



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2004/04/30

(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2004/11/25

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2014/05/27

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2005/11/03

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2004/001059

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2004/101573

(30) Priorité/Priority: 2003/05/07 (FR03/05569)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 513/04* (2006.01),
C07D 233/88 (2006.01), *C07D 263/48* (2006.01),
C07D 277/40 (2006.01), *C07D 403/12* (2006.01),
C07D 471/04 (2006.01), *C07D 498/04* (2006.01)

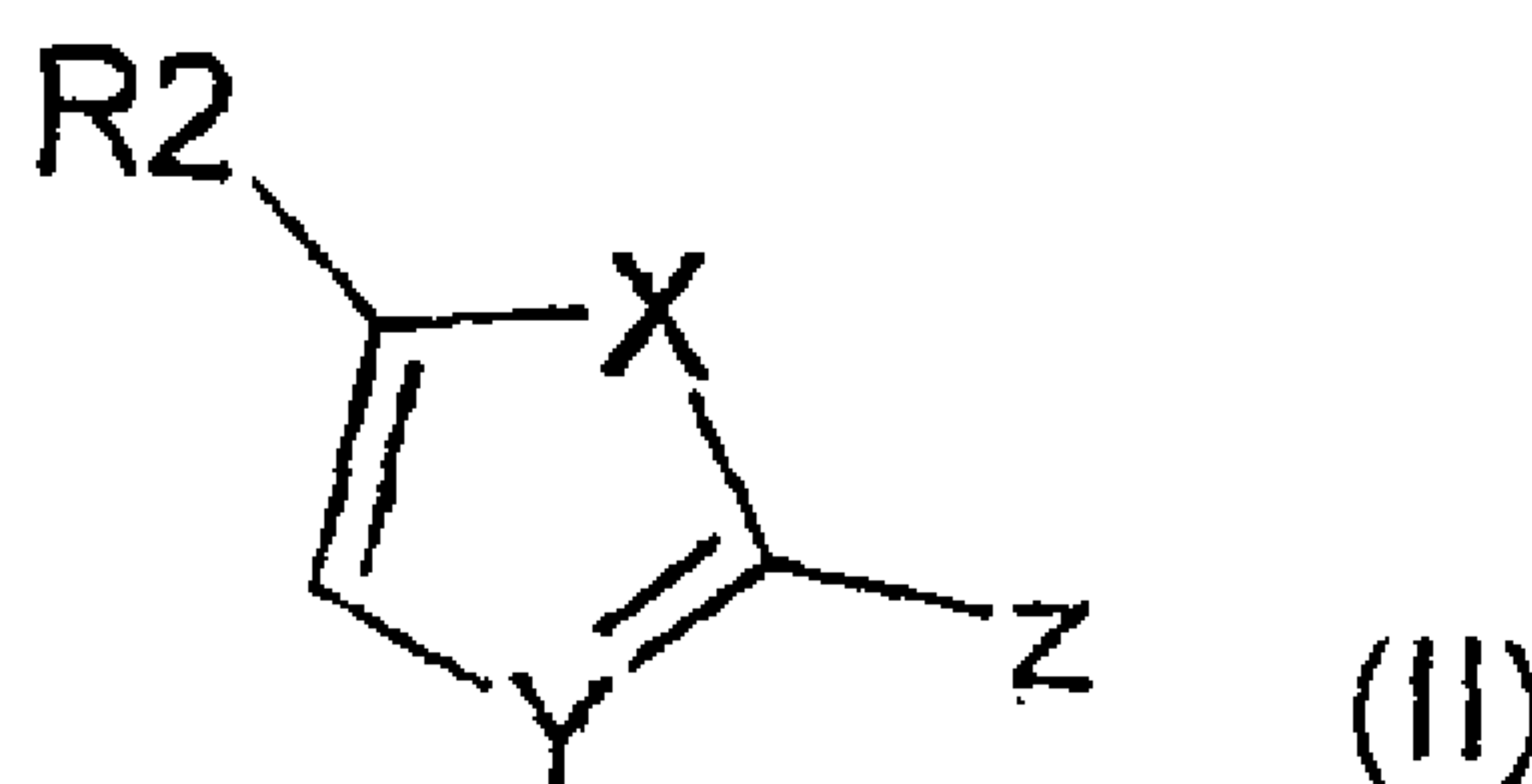
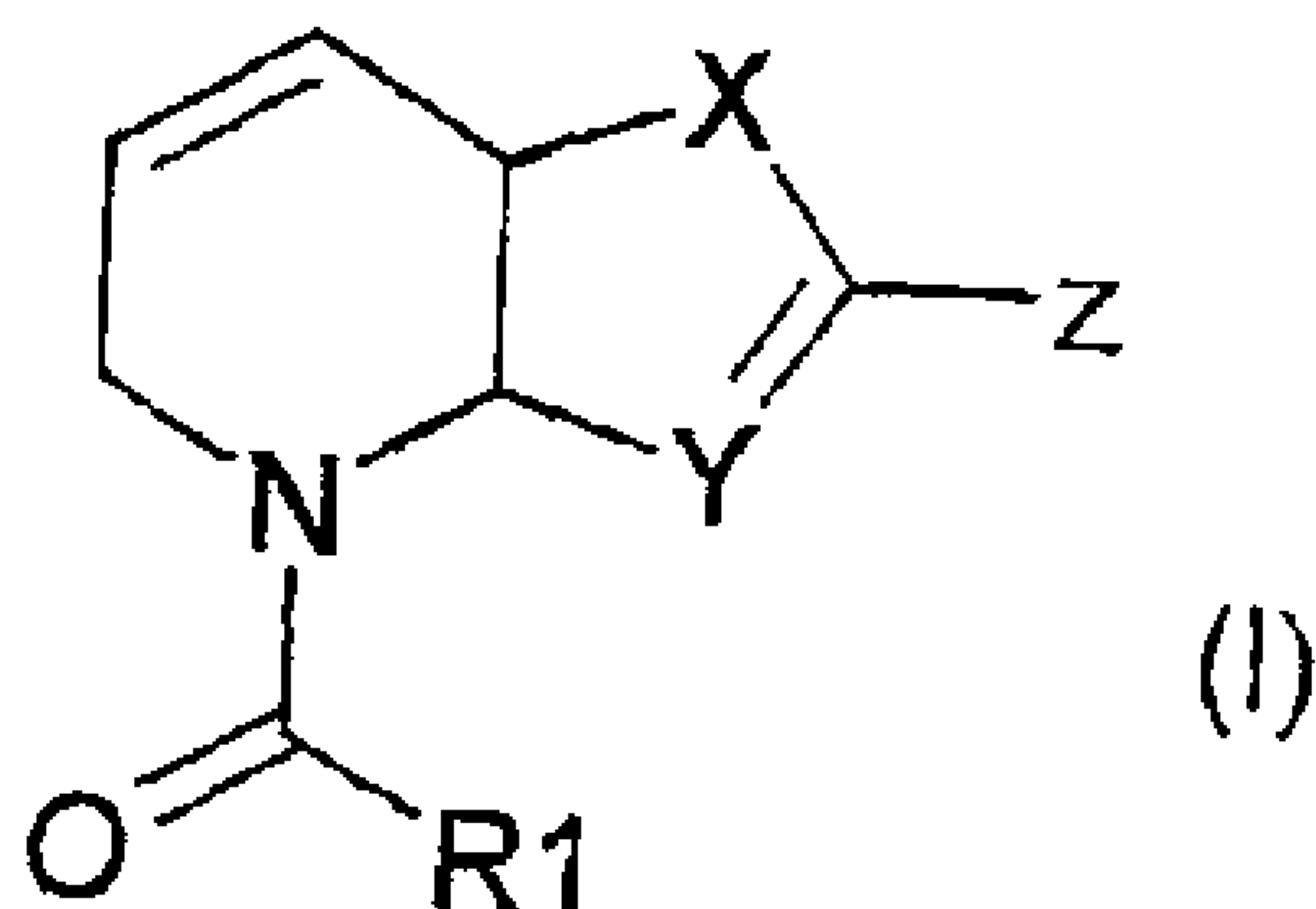
(72) Inventeurs/Inventors:
AL MOURABIT, ALI, FR;
TRAVERT, NATHALIE, FR;
ABOU-JNEID, ROBERT, FR;
GHOULAMI, SAIED, FR

(73) Propriétaires/Owners:
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS), FR;
UNIVERSITE DE PARIS SUD, FR

(74) Agent: BERESKIN & PARR LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.

(54) Titre : SYNTHESE DE COMPOSES HETEROCYCLIQUES SUBSTITUES

(54) Title: SYNTHESIS OF SUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

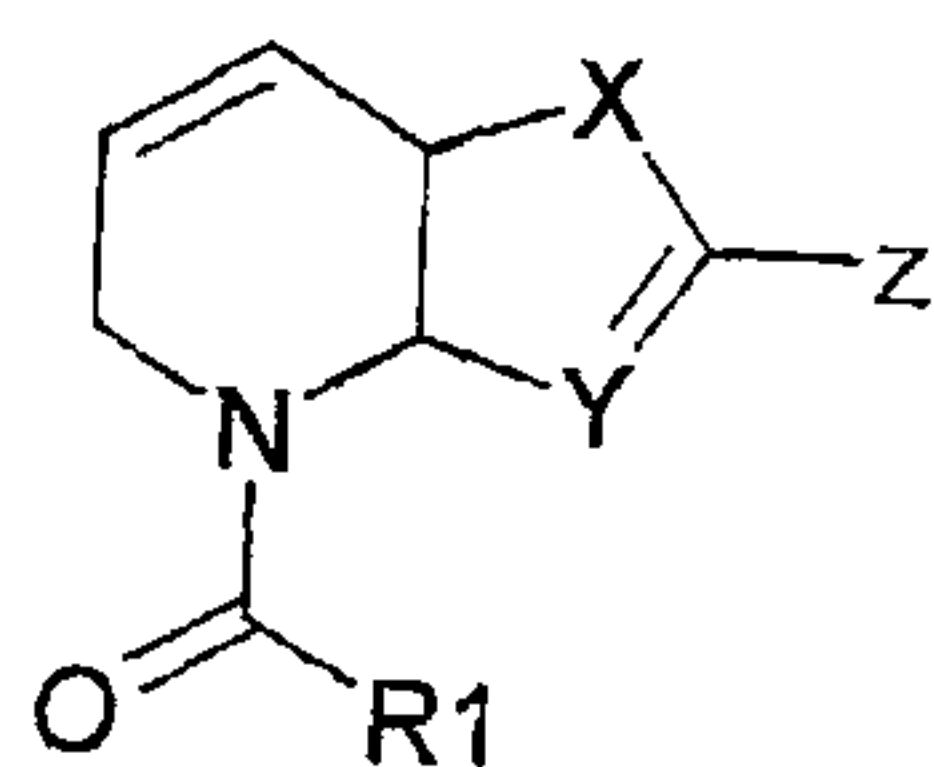


(57) Abrégé/Abstract:

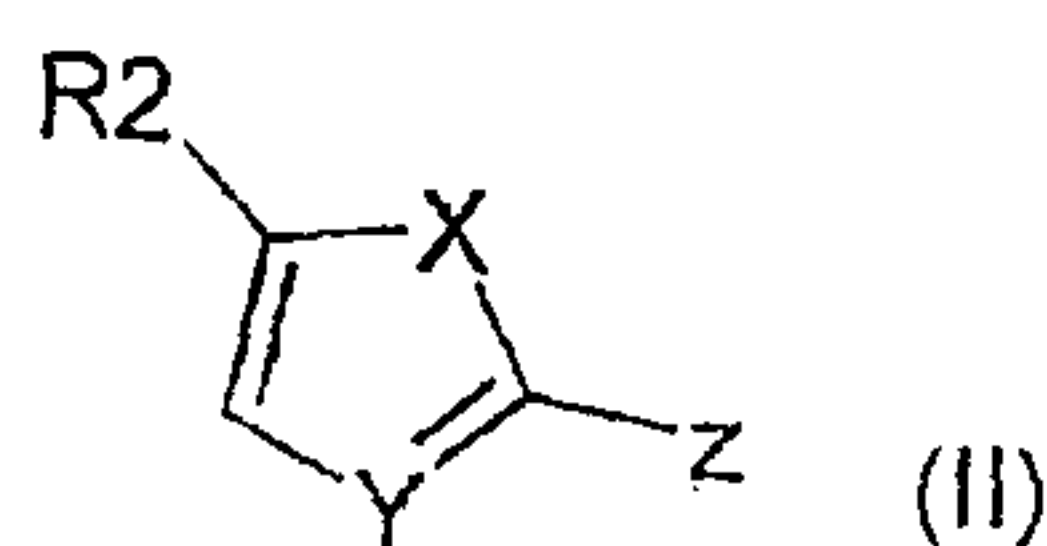
L'invention vise un procédé de synthèse de composés hétérocycliques, caractérisé en ce qu'il comprend l'ouverture d'un composé de formule (I) dans laquelle, - X représente NH, O, S ou un groupe N-p, p étant un groupe protecteur tel que Boc ou Troc, - Y représente N, O, S, -Z représente NH₂ ou NH-p et - R₁ représente un radical alkoxy en C₁-C₆, aryloxy, notamment phényloxy, ou un radical pyrrollyle, ces radicaux étant éventuellement substitués, ou de leurs sels, et des isomères de ces composés, ladite étape d'ouverture étant réalisée dans des conditions conduisant à un hétérocycle de formule (II) dans laquelle, -X, Y et Z sont tels que dés ci-dessus, et - R₂ représente un groupe -CH=CH-CH₂-NH-COR₁ ou - CH=CH-CH₂-NH-CO, R₃ occupant une, deux ou trois positions et représentant un halogène, (voir formule I) (voir formule II)

Abrégé

L'invention vise en procédé de synthèse de composés hétérocycliques, caractérisé en ce qu'il comprend l'ouverture d'un composé de formule (I) : dans laquelle, - X représente NH, O, S ou un groupe N-p, p étant un groupe protecteur tel que Boc ou Troc, - Y représente N, O, S., -Z représente NH₂ ou NH-p et - R₁ représente un radical alkoxy en C₁-C₆, aryloxy, notamment phényloxy, ou un radical pyrrollyle, ces radicaux étant éventuellement substitués, ou de leurs sels, et des isomères de ces composés, ladite étape d'ouverture étant réalisée dans des conditions conduisant à un hétérocycle de formule (II) dans laquelle, -X, Y et Z sont tels que définis ci-dessus, et - R₂ représente un groupe -CH=CH-CH₂-NH-COR₁ ou -CH=CH-CH₂-NH-CO, R₃ occupant une, deux ou trois positions et représentant un halogène.



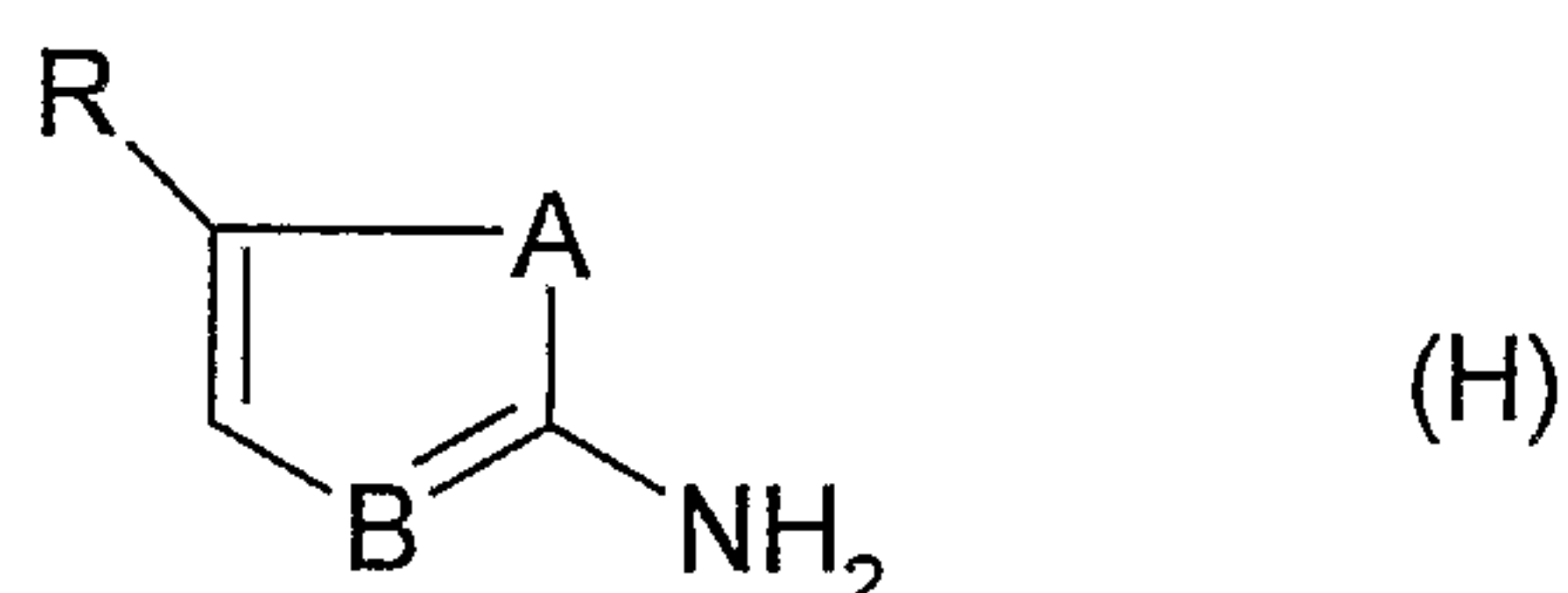
(I)



(II)

« Synthèse de composés hétérocycliques substitués »

L'invention se rapporte à la synthèse de composés hétérocycliques substitués. Elle vise plus spécialement un procédé de synthèse d'hétérocycles à 5 chaînons de structure H :

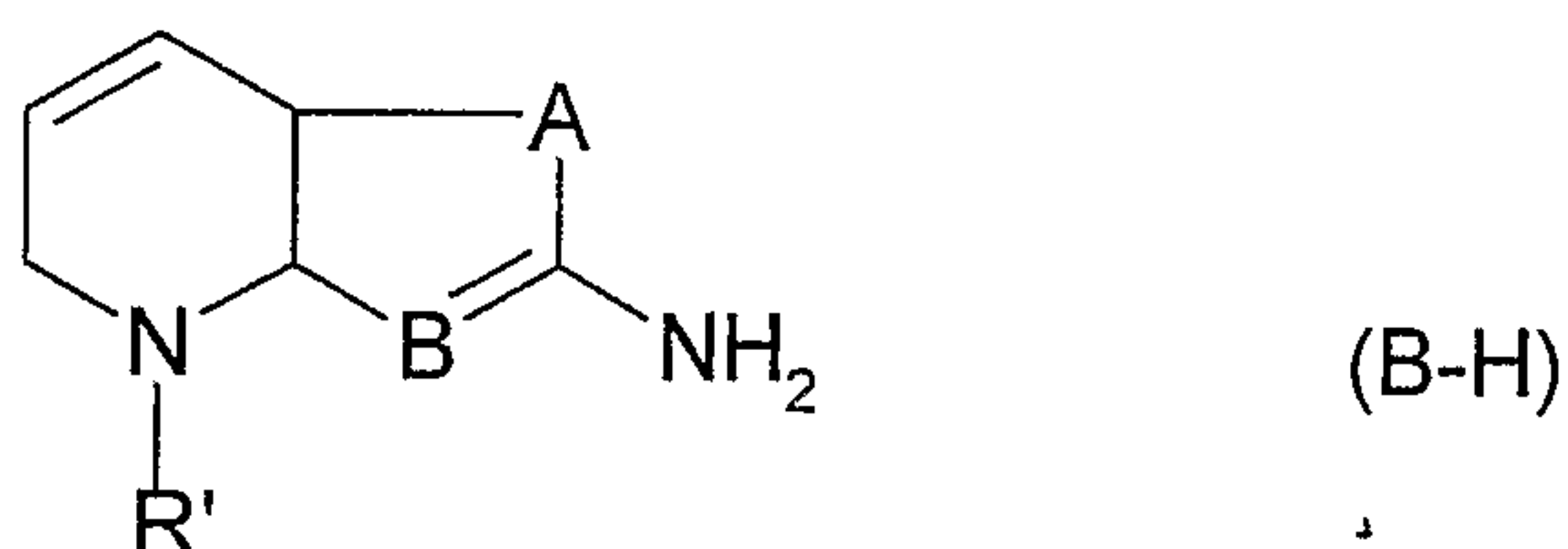


dans laquelle A et B sont des hétéroatomes, A pouvant être substitué selon la nature de l'hétéroatome et R est un groupe de substitution.

On sait que de tels composés sont utilisables pour la synthèse de précurseurs de nombreux produits naturels dotés de propriétés de grand intérêt, notamment, dans le domaine pharmaceutique, en particulier pour la synthèse d'alcaloïdes d'origine marine, de dérivés d'azasucres et d'analogues de ces produits.

De nombreux travaux ont donc porté sur la recherche de voies permettant la synthèse de tels produits. Toutefois, les procédés proposés à ce jour sont complexes, et donc coûteux, et de rendements peu satisfaisants.

Les inventeurs ont constaté que ces problèmes pouvaient être surmontés par ouverture de bi-hétérocycles de structure B-H :



dans laquelle A et B sont tels que définis ci-dessus, et R' est un groupe de substitution.

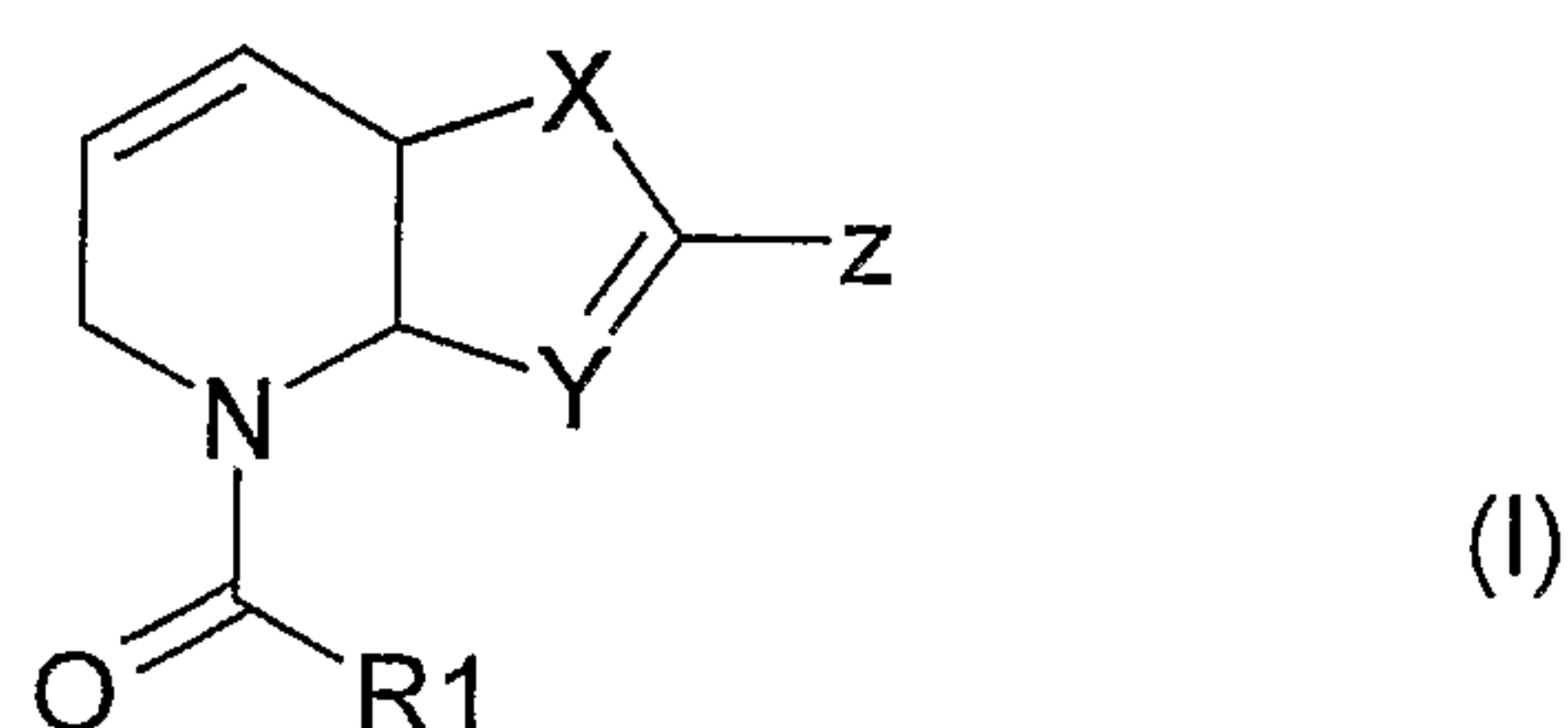
L'invention a donc pour but de fournir un procédé d'obtention d'hétérocycles à 5 chaînons et deux hétéroatomes, substitués.

Elle vise également l'obtention de ces bicycles à partir de dihydropyridines.

L'invention concerne en outre les nouveaux hétérocycles obtenus et les bicycles intermédiaires.

5 Elle porte de plus sur les applications de ce procédé et des produits obtenus à la synthèse de produits naturels ou analogues de tels produits.

Le procédé de synthèse de composés hétérocycliques de l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend l'ouverture
10 d'un composé de formule I :



dans laquelle,

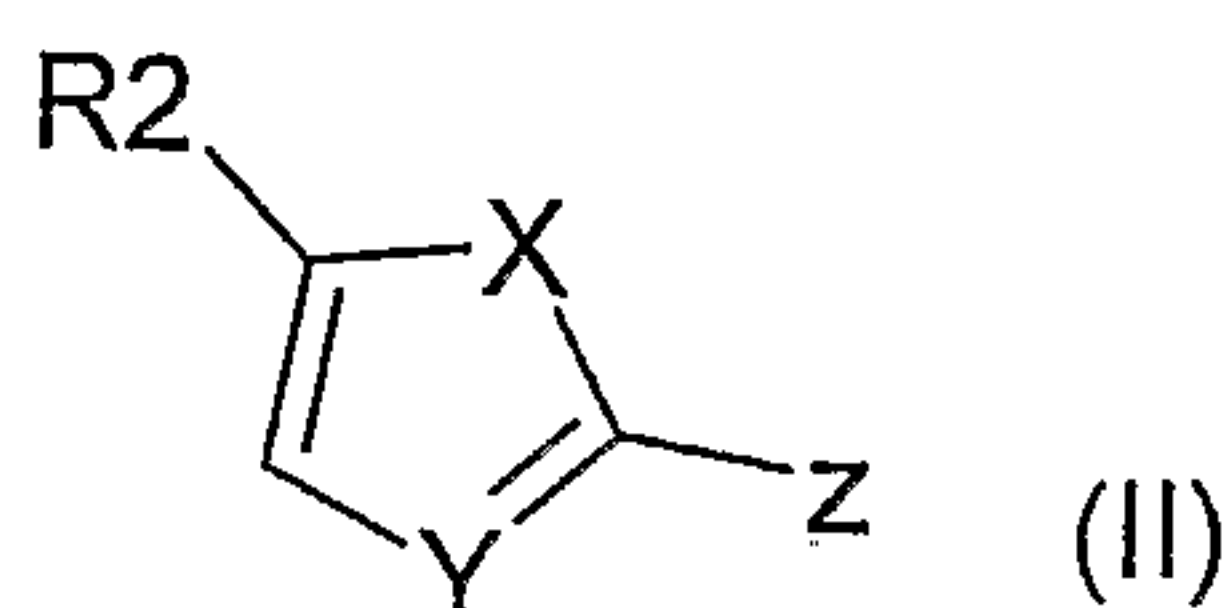
- X représente NH, O, S ou un groupe N-p, p étant un
15 groupe protecteur tel que Boc ou Troc,

- Y représente N, O, S

- Z représente NH₂ ou NH-p et

- R₁ représente un radical alkoxy en C₁-C₆, aryloxy, notamment phényloxy, ou un radical pyrrolyle, ces radicaux
20 étant éventuellement substitués, ou de leurs sels, et des isomères de ces composés,

ladite étape d'ouverture étant réalisée dans des conditions conduisant à un hétérocycle de formule II :



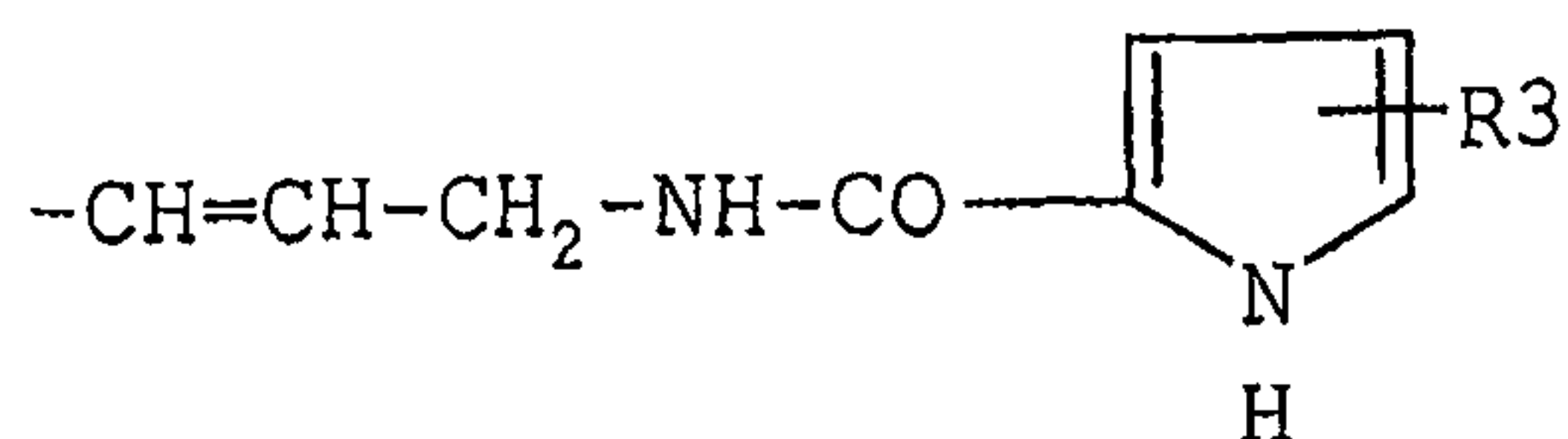
dans laquelle,

- X, Y et Z sont tels que définis ci-dessus, et

WO 2004/101573

PCT/FR2004/001059

- R₂ représente un groupe -CH=CH-CH₂-NH-COR₁ ou



- - R₃ occupant une, deux ou trois positions et représentant un halogène.

5 L'étape d'ouverture du bicyclic est avantageusement réalisée en milieu alcalin, ou dans un solvant organique tel que le DMSO, en chauffant au reflux.

En variante, en particulier lorsque R₁ représente un groupe pyrrolyle, le cas échéant substitué, on fait réagir le
10 bicyclic en solution dans un solvant tel que le dichlorométhane avec de l'acide trifluoroacétique, à température ambiante.

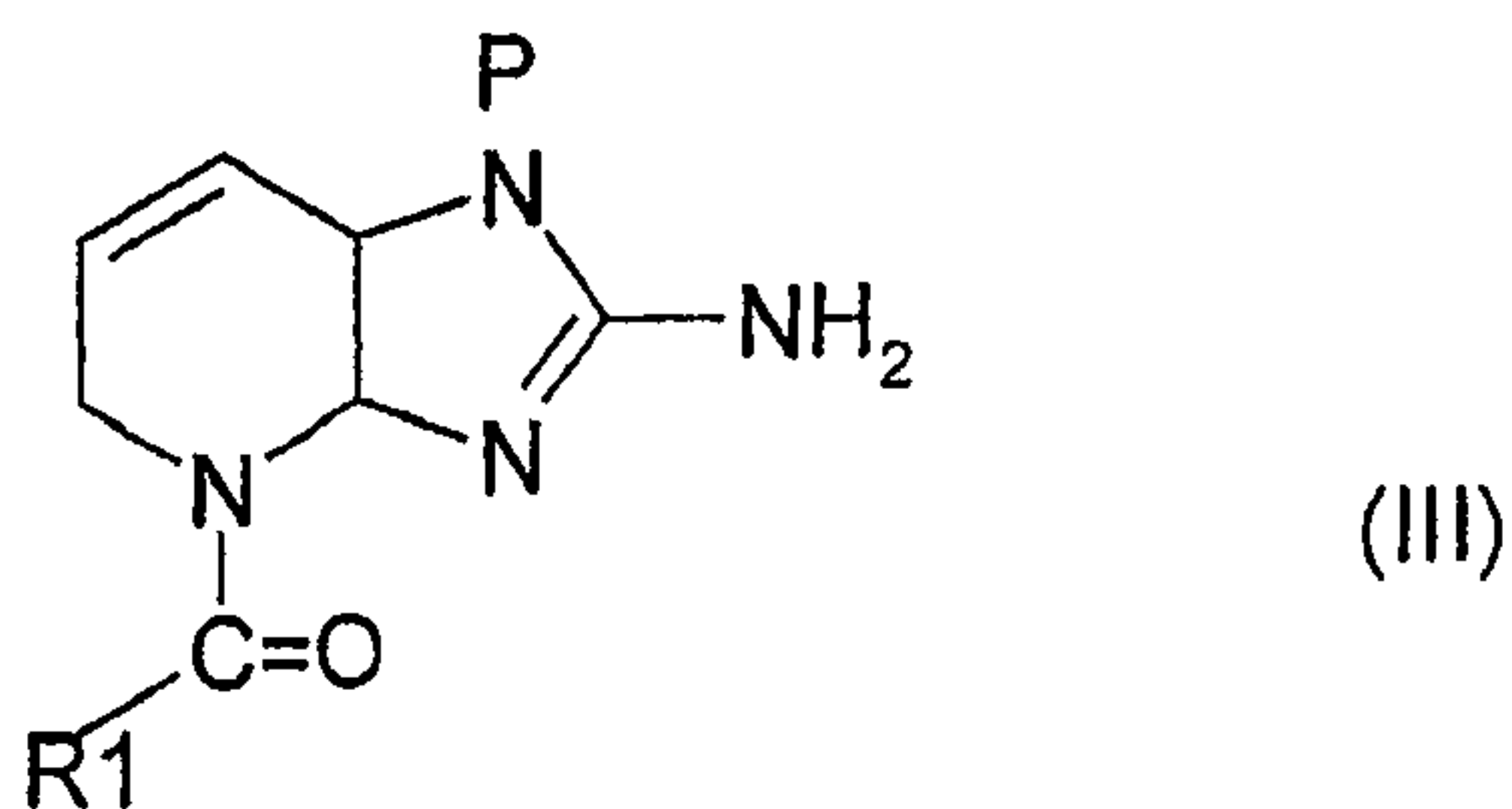
L'étape d'ouverture est réalisée notamment sur un mélange de régioisomères de formule I.

De manière préférée, on utilise un sel d'un composé de
15 formule I.

