'avoir une importance médicinale. XantPhos (4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-diméthylxanthene) et $Pd(OAc)_2$ se sont révélés plus efficaces pour le couplage de 2-halo-imidazo[4,5-*b*]pyridines avec des pyridones nucléophiles (schéma 134). D'une façon similaire, une approche régiosélective pour la synthèse de 3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine et de 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine à 2 substituants a également été décrite dans la littérature. Les auteurs ont obtenu des produits dont le rendement varie de moyen à excellent (49%-95%). L'efficacité globale d'un processus de couplage croisé est significativement affectée par la structure du ligand (BINAP, XantPhos) et du catalyseur. Par

conséquent, l'utilisation d'un ligand avec des propriétés stériques et électroniques appropriées est très cruciale pour traiter les substrats problématiques et spécifiques dans ce domaine.

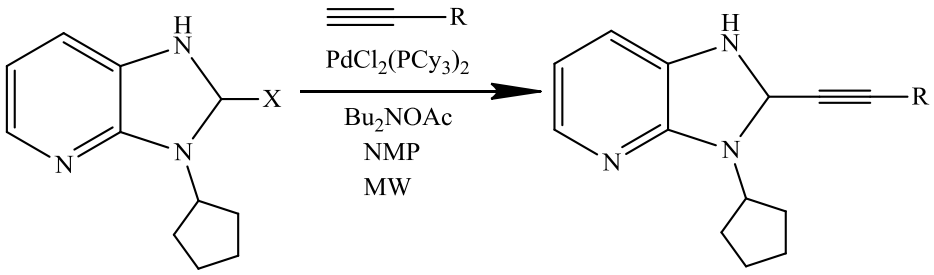


X : Cl, Br, I
R : Alkyl, Cycloalkyl

196

Schéma 134 : Fonctionnalisation des imidazo[4,5-*b*]pyridines en position C_2 à l'aide de 2-hydroxypyridine avec XantPhos et $Pd(OAc)_2$.

L'amélioration de l'efficacité du système catalytique par l'utilisation d'un catalyseur au palladium avec des ligands stériquement exigeants et riches en électrons qui y sont attachés a souvent été démontrée comme étant un moyen approprié d'effectuer la réaction Sonogashira sans cuivre. Sajith et al. [27] ont signalé que $PdCl_2(PCy_3)_2$ (scheme135) est un catalyseur efficace pour des réactions de couplage croisé Sonogashira, sans cuivre et sans amine, de 2-halo-3-alkyl imidazo[4,5-*b*]pyridines (I, Br, Cl) utilisant du tétrabutylammonium comme activateur dans la N-méthylpyrrolidone (NMP) dans des conditions améliorées par micro-ondes.



197

X : Cl, Br, I
R : Ar, 1-hydroxyethyl

Schéma 135 : Synthèse de 2-halo-3-alkylimidazo[4,5-*b*]pyridines.

Conclusion :

Le présent travail, qui couvre plus de 100 références les plus récentes sur l'activité, la synthèse chimique et la réactivité des imidazo[4,5-*b*]pyiridines, devrait permettre d'examiner de plus près les composés dérivés de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine pour les informations orientées afin de développer des molécules cliniquement viables.

Notre travail aura comme objectif la réalisation de nouvelles imidazo[4,5-*b*]pyridines par l'emploi de la voie de synthèse de la catalyse par transfert de phase, en utilisant plusieurs agents alkylants. Par la suite les produits synthétisés seront évalués dans différents domaines afin d'examiner leurs applications.

Références

[1] D. M. Feng *et al.*, "No Title," *Bioorg. Med. Chem.Lett*, vol. 15, pp. 2385–2388, 2005.

[2] S. S. Kulkarni and A. H. Newman, "Discovery of heterobicyclic templates for novel metaotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 17, no. 11, pp. 2987–2991, 2007, doi: 10.1016/j.bmcl.2007.03.066.

[3] A. Cappelli *et al.*, "Further studies on imidazo[4,5-*b*]pyridine AT1 angiotensin II receptor antagonists. Effects of the transformation of the 4-phenylquinoline backbone into 4-phenylisoquinolinone or 1-phenylindene scaffolds," *J. Med. Chem.*, vol. 49, no. 22, pp. 6451–6464, Nov. 2006, doi: 10.1021/jm0603163.

[4] B. F. McGuinness *et al.*, "Discovery of 2-aminoimidazopyridine adenosine A2A receptor antagonists," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 20, no. 22, pp. 6845–6849, 2010, doi: 10.1016/j.bmcl.2010.08.064.

[5] R. Li, J. Tian, W. Li, and J. Xie, "Effects of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-*b*] pyridine (PhIP) on histopathology, oxidative stress, and expression of c-fos, c-jun and p16 in rat stomachs," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 55, pp. 182–191, 2013, doi: 10.1016/j.fct.2012.12.054.

[6] S. Sugiyama *et al.*, "Plasma levels of pentosidine in diabetic patients: An advanced glycation end product," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 9, no. 9, pp. 1681–1688, 1998.

[7] A. P. Taylor, R. P. Robinson, Y. M. Fobian, D. C. Blakemore, L. H. Jones, and O. Fadeyi, "Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 14, no. 28, pp. 6611–6637, 2016, doi: 10.1039/c6ob00936k.

[8] E. Vitaku, D. T. Smith, and J. T. Njardarson, "Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals," *J. Med. Chem.*, vol. 57, no. 24, pp. 10257–10274, 2014, doi: 10.1021/jm501100b.

[9] J. Boström, D. G. Brown, R. J. Young, and G. M. Keserü, "Expanding the medicinal chemistry synthetic toolbox," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 17, no. 10, pp. 709–727, 2018, doi: 10.1038/nrd.2018.116.

[10] D. G. Brown and J. Boström, "Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone?," *J. Med. Chem.*, vol. 59, no. 10, pp. 4443–4458, 2016, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01409.

[11] T. W. J. Cooper, I. B. Campbell, and S. J. F. MacDonald, "Factors determining the selection of organic reactions by medicinal chemists and the use of these reactions in arrays (Small Focused Libraries)," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 49, no. 44, pp. 8082–8091, 2010, doi: 10.1002/anie.201002238.

[12] A. K. Bagdi, S. Santra, K. Monir, and A. Hajra, "Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines: A decade update," *Chem. Commun.*, vol. 51, no. 9, pp. 1555–1575, 2015, doi: 10.1039/c4cc08495k.

[13] M. Hranjec, "American Journal of Drug Delivery and Therapeutics Synthesis and antiproliferative activity of novel amino substituted tetracyclic imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives," *Am. J. Drug Deliv. Ther.*, vol. 7, no. 10, pp. 2349–7211, 2020, [Online]. Available: https://medicinalchemistry.pharmaceuticalconferences.

[14] R. W. Middleton and D. G. Wibberley, "Synthesis of imidazo[4,5- *b*]- and [4,5- c]pyridines," *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 17, no. 8. pp. 1757–1760, 1980, doi: 10.1002/jhet.5570170824.

[15] D. Vanda, P. Zajdel, and M. Soural, "Imidazopyridine-based selective and multifunctional ligands of biological targets associated with psychiatric and neurodegenerative diseases," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 181. Elsevier Masson s.r.l., p. 111569, Nov. 01, 2019, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111569.

[16] A. N. Nicholson and P. A. Pascoe, "H3C," pp. 205–211, 1986.

[17] "Drug Approval Package: Ambien (Zolpidem Tartrate) NDA 19908." https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/pre96/019908_S000_AmbienTOC.cfm (accessed May 02, 2021).

[18] P. D. IRMSCHER, KLAUS, DR, ; SAIKO, OTTO, DR, ; MINCK, KLAUS-OTTO, DR, ; WOLF, HANS- PETER, "IMIDAZO (4,5-C) PYRIDINES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION," *EP0082369*, 1986.

[19] J. P. Galmiche *et al.*, "Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: Effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 19, no. 6, pp. 655–662, 2004, doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01893.x.

[20] S. El Kazzouli, A. Griffon Du Bellay, S. Berteina-Raboin, P. Delagrange, D. H. Caignard, and G. Guillaumet, "Design and synthesis of 2-phenylimidazo[1,2-a]pyridines as a novel class of melatonin receptor ligands," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 46, no. 9, pp. 4252–4257, 2011, doi: 10.1016/j.ejmech.2011.06.030.

[21] F. Shibahara, R. Sugiura, E. Yamaguchi, A. Kitagawa, and T. Murai, "Synthesis of Fluorescent 1,3-Diarylated Imidazo [1,5-a] pyridines : Oxidative Condensation-Cyclization of Aryl-2-Pyridylmethylamines and Aldehydes with Elemental

Sulfur as an Oxidant 2-pyridylmethylamines proceeded in the presence of a stoichiome," *J. Org. Chem.*, no. 13, pp. 3566–3568, 2009.

[22] B. Lemrova, P. Smyslova, I. Popa, P. Zajdel, and M. Soural, "Directed Solid-Phase Synthesis of Trisubstituted Imidazo[4,5‐c]pyridines and Imidazo[4,5‐*b*]pyridines," 2014.

[23] H. Lavrard-Meyer, "Synthèse et fonctionnalisation du motif pyridine-[b]-bicyclique," Claude Bernard Lyon 1, Lyon, 2017.

[24] V. Bavetsias *et al.*, "Imidazo[4,5-b]pyridine derivatives as inhibitors of aurora kinases: Lead optimization studies toward the identification of an orally bioavailable preclinical development candidate," *J. Med. Chem.*, vol. 53, no. 14, pp. 5213–5228, Jul. 2010, doi: 10.1021/jm100262j.

[25] S. Y. Lin, Y. Isome, E. Stewart, J. F. Liu, D. Yohannes, and L. Yu, "Microwave-assisted one step high-throughput synthesis of benzimidazoles," *Tetrahedron Lett.*, vol. 47, no. 17, pp. 2883–2886, 2006, doi: 10.1016/j.tetlet.2006.02.127.

[26] A. J. Rosenberg, J. Zhao, and D. A. Clark, "Synthesis of imidazo[4,5-*b*]pyridines and imidazo[4,5-b]pyrazines by palladium catalyzed amidation of 2-chloro-3-amino-heterocycles," *Org. Lett.*, vol. 14, no. 7, pp. 1764–1767, 2012, doi: 10.1021/ol300359s.

[27] A. M. Sajith and A. Muralidharan, "Microwave enhanced Suzuki coupling: A diversity-oriented approach to the synthesis of highly functionalised 3-substituted-2-aryl/heteroaryl imidazo[4,5-b]pyridines," *Tetrahedron Lett.*, vol. 53, no. 9, pp. 1036–1041, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.12.051.

[28] A. M. Sajith and A. Muralidharan, "Exploration of copper and amine-free Sonogashira cross coupling reactions of 2-halo-3-alkyl imidazo[4,5-*b*]pyridines using tetrabutyl ammonium acetate as an activator under microwave enhanced conditions," *Tetrahedron Lett.*, vol. 53, no. 39, pp. 5206–5210, 2012, doi: 10.1016/j.tetlet.2012.07.028.

[29] J. Wu, X. Xing, and G. Cuny, "Synthesis of Substituted Imidazo[1,5-a]pyrimidines, 1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridines and 3-methyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridines," *Lett. Org. Chem.*, vol. 6, no. 3, pp. 203–207, 2009, doi: 10.2174/157017809787893000.

[30] A. J. Rosenberg, T. M. Williams, A. J. Jordan, and D. A. Clark, "Synthesis of 2-amino-imidazo[4,5-*b*]pyridines," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 11, no. 18, pp. 3064–3072, May 2013, doi: 10.1039/c3ob40413g.

[31] A. E. C. and A. V. Kirsanov, *Zh. Russ. Fiz.-Khim. Obs.*, vol. 59, p. 417, 1927.

[32] A. E. T. and A. V. Kirsanow, *Chem. Ber*, vol. 60, p. 775, 1927.

[33] G. Mladenova and E. Lee-Ruff, "Cyclobutanone photoadducts of HCN and malononitrile: useful intermediates for the synthesis of C-nucleosides," *Tetrahedron Lett.*, vol. 48, no. 15, pp. 2787–2789, 2007, doi: 10.1016/j.tetlet.2007.02.046.

[34] D. V. Dekhane, S. S. Pawar, S. V. Gupta, M. S. Shingare, and S. N. Thore, "Lithium bromide catalyzed solvent free method for synthesis of 2-substituted benzimidazoles and imidazopyridines," *Chinese Chem. Lett.*, vol. 21, no. 5, pp. 519–523, 2010, doi: 10.1016/j.cclet.2009.11.034.

[35] L. Dymińska, A. Gągor, Z. Talik, J. Lorenc, and J. Hanuza, "Vibrational spectra and structure of methyl-derivatives of imidazo[4,5-c]pyridine based on DFT quantum chemical calculations and XRD studies," *Vib. Spectrosc.*, vol. 57, no. 2, pp. 229–241, 2011, doi: 10.1016/j.vibspec.2011.07.009.

[36] R. Martínez-Palou, L. G. Zepeda, H. Höpfl, A. Montoya, D. J. Guzmán-Lucero, and J. Guzmán, "Parallel and automated library synthesis of 2-long alkyl chain benzoazoles and azole[4,5-*b*]pyridines under microwave irradiation," *Mol. Divers.*, vol. 9, no. 4, pp. 361–369, 2005, doi: 10.1007/s11030-005-6357-5.

[37] M. J. Myllymäki and A. M. P. Koskinen, "A rapid method for the preparation of 2-substituted oxazolo[4,5-*b*]pyridines using microwave-assisted direct condensation reactions," *Tetrahedron Lett.*, vol. 48, no. 13, pp. 2295–2298, 2007, doi: 10.1016/j.tetlet.2007.01.161.

[38] D. L. Garmaise and J. Komlossy, "The Preparation of 2-Arylimidazo[4,5-b]pyridines," *J. Org. Chem.*, vol. 29, no. 11, pp. 3403–3405, 1964, doi: 10.1021/jo01034a504.

[39] A. G. Arvanitis *et al.*, "CRF Ligands via suzuki and negishi couplings of 3-pyridyl boronic acids or halides with 2-benzyloxy-4-chloro-3-nitropyridine," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 13, no. 2, pp. 289–291, 2003, doi: 10.1016/S0960-894X(02)00835-1.

[40] Y. M. Y. and L. I. Shcherbina, "PREPARATION OF 2-ARYL-SUBSTITUTED LMIDAZO[4,5-b]PYRIDINES AND IMIDAZO[4,5-c]PYRIDINES," no. 5, pp. 639–645, 1987.

[41] S. Mylonas and A. Mamalis, "Synthesis and antitumor activity of new thiosemicarbazones of 2-acetylimidazo [4,5-*b*]pyridine," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 42, no. 7, pp. 1273–1281, 2005, doi: 10.1002/jhet.5570420705.

[42] K. Aghapoor, F. Mohsenzadeh, and H. R. Darabi, "Efficient and practical procedures for the synthesis of bis-benzimidazoles in dry media under various reaction conditions," *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. B J. Chem. Sci.*, vol. 60, no. 8, pp. 901–903, 2005, doi: 10.1515/znb-2005-0814.

[43] S. B. S. J. S. Biradar, P. Rajesab, *J. Chem.*, vol. 579612, pp. 1–8, 2014.

[44] M. D. T. B. G. Jones, S. K. Branch, A. S. Thompson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, vol. 1, p. 2685, 1996.

[45] I. K. Khanna, R. M. Weier, K. T. Lentz, L. Swenton, and D. C. Lankin, "Facile, Regioselective Syntheses of N-Alkylated 2, 3-Diaminopyridines and Imidazo[4,5-*b*]pyridines," *J. Org. Chem.*, vol. 60, no. 4, pp. 960–965, 1995, doi: 10.1021/jo00109a029.

[46] W. Zeinyeh, J. Pilmé, S. Radix, and N. Walchshofer, "Regioselective N-alkylation of imidazo[4,5-*b*]pyridine-4-oxide derivatives: an experimental and DFT study," *Tetrahedron Lett.*, vol. 50, no. 16, pp. 1828–1833, 2009, doi: 10.1016/j.tetlet.2009.02.006.

[47] S. Moon and H. Shin, "Formation of Genotoxic 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-*b*] pyridine (PhIP) and Its Kinetics in a Model System," vol. 22, pp. 137–145, 2013, doi: 10.1007/s10068-013-0059-z.

[48] N. V. Ivanova, S. I. Sviridov, and A. E. Stepanov, "Parallel solution-phase synthesis of substituted 2-(1,2,4-triazol-3-yl)benzimidazoles," *Tetrahedron Lett.*, vol. 47, no. 46, pp. 8025–8027, 2006, doi: 10.1016/j.tetlet.2006.09.061.

[49] D. . Ryabukhina, S.V.; Plaskona, A.S.; Volochnyuk, "Synthesis of Fused Imidazoles and Benzothiazoles from (Hetero)aromatic ortho-Diamines of ortho-Aminothiophenol and Aldehydes Promoted by Chlorotrimethylsilane.," vol. 21, pp. 3715–3726, 2006.

[50] G. B. K.J. McClure, L. Huang, K.L. Arienti, F.U. Axe, A. Brunmark, J. Blevitt, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 16, pp. 1921–1928, 2006.

[51] V. A. Mamedov, N. A. Zhukova, T. N. Beschastnova, A. T. Gubaidullin, A. A. Balandina, and S. K. Latypov, "A reaction for the synthesis of benzimidazoles and 1H-imidazo[4,5-*b*] pyridines via a novel rearrangement of quinoxalinones and their aza-analogues when exposed to 1,2-arylenediamines," *Tetrahedron*, vol. 66, no. 51, pp. 9745–9753, 2010, doi: 10.1016/j.tet.2010.10.026.

[52] D. W. Robertson *et al.*, "Structure-Activity Relationships of Arylimidazopyridine Cardiotonics: Discovery and Inotropic Activity of 2-[2-Methoxy-4-(methylsulfinyl)phenyl]-1H-imidazo[4, 5-c]pyridine," *J. Med. Chem.*, vol. 28, no. 6, pp. 717–727, 1985, doi: 10.1021/jm00383a006.

[53] P. Savarino, G. Viscardi, E. Barni, and G. Di Modica, "Quaternary salts and polymethine dyes from 2- (methylpyridyl)-X- azolo[4,5- *b*]pyridine," *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 24, no. 4. pp. 1053–1060, 1987, doi: 10.1002/jhet.5570240428.

[54] W. D. M. Weingarten, N. Liming, and J. A. Sikorski, *www.espacenet.com*, p. 6727, 2004.

[55] S. Kumar, V. Luxami, R. Saini, and D. Kaur, "Superimposed molecular keypad lock and half-subtractor implications in a single fluorophore," *Chem. Commun.*, no. 21, pp. 3044–3046, 2009, doi: 10.1039/b900131j.

[56] W. R. Boer, W. Ulrich, M. Eltze, D. Marx, and U. Graedler, "No Title," *www.espacenet.com*, p. 30768, 2005.

[57] D. V. K. M. Krasavin, V. V. Kobak, T. Y. Bondarenko, "PREPARATION OF 1-ALKYL-2-ARYL-1H-IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINES FROM 2-ALKYLAMINO-3-AMINOPYRIDINES AND AROMATIC ALDEHYDES USING AIR AS AN OXIDANT," *Heterocycles*, vol. 65, no. 9, pp. 2189–2194, 2005.

[58] M. Oguchi *et al.*, "Molecular Design , Synthesis , and Hypoglycemic Activity of a Series of Thiazolidine-2,4-diones," *J. Med. Chem.*, vol. 43, pp. 3052–3066, 2000.

[59] E. M. V. Bavetsias, C. Sun, N. Bouloc, J. Reynisson, P. Workman, S. Linardopoulos, "Hit generation and exploration: Imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives as inhibitors of Aurora kinases," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 17, no. 23, pp. 6567–6571, Dec. 2007, doi: 10.1016/j.bmcl.2007.09.076.

[60] C. G. Blettner, W. A. König, G. Rühter, W. Stenzel, and T. Schotten, "Parallel synthesis of polyethylene glycol supported biaryl benzimidazoles and imidazopyridines," *Synlett*, no. 3, pp. 307–310, 1999, doi: 10.1055/s-1999-2598.

[61] J. E. Bemis *et al.*, "Discovery of oxazolo[4,5-*b*]pyridines and related heterocyclic analogs as novel SIRT1 activators," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 19, no. 8, pp. 2350–2353, 2009, doi: 10.1016/j.bmcl.2008.11.106.

[62] E. Farrant and S. S. Rahman, "A solid-phase synthetic route to substituted 7-azabenzimidazoles suitable for combinatorial library synthesis," *Tetrahedron Lett.*, vol. 41, no. 28, pp. 5383–5386, 2000, doi: 10.1016/S0040-4039(00)00859-5.

[63] S. Z. C Mougin, J Sanion, "A practical route to pyrazines and quinoxalines, and an unusual synthesis of benzimidazoles," *Heterocycles*, vol. 74, p. 211.

[64] W. Chrisman and M. J. Tanga, "Synthesis and Mutagenic Potency of Structural Isomers of 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine," pp. 1–9, 2008.

[65] K. R. F. Stappenbeck, A. Konradi, J. Jagodzinski, Ch. Semako, Y. Xu, J. Smith and WO, "No Title," *www.espacenet.com*, p. 127584, 2006.

[66] C. G. D. Niculesku-Duvaz, C. J. Springer, A. L. Gril, R. D. Taylor, R. M. Marais, H. Dijkstra and W. D. Menard, and V. E. Roman, "No Title," *www.espacenet.com.*, p. 043090, 2006.

[67] A. Nourry *et al.*, “BRAF inhibitors based on an imidazo[4,5]pyridin-2-one scaffold and a meta substituted middle ring,” *J. Med. Chem.*, vol. 53, no. 5, pp. 1964–1978, 2010, doi: 10.1021/jm901509a.

[68] H. Göker and S. Özden, “Regioselective N–alkylation of 2– (3,4–dimethoxyphenyl)imidazo[4,5–*b*] and [4,5–c]pyridine oxide derivatives: Synthesis and structure elucidation by NMR,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1197, pp. 183–195, 2019, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.07.058.

[69] S. J. Bader *et al.*, “Route Selection and Optimization in the Synthesis of Two Imidazopyridine Inhibitors of DGAT-2,” *Org. Process Res. Dev.*, vol. 22, no. 3, pp. 360–367, 2018, doi: 10.1021/acs.oprd.8b00005.

[70] M. A. Iqbal *et al.*, “Design, synthesis, and biological evaluation of imidazopyridine-linked thiazolidinone as potential anticancer agents,” *Arch. Pharm. (Weinheim).*, vol. 353, no. 10, pp. 1–24, Oct. 2020, doi: 10.1002/ardp.202000071.

[71] N. M. Ghanem, F. Farouk, R. F. George, S. E. S. Abbas, and O. M. El-Badry, “Design and synthesis of novel imidazo [4,5-*b*]pyridine based compounds as potent anticancer agents with CDK9 inhibitory activity,” *Bioorg. Chem.*, vol. 80, pp. 565–576, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.bioorg.2018.07.006.

[72] R. D. Padmaja, C. V. Devi, N. Mukku, K. Chanda, and B. Maiti, “Rapid Construction of an Imidazo[4,5-*b*] pyridine Skeleton from 2-Chloro-3-nitropyridine via Tandem Reaction in H2O-IPA Medium,” *ACS Omega*, vol. 3, no. 4, pp. 4583–4590, Apr. 2018, doi: 10.1021/acsomega.8b00426.

[73] R. W. Bürli *et al.*, “DNA binding ligands targeting drug-resistant Gram-positive bacteria. Part 2: C-terminal benzimidazoles and derivatives,” *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 14, no. 5, pp. 1259–1263, 2004, doi: 10.1016/j.bmcl.2003.12.043.

[74] J. L. Y. K. Yun and J. A. Porco, “Polymer-Assisted Parallel Solution Phase Synthesis of Substituted Benzimidazoles,” *Synlett*, pp. 739–742, 2002.

[75] Y. C. and B. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, vol. 1, pp. 2683–2685, 1980.

[76] R. Vinodkumar, M. A. Chari, and P. K. Dubey, “An alternate approach for the synthesis of 2-substituted-arylimidazo [4,5-**b**] pyridines and their anti-bacterial activity,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 44, no. 6, pp. 1537–1541, 2007, doi: 10.1002/jhet.5570440649.

[77] L. Bukowski and R. Kaliszan, “Imidazo [4,5-*b*] pyridine Derivatives of Potential Tuberculostatic Activity,” vol. 127, pp. 121–127, 1991.

[78] C. H. G. R. P. Kale, M. U. Shaikh, G. R. Jadhav, “Eco-friendly and facile synthesis of 2-substituted-1H-imidazo [4,5-*b*]pyridine in aqueous medium by air oxidation,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 50, no. 16, pp. 1780–1782, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.tetlet.2008.12.104.

[79] W. R. G. Aslantan, J. E. Lachnowicz, M. Y. Berlin, and J. J. Hwa, “N,” *www.espacenet.com.*, p. 108958, 2008.

[80] M. Gao, M. Wang, and Q. H. Zheng, “Synthesis of carbon-11-labeled imidazopyridine- and purine-thioacetamide derivatives as new potential PET tracers for imaging of nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (NPP1),” *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 26, no. 5, pp. 1371–1375, 2016, doi: 10.1016/j.bmcl.2016.01.081.

[81] S. L. Harer and M. S. Bhatia, “In-silico docking based design and synthesis of [1H,3H] imidazo[4,5-*b*] pyridines as lumazine synthase inhibitors for their effective antimicrobial activity,” *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 6, no. 4, pp. 285–296, Oct. 2014, doi: 10.4103/0975-7406.142962.

[82] J. Le Bescont, “Inhibiteurs photo-contrôlables de la famille TAM - Méthodologie de sulfénylation directe d’imidazopyridines,” Paris-Saclay, 2021.

[83] N. Chitranagari, “Design and One-Pot Synthesis of (1H, 3H) Imidazo[4,5-*b*] Pyridines: Novel Therapeutic Agents Against M. Tuberculosis,” *Chem. Sci. Trans.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–16, 2015, doi: 10.7598/cst2015.936.

[84] K. V Bukhryakov, A. V Kurkin, and M. A. Yurovskaya, “SYNTHETIC APPROACHES TO IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINE DERIVATIVES (REVIEW),” Moscow, 2011.

[85] C. Salomé, M. Schmitt, and J. J. Bourguignon, “Rapid synthesis of imidazo[4,5-*b*]pyridine containing polycyclics by means of palladium-catalyzed amidation of 2-chloro-3-nitropyridine,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 50, no. 27, pp. 3798–3800, 2009, doi: 10.1016/j.tetlet.2009.04.031.

[86] F. Janssens, J. Torremans, M. Janssen, R. A. Stokbroekx, M. Luyckx, and P. A. J. Janssen, “New Antihistaminic N-Heterocyclic 4-Piperidinamines. 1. Synthesis and Antihistaminic Activity of N-(4-Piperidinyl)-1H-benzimidazol-2-amines,” *J. Med. Chem.*, vol. 28, no. 12, pp. 1925–1933, 1985, doi: 10.1021/jm00150a028.

[87] J. Yin and S. L. Buchwald, “Pd-catalyzed intermolecular amidation of aryl halides: The discovery that xantphos can be trans-chelating in a palladium complex,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, no. 21, pp. 6043–6048, 2002, doi: 10.1021/ja012610k.

[88] E. Marie Kirwen *et al.*, “2,3-Diaryl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives as potential anticancer and anti-inflammatory agents,” *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 7, no. 1, pp. 73–79, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.apsb.2016.05.003.

[89] M. Liu *et al.*, "Design, Synthesis, and Fungicidal Activity of Novel Imidazo[4,5-*b*]pyridine Derivatives," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 55, no. 9, pp. 2061–2068, Sep. 2018, doi: 10.1002/jhet.3243.

[90] A. Poorfreidoni and R. Ranjbar-Karimi, "Synthesis of substituted imidazopyridines from perfluorinated pyridine derivatives," *Tetrahedron Lett.*, vol. 57, no. 51, pp. 5781–5783, 2016, doi: 10.1016/j.tetlet.2016.11.045.

[91] N. T. Jui and S. L. Buchwald, "Cascade palladium catalysis: A predictable and selectable regiocontrolled synthesis of N-arylbenzimidazoles," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 52, no. 44, pp. 11624–11627, 2013, doi: 10.1002/anie.201306007.

[92] Y. Li *et al.*, "Access to 2-pyridinylamide and imidazopyridine from 2-fluoropyridine and amidine hydrochloride," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 18, no. 45, pp. 9292–9299, 2020, doi: 10.1039/d0ob01904f.

[93] R. E. Deasy *et al.*, "Preparation of 2-aminopyridoimidazoles and 2-aminobenzimidazoles via phosphorus oxychloride-mediated cyclization of aminoureas," *J. Org. Chem.*, vol. 79, no. 8, pp. 3688–3695, 2014, doi: 10.1021/jo500360k.

[94] N. Zheng, K. W. Anderson, X. Huang, H. N. Nguyen, and S. L. Buchwald, "A Palladium-Catalyzed Regiospecific Synthesis ofN-Aryl Benzimidazoles," *Angew. Chemie*, vol. 119, no. 39, pp. 7653–7656, 2007, doi: 10.1002/ange.200702542.

[95] B. Zou, Q. Yuan, and D. Ma, "Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles by a Cu-catalyzed cascade aryl amination/condensation process," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 46, no. 15, pp. 2598–2601, 2007, doi: 10.1002/anie.200700071.

[96] J. E. R. Sadig, R. Foster, F. Wakenhut, and M. C. Willis, "Palladium-catalyzed synthesis of benzimidazoles and quinazolinones from common precursors," *J. Org. Chem.*, vol. 77, no. 21, pp. 9473–9486, 2012, doi: 10.1021/jo301805d.

[97] X. Lv and W. Bao, "Copper-catalyzed cascade addition/cyclization: An efficient and versatile synthesis of N-substituted 2-heterobenzimidazoles," *J. Org. Chem.*, vol. 74, no. 15, pp. 5618–5621, 2009, doi: 10.1021/jo900743y.

[98] D. Suresh, A. Dhakshinamoorthy, K. Kanagaraj, and K. Pitchumani, "Synthesis of 2-substituted 3-ethyl-3H-imidazo [4,5-*b*]pyridines catalyzed by Al3+-exchanged K10 clay as solid acids," *Tetrahedron Lett.*, vol. 54, no. 48, pp. 6479–6484, 2013, doi: 10.1016/j.tetlet.2013.09.086.

[99] M. E. Tedder *et al.*, "Structure-based design, synthesis, and antimicrobial activity of purine derived SAH/MTA nucleosidase inhibitors," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 14, no. 12, pp. 3165–3168, 2004, doi: 10.1016/j.bmcl.2004.04.006.

[100] B. E. Tomczuk *et al.*, "2-Phenyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-3-acetamides as Non-Benzodiazepine Anticonvulsants and Anxiolytics," *J. Med. Chem.*, vol. 34, pp. 2993–3006, 1991.

[101] J. G. R. Vidal Juan, P. R. Estwood, *WO 2005/100353, www.espacenet.com.*

[102] G. J. K. M. J. Wanner, B. Rodenko, M. Koch, *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids*, vol. 23, p. 1313, 2004.

[103] M. McLaughlin, M. Palucki, and I. W. Davies, "Efficient access to cyclic ureas via Pd-catalyzed cyclization," *Org. Lett.*, vol. 8, no. 15, pp. 3311–3314, 2006, doi: 10.1021/ol061233j.

[104] B. V. J. J. A. Bosch, I. C. Moruno, "No Title," *WO 2008/080461, www.espacenet.com.*

[105] A. D. and O. Hahmann, "Synthese von 2-Oxy-imidazolo-(5',4' : 2,3)-pyridinen*) Synthesen stickstoffhaltfger Heterocyclen, XII. Mittellung* *)," *Arch. Pharm*, vol. 290, pp. 20–31, 1957.

[106] K. Gobis, H. Foks, M. Serocki, E. Augustynowicz-Kopeć, and A. Napiórkowska, "Synthesis and evaluation of in vitro antimycobacterial activity of novel 1H-benzo[d]imidazole derivatives and analogues," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 89, pp. 13–20, 2015, doi: 10.1016/j.ejmech.2014.10.031.

[107] J.-S. Y. A. G. Arvanitis, J. T. Rescinito, C. R. Arnold, R. G. Wilde, G. A. Cain, J. H. Sun, S. P. A. Ch. A. Teleha, L. W. Fitzgerald, J. McElroy, R. Zaczek, P. R. Hartig, S. Grossman, and and D. W. R. P. J. Gilligan, R. E. Olson, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 13, p. 125, 2003.

[108] Y. M. Y. and A. F. Efremenko, *USSR Pat*, vol. 235, p. 921, 1997.

[109] D. Vanda *et al.*, "Novel non-sulfonamide 5-HT6 receptor partial inverse agonist in a group of imidazo[4,5-*b*]pyridines with cognition enhancing properties," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 144, no. 2018, pp. 716–729, 2018, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.12.053.

[110] J. Gawad and C. Bonde, "Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 6-(4-nitrophenoxy)-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives as novel antitubercular agents: Future DprE1 inhibitors," *Chem. Cent. J.*, vol. 12, no. 1, p. 138, Dec. 2018, doi: 10.1186/s13065-018-0515-1.

[111] L. Zhang *et al.*, "Design, synthesis and biological evaluation of novel 3H-imidazole [4,5-*b*] pyridine derivatives as selective mTOR inhibitors," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 27, no. 15, pp. 3395–3398, 2017, doi: 10.1016/j.bmcl.2017.06.010.

[112] F. Perandones and and J. L. Soto, "Synthesis of imidazo[4,5-*b*]pyridine from Aminoimidazolecarbaldecarbaldehydes," *Heterocycl. Chem*, vol. 34, p. 107, 1997.

[113] T. Wesch, V. O. Iaroshenko, and U. Groth, “A convenient one-pot synthesis of 7-trifluoromethyl-substituted imidazo [4,5-*b*]pyridines,” *Synlett*, no. 10, pp. 1459–1462, 2008, doi: 10.1055/s-2008-1077794.

[114] V. O. Iaroshenko *et al.*, “Design and synthesis of polycyclic imidazole-containing N-heterocycles based on C-H activation/cyclization reactions,” *Adv. Synth. Catal.*, vol. 354, no. 13, pp. 2495–2503, 2012, doi: 10.1002/adsc.201200221.

[115] V. O. Iaroshenko *et al.*, “Design, synthesis and transformation of some heteroannulated 3-aminopyridines - Purine isosteres with exocyclic nitrogen atom,” *Tetrahedron*, vol. 69, no. 3, pp. 1217–1228, 2013, doi: 10.1016/j.tet.2012.11.026.

[116] D. Ostrovskyi *et al.*, “An efficient synthesis of 6-nitro-and 6-amino-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridines by cyclocondensation of 1-substituted 1H-imidazol-5-amines with 3-nitro-4H-chromen-4-one,” *Synlett*, no. 15, pp. 2299–2303, 2010, doi: 10.1055/s-0030-1258538.

[117] D. Ostrovskyi *et al.*, “3-methoxalylchromone - A versatile reagent for the regioselective synthesis of 1-desazapurine,” *Synthesis (Stuttg).*, no. 1, pp. 133–141, 2011, doi: 10.1055/s-0030-1258339.

[118] C. A. R. A.H.M. Al-Shaar, R.K. Chambers, D.W. Gilmour, D.J. Lythgoe, I. McClenaghan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, vol. 1, pp. 2789–2811, 1992.

[119] C. N. G. Sant-Ruf, B. Loukakou, “No Title,” *J. Hetrocycl. Chem*, vol. 18, pp. 1565–1570, 1981.

[120] A. H. Al-Shaar, D. W. Gilmour, D. J. Lythgoe, I. McClenaghan, and C. A. Ramsden, “A novel synthesis of purine and deazapurine derivatives from 5-aminoimidazoles,” *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, vol. 1, no. 9, pp. 551–552, 1989, doi: 10.1039/C39890000551.

[121] V. Iaroshenko, D. Sevenard, D. Volochnyuk, Y. Wang, A. Martiloga, and [nl]Andrei Tolmachev, “Facile Synthesis of Fluorinated 1-Desazapurines,” *Synthesis (Stuttg).*, vol. 2009, no. 11, pp. e3–e3, 2009, doi: 10.1055/s-0029-1216836.

[122] S. H. Mashraqui and H. Hariharasubrahmanian, “Application of commercially available anhydrous potassium fluoride for a convenient synthesis of ketene dithioacetals,” *J. Chem. Res. - Part S*, no. 8, pp. 492–493, 1999, doi: 10.1039/a901038f.

[123] J. A. Crawford, W. Fraser, and C. A. Ramsden, “Preparation of 9-substituted pyridine-stretched adenines and hypoxanthines,” *Synthesis (Stuttg).*, no. 8, pp. 1271–1278, 2009, doi: 10.1055/s-0028-1088028.

[124] G. Tennant, C. J. Wallis, and G. W. Weaver, “A new synthesis of substituted imidazo[4,5-*b*]pyridinones by reductive cyclisation of 4-nitro-l//-imidazol-5-yl di-, and tri-carbonyl compounds,” *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1*, no. 5, pp. 629–640, 1999, doi: 10.1039/a808202b.

[125] O. K. Al-Duaij, M. E. A. Zaki, and A. R. B. A. El Gazzar, “A simple precursor for highly functionalized fused imidazo[4,5-*b*]pyridines and imidazo[4,5-b]-1,8-naphthyridine,” *Molecules*, vol. 21, no. 12, pp. 2–11, 2016, doi: 10.3390/molecules21121646.

[126] M. E. A. Zaki, M. F. Proenc, and B. L. Booth, “Efficient Synthesis of 3 H -Imidazo [4,5-*b*] pyridines from Malononitrile and 5-Amino-4- (cyanoformimidoyl) imidazoles,” *JOC Artic.*, vol. 68, pp. 276–282, 2003.

[127] N. Kohyama and Y. Yamamoto, “A Facile Synthesis of AICAR from Inosine,” *Synthesis (Stuttg).*, no. 17, pp. 2639–2642, 2003, doi: 10.1055/s-2003-42455.

[128] N. Kojima, K. Inoue, R. Nakajima-Shibata, S. I. Kawahara, and E. Ohtsuka, “A new, but old, nucleoside analog: The first synthesis of 1-deaza-2′-deoxyguanosine and its properties as a nucleoside and as oligodeoxynucleotides,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 31, no. 24, pp. 7175–7188, 2003, doi: 10.1093/nar/gkh154.

[129] E. M. N. Desbois, J.-M. Chezal, F. Fauvelle, J.-C. Debouzy, C. Lartigue, A. Gueiffier, Y. Blache and and J.-C. T. J.-C. Madelmont, O. Chavignon, “No Title,” *Heterocycles*, vol. 65, p. 1121.

[130] I. M. M. Othman, M. A. M. Gad-Elkareem, E. Hassane Anouar, K. Aouadi, A. Kadri, and M. Snoussi, “Design, synthesis ADMET and molecular docking of new imidazo[4,5-*b*]pyridine-5-thione derivatives as potential tyrosyl-tRNA synthetase inhibitors,” *Bioorg. Chem.*, vol. 102, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104105.

[131] P. Mujumdar, T. Grkovic, and M. Krasavin, “A simple two-step access to diversely substituted imidazo[4,5-*b*]pyridines and benzimidazoles from readily available 2-imidazolines,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 54, no. 26, pp. 3336–3340, 2013, doi: 10.1016/j.tetlet.2013.04.036.

[132] G. D. C. J. Wu, X. Xing, “No Title,” *Lett. Org. Chem*, vol. 6, p. 203, 2009.

[133] C. S. Krylov, A. N. Komogortsev, B. V Lichitsky, A. N. Fakhrutdinov, A. A. Dudinov, and M. M. Krayushkin, “Three-component condensation of 4-imino-1-phenylimidazolidin-2-one with aldehydes and Meldrum ’ s acid : synthesis of imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5(4H,6H)-diones and 5-substituted 1-phenylhydantoins,” *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 55, no. 9, pp. 851–855, 2019, doi: 10.1007/s10593-019-02548-9.

[134] A. S. S. R. S. Begunov, T. V. Shebunina, V. A. Buzina, A. N. Fakhrutdinov, “Co-synthesis of 1-(3-aminopyridin-2-yl)-1H-benzimidazole and 3-(2-aminophenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine,” *Russ. Chem. Bull.*, vol. 65, no. 3, pp. 0822–0852, 2016, doi: 10.1016/j.saa.2006.08.007.

[135] M. Björk and S. Grivas, “Synthesis of novel 2-aminoimidazo[4,5-*b*]pyridines, including the thieno analogue of the

cooked-food mutagen IFP," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 43, no. 1, pp. 101–109, 2006, doi: 10.1002/jhet.5570430116.

[136] F. W. Y. Y. Xing, C. Liu, *Heterocycl. Commun.*, vol. 19, pp. 327–330, 2013.

[137] L. Zhang *et al.*, "3-(Imidazolyl methyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)methyl ethers: A novel series of mGluR2 positive allosteric modulators," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 18, no. 20, pp. 5493–5496, 2008, doi: 10.1016/j.bmcl.2008.09.026.

[138] K. Bouayad *et al.*, "SYNTHESIS OF NEW 6-BROMO-2-METHYL-IMIDAZO[4,5-*b*] PYRIDINE DERIVATIVES SYNTHESE DE NOUVEAUX DERIVES DE LA 6-BROMO-2-METHYL- IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE," *J. Maroc. Chim. Hétérocyclique*, vol. 18, no. 4, pp. 103–109, 2020.

[139] R. N. Shelke, D. N. Pansare, C. D. Pawar, A. K. Deshmukh, R. P. Pawar, and S. R. Bembalkar, "Synthesis of 3H-imidazo[4,5-*b*] pyridine with evaluation of their anticancer and antimicrobial activity," *Eur. J. Chem.*, vol. 8, no. 1, pp. 25–32, Mar. 2017, doi: 10.5155/eurjchem.8.1.25-32.1522.

[140] Y. M. Yutilov, K. Y. Lopatinskaya, N. N. Smolyar, and I. V. Korol', "Unexpected Result of Imidazo[4,5-*b*]pyridine Bromination," *Russ. J. Org. Chem.*, vol. 39, no. 2, pp. 280–281, 2003, doi: 10.1023/A:1025564908743.

[141] J. K. Park *et al.*, "The discovery and the structural basis of an imidazo[4,5-*b*]pyridine-based p21-activated kinase 4 inhibitor," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 26, no. 11, pp. 2580–2583, 2016, doi: 10.1016/j.bmcl.2016.04.037.

[142] P. K. Dubey, R. V. Kumar, S. M. Kulkarni, G. H. Sunder, G. Smith, and C. H. L. Kennard, "Unambiguous structural assignment of monoanils obtained from 2,3-pyridinediamines," *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.*, vol. 43, no. 5, pp. 952–956, 2004.

[143] M. Taha *et al.*, "Synthesis of 2-phenyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine as type 2 diabetes inhibitors and molecular docking studies," *Med. Chem. Res.*, vol. 26, no. 5, pp. 916–928, May 2017, doi: 10.1007/s00044-017-1806-0.

[144] S. M.-M. J. Elguero, A. Fruchier, *Bull. Soc. Chim. Fr*, vol. 175, pp. 2916–2923, 1972.

[145] R. Volpini, S. Costanzi, S. Viltori, G. Cristalli, and G. Lupidi, "Synthesis and adenosine deaminase inhibitory activity of 3'-deoxy-1- deazaadenosines," *Helv. Chim. Acta*, vol. 82, no. 12, pp. 2112–2118, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1522-2675(19991215)82:12<2112::AID-HLCA2112>3.0.CO;2-2.

[146] Y. Liu, W. Zhang, and M. L. Sayre, "A Straightforward Synthesis of Pentosidine Framework," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 47, pp. 683–686, 2010, doi: 10.1002/jhet.

[147] Y. Ouzidan, Y. K. Rodi, H. Zouihri, E. M. Essassi, and & S. W. Ng, "3-Benzyl-6-bromo-2-(2-furyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 66, pp. o1874–o1874, 2010.

[148] S. Dahmani, Y. K. Rodi, H. Zouihri, E. M. Essassi, and & S. W. Ng, "6-Bromo-1,3-dimethyl-1H-imidazo-[4,5-*b*]pyridin-2(3H)-one," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 66, pp. o1904–o1904, 2010.

[149] S. Bourichi, Y. K. Rodi, K. Misbahi, F. O. Chahdi, and E. M. Essassi, "SYNTHESES , REACTIVITES ET ACTIVITES BIOLOGIQUES DES IMIDAZO[4,5-*b*]PYRIDINES," vol. 18, no. 1, pp. 1–25, 2019.

[150] T. Wenzel and F. Seela, "16. Synthesis of 6-substituted 1-deazapurine 2′-deoxyribonucleosides," *Helv. Chim. Acta*, vol. 79, no. 1, pp. 169–178, 1996, doi: 10.1002/hlca.19960790117.

[151] G. R. Geen, T. J. Grinter, P. M. Kincey, and R. L. Jarvest, "The effect of the c-6 substituent on the regioselectivity of n-alkylation of 2-aminopurines," *Tetrahedron*, vol. 46, no. 19, pp. 6903–6914, 1990, doi: 10.1016/S0040-4020(01)87878-9.

[152] C. Karaaslan, F. Doganc, M. Alp, A. Koc, A. Z. Karabay, and H. Göker, "Regioselective N-alkylation of some imidazole-containing heterocycles and their in vitro anticancer evaluation," *J. Mol. Struct.*, vol. 1205, pp. 1–13, 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127673.

[153] V. R. Mallemula, N. N. Sanghai, V. Himabindu, and A. K. Chakravarthy, "Synthesis and characterization of antibacterial 2-(pyridin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazoles and 2-(pyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives," *Res. Chem. Intermed.*, vol. 41, no. 4, pp. 2125–2138, 2013, doi: 10.1007/s11164-013-1335-5.

[154] K. Bouayad, E. H. El Ghadraoui, Y. Ouzidan, M. Akhazzane, and E. M. Essassi, "SYNTHESIS OF NOVEL IMIDAZO [4,5-*b*] PYRIDINE AND BENZIMIDAZOL-2- SYNTHESIS OF NOVEL IMIDAZO [4,5-b] PYRIDINE AND BENZIMIDAZOL-2-ONE DERIVATIVES CONTAINING OXAZOLIDIN-2- ONE NUCLEUS," *J.MAR.CHIM.HETEROCYCL*, pp. 60–64, 2014.

[155] S. Dahmani *et al.*, "SYNTHESE OF NEW BIOACTIVE MOLECULES FROM THE IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINES," *J.MAR.CHIM.HETEROCYCL*, vol. 10, no. 1, pp. 37–40, 2011.

[156] W. Zeinyeh *et al.*, "Synthesis and modulation properties of imidazo[4,5-*b*]pyridin-7-one and indazole-4,7-dione derivatives towards the Cryptosporidium parvum CpABC3 transporter," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 6, pp. 2480–2488, 2010, doi: 10.1016/j.ejmech.2010.02.033.

[157] W. Zeinyeh, "Conception et synthèse d ' hétérocycles azotés et de dérivés stéroïdiens , modulateurs potentiels de transporteurs ABC (glycoprotéine-P) Waël Zeinyeh To cite this version : HAL Id : tel-00874305 Conception et synthèse

d ’ hétérocycles azotés et de dériv,” 2010.

[158] M. M. Elchaninov, A. A. Achkasova, and I. M. Elchaninov, “Synthesis and reactivity of 2-(furan-2-yl)-1(3)H-imidazo[4,5-*b*]pyridine,” *Russ. J. Org. Chem.*, vol. 50, no. 11, pp. 1676–1679, 2014, doi: 10.1134/S1070428014110207.

[159] N. Lougiakis, P. Marakos, N. Pouli, E. Fragopoulou, and R. Tenta, “Synthesis of new nebularine analogues and their inhibitory activity against adenosine deaminase,” *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 63, no. 2, pp. 134–142, 2015, doi: 10.1248/cpb.c14-00731.

[160] N. A. Valencia-Galicia, R. Corona-Sánchez, R. Ballinas-Indili, R. A. Toscano, M. L. Macías-Rubalcava, and C. Álvarez-Toledano, “Synthesis of novel N,N′-bis(triflyl)-1,7-dihydroimidazo[4,5-*b*]pyridines and their δ-bromolactone derivatives as antifungal agents,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 58, no. 32, pp. 3168–3171, 2017, doi: 10.1016/j.tetlet.2017.07.004.

[161] S. Bourichi *et al.*, “In vitro evaluation of the multidrug resistance reversing activity of novel imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives,” *Anticancer Res.*, vol. 38, no. 7, pp. 3999–4003, 2018, doi: 10.21873/anticanres.12687.

[162] I. S. Murthy, R. Sreenivasulu, G. Alluraiah, and R. Ramesh Raju, “Design, Synthesis, and Anticancer Activity of 1,2,3-Triazole Linked 1,2-Isoxazole-imidazo[4,5-*b*]pyridine Derivatives,” *Russ. J. Gen. Chem.*, vol. 89, no. 8, pp. 1718–1723, 2019, doi: 10.1134/S1070363219080279.

[163] A. V. Kazymov, L. P. Shchelkina, and and N. G. Kabirova, *Khim. Geterotsikl. Soedin*, vol. 2, p. 279, 1971.

[164] Y. M. Yutilov, Y. L. and V. F. Malyutina, and I. A. Svertilova, *Zh. Org. Khim*, vol. 34, pp. 1420–1421, 1998.

[165] Y. L. Yu. M. Yutilov, “Halogenation of 2-Unsubstituted and 2-Methylimidazo[4,5-*b*]pyridine Derivatives_,” *Russ. J. Org. Chem.*, vol. 41, no. I, pp. 575–579, 2005.

[166] T. Itoh, K. Ono, T. Sugawara, and Y. Mizuno, “Studies on the chemical synthesis of potential antimetabolites. 30. Regioselective introduction of a chlorine atom into the imidazo[4,5- *b*]pyridine nucleus,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 19, pp. 513–517, 1982, doi: 10.1002/jhet.5570190313.

[167] N. N. Smolyar, K. Y. Lopatinskaya, A. B. Vasilechko, D. A. Lomov, and Y. M. Yutilov, “Nitration of 1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one derivatives,” *Russ. J. Org. Chem.*, vol. 43, no. 3, pp. 417–421, 2007, doi: 10.1134/S1070428007030153.

[168] L. C. W. Chang *et al.*, “2,6,8-Trisubstituted-1-Deazapurines as Adenosine Receptor Antagonists.,” *J. Med. Chem*, vol. 50, pp. 828–834, 2007.

[169] T. Choshi, A. Tonari, H. Yoshioka, K. Harada, E. Sugino, and S. J. Hibino, *Org. Chem*, vol. 58, pp. 7952–7954, 1993.

[170] M. Mąkosza and K. Wojciechowski, “Nucleophilic substitution of hydrogen in heterocyclic chemistry,” *Chem. Rev.*, vol. 104, no. 5, pp. 2631–2666, 2004, doi: 10.1021/cr020086+.

[171] P. M. Lukasik *et al.*, “Synthesis and biological evaluation of imidazo[4,5-*b*]pyridine and 4-heteroaryl-pyrimidine derivatives as anti-cancer agents,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 57, pp. 311–322, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.ejmech.2012.09.034.

[172] J. Aziz, T. Baladi, and S. Piguel, “Direct Alkynylation of 3H-Imidazo[4,5-b]pyridines Using gem-Dibromoalkenes as Alkynes Source,” *J. Org. Chem.*, vol. 81, no. 10, pp. 4122–4133, 2016, doi: 10.1021/acs.joc.6b00406.

[173] C. H. Senanayake *et al.*, “Magnesium-assisted imidazole formation from unreactive ureas,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 35, no. 32, pp. 5775–5778, 1994, doi: 10.1016/S0040-4039(00)78181-0.

[174] T. M. Nguyen and M. Novak, “Synthesis and decomposition of an ester derivative of the procarcinogen and promutagen, PhIP, 2-amino-1-methyl-6-phenyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine: Unusual nitrenium ion chemistry,” *J. Org. Chem.*, vol. 72, no. 13, pp. 4698–4706, Jun. 2007, doi: 10.1021/jo070306p.

[175] R. Zamora and F. J. Hidalgo, “2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP) formation and fate: An example of the coordinate contribution of lipid oxidation and Maillard reaction to the production and elimination of processing-related food toxicants,” *RSC Adv.*, vol. 5, no. 13, pp. 9709–9721, 2015, doi: 10.1039/c4ra15371e.

[176] M. P. Avinesh, M. T. J. Jaison, A. M. Sajith, H. P. Nagaswarupa, and A. Muralidharan, “Facile Synthesis of Fully Decorated Imidazo[4,5-*b*] and Imidazo[4,5-c] Pyridines in Aqueous DMF via C-H Activation under Microwave Irradiation,” *ChemistrySelect*, vol. 1, no. 10, pp. 2265–2270, 2016, doi: 10.1002/slct.201600374.

[177] T. Baladi, A. Granzhan, and S. Piguel, “Microwave-Assisted C-2 Direct Alkenylation of Imidazo[4,5-*b*]pyridines: Access to Fluorescent Purine Isosteres with Remarkably Large Stokes Shifts,” *European J. Org. Chem.*, no. 14, pp. 2421–2434, 2016, doi: 10.1002/ejoc.201600166.

[178] K. K. Abdul Khader, A. M. Sajith, M. S. Ali Padusha, H. P. Nagaswarupa, and A. Muralidharan, “Regioselective synthesis of C-2 substituted imidazo[4,5-*b*]pyridines utilizing palladium catalysed C-N bond forming reactions with enolizable heterocycles,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 55, no. 10, pp. 1778–1783, 2014, doi: 10.1016/j.tetlet.2014.01.114.

Chapitre 2

Synthèse et modification de nouveaux dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridines

I. Introduction

La ressemblance structurelle entre le système hétérocyclique d'imidazopyridine fusionné et les purines a incité des études biologiques à évaluer leur importance thérapeutique potentielle. Le fait qu'ils jouent un rôle crucial dans le traitement de nombreuses maladies, le motif imidazo[4,5-*b*]pyridine a été souvent défini comme étant un précurseur dans la synthèse d'une variété d'agents médicaux. En effet, les hétérocycles renfermant ce motif ont été récemment évalués comme étant des inhibiteurs de la pompe à protons, antidiabétique, antiinflammatoire etc…

Ce qui nous a amené dans le présent travaille à synthétiser et à développer de nouvelles molécules hétérocycliques azotés possédant le motifs imidazo[4,5-*b*]pyridine en utilisant des réactions de condensation, en passant par des réactions de N-alkylation en faisant appel à la catalyse par transfert de phase (CTP), des méthodes douces et compatible avec des biomolécules.

II. Synthèse de nouveaux échafaudages imidazo[4,5-*b*]pyridines.

Il existe plusieurs méthodes décrites dans la littérature pour la synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridine, y compris celles basées sur la condensation de diaminopyridines avec des aldéhydes ou encore avec des acides carboxyliques [1]. De telles réactions ont bien montré leur limite à travers un certain nombre d'inconvénients qu'elles présentent :

- Faible rendement
- Utilisation de solvants toxiques
- Ainsi que l'utilisation de températures assez élevées.

Afin de palier à ces problèmes une approche a été mise au point par Kale Rajesh et al. [2]. Cette méthode fait appel à la condensation de 2,3-diaminopyridine avec des aldéhydes dans des conditions douces ce qui la rend très intéressante :

- Dans l'eau (solvant écologique)
- À des basses températures.
- Donnant des rendements bons à excellents

Au vue de ces avantages, nous nous sommes principalement inspirés des travaux réalisés avec cette méthodologie [2] ainsi que des travaux antérieurs de notre laboratoire [3, 4].

Le mécanisme proposé pour cette approche est le suivant :

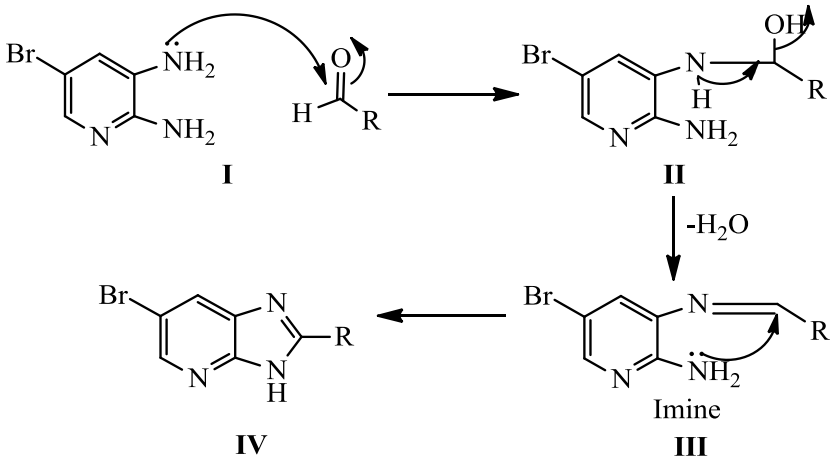


Schéma 136 : Mécanisme proposé pour la préparation des imidazo[4,5-*b*]pyridines.