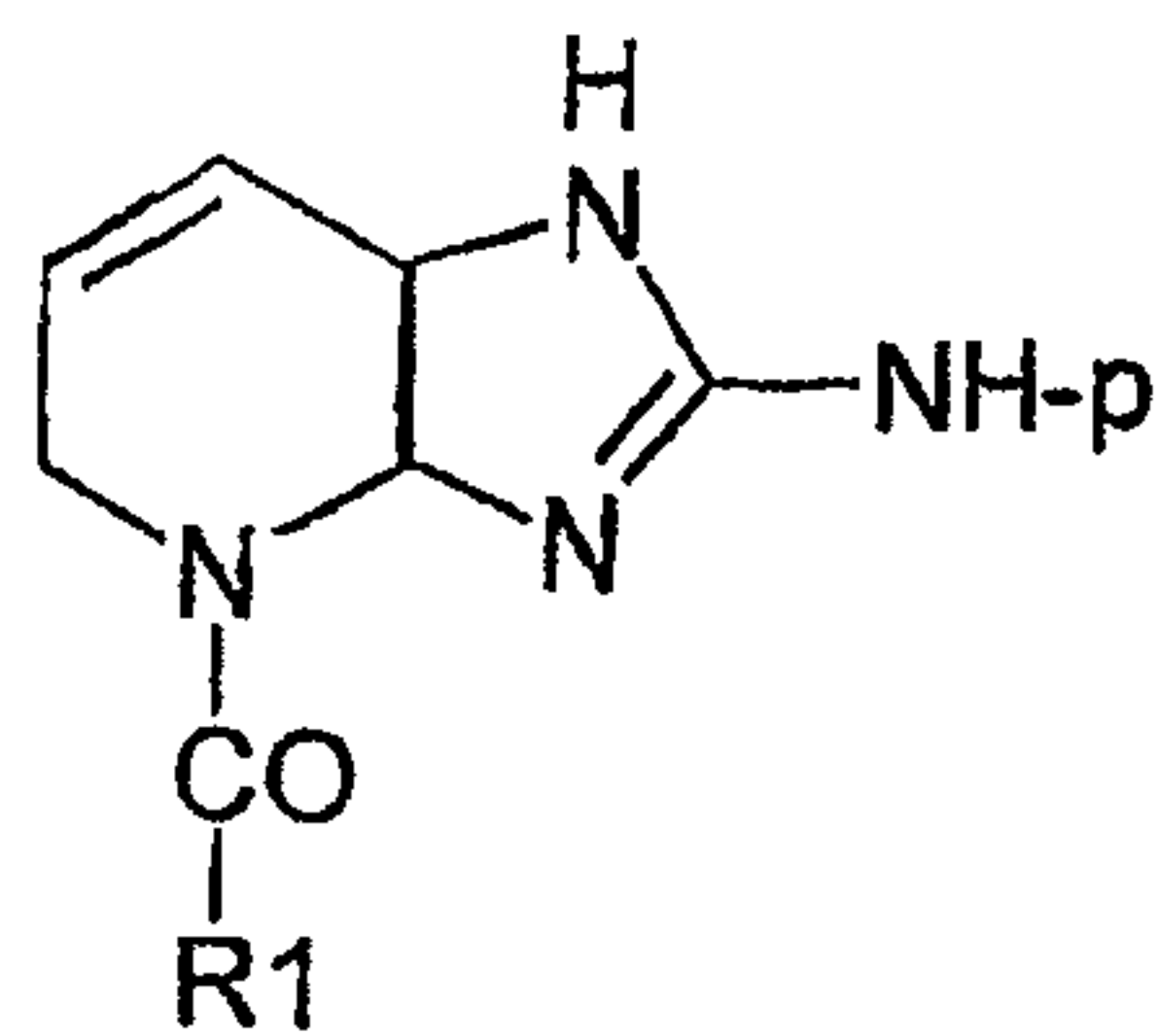
Dans un mode préféré de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont des hydro-imidazo-pyridines, X et Y comportant N comme hétéroatomes.

Il s'agit d'hydro-imidazo-pyridines de formule III :

20



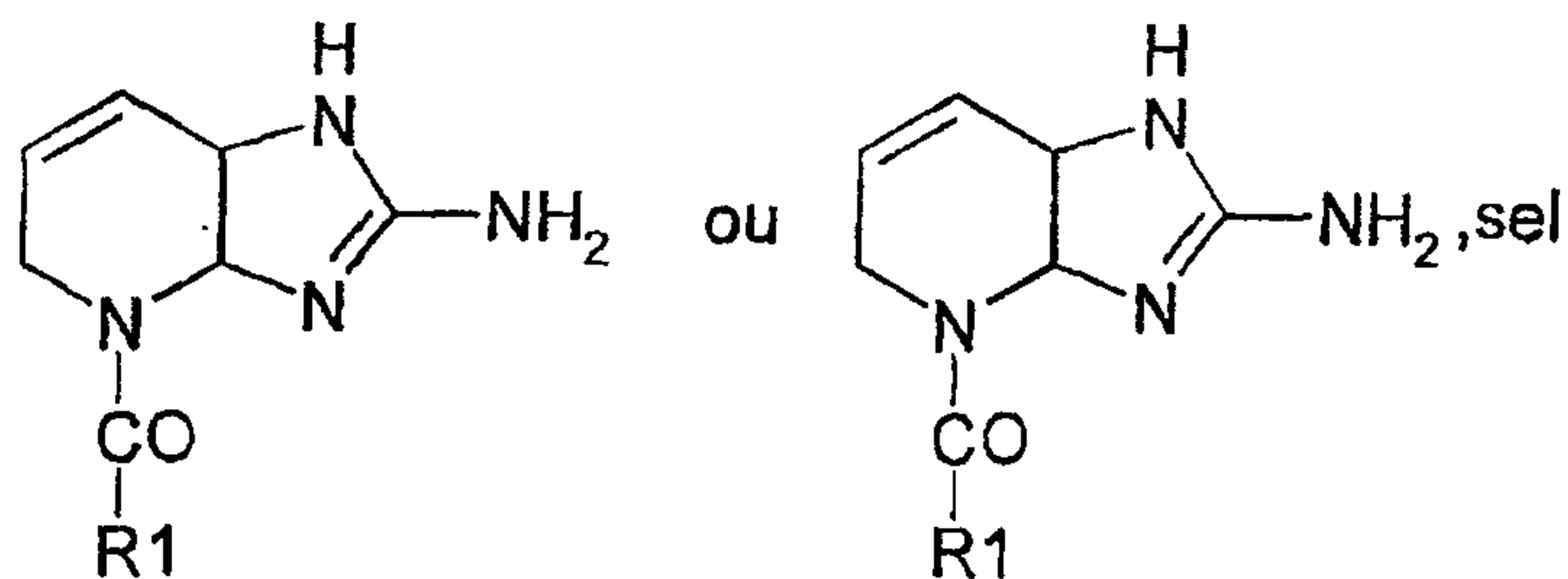
ou de formule IV :



(IV)

Avantageusement, l'étape d'ouverture selon l'invention est réalisée sur un sel de ces hydro-imidazo-pyridines de formule VI ou un composé de formule V :

5



(V)

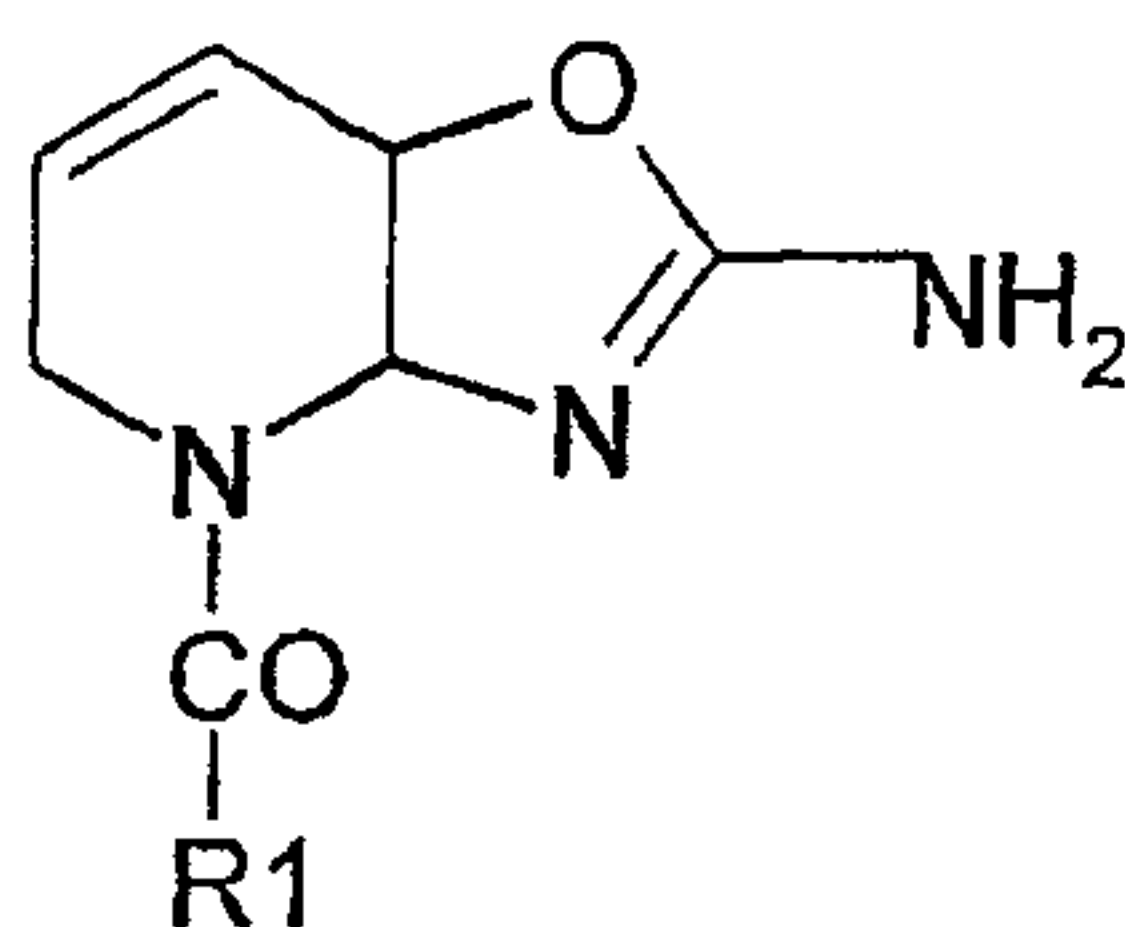
(VI)

Parmi les sels appropriés, on citera, à titre purement illustratif, les chlorhydrates, acétates, trifluoroacétates.

10

Dans un autre mode préféré de réalisation de l'invention, les composés de formule I soumis à l'étape d'ouverture sont des hydro-oxazo-pyridines. Par exemple, X peut être O.

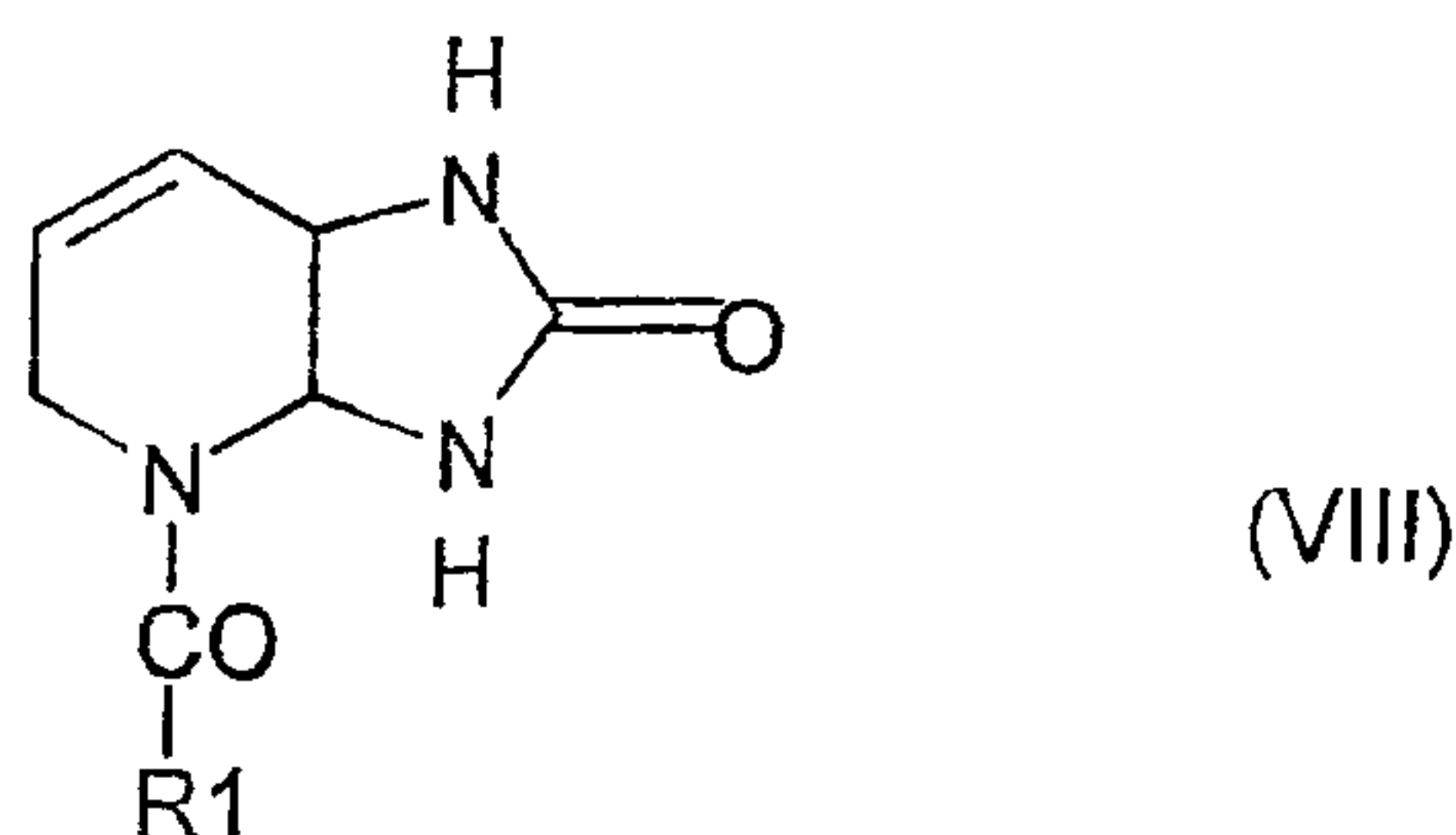
Des composés préférés répondent à la formule VII :



(VII)

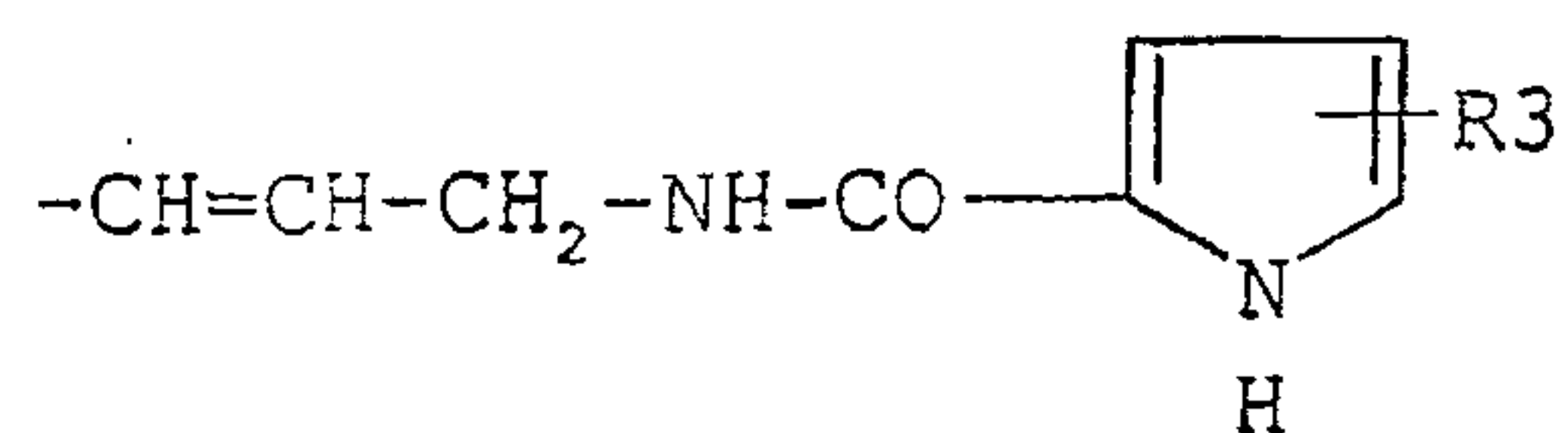
15

En portant à reflux une solution de ces composés dans un solvant tel que le DMF, on obtient des bicycles de formule VIII.



Dans encore un autre mode préféré de réalisation de l'invention, les composés de formule I sont des hydro-thiazopyridines. Par exemple, X peut représenter l'hétéroatome S.

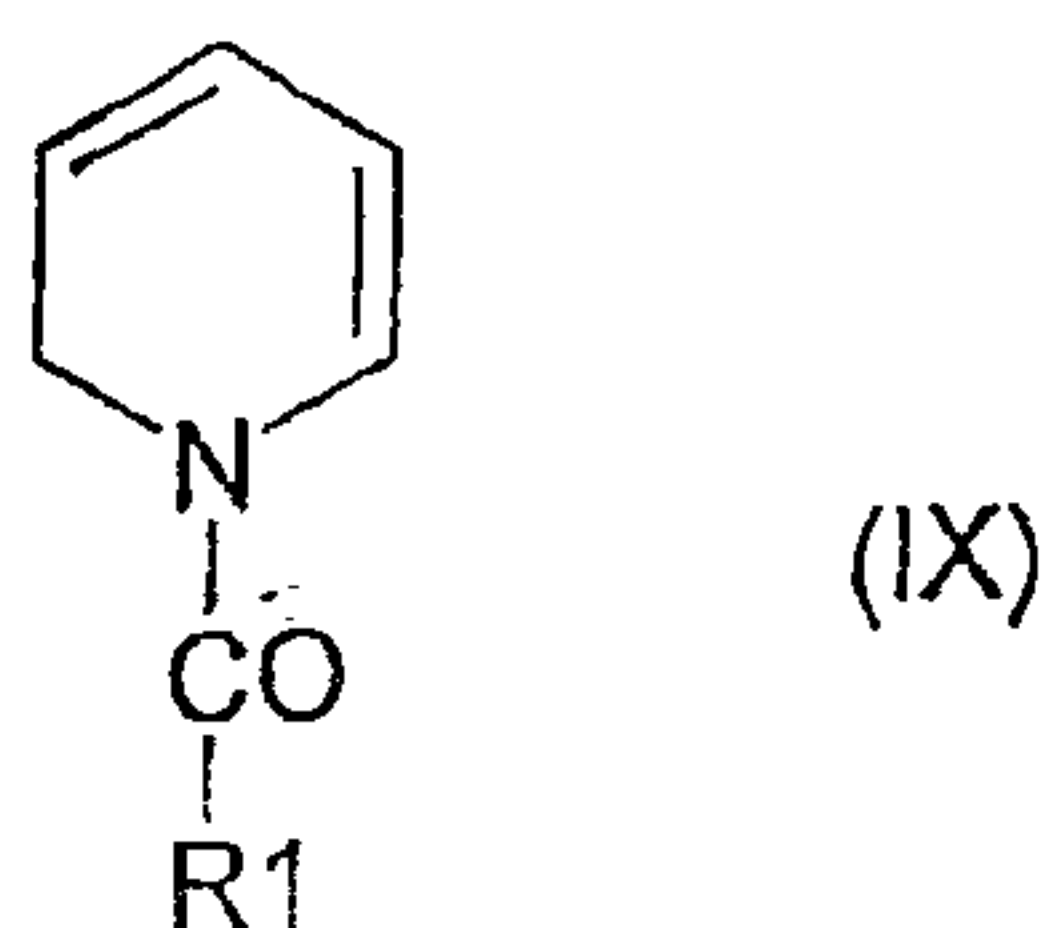
- 5 - Les composés de formule II obtenus par ouverture des composés de formule I définis ci-dessus sont substitués par une chaîne allylamine libre ou protégée sous forme de carbamate, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NHR}_1$, allylamide $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{COR}_1$ ou



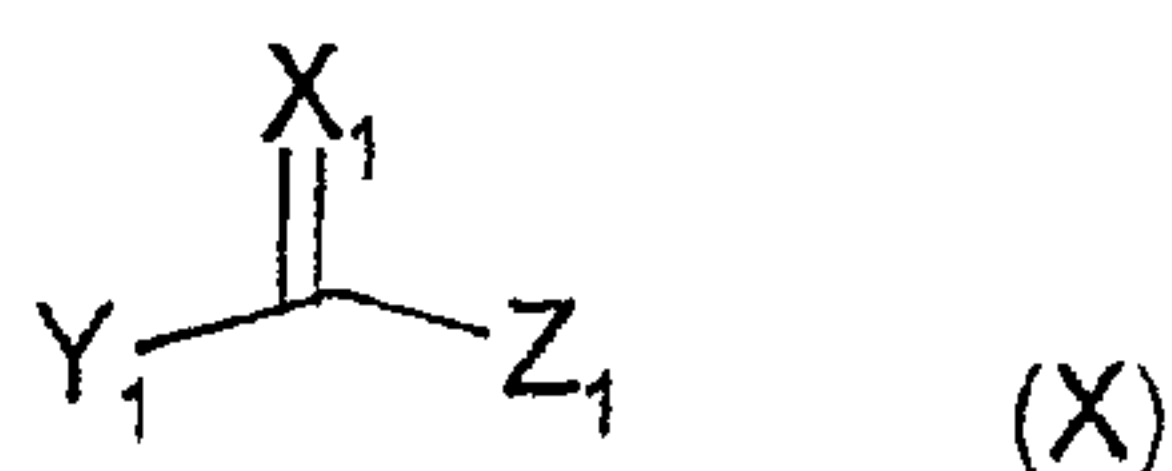
- 10 - R_3 occupant une, deux ou trois positions et représentant un halogène.

Selon une autre disposition supplémentaire de l'invention, lorsqu'on souhaite obtenir les composés de formule II sous forme de sels, on les fait réagir avec un acide approprié, tel
15 que mentionné ci-dessus.

Les bicycles de formule I, où X représente O, S ou NH et Y et Z représentent NH_2 , sont avantageusement obtenus par réaction d'une dihydropyridine de formule (IX) :



- 20 avec un dérivé de formule X :



dans laquelle :

- X_1 représente O, S ou NH, et
- Y_1 et Z_1 représentent NH_2 .

Cette réaction entre les composés de formules IX et X est
5 avantageusement réalisée en présence de brome dans des
solvants organiques tels que DMF et/ou CH_3CN , à température
ambiante et sous argon.

Les produits obtenus sont récupérés et purifiés si on le
10 souhaite, par exemple par chromatographie et les isomères sont
séparés si souhaité.

L'invention vise également, en tant que nouveaux produits,
les composés de formule II et, en tant qu-intermédiaires, les
15 composés de formule I tels que définis ci-dessus.

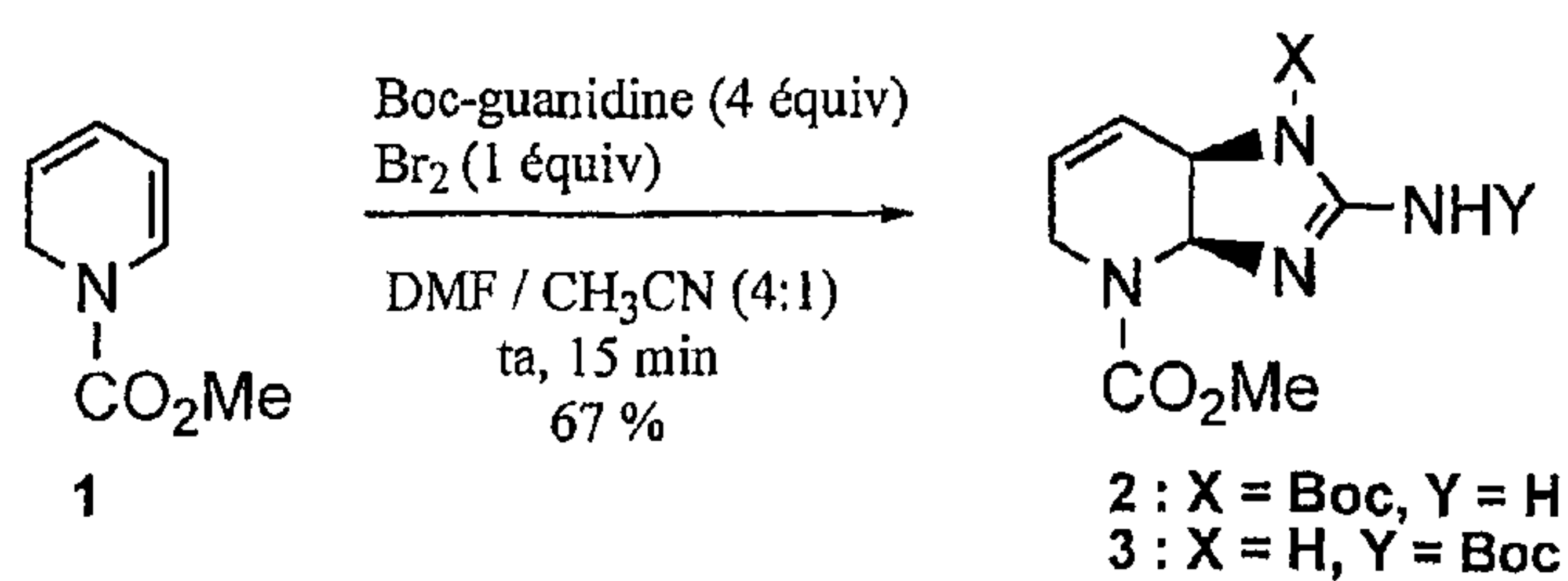
Les composés de l'invention sont avantageusement
utilisables pour la synthèse rapide de précurseurs naturels
par exemple d'alcaloïdes d'origine marine, comme l'hyménidine,
20 la chlathrodine et l'oroidine, pour la synthèse de produits
analogues d'alcaloïdes d'origine marine comme la girolline, ou
pour la synthèse de dérivés d'azasucres, le cas échéant
substitués et fonctionnalisés.

25 L'invention fournit ainsi les moyens pour obtenir par voie
de synthèse des précurseurs biogénétiques de produits dotés de
propriétés thérapeutiques de grand intérêt, notamment
présentant des activités immunosuppressives, anti-tumorales,
anti-microbiennes et anti-virales ou encore une activité anti-
30 appétente.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention sont donnés dans les exemples qui suivent.

5

Exemple 1 : 1-tert-butylate 4-méthylate de l'acide (cis)-2-amino-5, 7-dihydro-3aH-imidazo [4, 5- b] pyridine-1, 4-dicarboxylique (2) et méthylate de l'acide (cis)-2-tert-butoxycarbonylamino-1, 3a, 5,7-hexahydro- imidazof4, 5-b] pyridine-4-carboxylique (3)

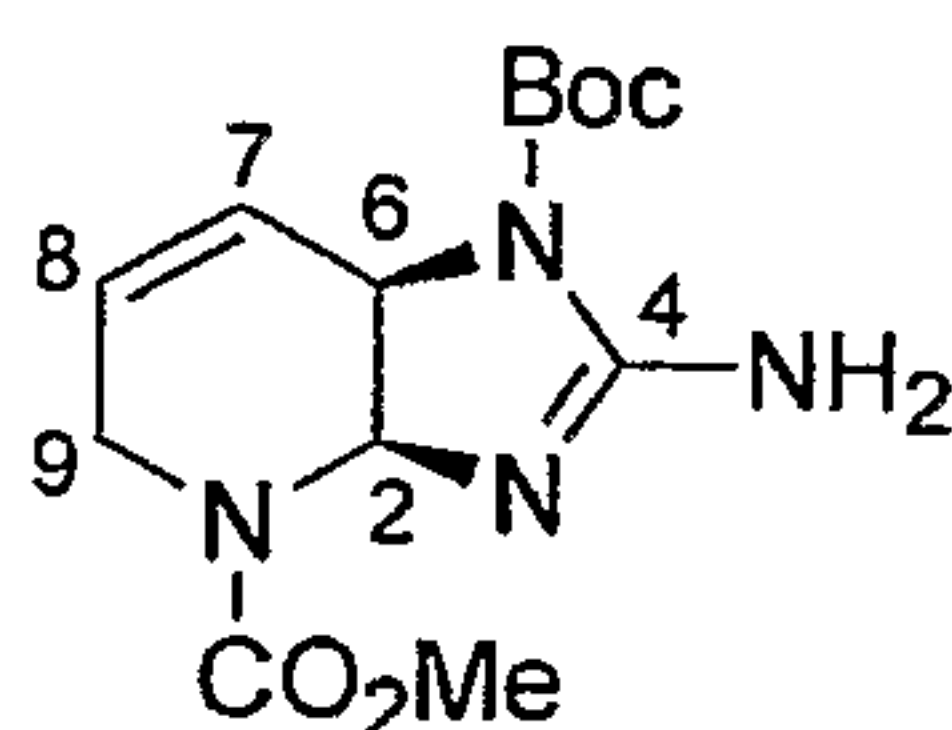


15

Une solution de Br₂ (0, 49 mL, 9,57 mmoles, 1 équiv) dans du DMF (5 mL) est ajoutée pendant 15 min à une solution de N-méthoxycarbonyl-1

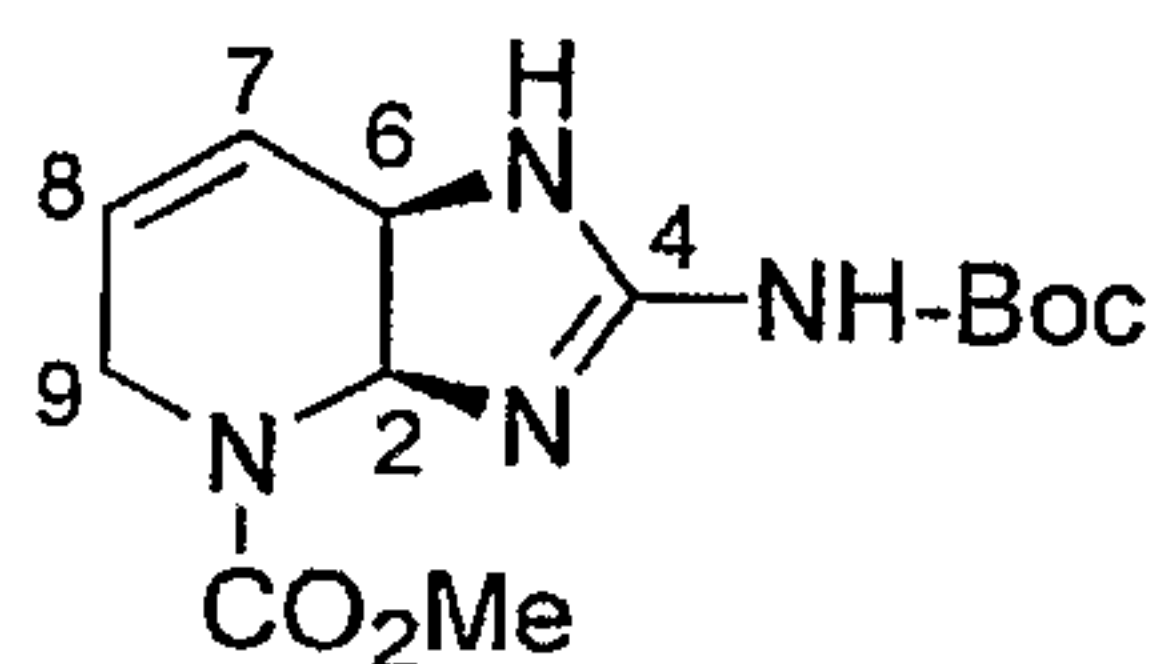
20

(1,33 g, 9,57 mmoles, 1 équiv.) et de Boc-guanidine (6,1 g, 38,3 mmoles, 4 équiv.) dans un mélange de DMF (15 mL) et de CH₃CN (5 mL), à température ambiante, et sous argon. La réaction étant terminée dès la fin de l'addition du brome, le solvant est évaporé à 50°C et le brut (11 g) chromatographié sur gel de silice à l'aide du dichlorométhane saturé avec de l'ammoniac. Les régioisomères 2 et 3 sont obtenus en mélange, sous la forme d'un solide jaune hygroscopique (1,9 g, 67 %). Les deux produits peuvent être facilement séparés par chromatographie sur couche de silice épaisse et analysés séparément :



2

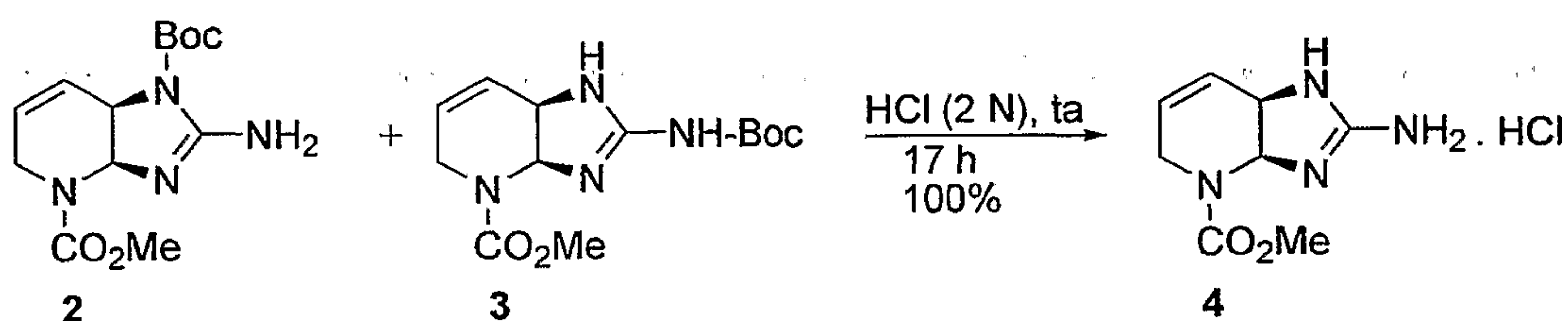
Régioisomère 2 : solide jaune ; F = 75,5°C (déc.) ; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) : δ = 1,55 (s, 9H, (CH₃)₃), 3,63 (m, 4H, 9-H_a), 3,75 (s, 6H, OCH₃), 4,19 (dd, J = 18 et 2 Hz, 1H, 9-H_b), 4,63 (m, 1H, 6-H), 5,82 (m, J = 2 et 11 Hz, 1H, 7-H), 6,07 (m large, 2H, 2-H et 8-H) ; ¹³C NMR (75,5 MHz, CD₃OD) : δ = 28,3 (CH₃)₃, 39,6 (C-9), 53,5 (C-3'), 55,0 (C-6), 70,0 (C-2), 84,4 (C-8''), 122,0 (C-7), 129,0 (C-8), 153,0, 156,0, 158,0 (C-4, co-carbamate) ; MS (ES) : m/z 296,9 [M+H]⁺, 196,8 [M+H-Boc]⁺ ; MSHR, calculé C₁₃H₂₀O₄N₄ [M+H]⁺ : 297,15628, trouvé : 297,15605.



3

Régioisomère 3 : solide jaune ; F = 117°C (déc.) ; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) : δ = 1,47 (s, 9H, (CH₃)₃), 3,47 (d, 18Hz,

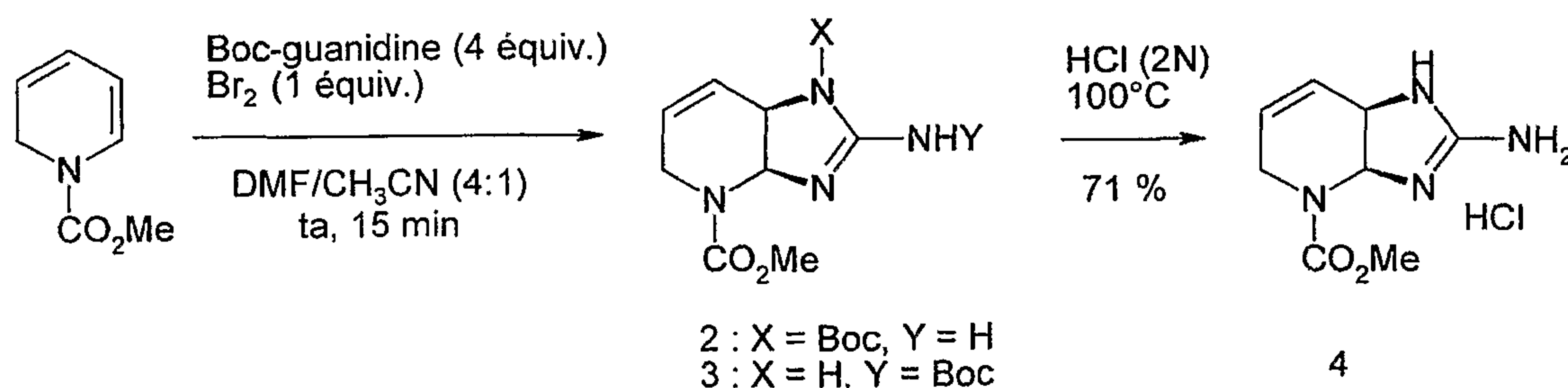
1H, 9-H_a), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,12 (d large, *J* = 8 Hz, 1H, 6-H), 4,31 (d large, *J* = 18 Hz, 2H, 9-H_b), 5,62 (dd, *J* = 2 et 11 Hz, 1H, 7-H), 5,85 (s large, 1H, 8-H), 6,46 (s large, 1H, 2-H) ; **NMR** ¹³C (75,5 MHz, CD₃OD) : δ = 28,4 (CCH₃), 39,1 (C-9), 53,6 (OCH₃), 55,9 (C-6), 70,2 (C-2), 84,8 C(tBu), 124,3 (C-8), 127,5 (C-7) ; **MS (ES)** : *m/z* 296,9 [M+H]⁺, 196,8 [M+H-Boc]⁺ ; **MSHR**, calculé C₁₃H₂₀O₄N₄ [M+H]⁺ : 297,15628, trouvé : 297,15769.



10 **Exemple 2 : chlorhydrate du méthylate de l'acide (cis)-2-amino-1,3a,5,7a-tétrahydro-imidazo[4,5-b]pyridine-4-carboxylique 4**

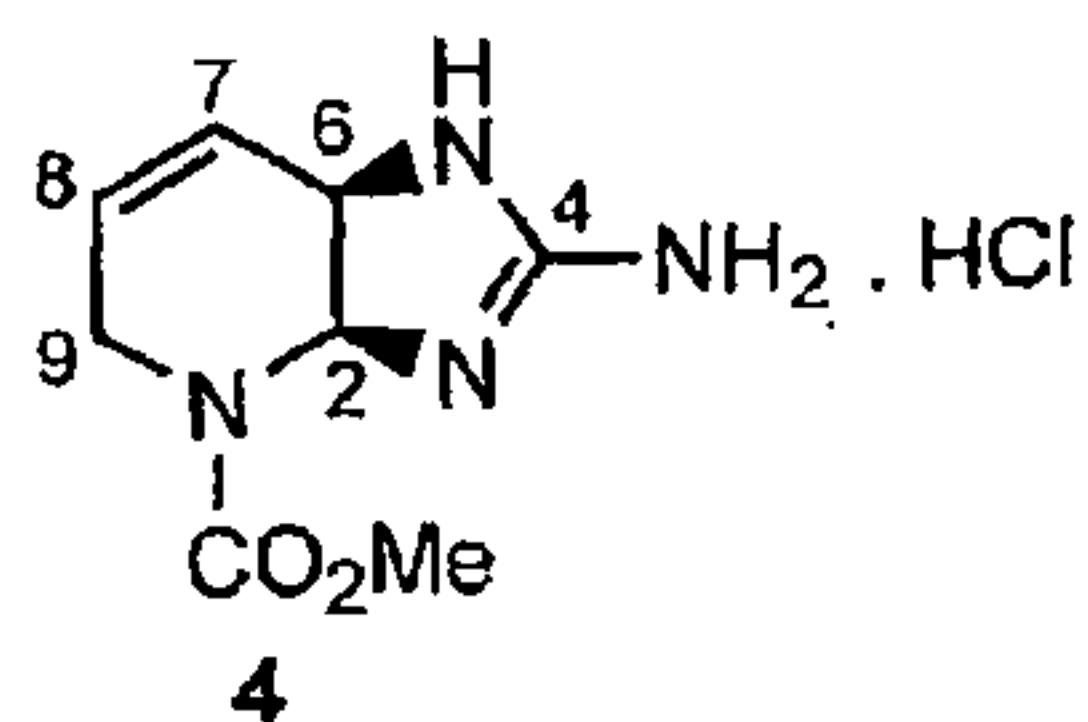
Une solution du mélange de produits 2 et 3 (124 mg, 0,42 mmole) dans HCl 2M (9 mL) est laissée sous agitation pendant 17 h à température ambiante, puis concentrée à sec. Le produit 4 est obtenu sous la forme de chlorhydrate semi-solide marron (99 mg, 0,42 mmole, quantitatif).

20 **Exemple 3 : synthèse du produit déprotégé 4 à partir de la dihydropyridine et sans purification des régioisomères**



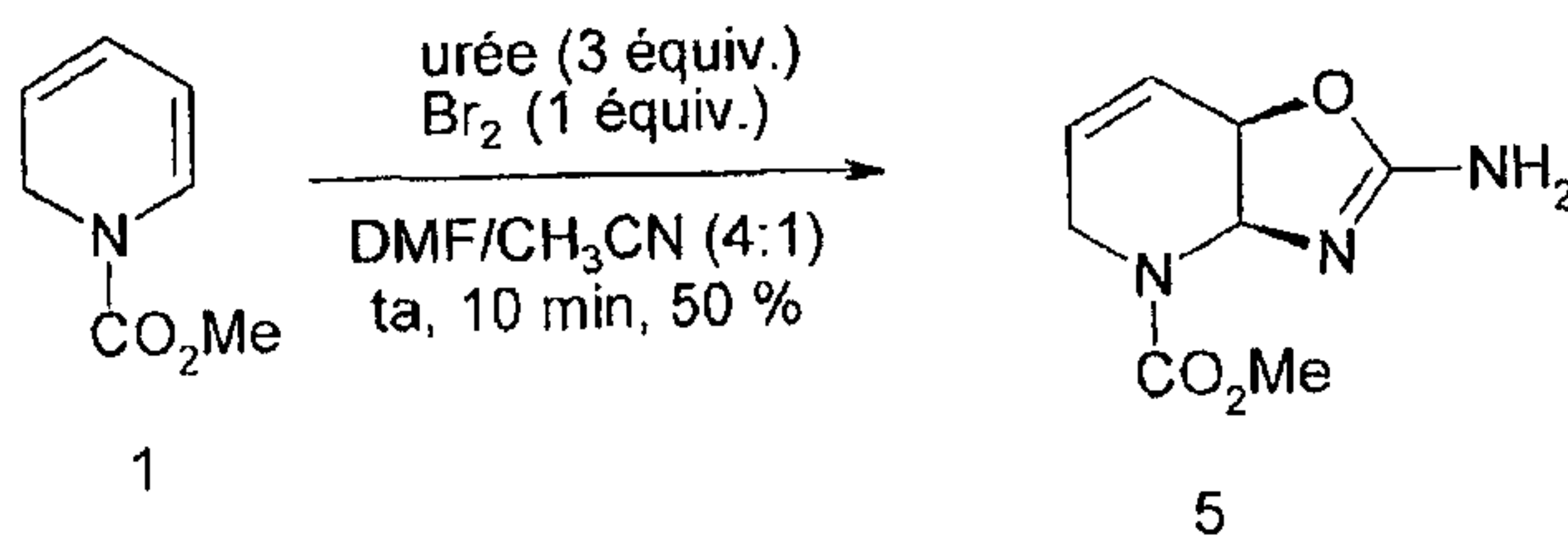
Une solution de Br₂ (0,73 mL, 14,3 mmoles, 1 équiv.) dans du DMF (5 mL) est ajoutée pendant 15 min à une solution de N-méthoxycarbonyl-1, 2-dihydropyridine 1 (2 g, 14,3 mmoles, 1 équiv.) et de Boc-guanidine (9,15 g, 57,5 mmoles, 4 équiv.) dans un mélange
5 de DMF (10 mL) et de CH₃CN (5 mL) à froid (0-5°C) et sous argon. La réaction étant terminée dès la fin de l'addition du brome, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée (600 mL).

La phase aqueuse est ensuite extraite par du DCM (3x200 mL). Le brut obtenu (3,5 g) est solubilisé dans un minimum de méthanol, puis
10 addition d'une solution d'acide chlorhydrique 2N (10 mL). La solution est portée à reflux pendant 5 min. Après refroidissement, le mélange réactionnel est lavé par l'éther, puis évaporé à sec pour donner 2,4 g du composé déprotégé 4, avec un rendement de 71 % sur les deux étapes.



15

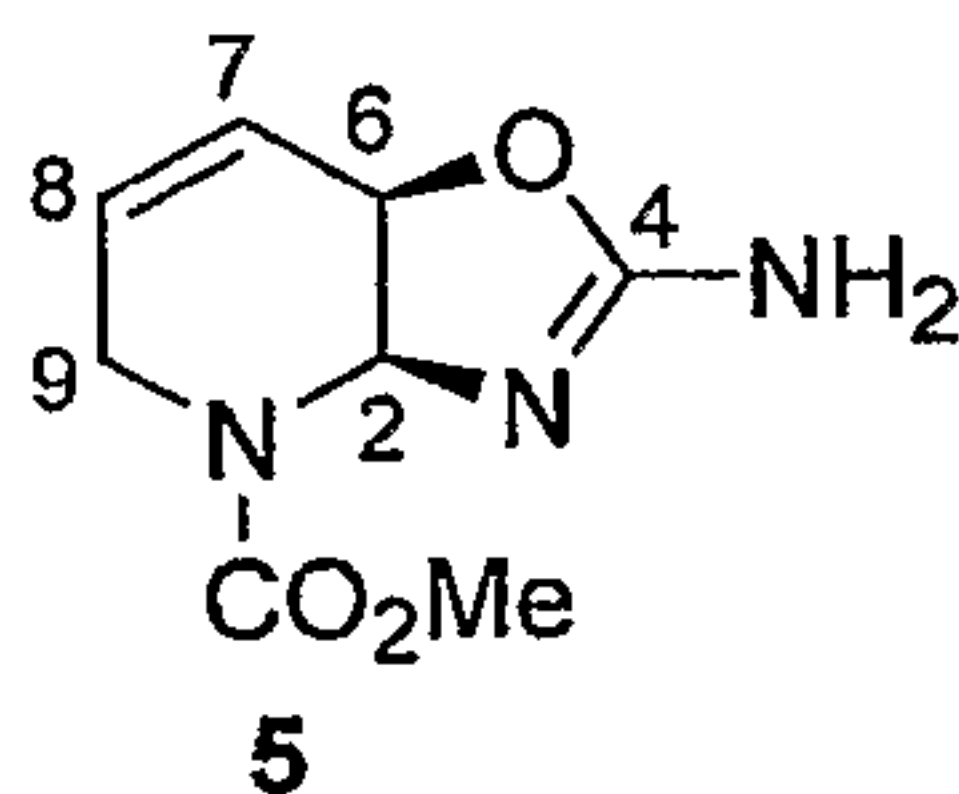
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) : δ = 3,69 (d large, J = 19 Hz, 1H, 9-H_b), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 4,25 (dd large, J = 19 et 4 Hz, 1H, 9-H_a), 4,47 (d large, J = 9 Hz, 1H, 6-H), 5,74 (qd, J = 10 Hz, 1H, 7-H), 6,08 (dd large, J = 10 et 4 Hz, 1H, 8-H), 6,39 (d, J = 8 Hz, 1H, 2-H) ;
20 **NMR** ¹³C (75,5 MHz, CD₃OD) : δ = 39, 7 (C-9), 52,0 (C-6), 54,0, OCH₃, 66,0 (C-2), 123,0 (C-7), 128,0 (C-8), 157,0, 160,0 (co-carbamate, C-4) ; **MS (ES)** : m/z 196,8 [M+H]⁺ ; **MSHR**, calculé C₈H₁₂O₂N₄ [M+H]⁺: 197,10385, trouvé : 197,10314.



Exemple 4 : (cis)-2-amino-5,7a-dihydro-3aH-oxazolo[4,5-b]pyridine-4-carboxylic acid methyl ester 5

Une solution de Br₂ (1 mL, 19,3 mmol, 1 équiv.) dans du DMF (5 mL) est ajoutée pendant 20 min à une solution de N-méthoxycarbonyl-1,2-dihydropyridine 1 (2,68 g, 19,3 mmol, 1 équiv.) et d'urée (2,3 g, 38,6 mmol, 3 équiv.) dans un mélange de DMF (19 mL) et de CH₃CN (6 mL), à température ambiante, et sous argon.

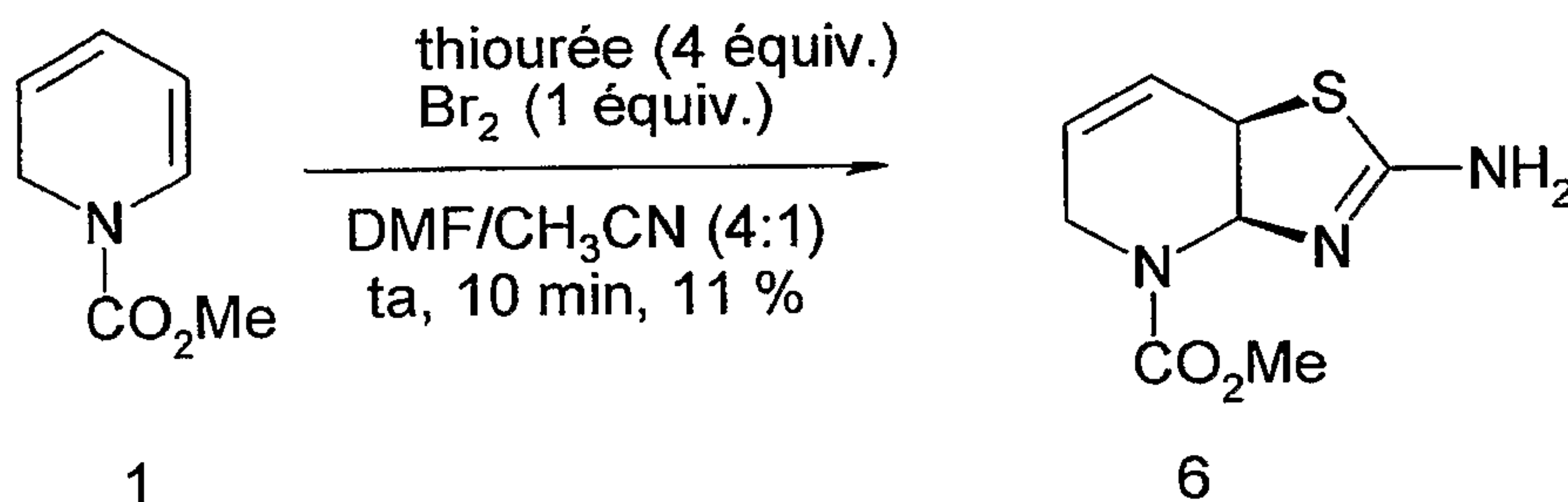
La réaction étant terminée dès la fin de l'addition du brome, le mélange réactionnel est concentré à sec. Le résidu est solubilisé dans du méthanol (30 mL), versé sur de l'eau glacé (150 mL), puis filtré sur Büchner. Le filtrat est alcalinisé (Na₂CO₃ 5 %) jusqu'à l'obtention d'un pH supérieur à 10. Après extraction par le dichlorométhane (4x100 mL), la phase aqueuse est saturée avec du NaCl puis re-extraite par le dichlorométhane (4x100 mL). Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant, le solide obtenu (5,94 g) est chromatographié sur gel de silice à l'aide du dichlorométhane (DCM) saturé à l'ammoniac puis DCM saturé par NH₃ : MeOH, 98:2. Le produit est obtenu sous la forme d'un solide beige (1,9 g, 50 %).



Solide beige, F = 176° (déc.) ; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) : δ = 3,65 (d large, J = 18 Hz, 1H, 9-H_a), 3,75 (s, 3H, 3'-H), 4,18 (dd, J = 18 et 4 Hz, 1H, 9-H_b), 5,0 (dd, J = 8 et 4 Hz, 1H, 6-H), 5,7 (m, J = 4 et 11 Hz, 1H, 7-H), 6,1 (dd, J = 11 et 4 Hz, 1H, 8-H), 6,27 (d large, J = 8 Hz, 1H, 2-H) ; RMN ¹H (300 MHz, d⁶-DMSO) : δ = 3,50 (d large, J = 18 Hz, 1H, 9-H_a), 3,63 (s, 3H, OCH₃), 4,04 (dd large,

$J = 18$ et 4 Hz, $1H$, $9-H_b$), $4,91$ (dd, $J = 8$ et 4 Hz, $1H$, $6-H$), $5,65$ (d large, $J = 11$ Hz, $1H$, $7-H$), $6,1$ (m, $4H$, $2-H$, $8-H$, NH_2) ; **RMN** ^{13}C ($75,5$ MHz, d^6 -DMSO) : $\delta = 38,3$ (C-9), $52,5$ (OCH₃), $70,7$ (C-6), $72,6$ (C-2), $122,3$ (C-7), $129,0$ (C-8), $155,4$ (co-carbamate, $160,6$ (C-4) ; **MS (ES)** : m/z $197,9$, $[M+H]^+$; **MSHR**, calculé pour $C_8H_{11}O_3N_3$ $[M+H]^+$: $198,08787$, trouvé : $198,08771$; **Anal. Elem. pour $C_8H_{11}O_3N_3$** : calculé C($48,73$ %), H($5,58$ %), N($21,32$ %), O($24,37$ %) ; trouvé C($48,49$ %), H($5,67$ %), N($21,32$ %), O($24,27$ %).

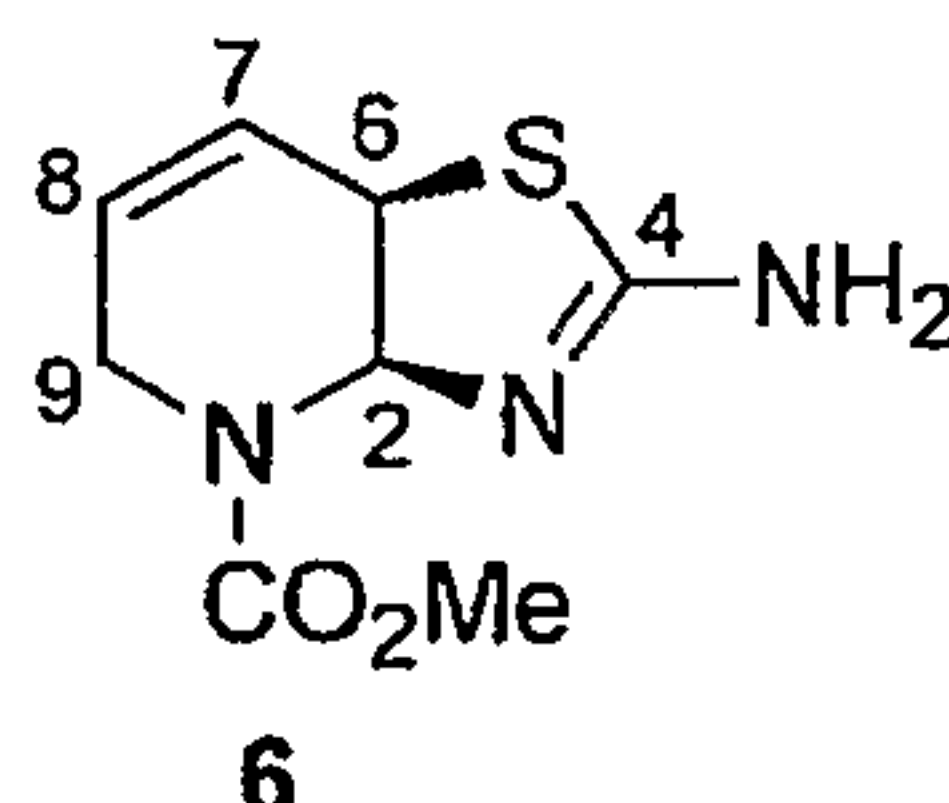
10



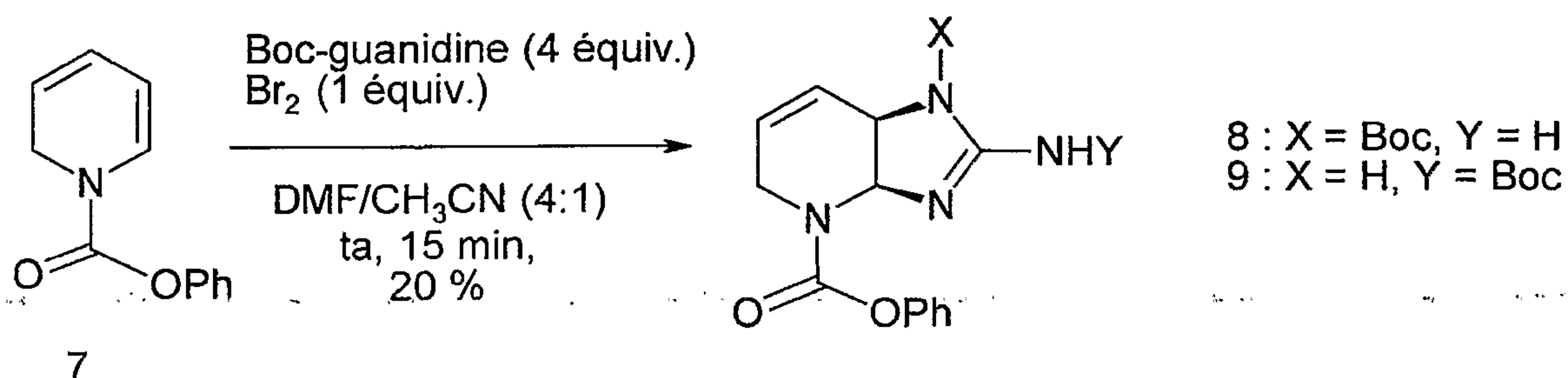
Exemple 5 : (cis)-amino-5,7a-dihydro-3aH-thiazolo[4,5-b]pyridine-4-carboxylic acid methyl ester 6

Une solution de Br_2 ($0,71$ mL, $13,9$ mmol, 1 équiv.) dans du DMF (5 mL) est ajoutée pendant 10 min à une solution de N -méthoxycarbonyl-1,2-dihydropyridine **1** ($1,92$ g, 13 mmol, 1 équiv.) et de thiourée ($3,95$ g, 52 mmol, 4 équiv.) dans le DMF (15 mL)/CH₃CN (5 mL), à température ambiante et sous argon. La réaction étant terminée dès la fin de l'addition du brome, le mélange réactionnel est concentré deux fois environ, versé sur de l'eau glacée (200 mL), puis filtré sur Büchner. Le filtrat est alcalinisé (Na_2CO_3 5 %) jusqu'à l'obtention d'un pH supérieur à 10 , puis saturé avec du NaCl. Après extraction au DCM, séchage sur $MgSO_4$ et évaporation du solvant, le liquide obtenu ($10,8$ g) est chromatographié sur gel de silice DCM (sat. NH_3), puis DCM (sat. NH_3 /MeOH, 2 %).

Le produit **6** ($R_f = 0,39$, DCM/MeOH(NH₃), 98:2) est obtenu sous la forme d'un solide blanc (0,32 g, 11 %).



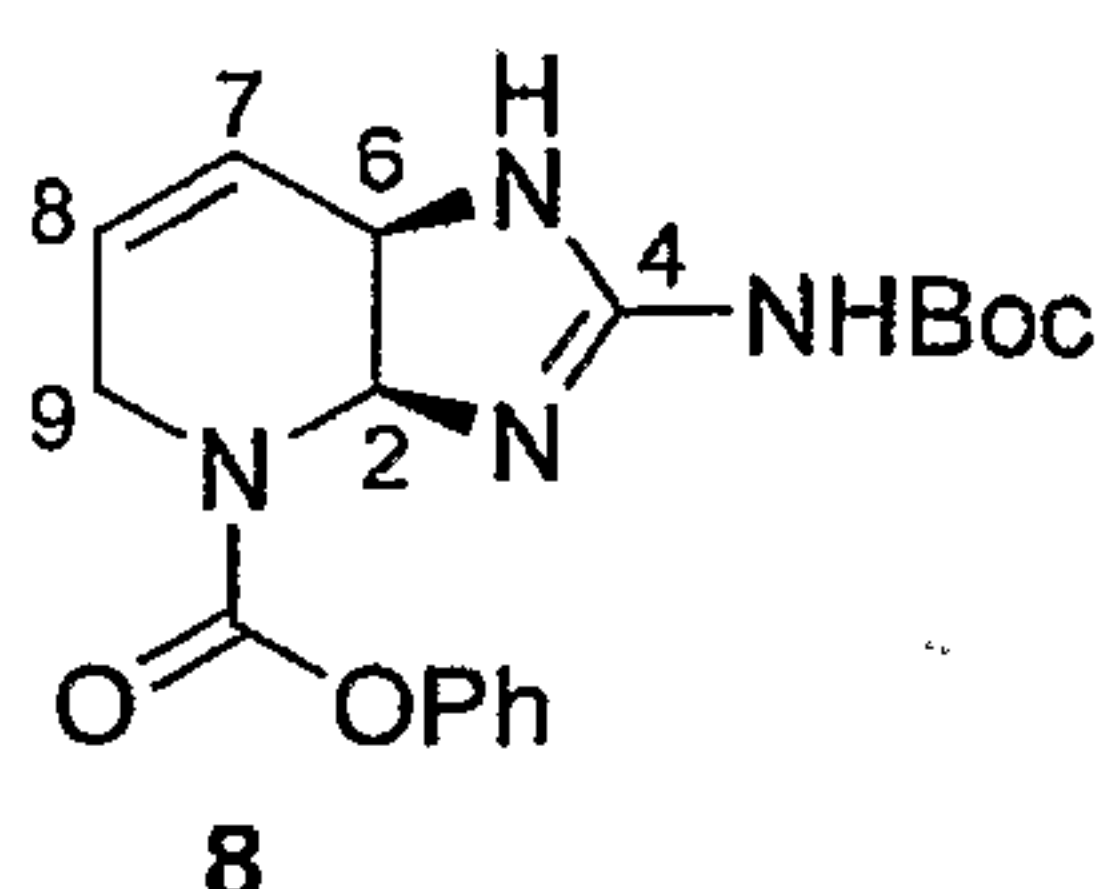
RMN ¹H (300 MHz, acétone-d₆) : $\delta = 3,64$ (m large, 9-H_a), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 4,17 (d, $J = 17$ Hz, 1H, 9-H_b), 4,30 (m, 6-H), 5,50 (m, $J = 2$ Hz, $J = 10$ Hz, 1H, 7-H), 5,76 (m, 1H, 8-H), 6,19 (m, 1H, 2-H). **RMN ¹³C** (75,5 MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 38,6$ (C-9), 47,5 (C-6), 52,6 (OCH₃), 79,0 (C-2), 123,5 (C-7), 125,7 (C-8), 155,2 (C-4), 156,9 (CO carbamate). **MS (IE)** : $m/z = 213 [M]^+$.



Exemple 6 : (cis)-2-amino-5,7a-dihydro-3aH-imidazo[4,5-b]pyridine-1,4-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 4-phenyl ester 8 et (cis)-2-tert-butoxycarbonylamino-1,3a,5,7a-hexahydro-imidazo[4,5-b]pyridine-4-carboxylic acid phenyl ester 9

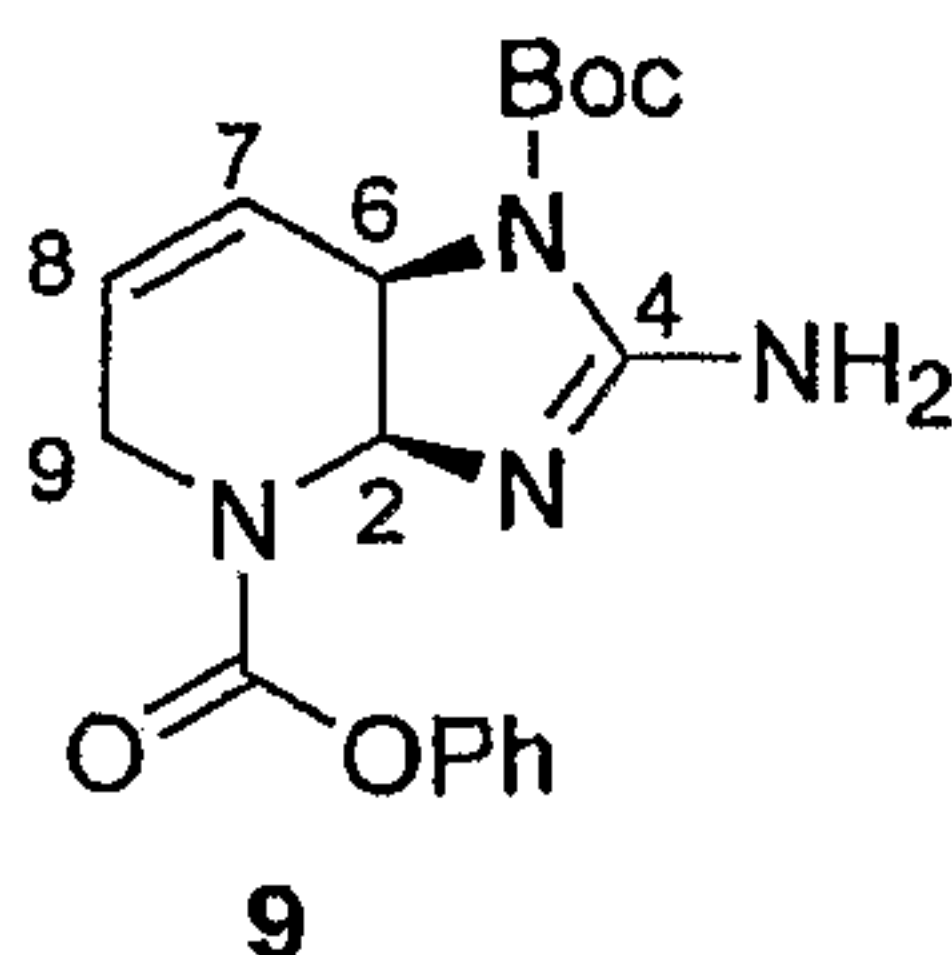
Une solution de Br₂ (0,36 mL, 7 mmoles, 1 équiv.) dans du DMF (5 mL) est ajoutée sur une période de 15 min à une solution de N-phényloxycarbonyl-1,2-dihydropyridine **7** (1,42 g, 7 mmoles, 1 équiv.) et de Boc-guanidine (4,5 g, 28 mmoles, 4 équiv.) dans DMF (15 mL)/CH₃CN (5 mL), à température ambiante et sous argon. La réaction étant

terminée dès la fin de l'addition du brome, le solvant est évaporé sous vide et le brut (2 g) chromatographié sur gel de silice (DCM sat. NH_3). Les deux régiosomères ($R_f = 0,40$, DCM(NH_3)) sont obtenus sous la forme d'un solide blanc
 5 (1,9 g, 6,42 mmoles, 20 %). Les deux produits **8** et **9** sont facilement purifiés par chromatographie sur couche épaisse.



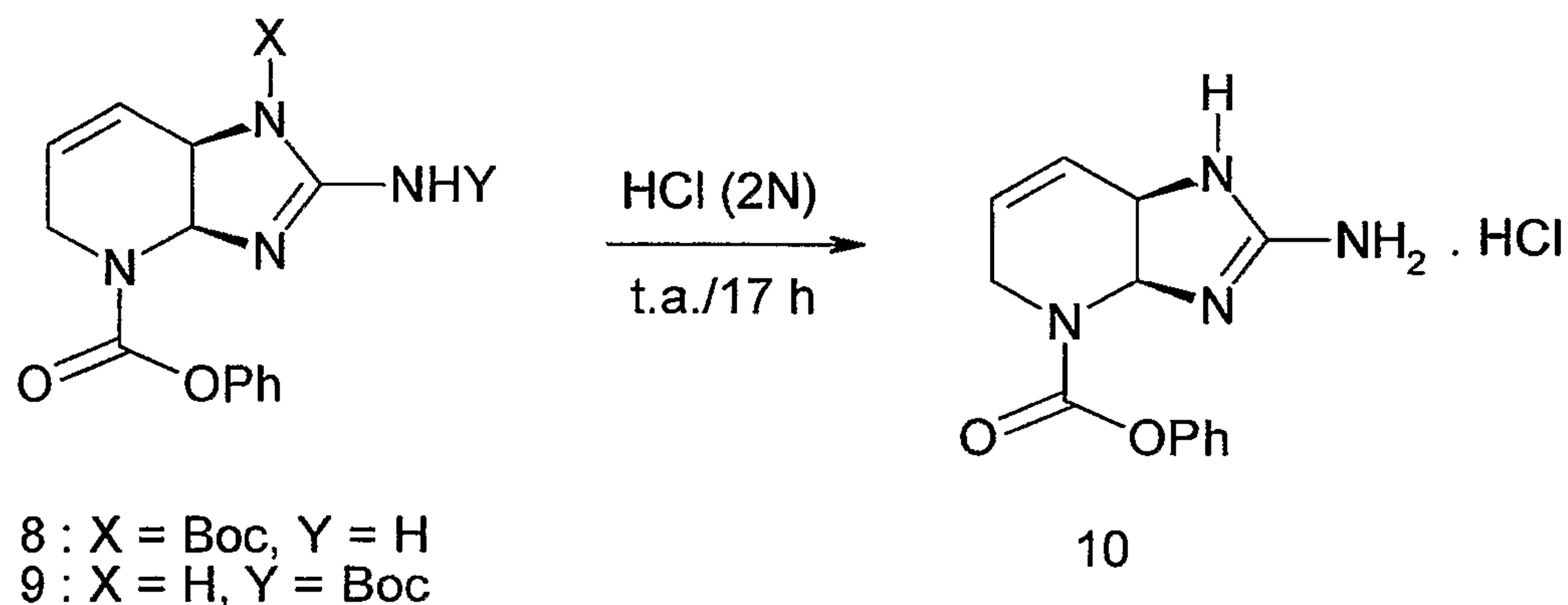
10 **(cis)-2-amino-5,7a-dihydro-3aH-imidazo[4,5-b]pyridine-1,4-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 4-phenyl ester 8 :**

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) : $\delta = 1,56$ (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 3,78 (dd, 1H, 9- H_a , $J = 18$ Hz), 4,33 (dd, $J = 18$
 15 Hz, 1H, 9- H_b), 4,73 (m, 1H, 6-H), 5,88 (d large, 1H, $J = 10$ Hz, 7-H), 6,11 (m, 1H, 8-H), 6,24 (dd, $J = 8$ Hz, 1H, 2-H), 7,26 (m, 5H, H-phényl) ; **RMN ^{13}C** (75,5 MHz, CD_3OD) : $\delta = 28,7$ C(CH_3) $_3$, 40,1 (C-9), 55,6 (C-6), 70,5 (C-2), 84,8 (CtBu), 122,8 (C-8), 122,8 (C-8), 127,1 (C-7),
 20 123,3, 130,7 (C-Ph), 153,0 (C-4) ; **MS (IE)** : m/z 358 $[M]^+$, 257 $[M-\text{Boc}]^+$.



Phénylate de l'acide (cis)-2-tert-butoxycarbonylamino-1,3a,5,7a-tétrahydro-imidazo[4,5-b]pyridine-4-carboxylique 9 :

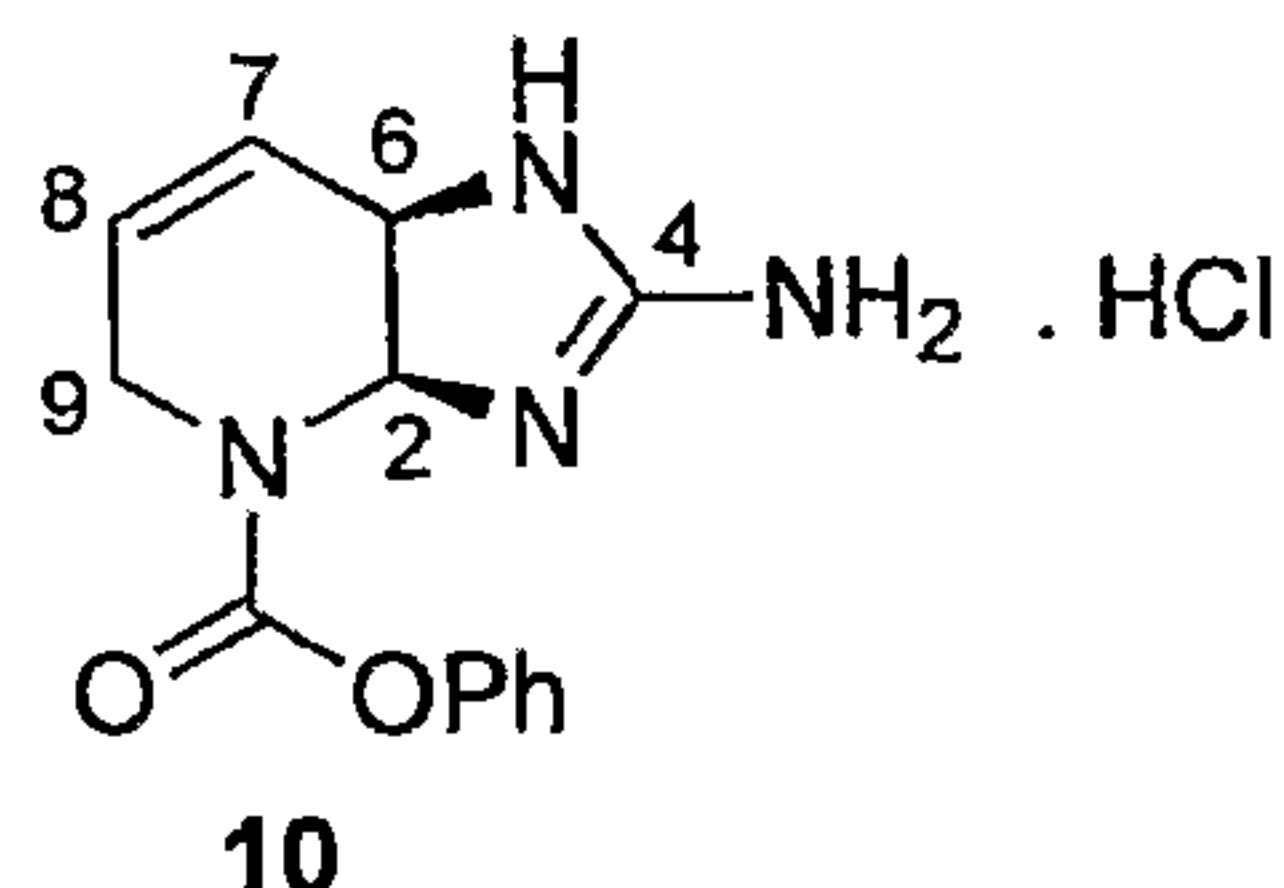
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) : δ = 1,46 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 3,57 (dd, J = 19 Hz, 1H, 9- H_a), 4,18 (d, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 4,40 (dd, J = 19Hz, H, 9- H_b), 5,68 (m, 1H, 7-H), 5,87 (m, 1H, 8-H), 6,55 (dd, J = 8 Hz, 1H, 2-H), 7,22 (m, 5H, H-phényl) ; RMN ^{13}C (75,5 MHz, CD_3OD) : δ = 28,9 (CH_3)₃, 40,1 (C-9), 56,5 (C-6), 70,5 (C-2), 85,8 (CtBu), 122,8 (C-Ph), 124,8 (C-8), 127,1 (C-7), 128,3, 130,7 (C-Ph) ; MS (IE) : m/z 358 $[\text{M}]^+$, 257 $[\text{M}-\text{Boc}]^+$.