Il existe bien évidement plusieurs dérivés de la diaminopyridine, parmi tous ces composés on trouve la 5-bromo-2,3-diaminopyridine qui semble être un synthon de choix pour la synthèse des imidazo [4,5-*b*]pyridines et c'est un composant qui pourrait présenter une activité pharmacologique potentielle compte tenu de la présence d'un atome d'halogène sur le noyau pyridinique et les études biologiques décrites dans la littérature relatent bien les effets positifs que peut induire un tel atome au niveau de l'activité de ce type de molécules.

Ainsi, la condensation de la 5-bromo-2,3-diaminopyridine avec un aldéhyde approprié en présence d'iode moléculaire dans l'eau à une température de 100°C permet d'obtenir les dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines correspondantes attendues au bout de 48h. La réaction a été appliquée avec succès à quatre aldéhydes aromatiques différemment substitué **a-d** aboutissant à la formation des imidazo[4,5-*b*]pyridines **1a-1d** (schéma 137).

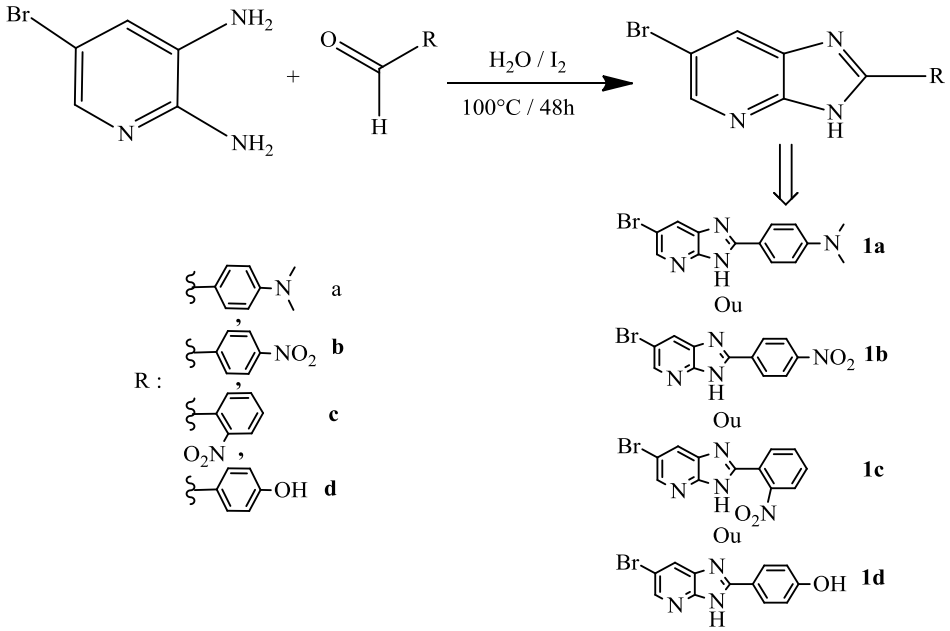
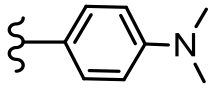
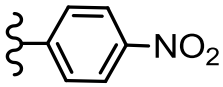
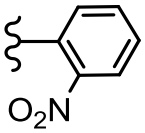
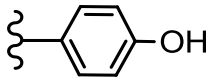


Schéma 137 : Schéma générale de la formation des imidazo[4,5-*b*]pyridines 1a-1d.

Tableau 2 : Rendement des différents imidazopyridines synthétisés 1a-1d.

Composés	R	Rdt (%)
1a		75
1b		82
1c		56
1d		80

*** Caractérisation spectrale de la 6-bromo-2-(4-chlorophenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine 1a :**

Les structures des imidazo[4,5-*b*]pyridines **1a-1d** ont été déterminées par les méthodes spectroscopiques usuelles. Ainsi, on peut noter sur le spectre RMN ^{1}H du composé **1a** (figure 6), par exemple deux doublets vers 8.81 et 8.60 ppm attribuables aux deux protons de la pyridine et deux autres doublets à 8.45 et 7.26 ppm attribuables aux quatre protons aromatiques et sur le spectre RMN ^{1}H du composé **1c**, on remarque la présence d'un signal déblindé à 13.9 ppm correspondant au proton (NH) du groupement amine de l'imidazole.

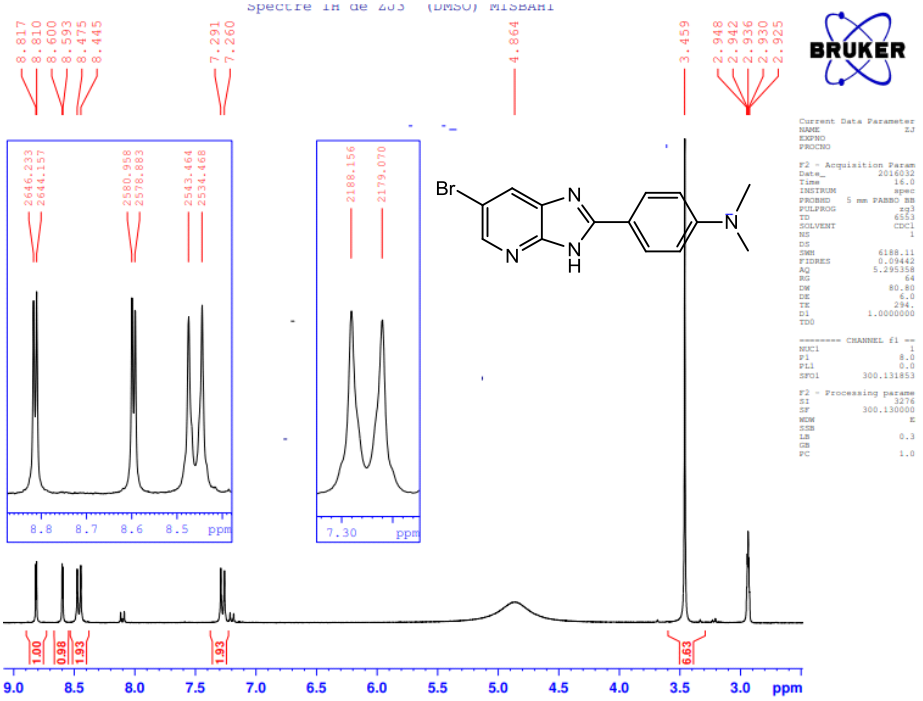


Figure 6 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé 1a.

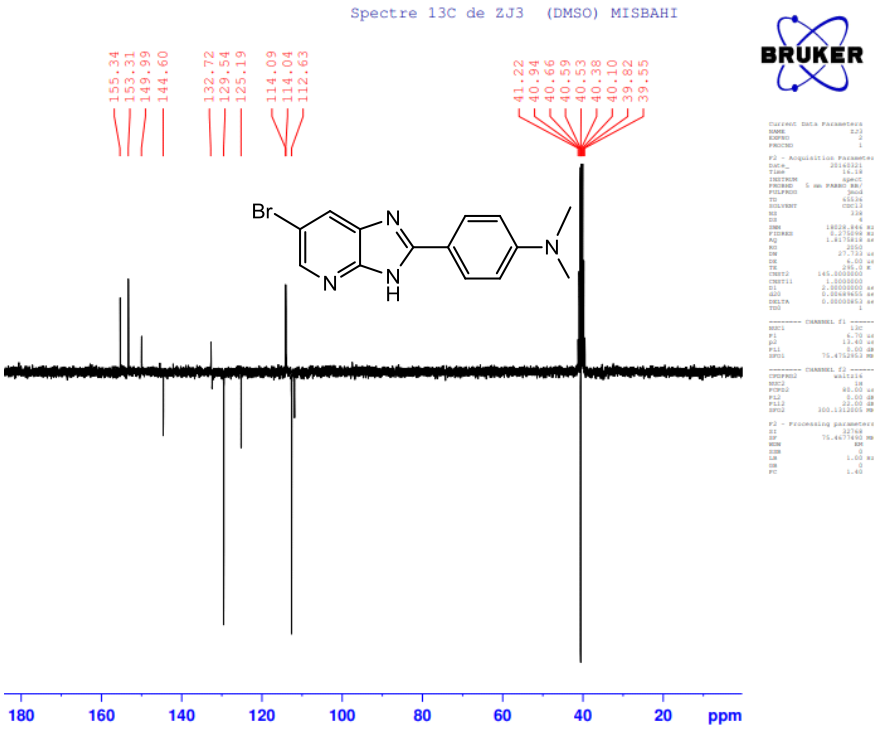


Figure 7 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé 1a.

De même le spectre RMN ^{13}C (figure 7) du composé **1a** révèle un signal relatif aux deux carbones primaires du groupement amine à 40.53 ppm, deux signaux correspondants aux carbones du groupement phényle vers 112.63 et 129.54 ppm et un carbone pyridinique à 114 ppm, alors que le carbone quaternaire du motif imidazole résonne à 155.34 ppm.

Il est à noter que les composés **1a**, **1b**, **1c** et **1d** peuvent se présenter sous trois formes tautomères **A-C** (figure 8). Ils possèdent, donc, trois sites réactionnels vis-à-vis des différents agents alkylants : les deux atomes d'azote du noyau imidazole des molécules **A** et **C** et l'atome d'azote pyridinique de la molécule **B**. Des études cristallographiques ainsi que des analyse RMN réalisées sur les composés synthétisés dans les études qui suivent, ont permis de montrer, que les deux formes tautomères **A** et **B** sont les plus susceptibles d'être impliqués dans nos réactions de N-alkylations.

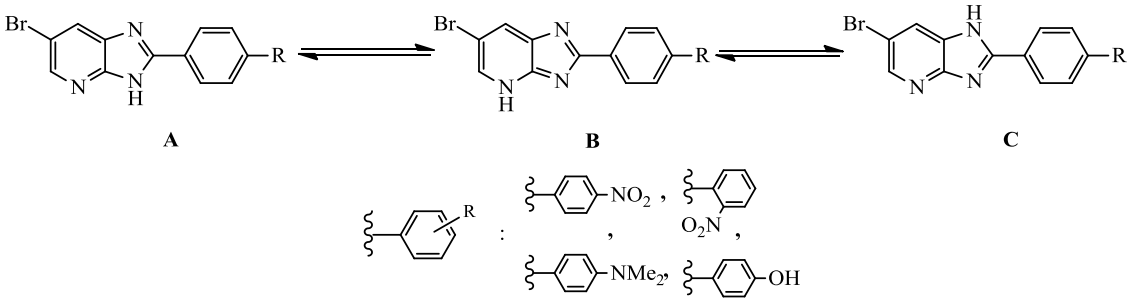


Figure 8 : Formes tautomères des composés 1a, 1b, 1c et 1d.

III. Alkylation des dérivés de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.

Rappel autour des réactions de N-alkylation utilisant la catalyse par transfert de phase

La catalyse par transfert de phase (CTP) est considérée comme étant la meilleure méthode d'alkylation du fait qu'elle apporte de nombreux avantages par rapport aux autres méthodes [5] à savoir :

- Gain d'énergie (réaction se déroule à température ambiante).
- Rendements Bons.
- Simplicité d'exécution.

On peut distinguer deux types de catalyse, selon la nature de la base utilisée : la CTP liquide/liquide et la CTP solide/liquide.

- La 1^{ére} (liquide/liquide) dont la nature de la base employée est une solution de soude dans un solvant aprotique tel que : le benzène, le toluène ou le dichlorométhane.
- La 2^{éme} (solide/liquide) : fait appelle à une base faible telle que le carbonate de potassium (K_2CO_3) dans le N,N-Diméthylformamide (DMF) en présence d'un catalyseur, en général, le bromure de tétra-n-buthylammonium (BTBA).

En cas de la catalyse par transfert de phase CTP solide/liquide, le sel insoluble de l'espèce anionique est en suspension dans le solvant organique qui contient le catalyseur de transfert de phase, en particulier le BTBA.

Dans la suite de nos travaux, nous avons choisie d'adopter la catalyse par transfert de phase CTP (solide/liquide) pour pouvoir accéder à de nouveaux composés imidazo[4,5-*b*]pyiridines N-alkylés en utilisant le DMF comme solvant, le BTBA en tant que catalyseur et en présence du K_2CO_3 comme base.

1. Alkylation des dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines par des chaines courtes insaturé mono-halogénés :

Il est désormais bien établi que les réactions de N-alkylation des imidazo[4,5-*b*]pyridines constituent un thème de recherche important dans la synthèse hétérocyclique. Dans ce contexte et au vu de développer de nouveaux dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines, nous avons opté pour des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. En effet, la condensation des 6-bromo-2-phényl-3H-imidazo [4,5-*b*]pyridines **1a**, **1b** et **1c** avec un bromure d'alkyle (allyle ou propargyle) en utilisant le bromure de tétrabutylammonium (BTBA) comme catalyseur et le carbonate de potassium (K_2CO_3) comme base a permis d'accéder aux produits souhaités avec des rendement satisfaisants. La réaction est conduite dans la diméthylformamide (DMF) à température ambiante pendant 24h (schéma 138).

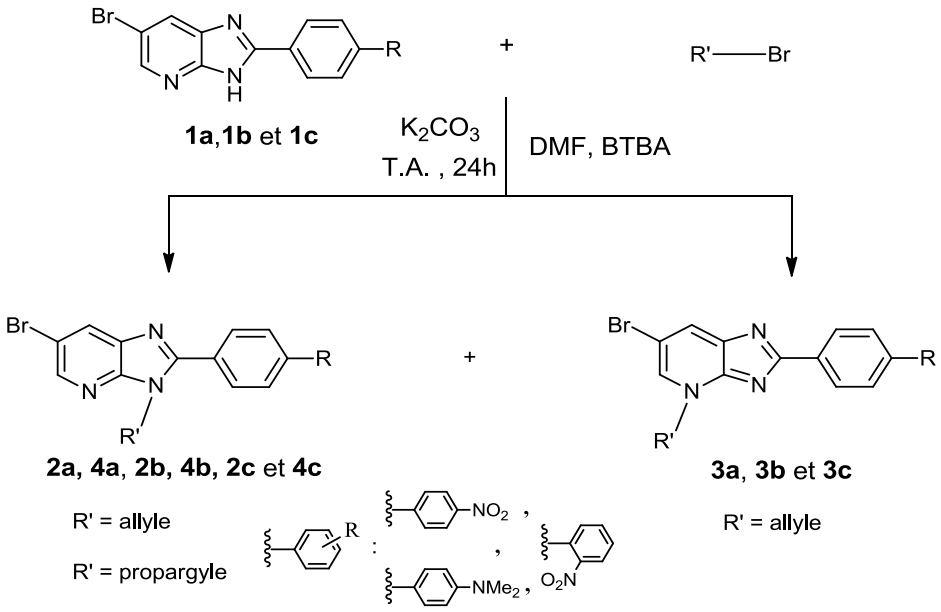
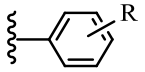
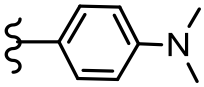
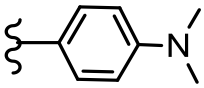
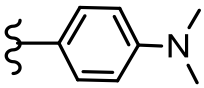
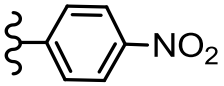
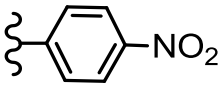
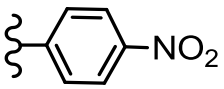
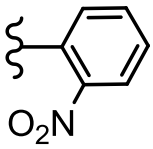
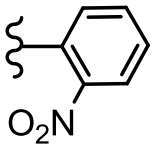
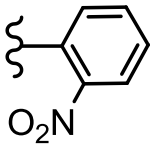


Schéma 138 : Schéma général de l'alkylation des imidazo[4,5-*b*]pyridines avec des chaines courtes insaturées.

Comme le montre le schéma ci-dessus, la réaction d'alkylation permet d'accéder à deux régioisomères résultant de l'attaque respectivement des azotes N_3 et N_4 et cela se présente dans le cas du bromure d'allyle, alors que dans le cas du bromure de propargyle on obtient uniquement le régioisomère N_3. De tels résultats ont déjà été rapportés par la littérature [3]. Le rendement global de la réaction reste très intéressant. Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H et ^{13}C. De même, la confirmation de la structure exacte des composés **2c** et **4c** a été établie par diffraction aux rayons X. Les rendements de tous les composés réalisés sont regroupés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Rendement des différents imidazo[4,5-*b*]pyridines N-alkylés 2a-4c.

Composés		R’	Rdt (%)
2a		Allyle (N_3)	54
3a		Allyle (N_4)	Traces
4a		Propargyle (N_3)	67
2b		Allyle (N_3)	58
3b		Allyle (N_4)	41
4b		Propargyle (N_3)	74
2c		Allyle (N_3)	79
3c		Allyle (N_4)	Traces
4c		Propargyle (N_3)	87

a. Action du bromure d’allyle

- Sur le composé **1a**

L’action du bromure d’allyle sur la 6-bromo-2-[(4’-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo [4,5-*b*]pyridine, dans le DMF pendant 24 heures dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, conduit à la formation du composé **2a** majoritairement accompagné de traces du composé **3a** (schéma 139).

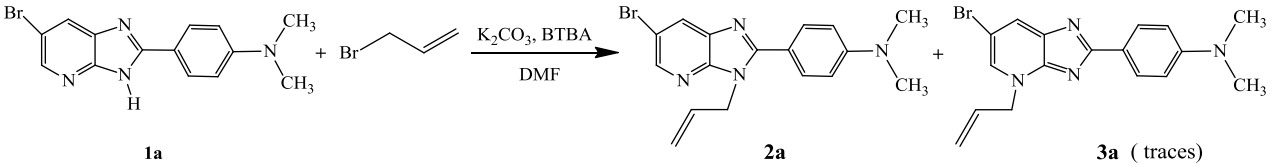


Schéma 139 : Synthèse du compose 2a.

*** Caractérisation spectrale du composé 2a :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **2a** révèle un signal du proton ($CH=CH_2$), sous forme d'un multiplet entre 6.06-6.19 ppm, un massif entre 5.28-5.32 ppm attribuable au proton méthylène vinylique ($=CH_2$), un massif entre 5.04-5.32 ppm relatif au deuxième proton vinylique ($=CH_2$), on note aussi la présence d'un massif entre 4.96-4.98 ppm, correspondant au groupement méthylène ($N-CH_2$).

Sur le spectre de RMN ^{13}C du même composé, on remarque la présence d'un signal CH vinylique à 130.19 ppm, ainsi qu'un signal du groupement CH_2 vinylique déblindé à 117.4 ppm. On note aussi la présence d'un singulet correspondant au groupement méthylène adjacent à l'atome d'azote vers 45.88 ppm et un signal à 40.13 ppm relatif aux deux groupements méthyle.

- Sur le composé **1b**

La réaction du bromure d'allyle avec la 6-bromo-2-(4-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, dans le DMF pendant 24 heures dans les mêmes conditions de la catalyse par transfert de phase, mène à la formation du composé **2b** majoritairement accompagné du composé minoritaire **3b** (schéma 140).

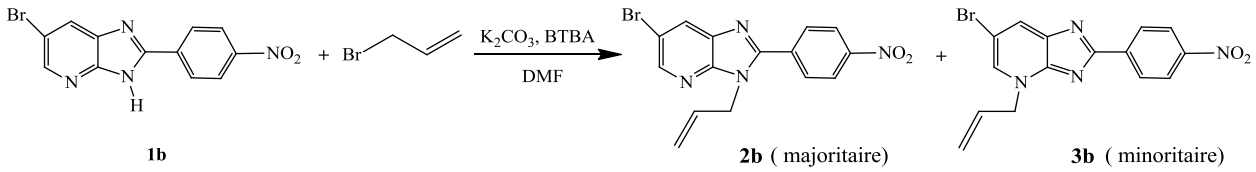


Schéma 140 : Synthèse des composés 2b et 3b.

*** Caractérisation spectrale du composé 3b :**

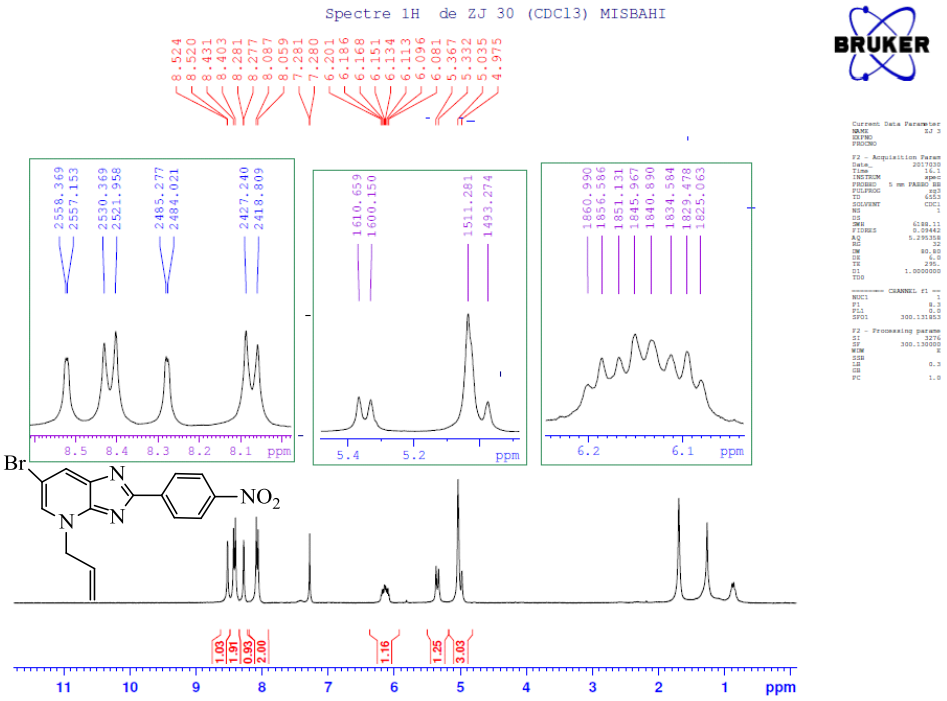


Figure 9 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300MHz) du composé 3b.

Le spectre RMN ^{1}H du composé **3b** révèle un signal du proton ($CH=CH_2$), sous forme d'un massif entre 6.08-6.2 ppm, un doublet vers 5.35 ppm relatif au proton vinylique ($=CH_2$), on note aussi la présence d'un multiplet entre 4.97-5.03 ppm, correspondant au 2 protons du groupement méthylène ($N-CH_2$) ainsi que le deuxième proton méthylène vinylique ($=CH_2$) (figure 9).

*** Caractérisation spectrale du composé 2b :**

En ce qui concerne le spectre de RMN ^{13}C du composé **2b**, on remarque la présence d'un signal CH vinylique à 131.99 ppm, ainsi qu'un signal du groupement CH_2 vinylique déblindé à 120.71 ppm dû à l'effet du courant induit. On note aussi la présence d'un singulet correspondant au groupement méthylène adjacent à l'atome d'azote vers 45.27 ppm (figure 10).

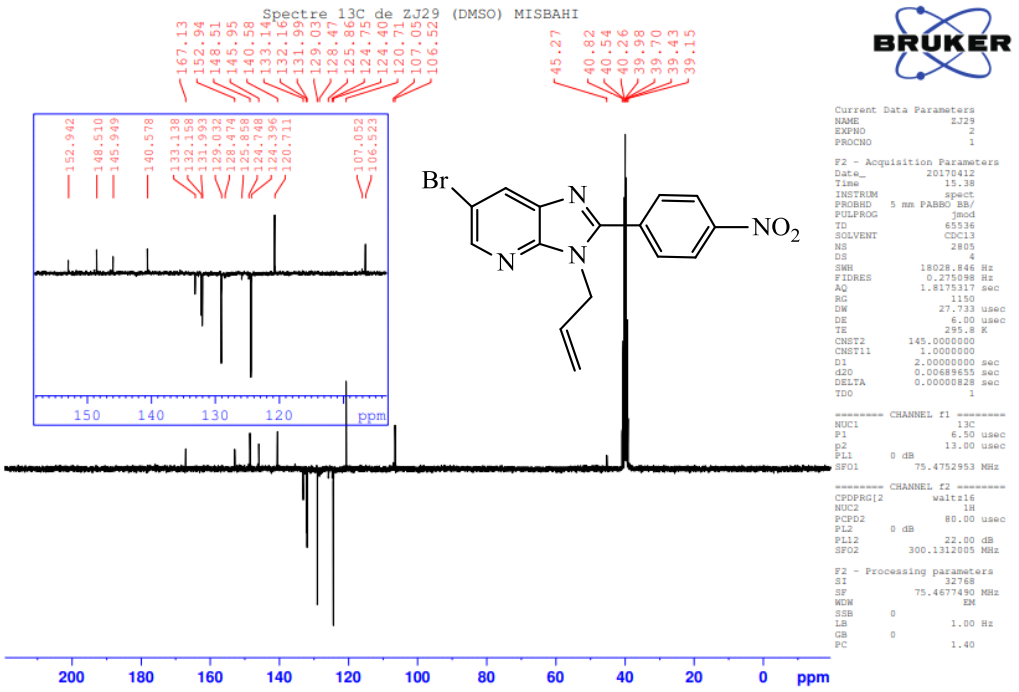
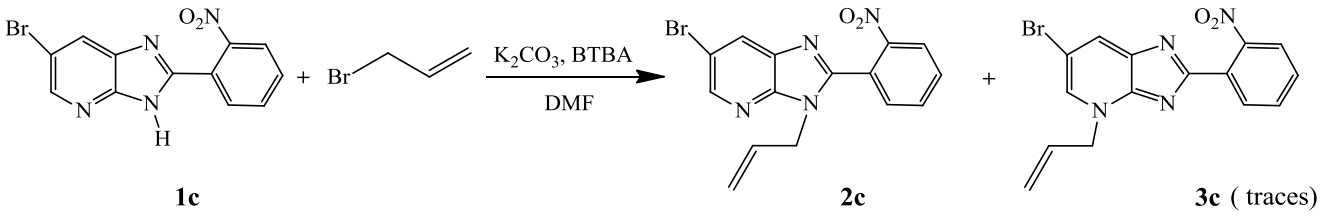


Figure 10 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé 2b.

➢ Sur le composé **1c**

La réaction du bromure d'allyle avec la 6-bromo-2-(4-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, dans le DMF pendant 24 heures dans les mêmes conditions de la catalyse par transfert de phase, mène à la formation du composé **2c** majoritairement accompagné de traces du composé **3c** (schéma 141).



1c **2c** **3c** (traces)

Schéma 141 : Synthèse du composé 2c.

*** Caractérisation spectrale du composé 2c :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **2c** révèle un signal du proton ($CH=CH_2$), sous forme d'un massif entre 5.84-5.95 ppm, On note aussi la présence de trois doublets dédoublés (ddd), le plus déblindé entre 5.11-5.15 ppm relatif au proton vinylique ($=CH_2$), ainsi que le deuxième proton méthylène vinylique ($=CH_2$) entre 4.88-4.96, et le dernier entre 4.74-4.77 ppm, correspondant au groupement méthylène ($N-CH_2$).

Sur le spectre de RMN ^{13}C du même composé **2c**, on remarque la présence d'un signal CH vinylique à 131.64 ppm, ainsi qu'un signal du groupement CH_2 vinylique déblindé à 118.14 ppm à cause de l'effet du courant induit. On note aussi la présence d'un singulet correspondant au groupement méthylène adjacent à l'atome d'azote vers 45.71 ppm.

❖ Etude cristallographique du composé 2c :

Les cristaux utilisés pour l'analyse cristallographique se présentent sous forme de bloc incolore. Leurs cristallisations se fait dans un système cristallin orthorhombique. La détermination et le raffinement de la structure ont été réalisés dans le groupe spatial Pbca.

La figure 11 représente la structure moléculaire du composé **2c**, les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont affiché dans le tableau 4.

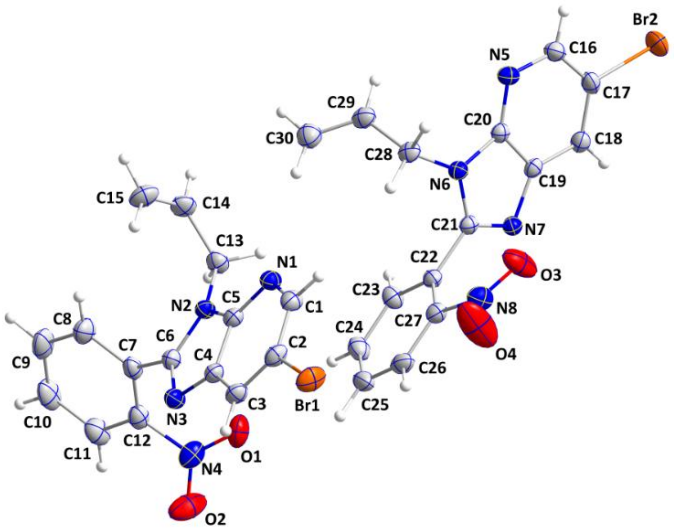


Figure 11 : ORTEP du composé 2c.

Tableau 4 : Données cristallographiques du composé 2c.

Données cristal	**Collecte de données**
Formule chimique : $C_{15}H_{11}BrN_4O_2$	Bruker D8 QUEST PHOTON 3 Diffractomètre
M_r =359.19 g/mol	Radiation source : Tube scellé à mise au point fine Monochromateur en graphite
Température : T =150 K	Résolution du détecteur: 8,3333 pixels mm^{-1}
Dimensions du cristallin : 0.24 x 0.24 x 0.15 mm	Scans φ et ω
Forme de cristaux : Bloc incolore	Correction d'absorption:

	Numérique
Système cristallin : Orthorhombique	T_{min} = 0.53, T_{max} = 0.67
Groupe spatial : Pbca	214226 réflexions mesurées
Paramètres cristallins : a = 13.3825(8) Å α = 90° b = 12.8153(8) Å β = 90° c = 33.982(2) Å γ = 90°	Indépendante réflexions : 7881
V= 5827.9(6) $Å^3$	6688 réflexions avec I> 2σ (I)
Nombre de motifs par maille : Z =16	R_{int} = 0.033
Densité calculée : D_x = 1.637 mg m^{-3}	θ_{max} = 29.18°, θ_{min} = 2.28°
Mo Kα radiation, ν = 0.71073 Å	h = −18→18k = −17→17 l = −46→46
$(\sin \theta/\lambda)_{max}$ ($Å^{-1}$) = 0.686	
Coefficient d'absorption : μ = 2.83 mm^{-1}	
F(000) =2880	
Raffinement	
Raffinement sur F^2	
Matrice des moindres carrés : pleine	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.030	
$wR(F^2)$ = 0.075	
S = 1.04	
7881 réflexions	
397 paramètres	
0 contention	
Paramètres de l'atome H contraints	
$w = 1/[\sigma^2(Fo^2) + (0.0309P)^2 + 5.3622P]$ où $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$	
$(\Delta/\sigma)max$ = 0.001 Δρmax = 0.99 e $Å^{-3}$ Δρmin = −0.84 e $Å^{-3}$	

b. Action du bromure de propargyle

- Sur le composé **1a**

L'action du bromure de propargyle sur la 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, dans la DMF pendant 24 heures dans des conditions de la catalyse par transfert de

phase en utilisant le BTBA comme catalyseur et en présence du carbonate de potassium comme base, conduit à l'alkylation de l'azotes en position 3 et conduit exclusivement à la formation du produit **4a** (schéma 142).

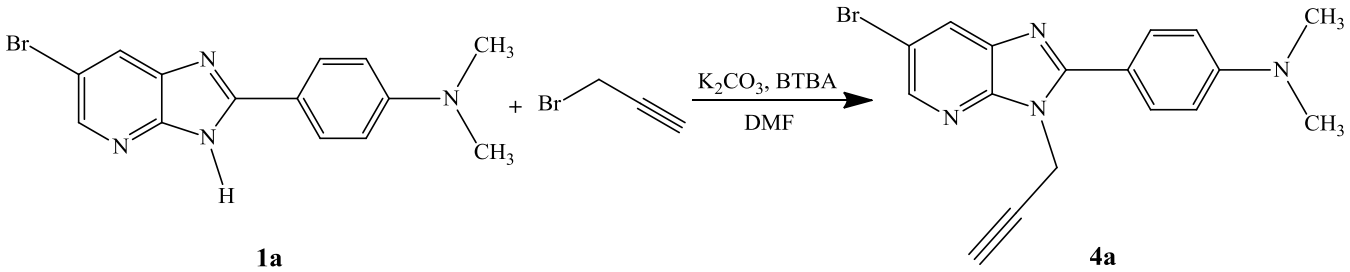


Schéma 142 : Synthèse du composé 4a.

*** Caractérisation spectrale du composé 4a :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **4a** montre la présence de deux signaux du fragment propargylique : un doublet à 5.08 ppm intégrant les protons méthyléniques avec une constante de couplage J= 2.4Hz et un triplet à 2.45 ppm prouvant la présence du proton CH de l'alcyne.

Le spectre de RMN ^{13}C révèle la présence de deux signaux à 33.53 ppm et 73.37 ppm correspondant respectivement au CH de l'alcyne propargylique et au carbone quaternaire du groupement propargyle ainsi qu'un signal vers 40.11 ppm attribuable aux carbones du fragment NMe_2.

- Sur le composé **1b**

L'action du bromure de propargyle sur la 6-bromo-2-(4-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, avec les mêmes conditions que le produit précédent donnent le même résultats c-à-d un seul produit résultant d'une alkylation en position N_3 le composé **4b** (schéma 143). En aucun cas nous n'avons détecté la présence d'un produit issu d'une modification au niveau de l'azote pyridinique.

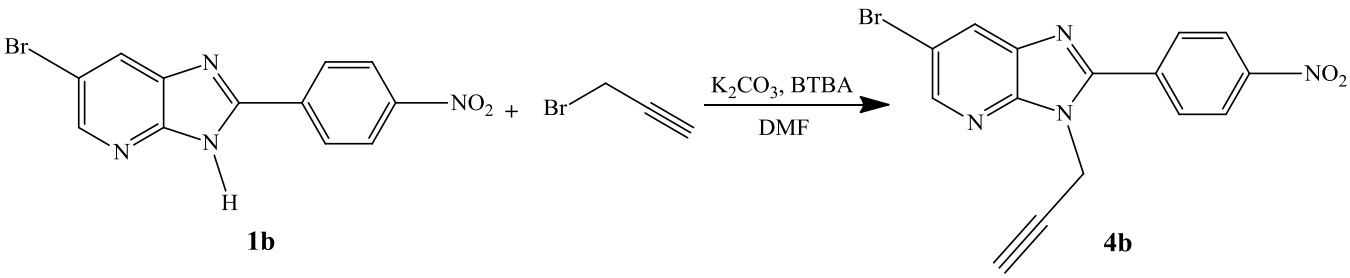


Schéma 143 : Synthèse du composé 4b.

*** Caractérisation spectrale du composé 4b :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **4b** montre la présence de deux signaux du fragment propargylique : un doublet à 5.17 ppm intégrant les protons méthyléniques et un triplet à 2.47 ppm prouvant la présence du proton CH de l'alcyne.

Le spectre de RMN ^{13}C révèle entre autres la présence de deux signaux à 76.92 ppm et 78.44 ppm correspond respectivement au CH de l'alcyne propargylique et au carbone quaternaire du groupement propargyle ainsi qu'un signal vers 33.64 ppm attribuable aux groupement N-CH_2 du propargyle.

- Sur le composé **1c**

D'une façon similaire, la réaction du bromure de propargyle avec la 6-bromo-2-(2-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase donne également un seule régioisomère en position N_3 le composé **4c** (schéma 144).

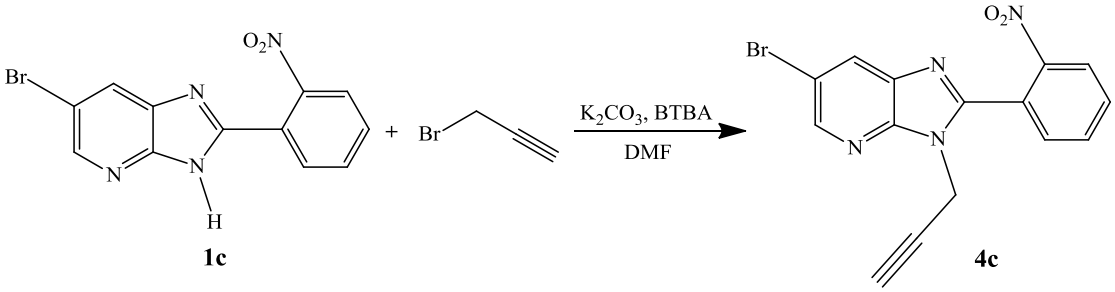


Schéma 144 : Synthèse du composé 4c.

*** Caractérisation spectrale du composé 4c :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **4c** (figure 12) montre la présence de deux signaux du fragment propargylique : un doublet à 4.92 ppm intégrant les protons avec une constante de couplage J= 2.7Hz et un triplet à 2.28 ppm qui prouve la présence du proton CH de l'alcyne.

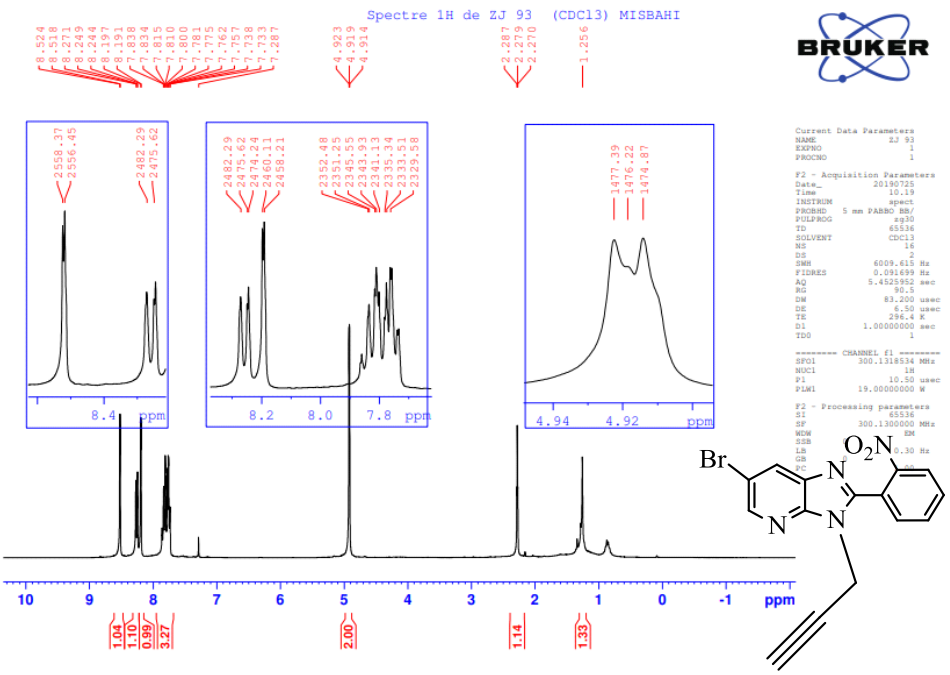


Figure 12 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300MHz) du composé 4c.

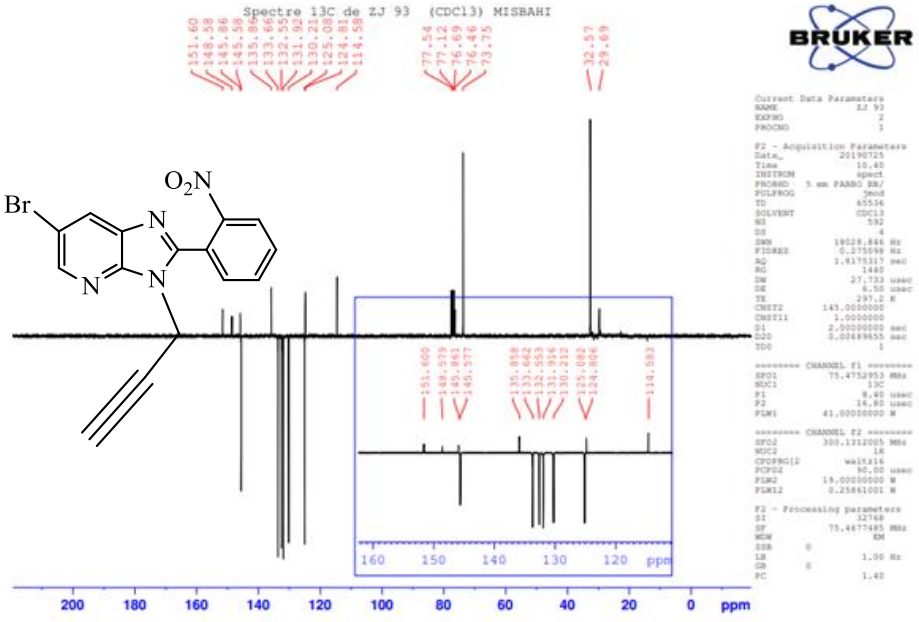


Figure 13 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) du composé 4c.

Le spectre de RMN ^{13}C révèle notamment la présence d'un signal à 73.75 ppm correspondant au carbone quaternaire du groupement propargyle ainsi qu'un signal vers 29.69 ppm attribuable aux groupement N-CH_2 du propargyle (figure 13).

❖ Etude cristallographique du composé 4c :

Un cristal incolore en forme de colonne de la molécule $C_{15}H_9BrN_4O_2$, a été utilisé pour l'analyse cristallographique aux rayons X. Les données d'intensité des rayons X ont été mesurées sur un système de diffractomètre Bruker D8 QUEST PHOTON 3 équipé d'un tube scellé à focalisation fine (MoKα, ν = 0,71073 Å) et d'un monochromateur graphite. Sa cristallisation se fait dans un système cristallin monoclinique. La détermination et le raffinement de la structure ont été réalisés dans le groupe spatial $P2_1/c$.

La figure 14 représente la structure moléculaire du composé **4c** et le tableau 5 regroupe les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement.

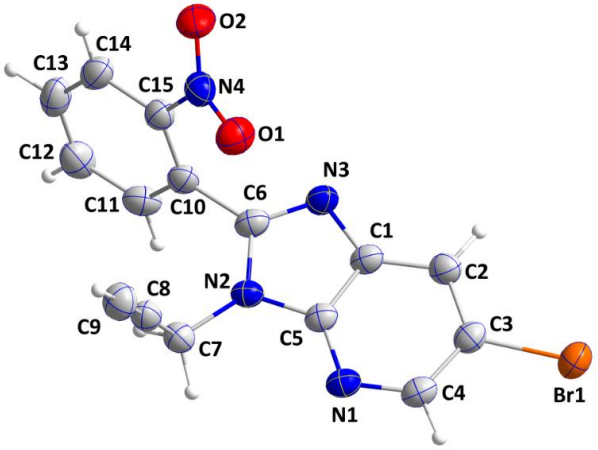


Figure 14 : ORTEP du composé 4c.

Tableau 5 : Données cristallographiques du composé 4c.

Données cristal	**Collecte de données**
Formule chimique : $C_{15}H_9BrN_4O_2$	Bruker D8 QUEST PHOTON 3 Diffractomètre
M_r =357.17 g/mol	Radiation source : Tube scellé à mise au point fine Monochromateur en graphite
Température : T =150 K	Résolution du détecteur: 8,3333 pixels mm^{-1}
Dimensions du cristallin : 0.24 x 0.24 x 0.15 mm	Scans φ et ω
Forme de cristaux : Colonne incolore	Correction d'absorption: Multi-scan
Système cristallin : Monoclinique	T_{min} = 0.57, T_{max} = 0.9
Groupe spatial : $P2_1/c$	6952 réflexions mesurées
Paramètres cristallins : a = 13. 0886(7) Å α = 90° b = 13. 3144(7) Å β = 99.201(3) ° c = 8.3060(4) Å γ = 90°	Indépendante réflexions : 6952
V= 1428.84(13) $Å^3$	5200 réflexions avec I> 2σ (I)
Nombre de motifs par maille : Z =4	R_{int} = 0.095
Densité calculée : D_x = 1.660 mg m^{-3}	θ_{max} = 26.44°, θ_{min} = 2.92°
Mo Kα radiation, ν = 0.71073 Å	
$(\sin \theta/\lambda)_{max}$ ($Å^{-1}$) = 0.626	
Coefficient d'absorption : μ = 2.89 mm^{-1}	
F(000) =712	
Raffinement	
Raffinement sur F^2	
Matrice des moindres carrés : pleine	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.748	
$wR(F^2)$ = 0.134	
S = 1.01	
6952 réflexions	
200 paramètres	
0 contention	
Paramètres de l'atome H contraints	

w = 1/[σ2(Fo2) + (0.0759P)2 + 0.6903P] où P = (Fo2 + 2Fc2)/3
(Δ/σ)max = 0.001 Δρmax = 1.03 e $Å^{-3}$ Δρmin = −0.59 e $Å^{-3}$

2. Alkylation des dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines par une chaine longue mono-halogénés C_9

L'action de la chaine 1-bromononane sur la 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, dans la DMF pendant 24 heures dans des conditions de la catalyse par transfert de phase avec le BTBA comme catalyseur et en présence du carbonate de potassium K_2CO_3 comme base, provoque une alkylation à la fois de l'azotes en position 3 et celui en position 4 et conduit à la formation des deux régioisomère **5a** et **6a** (schéma 145).

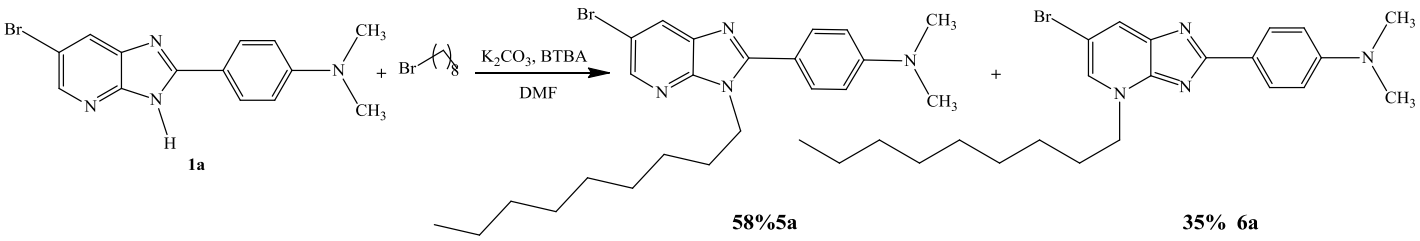


Schéma 145 : Synthèse des composés 5a-6a avec des rendements de 58% et 35%.

*** Caractérisation spectrale du composé 5a :**

Le spectre RMN^{1}H du composé **5a** (figure 15) révèle la présence entre autres d'un triplet relatif aux protons du groupement CH_3 à 0.84 ppm, d'un massif relatif aux douze protons aliphatiques qui résonnent entre 1.04-1.22 ppm, d'un triplet centré à 4.32 ppm relatif aux protons CH_2-N et d'un singulet à 3.08 qui correspond aux protons des groupements méthyles -(N-$(CH_3)_2$).

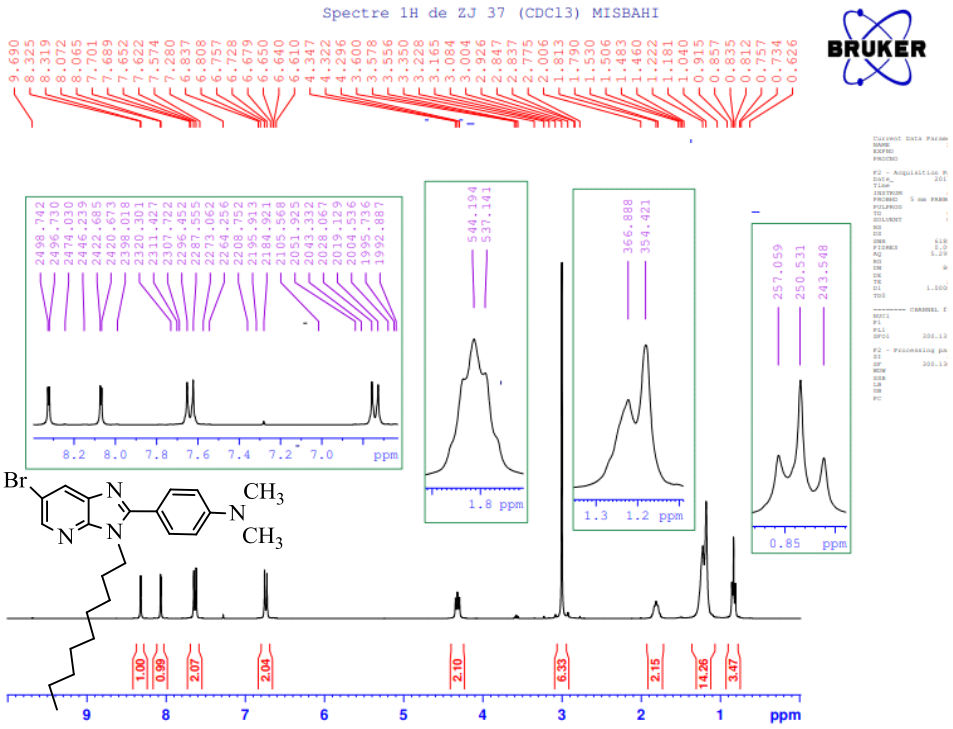


Figure 15 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300MHz) du composé 5a.

Le spectre RMN^{13}C (figure 16) du composé **5a** révèle essentiellement un signal à 14.10 ppm correspondant au carbone du groupement CH_3 de la chaine carbonée, des signaux relatifs aux carbones (CH_2) aliphatiques à 43.86, 31.79, 29.55, 29.37, 29.16, 29.00, 26.60, 22.63 ppm, un signal à 43.54 ppm relatif au carbone (CH_2-N) et un signal à 40.07 attribuable aux carbones du groupement -(N-(CH_3)$_2$).

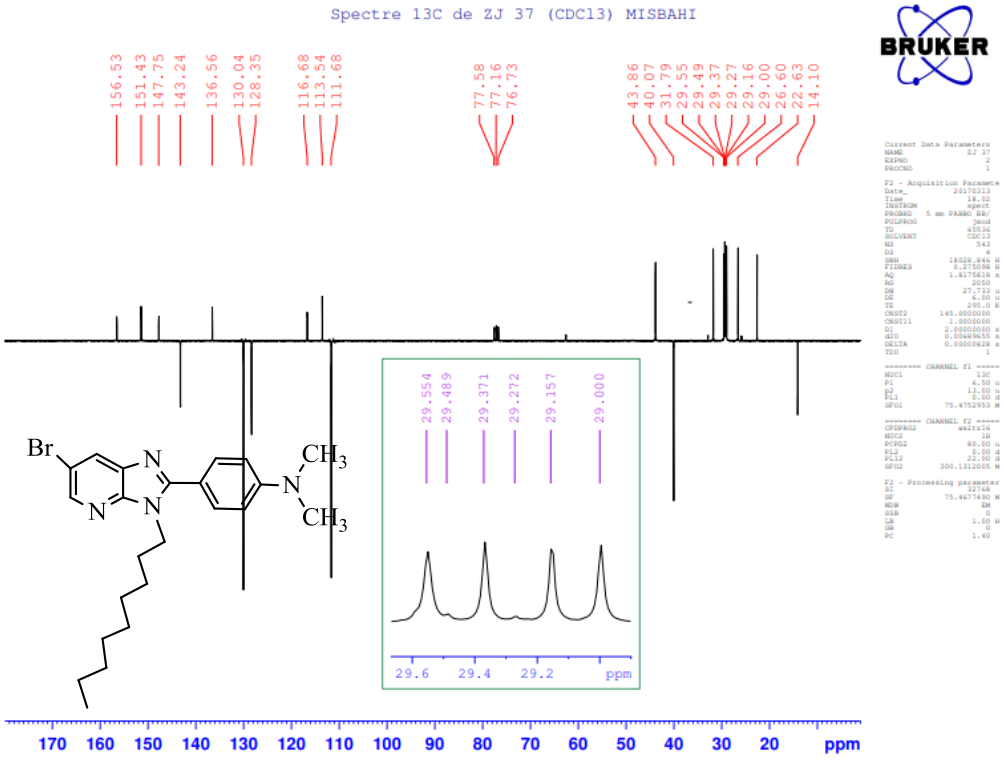


Figure 16 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 75MHz) du composé 5a.

***Caractérisation spectrale du composé 6a :**

Le spectre RMN^{13}C du composé **6a** révèle aussi un signal à 14.08 ppm correspondant au carbone du groupement CH_3 de la chaine carbonée, des signaux relatifs aux carbones -(CH_2) aliphatiques à 53.69, 29.43, 29.28, 29.28, 29.15, 28.94, 26.37, 22.59 ppm, un signal à 43.03 ppm relatif au carbone (CH_2-N) et un signal à 40.07 attribuable au carbone du groupement -(N-(CH_3)$_2$).

3. Alkylation des dérivés de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine par des réactifs di-halogénés

Par ailleurs, nous avons cherché au cours de notre travail à diversifier nos réactions d'alkylation selon les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant notamment des différentes chaines carbonées di-bromées. L'idée est de pouvoir introduire une chaine carbonée sur nos molécules imidazopyridiniques tout en gardant un site réactionnel électrophile en bout de chaine.

L'alkylation régiosélective d'un des deux atomes d'azote N_3 et N_4 est difficile dans de nombreux cas et donne lieu à des mélanges des deux régioisomères. Nous avons signalé la réaction de N-alkylation de certaines imidazo[4,5-*b*]pyridines dans notre étude précédente. Nous voulions ici dans cette partie de notre travail expliquer certaines résolutions de conflits sur la formation des régioisomères. Dans la littérature, il y avait deux résultats différents sur le rapport de formation de régioisomères dans les mêmes conditions. Zeinyeh et al. [6, 7] ont déclaré qu'à TA, la benzylation de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine-4-oxyde et du 2-méthyl-imidazo [4,5-*b*]pyridine-4-oxyde avec du bromure ou de l'iodure de benzyle dans le DMF en présence du K_2CO_3, donnait aux régioisomères N_1/N_3 des rapports légèrement différents.

En revanche, Ouzidan et al. [8–10] et Bourichi et al.[11] ont déclaré avoir obtenu des régioisomères N_3/N_4 avec des données cristallographiques en utilisant des conditions pareilles, et le régioisomère principalement formé était le N_3. De même, lorsque nous avons tenté l'alkylation de nos dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridine avec différents alkyles dibromés dans les mêmes conditions représenté dans le schéma générale de nos réactions si dessous (schéma 146), la modification a lieu principalement en position N_3. Ces résultats sont en parfait accord avec la littérature [8–10]. Coker et al. [12] Ont pu prouver par des techniques de RMN avancé et par la synthèse régiosélective que la formation des régioisomères peut être influencé par les propriétés des substituants existants, la nature de l'agent alkylant et les effets des solvants. Entre-temps, les mêmes chercheurs ainsi que Bouayad et al. ont signalé dans d'autres études [13–15] que le régioisomère en N_4 est obtenu majoritairement par rapport à celui en N_3 [16].

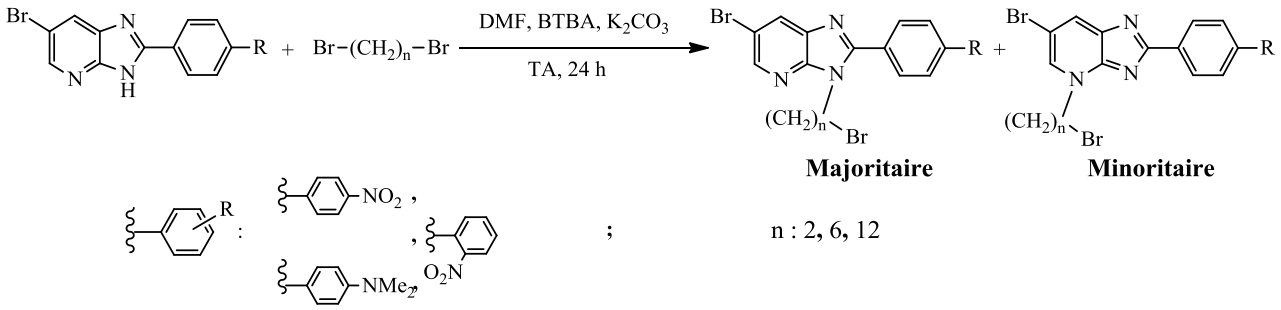
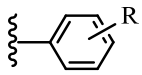
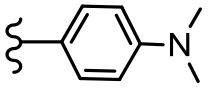
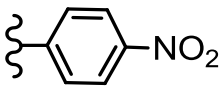
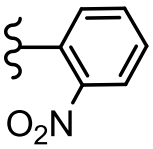


Schéma 146 : Schéma Générale de la preparation des imidazo[4,5-*b*]pyridines N-alkylé avec des chaines di-halogénées.