Exemple 7 : chlorhydrate du phénylate de l'acide (cis)-2-amino-1,3a,5,7a-tétrahydro-imidazo[4,5-b]pyridine-4-carboxylique 10

Une solution d'un mélange de produits 8 et 9 (54 mg, 0,15 mmole) dans HCl (2 M, 5 mL) est agitée pendant 17 h à température ambiante, puis concentrée à sec. Le produit 10 (R_f = 0.5, acétone/AcOEt/eau/HCOOH, 30 : 50 : 5 : 5) est obtenu sous forme d'un solide jaune-marron (37 mg, 84 %).

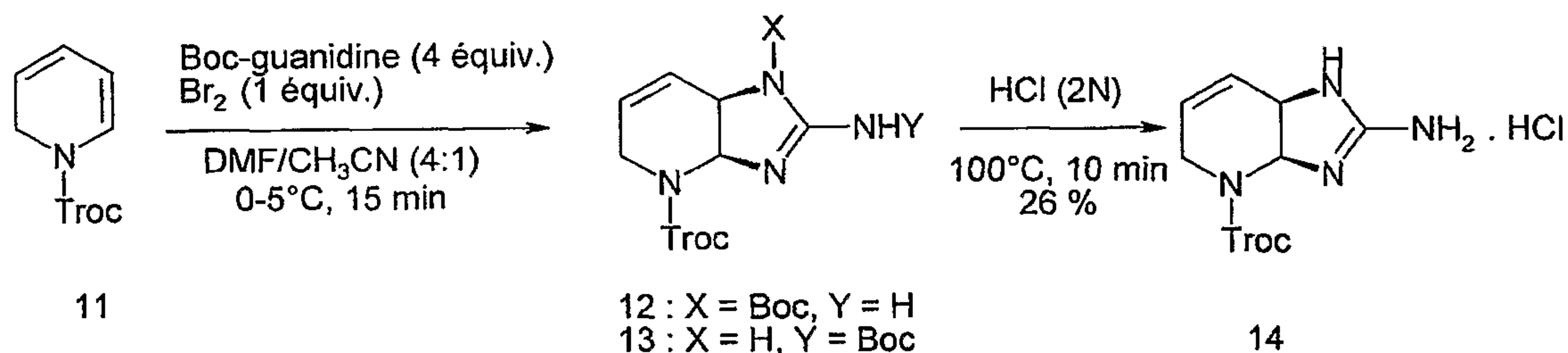
16



RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) : δ = 3,84 (dd, J = 18 Hz, 1H, 9- H_a), 4,36 (dd, J = 18 Hz, 1H, 9- H_b), 4,53 (s large, 1H, 6-H), 5,78 (dd, 1H, et 5 Hz, 7-H = 10), 6,13 (m large, 1H, 8-H), 6,50 (m large, 1H, 2-H) 7,32 (m, 5H, H-phényl) ;

RMN ^{13}C (75,5 MHz, CD_3OD) : δ = 40,2 (C-9), 52,1 (C-6), 66,6 (C-2), 123,2 (C-8), 127,4 (C-7), 130,8, 130,9 (C-Ph), 152,7 (C-4), 160,5 (carbamate) ; **MS (ES)** : m/z 259,2 $[M+\text{H}]^+$.

10

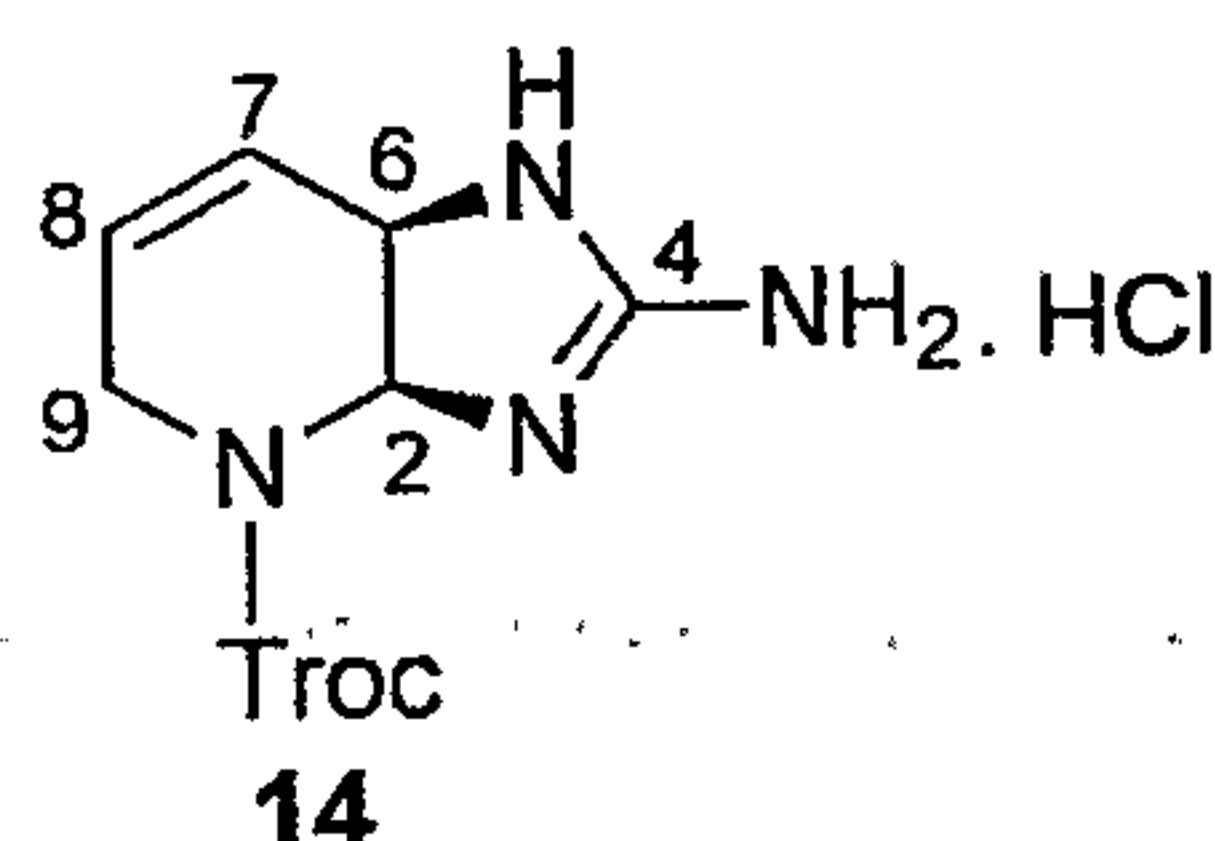


Exemple 8 : chlorhydrate du 2,2,2-trichloroéthylate de l'acide (cis)-2-amino-1,3a,5,7a-tétrahydro-imidazo[4,5-b]pyridine-4-carboxylique

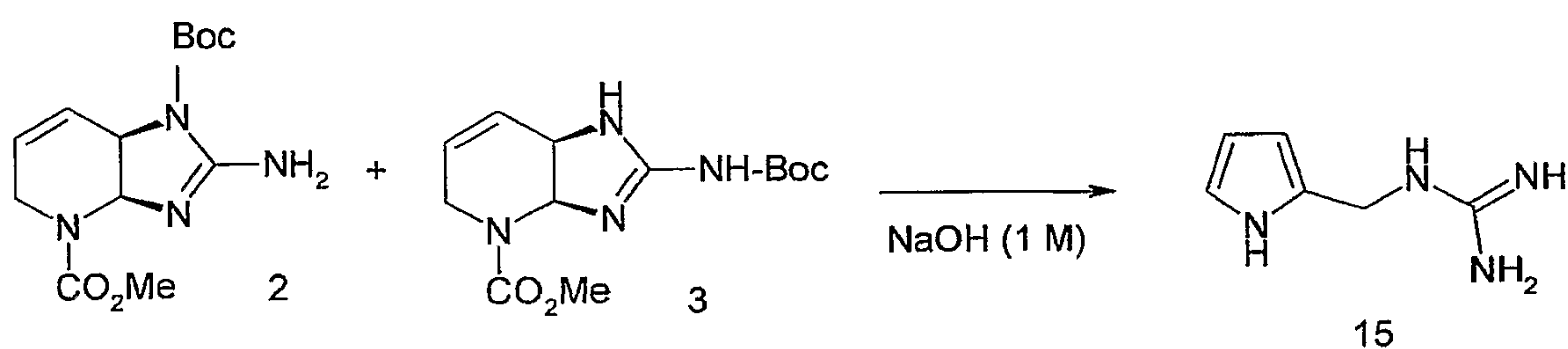
Une solution de Br_2 (0,79 mL, 15,5 mmoles, 1 équiv.) dans DMF (5 mL) est ajoutée sur une période de 15 min à une solution de *N*-trichloroéthylcarbonyl-1,2-dihydropyridine **11** (4 g, 15,5 mmoles, 1 équiv.) et de Boc-guanidine (10 g, 62,0 mmoles, 4 équiv.) dans DMF (10 mL)/ CH_3CN (5 mL) à froid (0-5°C) et sous argon. La réaction étant terminée dès la fin de l'addition du brome, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée (600 mL). La phase aqueuse est ensuite extraite par du DCM (3x200 mL). Les phases organiques sont réunies, puis lavées à l'eau et évaporées à sec. Le brut obtenu (3,5 g) est

17

solubilisé dans un minimum de méthanol, puis porté à reflux dans 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 2N pendant 10 minutes. Après refroidissement, le mélange réactionnel est lavé par l'éther puis évaporé à sec pour donner 1,4 g du produit déprotégé **14** avec un rendement de 26 % sur les deux étapes.



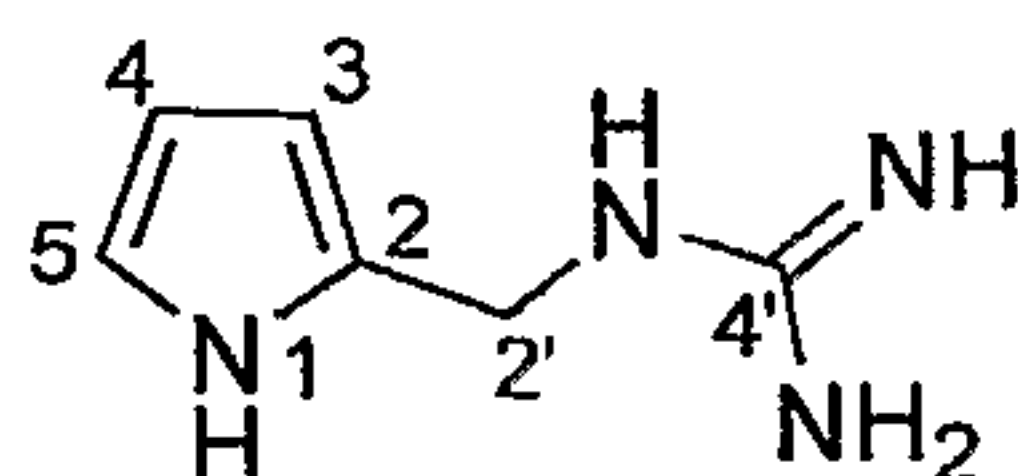
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) : δ = 3,74 (d large, J = 17 Hz, 1H, 9-H_a), 4,18 (d large, J = 17 Hz, H, 9-H_b), 4,50 (d large, J = 8 Hz, 1H, 6-H), 4,95 (m, 2H, H-Troc), 5,74 (d, J = 9 Hz, 1H, 7-H), 6,07 (m, 1H, 8-H), 6,24 (d, J_{2-6} = 8 Hz, 1H, 2-H) ; **NMR ¹³C** (62,5 MHz, CD₃OD) : δ = 40,1 (C-9), 51,8 (C-6), 66,3 (C-2), 76,6 (CH₂-Troc), 122,9 (C-8), 127,0 (C-7), 156,0 (C-4), 160,0 (carbamate) ; **MS (ES)** : m/z 313,0 ; 315,0 ; 317,0 [M]⁺.



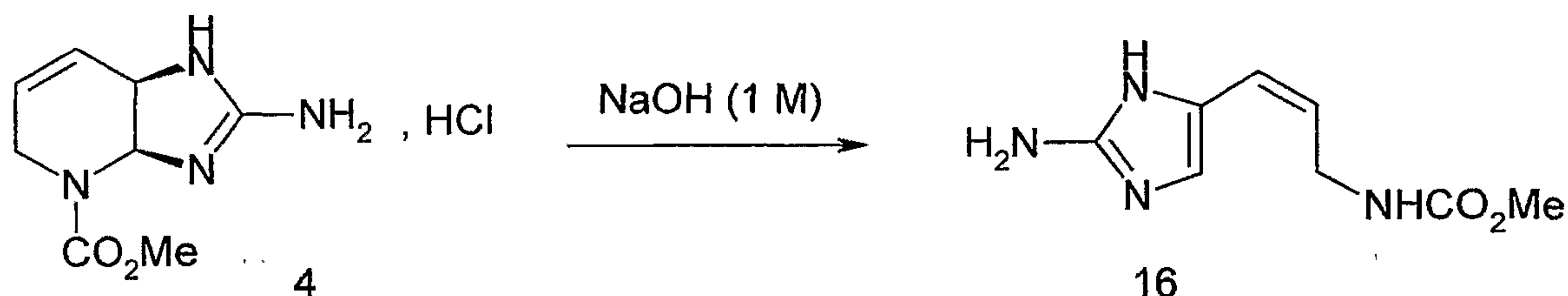
20

Exemple 9: N-(1H-pyrrol-2-yl)-guanidine formate 15

Une solution du mélange d'isomères 2 et 3 (131 mg, 0,44 mmole) dans NaOH 1M (10 mL) est chauffée au reflux pendant 20 min. Après refroidissement à température ambiante, neutralisation à l'aide d'une solution HCl 1M, le mélange réactionnel est concentré à sec. Le résidu solide est trituré par du méthanol, puis filtré. Le filtrat est concentré à sec (333 mg), puis chromatographié sur gel de silice (acétone/AcOEt/H₂O/HCO₂H, 360:600:12:12, puis 300:500:50:50) pour donner 54 mg de **15** (R_f = 0.44, acétone/AcOEt/H₂O/HCO₂H, 30:50:5:5) avec 67 % de rendement.

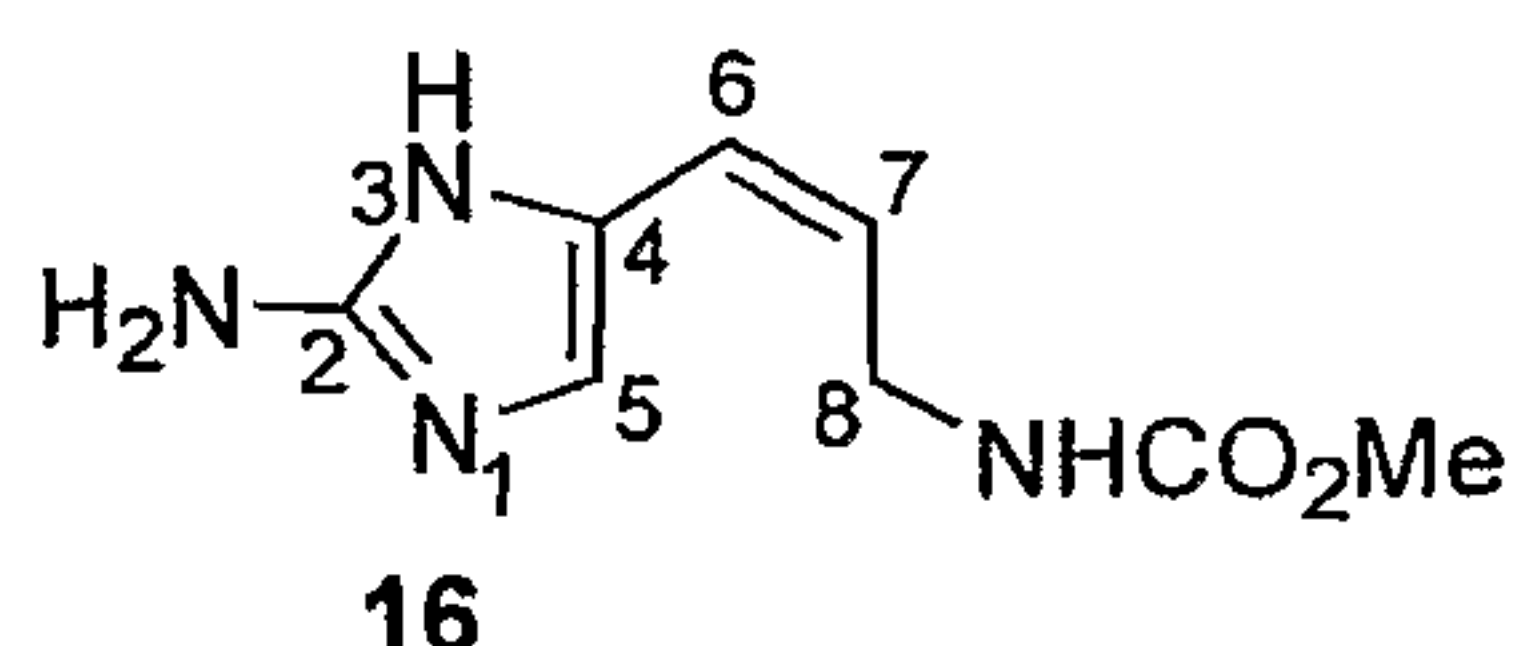
**15**

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) : δ = 3,34 (s, 2H, 2'-H), 6,04 (m, 1H, 3-H), 6,09 (m, 1H, 4-H), 6,73 (app s, 1H, 5-H), 8,58 (s large, 1H, HCO₂D) ; **RMN ¹³C** (75,5 MHz, CD₃OD) : δ = 39,6 (C-2'), 108,4, 108,9 (C-3, C-4), 119,5 (C-5), 126,6 (C-2), 158,4 (C-4') ; **MS (ES)** : m/z 139,2 [M+H]⁺ ; **HRMS**, calculé C₆H₁₀N₄ [M+H]⁺ : 139,09837, trouvé : 139,09843.

**Exemple 10 : méthylate de l'acide [3-(2-amino-2,3-dihydro-1H-imidazo-4-yl)-allyl]-carbamique 16**

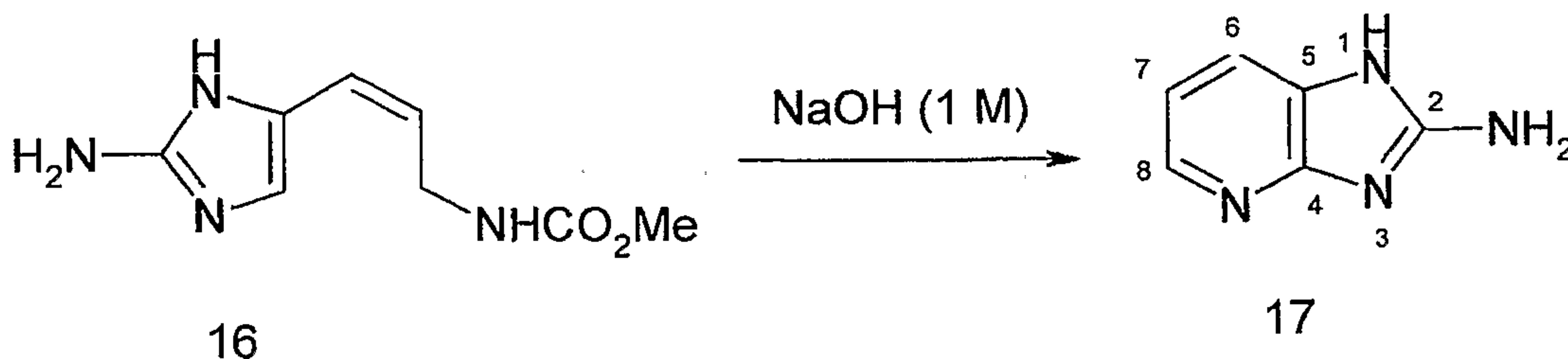
A 4 ml d'une solution NaOH (1 mL), on ajoute 0,111 g (0,47 mmole) de l'ester méthylique de l'acide 2-amino-1,3a,5,7a-tetrahydro-imidazo[4,5-b]pyridine-4

carboxylique **4**. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation pendant 5 minutes (réaction contrôlée par CCM). Après refroidissement, on ajoute une solution tampon de phosphate (pH = 7) (20 mL), et le mélange est extrait au BuOH jusqu'à épuisement. Les phases organiques sont regroupées et évaporées à sec pour donner 0,079 g d'amine allylique **16** sous forme d'un solide marron avec un rendement de 85 %.



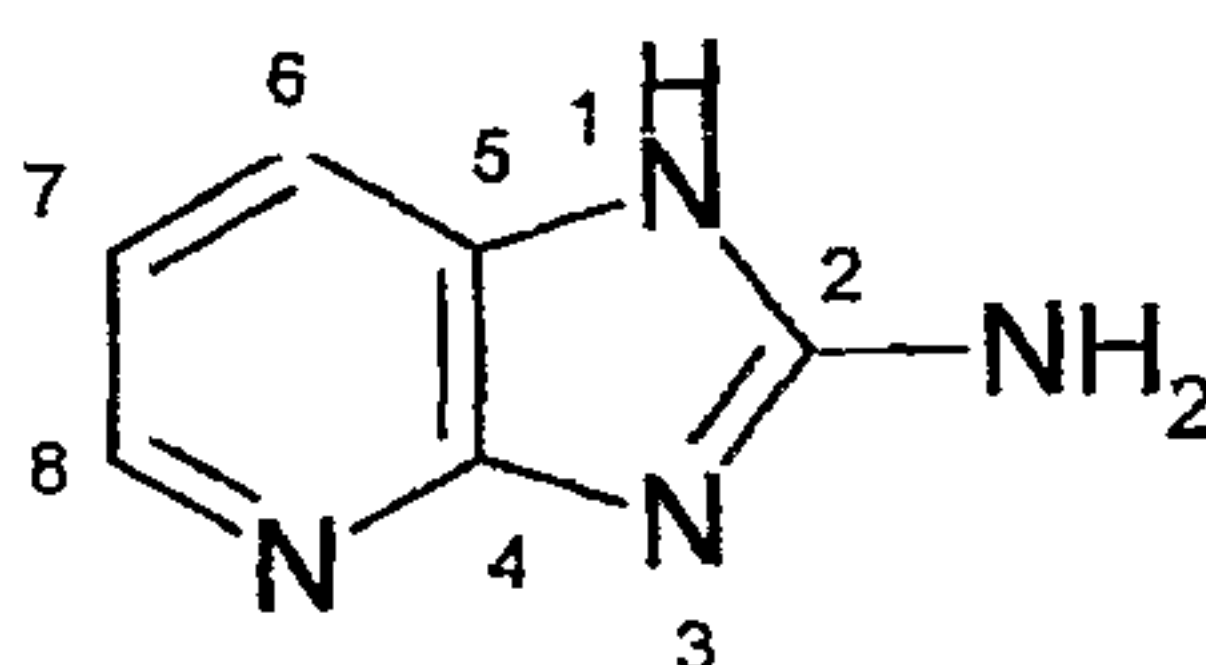
10

RMN ^1H (300 MHz, $\text{d}_1\text{-TFA}$) : δ = 3,88 (s, 3H, OMe), 4,09 (dd, J = 7 et 2 Hz, 2H, 8-H), 5,87 (dt, J = 7 Hz, 12 Hz, 1H, 7-H), 6,23 (d, J = 12 Hz, 1H, 6-H), 6,73 (s, 1H, 5-H) ; **RMN ^1H** (300 MHz, CD_3OD) : δ = 3,64 (s, 3H, OMe), 3,96 (dd, J = 7 et 1 Hz, 2H, 8-H), 5,37 (dt, J = 7 et 11 Hz, 1H, 7-H), 6,15 (d, J = 11 Hz, 1H, 6-H), 6,51 (s, 1H, 5-H) ; **RMN ^{13}C** (75,5 MHz, CD_3OD) : δ = 41,0 (C-8), 52,5 (OMe), 118,0 (C-5), 121,0 (C-6), 125,0 (C-7), 130,0 (C-4), 151,0, 160,0 (C-2 et CO carbamate) ; **MS (ES)** : m/z 197,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **MSHR**, calculé $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 197,10385, trouvé : 197,10395.

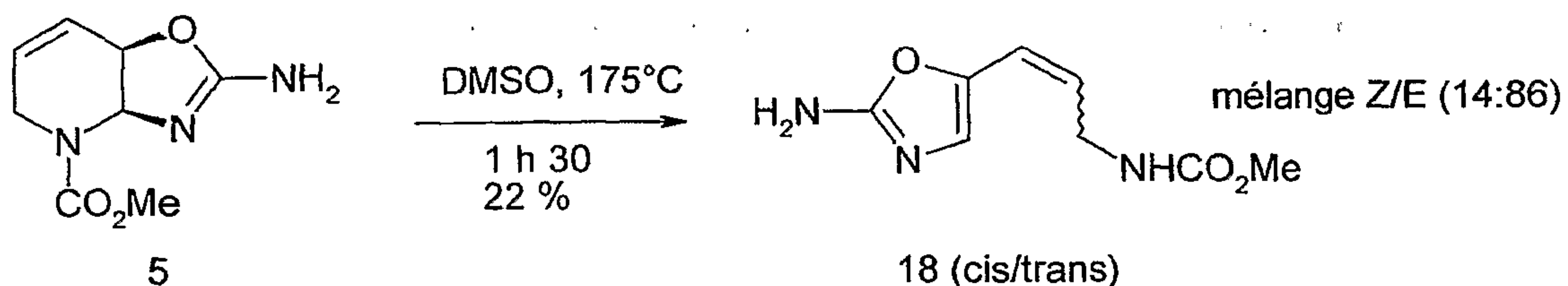


Exemple 11 : 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine 17

20 mg (0,1 mmole) de l'amine allylique **16** cis sont solubilisés dans une solution NaOH 1M (2 mL). Le mélange est laissé à température ambiante pendant 48 h. Cette solution est extraite au BuOH (3x20 mL). Les phases butanoliques sont réunies et évaporées à sec. Le résidu est repris par un minimum de méthanol, puis purifié sur des plaques préparatives de gel de silice en utilisant le mélange DCM/MeOH (NH₃), 8/2 comme éluant. Le composé **17** (4 mg) est obtenu avec un rendement de 31 %.

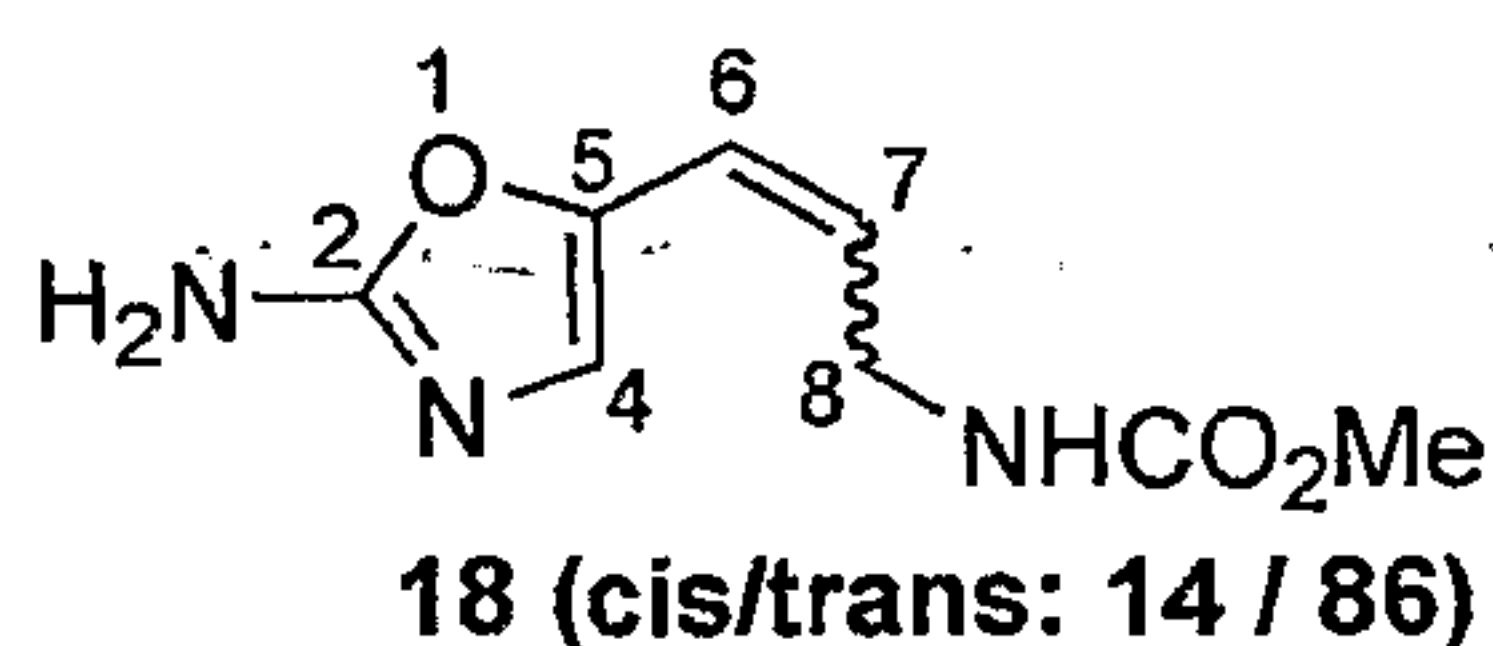
**17**

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) : δ = 6,69 (dd, J = 7 et = 7 Hz, 1H, H-7), 7,41 (d, J = 7 Hz, 1H, H-6), 7,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H, H-8). **RMN ¹³C** (75,5 MHz, CD₃OD) : δ = 117,3 (C-7), 119,4 (C-6), 141,0 (C-8), **MS (ES)** : m/z 135,2 [$M+H$]⁺.

**Exemple 12 : [méthylate de l'acide 3-(2-amino-oxazol-5-yl)-allyl]-carbamique 18**

Une solution du produit **5** (1,2 g, 6,1 mmoles, 0,08 M) dans du DMSO (75,5 mL) est chauffée à 175°C pendant 1 h 30. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau (200 mL), alcalinisé (Na₂CO₃ 5 %) jusqu'à un pH supérieur à 10, puis extrait au DCM (4x150 mL). La phase aqueuse est alors

saturée avec NaCl, puis extraite au DCM (4x150 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées (MgSO₄), puis évaporées. Le brut obtenu (6,6 g) est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM (sat. NH₃)), puis DCM (sat. NH₃)/MeOH, 98/2). Le produit **18** (R_f = 0,36, DCM/MeOH(NH₃): 98/2) est obtenu sous la forme d'un semi-solide marron (265 mg, 22 %), mélange inséparable d'isomères Z/E (14:86).

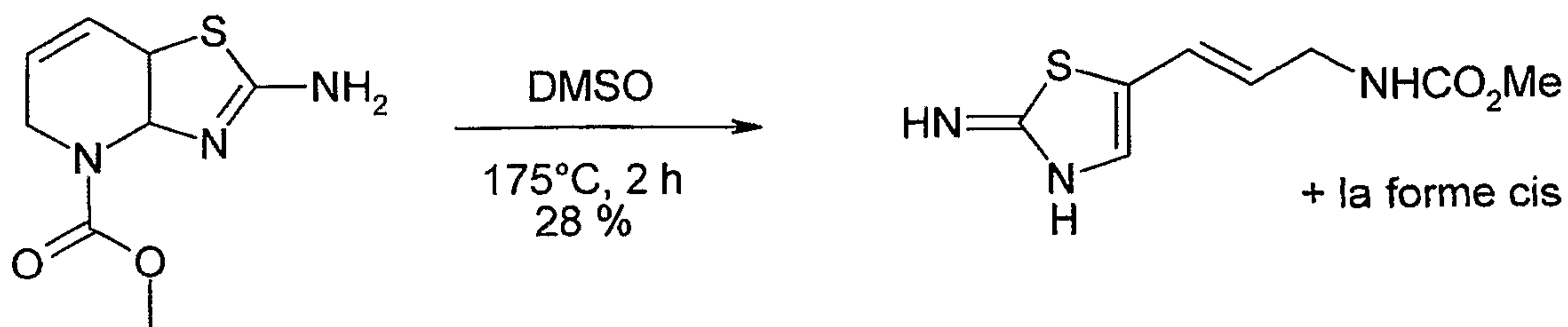


10

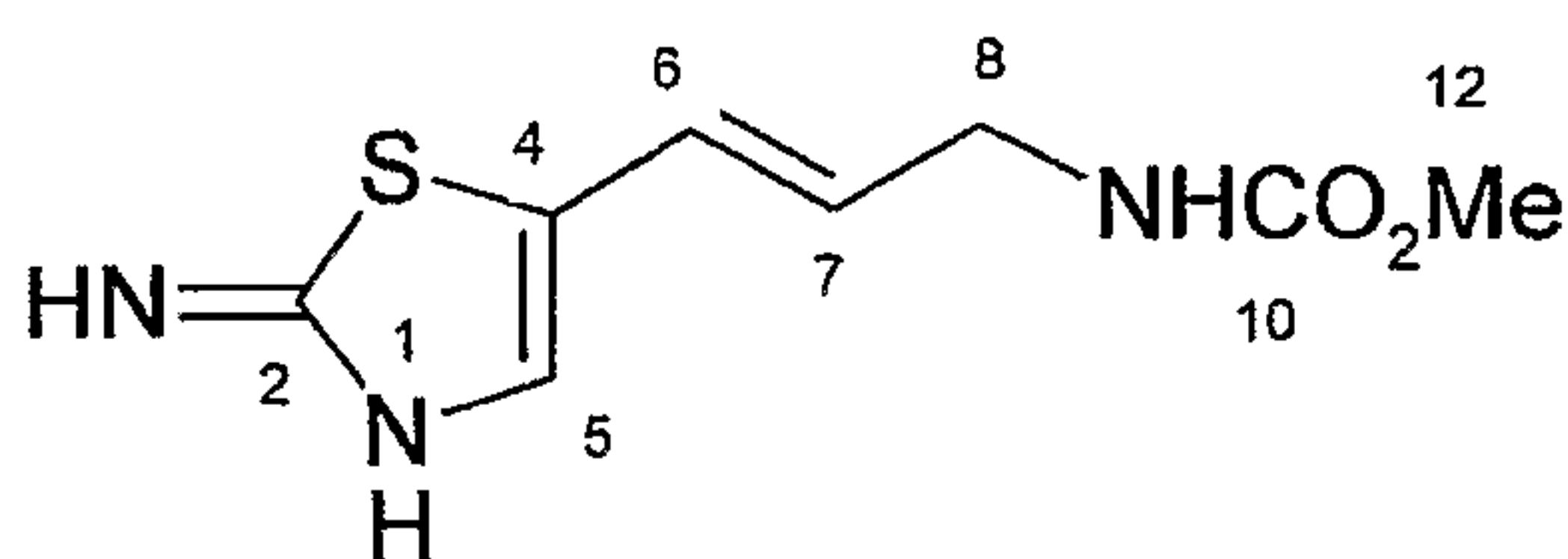
(E)-18 : RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) : δ = 3,64 (s, 3H, OMe), 3,80 (d, J = 7 Hz, 2-H, 8-H), 5,85 (dt, J = 6 et 16 Hz, 1H, 7-H), 6,22 (dd, J = 16 et 1 Hz, 1H, 6-H), 6,54 (s, 1H, 4-H) ; RMN ¹³C (75,5 MHz, CD₃OD) : δ = 43,3 (C-8), 52,6 (OMe), 117,4 (C-6), 123,8 (C-7), 124,4 (C-4), 144,7 (CO carbamate), 159,5, 163,1 (C-2, C-5). **(Z)-18** : RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) : δ = 3,64 (s, 3H, 12-H), 4,06 (d large, J = 6 Hz, 1-H, 8-H), 5,36 (dt, J = 6 et 12 Hz, 1H, 7-H), 6,09 (dd, J = 12 et 1 Hz, 1-H, 6-H), 6,63 (s, 1-H, 4-H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CD₃OD) : δ = 40,9 (C-8), 52,5 (OMe), 115,8 (C-6), 125,6 (C-7), 126,7 (C-4), 144,5 (CO carbamate) (C-2, C-5, non détectés). **MS (ES)** : m/z 197,8 [M+H]⁺.