Tableau 6 : Rendement des différents imidazo[4,5-*b*]pyridines N-alkylés avec des chaines di-halogéné.

Composés	Br-C_n-Br		Rendement %
7a	Br-C_2-Br (N_3)		55
8a	Br-C_2-Br (N_4)		Traces
9a	Br-C_6-Br (N_3)		50
10a	Br-C_6-Br (N_4)		10
11a	Br-C_{12}-Br (N_3)		75
12a	Br-C_{12}-Br (N_4)		Traces
5b	Br-C_2-Br (N_3)		41
6b	Br-C_2-Br (N_4)		10
7b	Br-C_6-Br (N_3)		66
8b	Br-C_6-Br (N_4)		5
9b	Br-C_{12}-Br (N_3)		42
10b	Br-C_{12}-Br (N_4)		8
5c	Br-C_2-Br (N_3)		56
6c	Br-C_2-Br (N_4)		20
7c	Br-C_6-Br (N_3)		54
8c	Br-C_6-Br (N_4)		22
9c	Br-C_{12}-Br (N_3)		61
10c	Br-C_{12}-Br (N_4)		19

a. Alkylation de la 6-bromo-2-(4-nitrophényl) -3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine par des réactifs di-halogénés :

i. Alkylation par le 1,2-dibromoéthane :

L'action du 1,2-dibromoéthane sur la 6-bromo-2-(4-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, dans la DMF pendant 24 heures dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le BTBA comme catalyseur et le carbonate de potassium comme base, permet d'alkyler les azotes en position 3 et 4, le

produit **5b** se révèle être majoritaire. Toutefois, il faut noter que le produit résultant d'une modification au niveau de N_4 subit une élimination d'une molécule de HBr pour conduire au composé **6b** minoritaire (schéma 147). Nous n'avons jamais observé une telle réaction sur les produits issus d'une modification au niveau de N_3.

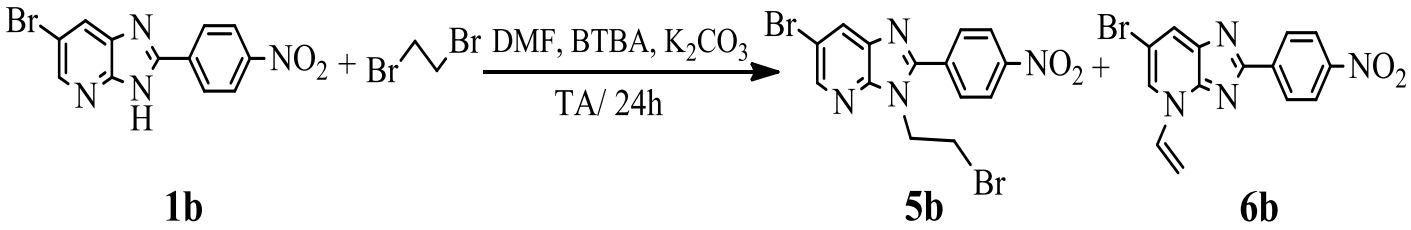


Schéma 147 : Synthèse des composés 5b-6b.

*** Caractérisation spectrale des composés 5b et 6b :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **5b** révèle le signal des deux protons (CH_2-N), sous forme d'un triplet à 4.74 ppm, un autre triplet à 3.83 ppm attribuable aux protons méthylène (-CH2-Br) (figure 17). Alors que le spectre RMN ^{1}H du composé **6b** mention un signal du proton (N-CH=) vinylique sous forme d'un doublet dédoublé vers 7.65 ppm, ainsi que deux autres doublets dédoublés attribuables respectivement aux deux protons du (=CH_2) vinylique vers 6.32 et 5.6 ppm (figure 19).

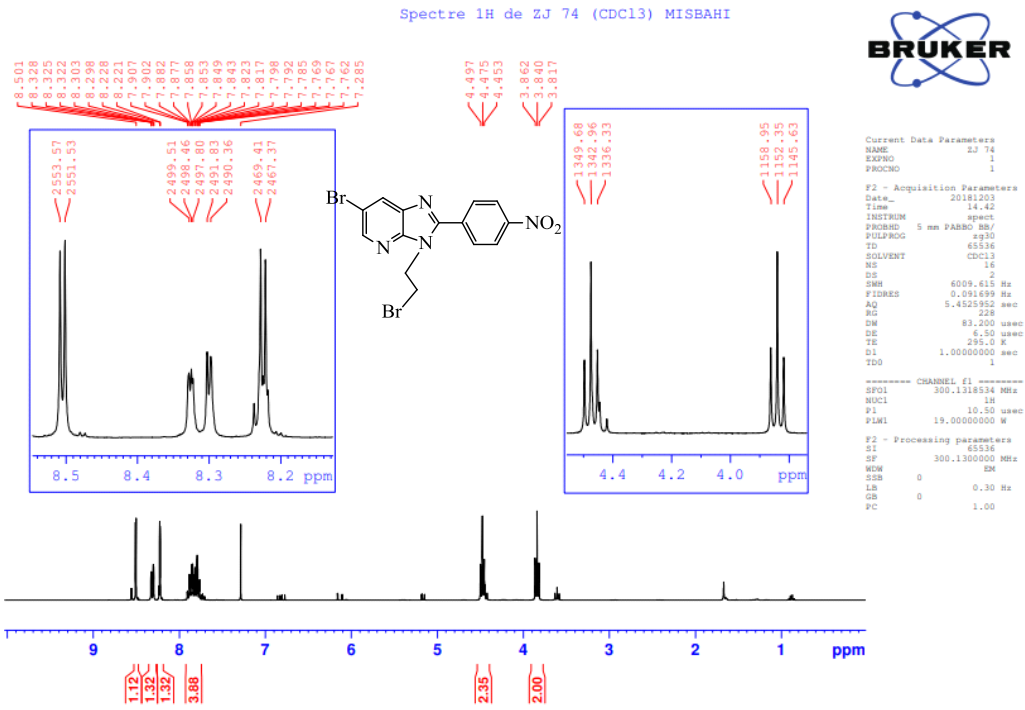


Figure 17 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 5b.

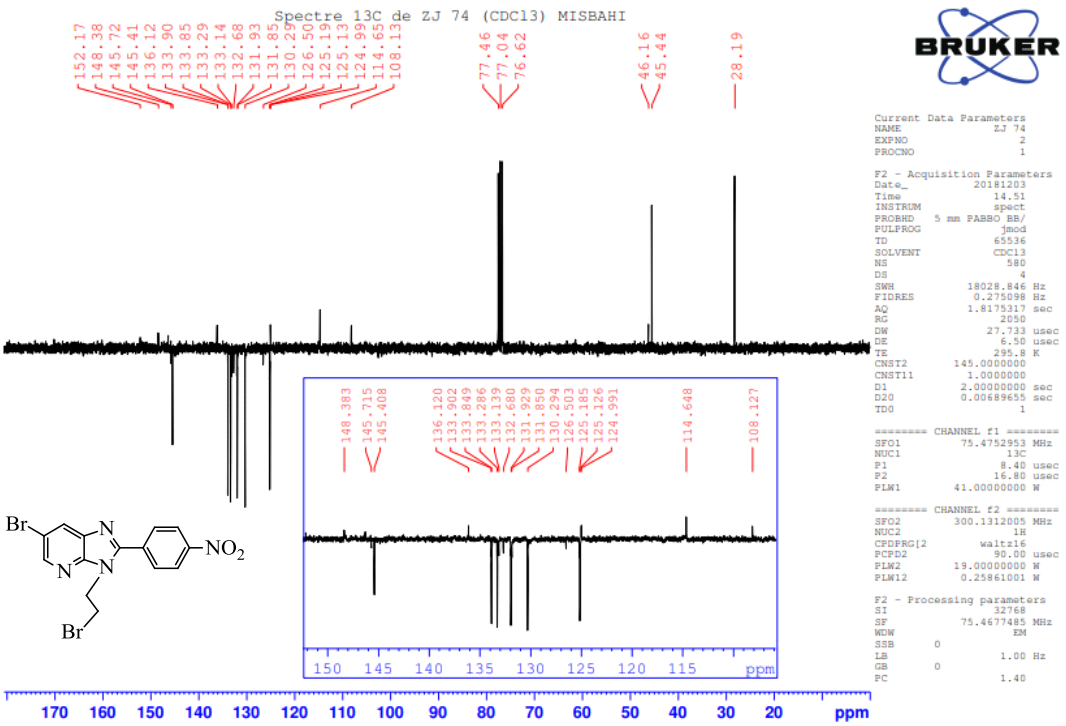


Figure 18 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 5b.

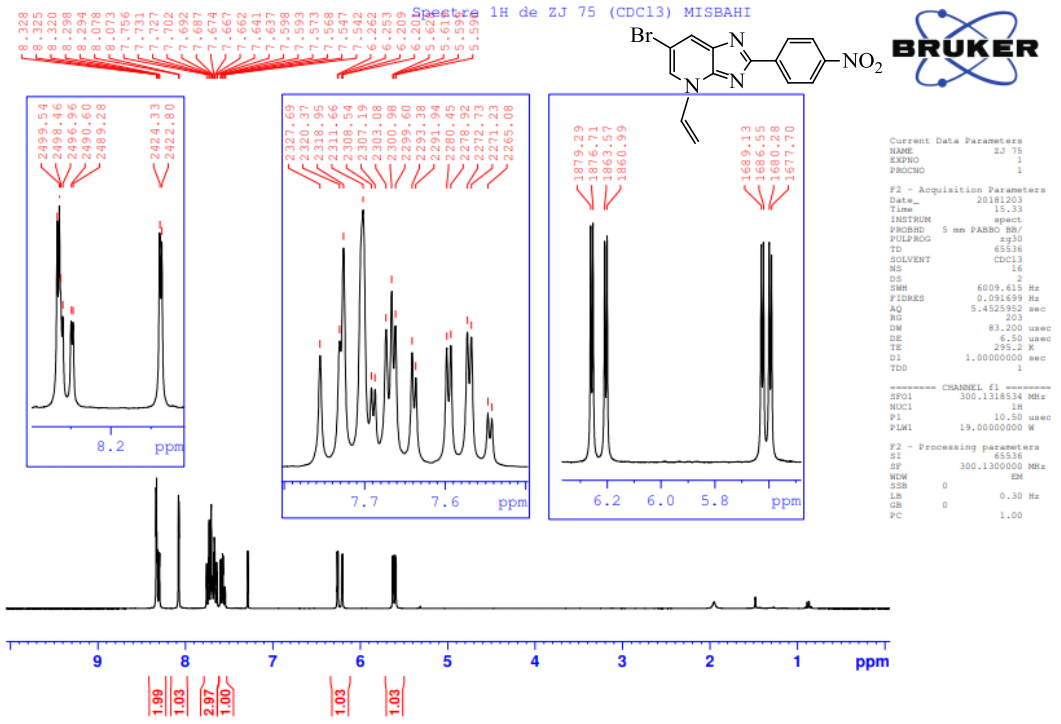


Figure 19 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 6b.

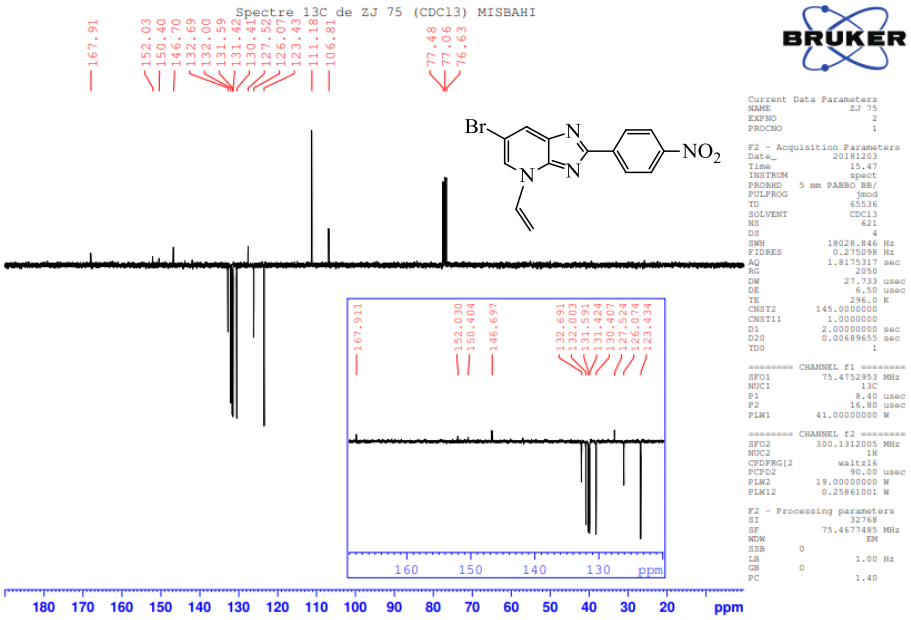


Figure 20 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 6b.

Sur le spectre de RMN ^{13}C du composé **5b**, on remarque la présence d'un signal (CH_2-N) à 45.44 ppm et un autre signal à 28.19 ppm attribuable au carbone (CH_2-Br) (figure 18). En revanche sur le spectre de RMN ^{13}C du composé **6b**, On note la présence d'un signale correspondant au carbone (N-CH=) vinylique à 123.42 ppm et un autre signal révélant la présence du carbone (=CH_2) vinylique vers 106.8 ppm (figure 20).

❖ Etude cristallographique du composé 5b :

Les cristaux utilisés pour l'analyse cristallographique se présentent sous forme d'assiette épaisse, jaune pâle. Leurs cristallisations se fait dans un système cristallin Triclinique. La détermination et le raffinement de la structure ont été réalisés dans le groupe spatial P1.

La figure 21 représente la structure moléculaire du composé **5b**. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont affichées dans le tableau 7.

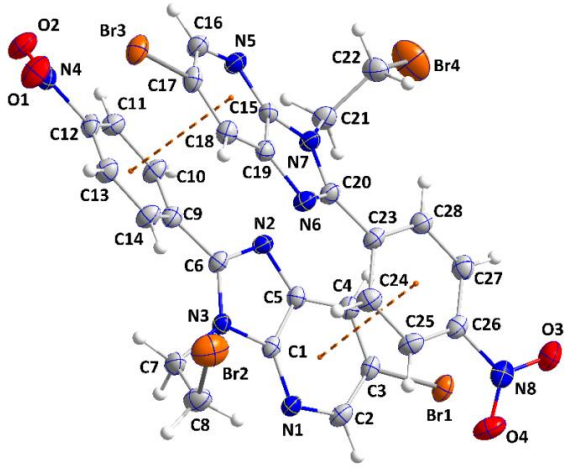


Figure 21 : Représentation ORTEP du produit 5b : (Les interactions empilement-π sont représentées par lignes pointillées orange).

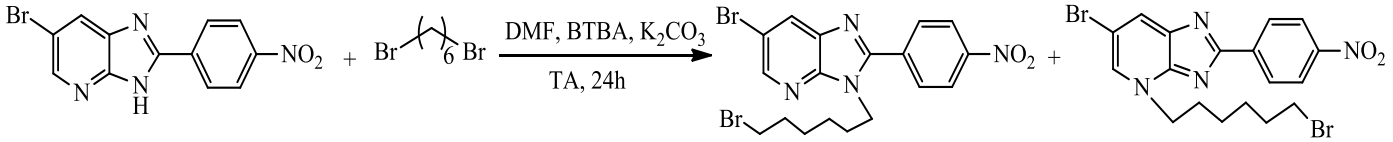
Tableau 7 : Données cristallographiques du structures R-X du composés 5b.

Données cristal	**Collecte de données**
Formule chimique : $C_{14}H_{10}Br_2N_4O_2$	Bruker SMART APEX CCD Diffractomètre
M_r =426.08 g/mol	Radiation source : Tube scellé à mise au point fine Monochromateur en graphite
Température : T =150(2) K	Résolution du détecteur: 8,3333 pixels mm^{-1}
Dimensions du cristallin : 0.112 x 0.186 x 0.240 mm	Scans φ et ω
Forme de cristaux : Assiette épaisse, jaune pâle	Correction d'absorption: multi-scan
Système cristallin : Triclinique	T_{min} = 0.44, T_{max} = 0.57
Groupe spatial : P1	27934 réflexions mesurées
Paramètres cristallins : a = 10.388(8) Å α = 96.5700(10)° b = 10.9565(9) Å β = 110.3930(10)° c = 13.6600(11) Å γ = 90.33801(10)°	Indépendante réflexions : 7475
V= 1446.0(2) $Å^3$	5679 réflexions avec I> 2σ (I)
Nombre de motifs par maille : Z =4	R_{int} = 0.035
Densité calculée : D_x = 1.975 mg m^{-3}	θ_{max} = 28.8°, θ_{min} = 1.6°
Mo Kα radiation, λ = 0.71073 Å	h = −14→14 k = −14→14 l = −18→18
Paramètres de cellule à partir de 9980 réflexions	
θ = 2.6–28.8°	
Coefficient d'absorption : μ = 5.62 mm^{-1}	
F(000) =832	
Raffinement	
Raffinement sur F^2	
Matrice des moindres carrés : pleine	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.035	
$wR(F^2)$ = 0.063	

S = 1.05
7475 réflexions
397 paramètres
0 contention
Emplacement du site de l'atome primaire: double
Localisation du site de l'atome secondaire : différence de la carte de Fourier
Localisation du site hydrogène : déduite des sites voisins
Paramètres de l'atome H contraints
$w = 1/[\sigma^2 (Fo^2) + (0.132P)^2 + 4.6677P]$ où $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$
$(\Delta/\sigma)max < 0.001$ $\Delta\rho max = 2.55$ e $Å^{-3}$ $\Delta\rho min = -2.08$ e $Å^{-3}$

ii. Alkylation par le 1,6-dibromohexane :

L'action du 1,6-dibromohexane sur la 6-bromo-2-(4-nitrophenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, dans les mêmes conditions de catalyse par transfert de phase permet également l'alkylation des deux azotes en position 3 et 4 et avec la formation du régioisomère en N_3 majoritairement composé **7b** (schéma 148).



1b **7b** **8b**

Schéma 148 : Synthèse des composés 7b-8b.

*** Caractérisation spectrale du composé 7b :**

Le spectre RMN ^1H du composé **7b** révèle un signal qui prouve la présence des deux protons ($-CH_2-N$), sous forme d'un triplet entre 4.67-4.71 ppm, un autre triplet entre 3.34-3.39 ppm attribuable aux protons méthylène (CH_2-Br), on note également la présence d'un massif entre 0.83-2.11 ppm, correspondant aux huit protons ($-(CH_2)_4-$).

Sur le spectre de RMN ^{13}C, on affirme la présence d'un signal (CH_2-N) à 54.31 ppm, et un signal à 33.58 ppm correspondant au protons ($-(CH_2)-Br$), ainsi que quatre signaux du groupement ($-(CH2)_4-$) entre 25.70 et 33.58 ppm. On signale aussi la présence d'un singulet correspondant au carbone =C-Br du cycle pyridinique à 106.66 ppm.

iii. Alkylation par le 1,12-dibromododecane :

L'action du 1,12-dibromododecane sur la 6-bromo-2-(4-nitrophenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, conduit à la formation de deux produits **9b** (majoritaire) et **10b** en faible quantité (schéma 149).

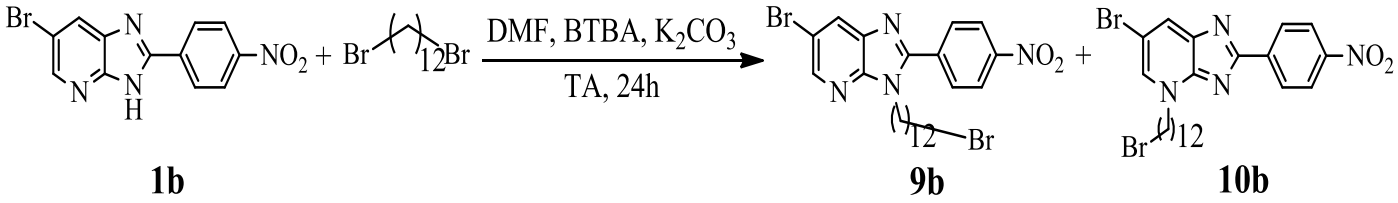


Schéma 149 : Synthèse des composés 9b-10b.

*** Caractérisation spectrale du composé 9b :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **9b** mentionne le signal des deux protons (CH_2-N), sous forme d'un triplet à 4.7 ppm, un autre triplet à 3.41 ppm attribuable aux protons méthylène (-CH_2-Br). On remarque aussi la présence d'un quintuplet correspondant aux protons (-CH_2-CH_2-N) à 2.10 ppm, et un autre quintuplet correspondant aux protons -CH_2-CH_2-Br à 1.2 ppm.

Sur le spectre de RMN ^{13}C, on note la présence d'un signal à 44.09 ppm attribuable à CH_2-N, et un signal à 34.09 ppm correspondant au carbone (-CH_2-Br) ainsi que dix signaux attribuables aux groupement (-$(CH2)_{10}$-) entre 28.72 et 32.80 ppm. On peut remarquer également la présence d'un singulet correspondant au carbone =C-Br du cycle pyridinique à 114.57 ppm.

❖ Etude cristallographique du composé 10b :

Dans cette étude cristallographique, les cristaux utilisés pour cette analyse se présentent sous forme de bloc marron. Leurs cristallisations se fait dans un système cristallin Triclinique. La détermination et le raffinement de la structure ont été exécutés dans le groupe spatial P1.

La structure moléculaire du composé **10b** est représenté à la figure 22. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont affichées dans le tableau 8.

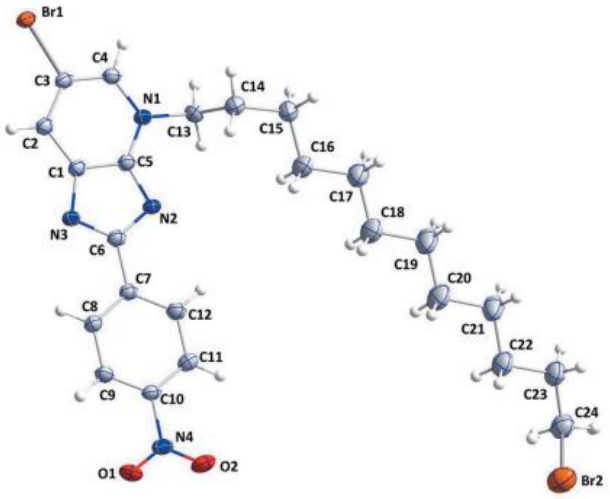


Figure 22 : Représentation ORTEP du produit 10b.

Tableau 8 : Données cristallographiques de la structure R-X du composés 10b.

Données cristal	**Collecte de données**
Formule chimique : $C_{24}H_{30}Br_2N_4O_2$	Bruker SMART APEX CCD Diffractomètre
M_r =566.34 g/mol	Radiation source : Tube scellé à mise au point fine Monochromateur en graphite
Température : T =150 K	Résolution du détecteur: 8,3333 pixels mm^{-1}
Dimensions du cristallin : 0.48 x 0.23 x 0.20 mm	Scans φ et ω
Forme de cristaux : Bloc, marron	Correction d'absorption: multi-scan
Système cristallin : Triclinique	T_{min} = 0.23, T_{max} = 0.56
Groupe spatial : P 1	24193 réflexions mesurées
Paramètres cristallins : a = 6.3291(11) Å α = 76.480(2)° b = 9.8911(17) Å β = 84.965(3)° c = 21.133(4) Å γ = 73.891(2)°	Indépendante réflexions : 6598
V= 1235.4(4) $Å^3$	5337 réflexions avec I> 2σ (I)
Nombre de motifs par maille : Z =2	R_{int} = 0.040
Densité calculée : D_x = 1.522 mg m^{-3}	θ_{max} = 29.3°, θ_{min} = 2.0°
Mo Kα radiation, λ = 0.71073 Å	h = −8→8 k = −13→13 l = −26→29

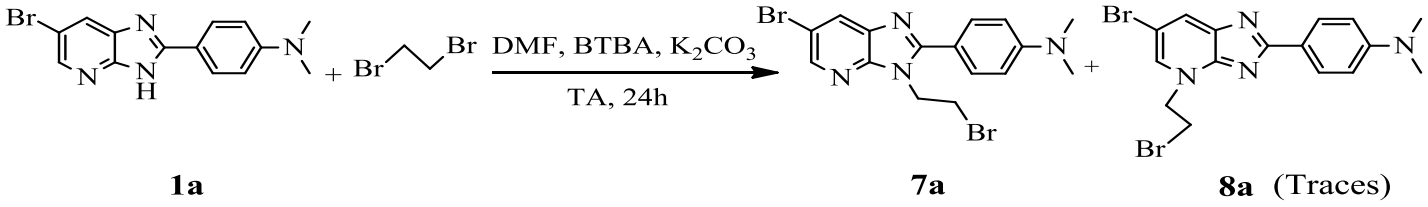
Paramètres de cellule à partir de 9900 réflexions
$\theta = 2.2–29.0°$
Coefficient d'absorption : $\mu = 3.31\ mm^{-1}$
F(000) =576
Raffinement
Raffinement sur F^2
Matrice des moindres carrés : pleine
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.035$
$wR(F^2) = 0.095$
S = 1.03
6598 réflexions
293 paramètres
0 contention
Emplacement du site de l'atome primaire : double
Localisation du site de l'atome secondaire : différence de la carte de Fourier
Localisation du site hydrogène : déduite des sites voisins
Paramètres de l'atome H contraints
$w = 1/[\sigma^2 (Fo^2) + (0.0494P)^2 + 0.370P]$ où $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$
$(\Delta/\sigma)max = 0.002$ $\Delta\rho max = 0.72\ e\ Å^{-3}$ $\Delta\rho min = -0.80\ e\ Å^{-3}$

b. Alkylation de la 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H -imidazo[4,5-*b*] pyridine par des réactifs di-halogénés :

***i.* Alkylation par le 1,2-dibromoéthane :**

L'action du 1,2-dibromoéthane sur la 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo [4,5-*b*]pyridine, dans la DMF pendant 24 heures dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le BTBA comme catalyseur et le carbonate de potassium K_2CO_3 en tant que base, conduit à la

formation des composés **7a** et **8a** résultant de la modification des deux positions 3 et 4. Il faut noter que l'alkylation dans ces conditions de l'azote imidazolique reste toujours majoritaire par rapport à l'azote pyridinique (schéma 150). Il est à noter qu'au cours de cette réaction, nous n'avons jamais mis en évidence une réaction d'élimination de HBr au niveau du composé **8a** à l'instar du composé **6b** qui possède un groupement nitro- en position para de l'aryle en position 2 de l'imidazole. Ce résultat nous laisse supposer que la nature et les propriétés stéréoelectroniques du substituant sur le groupe aryle peut avoir une incidence directe sur la réaction d'élimination. Mais la structure tridimensionnelle et positionnement spatial de la molécule peut également être à l'origine d'un tel résultat.



1a **7a** **8a** (Traces)

Schéma 150. Synthèse du composé 7a.

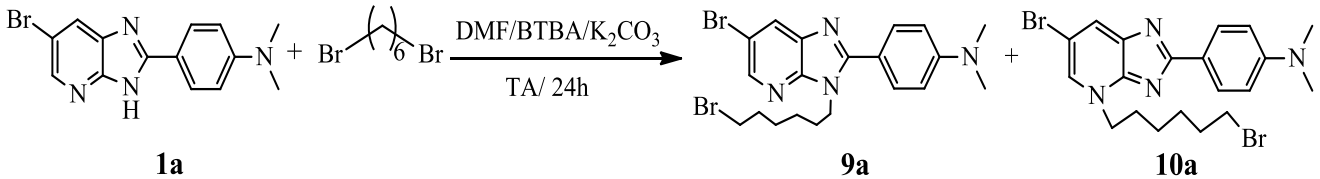
*** Caractérisation spectrale du composé 7a :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **7a** dévoile la présence du signal des deux protons (CH_2-N), sous forme d'un triplet à 4.76 ppm, un autre triplet à 3.77 ppm attribuable aux protons méthylène (-CH_2-Br), on peut noter également la présence d'un signal intense à 3.1 ppm, correspondant aux protons des deux méthyles (N-$(CH_3)_2$).

Le spectre de RMN ^{13}C, montre notamment, la présence d'un signal (CH_2-N) à 45.82 ppm attribuable à –(CH_2-N), un deuxième signal à 28.05 ppm correspondant au carbone (CH_2-Br), un troisième signal intense à 40.13 ppm correspondant aux deux méthyles (-N-$(CH_3)_2$). Tandis que le (=C-Br) du cycle pyridinique résonne à 114.57 ppm.

ii. Alkylation par le 1,6-dibromohexane :

L'action du 1,6-dibromohexane sur la 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo [4,5-*b*]pyridine, dans les mêmes conditions de catalyse par transfert de phase permet l'alkylation des deux azotes en position 3 et 4 et avec la formation du produit **9a** majoritairement tandis que le produit **10a** reste minoritaire. (Schéma 151)



1a **9a** **10a**

Schéma 151 : Synthèse des composés 9a-10a.

*** Caractérisation spectrale du composé 9a :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **9a** montre le signal des deux protons (CH_2-N), sous forme d'un triplet à 4.40 ppm, un autre triplet à 3.36 ppm attribuable aux protons méthylène (-CH_2-Br), on observe aussi la présence d'un singulet à 3.1 ppm, correspondant aux protons des deux méthyles (N-$(CH3)_2$) et un massif entre 1.7-1.9 ppm des protons (-$(CH_2)_4$-).

Sur le spectre de RMN ^{13}C, on remarque la présence d'un signal (CH_2-N) à 43.65 ppm, un signal à 33.64 ppm attribuable au carbone (-(CH_2)-Br) ainsi que quatre signaux du groupement (-$(CH_2)_4$-) entre 25.79 et 32.52 ppm. On observe aussi la présence d'un signal correspondant au carbone =C-Br du cycle pyridinique à 113.70 ppm.

❖ Etude cristallographique du composé 9a :

Un cristal marron en forme de bloc de la molécule $C_{20}H_{24}Br_2N_4$, a été utilisé pour l'analyse cristallographique aux rayons X. Les données d'intensité des rayons X ont été mesurées sur un système de diffractomètre Bruker SMART APEX CCD équipé d'un tube scellé à focalisation fine (MoKα, ν = 0,71073 Å) et d'un monochromateur graphite. Sa cristallisation se fait dans un système cristallin Triclinique. La détermination et le raffinement de la structure ont été réalisés dans le groupe spatial P1.

La figure 23 représente la structure moléculaire du composé **9a**. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont affichées dans le tableau 9.

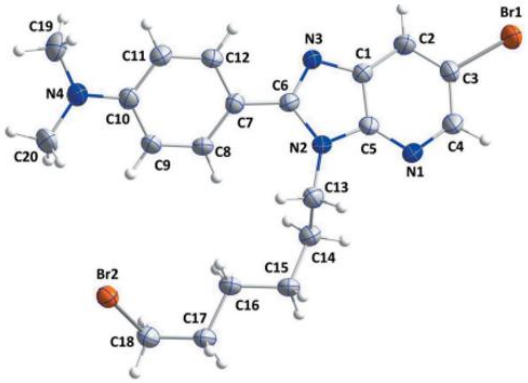


Figure 23 : Représentation ORTEP du produit 9a.

Tableau 9 : Données cristallographiques de la structure R-X du composés 9a.

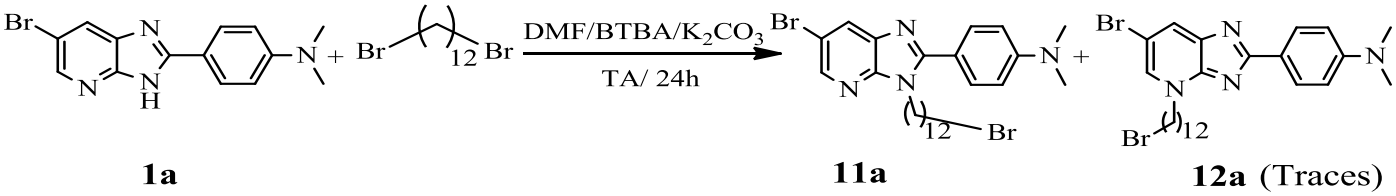
Données cristal	**Collecte de données**
Formule chimique : $C_{20}H_{24}Br_2N_4$	Bruker SMART APEX CCD Diffractomètre
M_r =480.25 g/mol	Radiation source : Tube scellé à mise au point fine Monochromateur en graphite

Température : T =150 K	Résolution du détecteur: 8,3333 pixels mm^{-1}
Dimensions du cristallin : 0.35 × 0.21 × 0.20 mm	Scans φ et ω
Forme de cristaux : Bloc, marron	Correction d'absorption: multi-scan (SADABS; Krause et al., 2015)
Système cristallin : Triclinique	T_{min} = 0.41, T_{max} = 0.50
Groupe spatial : P1	19397 réflexions mesurées
Paramètres cristallins : a = 8.1488 (11) Å α = 64.049 (2)° b = 11.2243 (15) Å β = 74.184 (2)° c = 12.6378 (17) Å γ = 86.067 (2)°	Indépendante réflexions : 5325
V= 998.3 (2) $Å^3$	4168 réflexions avec I> 2σ (I)
Nombre de motifs par maille : Z =2	R_{int} = 0.025
Densité calculée : D_x = 1.598 Mg m−3	θ_{max} = 29.2°, θ_{min} = 1.9°
Mo Kα radiation, λ = 0.71073 Å	h = −11→11 k = −15→15 l = −17→17
Paramètres de cellule à partir de 9203 réflexions	
θ = 2.6–29.1°	
Coefficient d'absorption : μ = 4.07 mm^{-1}	
F(000) =484	
Raffinement	
Raffinement sur F^2	
Matrice des moindres carrés : pleine	
R[F2 > 2σ(F2)] = 0.046	
wR(F2) = 0.140	
S = 1.12	
5325 réflexions	
237 paramètres	
0 contention	
Emplacement du site de l'atome primaire: double	
Localisation du site de l'atome secondaire : différence de la carte de Fourier	
Localisation du site hydrogène : déduite des sites voisins	
Paramètres de l'atome H contraints	
$w = 1/[\sigma^2 (Fo^2) + (0.0785P)^2 + 0.5344P]$ où	

$P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$
$(\Delta/\sigma)max < 0.001$ $\Delta\rho max = 2.18$ e Å^{-3} $\Delta\rho min = -0.80$ e Å^{-3}

iii. Alkylation par le 1,12-dibromododecane :

D'une façon similaire l'action du 1,12-dibromododecane sur la 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, dans les mêmes conditions précédentes conduit à la formation de deux produits **11a** et **11b** avec une meilleure préférence pour le produit **11a**. Par contre, nous n'avons détecté que des traces du produit **12a** (schéma 152).



1a **11a** **12a** (Traces)

Schéma 152 : Synthèse du composé 11a.

Le spectre RMN ^{1}H du composé **11a** (figure 24) indique la présence du signal des deux protons (CH_2-N) sous forme d'un triplet à 4.36 ppm, un autre triplet à 3.40 ppm attribuable aux protons méthylène (-CH_2-Br). On remarque également la présence d'un singulet correspondant aux six protons (-N(CH_3)$_2$) à 3.06 ppm, ainsi qu'un massif entre 1.2 et 2 ppm correspondant aux 20 protons (-(CH_2)$_{10}$-).

*** Caractérisation spectrale du composé 11a :**

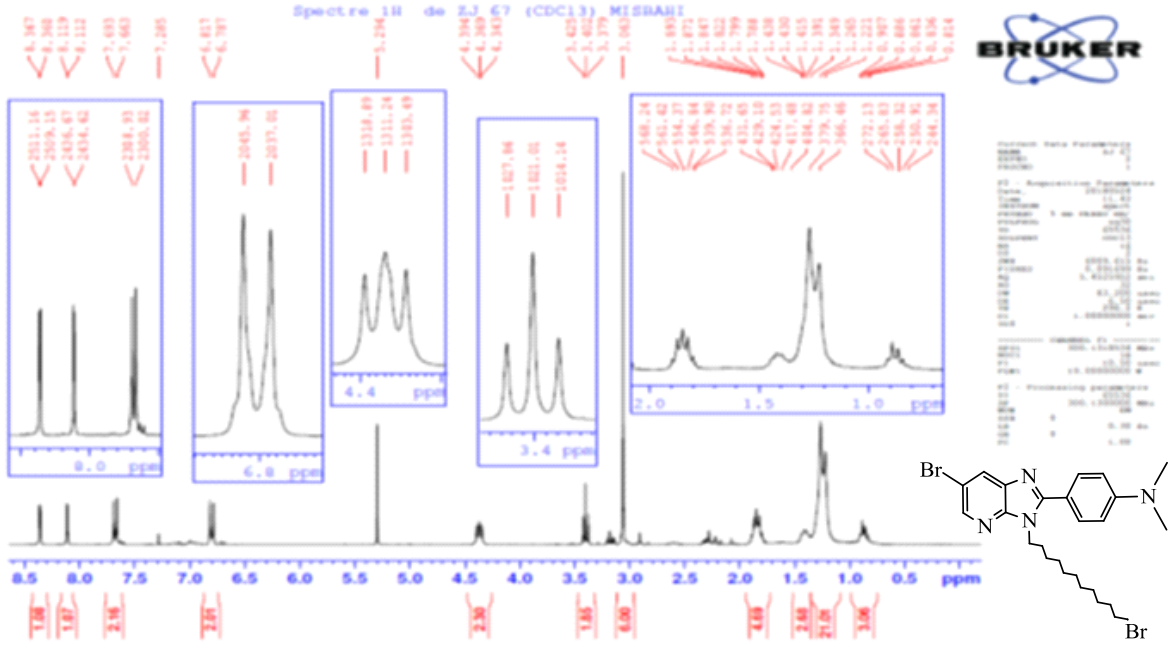


Figure 24 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 11a.

Sur le spectre de RMN ^{13}C, on observe la présence d'un signal (CH_2-N) à 43.91 ppm, ainsi qu'un signal à 34.04 ppm attribuable au carbone (-CH_2-Br), on note aussi dix signaux attribuables aux groupement (-$(CH_2)_{10}$-) entre 26.63 et 32.83 ppm. Le spectre indique la présence d'un signal correspondant au carbone =C-Br du cycle pyridinique à 113.63 ppm, ainsi qu'un signal intense à 40.14 ppm (figure 25) correspondant aux deux carbones méthyles (-N-$(CH_3)_2$).

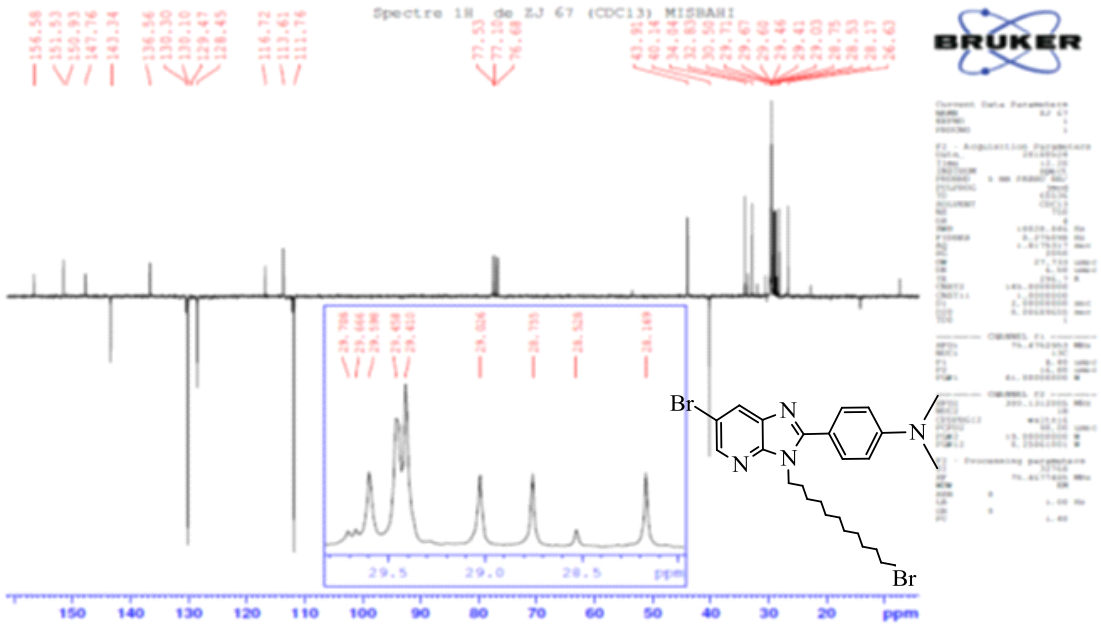
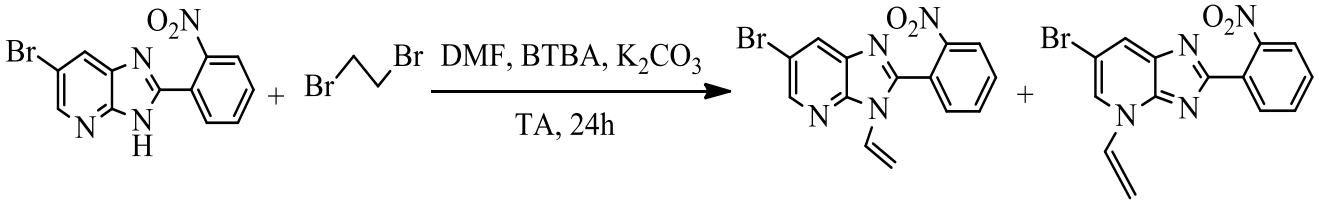


Figure 25 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 11a.

c. Alkylation de la 6-bromo-2-(2-nitrophényl) -3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine par des réactifs di-halogénés :

i. Alkylation par le 1,2-dibromoéthane :

L'action du 1,2-dibromoéthane sur la 6-bromo-2-(2-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, dans la DMF pendant 24 heures dans les conditions de la catalyse par transfert de phase avec l'utilisation du BTBA en tant que catalyseur et le carbonate de potassium comme base, permet l'alkylation des azotes en position 3 et 4 et avec la formation du produit **5c** majoritairement (schéma 153). Au cours de cette réaction, une réaction d'élimination d'une molécule HBr s'est produite à la fois au niveau de la position N_3 et N_4. Il apparait donc clairement que la présence et le positionnement d'un groupement tel que $-NO_2$ joue un rôle primordial dans ce résultat.



1c **5c** **6c**

Schéma 153 : Synthèse des composés 5c-6c.

*** Caractérisation spectrale du composé 5c :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **5c** présente un signal du proton (N-CH=) vinylique sous forme d'un doublet dédoublé vers 7.64 ppm, ainsi que deux autres doublets dédoublés attribuables respectivement aux deux protons du (=CH_2) vinylique vers 6.22 et 5.59 ppm (figure 26).

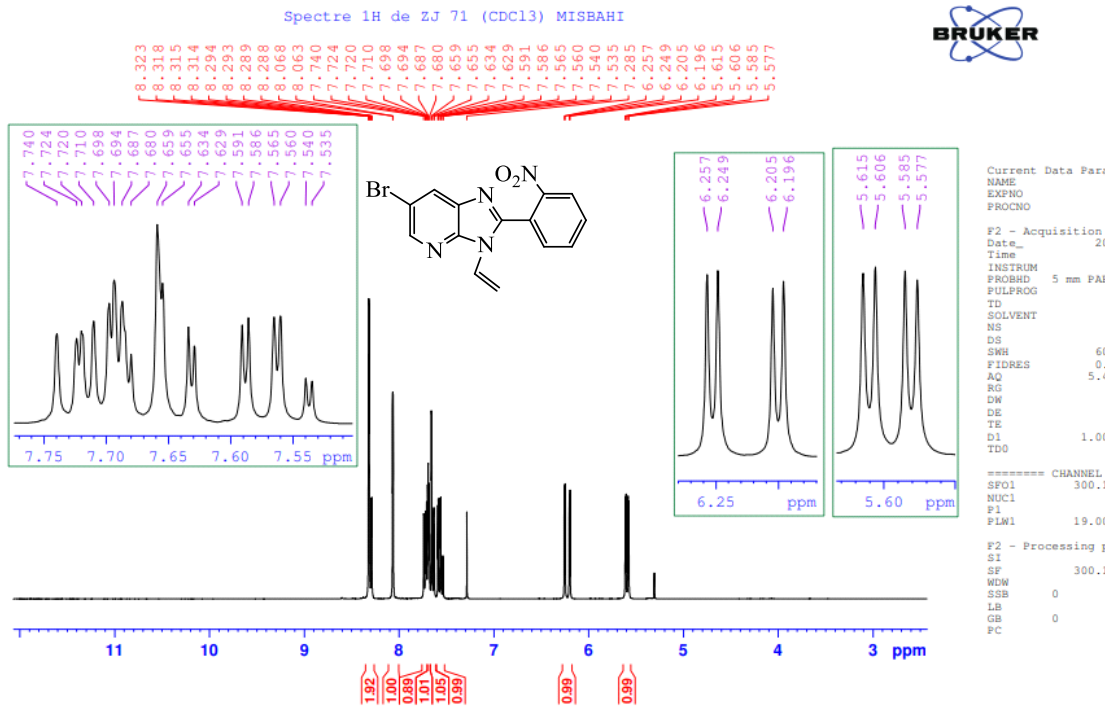


Figure 26 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 5c.

Sur le spectre de RMN ^{13}C du composé **5b**, On observe la présence d'un signale correspondant au carbone (N-CH=) vinylique à 123.42 ppm et un autre signale révélant la présence du carbone (=CH_2) vinylique vers 106.8 ppm (figure 27).

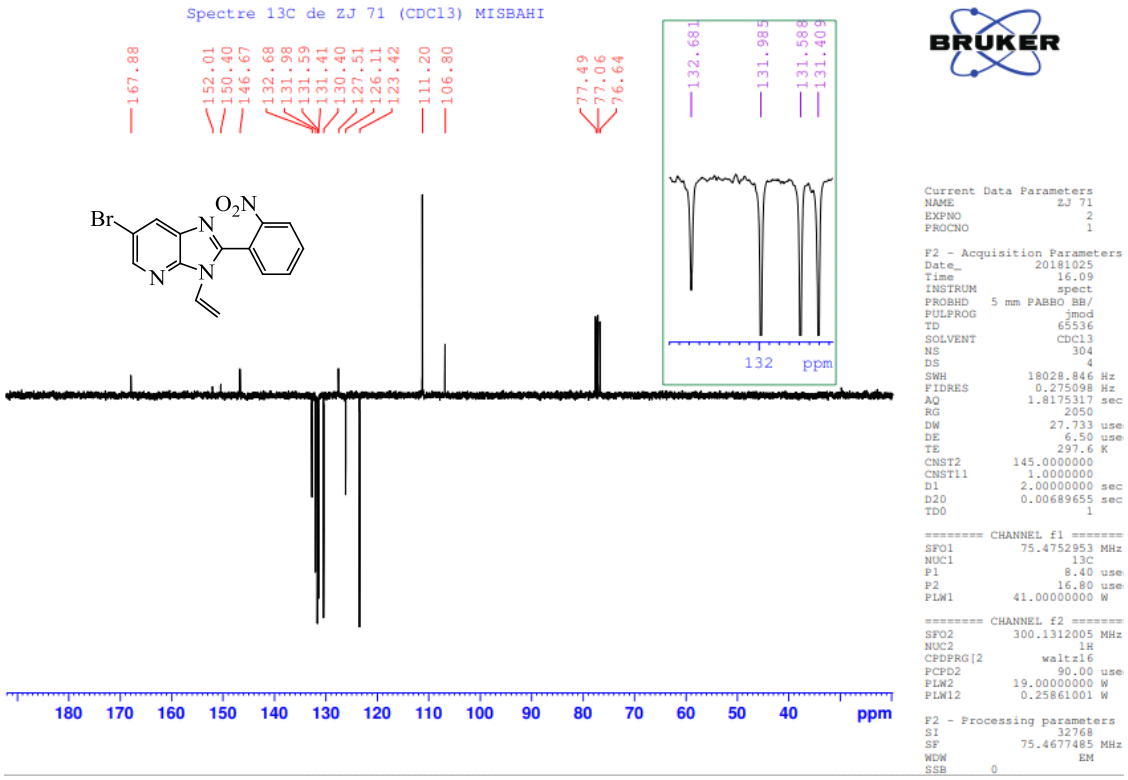


Figure 27 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 5c.

❖ Etude cristallographique du composé 6c :

Un cristal jaune pâle en forme d'assiette épaisse de la molécule $C_{14}H_9BrN_4O_2$, a été utilisé pour l'analyse cristallographique aux rayons X. Les données d'intensité des rayons X ont été mesurées sur un système de diffractomètre Bruker SMART APEX CCD équipé d'un tube scellé à focalisation fine (MoKα, ν = 0,71073 Å) et d'un monochromateur graphite. Sa cristallisation se fait dans un système cristallin Monoclinique. La détermination et le raffinement de la structure ont était réalisés dans le groupe spatial $P2_1/n$.

La figure 28 représente la structure moléculaire du composé **6c**. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont affichées dans le tableau 10.

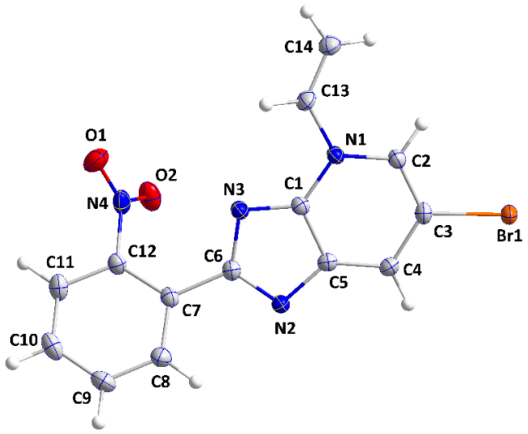


Figure 28 : Représentation ORTEP du produit 6c.

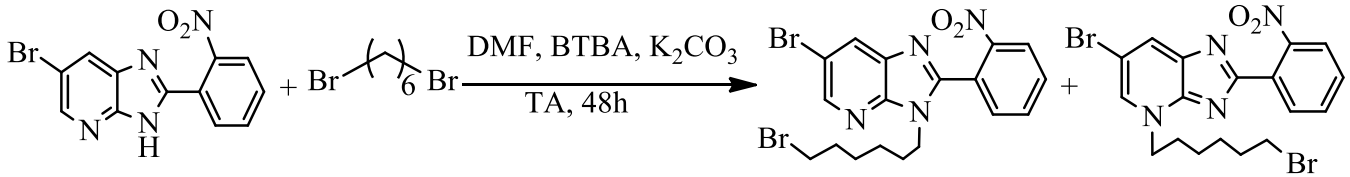
Tableau 10 : Données cristallographiques de la structure R-X du composés 6c.

Données cristal	**Collecte de données**
Formule chimique : $C_{14}H_9BrN_4O_2$	Bruker SMART APEX CCD Diffractomètre
M_r =345.16 g/mol	Radiation source : Tube scellé à mise au point fine Monochromateur en graphite
Température : T =150 K	Résolution du détecteur: 8,3333 pixels mm^{-1}
Dimensions du cristallin : 0.30 x 0.08 x 0.07 mm	Scans φ et ω
Forme de cristaux : Assiette épaisse, jaune pâle	Correction d'absorption: multi-scan
Système cristallin : Monoclinique	T_{min} = 0.46, T_{max} = 0.81
Groupe spatial : $P2_1/n$	24918 réflexions mesurées
Paramètres cristallins : a = 7.9335 (10) Å b = 15.470 (2) Å β = 105.362 (2)° c = 11.2146 (15) Å	Indépendante réflexions : 3436
V= 1327.2 (3) $Å^3$	2805 réflexions avec I> 2σ (I)
Nombre de motifs par maille : Z =4	R_{int} = 0.041
Densité calculée : D_x = 1.727 mg m^{-3}	θ_{max} = 28.7°, θ_{min} = 2.3°
Mo Kα radiation, λ = 0.71073 Å	h = −10→10 k = −20→20

	l = −15→15
Paramètres de cellule à partir de 9703 réflexions	
θ = 2.3–28.7°	
Coefficient d'absorption : μ = 3.11 mm^{-1}	
F(000) =688	
Raffinement	
Raffinement sur F^2	
Matrice des moindres carrés : pleine	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.028$	
$wR(F^2) = 0.073$	
S = 1.02	
3436 réflexions	
190 paramètres	
0 contention	
Localisation du site hydrogène : déduite des sites voisins	
Paramètres de l'atome H contraints	
$w = 1/[\sigma^2 (Fo^2) + 0.0462P]$ où $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$	
$(\Delta/\sigma)max = 0.001$ $\Delta\rho max = 0.74$ e $Å^{-3}$ $\Delta\rho min = -0.26$ e $Å^{-3}$	

ii. Alkylation par le 1,6-dibromohexane :

L'action du 1,6-dibromohexane sur la 6-bromo-2-(2-nitrophenyl) -3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, dans les mêmes conditions de catalyse par transfert de phase précédentes permet également l'alkylation des deux azotes en position 3 et 4 et avec la formation du produit **7c** majoritairement (schéma 154).



1c **7c** **8c**

Schéma 154 : Synthèse des composés 7c-8c.

*** Caractérisation spectrale du composé 7c :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **7c** (figure 29) présente un signal des deux protons (-CH_2-N), sous forme d'un triplet entre 4.56-4.61 ppm, un autre triplet entre 3.38-3.42 ppm attribuable aux protons méthylène (CH_2-Br), deux quintuplet attribuable respectivement au deux proton (-$(CH_2)_2$-N) entre 2-2.1 et 1.78-1.9 ppm, on note aussi la présence d'un massif entre 0.80-2.10 ppm, correspondant aux 4 protons (-$(CH_2)_2$-Br).

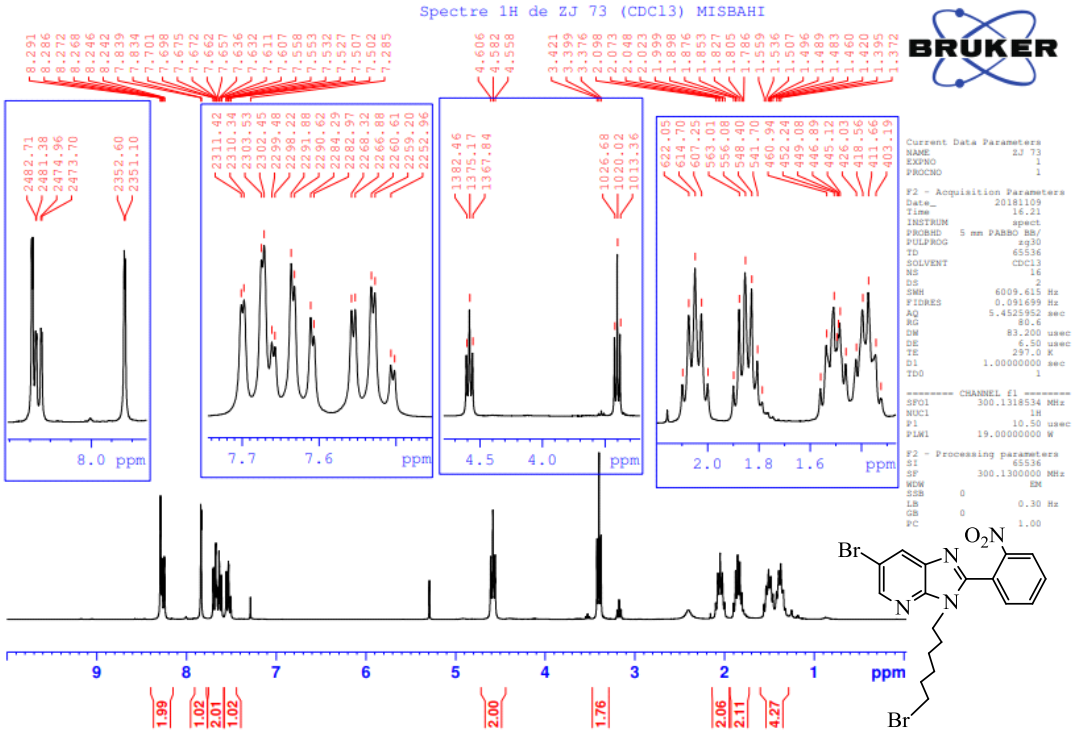


Figure 29 : Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 7c.