25

Exemple 12bis : méthylate de l'acide [3-(2-imino-2,3-dihydro-thiazol-5-yl)-allyl]-carbamique

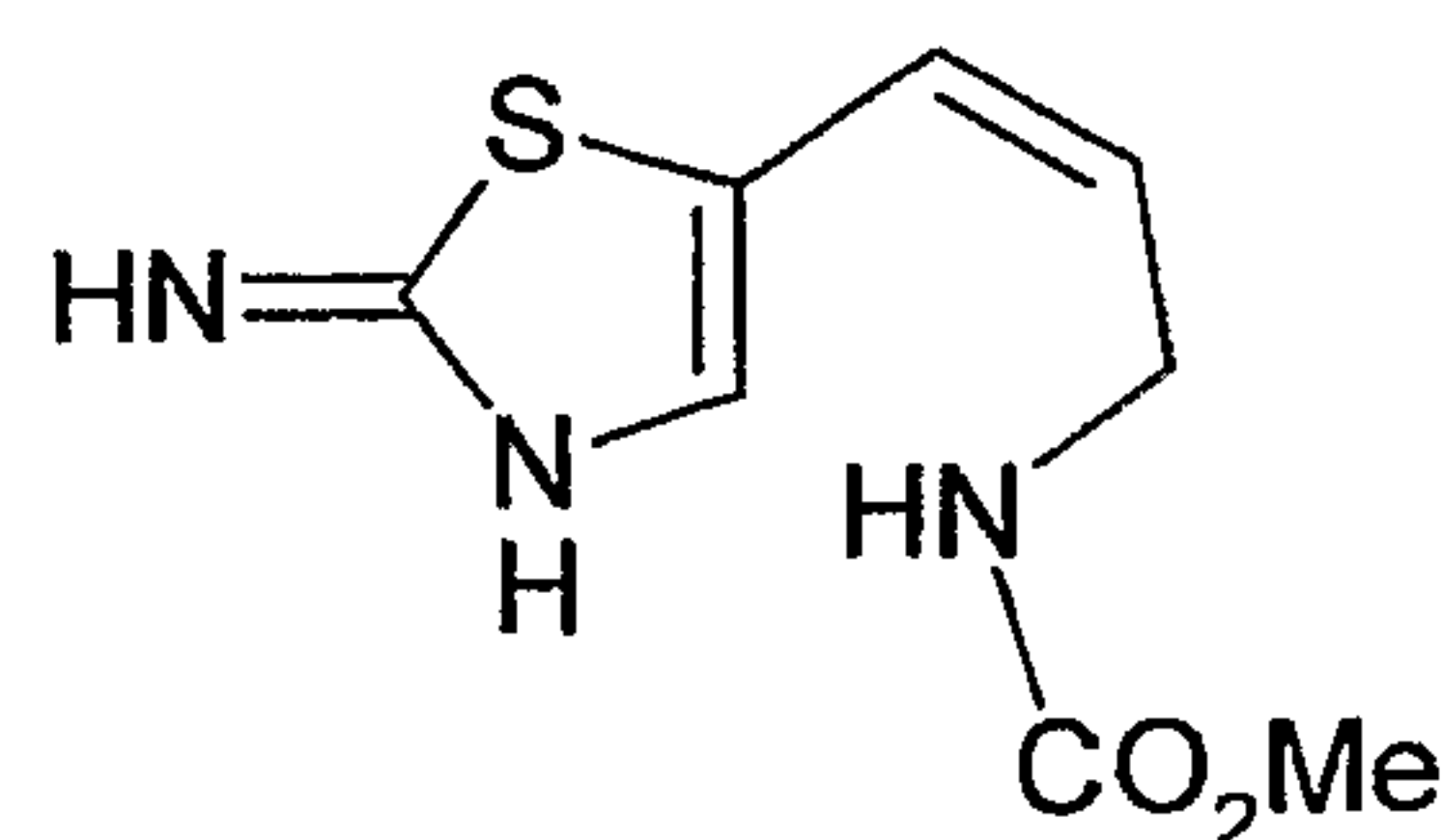


Le composé **6** (0,070 g, 0,32 mmole) est chauffé dans du DMSO (5 mL) à 175°C pendant 2 h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée (100 mL), alcalinisé (Na₂CO₃ 5 %) jusqu'à un pH supérieur à 10, puis extrait au DCM (3x150 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées (MgSO₄), puis évaporées à sec. Le brut obtenu (0,06 g) est alors purifié par chromatographie sur couches épaisses de gel de silice DCM (sat. NH₃/MeOH, 95:5). Le produit (R_f = 0,49, DCM/MeOH/NH₃ vap., 95:5) est obtenu sous la forme d'un semi-solide marron (20 mg, 0,09 mmole, 28 %), mélange inséparable d'isomères E/Z (q:1) d'après la RMN¹H.



Isomère trans

(9:1)



Isomère trans

[3-(2-imino-2,3-dihydro-thiazol-5-yl)-allyl]-carbamic acid methyl ester :

20

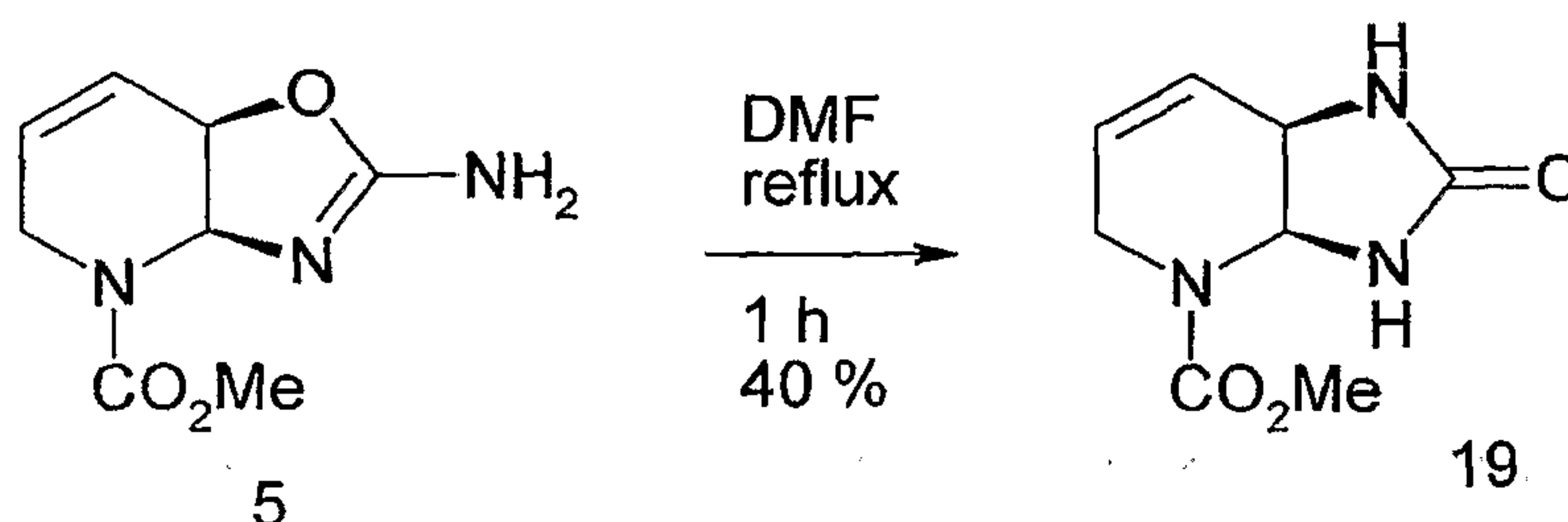
(Isomère E) : RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3,64 (s, 3H, H-12), 3,8 (d, J = 5 Hz, 2H, H-8), 5,57 (dt, J = 6 et 15 Hz, 1H, H-7), 6,45 (d, J = 15 Hz, 1H, H-6), 6,85 (s,

1H, H-4) ; RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) : δ = 42,4 (C-8), 51,9 (C-12), 122,0 (C-6), 124,1 (C-7), 125,8 (C-4), 136,4 (C-5), 157,4 (C-10), 168,1 (C-2). MS (ES) : m/z = 214 $[M+H]^+$; MS (HR) (ES) : calculé $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, trouvé 214.0650. $[M+H]^+$, IR (CHCl₃, cm^{-1}): 1699, 1636, 1536, 1503, 1023, 949.

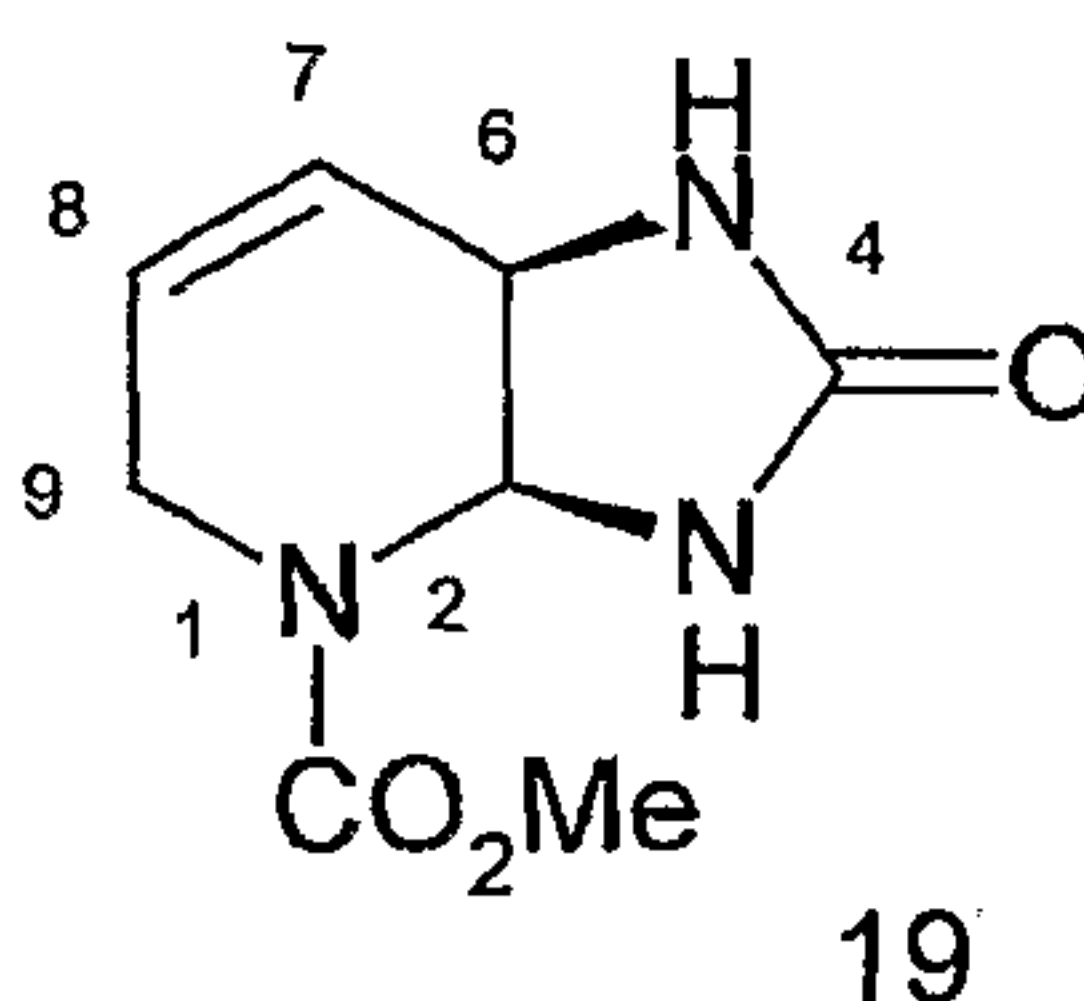
(Isomère Z) : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 3,64 (s, 3H, H-12), 3,77 (d, J = 5 Hz, 2H, H-8), 5,36 (dt, J = 6 et 11 Hz, 1H, H-7), 6,37 (d, J = 11 Hz, 1H, H-6), 6,93 (s, 1H, H-4).

(Isomère Z non isolé, valeurs prises sur le même spectre de l'isomère E).

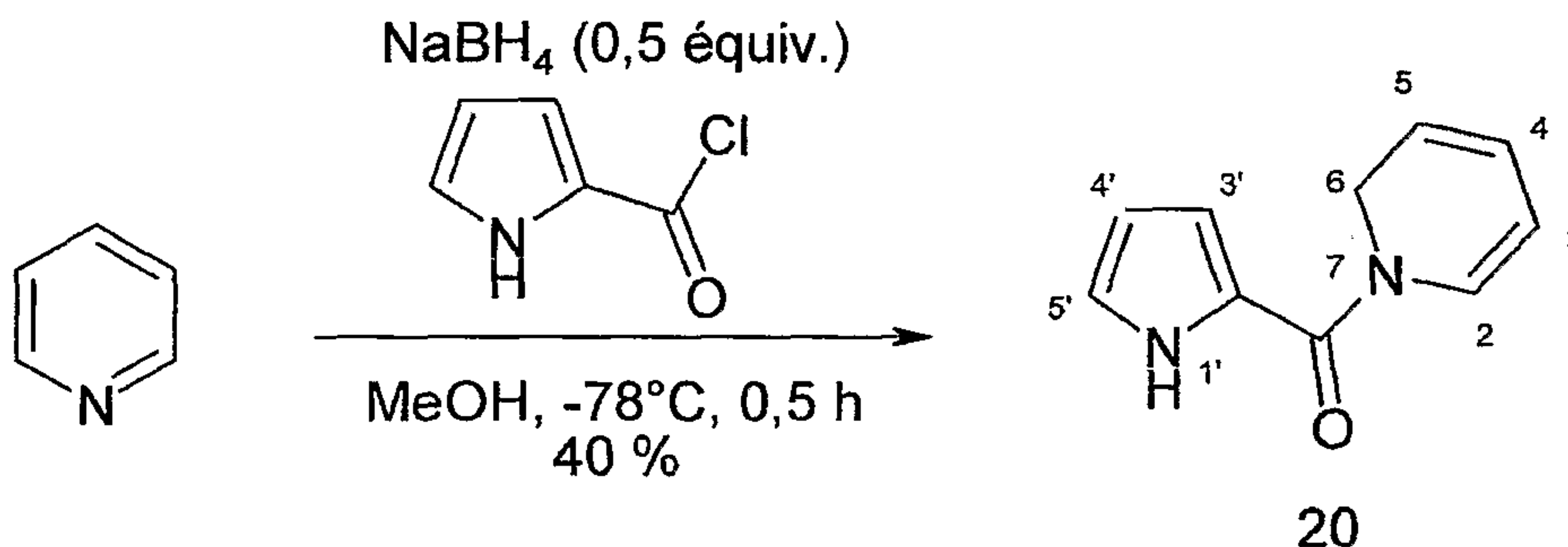
Exemple 13 : méthylate de l'acide (cis)-2-oxo-1,2,3,3a,5,7a-hexahydro-imidazo[4,5-b]pyridine-4-carboxylique **19**



Une solution de **5** (200 mg, 1 mmole) dans du DMF (10 mL) est portée à reflux pendant 1 h. Après évaporation du solvant, le brut (280 mg) est purifié par chromatographie sur gel de silice ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$, 93:7). Le produit **19** (R_f = 0.36, $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$, 92:8) est obtenu sous la forme d'un solide jaune (81 mg, 40%).



RMN ^1H (250 MHz, d^6 -DMSO) : δ = 3,55 (d large, 1H, 9- H_a), 3,65 (s, 3H, OCH_3), 4,06 (m, 2H, 9- H_b , 6-H), 5,56 (m, 1H, 7-H), 5,86 (m, 2H, 8-H, 2-H), 6,52 (s large, NH),
 5 6,76 (s large, NH). **RMN ^1H** (250 MHz, CD_3OD) : δ = 3,67 (d large, 1H, 9- H_a), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 4,17 (m, 2H, 9- H_b , 6-H), 5,66 (m, 1H, 7-H), 5,95 (m, 1H, 8-H), 6,14 (d large, J = 8 Hz, 1H, 2-H). **RMN ^{13}C** (75,5 MHz, d^6 -DMSO) : δ = 38,2 (C9), 48,0 (C6), 52,7 (OCH_3), 61,7 (C2), 123,9 (C-8), 124,3
 10 (C7), 155,3 (CO carbamate), 160,98 (C4). **MS (ES)** : m/z 219,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

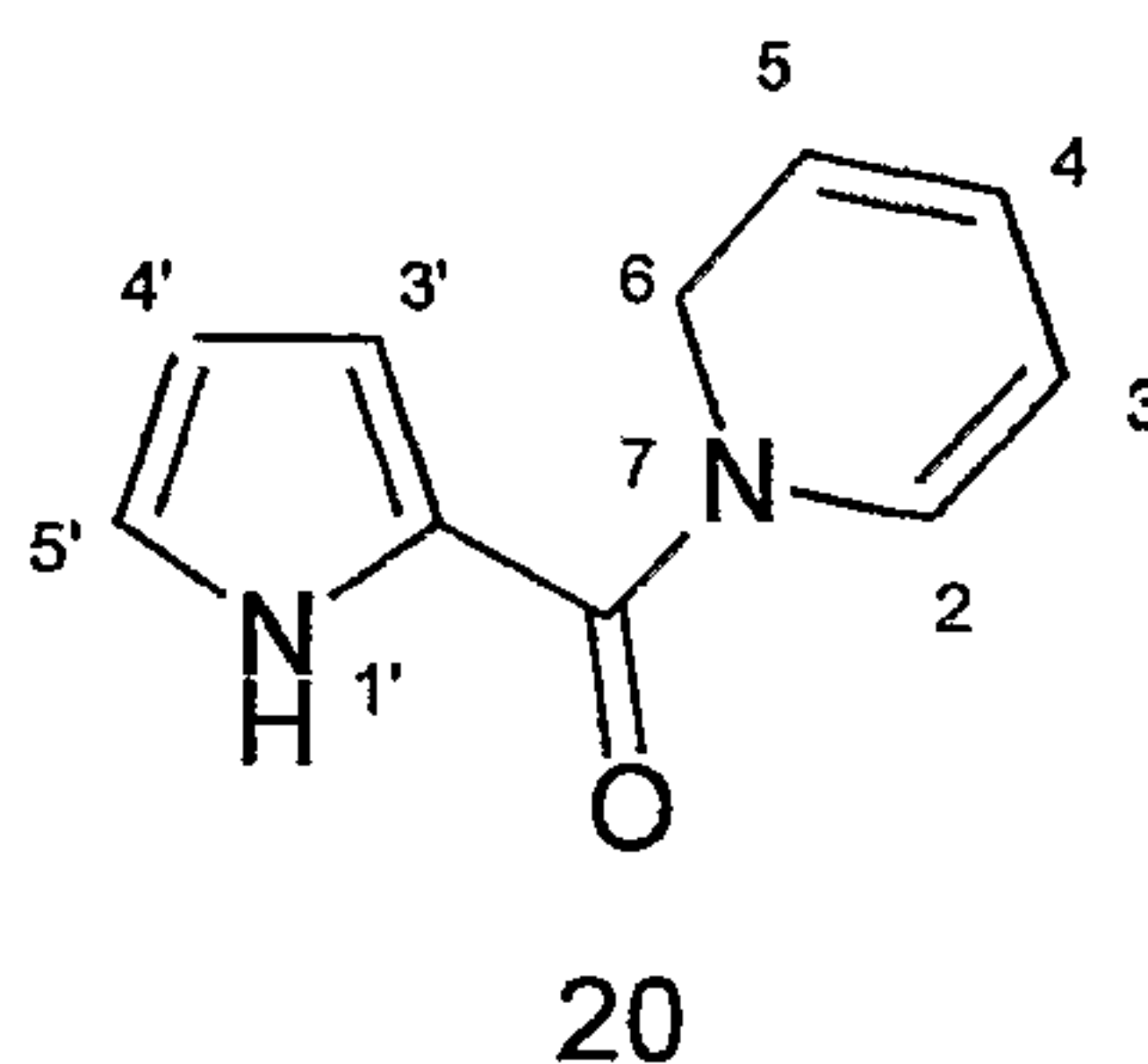


Exemple 14 : (2H-pyridin-1-yl)-(1H-pyrrol-2-yl)-
 15 **méthanone 20**

L'acide pyrrolique (1,11 g, 10,0 mmoles, 1 équiv.) est placé sous argon, en suspension dans du toluène (20 mL). Le chlorure d'oxalyle (2 mL, 23,0 mmoles, 2,3 équiv.) est ajouté par un goutte à goutte rapide, puis
 20 une goutte de DMF, ce qui provoque le dégagement gazeux et la dissolution du produit. Après une nuit à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et séché à la pompe pendant 2 h. Le chlorure d'acide ainsi obtenu est repris dans du dichlorométhane
 25 (10 mL) et introduit dans un bicol, sous argon. La pyridine (0,8 mL, 10,0 mmoles, 1 équiv.) est ajoutée à cette solution. Après 1 h à température ambiante, le précipité formé est séché. Il est repris dans du méthanol (10 mL),

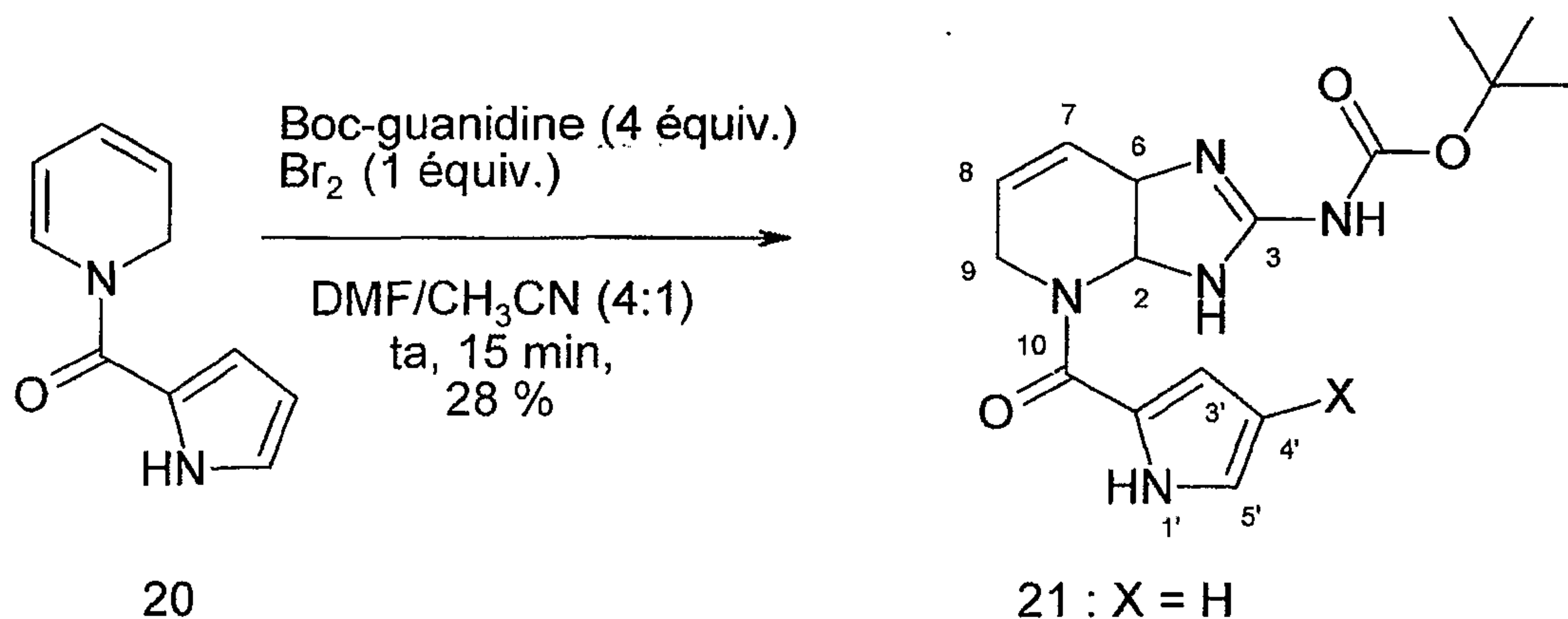
25

refroidi à -78°C et additionné de NaBH_4 (0,19 g, 5,0 mmoles, 0,5 équiv.). Le milieu réactionnel est agité à la même température pendant 30 min, puis il est versé sur de l'eau glacée (50 mL) et extrait par l'éther diéthylique (2x50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel d'alumine, élué par le dichlorométhane. La dihydropyridine **20** est obtenue avec un rendement de 39 % (0,68 g).



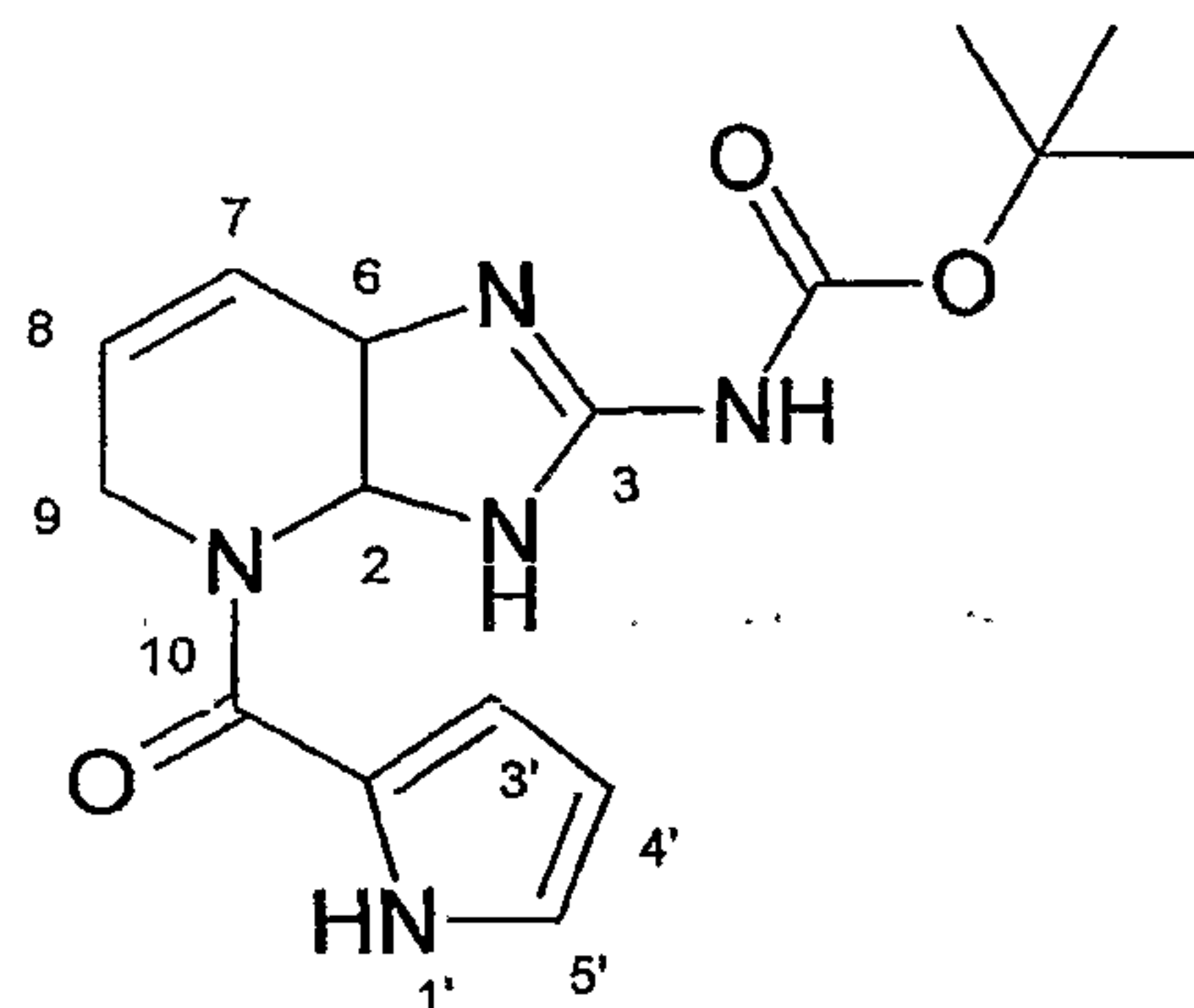
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 9,70 (sl, 1H) ; 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H, 2-H) ; 6,99 (m, 1H, 5'-H) ; 6,67 (m, 1H, H3') ; 6,30 (m, 1H, H4') ; 5,98 (m, 1H, H4) ; 5,70 (m, 1H, H5) ; 5,38 (dd, J = 7,6 et 7,6 Hz, 1H, 3-H) ; **RMN ^{13}C** (75,5 MHz) : 149,9 (C7) ; 127,5 (C2) ; 124,3 (C2') ; 122,6 (C5') ; 122,4 (C3) ; 120,4 (C5) ; 114,6 (C4) ; 110,1 (C4') ; 107,3 (C5) ; 44,8 (C6) ; **MS (ESI+)** : 175,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$; 197,0 $[\text{M}+\text{Na}]$; 215,0 $[\text{M}+\text{K}]$.

20



Exemple 15 : acide [4-(1H-pyrrol-2-carbonyl)-3a,4,5,7a-tétrahydro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]carbamique 21

La dihydropyridine **20** (0,50 g, 2,8 mmoles, 1 équiv.) et la *N*-Boc-guanidine (1,36 g, 8,4 mmoles, 3 équiv.) sont placées en suspension dans un mélange de DMF/CH₃CN : 3/1 (8 mL). A cette suspension est ajouté le brome (0,14 mL, 2,8 mmoles, 1 équiv.) en solution dans du DMF (2 mL) goutte à goutte sur une période de 15 min. Dès la fin de l'addition, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, puis séché à la pompe. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, élué par un mélange CH₂Cl₂ saturé en ammoniac/MeOH : 99/1. Le produit de couplage **21** est obtenu avec un rendement de 28 % (0,26 g).

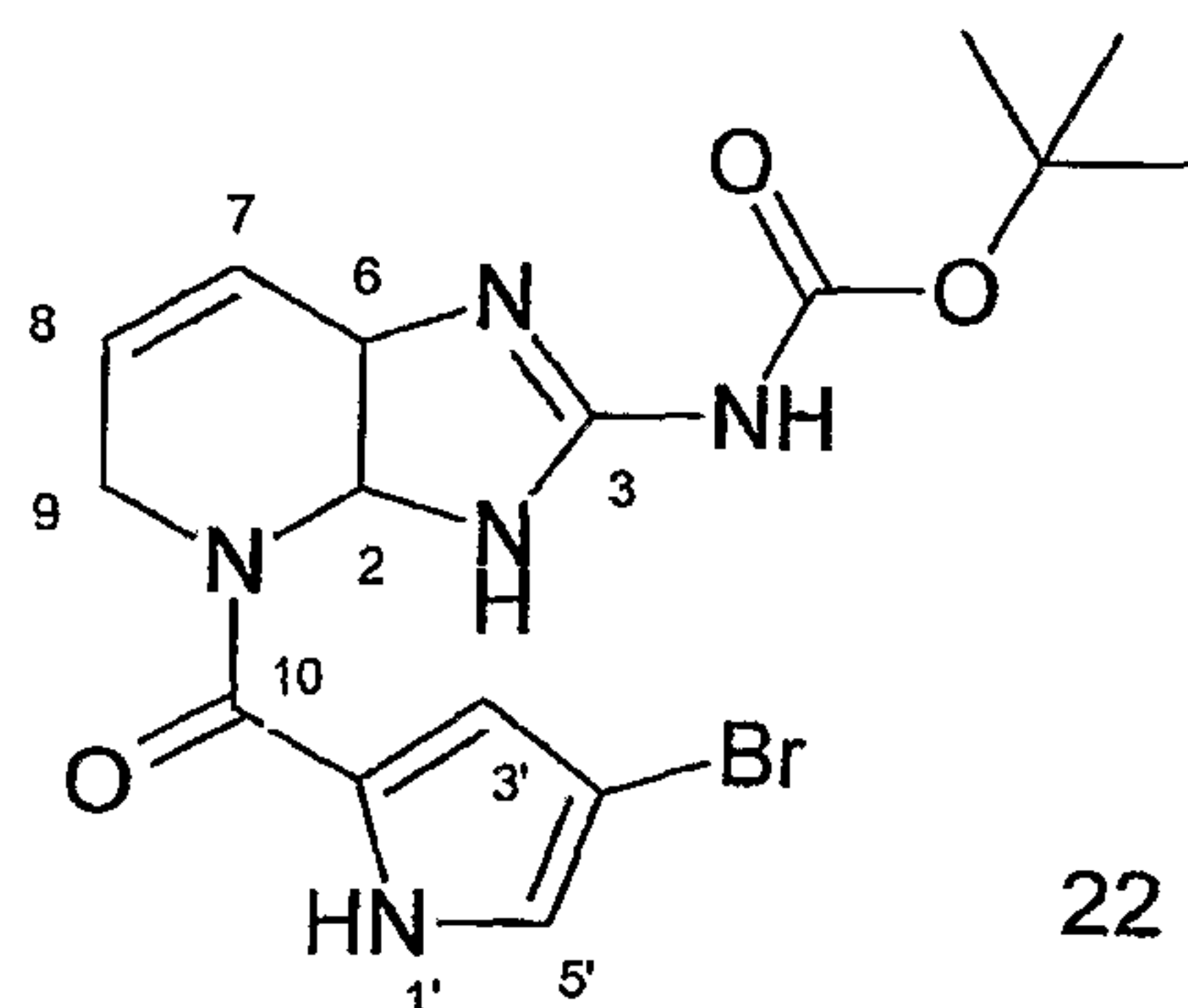


21

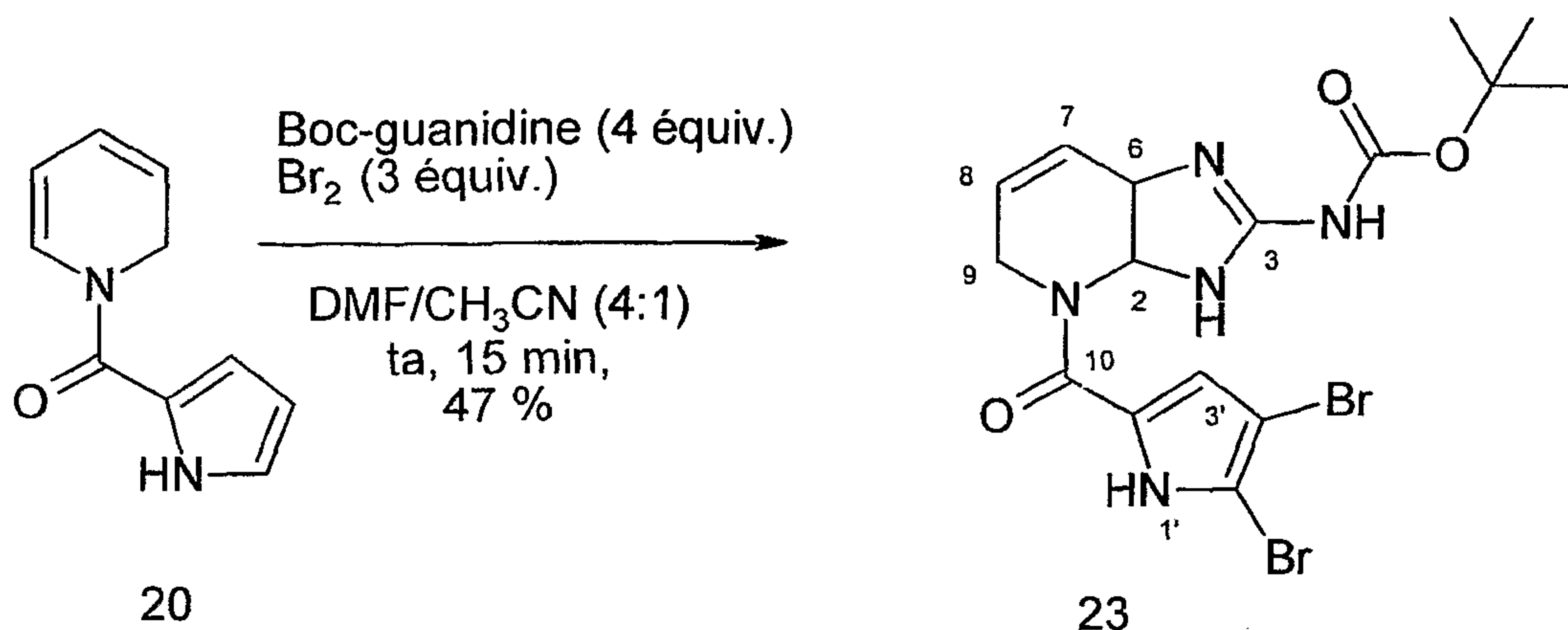
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) : 6,97 (m, 1H, H5') ; 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H2) ; 6,68 (m, 1H, H3') ; 6,24 (dd, *J* = 2,4 et 3,5 Hz, 1H, H4') ; 5,86 (dd, *J* = 4,0, 10 Hz, 1H, H8) ; 5,70 (dl, *J* = 10,0 Hz, 1H, H7) ; 4,66 (m, 1H, H9) ; 4,59 (m, 1H, H6) ; 4,25 (m, 1H, H9) ; **MS (ES)** : 354,15 [M+Na⁺] ; 197,0 [M+Na⁺] ; 332,15 [M+H⁺] ; 232,08 [M-Boc]⁺.