Sur le spectre de RMN ^{13}C, on note particulièrement la présence d'un signal (CH_2-N) à 40.56 ppm, et un signal à 33.73 ppm (figure 30) correspondant aux protons (-(CH_2)-Br), ainsi que quatre signaux du groupement (-$(CH2)_4$-) entre 32.28 et 25.56 ppm. On signale également la présence d'un singulet correspondant au carbone =C-Br du cycle pyridinique à 106.32 ppm.

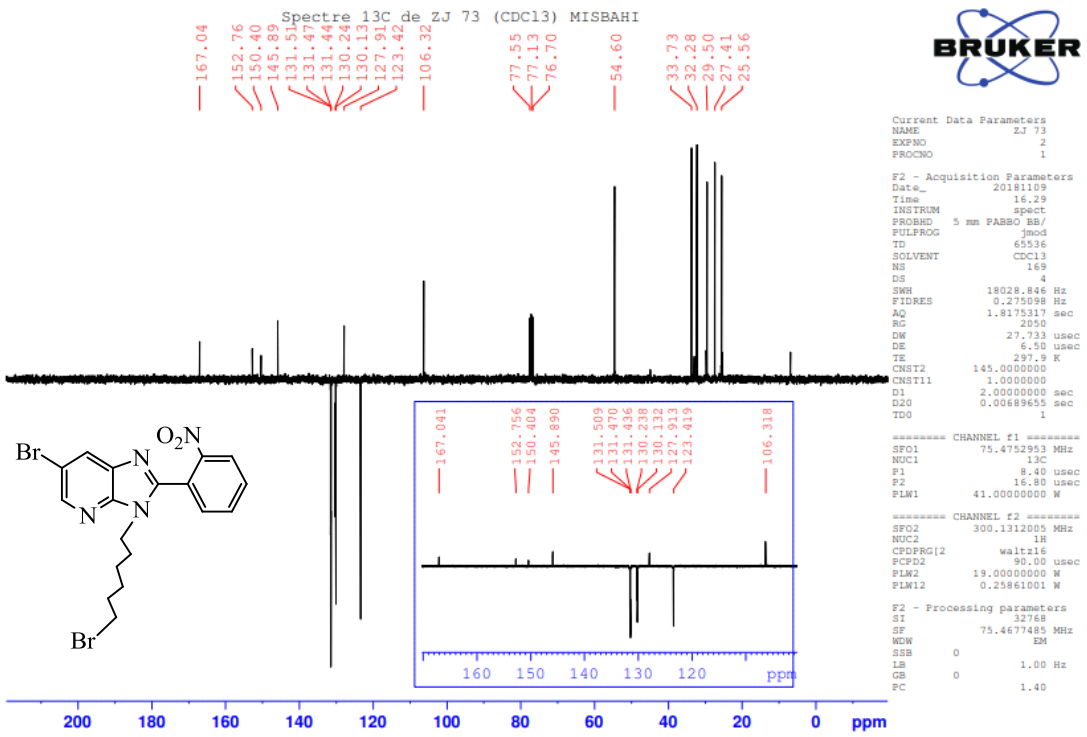


Figure 30 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 300 MHz) du composé 7c.

❖ Etude cristallographique du composé 6c :

Un cristal incolore en forme de colonne de la molécule $C_{18}H_{18}Br_2N_4O_2$, a été utilisé pour l'analyse cristallographique aux rayons X. Les données d'intensité des rayons X ont été mesurées sur un système de diffractomètre Bruker D8 QUEST PHOTON 3 équipé d'un tube scellé à foyer fin (MoKα, = 0,71073 Å) et d'un monochromateur en graphite. Sa cristallisation se fait dans un système cristallin Monoclinique. La détermination et le raffinement de la structure ont était réalisés dans le groupe spatial $P1_{21}/c_1$.

La figure 31 représente la structure moléculaire du composé **7c**. Ainsi que les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont affiché dans le tableau 11.

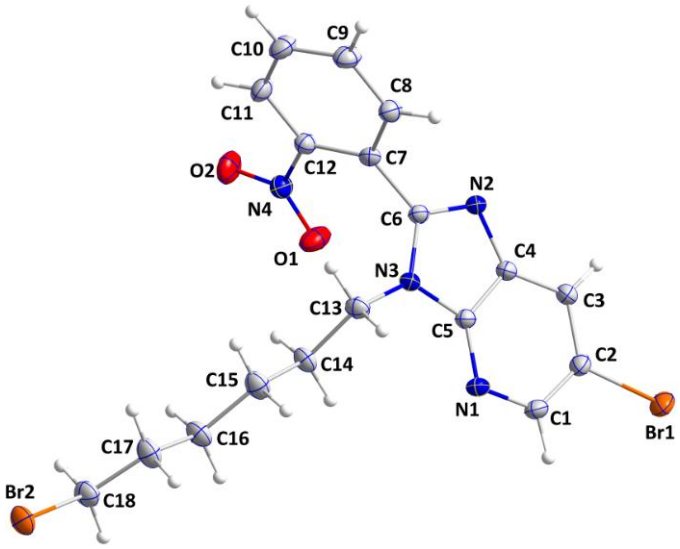


Figure 31 : Représentation ORTEP du produit 7c.

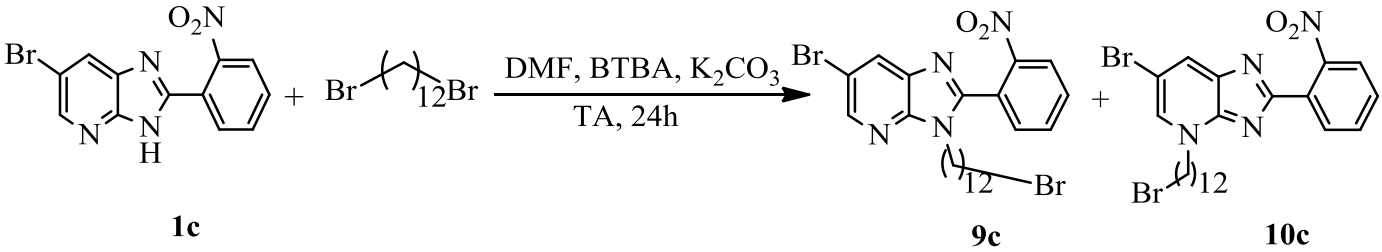
Tableau 11 : Données cristallographiques de la structure R-X du composés **7c.**

Données cristal :	**Collecte de données :**
Formule chimique : $C_{18}H_{18}Br_2N_4O_2$	Bruker D8 QUEST PHOTON 3 diffractomètre
M_r =482.18 g/mol	Radiation source : Tube scellé à focale fine Monochromateur en graphite
Température : T =150(2) K	h = −21→21 k = −7→7 l = −33→34
Dimensions du cristallin : 0.029 x 0.052 x 0.194 mm	Scans φ et ω
Forme de cristaux : colonne incolore	Correction d'absorption: Mu numérique calculé
Système cristallin : Monoclinique	T_{min} = 0.4840, T_{max} = 0.8840
Groupe spatial : $P1_{21}/c_1$	61649 réflexions mesurées
Paramètres cristallins : a = 14.8805 (5) Å α = 90° b = 5.2445 (2) Å β = 105.362 (2)° c = 23.8828 (8) Å γ = 90°	Indépendante réflexions : 5721
V= 1863.42 (11) $Å^3$	4646 réflexions avec I> 2σ (I)
Nombre de motifs par maille : Z =4	R_{int} = 0.0384
Densité calculée : D_x = 1.719 mg m^{-3}	θ_{max} = 30.55°, θ_{min} = 2.17°
Mo Kα radiation, λ = 0.71073 Å	
Paramètres de cellule à partir de 9706 réflexions	
θ = 2.17–30.55°	
Coefficient d'absorption : μ = 4.371 mm^{-1}	
F(000) =960	
Raffinement	
Raffinement sur F^2	
Matrice des moindres carrés : pleine	
R[$F^2 > 2\sigma(F^2)$] = 0.0243	
w$R(F^2)$ = 0.0744	
S = 1.045	
5721 réflexions	

235 paramètres
0 contention
Localisation du site hydrogène : déduite des sites voisins
Paramètres de l'atome H contraints
$w = 1/[\sigma^2 (Fo^2) + (0.0273P) + 2.3679P]$ où $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$
(Δ/σ) max = 0.002 $\Delta\rho max = 0.708\ eÅ^{-3}$ $\Delta\rho min = -0.639\ e\ Å^{-3}$

iii. Alkylation par le 1,12-dibromododecane :

L'action du 1,12-dibromododecane sur la 6-bromo-2-(2-nitrophenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, dans la mêmes conditions précédentes, conduit à la formation de deux produits **9c** et **10c**. Le produit majoritaire reste toujours le régioisomère en position N_3 : le composé **9c** (schéma 155).



1c **9c** **10c**

Schéma 155 : Synthèse des composés 9c-10c.

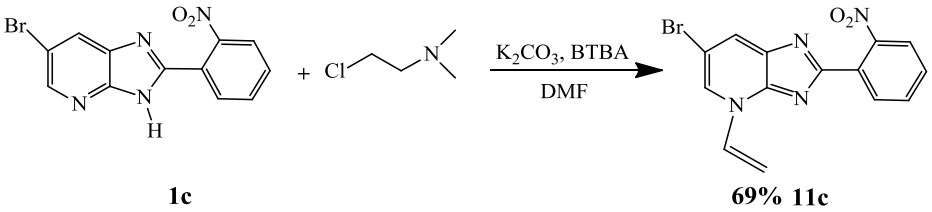
*** Caractérisation spectrale du composé 10c :**

Le spectre RMN ^1H du composé **10c** confirme la présence des deux protons (CH_2-N), avec un signale sous forme d'un triplet entre 4.11 ppm, un autre triplet entre 3.42 ppm attribuable aux protons méthylène (-CH_2-Br), on remarque aussi la présence d'un massif correspond aux protons (-$(CH_2)_4$-N) entre 1.72-1.9 ppm, et un quintuplet entre 1.38 et 1.45 ppm correspondant aux protons (-CH_2-CH_2-Br), ainsi qu'un massif entre 1.18 et 1.26 ppm correspondant aux 14 protons (-$(CH2)_7$-).

Sur le spectre de RMN ^{13}C, du composé **10c** on note la présence d'un signal (CH_2-N) à 43.80 ppm, et un signal à 34.13 ppm correspondant au carbone (-CH_2-Br) ainsi que dix signaux attribuables aux groupement (-$(CH_2)_{10}$-) entre 26.58 et 32.81 ppm. Le spectre présente également un singulet correspondant au carbone (=C-Br) du cycle pyridinique à 114.10 ppm.

4. Alkylation des dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines par le chlorhydrate de la 2-chloro-N,N-diméthyléthylamine

L'action du chlorhydrate de la 2-chloro-N,N-diméthyléthylamine sur la 6-bromo-2-(2-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine, dans la DMF pendant 24 heures dans des conditions de la catalyse par transfert de phase avec le BTBA comme catalyseur et en présence du carbonate de potassium K_2CO_3 comme base, a permis l'alkylation de l'azotes en position 4, une élimination sait produite au niveau de ce dernier a provoqué le départ de la molécule HN-$(CH_3)_2$ conduisant à la formation du composé **11c** ce qui confirme à nouveau que la présence et le positionnement d'un groupement tel que -NO_2 joue un rôle primordial dans ce genre de résultat (schéma 156).



1c **69% 11c**

Schéma 156 : Synthèse du composé 11c.

❖ Etude cristallographique du composé 11c :

Un cristal jaune pâle en forme d'assiette épaisse de la molécule $C_{14}H_9BrN_4O_2$, a été utilisé pour l'analyse cristallographique aux rayons X. Les données d'intensité des rayons X ont été mesurées sur un système de diffractomètre Bruker D8 QUEST PHOTON 3 équipé d'un tube scellé à foyer fine (MoKα, ν = 0,71073 Å) et d'un monochromateur graphite. Sa cristallisation se fait dans un système cristallin Triclinique. La détermination et le raffinement de la structure ont était réalisés dans le groupe spatial P-1.

La figure 32 représente la structure moléculaire du produit **11c**. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont affichées dans le tableau 12.

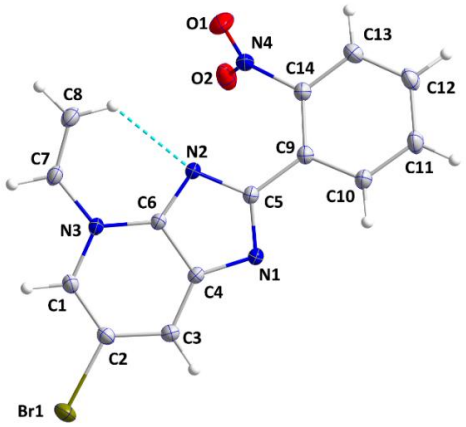


Figure 32 : Représentation ORTEP du produit 11c.

Tableau 12 : Données cristallographiques de la structure R-X du composés 11c.

Données cristal	**Collecte de données**
Formule chimique : $C_{14}H_9BrN_4O_2$	Bruker D8 QUEST PHOTON 3 Diffractomètre
M_r =345.16 g/mol	Radiation source : Tube scellé à focalisation fine
Température : T =150(2) K	Résolution du détecteur : 8,3333 pixels mm^{-1}
Dimensions du cristallin : 0.145 x 0.239 x 0.292 mm	Scans φ et ω
Forme de cristaux : -	Correction d'absorption: multi-scan
Système cristallin : Triclinique	T_{min} = 0.46, T_{max} = 0.66
Groupe spatial : P-1	42896 réflexions mesurées
Paramètres cristallins : a = 7.2599 (4) Å α = 105.294 (2)° b = 8.4535 (4) Å β = 96.640 (2)° c = 12.3916 (6) Å γ = 111.754 (2)°	Indépendante réflexions : 5517
V= 661.71 (3) $Å^3$	5075 réflexions avec I> 2σ (I)
Nombre de motifs par maille : Z =2	R_{int} = 0.0266
Densité calculée : D_x = 1.732 mg m^{-3}	θ_{max} = 34.2°, θ_{min} = 2.73°
Mo Kα radiation, λ = 0.71073 Å	h = −11→11 k = −13→13 l = −19→19
Totale de réflexions 42896	
θ = 2.73–34.42°	
Coefficient d'absorption : μ = 3.116 mm^{-1}	
F(000) =344	
Raffinement	
Raffinement sur F^2	
Matrice des moindres carrés : pleine	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$ = 0.025	
$wR(F^2)$ = 0.064	
S = 1.07	
5517 réflexions	
190 paramètres	
0 contention	

Localisation du site hydrogène : déduite des sites voisins
Paramètres de l'atome H contraints
$w = 1/[\sigma^2 (Fo^2) + (0.0320P)^2 + 0.2131P]$ où $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$
$(\Delta/\sigma)max = 0.062$ $\Delta\rho max = 0.64$ e $Å^{-3}$ $\Delta\rho min = -0.343$ e $Å^{-3}$

Conclusion

Dans cette partie, nous avons décrit la synthèse d'une série de dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine N-alkylé. La réaction d'alkylation des composés **1a**, **1b** et **1c** avec des chaines mono- et dibromées dans des conditions basiques (K_2CO_3, DMF). Au cours de ces expériences, nous avons constaté que dans tous les cas la réaction conduit à un mélange de deux régioisomères et que la modification au niveau de l'atome d'azote N_3 est prédominante. L'identification structurale des différents produits a été réalisée en utilisant les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H et ^{13}C ainsi que la diffraction aux RX. L'étude spectrale montre qu'une alkylation au niveau de la position N_4 entraîne un déplacement de la résonance des protons vers des champs plus faible en comparaison avec leurs homologues résultant d'une alkylation en N_3 (voir figures 33 et 34).

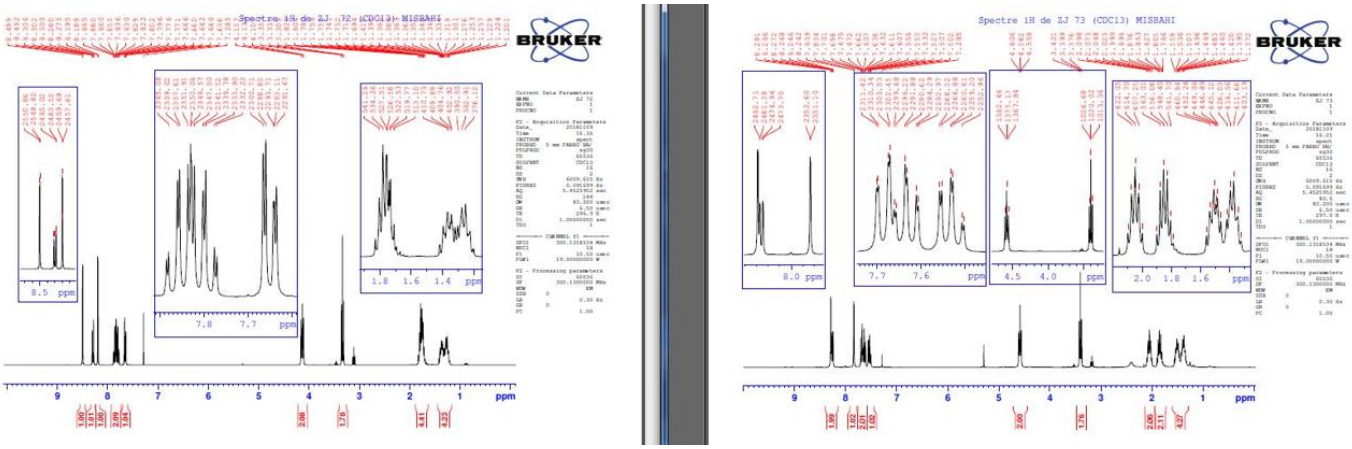


Figure 33 : Comparaison entre le composé 8a et son analogue 7a.

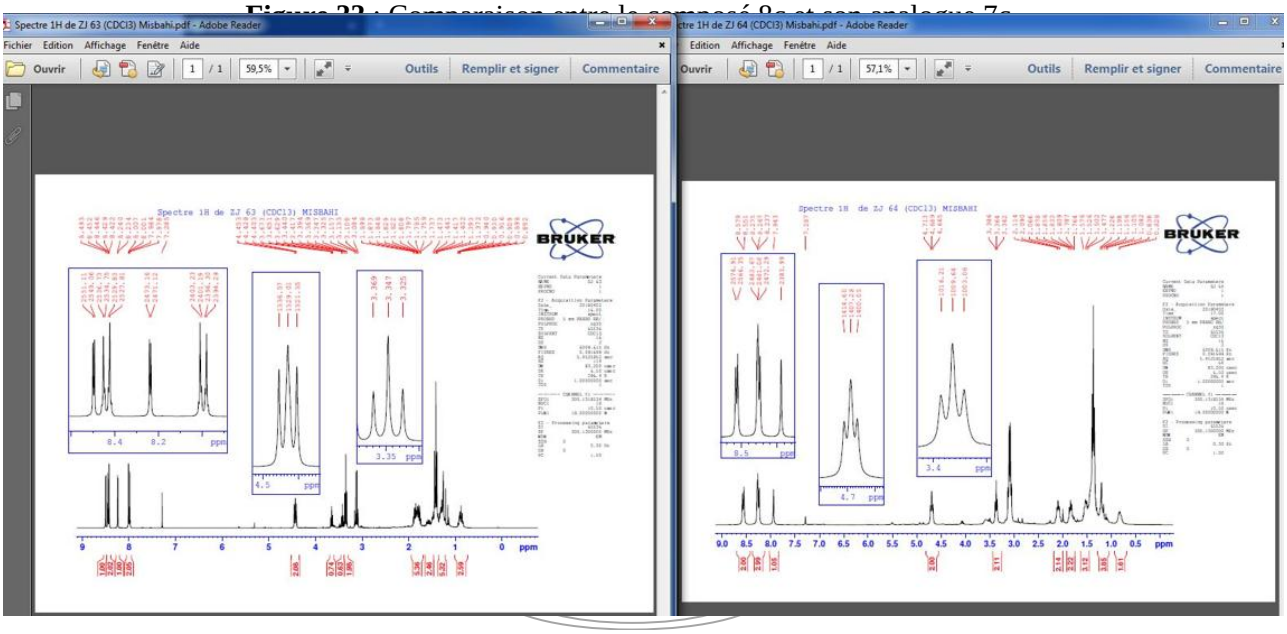


Figure 34. Comparaison entre le composé 8b et son analogue 7b.

Par ailleurs, la réaction des dérivés imidazopyridiniques **1b** et **1c**, dans les mêmes conditions précédentes, avec le 1,2-dibromoéthane nous a permis d'accéder aux produits **5b**, **5c**, **6b** et **6c** résultant d'une modification au niveau des deux atomes d'azote N_3 et N_4. A l'exception du composé **5b**, tous les autres composés sont le résultat d'une réaction d'élimination d'une molécule de HBr. Une telle élimination se trouve favorisée par la présence d'un groupement nitro- par rapport à un groupement $-N(CH_3)_2$, de plus le positionnement de ce groupe nitro- à la position *ortho* favorise encore plus cet effet d'élimination par rapport à la position *para*.

Le schéma ci-dessous décrit le mécanisme probable de la formation des produits issus de la réaction d'élimination.

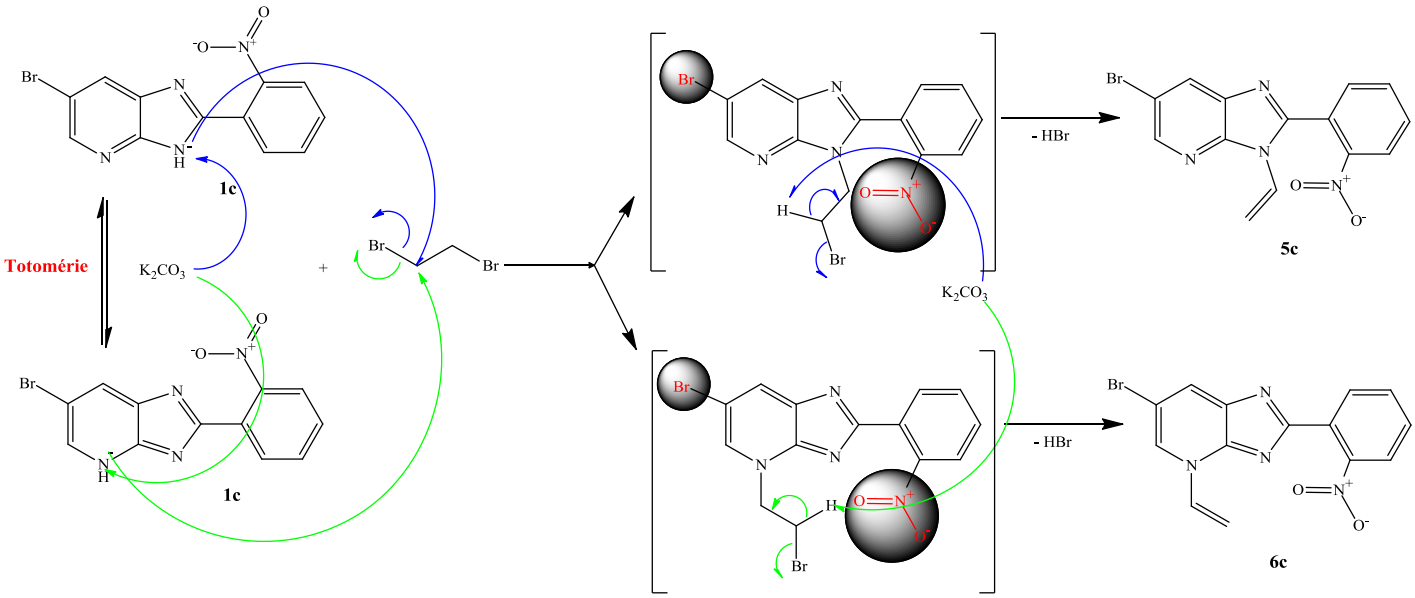


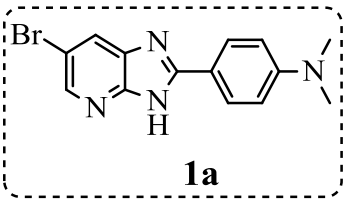
Schéma 157 : Mécanisme suggéré pour obtenir les composés 5c et 6c.

Partie Expérimentale

I. Synthèse du noyau imidazo[4,5-*b*]pyridine

0,5 g (2,66 mmol) de la 5-bromo-2,3-diaminopyridine dissout dans 40 ml d'eau, 1.7 équivalent de 4-[N,N-diméthylamino]benzaldéhyde, 4-nitrobenzaldéhyde ou de 2-nitrobenzaldéhyde est ajouté avec une petite portion d'iode moléculaire I_2, la solution est portée sous agitation magnétique à 100°C pendant 24 heures. Le produit est ensuite isolé sous forme de poudre par simple filtration suivie d'un lavage avec le dichlorométhane.

- ✓ **6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



1a

$C_{14}H_{13}N_4Br$

M = 317 g/mol

Poudre marron foncé

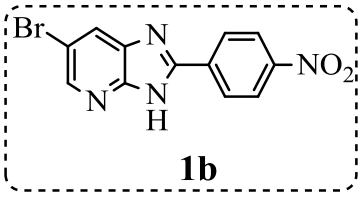
Rdt (%) = 75 ; **F (°C) =** 270

Rf = 0,51 hexane / acétate d'éthyle : 3 /1 (v /v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, DMSO) δppm :** 8.81 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.1 Hz) ; 8.60 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.1 Hz) ; 8.45 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=8.9 Hz) ; 7.28 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=9 Hz) ;3.46 (s, 6H, N-$(CH_3)_2$).

- **RMN^{13}C (300 MHz, DMSO) δppm :** (Cq) 155.34, 153.31 ; (CH_{Ar}) 149.99, 144.60 ; (Cq) 132.72 ; (CH_{Ar}) 129.54, (Cq) 125.19, 114.09 ; (CH_{Ar}) 112.63 ; (C, N$(CH_3)_2$) 41.30.

- ✓ **6-bromo-2-(4'-nitrophényl) -3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



1b

$C_{12}H_7N_4O_2Br$

M = 319 g/mol

Poudre marron

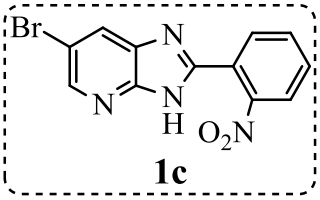
Rdt (%) = 82 ; **F (°C) =** 348

Rf = 0,45 hexane / acétate d'éthyle : 3 /1 (v /v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, DMSO) δppm :** 8.46 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.1 Hz) ; 8.35-8.44 (m, 4H, H_{Ar}) ; 8.31 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2 Hz).

- **RMN^{13}C (300 MHz, DMSO) δppm :** (Cq) 152.25, 148.86 ; (CH_{Ar}) 145.64, 138.80 ; (Cq) 135.39 ; (CH_{Ar}) 128.42, 124.68 ; (Cq) 114.08.

✓ **6-bromo-2-(2'-nitrophényl) -3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



1c

$C_{12}H_7N_4O_2Br$

M = 319 g/mol

Poudre marron

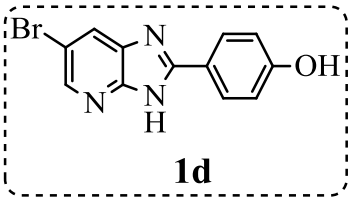
Rdt (%) = 56 ; **F (°C) =** 214

Rf = 0,11 hexane / acétate d'éthyle : 3 /1 (v /v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, DMSO) δppm :** 13.9 (1H, NH) ; 8.49 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.1 Hz) ; 8.37 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=1.8 Hz) ; 8.11 (dd, 1H, H_{A}r, ^{3}J=7.9 Hz, ^{4}J=1.2 Hz) ; 8.01 (dd, 1H, H_{Ar}, ^{3}J=7.6 Hz, ^{4}J=1.4 Hz) ; 7.91 (td, 1H, ^{3}J=7.5 Hz, ^{4}J=1.4 Hz) ; 7.82 (td, 1H, ^{3}J=7.8 Hz, ^{4}J=1.5 Hz).

- **RMN^{13}C (300 MHz, DMSO) δppm :** (Cq) 154.65, 151.22, 149.24 ; (CH_{Ar}) 145.23, 134.69, 132.23, 131.85 ; (Cq) 129.88 ; (CH_{Ar}) 125.03 ; (Cq) 124.10, 113.79.

✓ **4-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)phenol**



1d

$C_{12}H_8N_4Obr$

M = 304 g/mol

Poudre marron foncé

Rdt (%) = 80 ; **F (°C) >** 400

Rf = 0,1 hexane / acétate d'éthyle : 3 /1 (v /v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, DMSO) δppm :** 10.18 (1H, NH) ; 8.34 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.08 Hz) ; 8.16 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.07 Hz) ; 8.06 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=8.67 Hz) ; 6.94 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=8.7 Hz) ; 2.51 (t, 1H, OH, ^{4}J=1.74 Hz).

- **RMN^{13}C (300 MHz, DMSO) δppm :** (Cq) 160.72, 155.13 ; (CH_{Ar}) 143.85, 129.53, 125.65 ; (Cq) 120.06 ; (CH_{Ar}) 116.33, (Cq) 113.16.

II. Alkylation des dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines par des chaines courtes insaturé mono-halogénés

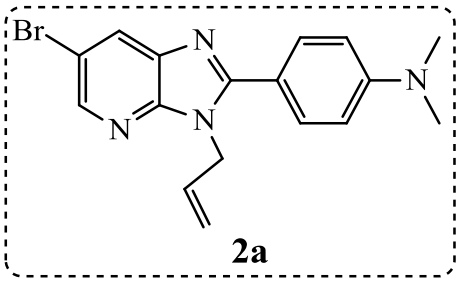
Mode opératoire générale :

A une solution du 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine 0,2g (0.63mmol), de carbonate de potassium 1,5 équivalent (0.13 g, 0.95 mmol) et de 0,2 équivalent de bromure de tétra-n-butyl ammonium (BTBA) (0.04 g, 0.12 mmol) dans 20 ml du DMF, on ajoute goutte à goutte 1.5 équivalent du réactif mono-halogéné, le mélange est mis sous agitation magnétique à température ambiante pendant 24 h. Après élimination des sels et évaporation de DMF, le résidu est soumis à une séparation sur colonne de gel de silice en utilisant comme phase mobile un mélange hexane /acétate d'éthyle : 3/1 (v/v')

1. Action du bromure d'allyle

➢ **Sur le composé 1a**

✓ **3-allyl-6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



2a

$C_{17}H_{17}BrN_4$

M = 358 g/ mole

Cristaux beiges

Rdt : 54 % ; **F(°C)** = 132

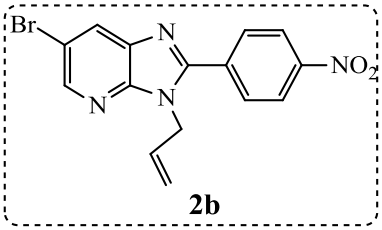
Rf = 0,5 Hexane /acétate d'éthyle ; 3/1 (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.39 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.1 Hz) ; 8.12 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.1 Hz) ; 7.8 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=9 Hz) ; 6.80 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=9 Hz) ; 6.14-6.22(m, 1H, CH=) ; 5.31 (dd, 1H, $=CH_2$) ; 5.04 (dd, 1H, $=CH_2$) ; 4.95-4.99 (m, 2H, CH_2) ; 3.08 (s, 6H, $N(CH_3)_2$).

- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 156.84, 151.70, 147.68; (CH_{Ar}) 143.61, 132.73; ($CH{=}CH_2$) 130.19; (CH_{Ar}) 128.58; ($CH{=}CH_2$) 117.14; (Cq) 113.89; (CH_{Ar}) 111.70; (CH_2) 45.88; (C, $N(CH_3)_2$) 40.13.

➢ Sur le composé **1b**

✓ **3-allyl-6-bromo-2-[(4'-nitrophényl]-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



2b

$C_{15}H_{11}N_4O_2Br$

M = 360 g/ mole

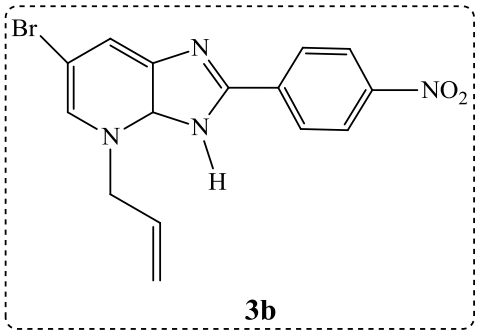
Solide orange foncé

Rdt : 58 % ; **F(°C)** = 208.6

Rf = 0.09 Hexane /acétate d'éthyle ; 3/1 (v/v')

- RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δppm : 8.77 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=1.6 Hz) ; 8.64 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=1.65 Hz) ; 8.59 (t, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=2.2 Hz) ; 8.57 (t, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=2.26 Hz) ; 8.43 (t, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=2.06 Hz) ; ; 8.34 (t, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=2.52 Hz) ; 6.2-6.29 (m, 1H, =CH) ; 5.31-5.37 (m, 3H, (2H ($=CH_2$), 1H ($N\text{-}CH_2$)) ; 3.72 (d, 1H, $N\text{-}CH_2$, ^{4}J=3 Hz).
- RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δppm : (Cq) 152.94, 148.51, 145.95, 140.58, 120.71, 107,05 ; (CH_{Ar}) 133.14, 132.16, 131.99, 129.03,125.86, 124.4 ; (CH=) 105.52 ; ($=CH_2$) 70.80 ; (CH_2) 55.86.

✓ **4-allyl-6-bromo-2-(4-nitrophenyl)-3a,4-dihydro-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



3b

$C_{15}H_{11}N_4O_2Br$

M = 360 g/ mole

Solide orange

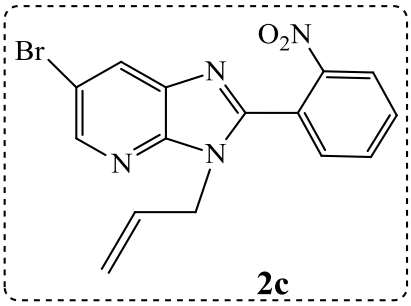
Rdt : 31 % ; **F(°C)** = 134

Rf = 0.45 Hexane /acétate d'éthyle ; 3/1 (v/v')

- RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δppm : 8.52 (d, 1H, H_{py}, ^4J=1.2 Hz) ; 8.42 (d, 2H, H_{Ar}, ^3J=8.41 Hz) ; 8.28 (d, 1H, H_{py}, ^4J=1.25 Hz) ; 8.06 (d, 2H, H_{py}, ^3J=8.43 Hz) ; 6.08-6.2 (m, 1H, H_{Ar}) ; 5.35 (d, 1H, CH=, ^3J=10.5 Hz) ; 4.97-5.03 (m, 3H, $=CH_2$)
- RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δppm : (Cq) 135.47, 117.89, 114,86 ; (CH_{Ar}) 145.96, 132.07,130.24, 130.09 ; (CH=) 124.09 ; ($=CH_2$) 45.95 ; (CH_2) 29.70.

➢ Sur le composé **1c**

✓ **3-allyl-6-bromo-2-[(2'-nitrophényl]-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



2c

$C_{15}H_{11}N_4O_2Br$

M = 360 g/ mole

Cristaux incolores

Rdt : 79 % ; **F(°C)** = 103

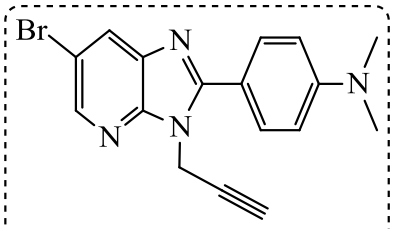
Rf = 0.24 Hexane /acétate d'éthyle ; 3/1 (v/v')

- RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δppm : 8.51 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.04 Hz) ; 8.27 (dd, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=7.39 Hz, ^{3}J=1.98 Hz) ; 8. 21 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.07 Hz) ; 7.8 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7.29 (dd, 1H, H_{Ar}, ^{3}J=7.32 Hz, ^{4}J=2.19 Hz) ; 5.84-5.95(m, 1H, CH=) ; 5.12 (ddd, 1H, $=CH_2$) ; 4.92 (ddd, 1H, $=CH_2$) ; 4.92(ddd, 2H, CH_2).
- RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δppm : (Cq) 156.84, 152.04, 148.53,146.38, 136.00, 125.39, 118,14 ; (CH_{Ar})145.37, 133.52,132.33, 131.71, 131.64, 130.09 ; (CH=) 125.09 ; ($=CH_2$) 114.31 ; (CH_2) 45.71.

2. Action du bromure de propargyle

➢ Sur le composé **1a**

✓ **6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3-(prop-2-ynyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



4a

$C_{17}H_{15}BrN_4$

M = 356 g/ mole

Poudre jaunâtre

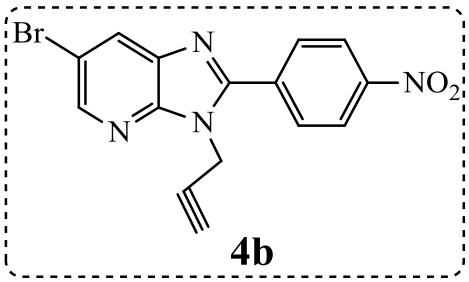
Rdt = 67 % ; **F(°C)** = 196

Rf : 0,40 Hexane /Acétate d'éthyle ; 3/1 (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.43 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2 Hz) ; 8.12 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2 Hz) ; 7.9 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=8.9 Hz) ; 6.81 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=9 Hz) ; 5.08 (d, 2H, CH_2, ^{4}J=2.5 Hz) ; 3.09 (s,6H, N-$(CH_3)_2$) ; 2.46 (t, 1H, -C≡CH, ^{4}J=2.4 Hz).
- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 156.19, 151.81, 136.52, 130.33, 128.72, 115.65 ; (CH_{Ar}) 147.18, 143.79,114.20, 111.83 ; (Cq, C≡CH) 73.37 ; (C, N$(CH_3)_2$) 40.11 ; (C≡CH) 33.53 ; (-CH_2) 29.69.

➢ Sur le composé **1b**

✓ **3-allyl-6-bromo-2-[(4'-nitrophényl]-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



4b

$C_{15}H_9N_4O_2Br$

M = 358 g/ mole

Solide orange foncé

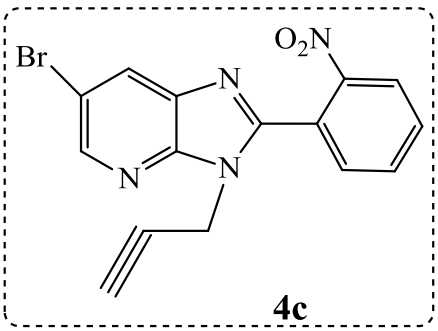
Rdt : 74 % ; **F(°C)** = 262

Rf = 0.58 Hexane /acétate d'éthyle ; 3/1 (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.57 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.01 Hz) ; 8.46 (dd, 2H, H_{py}, ^{3}J=6.9 Hz, ^{4}J= 2.01 Hz) ; 8.28 (d, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=2.01 Hz) ; 8.24 (d, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=2.07 Hz) ; 8.22 (d, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=2.01 Hz) ; 5.17 (d, 2H, N-CH_2, ^{4}J=2.4 Hz) ; 2.47 (t, 1H, -C≡CH, ^{4}J=2.4 Hz).
- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 153.01, 149.03, 146.99, 135.98, 135.40 114.68 ; (CH_{Ar}) 145.68, 130.79 ; 130.45, 124.58 ; (Cq, C≡CH) 78.44 ; (C≡CH) 76.92 ; (-CH_2) 33.64.

➢ Sur le composé **1c**

✓ **3-allyl-6-bromo-2-[(2'-nitrophényl]-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



4c

$C_{15}H_9N_4O_2Br$

M = 358 g/ mole

Cristaux incolores

Rdt : 87 % ; **F(°C)** = 132

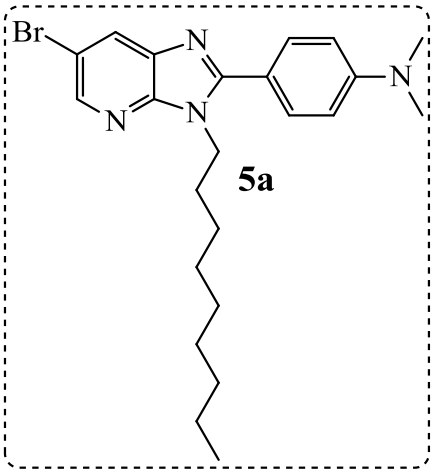
Rf = 0.33 Hexane /acétate d'éthyle ; 3/1 (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.52 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=1.92 Hz) ; 8.26 (d, 1H, H_{py}, ^{3}J=6.67 Hz) ; 8.19 (d, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=1.9 Hz) ; 6.81 (m, 3H, H_{Ar}) ; 4.92 (d, 2H, N-CH_2, ^{4}J=2.52 Hz) ; 2.28 (t, 1H, -C≡CH, ^{4}J=2.55 Hz).
- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 151.60, 148.58 ;145.86, 135.86, 124.81 114.58 ; (CH_{Ar}) 145.58, 133.66, 132.55, 131.92, 130.21, 125.03 ; (Cq, C≡CH) 73.74 ; (C≡CH) 32.57 ; (-CH2) 29.69.

III. Alkylation des dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines par une chaine longue mono-halogénés C_9

Dans un ballon on introduit 20 ml de DMF, on ajoute 0.5 g de 4(6-bromo-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-N,N-dimethylamine, 2 équivalents de K_2CO_3 et 10% de BTBA, on laisse agiter pendant 10 min, puis on ajoute 2 équivalent de la chaine C_9 bromée. Le mélange est ensuite abandonné sous agitation pendant 24 h à température ambiante. Lors que la réaction est terminée, on évapore le solvant sous pression réduite puis le résidu est extrait par le DCM. La phase organique est séchée par Na_2SO_4 puis concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

✓ **4-(6-bromo-3-nonyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-N,N-dimethylaniline**



$C_{23}H_{31}BrN_4$

M = 484 g/ mole

Solide noirâtre

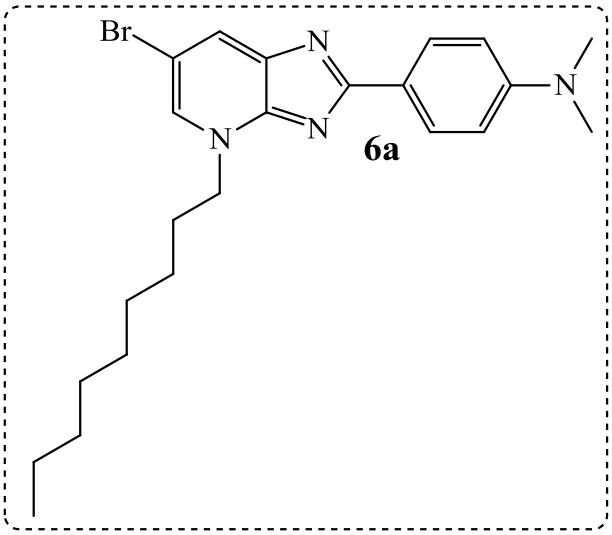
Rdt = 58 % ; **F(°C)** = 57

Rf : 0,15 Hexane /Acétate d'éthyle ; 3/1 (v/v')

- **RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm** : 8.32(d, 1H, H_{py}, J_3=2.01Hz) ; 8.07(d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.01Hz) ; 7. 65(d, 1H, ^{3}J=8.9 Hz) ; 6.75(d, 1H, ^{3}J=8.9 Hz) ; 4.32(t, 2H, N-CH_2, ^{3}J=7.2Hz) ; 3.08(s, 6H, N-$(CH_3)_2$) ; 1.79-1.81(m, 2H, CH_2) ; 1.04-1.22(m, 12H, CH_2) ; 0.84(t, 3H, ^{3}J=6.8 Hz, CH_3).

- **RMN ^{13}C (DMSO-d_6) δ ppm :** 156.53, 151.43, 147.75, 136.56, 116.68, 113.54 (Cq) ; 143.24, 130.04, 128.35, 111.38 (CH_{Ar}) ; 40.07 (N-(CH_3)$_2$) ; 43.86, 31.79, 29.55, 29.37, 29.16, 29.00, 26.60, 22.63(CH_2) ; 14.10(CH_3).

✓ **4-(6-bromo-3-nonyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-N,N-dimethylaniline**



6a

$C_{23}H_{31}BrN_4$

M = 484 g/ mole

Solide orangé

Rdt = 35 % ; **F(°C)** = 109

Rf : 0,92 Hexane /Acétate d'éthyle ; 3/1 (v/v')

- **RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm** : 8.23(d, 2H, H_{py}, ^{3}J=8.73 Hz) ; 7.89(s, 1H, H_{py}) ; 7.28(s, 1H, H_{Ar}) ; 6.61(d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=9 Hz) ; 4.32(t, 2H, N-CH_2, ^{3}J=7.32 Hz) ; 2.88(s, 6H, N-(CH_3)$_2$) ; 1.05-1.16 (m, 14H, CH_2) ; 0.77(t, 3H, CH_3, ^{3}J=6.95 Hz).
- **RMN ^{13}C (DMSO-d_6) δ ppm** : 171.68, 153.81, 151.76, 146.59, 121.29, 105.34 (Cq) ; 129.81, 127.77, 126.58, 111.46 (CH_{Ar}) ; 40.03(N-(CH_3)$_2$) ; 53.69, 31.68, 29.43, 29.28, 29.15, 28.94, 26.37, 22.59(CH_2) ; 14.08(CH_3).

IV. Alkylation des dérivés de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine par des réactifs di-halogénés :

1. Alkylation du 6-bromo-2-(4-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine par des réactifs di-halogénés (C_2, C_6, C_{12}) :

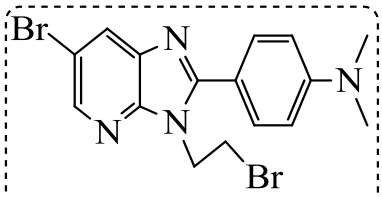
❖ Mode opératoire général :

A une solution de la 6-bromo-2-[(4'-N,N-diméthylamino)phényl]-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine 0,4g (1.26mmol), du carbonate de potassium 2,2 équivalent (0.384g, 2.772mmol) et 0,2 équivalent de bromure de Tétra-n-butyl ammonium (BTBA) (0.06 g, 0.189mmol) dans 40 ml du DMF on ajoute par petite portion 1.5

équivalent du réactif di-halogéné. Le mélange est mis sous agitation magnétique à température ambiante pendant 24h. Après élimination des sels et évaporation du DMF, le produit est soumis à une séparation sur colonne de gel de silice en utilisant comme phase mobile un mélange, hexane /dichlorométhane : ¼ (v/v')

a. Action du 1.2-dibromoéthane :

✓ **4-(6-bromo-3-(2-bromoethyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-N,N-dimethylaniline**



7a

$C_{16}H_{16}Br_2N_4$

M = 424,14 g/ mole

Poudre jaunâtre

Rdt = 55 % ; **F(°C)** = 102

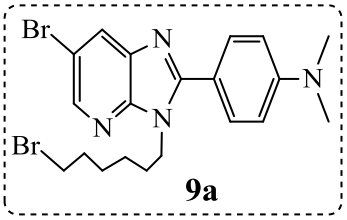
Rf = 0,21 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.36 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.01 Hz) ; 8.13 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.01 Hz) ; 7.65 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=8.97 Hz) ; 6.80 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=8.98 Hz) ; 4.76 (t , 2H, CH_2-N, ^{3}J= 7.75Hz) ; 3.77 (t, 2H, CH_2-Br, ^{3}J= 7.21 Hz) ; 3.08 (s, 6H, N-$(CH_3)_2$).

- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 156.62, 151.72, 147.47, 136.56, 115.9, 114.18 (CH_{Ar}) ; 143.66, 130.20, 130.20, 128.89, 111.88, 111.88 ; (CH_2-N) 45.82 ; (CH_2-Br) 28.05 ; (N-$(CH_3)_2$) 40.13.

b. Action du 1.6-dibromohexane :

✓ **4-(6-bromo-3-(6-bromohexyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-N,N-dimethylaniline**



9a

$C_{20}H_{24}Br_2N_4$

M = 480,14 g/ mole

Solide jaune

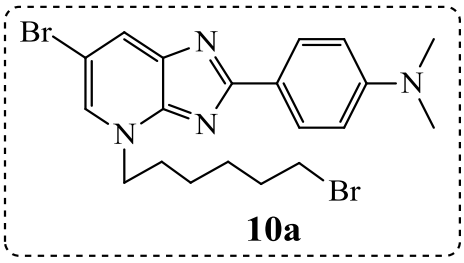
Rdt = 50 % ; **F(°C)** = 89

Rf = 0,19 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.38 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.04 Hz) ; 8.14 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.04 Hz) ; 7.62 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=8.73 Hz) ; 6.72 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=8.7 Hz) ; 4.4 (t, 2H, CH_2-N ^{3}J= 7.62Hz) ; 3.5 (t, 2H, CH_2-Br,^{3}J= 6.79Hz) ; 1.27-1.9 (m, 14H, -$(CH_2)_4$-, N$(CH_3)_2$).

- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 150.95, 147.62, 136.45, 117.74, 113.76 (Cq) ; (CH_{Ar}) 143.55, 130.90, 130.32, 128.81, 128.68, 112.14 ; (CH_2-N) 45.97 (CH_2-N) ; (CH_2-Br) 44.88 ; (-$(CH_2)_4$-) 43.64 ; 32.35 ; 29.38 ; 25.90 ; (N$(CH_3)_2$) 30.33.

✓ **4-(6-bromo-4-(6-bromohexyl)-4H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-N,N-dimethylaniline**



10a

$C_{20}H_{24}Br_2N_4$

M = 480,25 g/ mole

Poudre jaunâtre

Rdt = 10 % ; **F(°C)** = 91

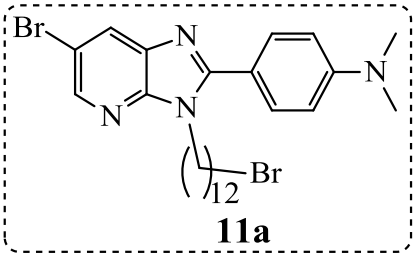
Rf = 0,33 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.37 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.04 Hz) ; 8.12 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.04 Hz) ; 7.66 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J= 9 Hz) ; 6.81 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J= 8.97 Hz) ; 4.4 (t, 2H, CH_2-N, ^{3}J= 7.6 Hz) ; 3.36 (t, 2H, CH_2-Br, ^{3}J= 6.75 Hz) ; 1.2-2.0 (m, 8H, -$(CH_2)_4$-), 3.1 (s, 6H, N$(CH_3)_2$).

- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 156.59, 151.57, 147.77, 136.59, 116.65 ; 113.70 ; (CH_{Ar}) 143.42, 130.09, 130.09, 128.59, 111.8, 111.8 ; (CH_2-N) 43.65 ; (CH_2-Br) 33.64 ; (-$(CH_2)_4$-) 32.35 ; 29.38 ; 27.60 ; 25.79 ; (N$(CH_3)_2$) 40.17.

c. Action du 1.12-dibromododecane :

✓ **4-(6-bromo-3-(12-bromododecyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)-N,N-dimethylaniline**



11a

$C_{26}H_{36}Br_2N_4$

M = 564,41 g/ mole

Huile marron

Rdt = 75 %

Rf = 0,61 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.36 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.01 Hz) ; 8.11 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.05 Hz) ; 7.66 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=8.91 Hz) ; 6.78 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=8.95 Hz) ; 4.36 (t , 2H, CH_2-N, ^{3}J= 7.65 Hz) ; 3.4 (t, 2H, CH_2-Br, ^{3}J= 6.85 Hz) ; 1-1.5 (m, 20H,-$(CH_2)_{10}$-), 3.06 (s, 6H, N$(CH_3)_2$).

- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 156.58, 151.53, 147.76, 136.56, 116.72, 113.61 ; (CH_{Ar}) 143.34, 130.30, 130.10, 129.47, 128.45, 111.76 ; (CH_2-N) 43.91 ; (-CH_2-Br) 34.04 ; (-$(CH_2)_{10}$-) 32.83 ; 30.50 ; 29.59 ; 29.45 ; 29.41 ; 29.02 ; 28.75 ; 28.52 ; 28.16 ; 26.63 ; (N$(CH_3)_2$) 40.14.

2. Alkylation de la 6-bromo-2-(4'-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine

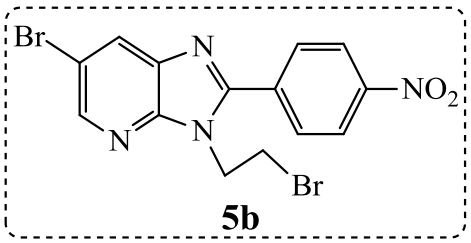
❖ **Mode opératoire générale :**

A une solution de la 6-bromo-2-(4'-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine ne 0,4g (1.25mmol), de carbonate de potassium 2,2 équivalent (0.38g, 2.75mmol) et 0,2 équivalent de bromure de Tétra-n-butyl ammonium (BTBA) (0.061 g, 0.187mmol) dans 40 ml du DMF, on ajoute par petite portion 1.5 équivalent du réactif di-halogéné, le mélange est mis sous agitation magnétique à température ambiante pendant 24h.

Après élimination des sels et évaporation du DMF, le produit est soumis à une séparation sur colonne de gel de silice en utilisant comme phase mobile un mélange, hexane /dichlorométhane : ¼ (v/v')

a. Action du 1.2-dibromoéthane :

✓ **6-bromo-3-(2-bromoethyl)-2-(4-nitrophenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



5b

$C_{14}H_{10}Br_2N_4O_2$

M = 426.08 g/ mole

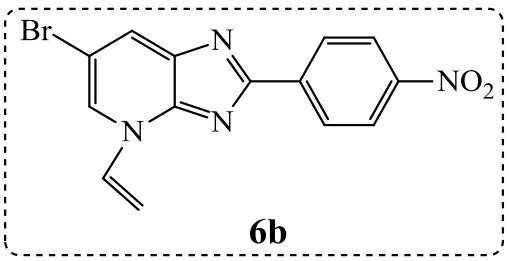
Cristaux jaune pâle

Rdt = 41 % ; **F(°C)** = 296

Rf = 0,14 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δppm : 8.5 (d, 1H, H_{Py}, ^{4}J=2.04 Hz) ; 8.32 (dd, 1H, H_{Ar}, ^{3}J=6,63 Hz, ^{4}J=1.46 Hz) ; 8.22 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2,04 Hz) ; 7.83 (m, 3H, H_{Ar}) ; 4.47 (t, 2H, CH_2-N, ^{3}J= 6.68 Hz) ; 3.83 (t, 2H, CH_2-Br, ^{3}J= 6.66 Hz).
- RMN^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δppm : (C_q) 152.17, 148.38, 136.12, 124.99, 114.64 ; 108.12 ; (CH_{py}) 145.40, 133.84 (CH_{Ar}) 133.28, 131.92, 130.29, 125.12 ; (CH_2-N) 45.44 ; (CH_2-Br) 28.19.

✓ **6-bromo-2-(4-nitrophenyl)-4vinyl-4H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



6b

$C_{14}H_9BrN_4O_2$

M = 345 g/ mole

Poudre jaunâtre

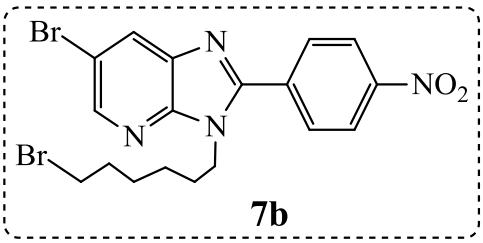
Rdt = 10 % ; **F(°C)** = 171

Rf = 0,6 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δppm : 8.32 (dd, 2H, H_{Py}, ^{3}J=8.94 Hz, ^{4}J=1.08 Hz) ; 8.07 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=1.53 Hz) ; 7.67 (m, 3H, H_{Ar}) ; 7.65 (dd, 1H, CH_{vinyl}l, ^{3}J=7.72 Hz, ^{4}J=1.35 Hz) ; 6.32 (dd, 1H, $CH_{2\text{-}vinyl}$, ^{3}J= 15.72 Hz, ^{4}J=2,58 Hz) ; 5.6 (dd, 1H, $CH_{2\text{-}vinyl}$, ^{3}J= 8.85 Hz, ^{4}J=2,58 Hz).
- RMN^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δppm : (C_q) 167.91, 152.03, 150.40, 146.70, 127.52 ; 111.18 ; (CH_{py}) 132.69, 132.00 (CH_{Ar}) 131.59, 131.42, 130.41, 126.07 ; (CH_{vinyl}) 123.43 ; (CH_{2vinyl}) 106.81.

b. Action du 1.6-dibromohexane :

✓ **6-bromo-3-(6-bromohexyl)-2-(4-nitrophenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



7b

$C_{18}H_{18}Br_2N_4O_2$

M = 482.18 g/ mole

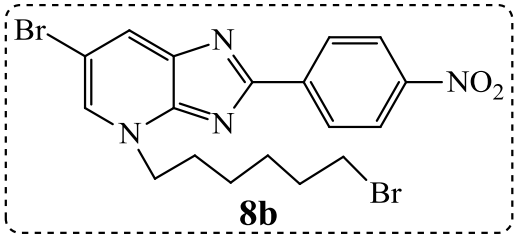
Poudre jaunâtre

Rdt = 66 % ; **F(°C)** = 178

Rf = 0,28 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.55 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J=8.56 Hz) ; 8.27 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.59 Hz) ; 8.23 (d, 2H, (H_{py}, H_{Ar}), ^{3}J=8.79 Hz) ; 7.9 (d, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=2.59 Hz) ; 4.68 (t, 2H, CH_2-N, ^{3}J= 7.23 Hz) ; 3.36 (t, 2H, CH_2-Br, ^{3}J= 6.58 Hz) ; 1- 2 (m, 8H, -$(CH_2)_4$-).
- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 168.29, 153.07, 148.6, 146.12, 140.00 ; 106.66 ; (CH_{Ar}) 131.34, 130.82, 129.02, 123.70, ; (CH_2-N) 54.31 ; (CH_2-Br) 33.58 ; (-$(CH_2)_4$-) 32.24 ; 29.54 ; 27.4 ; 26.15.

✓ **6-bromo-4-(6-bromohexyl)-2-(4-nitrophenyl)-4H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



8b

$C_{18}H_{18}Br_2N_4O_2$

M = 482.18 g/ mole

Poudre jaunâtre

Rdt = 5 % ; **F(°C)** = 177

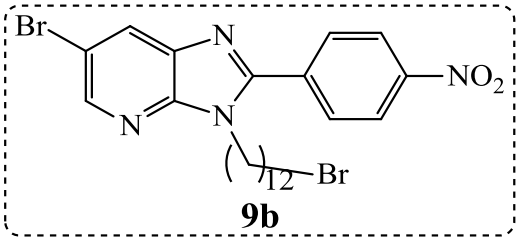
Rf = 0,6 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.49 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=2.05 Hz) ; 8.42 (dd, 2H, (H_{Ar}, H_{py}), ^{4}J=2.02 Hz, ^{3}J= 6.49 Hz) ; 8.24 (d, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=2.04 Hz) ; 8.00 (dd, 2H, H_{Ar}, ^{4}J=2.01 Hz, ^{3}J= 6.9 Hz) ; 4.4 (t , 2H, CH_2-N, ^{3}J= 7.66 Hz) ; 3.35 (t, 2H, CH_2-Br, ^{3}J= 7.5 Hz) ; 1- 2 (m, 8H, -$(CH_2)_4$-).

- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 152.87, 148.87, 147.25, 136.12, 136.00 ; 114.64 ; (CH_{Ar}) 145.63, 139.09, 124.21 ; (-CH_2-N) 54.31 ; (CH_2-Br) 43.91 ; (-$(CH_2)_4$-) 33.47 ; 32.33 ; 29.63 ; 25.76.

c. Action du 1.12-dibromododecane :

✓ **6-bromo-3-(12-bromododecyl)-2-(4-nitrophenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



9b

$C_{24}H_{32}Br_2N_4O_2$

M = 578.18 g/ mole

Poudre jaunâtre

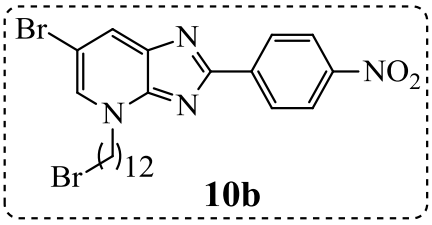
Rdt = 42 % ; **F(°C)** = 138

Rf = 0,25 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.5 (d, 2H, H_{py}, ^{4}J= 2.02 Hz) ; 8.42 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J= 8.71 Hz) ; 8.23 (d, 2H, H_{py}, ^{4}J= 1.98 Hz) ; 8.01 (d, 1H, H_{Ar}, ^{3}J= 8.7 Hz) ; 4.41 (t, 2H, CH_2-N, ^{3}J= 7.15 Hz) ; 3.41 (t, 2H, CH_2-Br, ^{3}J= 6.81 Hz) ; 1.85 (m, 2H, -CH_2-CH_2-N) 1.3-1.5 (m, 18H, -$(CH_2)_9$-).

- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 152.91, 148.82, 147.29, 136.16, 136.13 ; 114.57 ; (CH_{Ar})145.58, 130.10, 130.05, 124.14 ; (CH_2-N) 44.09 ; (CH_2-Br) 34.09 ; (-$(CH_2)_{10}$-) 32.8 ; 29.8 ; 29.42 ; 29.4 ; 29.38 ; 29.33 ; 28.93 ; 28.72.

✓ **6-bromo-4-(12-bromododecyl)-2-(4-nitrophenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



10b

$C_{24}H_{32}Br_2N_4O_2$

M = 578.18 g/ mole

Cristaux marrons

Rdt = 8 % ; **F(°C)** = 147

Rf = 0,66 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.64 (d, 2H, Har, ^{3}J= 9.03 Hz) ; 8.34 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=1.92 Hz) ; 8.31 (d, 2H, H_{Ar}, ^{3}J= 5.52 Hz) ; 7.86 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J= 1.97 Hz) ; 4.7 (t, 2H, CH_2-N, ^{3}J= 7.41 Hz) ; 3.41 (t, 2H, CH_2-Br, ^{3}J= 6.85 Hz) ; 2.11 (m, 2H, CH_2-CH_2-N) ; 1.85 (m, 2H, CH_2-CH_2-Br) 1.2-1.4 (m, 16H, -$(CH_2)_8$-).

- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 152.91, 148.82, 147.29, 136.16, 136.13 ; 114.57 ; (CH_{Ar}) 145.58, 130.10, 130.05, 124.14 ; (CH2-N) 44.09 ; (-(CH_2)-Br) 34.09 ; (-$(CH_2)_{10}$-) 32.8 ; 29.8 ; 29.42 ; 29.4 ; 29.38 ; 29.33 ; 28.93 ; 28.72.

3. Alkylation de la 6-bromo-2-(2'-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine

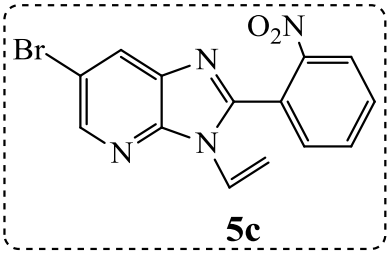
Mode opératoire générale :

A une solution de la 6-bromo-2-(2'-nitrophényl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine 0,4g (1.25mmol), de carbonate de potassium 2,2 équivalent (0.38g, 2.75mmol) et 0,2 équivalent de bromure de Tétra-n-butyl ammonium (BTBA) (0.061 g, 0.187mmol) dans 40 ml du DMF, on ajoute par petite portion 1.5 équivalent du réactif di-halogéné, le mélange est mis sous agitation magnétique à température ambiante pendant 24h.

Après élimination des sels et évaporation du DMF, le produit est soumis à une séparation sur colonne de gel de silice en utilisant comme phase mobile un mélange, hexane /dichlorométhane : ¼ (v/v’)

a. Action du 1.2-dibromoéthane :

✓ **6-bromo-2-(2-nitrophenyl)-4vinyl-4H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



5c

$C_{14}H_9BrN_4O_2$

M = 345.16 g/ mole

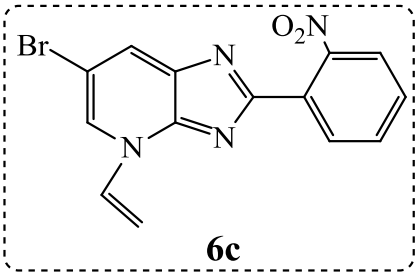
Cristaux incolores

Rdt = 56 % ; **F(°C)** = 160

Rf = 0,14 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δppm** : 8.31 (dd, 2H, H_{Py}, ^{3}J=7.2 Hz, ^{4}J=1.5 Hz) ; 8.06 (d, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=1,5 Hz) ; 7.71 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7.64 (dd, 1H, CH_{vinyl}, ^{3}J=7,8 Hz, $_4$J=1.2 Hz) ; 7.56 (td, 1H, ^{3}J=7,5Hz, ^{4}J= 1.5Hz) ; 6.22 (dd, 1H, $CH_{2-\ vinyl}$, ^{3}J= 15,6 Hz, ^{4}J=2.4 Hz) ; 5.59 (dd, 1H, $CH_{2\text{-}vinyl}$, ^{3}J= 8,7Hz, $_4$J= 2.7Hz).
- **RMN^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) δppm :** (C_q) 167.88, 152.01, 150.40, 146.67, 127.51 ; 111.20 ; (CH_{py}) 132.68, 131.98 (CH_{Ar}) 131.59, 131.41, 130.40, 126.11 ; (CH_{vinyl}) 123.42 ; ($CH_{2\text{-}vinyl}$) 106.80.

✓ **6-bromo-2-(2-nitrophenyl)-4vinyl-4H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



6c

$C_{14}H_9BrN_4O_2$

M = 345.16 g/ mole

Cristaux jaunâtres

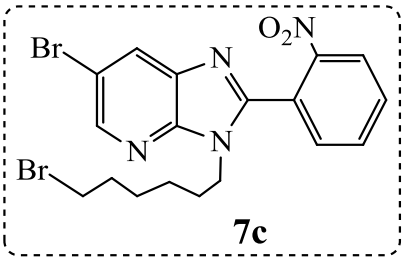
Rdt = 20 % ; **F(°C)** = 161

Rf = 0,33 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δppm** : 8.55 (d, 1H, H_{Py}, ^{4}J=2.1 Hz) ; 8.3 (dd, 1H, H_{Ar}, ^{3}J=8.1 Hz, ^{4}J=1.5 Hz) ; 8.23 (d, 1H, H_{Ar}, ^{3}J=1,8 Hz) ; 7.86 (td, 1H, $_{3}J$=7.5 Hz, ^{4}J=1,5 Hz) ; 7.8 (td, 1H, ^{3}J=7.5 Hz, ^{4}J=1,5 Hz) ; 7.72 (dd, 1H, H_{Ar}, ^{3}J=1.8 Hz, ^{4}J=7,2 Hz) ; 6.81 (dd, 1H, CH_{vinyl}, $_{3}J$=9.3 Hz, $_{4}J$=15,9 Hz) ; 6.13 (dd, 1H, $CH_{2\text{-}vinyl}$, ^{3}J= 0.6 Hz, ^{4}J=15,9 Hz) ; 5.16 (dd, 1H, $CH_{2\text{-}vinyl}$, ^{3}J= 0.9 Hz, ^{4}J=9,3 Hz).
- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm** : (C_q) 151.07, 146.21, 136.46, 125.25, 114.97 ; 108.12 ; (CH_{py}) 145.71, 133.88 (CH_{Ar}) 132.67, 131.84, 130.26, 126.50 ; (CH_{vinyl}) 125.17 ; ($CH_{2\text{-}vinyl}$) 29.70.

b. Action du 1.6-dibromohexane :

✓ **6-bromo-3-(6-bromohexyl)-2-(2-nitrophenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



7c

$C_{18}H_{18}Br_2N_4O_2$

M = 482.18 g/ mole

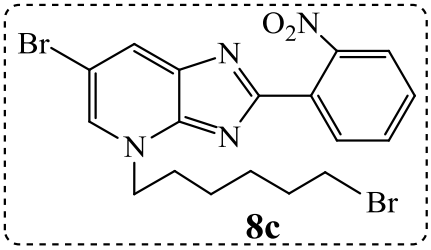
Huileux

Rdt = 54 %

Rf = 0,19 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN1H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.29 (d, 1H, H_{py}, 3J=1.33 Hz) ; 8.24 (d, 1H, H_{py}, ^{4}J=1.26 Hz) ; 7.83 (d, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=1,4 Hz) ; 7.68 (dd, 1H, H_{Ar}, ^{4}J=1.24 Hz, ^{3}J=7,89 Hz) ; 7.64 (td, 1H, ^{4}J=1.08 Hz, ^{3}J=7,55 Hz) ; 7.53 (td, 1H, ^{4}J=1.44 Hz, ^{3}J=7,71 Hz) ; 4.58 (t, 2H, CH_2-N, ^{3}J= 7.31 Hz) ; 3.4 (t, 2H, CH2-Br, ^{3}J= 6.66 Hz) ; 2,05 (P, 2H, -(CH_2)-N) ; 1,8 (P, 2H, -(CH2)-Br) ; 1.4-1.55 (m, 4H, -(CH_2)$_2$-).
- **RMN13C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 167.04, 152.67, 150.40, 145.89, 127.91 ; 106.32 ; (CH_{py}) 131.51, 131.47 (CH_{Ar}) 131.44, 130.24, 130.13, 123.42 ; (CH_2-N) 54.60 ; (CH_2- Br) 33.73 ; (-(CH_2)$_4$-) 32.28 ; 29.50 ; 27.41 ; 25.56.

✓ **6-bromo-4-(6-bromohexyl)-2-(2-nitrophenyl)-4H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



8c

$C_{18}H_{18}Br_2N_4O_2$

M = 482.18 g/ mole

Cristaux blancs

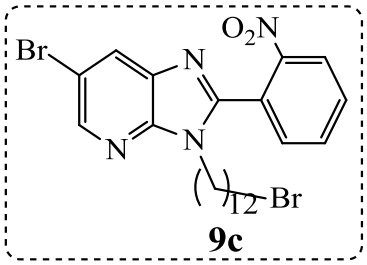
Rdt = 22 % ; **F(°C)** = 113

Rf = 0,47 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN1H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.5 (d, 1H, H_{py}, ^4J=2.04 Hz) ; 8.3 (d, 1H, H_{py}, ^4J=1.5 Hz) ; 8.2 (d, 1H, H_{Ar}, ^4J=2,08 Hz) ; 7.64-7.88 (m, 2H, H_{Ar}) ; 7.64 (dd, 1H, Har, ^4J=1.86 Hz, ^3J=7,18 Hz) ; 4.13 (t, 2H, CH_2-N, ^3J= 7.5 Hz) ; 3.33 (t, 2H, CH_2-Br, ^3J= 6.6 Hz) ; 1,69-1.82 (m, 4H, -$(CH_2)_2$-) ; 1,2-1.41 (m, 4H, -$(CH_2)_2$-).
- **RMN13C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 151.83, 148.56, 146.67, 136.11, 114.16 ; 125.62 ; (CH_{py}) 145.14, 133.65 (CH_{Ar}) 132.21, 131.68, 129.97, 125.23 ; (CH_2-N) 43.58 ; (CH2- Br) 33.56 ; (-$(CH_2)_4$-) 32.33 ; 29. 05 ; 27.45 ; 25.72.

c. Action du 1.12-dibromododecane :

✓ **6-bromo-3-(12-bromododecyl)-2-(2-nitrophenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



9c

$C_{24}H_{32}Br_2N_4O_2$

M = 578.18 g/ mole

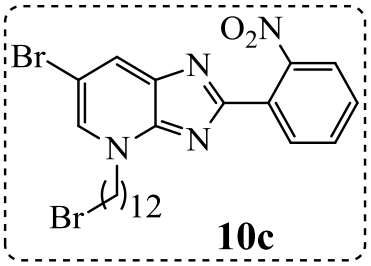
Huileux

Rdt = 61 %

Rf = 0,18 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN1H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.29 (d, 1H, H_{py}, ^4J=1.53 Hz) ; 8.26 (dd, 1H, H_{Ar}, ^4J=1.41 Hz, 4J=7.69 Hz) ; 7.84 (d, 1H, H_{Ar}, ^4J=1,56 Hz) ; 7,61-7.71 (m, 2H) ; 7.54 (td, 1H, ^4J=1.5 Hz, ^3J=7,2 Hz) ; 4.59 (t, 2H, CH_2-N, ^3J= 7.4 Hz) ; 3.39 (t, 2H, CH_2-Br, ^3J= 6.85 Hz) ; 6.13 (p, 2H, CH_2-N) ; 1.83 (p, 2H, CH_2-Br) ; 1,35 (m, 16H, -(CH_2)8-).
- **RMN13C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 167.08, 152.76, 150.39, 145.49, 114.97 ; 128.04 ; (CH_{py}) 131.53, 131.42 (CH_{Ar}) 131.42, 130.22, 130.08, 123.45 ; (CH_2-N) 54.84 ; (CH_2-Br) 34.17 ; (-$(CH_2)_{10}$-) 32.18 ; 29. 68 ; 29.41 ; 29.37 ; 29. 37 ; 28.97 ; 28. 72 ; 28.15 ; 26. 48.

✓ **6-bromo-4-(12-bromododecyl)-2-(4-nitrophenyl)-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



10c

$C_{24}H_{32}Br_2N_4O_2$

M = 578.18 g/ mole

Poudre jaunâtre

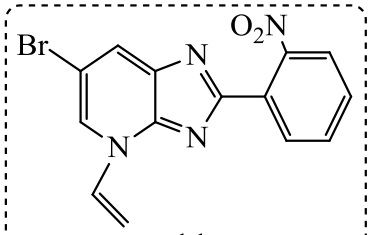
Rdt = 19 % ; **F(°C)** = 79

Rf = 0,4 Hexane /Dichlorométhane ; ¼ (v/v')

- **RMN1H (300 MHz, CDCl3) δppm :** 8.5 (d, 1H, H_{py}, ^4J=2.08 Hz) ; 8.3 (dd, 1H, H_{Ar}, ^4J=1.41 Hz, ^3J=8.1 Hz) ; 8.19 (d, 1H, H_{Ar}, ^4J=2,08 Hz) ; [7,79-7.88] (m, 2H) ; 7.64 (dd, 1H, ^4J=1.5 Hz, ^3J=7,2 Hz) ; 4.11 (t, 2H, CH_2-N, ^3J= 7.56 Hz) ; 3.42 (t, $_2$H, CH_2-Br, ^3J= 6.84 Hz) ; 1,72-1.9 (m, 4H, CH_4-) ; 1.42 (p, 2H, CH_2-Br) ; 1,25 (m, 14H, -$(CH_2)_7$-).
- **RMN13C (300 MHz, CDCl3) δppm :** (Cq) 151.91, 148.50, 146.66, 136.12, 125.70, 114.10 ; (CH_{Py}) 145.10, 133.62 (CH_{Ar}) 132.31, 131.62, 129.92, 125.20 ; (CH_2-N) 43.80 ; (CH_2- Br) 34.13 ; (-(CH_2)10-) 32.81 ; 29. 42 ; 29.40 ; 29.38 ; 29. 38 ; 29.28 ; 28. 92 ; 28.74 ; 28. 15, 26.58.

d. Action du chlorhydrate de la 2-chloro-N,N-diméthyléthylamine :

✓ **6-bromo-2-(2-nitrophenyl)-4vinyl-4H-imidazo[4,5-*b*]pyridine**



11c

$C_{14}H_9BrN_4O_2$

M = 345.16 g/ mole

Cristaux beiges

Rdt = 69 % ; **F(°C)** = 220

Rf = 0,7 Méthanol /Dichlorométhane ; 1/20 (v/v')

- **RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δppm** : 8.55 (d, 1H, H_{Py}, ^{4}J=2.1 Hz) ; 8.3 (dd, 1H, H_{Ar}, ^{3}J=8.1 Hz, ^{4}J=1.5 Hz) ; 8.23 (d, 1H, H_{Ar}, ^{3}J=1,8 Hz) ; 7.86 (td, 1H, $_3$J=7.5 Hz, ^{4}J=1,5 Hz) ; 7.8 (td, 1H, ^{3}J=7.5 Hz, ^{4}J=1,5 Hz) ; 7.72 (dd, 1H, H_{Ar}, ^{3}J=1.8 Hz, ^{4}J=7,2 Hz) ; 6.81 (dd, 1H, CH_{vinyl}, $_3$J=9.3 Hz, $_4$J=15,9 Hz) ; 6.13 (dd, 1H, $CH_{2\text{-}vinyl}$, ^{3}J= 0.6 Hz, ^{4}J=15,9 Hz) ; 5.16 (dd, 1H, $CH_{2\text{-}vinyl}$, ^{3}J= 0.9 Hz, ^{4}J=9,3 Hz).
- **RMN^{13}C (300 MHz, CDCl3) δppm** : (C_q) 151.07, 146.21, 136.46, 125.25, 114.97 ; 108.12 ; (CH_{py}) 145.71, 133.88 (CH_{Ar}) 132.67, 131.84, 130.26, 126.50 ; (CH_{vinyl}) 125.17 ; ($CH_{2\text{-}vinyl}$) 29.70.

Reference

[1] D. . Ryabukhina, S.V. ; Plaskona, A.S. ; Volochnyuk, "Synthesis of Fused Imidazoles and Benzothiazoles from (Hetero)aromatic ortho-Diamines of ortho-Aminothiophenol and Aldehydes Promoted by Chlorotrimethylsilane.," vol. 21, pp. 3715–3726, 2006.

[2] & C. H. G. R. P. Kale, M. U. Shaikh, G. R. Jadhav, "Eco-friendly and facile synthesis of 2-substituted-1H-imidazo [4,5-b]pyridine in aqueous medium by air oxidation," *Tetrahedron Lett.*, vol. 50, no. 16, pp. 1780–1782, Apr. 2009, doi : 10.1016/j.tetlet.2008.12.104.

[3] E. Mokhtar Essassi *et al.*, "SYNTHESE DE NOUVELLES IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINES A VISEE THERAPEUTIQUE Antibacterian activity studies View project Synthesis of natural and non-natural products View project SYNTHESE DE NOUVELLES IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINES A VISEE THERAPEUTIQUE," 2011. [Online]. Available : https://www.researchgate.net/publication/318852147.

[4] S.Bourichi, Y. K. Rodi, K. Misbahi, F. O. Chahdi, M. Akhazzane, and Essassi E.M., "ETUDE DE LA REACTION D'ALKYLATION DE LA 6-BROMO-2-(4- METHOXYPHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE," *J.MAR.CHIM.HETEROCYCL*, vol. 14, pp. 69–75, 2015.

[5] M. Makosza, "N," *Mod. Synth. Methods waked*, vol. 7, 1976.

[6] A. N. Nicholson and P. A. Pascoe, "H3C," pp. 205–211, 1986.

[7] "Drug Approval Package : Ambien (Zolpidem Tartrate) NDA 19908." https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/pre96/019908_S000_AmbienTOC.cfm (accessed May 02, 2021).

[8] Y. Ouzidan, Y. Kandri Rodi, S. Obbade, E. M. Essassi, and S. W. Ng, "4-Benzyl-6-bromo-2-(4-methoxy-phen-yl)-4H-imidazo[4,5-b]pyridine monohydrate," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 66, no. 4, 2010, doi : 10.1107/S1600536810010391.

[9] Y. Ouzidan, S. Obbade, F. Capet, E. M. Essassi, and S. W. Ng, "4-Benzyl-6-bromo-2-phenyl-4H-imidazo[4,5-b]pyridine," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 66, no. 4, pp. 3745–3753, 2010, doi : 10.1107/S160053681001038X.

[10] O. Ouzidan, Y. K. Rodi, H. Zouihri, E. M. Essassicand, and S. W. Ng, "4-Allyl-6-bromo-2-phenyl-4H-imidazo [4,5-b]pyridine monohydrate," vol. 66, no. 8, p. o1903, 2010.

[11] S. Bourichi, Y. Kandri Rodi, T. Hökelek, A. Haoudi, C. Renard, and F. Capet, "Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 4-Allyl-6-bromo-2-(4-chlorophenyl)-4 H-imidazo[4,5-b]pyridine," *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.*, vol. 75, pp. 43–48, 2019, doi : 10.1107/S2056989018017322.

[12] C. Karaaslan, F. Doganc, M. Alp, A. Koc, A. Z. Karabay, and H. Göker, "Regioselective N-alkylation of some imidazole-containing heterocycles and their in vitro anticancer evaluation," *J. Mol. Struct.*, vol. 1205, pp. 1–13, 2020, doi : 10.1016/j.molstruc.2019.127673.

[13] Y. Ouzidan, Y. K. Rodi, H. Zouihri, E. M. Essassi, and & S. W. Ng, "3-Benzyl-6-bromo-2-(2-furyl)-3H-imidazo [4,5-b]pyridine," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 66, pp. o1874–o1874, 2010.

[14] Y. Ouzidan, J. P. Jasinski, R. J. Butcher, J. A. Golen, E. M. Essassid, and L. El Ammarie, "3-[2-(6-Bromo-2-phenyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)ethyl]-1, 3-oxazolidin-2-one," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 67, no. 5, pp. o1095–o1095, Apr. 2011, doi : 10.1107/S1600536811012669.

[15] Y. K. Rodi, S. V Luis, I. Martí, V. Martí-centelles, and Y. Ouzidan, "Synthesis and Crystal Structure of 6-Bromo-2-(furan-2-yl)-3-(prop-2-ynyl)-3H-imidazo [4,5-b] pyridine," *J. Chem.*, vol. 2013, pp. 1–6, 2013.

[16] H. Göker and S. Özden, "Regioselective N–alkylation of 2– (3,4–dimethoxyphenyl)imidazo[4,5–b] and [4,5–c]pyridine oxide derivatives : Synthesis and structure elucidation by NMR," *J. Mol. Struct.*, vol. 1197, pp. 183–195, 2019, doi : 10.1016/j.molstruc.2019.07.058.

Partie2

Applications Biologiques et Physicochimiques des composés renferment le motif imidazo [4,5-*b*]pyridine

Chapitre 1 :

Etude bibliographique sur les différentes applications des dérivés d'imidazo [4,5-*b*]pyridines

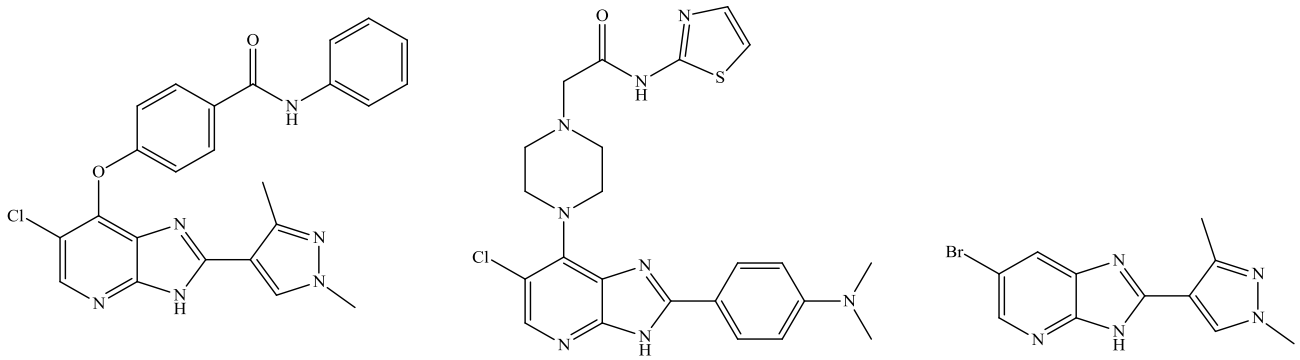
Il est désormais bien établi que les composés qui comportent un ou plusieurs fragments imidazo [4,5-*b*]pyridines sont susceptibles de constituer des pharmacophores très puissants pouvant être utile pour un certain nombre de cibles biologique pertinentes. Ce sont des substances dont l'activité est confirmée, et certains sont à divers stades d'essais cliniques. Ils sont également signalés comme présentant des propriétés anticancéreux, antivirales, antidiabétique, antifongiques, etc …

1. Activités antitumorale et anticancéreuse :

En rapport avec la croissance de la population et une augmentation de la durée de vie, nous pouvons aisément observer une escalade de l'incidence des maladies non transmissibles. Dans ce contexte, le cancer constitue l'une des causes de décès les plus courantes. Les imidazopyridines ont la capacité d'influencer de nombreuses voies cellulaires nécessaires au bon fonctionnement des cellules cancéreuses. Les protéines inhibées comprennent, entre autres, la métalloprotéinase-2 matricielle, l'ARN polymérase dépendante de l'ARN, le récepteur du facteur de croissance des hépatocytes, la sérine/thréonine-protéine kinase ou le cycle de division cellulaire 25 phosphatases [1] et [2–7].

Les protéines Aurora A, B et C sont des sérines / thréonines kinases qui jouent un rôle clé dans la régulation de la mitose et sont impliquées dans l'initiation et la progression du cancer.

Plusieurs travaux ont été réalisés portant sur la synthèse d'imidazo[4,5-*b*]pyridines comme modèles de petites molécules inhibitrices de kinases . Les composés **198**-**200** ont d'ailleurs donné de bons résultats (figure 35) [1, 8].



198 **199** **200**

Figure 35 : Des modèles de petites molécules inhibitrices de kinases.

D'une façon similaire, Des dérivés imidazopyridiniques ont été également examinés par Puskullu pour déterminer leur activité cytotoxique dans le traitement du cancer du sein. Le composé **201** (figure 36) avec un groupe N-hydroxy-carboximidamide au niveau du cycle phényle a montré l'activité cytotoxique la plus élevée (IC_{50} 0.082 μM). La substitution de l'atome d'azote du groupe hydroxycarboximidamide par une chaîne alkyle a considérablement réduit l'activité [9].

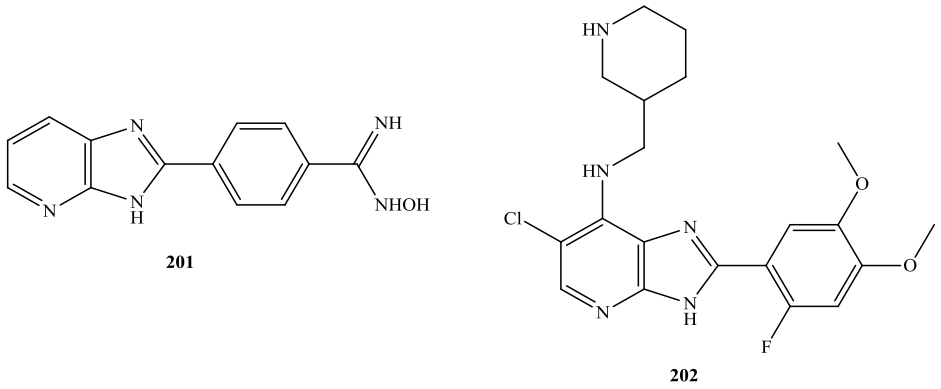


Figure 36 : Azolopyridines ayant une activité antiprolifération.

La famille TAM kinase apparaît comme une nouvelle cible thérapeutique efficace et attrayante pour le traitement du cancer, les maladies auto-immunes et virales. Une série d'imidazo[4,5-*b*]pyridines 2,6-disubstituées a été conçue, synthétisée et identifiée comme des inhibiteurs de TAM hautement puissants [10]. Les composés **203**, **204** et **205** ont démontré une activité élevée sur des lignées de cellules cancéreuses sensibles à l'inhibition de cette famille (figure 37).

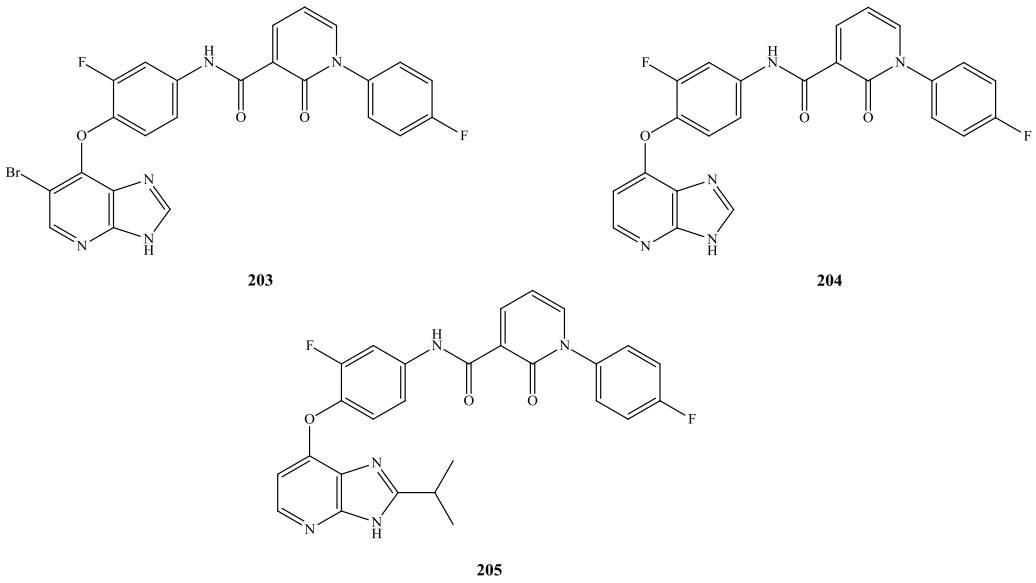
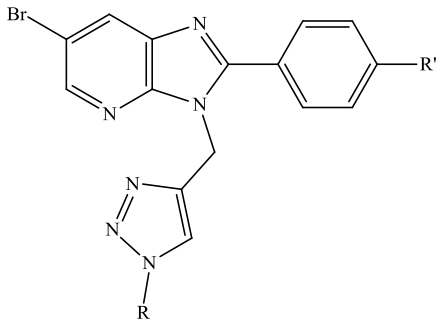


Figure 37 : Valeurs CI_{50} des composés 203, 204 et 205.

Bourichi et al. Ont fait l'évaluation in vitro De quelques composé dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridines à l'aide de cellules T-lymphomes parentaux (PAR) et multirésistants (MDR ; ABCB1-overexpressing) de souris [11]. Les dérivés **206-210** se sont avérés être des modulateurs efficaces de la pompe à efflux multimédicament ABCB1, (figure 38).



206 : R = C_8H_{17} ; R' = Cl
207 :R = C_4H_9 ; R' = OCH_3
208 :R = Allyle ; R' = Cl
209 :R = Allyle ; R' = OCH_3
210 :R = Propargyle ; R' = OCH_3

Figure 38 : Composés évalués en tant que modulateurs efficaces de la pompe à efflux multimédicament ABCB1.

De nouveaux composés ont été testés par Iqbal et al.[12] pour leur activité antiproliférative contre un panel de trois lignées de cellules cancéreuses humaines, soit MCF 7 (cancer du sein), A549. (Cancer du poumon) et DU145 (cancer de la prostate). Trois composés, **211**, **212** et **213** ont donné des résultats remarquables contre les trois lignées cellulaires, mais le composé **15** s'est révélé le plus actif contre la lignée de cellules du cancer du sein. De plus, les composés puissants **211**, **212** et **213** ne présentaient aucun signe de toxicité à des doses allant de 50 à 500 mg/kg de poids animal. Dans le même concept Ghanem et al. [13] ont conçus, synthétisés et analysés des dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine, pour leur activité anticancéreuse contre les lignées de cellules cancéreuses du sein et du côlon (HCT116). De la même manière, Murthy et al. [14] ont synthétisée une nouvelle série de 1,2-isoxazole-pyridobenzimidazole qui ont été testés pour leur activité anticancéreuse envers quatre lignées de cellules cancéreuses humaines, y compris MCF-7, A549, Colon-205 et A2780 (cancer de l'ovaire). Parmi tous les composés testés, six produits présentent les activités les plus importantes. De plus, le composé **216** dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridines et le triaza-benzo[c]fluorènes **217** ont eu de forts effets cytostatiques sur sept lignées de cellules tumorales humaines [15]. (Figure 39)

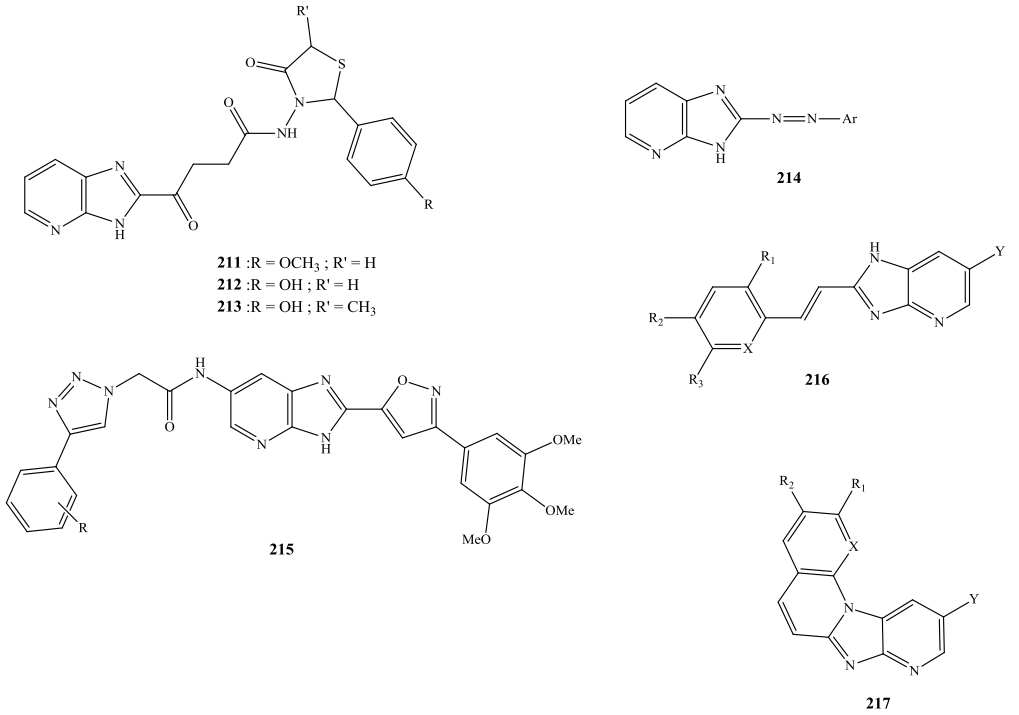


Figure 39 : Dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine qui ont prouvé une activité contre plusieurs lignées de cellules cancéreuses humaines.

2. Potentiel antioxydant et activité d'antiglycation :

Il a été décrit dans la littérature qu'à la suite de la fusion de deux squelettes un imidazopyridine et l'autre benzohydrazide, des composés ayant un potentiel antiglycatif et antioxydant ont été obtenus. La tendance à une augmentation des deux activités avec le nombre croissant du groupe hydroxyle a été observée, elle est précisément liée au potentiel redox élevé et à la capacité de donner des électrons. De ce fait, le composé **218** (figure 40) a révélé une activité antioxydante très élevée (EC_{50} 26.12 µM) et une antiglycation (IC_{50} 140,16 µM) encore plus élevée comparée aux composés de référence, l'acide gallique et la rutine [16].

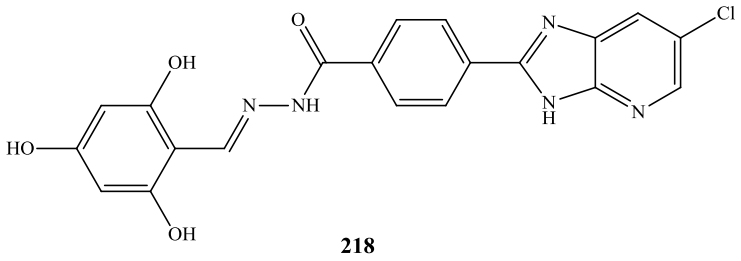


Figure 40 : Imidazo[4,5-*b*]pyridine ayant diverses activités.

3. Activité antimicrobienne et antifongique :

De nouvelles familles de dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine ont été évaluées pour leurs propriétés antimicrobiennes par rapport à certaines souches pathogènes. Les paramètres moléculaires et pharmacocinétiques des composés actifs prometteurs ont validé de bonnes propriétés de biodisponibilité et de ressemblance des médicaments. Des études antimicrobiennes sur les composés **219** et **220** affichant un

effet inhibiteur puissant (figure 41) [17]. Cette étude ouvre la voie à l'application de ces pertinentes pistes comme nouveaux agents antimicrobiens pour les maladies infectieuses.

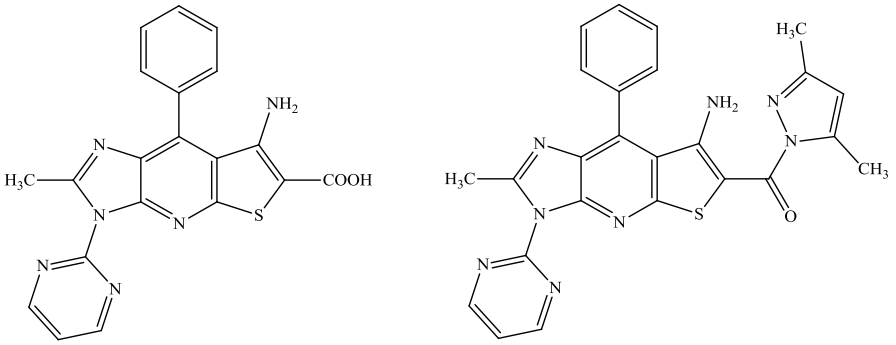


Figure 41 : Imidazo[4,5-*b*]pyridines d'ôté d'activité antimicrobiennes CMI= 2.44 mM (K. pneumoniae).

Certains dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine ont montré une activité inhibitrice de la croissance de Trypanosoma brucei. Il est à rappeler que T brucei provoque chez l'homme la maladie mortelle African trypanosomiasis [18]. L'imidazopyridine **221** (figure 42) a présenté un bon effet inhibiteur contre la T brucei (IC_{50} 50 nM, EC_{50} 39 nM).

Les paramètres pharmacocinétiques ont également été examinés. Bien que le composé **221** ait montré des paramètres pharmacocinétiques remarquables après administration orale à 50 mg/kg (C_{max} 37.6 µM), il pénètre mal dans le cerveau. La perméabilité du cerveau aux médicaments est extrêmement importante en raison de la capacité de T. brucei à pénétrer le liquide céphalorachidien. Des modifications structurelles ont permis d'obtenir un dérivé **222** avec une meilleure perméabilité cérébrale chez les souris et une puissance d'inhibition (IC_{50} 50 nM, EC_{50} 22 nM) et des propriétés pharmacocinétiques modérées (C_{max} 9.7 mM) [19].

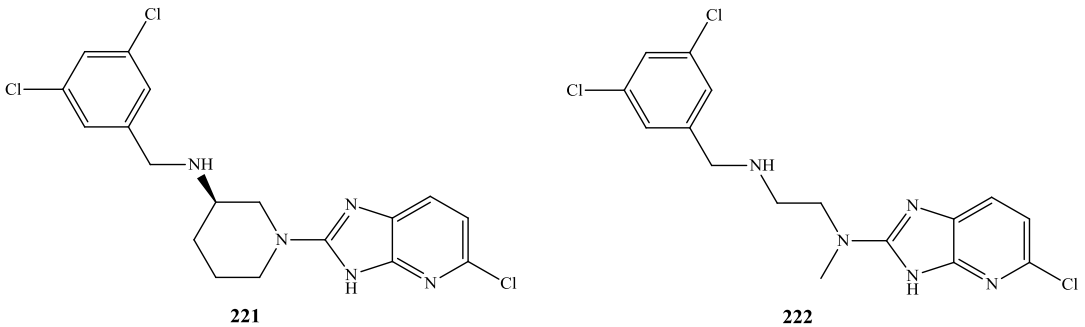
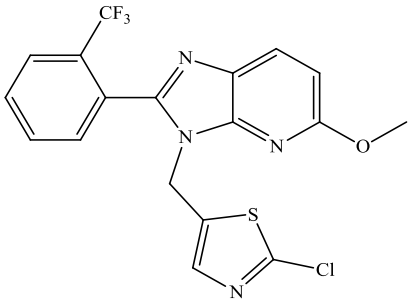


Figure 42 : Imidazo[4,5-*b*]pyridines antimicrobiennes.

Une série de nouveaux dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine ont été réalisé dans l'objectif de chercher de nouveaux fongicides [20, 21]. Les résultats des essais biologiques ont montré que certains composés présentent de puissantes activités fongicides contre Puccinia polysora, en particulier, le composé **223** (figure 43) qui présente une EC_{50} de 4 mg/L, ce qui était comparable à celle du tébuconazole (2 mg/L).

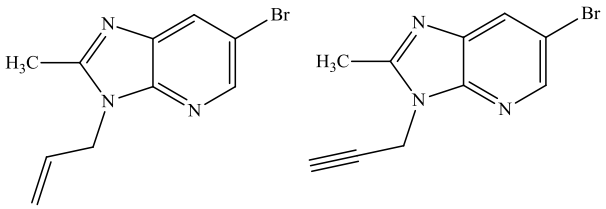


223

Figure 43 : Dérivé de l'imidazo[4,5-*b*]pyridine dotée d'une activité antifongique.

4. Activité anticorrosion

Les propriétés d'inhibition de la corrosion de deux dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine, à savoir le 1-allyl-6-bromo-2-méthyl-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine **224** et le 6-bromo-2-méthyl-1-(prop-2-ynyl)-1H-imidazo [4,5-*b*]pyridine **225** pour l'acier doux dans HCl 1M à 308 K ont été étudiés à l'aide de la théorie fonctionnelle de la densité par bouayad et al.[22] à la fois par gravimétrie et par des techniques électrochimiques. Les résultats expérimentaux obtenus ont montré que les dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine sont d'excellents inhibiteurs et que leur adsorption sur la surface métallique suit le modèle d'adsorption de Langmuir. Les résultats électrochimiques ont révélé que les dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine agissent comme inhibiteur de type cathodique (figure 44). Ces inhibiteurs ont tendance à augmenter la résistance de polarisation et à diminuer simultanément la capacité de la double couche, ce qui confirme leur haute capacité à protéger le métal contre la dissolution. Le mécanisme d'inhibition des dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine étudiés a été examiné à la lumière des études de simulation DFT.



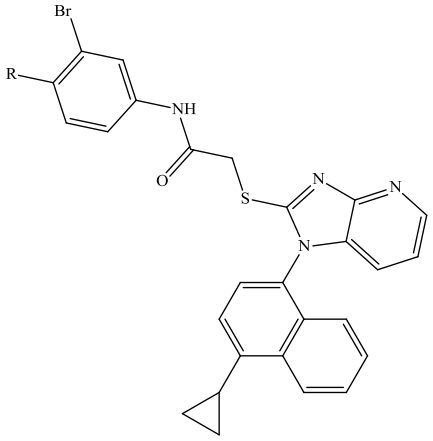
224 225

Figure 44 : Dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridine 224 et 225 anticorrosifs.

5. Activité antivirale

Les virus sont des micro-organismes ayant la capacité d'attaquer tous les organismes vivants : les plantes, les animaux et les humains, leur grande capacité à muter fait d'eux des phénomènes extrêmement dangereux. Par conséquent, les chercheurs du monde entier se sont rués à la recherche de nouveaux médicaments antiviraux parmi lesquels des dérivés des imidazopyridines. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) se classe parmi les maladies transmissibles les plus graves et les plus mortelles. Li et ces collaborateurs ont effectué une série de tests in vitro anti-VIH sur la culture cellulaire infectée par des souches VIH. Les composés synthétisés ont montré une activité modérée voire bonne. Les dérivés **226** et

227 (figure 45) ont présenté une puissance plus élevée que les médicaments de référence névirapine et de la viridine [23].

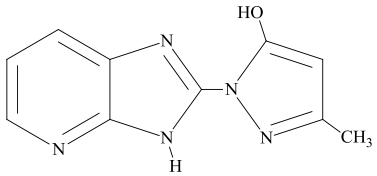


226 R = $CONH_2$
227 R = SO_2NH_2

Figure 45 : Imidazo[4,5-*b*]pyridines dotée d'activité anti-VIH.

6. Activité analgésique et Anti-inflammatoire :

En utilisant la procédure de test sur plaque chauffante, un dérivé imidazopyridinique **228** (figure 46) a été évalué pour son activité analgésique chez des rats Sprague-Dawley conscients. Pendant une durée de plus de deux heures, il a produit une activité analgésique prononcée. Par conséquent, il représente un analogue intéressant d'une nouvelle classe d'analgésiques [24].

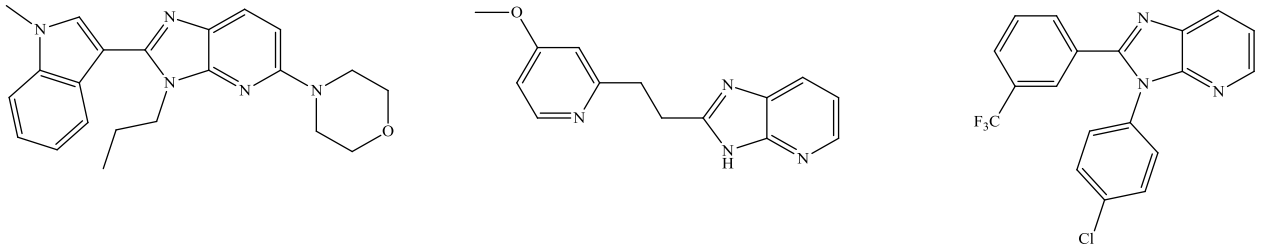


228

Figure 46 : Composé qui prouve une activité analgésique.

L'inflammation est une réaction défensive du corps causée par des agents chimiques, physiques ou biologiques. La réponse inflammatoire commence par l'activation du système immunitaire et la production de médiateurs inflammatoires. Le composé **229** (figure 47) possédant une base structurale imidazo [4,5-*b*]pyridinique a fait l'objet d'études approfondies en tant que composé anti-inflammatoire dans le traitement de l'ischémie rétinienne. Il a notamment été montré que ce dérivé présente une capacité intéressante de diminuer la réponse inflammatoire induite par l'hydropéroxyde de tert-butyle dans les cellules de l'ARPE-19 (épithélium du pigment rétinien humain) [25].

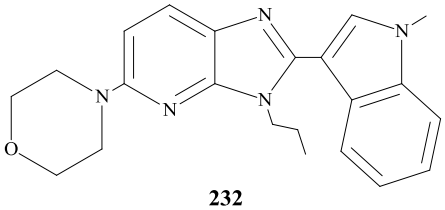
Par la même occasion Li et al. Ont testé la capacité du composé **229** à inhiber les réactions inflammatoires associées à l'obésité. Ils ont mis en évidence qu'un tel composé peut affecter l'activation des facteurs responsables de la régulation du stress oxydatif causant des lésions artérielles au cours de l'obésité [26, 27].



229 **230** **231**

Figure 47 : Imidazo[4,5-*b*]pyridines anti-inflammatoires.

Par ailleurs, les résultats des études in vitro et in vivo d'un nouveau dérivé d'imidazopyridine **232** (figure 48), ont révélé, non seulement, une puissante activité anti-inflammatoire mais également le rôle préventif que peut jouer le composé **232** contre la réponse inflammatoire induite par le lipopolysaccharide (LPS), les lésions pulmonaires et hépatiques induites par la septicémie et la mortalité septique [28].

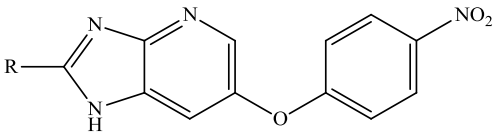


232

Figure 48 : Composé ayant une activité anti-inflammatoire.

7. Activité antituberculeuse et antidiabétique :

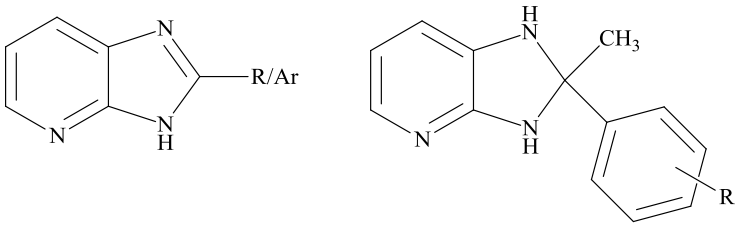
La tuberculose est une maladie transmise par l'air, qui touche surtout les jeunes adultes durant leurs années productives. L'approche de conception de médicaments basée sur les ligands a produit une série de 23 nouveaux dérivés 6-(4-nitrophénoxy)-1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine (figure 49) qui ont été examinés pour l'activité antituberculeuse in vitro contre Mycobacterium tuberculoses (H37Rv) [29].



233

Figure 49 : Imidazo[4,5-*b*]pyridines dotée d'activité anti-tuberculostatique.

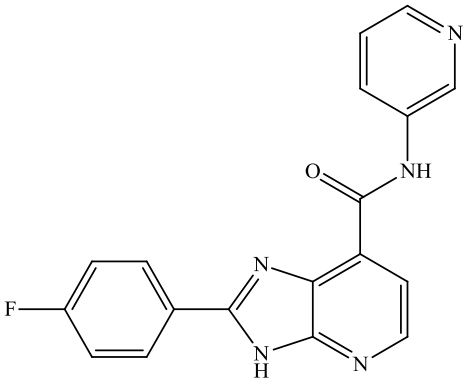
Afin d'obtenir une activité antituberculeuse in vitro contre M. tuberculose, des séries d'analogues 1H-imidazo[4,5-*b*]pyridine **234** et 3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine **235** ont été synthétisées (figure 50). Tous les composés testés ont montré une réponse positive. L'activité de ces composés peut être affectée à des groupes fonctionnels donneurs d'électrons. Ces composés pourraient constituer une voie prometteuse pour la fabrication de médicaments contre la M. tuberculose [30].



234 **235**

Figure 50 : Les composés 3H imidazo[4,5-*b*]pyridine 234 et 1H imidazo[4,5-*b*]pyridine 235 ayant une activité antituberculeuse in vitro contre la M. tuberculose.

Il est bien établi que le diabète est l'une des maladies non transmissibles les plus fréquentes et non moins problématique. D'ailleurs l'Organisation mondiale de la Santé a créé un programme pour les années 2013-2030 visant à réduire la morbidité liée au diabète et à améliorer les pharmacothérapies [31]. Dans ce contexte, des analogues de l'imidazopyridine en tant que nouveaux inhibiteurs du GSK3β pour le traitement du diabète sucré de type 2 ont été décrits par lee et al. La plupart de ces composés ont montré d'excellentes activités inhibitrices (IC_{50} 44 nM) contre le glycogène synthase kinase 3β (GSK3β). L'analogue **236** (figure 51) a été particulièrement sélectionné comme candidat potentiel pour le traitement du diabète sucré de type 2, dans la mesure où il présente une excellente inhibition de la GSK3β [32].



236

Figure 51 : Dérivé d'Imidazo[4,5-*b*]pyridine avec une activité antidiabétique.

8. Inhibiteurs du Phosphodiestérase PDE10A :

Un groupe d'imidazo[4,5-*b*]pyridines (figure 52) composés **237** et **238** a été signalé comme inhibiteurs de la PDE, ciblant spécifiquement la PDE10A. En concevant de nouveaux inhibiteurs, Hu et al. Ont remplacé l'échafaudage de pyrazine central par une imidazo[4,5-*b*]pyridine. Cela a permis d'améliorer les propriétés pharmacocinétiques en termes de biodisponibilité orale et de stabilité métabolique. Par conséquent, l'imidazopyridine **237** correspondante a montré une affinité environ 4 fois plus élevée pour le PDE10A, ce qui a mis l'accent sur la contribution importante du cycle imidazole à l'activité globale du PDE10A. D'autres modifications structurelles (comme l'introduction d'un groupe méthoxy sur l'imidazopyridine, le remplacement bioisostérique du benzothiazole par du benzimidazole et l'altération de l'espaceur NH par un espaceur C=O) ont également amélioré les propriétés de liaison et augmenté l'activité du composé **238** [33].