Exemple 16 : ester tertio-butylique de l'acide [4-(4-dibromo-1H-pyrrol-2-carbonyl)-3a,4,5,7a-tétrahydro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]carbamique 22

Même mode opératoire que pour **21**, mais avec
5 2 équiv. de Br₂. (rendement optimisé de 19%)

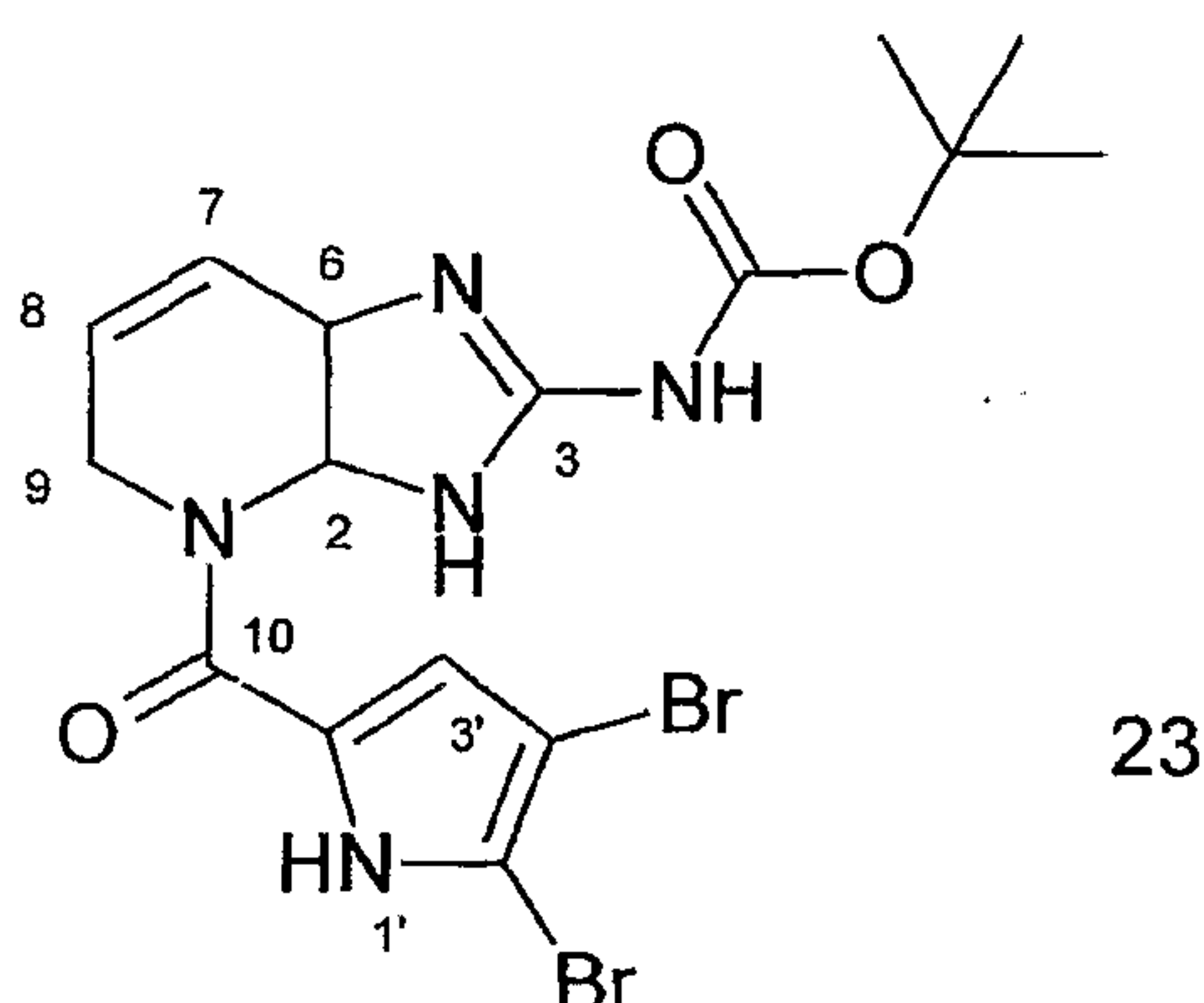
**22**

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) : 7,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H, H5') ; 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H2) ; 6,72 (m, 1H, H3') ; 5,85 (dd, *J* = 4,8, 9,6 Hz, 1H, H7) ; 5,72 (dl, *J* = 10,3 Hz, 1H, H8) ; 4,60 (dd, *J* = 4,7, 17,5 Hz, 1H, H6) ; 4,27 et 4,03 (2m, 2H, H9) ; **RMN ¹³C** (75,5 MHz) : 28,1 ((CH₃)₃) ; 40,0 (C9) ; 52,6 (C6) ; 79,4 (CtBu) ; 8,6 (C2) ; 97,5 (C4') ; 115,6 (C8) ; 123,6 (C3') ; 124,8 (C7) ; 126,5 (C7) ; 127,7 (C5') ; 146,3 et 167,0 (C10 et CO carbamate) ;
15 **SM(ES)** : 412,1-410,1 [M+H⁺], 332,2 [M-HBr]⁺, 312,0-310,0 [M-Boc]⁺, 232,1 [M-2HBr]⁺.

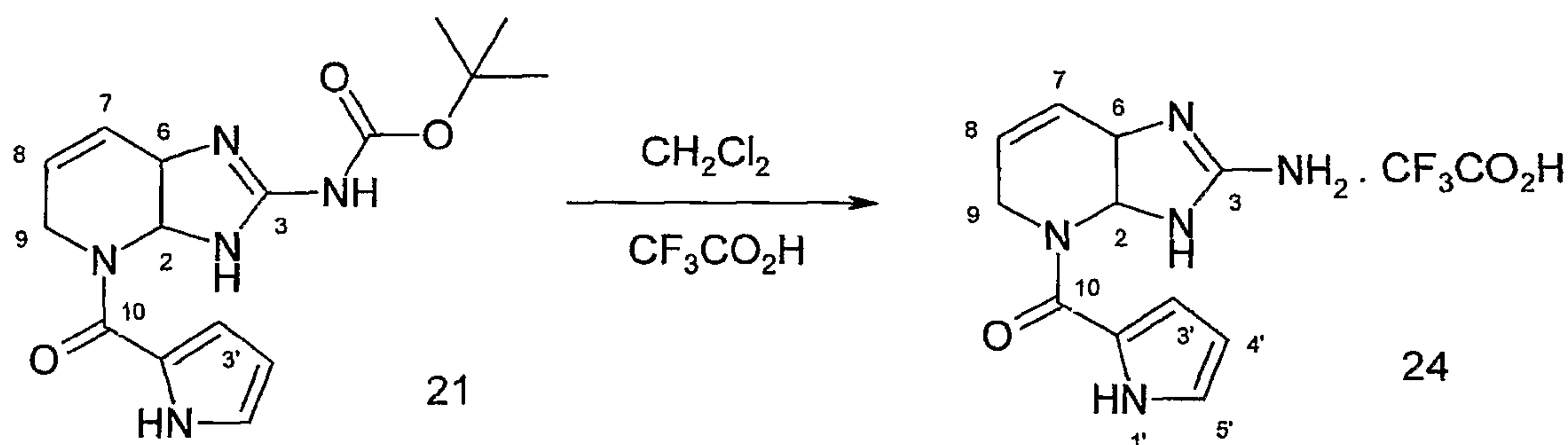


Exemple 17 : ester tertio-butylique de l'acide [4-(4,5-dibromo-1H-pyrrol-2-carbonyl)-3a,4,5,7a-t\u00e9trahydro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]carbamique 23

5 Le compos\u00e9 **20** (0,24 g, 1,4 mmoles, 1 \u00e9quiv.) et la N-Boc-guanidine (0,65 g, 4,1 mmoles, 4 \u00e9quiv.) sont plac\u00e9es en suspension dans un m\u00e9lange DMF/CH₃CN : 3/1 (8 mL). Le brome (0,21 mL, 4,2 mmoles, 3 \u00e9quiv.) en solution dans du DMF (2 mL) est ajout\u00e9e goutte \u00e0 goutte sur
 10 une p\u00e9riode de 15 min. D\u00e8s la fin de l'addition, le m\u00e9lange r\u00e9actionnel est concentr\u00e9 sous pression r\u00e9duite et s\u00e9ch\u00e9 \u00e0 la pompe. Le r\u00e9sidu est purifi\u00e9 par chromatographie sur colonne de gel de silice, \u00e9lu\u00e9 par un m\u00e9lange CH₂Cl₂ satur\u00e9 en ammoniac/MeOH : 99/1. Le produit **23** est obtenu avec un
 15 rendement de 47 % (0,31 g).

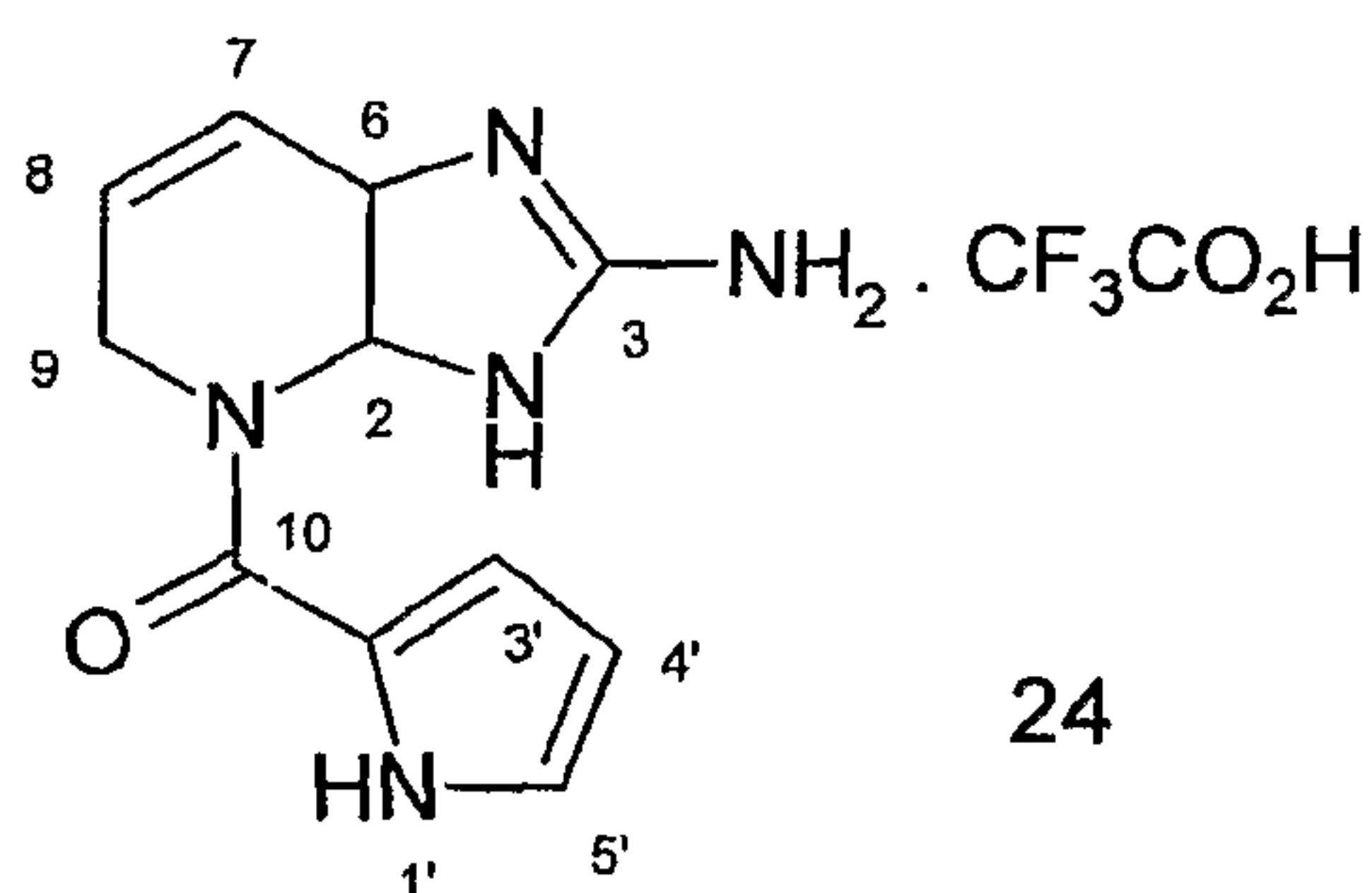


RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) : 6,84 (s, 1H, H3') ;
 6,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H2) ; 6,17 (td, $J = 2,5$ et 10,5
 Hz, 1H, H8) ; 5,80 (dd, $J = 1,6$ et 10,5 Hz, 1H, H7) ; 4,62
 (d, 1H, H6) ; 4,53 et 4,03 (2m, 2H, H9) ; **RMN ^{13}C**
 5 (75,5 MHz) : 27,8 ($(\text{CH}_3)_3$) ; 41,7 (C9) ; 53,1 (C6) ; 76,1
 (CtBu) ; 84,7 (C2) ; 95,8 (C4') ; 97,2 (C3') ; 103,8
 (C5') ; 114,9 (C8) ; 124,4 (C2') ; 126,5 (C7) ; 152,2 et
 161,8 (C10 et CO carbamate) ; **SM(ES)** : 490,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 410,1
 $[\text{M}-\text{HBr}]^+$, 389,9 $[\text{M}-\text{Boc}]^+$, 332,1 $[\text{M}-2\text{HBr}]^+$, 310,0 $[\text{M}-\text{HBr}-$
 10 $\text{Boc}]^+$, 232,1 $[\text{M}-2\text{HBr}-\text{Boc}]^+$.



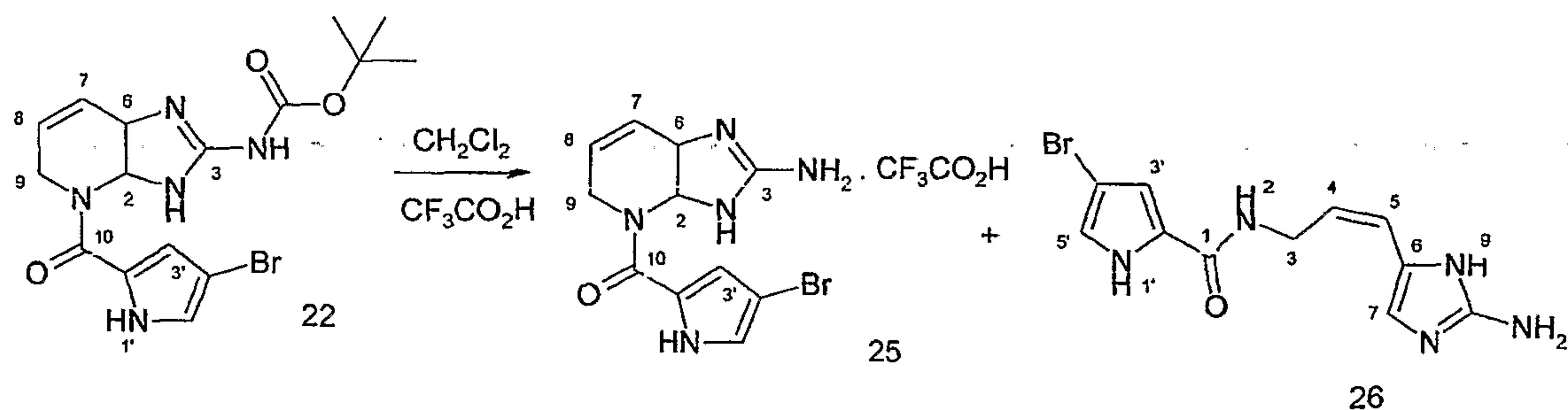
Exemple 18 : acide [4-(1H-pyrrrol-2-carbonyl)-
3a,4,5,7a-tétrahydro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-
 15 **yl]carbamique 24**

Le composé **21** (0,15 g, 0,3 mmoles, 1 équiv.) est
 solubilisé dans du dichlorométhane (3 mL), puis additionné
 du même volume d'acide trifluoroacétique. Le mélange
 réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à
 20 consommation totale du produit de départ. Le mélange est
 alors concentré sous pression réduite et séché à la pompe
 pendant 2 h. Le résidu est purifié par chromatographie sur
 colonne de gel de silice, élué par un mélange CH_2Cl_2 saturé
 en ammoniac/MeOH : 9/1. Le produit **24** est obtenu avec un
 25 rendement de 68 % (0,11 g).



24

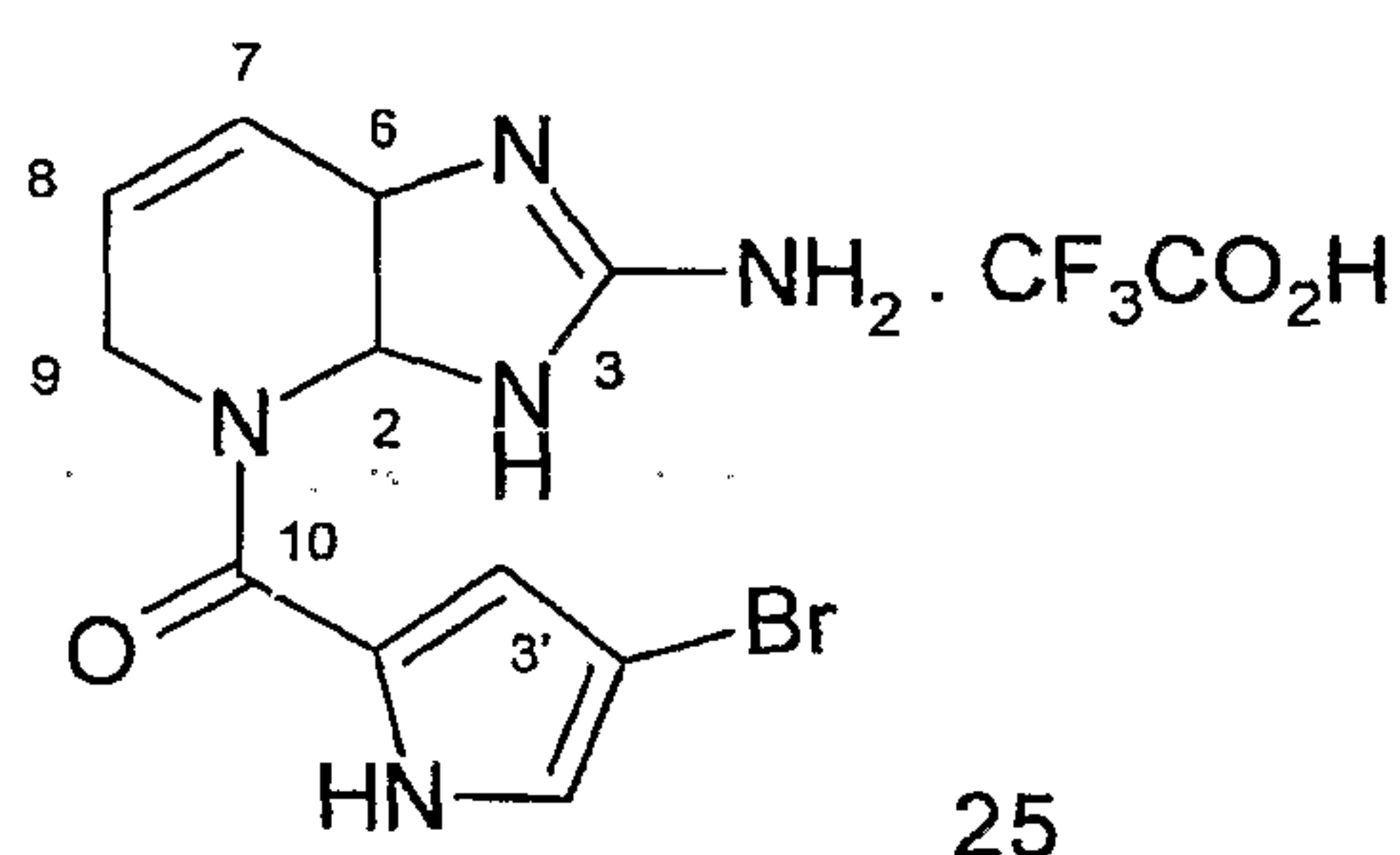
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) : 6,99 (m, 1H, H5') ;
 6,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H2) ; 6,73 (dd, $J = 1,2$ et 3,6 Hz,
 1H, H3') ; 6,24 (dd, $J = 2,4$, 3,6 Hz, 1H, H4') ; 6,5 (ddd,
 5 $J = 1,9$, 5,0 et 10,3 Hz, 1H, H8) ; 5,76 (dd, $J = 1,8$ et
 10,3 Hz, 1H, H7) ; 4,67 (dd, $J = 5,0$ et 18,0 Hz, 1H, H9) ;
 4,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H6) ; 3,95 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H,
 H9) ; **RMN ^{13}C** (75,5 MHz) : 39,4 (C9) ; 50,1 (C6) ; 64,9
 (C2) ; 108,7 (C4') ; 113,3 (C3') ; 121,5 (C8) ; 122,2
 10 (C5') ; 122,7 (C2') ; 126,5 (C7) ; 158,7 (C10) ; 163,5
 (C4) .



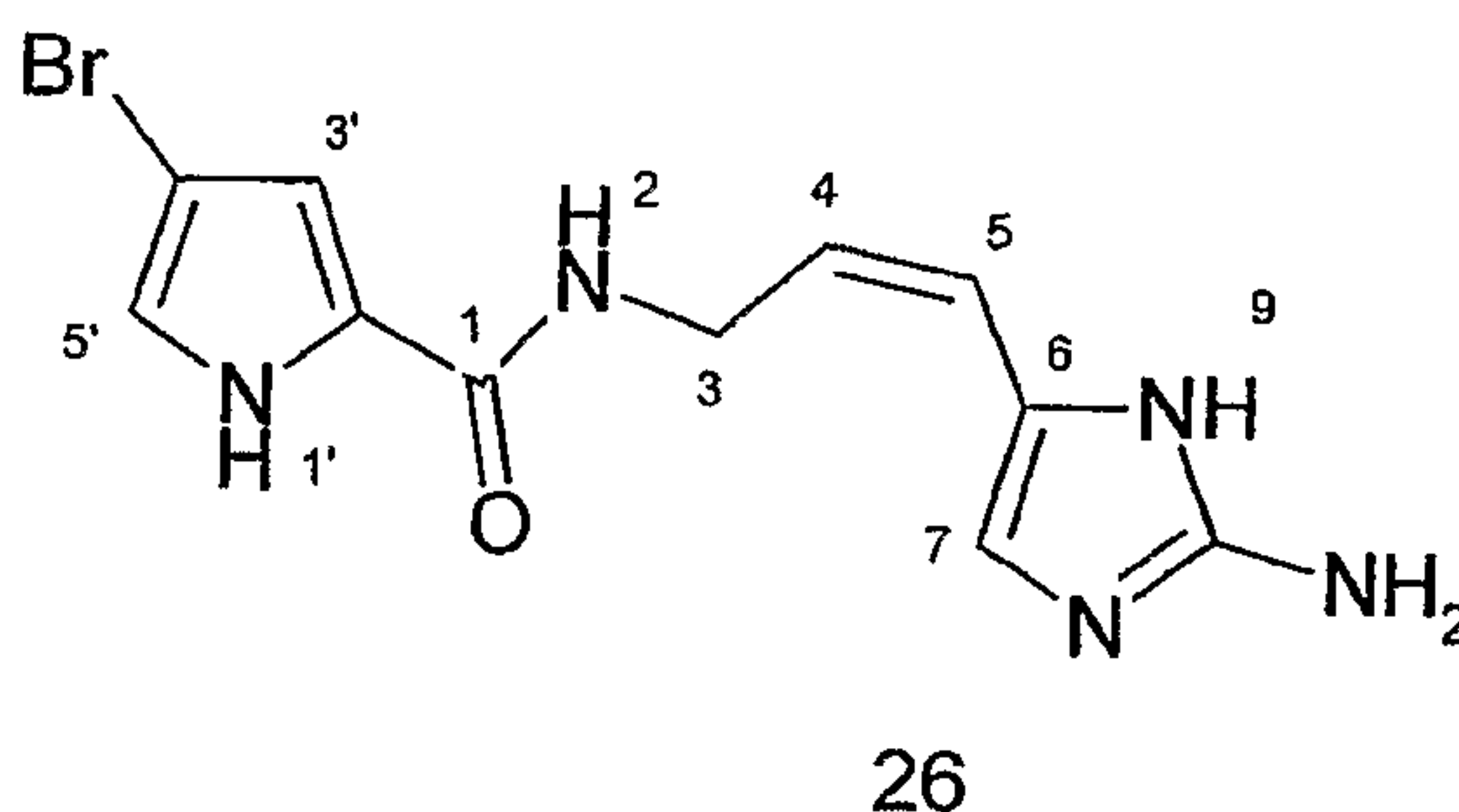
Exemple 19 : Acide [4-(1H-pyrrol-2-carbonyl)-
3a,4,5-7a-tétrahydro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-
 15 **yl]carbamique 25 et son produit d'ouverture 26**

Le bicyclic 22 (50 mg, 0,12 mmole, 1 équiv.) est
 solubilisé dans du dichlorométhane (1 mL). Un volume
 équivalent d'acide trifluoroacétique lui est ajouté et le
 milieu est agité à température ambiante jusqu'à
 20 consommation totale du produit de départ. Le mélange

réactionnel est alors concentré sous pression réduite et séché à la pompe pendant 2 h. Le résidu est purifié par chromatographie sur couche mince préparative, élué par un mélange CH_2Cl_2 saturé en ammoniac/MeOH : 9/1. Les
 5 produits **25** et **26** (*cis*-hyménidine) : sont obtenus avec un rendement de 52 % et 15 % respectivement.



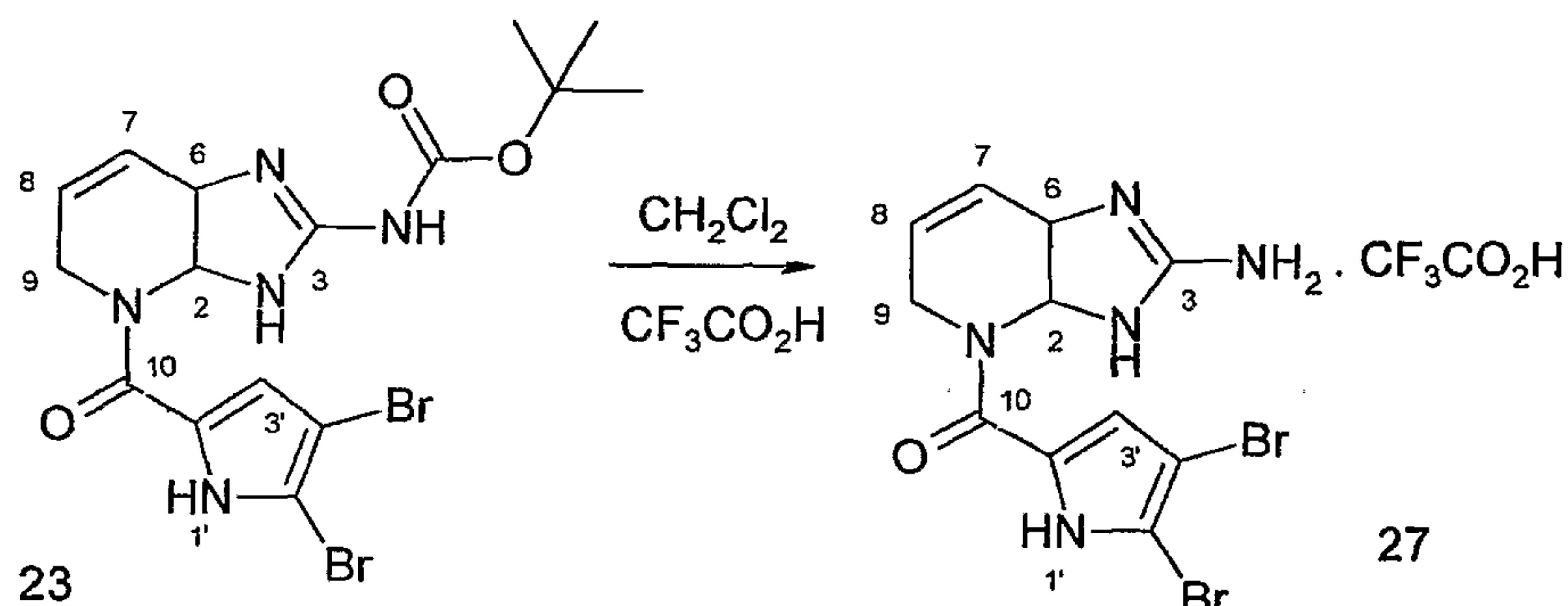
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) : 7,02 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H5') ; 6,76 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H3') ; 6,73 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H2) ; 6,15 (ddd, $J = 1,7$; 4,8 et 10,3 Hz, 1H, H8) ; 5,77 (dd, $J = 2,0$ et 10,3 Hz, 1H, H7) ; 4,65 (dd, $J = 4,8$, 17,8 Hz, 1H, H9) ; 4,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H6) ; 3,96 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H, H9) ; **RMN ^{13}C** (75,5 MHz) : 40,9 (C9) ; 51,8 (C6) ; 66,5 (C2) ; 97,6 (C4') ; 116,2 (C3') ; 123,1 (C8) ; 123,8 (C5') ; 125,1 (C2') ; 128,0 (C7) ; 160,3 (C10) ; 163,1 (C4) ; **SM(ES)** : 312,0-310,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 232,1 $[\text{M}-\text{HBr}]^+$.



RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) : 6,90 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H, H5') ; 6,77 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H, H3') ; 6,59 (s, 1H, H6) ; 6,20 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H, H5) ; 5,48 (dt, $J = 6,7$ et

11,6 Hz, 1H, H4) ; 4,16 (dd, $J = 1,3$ et 6,7 Hz, 2H, H3) ;
 RMN ^{13}C (75,5 MHz) : 39,5 (C3) ; 97,65 (C4') ; 113,5
 (C3') ; 118,1 (C7) ; 121,4 (C5) ; 123,0 (C4) ; 125,5
 (C5') ; 125,9 (C2').

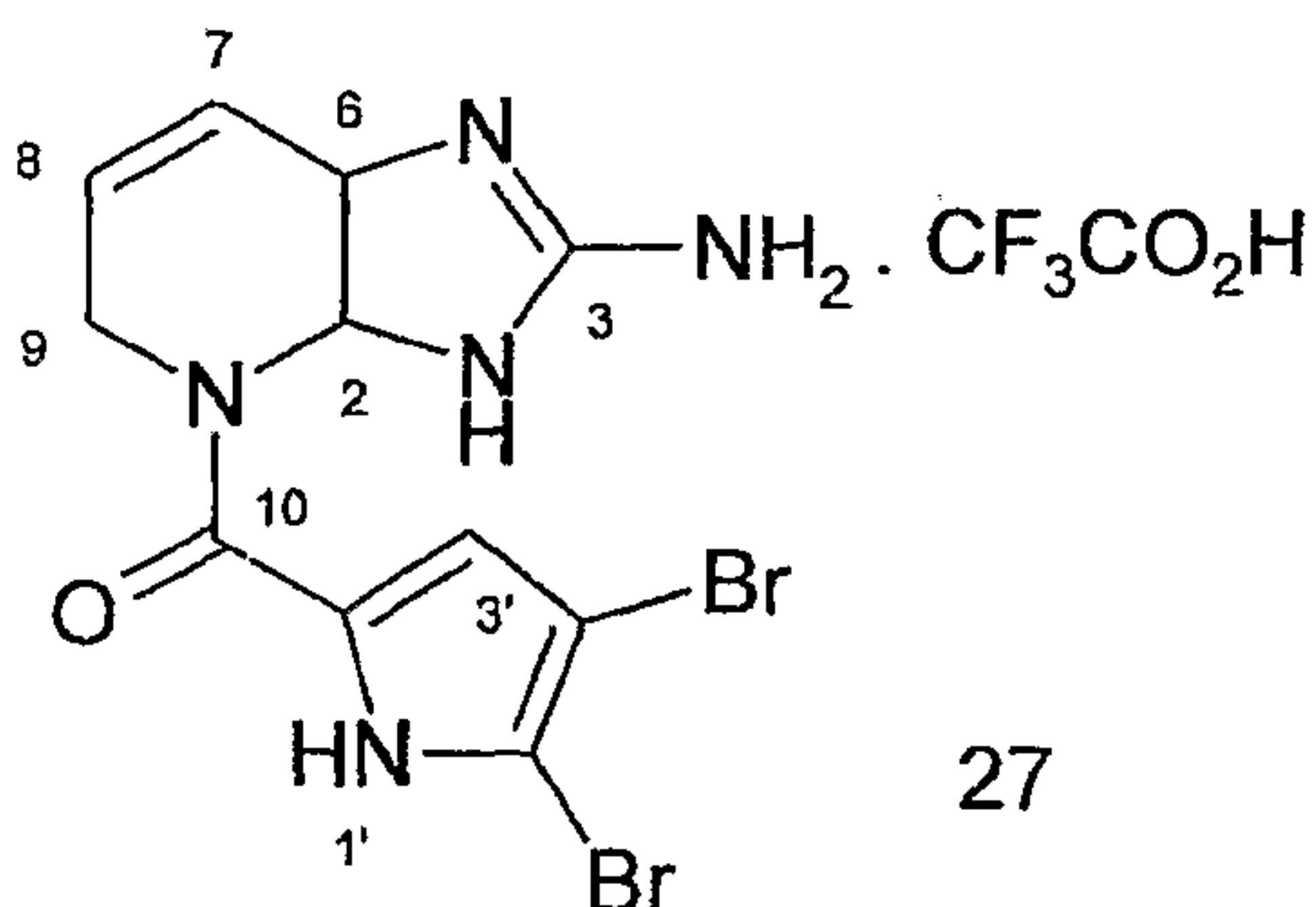
5



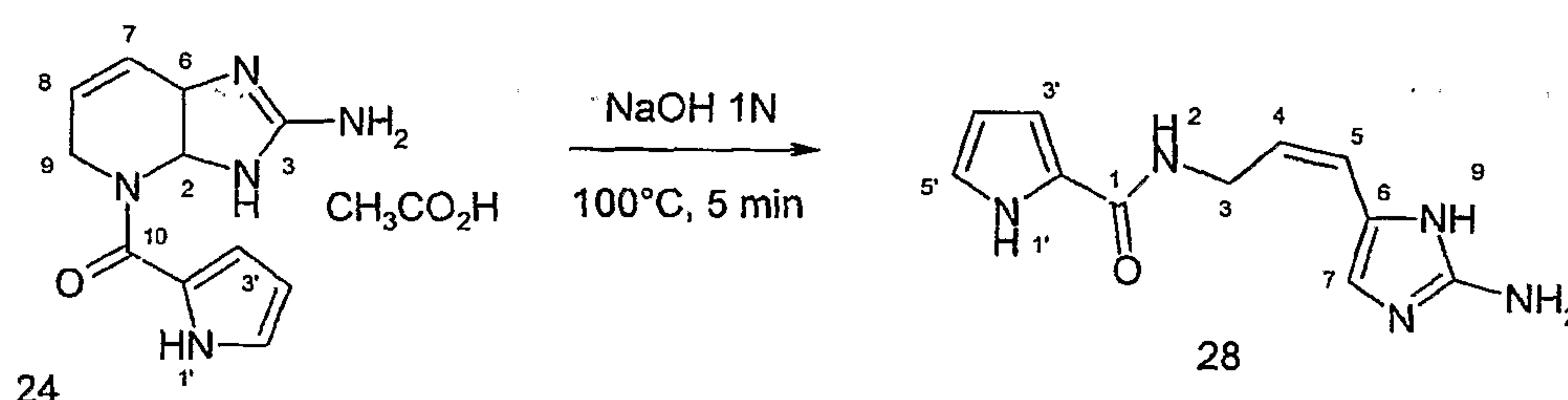
Exemple 19 : Acide [4-(4,5-dibromo-1H-pyrrol-2-carbonyl)-3a,4,5,7a-tétrahydro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]carbamique 27

10 Le composé **23** (30 mg, 0,06 mmole, 1 équiv.) est solubilisé dans du dichlorométhane (2 mL). Un volume équivalent d'acide trifluoroacétique est ajouté et le milieu est agité à température ambiante jusqu'à consommation totale du produit de départ. Le mélange est
 15 alors concentré sous pression réduite et séché à la pompe pendant 2 h. Le résidu est purifié par plaques préparatives éluées par un mélange CH_2Cl_2 saturé en ammoniac/MeOH : 9/1. Le produit déprotégé **27** est obtenu avec un rendement de 53 % (16 mg).