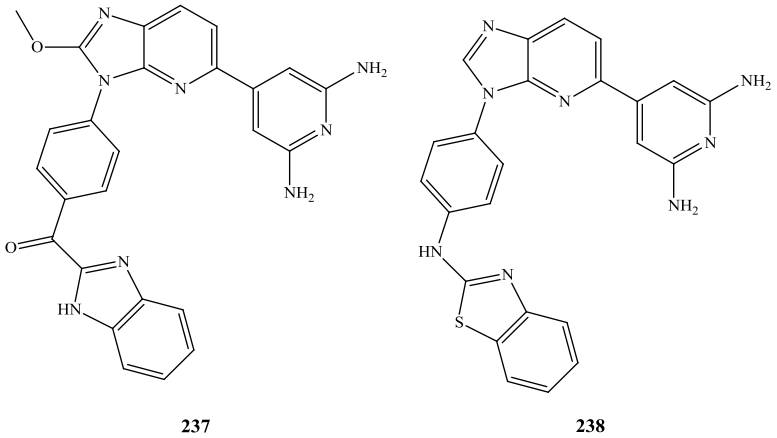


Figure 52 : Inhibiteurs de la PDE10A et leurs corrélations avec l'échafaudage imidazopyridine.

9. Régulateurs du FAAH

En plus de cibler les récepteurs et d'inhiber les protéines kinases, les imidazo[4,5-*b*]pyridines peuvent influencer le SNC en modulant diverses voies métaboliques. L'une de ces stratégies concerne la régulation de l'acide gras amide hydrolase (FAAH), qui métabolise l'endocannabinoïde N-arachidonoyl ethanolamine (AEA), un stimulateur connu des récepteurs cannabinoïdes. Le système endocannabinoïde central (ECS) participe à de nombreuses activités du SNC, comme l'appétit, les processus d'apprentissage et de mémoire, la dépression et l'anxiété. Par conséquent, les applications potentielles des inhibiteurs du FAAH comme outils de traitement des maladies neurodégénératives pourraient bientôt être réalisées [34].

Sur la base des structures cristallines publiées du FAAH, la conception rationnelle des ligands se liant à diverses poches a été effectuée, conduisant à la préparation d'imidazo[4,5-*b*]pyridines et d'oxazolo[4,5-*b*]pyridines et à la détermination de leur capacité à inhiber le FAAH **239**-**242** (figure 53). En général, les oxazolo[4,5-*b*]pyridines ont une meilleure activité ; cependant, les imidazopyridines les plus puissantes présentent une activité micromolaire ou même inhibitrice sous-micromolaire et peuvent servir d'inspiration pour le développement de ligands avancés d'imidazo[4,5-*b*]pyridine pour cette cible [35].

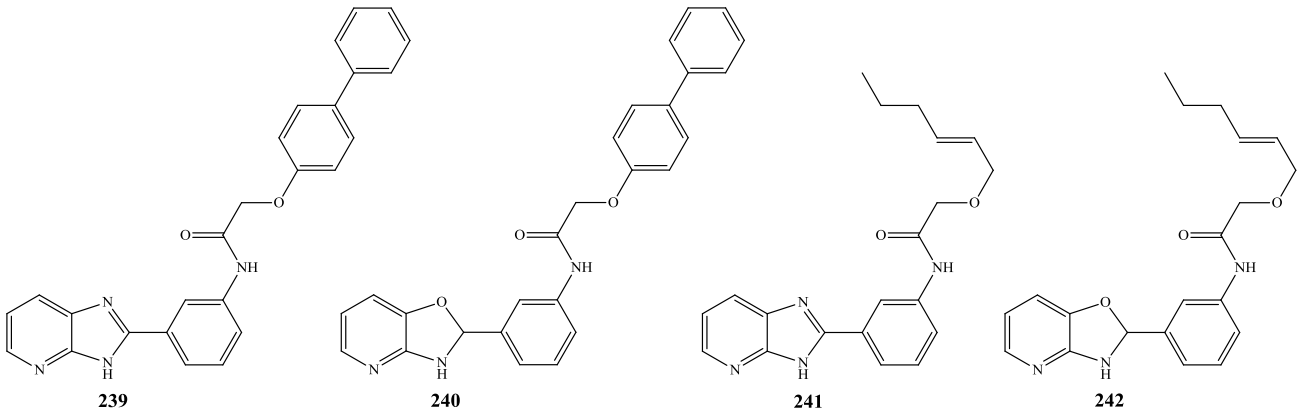


Figure 53 : Comparaison des imidazopyridines et des oxazolopyridines comme inhibiteurs du FAAH.

Conclusion :

Les imidazo[4,5-*b*]pyiridines sont devenues une partie inhérente du domaine de la découverte et du développement de médicaments ciblant plusieurs voies thérapeutiques. De nombreux composés dérivés du noyau imidazopyridine sont maintenant utilisés en phase clinique pour le traitement de nombreuses maladies.

Référence :

[1] J. K. Park *et al.*, "The discovery and the structural basis of an imidazo[4,5-b]pyridine-based p21-activated kinase 4 inhibitor," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 26, no. 11, pp. 2580–2583, 2016, doi : 10.1016/j.bmcl.2016.04.037.

[2] B. J. Newhouse *et al.*, "Imidazo[4,5-b]pyridine inhibitors of B-Raf kinase," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 23, no. 21, pp. 5896–5899, 2013, doi : 10.1016/j.bmcl.2013.08.086.

[3] A. M. Sajith *et al.*, "Design, synthesis and structure – Activity relationship (SAR) studies of imidazo[4,5-b]pyridine derived purine isosteres and their potential as cytotoxic agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 89, pp. 1–36, Jan. 2015, doi : 10.1016/j.ejmech.2014.10.037.

[4] V. Satam *et al.*, "AzaHx, a novel fluorescent, DNA minor groove and G·C recognition element : Synthesis and DNA binding properties of a p-anisyl-4-aza-benzimidazole-pyrrole-imidazole (azaHx-PI) polyamide," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 25, no. 17, pp. 3681–3685, 2015, doi : 10.1016/j.bmcl.2015.06.055.

[5] Y. Song *et al.*, "Discovery and characterization of novel imidazopyridine derivative CHEQ-2 as a potent CDC25 inhibitor and promising anticancer drug candidate," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 82, pp. 293–307, 2014, doi : 10.1016/j.ejmech.2014.05.063.

[6] H. Xie, L. Chen, J. Zhang, X. Xie, K. Qiu, and J. Fu, "A Combined pharmacophore modeling, 3D QSAR and virtual screening studies on imidazopyridines as B-Raf inhibitors," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, no. 6, pp. 12307–12323, 2015, doi : 10.3390/ijms160612307.

[7] H. Xie, Y. Li, F. Yu, X. Xie, K. Qiu, and J. Fu, "An investigation of molecular docking and molecular dynamic simulation on imidazopyridines as B-raf kinase inhibitors," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, no. 11, pp. 27350–27361, 2015, doi : 10.3390/ijms161126026.

[8] V. Bavetsias *et al.*, "Aurora isoform selectivity : Design and synthesis of imidazo[4,5- B]pyridine derivatives as highly selective inhibitors of aurora-A kinase in cells," *J. Med. Chem.*, vol. 56, no. 22, pp. 9122–9135, Nov. 2013, doi : 10.1021/jm401115g.

[9] M. O. Püsküllü, C. Karaaslan, F. Bakar, and H. Göker, "Synthesis and potent cytotoxicity of some novel imidazopyridine derivatives against MCF-7 human breast adenocarcinoma cell line," *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 51, no. 8, pp. 723–733, 2015, doi : 10.1007/s10593-015-1765-7.

[10] T. Baladi *et al.*, "Design, synthesis, biological evaluation and cellular imaging of imidazo[4,5-b]pyridine derivatives as potent and selective TAM inhibitors," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 26, no. 20, pp. 5510–5530, 2018, doi : 10.1016/j.bmc.2018.09.031.

[11] S. Bourichi *et al.*, "In vitro evaluation of the multidrug resistance reversing activity of novel imidazo[4,5-b]pyridine derivatives," *Anticancer Res.*, vol. 38, no. 7, pp. 3999–4003, 2018, doi : 10.21873/anticanres.12687.

[12] M. A. Iqbal *et al.*, "Design, synthesis, and biological evaluation of imidazopyridine-linked thiazolidinone as potential anticancer agents," *Arch. Pharm. (Weinheim).*, vol. 353, no. 10, pp. 1–24, Oct. 2020, doi : 10.1002/ardp.202000071.

[13] N. M. Ghanem, F. Farouk, R. F. George, S. E. S. Abbas, and O. M. El-Badry, "Design and synthesis of novel imidazo[4,5-b]pyridine based compounds as potent anticancer agents with CDK9 inhibitory activity," *Bioorg. Chem.*, vol. 80, pp. 565–576, Oct. 2018, doi : 10.1016/j.bioorg.2018.07.006.

[14] I. S. Murthy, R. Sreenivasulu, G. Alluraiah, and R. Ramesh Raju, "Design, Synthesis, and Anticancer Activity of 1,2,3-Triazole Linked 1,2-Isoxazole-imidazo[4,5-b]pyridine Derivatives," *Russ. J. Gen. Chem.*, vol. 89, no. 8, pp. 1718–1723, 2019, doi : 10.1134/S1070363219080279.

[15] M. Hranjec *et al.*, "Novel imidazo[4,5-b]pyridine and triaza-benzo[c]fluorene derivatives : Synthesis, antiproliferative activity and DNA binding studies," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 46, no. 7, pp. 2748–2758, Jul. 2011, doi : 10.1016/j.ejmech.2011.03.062.

[16] M. Taha *et al.*, "Antiglycation and antioxidant potential of novel imidazo[4,5-b]pyridine benzohydrazones," *Arab. J. Chem.*, vol. 12, no. 8, pp. 1878–5352, Dec. 2015, doi : 10.1016/j.arabjc.2015.08.004.

[17] I. M. M. Othman, M. A. M. Gad-Elkareem, E. H. Anouar, M. Snoussi, K. Aouadi, and A. Kadri, "Novel fused pyridine derivatives containing pyrimidine moiety as prospective tyrosyl-tRNA synthetase inhibitors : Design, synthesis, pharmacokinetics and molecular docking studies," *J. Mol. Struct.*, pp. 1–22, 2020, doi : 10.1016/j.molstruc.2020.128651.

[18] V. H. Masand, N. N. E. El-Sayed, D. T. Mahajan, A. G. Mercader, A. M. Alafeefy, and I. G. Shibi, "QSAR modeling for anti-human African trypanosomiasis activity of substituted 2-Phenylimidazopyridines," *J. Mol. Struct.*, vol. 1130, pp. 711–718, 2017, doi : 10.1016/j.molstruc.2016.11.012.

[19] W. Huang *et al.*, "Structure-guided design of novel Trypanosoma brucei Methionyl-tRNA synthetase inhibitors," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 124, pp. 1081–1092, 2016, doi : 10.1016/j.ejmech.2016.10.024.

[20] M. Liu *et al.*, "Design, Synthesis, and Fungicidal Activity of Novel Imidazo[4,5-b]pyridine Derivatives," *J. Heterocycl.*

Chem., vol. 55, no. 9, pp. 2061–2068, Sep. 2018, doi : 10.1002/jhet.3243.

[21] D. Wu *et al.*, "Synthesis and fungicidal activity of novel imidazo[4, 5-b]pyridine derivatives," *Heterocycl. Commun.*, vol. 25, no. 1, pp. 8–14, 2019, doi : 10.1515/hc-2019-0003.

[22] K. Bouayad *et al.*, "Density-Functional Theory and Experimental Evaluation of Inhibition Mechanism of Novel Imidazo[4,5-b]pyridine Derivatives," *J. Mater. Environ. Sci*, vol. 9, no. 2, pp. 474–486, 2018, doi : 10.26872/jmes.2018.9.2.51.

[23] X. Li *et al.*, "Arylazolyl(azinyl)thioacetanilides : Part 19 : Discovery of Novel Substituted Imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylthioacetanilides as Potent HIV NNRTIs Via a Structure-based Bioisosterism Approach," *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 88, no. 2, pp. 241–253, 2016, doi : 10.1111/cbdd.12751.

[24] E. F. HAS, M. Imran, and A. Osman, "No Title," *BAOJ Pharm Sci*, vol. 1, pp. 1–11, 2015.

[25] Y. Bian *et al.*, "A novel imidazopyridine derivative, X22, prevents the retinal ischemia-reperfusion injury via inhibition of MAPKs," *Exp. Eye Res.*, vol. 135, pp. 26–36, 2015, doi : 10.1016/j.exer.2015.04.010.

[26] W. Li *et al.*, "Inhibition of ROS and inflammation by an imidazopyridine derivative X22 attenuate high fat diet-induced arterial injuries," *Vascul. Pharmacol.*, vol. 72, pp. 153–162, 2015, doi : 10.1016/j.vph.2015.05.006.

[27] Y. Qian *et al.*, "Inhibition of inflammation and oxidative stress by an imidazopyridine derivative X22 prevents heart injury from obesity," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 20, no. 8, pp. 1427–1442, 2016, doi : 10.1111/jcmm.12832.

[28] X. Ge *et al.*, "A novel imidazopyridine derivative, X22, attenuates sepsis-induced lung and liver injury by inhibiting the inflammatory response in vitro and in vivo," *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 10, pp. 1947–1959, 2016, doi : 10.2147/DDDT.S101449.

[29] J. Gawad and C. Bonde, "Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 6-(4-nitrophenoxy)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine derivatives as novel antitubercular agents : Future DprE1 inhibitors," *Chem. Cent. J.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–11, 2018, doi : 10.1186/s13065-018-0515-1.

[30] N. Chitranagari, "Design and One-Pot Synthesis of (1H, 3H) Imidazo[4,5-b] Pyridines : Novel Therapeutic Agents Against M. Tuberculosis," *Chem. Sci. Trans.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–16, 2015, doi : 10.7598/cst2015.936.

[31] WHO Global Report on Diabetes, "Global Report on Diabetes," *Isbn*, vol. 978, pp. 6–86, 2016, [Online]. Available : https://sci-hub.si/https ://apps.who.int/iris/handle/10665/204874%0Ahttps ://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204874/WHO_NMH_NVI_16.3_eng.pdf ?sequence=1%0Ahttp ://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttp ://www.who.int/about/licens.

[32] S. C. Lee *et al.*, "Design, synthesis and biological evaluation of novel imidazopyridines as potential antidiabetic GSK3β inhibitors," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 22, no. 13, pp. 4221–4224, 2012, doi : 10.1016/j.bmcl.2012.05.060.

[33] E. Hu *et al.*, "Discovery of novel imidazo[4,5- b]pyridines as potent and selective inhibitors of phosphodiesterase 10A (PDE10A)," *ACS Med. Chem. Lett.*, vol. 5, no. 6, pp. 700–705, 2014, doi : 10.1021/ml5000993.

[34] S. Zou and U. Kumar, "Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system : Signaling and function in the central nervous system," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 3, pp. 1–23, 2018, doi : 10.3390/ijms19030833.

[35] N. Sunduru *et al.*, "N-aryl 2-aryloxyacetamides as a new class of fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors," *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 32, no. 1, pp. 513–521, 2017, doi : 10.1080/14756366.2016.1265520.

Chapitre 2 :

Activité de réversion de la résistance aux anticancéreux et activité antioxydante des imidazo[4,5-*b*]pyridines réalisés

Plusieurs chercheurs scientifiques pensent que les mécanismes cellulaires à l'œuvre dans l'apparition et le développement du cancer sont dus en grande partie à la présence de radicaux libres en quantités optimales pour créer un environnement propice aux cellules cancéreuses. La chimiothérapie augmente leur nombre afin de tuer ces cellules cancéreuses. En parallèle, les antioxydants pourraient prévenir l'incidence de certains cancers et protéger contre les effets secondaires induits par la chimiothérapie.

La résistance aux agents chimio-thérapeutiques a ouvert la voie au développement de nouvelles molécules synthétiques actives sur les lignées de cellules cancéreuses MDR. Dans le cadre de notre programme de recherche sur la synthèse et l'évaluation biologique d'analogues hétérocycliques basés sur le noyau imidazo[4,5-*b*]pyridine, des dérivés de ce dernier ont été synthétisés et évalués afin d'étudier leur activité de réversion de la résistance aux anticancéreux ainsi que leurs pouvoir antioxydant.

Les tests de la série 1 ont été réalisés à la Département de microbiologie médicale et d'immunobiologie, Faculté de médecine, Université de Szeged ; Szeged, Hongrie et les tests de la série 3 ont été réalisés à la Division des Sciences du vivant. Centre National de l'Energie, des Sciences et Techniques Nucléaire. Rabat, Maroc.

I. Activité de réversion de la résistance aux anticancéreux

1. Introduction

Le cancer est une maladie maligne caractérisée par la prolifération incontrôlée, rapide et pathologique de cellules anormales qui mène finalement à l'envahissement des tissus. Il entraîne d'importants problèmes de santé voire même la mort et est donc l'une des plus terribles afflictions dans le monde [1, 2].

Les chercheurs n'ont cessé, au fil du temps, de déployer des efforts constants pour éradiquer cette maladie au cours des dernières années en raison des améliorations de la biologie cellulaire et moléculaire qui ont mené au développement d'agents anticancéreux puissants capables de cibler les tissus cancéreux ayant des effets secondaires nominaux [3]. Même si ces progrès ainsi que la conception de la chimiothérapie contre le cancer ont amélioré notre compréhension de l'hérédité du cancer, celle-ci demeure une maladie complexe et la recherche d'un remède contre le cancer est tout de même un défi pour la communauté scientifique [4, 5].

La chimiothérapie [6] demeure un traitement efficace contre les cancers solides. Les médicaments chimio-thérapeutiques devraient cibler sélectivement les cellules tumorales sans endommager les cellules saines. Malheureusement, dans la plupart des cas, le traitement par ces médicaments entraîne des effets secondaires sévères. De plus, au fil du temps, le traitement des cellules cancéreuses par certains médicaments peut entraîner une résistance acquise de ces cellules à l'égard de médicaments multiples. Ce phénomène est connu sous le nom de multirésistance (MDR) [4-6].

2. Généralité à propos du cancer

Le cancer comprend un groupe de maladies caractérisées par une croissance cellulaire anormale et hors de contrôle [7]. Les agents responsables des cancers sont soit externes, tels que la consommation de tabac et les infections, soit internes, tels que les maladies immunitaires, les mutations génétiques et le déséquilibre hormonal. L'incidence du cancer ne se limite pas aux pays en développement, mais touche également les pays déjà développés, c'est un fardeau qui affecte tout le monde. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les tumeurs malignes sont la deuxième cause de décès dans le monde après les maladies auto-Dio-vasculaires. Rien qu'en 2012, un record mondial de 14.1 millions de nouveaux cas de cancer a été diagnostiqués avec 8.2 millions de décès dus au cancer ont été enregistrés [8].

En outre, ces estimations devraient augmenter d'ici à 2030 pour atteindre environ 150 %, ce qui constitue un signal d'alarme. De telles données statistiques sont basées sur GLOBO-CAN 2012 présenté par l'Agence internationale de recherche sur le cancer (CIRC) [8, 9].

Bien que le terme général cancer couvre de nombreuses maladies différentes, la plupart des types de cancers partagent une caractéristique commune qui réside dans le fait de ne pas agir sur les chimiothérapies disponibles tout au long du développement de la multirésistance aux médicaments (RIM). Le MDR est un phénomène par lequel les cellules cancéreuses développent une grande résistance à une grande variété de composés structurellement et fonctionnellement mélangés pouvant résulter de plusieurs mécanismes tels que la surpression des protéines d'efflux de médicament comme la glycoprotéine P. Cela mène finalement à une rechute du cancer et à la mort chez 90 % des patients. Certains cancers, comme les cancers gastro-intestinaux et les cancers du sein, ne réagissent pas à la chimiothérapie, c'est-à-dire qu'ils ont un degré élevé de RIM intrinsèque, alors que les leucémies, les lymphomes et les cancers de l'ovaire sont souvent associés au traitement initial, mais acquièrent ensuite le RIM au cours de la maladie. Le MDR aux médicaments anticancéreux est donc un problème de santé grave qui affecte dramatiquement l'efficacité des traitements contre le cancer.

3. Glycoprotéine-P (P-gp)

La glycoprotéine-P (P-gp) (figure 54) a d'abord été décrite au niveau des cellules tumorales, où ce transporteur participe au phénomène de résistance à la chimiothérapie anticancéreuse : MDR (Multi Drug Resistance). Elle agit comme une protéine transmembranaire qui expulse le médicament des cellules. La P-gp est localisée dans plusieurs tissus, tels que les intestins, les reins, le foie, le système immunitaire, au niveau de la barrière hémato-encéphalique et placentaire, elle présente une grande variabilité de substrats. Elle est également sujette à des variations de sa fonction et de ses expressions causées, d'une part, par le polymorphisme génétique, mais aussi par son induction ou son inhibition par des médicaments ou des xénobiotiques.

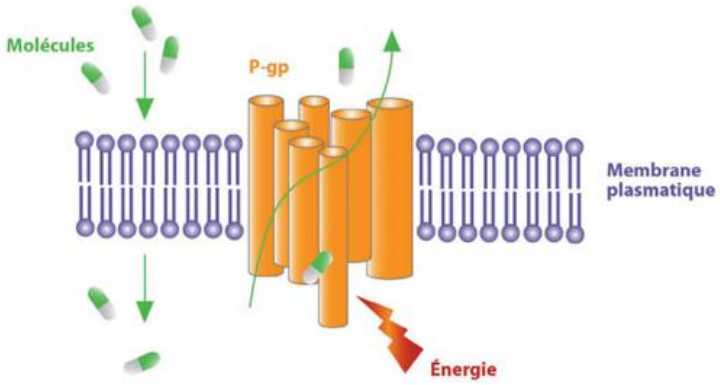


Figure 54 : Représentation schématique de la glycoprotéine P (P-gp).

a. Substrats de la P-gp

Les substrats de la P-gp sont présents en grand nombre et ont des fonctions et des structures très variées. La majorité des substrats connus à ce jour sont des molécules d'origine naturelle qui s'enfoncent dans la cellule par diffusion passive ou fractionnement dans la bicouche lipidique [10, 11].

En effet, les substrats de la P-gp sont des molécules amphipatiques dont les propriétés leur permettent de s'insérer de manière appropriée dans la bicouche lipidique. Cependant, il existe peu de dénominateurs structuraux communs dans les substrats transportés par la P-gp. En général, ce sont des molécules organiques. Les molécules les mieux transportées sont faibles ou non chargées et possèdent souvent des groupements aromatiques mais peuvent aussi être non aromatiques, circulaires ou linéaires. La figure si dessous représente différentes structures de substrats de la P-gp, elle met en évidence la variété fonctionnelle et chimique de ce type de composés (figure 55).

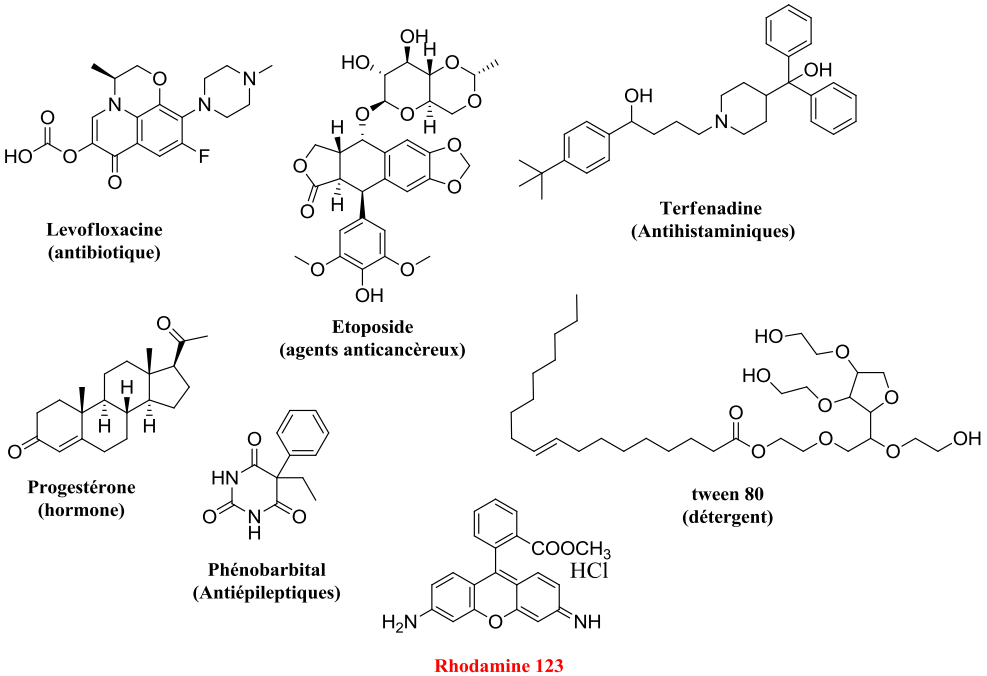


Figure 55 : structures chimiques et fonctionnalités des différents substrats de la P-gp.

b. Modulateurs de la P-gp

La « multirésistance aux médicaments » (MDR) est un obstacle majeur au traitement clinique du cancer par chimiothérapie. De nombreux mécanismes biologiques associés à ces phénomènes de résistance chimique ont été identifiés dont la glycoprotéine-P (P-gp). Le phénomène le plus étudié est la surexposition de la P-gp, une ATPase membranaire, membre de la superfamille des transporteurs ABC. Un grand nombre de composés sont connus pour inhiber sa fonction d'efflux, mais ils ont beaucoup trop d'effets indésirables pour être utilisés en clinique. De nombreux travaux ont été menés pour rechercher des composés capables de moduler l'efflux des médicaments de chimiothérapie par la glycoprotéine (P-gp), la figure 56 présente quelques exemples d'inhibiteurs de la P-gp.

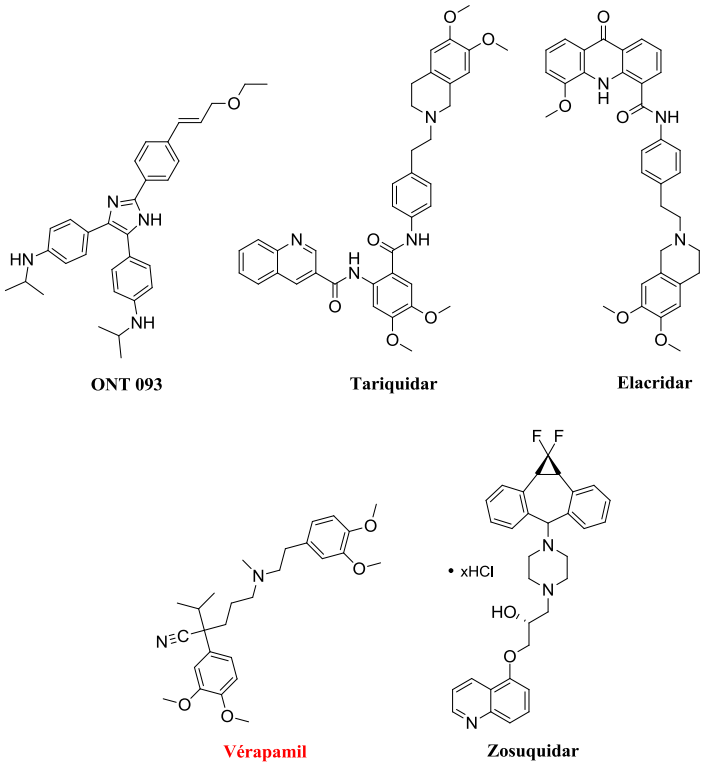


Figure 56 : Quelques structures chimiques d'inhibiteurs de la P-gp.

4. Chimiorésistance

L'efficacité d'une chimiothérapie est souvent limitée par la résistance cellulaire aux cytotoxiques. La plupart des cancers métastasés soit sont d'emblée résistants à la chimiothérapie (résistance intrinsèque), soit répondent au traitement dans un premier temps puis récidivent et deviennent résistants (résistance acquise).

Parmi tous les mécanismes de résistance opposés par les cellules aux cytotoxiques, il en est un qui leur est commun : il s'agit d'une augmentation de l'efflux actif des médicaments qui induit la diminution de leur concentration intracellulaire.

Ce phénomène d'efflux est étroitement lié à des protéines transmembranaires énergie-dépendantes appartenant à la superfamille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette) dont le chef de file est la P-gp

170 (P glycoprotéine). Sa surexpression chez les cellules cancéreuses est à l'origine de l'échec de plusieurs chimiothérapies [12].

Des screening, ont montré que des molécules appartenant à des familles chimiques et thérapeutiques très diverses peuvent moduler la chimiorésistance liée à la surexpression de la P-gp [13]. Néanmoins, la toxicité reste un problème majeur pour leur application thérapeutique en raison des doses élevées nécessaires.

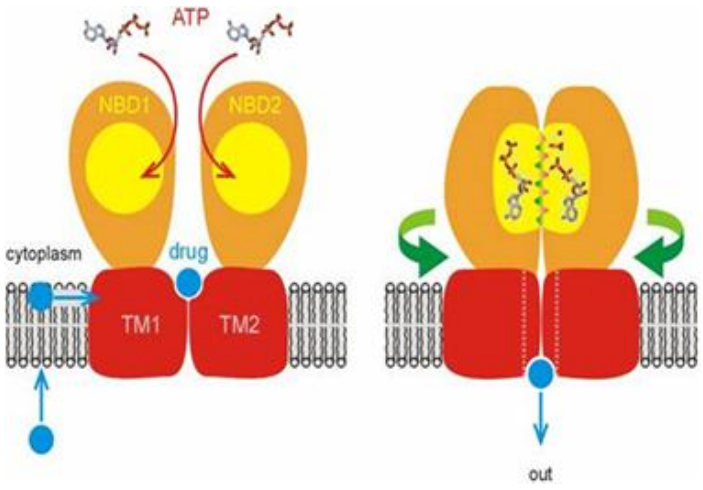
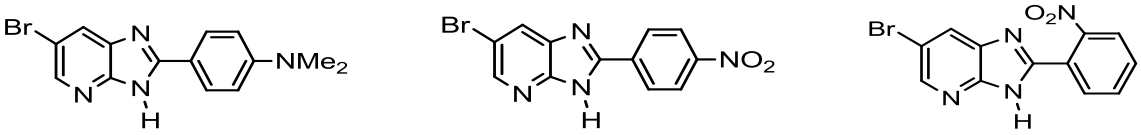


Figure 57 : P-gp et l'expulsion des médicaments hors du cerveau et autres tissus du corps.

Face à ce problème et à la difficulté de trouver de nouveaux anticancéreux non concernés par la MDR, la recherche de produits capables à faibles doses de restaurer l'efficacité des traitements actuels, devient une piste intéressante dans la lutte contre le cancer.

A cette fin, nous avons testés trois de nos produits **1a**, **1b** et **1c** (série 1) sur des cellules murines du lymphome T surexprimant la P-gp 170 (figure 58).

Série 1 :



1a **1b** **1c**

Figure 58 : Structures des composés testés de la série 1.

5. Cultures cellulaires :

Des cellules de lymphome T de souris L5178Y (ECACC Cat No 87111908, US FDA, Silver Spring, MD, USA) ont été transférées avec le rétrovirus ABCB1/A [14,15]. La lignée cellulaire exprimant ABCB1 a été sélectionnée en cultivant des cellules infectées avec 60 ng/ml de colchicine pour garder l'expression du phénotype MDR. Des cellules de lymphome T de souris (parentales, PAR) L5178Y et ABCB1 transfectées (MDR) ont été cultivées dans le milieu McCoy 5A et additionné à du L-glutamine, des antibiotiques et 10 %

de sérum de cheval inactivé par la chaleur. Les lignées cellulaires ont été incubées dans une atmosphère humidifiée (5% CO_2, 95% d'air) à 37°C.

6. Test de rétention à la rhodamine 123

Pour évaluer l'activité renversante de nos produits, nous avons utilisé le test à la rhodamine 123 qui est un substrat fluorescent de la P-gp [16]. Comme produit de référence nous avons utilisé le vérapamil, premier produit testé avec succès sur cette protéine [17].

Les cellules de lymphome T de souris PAR et MDR ont été modulées à une densité de 2 x 10^6 cellules/ml et ont été remises en suspension dans le milieu McCoy 5A sans sérum et diffusées dans des aliquotes de 500 µl. Les composés à tester ont été additionnés à 20 µM, le vérapamil (témoin positif) à 20 µM et du DMSO à 2 % comme solvant. Les échantillons ont été incubés pendant 10 min à une température ambiante, puis 10 µl (concentration finale 5,2 µM) de rhodamine 123 ont été additionnés aux échantillons, suivis d'une incubation de 20 min à 37° C. Ensuite, les échantillons ont été lavés deux fois et remis en suspension dans une solution de 1000 µl de tampon phosphate salin (PBS). L'analyse de la fluorescence de la population cellulaire a été faite avec un cytomètre en flux Partec CyFlow (Partec, Munster, Allemagne). Le rapport d'activité de fluorescence (RAF) a été calculé en se basant sur les valeurs de fluorescence (FL-1) mesurées de la lignée cellulaire résistante (MDR) traitée/non traitée et de la lignée cellulaire sensible (PAR) à l'aide de l'équation [18, 19] :

$$FAR = \frac{\left(\frac{FL\text{-}1MDR_{treated}}{FL\text{-}1MDR_{untreated}}\right)}{\left(\frac{FL\text{-}1PAR_{treated}}{FL\text{-}1PAR_{untreated}}\right)}$$

7. Résultats et discussion

L'accumulation de la rhodamine dans les cellules surexprimant la P-gp a été évaluée par le calcul d'un rapport de fluorescence des cellules traitées par nos produits et des cellules non traitées.

- Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 13 :

Tableau 13 : Accumulation de la rhodamine dans les cellules traitées par les dérivésde l'imidazo[4,5-*b*]pyridine.

Produits	Concentration	Rapport de fluorescence
1a	20 µM	4.98
1b	20 µM	2.43
1c	20 µM	6.92
Vérapamil	20 µM	14.16

On remarque que les produits **1a** et **1c** ont montré une activité de réversion de la P-gp intéressante avec des rapports de fluorescence respectifs 4.98 et 6.92. En effet, les cellules traitées par **1a** accumulent 5 fois

plus de rhodamine que les cellules non traitées et celles traitées par **1c** accumulent 7 fois plus de rhodamine. Toutefois, le produit **1b** donne une activité très moyenne avec un rapport de fluorescence de 2.43.

Cette observation nous mène à conclure que la nitration en position ortho du composé **1c** permet d'avoir une meilleure activité de réversion de la P-gp que la position para du produit **1b**. De même, la présence d'une amine aliphatique comme groupement donneur en position para composé **1a** semble favorable à l'activité biologique étudiée mais reste moins performante que celle du composé **1c**.

II. Activité antioxydante

1. Introduction

Les cellules et tissus humains peuvent être soumis à plusieurs agressions : chimiques (acidose, toxines), physiques (irradiation, hyper ou hypothermique, traumatisme) et métaboliques (exposition à des xénobiotiques, privation d'un facteur hormonal ou facteur de croissance). La plupart de ces agressions sont dues à un excès ou une exagération de production des radicaux libres dérivés de l'oxygène (DRO). Cet état est appelé « stress oxydant ».

La production de ces radicaux libres dans l'organisme est un processus normal, mais il devient insolite en cas de leurs formations en excès. Cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense (chimiques ou enzymatiques) de l'organisme [20, 21].

Actuellement, le mode de vie de l'homme l'expose constamment aux radicaux libres. La participation de ces derniers a été reconnus dans de nombreux pathogènes dont la majorité sont liée à des phénomènes de vieillissement (athérosclérose, cataracte, cancer, Alzheimer, Parkinson…) ou des phénomènes inflammatoires (polyarthrite, rhumatoïde, thyroïdite auto-immune d'Hashimoto), ainsi que des maladies chroniques évolutives telles que le diabète.

2. Généralités

a. Le radical libre

Un radical libre est un type chimique, simple atome, molécule, ou un fragment de molécule, capable d'avoir une existence indépendante « libre » possédant un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié dans une ou plusieurs orbitales). Cela lui donne une grande réactivité donc une période de demi-vie très courte. En réalité, ce radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable : il va donc se réduire en oxydant une autre molécule [22].

Parmi toutes les espèces réactives oxygénées (ERO), on distingue un ensemble spécifique de ces composés qui jouent un rôle particulier en physiologie nommé les radicaux primaires à savoir : le radical hydroxyle ($^{\bullet}OH$), l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet -}$), le monoxyde d'azote ($NO^{\bullet}$), le radical alkoxyle ($RO^{\bullet}$) et le

radical peroxyde ($ROO^{\bullet}$). Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'oxygène singulet et le nitroperoxyde (ONOOH), sont créés par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule [23]. Le maintien d'un niveau non cytotoxique des espèces réactives oxygénées est garanti par des systèmes antioxydants.

b. Les antioxydants

Les antioxydants sont des substances chimiques qui sont présentes naturellement dans certains aliments. Ces substances participent à la protection des cellules de l'organisme. Il existe plusieurs genres d'antioxydants, dont des micronutriments, des oligo-éléments ainsi que certaines vitamines, tel que les vitamines A, C et E. Ces espèces peuvent être définies comme toute substance capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substances chimiques oxydables et ainsi ralentir ou empêcher l'oxydation de ces substrats [24].

c. Classification des antioxydants

Les antioxydants sont classifiés selon leur origine en deux grands groupes : naturels et synthétiques. Ces deux groupes sont eux-mêmes divisés en plusieurs sous-groupes [25]. Nous allons citer sur la figure 59 quelques-uns d`entre eux.

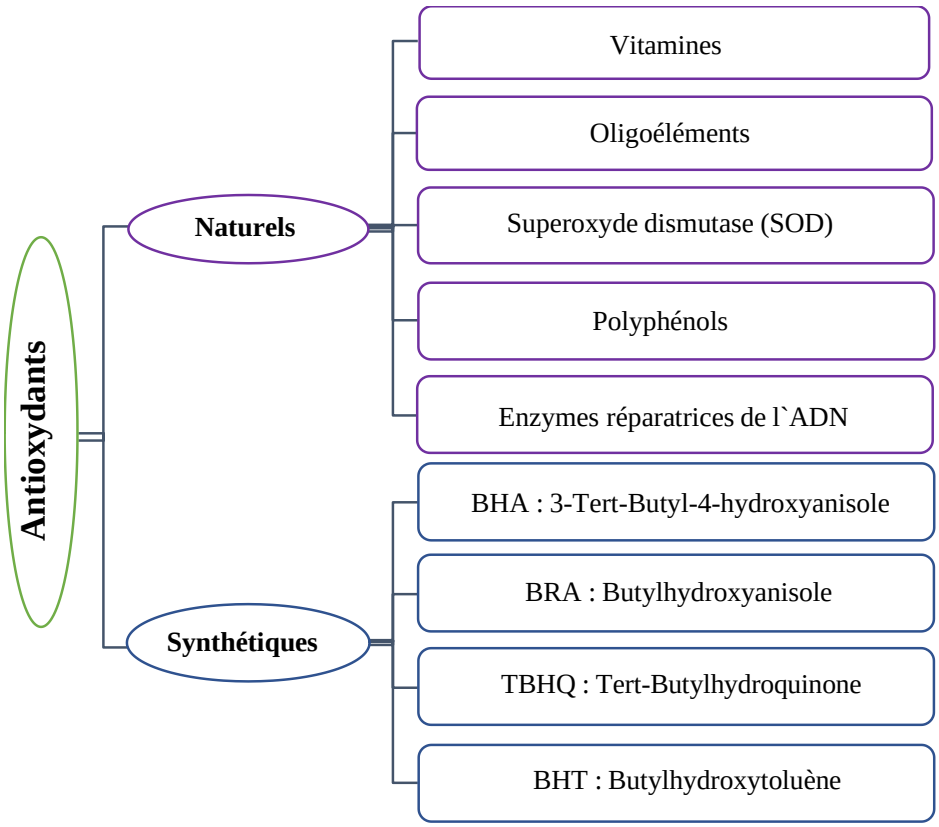


Figure 59 : Classification de quelques antioxydants.

3. Techniques d'évaluation du potentiel antioxydant « in vitro »

Plusieurs méthodes sont disponibles afin de pouvoir mesurer l'activité antioxydante d'une substance [26], elles peuvent être divisées en deux groupes selon deux mécanismes : soit par le transfert d'un atome d'hydrogène, ou bien par le transfert d'un simple électron [27]. Les techniques du premier groupe sont utilisées pour évaluer la peroxydation des lipides en employant un substrat lipidique ou lipoprotéique. La quantification de cette propriété est formulée par la mesure du degré d'inhibition de l'oxydation [28]. Les méthodes du deuxième groupe sont celles qui jouent un rôle dans la quantification de l'habilité du piégeage des radicaux libres. Elles comprennent le balayage du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), de l'hydroxyle ($^{\bullet}OH$), de l'acide hypochloreux (HOCl), de l'oxyde nitrique ($NO^{\bullet}$), du peroxyde ($ROO^{\bullet}$) et des anions superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) [29].

Ces techniques incluent les méthodes suivantes :

- ✓ Paramètre du piégeage du radical total (TRAP),
- ✓ Photochimi-luminescence (PCL),
- ✓ Radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH),
- ✓ Balayage du radical cation N,N- diméthyl-ρ-phénylènediamine (DMPD),
- ✓ 2,2-azinobis-(3-éthyl-benzothiazoline-6-sulphonate (ABTS) ou capacité anti-oxydante équivalente de Trolox (TEAC),
- ✓ Capacité d'absorbance du radical oxygène (ORAC),
- ✓ Capacités réductrices ferriques d'antioxydants (FRAP),
- ✓ Capacité du piégeage des oxy-radicaux totaux (TOSC).

4. Méthodologie utilisée pour l'évaluation de l'activité antioxydante

Les composés représentés sur la figure 61 ci-dessous ont été évalués pour leur activité antioxydante en utilisant le test DPPH.

a. Le radical DPPH

Le DPPH ou 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl est un radical libre doté d'une couleur violacée qui absorbe dans les UV-visibles à la longueur d'onde de 517 nm [30]. Ce fut l'un des premiers radicaux libres utilisé pour étudier la relation entre structure-activité antioxydante des composés phénoliques. Il renferme un électron non apparié sur un atome de pont d'azote. Du fait de cette délocalisation, les molécules radicalaires ne constituent pas de dimères. Le radical DPPH reste sous sa forme monomère relativement stable à température normale [31].

Le test DPPH$^{\bullet}$ permet de calculer le pouvoir antiradicalaire de molécules pures ou d'extraits végétaux dans un système modèle (solvant organique, température ambiante). Il mesure la capacité d'un antioxydant (AH, composés phénoliques généralement) à réduire le radical chimique DPPH$^{\bullet}$ (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) par transfert d'un hydrogène. Le DPPH$^{\bullet}$, d'une couleur violette, se transforme en DPPH-H, jaune pâle (figure 60).

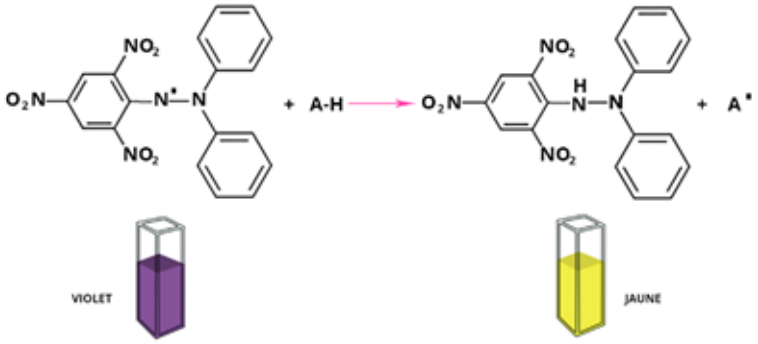


Figure 60 : Réaction du DPPH$^{\bullet}$ avec un antioxydant.

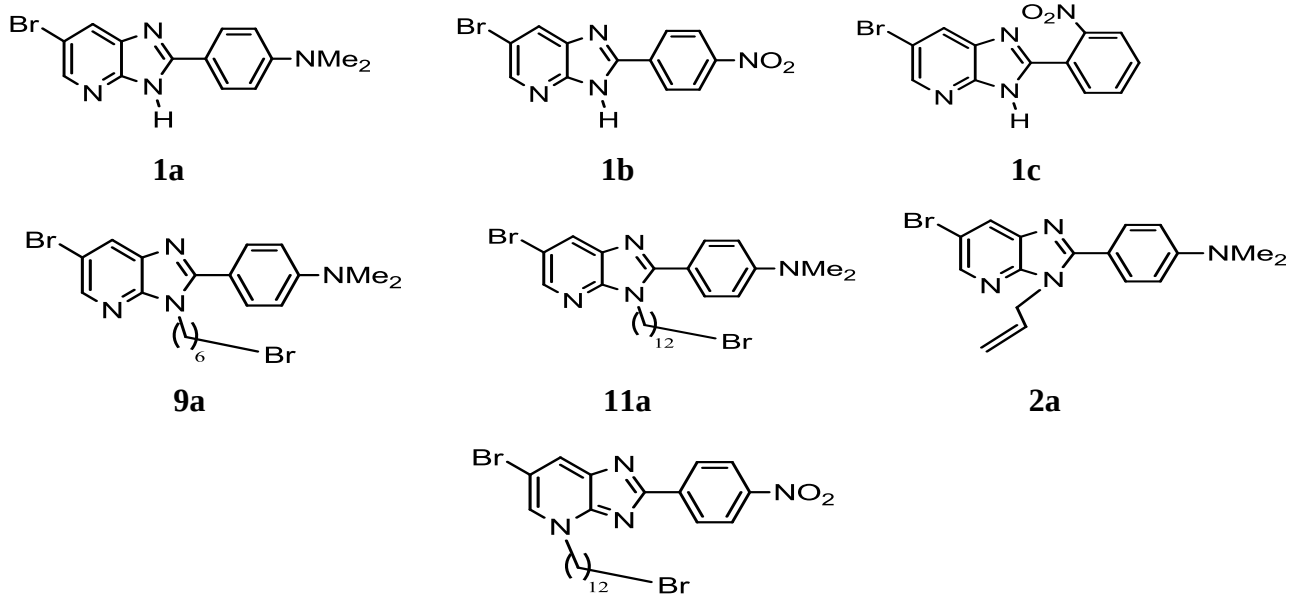
b. Principe de la méthode : réaction entre le radical DPPH et l'antioxydant

Cette technique repose sur la mesure de la capacité des antioxydants à piéger le radical 2,2- diphényl-1-picrylhydrazile (DPPH). Ce substrat stable qui réagit avec une molécule antioxydante, se converti en DPPH-H (2,2-diphényl-1-picrylhydrazine) avec perte de son absorbance caractéristique à 517 nm.

La réduction du DPPH$^{\bullet}$ est aisément mesurée par spectrophotométrie à 515 nm (λmax DPPH$^{\bullet}$). La réaction sera plus ou moins rapide d'après la nature de l'antioxydant et la quantité de DPPH-H formée dépendra de la concentration de cet antioxydant.

- Les tests ont été réalisés sur les composés dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridines de la série 2 (**1a**, **1b**, **1c**, **9a**, **11a**, **2a** et **10b**, figure 61) :

Série 2 :



1a **1b** **1c**

9a **11a** **2a**

10b

Figure 61 : Structures des composés testés dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridines de la série 3.

5. Piégeage du radical libre DPPH

L'activité de piégeage des radicaux libres à l'aide du DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) a été étudiée selon la méthode adoptée par Mensor et al [32]. Le protocole expérimental consiste à préparer une gamme de concentrations dans le méthanol de 31.25 à 500 mg/ml. 143 µl de la série de dilution ont été transférés dans des puits et additionnés de 57 µl de solution DPPH (0.3 mM). Les plaques ont été incubées dans l'obscurité à température ambiante pendant 30 minutes avant de mesurer la densité optique à 518nm. Une solution (blanche) a été préparée pour chaque échantillon de dilution comprenant 57 µl de méthanol et 143 µl de chaque dilution, tandis que le témoin négatif contenait 57 µl de DPPH et 143 µl de méthanol.

Le pourcentage de pouvoir antioxydant (AA) a été mesuré à l'aide de la formule suivante :

$AA\% = 100 - [((Abs_{Echantillon} - Abs_{Blanc}) \times 100) / Abs_{Contrôle}]$

Avec : $A_{contrôle}$ est l'absorbance de la réaction contrôle (contenant tous les réactifs excepté le produit à tester) et $A_{Echantillon}$ est l'absorbance du produit à tester.

6. Evaluation in vitro du pouvoir antioxydant : résultats et discussion

La réduction du radical libre DPPH par nos échantillons testés (antioxydants) a été suivie par spectrophotométrie UV-visible. Le DPPH initialement de coloration violette qui absorbe à 517 nm, perd cette coloration lorsque l'électron célibataire incident est piégé (s'apparie). Cette décoloration est représentative de la capacité des molécules à piéger ces radicaux, la forme réduite confère à la solution une coloration jaune pâle. Les réactions ont lieu à température ambiante et en présence du méthanol, ce qui permet aux molécules testées une bonne solubilisation. Les (figures 62-65) et les (tableaux 14-20)

regroupent l'ensemble des résultats obtenus (les tracés du pourcentage d'inhibition de quelques produits testés en fonction de la concentration et le pourcentage d'inhibition du radical DPPH).

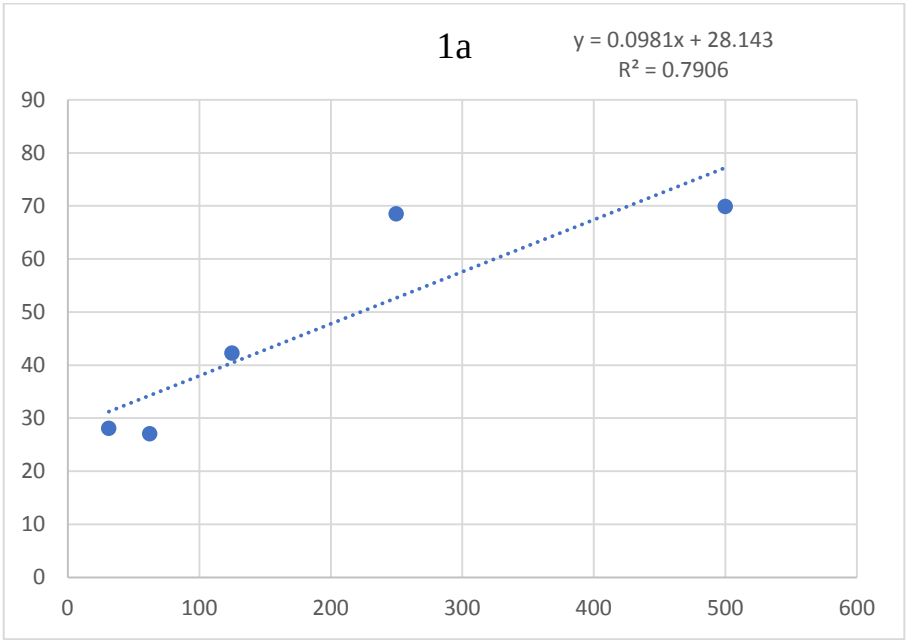


Figure 62 : Représentation graphique de pourcentage d`inhibition du dérivé **1a**.

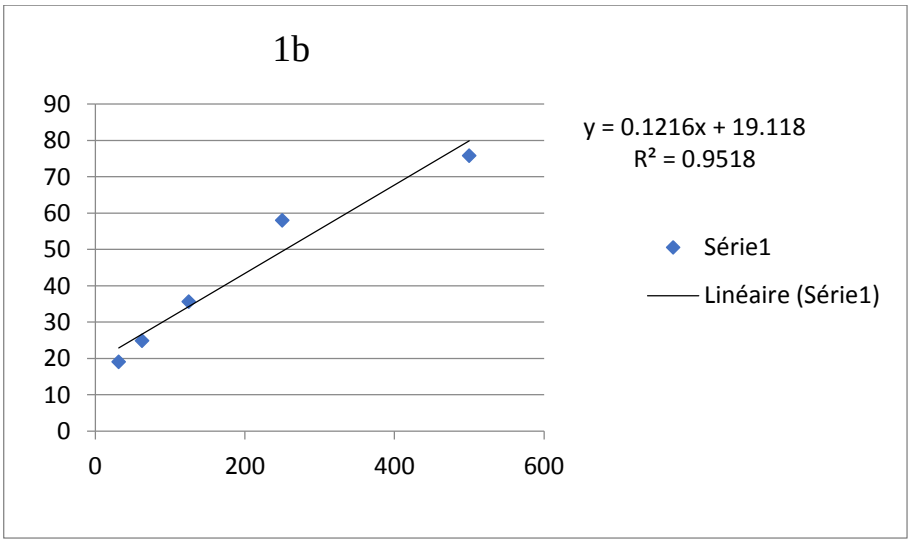


Figure 63 : Représentation graphique de pourcentage d`inhibition du dérivé **1b**.

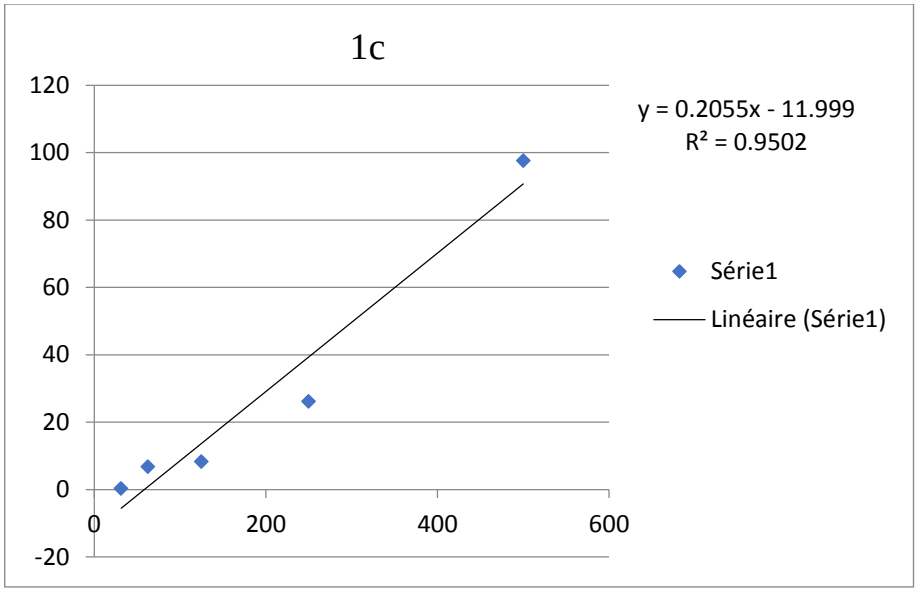


Figure 64 : Représentation graphique de pourcentage d`inhibition du dérivé **1c**.

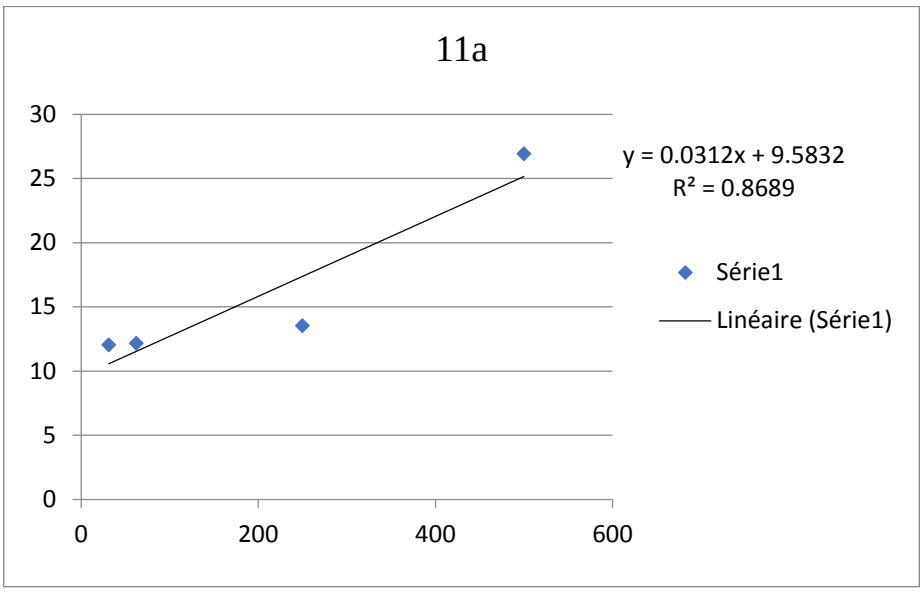


Figure 65 : Représentation graphique de pourcentage d`inhibition du dérivé **11a**.

Les représentations graphiques ci-dessus nous ont aidé à déterminer les valeurs des IC_{50} de nos composés testés à partir des courbes de régression tracées représentant les pourcentages de $DPPH^{\bullet}$ restant en fonction des concentrations. Les résultats obtenus révèlent une activité antioxydante remarquable pour les trois premiers produits et plus précisément pour le produit **1c**, avec une IC_{50} de 300 mg/ml.