20



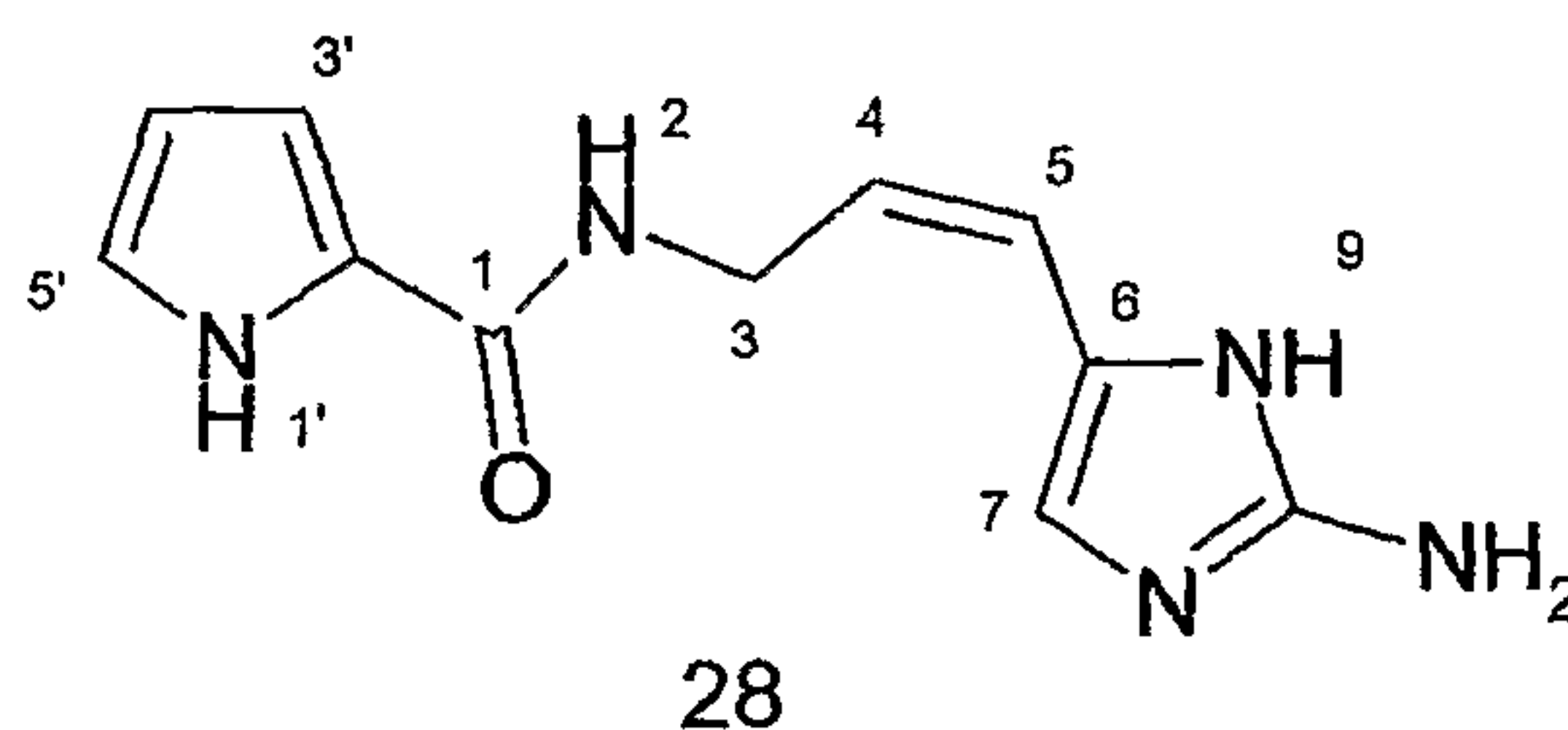
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) : 6,80 (s, 1H, H3') ; 6,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H2) ; 6,15 (ddd, $J = 2,2$; 5,0 et 10,3 Hz, 1H, H8) ; 5,76 (dd, $J = 1,8$ et 10,3 Hz, 1H, H7) ; 4,62 (dd, $J = 1,8$, 10,3 Hz, 1H, H9) ; 4,54 (dd, $J = 2,7$ Hz, 1H, H6) ; 3,98 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H9) ; **SM(ESI+)** : 392,0-390,0-388,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$; 312,0-310,0 $[\text{M}-\text{HBr}]^+$; 232,1 $[\text{M}-2\text{HBr}]^+$.



10

Exemple 20 : la *cis*-clathrodine 28

Le bicyclic **24** (100 mg, 0,3 mmole, 1 équiv.) est placé en suspension dans une solution de soude 1N (2 mL) et chauffé à 100°C pendant 5 min. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est extrait par l'acétate d'éthyle (4x5 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. La clathrodine **28** est obtenue avec un rendement non optimisé de 25 % (17 mg).

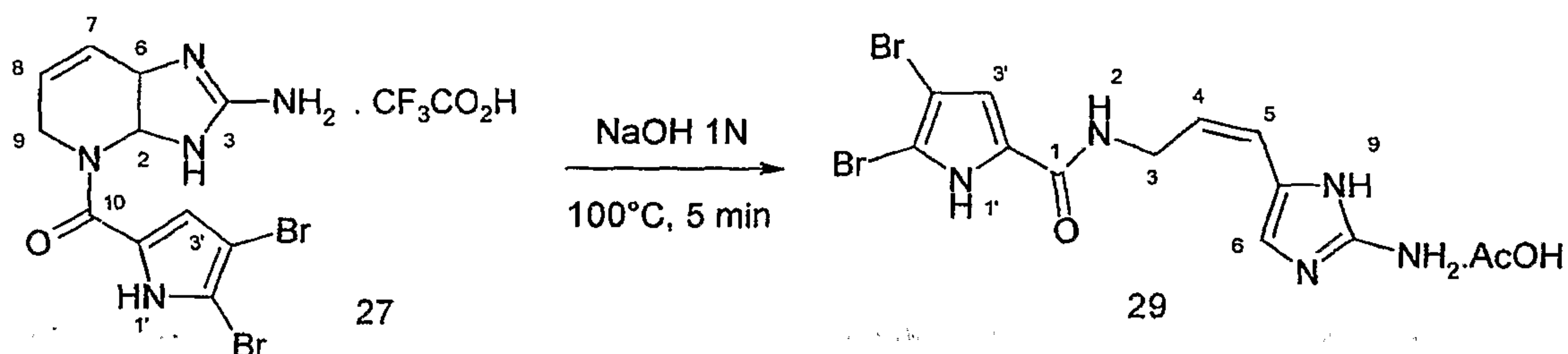


20

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) : 6,90 (m, 1H, 5'H) ; 6,76 (dd, 1H $J = 1,4$, 3,7 Hz, 1H, H3') ; 6,65 (s, 1H, H6) ; 6,21 (dd, $J = 11,7$ Hz, 1H, H5) ; 6,15 (m, 1H, H4') ; 5,56 (dt, $J = 6,8$, 11,7 Hz, 1H, H4) ; 4,14 (dd, $J = 1,7$ et

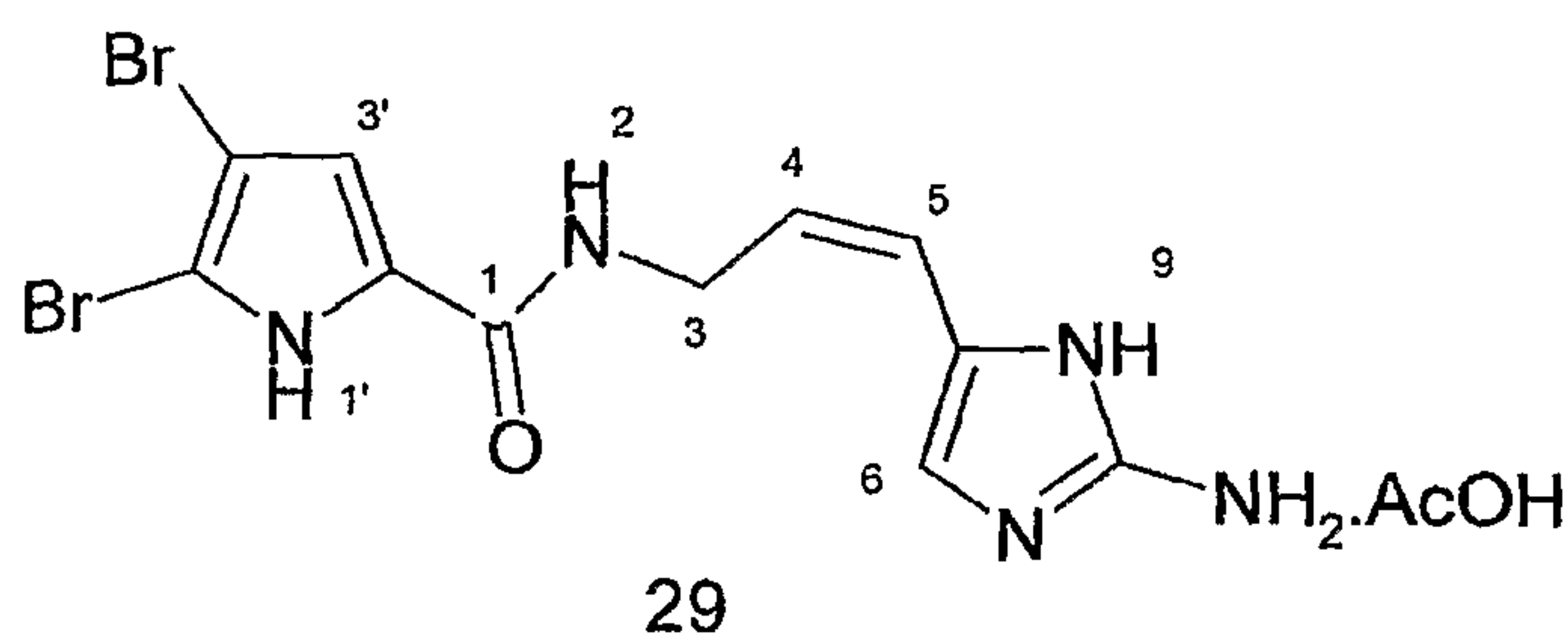
6,8 Hz, 2H, H3) ; **RMN** ^{13}C (75,5 MHz) : 163,8 (C8) ; 151,3 (C1) ; 129,9 (C6) ; 126,8 (C2') ; 125,0 (C5') ; 122,9 (C4) ; 121,3 (C5) ; 118,6 (C7) ; 111,8 (C3') ; 110,2 (C4') ; 39,3 (C3).

5



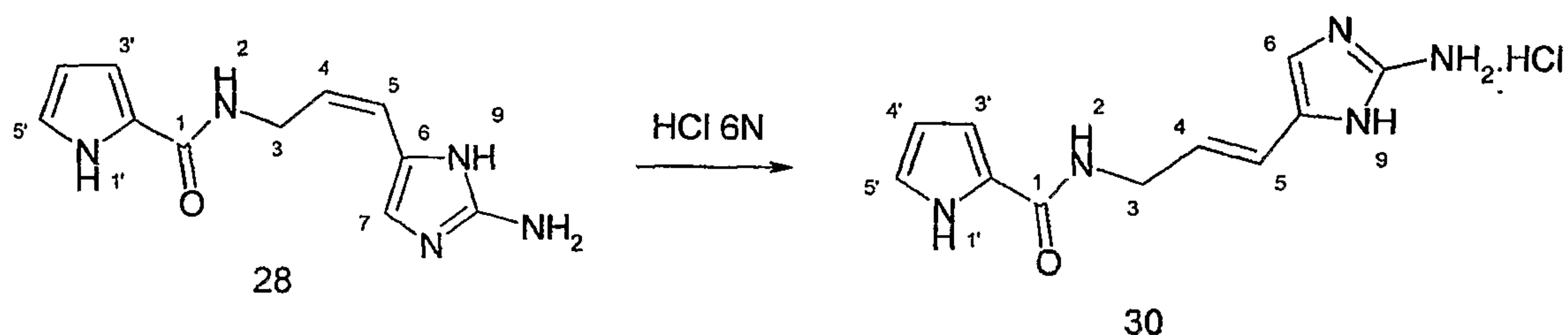
Exemple 21 : synthèse de la *cis*-oroidine 29

Le bicyclic **27** (16 mg, 0,03 mmole, 1 équiv.) est placé en suspension dans une solution de soude 1N (1 mL) et chauffé à 100°C pendant 10 min. Après retour à température ambiante, le milieu est extrait par l'acétate d'éthyle (5x5 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite, resolubilisée dans quelques gouttes de méthanol et une goutte d'acide acétique, puis séchée. Le sel du produit **29** est obtenu avec un rendement de 85 % (13 mg).

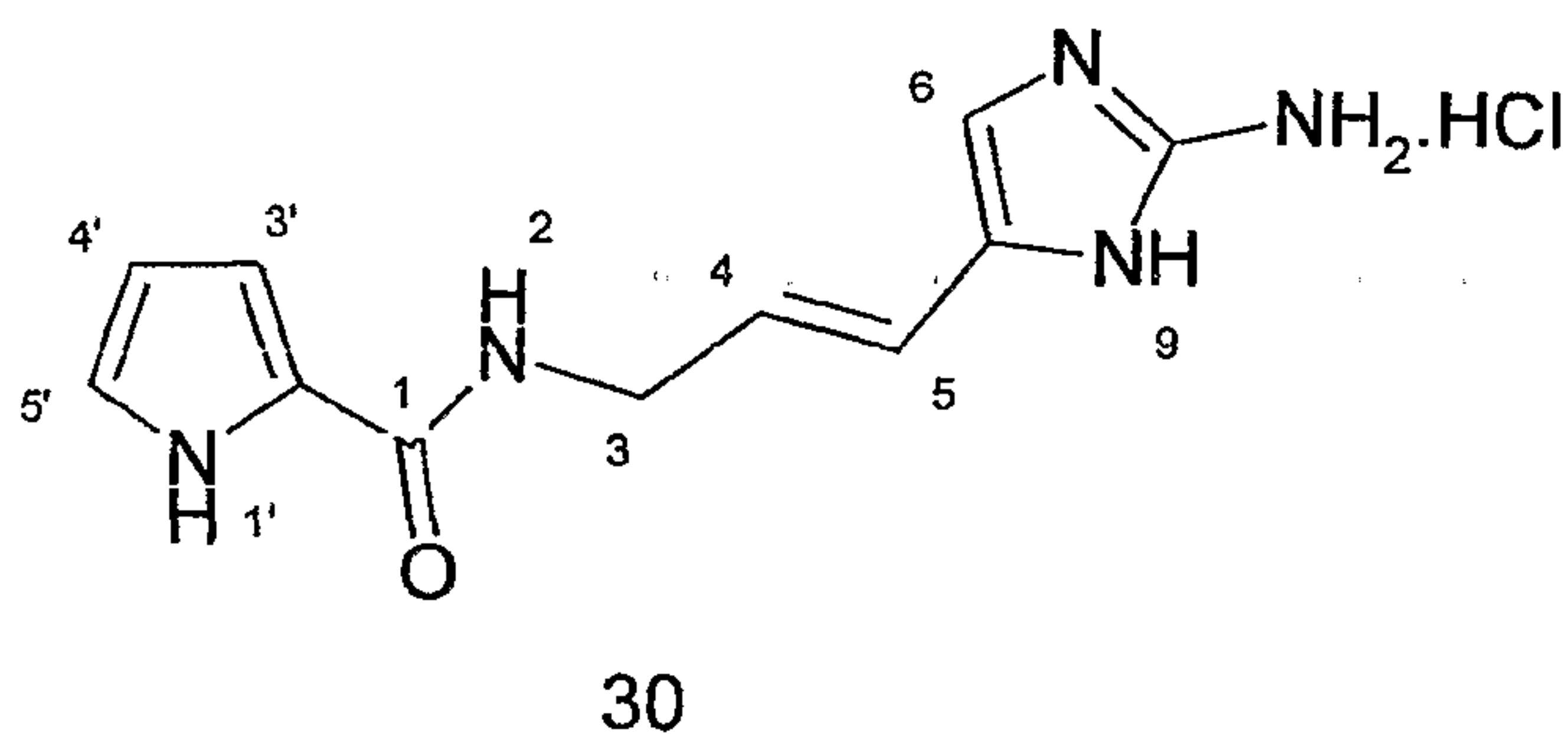


RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) : 6,82 (s, 1H, H3') ; 6,79 (s, 1H, H6) ; 6,20 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, H5) ; 5,74 (td, $J = 7,1$ et 11,5 Hz, 1H, H4) ; 4,08 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H3) ; 1,96 (s, 3H, AcOH) ; **SM(ES)** : 391,96-389,97-387,97 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ ; 310,04 ($\text{M}-\text{HBr}$)⁺ ; 232,10 ($\text{M}-2\text{HBr}$)⁺.

35

**Exemple 22 : la clathrodine 30**

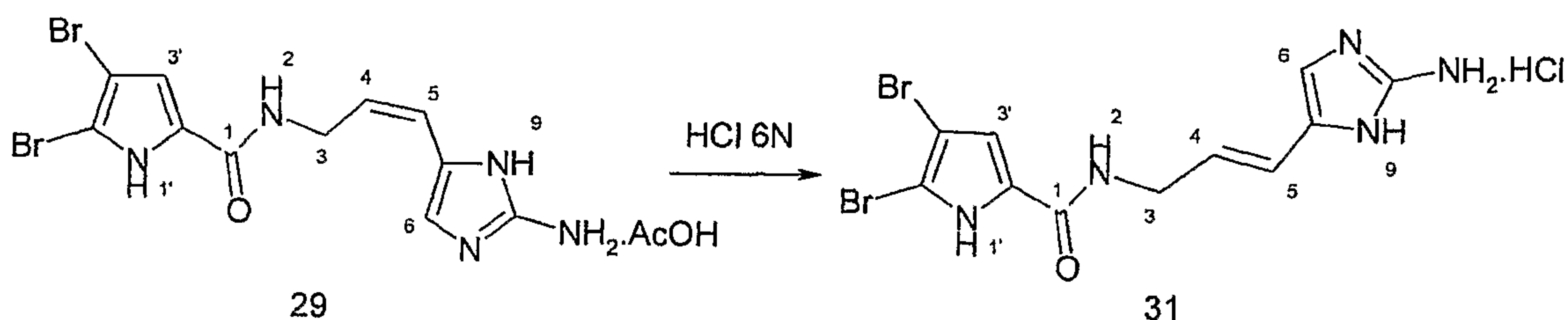
La *cis*-clathrodine.AcOH **28** (24 mg, 0,08 mmole, 1 équiv.) est solubilisée dans du méthanol (0,5 mL), puis additionnée d'une solution d'HCl 6N (0,6 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 24 h. Après retour à température ambiante et concentration à sec du mélange sous pression réduite, le résidu est traité par plaques préparatives, éluées par un mélange CH₂Cl₂ saturé en ammoniac/MeOH : 9/1. Le produit **30** est obtenu avec un rendement de 24 % (5 mg). Les caractéristiques physiques sont identiques à celles de la littérature.



15

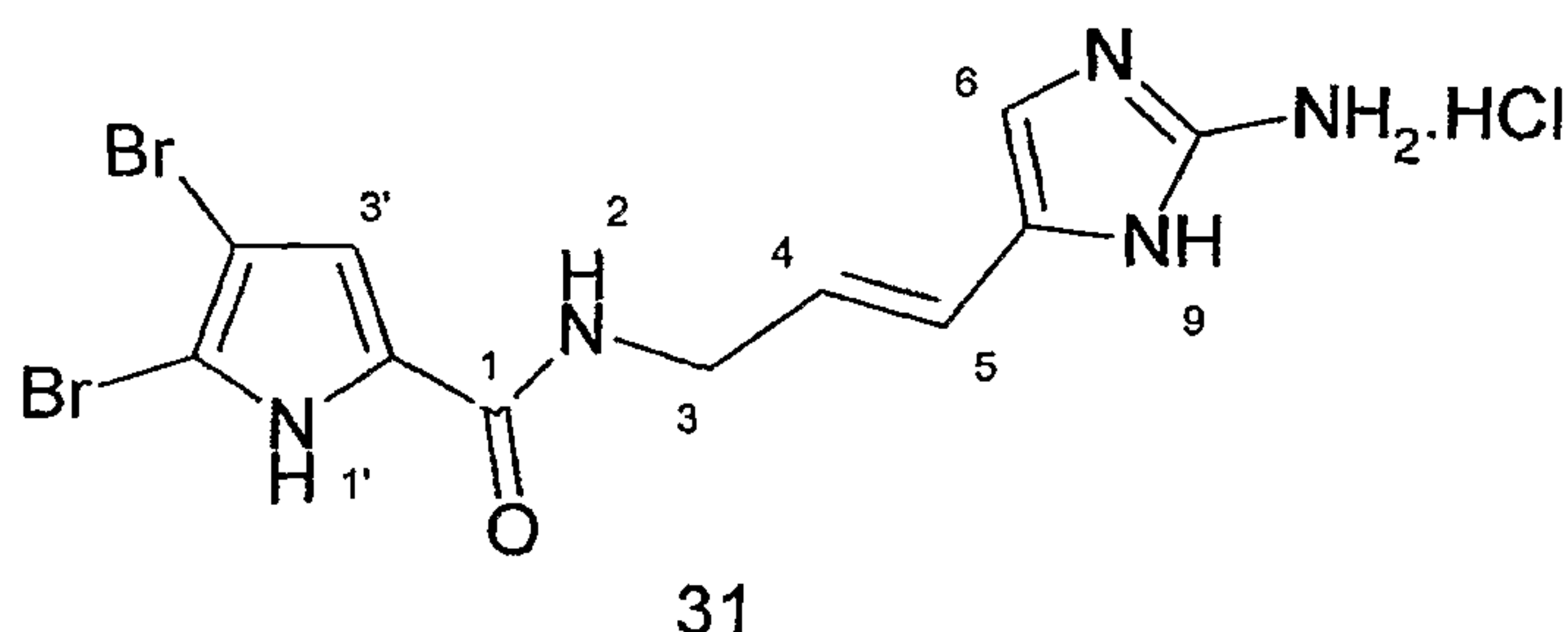
RMN ¹H (300 MHz) : 6,90 (m, 1H, H5') ; 6,79 (dd, *J* = 1,4 et 3,5 Hz, 1H, H3') ; 6,46 (s, 1H, H6) ; 6,32-6,26 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H5) ; 6,15 (dd, *J* = 2,4 et 3,4 Hz, 1H, H4') ; 5,90 (dt, *J* = 6,1 et 15,8 Hz, 1H, H4) ; 4,02 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, H3).

20



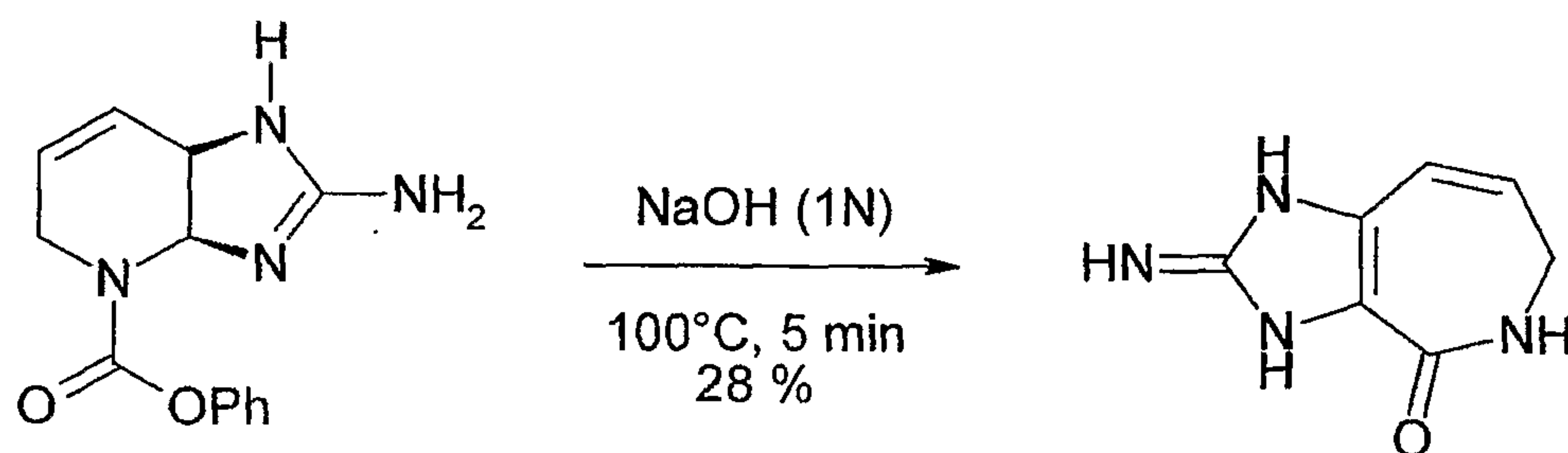
Exemple 23 : synthèse de l'oroidine 31

La *cis*-oroidine.AcOH **29** (12 mg, 0,03 mmole, 1 équiv.) est solubilisée dans du méthanol (0,4 mL), puis additionnée de 0,6 mL d'une solution d'HCl 6N, et le milieu est chauffé à 60°C pendant 24 h. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré sous pression réduite et séché à la pompe. Le résidu est purifié par plaques préparatives, éluées par un mélange CH₂Cl₂ saturé en ammoniac/MeOH : 9/1. L'oroidine **31** est obtenue avec un rendement de 44 % (5 mg). Les caractéristiques physiques sont identiques à celles de la littérature

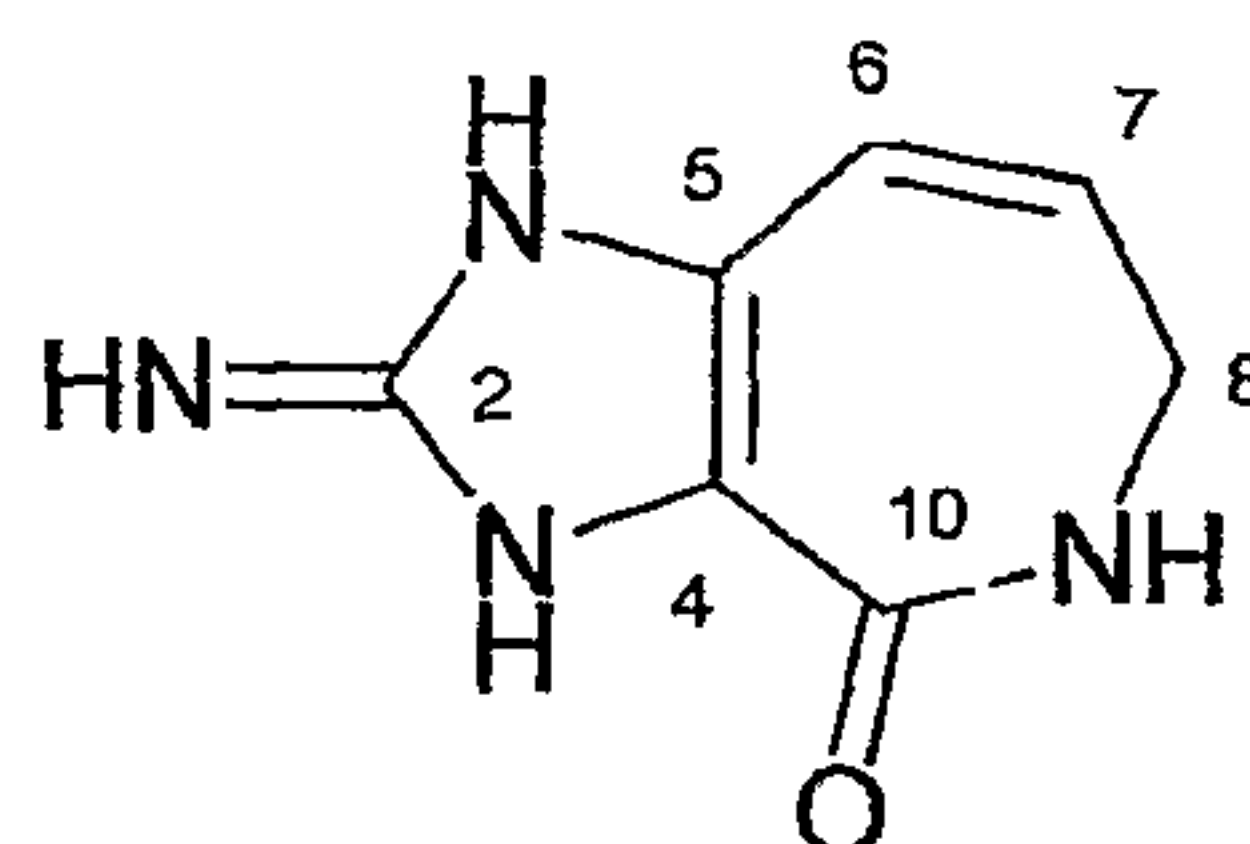


RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) : 6,82 (s, 1H, H3') ; 6,49 (s, 1H, H6) ; 6,31-6,26 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, H5) ; 5,92 (td, *J* = 6,0, 15,7 Hz, 1H, H4) ; 4,0 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, H3).

Exemple 24 : 2-imino-2,3,5,6-tétrahydro-1H-1,3,5-triaza-azulèn-4-one



A 4 ml d'une solution NaOH 1M, on ajoute le composé **10** (0,134g, 0,4 mmole) du chlorhydrate du méthylate de l'acide 2-Amino-1,3a,5,7a-tetrahydroimidazo[4,5-b]pyridine-4-carboxylique. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation pendant 5 minutes (réaction contrôlée par CCM). Après refroidissement, on ajoute de l'eau (20 mL), et le mélange est extrait au BuOH jusqu'à épuisement. Les phases organiques sont regroupées et évaporées à sec pour donner 0,467 g d'un brut qui après séparation par plaques de silice à l'aide du mélange ACUE/Acétone/HCO₂H/H₂O : 5/3/0,5/0,5) donne 40 mg de **32** (0,24 mmole), soit un rendement de 28 %.



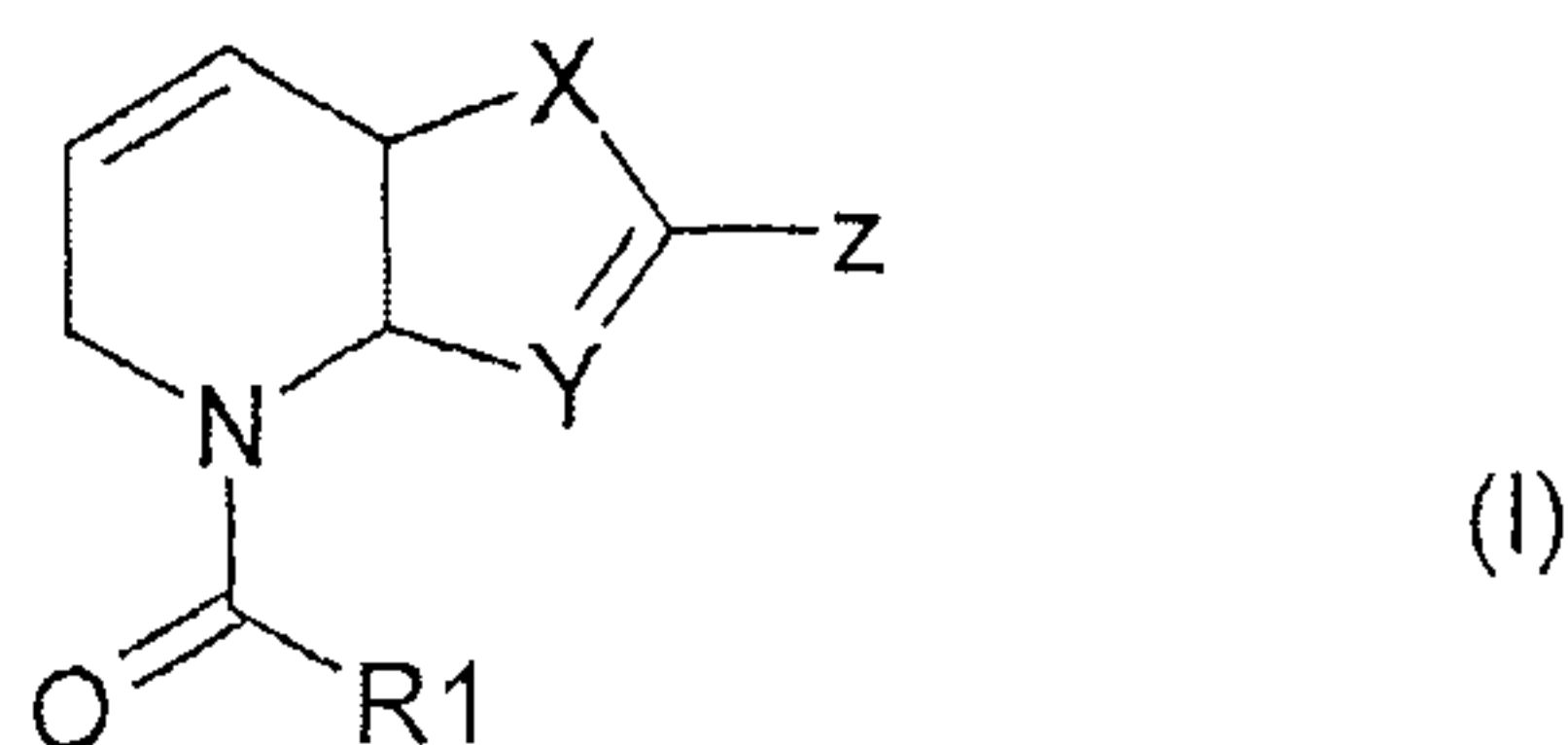
15

2-imino-2,3,5,6-tétrahydro-1H-1,3,5-triaza-azulène-4-one

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) : δ = 3,48 (d, J = 6 Hz, 2H, H-8), 5,88 (dt, J = 6 et 11 Hz, 1H, 7-H), 6,52 (d, J = 11 Hz, 1H, 6-H). RMN ¹³C (75,5 MHz, CD₃OD) : δ 38,4 (C-8), 124,6 (C-7), 126,5 (C-6), 159,7 (C-2), 162,9 (C-10). SM(ES) : m/z = 165 [M+H]⁺, 187,0526 [M+Na]⁺; HRSM(ES) : calculé pour C₇H₈N₄O : 165,0776 ; trouvé 165.0785 IR(cm⁻¹) CHCl₃ : 2928, 1669, 1630, 1545, 1079, 786.