Tableau 14 : Activité antiradicalaire du composé 1a dans des concentrations qui varie entre 31,25 mg/ml et 500 mg/ml.

Ech	**Pourcentage d'inhibition**					
1a	**Concentration (mg/ml)**	**500**	**250**	**125**	**62.5**	**31.25**
	R1	70.73732	72.3502304	44.9308756	29.4930876	27.1889401
	R2	69.35487	60.829491	44.930876	25.576039	26.958523
	R3	69.58525	72.350234	36.866354	26.036864	29.953911
	Moyenne	69.89241	68.509986	42.242705	27.035333	28.033792
	SD	0.7406798	6.6515008	4.6560506	2.1409159	1.6668612

Tableau 15 : Activité antiradicalaire du composé 1b dans des concentrations qui varie entre 31,25 mg/ml et 500 mg/ml.

Ech	Pourcentage d'inhibition					
1b	Concentration (mg/ml)	500	250	125	62.5	31.25
	R1	82.9493088	67.9723502	38.4792627	22.5806452	20.5069124
	R2	73.2718894	52.0737327	34.7926267	30.4147465	19.124424
	R3	71.1981567	53.9170507	33.640553	21.6589862	17.5115207
	Moyenne	75.8064516	57.9877112	35.6374808	24.8847926	19.047619
	SD	6.27219244	8.69593109	2.5275703	4.81120116	1.49917214

Tableau 16 : Activité antiradicalaire du composé 1c dans des concentrations qui varie entre 31.25 mg/ml et 500 mg/ml.

Ech	Pourcentage d'inhibition					
1c	Concentration (mg/ml)	500	250	125	62.5	31.25
	R1	97.2972973	27.4774775	8.55855856	5.40540541	0.9009009
	R2	98.1981982	17.5675676	14.8648649	7.20720721	-1.8018018
	R3	97.2972973	33.3333333	1.35135135	7.65765766	1.8018018
	Moyenne	97.5975976	26.1261261	8.25825826	6.75675676	0.3003003
	SD	0.52013538	7.96928199	6.76175991	1.19177987	1.87537477

Tableau 17 : Activité antiradicalaire du composé 9a dans des concentrations qui varie entre 31.25 mg/ml et 500 mg/ml.

Ech	Pourcentage d'inhibition					
9a	Concentration (mg/ml)	500	250	125	62.5	31.25
	R1	6.30630631	3.6036036	0	-4.95495495	-29.2792793
	R2	-8.55855856	5.85585586	-1.8018018	-7.20720721	-11.2612613
	R3	4.95495495	7.65765766	-5.40540541	-3.15315315	-1.35135135
	Moyenne	5.63063063	4.72972973	0	0	0
	SD	0.9555497	1.59258284	0	0	0

Tableau 18 : Activité antiradicalaire du composé 11a dans des concentrations qui varie entre 31.25 mg/ml et 500 mg/ml.

Ech	Pourcentage d'inhibition				
11a	Concentration (mg/ml)	500	250	62.5	31.25
	R1	32.7868852	18.442623	9.83606557	15.9836066
	R2	26.2295082	8.19672131	16.3934426	13.5245902
	R3	21.7213115	13.9344262	10.2459016	6.55737705
	Moyenne	26.9125683	13.5245902	12.1584699	12.0218579
	SD	5.56432018	5.13523118	3.67331411	4.88948912

Tableau 19 : Activité antiradicalaire du composé 2a dans des concentrations qui varie entre 31.25 mg/ml et 500 mg/ml.

Ech	Pourcentage d'inhibition					
2a	Concentration (mg/ml)	500	250	125	62.5	31.25
	R1	-33.3333333	18.5185185	0.92592593	-201.851852	-171.296296
	R2	14.8148148	-49.0740741	-173.148148	-105.555556	-127.777778
	R3	15.7407407	10.1851852	-6.48148148	-27.7777778	-182.407407
	Moyenne	15.2777778	14.3518519	0	0	0
	SD	0.6547285	5.89255651	0	0	0

Tableau 20 : Activité antiradicalaire du composé 10b dans des concentrations qui varie entre 31.25 mg/ml et 500 mg/ml.

Ech	Pourcentage d'inhibition				
10b	Concentration (mg/ml)	500	250	62.5	31.25
	R1	14.7540984	15.1639344	20.0819672	14.3442623
	R2	17.6229508	12.704918	14.7540984	1.2295082
	R3	13.9344262	16.8032787	6.14754098	8.60655738
	Moyenne	15.4371585	14.8907104	13.6612022	8.06010929
	SD	1.93680968	2.06279629	7.03120723	6.57443137

Les résultats regroupés dans les tableaux, montrent que les composés testés **1a**, **1b** et **1c** ont montré une activité antioxydante très intéressante, surtout pour la concentration 500 mg/ml avec des valeurs qui varie entre 69.89 et 97.59 (mg/ml). Ces résultats peuvent être expliqués notamment par la présence d'un proton labile dans les molécules non alkylées. Cette activité est exaltée par la présence d'un groupement attracteur nitro en position ortho pour le composé **1c**, suivi par celui en position para pour le composé **1b**. En contrepartie, la présence d'un groupement donneur : amine tertiaire dans le produit **1a** diminue l'activité de ce dernier par rapport aux deux précédents composés **1b** et **1c**.

L'alkylation de ces composés déminue leurs activité antioxydante, la disparition du proton labile NH rend la réaction avec le radicale DPPH Plus difficile. L'activité des produits alkylés peut également dépendre de la longueur des chaines des agents alkylants utilisés dans la mesure où la chaine peut en quelques sorte complexer le radicale en question pour qu'il soit mieux disposé à une réaction : de ce fait plus la chaine est courte plus l'activité de ces composés diminue (**9a**, **2a** < **11a**, **10b**).

Conclusion :

La plupart des composés testés sont des inhibiteurs du radical DPPH saufs deux composés **9a** et **2a** qui ont prouvé une faible activité envers ces radicaux. Le composé le plus performant reste le composé **1c** porteur de groupement nitro en position ortho avec une activité de 97.59 mg/ml.

Ces résultats prouvent que les molécules qui comprennent un groupe amine secondaire (NH) non alkylé c'est-à-dire qui porte un proton H libre, sont les plus réactifs par rapport aux autres molécules alkylés et aussi la présence du groupement NO_2, à la fois électroattracteur et donneur par effet mésomère et son positionnement joue un rôle dans l'augmentation de cette activité antioxydante. Par la même occasion nous remarquons que cette activité change par rapport aux différents alkyles : les chaines les plus longues donnent de bonnes activités par rapport au chaines courtes.

Références :

[1] WHO, The Global Burden of Disease, 2004 Update. WHO, Geneva, 2008.

[2] L. Shi, R. Hu, Y. Wei, Y. Liang, Z. Yang, S. Ke, European Journal of Medicinal Chemistry, 54, 549-556, 2012.

[3] K. Kaur, V. Kumar, A.K. Sharma, G.K. Gupta, European Journal of Medicinal Chemistry 77, 121-133, 2014.

[4] K. Nepali, S. Sharma, M. Sharma, P.M.S. Bedi, K.L. Dhar, European Journal of Medicinal Chemistry, 2014. Doi :10.1016/j.ejmech.2014.03.018

[5] R. Naresh, Y. Nazeer, S. Palani, Medicinal Chemistry Research 22, 1938-1947, 2013.

[6] B.Stefanska, M. Maria, B. Gracz, I. Antonini, S. Martelli, M. Arciemiuk, A. Piwkowska, D. Rogacka, E. Borowski, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters 13-1969, 2005.

[7] Mbaveng AT, Kuete V, Efferth T Potential of central, eastern and Western Africa medicinal plants for cancer therapy : spotlight on resistant cells and molecular targets. Front Pharmacol 8 :343, 2017.

[8] Torre LA et al (2015) Global cancer statistics, CA Cancer J Clin 65(2) :87–108, 2012.

[9] Society., A.C. Cancer Facts & Figures 2016 ; Available from : http://www.cancer.org/ acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf.

[10] W. T. Beck, *European journal of cancer : Oxford, England*, 26, 513-515 1990.

[11] R. S. Gupta, W. Murray, & R.Gupta. *British journal of cancer*, 58, 441-447 1988.

[12] M. M. Gottesman, T. Fojo, and S. E. Bates, "Multidrug resistance in cancer : Role of ATP-dependent transporters," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 2, no. 1, pp. 48–58, 2002, doi : 10.1038/nrc706.

[13] G. Spengler *et al.*, "Multidrug resistance reversing activity of newly developed phenothiazines on P-glycoprotein (ABCB1)-related resistance of mouse T-lymphoma cells," *Anticancer Res.*, vol. 34, no. 4, pp. 1737–1742, 2014.

[14] I. Pastan, MM. Gottesman, K. Ueda, E. Lovelace, AV. Rutherford and MC. Willingham. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85, 4486-4490 1988.

[15] K. Choi, T.O. Frommel, R.K. Stern, C.F. Perez, M. Kriegler, T. Tsuruo and I.B. Roninson. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88 7386-7390 1991.

[16] Y. Canitrot and D. Laurier, "Utilisation de la rhodamine 123 pour la détection de la résistance pléiotropique," *Bull. Cancer*, vol. 88, pp. 687–697, 1995.

[17] T. Tsuruo, H. lida, S. Tsukagoshi, and Y. Sakurai, "overcoming of Vincristine Resistance in p388 Leukemia in Vivo and in Vitro Through Enhanced Cytotoxicity of Vincristine and Vinblastine by Verapamil," *Cancer Res.*, vol. 41, no. 5, pp. 1967–1972, 1981.

[18] J. Molnár, N. Gyémánt, I. Mucsi, A-M. Molnár, M. Szabó, T. Körtvélyesi, A. Varga, P. Molnár and G. Tóth. *In Vivo*, **18,** 237-244 (2004).

[19] J. Molnár, I. Mucsi, J. Nacsa, A. Hevér, N. Gyémánt, K. Ugocsai, P. Hegyes, St. Kiessig, D. Gaál, H. Lage and A. Varga. *Anticancer Res*, **24**, 865-872 (2004).

[20] Walker, J.E. ; Saraste, M. ; Runswick M. J. ; Gay, N. J. *Embo. J*. 1982, 1, 945-951.

[21] Walker, J.E. ; Saraste, M. ; Runswick M. J. ; Gay, N. J. *Embo. J*. 1982, *1(8)*, 945-951.

[22] Goudable, J. ; Favier, A. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 1997, 11, 115-120.

[23] Favier, A. *L'actualité chimique*, 2003, 108-115.

[24] Berger, M.M. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2006, 20, 48-53.

[25] Rice-evans, C. A., Miller, N. J., Bolwell, P. G., Bramley, P. M., Pridham, J. B. *Free Radic. Res*., 1995, 22,375-383.

[26] Ali, S. S. ; Kasoju, N. ; Luthra, A. ; Singh, A. ; Sharanabasava, H. ; Sahu, A. ; Bora, U. *Food Res. Int*. 2008, *41*,1-15.

[27] Huang, D. ; Ou, B. ; Prior, R.I. *J. Agric. Food Chem*. 2005, *53*, 1841-1856.

[28] Scherer, R. ; Godoy, H.T. *Food Chem*. 2009, 112, 654-658.

[29] Sanchez-Moreno, C. *Food Sci. Technol. Int*. 2002, 8,121-137.

[30] Wootton-Beard, P. C. ; Moran, A. ; Ryan, L. *Food Res. Int.* 2011, 44, 217–224.

[31] Popovici, C. ; Saykova, I. ; Tylkowski, B. *Revue de Génie Industriel*, 2009, *4*, 25-39.

[32] Mensor, L. L., Menezes, F. S., Leitão, G. G., Reis, A. S., dos Santos, T. C., Coube, C. S., & Leitão, S. G. Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH free radical method. *Phytotherapy Research: PTR*, *15*(2), 127‐130. (2001). https://doi.org/10.1002/ptr.687

Chapitre 3 :

Activité antimicrobienne des composés imidazo[4,5-*b*]pyridines synthétisés

I. Introduction

Les microbes sont des organismes microscopiques vivants (ou potentiellement vivants), pour vivre et évoluer, ils ont besoin d'un milieu organique favorable à leur croissance et développement. Le terme microbe qui signifie « petite vie », a été créé par le chirurgien français Charles-Emmanuel Sédillot en 1878 pour nommer tous les êtres vivants que l'on ne voit qu'au microscope et qui peuvent provoquer des maladies. Il regroupe notamment des micro-organismes très différents : bactéries, champignons, virus, protozoaires, algues unicellulaires…etc. En revanche, tous ne sont pas nécessairement dangereux, quelques-uns peuvent même nous protéger des maladies.

Plusieurs microbes sont appelés pathogènes, ce qui signifie qu'ils peuvent provoquer une maladie contre laquelle l'organisme doit réagir. D'autres sont appelés saprophytes, c'est-à-dire qu'ils vivent avec l'organisme qu'ils occupent, soit dans l'indifférence (staphylocoques de la peau par exemple), en bonne intelligence, soit en collaboration (bactéries intestinales qui contribuent à notre digestion).

Les infections bactériennes sont causées par différents organismes microscopiques et sont à l'origine des maladies les plus mortelles et des épidémies généralisées. Plusieurs antibiotiques sont développés afin de les contrecarrer, cependant leur mésusage est à l'origine de l'apparition d'une multirésistance bactérienne.

Un antibiotique est une substance antibactérienne produite par des micro-organismes (bactéries et champignons) ou synthétisée chimiquement pour empêcher la multiplication ou inhiber le développement des micro-organismes [1].

Le contrôle des infections bactériennes ou fongiques peut devenir complexe lorsque de nombreuses bactéries arrivent à développer une résistance à la plupart des antibiotiques ou alors si les champignons développent une espèce de résistance aux médicaments en modifiant la façon dont leur ADN est emballé, mais sans modifier leur séquence ADN. Un tel phénomène constitue un problème majeur de santé mondiale.

Par ailleurs, le monde ne cesse de s'inquiéter des effets néfastes des molécules synthétiques destinées à lutter contre les infections microbiennes. Il apparait donc important de trouver une alternative à l'utilisation des antibiotiques classiques. Les remèdes à base de produits organiques restent une alternative dans les systèmes de soins primaires et donc, une voie prometteuse pour le développement des médicaments améliorés.

Ces dernières années, beaucoup de chercheurs se sont intéressés aux développent des composés dérivées d'imidazo[4,5-*b*]pyridine dans la mesure où ils peuvent être intéressants pour plusieurs domaines tels que les activités antibactériennes et antifongiques.

Dans ce contexte, nous avons envisagé l'évaluation de l'activité antibactérienne et antifongique des dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine, vis-à-vis d'une variété de souches bactériennes et d'un champignon.

Les tests des séries 1 et 3 ont été réalisés à la Division des Sciences du vivant. Centre National de l'Energie, des Sciences et Techniques Nucléaire. Rabat, Maroc, alors que les tests de la série 2 ont été réalisés au Laboratoire de Biologie des Pathologies Humaines à la Faculté des Sciences, Rabat, Maroc.

II. Le phénomène d'antibiorésistance

Le phénomène de résistance aux antibiotiques est connu depuis longtemps pour son importance clinique, d'ailleurs il fait l'objet de plusieurs publications scientifiques.

La résistance bactérienne se manifeste par l'application de deux mécanismes : le premier est naturel et correspond au pouvoir des bactéries à résister en présence d'un antibiotique, le second est acquis et correspond à la capacité à supporter des concentrations plus élevées que celles portées par les souches de la même espèce.

Cette résistance peut être acquise soit par acquisition de matériel génétique exogène, ou bien par mutation chromosomique.

III. Tests antimicrobiens 'in vitro'

La littérature révèle plusieurs protocoles pour étudier le pouvoir antimicrobien, en se basant sur différents paramètres tels que le milieu de culture, les souches utilisées et la nature des produits à tester.

Pour faire l'examen de l'activité antimicrobienne, Il existe trois méthodologies [2-7] :

- Méthode de diffusion sur disques
- Méthode de micro-atmosphère
- Méthode de diffusion en puits

1. Protocole de diffusion sur disque

La technique de diffusion sur disque est la plus simple, et c'est une méthode qualitative qui permet de contrôler les conséquences d'une matière donnée sur la survie des souches bactériennes, et c'est ce qu'on appelle le pouvoir antibactérien de cette matière. Cela consiste à ensemencer la surface d'un milieu solide par inondation de la souche à tester, puis à déposer des disques de papier buvard comprenant un antibiotique ou les échantillons à tester avec une certaine concentration.

2. Protocole de micro-atmosphère

Le protocole de micro-atmosphère ou autrement dit la technique en phase vapeur, consiste à déterminer le pouvoir inhibiteur des huiles essentielles, et plus précisément des composants volatils s'y trouvant, envers des souches bactériennes.

3. Protocole de diffusion en puits

La méthode du puits ou des cylindres, est une méthode qui accorde la détermination du pouvoir

antibactérien d'une matière, par la propagation radiale de cette dernière dans les puits, en faisant apparaitre une zone d'inhibition distincte et facilement évaluable.

IV. Matériel et méthodes

Dans ce chapitre, nous décrierons les effets antibactériens et antifongiques des produits synthétisés sur quelques souches, ainsi que les protocoles suivis, bien évidemment tout en présentant les résultats obtenus.

1. Souches utilisées

Dans le cadre de l'évaluation de l'effet antimicrobien des dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridine, neuf souches ont été utilisées dans le cadre des études antibactériennes, dont quatre grams positifs et trois grams négatif et un champignon pour les études antifongiques.

a. *Enterococcus faecalis*

Enterococcus faecalis est une bactérie à Gram positif commensale, habitant le tube digestif des mammifères incluant les humains. Elle peut causer des infections mortelles chez l'homme et le singe, à l'instar d'autres espèces du genre Enterococcus. D'une façon naturelle, elles sont présentes dans notre tractus gastro-intestinal, mais cela peut causer une vilaine infection potentiellement mortelle, lorsqu'elles se propagent à d'autres parties du corps, particulièrement dans un environnement hospitalier : le haut niveau de résistance naturelle aux antibiotiques de cette bactérie contribue à sa pathogénicité, cela signifie qu'un développement constant de nouveaux antibiotiques est nécessaire pour traiter ces infections.

E. faecalis se présente comme un microorganisme non-mobile, elle peut causer des endocardites, ainsi que des infections de la prostate, de la vessie ou de l'épididyme. Les infections du système nerveux sont les plus rares (figure 66).

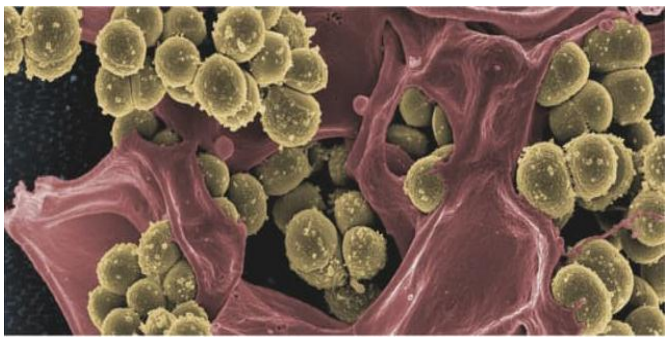


Figure 66 : Observation microscopique d'*Enterococcus faecalis*.

b. Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes est une bactérie à Gram-positive ubiquitaire (sol, végétaux et eau) responsable de la listériose (figure 67). Dans le monde, cette maladie d'origine alimentaire est relativement rare mais très grave. En raison de son taux de mortalité élevé (entre 20 et 30 %), la listériose se positionne parmi les causes les plus fréquentes de mortalité humaine due aux maladies d'origine alimentaire, c'est la seule espèce du genre *Listeria* pathogène pour l'homme, elle provoque des symptômes sévères tels que la septicémie et la

méningite chez la population immunodéprimée et âgée ainsi que chez les femmes enceintes causant des fausses couche ou donnant des nouveau-nés infectés.

D'après certaines études, 1 à 10 % des humains seraient porteurs sains de *L. monocytogenes* dans leur intestin.



Figure 67 : Observation microscopique de *Listeria monocytogenes*.

c. *La Salmonella typhimurium*

La Salmonella typhimurium, également connue sous le nom de *Salmonella enterica sérovar Typhimurium*, c'est une bactérie à Gram négatifs présente notamment dans la viande de porc mais également dans la viande bovine, Elle provoque chez l'espèce humaine des contaminations qui se traduisent par de la fièvre, de la diarrhée, des douleurs abdominales, des vomissements, des nausées et qui peuvent se compliquer d'une septicémie chez certaines personnes, en particulier les enfants, les personnes âgés, les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés. Une hygiène insuffisante favorise la propagation des salmonelles et elle est désormais résistante aux antibiotiques (figure 68).

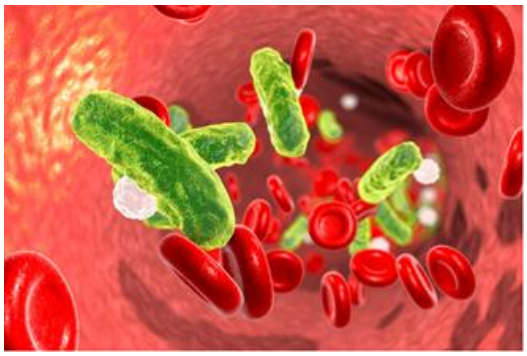


Figure 68 : Observation microscopique de *la Salmonella typhimurium*.

d. *Escherichia coli*

Escherichia coli est une bactérie gram négatif appartenant à la famille des « Enterobacteriacea » découverte par Théodore en 1885.

Il s'agit d'une bactérie très commune, qui d'ailleurs, peuple nos intestins. Considérées comme un commensal inoffensif de la flore bactérienne, ces bactéries constituent environ 1% du microbiome intestinal. Bien que la plupart des souches présentes dans les organismes procurent des avantages à l'hôte, cependant, il en existe de nombreuses souches qui sont considérées comme pathogènes et certaines

produisent des toxines, à l'origine de différentes infections, et qui peuvent causer de graves maladies chez les humains comme des gastro-entérites (figure 69).



Figure 69 : Observation microscopique d'*Escherichia coli*.

e. *Streptococcus fasciens*

La bactérie *Streptococcus fasciens* également nommée *Enterococcus faecalis*, est une bactérie sphérique Gram-positive (coccus) présente dans le tractus gastro-intestinal des humains et d'autres mammifères, mais peut provoquer des infections des voies urinaires. Elle peut provoquer une endocardite bactérienne chez le nourrisson et chez l'adulte après chirurgie gynécologique ou génito-urinaire, comme elle peut également être à l'origine d'une pneumonie. *E. faecalis* présente une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques, ce qui en fait l'une des superbactéries (figure 70).

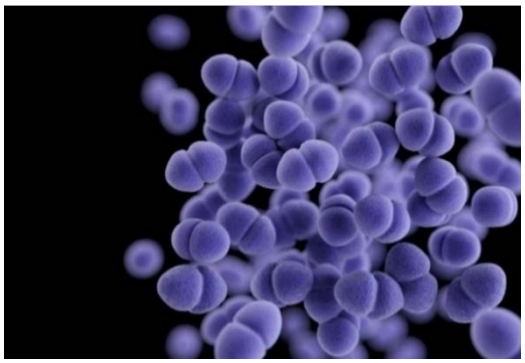


Figure 70 : Observation microscopique de *Klebsiella pneumoniae*.

f. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie gram-négative omniprésente, c'est un pathogène humain opportuniste infectant les personnes immunodéprimées, elle possède un flagelle polaire qui la rend très mobile, droite et fine et se trouve isolée.

P. aeruginosa appelée aussi bacille du pus bleu, ou encore bacille pyocyanique provoque des infections aiguës dans les voies respiratoires, la circulation sanguine et les blessures chirurgicales et est la principale cause de mortalité chez les patients atteints de maladies chroniques (figure 71).

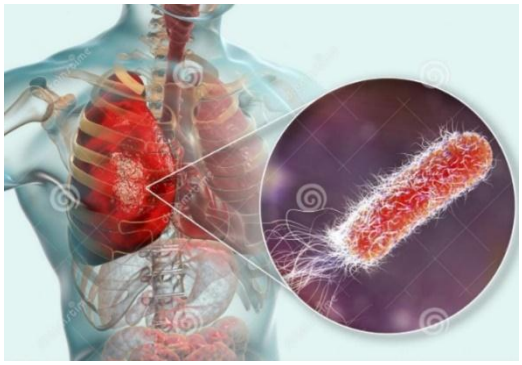


Figure 71 : Observation microscopique de *Pseudomonas aeruginosa*.

g. *Staphylococcus aureus*

Appartenant au genre *des Staphylococcus, le staphylocoque doré* est une bactérie Gram positif qui se présente comme une coque, associée par groupes en amas (grappe de raisin) ou en chaînes. D'environ 1 micromètre de diamètre, la cellule bactérienne est immobile.

S. aureus est une bactérie qui vit normalement sur la peau ou dans les voies respiratoires supérieures. Très populaire chez l'animal et l'être humain, elle est considérée comme le micro-organisme le plus pathogène de son genre, et peut être responsable d'infections cutanées, nosocomiales, alimentaires, d'ostéomyélite et d'endocardite (figure 72).

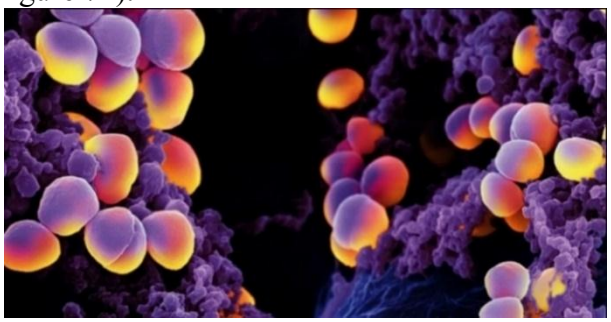


Figure 72 : Observation microscopique de *Staphylococcus aureus*.

h. *Fusarium oxysporum* (champignon)

Fusarium oxysporum est un complexe d'espèces telluriques, parasites de plantes, ubiquistes, comprenant de nombreuses formes. Il peut infecter de façon collective plus de 100 hôtes différents, provoquant des pertes économiques importantes chez de nombreuses plantes cultivées comme le melon, le bananier, le cotonnier, la tomate, etc. Ce champignon produit également des chlamydospores, formes de résistance. La lutte contre les formes spéciales de ce champignon est toujours très difficile. Actuellement, il n'y a aucune matière chimique efficace de façon préventive ou curative (figure 73).

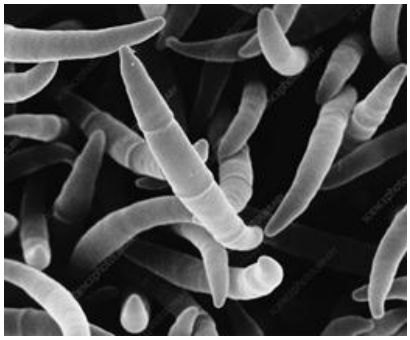


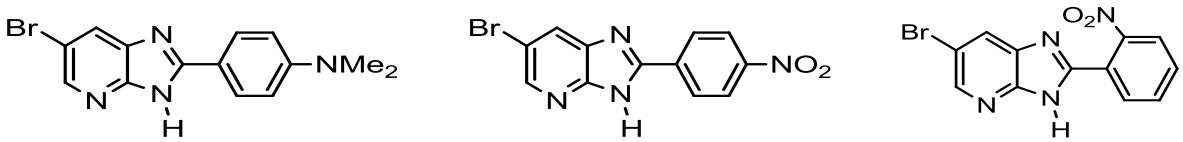
Figure 73 : Observation microscopique de *Fusarium oxysporum*.

2. Composés à tester

L'effet antibactérien a été évalué pour deux séries de produits : la première série comprend des composés imidazo[4,5-*b*]pyridine différemment substitués compte tenu à la fois du groupement substituant et de son positionnement, ces molécules constituent les bases de notre recherche et la deuxième série contient des composés différemment alkylés, soit par des chaines longues bromées ou par des chaines courtes insaturées (figures 74 et 75).

Par ailleurs, une troisième série a été évaluée pour des propriétés antifongiques, elle est constituée d'un mélange de produits des deux premières séries (figures 76).

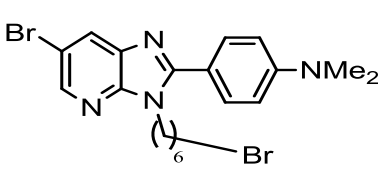
Série 1 :



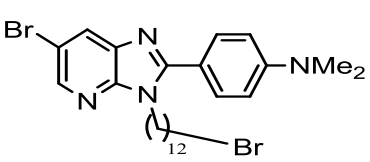
1a **1b** **1c**

Figure 74 : Structures des composés testés de la série 1.

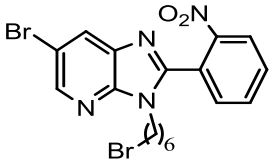
Série 2 :



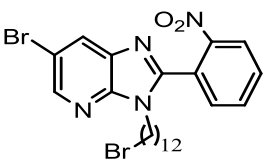
9a



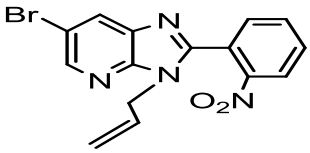
11a



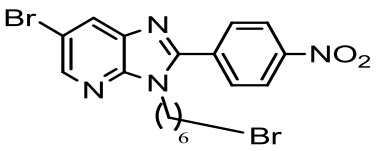
7c



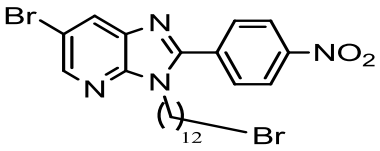
9c



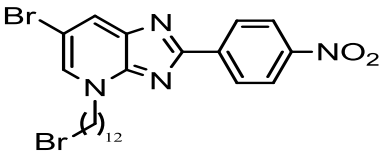
2c



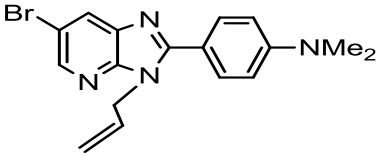
7b



9b



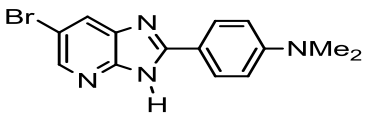
10b



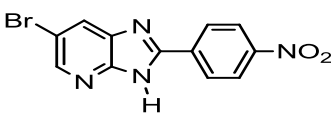
2a

Figure 75 : Structures des composés testés de la série 2.

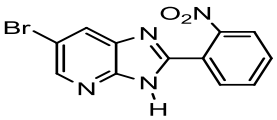
Série 3 :



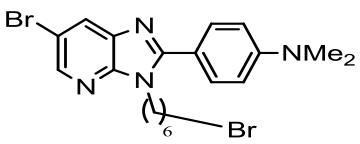
1a



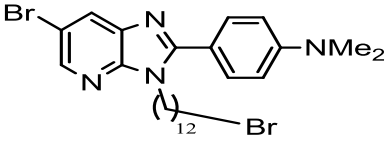
1b



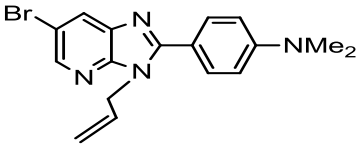
1c



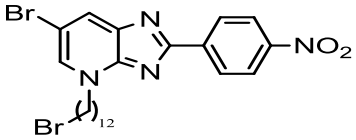
9a



11a



2a



10b

Figure 76 : Structures des composés testés de la série 3.

V. Techniques d'évaluation

Les composés des deux premières séries, ont subi quatre techniques dans le cadre de l'évaluation d'effet antibactérien et une seule technique pour la série 3 dans le cadre de l'évaluation d'effet antifongique :

- ✓ La technique de diffusion en puit : série 1
- ✓ La technique de diffusion sur gel : série 2
- ✓ La technique d'évaluation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) : série 1 et 2
- ✓ La technique d'évaluation de la CMB (concentration minimale bactéricide) : série 1
- ✓ La technique de dilution sur gélose : série 3

1. Microorganismes, préparation de l'inoculum et conditions de croissance

- Pour les tests antibactériens et concernant la série 1, cinq cultures bactériennes, *Enterococcus faecalis* (ATCC 19433), *Listeria monocytogenes* (ATCC19144), *Salmonella typhimurium* (ATCC14028), *Escherichia coli* (ATCC25922) et *Staphylococcus aureus* (B1), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) ont été testés. Toutes les cultures sont cultivées à 37° C dans des tubes à essai contenant 10 ml de bouillon BHI pendant 24 heures. Chaque souche microbienne est ensuite transférée dans des tubes d'eau distillée stériles afin d'avoir une concentration cellulaire finale d'environ 10^8 UFC/ml, équivalente au standard McFarland 0,5.

- Les micro-organismes testés pour la série 2 comprenaient les bactéries suivantes : *Escherichia coli* ATCC 4157 ; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Streptococcus fasciens* 29212. Tous les micro-organismes pathogènes isolés des patients ont été conservés à la collection de cultures du Service de Biologie (Microthec Unity) de la Faculté des Sciences, Rabat, Maroc. Ils ont été maintenus en infusion cerveau-cœur (BHI) à -80°C. Avant l'expérience, les cultures ont été préparées en repiquant 1 ml de chaque stock de culture dans 9 ml de bouillon BHI.

- Les composés de la série 3 ont été examinés pour leurs capacités à inhiber la croissance mycélienne de *Fusarium oxysporum* par la méthode de dilution sur gélose qui a été décrite par Wianowska et al [8].

2. Évaluation de l'effet antibactérien par la méthode de diffusion en puits (Série 1)

L'effet inhibiteur des extraits étudiés a été évalué à l'aide de la technique de diffusion en puits. 100 µl de chaque inoculum sont transférés vers des boîtes de Pétri contenant de l'agar Mueller-Hinton, des puits de 5 mm de diamètre ont été introduits à la surface de la gélose et remplis de 50 µl de l'échantillon testé (5 mg/ml). Les plaques sont ensuite incubées à +4°C pendant 2h afin de maximiser la diffusion des extraits dans les milieux de culture. Le témoin négatif est représenté par 50 µl de DMSO. Toutes les boites sont incubées à 37°C pendant 24h et l'activité antibactérienne est déterminée en mesurant le diamètre des zones d'inhibition générées par les extraits actifs (diamètre du puits inclus), (figure 77).

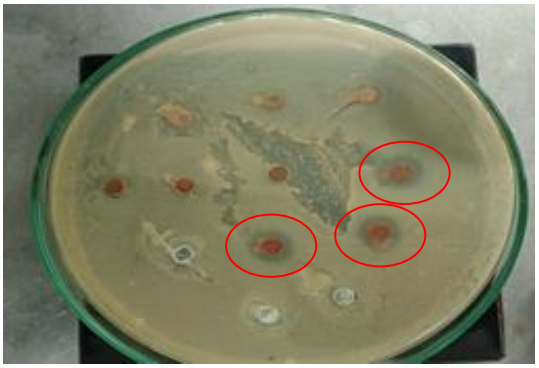


Figure 77 : Représentation photographique des zones d'inhibition du composé 1c contre *S.aureus*.

3. Détermination des concentrations minimale d'inhibition et bactéricides (CMI et CMB) à l'aide du test de micro-dilution avec Rézasurin (Série 1)

Les extraits qui ont montré une activité contre les souches microbiennes au cours de l'essai primaire (diffusion sur puits) ont été examinés pour quantifier les concentrations minimales inhibitrices et bactéricides (CMI/CMB) en mg d'extrait/ml de bouillon Mueller-Hinton (figure 78). Le criblage a été effectué conformément au protocole adopté pour la première fois par Mann, C.M et Markham, J.L [9] avec modification. Les extraits analysés ont été solubilisés dans le DMSO et une série de dilution allant de 10 à 0.156 mg/ml a été préparée dans du bouillon Mueller-Hinton. 180 µl de chaque concentration ont été introduits dans des puits d'une microplaque préalablement ensemencée de 20 µl de chaque suspension bactérienne (106 UFC/ml).

Après une incubation de 24h à 37°C, 10 µl de solution stérile de Rézasurin (0.01%) sont ajoutés à chaque puit et incubés pendant 30 min avant observation. La CMI correspond à la plus faible concentration d'extrait qui ne produit aucune décoloration de la résazurine, ce qui est compatible avec l'absence de croissance bactérienne, le CMB est défini comme la concentration bactéricide minimale d'extrait capable de tuer 99% d'inoculum, cette concentration est déterminée par ensemencement direct sur gélose Mueller Hinton des puits où il n'y a pas eu de changement de coloration. Un témoin négatif a été préparé dans les mêmes conditions avec DMSO avec des volumes correspondant à la plus forte concentration de solvant utilisé.

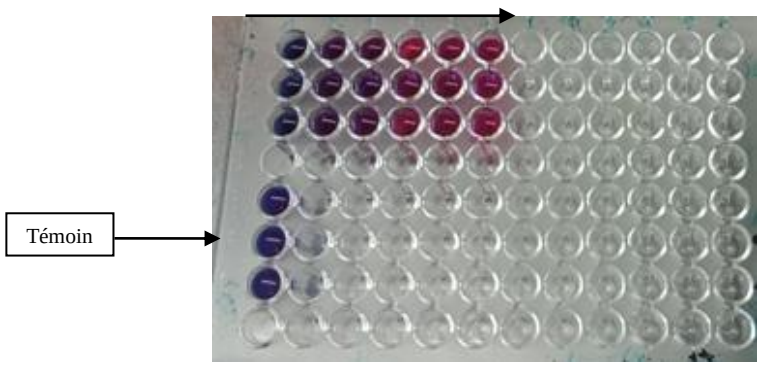


Figure 78 : Activité antibactérienne de 1c contre *S.aureus* par détermination des valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) et concentration minimale bactéricide (CMB) (mg/ml).

4. Évaluation de l'effet antibactérien par Méthode de diffusion sur disque de gélose (Série 2)

La méthode de diffusion sur disque d'agar (ADD) a été utilisée pour la détermination des activités antibactériennes des produits testés comme décrit précédemment. Les échantillons d'essai ont d'abord été dissous dans le diméthylsulfoxyde (1%) (DMSO), qui n'affecte pas la croissance microbienne. Brièvement, le test a été effectué dans des boîtes de pétri stériles contenant de la gélose moyenne. 30 ml du milieu stérilisé ont été versés dans chacune de ces boîtes. Après solidification, 100 µl de cultures fraîches d'espèces bactériennes ont été ajoutés (un microorganisme par boîte de Pétri). Des disques de papier filtre stérile (6 mm de diamètre) ont été imprégnés de 6 pl des échantillons d'essai à 20 mg/ml. Toutes les plaques ont été scellées avec des films de laboratoire stériles pour éviter une éventuelle évaporation des échantillons à tester, puis incubées à 37°C pendant 24h. Le diamètre de la zone d'inhibition a été mesuré en millimètres. De plus, les activités antibactériennes des échantillons sur les bactéries ont été comparées aux antibiotiques disponibles dans le commerce. Les disques antibiotiques tels que l'ampicilline et le chloramphénicol ont été placés à la surface des plaques. Le DMSO 1% a été utilisé comme contrôle négatif. Les plaques ont été incubées à 37°C pendant 24h, après incubation le diamètre de la zone d'inhibition a été mesurée en mm et enregistré.

5. Détermination de la concentration minimale d'inhibition (CMI) (Série 2)

Nous avons testé six concentrations en série des produits hautement actifs à différentes concentrations (20 mg/ml, 10 mg/ml, 5 mg/ml, 2.5 mg/ml, 1.25 mg/ml et 0.625 mg/ml), dilué dans du bouillon BHI. Pour la CMI évaluée, 5 ml de milieu de culture ont été inoculés avec 0.1 ml d'espèces bactériennes. La CMI est la plus faible concentration d'échantillons, pour laquelle aucune croissance n'a été détectée pendant 24h à 37°C.

6. Évaluation de l'effet antifongique par Méthode de dilution sur gélose (Série 3)

1 ml de l'échantillon (10 mg/ml) a été distribué uniformément sur la surface de PDA (Potato Dextrose Agar), après une vaporisation aseptique de l'acétone, les disques mycéliens de 5 mm ont été coupés à partir d'une culture homogène du champignon et placés au centre de chaque boîte. Les boîtes où seule l'acétone est appliquée sur le milieu de culture, ont été utilisées comme témoin négatif. Toutes ces boites sont ensuite incubées à 25 °C pendant une période de 5 jours (figure 79), la croissance radiale du mycélium a été mesurée quotidiennement et le pourcentage de l'inhibition de la croissance mycélienne (I %) a été calculée comme suit :

$$\% \text{ Inhibition} = (D_C - D_T) \times 100 / D_C$$

L'essai a été effectué en duplicata et les résultats sont exprimés en moyennes ± écart-type.

- ✓ **Taux de croissance mycélienne (MGR)**

Le taux de croissance mycélienne a été déterminé en effectuant des mesures quotidiennes du diamètre du disque mycélien et en appliquant la formule illustrée par Cahagnier et al [10].

$$\mathbf{MGR\ (mm/h)} = \frac{\mathbf{Di1}}{\mathbf{T1}} + \frac{\mathbf{(Di2 - Di1)}}{\mathbf{T2}} + \frac{\mathbf{(Di3 - Di2)}}{\mathbf{T3}} + \cdots + \frac{\mathbf{(Din - Din - 1)}}{\mathbf{Tn}}$$

Di = diamètre de croissance mesuré quotidiennement (mm)

T = temps d'incubation (h)

Jour 5 :

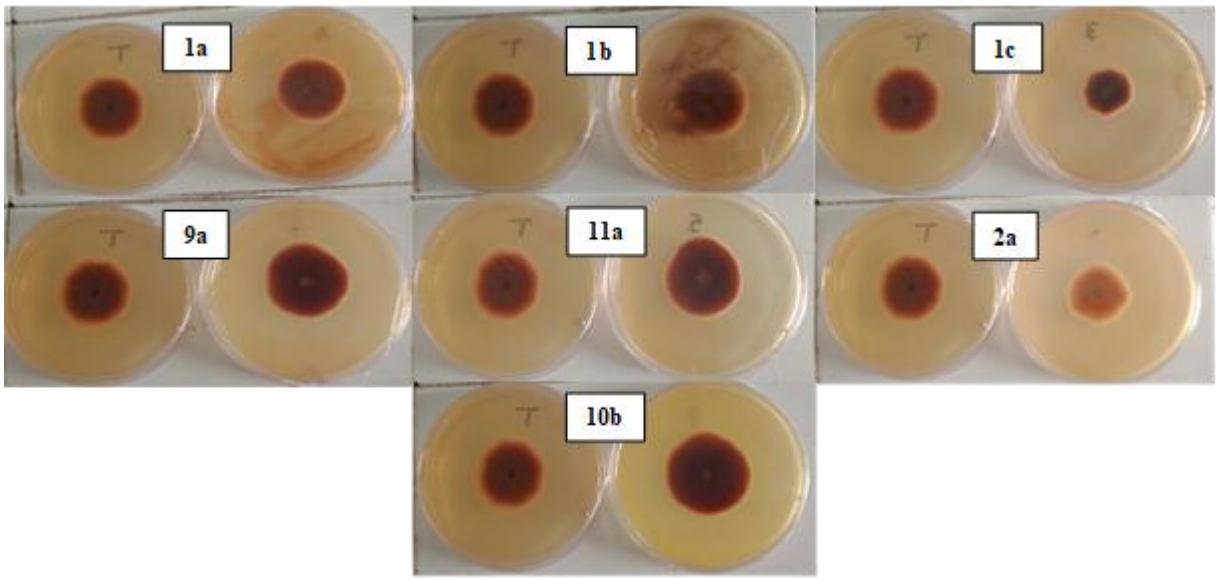


Figure 79 : Représentation photographique de la croissance mycélienne de *F.oxysporum* en présence des 7 échantillons (jour 5).

VI. Résultats et discussion

Le but principal de cette étude était d'évaluer la capacité des composés synthétisés contre plusieurs bactéries pour les études antibactériennes et contre un champignon pour l'étude antifongique, à savoir *Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes, Salmonella typhimurium, Eschericia coli* (2), *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* (2), *Streptococcus fasciens* et *Fusarium oxysporum,* connues pour leur résistance à plusieurs médicaments utilisés dans la médecine actuelle, et de pouvoir les comparer avec des antibiotiques (*Chloramphénicol* et *l'Ampicilline*) connus par leur efficacité contre ce genre de bactérie.

1. Diffusion en puit

D'après les résultats obtenus, les trois composés testés ont prouvé une activité négative par rapport aux six souches utilisées sauf le produit **1c** qui a montré une bonne activité envers la bactérie *Staphylococcus aureus* (B1) avec une diffusion de 12.33, une concentration minimale d'inhibition CMI égale à 10 mg/ml et une concentration minimale bactéricide CMB supérieure ou égale à 10 mg/ml (tableaux 21 et 22).

Tableau 21 : Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés de la série 1 contre les six bactéries : (*E-faecalis*, *L-monocytogenes*, *S-aureus*) gram+ et (*S-typhimurium*, *E-coli*, *P-aeruginosa*) gram-.

Souche	**1a**	**1b**	**1c**
Enterococcus faecalis (ATCC 19433)	-	-	-
Listeria monocytogenes (ATCC19144)	-	-	-
Salmonella typhimurium (ATCC14028)	-	-	-
Escherichia coli (ATCC25922)	-	-	-
Staphylococcus aureus (B1)	-	-	12.33 ± 0.58
Pseudomonas aeruginosa (ATCC 27853)	-	-	-

Tableau 22 : Résultats des tests antibactériens du produit **1c** contre la bactérie gram+ : *S-aureus* (B1).

	1c		
Staphylococcus aureus (B1)	12	12	13
Moyenne	**12.33**		
SD	**0.58**		
Minimale concentration de **1c** contre S-aureus			
CMI = 10 mg/ml			
CMB ≥ 10mg/ml			

2. Diffusion par disque

Escherichia coli

En vue d'identifier quel composé avait une activité antibactérienne puissante contre *Escherichia coli* (EC), les produits (**2a**, **9a**, **11a**, **7b**, **9b**, **10b**, **2c**, **7c** et **9c**) ont été testés en exploitant la méthode de diffusion de disque d'agar (ADD). *L'ampicilline* et *le chloramphénicol* ont été choisis comme contrôles positifs et ont présenté un diamètre de zone d'inhibition de 12.15 et 23.5 respectivement.

Il faut noter que tous les composés ont montré une bonne activité antibactérienne. Dans la concentration testée, **9c**, **7b** et **2a** se sont montrés capables d'atteindre un maximum d'activité antibactérienne proche de celle provoquée par *le Chloramphénicol* et bien meilleur à celle produite par *l'Ampicilline*. Comme il est présenté dans le tableau 23, **9c** est le plus vigoureux contre *EC*, suivi par les composés **7b**, **2a**, **2c**, **7c**, **9b**, **9a**, **10b** et **11a** respectivement.

Tableau 23 : Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés contre la bactérie gram- *Escherichia coli (EC).*

Produits	Diamètre 1 (mm)	Diamètre 2 (mm)	Moyenne (mm)
9a	12	12.4	12.2
11a	11.5	11	11.25
7c	15.5	14.8	15.15
9c	19	18.5	18.75
2c	16	15.7	15.85
7b	17.3	17.8	17.55
9b	12	12.6	12.3
10b	12	11.6	11.8
2a	17.5	16.5	17
DMSO 1%	0	0	0
Ampicilline	12	12.3	12.15
Chloramphénicol	23.6	23.4	23.5

Pseudomonas aeruginosa

Afin de découvrir si les composés qui présentent une activité antibactérienne envers *Escherichia Coli* peuvent également influencer la croissance d'un deuxième type de colonies bactériennes, telle que celle de *Pseudomonas aeruginosa*, une deuxième expérience a été réalisée en utilisant la méthode de diffusion de disques d'agar (ADD). Les résultats ont montré que les composés **11a** et **7c** ont induit l'effet antibactérien le plus puissant contre *Pseudomonas aeruginosa*. Il est intéressant de noter que l'effet des composé **11a** et **7c** était plus vigoureux que celui induit par *le chloramphénicol* ou *l'ampicilline* et le composé **10b** était presque similaire à celui du *chloramphénicol*, les antibactériens de référence utilisés en tant que contrôle positif dans la présente étude. Considérant cette différence entre les composés **11a**, **7c** et **10b** par rapport aux autres composés testés, nous pouvons déduire que **11a**, **7c** et **10b** sont des composés prometteurs contre *Pseudomonas aeruginosa*. Si on prend en considération l'ensemble des résultats présentés dans le tableau 24, **11a** représente l'effet antibactérien le plus élevé, suivi par les composés **7c**, **10b**, **7b**, **2c**, **9c**, **2a**, **9a** et **9b** respectivement. En effet, tous les composés testés ont prouvé une activité similaire ou plus importante par rapport à *l'ampicilline*.

Tableau 24 : Résultats des tests des dérivés du tétrazoles contre la bactérie gram- *Pseudomonas aeruginosa* (PA).

Produits	Diamètre 1 (mm)	Diamètre 2 (mm)	Moyenne (mm)
9a	10,5	11	10.75
11a	23	23.4	23.2
7c	21	21.5	21.25
9c	13.7	13.2	13.45
2c	15.6	15	15.3
7b	16.4	15.4	15.9
9b	10.5	11	10.75
10b	20	20.5	20.25
2a	11	11.4	11.2
DMSO 1%	0	0	0
Ampicilline	11	10.4	10.7
Chloramphénicol	20,4	20,5	20.45

Staphylococcus aureus

Dans la continuité de cette présente étude, nous avons cherché à savoir si nos composés avaient également un effet antibactérien contre une autre bactérie, nommé *le staphylocoque doré* ou bien la *Streptococcus aureus*, en utilisant le même protocole décrit précédemment (la méthode de diffusion sur disque d'agar (ADD)). Le tableau 25 a démontré un effet puissant du composé **2c** contre cette bactérie, suivi par les composés **2a**, **9a**, **9c**, **7c**, **10b**, **11a**, **9b** et **7b** respectivement.

Tableau 25 : Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés contre la bactérie gram+ *Staphylococcus aureus*.

Produits	Diamètre 1 (mm)	Diamètre 2 (mm)	Moyenne (mm)
9a	17.6	16.7	17.15
11a	13	13.6	13.3
7c	14	14.6	14.3
9c	15.5	16	15.75
2c	19	20.3	19.65
7b	12	12.5	12.25
9b	13	13.6	13.3
10b	13.5	13,6	13.55
2a	18	17.6	17.8
DMSO 1%	0	0	0
Ampicilline	12	12	12
Chloramphénicol	22	22.5	22.25

Streptococcus fasciens

D'autre part et dans la continuité de cette étude nous avons fait une autre série d'expériences, dans laquelle nous avons testé nos composés contre *la Streptococcus fasciens*, les résultats présentés dans le tableau 26 ont prouvé que le composé **10b** présentait la plus forte activité, suivie par les composés **9a**, **7c**, **9c**, **2a**, **2c**, **7b**, **11a** et **9b** respectivement. Cependant, cette activité reste en dessous de ce que peut monter le *Chloramphénicol*.

Tableau 26 : Résultats des tests antibactériens des produits synthétisés contre la bactérie gram+ *Streptococcus fasciens*.

Produits	Diamètre 1 (mm)	Diamètre 2 (mm)	Moyenne (mm)
9a	17	17.4	17.2
11a	12	12.5	12.25
7c	16.3	16	16.15
9c	15	14.6	14.8
2c	13.5	14	13.75
7b	13	13.4	13.2
9b	11.2	11.5	11.35
10b	19,5	19	19.25
2a	13,8	14	13.9
DMSO 1%	0	0	0
Ampicilline	11.5	11.8	11.65
Chloramphénicol	25.7	26.6	26.15

D'après les résultats obtenus dans le tableau 27, on peut constater que les produits testés semblent être dotés d'une activité inhibitrice sur les différentes classes de micro-organismes traités, noté par de larges zones d'inhibition de la croissance.

Tableau 27 : Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

Produits	*Escherichia coli*	*Pseudomonas aeruginosa*	*Staphylococcus aureus*	*Streptococcus fasciens*
9a	12.2	10.75	17.15	17.2
11a	11.25	23.2	13.3	12.25
7c	15.15	21.25	14.3	16.15
9c	18.75	13.45	15.75	14.8
2c	15.85	15.3	19.65	13.75
7b	17.55	15.9	12.25	13.2
9b	12.3	10.75	13.3	11.35
10b	11.8	20.25	13.55	19.25
2a	17	11.2	17.8	13.9
DMSO 1%	0	0	0	0
Ampicilline	12.15	10.7	12	11.65
Chloramphénicol	23.5	20.45	22.25	26.15

Chlor=Chloramphénicol (30µg/mL), Amp =Ampicilline (10 µg/mL), DMSO= Dimethylsulfoxyde (1%)

3. Concentration minimale d'inhibition (CMI)

L'étude de la CMI a été réalisée ensuite par la méthode des dilutions en milieu solide vis-à-vis de différentes souches bactériennes (gram+ et -). Les résultats de la série testée sont représentés dans le tableau 28.

Le tableau 28 montre la concentration minimale d'inhibition de 9 composés contre les quatre bactéries testées (*Streptococcus fasciens* (+), *Staphylococcus aureus* (+), *Escherichia coli* (-) et *Pseudomonas aeruginosa* (-)).

Tous les produits sauf le composé **9b** ont montré une très grande activité mais chacune contre une ou deux des bactéries testées que ce soit gram+ ou -. Les composés **9c**, **7b**, **11a** et **10b** ont montré une efficacité et une activité puissante contre les bactéries à gram+, alors que les composés **9a**, **2c**, **2a**, **7c** et **10b** ont montré une grande efficacité et une activité puissante par rapport aux bactéries à gram-.

Le composé **10b**, particulièrement, a montré une grande efficacité envers deux bactéries une avec gram+ et une autre gram- (*Streptococcus fasciens* et *Pseudomonas aeruginosa*), avec une concentration minimale d'inhibition qui était inférieure à celle du *Chloramphénicol*. Des résultats similaires ont également été observés avec le composé **9a** qui prouve la même concentration minimale contre deux bactérie gram+

(*Staphylococcus aureus* et la *Streptococcus fasciens*). Tous les autres composés ont montré une CMI plus faible envers *la Staphylococcus aureus* et plus intéressante et efficace que le *Chloramphénicol* sauf le composé **7c**.

Tableau 28 : Concentration minimale d'inhibition (µg/ml) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

	CMI (mg/ml)			
	E. coli	***P. aeruginosa***	***S.aueus***	***S. fasciens***
9a	20	20	5	5
11a	20	5	10	20
7c	10	10	20	5
9c	5	10	10	10
2c	10	10	5	10
7b	5	10	10	10
9b	20	20	10	10
10b	20	5	10	5
2a	10	20	5	10
Chloramphénicol	12.5	12.4	12.5	6.25

4. Dilution sur gélose (teste Antifongique)

Dans cette étude le composé qui présente l'activité la plus élevée dans la troisième sériée testée des dérivés d'imidazopyridine est le composé **1c** (tableau 29). Le produit **2a** montre également une bonne activité par rapport aux autre produit de la même série, d'après ces résultats on peut constater que la présence de la molécule NO_2 spécialement en position ortho favorise l'activité antifongique, d'autre part l'alkylation de la molécule **1a** avec une chaine courte insaturé augmente l'activité de notre dérivé d'imidazo[4,5-*b*]pyridine d'une façon radicale par rapport à son activité de base.

Tableau 29 : Résultats des tests antifongiques des produits synthétisés de la série 3 contre le champignon *Fusarium oxysporum*.

Échantillons concentration (10 mg/ml) Souche Fongique : F-oxysporum

Incubation (h)	Éch	1a	1b	1c	9a	11a	2a	10b	Contrôle
48	R1	1.3	1.2	1	1.4	1.4	1.2	1.9	1.4
	R2	1.3	1.4	1.2	1.4	1.5	1.2	1.7	1.5
	M	1.3	1.3	1.1	1.4	1.45	1.2	1.8	1.45
72	R1	1.9	2.1	1.4	2,2	2.1	1.8	2.4	2.2
	R2	2.2	2.2	1.7	2.2	2.2	1.7	2.7	2.2
	M	2.05	2.15	1.55	2.2	2.15	1,75	2.55	2.2
96	R1	2.7	2.8	1.9	2.8	2.8	2.3	3,1	3
	R2	2.8	2.3	2	2.9	2.9	2.2	3.5	2.9
	M	2.75	2.55	1.95	2.85	2.85	2.25	3.3	2.95
120	R1	3.4	3.4	2.1	3.6	3.5	3	4.2	3.9
	R2	3.7	3.6	2.5	3.7	3.4	2.7	3.9	3.5
	M	3.55	3.5	2.3	3.65	3.45	2.85	4,05	3.7
% d'inh Jour 5	R1	8.10810811	8.10810811	43.2432432	2.7027027	5.40540541	18.9189189	-13.5135135	
	R2	0	2.7027027	32.4324324	0	8.10810811	27.027027	-5.40540541	
Moyenne		4.05405405	5.40540541	37.8378378	1.35135135	6.75675676	22.972973	-9.45945946	
SD		5.73329823	3.82219882	7.64439763	1.91109941	1.91109941	5.73329823	5.73329823	
MGR mm/h		0.05145833	0.05097222	0.03625	0.05371528	0.05222222	0.04284722	0.06197917	0.0546875

Conclusion

Les résultats obtenus montrent que l'activité antibactérienne de nos dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine de base (série 1) est actif uniquement pour le composé qui porte le radicale NO_2 en position ortho **1c** par rapport à la bactérie *Staphylococcus aureus* (B1), alors que l'activité des composés dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine N-alkylés (série 2) change d'une molécule à une autre. On observe alors que la nature de la substitution ainsi que les radicaux influencent la relation structure-activité de ces composés. Les produits **9a** et **10b** montrent un pouvoir antibactérien prometteur par rapport aux bactéries utilisées. En ce qui concerne l'activité antifongique, les résultats acquis montre que cette activité est favorisée par la présence du groupe NO_2 en position ortho composé **1c**, ainsi que la présence d'une chaine carbonée et plus précisément une chaine courte insaturée peut augmenter cette activité composé **2a**. De ce fait on conste que la relation structure activité peut être déterminé selon la nature des charges des pharmacophores, la distance entre les deux bouts de ces derniers et leur compatibilité avec les microbes testés.

Références

[1] Yala D, Merad A S, Mohamedi D and Ouar Korich M N (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. Médecine du Maghreb, n° 91.

[2] Smith. M.D, Navilliat. P.L. a new protocol for antimicrobial testing of oils. Acta Hort. 426.31-37. (1996).

[3] Mann. C.M, Markham. J.L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. Journal of Applied Microbiology. 84. 538–544. (1998).

[4] Zaika. L.L. spices and herbs : their antimicrobial activity and its determination. Journal ofFood Safet. 9. 97-118. (1988).

[5] Laghchimi. A, Znini. M, Majidi. L, Renucci. F, El Harrak. A, Costa. J. Composition chimique eteffet des phases liquide et vapeur de l'huile essentielle de Lavandula multifida sur la croissance mycélienne des moisissures responsables de la pourriture de la pomme (Chemical composition and effect of liquid and vapor phaseof Lavandula multifida essential oil onmycelialgrowth of fungi responsible for the rot of apple). J. Mater. Environ. Sci. 5.(6) : 1770-1780. (2014).

[6] Cooper. K.E, Woodma. D. the diffusion of antiseptics through agar gels, with special reference to the agar cup assay method of estimating the activity of penicillin. Journal of Pathology and Bacteriology. 58.(1) : 75-84. (1946).

[7] Franklin. R, Matthew. A, Alder. J, Michael. N. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically ; Approved Standard—Ninth Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute. 32.(2). (2012).

[8] Wianowska, D., Garbaczewska, S., Cieniecka-Roslonkiewicz, A., Dawidowicz, A. L., & Jankowska, A. Comparison of antifungal activity of extracts from different Juglans regia cultivars and juglone. *Microbial Pathogenesis*, *100*, 263‑267. (2016). https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.10.009

[9] Mann, C. M., & Markham, J. L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. *Journal of Applied Microbiology*, *84*(4), 538‑544. (1998). https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.1998.00379.x

[10] Cahagnier, B. *Moisissures des aliments peu hydratés* (Vol. 1). Tec & doc-Lavoisier. (1998). https://www.lavoisier.fr/livre/agro-alimentaire/moisissures-des-aliments-peu-hydrates/descriptif-9782743002091

Chapitre 4 :

Etude de l'effet inhibiteur de la corrosion de nouveaux composés dérivés des imidazo [4,5-*b*]pyridines sur un acier doux

I. Introduction

Chaque objet subit une altération avec l'environnement. Cette altération peut être physico-chimique ou biologique, c'est le cas du gonflement ou le vieillissement du plastique, la pourriture du bois ou l'érosion des sols et du granit …

En revanche, lorsque la détérioration irréversible d'un matériau a lieu par réaction chimique ou électrochimique sous l'action d'un ou de plusieurs agents agressifs du milieu environnemental, c'est le phénomène de corrosion.

L'origine du terme corrosion vient du latin « corrodere », qui signifie ronger, attaquer [1]. La corrosion a une influence importante sur tous les métaux, elle résulte d'interactions physico-chimiques entre le matériau et son environnement entraînant ainsi la modification des propriétés du métal souvent accompagnée de sa dégradation fonctionnelle (altération de ses propriétés électriques, optiques, mécaniques, esthétiques, etc.). Evans [2], Wagner et Traud [3] ont été les premiers à définir la corrosion, en présence d'une phase liquide, comme un processus électrochimique faisant intervenir des réactions entre les ions et les électrons. D'une manière générale, la corrosion correspond à l'altération d'un matériau par le biais d'une réaction chimique mettant en jeu un oxydant tels que le dioxygène O_2 et le proton H^+.

Les principales raisons de l'importance des études de corrosion sont la sécurité, l'économie et la conservation. Sur le plan économique, la corrosion provoque plusieurs pertes matérielles correspondantes. La corrosion peut compromettre la sécurité des équipements car leurs défaillances peuvent avoir des conséquences catastrophiques, tels que les appareils mis sous pression, les chaudières etc... La reconstruction des équipements endommagés, à cause d'une mauvaise conservation, nécessite des investissements supplémentaires au niveau de plusieurs ressources : ressources humaines, métaux, énergie, eau etc…

Afin de pallier aux problèmes générés par le phénomène de corrosion, plusieurs solutions ont été employées dans les industries modernes, mais l'utilisation des inhibiteurs, plus particulièrement organiques, reste la méthode de choix. Dans ce contexte, plusieurs travaux ont été menés, afin de trouver de nouvelles structures d'inhibiteurs plus efficaces [4-11].

Par conséquent, le présent chapitre est dédié à l'étude de l'effet inhibiteur de corrosion de certains composés dérivés du noyau imidazo[4,5-*b*]pyiridine, dans un milieu acide HCl (1M). L'étude a été réalisée à la fois par des mesures gravimétriques, volumétriques et électrochimiques.

II. Facteurs corrosifs.

La résistance à la corrosion d'un matériau n'a jamais été considérée comme une propriété intrinsèque, cela dépend à la fois des caractéristiques matérielles et environnementales. En plus de ces facteurs, les conditions de travail et le temps de fonctionnement ont un rôle majeur dans les phénomènes de corrosion. D'une manière générale, les principaux facteurs de corrosion sont les suivant :

➢ Facteurs relatifs au milieu et définissant le mode d'attaque :

- Concentration du réactif ;
- Acidité (pH) du milieu, salinité, température, pression ;
- Teneur en oxygène, en impuretés, en gaz dissous (CO_2, H_2S) ;
- Présence de bactéries.

➢ Facteurs métallurgiques :

- Composition de l'alliage, hétérogénéités cristallines ;
- Impuretés dans l'alliage, inclusions ;
- Additions protectrices.
- Traitements thermiques, mécaniques ;

➢ Facteurs définissant les conditions d'emploi

- Etat de surface, défaut de fabrication ;
- Emploi d'inhibiteurs ;
- Force électromotrice extérieure.
- Croûtes d'oxydes superficielles ;

➢ Facteurs dépendant du temps

- Vieillissement ;
- Modalité d'accès de l'oxygène ou autres gaz dissous ;
- Apparition d'un dépôt (calcique ou autre).
- Température ;

III. Inhibiteur de corrosion

On peut définir un inhibiteur comme étant une substance qui ralentit la vitesse de corrosion d'un métal lorsqu'elle est ajoutée à un environnement en faible concentration. Il constitue donc un moyen de lutte contre la corrosion des métaux et des alliages [12-13].

Les différents inhibiteurs de corrosion peuvent être classifiés selon les critères suivants :

✓ Leurs domaines d'application

- ✓ Leurs modes d'action
- ✓ Leurs formulations
- ✓ La nature électrochimique du processus

1. Domaines d'applications de ces inhibiteurs

a. Inhibiteur en milieu organique

Il est à noter que les inhibiteurs en milieu organiques sont largement utilisés dans la pétrologie, l'essence et les lubrifiants pour moteurs. Du fait que ces liquides contiennent généralement des espèces ioniques et des traces d'eau, cela peut déclencher le phénomène de corrosion des réservoirs.

b. Inhibiteur en milieu aqueux

Les inhibiteurs en milieu aqueux sont utilisés le plus souvent dans l'industrie, dans différentes conditions : acide, basique ou neutre. En milieu acide, ils sont utilisés lors du décapage pour éviter l'attaque corrosive du métal, alors qu'en industrie pétrolière, l'environnement est plutôt neutre, les inhibiteurs servent principalement à protéger les canaux de refroidissement. Les milieux basiques sont généralement rencontrés dans le domaine de la peinture.

c. Inhibiteur en phases gazeuses

Par ailleurs, les inhibiteurs en phases gazeuses sont souvent adoptés pour la protection d'objets de grande valeur pendant le stockage et le transport, comme les instruments de précision, les composants électroniques et de nombreuses machines. En général, ce sont les inhibiteurs organiques, tels que les amines, largement employés dans ce secteur.

2. Mode d'action des inhibiteurs

a. Inhibiteur agissant par précipitation

En général, l'action d'un inhibiteur sur un matériau entraine la formation d'une couche protectrice superficielle. Cette dernière est composée de sels minéraux ou de composites organiques peu solubles résultant de la précipitation des composés de la réaction cathodique tout en bloquant la dissolution anodique. Les borates, sels de zinc, phosphates, polyphosphates et silicates restent les inhibiteurs les plus couramment utilisés.

b. Inhibiteur agissant par adsorption

Les inhibiteurs agissant par adsorption, sont généralement de nature organique. Ils se fixent sur la surface métallique grâce à leurs sites actifs (O, N, P, S), empêchant ainsi l'action de l'agent corrosif sur le métal en formant une barrière entre le milieu corrosif et la surface du métal.

Cependant, deux types d'adsorption peuvent être mis en pratique : l'adsorption chimique, ou chimisorption, au cours de laquelle il y a une participation électronique commune entre les atomes superficiels du métal et les centres actifs du composé inhibiteur, l'adsorption physique, ou physisorption, favorisée par les basses températures, réversible lorsque les vitesses de désorption et d'adsorption sont égaux, impliquant des interactions physiques, telles que des liaisons de van der Waals entre le métal et l'inhibiteur.

c. Inhibiteur agissant par passivation

D'une façon générale, les inhibiteurs minéraux agissent par passivation. Ce phénomène peut être défini comme un état dans lequel la vitesse de corrosion est ralentie en raison de la formation d'une couche d'oxyde passive à la surface du métal. Ces couches sont infiniment minces avec des épaisseurs nanométriques. L'ion chromate fait partie des inhibiteurs agissant par passivation mais son utilisation a connu une forte baisse en raison de sa forte toxicité pour l'environnement.

3. Formulations des inhibiteurs

a. Inhibiteurs organiques

Les inhibiteurs organiques sont généralement des produits hétérocycliques, contenant des hétéroatomes tels que le soufre (thiazoles, thiones), l'azote (quinoxaline, triazoles), l'oxygène (cétones, esters) et le phosphore (phosphonates), servant de centres actifs accordant la fixation de ces composés sur la surface du métal, conduisant ainsi à la formation d'un film protecteur contre la corrosion.

Il est à noter que de tels composés doivent répondre à plusieurs critères : d'un côté être solubles à la fois dans des phases organiques et aqueuses, et par conséquent se composer de deux parties l'une hydrophile et l'autre hydrophobe. D'un autre côté être stables à des températures élevées [14-18].

b. Inhibiteurs inorganiques

Les inhibiteurs inorganiques, dits inhibiteurs minéraux, sont généralement appliqués dans des environnements quasi neutres ou alcalins, et presque jamais dans des milieux acides. Ces composés exercent leurs effets inhibiteurs à travers des anions et des cations issus de leurs dissociations en solution. Ces inhibiteurs agissent par la formation de sels insolubles entre les cations en générale Ca^{2+} et Zn^{2+} avec des anions tels que les hydroxyles.

Les inhibiteurs inorganiques employés principalement sont : les molybdates, les phosphates, les chromates et les silicates. L'utilisation de ces inhibiteurs a été considérablement réduite en raison de leurs toxicités environnementales [19, 20].

4. Nature électrochimique du processus

a. Inhibiteurs anodiques

Les inhibiteurs anodiques, agissent en augmentant le potentiel de corrosion au niveau de l'anode, c'est-à-dire le déplacement du potentiel de corrosion vers les valeurs positives. Il en résulte la formation d'un film protecteur au niveau de l'anode. Ceci concerne généralement les inhibiteurs inorganiques, comme les orthophosphates, les chromates et les silicates.

b. Inhibiteurs cathodiques

Les inhibiteurs cathodiques quant à eux, sont des cations ayant la capacité de migrer vers la cathode, où ils forment un film protecteur à base d'hydroxydes et de sels basiques. Ils agissent en réduisant la réaction au niveau cathodique, c'est-à-dire le déplacement du potentiel de corrosion vers des valeurs négatives. Ce sont généralement des combinaisons de nickel, zinc, phosphates alcalins et du magnésium.

c. Inhibiteurs mixtes

Les inhibiteurs mixtes agissent sur le potentiel de corrosion de l'anode et de la cathode. C'est une association entre un agent oxydant, comme le nitrate ou les chromates avec un autre non oxydé mais qui peut précipiter, comme les silicates et les orthophosphates. Ils peuvent également se présenter sous forme d'un mélange d'un inhibiteur anodique et d'un second cathodique.

IV. Protocoles d'étude de l'effet inhibiteur de corrosion

Une étude de l'effet inhibiteur de la corrosion peut être réalisée à l'aide de deux méthodes : les techniques gravimétriques qui sont des techniques quantitatives, et les méthodes électrochimiques, ceci constitue les premières analyses fiables pouvant confirmer le caractère anti- corrosif des molécules étudiées.

1. Méthodes gravimétriques

Cette méthode d'étude classique à la fois quantitative et simple consiste à mesurer la vitesse moyenne de corrosion, elle ne nécessite pas beaucoup de matériel.

Sa théorie, basée sur le calcul de la vitesse de corrosion, est obtenue par le calcul de la perte de masse d'un échantillon de surface métallique S, à température constante, dans une solution corrosive pendant un temps t. Le résultat est calculé par la relation suivante :

$$W = \frac{Pi - Pf}{S * t}$$

- W : La vitesse de corrosion
- P_i : La masse initiale de la plaque métallique en mg

- Pf : La masse finale de la plaque métallique en mg
- S : La surface de la plaque en cm^2
- t : Le temps d'immersion en heure

- L'efficacité de l'échantillon testé est déterminée par la relation suivante :

$$E(\%) = \frac{W - W_{inh}}{W} * 100$$

- W : La vitesse de corrosion en absence d'inhibiteur
- W_{inh} : La vitesse de corrosion en présence d'inhibiteur

2. Techniques électrochimiques

Les méthodes électrochimiques permettent d'étudier le processus de corrosion à la jonction métal/électrolyte. Elles sont divisées en deux classes : les techniques transitoires (spectroscopie d'impédance électrochimique) et les techniques stationnaires **(**courbes de polarisation).

a. La spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE)

La spectroscopie d'impédance électrochimique est une technique transitoire, qui permet de déterminer le mode d'action du composé à tester (l'inhibiteur), les différents phénomènes électrochimiques et chimiques à l'interface métal/électrolyte.

L'analyse des spectres d'impédance dans le plan de Nyquist Z pour différentes concentrations d'inhibiteur révèle la formation d'une couche protectrice.

L'efficacité inhibitrice peut être exprimée par plusieurs équations. La formule présentée ci-dessous reste la plus employée :

$$\varepsilon = \frac{R_{tc} - R_{tc_0}}{R_{tc}} * 100$$

- ε : efficacité inhibitrice
- R_{tc} : résistance de transfert de charge en présence d'inhibiteur.
- R_{tc0} : résistance de transfert de charge en absence d'inhibiteur.

b. Courbes de polarisation

La courbe de polarisation est une technique stationnaire, propriété première de la cinétique électrochimique, elle est réalisée à l'aide d'un dispositif constitué de trois électrodes reliées à un potentiostat. La détermination est faite en appliquant des potentiels différents entre l'électrode de référence et une électrode de travail.

Le tracé de ces courbes donne une idée détaillée des paramètres électrochimiques d'une surface métallique à proximité d'un électrolyte tels que :

- Les pentes de Tafel
- La vitesse instantanée de corrosion (Icorr)
- La résistance de polarisation (Rp)
- Le potentiel de corrosion (Ecorr)
- Les courants limites de diffusion.

c. Isotherme d'adsorption

Le phénomène d'inhibition est basé sur l'adsorption de molécules inhibitrices à la surface d'acier métallique, donc deux types d'adsorption peuvent être envisagés, à savoir l'adsorption physique ou chimique.

Afin de préciser le mode d'adsorption, la détermination du degré de recouvrement surfacique θ, se fait à l'aide de l'équation ci-dessous en présence d'inhibiteur à différentes concentrations :

$$K.C = \theta/(1-\theta)$$

- C : La concentration en inhibiteur
- θ : Le degré de couverture de surface
- K : La constante d'équilibre d'adsorption

  * K est déterminée par l'équation suivante : $\Delta G_0 = -R.T.\ln(K*Cs)$

    - ΔG_0 : l'énergie libre d'adsorption
    - Cs : la concentration molaire du solvant
    - R: la constante des gaz parfaits
    - T : température absolue

Les valeurs de θ acquis sont ajustées à divers isothermes, comme les isothermes de Frumkin, Temkin et Langmuir.

V. Étude de l'effet inhibiteur des dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridine sur l'acier doux dans HCl 1M

Dans cette étude, une série de composés dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridine ont été testé comme inhibiteurs de corrosion de l'acier doux dans HCl 1M en utilisant d'abord la méthode gravimétrique, ensuite les méthodes de polarisation potentiodynamique et la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS).

1. Matériau et solutions utilisés

Le tableau ci-dessous résume la composition chimique (en % en poids) des composants de l'acier utilisé dans cette étude :

Tableau 30 : Pourcentages en masse des composants de l'acier utilité.

Eléments	Fe	C	Si	P	S	Mn	Al
% en masse	99.21	0.21	0.38	0.09	0.05	0.05	0.01

Avant l'utilisation de l'acier doux, un prétraitement est effectué aux échantillons. Les plaques d'acier doux sont d'abord polies avec du papier abrasif, lavées avec l'eau distillée, dégraissés avec de l'acétone avant d'être à nouveau lavées avec de l'eau distillée puis séchées à température ambiante.

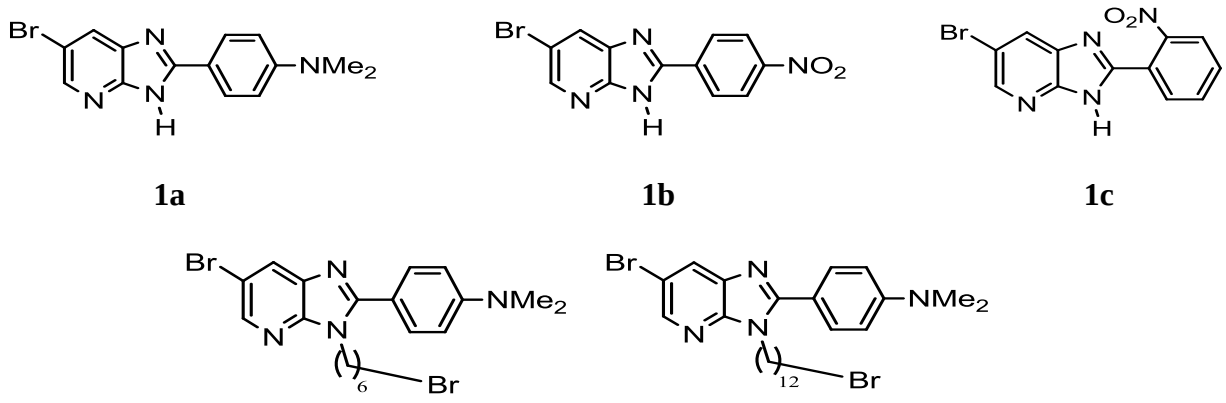
Une solution agressive de HCl 1M a été préparée par dilution de HCl à 37% de qualité analytique avec de l'eau distillée.

Les composés inhibiteurs ont été additionnés avec une concentration de 10^{-4}.

2. Composés inhibiteurs

Les composés de la série 4 **1a**, **1b**, **1c**, **9a** et **11a** ont été évalués pour leur effet anticorrosif sur l'acier doux dans unesolution d'HCl 1M (figure 80).

Série 4 :



1a **1b** **1c**

9a **11a**

Figure 80 : Structures des composés inhibiteurs testés de la série 4

3. Étude gravimétrique (mesure de perte de poids)

Les données obtenues à partir des mesures de perte de poids effectuées pendant 2 heures d'immersion à une température de 30 °C (313 K) sont résumées dans le tableau 31, l'efficacité d'inhibition a été calculée en utilisant l'équation suivante :

$$E_I = 1- (\frac{Winh}{WB})\times 100$$

$$W_B = \frac{m_B.10^3}{S_p.h} \; ; \; W_{inh} = \frac{m_{inh}.10^3}{S_p.h}$$

W_B : vitesse de corrosion de l'acier doux la solution du blanc.

W_{inh} : vitesse de corrosion de l'acier doux dans la solution qui comprend l'inhibiteur.

m_B : masse mesurée de la plaque en acier après immersion dans la solution du blanc.

m_{inh} : masse mesurée de la plaque en acier après immersion dans la solution qui comprend l'inhibiteur.

Sp : surface de la plaque en acier (partie immergé).

Tableau 31 : Résultats d'efficacité des composés évalués.

Composés (inh)	C (mol/l)	T °C	W ($mg.cm^{-2}.h^{-1}$)	E_I (%)
Blanc: HCl 1M	-	30	2.46	-
1a	10^{-4}	30	0.26	89
Blanc: HCl 1M	-	30	3.17	-
1b	10^{-4}	30	0.92	71
Blanc: HCl 1M	-	30	3.64	-
1c	10^{-4}	30	0.90	77
Blanc: HCl 1M	-	30	2.11	-
9a	10^{-4}	30	0.16	92
Blanc: HCl 1M	-	30	1.95	-
11a	10^{-4}	30	0.06	97

Selon les résultats présentés dans le tableau 2 on peut conclure que :

A une concentration de 10^{-4} des produits testés de la série 4, les meilleures vitesses de corrosion sont obtenues avec le composé **11a** suivi du composé **9a** avec des valeurs respectivement de 0,06 et 0,16 mg/cm^2h.

En analysant les résultats des composés non alkylés **1a**, **1b** et **1c**, on peut conclure que la présence d'un groupement avec effet mésomère donneur +M (NMe_2), augmente l'efficacité et diminue la vitesse de corrosion comparé à un groupement avec effet mésomère attracteur -M (NO_2). De plus, la position du groupement substituant (NO_2 en ortho ou NO_2 en para) ne semble pas avoir une influence sur l'activité inhibitrice dans la mesure où les deux produits **1b** et **1c** conduisent aux mêmes valeurs de vitesse de corrosion.

D'un autre côté, les composés alkylés **9a** et **11a** montrent des efficacités supérieures à celle du composé de base **1a** : **11a** (97%) > **9a** (92%) > **1a** (89%).

4. Etude volumétrique

Les solutions obtenues après le test gravimétrique sont ensuite soumises à un dosage de fer par une solution de $KMNO_4$ 2.10^{-2} M a fin d'estimer la quantité du fer corrodé par l'HCl 1M en présence et en absence des inhibiteurs.

Tableau 32 : Résultats du dosage du fer par $KMNO_4$ en absence et en présence d'inhibiteurs.

Produits	**Masse du fer dosé par $KMNO_4$ dans le blanc en g**	**Masse du fer dosé par $KMNO_4$ en présence de l'inhibiteur en g**
1a	0.114	0.07
1b	0.17	0.15
1c	0.14	0.1
9a	0.22	0.14
11a	0.114	0.04

Les résultats indiqués dans le tableau 32 ci-dessus montrent qu'en général la quantité du fer corrodé par HCl 1M dans le blanc et bien supérieure à celle en présence des inhibiteurs. Ceci prouve l'efficacités de nos composés testés. De plus le composé **11a** donne la plus faible masse de fer ce qui est en accord avec l'étude gravimétrique précédente.

5. Étude électrochimique : comparaison entre deux produits de la série 4

Les expériences électrochimiques sont réalisées dans la cellule conventionnelle à trois électrodes avec une contre-électrode en platine (CE) et Ag/AgCl 3M, KCl comme électrode de référence. Toutes les mesures électrochimiques sont effectuées à l'aide de l'instrument Biologique sp150. Pour les mesures de polarisation potentiodynamique, le potentiel a été balayé avec une vitesse de 1 mV s^{-1} dans la plage de potentiel de -250 mV à +250 mV par rapport au potentiel de circuit ouvert. Des mesures de spectroscopie d'impédance

électrochimique (EIS) sont effectuées à des potentiels de corrosion après qu'un état stationnaire ait été atteint dans la gamme de fréquences de 100 kHz à 100 mHz et une amplitude de tension alternative de 10 mV pic à pic. L'électrode de travail a été immergée dans la solution d'essai pendant 30 minutes avant les mesures EIS pour établir un potentiel à l'état stable.

Chaque expérience est répétée au moins trois fois et la température de la cellule a été contrôlée en utilisant un bain d'eau thermostatique.

Ces études sont réalisées au Laboratoire d'Ingénierie, de Modélisation et d'Analyse des Systèmes (LIMAS), Faculté des Sciences, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah.

a. Courbes de polarisation

Les figures 81 et 82 présentes les courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M, en absence et présence d'une variétés de gammes de concentrations des produits **1a** et **11a**.

De plus, les tableaux 33 et 34 rapportent les paramètres électrochimiques prisent de ces courbes.

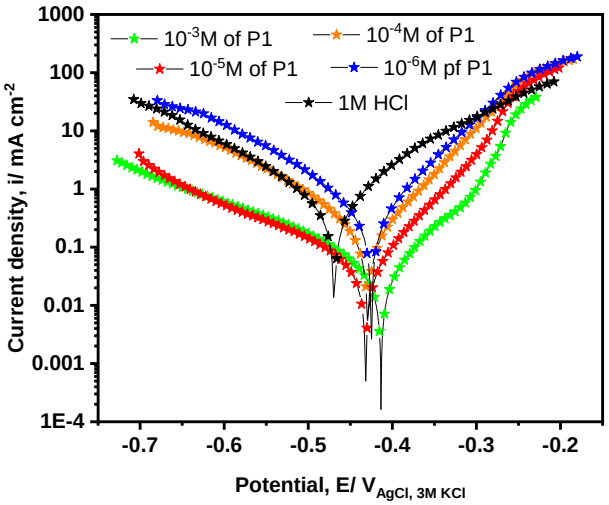


Figure 81 : Courbe de polarisation du composé 1a.

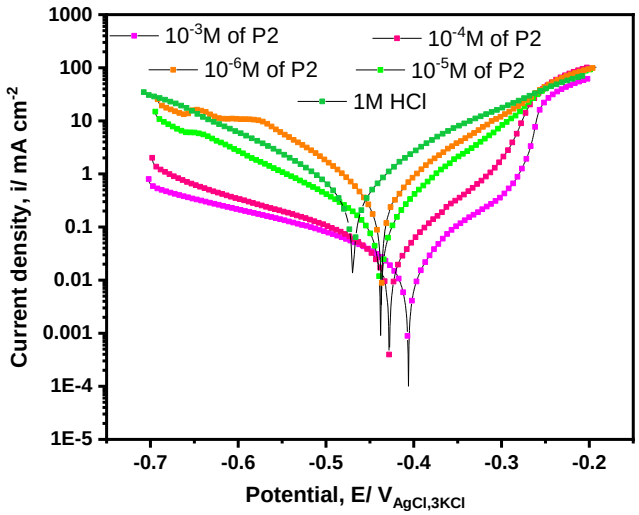


Figure 82 : Courbe de polarisation du composé 11a.

Tableau 33 : Paramètres électrochimiques de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans addition d'inhibiteur 1a.

	Tafel fit				**Rp fit**	
Electrode/electrolyte interface	E_{corr} / $mV_{Ag/AgCl,3M\ KCl}$	i_{corr} / µA cm^{-2}	$\lvert ß_c \rvert$ / mV dec^{-1}	η_{Tafel} %	R_P / Ω cm^2	$\eta_{S\&G}$%
MS / 1M HCl	-470.13	615.24	131.10	-	55.10	-
MS/ 10^{-6} M of P_1	-424.96	544.83	126.90	11.44	66.40	17.09
MS/ 10^{-5} M of P_1	-430.00	289.86	136.10	52.88	139	39.57
MS/ 10^{-4} M of P_1	-430.87	61.63	175.50	89.98	626	86.58
MS/ 10^{-3}M of P_1	-413.84	59.27	186.70	90.36	636	86.79

Tableau 34 : Paramètres électrochimiques de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans addition d'inhibiteur 11a.

	Tafel fit				**Rp fit**	
Electrode/electrolyte interface	E_{corr} / $mV_{Ag/AgCl,3M\ KCl}$	i_{corr} / µA cm^{-2}	$\lvert ß_c \rvert$ / mV dec^{-1}	η_{Tafel} %	R_P / Ω cm^2	$\eta_{S\&G}$%
MS / 1M HCl	-470.13	615.24	131.10	-	55.10	-
MS/ 10^{-6} M of P2	-436.71	460.95	102.4	21.14	69.10	0.26
MS/ 10^{-5} M of P2	-438.28	141.27	126.2	77.04	140	0.64
MS/ 10^{-4} M of P2	-427.98	51.10	208.2	91.69	855	93.55

MS/ 10^{-3}M of P2	-405.65	32.56	234.2	94.71	1281	95.69

A partir des tableaux 33-34 et des figures 81-82, on peut aisément constater que l'accroissement de la concentration des divers inhibiteurs étudiés **1a** et **11a** affecte les courbes de polarisation et réduit considérablement les densités des courants de corrosion I_{corr}, cela montre que l'efficacité d'inhibition augmente avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs.

L'efficacité d'inhibition (η_{Tafel}) ainsi que ($\eta_{S\&G}$) à 10^{-3}M a atteint respectivement 94,71% et 95,69% pour le composé **11a** et 90,36% et 86,79% pour le composé **1a**, ce qui confirme à nouveau que les deux produits sont de bons inhibiteurs de corrosion d'acier dans un milieu HCl 1M. Ces résultats prouvent également que le composé **11a** et plus efficace que le composé **1a**. Les lignes de Tafel se déplacent vers des potentiels plus au moins positifs que négatifs respectivement pour les processus anodique et cathodique. Ceci indique que nos inhibiteurs agissent en tant qu'inhibiteurs mixte à prédominance anodiques.

En comparant les résultats des composés **1a** et **11a**, on peut conclure que la présence d'un groupement mésomère donneur +M (NMe_2) et la chaine carbonée bromé dans le même composé **11a** augmente l'efficacité inhibitrice mieux qu'en présence d'un groupement mésomère donneur +M (NMe_2) tout seule.

b. Spectroscopie d'impédance électrochimique

Les spectres d'impédance électrochimique et les diagrammes de Nyquist et Bode de l'acier doux des composés **1a** et **11a** sont représentés dans les figures 83 et 84 ci-dessous.

Il ressort clairement des figures 83 et 84 que tous les diagrammes de Nyquist présentent une seule boucle capacitive, ce qui indique que la corrosion de l'acier doux est principalement contrôlée par le processus de transfert de charge. De plus, les boucles capacitives sont légèrement déprimées comme souvent obtenues en milieu acide, leurs centres sont situés en dessous de l'axe réel, ce qui implique que la réponse capacitive mesurée n'est pas idéale. Ce phénomène est généralement attribué à différents processus physiques tels que la non-homogénéité de la surface de l'électrode ou sa rugosité pendant le processus de corrosion, adsorption d'inhibiteurs, et la formation de couches poreuses. D'autre part, les diamètres de ces boucles augmentent avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteur, jusqu'à 10^{-3}, sans aucun changement dans la forme de l'ensemble des diagrammes. Cela peut suggérer un mécanisme de corrosion similaire en présence des inhibiteurs comme celui en milieu non inhibé. Dans l'optique de la confirmation du mécanisme proposé, il a été très utile de dessiner les diagrammes de Bode qui montrent explicitement les informations de fréquence aux hautes fréquences.

La pente de transition entre les asymptotes à basse fréquence et à haute fréquence peut également fournir des informations utiles concernant la nature de la réponse d'impédance si les constantes de temps caractéristiques sont bien séparées.

Les divers paramètres R_s, R_{ct}, Q_{dl}, n_{dl}, Q_f, n_f, R_f, R_p, χ^2, η_{EIS}% sont décrits dans les tableaux 35 et 36. Le chi-carré χ^2 est utilisé dans la méthode EIS pour mesurer la qualité du raccord au circuit équivalent proposé, afin d'évaluer la précision des données ajustées.

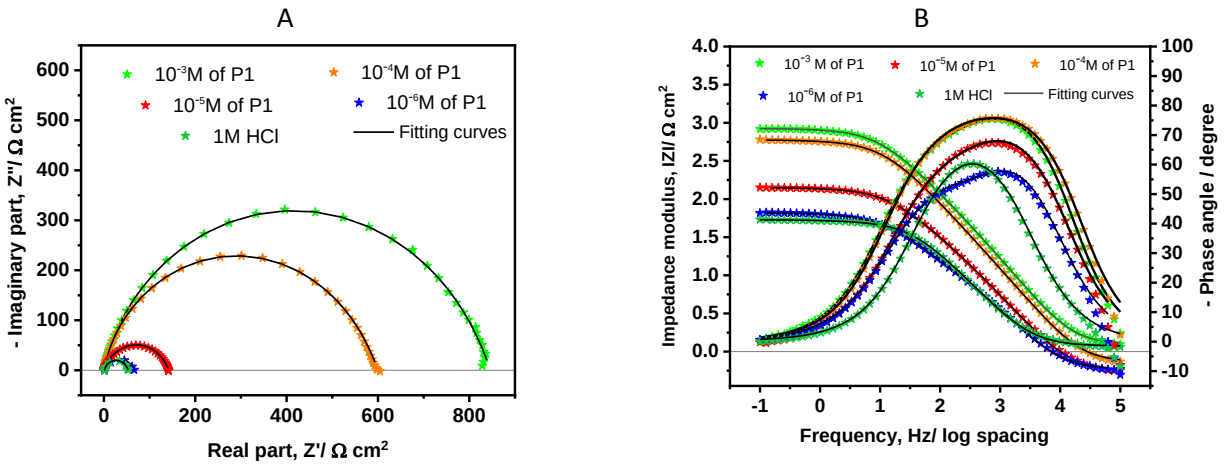


Figure 83 : Diagrammes de Nyquist (A) et de Bode (B) pour l'acier doux dans une solution de HCl 1,0 M à différentes concentrations d'inhibiteur 1a.

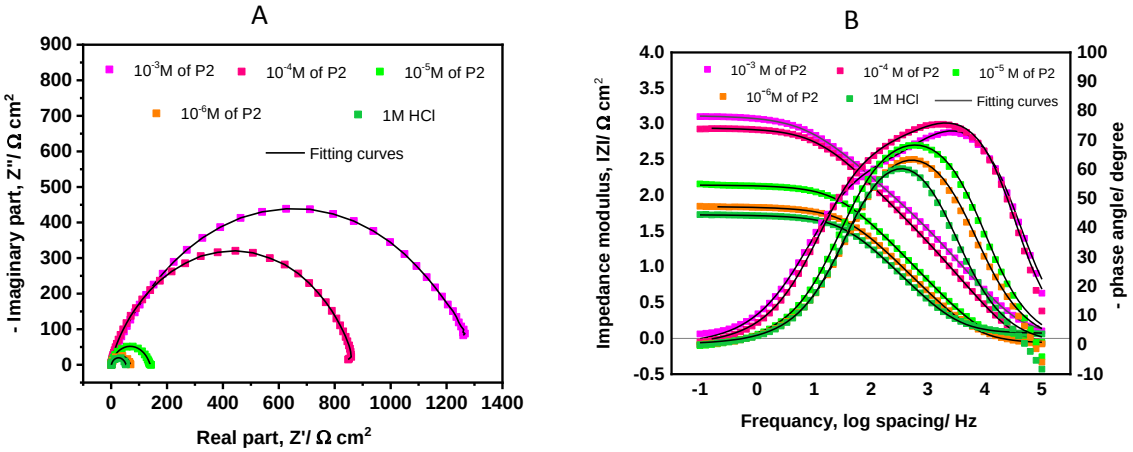


Figure 84 : Diagrammes de Nyquist (A) et de Bode (B) pour l'acier doux dans une solution de HCl 1,0 M à différentes concentrations d'inhibiteur 11a.

Les tableaux ci-dessous présentent Les valeurs d'efficacité inhibitrice et les valeurs des paramètres électrochimiques, tirés par la spectroscopie d'impédance électrochimiques.

Tableau 35 : Paramètres d'impédance de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans inhibiteur 1a.

	R_S	Q_{dl}	n_{dl}	R_{ct}	Q_f	n_f	R_f	R_p	$\eta_{EIS}\%$	$\chi^2/\|Z\|$
MS / 1 M HCl	1.17	186.9	0.85	38.52	4390	0.34	14.42	52.94	-	0.09
MS / 10^{-6} M of P_1	0.53	118.8	0.87	11.07	489.7	0.71	54.56	65.63	19.33	0.06
MS / 10^{-5} M of P_1	0.58	77.39	0.88	39.09	207.2	0.68	102	141.09	62.48	0.05
MS / 10^{-4} M of P_1	0.79	25.78	0.91	97.42	52.3	0.60	503.2	600.62	91.18	0.09
MS / 10^{-3} M of P_1	1.27	16.69	0.93	161.9	44.17	0.67	684.1	846	93.74	0.05

R_s, R_{ct}, R_a et R_p en Ω cm^2; Q_{dl} et Q_f en µF s^{n-1} cm^{-2}

Tableau 36 : Paramètres d'impédance de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans inhibiteur 11a.

	R_S	Q_{dl}	n_{dl}	R_{ct}	Q_f	n_f	R_f	R_p	$\eta_{EIS}\%$	$\chi^2/\|Z\|$
MS / 1 M HCl	1.17	186.9	0.85	38.52	4390	0.34	14.42	52.94	-	0.09
MS / 10^{-6} M of	0.85	148	0.84	10.49	605.10	0.50	60.26	70.75	25.17	0.09
MS / 10^{-5} M of	0.88	64.54	0.88	18.93	129.70	0.55	120.6	139.53	62.06	0.056
MS / 10^{-4} M of	0.84	10.31	0.94	86.73	43.55	0.67	795.2	881.93	93.99	0.094
MS / 10^{-3} M of	1.19	8.5	0.92	127.7	45.09	0.67	1181	1308.7	95.95	0.025

R_s, R_{ct}, R_a et R_p en Ω cm^2; Q_{dl} et Q_f en µF s^{n-1} cm^{-2}

Comme représenté sur les Tableaux 35 et 36, la valeur de R_{ct} augmente avec l'augmentation de la concentration des composés **1a** et **11a** et cela conduit à une augmentation de l'efficacité d'inhibition. L'effet inhibiteur le plus important est de 95.95% pour **11a** et 93.74% pour le composé **1a**, tous les deux enregistrés à une concentration de10^{-3}, le composé **11a** atteindra aussi 93.99% à une concentration de 10^{-4}. Cela peut s'expliquer par le fait que la quantité totale d'adsorption et la quantité de couverture d'inhibiteur sur la surface de l'acier augmentent avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteur. A noter que le composé **1a** génère une action inhibitrice contre la corrosion due à la présence du groupement mésomère donneur +M (NMe_2) mais cette efficacité reste moins importante que celle obtenue par le composé **11a** qui possède en plus du groupement (NMe_2) une longue chaine carbonée bromée. La capacité de double couche Q_{dl} diminue avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs **1a** et **11a**. Par conséquent, la valeur Q_{dl} dans le milieu non inhibé est plus élevée que dans le milieu inhibé, ceci peut être associé à une diminution de la constante diélectrique et/ou à l'augmentation de l'épaisseur de la couche due au déplacement des ions et des molécules d'eau initialement adsorbés sur la surface par inhibition des molécules.

A partir des Tableaux 35 et 36, on peut voir que les valeurs de n_{dl} augmentent par rapport à la solution à blanc, où n_{dl} est défini comme une mesure de l'hétérogénéité de surface, ce qui peut s'expliquer par la formation d'un plus grand nombre d'espèces de surface uniformes au moyen d'inhibiteurs adsorbés.

Ces résultats obtenus par la méthode EIS confirment les résultats trouvés précédemment.

Conclusion

D'après les résultats obtenus lors de cette étude, on peut conclure que les inhibiteurs testés présentent des efficacités importantes de l'ordre de 89%, 71%, 77%, 92% et 97% respectivement pour les composés **1a**, **1b**, **1c**, **9a** et **11a**, dans un milieu d'HCl 1M, du coup ils peuvent être utilisés en tant qu'inhibiteurs de corrosion dans ce dernier. La présence d'un groupement mésomère donneur +M (NMe_2), augmente l'efficacité inhibitrice mieux que celle d'un groupement mésomère attracteur -M (NO_2). De plus,

l’alkylation des produits de base avec des chaines longues dibromées augmente bien plus cette efficacité. Le dosage du fer par $KMNO_4$ confirme également ces résultats.

L’étude comparative entre le produit **1a** et le produit **11a,** en tant qu’inhibiteurs de la corrosion, a révélé que les deux composés sont considérés comme d’excellents inhibiteurs contre la corrosion de l'acier doux dans HCl 1M. L'étude de polarisation montre que leur efficacité d'inhibition augmente avec l'augmentation des concentrations pour atteindre une valeur maximale de (η_{Tafel}) 90,36% et de ($\eta_{S\&G}$) 86,79% pour le composé **1a,** ainsi que pour le composé **11a** (η_{Tafel}) 94,71% et ($\eta_{S\&G}$) 95,69% à 10^{-3}M. Selon les résultats de la mesure de polarisation potentiométrique les deux produits agissent comme des inhibiteurs de type mixte à prédominance anodiques.

En comparant les résultats des études de polarisation et d’impédance entre les composés **1a** et **11a** on peut constater que l’alkylation du composé **1a** avec une chaine carbonée dibromée donne un pouvoir anticorrosif plus fort au produit **11a**.

Ces résultats prouvent que les dérivées de l’imidazo[4,5-*b*]pyridine sont d’excellents inhibiteurs de corrosion dans HCl 1M.

Référence :

[1] Corrosion et protection des métaux, AFNOR-CEFRACOR, (1992). PP.303-352

[2] U. R. EVANS, J. Franclin Institut 208 (1929), p. 45 cité dans « ROBIN J., Introduction aux méthodes électrochimiques. Edition Masson et Cie (1967), PP. .357.

[3] C. Wagner, W. Traud, — Uber die Deutung von Korrosionsvorgängen durch Uberlagerung von electrochemischen Teil vorgängen und ubre die Potencialbildung am Mischel Electroden–, Z. F, Elektrochem. 44 No7 (1938), PP. 391-402.

[4] Filali Baba. Y, Elmsellem. H, Kandri Rodi. Y, Steli. H, Ouzidan. Y, Ouazzani Chahdi. F, Sebbar. N.K, Essassi. E.M ; Hammouti. B. 2-oxo-N'-phenyl-1,2-dihydroquinoline-4 carbohydrazide as Corrosion Inhibitor for Mild Steel in Acidic Medium: Experimental Studies. *Der Pharma Chemica*. **8**(4):159-169. (2016).

[5] Filali Baba. Y, Elmsellem. H, Kandri Rodi. Y, Steli. H, Ouzidan. Y, Ouazzani Chahdi. F, Sebbar. N.K, Essassi, Cherrak. K. A study of 6- chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylic acid as new corrosion inhibitor for mild steel in hydrochloric acid solution. *J. Mater. Environ. Sci*. **7** (7): 2424-2434.(2016).

[6] Sikine. M, Kandri Rodi. Y, Elmsellem. H, Krim. O, Steli. H, Ouzidan. Y, Kandri Rodi. A, Ouazzani Chahdi. F, Sebbar. N.K, Essassi. E.M. Inhibition Study of Mild Steel Corrosion in Hydrochloric Acid by 1, 5-Benzodiazepine-2,4-dione. *J. Mater. Environ. Sci*. **7** (4): 1386-1395. (2016).

[7] Jeroundi. D, Elmsellem. H, Chakroune. S, Hammouti. B, Idouhli. R, El Hadrami. E.M, Ben-Tama. A, Oudani. M, Ouzidan. Y, Kandri Rodi. Y. Physicochemical Characterization and Corrosion Inhibition Potential of 4, 5- (alkylthio)-1, 3-dithiole-2-thione for mild steel in 1 M hydrochloric acid. *J. Mater. Environ. Sci*. **7** (10): 3895-3905. (2016).

[8] Qachchachi. F. -Z, Kandri Rodi. Y, Elmsellem. H, Steli. H, Haoudi. A, Mazzah. A, Ouzidan. Y, Sebbar. N.K, Essassi. E.M. Inhibitive Properties and Quantum Chemical Studies of (1-((1-benzyl-1H- 1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione on Mild Steel Corrosion in Acidic Medium. *J. Mater. Environ. Sci.* **7** (8): 2897-2907. (2016).

[9] Zouitini. A, Kandri Rodi. Y, Elmsellem. H, Steli. H, Ouazzani Chahdi. F, Ouzidan. Y, Sebbar. N.K, Essassi. E.M, El-Hajjaji. F, Hammouti. B. Theoretical evaluation of 1,4-dihydro-6-methyl-quinoxaline- 2,3-dione (P2) as a corrosion inhibitor for mild steel in HCl solution). *Der Pharma Chemica*. **8** (10):23-31. (2016).

[10] Zouitini. A, Kandri Rodi. Y, Elmsellem. H, Steli. H, Ouazzani Chahdi. F, Ali Shariati. M, Janati. A.E, Ouzidan. Y, Sebbar. N.K, Essassi. E.M. Experimental and theoretical studies on inhibition of Quinoxalin against corrosion of mild steel in acidic medium. *J. Mater. Environ. Sci*. **8**. (11): 4105-4116.(2017).

[11] Zouitini. A, Kandri Rodi. Y, Elmsellem. H, Steli. H, Ouazzani Chahdi. F, Ouzidan. Y, Essassi. E.M, Chetouani. A, Hammouti. B. Corrosion Inhibition Behavior of Quinoxaline Derivative as a Green Corrosion Inhibitor for Mild Steel in Hydrochloric Acid: Electrochemical, Weight Loss and DFT Simulations Studies. *Mor. J. Chem*. **6**.3: 391-403. (2018).

[12] Ghizlane Ezznaydy. Propriétés inhibitrices des acides hydroxamiques vis-à-vis de la corrosion du cuivre. UNIVERSITÉ MOHAMMED V- AGDAL. 2016.

[13] Lorenz. W.J, Mansfeld. F. interface and interphase corrosion inhibition. *Electrochimica acta.* **31**.4:467-476. (1986).

[14] Oneal. C, Borger. R.N. Corrosion Inhibiting Synergism by Triazoles in Aqueous Multimetal Systems *Mater. Perform.* **15**. 9. (1976).

[15] Walker. R. Triazole, benzotriazole and Naphthotriazole as corrosion inhibitors for copper. *Corrosion*. **31**. 97. (1975).

[16] Xue. G, Ding. J, Lu. P, Dong. J. SERS, XPS, and Electroanalytlcal Studles of the Chemisorption of Benzotrlazole on a Freshly Etched Surface and an Oxidized Surface of Copper *J. Phys. Chem*. **95**, 7380. (1991).

[17] Tornkvist. C, Thiery. D, Bergam. J, Liedberg. B, Leygraf. C. Methyl Substitution in Benzotriazole and Its Influence on Surface Structure and Corrosion Inhibition *J. Electrochem. Soc*. **136**, 58. (1989).

[18] Agrawal. R, Namboodhiri. T.K.G. The inhibition of corrosion and hydrogen embrittlement of AISI 410 stainless steel *J. Appl. Electrochem*. **22**. 383. (1972).

[19] Nancollas. G.H. Phosphate Precipitation in Corrosion Protection: Reaction Mechanisms *Corrosion*. **39**, 3: 77. (1983).

[20] Koudela. M, Sanchez. J, Augustinsky. J. On the Nature of Surface Films Formed on Iron inAggressive and Inhibiting Polyphosphate Solutions *J. Electrochem. Soc*. **129**, 6: 1186. (1982).

Conclusion générale et perspectives

Au cours du travail réalisé dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la chimie hétérocyclique et plus particulièrement à la synthèse de nouvelles molécules à motif imidazo[4,5-*b*]pyridines.

Toutes les études réalisées sur ce type de composés témoignent d'une large application dans plusieurs domaines importants tels que : la biologie, la médecine, la thérapie ou encore l'agrochimie.

De notre côté, notre grand intérêt envers ce modèle hétérocyclique nous a amené à préparer, dans une première partie, des dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridine en faisant réagir la 6-bromo-2,3-diaminopyridine avec des aldéhydes aromatiques dans l'eau en présence d'iode moléculaire.

Les imidazo[4,5-*b*]pyridines ainsi préparées, ont été soumises à des réactions de N-alkylation dans les conditions classique de la catalyse par transfert de phase CTP, dans un premier temps par des bromures d'allyle ou de propargyle conduisant à des dipolarophiles pouvant aisément se prêter à des réaction de cycloaddition-1.3 dipolaire, notamment avec des azides. Dans un second temps, les N-alkylations ont été réalisées avec des chaines carbonées di-bromées conduisant à des précurseurs de molécules tensioactives.

Il faut préciser que toutes les réactions d'alkylation ont abouti à la modification à la fois de l'azote imidazolique N_3 et/ou l'azote pyridinique N_4. Dans certains cas, nous avons pu mettre en évidence une réaction d'élimination d'une molécule HBr au niveau des produits alkylés avec une chaine C_2 dibromée.

Les produits synthétisés ont été caractérisés et identifiés par les techniques spectroscopiques usuelles (RMN ^{1}H et RMN ^{13}C) dans un premier temps, puis dans un second temps par diffraction aux rayons X pour quelques-uns de ces produits.

La deuxième partie de ce travail a fait l'objet d'une étude des activités biologiques et physicochimiques de nos dérivés imidazo[4,5-*b*]pyridines préparés. Cette étude a été basée sur quatre volets :

Un premier volet concerne l'étude de l'activité de réversion de la résistance aux médicaments anticancéreux, les molécules étudiées ont montré une activité assez intéressante à l'encontre de la glycoprotéine P.

Un deuxième volet porte sur les activités antioxydantes d'une série de produits, en particulier le composé **1c** qui a montré une activité assez remarquable au niveau des deux tests (anticancéreux et antioxydant).

Le troisième volet s'intéresse d'abord à l'étude antibactérienne de deux séries de produits : la première série regroupe les produits imidazo[4,5-*b*]pyridine de base, la deuxième série regroupe des produits issus des réactions d'alkylations. Pour cette étude, nous avons utilisés 9 souches bactériennes différentes. Une troisième série a fait l'objet d'une étude d'activité antifongique réalisée sur un champignon. Nous avons montré que les produits **1c**, **9a** et **10b** en particulier présentent un pouvoir antibactérien prometteur par

rapport aux bactéries utilisées alors que les composés **1c** et **2a** montrent une activité antifongique remarquable par rapport au champignon utilisé.

Le quatrième et dernier volet a été dédié à une étude de l'activité anticorrosive sur l'acier doux en milieu HCl 1M pour les produits imidazo[4,5-*b*]pyridines de la série 4. Il s'est avéré, que l'efficacité est de l'ordre de 89%, 71%, 77%, 92% et 97% respectivement pour les composés **1a**, **1b**, **1c**, **9a** et **11a**, ce qui prouve qu'ils peuvent être utilisés en tant qu'inhibiteurs de corrosion. Des études électrochimiques ont été réalisées en comparant deux produits de cette série : comparé avec le composé **1a,** le composé **11a** montre une efficacité très exaltée de 94.71%, un tel résultat ne peut que confirmer le pouvoir anti-corrosif considérable de nos molécules et par la même occasion justifie le choix initial d'un squelette tel que l'imidazopyridine.

Par la suite, nous envisageons dans un premier temps de diversifier nos molécules en changeant la nature des chaines carbonées ou tout simplement greffer un motif glucidique par cycloaddition-1,3 pour exalter la solubilité de nos synthons dans les milieux aqueux compatibles avec le milieu vivant. Dans un deuxième, nous prévoyons d'approfondir encore plus les différents tests d'activités et réaliser des études structure-activité afin de cibler nos réactions synthétiques.

Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques et Sciences Médicales

Titre de la thèse : Synthèse et réactivité de nouvelles molécules N-hétérocycliques à motifs imidazo[4,5-*b*] pyridine, études d'activité biologique et anti-corrosion.

Nom et prénom : JABRI Zainab

Spécialité : Chimie des molécules bioactives

Résumé :

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer et de développer de nouvelles séries de composés hétérocycliques renfermant le motif « imidazo[4,5-*b*]pyridine » et réaliser des études de leurs activités dans plusieurs domaines.

Le premier chapitre de la première partie est dédié à la bibliographie autour de la synthèse du noyaux imidazo[4,5-*b*]pyridine et ses dérivés, ainsi que leur réactivité.

Dans le deuxième chapitre de cette partie nous décrivons la synthèse de nouveaux dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridines par des réactions de condensation suivies par des réactions d'alkylation dans des conditions de la catalyse par transfert de phase, le choix des réactifs utilisés dans cette partie est réalisé afin d'aboutir à des produits ciblés pour des études ultérieures.

Les structures des différents produits obtenus sont confirmées par RMN ^{1}H, RMN ^{13}C, ainsi qu'une étude cristallographique aux rayons X pour certains d'entre eux.

Dans la deuxième partie de ce manuscrit, après une étude bibliographique sur les différentes applications des dérivés d'imidazo[4,5-*b*]pyridines, des séries de composés synthétisés sont soumises à une évaluation in vitro de leur activité antimicrobienne, antifongique, antioxydante (test DPPH). Nous avons également évalué quelques-uns de ces composés en tant qu'inhibiteurs de la P-glycoprotéine et aussi en tant qu'inhibiteurs de la corrosion de l'acier doux dans un milieu HCl 1M.

Mots clés : imidazo[4,5-*b*]pyridine / condensation / alkylation / antimicrobienne / antifongique / antioxydant / inhibiteurs de la p-glycoprotéine / inhibiteurs de la corrosion.

Thesis title: Synthesis and reactivity of new N-heterocyclic molecules with imidazo[4,5-*b*]pyridine motifs, study of biological and anti-corrosion activity.

Name of candidate: JABRI Zainab

Specialty: Chemistry of Bioactive Molecules

Abstract:

The objective of this thesis is to evaluate and develop new series of heterocyclic compounds containing the motif «imidazo[4,5-b]pyridine» and to study their activities in several fields.

The first chapter of the first part was dedicated to the bibliography around the nuclei imidazo[4,5-b]pyridine and these derivatives, as well as their reactivity.

In the second chapter of this part we have described the synthesis of new imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives by condensation reactions which were subjected to alkylation reactions under phase transfer catalysis conditions, the choice of reagents used in this part were taken in order to result in targeted products for further studies.

The structures of the various products obtained were confirmed by NMR ^{1}H, NMR ^{13}C, as well as an X-ray crystallographic study for some of them.

And in the second part of this manuscript, after a bibliographic study on the different applications of imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives, synthesized compounds were subjected to an in vitro evaluation of their antimicrobial, antifungal, antioxidant activity (DPPH test), we also evaluated some of these compounds as P-glycoprotein inhibitors and also as mild steel corrosion inhibitors in a 1M HCl medium.

Keywords : imidazo[4,5-*b*]pyridine / condensation / alkylation / antimicrobial / antifungal / antioxidant / p-glycoprotein inhibitors / corrosion inhibitors.