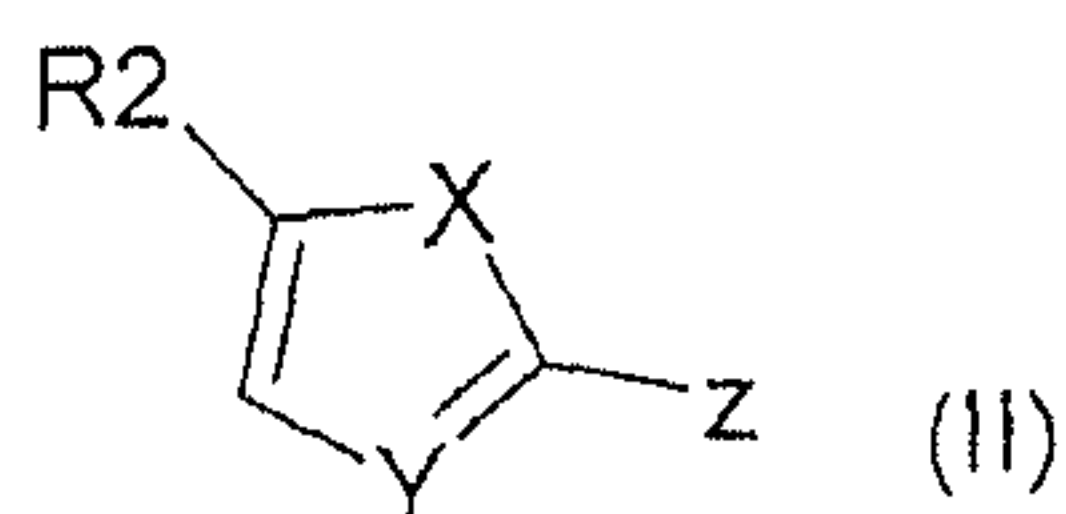
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse de composés hétérocycliques de formule (II), caractérisé en ce qu'il comprend l'ouverture
5 d'un composé de formule I :



dans laquelle,

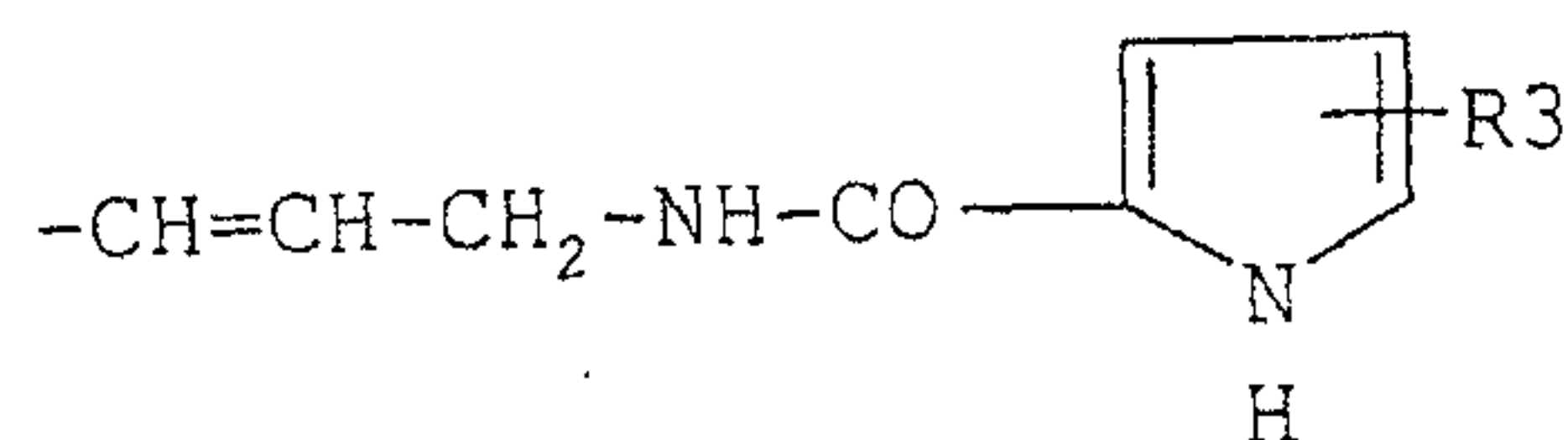
- X représente NH, O, S ou un groupe N-p, p étant un groupe protecteur,
- 10 - Y représente N, O ou S
- Z représente NH₂ ou NH-p, et
- R₁ représente un radical alkoxy en C₁-C₆, aryloxy, ou un radical pyrrolyle, ledit pyrrolyle étant éventuellement substitué, ou de leurs sels ou des isomères de ces composés,
- 15 ladite étape d'ouverture étant réalisée dans des conditions conduisant à un hétérocycle de formule II :



dans laquelle,

- X, Y et Z sont tels que définis ci-dessus, et
- 20 - R₂ représente -CH=CH-CH₂-NH-COR₁.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₂ représente



R_3 occupant une, deux ou trois positions et représentant un halogène.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'étape d'ouverture du bicycle est réalisée en milieu alcalin, ou dans un solvant organique, en chauffant au reflux.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant organique est le DMSO.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, lorsque R_1 représente un groupe pyrrolyle, le cas échéant substitué, on fait réagir le bicycle en solution dans un solvant organique, à température ambiante.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le solvant organique est le dichlorométhane avec de l'acide trifluoroacétique.

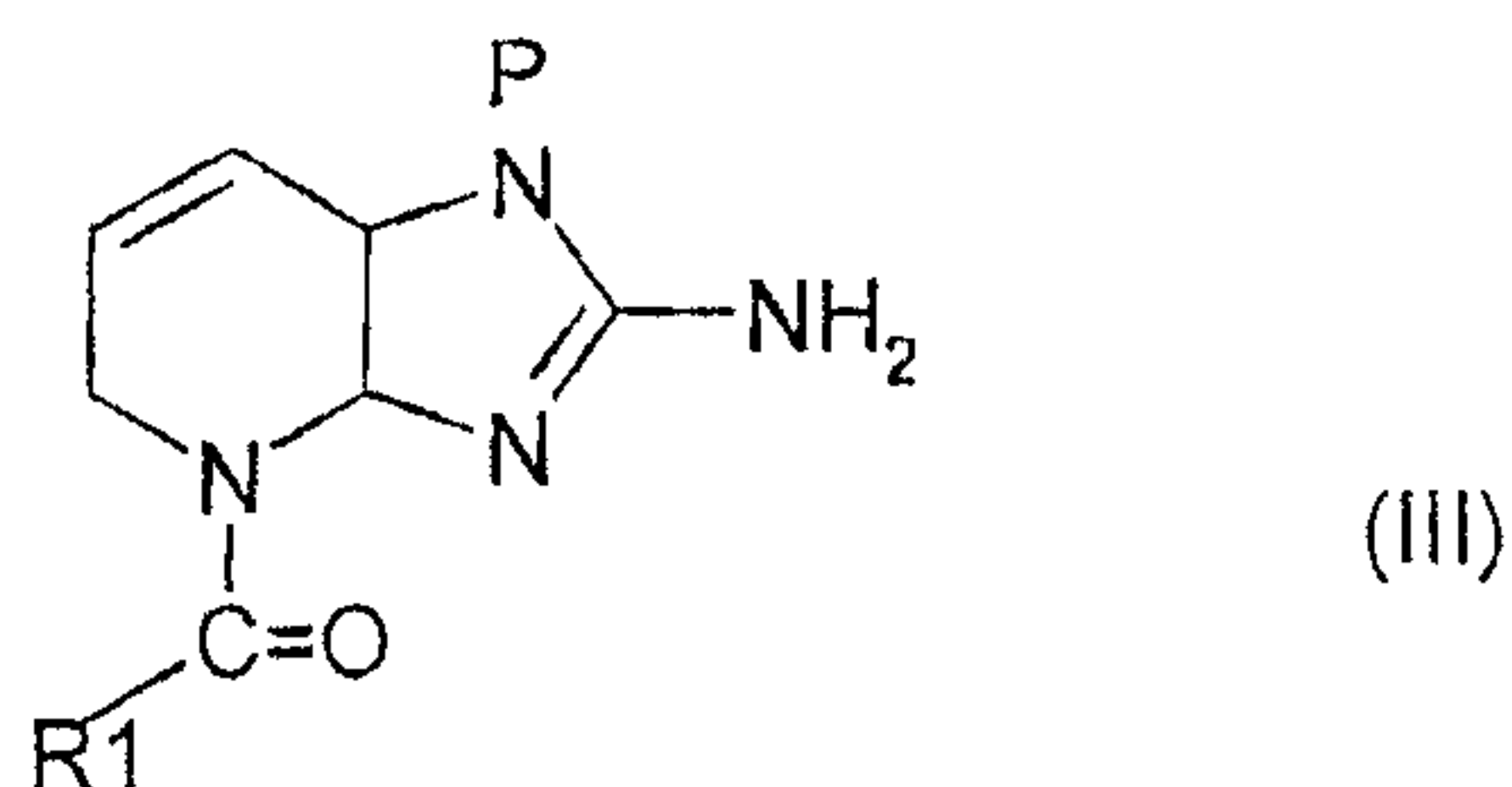
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'aryloxy est le phényloxy.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'étape d'ouverture est réalisée sur un mélange de régioisomères du composé de formule I.

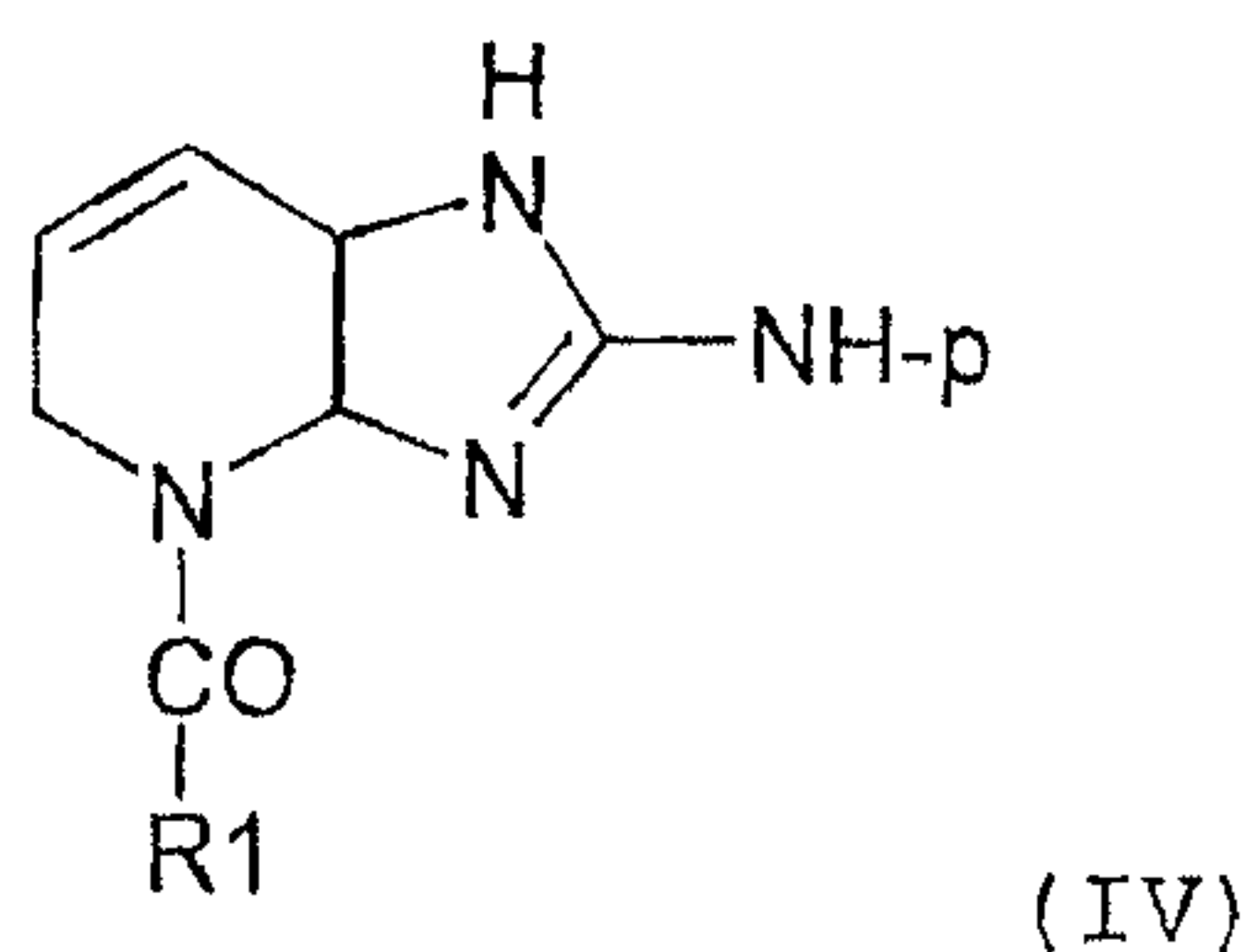
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on utilise un sel du composé de formule I.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les composés de formule I sont des hydro-imidazo-pyridines.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il s'agit d'hydro-imidazo-pyridines de formule III :

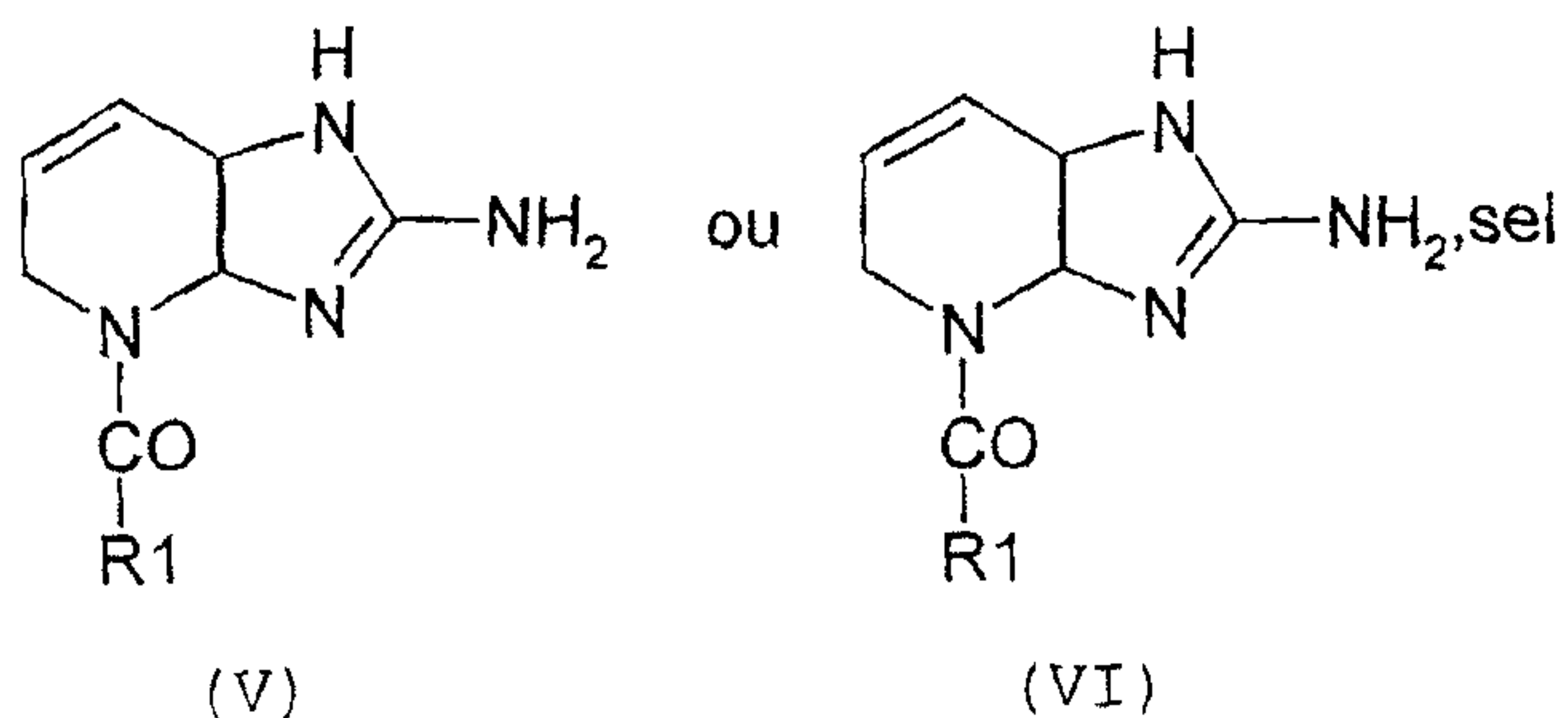


ou de formule IV :



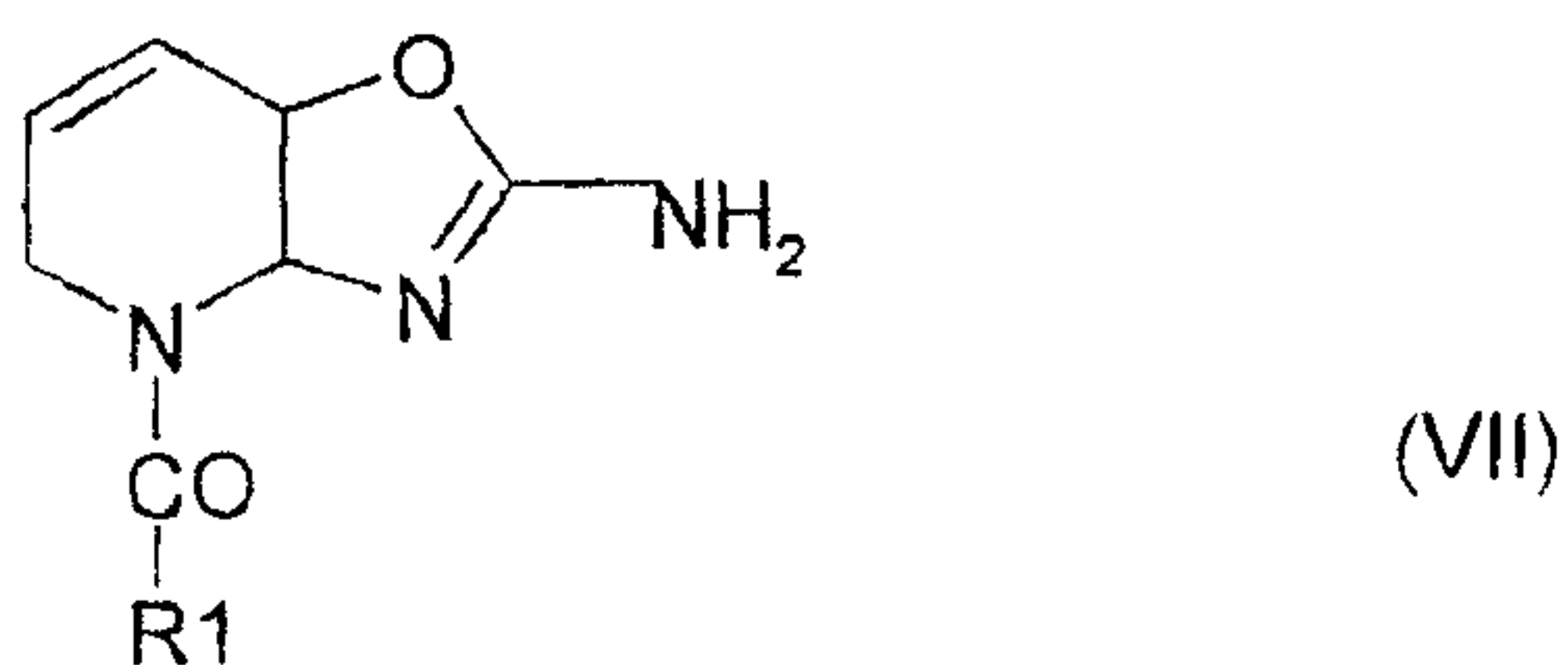
12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le groupe protecteur est Boc ou Troc.

5 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'étape d'ouverture est réalisée sur un composé de formule V ou sur un sel d'hydro-imidazo-pyridines de formule VI :



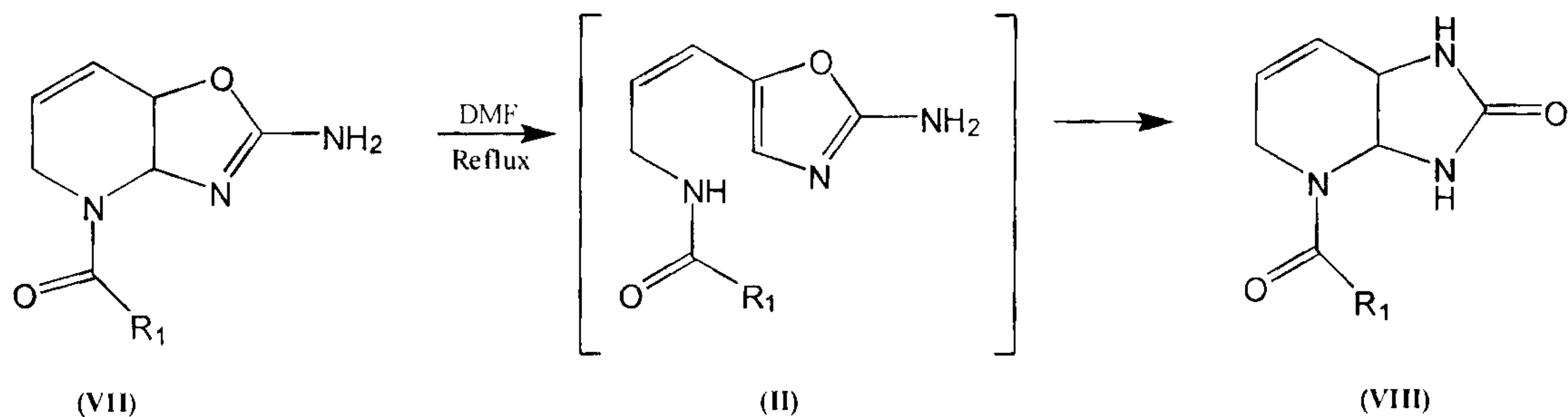
10 14. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les composés de formule I soumis à l'étape d'ouverture sont des hydro-oxazo-pyridines.

15 15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que les hydro-oxazo-pyridines répondent à la formule VII :



16. Procédé de préparation de composés de formule (VIII) comprenant une étape de mise à reflux d'une solution d'hydro-oxazo-pyridines de formule (VII) dans le DMF pour obtenir lesdits composés de formule (VIII) :

41



5

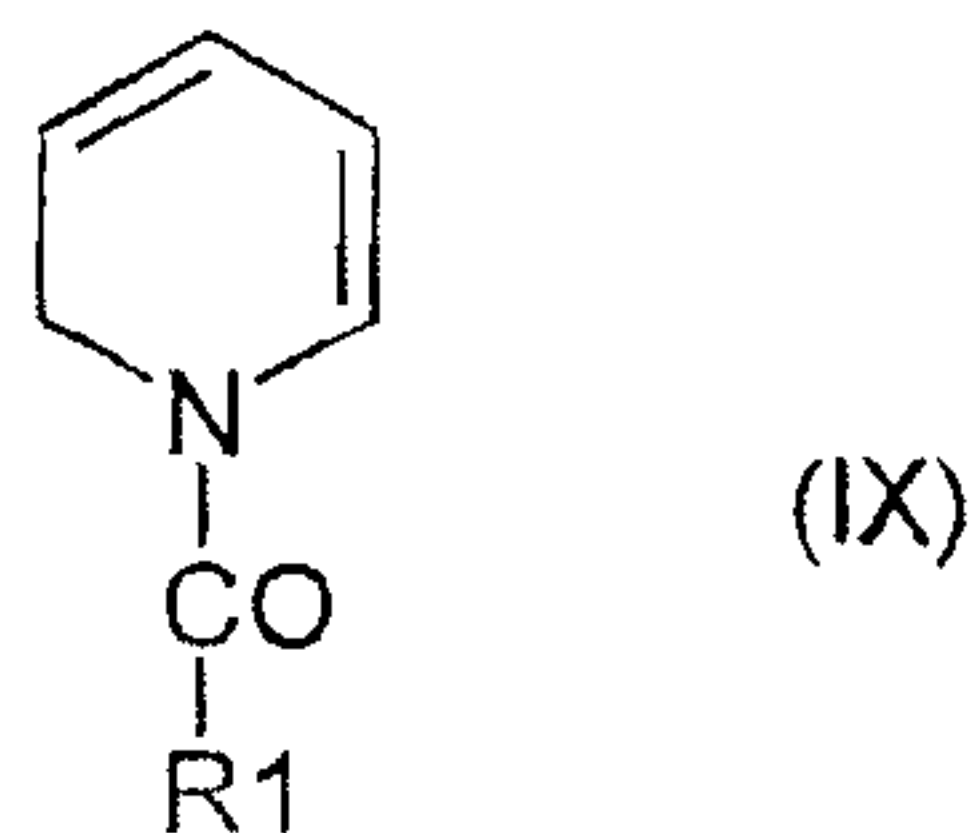
dans lequel,

R_1 représente un radical alkoxy en C_1-C_6 , aryloxy, ou un radical pyrrolyle, ledit pyrrolyle étant éventuellement substitué, ou de leurs sels ou des isomères de ces composés de
10 formule (VIII).

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les composés de formule I sont des hydro-thiazo-pyridines.

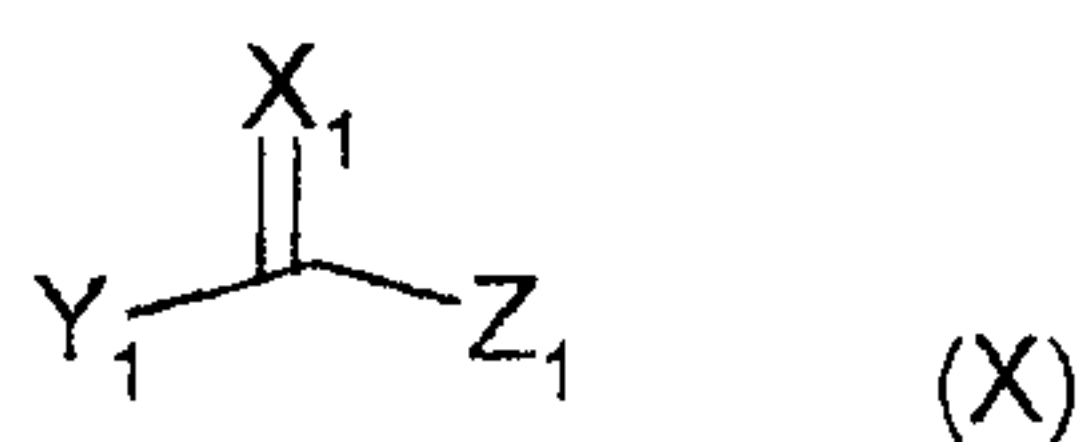
15

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les bicycles de formule (I), où X représente O, S ou NH et Y et Z représentent NH_2 , sont obtenus par réaction d'une dihydropyridine de formule IX :



20

avec un dérivé de formule X :



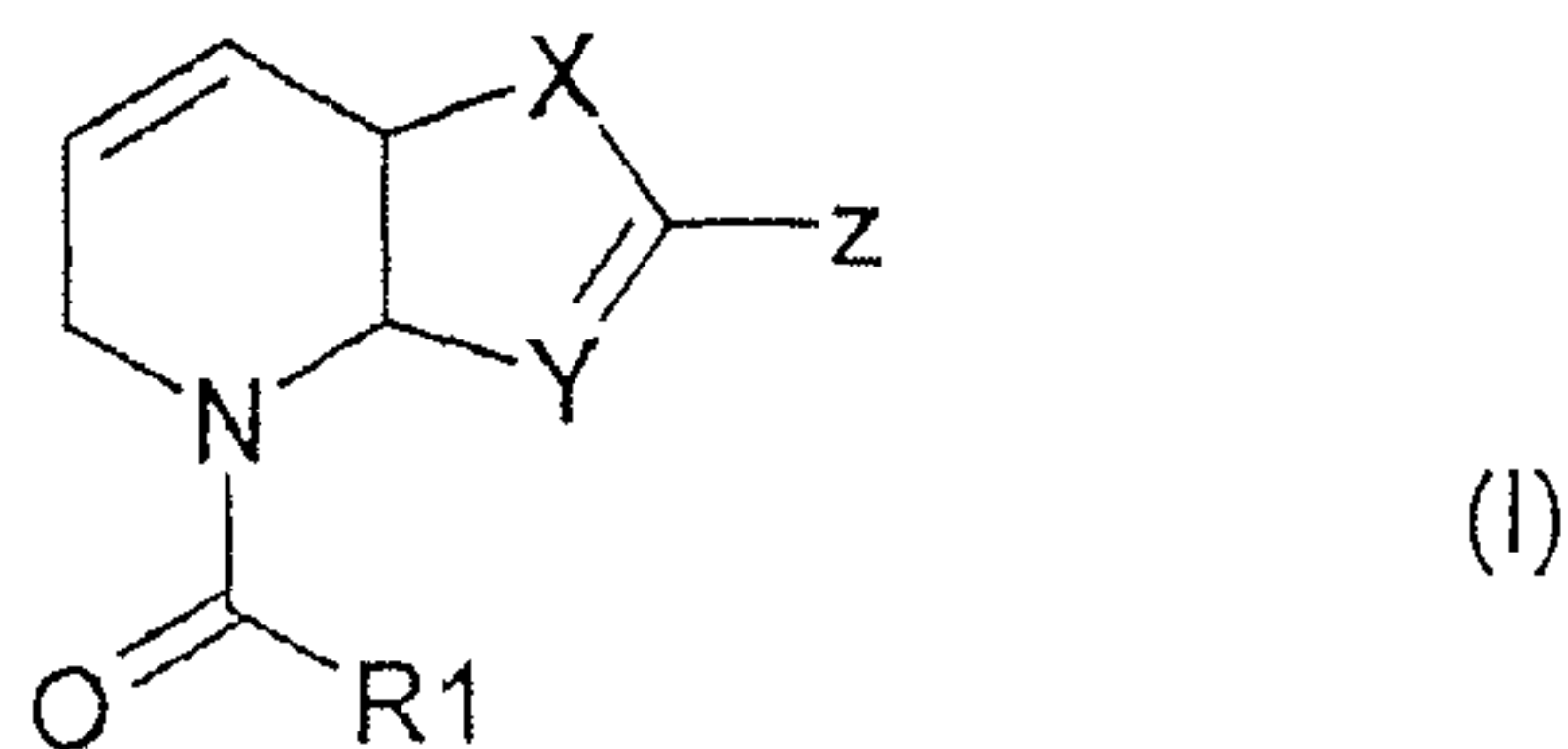
dans laquelle :

- X_1 représente O, S ou NH, et
- Y_1 et Z_1 représentent NH_2 .

19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce
5 que la réaction entre les composés de formules IX et X est
réalisée en présence de brome dans un solvant organique, à
température ambiante et sous argon.

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce
10 que le solvant organique comprend du DMF et/ou du CH_3CN .

21. Composés de formule I :

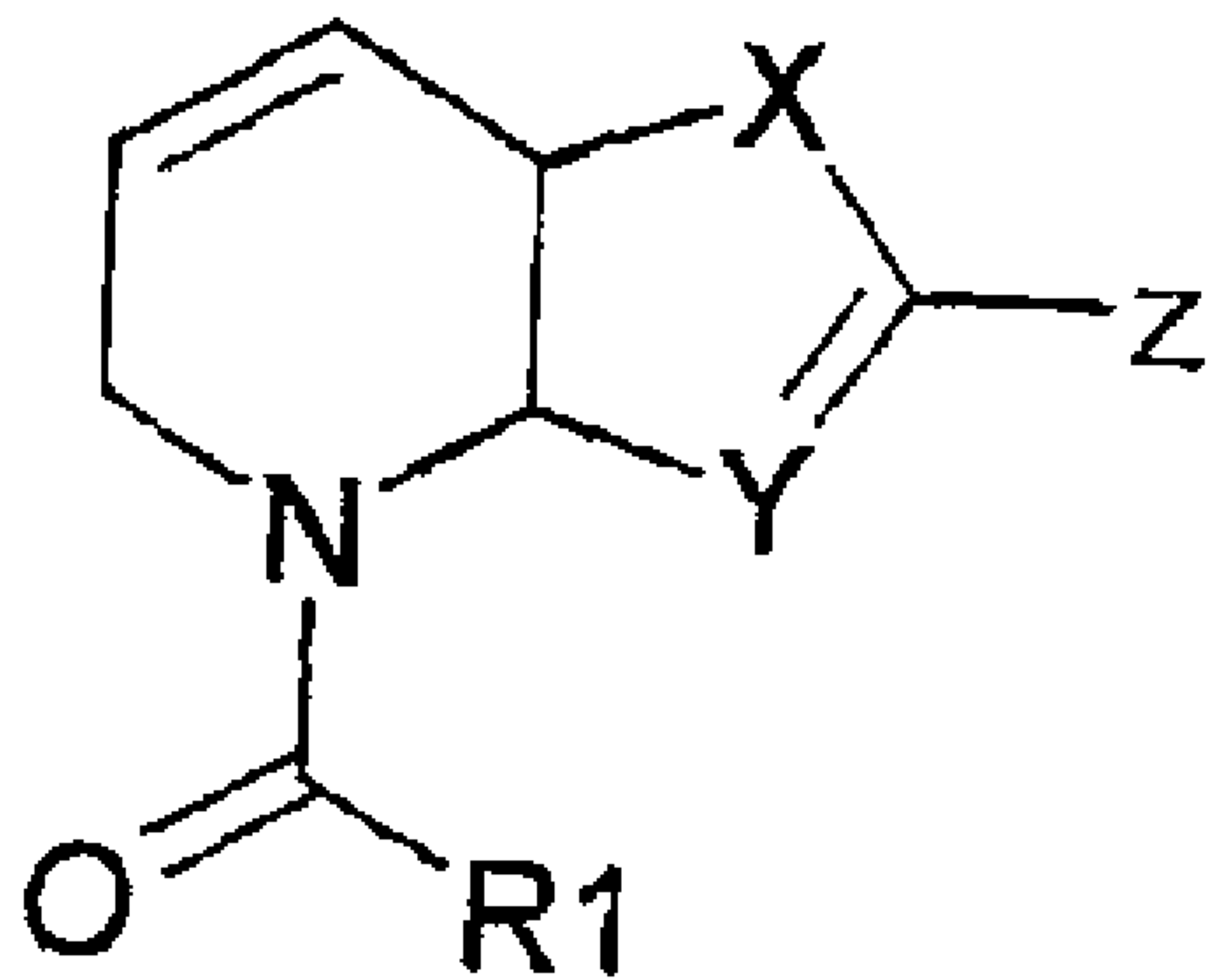


dans laquelle,

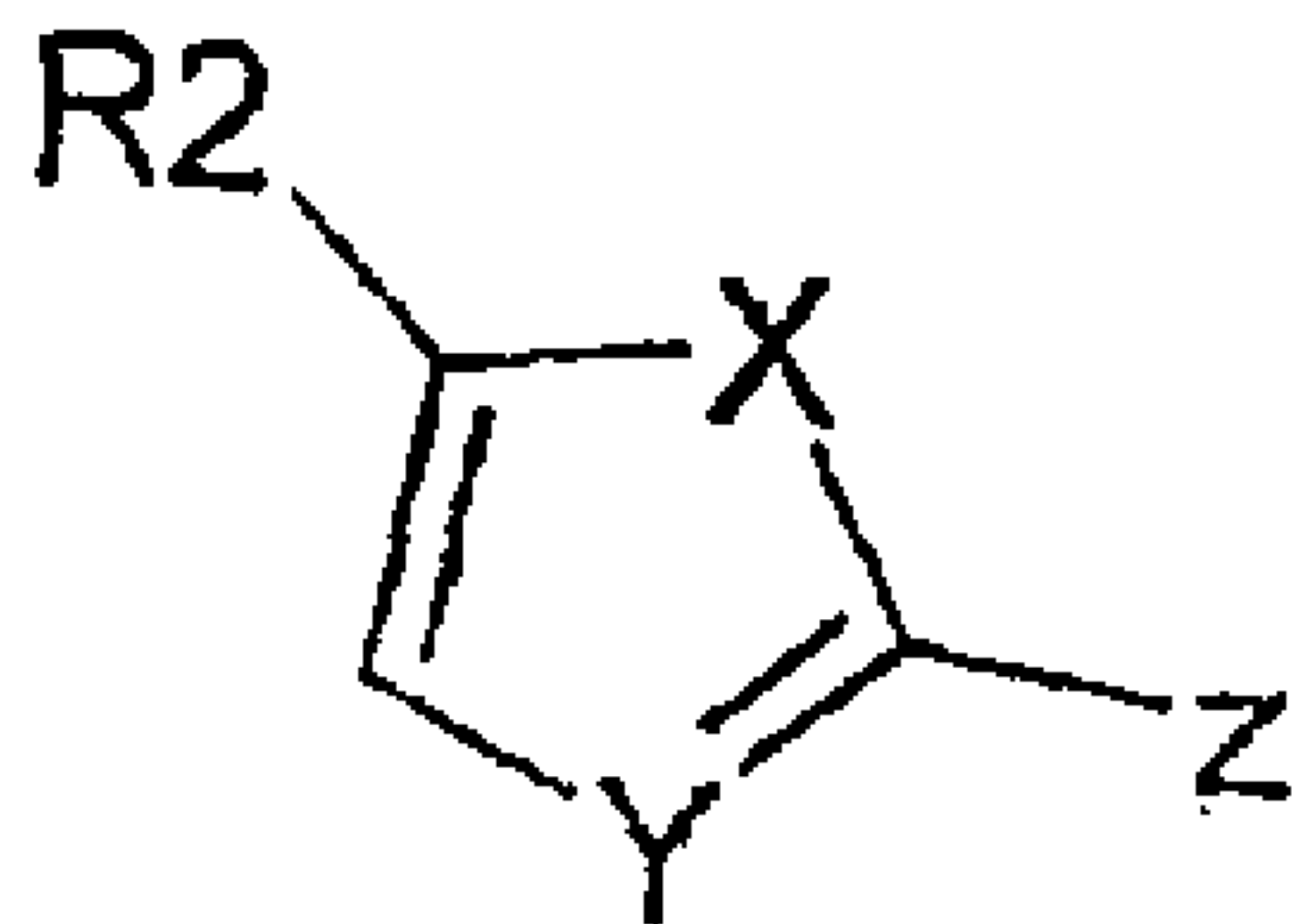
- X représente NH, O, S ou un groupe N-p, p étant un
15 groupe protecteur,
- Y représente N, O ou S
- Z représente NH_2 ou NH-p, et
- R_1 représente un radical alkoxy en C_1-C_6 , aryloxy, ou un
radical pyrrolyle, ledit pyrrolyle étant éventuellement
20 substitué, ou de leurs sels ou des isomères de ces composés.

22. Composés selon la revendication 21, caractérisé en ce
que le groupe protecteur est Boc ou Troc.

25 23. Composés selon la revendication 21 ou 22, caractérisé
en ce que l'aryloxy est le phényloxy.



(I)



(II)